

Revista Médica del IMSS

Volumen **43**
Volume

Suplemento
Suplemento

2005

Artículo:

El sistema Rh, una mirada a fondo

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Instituto Mexicano del Seguro Social

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



medigraphic.com

El sistema Rh, una mirada a fondo

Los acontecimientos en torno al grupo sanguíneo Rh son una referencia obligada en la hematología de los últimos cien años, como fiel reflejo del avance científico y tecnológico del siglo XX.

Mecanismos de herencia

Las hipótesis clásicas para explicar los mecanismos genéticos de la herencia de este sistema fueron motivo de controversias científicas muy profundas entre los investigadores.¹ En 1943, Fisher y Race propusieron la existencia de tres loci o genes separados pero estrechamente ligados en haplotipos en el mismo cromosoma y heredados en grupos de tres. El haplotipo más heredado es CDe y cde, para los sujetos con Rh positivo y negativo, respectivamente. En 1951, Wiener propuso la existencia de un solo gen complejo, con alelos que resultan en varios antígenos del Rh. En 1986, Tippet emitió la teoría sobre la existencia de dos genes estrechamente relacionados: RHD y RHCE.² En 1990, Colin y colaboradores secuenciaron los dos genes del Rh, RhD y RHCE, explicando el polimorfismo Rh positivo/Rh negativo.³ La terminología de los genes y proteínas del sistema Rh se relacionó con la teoría vigente en su tiempo sobre la herencia de este sistema. Adicionalmente, la Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea agregó la terminación numérica para los antígenos del Rh, basándose en la nomenclatura descrita por Rosenfield.⁴

La letra R se refiere a la presencia de RhD, Ro, R1, R2 y, ocasionalmente, Rz. La presencia de la letra r siempre se refiere a la ausencia de RhD. El número 1 o la marca ' se refiere a la presencia de C. El número 2 o la marca '' se refiere a la presencia de E. A los haplotipos muy poco frecuentes que

tienen C y E se les asignan las letras finales del alfabeto (Y, Z). Para los sujetos Rh positivo será: CCDEE, CCDEe, CCDee, CcDEE, CcDEe, CcDee, ccDEE, ccDEe y ccDee. Para los sujetos con Rh negativo: CCdEE, CCdEe, CCdee, CcdEE, CcdEe, Ccdee, ccdEE, ccdEe y ccdee (cuadro I).

Las reglas elementales para establecer el genotipo a partir del fenotipo son determinar inicialmente los cinco antígenos posibles (C, c, D, E, e) y establecer si el fenotipo es Rh positivo o negativo. Si es Rh negativo, se acepta que es homocigoto para dd. En ausencia de C, se anota c en cada cromosoma (c/c), si es CC se coloca C en cada cromosoma (C/C) y si tiene C y c, se coloca C en el primero cromosoma y c en el segundo (C/c). Se inscribe la D en el mismo cromosoma donde está C, por ejemplo para heterocigoto Cc: CD/cd. Se determina la presencia o ausencia de E; ante ee se coloca una e en cada cromosoma (e/e); EE se coloca una E en cada cromosoma (E/E); Ee, se anota E en el primero cromosoma y e en el segundo. Se ubica la E en el mismo cromosoma donde está D, a menos que ya exista una C, se coloca e, en el otro cromosoma. El fenotipo CDe es más común que cDE y DCE. Para describir a los genes se emplean letras mayúsculas (RHD, RHCE). Para describir a las proteínas se emplean letras minúsculas (RhD, RhCE, RhAg). No existe el antígeno d, la antítesis del D. Así, la letra d significa la ausencia de D y se emplea para definir al fenotipo Rh negativo.

Los genes RHD y RHCE son altamente homólogos (97.8 %), mientras que el gen RHAG tiene homología de 40 %. Los dos genes RH son el RHD (gen duplicado) y el RHCE (gen ancestral), que están en orientación opuesta. Ambos se ubican en 1p34-36 y separados por el gen

Palabra clave

✓ sistema Rh-Hr

Key word

✓ Rh-Hr system

SMP1, sin relación funcional con los genes RH. Los exones 4, 5 y 6 son críticos para los epítopes D1, D2, D5, D6-7 y D8. El gen RHD está flanqueado hacia ambos lados por dos segmentos de ADN de 9000 pb, llamados cajas Rhesus. Los exones 1 y 2 del gen RHCE codifican la expresión Cc. En sentido inverso la secuencia de codificación es CcEe.⁵

En los últimos 10 años se han desarrollado diversas hipótesis acerca de los mecanismos moleculares para explicar la condición de Rh negativo, las cuales han sido estratificadas en tres grupos:

- a) La delección del RHD es el mecanismo dominante en sujetos de raza blanca. Es una condición homocigota con la ausencia del gen RHD. El punto de ruptura se localiza en la región de las cajas del Rh (1463 pb).
- b) La pérdida de la expresión de la proteína a partir de la formación del pseudogen RhΨ.⁶ Este mecanismo es común en sujetos de raza negra.⁷
- c) La formación de un gen híbrido donde se involucran diversas opciones RHD-CE-D, el haplotipo (C)ces o los fenotipos VS, cm c anormal, e anormal, pero sin D. Este mecanismo es común en europeos y orientales.^{1,2}

Evolución de la familia de las proteínas del Rh

Las proteínas del Rh están confinadas a los vertebrados superiores, sin embargo, se tiene identificado un gen parecido al RhAG en nemátodos y esponjas marinas. Se ha demostrado RhAg en el ratón, macaco, chimpancé, gorila, orangután, gibón, babón, monos del nuevo mundo.

Como en los homólogos invertebrados, el RH parece provenir de una antigua duplicación del gen probablemente ocurrida hace 250 a 340 millones de años, que provocó la divergencia entre RHAG y RH para posteriormente continuar por distintas vías evolutivas. Un segundo evento de duplicación originó el gen RHCE, el cual se duplicó y generó al gen RHD. El primer evento ocurrió en un primate ancestral hace 5 a 12 millones de años. Basados en la tasa evolutiva de los genes RHAG y del Rh en diferentes especies, parece que el gen RHAG es 2.6 veces más lento que el RH, lo cual sugiere que el RHAG tiene mayor importancia funcional que las proteínas del RH.

El primer haplotipo fue cDe y los otros siete más comunes provinieron de este gen complejo en eventos genéticos simples o únicos. En los caucásicos el haplotipo cde es originado por

Cuadro I
Combinación de las diferentes propuestas para la terminología del sistema Rh

Fisher/Race	Wiener Rh-Hr	Rosenfield/ISBT*
CDe	R ₁	RH 1, 2, 5
cde	r	RH 4, 5
DcE	R ₂	RH 1, 3, 4
cDe	R ₀	RH 3, 4
dcE	r''	RH 3, 4
Cde	r'	RH 2, 5
CDE	R _z	RH 1, 2, 3
CdE	r _y	RH 2, 3

**Propuesta numérica de la Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea para los antígenos del sistema Rh (004)*

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	17	18	19	20	21	22	23
D	C	E	c	e	f	Ce	C ^w	CX	V	E ^w	G	Hr ₀	Hr	hr ^s	VS	C ^G	CE	Dw

deleción del gen RHD, mientras que el haplotipo Cde proviene de la conversión del gen RHD en los exones 1 y 2, reemplazando a los mismos exones del gen RHCE en los sitios de codificación de ce. Los restantes fenotipos son mutaciones puntuales (polimorfismo E/e) o la rara combinación de haplotipos.^{8,9}

Las proteínas del RhD y RhCE

Las proteínas del Rh se expresan exclusivamente en la superficie del eritrocito en vertebrados superiores y son un tetrámero con dos moléculas de RhAG y dos de Rh (CE o D). La proteína RhD expresa el antígeno D, mientras que la proteína RhCE expresa tanto a los antígenos C o c (que involucran la segunda asa extracelular), junto con los antígenos E y e (que involucran la cuarta asa extracelular) de la misma proteína.²

Seis sustituciones de nucleótidos que causan el cambio de cuatro aminoácidos se asocian al polimorfismo C hacia c, aunque solamente el polimorfismo Ser103Pro estrictamente correlaciona con la antigenicidad C/c. Mientras que Pro102 parece ser un elemento clave para el antígeno c. Se acepta que la sustitución única es suficiente para la expresión del polimorfismo E hacia e (Pro226Ala), aunque se han descrito variantes del antígeno e.

Existen otras proteínas accesorias al Rh no relacionadas necesariamente con su expresión, con distinta localización génica, masa molecular y número de copias por eritrocito. Se incluyen: Lw o ICAM-4 (Ag LW 19p13.3), proteína asociada a la integrina, IAP o CD47 (antígeno no conocido, 3q13), glicoforina B GPB o sialoglicoproteína (N, S, s, U. 4q28-q31), banda 3 o AE1 (Diego, 17q12-q21), glicoproteína Fy o DARC.

Los antígenos de la familia Rh aparecen en las etapas tempranas de la diferenciación eritropoyética. El anti-D se une aproximadamente a 3 % de las BFU-E, a 68 % de las CFU-E y a todos los eritrocitos maduros. Los antígenos del Rh se expresan a partir de la sexta semana de vida intrauterina. La función de las proteínas del Rh en el humano aún se desconoce, sin embargo, se sabe que tienen 20 % de homología con los transportadores de amonio (Amt) presentes en levaduras, bacterias y algunas plantas. El Rh se encuentra relacionado con otras enfermedades, la enfermedad por Rh_{null} presenta estomatocitosis, esferocitosis,

aumento de la fragilidad globular y anemia hemolítica moderada. Los pacientes con leucemia mieloide crónica, metaplasia mieloide, policitemia vera o mielofibrosis, ocasionalmente presentan doble población de eritrocitos con diferente Rh, en algunos casos asociados con aberraciones cromosómicas.

La expresión de las proteínas del sistema del Rh como marcador poblacional

Algunos sujetos descendientes de origen africano con variantes de RhD son caracterizados por diversas mutaciones sin sentido que reflejan la distancia filogenética del RHD, pues casi todos los alelos RHD detectados en euroasiáticos derivan de una de las cuatro ramas del árbol filogenético RHD donde existen cuatro ramas independientes de los alelos RHD. El racimo D categoría IVa, el racimo D débil tipo 4, el racimo D eurasiático y el racimo DAU. Los alelos de D categoría IV a, el D débil tipo 4 y el racimo DAU, están confinados a individuos de ancestros africanos y generalmente se presentan con el haplotipo Dce. El alelo del racimo eurasiático D predomina en población eurasiática y presenta los haplotipos Dce y DcE. La mayoría de los alelos aberrantes detectados en la población eurasiática pertenece al racimo eurasiático D y puede derivar del racimo estándar RHD por un solo evento molecular, por ejemplo, sustitución de nucleótidos o conversión de un gen. La mayoría de los alelos de los racimos africanos difieren de la rama estándar eurasiática RHD por más que un simple evento molecular.

Los primeros estudios sobre la frecuencia fenotípica se basaron en la evaluación de al menos dos generaciones de familias completas, todas de origen europeo. Aunque este tipo de estudios no se ha aplicado nuevamente, este análisis se ha extendido a donadores de sangre del valle de México,¹⁰ estimándose la probabilidad de cigocidad (cuadro II).

Los anticuerpos y la enfermedad

Los aloanticuerpos que reconocen a los antígenos Rh usualmente son isotipo IgG y se identifican mediante la prueba indirecta de la antiglobulina

**Héctor Alfredo
Baptista-González.
Rh, una mirada a fondo**

(Coombs), o por otros potenciadores con alto contenido de proteínas (albúmina) o baja fuerza iónica (LISS), enzimas proteolíticas (ficina) o polietilenglicol (PEG). Además, presentan efecto de dosis, es decir, reaccionan con mayor intensidad con células homocigotas que heterocigotas. Estos anticuerpos son causantes de la reacción hemolítica en los eritrocitos fetales en la enfermedad hemolítica del recién nacido. En las personas con el fenotipo Rh_{mllo} (-D-) producen un anticuerpo particular: anti-Rh29 o anti-Rh total, anti-Rh17 (anti-RhCcEe), anti-D, anti-C; o bien, una mezcla de anticuerpos. El anti-E es el segundo en frecuencia, pues aproximadamente 30 %

de la población muestra el antígeno E. El anti-e frecuentemente es un autoanticuerpo, pues 98 % de la población lo posee. El anti-C y el anti-c son menos comunes pues su frecuencia poblacional es mucho más elevada.

Los autoanticuerpos anti-Rh usualmente reaccionan a 37 °C y están presentes en cerca de 80 % de los pacientes con anemia hemolítica autoinmune. Frecuentemente tienen especificidad anti-Rh y pueden no reaccionar con eritrocitos con Rh_{mllo}. Estos autoanticuerpos reaccionan contra los eritrocitos del paciente y los transfundidos, lo cual obliga a estudiarlos y confirmar su identidad en la selección de la sangre por transfundir.

Cuadro II
Distribución comparativa de la condición de cigocidad en población mestiza mexicana

Fenotipo	Genotipo	Sajones	Negros	México	Cigocidad probable
CcDee	CDe/cde	30.83 (1)	8.8 (2)	23.25 (1)	Heterocigoto
	cDe/CDe	1.49 (2)	15 (1)	4.15 (2)	Homocigoto
	cDe/Cde	0.0181 (3)	1.8 (3)	0.097 (3)	Heterocigoto
CCDee	CDe/CDe	16.28 (1)	2.9 (1)	19.8 (1)	Homocigoto
	CDe/Cde	0.3947 (2)	0.7 (2)	0.921 (2)	Heterocigoto
CcDEE	CDe/cDE	13.4797 (1)		17.79 (1)	Homocigoto
	CDe/cdE	0.2381 (2)	0.1 (3)	0.106 (5)	Heterocigoto
	cDE/Cde	0.1633 (3)	0.4 (2)	0.414 (3)	Heterocigoto
	CDE/cde	0.0627 (4)		1.805 (2)	Heterocigoto
	CDE/cDe	0.0030 (5)	3.7 (1)	0.323 (4)	Homocigoto
	cDe/CdE	0 (6)		0 (6)	Heterocigoto
ccDEE	cDE/cde	12.76 (1)	5.7 (2)	10.43 (1)	Heterocigoto
	cDE/cDe	0.0196 (2)		1.86 (2)	Homocigoto
	cDe/cDE	0.0110 (3)	9.7 (1)		Homocigoto
	cDe/cdE	0 (4)		0.017 (3)	Heterocigoto
ccDEE	cDE/cDE	2.78 (1)	1.2 (1)	3.99 (1)	Homocigoto
	cDE/cdE	0.09 (2)	0.1 (2)	0.073 (2)	Heterocigoto
ccDee	cDe/cde	1.41 (1)	22.9 (1)	2.44 (1)	Heterocigoto
	cDe/cDe	0.034 (2)	19.4 (2)	0.218(2)	Homocigoto
CcDEE	CDE/cDE	0.0274 (1)		1.381(1)	Homocigoto
	CDE/cdE	0.0005 (2)		0.013(2)	Heterocigoto
	cDE/CdE	0(3)		0.002(3)	Heterocigoto
CCDEe	CDE/CDe	0.0662 (1)		3.77(1)	Homocigoto
	CDE/Cde	0.0008 (2)		0.036(2)	Heterocigoto
	CDe/CdE	0 (3)		0.002(0)	Heterocigoto
CCDEE	CDE/CDE	0.0001 (1)		0.119(1)	Homocigoto
	CDE/CdE	0 (2)		0 (2)	Heterocigoto

(Lugar que ocupa la probabilidad en distintas poblaciones)

La enfermedad hemolítica del recién nacido es causada por el paso transplacentario de anticuerpos IgG que se unen a los eritrocitos fetales. El anticuerpo más prevalente sigue siendo el anti-D, en cerca de la mitad de los casos de enfermedad hemolítica del recién nacido, aunque seguido muy de cerca por anti-Kell, anti-c, anti-E y anti-C, anti-Fya y anti-Dia. A pesar de la amplia difusión de la prevención de la isoinmunización, incluyendo el empleo de la gammaglobulina anti-D, la isoinmunización materna persiste por la falta de programas de protección, la indebida aplicación de los mismos, la presencia no reconocida de aborto, la mayor cantidad de eritrocitos fetales en la circulación materna hacia el final del embarazo o la exposición intrauterina de la madre a los eritrocitos de la abuela o teoría de la abuela.¹¹

Son diversas las variables que afectan la expresión clínica del anticuerpo y la severidad de la enfermedad hemolítica del recién nacido: la diferencia ABO madre-hijo, el fenotipo del Rh fetal, pues el número de copias por eritrocitos del antígeno D en el fenotipo R2 es de 14000-16000 copias, mayor que en el haplotipo R1 (9000-14600 copias). Los fetos con eritrocitos R2 presentan mayor severidad de la enfermedad hemolítica que aquellos con fenotipo R1, la subclase de IgG dominante, entre otros.

Con las técnicas moleculares modernas ahora es posible identificar, extraer y estudiar el ADN fetal presente en la circulación materna, ya sea de células fetales o ADN fetal libre en el plasma materno,^{12,13} e identificar la condición de RhD fetal.¹⁴ Esto es deseable en la mujer sensibilizada con pareja heterocigota al gen RHD, para prevenir mayor daño fetal por la enfermedad hemolítica. En este sentido, el feto Rh negativo no requerirá posteriores evaluaciones, mientras que el feto RhD positivo puede ser evaluado con mayor certeza a lo largo de la gestación para conocer su condición mediante otros procedimientos diagnósticos.

La prevención

En el reporte de las revisiones sistemáticas y de los niveles de efectividad en las intervenciones clínicas se tiende a presentar las siguientes recomendaciones en la prevención de la isoinmunización al RhD:¹⁵

- a) Identificación del grupo sanguíneo y rastreo de anticuerpos irregulares en la consulta prenatal o en el posparto inmediato si se tiene un neonato RhD positivo, Du o RhD débil (A, I). En este reglón se incluye a las mujeres en situación de aborto.
- b) Rastreo de anticuerpos (Coombs indirecto) entre las semanas 24 a 28 de gestación (B, II-2).
- c) Rastreo luego de un aborto inducido (B, III), y amniocentesis (B, II-2) ante la probabilidad de hemorragia fetomaterna.

Aunque hay ventaja inicial (B), no son concluyentes los estudios donde se sugiere...

- d) Práctica uniforme en el empleo prenatal de la gammaglobulina anti-D prenatal.

Existe pobre evidencia en cuanto a...

- e) Inclusión o exclusión del rastreo de anticuerpos con la aspiración de vellosidades coriales o para otras complicaciones obstétricas, procedimientos o procedimientos pronósticos (C, III).

Aunque el beneficio económico en términos de administración del financiamiento es evidente, las evidencias son observacionales para recomendar que...

- f) Las pacientes Rh negativo se atiendan en centros especializados con pago de programas específicos (B, IV).

**Héctor Alfredo
Baptista-González.
Rh, una mirada a fondo**

Referencias

1. Scout ML. The complexities of the Rh system. *Vox Sanguinis* 2004;(Suppl 1);S58-S62.
2. Wagner FF, Flegel WA. Review: the molecular basis of the Rh blood group phenotypes. *Immunohematol* 2004;20(1):23-36.
3. Mouro I, Colin Y, Cherif-Zahar B, Cartron JP, Le Van Kim C. Molecular genetic basis of the human Rhesus blood group system. *Nat Genet* 1993;5:62-65.
4. Daniels GL, Fletcher A, Garraty G, Henry S, Jorgensen J, et al. Blood group terminology 2004; from the International Society of Blood Transfusion Committee on Terminology for Red Cell Surface Antigens. *Vox Sang* 2004;87:304-316.
5. Daniels G. Molecular blood grouping. *Vox Sang* 2004;87(Suppl 1);S63-S66.

6. Singleton BK, Green CA, Avent ND, Martin PG, Smart E, Daka A, Narter-Olaga EG, Hawthorne LM, Daniels G. The presence of an RHD pseudogene containing a 37 base pair duplication and a nonsense mutation in Africans with the Rh D-negative blood group phenotype. *Blood* 2000;95:12-18.
7. Rodrigues A, Rios M, Pellegrino J Jr, Costa FF, Castilho L. Presence of the RHD pseudogene and the hybrid RHD-CE-D(s) gene in Brazilians with the D-negative phenotype. *Braz J Med Biol Res* 2002;35(7):767-773.
8. Van der Schoot CE. Molecular diagnostic in immunohematology. *Vox Sang* 2004;87(Suppl 2):S189-S192.
9. Saavedra TM, Rosenfeld MF, Baptista GHA. Identificación molecular del gen RhD mediante PCR. *Perinatol Reprod Hum* 1998;12:82-89.
10. Grunbaum BW, Crim M, Selvin S, Myhere BA, Pace N. Distribution of gene frequencies and discrimination probabilities for 22 human blood genetic system in four racial groups. *J Forens Sci* 1980;25:428-444.
11. Baptista GHA, Rosenfeld MF, Leiss MMT. Prevención de la isoimmunización al RhD, con gamma globulina anti-D. *Salud Publica Mex* 2001;43:52-58.
12. Rouillac-Le Sciellour C, Puillandre P, Gillot R, Baulard C, Metral S, Le Van Kim C, et al. Large-scale pre-diagnosis study of fetal RHD genotyping by PCR on plasma DNA from RhD-negative pregnant women. *Mol Diagn* 2004;8:23-31.
13. Hromadnikova I, Vechetova L, Vesela K, Benesova B, Doucha J, Vlk R. Non-invasive fetal RHD and RHCE genotyping using real-time PCR testing of maternal plasma in RhD-negative pregnancies. *J Histochem Cytochem* 2005;53:301-305.
14. Baptista-GHA, Rosenfeld MF, Leiss MT. Aislamiento e identificación de células fetales presentes en la circulación materna. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2001;58:362-369.
15. Chilcott J, Lloyd Jones M, Wight J, Forman K, Wray J, Beverley C, Tappenden P. A review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of routine anti-D prophylaxis for pregnant women who are rhesus-negative. *Health Technol Assess* 2003;7(4):iii-62. 

