

Isoinmunización con anti-E en binomio O-Rh positivo. Presentación de un caso inusual

Isommunization with anti-E in positive O-Rh binomial. Presentation of an unusual case

Armando Quero-Hernández¹
Alejandro Quero-Estrada²
Ulises Reyes-Gómez³
Katy Lizeth Reyes-Hernández⁴

Andrea L. Hernández-Noyola⁵
Ulises Santiago-Valdivieso⁶
José Ricardo Avendaño-López⁶

RESUMEN

La enfermedad hemolítica por incompatibilidad feto-materna al fenotipo Rh, es el resultado de la sensibilidad materna a un antígeno extraño transfundido por el feto. El presente trabajo describe la incompatibilidad del fenotipo RH feto-materna de un recién nacido masculino, hijo de madre de 28 años, ambos O RH +. El padecimiento actual inició a las 24 horas de vida extrauterina con ictericia, con Hb 16.5 gr/dl y reticulocitos 11%. Coombs directo positivo. Coombs indirecto a la madre positivo. Se identifica el anti-E en suero de la madre y es el mismo anti-E en la superficie del eritrocito del neonato. El fenotipo del Rh del neonato (CECe) y la madre (CeCe) fueron incompatibles. Fue tratado con gamaglobulina intravenosa y transfusión de eritrocitos compatibles con fenotipo Rh materno. Se sabe que el sistema Rh es el más complejo de los grupos sanguíneos, los más importantes son los antígenos C, c, D, E, y e. Nuestro caso aquí descrito presentó las características clínicas de enfermedad hemolítica en las primeras 24 horas de nacido, el diagnóstico se pudo establecer al realizar el inmunofenotipo del Rh al neonato (CECe) y a su madre (CeCe) y se pudo identificar la diferencia inmunogenica que dio origen a la incompatibilidad feto-materna. Para establecer un campo de acción eficiente, es importante identificar el Inmunofenotipo del Rh en nuestra población como prevención primaria en la mujer embarazada y en aquellas mujeres en etapa reproductiva que serán transfundidas.

Palabras clave: tipificación de grupo sanguíneo Rh, incompatibilidad feto-materna.

Fecha de recepción: 20 febrero 2021

Fecha de aceptación: 10 de agosto 2021

1 Hemato-Oncólogo Pediatra, adscrito a la División de Pediatría del Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso" (SSO), Oaxaca.

2 Médico Pasante. Facultad de Medicina y Cirugía de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca

3 Pediatra. Unidad de Investigación en Pediatría Instituto Pedagógico San Rafael, San Luis Potosí

4 Residente de Neonatología del Instituto Nacional de Perinatología (INPer), México.

5 Residente de Pediatría Médica. División de Pediatría del Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso" SSO, Oaxaca

6 Químicos adscritos al Servicio de Transfusión del Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso" SSO, Oaxaca

Responsable de correspondencia: Dr. Armando Quero Hernández. Dirección: 5 de Febrero, Núm. 11, Col. Centro. San Pablo Villa de Mitla, Oaxaca, Oax., CP 70430. Cel. 9515473545. Correo electrónico: hgquero95@yahoo.com.mx y/o reyes_gu@yahoo.com

ABSTRACT

Hemolytic disease due to maternal-fetal incompatibility to the Rh phenotype is the result of maternal sensitivity to a foreign antigen transfused by the fetus. The present work describes the incompatibility of the maternal-fetal RH phenotype. The clinical case of a male new born presented, 28-year-old mother's son, both ORH +. The current condition began with 24 hours of extra-uterine life with jaundice, with Hb 16.5 gr/dl and reticulocytes 11%. Positive direct Coombs. Indirect Coombs to positive mother. Anti-E is identified in the mother's serum and the same Anti-E on the surface of the neonates erythrocyte. The Rh phenotype of the neonate (CECe) and the mother (CeCe) were incompatible. He was treated with intravenous gamma globulin and red blood transfusion compatible with the maternal Rh phenotype. The Rh system is the most complex of the blood groups, the most important being C, c, D, E and e antigens. Our case described here, presented the clinical characteristics of hemolytic disease in the first 24 hours after birth, the diagnosis could be established by performing the Rh immunophenotyping, on the newborn (CECe) and its mother (CeCe) and the immunogenic difference that gave rise to the maternal-fetal incompatibility. It is important of identify the Rh immunophenotype in our population as primary prevention in pregnant women and in those women in the reproductive stage who will be transfused.

Keywords: Rh-Blood group typing, maternal-fetal incompatibility.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hemolítica por incompatibilidad feto-materna al Rh es el resultado de la sensibilidad materna a un antígeno extraño transfundido por el feto. Representó en los países desarrollados la principal enfermedad hemolítica severa en el feto y neonato. En 1940, cuando se describió la enfermedad hemolítica por Rh, el 1% de los nacidos vivos presentó anemia hemolítica y 40% falleció.¹ Las madres, cuyos eritrocitos son Rh (D)-y tienen paso de sangre feto-materna o reciben transfusión sanguínea con eritrocitos Rh+, se sensibilizan y generan anticuerpos habitualmente IgG subtipos IgG1 o IgG3; ante un segundo estímulo desencadenarán hemólisis severa y puede manifestarse in útero y observar anemia progresiva, anasarca, hidropesía fetal. Los que nacen vivos pueden cursar con anemia e ictericia severa y potencialmente presentar encefalopatía bilirrubínica y fallecimiento. El tratamiento prenatal requiere la aplicación de inmunoprofilaxis con anti-Rh, esta terapia representa uno de los mejores éxitos de la terapia de inmunosupresión mediada por anticuerpos.²⁻⁶

Actualmente, en los países desarrollados se considera una enfermedad raramente diagnosticada, dado que en ellos la profilaxis anti-Rh es de amplio uso. Se considera un criterio de un buen sistema de salud el observar

una frecuencia menor de 0.3% de casos por enfermedad hemolítica al Rh, situación diferente es registrada en los países en desarrollo.⁶ El sistema del Rh es el segundo grupo sanguíneo de mayor importancia. Se han identificado alrededor de 50 antígenos en su constitución y, a partir de su fenotipificación y genotipificación, han podido identificar aquellos anticuerpos “irregulares” que siguen a la transfusión feto-materno con un hemotipo Rh positivo en el binomio madre-feto y que en la mayor parte de los casos pueden ser atribuidos a uno de los cinco antígenos más comunes que se denominan C, D, E, c y e.⁷ Es nuestro objetivo describir el caso de un neonato con sistema O y Rh positivo, al igual que los padres, quien manifestó un patrón de anemia hemolítica severa poco después del nacimiento, documentando prueba de anti-globulina directa positivo y con diferencias antigénicas en el fenotipo del Rh entre la madre y el neonato.

CASO CLÍNICO

Se trató de un recién nacido masculino de 39 semanas de gestación, de término con bajo peso para su edad gestacional 2.340 gr (menor del percentil 10), talla 48 cm, PC 32 cm, grupo O y Rh positivo. Obtenido por parto eutócico de una segunda gestación, Apgar 8/9, Silverman 2, recibió los pasos iniciales de atención al recién nacido y fue llevado a regazo materno. Es hijo de madre

de 28 años de edad, cuyo grupo sanguíneo ABO es O Rh positivo, con el antecedente desde el primer año de edad le fue diagnosticada púrpura trombocitopénica y su evolución fue con múltiples recurrencias e irregular en su manejo con base en prednisona y sin transfusión alguna. El primer embarazo concluyó sin complicación alguna. La edad del primogénito es de 6 años y con hemotipo O Rh positivo. En este segundo embarazo y durante el tercer trimestre de gestación presentó trombocitopenia (53000 plaquetas/mm³) y manifestaciones clínicas de preeclampsia. Previo al nacimiento recibió inductor de madurez fetal (betametasona) y transfusión de 10 unidades de plaquetas convencionales. En este ingreso se solicitaron anticuerpos antiplaquetas autologas, alogénicas, así como perfil de antifosfolípidos que resultaron negativos. El padecimiento actual del neonato inició a las 24 horas de vida extrauterina con ictericia en piel y mucosas, Kramer III, sin otra sintomatología. A la exploración física se observó reactivo, con reflejos primarios presentes, succión eficaz para alimentación. Temperatura 36.3 gc, Frecuencia Respiratoria (FR) 38 x min, Frecuencia

Cardíaca (FC) 136 x min, saturando 97% sin aporte de oxígeno. El abdomen blando, sin megalias. Genitales con fenotipo masculino. Extremidades íntegras, simétricas.

Citometría hemática completa con Hb 16.5 gr/dl, leucocitos 12,000/mm³, neutrófilos totales 8,720/mm³, linfocitos 3,280/mm³, plaquetas 188,000/mm³ y cuenta de reticulocitos 11%. La prueba de Coombs directo positivo, con títulos de 512. Prueba de Coombs indirecta a la madre fue positiva. Dado que madre e hijo tienen el grupo O y Rh positivo, se inició pesquisa de anticuerpos irregulares. Mediante la prueba de elusión se identifica el anti-E en el suero de la madre y es el mismo anticuerpo anti-E identificado en la superficie del eritrocito del neonato. Se realizó el fenotipo del Rh en ambos padres e hijos, a través de la aglutinación en gel se identificaron los antígenos C, c, E y e empleando anticuerpos monoclonales específicos, controlándolos con fenotipos conocidos, tanto positivos como negativos. El fenotipo materno fue CeCe y la del recién nacido CECE. El resultado del padre y el primer hijo son descritos en el cuadro 1.

Cuadro 1. Descripción del grupo sanguíneo, Rh y fenotipo del Rh a ambos padres e hijos

<i>Relación parental</i>	<i>1.º Hijo</i>	<i>2.º Hijo</i>	<i>Madre</i>	<i>Padre</i>
<i>Edad (años)</i>	6	Recién nacido	28	32
<i>Antecedentes personales patológicos</i>	Ninguno		Púrpura trombocitopénica idiopática Preeclampsia	Ninguno
<i>Manifestaciones clínicas</i>	Ninguna	Ictericia, anemia, Coombs directo positivo	Prueba indirecta de Coombs positiva Anti-E positiva	Ninguno
<i>Grupo ABO</i> <i>Rh</i>	O Rh positivo	O Rh positivo	O Rh positivo	A Rh positivo
<i>Inmunofenotipo Rh (Fisher y Race)</i>	CECe	CECe	CeCe	CEcE
<i>Wiener</i>	R1Rz	R1Rz	R1R1	R2Rz

El registro diario de la citometría hemática y de las pruebas de función hepática permitieron establecer la gravedad de la anemia entre el cuarto y quinto día de vida y se asoció también con el valor sérico más alto de bilirrubina (figura 1).

El tratamiento consistió en la administración de gamaglobulina intravenosa a 0.5 gr/K/dosis por 5 días. La transfusión de paquete globular compatible con el fenotipo Rh de la madre (O Rh+ Fenotipo CeCe) en dos

ocasiones a 10ml/k/dosis. Al octavo día de vida por la persistencia de títulos altos en la prueba de Coombs (mayor de 1:512) y disminución de la Hb (9.7gr/dl) recibió un segundo ciclo de gamaglobulina intravenosa, negatizando la prueba de Coombs directa, al igual que los títulos de anticuerpos anti-E a los 12 días de vida extrauterina. Egresó del servicio con estabilidad clínica y hematológica.

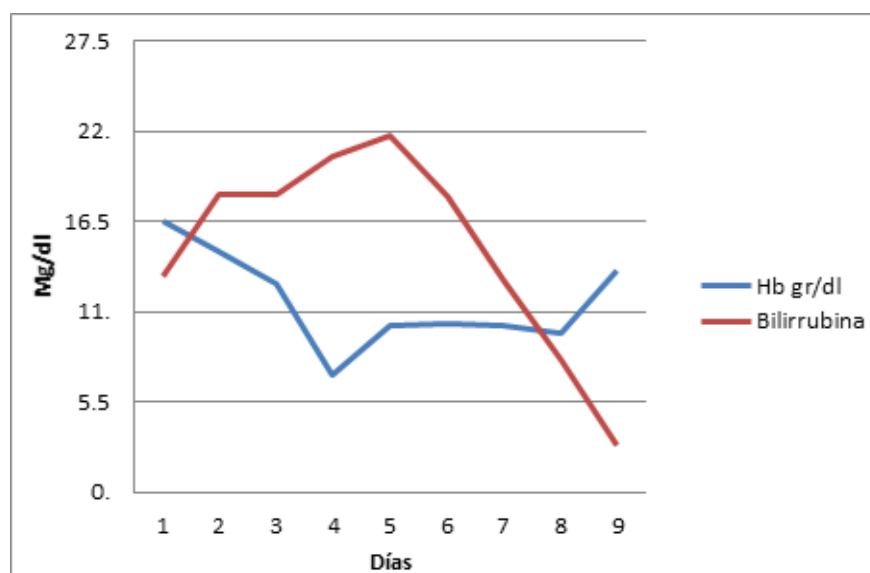


Figura 1. Curva del comportamiento de la bilirrubina y hemoglobina en los primeros 8 días de vida extrauterina

DISCUSIÓN

El descubrimiento del antígeno D ocurrió en 1939, fue el primer antígeno del sistema Rh; partir de esta fecha se han descubierto variantes cualitativas y cuantitativas de este antígeno. Desde 1953 se ha señalado, aun cuando estas variantes son de expresión débil, que tienen importancia clínica y diagnóstica. Incluso pueden expresar el antígeno D y también formar anti-D.⁸ El sistema sanguíneo Rh es el más complejo de los grupos sanguíneos, se han identificado alrededor de 50 antígenos en su estruc-

tura, y los más importantes son los antígenos C, c, D, E y e. La presencia o ausencia del antígeno D en la membrana eritrocitaria define al individuo como Rh positivo o negativo. Los antígenos de este sistema son muy inmunógenos y son importantes en la enfermedad hemolítica perinatal, algunas reacciones hemolíticas transfusionales y en hemólisis autoinmunes.⁹

Los genes que codifican a las proteínas que forman el sistema Rh están localizados en el brazo corto del cromosoma 1, región 34 y banda 11. El gen RhD ex-

presa el epítotope RhD y el gen RhCE a los epítotos C, c, E y e. Según la teoría de Fisher y Race, el sistema Rh se compone de tres genes, con dos alelos cada uno. Los productos de estos genes son los antígenos D/d, C/c, E/e. Los tres loci están ligados en cada cromosoma, formando 8 haplotipos: DCE, Dce, DCE, DcE, dce, dCe, dcE y dCE y que son transmitidos de una generación a otra. Dce es la forma ancestral, estos haplotipos surgieron a partir de mecanismos de delección, mutación y recombinación.^{8,9}

Los antígenos del sistema Rh pueden presentar una expresión variable, dando origen a fenotipos débiles, parciales o delecionados. Los eritrocitos con fenotipo D débil tienen un número de sitios antigénicos D menor que los eritrocitos RhD positivos. Estas variantes no reaccionan con algunos anticuerpos anti-D monoclonales y pueden ser calificados como Rh negativos, de ahí la importancia hoy en día de realizar en fenotipo del Rh, sobre todo para aquellos que son donadores y receptores de sangre y en la misma mujer embarazada.⁸

El receptor ocasional de sangre se estima recibe una carga de 400 antígenos diferentes al de eritrocitos y la frecuencia de aloinmunización es de 1 a 2%, sin embargo, en los receptores crónicos pueden llegar a ser de 7 a 75% de los casos. Actualmente, en los países que tienen programas adecuados de profilaxis prenatal para aloinmunización anti-D, empiezan a observar con mayor frecuencia enfermedad hemolítica feto-materna por aloinmunización otros antígenos, como por anti-K, anti-c y anti-E. La frecuencia de aloanticuerpos no anti D en el embarazo es reportada de 0.5 a 1.5% y un tercio de estos casos fue por anticuerpos anti-E y anti-C.¹⁰

El caso clínico aquí descrito presentó las características clínicas de enfermedad hemolítica en sus primeras 24 horas de recién nacido. Inicialmente con ictericia a expensas de hiperbilirrubinemia indirecta, y 2 días después presentó anemia y reticulocitosis. Dado el antecedente de que ambos padres con grupo O y Rh positivo y en el escrutinio de estudio la prueba de Coombs directa e indirecta resultaron positivas en el neonato (título de anticuerpos mayor de 1:500) y madre, respectivamente.

Se procedió en la búsqueda de anticuerpos “irregulares” y se identificó anti-E en la superficie de los eritrocitos del neonato.

El diagnóstico de incompatibilidad por anti-E se pudo establecer, al realizar el inmunofenotipo del Rh al neonato (CECe) y a su madre (CeCe), asimismo, se identificó la diferencia inmunogénica entre ambos (antígeno E), que dio origen a la sensibilización materna, generando la incompatibilidad feto-materna. Al realizar el fenotipo del Rh al hermano mayor (CECe), este resultó también diferente a la madre en el antígeno E, lo que nos induce a considerar que en su primer embarazo la madre fue sensibilizada por el antígeno E y en este segundo embarazo, cuyo producto es portador también del antígeno E, se sensibilizó y la respuesta inmunológica fue determinante para desencadenar el fenómeno hemolítico, explicando así los títulos altos de anticuerpos (1:512). Otro posible factor de riesgo fue la trombocitopenia durante el tercer trimestre del embarazo, que bien pudo generar o mantener la transfusión feto-materna.

Si bien la distribución de los grupos sanguíneos ABO y el Rh en nuestro país es: ORhD, el tipo más frecuente (59.2%), seguido de ARhD (26.08%), BRhD (8.53%), ABRhD (1.71%), ORhd (2.56%), ARhd (1.35%), BRhd (0.40%) y ABRhd (0.10%),¹¹⁻¹³ existe aún escasa información respecto a la inmunofenotipificación del sistema Rh.

La distribución de frecuencias de Inmunofenotipo del Rh en el estado de Oaxaca es reportada por Chargoy y colaboradores, los más frecuentes fueron: CcEe (33%), CCee (24%), Ccee (14%), ccEE (10.5%), ccEe (9%); en menor proporción: CCEe (5%), CcEE(3%), ccee(1%) y CCEE (0.2%).¹⁴

En el seno de la familia del caso aquí presentado, se identificaron los siguientes inmonofenotipos CCEe en ambos hijos, de baja frecuencia; CCee en la madre, los más frecuentes en nuestro medio, entre 24 y 33% de lo esperado; mientras que en el padre fue el CcEE, que ocurre en 3% de lo registrado hasta este momento en Oaxa-

ca. Ambos hijos adquirieron tal característica fenotípica por el patrón mendeliano de herencia.

En nuestro país, se estima que la cobertura anti-D en las mujeres embarazadas RhD negativas es de alrededor de 85%,¹⁵ por ende, aún es común que se reporte de 2 a 10% de casos con enfermedad hemolítica por Rh.¹⁶ Sin embargo, ya varios estudios han reportado que la frecuencia de anticuerpos anti-E oscila entre 3% y hasta 28%, la variabilidad se ha intentado explicar sobre ciertos factores de riesgo: la condición femenina, embarazo (OR 1.7%, IC 95%), el número de transfusiones recibidas (OR 16.7, IC 95%) y hemoglobinopatías (OR 2.1%, IC 95%), entre otras morbilidades.^{10,17-19}

Bonilla y colaboradores²⁰ han descrito el primer caso en nuestro país de una enfermedad hemolítica por anti-c y anti-E, en donde ambos padres también presentaron idéntico grupo O y Rh positivo, encontrando que la madre tenía ausencia de c y E, por lo que ante la exposición al c y al E generó sus respectivos anticuerpos. En Asia se tienen reportes de una mayor frecuencia de anti-E. Adiyayatu y compañeros describen dos casos de hemólisis neonatal e identifican el origen en la incompatibilidad con el fenotipo Rh entre madre e hijos.²¹

CONCLUSIÓN

Consideramos conveniente la determinación de anticuerpos “irregulares” en la mujer en etapa reproductiva, sobre todo aquellas que por diversas morbilidades hayan sido sometidas a transfusión sanguínea, ya que, por lo general, las pruebas cruzadas se realizan solamente con pruebas de compatibilidad al grupo ABO y Rh y no es de rutina aún la compatibilidad al fenotipo Rh.

De mayor importancia sería este monitoreo en mujeres embarazadas y previamente aloinmunizadas, como el presente caso que había tenido en su primer embarazo la exposición al antígeno E, como parte de su vigilancia prenatal para identificar aloanticuerpos diferentes al anti-D.

REFERENCIAS

1. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF, et al. Hyperbilirubinemia in the newborn infant \geq 35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics*. 2009; 124: 1193-8.
2. Bhutani VK, Stark AR, Lazzeroni LC, Poland R, Gourley GR, Kazmierczak S. PredischARGE screening for severe neonatal hyperbilirubinemia identifies infants who need phototherapy. *J Pediatr*. 2013; 162: 477-82.
3. Harkness UF, Spinnato JA. Prevention and management of RhD isoimmunization. *Clin Perinatol*. 2004; 31(4): 721-42.
4. Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003; 88(1): 6-10.
5. Louis D, More K, Oberoi S, Shah PS. Intravenous immunoglobulin in isoimmune haemolytic disease of newborn: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2014; 99(4): 325-31.
6. K. Buthani VK, Zipursky A, Blencowe H, Khanna R, Sgro M, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. *Ped Res*. 2013; 74(S1): 86-100.
7. Manoj A, Kahar, Rajnikant D. Patel. Phenotype frequencies of blood group systems (Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNS, P, Lewis and Lutheran) in blood donors of south Gujarat, India. *Asian J Transfus Sci*. 2014; 8(1): 51-5
8. Flegel WA. The genetics of the Rhesus blood group system. *Blood Transfus*. 2007; 5: 50-7
9. Van Der Schoot CE, Tax GH, Rijnders RJ, de Haas M, Christiaens GC. Prenatal typing of Rh and Kell

- blood group systems antigens, the adge of a watershed. *Transfus Med Rev.* 2004; 17(1): 31-44.
10. Koelewijn JM, Vrijkotte TG, de Haas M, van der Schoot CE, Bonsel GJ. Risk factors for the presence of non rhesus D red cell antibodies in pregnancy. *Br J Obstet Gynaec.* 2009; 116: 655-64.
11. Canizalez RA, Campos RA, Castro SJ, López MM, Andrade MF, Muñoz CK, et al. Blood groups distribution and gene diversity of the ABO and Rh(D) loci in the Mexican population. *Bio Med Res Intern.* 2018, article ID1925619. <https://doi.org/10.1155/2018/1925619>
12. Sánchez BA, Peñaloza IR, Castro SE, Cerda FR, Buentello ML, Sánchez UR, et al. Genetic structure of three native Mexican communities based on mtDNA haplogroups and ABO and Rh blood group systems. *Rev Invest Clin.* 2011; 63(6): 614-620.
13. Iturbe ChP, Jiménez-Hernández J, Peralta-Ortega D, Toribio-Jiménez J. Frecuencias de grupos sanguíneos ABO, Rh y grado de mestizaje en la región de la Montaña de Guerrero, México. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2013; 76(4): 217-23.
14. Chargoy VE, Azcona CMI, Ramírez AR. Prevalencia del antígeno Kell (K+) en muestras obtenidas en un banco de sangre. *Rev Hematol Mex.* 2016; 17(2): 114-22.
15. Baptista GH, Rosenfeld MF, Leiss MT. Prevención de la isoimmunización materna al RhD con gamaglobulina anti-D. *Sal Púb Mex.* 2001; 43(1): 52-8.
16. Lambertino MJ, Villegas GS. Aloimmunización Rh en mujeres gestantes, una Mirada al diagnóstico y a su aproximación terapéutica. *Ginecol Obstet Mex.* 2014; 82: 744-54.
17. González ZS, Vargas RA. Isoanticuerpos, prevalencia y factores de riesgo en dos hospitales de México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2019; 57(2): 88-96.
18. Higueta GL, Florez DJ, Álvarez GA, Patiño CJ. Prevalencia de anticuerpos irregulares en pacientes transfundidos en Medellín Colombia 2016-2018. *Archivos de Medicina.* 2019; 15(22): 1-8. doi: 10.3823/1414
19. Mejía AB, Palomino MR, Linares RV, Jiménez GM. Frecuencia de anticuerpos irregulares y factores asociados en pacientes con patología cardíaca. *Rev Mex Med Tran.* 2018; 11(1): 11-21.
20. Bonilla ZR, Sánchez HR, Rivera LR, Ambriz FR. Enfermedad hemolítica del recién nacido por anti-c y anti-E. *Rev Mex Med Tran.* 2011; 4(1): 10-13.
21. Usman SA, Mustaffa R, Ramli N, Diggi AS. Hemolytic disease of the fetus and newborn caused by anti-E. *Asian J Transfus Sci.* 2013; 7(1): 84-5. doi:10.4103/0973-6247.1067508-9465