

Autoanticuerpo positivo: ¿tiene importancia clínica?

RESUMEN

En inmunohematología, el término autoanticuerpo se aplica a cualquier anticuerpo que reacciona frente al correspondiente antígeno presente en los propios hematíes del paciente, incluso si la reacción ocurre sólo *in vitro* y tanto si causa efectos patológicos *in vivo* como si no los produce. Los autoanticuerpos pueden clasificarse en nocivos o inocuos según sean o no asociados a una destrucción de los eritrocitos. La mayor parte de los autoanticuerpos pueden clasificarse en calientes o fríos. Para los autoanticuerpos fríos la distinción entre inocuos y nocivos depende únicamente de la temperatura máxima hasta la que son activos. Los autoanticuerpos fríos nocivos pueden causar: síndrome de aglutininas frías y la hemoglobinuria paroxística a frigore. Los autoanticuerpos calientes nocivos reaccionan a temperatura de 37 °C y en 80 % de los casos se presenta anemia hemolítica autoinmune (AIHA), la cual puede ser el resultado de: Transfusión alogénica reciente, que el paciente esté recibiendo alguna droga o que haya recibido trasplante de médula ósea o de órgano, así como en el recién nacido con enfermedad hemolítica. La especificidad en su mayoría está asociada al sistema Rh, y muy raramente a otros sistemas como el Kell, Kidd y Duffy.

SUMMARY

In immunohematology, the term 'autoantibody' is used for any antibody which reacts with a corresponding antigen on the subject's own red cells if the reaction takes place only *in vitro* and whether or not any pathological effects are produced *in vivo*. The autoantibodies may be classified as harmful or harmless, according to whether or not they are associated with red cell destruction. Most red cell autoantibodies can be classified as cold or warm. The distinction between harmless and harmful cold antibodies depends solely on the maximum temperature at which they are active. Harmful cold autoantibodies are those associated with Cold Agglutinin Syndrome and Paroxysmal Cold Hemoglobinuria. The harmful warm autoantibodies reacting as well, or better, at 37 °C, are found in about 80 % of all cases of AIHA. The AIHA associated with warm autoantibodies in the following cases: when the patient has been recently transfused, the patient is receiving any drugs, the patient has received a marrow or an organ transplant and hemolytic disease of newborn. The associated antibodies in warm AIHA often show an association with Rh system and unusual specificities: Kell system, Kidd system and Duffy system.

En inmunohematología el término autoanticuerpo se aplica a cualquier anticuerpo que reacciona frente al correspondiente antígeno presente en los propios hematíes del paciente, incluso si la reacción ocurre sólo *in vitro* y si causa efectos patológicos *in vivo* como si no los produce.

Cuando la sobrevida del eritrocito se ve disminuida debido a la interacción de un anticuerpo con su correspondiente antígeno, presente en la membrana del eritrocito se dice que la hemólisis es de tipo autoinmune.

Hasta el año de 1953 los autoanticuerpos fueron considerados generalmente como no

Maestría en
 Administración.
 Jefa de Laboratorio
 Banco Central de Sangre
 Centro Médico Nacional
 "La Raza"
 Instituto Mexicano del
 Seguro Social

Comunicación con:
 Luz Del Carmen
 Mávil-Lara
 Tel.: 5724 5900
 extensión 24232
 Dirección electrónica:
 lmavil@prodigy.net.mx

Palabras clave:
 ✓ autoanticuerpo
 ✓ anemia hemolítica
 ✓ autoinmune
 ✓ autoanticuerpo frío
 ✓ autoanticuerpo caliente.

Key words:
 ✓ autoantibody
 ✓ hemolytic anaemia
 ✓ autoimmune
 ✓ cold agglutinin
 ✓ warm antibody

específicos, a todos aquellos que reaccionaban con todas las muestras de eritrocitos adultos a los que se enfrentaban, así como a los propios.^{1,2}

En 1951 Race, Sanger y Selwyn reportaron los primeros datos convincentes sugiriendo que los autoanticuerpos podían presentar especificidad.³

Actualmente la mayor parte de los autoanticuerpos pueden clasificarse en calientes o fríos, según el rango térmico en el que reaccionan. Además de considerarlos en inocuos y nocivos, según sean o no asociados a una destrucción de los eritrocitos, lo cual determina su importancia clínica.

Los factores que determinan el efecto patológico de los autoanticuerpos son:

1. Características del anticuerpo: clase y subclase de inmunoglobulina, especificidad, rango térmico al que actúa, si activa o no complemento, la afinidad del anticuerpo, así como otras características cualitativas aún no determinadas.
2. Cantidad de anticuerpo y/o complemento fijados al eritrocito.

3. Características del antígeno: cantidad de sitios antígenicos en la membrana del eritrocito, distribución del antígeno en la membrana del eritrocito y presencia del antígeno en tejidos y/o fluidos corporales.
4. Tipo de complemento presente en los eritrocitos circulantes.
5. Actividad del sistema reticuloendotelial.

Los anticuerpos fríos son, por definición, aquellos que reaccionan más intensamente a 0 °C que a temperaturas más elevadas. Los intervalos térmicos en los que reacciona cada autoanticuerpo frío varían ampliamente; en un extremo se sitúan las aglutininas frías inocuas, que se hallan en los sujetos normales y son activas sólo hasta temperaturas de 10 a 15 °C, en el otro extremo están las autoaglutininas frías, activas *in vitro* hasta una temperatura de 30 °C o más, y que están asociadas a efectos tan nocivos como el bloqueo de pequeños vasos en las manos y los pies tras exposición al frío y la producción de anemia hemolítica. Para los autoanticuerpos fríos, la distinción entre inocuos y nocivos depende únicamente de la temperatura máxima hasta la que son activos.⁴

Algunos autoanticuerpos fríos

| | | Descripción | Especificidad | Observaciones |
|---------|--|-----------------------------------|---|--|
| | | Anticuerpo frío incompleto normal | anti-H | Presente en los sueros normales: no es una inmunoglobulina pero fija complemento a los hematíes <i>in vitro</i> |
| Inocuos | | Autoaglutininas frías normales | anti-I | Presente en los sueros normales; en algunas ocasiones va acompañada de anti-I, anti-Pr muy raro |
| Nocivos | | Autoaglutininas frías patológicas | anti-I anti-i anti-Pr, -Gd, -Sa, -Lud, -FI, -Sd ^a y -P | Anticuerpo habitual en la enfermedad crónica por aglutininas frías (EAF); también aparece de forma temporal tras infección por micoplasma Altera raramente con el anti-I en la EAF; aparece también de forma temporal tras la mononucleosis infecciosa Se hallan muy raramente en la EAF |
| | | Anticuerpo de Donath-Landstainer | | Anticuerpo habitual en la hemoglobinuria paroxística a frigore |

Las autoaglutininas frías no específicas fueron descritas en 1924 por Mino. Los anticuerpos fríos nocivos son, por definición, asociados con anemia hemolítica y/o trastornos vasculares por exposición al frío. Se distinguen dos síndromes clínicos: crónico y transitorio. En los síndromes crónicos los efectos patológicos se exacerbán cuando el paciente queda expuesto al frío; en los síndromes transitorios los efectos patológicos van asociados a un aumento temporal de la amplitud térmica del anticuerpo, aunque también en estos casos la gravedad del proceso hemolítico depende de la temperatura ambiente.

El autoanti I puede existir en dos formas: (1) como un autoanticuerpo con título bajo, como se encuentra ocasionalmente en algunos sueros de sujetos normales considerada como una aglutinina fría que reacciona entre 0 °C y 4 °C, raramente activa a temperatura ambiente; y (2) un autoanticuerpo en títulos altos frecuentemente asociado con Síndrome de Aglutininas Frías, el cual reacciona entre 0 °C y 4 °C, y siempre reacciona a temperaturas por arriba de 30 °C a 32 °C, y raramente a temperatura de 37 °C. El anticuerpo que causa el Síndrome de Aglutininas Frías considerado como casos idiopáticos crónicos comúnmente es secundario a una infección por *Mycoplasma pneumoniae*. Así como en el caso del autoanti-I que está asociado a mononucleosis infecciosa.

El autoanticuerpo asociado a Hemoglobinuria Paroxística a frigore (HPF) es anticuerpo frío

fijador de complemento. Este anticuerpo denominado con frecuencia anticuerpo de Donath-Landsteiner (DL), por el nombre de sus descubridores, produce hemólisis tanto *in vitro* como *in vivo* cuando la sangre es primero enfriada (para facilitar la fijación del anticuerpo) y luego calentada (para mejorar las condiciones de la hemólisis propiciada por complemento). Debido a esta conducta, el anticuerpo se define en algunas ocasiones como una hemolisina bifásica. El anticuerpo DL posee generalmente especificidad anti-P.⁵ Se han descrito ejemplos excepcionales con otras especificidades, la transfusión es rara vez necesaria en los pacientes adultos con HPF, salvo que la hemólisis sea severa. La transfusión de sangre de donante al azar no debe excluir a los pacientes con HPF cuya necesidad sea urgente. Los eritrocitos P negativos deben ser considerados sólo para aquellos pacientes que no responden adecuadamente a la sangre de un donante elegido al azar.⁶

Los autoanticuerpos calientes reaccionan más intensamente a 37 °C que a temperaturas más bajas, los nocivos están asociados a la destrucción de los eritrocitos. En este caso la malignidad no está relacionada con su intervalo térmico, sino que más bien depende de las propiedades biológicas de las moléculas IgG específicas que componen el anticuerpo, así como del número y distribución de los correspondientes sitios antigenicos.

La anemia hemolítica por anticuerpos calientes es denominada así porque el anticuer-

**Luz Del Carmen
Mávil-Lara.**
Autoanticuerpo positivo
¿Tiene importancia clínica?

Reacción de un típico anti-I asociado con síndrome de aglutininas frías

| Dilución del S/P | 4 °C | | 25 °C | | 30 °C | |
|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | Adulto | Cordón | Adulto | Cordón | Adulto | Cordón |
| 2 | 4+ | 4+ | 4+ | 1+ | 1+ | 0 |
| 4 | 4+ | 4+ | 4+ | 1+ | 1+ | 0 |
| 8 | 4+ | 4+ | 3+ | 1+ | 0 | 0 |
| 16 | 4+ | 4+ | 3+ | 0 | 0 | 0 |
| 32 | 4+ | 4+ | 3+ | 0 | 0 | 0 |
| 64 | 4+ | 4+ | 2+ | 0 | 0 | 0 |
| 128 | 4+ | 3+ | 1+ | 0 | 0 | 0 |
| 256 | 3+ | 3+ | 1+ | 0 | 0 | 0 |
| 512 | 3+ | 2+ | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1024 | 2+ | 1+ | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2048 | 1+ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4096 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

po reacciona mejor a una temperatura de 37 °C que a temperatura ambiente.⁷ En más de 80 % de los casos de anemia hemolítica autoinmune (AHAIC) aparece un anticuerpo que reacciona de igual forma, o incluso mejor, a 37 °C que a temperaturas más bajas. En la AHAIC por anticuerpos calientes (AHAIC), la prueba de antiglobulina es casi siempre positiva, pero la indirecta da en algunos casos resultados negativos. En más de 80 % de los casos se detecta IgG en los hematíes; también casi 50 % de éstos revelan la presencia de complemento y en cerca de 10 % puede demostrarse sólo complemento.

Aproximadamente 60 % de los pacientes con AHAIC tienen autoanticuerpos en sus sueros que reaccionan con la prueba de antiglobulina indirecta, si se usan eritrocitos suspendidos en solución salina, LISS o albúmina. Si el autoanticuerpo tiene una alta constante de fijación y ha sido adsorbido por los eritrocitos del paciente *in vivo*, el suero puede contener muy poco anticuerpo libre. El suero va a contener anticuerpo luego de que todos los sitios antigenicos específicos de los eritrocitos hayan sido ocupados y no se pueda fijar más anticuerpo *in vivo*. Los autoanticuerpos que hemolisian eritrocitos no tratados *in vitro* a 37 °C son raros, pero si están presentes pueden estar asociados con destrucción significativa *in vivo* de células autólogas y transfundidas. Se puede confirmar la presencia del autoanticuerpo IgG en los eritrocitos mediante elusión. Por lo común, el eluido no tiene actividad serológica si la única proteína que recubre los eritrocitos es componente del complemento.

Comparación de las características típicas del anticuerpo en el síndrome de aglutinina fría con el anticuerpo Donath-Landsteiner de la hemoglobinuria paroxística a frigore

| | Síndrome de aglutininas frías | Anticuerpo Donath-Landsteiner |
|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Título (4 °C) | Alto (< 500) | Moderado (< 64) |
| Rango térmico | Alto (< 30 °C) | Moderado (< 20 °C) |
| Lisis bitérmica | Negativa | Positiva |
| (Prueba DL) | | |
| Clase de inmunoglobulina | IgM | IgG |
| Especificidad | Anti-I ó i | Anti-P |

La especificidad de los autoanticuerpos asociados con la AHAIC parece muy compleja. En las pruebas de rutina todas las células examinadas suelen ser reactivas. Algunos autoanticuerpos que tienen reactividad más débil o negativa con células de fenotipos raros como -D o Rh nulo parecen tener una amplia especificidad en el sistema Rh. En ocasiones se observa especificidad aparente para antígenos Rh simples (D, C, E, c, e) ya sea como único autoanticuerpo o como porción predominante, sobre la base de una actividad más fuerte con células de algunos fenotipos. Esta reactividad se denomina a menudo especificidad relativa. Esta especificidad relativa en un suero puede confundirse con un aloanticuerpo, pero las células negativas para el aparente antígeno blanco pueden absorber y eliminar la especificidad mimética.

Especificidades menos frecuentes. Aparte de la especificidad Rh se han comunicado autoanticuerpos calientes con muchas otras especificidades. Cuando la especificidad del autoanticuerpo es contra antígenos del sistema Kell y tal vez otros, los eritrocitos del paciente pueden exhibir una expresión deprimida del antígeno. La dilución y adsorción selectiva de los eluidos puede descubrir la especificidad de los autoanticuerpos.^{5,6}

Algunos investigadores han cuestionado la importancia de buscar aloanticuerpos en pacientes con AHAIC, creemos que estos pacientes merecen tanta protección como cualquier otro, y aunque implica un gran esfuerzo, hay suficientes evidencias publicadas en la bibliografía que lo justifican. Recientemente, Issitt y colaboradores sugirieron que aproximadamente la mitad de los anticuerpos que parecían aloanticuerpos eran autoanticuerpos que mimetizaban aloanticuerpos. Es decir, luego de adsorciones con eritrocitos autólogos, el anticuerpo queda en el suero, mostrando una clara especificidad.

Se debe emplear algún enfoque para excluir aloanticuerpos subyacentes, si lo permite el tiempo, antes de transfundir a pacientes con AHAIC.

Algunas drogas inducen autoanticuerpos que parecen serológicamente indistinguibles de los de la AHAIC; los eritrocitos son recubiertos con IgG y el eluido así como el suero reacciona virtualmente con todas las células examinadas

en ausencia de la droga. A veces se ha demostrado especificidad de grupo sanguíneo similar a la observada en la AHAI. El anticuerpo no tiene actividad *in vitro* con la droga, directa e indirectamente. Las teorías previas para explicar la formación de autoanticuerpos comprenden: 1. La droga altera un antígeno eritrocitario intrínseco, de modo que el sistema inmune ya no lo reconoce como propio. 2. La droga interfiere con la función supresora de la célula T, permitiendo la sobreproducción de autoanticuerpo por las células B. Los estudios que intentan confirmar esta teoría han dado resultados variados. 3. El autoanticuerpo hemolítico es cualitativamente diferente o reconoce un epítopo ligeramente diferente del autoanticuerpo no hemolítico presente en la mayoría de los pacientes con prueba de antíglobulina positivos que reciben la droga.

La molécula que induce realmente la respuesta inmune puede ser un metabolito de la droga, en lugar de la droga misma. La hemólisis inmune inducida por drogas ha sido asocia-

da con una aparente especificidad de grupo sanguíneo. En algunos casos publicados, la droga aparentemente se fijó a las células en asociación con receptores antigenicos específicos (por ejemplo Jk_a , e, I). Las drogas implicadas comprendieron clorpropamida, glafenina, rifampicina y nomifensina.^{4,5}

La presencia de autoanticuerpos antieritrocitos posterior a transfusión alogénica se describe primeramente en los años 60 en un reporte de un paciente que desarrolló un aloanticuerpo anti-D y una anemia hemolítica autoinmune severa, actualmente se considera la AHAI como una complicación de la transfusión alogénica, por lo que se deben incorporar estrategias para minimizar la subsecuente exposición a la sangre alogénica.⁸

La presencia de autoanticuerpos en algunos pacientes posterior a transfusión de sangre puede deberse a la producción por el sistema inmune del paciente o bien por las células inmunes del componente que ha sido transfundido. Definitivamente los estudios no

**Luz Del Carmen
Mávil-Lara.**
Autoanticuerpo positivo
¿Tiene importancia clínica?

Resultados de la técnica de dilución para determinar la presencia de aloanticuerpos

| Diluciones del suero del paciente | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | 128 | 256 | 512 | 1024 |
|---|----|----|-----|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------|-----|------|
| Prueba de antíglobulina células en pool | 3+ | 3+ | 3+ | 2+ | 2+ | 1+ | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Panel de células de grupo 0 | | | | | | | | | | |
| Suero no diluido | rr | rr | r'r | R ₁ R ₁ | R ₁ R ₁ | R ₂ R ₂ | R ₂ R ₂ | r'r'' | | |
| Diluido 1:64 | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ |

Mostrando la presencia de un anti-c

Detección de aloanticuerpos en sueros de pacientes con AHAIAc

Pacientes no transfundidos recientemente:

1. Fenotipo eritrocitario (Rh, K, Kidd, Duffy)
2. Reserva de eritrocitos (CPD o congelados) para futuras autoadsorciones.
3. Si el rastreo de anticuerpos del suero es positivo realizar el panel.
4. Autoadsorción en caliente si es necesaria.

Pacientes recientemente transfundidos:

1. Si se dispone de eritrocitos pretransfusión del paciente efectuar una autoadsorción caliente.
2. Si no se dispone de eritrocitos pretransfusión del paciente:
 - a) adsorber el suero del paciente con eritrocitos alogénicos (rr, R₁R₁, R₂R₂). O bien
 - b) prueba de dilución selecta del suero del paciente contra panel de eritrocitos.

han podido definir si los autoanticuerpos tienen origen en el donador o en el receptor. Algunos investigadores han sugerido que los autoanticuerpos probablemente son el resultado de la disminución en la tolerancia inmunológica del paciente, posiblemente como resultado de la exposición con antígenos relacionados.⁵

Estos autoanticuerpos fijados a los eritrocitos a veces muestran cierta especificidad de grupo sanguíneo (E, Kell, Kidd) pero persisten mucho luego de que los eritrocitos transfundidos deberían haber desaparecido de la circulación, aparentemente adsorvidos a los eritrocitos antígeno-negativos del paciente.⁶

En los pacientes con presencia de aloanticuerpos y autoanticuerpos, y datos de reacción hemolítica postransfusional debe de ser valorado muy cuidadosamente el requerimiento de una nueva transfusión alogénica.⁹

En la EHRN por incompatibilidad Rh o por otros sistemas eritrocitarios fuera del ABO, en la muestra del recién nacido usualmente tiene una prueba de antíglobulina fuertemente positiva, debido a los anticuerpos producidos por la madre de tipo IgG que cruzan la barrera placentaria pasando al bebé, lo que provoca la disminución de la sobrevida de los eritrocitos del recién nacido.

¿Se debe tener en cuenta la especificidad del autoanticuerpo? Si el autoanticuerpo presenta una especificidad definida y se dispone de sangre compatible, se debe intentar suministrar eritrocitos carentes del antígeno.

Estos eritrocitos pueden sobrevivir mucho más que los eritrocitos antígeno positivo. Cuando los autoanticuerpos presentan una especifi-

cidad relativa, es decir, el suero reacciona con un mayor título con eritrocitos que tienen determinado antígeno que con los eritrocitos que carecen del antígeno, conviene transfundir eritrocitos carentes del antígeno. No hay muchos datos a favor del valor de hacer esto, pero se han publicado algunos estudios de supervivencia con Cr que apoyan este punto de vista.^{5,9}

Referencias

1. Denys P, van den Broucke J. Anémie Hémolytique acquise et réaction de Coombs. Arch Franc Pédiatr 1947;4:205.
2. Kuhns WJ, Wagley PF. Hemolytic anemia associated with atypical hemagglutinins. Ann Intern Med 1949;30:408.
3. Race RR, Sanger R, Selwyn JG. Possible deletion in human Rh chromosome: A serological and genetical study. Br J Exp Pathol 1951;32:124.
4. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blood transfusion in clinical medicine. Tenth edition. United Kingdom: Blackwell Science; 1997. p. 284-309.
5. Petz LD, Garraty G. Immune hemolytic anemias. Second Edition. United States of America: Churchill Livingstone; 2004. p. 261-396.
6. Brecher ME. Technical manual. Fourteenth edition. Bethesda, USA: AABB Press; 2003. p. 419-445.
7. Bryant NJ. An introduction to immunohematology. Third edition. United States of America: W.B. Sanders Company; 1994. p. 277-285.
8. Pampe PY, Alison U, Elbert T, Doug ML, Lawrence TG. Autoantibody formation after alloimmunization: are blood transfusions a risk factor for autoimmune hemolytic anemia? Transfusion 2004;44(1):67-72.
9. Zumberg MC, Procter JL, Lottenberg R, Kitchens CS, Klein HG. Autoantibody formation in the alloimmunized red blood cell recipient: Clinical and laboratory implications. Arch Inter Med 2001;161:285-290. ■■■