



Abordaje del laboratorio en inmunización materno fetal

QFB Ma. Leonor Portillo López*

* Responsable del Laboratorio de Control de Calidad
Banco de Sangre CMN Siglo XXI IMSS, México D.F.

Resumen

La EHP es el acortamiento de la vida de los eritrocitos fetales, la cual está determinada por la presencia de anticuerpos específicos maternos, los cuales cruzan la placenta dirigiéndose contra los antígenos fetales de origen paterno. Puede clasificarse como: — EHFRN por anticuerpos ABO. — EHFRN por anticuerpos Rh. — EHRN por anticuerpos dirigidos contra antígenos de otros grupos sanguíneos. La evaluación serológica de las muestras de la madre y el recién nacido incluye la determinación del grupo ABO y Rh incluyendo la prueba de D débil. Además, debe llevarse a cabo una prueba de antiglobulina (Coombs) directa y, si es necesario, la elución y fenotipo de los eritrocitos del recién nacido. El método de elución seleccionado debe ser el adecuado para la clase de anticuerpo sospechado. Pruebas adicionales con la muestra de la madre incluyen la detección e identificación de anticuerpos irregulares, título del anticuerpo, si la madre es Rh negativo. Pruebas de detección (prueba de rosetas) y cuantificación (tinción de Kleihauer-Betke) de posible hemorragia fetomaterna están indicadas para determinar el número de dosis de inmunoglobulina Rh que la paciente debe recibir. Existen diferentes técnicas para la detección e identificación de anticuerpos irregulares, todas con ventajas y limitaciones.

Palabras clave: Enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido, prueba de rosetas, tinción de Kleihauer-Betke.

Abstract

Hemolytic disease of the fetus and newborn is a condition resulting from coating of fetal or newborn red cells with antibodies directed against an antigen of paternal origin present on the fetal cells and absent on the mother's. It can be classified as: — HDFN by ABO antibodies. — HDNF by Rh antibodies. — HDFN by antibodies from other blood group systems. In all these, serologic evaluation of the mother and the newborn includes determination of ABO and Rh including testing for weak D. In addition, a direct antiglobulin test (DAT) and, if necessary, an elution and phenotyping of the newborn red cells must be performed. The elution procedure selected must be the indicated for the type of antibody suspected. Additional testing with the mother's specimen includes antibody detection and identification, titer of the antibody identified. If the mother is Rh negative, detection (rosette test) and quantification (Kleihauer-Betke stain) of fetal maternal hemorrhage is necessary to determine the number of doses of Rh immunoglobulin the patient has to receive. There are several techniques available for antibody detection and identification, all with advantages and limitations.

Key words: Hemolytic disease of the fetus and the newborn, rosette test, Kleihauer-Betke stain.

Introducción

En 1932, Diamond, Blackfan y Baty reconocieron que la Eritoblastosis fetal incluye cuatro condiciones previamente descritas como *hydrops fetalis*, anemia congénita del recién nacido, *icterus gravis neonatorum* y muerte fetal tardía con eritroblastosis en los tejidos.¹

La enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido (EHFRN) es un estado patológico que resulta en la destrucción acelerada de los eritrocitos en el feto y el recién nacido. La EHFRN más común es la mediada por anticuerpos, en la que los eritrocitos fetales se encuentran recubiertos de anticuerpos IgG de origen materno dirigidos contra un antígeno de origen paterno presente en los eritrocitos fetales y ausente de las células maternas.²

Basado en la especificidad serológica del anticuerpo causal, la EHFRN puede clasificarse en tres categorías:³

1. Enfermedad hemolítica Rh debida a anti-D sólo o más raramente asociada a otros antígenos del sistema Rh como anti-c o anti-E.
2. Enfermedad hemolítica por anticuerpos dirigidos contra antígenos de otros grupos sanguíneos, tales como anti-K, anti-Fy^a y otros.
3. Enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO.

El diagnóstico y manejo apropiado de la EHFRN requiere de cooperación entre la paciente embarazada, el obstetra, el padre biológico del feto/recién nacido y el personal del laboratorio que realizará las pruebas serológicas. La vigilancia prenatal permite la detección de aloanticuerpos y la determinación de la probabilidad que éstos causen EHFRN.⁴

Enfermedad hemolítica perinatal por incompatibilidad al sistema Rh

En 1939, Levine y Stetson postularon que la muerte de un recién nacido y la reacción transfusional de la madre después de ser transfundida con sangre de su esposo se debía a que ésta había sido inmunizada contra un antígeno en los eritrocitos fetales que se encontraba también en los eritrocitos del esposo y no en los de ella.^{5,6}

Después de los antígenos del sistema ABO, el antígeno D es el más inmunogénico y el anticuerpo correspondiente, anti-D, es resultado de la inmunización, ya sea por transfusión o embarazo. El anticuerpo anti-D es causa de reacciones transfusionales severas y de

enfermedad hemolítica del recién nacido. La EHFRN ocurre cuando la madre D-negativa es inmunizada durante el primer embarazo con eritrocitos fetales D-positivos. En la mayoría de embarazos, la hemorragia feto-materna ocurre durante el tercer trimestre y durante el parto. El producto del primer embarazo, por lo general, no es afectado, pero durante el siguiente embarazo cualquier volumen de eritrocitos fetales D-positivos que penetre la circulación materna constituye un estímulo secundario suficiente para causar la producción de IgG anti-D.

Hace más de cincuenta años atrás, la EHFRN por anti-D era la causa principal de la muerte perinatal; con el descubrimiento de la inmunoglobulina Rh, la inmunización materna ha disminuido progresivamente en escala mundial.

A medida que la frecuencia relativa de anti-D inmune ha disminuido, se ha observado un incremento en la frecuencia de pruebas de detección de anticuerpos irregulares positivas debido a la profilaxia con anti-D. El problema que esto presenta es que en ocasiones resulta difícil distinguir uno del otro, y embarazadas que debían recibir la inmunoglobulina podrían no recibirla o madres realmente inmunizadas no recibir el seguimiento apropiado.

Las pruebas serológicas en la madre incluyen la determinación de grupo ABO y Rh, la detección e identificación de anticuerpos irregulares, título del anticuerpo identificado y fenotipo de los eritrocitos.

Post-parto, si el recién nacido es D-positivo, debe realizarse la prueba de rosetas para determinar si ha ocurrido una hemorragia feto-materna y, de ser así, la tinción de Kleihauer-Betke para determinar el número de dosis de inmunoglobulina Rh que debe recibir la madre.

En el neonato, la determinación de grupo ABO y Rh, prueba de antiglobulina (Coombs) directa, y el eluido para identificar la especificidad del anticuerpo y fenotipo de los eritrocitos.

Enfermedad hemolítica perinatal por otros sistemas

Además de los anticuerpos anti-A, anti-B, anti-A, B y anti-D, otros anticuerpos IgG que resultan de una respuesta inmune contra antígenos que están bien desarrollados al nacimiento pueden también causar la EHFRN. El grado de la enfermedad varía entre leve a severa. Cabe mencionar que en esta clasificación de la EHFRN, anti-c, anti-E y anti-K son los anticuerpos

que más frecuentemente se encuentran implicados. A diferencia de la enfermedad hemolítica causada por anti-D, la EHFRN causada por anti-K es debida a la supresión de la eritropoyesis fetal, aparte de la destrucción de las células.³

Se ha demostrado que existen más de 270 antígenos de grupo sanguíneo,⁵ algunos de los cuales están bien desarrollados al nacimiento y presentan el potencial de causar la EHFRN. Otros antígenos están débilmente desarrollados, muy débilmente desarrollados o ausentes, y su capacidad de causar una respuesta inmune en la madre varía.

Los estudios serológicos en la madre incluyen la determinación de grupo ABO y Rh, la detección e identificación de anticuerpos irregulares, título del anticuerpo identificado y fenotipo de los eritrocitos.

En el neonato, determinación de grupo ABO y Rh incluyendo la prueba de D débil, prueba de antiglobulina (Coombs) directa, eluido para determinar la especificidad del anticuerpo recubriendo los eritrocitos, fenotipo de los eritrocitos.

Enfermedad hemolítica perinatal por incompatibilidad ABO

Halbrecht fue el primero en describir a los anticuerpos ABO como causa de la EHFRN; posteriormente, Grumbach y Gasser documentaron casos severos de EHFRN causada por estos anticuerpos.⁶

La incompatibilidad por ABO es la causa más común de EHFRN ya que los anticuerpos que la producen casi siempre se encuentran presentes en la circulación materna sin historia de inmunización anterior. Por lo tanto, la enfermedad hemolítica ABO puede presentarse en cualquier embarazo, incluido el primero.

La clase predominante de inmunoglobulina del anti-A y anti-B que se detecta en madres de grupo B y de grupo A es IgM, la cual no atraviesa la placenta. Las personas de grupo O son más aptas para formar IgG anti-A, anti-B y anti-A, B, por lo que la EHFRN casi siempre se restringe a los niños grupo A o B de madres grupo O.

En la mayoría de los casos, la EHFRN por incompatibilidad ABO es leve. Una combinación de factores minimizan el impacto de la incompatibilidad ABO; entre ellos están el hecho de que los antígenos ABO se expresan débilmente en los eritrocitos del feto y el neonato y que los antígenos A y B no son exclusivos de los eritrocitos. Los antígenos A y B pueden encontrarse en

otras células y como sustancias solubles en el plasma fetal, las cuales podrían neutralizar la actividad de los anticuerpos.⁵

Por lo general, la EHFRN por ABO causa una ictericia leve que se detecta en las primeras 24 a 48 horas de vida. La evolución del proceso es benigna y rara vez requiere de exanguinotransfusión por anemia o hiperbilirrubinemia.¹ Existen excepciones.

Los estudios serológicos iniciales en la madre incluyen la determinación de grupo ABO y Rh y la detección e identificación de anticuerpos irregulares, si las pruebas de detección son positivas. La utilidad del título de anti-A y anti-B es dudosa ya que no se ha confirmado una correlación directa entre éstos y la severidad de la EHFRN.⁸

En el neonato, la determinación de grupo ABO y Rh incluye la prueba de D débil, Coombs directo y eluido, si es necesario.

En todos los casos, la determinación del ABO y Rh y las pruebas de detección de anticuerpos deben realizarse lo más pronto posible, preferiblemente durante el primer trimestre de embarazo.⁷

Hoy en día, se dispone de una amplia variedad de técnicas para efectuar las pruebas de detección e identificación de anticuerpos irregulares. Cada una de ellas tiene ventajas y limitaciones. Las pruebas en tubo continúan siendo el estándar, pero también se dispone de pruebas en gel, así como de pruebas en fase sólida.

En casos donde el nivel de bilirrubina o la anemia justifican la transfusión intrauterina o la exanguinotransfusión, la selección de la sangre adecuada es de suma importancia. El concentrado eritrocitario debe ser grupo O, D-negativo o negativo para el antígeno correspondiente al anticuerpo materno. La sangre debe ser leucorreducida, irradiada, con resultado negativo para CMV, sangre reconstituida de menos de 5 días de extracción (NOM) y de preferencia hemoglobina S negativa.

Pruebas de compatibilidad en la exanguinotransfusión. Existen 2 opciones:

1. El suero de la madre
 - Está disponible en gran cantidad
 - Tiene el anticuerpo eritrocitario presente en gran concentración
 - Puede analizarse en forma precisa y completa antes del parto.¹
2. El eluido del lactante

- Suministra una preparación concentrada de los anticuerpos responsables de la destrucción eritrocitaria.

Alternativas de uso en exanguinotransfusión en EHP por SABO y SRh

Madre	Hijo	C. E	Plasma
O Negativo	A Positivo	O Negativo	A, AB Positivo
O Negativo	B Positivo	O Negativo	B, AB Positivo
O Positivo	A Positivo	O Positivo	A, AB Positivo
O Positivo	B Positivo	O Positivo	B, AB Positivo

Alternativas de uso en exanguinotransfusión EN EHP por otros Sistemas (C, E, Fya, Jka, K1)

Mamá	Bebé	C. E.	Plasma
O Positivo	O Positivo	O Positivo	O, A, B, AB Positivo
B Positivo	B Positivo	O Positivo	B, AB Positivo
A Positivo	A Positivo	O Positivo	A, AB Positivo

Nota: C.E. no tendrá el Ag. implicado

Referencias

1. Enfermedad hemolítica del recién nacido. En: Linares J. Inmunohematología y transfusión, principios y procedimientos. 1^{ra} ed. Caracas, Venezuela, 1986: 253.
2. Bracey AW, Moise KJ. Hemolytic disease of the fetus or newborn: treatment and prevention. En: Simon TL, Dzik WH, Stowel CP, Strauss RG. Rossi's principles of transfusion medicine. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 428.
3. Perinatal issues in transfusion practice. En: Brecher ME. Technical Manual. 15th ed. Bethesda, MD: AABB; 2005: 535-51.
4. Hemolytic disease of the newborn and fetus. En: Harmening DM. Modern Blood Banking & Transfusion Practices. 5th ed. Philadelphia, PA: FA Davis Company; 2005: 386.
5. Daniels G. Human blood groups. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 2002: 54, 195.
6. Hemolytic disease of the newborn. En: Issitt PD, Anstee DJ. Applied blood group serology. 4th ed. Durham, NC: Montgomery Scientific Publications; 1998: 1045, 1067-9.
7. Judd JW. Guidelines for prenatal and perinatal immunohematology. Bethesda, MD: AABB Press; 2005.
8. No value in immune anti-A or anti-B in predicting HDN. En: Mollison PL, Engelfreit CP, Contreras M. Blood Transfusion in Clinical Medicine, 10th ed. Blackwell, Oxford, 1997: 418-424.
9. Inmunología Molecular. Kabul Abbas.

Correspondencia:

Leonor Portillo López

E-mail: leopl@prodigy.net.mx