



## Caso clínico

# Anti-Js<sup>b</sup> en combinación con otros anticuerpos irregulares eritrocitarios en una paciente con neoplasia maligna: informe de caso

Felipe Mercado Del Ángel,\* Adriana Méndez Meráz,\* Selene Barragán Montes,\* Elizabeth Guzmán Vázquez,\* Sergio A Sánchez Guerrero\*

## Resumen

Se presenta un caso clínico de paciente femenino con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B primario de sistema nervioso central, con datos clínicos de hemólisis, síndrome anémico y requerimientos transfusionales, con escrutinio de anticuerpos irregulares positivo. Se utilizaron pruebas inmunohematológicas básicas para la identificación de la especificidad de dichos anticuerpos concluyendo la presencia de una mezcla de anti-E, anti-Jk<sup>b</sup>, anti-Fy<sup>a</sup> y por medio de un panel dirigido con células triple negativo se identificó un anti-Js<sup>b</sup> que tiene una significancia clínica incierta y los casos publicados en la literatura son escasos. Se expone la dificultad diagnóstica y terapéutica para los servicios de inmunohematología ante este tipo de pacientes con requerimientos transfusionales ineludibles y la necesidad de contar en México con reactivos disponibles para la identificación de antígenos de muy alta incidencia en población latina, así como la implementación de técnicas de biología molecular para diagnóstico en inmunohematología.

**Palabras clave:** Anticuerpos irregulares, aloanticuerpos, anti-Js<sup>b</sup>.

## Abstract

We present a clinical case of a female patient with a diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma of the brain, with clinical data hemolysis and transfusion requirements, anemic syndrome, with positive irregular antibody screening. Immunohematologic basic tests were used for the identification of the specificity of these antibodies, finding a mixture of anti-E, anti-Jk<sup>b</sup>, anti-Fy<sup>a</sup> and through a directed panel with triple negative cells identified an anti-Js<sup>b</sup>, which has been very infrequently reported and which has an uncertain clinical significance. We describe the diagnostic and therapeutic difficulties in immunohematology of these patients with transfusion requirements, and the need of having in Mexico available reagents for the proper identification of high incidence antigens in Hispanic population as well as the implementation of molecular biology techniques for diagnosis in immunohematology.

**Key words:** Irregular antibodies, alloantibodies, anti-Js<sup>b</sup>.

\* Banco de Sangre, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/medicinatransfusional/>

## Introducción

El antígeno Js (b+) se considera dentro del sistema Kell como antígeno eritrocitario de alta incidencia, se presenta en casi 100% de los individuos caucásicos. Por el contrario, su antígeno antitético Js (a+) se manifiesta en población negra casi exclusivamente, con una incidencia de 20% en afroamericanos.<sup>1</sup> Estos dos antígenos son fácilmente destruidos por agentes que reducen las uniones disulfuro, lo que complica su identificación con algunas pruebas inmunohematológicas.<sup>2</sup>

Los pacientes que se aloinmunizan contra un antígeno eritrocitario de alta incidencia se convierten en un problema para el equipo diagnóstico-terapéutico en medicina transfusional, más aún cuando van acompañados de otros aloanticuerpos irregulares. Hoy en día se han descrito factores de riesgo que acompañan a la aloinmunización; uno de ellos y el más importante son los requerimientos transfusionales de cada paciente. En publicaciones recientes la transfusión de cinco unidades de concentrado eritrocitario (CE) se asoció a 1% de riesgo de aloinmunización, 10 CE a 2.5%, 20 CE a 3.4% y la transfusión de 40 CE a 6.5%.<sup>3</sup> Esto ha sido estudiado en particular en poblaciones de riesgo como la de pacientes hemato-oncológicos, en quienes los requerimientos transfusionales son altos y el riesgo de presentar un primer evento de aloinmunización es de 9 a 13%, y hasta de 22% de crear un segundo aloanticuerpo.<sup>4</sup> Otras relaciones se han hecho con respecto al riesgo de aloinmunización, como la presencia de HLA DRB1\*15 que se documenta hasta en 40% de individuos respondedores a múltiples anticuerpos y con 20% de respondedores a un único anticuerpo.<sup>5</sup>

En México en particular no se cuenta tan fácilmente con reactivos disponibles que nos permitan fenotipar tanto a pacientes como a unidades para antígenos de muy baja incidencia

como el Js (a+), o su antitético Js (b+) de muy alta incidencia, por tal motivo en este trabajo nos valemos de las pruebas inmunohematológicas básicas para la resolución de estos casos complejos.

Sin embargo, el apoyo de las pruebas de biología molecular como la genotipificación serían de gran ayuda hoy en día en el grupo de pacientes con anticuerpos múltiples y en el que las pruebas inmunohematológicas básicas frecuentemente no son del todo concluyentes.<sup>6</sup>

Objetivo: Describir el caso de una paciente con linfoma no Hodgkin del sistema nervioso central multisensibilizada y su complejidad diagnóstico-terapéutica.

## Material y métodos

Se realizó la determinación del grupo ABO y Rh directo e inverso con técnica en tubo con reactivo anti-A, anti-B, anti-AB, anti-B, anti-D, control Rh (Dominions Biologicals Limited, Dartmouth, Nova Scotia, Canadá); células A1, A2, B y O. El escrutinio de anticuerpos irregulares en técnica de gel con células I, II y Di<sup>a</sup>+ (SERASCAN Diana 2<sup>®</sup> Diagnostic Grifols, Barcelona) y la búsqueda de especificidad para anticuerpos irregulares con técnicas tanto en tubo como en gel con panel de 10 células IMSS VII 2014, así como panel comercial de 16 células (PANOCELL-16 Immucor<sup>®</sup> Norcross, GA. LOT 31591). La determinación de Coombs directo e indirecto con reactivo poliespecífico, anti-IgG mono-específico y anti-C3d mono-específico (Immucor<sup>®</sup> Norcross, GA).

## Presentación del caso

Paciente femenino de 52 años, con diagnóstico de linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B primario de sistema nervioso central en tratamiento con rituximab y radioterapia.

Como parte de su cuadro clínico presentaba hidrocefalia, urosepsis y síndrome anémico probablemente de tipo hemolítico autoinmune. Contaba con antecedente transfusional un mes previo, habiendo recibido dos concentrados eritrocitarios (CE). Antecedentes gineco-obstétricos de tres embarazos: dos partos y una cesárea. Exámenes de laboratorio con hemoglobina 5.9 g/dL, hematocrito 16.9%, leucocitos totales 31,000/mm<sup>3</sup> (31 × 10<sup>9</sup>/L), plaquetas 318,000/mm<sup>3</sup> (318 × 10<sup>9</sup>/L), reticulocitos 21.8%, tiempo de protrombina 13 segundos (testigo 10.5 segundos), tiempo de tromboplastina parcial activada 24.6 segundos (testigo 30.2 segundos), bilirrubina total 5.4 mg/dL (92 μmol/L), bilirrubina indirecta 3.14 mg/dL (53 μmol/L), deshidrogenasa láctica 478 UI/L y datos de hemoglobinuria. La prueba de Coombs directo positiva para anti-C3d monoclonal y negativa para anti-IgG.

Se solicitó al banco de sangre realizar pruebas de compatibilidad para contar con dos CE para transfundir a la paciente, por lo que se procedió a realizar la tipificación ABO y Rh. Se observó discrepancia con una panaglutinación en grupo directo e inverso, en el autocontrol (AC) y en células O; la discrepancia se resolvió al llevar las pruebas a 37 °C mostrando concordancia en prueba directa en inversa, con resultado de grupo O Rh positivo, manteniéndose la aglutinación de las células O en 2+. Se realizó escrutinio de anticuerpos irregulares en gel que

mostró una aglutinación en las tres células del semipanel y un AC en 4+. Se enfrentó el suero de la paciente con un panel de 10 células para buscar la especificidad con técnica en tubo y se detectó una panaglutinación de 4+ en fase salina rápida que se mantuvo a 22 °C. Sin embargo, las células 5, 7 y AC se negativizaron en fase de 37 °C y en la fase de Coombs poliespecífico se mantuvo la panaglutinación con diferentes intensidades, lo que nos hizo pensar en una mezcla de anticuerpos (Cuadro I). Este mismo panel se analizó en técnica gel Coombs obteniendo los mismos resultados que en tubo a 37 °C. Se realizó el descarte de anticuerpos a través de las células homocigotas negativas concluyendo la existencia de un anti-Jk<sup>b</sup>, anti-E y un probable anti-Fy<sup>a</sup>. De manera estratégica se inició la fenotipificación de 296 unidades O Rh positivo y entre estas tres unidades negativas se observaron dichos antígenos, que, sin embargo, en la prueba cruzada resultaron incompatibles en la prueba mayor (1+) hasta la fase de Coombs. Se decidió emplear un panel dirigido con células triple negativo: células 4, 10, 12 y 16 del PANOCELL 31591 (Cuadro II), concluyendo la existencia de un cuarto aloanticuerpo con especificidad anti-Js<sup>b</sup> del sistema Kell. Posterior al diferimiento inicial de la transfusión, la paciente ya sin datos clínicos de hemólisis y al término de su radioterapia tuvo requerimientos transfusionales por clínica, y fue transfundida con unidades triple negativas,

**Cuadro I.** Panel de anticuerpos irregulares IMSS VI 2014 (técnica en tubo).

Técnica	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	AC
S/r	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	2+
S/22 °C	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	2+
S/37 °C	4+	3+	4+	3+	0	3+	0	2+	3+	4+	0
S/C*	4+	4+	4+	3+	1+	3+	3+	4+	3+	4+	4+

S/r = Fase salina rápida, S/C = Fase salina Coombs, AC = Autocontrol. \* Coombs poliespecífico.

**Cuadro II.** Panel dirigido PANOCELL 31591.

Células	E	C	K	Js <sup>b</sup>	Fy <sup>a</sup>	Jk <sup>b</sup>	Le <sup>a</sup>	M	S	s	S/r	S/37 °C	S/C*
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2+	-	-
10	-	+	+	+	-	-	+	-	+	-	3+	-	3+
12	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	4+	-	2+
14	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	3+	-	3+
16	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	1+	-	1+

S/r = Fase salina rápida, S/C = Fase salina Coombs, \* Coombs monoespecífico.

previa medicación y con estrecha vigilancia de eventos hemolíticos, tanto agudos como tardíos, sin mostrar datos de reacción transfusional y con recuperación hematológica satisfactoria postransfusional.

### Discusión

Los aloanticuerpos eritrocitarios frecuentemente causan problemas de incompatibilidad cuando se aparecen de manera aislada. La terapia transfusional se complica cuando existe una combinación de dos o más aloanticuerpos. Se presenta el caso de una paciente con múltiples anticuerpos, incluido un anti-Js<sup>b</sup>, cuya significancia clínica no está del todo clara y los casos informados en la literatura son escasos. Algunos de ellos describen transfusiones incompatibles sin evidencia clínica de hemólisis.<sup>7,8</sup> Al aplicar la fórmula de probabilidades para encontrar unidades compatibles por frecuencia de antígenos en esta paciente, con los anticuerpos anti-E, anti-Jk<sup>b</sup> y anti-Fy<sup>a</sup> serían compatibles aproximadamente 1.6 de cada 100 unidades de grupo O Rh positivo [(0.45)(0.25)(0.15) = 0.016875], si a esto se le agrega que la probabilidad de detectar unidades con antígeno Js (b-) son casi nulas en nuestra población, la transfusión a fenotipo compatible es prácticamente imposible. La complejidad diagnóstica en este tipo de pacientes se ve aumentada con la dificultad de adquirir reactivos

para fenotipar este antígeno. En particular en esta paciente, previa y recientemente transfundida, la fenotipificación no se convierte en una ayuda diagnóstica, ya que la probabilidad de encontrar dobles poblaciones eritrocitarias es relativamente alta, lo que sesgaría los resultados, además el uso de reactivos que reducen las uniones disulfuro para la fenotipificación de pacientes con Coombs directo positivo podría destruir o alterar los antígenos del sistema Kell haciendo difícil su identificación.

En la actualidad las pruebas inmunohematológicas realizadas en tubo siguen vigentes y el empleo combinado de dichas técnicas con la tecnología de gel puede ser de ayuda diagnóstica; sin embargo, hay un grupo de pacientes en quienes estas pruebas no son del todo concluyentes. Se necesitan otras técnicas de biología molecular como la genotipificación que sería de gran utilidad para la medicina transfusional.

### Referencias

1. Westhoff CM, Reid ME. Review: the Kell, Duffy, and Kidd blood group system. *Immunohematology*. 2004; 20 (1): 37-49.
2. Lee S. The value of DNA analysis for antigens of the Kell and Kx blood group systems. *Transfusion*. 2007; 47 (Suppl. 1): 32S-39S.
3. Zalpuri S, Zwaginga JJ, le Cessie S, Elshuis J, Schonewille H, van der Bom JG. Red blood cell alloimmunization and number of red blood cell transfusions. *Vox Sang*. 2012; 102 (2): 144-149.
4. Shonewille H, de Vries R, Brand A. Alloimmune response after additional red blood cell antigen challenge in immunized hematooncology patients. *Transfusion*. 2009; 49 (3): 453-457.

5. Schonewille H, Doxiadis II, Levering WH, Roelen DL, Claas FH, Brand A. HLA-DRB1 associations in individuals with single and multiple clinically relevant red blood cell antibodies. *Transfusion*. 2014; 54 (8): 1971-1980.
6. Sapatnekar S, Figueroa PI. How do we use molecular red blood cell antigen typing to supplement pretransfusion testing? *Transfusion*. 2014; 54 (6): 1452-1458. doi: 10.1111/trf.12623
7. Blue-Hnidý DE, Parker C, Slayten JS et al. Successful transfusion of Js(b+) red blood cells incompatible for anti-Js<sup>b</sup> alloantibody. *Transfusion*. 2004; 44 (Suppl. ): 127A.
8. Yuan S, Ewing NP, Bailey D, Salvador M, Wang S. Transfusion of multiple units of Js (b+) red blood cells in the presence of

anti-Jsb in a patient with sickle B-thalassemia disease and review of literature. *Immunohematology*. 2007; 23 (2): 75-80.

Correspondencia:

**Felipe Mercado Del Ángel**

Av. San Fernando Núm. 22,

Col. Sección XVI,

Deleg: Tlalpan, 14080, Ciudad de México.

Tel: (55) 9195 4677

E-mail: felipe\_1411@msn.com,

felipe.mercadodelangel@gmail.com