

Caso clínico

doi: 10.35366/123323

Identificación fenotípica y molecular en la diferenciación de un fenotipo Rh nulo en una donante de sangre

Phenotypic and molecular identification in the differentiation of the Rh null phenotype in a blood donor

Sixto Emmanuel López-Olivares,* Laura Elena Hernández-Moreno,* Héctor Baptista-González,† Guillermo Escamilla-Guerrero,‡ Aura Patricia Hernández-Olicón,‡ Esmeralda Campos-Aguirre,¶ Diana Bautista-González*

Resumen

Introducción: el fenotipo Rh nulo se caracteriza por la ausencia en la expresión de los antígenos del sistema Rh en la membrana eritrocitaria, siendo su causa más común mutaciones en el gen RHAG (tipo regulador) y, con menor frecuencia, en el gen RHCE junto con delección del gen RHD (tipo amorfo). **Presentación del caso:** donante femenina con un probable fenotipo Rh nulo, sin datos de sensibilización. Se realizaron estudios moleculares para definir el tipo de Rh nulo y con ello saber el mecanismo genético causante del fenotipo observado. Adicionalmente, se realizó estudio fenotípico familiar para identificar patrones de herencia. **Conclusión:** la combinación entre los estudios serológico, familiar y molecular confirman el fenotipo Rh nulo, siendo la

Abstract

Introduction: the Rh null phenotype is characterized by the absence of Rh system antigens on the erythrocyte membrane. Its most common cause is mutations in the RHAG gene (regulatory type), and less frequently, mutations in RHCE along with RHD deletion (amorphous type). **Case presentation:** a female donor with a probable Rh null phenotype, without evidence of sensitization. Molecular studies were performed to define the type of Rh null and thus determine the genetic mechanism causing the observed phenotype. Additionally, a family phenotypic study was conducted to identify inheritance patterns. **Conclusion:** the combination of serological, family, and molecular studies confirms the Rh null phenotype, with the new

* Hospital General Regional No. 251, Instituto Mexicano del Seguro Social, Metepec. México.

† Hospital Médica Sur. México.

‡ Laboratorio de Innovación Molecular y Genética. México.

¶ Banco de Sangre, Centro Médico Nacional Siglo XXI. México.

Citar como: López-Olivares SE, Hernández-Moreno LE, Baptista-González H, Escamilla-Guerrero G, Hernández-Olicón AP, Campos-Aguirre E et al. Identificación fenotípica y molecular en la diferenciación de un fenotipo Rh nulo en una donante de sangre. Rev Mex Med Transfus. 2026; 18 (1): 33-37. <https://dx.doi.org/10.35366/123323>



nueva mutación encontrada en el gen RHAG la causa más probable de este fenotipo y clasificándolo como Rh nulo tipo regulador.

Palabras clave: Rh nulo, proteína RhAG, fenotipo Rh, genotipificación.

mutation found in the RHAG gene being the most likely cause of this phenotype, classifying it as regulator type Rh null.

Keywords: Rh null, RhAG protein, Rh phenotype, genotyping.

Abreviaturas:

IAI = identificación de anticuerpos irregulares

ISBT = *Internation Society of Blood Transfusion* (Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea)

NGS = secuenciación de nueva generación

RAI = rastreo de anticuerpos irregulares

Introducción

Los glóbulos rojos que carecen de todos los antígenos Rh se designan Rh nulo; la causa más frecuente de este fenotipo son las mutaciones en el gen RHAG, conocida como Rh nulo regulador, y, con menor frecuencia, Rh nulo amorfo, el cual presenta mutaciones en el gen RHCE junto con supresión del gen RHD.^{1,2} La proteína RhAG forma parte del complejo Rh en la membrana e interactúa con el citoesqueleto del eritrocito.^{1,3}

Los glóbulos rojos de los individuos con fenotipo Rh nulo presentan alteraciones morfológicas, presencia de estomatocitos, esferocitos, y son osmóticamente frágiles, lo que resulta en una vida más corta.⁴⁻⁶ Suelen desarrollar anticuerpos anti-Rh29, por lo que, ante requerimientos transfusionales, se vuelve un gran reto encontrar unidades compatibles.^{2,7,8}

Presentación del caso

Donante mujer de 37 años de edad, la cual acude a nuestro servicio para realizar una donación el día 05/02/2025, cumpliendo con el proceso de selección. Con los siguientes datos clínicos: G2, P2, C0, A0. Sin transfusiones previas ni datos clínicos

relevantes. Aplicación de inmunoglobulina anti-D postparto en ambos embarazos; última aplicación el 30/12/2018.

Posterior a la donación, se realizaron pruebas inmunohematológicas de rutina, encontrando: grupo = B, Rh (D) = negativo, D-débil = negativo, fenotipo de Rh: --/-- (nulo) (*Figura 1*); rastreo de anticuerpos irregulares (RAI) = negativo; identificación de anticuerpos irregulares (IAI) = negativo. Se reprocesaron los estudios por duplicado, sin ninguna modificación. Se realizó frotis de sangre periférica para evaluar la morfología de serie roja, encontrando las siguientes alteraciones: anisocitosis, presencia de esferocitos y estomatocitos (*Figura 2*).

Posterior a estos resultados, se localizó a la donante y se le explicaron las características y la importancia de tener un fenotipo Rh nulo, solicitándole su consentimiento para realizar una nueva toma de muestras (a ella y sus familiares) con la intención de repetir estudios, verificar su fenotipo por un segundo centro, poder encontrar algún familiar con fenotipo Rh nulo, así como realizar estudios moleculares y contribuir a los registros nacionales e internacionales de fenotipos poco frecuentes. En la *Tabla 1* se detallan los resultados obtenidos en el segundo centro, los cuales concuerdan con los obtenidos al momento de la donación; también se muestran los hallazgos del estudio familiar.

Se efectuó la genotipificación mediante ID core Tx Griffols, donde sólo se pudo analizar el gen RHCE, el cual se encontró presente sin alteraciones para los alelos evaluados. Posteriormente, se

envió la muestra para genotipificación mediante secuenciación de nueva generación (NGS) (Plataforma Hemoselect v3), lo que permitió evaluar los genes RHD, RHCE y RHAG. Los resultados se muestran en la *Tabla 2*.

Discusión

El Rh nulo se considera un fenotipo poco común, que se define por la ausencia de expresión de los antígenos del sistema Rh (D, C, E, c y e) en la superficie del eritrocito. Los Rh nulo se clasifican, de acuerdo a su genética, en dos tipos: Rh nulo regulador y Rh nulo amorfo. El Rh nulo regulador surge de mutaciones en el gen RHAG que da como resultado una proteína RhAG disfuncional incapaz de transportar los RhD y RhCE hasta la membrana. Por otra parte, el fenotipo Rh nulo amorfo se origina por la combinación de genes silenciados, mutaciones o deleciones en RHD y RHCE.^{2,8} En este estudio hemos descrito el hallazgo de una donante de sangre con un fenotipo Rh nulo sin datos de sensibilización.

En el primer estudio molecular (genotipo), se evaluó al gen RHCE, el cual se encontró presente sin mutaciones para los alelos evaluados (RHCE*Ce); en un segundo estudio molecular, donde se empleó secuenciación de nueva generación, se evaluaron los tres genes implicados en el gen RHD (RHD, RHCE y RHAG); se encontró una mutación homocigota que lo clasifica como



Figura 1: Fenotipo Rh+K.

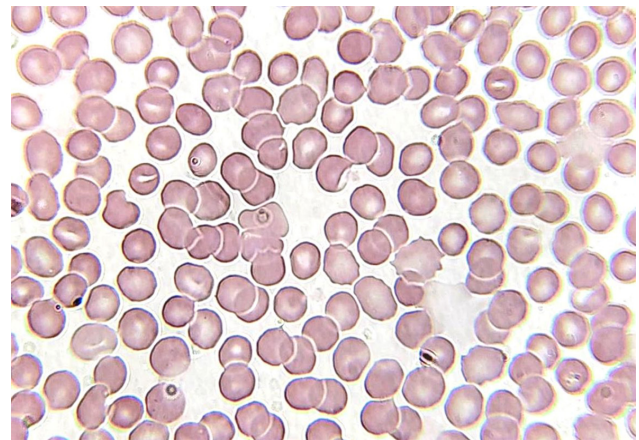


Figura 2: Frotis de sangre periférica.

un RHDel*32.⁹ La bibliografía refiere que esta mutación en RHD se ha encontrado en individuos Rh (D) positivos, sin que represente cambios estructurales en la proteína; por otro lado, para definir un fenotipo Del, se deben realizar estudios de adsorción-elución, los cuales fueron negativos en este caso. Con estos hallazgos, y al no encontrar mutaciones en RHCE, se podría plantear la hipótesis de un fenotipo Rh nulo regulador.

En RHAG se observa un cambio intrónico en la posición c.341+4A<G; este cambio no se encuentra descrito en los registros de la *International Society of Blood Transfusion (ISBT)*,¹⁰ por lo que no se conoce su consecuencia sobre el fenotipo serológico descrito en este estudio; sin embargo, la localización de esta mutación se encuentra muy cercana a la zona de splice, por lo que este polimorfismo podría tener el potencial de suprimir la expresión de la proteína RhAG y llevar a la expresión de un fenotipo RH nulo tipo regulador, lo cual es consistente con lo observado en este caso.

Adicionalmente, se realizó el estudio fenotípico familiar, no encontrándose ningún otro miembro con el mismo fenotipo; se observó que todos los integrantes de la familia poseen el mismo fenotipo de Rh CDe, por lo que, en este caso, se debería considerar herencia de tipo autosómico recesivo o mutación *de novo*. En múltiples artículos se

describe que las personas con fenotipo Rh nulo, al estar ante eventos inmunizantes (transfusiones o embarazos), se sensibilizan en alto porcentaje, produciendo anticuerpos anti-Rh29, un anticuer-

po contra el complejo Rh.^{4,7} En el caso descrito, en los estudios serológicos realizados en ambos centros, no se encontraron anticuerpos, ya que las pruebas RAI e IAI fueron negativas, a pesar de

Tabla 1: Resultados de estudios realizados en un segundo centro y del estudio familiar.

Resultados de segunda toma de muestra					
Grupo	Rh (D)	D-débil	Fenotipo Rh+K	RAI	IAI
B	Negativo	Negativo	D-, C-, E-, c-, e-, Cw-, K-	Negativo	Negativo
Fenotipo extendido					
K-, k+, Kp (a-, b+), Jk (a+, b-), Fy (a+, b-), Le (a-, b+), Lu (a-, b+), P1+, M+, N+, S-, s+					
Estudio familiar					
Prueba	Grupo	Fenotipo RhD/CE			
Donadora	B	D-, C-, E-, c-, e-			
Hermano	O	D+, C+, E-, c-, e+			
Padre	O	D+, C+, E-, c-, e+			
Madre	B	D+, C+, E-, c-, e+			
Hijo1	B	D+, C+, E-, c-, e+			
Hijo2	B	D+, C+, E-, c-, e+			
Esposo	O	D+, C+, E-, c-, e+			

IAI = identificación de anticuerpos irregulares. RAI = rastreo de anticuerpos irregulares.

Tabla 2: Resultados de genotipo y secuenciación.

Resultados del estudio de genotipificación		
Sistema de grupo sanguíneo	Genotipo	Fenotipo predicho por genotipo
RH (RHCE)	RHCE*Ce	Ce/Ce
Grupo sanguíneo por genotipificación mediante NGS, plataforma HemoSelect v.3.		
Sistema de grupo sanguíneo	Genotipo ISBT	Fenotipo predicho por genotipo
RH RHAG	RHD*01EL.32/RHD*01EL.32 RHCE*02/RHCE*02 RHAG*01 (C.341+4A>G/ RHAG*01 (C.341+4A>G	DEL 32 Ce/Ce

ISBT = *Internation Society of Blood Transfusion*. NGS = secuenciación de nueva generación.

que la historia clínica de la paciente nos refería dos eventos inmunizantes (embarazos) manejados con administración de inmunoglobulina anti-D postparto, lo que le confiere protección contra el antígeno D, pero no se describe la protección contra los antígeno RhCE.

Conclusiones

La combinación de los estudios serológico, familiar y molecular confirman el fenotipo Rh nulo en el caso descrito. Los hallazgos moleculares nos muestran que la causa del fenotipo en estudio no está dada por alteraciones en los genes RHD y RHCE, siendo la nueva mutación encontrada en RHAG la causa más probable de la expresión nula de los antígenos del sistema Rh, clasificando a nuestra donante como Rh nulo tipo regulador.

Referencias

1. Walter TO. Manual Técnico. Traducción al español de la 17ª edición de la American Association of Blood Banks. Buenos Aires: Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunoematología, 17ª ed. 2012.

2. Xiaoli Z, Xi Q, Hongjun G et al. Rhnull blood group caused by novel base deletion and comprehensive pedigree analysis. *Int Immunopharmacol.* 2025; 147: 113993.
3. Vallese F, Kim K, Yen LY et al. Architecture of the human erythrocyte ankyrin-1 complex. *Nat Struct Mol Biol.* 2022; 29 (7): 706-718.
4. Hellberg A, Arsenovic MG, Sorvoll IH et al. A novel nonsense variant in RHAG underlies a Nordic Rhnull phenotype. *Vox Sang.* 2023; 118 (8): 690-694.
5. Arnoni CP, Muniz JG, Gazito D et al. Novel RHAG allele encoding the Rh(null) phenotype in Brazil. *Transfusion.* 2015; 55 (10): 2521-2522.
6. Rosa KA, Reid ME, Lomas-Francis C et al. Rhnull syndrome: identification of a novel mutation in RHce. *Transfusion.* 2005; 45 (11): 1796-1798.
7. Silvy M, Beley S, Peyrard T et al. Short duplication within the RHCE gene associated with an in cis deleted RHD causing a Rhnull amorph phenotype in an immunized pregnant woman with anti-Rh29. *Transfusion.* 2015; 55 (6 Pt 2): 1407-1410.
8. Petazzi P, Miquel-Serra L, Huertas S et al. ABO gene editing for the conversion of blood type A to universal type O in Rhnull donor-derived human-induced pluripotent stem cells. *Clin Transl Med.* 2022; 12 (10): e1063.
9. International Society of Blood Transfusion. 2026.. Available in: <https://blooddatabase.isbtweb.org/system/RH>
10. International Society of Blood Transfusion, 2026. Rh-associated glycoprotein [RHAG]. Available in: <https://blooddatabase.isbtweb.org/system/RHAG>

Correspondencia:

Sixto Emmanuel López-Olivares

Paseo de los Sauces Núm. 400
Sur Interior 2, Col. Bosques de Metepec,
CP 52148, Metepec, Estado de México, México.

E-mail: sixemma86@gmail.com