



Anticuerpos anti-Fy^a con reacción anamnésica asociada con anti-D en transfusión intrauterina: reporte de un caso

Castillo-Macías A,¹ Díaz-Chuc EA,¹ Sotelo-Coronado JI,² Llaca-Díaz JM,³ Avilés-Rodríguez LE,⁴ Pérez-Chávez F,⁶ Cázares-Tamez R,⁶ Mercado-Del Ángel F⁷

Resumen

ANTECEDENTES: La enfermedad hemolítica perinatal ocurre después de una transfusión sanguínea, que sensibiliza con antígenos eritrocitarios, hemorragia materno-fetal durante el embarazo o al momento del parto. La incidencia de anticuerpos anti-D ha disminuido de 14 a 0.1% en las madres D-negativas. No existe una inmunoglobulina que evite o disminuya la aloinmunización por otros antígenos eritrocitarios durante el embarazo. La incompatibilidad del grupo sanguíneo Duffy es una causa común de enfermedad hemolítica perinatal.

OBJETIVO: Exponer el caso de una paciente con hijo con enfermedad hemolítica perinatal por anticuerpos anti-Fy^a y anti-D tratado con transfusión intrauterina.

CASO CLÍNICO: Paciente de 22 años, con antecedente de múltiples transfusiones sanguíneas y datos clínicos de síndrome anémico. En la semana 28 del embarazo fue valorada para aplicarle inmunoglobulina anti-D. Luego de aplicarle dos unidades de concentrado eritrocitario Rh negativo se observó incompatibilidad (++) en fase de antiglobulina humana (Coombs), por esto se realizó el escrutinio de anticuerpos irregulares en gel, que resultó positivo en células I y II (+++). Enseguida se inició el protocolo de identificación de anticuerpos irregulares con un panel de 11 células, que reportó aglutinación en las células 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8 y 11, sin mostrar especificidad. El estudio de adsorción del anticuerpo anti-D mostró células de antígeno D+ con las que se estableció el diagnóstico de anticuerpos anti-Fy^a y anti-D. El embarazo finalizó mediante cesárea con el nacimiento de un varón con grupo y Rh O positivo, de 30.1 semanas de gestación (talla de 40 cm y peso de 2000 g) con hidrops fetal. Se le realizaron ciclos de reanimación e ingresó a la unidad de cuidados intensivos neonatales, sin tratamiento farmacológico, y después de una hora de vida extrauterina falleció. La madre se dio de alta del hospital 36 horas después del puerperio, sin complicaciones adicionales.

CONCLUSIÓN: Los anticuerpos antieritrocitarios anti-Fy^a, solos o en combinación con otros anticuerpos, provocan enfermedad hemolítica perinatal severa. El laboratorio de inmunohematología tiene participación importante en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad hemolítica perinatal.

PALABRAS CLAVE: Transfusión intrauterina; anticuerpos; hidrops fetal; inmunoglobulina anti-D.

¹ Residente de tercer año de Patología Clínica.

² Residente de segundo año de Patología Clínica.

³ Coordinador del Departamento de Patología Clínica.

⁴ Coordinadora del Banco de Sangre.

⁵ Jefe del Departamento de Patología Clínica.

⁶ Jefe de enseñanza de Patología Clínica.

⁷ Jefe del Banco de Sangre, Departamento de Patología Clínica

Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey.

Recibido: noviembre 2017

Aceptado: diciembre 2017

Correspondencia

Felipe Mercado Del Ángel
felipe.mercadodelangel@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Castillo-Macías A, Díaz-Chuc EA, Sotelo-Coronado JI, Llaca-Díaz JM, Avilés-Rodríguez LE, Pérez-Chávez F, Cázares-Tamez R, Mercado-Del Ángel F. Anticuerpos anti-Fy^a con respuesta anamnésica asociados con anti-D en transfusión intrauterina: reporte de un caso. Ginecol Obstet Mex. 2018 febrero;86(2):158-163. DOI: <https://doi.org/10.24245/gom.v86i2.1550>



Ginecol Obstet Mex. 2018 February;86(2):158-163.

Anti-Fy^a antibodies with anamnestic reaction associated to anti-D in intrauterine transfusion: A case report.

Castillo-Macías A,¹ Díaz-Chuc EA,¹ Sotelo-Coronado JI,² Llaca-Díaz JM,³ Avilés-Rodríguez LE,⁴ Pérez-Chávez F,⁶ Cázares-Tamez R,⁶ Mercado-Del Ángel F⁷

Abstract

BACKGROUND: Hemolytic disease of the fetus and newborn occurs after alloimmunization with red blood cells antigens by blood transfusion, maternal-fetal hemorrhage during pregnancy or at delivery. Currently, the incidence of alloimmunization by anti-D antibody has been reduced from 14% to 0.1% of D-negative mothers, however, there is no immunoglobulin that prevents or decreases alloimmunization by other red blood cells antigens during pregnancy. The incompatibilities of the Duffy blood group are a common cause of hemolytic disease of the fetus and newborn.

OBJECTIVE: To present the case of a neonate with perinatal hemolytic disease secondary to anti-Fy^a and anti-D antibodies managed with intrauterine transfusion.

CLINICAL CASE: A 22-year-old patient with a history of multiple blood transfusions and clinical data of anemic syndrome. In the 28th week of pregnancy it was evaluated for the application of anti-D immunoglobulin. The blood bank was asked for two units of Rh negative erythrocyte concentrate. Incompatibility (++) in the human antiglobulin phase (Coombs) was observed, so the irregular antibody gel was screened, which was positive in cells I and II (+++). An identification protocol for irregular antibodies was initiated with a panel of 11 cells, which reported agglutination in cells 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8 and 11, without specificity. The adsorption study of the anti-D antibody showed D + antigen cells. The diagnosis of anti-Fy^a and anti-D antibodies was established. The pregnant woman was terminated by caesarean section, from which a male with a group was born and Rh O positive, of 30.1 weeks of gestation (size of 40 cm and weight of 2000 g) with fetal hydrops. He underwent resuscitation cycles, entered the neonatal intensive care unit, without pharmacotherapy and died after one hour of extrauterine life. The mother withdrew 36 hours after the puerperium, without additional complications.

CONCLUSION: The antibodies anti-Fy^a alone or next to other alloantibodies produce severe hemolytic disease of the fetus and newborn. The laboratory of immunohematology in the blood bank is an essential tool in the diagnosis, monitoring and treatment of hemolytic disease of the fetus and newborn.

KEYWORDS: Intrauterine transfusion; Antibodies; Fetal hydrops; anti-D immunoglobulin.

ANTECEDENTES

Los antígenos Duffy Fy^a y Fy^b se describieron, respectivamente, en 1950 y 1951. Su denominación proviene de un paciente con diagnóstico de hemofilia que recibió múltiples transfusiones sanguíneas y fue el primer caso conocido con producción de anticuerpos anti-Duffy (Fy^a).¹ Un año más tarde se reportó el anticuerpo anti- Fy^b en una paciente múltipara y 20 años después se describió el resto de los antígenos Duffy ($Fy3$, $Fy4$, $Fy5$ y $Fy6$), de los que solo $Fy3$ parece ser clínicamente significativo. Este tipo de antígenos se expresan en diferentes células y los anticuerpos anti- Fy^a , Fy^b , Fy^3 y Fy^5 se han implicado en reacciones transfusionales o como causa de enfermedad hemolítica perinatal. El anticuerpo identificado con mayor frecuencia es anti- Fy^a , principalmente en pacientes de descendencia africana, en quienes el fenotipo Duffy nulo es el más común, comparado con la población caucásica y sujetos con anemia de células falciformes. Los pacientes con esta enfermedad requieren múltiples transfusiones sanguíneas.²

La enfermedad hemolítica perinatal aparece cuando el plasma materno contiene aloanticuerpos contra algún antígeno expresado en los eritrocitos fetales. Los anticuerpos IgG, por sus características intrínsecas, pueden cruzar la placenta y recubrir los eritrocitos fetales que, posteriormente, son fagocitados por macrófagos esplénicos, que producen anemia fetal.³ La severidad de la enfermedad está influida por el título de anticuerpos y su especificidad (por ejemplo: los anti-D, anti-c y anti-K representan mayor severidad), por la clase de inmunoglobulina y el número de sitios antigénicos en los eritrocitos.⁴ La sensibilización a los antígenos eritrocitarios ocurre: 1) posterior a la transfusión de eritrocitos, 2) después de una hemorragia materno-fetal durante el embarazo o 3) al momento del parto; para la aloinmunización se requiere 0.1 mL de eritrocitos. La profilaxis con Rhlg ha disminu-

do la incidencia de anticuerpos anti-D de 14 a 0.1%, en las madres D-negativas; sin embargo, hasta el momento no existen inmunoglobulinas que eviten o disminuyan la aloinmunización por otros antígenos eritrocitarios durante el embarazo.⁵ Los anticuerpos anti-Duffy relacionados con la inmunización materno-fetal y subsiguiente enfermedad hemolítica son: Fy^a , Fy^b y Fy^3 .

La transfusión intrauterina es un procedimiento en el que se infunde sangre alogénica en la vena umbilical guiada por ultrasonido; por lo general se realiza entre las 18 y 20 semanas de gestación y actualmente existen vías alternativas de infusión de eritrocitos, como la cavidad peritoneal fetal, donde se transportan a la circulación por el sistema linfático mediante la "laguna" subdiafragmática y el ducto linfático derecho.⁶ La tasa de supervivencia posterior a la transfusión intrauterina es de 85% y la mortalidad de 1-2%.⁷ La transfusión de concentrados eritrocitarios intrauterinos está indicada en pacientes con: anemia fetal severa (casi siempre secundaria a infección por parvovirus), enfermedad hemolítica perinatal, transfusión gemelo-gemelo, hemorragia fetal severa con grandes pérdidas de volumen, talasemia alfa homocigota, etc.⁸ Los anticuerpos más comunes asociados con el requerimiento de transfusión intrauterina en pacientes con enfermedad hemolítica perinatal son el anti-D y anti-Kell (este último con elevado potencial de afectar a los precursores hematopoyéticos).⁹ Se sugiere transfundir entre 20-25% del volumen sanguíneo fetoplacentario; el feto sano puede tolerar infusiones rápidas con grandes cantidades de volumen sanguíneo (5-7 mL/min), comparado con fetos con hidrops, quienes requieren mayor número de transfusiones pero volúmenes pequeños.¹⁰⁻¹² Lo normal es que la transfusión intrauterina se repita de 1 a 3 semanas para mantener la hemoglobina fetal en 27-30% hasta la semana 35 de edad gestacional, con término del embarazo entre las 37-38 semanas de gestación, después de confirmar la madurez pulmonar fetal.⁸



La incompatibilidad materno-fetal del grupo sanguíneo Duffy es una causa común de enfermedad hemolítica perinatal; sin embargo, la identificación de este tipo de anticuerpos no se realiza de manera rutinaria.^{13,14} El estudio debe efectuarse entre las 6 y 7 semanas del desarrollo fetal, cuando la enfermedad tiende a ser leve.¹⁵

El objetivo de este estudio es exponer el caso de un neonato con enfermedad hemolítica perinatal por anticuerpos anti-Fy^a y anti-D tratado con transfusión intrauterina.

CASO CLÍNICO

Paciente de 22 años, grupo sanguíneo O Rh negativo, con antecedentes ginecoobstétricos de menarquia a los 15 años, dos embarazos previos: el primero de pretérmino a las 29 semanas de gestación de una niña de 2300 g, mediante parto eutócico, sin complicaciones; el segundo, óbito secundario a eritroblastosis fetal por anticuerpo anti-D, de 29.4 semanas de gestación, de 1450 g, sin aplicación de inmunoglobulina anti-D. El embarazo actual cursó sin control prenatal; el primer ultrasonido se realizó en la semana 13, sin hallazgos patológicos de importancia, con seguimiento ultrasonográfico posterior, sin incidentes. En la semana 28 de gestación se le aplicó inmunoglobulina anti-D. El ultrasonido obstétrico reportó: velocidad máxima de la arteria cerebral media en 2.03 MoM, con estimación de hemoglobina fetal de 4.57 g/dL, por lo que se decidió su ingreso hospitalario a la unidad de Obstetricia.

Se transfundieron, vía intrauterina, 55 mL de concentrado eritrocitario O Rh negativo, radiado y leucodepletado (eliminación de leucocitos de los glóbulos rojos).

Los estudios de laboratorio reportaron: hemoglobina de 7.67 g/dL, hematocrito 21.6%, tiempos de coagulación sin alteraciones, grupo y Rh O negativo, VDRL negativo, prueba de anticuerpos

para VIH negativo y prueba de antiglobulina humana indirecta positiva (+++). Después de la obtención de las pruebas compatibles en gel se transfundieron dos unidades de concentrados eritrocitarios O Rh negativos. Ambos procedimientos se reportaron sin complicaciones ni reacciones adversas a la transfusión, por lo que se decidió otorgar el alta hospitalaria.

En la consulta de seguimiento, una semana después, el estudio ultrasonográfico reportó: velocidad máxima de la arteria cerebral media de 1.75 MoM y estimación de hemoglobina fetal de 7.7 g/dL; además, se observó el pliegue nuchal aumentado, edema pericraneal, derrame pleural y abdomen con ascitis significativa. La paciente reingresó para una nueva transfusión fetal. En la semana 30.2 del embarazo se programó para cesárea, debido a los hallazgos de hidrops fetal, y el resultado de los exámenes de laboratorio: hemoglobina 8.66 g/dL, hematocrito 27.7%, leucocitos totales 6.88 kg/mL, plaquetas 173 kg/mL y tiempos de coagulación normales.

Debido a la concentración de hemoglobina materna se difirió el procedimiento y se le transfundieron a la madre dos unidades de concentrado eritrocitario Rh negativo, con incompatibilidad (++) en fase de antiglobulina humana (Coombs). El escrutinio de anticuerpos irregulares en gel resultó positivo en células I y II (+++). El protocolo de identificación de anticuerpos irregulares, con panel de 11 células, con técnica en gel, reportó aglutinación en las células 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8 y 11, sin mostrar especificidad en la carta del panel.¹⁶ Se descartó la identificación de anticuerpos mediante células homocigotas negativas, por lo que se sospechó la coexistencia de anti-D y probable anti-Fy^a. El estudio de adsorción del anticuerpo anti-D, a 37 °C, con células de antígeno D+ y panel extendido al suero resultante de la adsorción (suero adsorto), reaccionó de manera inconclusa. Ante la sospecha de anti-Fy^a se decidió neutralizar los antígenos eritrocitarios

del panel celular con la enzima bromelina, para la negativización de células reactivas con resultados satisfactorios. Con esos hallazgos se estableció el diagnóstico de anticuerpos anti-Fy^a y anti-D. El estudio de fenotipificación de unidades O Rh negativo reportó tres unidades negativas para el antígeno Fy^a, que resultaron compatibles en la prueba cruzada mayor.

El embarazo finalizó mediante cesárea, con el nacimiento de un varón con grupo y Rh O positivo, de 30.1 semanas de gestación; talla de 40 cm, peso de 2000 g, Apagar al primer minuto de 2 y a los cinco minutos de 3, Silverman 6, con datos clínicos de hidrops fetal, a quien se le realizaron ciclos de reanimación, con respuesta satisfactoria y mantenida y frecuencia cardiaca de 80 lpm. Se ingresó a la unidad de cuidados intensivos neonatales, sin tratamiento farmacológico y después de una hora de vida extrauterina falleció. La madre fue dada de alta del hospital a las 36 horas después del puerperio, sin complicaciones adicionales.

DISCUSIÓN

Los eventos de incompatibilidad sanguínea suelen originarse por la producción de aloanticuerpos eritrocitarios, lo que complica la transfusión oportuna; casi siempre aparecen aislados o mezclados con diferentes aloanticuerpos en un mismo paciente.

El sistema de antígenos Duffy es relativamente frecuente en la población mexicana (83.3% de Fy^a+ y 57.6% de Fy^b+);¹⁴ por tanto, la coexistencia de aloanticuerpos contra estos antígenos supone un riesgo para los pacientes. Los aloanticuerpos de este sistema expresan el fenómeno de dosis, es decir, una reacción *in vitro* débil, incluso negativa con eritrocitos heterocigotos, además del fenómeno de disminución de la titulación *in vivo* (evanescencia), que ocurre después de algunos meses o años de recibir aloinmunización

y su identificación puede resultar indetectable. En el caso aquí expuesto se dificultó, aún más, la identificación del anticuerpo anti-Fy^a, por la coexistencia de un aloanticuerpo anti-D originado por una enfermedad hemolítica perinatal.

Para la obtención de unidades compatibles se aplicó la fórmula de probabilidad por frecuencia negativa de antígenos D+ y Fy^a+ en México. Se ha estimado que los anticuerpos anti-D y anti-Fy^a pueden ser compatibles en, aproximadamente, 1 de cada 200 unidades del grupo O [(0.026) (0.16) = 0.00416] o, bien, 1 de cada 6 unidades del grupo O Rh negativo; por tanto, la complejidad diagnóstica y terapéutica se eleva mientras no se adquieran los reactivos para fenotipificar el antígeno.^{1,13,14}

El caso clínico aquí reportado evidenció la reacción anamnésica de una paciente para anticuerpos anti-Fy^a y la transfusión de una unidad compatible en las pruebas previas a la transfusión que provocó el aumento de la actividad hemolítica fetal, ya afectada, con un anticuerpo anti-D, previamente transfundido con una unidad compatible, pero no fenotipificada, para antígenos Duffy. Es importante recalcar que en México no es obligatoria la transfusión de isotipos de grupos sanguíneos fuera del sistema ABO y Rh; sin embargo, las guías de práctica clínica nacionales determinan realizar en las pacientes embarazadas una prueba de antiglobulina humana (Coombs) indirecta desde la primera consulta prenatal y en la semana 28 de la gestación; no obstante, estas guías, así como la Norma Oficial Mexicana para la Atención del Embarazo solo refieren la identificación y titulación del anticuerpo anti-D en mujeres Rh D-negativas y no obliga a la búsqueda intencionada de los demás anticuerpos irregulares, que no son exclusivos de las pacientes Rh negativas.^{17,18}

En México, la mayor parte de los laboratorios implementa la técnica de Coombs indirecto para la identificación de anti-D y no para escrutinio ni



detección de anticuerpos irregulares antieritrocitarios, clínicamente significativos fuera del anti-D. Aun así, si esta última se encuentra estandarizada con métodos más sensibles, como adición de potenciadores, fase sólida o columna en gel,¹⁴ puede proporcionar resultados falsos negativos por los fenómenos de dosis y evanescencia de anticuerpos, además de generar un subregistro de las enfermedades hemolíticas relacionadas con esos anticuerpos, lo que dificulta aún más establecer el diagnóstico oportuno de los padecimientos hemolíticos. Ante este tipo de casos, la mejor estrategia es la transfusión con el mismo fenotipo eritrocitario del paciente o asegurar, mediante técnicas de fenotipificación, que las unidades transfundidas no cuenten con el antígeno correspondiente al anticuerpo en cuestión.^{3,12,14}

CONCLUSIONES

Los anticuerpos antieritrocitarios anti-Fy^a, solos o en combinación con otros, provocan enfermedad hemolítica perinatal severa; sin embargo, la identificación de esos anticuerpos no se encuentra estandarizada en todos los laboratorios de México. La disminución de la titulación de los anticuerpos *in vivo* y el fenómeno de dosis *in vitro* dificultan su identificación y complican el tratamiento. El laboratorio de inmunohematología del banco de sangre tiene participación importante en el diagnóstico, vigilancia y tratamiento de la enfermedad hemolítica perinatal.

REFERENCIAS

- Howes RE, Patil AP, Piel FB, et al. The global distribution of the Duffy blood group. *Nat Commun*. 2011;2:266-280.
- Dávila AA, Cruz DV, Del Rosario López De Roux M, Menéndez RD, Rosales LC. Enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad Duffy: Reporte de un caso. *Rev Cubana Pediatr*. 2008;80(2):1-3.
- Basu S, Kaur R, Kaur G, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn: Current trends and perspectives. *Asian J Transfus Sci*. 2011;5(1):3-7.
- Obukhova P, Korchagina E, Henry S, Bovin N. Natural anti-A and anti-B of the ABO system: Allo- and autoantibodies have different epitope specificity. *Transfusion*. 2012;52(4):860-869.
- Evers D, Middelburg RA, de Haas M, et al. Red-blood-cell alloimmunisation in relation to antigens exposure and their immunogenicity: a cohort study. *Lancet Haematol*. 2016;3(6):e284-e292.
- Fairley C, Miller E, Smoleniec J. Observational Study of Effect of Intrauterine Transfusions. *Lancet*. 1995;1335-1337.
- Van Kamp IL, Klumper FJCM, Oepkes D, et al. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(1):171-177.
- Lindenburg ITM, Van Kamp IL, Oepkes D. Intrauterine blood transfusion: Current indications and associated risks. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(4):263-271.
- Tuson M, Hue-Roye K, Koval K, Imlay S, Desai R, Garg G, Kazem E, Stockman D, Hamilton J RM. Possible suppression of fetal erythrocytosis by the Kell blood group antibody anti-Kpa. *Immunohematology*. 2011;27(2):58-60.
- Radunovic N, Lockwood CJ, Alvarez M, Plecas D, Chitkara U BR. The severely anemic and hydropic isoimmune fetus: changes in fetal hematocrit associated with intrauterine death. *Obs Gynecol*. 1992;79(3):390-391.
- Giannina G, Moise KJ, Dorman K. A simple method to estimate volume for fetal intravascular. 1998;4609(813):94-97.
- Stone J, Berghella V, Sciscione AC, Tate D. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: the fetus at risk for anemia--diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(6):697-710.
- Koelewijn JM, Vrijkotte TGM, Van Der Schoot CE, Bonsel GJ, De Haas M. Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: A population study in the Netherlands. *Transfusion*. 2008;48(5):941-952.
- Alcaraz-López JL, Bonilla-Zavala R, Luna-González J, Montes-Ledesma M, Chávez-Durán MA. Investigación en el trabajo diario de inmunohematología. Fenotipos eritrocitarios y protocolo para encontrar sangre compatible en pacientes con aloanticuerpos antieritrocitos. *Gac Med Mex*. 2007;143:23-27.
- Pogo AO, Chaudhuri A. The Duffy protein: a malarial and chemokine receptor. *Semin Hematol*. 2000;37(2):122-129.
- Brecher ME. AABB Technical Manual. 15th ed. 2005;731-799.
- Prevención, diagnóstico y manejo de la aloinmunización materno-fetal. México. Secretaría de Salud. CENETEC. 2011. Dirección URL: < http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/307_GPC_AloinmunizaciñRH/GER_Aloinmunizacion.pdf >.
- Norma Oficial Mexicana Para la Atención de la Mujer Durante el Embarazo, Parto y Puerperio, y de la Persona Recién Nacida. Diario Oficial de la Federación. NOM-007-SSA2-2016. Dirección URL: <<http://dof.gob.mx/>> [Consulta: mayo 2016].