

CASO CLÍNICO

Anticuerpos Irregulares Anti-E

Ramón Almuna V¹, Rodrigo Carvajal G²

RESUMEN

Desde la introducción de profilaxis anti-Rh para embarazadas Rh negativas, otros anticuerpos diferentes han cobrado importancia relativa y son ahora responsables de una mayor proporción de enfermedad hemolítica perinatal. Entre los anticuerpos irregulares, el Kell, E y c son los más comúnmente implicados. Dada la importancia reciente, comparada con la isoinmunización anti-D, existe poca información actualizada en la literatura. En esta ocasión se da a conocer un caso clínico de Anticuerpos Irregulares Anti-E y se discute su manejo en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Dr. Luis Tisné Brousse.

Palabras clave: *Enfermedad Hemolítica Perinatal, Anticuerpos Irregulares, Isoinmunización Anti-E.*

SUMMARY

Since the introduction of anti-Rh prophylaxis for Rh negative pregnant women, other antibodies have acquired importance and are now responsible for a greater proportion of perinatal hemolytic disease. Within the irregular antibodies, the Kell, E and c are more commonly implicated. Given the recent importance, compared with the anti-D isoinmunization, little information exists in the literature. In this occasion we present a case of Irregular Anti-E Antibodies and we discuss its clinical management.

Key words: *Perinatal Hemolytic Disease, Irregular Antibodies, Anti-E Isoinmunization.*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hemolítica perinatal secundaria a Isoinmunización anti-Rh (D) fue un importante contribuyente de morbilidad y mortalidad neonatal^{1,2}. Debido al uso profiláctico de gammaglobulina anti-Rh, ésta es cada vez más infrecuente, alcanzando una prevalencia de sólo 1-6 por cada 1000 recién nacidos vivos versus 43,3 por 1000 antes de la introducción de la vacuna al mercado²⁻⁵.

Sin embargo, por la no existencia de profilaxis contra los restantes 43 antígenos del sistema Rh, por procedimientos invasivos maternos (biopsia vellosidades coriales, amniocentesis y cordocentesis) y por el desarrollo de técnicas de detección más sensibles, se ha producido un aumento relativo de anticuerpos irregulares como causa de anemia hemolítica³⁻⁵. Resulta por lo tanto importante conocer los riesgos y las opciones de manejo de las mujeres embarazadas portadoras de títulos significativos de estos anticuerpos (anti Kell, Kid, Anti-E, etc.). Lo anterior, no resulta sencillo debido a la poca experiencia internacional frente a anticuerpos Anti-E como causa de anemia hemolítica del recién nacido y a la discordancia en los elementos clásicos de control⁵.

En esta ocasión se da a conocer el diagnóstico, manejo y evolución de una paciente portadora de altos títulos de anticuerpos anti-E. Ella representa la primera paciente manejada completamente en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Dr.

¹ Médico Unidad Alto Riesgo Obstétrico. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Dr. Luis Tisné Brousse.

² Médico Becado Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina. Campus Oriente. Universidad de Chile. Hospital Dr. Luis Tisné Brousse.

Luis Tisné Brousse, que atiende aproximadamente 7.000 partos al año⁶.

CASO CLÍNICO

Paciente de 35 años, con antecedentes mórbidos de asma bronquial moderada, hipotiroidismo, insuficiencia tricúspide leve y trastorno del ánimo en tratamiento. Como antecedentes obstétricos presenta G4P3A1, doble cicatriz de cesárea anterior de pretérmino por deterioro de la unidad feto placentaria y un mortineonato con el diagnóstico anatomopatológico de mesiodisplasia con hiperplasia Islotes de Langerhans y múltiples malformaciones congénitas del tracto gastrointestinal.

Cursando embarazo de 5 semanas inicia control en Unidad de Alto Riesgo Obstétrico del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Dr. Luis Tisné Brousse, por sus antecedentes obstétricos. En los exámenes de control inicial presentó un grupo sanguíneo OIV Rh+ y test de Coombs Indirecto +++. Estudios posteriores revelaron que se trataba de anticuerpos irregulares Anti-E, con una titulación inicial de 1:128. Interrogando a la paciente se confirmó que no había recibido transfusiones sanguíneas ni tampoco había estado expuesta a glóbulos rojos extraños. El grupo sanguíneo del padre (primos de segundo grado) era OIV Rh+ E+, concordante con el riesgo de isoimmunización Anti-E.

Se realiza control ultrasonográfico a las 11 y las 14+3 semanas de embarazo que confirma feto único, viable, sin anormalidades estructurales importantes, placenta posterior, líquido amniótico en cantidad normal y se corrobora la edad gestacional. Se realiza titulación seriada de anticuerpos anti-E que muestran una estabilidad a lo largo de su embarazo (Tabla 1).

Mediante un control ecográfico a las 21 semanas se pesquisó Restricción del Crecimiento Intrauterino (RCIU) menor al percentil 5 con doppler fetal normal y leve aumento de la resistencia de la arteria uterina izquierda. Se descartó patología infecciosa, hormonal, hematológica y abuso de sustancias que explicara el RCIU. Se mantuvo bajo el percentil 5 a lo largo del embarazo, sin signos ecográfi-

Tabla 1. Titulación anticuerpos maternos

Semanas de gestación	7	13	15	27	30
Titulación AC Anti-E	1:128	1:128	1:32	1:128	1:128

cos de hidrops. Estudios doppler de la arteria umbilical, *peak* sistólico de arteria cerebral media y ductus venoso se realizaron en forma seriada a lo largo del embarazo resultando repetidamente dentro de rangos normales (Tabla 2).

A las 28 semanas de embarazo se diagnostica diabetes gestacional mediante prueba de tolerancia a la glucosa alterada, manejándose con régimen dietético.

Cursando 32 semanas se decide inducir madurez pulmonar con betametasona 12 mg. cada 24 horas por dos veces por los altos títulos de anticuerpos maternos (Tabla 1), a pesar de no existir signos ecográficos ni al doppler sugerentes de anemia fetal.

Por su antecedente de trastorno del ánimo, sumado al estrés y angustia de un nuevo resultado perinatal adverso, la paciente comienza con crisis de angustia y solicita repetidamente la interrupción de su embarazo cursando apenas 32 semanas.

Se hace consejería sobre el bajo riesgo de anemia fetal dado la evidencia de los estudios ya realizados. Se expone el caso a la Unidad de neonatología, quienes sugieren realizar amniocentesis para certificar madurez pulmonar e idealmente cordocentesis

Tabla 2. Monitorización doppler materno-fetal

Semanas de gestación	Doppler materno fetal
Embarazo 18+0 semanas	Doppler M-F normal.
Embarazo 22+0 semanas	Leve aumento resistencia Arteria Uterina Izquierda (AUI)
Embarazo 26+0 semanas	Doppler materno-fetal normal. Arteria Cerebral Media (ACM) normal
Embarazo 28+0 semanas	Leve aumento resistencia AUI. ACM normal
Embarazo 29+0 semanas	ACM p90-95
Embarazo 32+2 semanas	Leve aumento resistencia AUI. ACM normal

Tabla 3. Relación grupo sanguíneo, test de Coombs y fenotipo probable

	Madre	Padre	Hija
Grupo	O IV Rh +	O IV Rh +	O IV Rh +
Test Coombs	Indirecto Anti E+++ (1/128)		Directo —
Fenotipo Probable	Dce/DcE	DcE/DcE	Dce/DcE

Tabla 4. Hematocrito y bilirrubina neonatal

Edad	Hematocrito (%)	Bilirrubina (mg/%)
(Cordón)	28	1,7
2 horas	43	1,8
9 horas	45,4	2,3
1 día	48	3
2 días		3,9
3 días	48	4,7

para establecer estado hematológico fetal y descartar una anomalía genética que explicara la restricción del crecimiento. Se explica a la paciente sobre los peligros de procedimientos diagnósticos invasivos, como la amniocentesis y cordocentesis, por lo cual decide abstenerse.

A las 33 semanas de embarazo la paciente comienza con trabajo de parto prematuro. Se realiza operación cesárea de urgencia por sus antecedentes de doble cicatriz de cesárea anterior y esterilización tubaria. Se obtiene recién nacido de sexo femenino, 1.775 g, Apgar 9-9. El grupo sanguíneo del recién nacido fue OIV Rh+ E-, con Test de Coombs Directo también negativo (Tabla 3). El hematocrito de cordón fue 28%, recuperándose a las dos horas hasta 43%, explicado posiblemente por hemólisis (Tabla 4). Se solicita cariotipo fetal y estudio anatomopatológico de la placenta. El recién nacido evoluciona satisfactoriamente, con niveles normales de bilirrubina (Tabla 4), sin requerimientos de fototerapia ni transfusión sanguínea. Es observado en Unidad de cuidados mínimos de neonatología por su bajo peso y prematuridad y dado de alta a los 7 días en buenas condiciones generales. El resultado del cariotipo es insatisfactorio por mala muestra y el estudio de la placenta no muestra signos de edema vellositarios que sugieran hidrops.

COMENTARIO

La utilidad del Test de Coombs de rutina, en madres Rh negativas no tiene discusión para la detección y manejo de la isoimmunización Anti-D^{1,2}. Pero en pacientes Rh positivas, esto no está del todo claro⁷. Existen muchos reportes en la literatura sobre anemia hemolítica fetal debido a anticuerpos irregulares³⁻⁵. Hay estudios costo-beneficio sobre la implementación a toda la población de embarazadas que muestran que económicamente no serían convenientes, dado que menos del 1% de los embarazos presentaría anticuerpos irregulares y menos de 1/10.000 presentaría anemia hemolítica por anticuerpos atípicos^{4,7}. Por otro lado, aunque son escasos, su importancia relativa es cada vez mayor por la profilaxis con gammaglobulina Anti D que ha disminuido drásticamente su prevalencia^{1-5,7}. Es por esto que se recomienda realizar Test de Coombs Indirecto a todas las embarazadas en su primer control prenatal^{1-3,5}.

En el caso presentado, probablemente la madre se haya sensibilizado en un embarazo previo porque a pesar de títulos de anticuerpos altos, desde muy temprano estos fueron estables durante el curso del embarazo (Tabla 1). Si bien el recién nacido tenía grupo OIV Rh+ E- y por lo tanto no podría haber presentado una anemia hemolítica, la paciente al negar realizarse un procedimiento diagnóstico invasivo transforma el manejo perinatal empírico y hace aún más relevante la discusión de estas patologías.

Es difícil predecir el comportamiento clínico y la severidad de la enfermedad. Se ha visto que existe una disparidad importante entre los títulos de anticuerpos y el nivel de anemia en el neonato, descrito tanto en isoimmunización anti-D y anticuerpos irregulares^{5,8-10}. En isoimmunización anti-E se ha descrito aun más heterogéneo e irregular; existiendo óbitos e hidrops con títulos de hasta 1/8, como en el caso presentado. Aún así en general, se sugiere vigilancia estricta de anemia fetal a partir de títulos de 1/32¹⁰⁻¹². Otra dificultad sobre la valoración del estado anémico fetal es asumir que la fisiopatología de los anticuerpos irregulares es igual a la del grupo Rhesus y que usar métodos estandarizados para este último son los óptimos. Un ejemplo son los anticuerpos del grupo Kell que además de producir anemia hemolítica, desarrollan supresión de la hematopoyesis fetal; por lo que las Curvas de Liley y Quennan subestiman la severidad de la enfermedad⁸. Por lo anterior, en caso de anticuerpos irregulares del grupo Kell (anti K1 y anti K2) se sugiere iniciar un control de anemia fetal a partir de títulos 1/8³.

Tradicionalmente se ha usado la amniocentesis y la cordocentesis para detectar y tratar la enfermedad hemolítica perinatal^{1,2}. Sin embargo, estas pruebas invasivas pueden activar la memoria inmunológica, aumentando drásticamente la titulación y severidad de la hemólisis¹³. En los últimos años se ha desarrollado la técnica de detección de DNA libre fetal en sangre materna para el diagnóstico de aloinmunización antiRh, pero también se ha estandarizado para anti K1, C, c, y anti-E que sería muy útil para los casos de padres heterocigotos y con antecedentes de embarazos previos con enfermedad hemolítica perinatal no anti-D^{2,14}.

Asimismo se describen bradicardia fetal, ruptura prematura de membranas y pérdida fetal¹³. Por lo anterior, es lógico buscar técnicas no invasivas como la ecografía y el doppler para la monitorización fetal. La ecografía puede usarse para detectar cambios hidrópicos fetales que reflejan hemólisis y anemia severa, pero es un evento tardío y terminal^{1,2,13}. Estos signos ecográficos tardíos incluyen oligoamnios, tamaño del hígado, bazo, espesor de la piel, placenta y diámetro biventricular^{1,2,13}. Sin embargo, estos signos son de manifestación variable y de baja sensibilidad para predecir anemia. Además pueden ocurrir cambios rápidos en el hematocrito fetal sin producir manifestaciones morfológicas evidentes o parecer incluso normales ecográficamente¹³.

Por lo tanto, el doppler se presenta como la herramienta que puede acusar tempranamente cambios hemodinámicos fetales sugerentes de anemia fetal, recomendando su uso bisemanal a partir de las 18 semanas una vez confirmada la incompatibilidad^{2,13,15-17}. La respuesta hemodinámica compensatoria frente a la anemia incluye un aumento en el gasto cardíaco y cambios en la resistencia vascular periférica. Si agregamos la reducción de la viscosidad sanguínea por la anemia, se produce un aumento del suministro sanguíneo a órganos vitales como el corazón, suprarrenales y cerebro¹⁵. La arteria cerebral media responde rápidamente a la hipoxemia y el doppler ha mostrado ser una excelente herramienta para estudiarla. El peak sistólico de la velocidad de la arteria cerebral media es mayor en fetos con anemia

comparada con fetos normales, mientras que es menor en fetos con poliglobulia¹⁵⁻¹⁷. Más aún, hay estudios que reportan una sensibilidad cercana al 100% para predecir anemia moderada y severa usando como punto de corte 1.5 Mo¹⁵. En nuestro caso clínico la monitorización del doppler de la arteria cerebral media siempre estuvo dentro de límites normales descartando una anemia moderada y severa, en concordancia con los resultados neonatales (Tablas 3 y 4) y demostrando su utilidad para evitar procedimientos más invasivos y riesgosos.

Por otro lado es importante recordar, que la mayoría de los estudios han sido realizados en isoimmunización anti-D por lo que no pueden extrapolarse completamente a la de anticuerpos inesperados. Las publicaciones referentes a anticuerpos irregulares son mayoritariamente series clínicas previas a la introducción del método doppler. Utilizan esquemas de manejo basados en titulación de anticuerpos y amniocentesis diseñados para anti-D, con una gran disparidad entre los títulos de anticuerpos, Curvas de Liley, Curvas de Quennan y la severidad de la enfermedad^{5,8-12}. De esta forma, existe controversia sobre el momento óptimo de interrupción del embarazo en estas situaciones. A pesar de un examen doppler normal, de igual forma se puede presentar una anemia leve y considerando que las complicaciones de la prematuridad en recién nacidos de embarazos mayores a las 34 semanas son muy bajas, es una opción razonable para algunos autores¹⁰⁻¹².

Finalmente aunque la información del uso del doppler de arteria cerebral media proviene principalmente de la isoimmunización anti-D y puede no ser ampliamente aplicada a todos los anticuerpos irregulares, la evidencia actual recomienda los mismos principios de control. Mientras que la enfermedad hemolítica perinatal severa causada por anticuerpos irregulares es una condición rara y por lo tanto su detección no es costo-efectiva, creemos que realizar el Test de Coombs Indirecto a todas las embarazadas se justifica clínicamente al existir actualmente una herramienta no invasiva, sensible y específica para casos de enfermedad hemolítica moderada y severa como es el doppler de arteria cerebral media.

REFERENCIAS

1. MOISE KJ JR. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 600-11.
2. UF HARKNESS, JA SPINNATO. Prevention and management of RhD isoimmunization. *Clin Perinatol* 2004; 31: 721-42.
3. KJ MOISE JR. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. SEMINARS IN FETAL & NEONATAL MEDICINE 2008; 13: 207-14.
4. LEE CK, MA ES, TANG M, LAM CC, LIN CK, CHAN LC. Prevalence and specificity of clinically significant red cell alloantibodies in Chinese women during pregnancy-a review of cases from 1997 to 2001. *Transfus Med* 2003; 13: 227-31.
5. SPONG CY, PORTER AE, QUEENAN JT. Management of isoimmunization in the presence of multiple maternal antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 481-4.
6. LATTUS J, PAREDES A, FREZ J. Las Espátulas Thierry. *Rev Obstet Hosp Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse* 2006; 1: 30-8.
7. ANITA S. ANDESEN, LISBETH PRATORIUS, HENRIK L. Jorjensen, Kirsten Lyllof and Kim T. Larsen. Prognostic value of screening for irregular antibodies late in pregnancy in rhesus positive women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 407-11.
8. VAUGHAN JI, MANNING M, WARWICK RM, LETSKY EA, MURRAY NA, ROBERTS IA. Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-Kell antibodies in fetal alloimmune anemia. *N Engl J Med* 1998; 338: 798-803.
9. HACKNEY DN, KNUDTSON EJ, ROSSI KQ, KRUGH D, O'SHAUGHNESSY RW. Management of pregnancies complicated by anti-c isoimmunization. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 24-30.
10. TO WW, HO SN, MOK KM. Anti-E alloimmunization in pregnancy: management dilemmas. *J Obstet Gynecol Res* 2003; 29: 45-8.
11. MORAN P, ROBSON SC, REID MM. Anti-E in pregnancy. *BJOG* 2000; 107: 1436-8.
12. SAJU D, JOY, KAREN Q, ROSSI, DAVE KRUGH AND RICHARD W. O'Shaughnessy. Management of Pregnancies Complicated by Anti-E Alloimmunization. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 24-8.
13. OEPKES D. Invasive versus non-invasive testing in red-cell alloimmunized pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Biol* 2000; 92: 83-9.
14. FINNING K, MARTIN P, SUMMERS J, ET AL. Fetal genotyping for the K (Kell) and RhC, c, and E blood groups on cell-free fetal DNA in maternal plasma. *Transfusion* 2007; 47: 2126-33.
15. MARI G. Noninvasive diagnosis by doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red cell alloimmunization. *N Engl J Med* 2000; 342: 9 - 14.
16. DETTI L, MARI G. Noninvasive diagnosis of fetal anemia. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46: 923-30.
17. DW BIANCHI, NEIL D AVENT, JEAN-MARC COSTA, AND C ELLEN VAN DER SCHOOT. Noninvasive Prenatal Diagnosis of Fetal RhD. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 841-4.