



SISTEMA RH

El sistema Rh (ISBT- 004 – RH) es el más importante en la práctica transfusional después del sistema ABO, por la inmunogenicidad de sus antígenos, particularmente del RhD. Es un sistema proteico complejo y el más polimórfico entre todos los sistemas de grupos sanguíneos, por la organización de sus genes en el cromosoma 1, que facilita las recombinaciones genéticas. Juega un papel preponderante en la Enfermedad Hemolítica Fetoneonatal (E.H.F.N), en las Reacciones Hemolíticas Transfusionales (R.H.T) y en algunas Anemias Hemolíticas Autoinmunes (AHAI).

Historia:

1939 Levine y Stetson, luego de que una mujer diera a luz un feto muerto, hallan en el suero de la misma un anticuerpo que aglutinaba a los glóbulos rojos del marido y a los del 80% de la población ABO compatible.

1940 Landsteiner y Wiener inyectan hematíes de Macaco Rhesus aun conejo y observan que éste desarrolla un anticuerpo que aglutina no solo a los eritrocitos del mono sino que también, a los eritrocitos, del 85% de la población caucásica de Nueva York.

1940 Wiener y Peters encontraron sueros que reaccionaban similar a los anti-Rhesus en individuos que carecían de determinantes antigénico y habían recibido transfusiones ABO compatibles en el pasado.

1946 Fred Stratton Describe la variante Du = weak D Detectada por IgG, no por IgM. (1, 2)

Antígenos del sistema Rh

Hasta el momento se conocen 51 antígenos en el sistema Rh. Aunque se tengan antígenos clasificados por la nomenclatura ISBT hasta el número 58, siete (Rh13, Rh14, Rh15, Rh16, Rh24, Rh25, Rh38) se quedaron obsoletos, ver tabla 1 (3)

Tabla 1. Antígenos del Sistema Rh

Numerical Terminology for Rh Antigens					
Numerical Designation	Antigen or Symbol(s)	Prevalence	Numerical Designation	Antigen or Symbol(s)	Prevalence
Rh1	D	85% Whites 92% Blacks	Rh17 ²	Hr ₀	High
Rh2	C	68% Whites 27% Blacks	Rh18 ²	Hr, Hr ^s	High
Rh3	E	29% Whites 22% Blacks	Rh19 ³	hr ^s	98%
Rh4	c	80% Whites 96% Blacks	Rh20	VS	32% Blacks
Rh5	e	98%	Rh21	C ^c	68% Whites
Rh6	ce or f	65% Whites 92% Blacks	Rh22	CE	<1% (DCE, CE)
Rh7	Ce or rh ₁	68% Whites 27% Blacks	Rh23 ⁴	D ^w	Low (DVa)
Rh8	C ^w	Low, 2% Whites	Rh26	c-like	High (most c+)
Rh9	C ^x	Low, 1.8% Finns	Rh27	cE	28% Whites 22% Blacks (DcE, cE)
Rh10	V	30% Blacks	Rh28	hr ^h	Low
Rh11	E ^w	Low	Rh29 ⁴	total Rh	100%
Rh12 ¹	G	84% Whites 92% Blacks	Rh30 ⁴	Go ⁴	Low (DIVa)
			Rh31 ³	hr ^s	98%
Rh32 ²		1% Blacks R ^h or others with DBT	Rh32 ²		
Rh33	R ₀ ^{3w} , D ^{3w}	0.01% Germans	Rh34 ¹¹	Hr ^h	High
Rh35		Low	Rh36	Be ⁴	Low
Rh37	Evans	Low (several D/CE or CE/D hybrids)	Rh39	C-like	High
Rh40	Tar	Low (DVII)	Rh41	Ce-like	70% Whites
Rh42	Co ^s , Cce ^s	2% Blacks	Rh43	Crawford	0.1% Blacks
Rh44	Nou	High	Rh45	Hiv	Low
Rh46	Sec	High	Rh47	Dav	High
Rh48	JAL	Low	Rh49 ¹²	STEM	6% Blacks
Rh50	FPTT	Low (DFR, R ₀ ^{3w})	Rh51	MAR	High
Rh52 ¹	BARC	Low (DVI)	Rh53	JAHK	Low
Rh54 ¹	DAK	Low (DIII ¹ , DOL, R ^h)	Rh55	LOCR	Low
Rh56	CENR	Low (Hybrid CE/D)	Rh57	CEST	High
Rh58	CELO	High	Rh58	CELO	High

Tomado de: Manual Técnico AABB Ed. 17, 2011. (3)



El primer antígeno del sistema Rh en ser definido fue el Rho, o “D”. Este antígeno puede expresarse o estar ausente, dando lugar al llamado fenotipo Rh-positivo (D-positivo) y Rh-negativo (D-negativo), respectivamente; ningún antígeno antitético al D se ha documentado, sin embargo, el símbolo “d” se usa comúnmente para denotar la ausencia del antígeno D. Con posterioridad y durante la década de los años 40 se fueron identificando cuatro antígenos adicionales: C, E, c, y e. De tal manera que éstos antígenos junto al D, son los más importantes en medicina transfusional, ya que se ven implicados en el 99% de los casos de situaciones clínicas relevantes. La distinta presencia de unos u otros antígenos, determina los llamados complejos génicos o haplotipos del sistema Rh. (4)

Teorías y nomenclaturas del Sistema Rh:

FISHER y RACE en 1943 postulan que en el cromosoma 1 existen 3 (tres) locus estrechamente relacionados "D", "C" y "E" con dos pares de alelos "C" → "c" y "E" → "e"; y el alelo del "D" que no produce antígeno, por lo tanto aceptan colocar "d" para significar la ausencia del mismo. El grupo de alelos del complejo génico es denominado haplotipo.

WIENER, en el mismo año sugería que hay múltiples alelos en un solo loci y que cada alelo codifica un antígeno distinto. Los productos del gen (haplotipo) son designados "R", para los que codifican D y "r" para los que no codifican, se les agregan subíndices o supraíndices para indicar los distintos haplotipos que desarrollan. Para el lenguaje hablado es esta notación la que más se utiliza, por lo abreviada (2)

ROSENFELD, en 1973 propuso un modelo genético con genes estructurales y genes operadores y utilizó la terminología numérica, (tal vez pensando que podía ser utilizada en un futuro cercano para informatizar al sistema), es muy complicada y cayó en desuso: D = 1, C = 2, E = 3, c = 4, e = 5, la ausencia del antígeno lleva el signo negativo adelante.

La práctica demostró que la teoría de Fisher/Race parecía más probable, por tal motivo en 1977 el Comité de Estandarización de la OMS recomendó unificar criterios y que se adoptara universalmente esta nomenclatura, aunque los símbolos de Wiener resultaban más prácticos: DCe/dce=R1/r. Independientemente de las teorías expuestas, los genes están estrechamente relacionados, que forman complejos génicos o haplotipos, expresándose así en la membrana de los hematíes: (tabla2). (2, 4)

Fisher-Race	Wiener	Antígenos presentes	Frecuencia
CDe	R ¹	D, C, e	42%
cDE	R ²	D, c, E	14%
CDE	R ³	D, C, E	<1%
cDe	R ⁰	D, c, e	4%
Cde	r ¹	C, e	2%
cdE	r ²	c, E	1%
CdE	r ³	C, E	<1%
cde	r	c, e	37%

Tomado de: Elías Aguilar, Begoña. “Fundamentos de la Transfusión Sanguínea”. (4)



Patricia Tippett en 1986: enunció una nueva teoría, que parecería ser más exacta que las anteriores, dice que en realidad existen 2 genes:

- Un gen RHD que codifica al antígeno D, la ausencia de este gen no produciría antígeno.
- Un segundo gen RHCE que codifica a los antígenos "C", "c", "E", y "e", (cuyo complejo génico sería "ce" - "cE" - "Ce" - "CE")
- Existiría un tercer gen RHAG que produciría una proteína de membrana, que actuaría como sustancia precursora, sólo habrá expresión de los antígenos del sistema Rh si se ha expresado el gen RHAG, la proteína se denominó: Glicoproteína asociada con Rh (RHAG) (5)

Colín en 1991: Demostró por biología molecular que la teoría de Tippett era correcta y en su investigación propone: "Desde el presente estudio se concluye que uno de los dos genes del locus Rh: gen RHCE codifica lo polipéptidos RHC/c y la RHE/e, mientras que el otro codifica la proteína RhD. La ausencia de cualquier gen D y del su forma alélica postulado "d" en el genoma RhD negativo explica por qué finalmente nunca se ha demostrado ningún antígeno Rhd". (6)

Bioquímica y Estructura del Complejo Rh

Los antígenos del sistema Rh son cargados por dos proteínas transmembranarias de multipaso (RhD y RhCE) con estructuras muy similares. Ambas son compuestas de 417 aminoácidos, presentando 6 bucles (loops) extracelulares, 12 segmentos transmembranarios y 7 intracelulares. Son producidas por dos genes ligados y homólogos (RhD y RhCE).

RhD y RhCE son genes homólogos (98.6%) y ligados (haplotipo), cada uno tiene 10 exones y una extensión cercana a 60 kb (quilobases) de DNA genómico. Estos dos genes son transcriptos en RNA-mensajeros (mRNA: secuencia de exones), cada uno con 1558 nucleótidos, que son traducidos en las dos proteínas del sistema Rh: RhD y RhCE. Cada exón de un gen construye un segmento de la proteína, de manera que los 10 exones construyen la proteína integral.

La proteína RhD lleva el antígeno RhD, el más inmunogénico de todos los antígenos de grupos sanguíneos. Está ausente en una parte importante de muchas poblaciones, en los individuos llamados RhD-negativos, como resultado de la supresión u otros cambios del gene RhD.

La proteína RhCE lleva los antígenos RhC, Rhc, RhE y Rhe, de acuerdo con las formas alélicas del gene RhCE: RhCe, Rhce, RhcE y RhcE.

Los otros antígenos del sistema Rh son cargados por variantes de las proteínas RhD y RhCE, producidas por genes RhD y RhCE que sufrieron algún tipo de mutación, desde puntuales por simples cambios de bases de nucleótidos ("missense" mutaciones) hasta recombinaciones genéticas con cambios parciales o totales de exones entre los genes formando genes híbridos. (7)

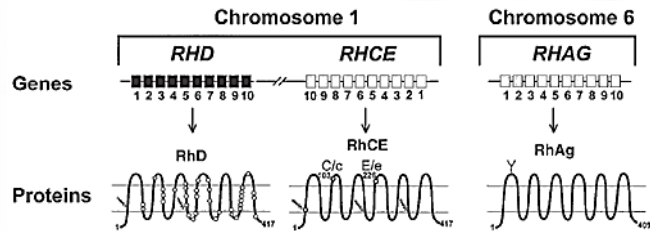
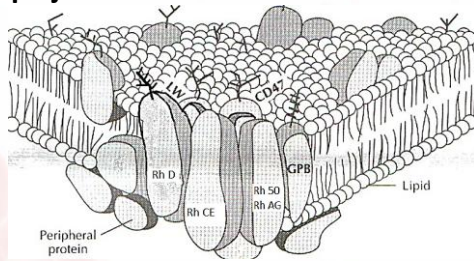
La variante alélica RHD Ψ , o pseudogen RHD, está presente en un 66% de los individuos Rh (D) negativo de raza negra y corresponde a un gen RHD inactivo.

Las proteínas Rh no están aisladas en la membrana del glóbulo rojo. Una proteína de estructura muy similar a Rh, llamada RhAG o Rh50, es producida por el gen RhAG (posición: 6p11-21),



también con 10 exones y, juntamente con las proteínas RhD y RHCE forman un complejo proteico en la membrana llamado “Complejo Rh”. Ver figura (complejo Rh). La inserción de las proteínas Rh en la membrana del glóbulo rojo depende de la presencia de la proteína RhAG, sin la cual el complejo Rh no se forma. (7,8)

Complejo Rh



Tomado de: Current Opinion in Hematology.1997 (8)

Las proteínas Rh no están aisladas en la membrana del glóbulo rojo. Una proteína de estructura muy similar a Rh, llamada RhAG o Rh50, es producida por el gen RhAG (posición: 6p11-21), también con 10 exones y, juntamente con las proteínas RhD y RHCE forman un complejo proteico en la membrana llamado “Complejo Rh”. Ver figura (complejo Rh). La inserción de las proteínas Rh en la membrana del glóbulo rojo depende de la presencia de la proteína RhAG, sin la cual el complejo Rh no se forma. (7,8)

La proteína RhAG o Rh50 es intrínseca, de multipaso (12 veces), y con los terminales NH2 y COOH intracelulares. A diferencia de las proteínas Rh, RhAG posee 409 aminoácidos, presenta su primer bucle externo glicosilado, de allí la denominación RhAG (Glicoproteína asociada con Rh) y no presenta puntos de polimorfismo que caracterizan antígenos de grupos sanguíneos. (7) Se desconoce el papel biológico de las proteínas Rh, se cree que actuarían como transportadores de cationes. Pero tendrían una importancia fundamental en la estructura de la membrana del hematíe ya que se comprobó que, su ausencia (en los muy raros casos “Rh null”) compromete a la morfología eritrocitaria de tal manera que produce verdaderos esferocitos, con una viabilidad globular obviamente disminuida. (2)

Antígeno RhD (Rh1)

Después de los antígenos A y B el antígeno D es el más importante, porque su respectivo anticuerpo (Anti-D) produce severas reacciones hemolíticas como en el caso de la Enfermedad Hemolítica del Feto y Recién Nacido (EHFRN); por lo tanto su identificación es imprescindible y su presencia define a los individuos como Rh positivos y su ausencia Rh negativos (Hoy: RhD positivo/RhD negativo).

El control inmunohematológico de las gestantes debe ser obligatorio, y tiene como objetivos:

- Detectar precozmente la presencia de Aloinmunización.
- Identificar a las mujeres con riesgo de inducir una EHRN.

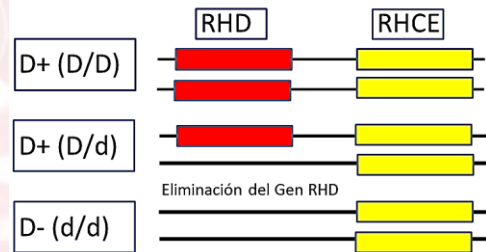


- Seleccionar adecuadamente a las mujeres RhD negativo no sensibilizadas que pueden y deben beneficiarse de la administración profiláctica de Gammaglobulina anti-D (IgG anti-D).

El estudio del antígeno D y sus variantes es importante determinarlos en Donantes y Pacientes. En gestantes D negativas se recomienda establecer el antígeno D del feto prenatal para controlar riesgos de inmunización feto-materna, se puede realizar estudios fenotípicos y/o genotípicos de Padre y Madre (ver figuras “herencia de antígeno D”). También existen técnicas moleculares no invasivas que pueden determinar el antígeno D en circulación materna. (11)

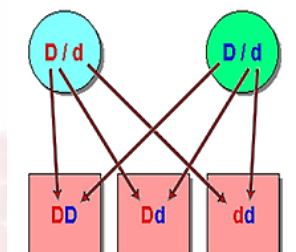
Herencia del Antígeno RhD (Rh1)

Fenotipo: RhD-Positivo y RhD-Negativo



Tomado de: Mariza Mota, Actualización en Inmuhematología. (9)

Mother: Rh+ Father: Rh+



Tomado de: Immunobase DiaMed (10)

Ejemplos de Herencia del antígeno D

Padre Homocigoto (D/D)

- Padre: DCe / DCe Madre: dce / dce
- Hijos: DCe / dce (todos Rh positivos 100%).

Padre Heterocigoto (D/d)

- Padre: DCe / dce Madre: dce / dce
- Hijos: DCe / dce (50%) dce / dce (50%)

Padre Heterocigoto (D/d) Madre Heterocigota (D/d)

- Padre: DCe / dce Madre: Dce / dce
- Hijos: DCe / Dce (25%) Dce / dce (50%) dce / dce (25%)

Tomado de: Eduardo Muñoz (11)

La figura también nos muestra como de 2 progenitores RhD positivos pueden tener hijos RhD negativos (25%) la condición es que ambos sean heterocigotos (D/d).

Variantes del Antígeno RhD:

Investigaciones realizadas con anticuerpos monoclonales demostraron que el antígeno D es un mosaico compuesto por varios epitopes diferentes, según algunos autores se han encontrado > 40, (12, 13) lo que ocasiona variables antigénicas de tipo cuantitativas y cualitativas que dan origen a los fenotipos

D Débiles, DEL y D Parcial respectivamente.

Fenotipo D positivo (Rh Positivo)

En la representación gráfica (Variantes de RhD), el fenotipo dicho RhD-normal presenta una concentración de sitios antigénicos que decimos cuantitativamente “normal” (entre 10.000 y 30.000 sitios por membrana de glóbulo rojo). Además, el RhD-normal presenta todos los bucles externos típicos del RhD, con todos sus epítomos y decimos cualitativamente “normal”.

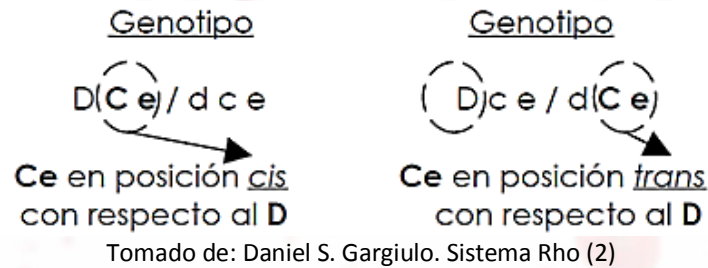
Fenotipo "D" débil:

Los eritrocitos de fenotipo D débil poseen un número menor de sitios antigénicos, puede deberse:

Un gen que produce menor cantidad de antígeno, antiguamente llamado “Du” de alto grado.



El efecto supresor del haplotipo "Ce" en posición "trans", "**Du**" de bajo grado. Los eritrocitos de algunas personas con genotipo Dce/Ce (Ror') exhiben expresión D débil por efecto supresor que ejerce RHC en la posición "Trans" sobre el RHD del cromosoma opuesto. (ver figura)



Otros ejemplos que pueden exhibir este fenómeno de RhD-débil son: DCE/Ce (R1r'), DcE/Ce (R2r').

Presentan una concentración reducida de sitios antigénicos por membrana globular, este fenotipo representa el antiguo **Du** propuesto por Stratton en 1949 y debe ser reemplazado por el de **D débil**. (7) (ver Figura V. RhD).

Los antígenos D débil, en contra de la idea clásica que suponía que éstos se daban en individuos provistos de unos genes estructuralmente normales, también pueden resultar de mutaciones puntuales que suelen afectar a las regiones transmembrana o citoplasmática de la proteína RhD. Estos cambios de aa no son inmunogénico pueden: (ver Tabla 3)

- Dificultar la inserción de la proteína RhD en la membrana del glóbulo rojo.
- Afectar su interacción con la glicoproteína RhAG (Rh50).

Fenotipo DEL (Del)

El D menos expresado variantes llamadas colectivamente DEL es serológicamente detectable sólo por técnicas de adsorción-elución o por técnicas moleculares de genotipos de RHD. Los estudios moleculares han demostrado que un conjunto heterogéneo de la variantes del alelo RHD (mutaciones) puede resultar en el fenotipo DEL. Körmöczy y col sugirieron que los fenotipos DEL pueden ser subdivididos en dos grupos, DEL parcial con característica pérdida de epítipo D y DEL completo donde la mayoría de los epítipos D se conservan. Se encuentran en 10% a 30% de D-negativo de los Asiáticos (3, 15)



Figura: Variantes de RhD

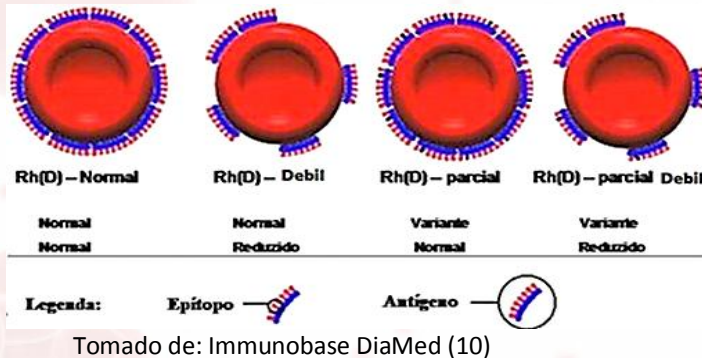


Tabla 3: Tipos de RhD débil

TIPOS DE RhD débil	POSICIONES DE LOS AA	AMINOACIDOS SUSTITUIDOS	LOCALIZACIÓN
1	270	Val Gly	Transmembrana
2	385	Gly Ala	Transmembrana
3	3	Ser Cys	Intracelular
4.0	201 223	Thr Arg Phe Val	Transmembrana
4.1	16 201 223	Trp Cys Thr Arg Phe Val	Transmembrana
4.2	201 223 342	Thr Arg Phe Val Ile Thr	Transmembrana
5	149	Ala Asp	Transmembrana
11	295	Met Ile	Transmembrana
15	282	Gly Asp	Transmembrana
20	417	Phe Ser	Intracelular

Tomado de: Eduardo Muñiz (14)

Fenotipo "D" parcial

Históricamente, se descubrieron algunos casos raros en que individuos, que habían sido fenotipados como RhD positivos, es decir son portadores del antígeno D igual se sensibilizaban (producían anticuerpos anti-D) al ser estimulados con glóbulos rojos portadores de dicho antígeno (transfusiones y/o embarazos).

Estudios posteriores demostraron que los eritrocitos con este fenotipo se caracterizan por la ausencia de uno o más epitopes del mosaico que componen el antígeno "D", de ahí la capacidad de producir aloanticuerpos específicos hacia él o los epitopes faltantes, al ser inmunizados con glóbulos rojos Rh D positivo.

Los eritrocitos que carecen de partes del complejo antigénico D se denominan "D mosaicos" o "D variantes". La terminología actual más apropiada es "D Parcial". (1)

Los D parciales, serológicamente pueden tener comportamiento de: RhD positivo, RhD débil (Ver figura variantes RhD).

RhD-parcial presenta una concentración cuantitativamente normal de sitios antigénicos por membrana globular, pero la proteína RhD es una variante cualitativa que presenta un o más epitopos antigénicos que no son típicos del RhD (epítapos incorporados del RhCE).

RhD-parcial débil presenta una concentración reducida de sitios antigénicos por membrana globular y, que además, es una variante cualitativa de la proteína RhD con un o más epitopos antigénicos no típicos del RhD. (7)

La mayoría de los fenotipos D parciales se deben a genes híbridos en los que se sustituyen partes de RHD por las porciones correspondientes de RHCE, (tabla 5) o de mutaciones puntuales. Tippett y colaboradores (16) identificaron inicialmente 9 epitopes, los antígenos RhD parciales fueron clasificados en categorías, en función de la presencia o ausencia de 9 epitopos presentes en el antígeno Rh (tabla 4), Por esta batería de pruebas con 9 anticuerpos monoclonales contra epitopos del Rh podemos observar que el RhD categoría VI (DVI) solo presenta 3 epitopos del RhD, Posteriormente un modelo utilizado describe 30 epitopos (17)



demuestra la naturaleza dinámica de los epitopes D revisando al mismo tiempo reactivos y técnicas.

¿Por qué utilizar un antisuero que detecte el RhD categoría VI (DVI+)?

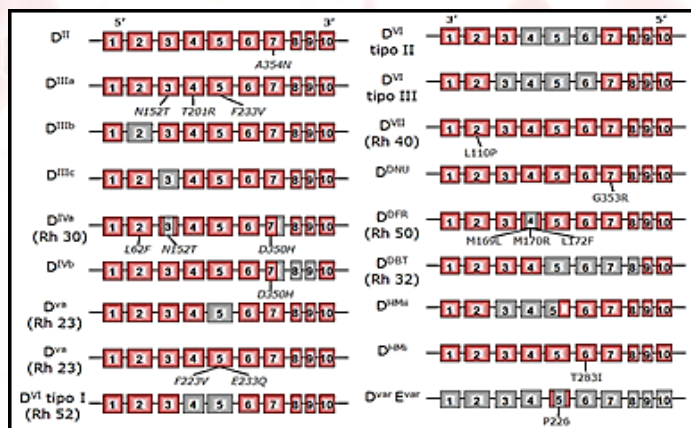
- El fenotipo DVI es el de más alta frecuencia entre los D parciales.
- Los epitopes (epD6/7), son los más inmunógenos, están presentes en todas las categorías D parciales, excepto en la categoría DVI.
- La ausencia de la mayoría de los epitopes del Rh, los individuos DVI se inmunizan fácilmente cuando son transfundidos con sangre Rh positivo, produciendo anticuerpos contra los epitopos ausentes.
- El antígeno D categoría VI es el de más baja reactividad y el de más difícil detección lo que justifica el uso de dos sueros de clasificación Anti-D de diferente procedencia: DVI+ y DVI-

Tabla 4: Categorías de D parcial (9 epitopes)
parciales

CATEGORÍAS	EPÍTOPOS PRESENTES								
	epD1	epD2	epD3	epD4	epD5	epD6	epD7	epD8	epD9
II	+	+	+	-	+	+	+	+	-
IIIa	+	+	+	+	+	+	+	+	+
IIIc	+	+	+	+	+	+	+	+	+
IVa(Go ^a)	-	-	-	+	+	+	+	+	-
IVb	-	-	-	-	+	+	+	+	-
Va (D ^v)	-	+	+	+	-	+	+	+	+
VI	-	-	+	+	-	-	-	-	+
VII (Tar)	+	+	+	+	+	+	+	-	+
DFR	-	-	+	+	-	-	-	-	+

Tomado de: Tippett P. Vox Sang.(16)

Tabla 5: Variantes del gene RhD que producen fenotipos RhD-



Tomado de: Neil D. Avent, Blood. (12)

Las bases moleculares que explican el fenotipo D parcial pueden ser de 3 tipos:

1. Alelos híbridos RHD/RHCE
2. Mutaciones puntuales en los segmentos extracelulares de la proteína.
3. Mutaciones puntuales dispersas.

1. Alelos Híbridos RHD/RHCE:

Como lo mencionamos al principio cada proteína (RhD/RhCE) tiene 10 exones, los exones 4, 5 y 7 de los genes RhD y RhCE que producen los bucles externos 3, 4 y 6, donde están ubicadas las diferencias entre las proteínas RhD y RhCE, son posibles 6 combinaciones de estos exones para formar alelos híbridos RhD, o sea, genes RhD conteniendo las partes correspondientes del gen RhCE incorporadas.

Los productos de estos 6 alelos RhD híbridos son proteínas RhD híbridas que produce los fenotipos RhD-parciales: DIVb, DVa, DVI, DFR, DBT y DHar que expresan, respectivamente, los



antígenos inmunogénicos de baja frecuencia Rh37 (Evans), Rh23 (Dw), Rh52 (BARC), RH50 (FPTT), Rh32 y Rh33. (Tabla1)

Los fenotipos parciales DIII, DIIIa, DIIIb y DIIIc son proteínas híbridas, pero los alelos que las produjeron no son resultado de combinaciones de los exones 4, 5 y 7, sino de otros exones de la proteína del RhD.(7)

2. Mutaciones puntuales en los segmentos extracelulares de la proteína:

Más de 10 fenotipos D parcial son debidos a mutaciones puntuales localizadas en los bucles extracelulares, los que más se inmunizan cuando reciben sangre RhD positivo son: DVII expresa el antígeno Rh 40 (Tar) cambio del aa (aminoácido) Leucina por Prolina en la posición 110 del bucle 2 de la proteína RhD. y el DNB representado por un cambio del aa glicina por serina en la posición 355 del bucle.

El fenotipo parcial DII y algunos otros que también, presentan simples cambios de aminoácidos en bucles externos de la proteína RhD, son menos susceptibles a los eventos de inmunización. (7)

3. Mutaciones puntuales dispersas:

Numerosos fenotipos D parcial son fruto de múltiples mutaciones puntuales ubicadas en diferentes regiones de la proteína RhD. Por ejemplo: DIIIa, DIIItipoIV, DIVa, DAR, Pueden estar asociadas a otras mutaciones responsables de categorías bien definidas de D parcial o a otras variantes alélicas

La expresión del antígeno Rh (D) puede variar entre alelos pertenecientes a una misma categoría, (DVI tipo I, DVI tipo II, DVI tipo III) al igual que la reactividad frente a diferentes anticuerpos anti-Rh (D) dependiendo de la densidad antigénica de las proteínas resultantes. (7)

Fenotipo D negativo (Rh Negativo)

El fenotipo-D negativo es frecuente en los individuos de raza blanca (15% -17%), en caucásicos (5% - 15%) menos probables en los negros africanos (3% -5%), y poco común en los asiáticos (<0,1%). (18)

El fenotipo-D negativo se ha planteado en numerosas ocasiones, y múltiples eventos genéticos son responsables de pérdida de expresión de RhD en diferentes poblaciones:

- Los caucásicos tienen una delección del gen entero RHD
- Aproximadamente el 66% de los sudafricanos de raza negra (D-negativo), tienen RHD con una duplicación interna de 37 pb que causa un codón de parada prematuro y no codifica la proteína funcional, también denominado pseudogen (RHD Ψ).
- En la población asiática, un cierto porcentaje de individuos-RhD negativo tienen un gen híbrido (RHD-CE -D S) no expresan el antígeno D y codifica un antígeno C alterada (C débil).
- Actualmente en los asiáticos, el 10-30% de los fenotipos D negativo son Del y tienen muy bajos niveles de antígeno D no detectable por las pruebas serológicas comunes. (18)



Consideraciones clínicas para D débil, parcial D, y DEL

En Donantes: Los estándares de la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB) requieren que se analice la expresión débil del antígeno D (D débil, D parcial débil, Del) Por lo tanto se requieren centros de donación de utilizar métodos extendidos que detectan estas variantes y etiquetar estos como D-positivo. Esto puede dar lugar a un individuo que está debidamente etiquetados D positivo como donante, pero clasificado D negativo como un receptor de la transfusión.

Cuando a los donantes no se les realiza un buen estudio de los D débiles pueden rotularse unidades como RhD negativas y se corre el riesgo de sensibilizar a los receptores D negativos por presencia de D débiles o muy débiles como el fenotipo D parcial débil y DEL que en la mayoría de los casos no se detecta con las técnicas serológicas convencionales. (1, 18) (Ver técnicas para RhD)

En Pacientes: De preocupación clínica, sobre todo cuando se determina el Rh D de una mujer en edad de procrear, es la distinción entre un fenotipo D parcial D y D débiles. El mayor riesgo está relacionado el DVI es el D parcial más común en caucásicos y cuando se estudia en pruebas serológicas directas da como RHD positivo, y puede generar anti-D por transfusión o embarazo y causar EHFRN. (18)

A un que en la mayoría de protocolos de estudio del antígeno RhD en pacientes en general, sugieren utilizar técnicas que no detecten la variante DVI o no realizar pruebas de antiglobulina, a la hora de decidir esquemas de transfusión es más seguro el esquema Europeo de estudiar cualquier muestra con dos antisueros (DVI+/DVI-) que ayudan a detectar pacientes RhD positivos parciales que deben recibir sangre RhD negativa.

La comunicación puede ser necesaria para evitar la confusión para el paciente, o un donante, el médico o el personal de enfermería. En la era de la genómica, con el potencial de futuras opciones de atención médica y de tratamiento basados en los polimorfismos genéticos, los polimorfismos RHD que dan lugar a alteración de la expresión del antígeno D deben ser parte de la historia clínica de un paciente. (18)

Referencias:

1. Manual Técnico, "Sistema Rh". American Association of Blood Banks. Ed 15, 2005.
2. Daniel S. Gargiulo. Sistema Rho (lo que hay que saber) Cruz Roja Argentina. 09-2005.
3. Manual Técnico, "Sistema Rh". American Association of Blood Banks. Ed 17, 2011.
4. Elías Aguilar, Begoña. "Fundamentos de la Transfusión Sanguínea" Administración de sangre y



5. Hemoderivados. Compendio de medicina transfusional. Comunidad Valenciana p- 19-2004.
6. Tippett P. A speculative model for the Rh Blood groups. *Ann Hum Genet.* 1986; 50: 241-7.
7. Colin Y, Cherif-Zahar B, et al. Genetic basis of RhD-positive and RhD-negative blood group polymorphisms as determined by southern analysis. *Blood* 1991; 78: 2748-52.
8. José Alisson dos Santos. "SISTEMA Rh" Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional; 2008.
9. Huang, Cheng-Han MD, PhD. Molecular insights into the Rh protein family and associated antigens. *Current Opinion in Hematology.* 1997; 4: 94-103.
10. Mariza Mota, MD, PhD. "Actualización en Inmuhematología: nuevas técnicas diagnósticas", Jornada de Hematología y Medicina Transfusional de la Sociedad Chilena de Hematología 2011.
11. Immunobase .The educational and reference software programme for immunohaematology, including antibody database. DiaMed a Division of Bio-Rad. 2001
12. Eduardo Muñiz-Díaz MD. Grupos sanguíneos eritrocitarios. Programa de Postgrado en Medicina transfusional y Terapia tisular y celular Módulo 3. Inmunohematología 2009.
13. Neil D. Avent and Marion E. Reid. The Rh blood group system: a review. *Blood.* 2000;95:375-387
14. Willy A. Flegel. The Genetics of the Rhesus Blood Group System. *Dtsch Arztebl* 2007; 104:(10) A 651-7
15. Eduardo Muñiz Díaz, C Canals Surís, R Montero Tejedor, N Nogués Galvez. Laboratorio de Inmunohematología. Banc de Sang i Teixits. Barcelona. Importancia Clínica de las variantes RH (D) en pacientes, donantes y gestantes.
16. Körmöczí GF, Gassner C, Shao CP, Uchikawa M, Legler TJ. Un análisis exhaustivo de los tipos DEL: individuos DEL parciales son propensos a la anti-D aloinmunización. *Transfusión.* 2005; 15 : 1561-1567. doi:. 10.1111 / j.1537-2995.2005.00584.x
17. Tippett P, Lomas-Francis C, Wallace M. The Rh antigen D: Partial D antigens and associated low incidence antigens. *Vox Sang.* 1996;70: 123-31.
18. Scott ML. Section 1^a: Rh serology. Coordinator's report 4th International Workshop on Monoclonal Antibodies Against human Red Cell Surface Antigens, Paris. *Transfus Clin Biol* 2002;9:23-9.
19. Connie M. Westhoff, The Structure and Function of the Rh antigen Complex. *Semin Hematol.* 2007 January ; 44(1): 42-50.