



FENOTIPO DE RH Y OTROS ANTÍGENOS DE IMPORTANCIA CLÍNICA

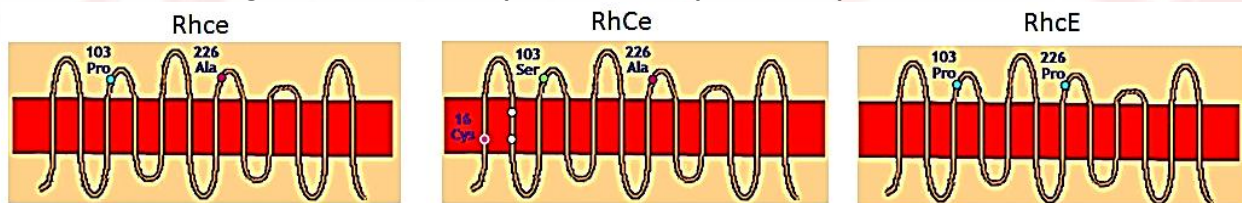
Otros Antígenos del Rh (C/c y E/e Antígenos)

Los alelos RHCE codifican para los antígenos C o c y E o e. Sin embargo, son conocidos más de 60 diferentes alelos, y muchos están asociados con la expresión débil de antígenos principales y, en algunos casos, la pérdida de antígenos de alta prevalencia. Se ha identificado C parcial y muchos antígenos e parciales, mientras que se han reportado menor proporción de antígenos c parciales. Los alelos RHCE que se encuentran con mayor frecuencia en la práctica transfusional se discuten a continuación. (1)

El análisis secuencial de DNAC y de DNA genómico de individuos con diferentes fenotipos ha permitido demostrar que las especificidades C, c, E y e corresponden a una serie de polimorfismos consistentes en la sustitución de distintos nucleótidos. Los alelos RHC y Rhc difieren en 1 nucleótido a nivel del exón 1 y en 5 nucleótidos a nivel del exón 2 del gen RHCE que, en conjunto, implican el cambio de 4 aa (Cis16-->Trp16, Ile60-->Leu60, Ser68-->Asn68 y Ser103-->Pro103); no obstante, estudios más recientes han demostrado que el único cambio determinante para la expresión de uno u otro antígeno corresponde al polimorfismo presente en la posición 103.

Los alelos RHE y RHe difieren en un solo nucleótido a nivel del exón 5 del gen RHCE que implica un cambio de aa en la posición 226. (2) (Ver Figura 1)

Figura 1 Las diferentes proteínas RhCE producidas por alelos RhCE



Tomado de: José Allison do santos (6)

Antígenos "C" y "c"

C y c están codificadas por alelos o formas alternativas del gen RHCE (Fig.1). Los antígenos C y c son codominantes y si ambos están presentes, uno en cada cromosoma, ambos se expresan en los glóbulos rojos. El antígeno C tiene una frecuencia aproximada de 68% en la población blanca, y 80% expresan el antígeno c. En los africanos negros la frecuencia de c mucho más alta y la frecuencia de C mucho más baja, mientras que en Asia oriental es todo lo contrario el antígeno C se expresa en cerca del 100% y c es de baja incidencia.

Ambos antígenos son menos inmunogénicos que el antígeno D.

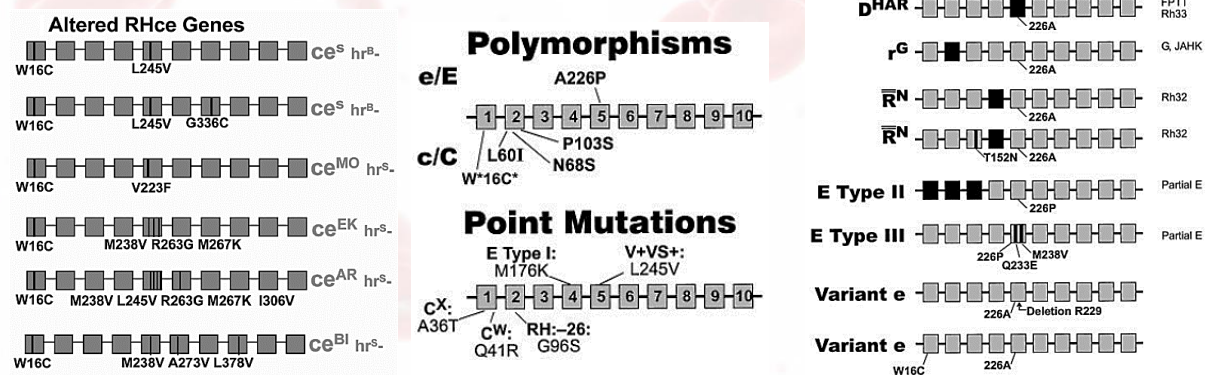


Genes Alterados RHCE

Los genes alterados RHCE son frecuentes en los negros y los individuos con orígenes étnicos mixtos. Las personas con estos alelos variantes tipo como e-positivo, pero a menudo hacen aloanticuerpos con especificidades e-similares. Muchos de los genes RHCE alterados ahora se han caracterizado (Fig. 2) Es importante destacar que, debido a los múltiples y variados cambios responsables de los fenotipos hr^S- y hr^B-, los anticuerpos producidos por estos individuos no son compatibles con los glóbulos rojos de las otras variantes.

Como una complicación adicional, de las variantes RHCE se relaciona a menudo con el híbrido-D negativo RHD-CE-D, que codifica un antígeno C alterado, o están vinculados a una variante RHD (DIII, DAU, DAR etc.). Los pacientes con estos alelos están en riesgo de producir aloanti -C, y también anti-D, a pesar de tener los glóbulos rojos que son positivos para estos antígenos Rh por tipificación serológica. Esto no es una ocurrencia rara; por ejemplo, el híbrido de codificación alelo RHD-CE-D con C alterado tiene una frecuencia de 25% en los negros afroamericanos. (5) Las pruebas genéticas para RH ahora se pueden utilizar para identificar a los pacientes homocigotos para estos alelos alterados. Es muy difícil encontrar donantes compatibles para estos pacientes después de que estén aloinmunizados, y el reto es desarrollar un registro de donantes para identificar el genotipo de estas variantes. (4, 5)

Figura2 Genes alterados RHce



Tomado de: Connie M. Westhoff Semin Hematol. 2007 (4) y Neil D. Avent and Marion E. (8)

Antígenos alterados de C y c

Otros alelos heredados del locus RHCE codifican para antígenos de baja frecuencia. C^W (Rh8) y C^X (RH9).

Estos antígenos se deben al cambio de un solo aminoácido codificada por RHCE*Ce y asociado con un haplotipo R1. (Ver Figura 2 Mutaciones puntuales)

El C^W se encuentra más a menudo que el C^X y tiene una incidencia de aproximadamente el 1% en la población estadounidense.



C^w y C^x son variaciones de la proteína RhCe, y aunque se usen concentrados de glóbulos rojos tipo C- (negativo) para transfusión, algunos pacientes pueden producir anticuerpos anti-C (o Ce).

Otro ejemplo importante de expresión de la variante de antígeno C se produce principalmente en los negros africanos y, por tanto, en los pacientes con ECF (Enfermedad de Células Falciformes). Este alterado C está codificado por un gen híbrido RHD-CE-D y es asociado a un haplotipo (C) ce^s o r^s. Este haplotipo codifica un antígeno C alterado, designado como (C) debido a que los glóbulos rojos reaccionan más débilmente con reactivos policlonales anti-C (pero reaccionan fuertemente con reactivos monoclonales comerciales anti-C) y también codifica el antígeno "e" alterado denominado e^s.

Por lo tanto, los pacientes transfundidos con glóbulos rojos con C Y/o e, pueden hacer anti-C, anti-e, y/o anti-Ce. (7)

Antígenos "E" y "e"

E y e son codificadas por alelos del gen RHCE (Fig. 1). Los antígenos E y e son codominantes, y en todas las poblaciones e es más frecuente que la E. Aproximadamente el 30% de la población blanca expresa E y 98% tienen el antígeno e. "E" es más inmunógeno que "e".

Antígenos Alterados de "E" y "e"

Formas alteradas o variantes del antígeno E, designados E₁ a través de E_{1V}, son raros, y su discusión está más allá del alcance de este capítulo. Expresión del antígeno e es fácilmente alterado por otros cambios de proteínas Rh, por ejemplo, un 30% de los negros expresan los antígenos Rh V y VS, que resultan de un cambio de aminoácido en la proteína Leu245Val que es situado cerca del antígeno e, Ala226.

Este cambio 245Val provoca un cambio conformacional en la proteína y debilita y altera la expresión de antígeno e de los glóbulos rojos que son V/VS positivo. Aunque los glóbulos rojos con antígeno e transfundidos, los pacientes puedan tomar alo anti-e dirigido contra un e convencional porque su antígeno e se altera.

La expresión del antígeno e puede estar influenciada por muchos otros cambios genéticos en RHCE genes comunes en los individuos de ascendencia africana. (Figura 2) Han sido identificadas diversas variantes de los antígenos e, por ejemplo, hr^s (RH19) o hr^B (RH31), RH18 y RH34 tienen especificidades complejas y son difíciles de identificar serológicamente. (1, 7)

Algunos antígenos significativos de baja frecuencia

Antígenos V (Rh10) y VS (Rh20)

La presencia simultánea de 2 antígenos de baja incidencia (VS y V) se produce con una única sustitución de aminoácidos (Leu245Val) que hacen parte de un dominio transmembrana de la proteína (Figura 2). El antígeno V (con la presencia de VS) no se expresa cuando está presente



otra sustitución de aminoácidos en el residuo 336 (Gly = Cys) que también hace parte de un dominio transmembrana. (8)

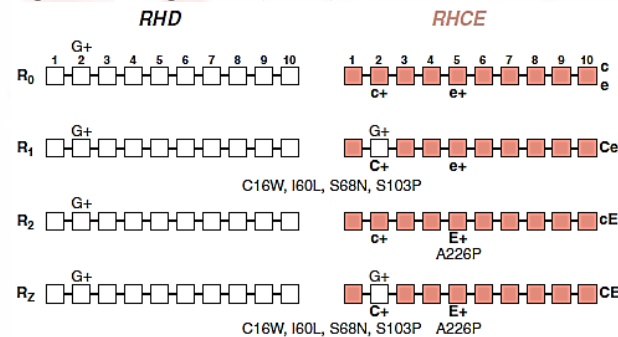
Antígeno G (Rh12)

El antígeno G es un producto del exón 2 de RHD o exón 2 de RHCE * Ce, ya que estos son idénticos y codifican los mismos aminoácidos (Fig. 3). Por lo tanto, los glóbulos rojos que son o bien D positivo o C positiva también son G positiva.

Hoy, sabemos que la expresión del antígeno Rh12 (G) está ligada a la presencia de una serina, común en ambas proteínas Rh, en la posición 103 del bucle 2. Por esta razón, este antígeno está presente en los individuos que expresan los antígenos RhD y/o RhC. El cambio de una serina por una prolina en la posición 103 de la proteína RhD, genera un fenotipo RhD-parcial que no expresa el antígeno Rh12 (G), explicando los casos de individuos que son RhC-negativos y que, siendo RhD-positivo, son Rh12 (G)-negativo. (6)

En estudios de identificación de anticuerpos, anti-G parece ser anti-D más anti-C en la identificación de anticuerpos rutina debido a la presencia de antígeno G tanto en glóbulos rojos D y C. Anti-G frente a anti-D + C puede ser discriminado por estudios de adsorción y elución, pero esto no suele ser necesario en el entorno pretransfusional, ya que los pacientes con anti-G deben recibir sangre D negativo y C negativo. Sin embargo, para las pacientes obstétricas, es importante realizar más pruebas porque la profilaxis inmunoglobulina Rh no es indicada si la madre no tiene anti-D así tenga anti-G. (7)

Figura 3 Antígeno G (Rh12)



Tomada de: Eva D. Quinley (7)

Tabla 1 Antígenos compuestos de Proteína Rh

Compound Antigen Designation	Rh Protein	Present on Red Cells with These Haplotypes
ce or f	Rhce	Dce (R ₀) or ce (r)
Ce or rh _i , Rh7	RhCe	DCe (R ₁) or Ce (r')
cE or Rh27	RhcE	DcE (R ₂) or cE (r'')
CE or Rh22	RhCE	DCE (R _z) or CE (r''')

Tomado de: Manual Técnico AABB Ed. 17 (1)

Antígenos compuestos del Rh

Los antígenos compuestos en el sistema Rh son epítopes compartidos de C o c y E o antígenos e en la misma proteína. Estos son: ce o f (Rh6), Ce o rhi (Rh7), cE (Rh27), y CE (Rh22) (véase la Tabla 1).

Las células del genotipo Ce/DCE expresaría los antígenos compuestos Ce (rhi) y cE (Rh27). Estas células no pueden expresar "f" a pesar de que llevan los antígenos c y e porque c y e no están codificados en la misma proteína.



En el laboratorio de rutina, los anticuerpos contra antígenos compuestos son menos frecuentes que los anticuerpos Rh de especificidad simple y pueden formar parte de sueros con múltiples especificidades de anticuerpos.

Fenotipos deprimidos o ausentes

Existen haplotipos RH raros que codifican los antígenos D, pero no lo hacen con todos o algunos de los antígenos CE. Algunos de los ejemplos de delección de fenotipos son: D⁻, D^{••}, DC^w -, Dc⁻. Estos fenotipos raros parecen resultar de reemplazo de largas porciones del RHCE por RHD. (9, 10)

Los eritrocitos que carecen de antígenos C/c y/o E/e podrían revelar una muy marcada actividad D.

Fenotipo D⁻:

Se debe a situaciones especiales en las que los genes no codifican la actividad del material Rh en los polipéptidos RhCE y los glóbulos rojos de estas personas no expresan los antígenos C, c, E, e. y hay una sobreexpresión de antígeno D. Los portadores de este raro fenotipo a menudo producen anticuerpos con especificidad Rh17 (Hr₀) que reaccionan con todos los antígenos (CcEe). (10)

La transfusión en pacientes D⁻ homocigotos, es muy difícil. Las personas que han formado anticuerpos contra las proteínas RHCE convencionales están aconsejados para donar sangre autóloga para sí mismos y se recomienda tener una reserva de sus glóbulos congelados previniendo las necesidades de transfusión. Estos anticuerpos han sido responsables de graves HDFN, a veces es fatal.

Fenotipo D^{••}:

Es muy similar al D⁻, pero la elevación o intensidad del antígeno D es menor. El número de sitios de antígeno D por glóbulos rojos se estimaron en 56 000 para D^{••}/D^{••} en comparación con 110000 a 202000 para D⁻/D⁻ y 21000 para DcE/DcE.

Los antígenos producidos por D^{••} son: D, G, antígenos de baja incidencia Rh37 (Evans). Y los antígenos de alta frecuencia Rh29 y Dav (RH47). (3)

Fenotipo DC^w -:

Un miembro de una familia canadiense identificado como homocigotos para DC^w- sus padres eran primos segundos y cuatro de sus ocho hermanos, también fueron DC^w-/DC^w-. El DC^w- produce D, G, C^w, y Rh29; el antígeno D es elevado y el C^w está deprimido. A diferencia de otros haplotipos productoras C^w, DC^w- no hace ni C ni c. (3)



Fenotipo Dc—:

El primer caso Dc- homocigotos se encontró en una familia endogámica blanca estadounidense de origen francés, sus padres eran primos hermanos dobles y dos de sus cuatro hermanos fueron también Dc-/Dc-. Otros tres casos con el fenotipo Dc- se han reportado: japonés, Francés, y el argentino. Los cuatro casos Dc- se determinaron a través de la presencia anti-Hr_o en su suero.

El Dc- produce D, G, c, Rh29, y, a veces, ce. La fuerza del antígeno D es elevada y la de c es deprimido; el antígeno c también puede diferir cualitativamente de los c normales. (3)

Rh_{null}:

El fenotipo Rh_{null} se caracteriza por que los hematíes no expresan antígenos del sistema Rh, así como tampoco los antígenos LW y FY5, en tanto que la expresión de los antígenos U y s puede ser débil. Los hematíes muestran signos de disfunción de membrana con aumento de la fragilidad y hemólisis de grado variable, dando origen a una anemia hemolítica compensada con presencia de estomatocitosis y acortamiento de la sobrevivencia eritrocitaria.

La glicoproteína RhAG (Rh50) tiene un rol primordial en la formación del complejo Rh en la membrana del glóbulo rojo. En la ausencia de esta proteína, las proteínas Rh no se integran a la membrana celular.

Mutaciones en el gen RhAG (Rh50) pueden ocurrir por mecanismos de supresión y/o cambios de bases nitrogenadas (“missense”), produciendo proteínas más cortas e incapaces de integrarse a la membrana del glóbulo rojo, generando fenotipos “Rh-nulo” del tipo “regulador”. Eventualmente, son de tamaño normal, pero con un cambio de aminoácido en una región intracelular que dificulta su integración a la membrana y generan fenotipos llamados “Rh-mod”. (6)

Rh_{mod}:

El fenotipo Rh_{mod}, supone una supresión incompleta de la expresión génica del sistema Rh; el responsable sería un gen modificador recesivo denominado XQ. A diferencia de los hematíes del fenotipo Rh_{null}, los hematíes Rh_{mod} no carecen por completo de los antígenos LW y Rh. A veces la expresión de los antígenos Rh es tan débil, que solo las técnicas de adsorción-elución los detectan.

Al igual que en el Rh_{null} la anemia hemolítica es característica del Rh_{mod}.

Anticuerpos Rh

Todos los anticuerpos frente a antígenos del sistema Rh deben ser considerados potencialmente capaces de causar RHT y EHRN. Cuando un anticuerpo frente al sistema Rh es reactivo fase de antiglobulina (la mayoría de los mismos), unidades de sangre carentes del antígeno correspondiente deben seleccionarse y cruzarse, son habitualmente de clase IgG, subclases IgG1 y IgG3 y la mayoría no fijan el complemento.



La condición básica para que ocurra la fijación del complemento por anticuerpos de la clase IgG, es la proximidad de dos moléculas de IgG ligadas en epítopes antigénicos adyacentes, para que la C1-esterasa se fije en los receptores para C1 (carbohidratos) de la fracción Fc de los anticuerpos.

La estructura y manera de inserción membranaria de las proteínas Rh, que se ligan en proteínas internas del llamado “citoesqueleto”, mantienen los epítopes antigénicos demasiado lejos para que los anticuerpos ligados empiecen la fijación del complemento.(6)

Anti-D: Puede causar RHT severas si se transfunden hematíes D-positivos a pacientes previamente sensibilizados, y EHRN severa en un feto D-positivo. Es el anticuerpo inmune más común en el suero humano; el anti-D es generalmente una IgG y reacciona mejor en la fase de antiglobulina y en la enzimática. Unidades de sangre D-negativas se deben utilizar para la transfusión ante su presencia. Dado que el antígeno D tiene una estructura de “mosaico” con más de 35 componentes, en raras ocasiones personas D+ (D parciales) pueden carecer de algún componente, y desarrollar un anti-D sólo frente a dicho componente, por lo que deben ser transfundidas con unidades D-negativas. (6)

Anti-C: solo es infrecuente, se detecta con más frecuencia una mezcla de anti-C+D. Algunos anticuerpos anti-C causan la destrucción de eritrocitos transfundidos C-positivos, y se deben utilizar para la transfusión unidades de sangre C-negativas. El anti-C+D es a veces responsable de EHRN severa y en ocasiones hay que diferenciarlo del anti-G que reacciona con antígenos C y D. (11)

Anti-Cw: es un anticuerpo relativamente común en Europa; no hay ningún informe de que el anti-Cw haya causado reacciones hemolíticas, y unidades de sangre compatibles en fase de antiglobulina pueden seleccionarse; se han descrito casos de EHRN como resultado de anti-Cw; aproximadamente el 97% de donantes carecen del antígeno Cw.

Anti-E: es un anticuerpo inmune bastante común, después del Anti-D el Anti-E y Anti-c son los más inmunogénicos, puede causar RHT así como más raramente EHRN; ante su existencia unidades de sangre E-negativas deben seleccionarse para su administración.

Anti-c: es uno de los anticuerpos inmunes más frecuentemente encontrado en individuos D-positivos. Puede causar RHT severas, así como casos graves de EHRN; ante su existencia unidades de sangre c-negativas deben seleccionarse para su administración.

Anti-e: es un anticuerpo infrecuente, pero puede causar tanto RHT como EHRN; ante su existencia unidades de sangre e-negativas deben seleccionarse para su administración;



alrededor del 3% de los donantes son e-negativos, el antígeno e tiene un comportamiento de antígeno público y en ocasiones se hace difícil encontrar sangre e-negativa.

Anti-Ce (anti-rh1): puede causar tanto RHT como EHRN; ante su existencia unidades de sangre Ce-negativas deben seleccionarse para su administración.

Anti-f (ce): es un anticuerpo infrecuente que puede causar tanto RHT como EHRN; ante su existencia unidades de sangre f-negativas deben seleccionarse para su administración.

Anti-G: es un anticuerpo raro que puede causar tanto RHT como EHRN, reacciona con glóbulos rojos D+ y C+, así que reacciona igual que un Anti-D + C, para diferenciarlo es necesario utilizar técnicas de adsorción y elución; ante su existencia unidades de sangre G-negativas deben seleccionarse para su administración; aproximadamente un 14% de donantes, son G-negativos (todos ellos D-negativos).

Anti-V: es un anticuerpo infrecuente que puede causar RHT, pero no se han comunicado casos de EHRN; ante su existencia unidades de sangre V-negativas deben seleccionarse para su administración; aproximadamente un 25% de los donantes de raza negra y tan sólo el 0.01% de raza blanca, son V-negativos.

Anti-Rh17 (anti-Hr₀): es un anticuerpo raro que reacciona con un antígeno de alta incidencia. Se encuentra en el suero de los individuos inmunizados con fenotipo D⁻. Estas raras personas carecen de los antígenos que se asocian a los componentes CcEe del sistema Rh. El anticuerpo es generalmente potente y puede causar RHT severas y EHRN. Ante su existencia, sólo unidades con fenotipo Rh_{null} (que es sumamente raro), o fenotipo D⁻ (o relacionados) son convenientes, si bien tan solo lo presentan 1 de cada 50.000 donantes. Otra alternativa de transfusión puede ser la autodonación pre depósito o la búsqueda de donantes compatibles en la familia en primer grado de consanguinidad. (11)

Anti-Rh29: es un anticuerpo característicamente desarrollado por individuos Rh_{null}; éstos carecen de todos los antígenos reconocibles del complejo Rh. El anticuerpo es generalmente potente y puede causar RHT y EHRN; la transfusión ante su presencia es un problema importante, porque solamente la sangre con fenotipo Rh_{null} es compatible.

Otros anticuerpos frente a antígenos de alta frecuencia, incluyen el anti-Hr, anti-Hr^B, anti-Rh46 y anti-MAR (anti-Rh51); en éstos casos sólo unidades de fenotipo Rh_{null} o D⁻, serían convenientes, pero podría ser más fácil obtener unidades carentes del antígeno específico. (11)

Anti-hr^S y Anti-hr^B: se asemejan al anti-e y pueden encontrarse en pacientes de origen africano. No se han descrito como clínicamente significativos (si bien en ocasiones pueden causar RHT),



pero un caso particularmente potente podría causar problemas; en éste caso, hematíes DcE/DcE (R2R2) deben de ser compatibles, pero el paciente puede estimularse para producir un anticuerpo frente a un antígeno de alta frecuencia (anti-Hr o anti-Hr^B, o anti-E). Unidades de sangre carentes de los antígenos hr^S y hr^B, sólo se obtienen de donantes de raza negra.

Se han encontrado anticuerpos contra los antígenos de baja incidencia del sistema Rh: C^x, E^w, VS, D^w, hr^H, Go^a, Rh32, Rh33, Rh35, Be^a, Evans, Tar, Rh42, Rh43 (Crawford), Riv, JAL, STEM, BARC, FPTT, Rh42, y Rh43; éstos antígenos se desarrollan bien en los eritrocitos de los recién nacidos con el fenotipo positivo, y sus anticuerpos pueden ser una causa rara de EHRN severa. Ante su presencia, la mayoría de donantes carecen de ellos, y no hay dificultades en encontrar unidades de sangre compatibles. (11)

En general, los anticuerpos persisten durante muchos años. Si los niveles séricos declinan por debajo de los umbrales de detección, la exposición antigénica ulterior desencadena una rápida respuesta inmunológica secundaria. (10)

Efecto Dosis:

Los anti-D casi nunca muestran diferencias en la reactividad con los eritrocitos de individuos homo y heterocigotas para RHD pero la expresión de los antígenos D parece variar de alguna forma con los alelos acompañantes del genotipo.

Por ejemplo, los glóbulos rojos de individuos DcE/DcE poseen más puntos antigénicos de D que los de aquellos DcE/DcE y podrían revelar títulos más altos con anti-D.

Es más frecuente encontrar el “efecto Dosis” con algunos anticuerpos contra los antígenos E, c, e y en ocasiones contra los antígenos C, estos anticuerpos reaccionan con células homocigotas (EE, cc, ee, CC) pero no con heterocigotas (Ee, Ce) y en ocasiones dificultan su identificación y las pruebas cruzadas pueden dar compatibles con presencia del antígeno en los glóbulos rojos y pueden generar reacciones transfusionales. Lo ideal en estos casos es transfundir unidades antígeno negativo o mejor fenotipo de Rh compatible o isofenotipo. (6, 10)

Autoanticuerpos Rh

La mayoría de los auto-anticuerpos calientes (IgGs), producidos por individuos con anemia hemolítica auto-inmune (AHAi), son dirigidos contra las proteínas Rh. Algunos pueden presentar especificidades contra antígenos corrientes Rh, principalmente anti-Rhe, pero la mayoría reacciona contra otros puntos de las proteínas Rh, no presentando especificidad y reaccionando contra todos los glóbulos rojos humanos, excepto los de fenotipo “Rh_{null}”. (6)

Tipificación Rh

La tipificación Rh de rutina de los donantes y pacientes sólo involucra los antígenos D, la investigación de otros antígenos Rh sólo se efectúa con fines definidos, como en la identificación de anticuerpos irregulares o en la búsqueda de unidades antígeno negativo para compatibilidad sanguínea principalmente. Algunos protocolos de evaluación de donantes RhD



negativos exigen el estudio del fenotipo Rh (antígenos CcEe) para proteger al receptor RhD negativo de sensibilizaciones por otros antígenos Rh (C, E) especialmente, ya que el 98% de los RhD negativos son (ddccce). La tendencia hoy en el mundo es realizar estudios de fenotipo Rh tanto a RhD negativos como RhD positivos en donantes y pacientes por seguridad transfusional. (10)

Investigación de Rutina del Antígeno D

Hasta hace pocos años, la mayoría de las pruebas de rutina utilizaban reactivos anti-D hiperproteicos policlonales humanos, apropiados para técnicas en portaobjetos, tubos o Microplacas. Ahora se dispone de reactivos anti-D monoclonales.

Los estándares de la Asociación American de Bancos de Sangre (AABB) requieren técnicas para mostrar D débil solamente para sangre de donantes o para analizar la sangre del recién nacido de madre RhD negativa para determinar si son candidatas para recibir inmunoprofilaxis (inmunoglobulina Rh). Si es preciso investigar antígenos D débil se lleva a cabo una prueba de antiglobulina. (10)

Reactivos hiperproteicos:

Estos reactivos son casi siempre preparados a partir de mezclas de sueros humanos, contienen concentraciones proteicas (20% - 24%) y otros aditivos macromoleculares, esta característica puede favorecer reacciones falsas positivas y como consecuencia un paciente D negativo podría recibir sangre D positivo con riesgo de inmunización hasta un (85%) (12) se debe realizar una prueba control de acuerdo con las indicaciones del fabricante. (1)

Reactivos hipoproteicos:

Los reactivos Rh hipoproteicos de uso corriente en la actualidad, se preparan en su mayoría con anticuerpos monoclonales.

Los reactivos anti-D monoclonales se preparan a partir de anticuerpos IgM humanos que no requieren potenciadores y aglutinan la mayoría de glóbulos rojos D positivos, en general promueven reacciones más potentes que los IgG policlonales, pero podrían no aglutinar los eritrocitos de algunas categorías D parcial. El agregado de pequeñas cantidades de anti-D IgG a los IgM monoclonales (blend) proporciona un reactivo que reacciona con los eritrocitos D parcial en las pruebas antiglobulínicas.

Uno de los protocolos más utilizado por las casas comerciales en el estudio de Donantes manual o automatizado del antígeno D es el uso de 2 anti-D:

- Un anti-D monoclonal IgM (VI-): detecta la mayoría de los hematíes D débiles y algunos D parciales, aunque no detecta la categoría de DVI.
- Un anti-D mezcla de IgG +IgM (VI+) : detecta D débiles y Variantes parciales incluyendo el DVI



Las mezclas monoclonales/monoclonales o monoclonales/policlonales aprobadas como reactivos, pueden utilizarse en todas las técnicas de tipificación de rutina.

Una alternativa para la Investigación apropiada en donantes es el uso de técnica en fase sólida de “capture” para identificar los D débil y DEL que por otros métodos pasan como D negativos con el riesgo de sensibilización de receptores D negativos. (13)

El conocimiento de la secuencia nucleotídica del gen RHD, así como del DNAC codificante del polipéptido RhD, ha permitido el desarrollo de diferentes protocolos de amplificación del DNA con la técnica de PCR para la tipificación molecular del genotipo RhD.

Las múltiples posibilidades que brindan las técnicas moleculares al estudio de los grupos sanguíneos y, más concretamente, para su tipificación, se hacen especialmente evidentes en el caso del sistema RH, por la enorme trascendencia de este sistema en la práctica clínica en relación con reacciones transfusionales y, especialmente, con la Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido (EHRN). Además, las técnicas moleculares han contribuido a la caracterización genómica de los llamados fenotipos D parcial, D débil, DEL y de otros fenotipos Rh poco comunes. (2)

Aunque todavía con múltiples limitaciones, los estudios sobre la tipificación molecular del antígeno Rh(D) fetal en sangre periférica materna avanzan progresivamente. De ser factible, esta posibilidad permitiría generalizar la determinación del genotipo Rh(D) fetal a todas las mujeres Rh(D) negativo para establecer un programa profiláctico de EHRN más racional y dirigido, exclusivamente, a las gestantes en situación de riesgo. (2)

Referencias:

1. Manual Técnico, “Sistema Rh”. American Association of Blood Banks. Ed 17, 2011.
2. Eduardo Muñoz-Díaz MD. Grupos sanguíneos eritrocitarios. Programa de Postgrado en Medicina transfusional y Terapia tisular y celular Módulo 3. Inmunohematología 2009.
3. Daniels G, Human Blood groups, 2nd ed. Wiley -Blackwell, Oxford; 2002.
4. Connie M. Westhoff, The Structure and Function of the Rh antigen Complex. Semin Hematol. 2007 January ; 44(1): 42–50.
5. Daniels GL, Faas BH, Green CA, et al. The VS and V blood group polymorphisms in Africans: a serologic and molecular analysis. Transfusion 1998;38:951–958.
6. José Alisson dos Santos. “SISTEMA Rh” Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional; 2008.
7. Eva D. Quinley, Westhoff CM. the Rh Blood Group system. Immunohematology Principles and Practice. Ed. 3, 2011.



8. Neil D. Avent and Marion E. Reid. The Rh blood group system: a review. *Blood*. 2000;95:375-387.
9. Huang, Cheng-Han MD, PhD. Liu PZ. Molecular biology and genetics of the Rh Blood group system. *semin Hematology*.2000; 37: 150-65.
10. Manual Técnico, "Sistema Rh". American Association of Blood Banks. Ed 15, 2005.
11. Elías Aguilar, Begoña. "Fundamentos de la Transfusión Sanguínea" Administración de sangre y Hemoderivados. Compendio de medicina transfusional. Comunidad Valenciana p- 19-2004.
12. Issitt PD, Anstee DJ. *Applied blood group serology*. 4th ed. Durham, NC: Montgomery Scientific Publications, 1998.
13. Sanchez F.P. et al. Evaluación de la Positividad Serológica del Rh en el Sistema Neo-Galileo, centro de transfusión de la comunidad de Madrid. (SETS 2013)