

Enfermedad hemolítica por incompatibilidad de factor RH D variante tratado con inmunoglobulina humana.

Hyperbilirubinemia due to variant RH D factor incompatibility, and importance of timely use of human immunoglobulin.

Víctor Sánchez-Reyna ^{1,2,a}, Norma Marín-Córdova ^{1,2,c}, Martina Huamán-Rodríguez ^{1,3,b}

¹ Universidad Nacional de Trujillo. La Libertad, Perú.

² Hospital Víctor Lazarte Echegaray-Essalud. Trujillo, Perú.

³ Hospital Belén. Trujillo, Perú.

^a Médico pediatra, neonatólogo, Jefe del servicio de Neonatología del "Hospital Víctor Lazarte Echegaray"-Essalud.

^b Médico pediatra, especialista en Neonatología.

^c Médico residente de la especialidad de Neonatología.

Correspondencia: Víctor Sánchez Reyna. ✉ vasr0321@hotmail.com

Recibido: 23/03/2022

Aceptado: 16/06/2022

Citar como: Sánchez-Reyna V, Marín-Córdova N, Huamán-Rodríguez M. Enfermedad hemolítica por incompatibilidad de factor RH D variante tratado con inmunoglobulina humana. Rev méd Trujillo.2022;17(2):071-073.

doi: <https://doi.org/10.17268/rmt.2022.v17i2.4569>

RESUMEN

La enfermedad hemolítica del recién nacido puede deberse a enfermedad Rh, incompatibilidad del grupo sanguíneo ABO y reacciones de aloanticuerpos. En su plan de manejo se incluyen: hidratación enteral o intravenosa, fototerapia, exanguinotransfusión e inmunoglobulina intravenosa. La Academia Estadounidense de Pediatría recomienda la Ig IV para recién nacidos con enfermedad hemolítica debido a incompatibilidad Rh, ABO e incremento de bilirrubina, pudiendo ser una alternativa a la exanguinotransfusión y así ha sido reportado por algunos ensayos clínicos. Se presenta el caso de un recién nacido grupo O Rh D-Variante, con hiperbilirrubinemia a predominio indirecto más anemia hemolítica; quien fue manejado con fototerapia, exanguinotransfusión, Ig IV y transfusión de paquete globular con evolución favorable. El diagnóstico de enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad Rh de subgrupos se confirma al demostrar hemólisis mediada por anticuerpos ya sea mediante una prueba de antiglobulina directa (DAT) o indirecta positiva, por lo que debería ser considerado en recién nacidos con ictericia patológica que no responden al tratamiento convencional, presentando riesgo de hiperbilirrubinemia grave y anemia hemolítica.

Palabras Clave: hemólisis, inmunoglobulinas, ictericia, recién nacido. (Fuente: DeCS BIREME).

SUMMARY

Hemolytic disease of the newborn may be due to Rh disease, ABO blood group incompatibility, and alloantibody reactions. His management plan includes: enteral or intravenous hydration, phototherapy, exchange transfusion, and intravenous immunoglobulin. The American Academy of Pediatrics recommends IV Ig for newborns with hemolytic disease due to Rh incompatibility, ABO and increased bilirubin, as it may be an alternative to exchange transfusion and has been reported in some clinical trials. We present the case of a newborn group O Rh D-Variant, with predominantly indirect hyperbilirubinemia plus hemolytic anemia; who was managed with phototherapy, exchange transfusion, IV Ig and packed red blood cell transfusion with favorable evolution. The diagnosis of hemolytic disease of the newborn due to Rh incompatibility of subgroups is confirmed by demonstrating antibody-mediated hemolysis either by a positive direct or indirect antiglobulin test (DAT), so it should be considered in newborns with pathological jaundice who do not have respond to conventional treatment, presenting a risk of severe hyperbilirubinemia and hemolytic anemia.

Key words: Hemolytic disease, inflammation, isoimmunization, jaundice, neonate. (Source: MeSH).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) se divide en tres categorías básicas basadas en la causa y el diagnóstico serológico; es decir, enfermedad Rh, incompatibilidad del grupo sanguíneo ABO y reacciones de aloanticuerpos. La enfermedad Rh se trata mediante la administración materna de inmunoglobulina Rho (D), que se une a las células fetales que circulan en la sangre materna y las destruye antes de que pueda iniciarse una respuesta inmunitaria materna completa [1].

El objetivo de cualquier terapia es tratar la etiología de la enfermedad, utilizando el método más eficaz pero menos invasivo. Hay varios tratamientos disponibles para el manejo de la EHRN, que incluyen: hidratación enteral o intravenosa, fototerapia, exanguinotransfusión (ET) e inmunoglobulina intravenosa (IgIV). Las exanguinotransfusiones se utilizan principalmente para tratar la anemia y la hiperbilirrubinemia grave, con un nivel de bilirrubina en rápido aumento (> 7-10 $\mu\text{mol} / \text{L}$ por hora), especialmente en presencia de hemólisis; por ejemplo, en la EHRN [1,2].

El uso neonatal de IgIV para tratar la anemia hemolítica fue informada por primera vez en 1987 por Hara et al como un tratamiento exitoso para la anemia tardía debido a la incompatibilidad con Rhesus E. La IgIV es una estrategia novedosa que resulta prometedora en el tratamiento de la enfermedad [3].

La Academia Estadounidense de Pediatría recomienda la IgIV para recién nacidos con enfermedad hemolítica debido a incompatibilidad Rh, ABO y aumento de bilirrubina [4]. La IgIV puede ser una alternativa a la ET para evitar algunas complicaciones relacionadas con esta. Aunque varios ensayos clínicos han demostrado que la IgIV reduce la necesidad de ET para la hiperbilirrubinemia en RN con enfermedad hemolítica causada por incompatibilidad Rh o ABO [5]. Sin embargo, su eficacia aún no se ha demostrado definitivamente en grandes ensayos clínicos aleatorios controlados; pero se reporta como una terapia efectiva.

El mecanismo exacto de acción de la IgIV para reducir la hemólisis aún no está claro. Los científicos sugieren que la IgIV funciona con mayor probabilidad bloqueando los receptores de los anticuerpos ubicados en la superficie de los glóbulos rojos (GR). El bloqueo de estos receptores evitará las interacciones antígeno / anticuerpo entre los antígenos que se encuentran en los GR y los anticuerpos maternos, disminuyendo el reconocimiento de los GR diana por parte del macrófago circulante y, posteriormente, disminuyendo el grado de hemólisis [6].

El diagnóstico posnatal de EHRN se confirma, en pacientes con sospecha, al demostrar hemólisis mediada por anticuerpos ya sea mediante una prueba de antiglobulina directa (DAT) o indirecta positiva. El costo del cribado debe equilibrarse con el beneficio de identificar a los RN con grupos sanguíneos incompatibles para sus madres, ya que están en riesgo de hiperbilirrubinemia grave y anemia hemolítica [3].

La carencia de la proteína Rh-D en los individuos [Rh (-)], aunada a su extenso polimorfismo, la hacen muy inmunogénica para estos, y se estima que hasta un 85-90% de quienes se exponen a un contacto con GR Rh positivo [Rh (+)] desarrollan una respuesta inmunitaria produciendo aloanticuerpos anti- RhD, principalmente de los isotipos de inmunoglobulina IgG1 e IgG3. De esta manera, la mayor contribución a la variedad aloantigénica del complejo la aporta sin duda la proteína RhD [4].

PRESENTACIÓN DEL CASO

Recién nacido a término (38 semanas), sexo masculino, producto de parto vaginal atendido en hospital nivel II de ES SALUD, Apgar 8 (1') y 9 (5'), peso de 3020 gramos, talla de 50 cm, perímetro cefálico de 33 cm y grupo sanguíneo O Rh negativo. Madre de 33 años, G: 3, P1011, grupo sanguíneo O Rh negativo, primer hijo grupo O Rh positivo hospitalizado por ictericia durante 3 días, madre no recibió inmunización en esta gestación las 6 horas de vida presenta ictericia, con bilirrubina sérica total (BTS) de 12.4 mg/dl y luego de 6 horas de fototerapia convencional, los valores de BST se incrementan en rango para exanguinotransfusión (16.27 mg/dl); por lo que fue referido al Hospital "Víctor Lazarte Echegaray". Al examen físico: activo, reactivo, ictericia generalizada, fontanelas normotensas, aparato respiratorio, cardiovascular, abdomen y neurológico normales. Ingresó a fototerapia triple, con BST de 23.07 mg/dl a predominio indirecto. Inmuno-hematología realizó el fenotipo Rh extendido el cual fue DA 3+ con el DVI+ y 2+ con el DV-; Antígeno C: positivo / Antígeno E: negativo y Antígeno c:

positivo, Antígeno e: positivo; lo que nos indicó que era un recién nacido D variante, que se comporta inmunológicamente como Rh positivo. Al recién nacido se le realizó dos estudios para confirmar que el anticuerpo adherido era un Anti-D: test de Coombs Directo (IG 4+) y estudio de Eluato. A la madre también se le realizó el fenotipo Rh extendido y el estudio de anticuerpos irregulares (Coombs Indirecto), el cual arrojó un Anti- D con 1/ 512 diluciones.

Se le realizó la primera exanguinotransfusión, pero los valores de BST continuaron en ascenso y el hematocrito en descenso: 25%, por lo que se transfundió paquete globular isocompatible y realizó una segunda exanguinotransfusión. El recién nacido continuó en fototerapia intensiva, pero la BST continuó en ascenso patológico de 0.8 mg/dL/hora por lo que se decidió administrar Inmunoglobulina anti-D en 2 oportunidades. Posterior a ello, se obtuvo un valor de BST de 6.32 mg/dl a predominio indirecto y un hematocrito de 24.6 %

El paciente no presentó compromiso neurológico durante su hospitalización, siendo dado de alta en buen estado general, con indicación de Eritropoyetina 1130 UI subcutánea 3 veces por semana y suplemento de ácido fólico.

DISCUSIÓN

Existen individuos clasificados como Rh D positivo o Rh D negativo; sin embargo, también existen individuos (menor al 0,1%), que tiene un grupo Rh D variante. Esto se debe a la presencia en menor cantidad del antígeno D en la membrana, denominado variante débil; o a que el antígeno D carece de ciertos epítopes (sitio que se encuentra en el antígeno, donde se unen específicamente los anticuerpos), denominado variante parcial [7]. En el caso presentado se determinó mediante metodología en Gel el fenotipo Rh extendido de la madre (Rh negativo) y del recién nacido (D variante que se clasifica como Rh positivo), concluyéndose en incompatibilidad, lo que explica la hiperbilirrubinemia a predominio indirecto asociado a hemólisis de inicio temprano.

El tratamiento tradicional de la hiperbilirrubinemia consiste en la fototerapia intensiva y la exanguinotransfusión, pero debido a que la esta última es un procedimiento invasivo de alto riesgo, se han investigado tratamientos alternativos como la administración de Ig IV que reduce la tasa de hemólisis [8].

Desde hace algunas décadas se ha observado que el uso de la Ig IV bloquea la respuesta inmunológica responsable de la hemólisis y produce mejoría de los neonatos [9], habiéndose demostrado que el uso temprano de Ig IV reduce la morbimortalidad y ofrece una mejor evolución hospitalaria [10]. Un metaanálisis de seis ensayos clínicos en el que se evaluaron a 456 neonatos mostró que el uso de Ig IV redujo los días de fototerapia y la necesidad de exanguinotransfusión, pero no disminuyó los niveles de bilirrubina y anemia tardía [11]. Otro estudio realizado en Serbia mostró disminución en los niveles de bilirrubina y ausencia de reacciones adversas a la terapia [12].

EL uso de Ig IV fue capaz de disminuir los niveles de bilirrubina total de manera más eficaz que la ET, presentó días de estancia hospitalaria y días de fototerapia similares, por lo que se considera que tiene una efectividad comparable, pero no se logró demostrar que el uso de IgIV tiene una eficacia para disminuir la necesidad de ET [13].

En una revisión de Cochrane mostró una reducción significativa de la necesidad de ET en los RN tratados con IgIV, la aplicabilidad de los resultados es limitada debido a la calidad baja o muy baja de la evidencia. Sobre la base de estos resultados, no hay suficiente confianza en la estimación del efecto en beneficio de la IgIV para hacer incluso una recomendación débil para el uso de la IgIV para el tratamiento de la EHRN aloinmune. Se necesitan más estudios antes de poder recomendar la administración de la IgIV para el tratamiento de la EHRN aloinmune, y deben incluir el cegamiento de la intervención mediante un placebo, así como un tamaño de muestra suficiente para evaluar la posibilidad de que se produzcan efectos adversos graves [8]. El paciente presentó ascenso progresivo de las bilirrubinas séricas y hematocrito en descenso, a pesar de haberse realizado dos exanguinotransfusiones, por lo que se decidió la administración de Ig IV, la que tuvo respuesta positiva con descenso de bilirrubinas que permitieron el retiro de fototerapia.

La anemia de aparición tardía que se presentó de una a tres semanas después del nacimiento se puede observar en RN con incompatibilidad Rh y puede deberse a la destrucción inmunitaria de los progenitores eritroides. En los lactantes que recibieron transfusiones intrauterinas, la anemia hemolítica también puede retrasarse hasta que la mayoría de los GR del donante se reemplacen por los GR del lactante afectado (que expresan el antígeno aloinmune y, por lo tanto, son vulnerables a la hemólisis persistente mediada por anticuerpos maternos). Por último, la anemia puede acentuarse por la supresión de la eritropoyesis, que normalmente ocurre en todos los RN entre las tres y las cuatro semanas de edad [14].

La eritropoyetina humana recombinante (rhEPO) se usa a veces en lactantes seleccionados con anemia progresiva pero que aún no tienen los síntomas suficientes para requerir una transfusión. La rhEPO se administra por vía subcutánea a una dosis de 400 unidades internacionales / kg, administrada tres veces a la semana durante dos semanas. Se debe destacar que el tratamiento con rhEPO o darbepoetin no suele producir una elevación del hematocrito durante al menos cinco días [15].

CONCLUSIONES

A los recién nacidos con grupo sanguíneo Rh negativo se le debe realizar la prueba de anti inmunoglobulina indirecta, como prueba de verificación si es un verdadero Rh negativo. En recién nacidos con enfermedad hemolítica por incompatibilidad, la administración de inmunoglobulina intravenosa es un tratamiento alternativo a la exanguinotransfusión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Mundy C and Bhatia J. Immunoglobulin transfusion in hemolytic disease of the newborn: place in therapy. International Journal of Clinical Transfusion Medicine. International Journal of Clinical Transfusion Medicine 2015;3. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/IJCTM.S40019>
- [2] Jaundice - Use of Immunoglobulin and Exchange Transfusion. Neonatal Intensive Care Unit Clinical Guideline. Ashford and St. Peter's Hospitals 2019. [citado el 11/02/2019]. Disponible en: <https://ashfordstpeters.net/Guidelines/Neonatal/Jaundice%20Exchange%20Transfusion%20and%20Immunoglobulin%20Feb%202019.pdf>
- [3] Mahdi Alsaleem, Intravenous Immune Globulin Uses in the Fetus and Neonate: A Review. Publicado en línea el 4 de noviembre de 2020.
- [4] Academia Estadounidense de Pediatría. Manejo de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido de 35 semanas o más de gestación. Pediatría. 2004; 114 (1): 297-316.
- [5] Gottstein R, Cooke RW. Revisión sistemática de inmunoglobulina intravenosa en enfermedad hemolítica del recién nacido. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88: F6
- [6] Zantek ND, Koepsell SA, Tharp DR Jr, Cohn CS. La prueba de antiglobulina directa: un paso crítico en la evaluación de la hemólisis. Am J Hematol 2012; 87: 707.
- [7] Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB) y el Colegio de Patólogos Americanos (CAP).
- [8] https://www.cochrane.org/es/CD003313/NEONATAL_inmunoglobulina-para-la-enfermedad-hemolitica-aloinmune-en-los-recien-nacidos
- [9] Rueda YAA, Arenas GLP. Inmunoglobulina endovenosa como una opción en el manejo de la ictericia neonatal por incompatibilidad ABO. Revista Médicas UIS. 2015;28(1):91-7.
- [10] Corvaglia L, Legnani E, Galletti S, Arcuri S, Aceti A, Faldella G. Intravenous immunoglobulin to treat neonatal alloimmune haemolytic disease. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2012;25(12):2782-5.
- [11] LI Z-h, Wang J, Chen C. Meta analysis of the effect of immunoglobulin infusion on neonatal isoimmune hemolytic disease caused by blood group incompatibility. Chinese Journal of Pediatrics. 2010;48(9):656-60.
- [12] Marković-Sovtić G, Janković B, Rakonjac Z, Martić J, Pejić K. Use of intravenous immunoglobulin in neonates with haemolytic disease and immune thrombocytopenia. Vojnosanitetski pregled. 2013;70(11):1029-33.
- [13] Ruiz M. Efectividad clínica de la terapia con inmunoglobulina intravenosa para el tratamiento de la enfermedad hemolítica del recién nacido en el HEODRA en el periodo 2017-2019. Disponible en: <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/bitstream/123456789/7572/1/244141.pdf>
- [14] Arndt PA, Garratty G, Daniels G y col. Anemia neonatal de aparición tardía debida a anti-Ge materno: Posible asociación con la destrucción de progenitores eritroides. Transfus Med 2005; 15: 125.
- [15] Ohls RK. ¿Por qué, cuándo y cómo debemos proporcionar transfusiones de glóbulos rojos y agentes estimulantes de la eritropoyesis para apoyar la masa de glóbulos rojos en los recién nacidos? En: Hematología, inmunología y enfermedades infecciosas: 2ª ed. Polin RA (Ed), 2012. p.68.