

Hospital General Docente «Enrique Cabrera»

Enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad ABO

Dra. Débora Villegas Cruz,¹ Dra. Raisa Durán Menéndez,² Dr. Antonio Alfonso Dávila,³ Dra. María del Rosario López De Roux,⁴ Dr. Lázaro Cortina,⁵ Dra. Mirtha Vilar Carro⁶ y Téc. Lissette Orbeal Aldama⁷

RESUMEN

La enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad ABO es la más frecuente de todas las incompatibilidades de grupo sanguíneo entre la madre y el recién nacido. Se estudiaron 46 recién nacidos a término, afectados de esta enfermedad, que fueron diagnosticados en el Hospital General «Enrique Cabrera» entre junio de 2004 y marzo del 2006. El diagnóstico se realizó por examen físico, exámenes de laboratorio y exámenes inmunohematológicos: fenotipificación de grupo ABO, prueba de Coombs directa y el título de IgG anti-A/B materno. El 60,8 % de los 46 recién nacidos afectados fueron de fenotipo A y procedían de madres de fenotipo O. El Coombs directo fue positivo en 2 casos y el título de IgG materno en estos casos fue mayor o igual a 1024. La fototerapia fue la modalidad de tratamiento más empleada. Aunque esta entidad es la menos grave de todos los conflictos de grupo sanguíneo entre la madre y el recién nacido, se debe estar alerta ante un curso inusual para poder brindar el tratamiento óptimo en el momento adecuado y disminuir la morbilidad.

Palabras clave: Enfermedad hemolítica del recién nacido, Coombs directo, fenotipo.

La enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) es una afección inmunológica autoinmunitaria en la cual la vida del hematíe está acortada como resultado de la acción de anticuerpos maternos que pasaron a través de la placenta y que son específicos contra antígenos de origen paterno presentes en las células rojas del recién nacido.¹

La etiopatogenia de la EHRN está basada en la incompatibilidad de grupo sanguíneo madre/neonato, lo que origina el desarrollo de una respuesta inmunitaria en la madre

(excepto en la incompatibilidad ABO, donde los anticuerpos están preformados), el paso de anticuerpos de la clase IgG a través de la placenta y su unión a la membrana del hematíe.

Aunque se han identificado más de 60 antígenos eritrocitarios diferentes capaces de provocar una respuesta inmunitaria en un receptor adecuado, este trastorno se relaciona principalmente con el antígeno D del sistema Rh y con los antígenos ABO del sistema del mismo nombre.²

La EHRN por incompatibilidad ABO (EHRN-ABO) entre la madre y el recién nacido es la más frecuente de las EHRN y se produce en gestantes de grupo O con hijo A, B o AB. Esto es así, porque los individuos de grupo O además de la inmunoglobulina (Ig) M natural contra el antígeno ABO del cual carecen, presentan cierta cantidad de IgG. Así pues, la IgG anti-A o anti-B presente en el suero de la gestante de grupo O podrá atravesar la placenta y unirse a los hematíes fetales o del recién nacido. Salvo raras excepciones se produce en gestantes de grupo A o B.³⁻⁷

En la población blanca, al menos el 15 % de los recién nacidos tienen riesgos de padecer EHRN por esta incompatibilidad. El 5 % de ellos muestran algunos signos de esta enfermedad. La anemia grave no es común en esta modalidad de enfermedad y se ha reportado el *hydrops fetalis* en solo dos o tres casos.⁸ Los niños con hemólisis por incompatibilidad ABO suelen tener valores más bajos de hemoglobina y mayor ictericia que los niños compatibles ABO.⁸

La hiperbilirrubinemia que apunta hacia la ictericia nuclear ('kernícterus') es el mayor problema. La bilirrubina en la sangre de los recién nacidos afectados por EHRN alcanza normalmente su pico máximo entre las 24 y 48 h después del nacimiento.⁷ La prueba de Coombs directa (CD) generalmente es negativa, a pesar de que un anticuerpo IgG anti-A o anti-B puede ser eluido de los eritrocitos del recién nacido. En ocasiones el CD es positivo.⁵

De manera general, los niños afectados requieren como modalidad de tratamiento la fototerapia. La necesidad de exanguinotransfusión es rara (aproximadamente 1:1000 a 1:5000).⁸

Existen reportes en la literatura de EHRN-ABO grave en africanos, afroamericanos, chinos y árabes.⁹⁻¹¹ La gravedad de la enfermedad se asocia a muerte fetal intrauterina, anemia, trombocitopenia, kernícterus, defectos de la coagulación, coagulación vascular diseminada, bajos niveles de albúmina, hipoglucemia, hipocalcemia, derrame pleural, ascitis e *hydrops*, síndrome de dificultad respiratoria, asfixia al nacimiento y parto pretérmino.^{4,12}

Un título de IgG anti-A o anti-B en técnica de Coombs indirecta (CI) mayor de 32 es criterio diagnóstico de EHRN-ABO en la mayoría de los servicios de inmunohematología del mundo. *Voak y Bowley* encontraron que entre el 66 % y el 90 % de los sueros de madres cuyos hijos estaban afectados por EHRN-ABO tenían un título de IgG anti-A y anti-B por CI mayor de 256.¹³

La gravedad de la destrucción eritrocitaria (hemólisis) en el feto o el recién nacido está en relación con la especificidad y concentración de los anticuerpos maternos, densidad

de sitios antigénicos en la membrana del eritrocito del recién nacido, el grado de expresión antigénica y la distribución tisular y en los fluidos de los antígenos ABO que neutralizan los anticuerpos IgG anti-A/-B maternos.⁵ De esta forma hasta el momento ha sido imposible predecir la ocurrencia y gravedad de esta enfermedad durante el embarazo.

En el presente trabajo se comunican los hallazgos más importantes en todos los recién nacidos con diagnóstico de EHRN-ABO en el Hospital General Docente «Enrique Cabrera», entre junio de 2004 y marzo del 2006.

MÉTODOS

Se estudiaron 46 recién nacidos a término con diagnóstico de EHRN-ABO en el Hospital General Docente «Enrique Cabrera», entre junio de 2004 y marzo del 2006. El diagnóstico se realizó por el examen físico: palidez o ictericia; exámenes de laboratorio: cifras de hemoglobina (Hb) o hematocrito (Hto), reticulocitos y de bilirrubina indirecta; y exámenes inmunohematológicos: fenotipificación de grupo ABO, CD y el título de IgG anti-A/B materno. Se estableció como positivo un valor superior o igual a 1:64 (valor crítico para nuestro laboratorio).

El resto de los datos se obtuvo de la revisión de las historias clínicas.

RESULTADOS

En 30 de 46 casos (65,2 %) la enfermedad se produjo en la primera gestación. En el resto la enfermedad se manifestó entre la segunda (15 casos; 32,6 %) y la tercera gestación (1 caso; 2,2 %). La mayoría de los recién nacidos fue de fenotipo A (60,8 %) y procedían de madres de fenotipo O (tabla 1). La prueba de CD fue negativa en 44 recién nacidos y positiva solo en 2. El fenotipo ABO de estos dos últimos fue diferente y el título de IgG materno varió en todas las madres. Todas las madres presentaron un título de IgG anti-A/B superior o igual a 64. En el caso de las madres cuyos neonatos presentaron un CD positivo, el título fue mayor o igual a 1024 (tabla 2).

Tabla 1. Tipo de incompatibilidad ABO entre las madres y los recién nacidos

Grupo sanguíneo ABO		Cantidad de pacientes	%
Madre	Recién nacido		
O	A	28	60,8
	B	18	39,2
Total		46	100

Tabla 2. Resultados del Coombs directo en los recién nacidos y el título de IgG anti-A/B materno

Grupo ABO	Cantidad de recién nacidos	Coombs directo	Título de IgG anti-A/B
A o B	44	negativo	64-512

A	1	positivo	1024
B	1	positivo	2048

La modalidad de tratamiento más empleada fue la fototerapia (44 casos; 93,4 %) y solo 2 neonatos (6,6 %) necesitaron fototerapia y exanguinotransfusión. En estos dos neonatos el CD fue positivo y las cifras de bilirrubina indirecta se encontraron por encima del valor establecido como normal para su edad (392 $\mu\text{mol/L}$ y 96 h de edad; y 320 $\mu\text{mol/L}$ y 23 h, respectivamente).

DISCUSIÓN

El estudio arrojó que, en 30 casos de los 46 pacientes estudiados, la EHRN-ABO se produjo en la primera gestación, lo cual puede ocurrir debido a que el sistema ABO tiene una característica especial: además de antígenos presenta anticuerpos de las clases IgM e IgG y estos últimos son los que permiten que la enfermedad pueda manifestarse desde la primera gestación ABO incompatible.³ En el resto de los casos la enfermedad se manifestó entre la segunda y tercera gestación, lo cual puede atribuirse a que la madre presentara en su primera gestación títulos de anticuerpos muy bajos o a que el feto presentara demasiada cantidad de antígenos A o B solubles en sus líquidos corporales, que compitieran con los antígenos A o B situados en la membrana del eritrocito e impidieran el desarrollo de la enfermedad.⁵

Cuando se realizó la fenotipificación ABO de los 46 recién nacidos afectados, la mayoría resultó ser de fenotipo A y procedían de madres de fenotipo O. Este resultado coincide con lo reportado en la literatura y obedece a la presencia de anticuerpos de la clase IgG dirigidos contra los antígenos A y B en individuos de fenotipo O.¹⁻⁵

El CD fue negativo en 44 recién nacidos y en solo 2 fue positivo. *Petz y Garratty* sugieren que la negatividad de esta prueba en los neonatos es resultado de la pinocitosis que provocan los complejos antígeno-anticuerpo, el bajo número de sitios A y B en eritrocitos fetales y de recién nacidos, la poca ramificación de las cadenas de oligosacáridos en las membranas de los eritrocitos fetales y de recién nacidos y la presencia de antígenos A y B en los fluidos corporales y otras células del organismo que compiten con los antígenos de eritrocitos.⁵

Voak y Bowley encontraron que del 66 % al 90 % de los sueros de madres cuyos hijos estaban afectados por este tipo de enfermedad, tenían un título de IgG anti-A y anti-B por CI mayor de 256.¹³ En nuestro estudio, el título de IgG materno varió en todas las madres. Los títulos cuyos valores oscilaron entre 64 y 512 se asociaron a una prueba de CD negativa en los hematíes neonatales y en el caso de los neonatos que presentaron una prueba de CD positiva, el título de IgG en la madre fue 1024. Muchos investigadores coinciden en plantear que en la EHRN-ABO los neonatos que presentan un CD positivo generalmente son hijos de madres cuyo nivel de anticuerpos en suero es alto (256).¹⁴

La modalidad de tratamiento más empleada fue la fototerapia (44 casos) y solo 2 neonatos necesitaron fototerapia y además exanguinotransfusión. En estos neonatos el

CD fue positivo y las cifras de bilirrubina indirecta se encontraron por encima del valor establecido como normal para la edad. Existen reportes en la literatura de que los neonatos afectados por la EHRN-ABO que necesitan exanguinotransfusión siempre presentan un CD positivo.⁸

Aunque la EHRN-ABO es la más ligera de todos los conflictos de grupo sanguíneo eritrocitario entre la madre y el recién nacido, se debe estar alerta ante la ocurrencia de un conflicto con un curso inusual y brindar un tratamiento óptimo en el momento adecuado para disminuir la morbilidad de esta enfermedad.

SUMMARY

The hemolytic disease of the newborn due to ABO incompatibility is the most frequent of all the blood group incompatibilities between the mother and the infant. 46 infants at term, who were diagnosed this disease at "Enrique Cabrera" National Hospital from June 2004 to March 2006, were studied. The diagnosis was made by physical examination, lab tests and immunohematological tests: ABO phenotyping, direct Coombs' test, and the maternal IgG anti-A/B titer. 60.8 % of the newborn infants affected were phenotype A and their mothers were phenotype O. the direct Coombs' test yielded positive in 2 cases. The maternal IgG titer in these cases was higher than or equal to 1024. Phototherapy was the most used treatment modality. Although this entity is the least severe of all the blood grouping conflicts between the mother and the infant, one should be alert before an unusual course to apply the optimal treatment at the right time to reduce morbidity.

Key words: Newborn hemolytic disease, direct Coombs' test, phenotype.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Narang A, Jain N. Hemolytic disease of newborn. Indian J Pediatr. 2001 Feb;68(2):167-72.
2. Heon H, Calhoun B, Pothiawala M, Herschel M, Baron BW. Significant ABO hemolytic disease of the newborn in a group B infant with a group A2 mother. Immunohematology. 2000;16: 106-8.
3. Rawson AJ, Abelson NM. Studies of blood group antibodies. IV. Physicochemical differences between iso-anti-A,B and iso-anti-A or iso-anti-B. J Immunol. 1960;85:640-7.
4. Kochwa S, Rosenfield E, Tallal L. Isoagglutinins associated with ABO erythroblastosis. J Clin Invest. 1961;40:874-82.
5. Petz LD, Garratty G. Immune hemolytic anemia. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 2004. Pp.508-40.
6. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blood transfusion in clinical medicine. 10th ed. Oxford, England: Blackwell Science; 1997. Pp.418-20.

7. Rosenfield RE. A-B hemolytic disease of the newborn. Analysis of 1480 cord blood specimens, with special reference to the direct anti-globulin test and to the group O mother. *Blood*. 1955;10:17-28.
8. Issitt PD, Anstee DJ. *Applied Blood Group Serology*. 4th ed. Durham, NC: Montgomery Scientific Publications; 1998. Pp.495-6.
9. Huntley CC, Lyerly AD, Littlejohn MP. ABO hemolytic disease in Puerto Rico and North Carolina. *Pediatrics*. 1976;57:875-83.
10. Lin M, Broadberry RE. ABO hemolytic disease of the newborn is more severe in Taiwan than in white populations. *Vox Sang*. 1995;68:136.
11. Vos GH, Adhikari M, Coovadia HM. A study of ABO incompatibility and neonatal jaundice in Black South African newborn infants. *Transfusion*. 1981;21:744-49.
12. Leger MR. Predicting clinical significance of red cell alloantibodies. *Immunohematology*. 2002;18:65-70.
13. Voak D, Bowley CC. A detailed serological study on the prediction and diagnosis of ABO hemolytic disease of the newborn (ABO HDN). *Vox Sang*. 1969;17:321-48.
14. Yang SM, Wu QY, Luo HQ, Lan JC. Correlation of newborn hemolytic disease with ABO antibodies in sera of pregnant women. *Zhongguo Shi Yang Xue Ye Xue Za Zhi* 2005;13(5): 875-7.

Recibido: 9 de mayo de 2007. Aprobado: 15 de julio de 2007.

Dra. Débora Villegas Cruz. Calzada de Aldabó núm. 11 117, Altahabana. La Habana, Cuba.

Correo electrónico: deboravillegas@infomed.sld.cu

1 Especialista de I Grado en Neonatología.

2 Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Neonatología. Instructora de Pediatría.

3 Especialista de I Grado en Neonatología. Asistente de Pediatría.

4 Especialista de II Grado en Inmunología. Asistente de Inmunohematología.

5 Especialista de II Grado en Hematología. Profesor Auxiliar.

6 Especialista de I Grado en Pediatría.

7 Técnica de Laboratorio Clínico.