



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Índice del volumen

Volume index

Comité Editorial

Editorial Board

Comité Científico

Scientific Committee

Normas para los

autores Instruction to

Authors

Derechos de autor

Copyright

Contacto/Contact: 

ANTICUERPOS ANTI-Jr^a DETECTADOS DURANTE LA GESTACIÓN EN LA ETNIA GITANA

M^a Victoria Cuevas-Ruiz¹, Elena Martínez-Cuevas², Virginia Dueñas¹,
Rodolfo Álvarez-Nuño¹, Beatriz Cuevas-Ruiz¹

¹ Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Burgos.

²Servicio de Pediatría. Centro de Salud Gamonal Antigua. Burgos, España

Email: [mvcuevas @ hubu.es](mailto:mvcuevas@hubu.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2017;3:48-53.

RESUMEN

Introducción: El antígeno de alta frecuencia Jr (a-) se detecta con más frecuencia en Japón, norte de Europa, entre árabes beduinos y mejicanos y en etnia gitana en la región central de Checoslovaquia. El hallazgo de un anticuerpo frente a este antígeno de alta frecuencia durante la gestación no siempre provoca enfermedad hemolítica del recién nacido y cuando aparece es de moderada intensidad.

Pacientes y método: Presentamos 4 casos de detección de anti-Jr^a en gestantes de raza gitana de diferentes familias con enfermedad hemolítica del recién nacido en un caso.

Resultados: La investigación de aloanticuerpos en las gestantes permitió la identificación de un anticuerpo anti-Jr^a. Un caso requirió transfusión por aparición de enfermedad hemolítica moderada y ningún recién nacido presentó secuelas.

Conclusión: En el manejo de gestantes Jr (a-) debe garantizarse la disponibilidad de concentrados de hematíes Jr (a-).

PALABRAS CLAVE: Gestante. Etnia gitana. anti-Jr^a.

SUMMARY:

Introduction: The high-frequency antigen Jr (a-) is most frequently detected in Japan, northern Europe, between Bedouins and Mexicans, and gypsies in the central region of Czechoslovakia. The finding of an antibody against this high frequency antigen during pregnancy does not always cause hemolytic disease of the newborn and when it appears

it is of moderate intensity.

Patients and method: We present 4 cases of anti-Jr^a detection in gypsy pregnant women of different families with hemolytic disease of the newborn in one case.

Results: The investigation of alloantibodies in pregnant women allowed the identification of an anti-Jr^a antibody. One case required transfusion due to the appearance of moderate hemolytic disease and no newborn presented sequelae

Conclusion: In the management of pregnant women Jr (a-) the availability of red blood cell concentrates Jr (a-) must be guaranteed.

KEY WORDS: Pregnant woman. Gypsy ethnicity. anti-Jr^a.

INTRODUCCIÓN

En 1970 se describió por primera vez el hallazgo de un anticuerpo frente al antígeno de alta frecuencia Jr (a)¹.

En Japón es relativamente alta la frecuencia de individuos Jr (a-): Nakajima e Ito en 1978, realizaron un estudio en donantes japoneses obteniendo una prevalencia de Jr (a-) del 0,026 % y el estudio de la presencia de aloanticuerpos en el suero de 120.000 donantes, fue positivo solamente en dos de ellos².

Posteriormente Maeda et al, encuentran una frecuencia de 0.06 % de donantes Jr (a-)³

Así mismo, se han descrito individuos Jr (a-) con anti-Jr^a en el norte de Europa, entre árabes beduinos y mejicanos y en etnia gitana en la región central de Checoslovaquia⁴.

La sensibilidad por Jr (a) durante la gestación no siempre provoca enfermedad hemolítica del recién nacido y cuando aparece es de moderada intensidad. Nakajima en 1978²) y Orrick en 1980 describieron dos casos⁵. En el año 2001, Bellver y colaboradores publican el primer caso en nuestro país⁶.

Presentamos 4 casos de detección de anti-Jr^a en gestantes de raza gitana de diferentes familias.

Caso 1: Mujer 27 años, como antecedente personal presentÓ 4 abortos secundarios a tabicación de útero que requirió cirugía correctora. Primípara, de un recién nacido pretérmino (27 semanas) que presentó una anemia hemolítica intensa, precisando la transfusión de 3 unidades de concentrado de hematíes; el estudio inmunohematológico del niño reveló un Coombs directo positivo, (las pruebas cruzadas con el suero de la madre fueron incompatibles y, con el suero del niño compatibles). La recuperación de la anemia hemolítica fue favorable y sin secuelas.

La investigación postparto de aloanticuerpos en el suero de la madre permitió la identificación de un anticuerpo anti-Jr^a

La misma paciente tuvo un embarazo 2 años después y ante la existencia de enfermedad hemolítica fetal, se realizó estudio familiar que objetivó una hermana compatible Jr (a-) realizándose en dos ocasiones transfusión intraútero; el niño nació sin secuelas.

Caso 2: Mujer de 27 años, primigesta en la que durante los controles programados del embarazo, se detectó un anticuerpo anti-Jr^a, por lo que se amplía el estudio familiar, igual que en el anterior caso, para posibles transfusiones, encontrando una hermana Jr (a-) compatible. En este caso se consiguió un recién nacido a término que no presentó datos de anemia hemolítica ni ninguna otra complicación.

Caso 3: Mujer 38 años, primigesta, y con antecedente personal de intervención de prótesis valvular cardíaca que requirió transfusión observándose un aloanticuerpo anti-Jr^a. En el estudio familiar se descubrió una hermana compatible, que realizó la donación de una unidad de sangre ante un parto por cesárea. El recién nacido nació a término y no presentó enfermedad hemolítica.

Caso 4: Mujer 21 años, secundigesta con un primer hijo sin enfermedad hemolítica. El estudio de anticuerpos irregulares demostró la presencia de anti-Jr^a. El estudio familiar reveló la existencia de 2 hermanas compatibles; el recién nacido no presentó enfermedad hemolítica.

Los cuatro casos procedían de otros centros hospitalarios donde había sido realizado el seguimiento de la gestación y ante la sospecha de un aloanticuerpo de alta frecuencia, se enviaron muestras al centro de referencia para estudios inmunohematológicos, excepto en el caso número 3, en el que se obtuvo la información del centro hospitalario donde se efectuó la intervención quirúrgica.

Se objetivó enfermedad hemolítica severa en los recién nacidos del primer caso (título de aloanticuerpo >1/64). El resto de recién nacidos no la presentaron.

En todos los casos se efectuó estudio familiar encontrándose un hermano compatible en cada uno de ellos y aunque todas las gestantes eran de etnia gitana, no poseían relación de consanguinidad entre las cuatro familias.

DISCUSIÓN:

El Jr (a) es un antígeno de alta frecuencia que se encuentra en todos los grupos étnicos, por lo que los individuos Jr (a-) pueden formar anticuerpos anti-Jr^a después de la exposición al antígeno Jr (a) a través de transfusión o embarazo. Sin embargo, la importancia clínica del anticuerpo anti-Jr^a ha sido dispar: la mayoría de los estudios apuntan a que condiciona una enfermedad hemolítica leve del feto y neonato (HDFN), aunque también se han comunicado casos fatales de HDFN.

En nuestra serie se objetivó enfermedad hemolítica solo en el primer caso, apareciendo en los dos niños.

Se ha descrito HDFN tanto en gestaciones univitelinas como en gemelares. Kim et al,

describen un caso causado por aloinmunización anti-Jr (a) en gemelos; se trataba de una mujer nulípara de 33 años de edad, sin antecedentes de transfusión o amniocentesis, que ingresó en la semana 32 de gestación debido a sangrado vaginal causado por placenta previa. Los anticuerpos anti-Jr^a se detectaron en un examen de laboratorio de rutina. Se realizó una cesárea de urgencia a las 34 semanas de gestación, obteniéndose 2 gemelos prematuros. El examen de laboratorio mostró una prueba de antiglobulina directa positiva y el fenotipo Jr (a +) en hematíes junto con la presencia de anticuerpos anti-Jr^a en el suero en ambos recién nacidos. Los recién nacidos se sometieron a fototerapia para la ictericia neonatal y no mostraron complicaciones posteriores⁷.

La mayoría de los casos de HDFN asociado con anti-Jr^a son leves. Sin embargo, se han publicado casos más graves con hidros fetal y anemia severa que han requerido cordocentesis y transfusión intrauterina⁸ e incluso muerte del feto. Peyrard et al, describen el primer caso documentado de HDFN fatal debido a anti-Jr^a : se trataba de una mujer caucásica de 28 años con antecedentes de transfusión que acudió a control en la 29 semana de gestación; la ecografía efectuada mostró cardiomegalia fetal y hepatomegalia y en el estudio inmunohematológico se detectó un anticuerpo dirigido contra un antígeno de alta prevalencia, pero sin identificación concluyente. Posteriormente, se realizó una cesárea urgente en la semana 36 obteniéndose un recién nacido hidrópico y con anemia severa que falleció 30 horas después del nacimiento. En el estudio posterior, se identificó en el suero de la madre el anti-Jr^a y se confirmó el fenotipo Jr (a-). El título anti-Jr^a fue de 1024, con inmunoglobulina G1 predominante y subclases menores de inmunoglobulina G4⁹. Hay que tener en cuenta que la presencia de anti-Jr^a no solo causa HDFN si no también reacción transfusional hemolítica; así se ha descrito el caso de una mujer de 31 años con un anti-Jr^a previamente identificado que requirió una transfusión masiva tras coagulopatía intravascular diseminada; recibió 15 unidades de concentrado de hematíes no comprobados para Jr (a), y no desarrolló evidencia clínica o datos de laboratorio de hemólisis aguda. La paciente tenía un título de anti-Jr^a pretransfusional de 4 y una reactividad en el ensayo monocitos en monocapa (MMA) del 68.5% (la reactividad > 5% se considera capaz de acortar la supervivencia de los hematíes incompatibles). El título de anticuerpos aumentó hasta 64 y la reactividad de MMA fue del 72.5 % en el día 10 después de la transfusión, evidenciando una leve reacción transfusional hemolítica tardía 10 días después de la transfusión. Se concluye que aunque se han descrito reacciones transfusionales hemolíticas debidas a anticuerpos anti-Jr^a , la mayoría de los casos solo presentan una leve hemólisis tardía¹⁰.

El gen ABCG2 que porta el antígeno Jr (a) está localizado en el brazo largo del cromosoma 4 (4q22) y los alelos nulos del gen ABCG2 definen el fenotipo Jr (a-)¹¹.

Se ha confirmado que ABCG2 está sobreexpresado en la superficie de las vellosidades placentarias y si el grupo fetal es Jr (a+), el anticuerpo anti-Jr^a puede ser fácilmente estimulado en el suero materno durante la gestación¹².

Endo et al, en el estudio de una familia con sospecha de HDFN causada por anticuerpos maternos anti-Jr^a, al realizar PCR-SSP (Single Specific Primer-Polymerase Chain Reaction) dirigidos frente a ABCG2 en las posiciones 376 y 421, encontraron que la madre era Jr (a-) con 376 T (timina) en homocigosidad, mientras que el padre era Jr (a +) con 376 C (citosina) en homocigosidad y portador de una mutación 421 C> A (adenosina); el primer hermano, como el *propositus*, era Jr (a +), exhibiendo 376 en heterocigosidad CT; sin embargo, el primer hermano tenía una mutación 421 C> A,

mientras que el *propositus* no tenía mutación en la posición 421 (421 C/C) . Estableciendo el tipo normal de Jr (a +) (376 C, 421 C) al 100%, identificaron la cantidad de Jra en hematíes: 82% en el padre, 31% en el primer hermano y 69% en el *propositus*. Además, al comparar la sangre periférica y los mielogramas del recién nacido en el momento del nacimiento, encontraron una relación baja de células mieloides / células eritroides, junto con eritroblastos indiferenciados y una reducción del número de megacariocitos. Estos hallazgos, permiten a los autores sugerir que el antígeno de superficie celular está involucrado en la HDFN causada por anti-Jr^a, y que existe una anomalía de citodiferenciación en el sistema hematopoyético¹³.

Dada la posible gravedad de la HDFN asociado con anti-Jr^a se recomienda una estrecha vigilancia de las gestantes Jr (a-) especialmente aquellas con antecedentes de transfusión y / o embarazos múltiples.

Así mismo, prioritario la monitorización fetal que debe realizarse incluso en casos de un primer embarazo en mujeres Jr (a-). Para la valoración de la anemia en el feto se ha utilizado el estudio Doppler de la arteria cerebral media en su velocidad sistólica pico (ACM-VPS). Esta prueba permite además el diagnóstico de la anemia fetal debido a otras etiologías y evita procedimientos invasivos innecesarios como la amniocentesis¹⁴.

Por supuesto el manejo de gestantes Jr (a-) y en el caso de pacientes con intervenciones quirúrgicas programadas debe garantizarse la disponibilidad de concentrados de hematíes Jr (a-) ; si es factible, debe plantearse la donación autóloga previo a la intervención.

REFERENCIAS

- 1.- Stroup Mand MacIlroy M. Jr. Five examples of an antibody defining an antigen of high frequency in the Causasian population. Proc. 23 rd Annu. Meet. 1970: 86.
- 2.- Nakajima H, Ito K. An example of anti-Jr^a causing hemolytic disease of the newborn and frequency of Jra antigen in the Japanese population. Vox Sang. 1978;35(4):265-267.
- 3.- Maeda M, Okazaki A, Kobe K, Sato H, Obara K, Igarashi H, et al). The detection frequency of Jr (a-) type blood donors and anti-Jr^a prevalence. Jpn J Transfus Cell Ther 2010; 56: 220.
- 4.- Pisacka M, Prosicka M, Kralova M, Kousalova M, Badova T, Cupanikova D, Pepny M, Latinakova A. Six cases of anti Jra detected in one year: a probable relation with gipsy ethnic minority from central Slovakia. Vox Sang 2000;78 (Suppl.1):abstract P146.
- 5.- Orrick LR, Golde SH. Jra-mediated hemolytic disease of the newborn infant. Am J Obstet Gynecol. 1980 May 1;137(1):135-136.
- 6.- Bellver-Pradas J1, Arriaga-Chafer F, Perales-Marín A, Maiques-Montesinos V, Serra-Serra V. Obstetric significance of anti-Jr(a) antibody. Am J Obstet Gynecol. 2001 Jan;184(2):75-76.

- 7.- Kim H, Park MJ, Sung TJ, Choi JS, Hyun J, Park KU, Han KS. Hemolytic disease of the newborn associated with anti-Jr^a alloimmunization in a twin pregnancy: the first case report in Korea. *Korean J Lab Med.* 2010 Oct;30(5):511-515.
- 8.- Ishihara Y1, Miyata S, Chiba Y, Kawai T. Successful treatment of extremely severe fetal anemia due to anti-Jr^a alloimmunization. *Fetal Diagn Ther.* 2006;21(3):269-271.
- 9.- Peyrard T, Pham BN, Arnaud L, Fleutiaux S, Brossard Y, Guerin B, Desmoulins I, Rouger P, Le Pennec PY. Fatal hemolytic disease of the fetus and newborn associated with anti-Jr. *Transfusion.* 2008 Sep;48(9):1906-1911.
- 10.- Yuan S, Armour R, Reid A, Abdel-Rahman KF, Rumsey DM, Phillips M, Nester T. Case report: massive postpartum transfusion of Jr(a+) red cells in the presence of anti-Jr^a. *Immunohematology.* 2005;21(3):97-101.
- 11.- Saison C1, Helias V, Ballif BA, Peyrard T, Puy H, Miyazaki T, Perrot S, Vayssier-Taussat M, Waldner M, Le Pennec PY, Cartron JP, Arnaud L. Null alleles of ABCG2 encoding the breast cancer resistance protein define the new blood group system Junior. *Nat Genet.* 2012 Jan 15;44(2):174-177.
- 12.- Zelinski T1, Coghlan G, Liu XQ, Reid ME. ABCG2 null alleles define the Jr(a-) blood group phenotype. *Nat Genet.* 2012 Jan 15;44(2):131-132.
- 13.- Endo Y, Ito S, Ogiyama Y. Suspected anemia caused by maternal anti-Jr^a antibodies: a case report. *Biomark Res.* 2015 Aug 21;3:23.
- 14.- Masumoto A1, Masuyama H, Sumida Y, Segawa T, Hiramatsu Y. Successful management of anti-Jr^a alloimmunization in pregnancy: a case report. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;69(2):81-83.

CORRESPONDENCIA:

Dra. María Victoria Cuevas
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de Burgos.
Burgos. España
Email: [mvcuevas @ hubu.es](mailto:mvcuevas@hubu.es)