



Investigación en un caso clínico

HOSPITAL VEGA BAJA

Isoinmunización Rh

Primigesta de 24 años. Grupo sanguíneo O, Rh (-).
Títulos elevados de Ac. irregulares anti D, y anti C.

Embarazo controlado. Parto eutócico a las 37 sem. Apgar de 9/10

No *hídrops fetalis*. No soplo, ni taquicardia ni alteraciones hemodinámicas sugestivas de anemia severa.

Ictericia de tinte verdínico en cabeza y tronco manifiesta ya al nacimiento.

Isoinmunización Rh

Grupo sanguíneo A, Rh (+). Coombs directo ++++

Htes 3,43 mill/ μ L. Hgb 13,7 g/dL, Hcto 43%

Br total (6 h) 15,0 mg/dL con **4,7 mg/dL de Br directa**

Se inicia fototerapia intensiva inmediatamente tras el parto. A las 6 h se administra γ globulina iv

Isoinmunización Rh

A las 20 h de vida

Htes 2,98 mill/ μ L. Hgb 12,3 g/dL, Hcto 35%

Br total 19,1 mg/dL con **7,8 mg/dL de Br directa**

Se procede a exanguinotransfusión que discurre sin problemas. Tras la exanguino Br total 10,4 mg/dL con 3,1 mg/dL de directa

Isoinmunización Rh

La BrT alcanza un máximo de 17,6 mg/dL con BrD 10,6 mg/dL el 3er d de vida. GTP normal.

Descenso de la Hgb y del Hcto hasta unos valores mínimos de Hgb 6,9 g/dL y Hcto 20,9% el 8º día momento en que se se realiza una transfusión.

Isoinmunización Rh y ¿algo más?

El neonato, que desde siempre había manifestado una ictericia de tono verdínico, en los primeros días de vida adquiere una coloración peculiar... Hay muertos con mejor aspecto.

Isoinmunización Rh y ¿algo más?

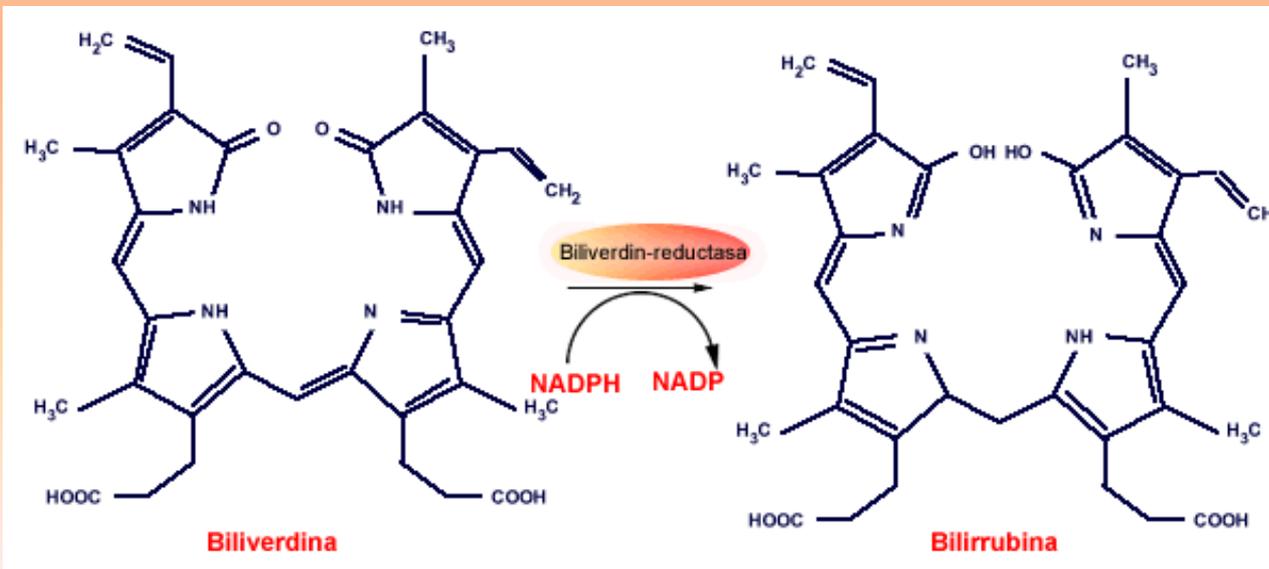
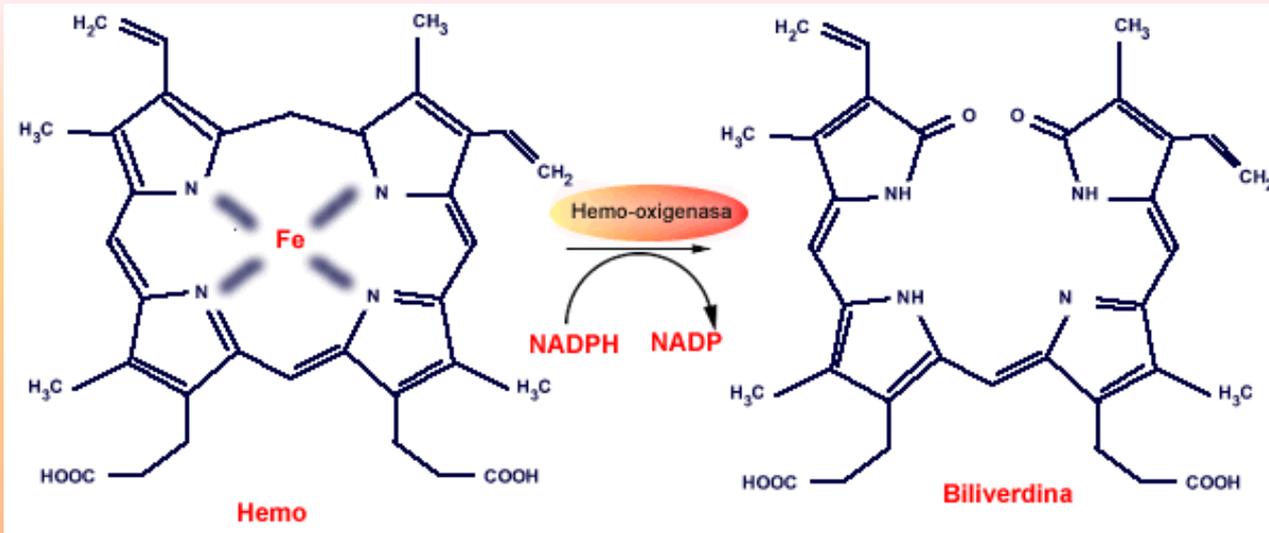


Coloración *peculiar*...

Isoinmunización Rh y ¿algo más?

El suero del neonato no es amarillo sin verde
rotulador ¿**biliverdina**?

Isoinmunización Rh y ¿algo más?



Isoinmunización Rh y ¿algo más?

- Peces, anfibios, reptiles y aves carecen de bilirrubin reductasa → no eliminan bilirrubina sino biliverdina
- Salvo el conejo y la nutria, los mamíferos no eliminamos biliverdina sino bilirrubina. Conejo y nutria \approx 50% bilirrubina y 50% biliverdina
- El paso de biliverdina a bilirrubina implica una complejidad posterior que necesitará energía → Algún beneficio debe representar...

Isoinmunización Rh y ¿algo más?

Los déficits de biliverdin reductasa son rarísimos. Solo 2 familias de inuits en Groenlandia.

Departamento de Fisiología y Farmacología Universidad de Salamanca: cromatografía líquida + espectrógrafo de masas en 5 muestras de suero.

- Biliverdina 0,6 mg/dL (100 veces los valores normales). La molécula encontrada no parece ser el isómero IXa que es el más frecuente.
- Encuentran un pigmento de peso molecular idéntico al de la bilirrubina pero polar por lo que deducen que se trata de un isómero que no pueden caracterizar.

Isoinmunización Rh y ¿algo más?

Tras la transfusión elevación de la γ GTP hasta un máximo de 509 U/L, de las fosfatasas alcalinas hasta 969 U/L y de las transaminasas GPT 90 U/L y GOT 227 U/L.

Isoinmunización Rh y ¿algo más?

- Vías biliares normales. No heces acólicas
- Estudio infecciones congénitas negativo. IgM < 17 mg/dL (indetectable).
- Hemocultivos negativos. No elevación PCR
- Amonio normal
- No acidosis metabólica.
- AA en sangre y orina normales
- $\alpha 1$ antitripsina normal
- Cuerpos reductores en orina negativo (-)
- Se descarta alteración en la síntesis de ácidos biliares

Isoinmunización Rh y ¿algo más?

ABs (µM)	Suero					Tanda Media
	Suero 1	Suero 2	Suero 3	Suero 4	Suero 5	
Factor Corrección	1,02	1,04	1,10	0,92	0,95	99,7
Recuper (%)	97,6	96,3	90,6	108,7	105,2	
TSLC	0,29	0,25	0,31	0,23	0,47	TSLC
TaMC	6,70	7,55	5,52	4,15	0,34	TaMC
TbMC	4,03	3,77	1,94	2,74	0,78	TbMC
TUDC	10,27	6,16	4,63	7,76	6,99	TUDC
THyoC	0,95	2,34	2,60	2,44	0,60	THyoC
THyoDC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	THyoDC
TC	26,29	18,85	20,64	17,09	10,74	TC
TQDC	11,64	8,55	9,97	9,81	12,75	TQDC
TDC	0,01	0,01	0,00	0,00	0,01	TDC
TLC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	TLC
GUDC	54,55	30,92	35,35	45,05	51,50	GUDC
GC	37,32	32,69	45,39	38,20	22,10	GC
GQDC	24,20	15,13	19,08	22,54	30,88	GQDC
GDC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	GDC
GLC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	GLC
UDC	6,11	4,31	2,97	27,41	0,80	UDC
aMC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	aMC
TriOH??	1,36	7,81	7,46	6,47	0,76	TriOH??
CA	0,03	0,06	0,07	0,09	0,03	CA
QDC	0,06	0,08	0,11	0,19	0,07	QDC
DC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	DC
HyoDC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	HyoDC
LC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	LC
Tauroconj.	60,17	47,46	45,61	44,23	32,66	Tauroconj.
Glicoconj.	116,07	78,74	99,82	105,78	104,49	Glicoconj.
Libres	7,56	12,26	10,61	34,15	1,65	Libres
ABs Totales corregidos (µM)	183,80	138,47	156,03	184,16	138,80	ABs Totales corregidos (µM)
QUITANDO LA FAMILIA DEL URSO:						
Tauroconj.	49,91	41,31	40,98	36,47	25,67	Tauroconj.
Glicoconj.	61,52	47,82	64,47	60,74	52,98	Glicoconj.
Libres	1,45	7,96	7,64	6,74	0,86	Libres
ABs Totales corregidos (µM)	112,87	97,08	113,09	103,95	79,51	ABs Totales corregidos (µM)
Familia URSO	70,93	41,39	42,94	80,22	59,29	

Isoinmunización Rh y ¿algo más?

Dra. Loreto Hierro. Servicio hepatología pediátrica. Hospital La Paz: la colestasis por isoinmunización sucede en ocasiones. Se sugiere que es consecuencia de la desestructuración de la arquitectura hepática al mantener su función hematopoyética y que resulta evidente en la biopsia hepática.

Isoinmunización Rh y ¿algo más?

Cholestasis in neonates with red cell alloimmune hemolytic disease. Incidence, risk factors and outcome. Sobre 313 casos aparece en 41. En 39 se había realizado transfusión fetal.

En todos los casos hay aumento de la ferritina.

En los casos graves (11/41 BrD > 50% de la BrT) hay también aumento de la GTP, fosfatasas alcalinas y transaminasas.

El caso más grave había recibido 6 transfusiones intrauterino. BrT 41.3 mg/dL, BrD 35,1 mg/dL; ferritina 73000 µg/L.

Isoinmunización Rh y ¿algo más?

Ferritina 16 d de vida 1630 $\mu\text{g/L}$

Índice de saturación de la transferrina de 59%

Isoinmunización Rh y ¿algo más?

Bronze Baby Syndrome. De forma excepcional, la fototerapia actuando sobre la bilirrubina conjugada produce alteraciones en la molécula de bilirrubina que confieren al neonato una pigmentación verdosa que recuerda al bronce oxidado.

Estos pigmentos son los que hicieron que nuestro neonato adquiriese el color que hemos visto en la foto, son los que le dieron a su suero un color verde *rotulador*, son los responsables de que suero tuviese picos de absorción diferentes a la bilirrubina en la fotoespectrometría que hicimos en nuestro laboratorio y son las moléculas extrañas con peso similar a la biliverdina y a la bilirrubina pero con propiedades físicas diferentes y que no supieron caracterizar en el departamento de Fisiología de la Universidad de Salamanca.

La frecuencia de aparición del síndrome de bebé de bronce es muy baja. Ninguno de los 41 niños de la comunicación anterior lo presentó.

La toxicidad de estos metabolitos es desconocida.

Isoinmunización Rh y NADA más

Conseguimos ensamblar todas las piezas del puzzle en torno a la isoinmunización Rh:

1. Hemólisis por isoinmunización anti D y anti C
2. Colestasis
3. Elevación de GTP, fosfatasas alcalinas y hierro tras transfusión
4. Ferritina de 1630 µg/L
5. Color verdoso del suero del neonato
6. Color *especial* de la piel del recién nacido
7. Metabolitos extraños derivados de la bilirrubina

El diagnóstico definitivo es **hemólisis por isoinmunización anti D y anti C** con **colestasis severa y hepatopatía secundarias** a acúmulo de hierro en hígado y a la alteración de su arquitectura al conservar islotes hematopoyéticos + **síndrome del niño de bronce** especialmente intenso secundario a fototerapia sobre bilirrubina conjugada.

Isoinmunización Rh y **NADA** más

El color del bebé y el color verde de su suero se normalizaron en 2 sem.

La GTP, fosfatasas alcalinas y transaminasas se normalizaron también en 2-3 sem.

La BrD, como suele ser habitual por fijarse de forma covalente a la albúmina y no ser degradada, tardó 2 meses en ser $< 0,5$ mg/dL.

Los potenciales evocados auditivos son normales.

El desarrollo psicomotor es normal a los 3 años.

All's Well That Ends Well