

SENSIBILIZACIÓN DE MADRES MULTÍPARAS POR ANTÍGENOS H. L. A.

Gabriel Muñoz C., Rosario González F., Edgar González C., Ana Ma. Guzmán S.

Key Word Index: HLA, maternal-fetal sensitization

Resumen

Se determinó la sensibilización materno-fetal por antígenos HLA, en un grupo de cien mujeres, donde doce de ellas presentaron sueros citotóxicos sólo ante los linfocitos del neonato correspondiente.

También se observó que mientras mayor fue el número de gestas, la sensibilización fue mayor. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1985; 6(2).1—6]

Introducción

El conocimiento de que los tejidos expresan la individualidad antigénica de un huésped, comenzó con el descubrimiento de Landsteiner de los grupos sanguíneos poco después del comienzo de este siglo. La importancia del tipeo y de las pruebas cruzadas en la transfusión sanguínea está bien establecida y representa un modelo sencillo para destacar la importancia de tipear otros tejidos para trasplante.

No hay ninguna duda de que el complejo genético HLA, codifica los antígenos de histocompatibilidad más fuertes en el ser humano. Estos antígenos constituyen el polimorfismo genético más amplio de los conocidos en el hombre, si exceptuamos el de los genes que codifican para la parte variable de las inmunoglobulinas (8).

Genéticamente, los antígenos de histocompatibilidad (HLA) o de trasplante, son gobernados por genes localizados en una pequeña porción del brazo corto del sexto par de cromosomas, muy próximos entre sí, constituyendo la región HLA. Hoy conocemos cinco series alélicas de antígenos HLA codificados por otros tantos loci conocidos como HLA-A, B, C y D, DR. Dichas series están constituidas por 20 antígenos HLA-A, 42 antígenos HLA-B, 8 antígenos HLA-C, 12 antígenos HLA-D, y 10 antígenos HLA-DR (16).

Los antígenos de las series A, B, y C, pueden ser definidos en el laboratorio por microtécnicas de citotoxicidad mediada por complemento de conejo, utilizando como células blanco linfocitos de sangre periférica (7, 11). Este método, que fue descrito en 1964, ha ganado aceptación universal como el método de elección para el estudio de los antígenos HLA.

El locus HLA-D, codifica antígenos responsables de estimular una respuesta proliferativa de las células T cooperadoras, en un cultivo mixto de linfocitos realizado *in vitro*. Esta prueba requiere de 5 a 7 días de cultivo para observar la respuesta de las células (9).

Los antígenos del locus HLA-DR, se determinan serológicamente en suspensiones de linfocitos B (12). Los antígenos de esta serie, de reciente descubrimiento, son motivo de gran estudio, ya que hay mucha evidencia de que el locus D y el locus DR pueden ser el mismo, o bien, están íntimamente relacionados (DR - D related), ya que la correlación para los antígenos 1, 2, 3, 5, 7 y 8 es excelente; sin embargo en otros no se da esta correlación, por lo que el tipeo del locus DR no siempre equivale al locus D (4).

La complejidad del sistema requiere que para su definición, cada laboratorio disponga de un amplio panel de antisueros de manera que cubra la totalidad de los antígenos descritos. Estos antisueros se obtienen en su mayor parte de mujeres multiparas, que han producido anticuerpos dirigidos contra los antígenos fetales heredados del padre. Una rápida prueba cruzada de citotoxicidad enfrentada en las horas siguientes al parto, suero de la madre y linfocitos del recién nacido, puede poner de manifiesto la existencia o no de anticuerpos anti HLA, en la madre.

En Costa Rica, se realizó por primera vez tipeos de linfocitos para antígenos HLA, en 1969 para el primer trasplante renal en el país. Posteriormente, se introdujo esta técnica en los principales hospitales del área metropolitana, no sólo para los programas de trasplante de órganos, sino para la identificación de algunos antígenos que se usan como marcadores ante la presencia de varias enfermedades.

Nuestro estudio tuvo como fin determinar la sensibilización materno- fetal por antígenos HLA en nuestro medio, así como iniciar un programa de obtención de sueros con alto título de anticuerpos que, luego de ser identificados, pueden ser usados en las técnicas de HLA.

Materiales y Métodos

Se estudió a 100 mujeres gestantes cuyos partos ocurrieron durante los meses de febrero y marzo de 1983, en el Servicio de Maternidad del Hospital San Juan de Dios. De todas ellas se recogieron datos acerca del número de embarazos habidos con anterioridad, seleccionando para este trabajo a aquellas mujeres que tenían su segundo parto o más, agrupándolas en cuatro grupos: segunda, tercera, cuarta y quinta gesta.

El método utilizado para obtener los linfocitos de la sangre del niño fue el descrito por Boyum (3), y la determinación de anticuerpos fue la prueba cruzada de Terasaki (7, 11).

CUADRO 1
MADRES SENSIBILIZADAS POR HLA
Y NUMERO DE EMBARAZOS LLEVADOS A TERMINO
DE UNA MUESTRA DE 100 MADRES MULTIPARAS
(2 a 5 gestas)

| No. de gestas | SENSIBILIZACION POR HLA | | Total |
|---------------|-------------------------|----------|-------|
| | Positiva | Negativa | |
| 2 | 4 | 31 | 35 |
| 3 | 5 | 36 | 41 |
| 4 | 2 | 14 | 16 |
| 5 | 1 | 7 | 8 |
| Total | 12 | 88 | 100 |

CUADRO 2
MADRES SENSIBILIZADAS POR HLA
SEGUN NUMERO DE EMBARAZOS LLEVADOS A TERMINO
Y SEXO DEL NEONATO

| No. de gestas | SENSIBILIZACION POR HLA | | Total |
|---------------|-------------------------|----------|-------|
| | Por varón | Por niña | |
| 2 | 2 | 2 | 4 |
| 3 | 2 | 3 | 5 |
| 4 | 2 | — | 2 |
| 5 | — | 1 | 1 |
| Total | 6 | 6 | 12 |

CUADRO 3
SENSIBILIZACION DE MADRES MULTIPARAS

| No. de gestas | Tasa por 100 |
|---------------|--------------|
| 2 | 11,43 |
| 3 | 12,20 |
| 4 | 12,50 |
| 5 | 12,50 |

Resultados

De las 100 madres estudiadas, 12 presentaron sueros citotóxicos, ante los linfocitos del neonato correspondiente y 88 no lo hicieron.

Al comparar los sueros positivos con el número de embarazos llevados a término de estas madres, observamos que mientras mayor fue el número de gestas, la sensibilización fue mayor.

En el análisis de los resultados se comprobó la sensibilización por HLA y el sexo del recién nacido, sin encontrar predominios por sexo, siendo el número de madres sensibilizadas por varones igual al de niñas: 6 de cada sexo.

Conclusiones

Un niño tiene un 50 por ciento de cromosomas aportados por su padre y un 50 por ciento aportados por la madre. Ya ha sido demostrado que hay paso de leucocitos a través de las membranas placentarias (15), por lo que la madre se sensibiliza ante los antígenos del padre al ponerse en contacto con los leucocitos fetales portadores de los antígenos HLA paternos. Los anticuerpos linfocitotóxicos fueron demostrados por primera vez en mujeres embarazadas como consecuencia de una incompatibilidad materno-fetal (10, 13).

La frecuencia de sensibilización anti-HLA encontrada en nuestro estudio fue del 12 por ciento, que es un poco más bajo de lo reportado por otros autores (1, 2, 5, 8).

Encontramos mayor número de sensibilizaciones al aumentar la cantidad de gestas, lo que confirma el hecho de que mientras el número de embarazos sea mayor, aumentan las probabilidades de sensibilización materna.

En relación con el sexo del recién nacido y la sensibilización anti-HLA, no encontramos ninguna influencia. Esto ha sido reportado anteriormente (6), aunque también se han descrito antígenos de histocompatibilidad codificados por el cromosoma Y (14).

Este estudio también demuestra la necesidad de iniciar en Costa Rica la búsqueda sistemática de antisueros HLA. Comprobamos que, con los recursos de infraestructura técnica y humana con que contamos, es posible hacerlo.

Aunque la muestra que estudiamos fue limitada, los resultados obtenidos fueron muy satisfactorios. Estos sueros se conservan en congelación para posteriormente identificar las especificidades alélicas presentes en los mismos, y poder iniciar así, el primer banco de sueros anti-HLA en Centroamérica.

Este hecho reviste de una gran importancia, no sólo en el campo de los trasplantes, sino en el área científica en general, y tiende a motivar la investigación con recursos nacionales, significando esto una gran economía para el país y un gran avance tecnológico y científico.

ABSTRACT

The maternal-fetal sensitization by HLA antigens was determined in a group of a hundred women, where twelve of them had cytotoxic serums only in the presence of the corresponding newborn's lymphocytes. It also was noticed that sensitization occurred most in women with more children.

Bibliografía

1. Arenzana Seisdedos, F., Garzón García, M., Núñez Roldán, A. Características de la inmunización anti-HLA en el embarazo. *Sangre* 1982; 27:1- 6.
2. Balasch, J., Ercilla, O., Vanreel, J. A., Vives, J., González-Meres, J. Effects of HLA antibodies on pregnancy. *Obstet-Gynecol.* 1981; 57:444-446.
3. Boyum, A. Separation of leukocyte from blood and bone marrow. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1968; 97 supl., 21.

4. Carpenter, C. B. HLA and renal transplantation. Editorial. *N. Engl. J. Med.* 1980; 302:860-861.
5. García, A., Pareja, E., Collado, A., Farrido, F., Carrasco, S., Díaz-Castellanos, R., Kindelan, J. M., Sánchez-Guijo, P. Análisis de las frecuencias y características de especificidades HLA en suero de mujeres embarazadas. *Sangre* 1981; 26:27- 32.
6. Johansen, K. , Festenstein, H. Maternal HLA antibodies and fetal sex. *Br. Med. J.* 1974; 4:202-203.
7. Niaid manual of tissue typing technics 1976-1977. U.S. Department of Health, Education and Welfare. Public Health Service. National Institute of Health. Bethesda, Maryland. 1976.
8. Núñez Roldán, A., Arenzana Seisdedos, F., Corralejo, J. M., Arjona Rueda, I. Un nuevo método de obtención de antisueros anti-HLA procedente de multíparas. *Sangre* 1981; 26:163-167.
9. Núñez Roldán, A., Fraelizi, D., Sasportes, M., Dausset, J. Estudio de las estructuras linfocitarias que controlan la respuesta alógena de tipo celular (cultivo mixto linfocitario): el locus HLA-D. *Sangre* 1977; 22:574-584.
10. Payne, R., Rop, M. R. Feo-maternal leukocyte incompatibility. *J. Clin. Invest.* 1958; 37:1756.
11. Teresaki, P. I., McClelland, J. D. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature* 1964; 204:998-1000.
12. Ting, A., Morris, P. J. Matching for B-Cell antigens of the HLA-DR series in cadaver renal transplantation. *Lancet* 1978; 1:575-577.
13. Van Rood, J. J., Eernisse, J. G., Van Leeuwen, A. Leukocyte antibodies in sera from pregnant women, *Nature* 1958; 181: 1735-1736.
14. Wachtal, S. A. H-Y antigen: genetics and serology. *Immunol. Rev.* 1977; 33:33.
15. Walknowska, J., Conte, F. A., Grumbach, M. M. Practical and theoretical implications of fetal-maternal lymphocyte transfer. *Lancet* 1969; 1:1119.
16. Who report. Nomenclature for factors of the HLA system, 1980. *Eur. J. Immunol.* 1981; 11:350-352.