

## Anticuerpos anti-N en pacientes hemodializados

R. Flóres, J. Mas, N. Marigliano, G. Pintos, B. de la Torre, P. Barceló.\*

### Introducción

Howell y Perkins (1) describieron en 1972 la aparición de anticuerpos anti-N en pacientes hemodializados. La presencia de anticuerpos del sistema MN (2) es prácticamente nula en la población no sensibilizada y sólo en aislados casos de pacientes politransfundidos ha sido reseñada (3) (4). Esta escasa incidencia de anti-N en la población humana viene sustentada por el hecho de que las células M-homocigotas contienen una pequeña cantidad determinante N con baja capacidad antigénica.

La hemodiálisis es una circulación extracorpórea, al ser la sangre impulsada con una bomba y ponerse en contacto con un líquido de diálisis a través de una membrana semipermeable. Este trasiego reiterado de la sangre, el contacto de los elementos formes con la membrana, su impulsión a través de un circuito, la esterilización del mismo con distintas sustancias y la reutilización de los filtros mantenidos estériles con formaldehído, pueden modificar la estructura antigénica del sistema MN y favorecen la aparición de anticuerpos. El aumento de las transfusiones en pacientes hemodializados en espera de recibir un injerto renal posiblemente también repercutirá en su formación.

La aglutinación de los anticuerpos anti-N es muy intensa a  $+4^{\circ}\text{C}$ ; ello explica que su presencia en portadores no provoque una anemia hemolítica en condiciones fisiológicas (5). Sin embargo, en pocos casos, su aglutinación a  $+37^{\circ}\text{C}$  frente a hematíes N y MN, así como refrigerar el riñón en el trasplante renal, puede desencadenar un fracaso renal al producirse una autoaglutinación con el frío en pacientes portadores de anti-N. Es por ello, que hemos iniciado la búsqueda sistemática de anticuerpos anti-N en nuestro programa de hemodiálisis y de ma-

nera especial debe insistirse en los grupos de pacientes politransfundidos con un tiempo de diálisis largo en espera de un injerto renal.

### Material y métodos

El estudio abarca 22 paciente, 9 mujeres y 13 hombres, con edades comprendidas entre los 17 y 60 años y mantenidos en programa de hemodiálisis durante un periodo de tiempo que oscila entre 2 y 14 meses. Todos se dializan tres veces por semana, con una duración de 4-5 horas por sesión, y se emplean distintos filtros: placas, capilares o bobinas con superficie de 1 a  $1,6\text{ m}^2$ . El esquema de diálisis se adapta en cada paciente, dependiendo de su superficie corporal y filtrado glomerular residual (6). En ningún caso se reutilizaron los materiales empleados, y las normas de higiene y esterilización consisten en la desinfección del aparato con clorinas después de cada sesión y la utilización de formaldehído una vez al mes.

### Técnicas de laboratorio

El suero de pacientes objeto del presente estudio ha sido enfrentado, mediante una técnica en tubo (Boorman, Dodd y Lincoln, 1977) (7) (8), con suspensiones de hematíes al 2,5 % en suero salino fisiológico, a la temperatura de  $+4^{\circ}\text{C}$  y a temperatura ambiente. Los hematíes empleados pertenecen a un panel comercial de glóbulos tipados, cuyos tipos MN se indican en la tabla I. Con esta técnica, sólo son detectados los anticuerpos de tipo IgM, es decir, los que no requieren ningún artificio especial para aglutinar los hematíes portadores del antígeno correspondiente. En cambio, en la investigación rutinaria de otros anticuerpos «irregulares», además de la mencionada técnica del medio salino en tubo, han sido empleadas las técnicas del medio albuminoso en tubo, una técnica con una enzima

\* Centro de Diálisis Bonanova. Servicio de Nefrología. Instituto Dexeus. Barcelona.

TABLA I

Eritrocitos empleados en la investigación de anticuerpos anti-N

Anticuerpos anti-N y hemodiálisis

ERITROCITO	TIPOS			
	M	N	S	$\bar{s}$
4	+	+	-	+
5	-	+	+	+
6	+	-	-	+

proteolítica (bromelina) y la técnica indirecta de la antiglobulina humana (test de Coombs indirecto) (Boorman, Dodd y Lincoln, 1977) (7) (8), todas ellas destinadas a detectar anticuerpos de tipo bloqueante (IgG), los cuales, por su pequeño tamaño, no pueden cubrir la distancia entre los hematíes impuesta por las cargas eléctricas de los mismos (potencial Z).

Las características de los hematíes empleados se indican en la tabla II.

específica) frente a las muestras de hematíes I y II, dando resultado negativo con las restantes técnicas. La paciente no presentaba autoaglutinación.

Otro de los pacientes (tipo MM) presentó una intensa aglutinación a +4°C, de los hematíes de tipo N, menos intensa de los hematíes MN y no aglutinó los hematíes de tipo M. La aglutinación perdía rápidamente intensidad a temperatura ambiente y desaparecía por completo a +37°C. Además, no se presentaba bajo la acción de la bromelina. Las pruebas de autoaglutinación fueron todas negativas.

Discusión

La insuficiencia renal crónica comporta la presencia de una anemia. Su patogenia viene determinada por una falta de producción y de actividad de la eritropoyetina (9), así como por la existencia de un componente hemolítico (10) y la incidencia que distintos tóxicos urémicos puedan tener sobre la vida media de los hematíes o afectando su metabolismo intracelular a tra-

TABLA II

Eritrocitos empleados en la investigación rutinaria de anticuerpos Irregulares

Anticuerpos anti-N y hemodiálisis

TIPOS

ERITROCITO	D	C	E	c	e	M	N	S	s	P <sub>1</sub>	Le <sup>a</sup>	Le <sup>b</sup>	Lu <sup>b</sup>	K	k	Fy <sup>a</sup>	Fy <sup>b</sup>	JK <sup>a</sup>	JK <sup>b</sup>
I	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+
II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	-

Resultados

Los resultados obtenidos en la investigación de anticuerpos se representan en la tabla III.

El suero de una de las pacientes (tipo MN) presentó una aglutinación muy intensa con la técnica de la bromelina (muy sensible pero poco

TABLA III

Resultados obtenidos

Anticuerpos anti-N y hemodiálisis

	Anticuerpos aglutinantes	Anticuerpos bloqueantes
20	-	-
1	+	-
1	-	+
22		

vés de la vía de las pentosa-fosfatos (11). La terapéutica antianémica es escasa o nula en pacientes hemodializados y, aunque la necesidad de transfusiones ha disminuido en los últimos años, la reiteración de unidades de sangre en algún grupo de pacientes es un hecho insoslayable. Por otra parte, los datos aportados por Terasaki (12) indicando el beneficio que las transfusiones producen en la sobrevida del injerto renal obligan a politransfundir de forma sistemática a los pacientes en lista de espera de un trasplante renal.

La aparición de anticuerpos irregulares en hemodializados se atribuye a sensibilizaciones previas a través de transfusiones o embarazos y de manera especial al empleo de formaldehído en la reutilización de filtros (13). La necesidad de disminuir los costos de la diálisis hace que numerosos centros de diferentes países utilicen un mismo filtro durante varias sesiones sin merma en la dializancia. La técnica más depurada

no impide que pequeñas cantidades de hematíes queden secuestrados en el filtro y se mantengan en contacto con el formaldehído. La distinta isotonía del medio y la desaparición de las cargas eléctricas en la membrana del hematíe provocan su rotura y —aunque en pequeñas cantidades— sus antígenos pueden ser reinyectados a pacientes distintos, que formarán anticuerpos específicos. La presencia de anticuerpos anti-N sólo ha sido reseñada cuando el tiempo de diálisis sobrepasa el año y su incidencia no supera el 3% de los pacientes. La disminución de su título o su desaparición en pacientes trasplantados indica que la técnica de diálisis es la desencadenante de su formación y que se precisa de un estímulo antigénico continuado para su persistencia en plasma. La hipótesis de Howell y Perkins (1) para su formación y que prejuzga la presencia de hematíes secuestrados en el filtro ha sido desarrollada por Bizot (5) al sustentar que la acción del formol sería a nivel de la interacción entre el ácido N-acetil-neuramínico y la secuencia de aminoácidos subyacentes. Ello explicaría la formación de estos anticuerpos, sea cual sea el fenotipo MN del hemodializado, al incidir su acción en el precursor M o N.

La aglutinación de los anticuerpos anti-N es intensa a +4°C. Hay datos de aglutinación activa a +20°C y en muy pocos casos a +37°C. La técnica en medio salino sólo detecta anticuerpos de tamaño grande (IgM). Estos anticuerpos son capaces de aglutinar por sí solos al cubrir con sus cargas eléctricas la distancia que los separa. El tratamiento con bromelina modifica las cargas eléctricas de la membrana de hematíes y con esta técnica se pueden detectar anticuerpos de menor tamaño (IgG). La capacidad de aglutinar con el frío puede provocar dificultades en la técnica del trasplante renal. La refrigeración y el mantenimiento del riñón a trasplantar con una solución de Collins o similar puede desencadenar en portadores de anticuerpos anti-N a títulos elevados una anemia hemolítica de consecuencias difíciles de valorar. En 1971, Belzer (14) atribuyó un fracaso renal agudo postrasplante a la presencia de estas crioglobulinas, cuya traducción clínica es muy escasa,

dado que su capacidad de aglutinar es más intensa a +4°C y que sus títulos plasmáticos son bajos, pero cuya participación como factor hemolítico en la anemia de los hemodializados no puede ser descartada.

## Bibliografía

1. Howell, L. D., y Perkins, H. A.: Anti-N-Like Antibodies in the sera of patients undergoing chronic hemodialysis. *Vox Sang*, 23: 291, 1972.
2. Landsteiner, K., y Levine, P.: A New Agglutinable factor differentiating individual Human bloods. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 24: 600, 1972.
3. Perkins, H. A.; Day, D., y Hill, E.: An Immunologic basis for Massive loss of red blood cells after open heart surgery. *Bibl. Haemat.*, 19: 97, 1964.
4. Perkins, H. A.: Isoantibodies following open heart surgery. *Bibl. Haemat.*, 29: 831, 1968.
5. Bizot, M.; Coves, F., y Rubio, F.: Les pseudo anti-N des hémodialysés chroniques. *Rev. Franc. de Transfusion et Immuno-hematologie*, 2: 345, 1977.
6. Milutinovic, Y.; Cutler, R. E.; Hoover, P.; Meysen, B., y Scribner, B. H.: Measurement of residual glomerular filtration rate in the patients receiving repetitive hemodialysis, 8: 185, 1975.
7. Kathleen, E., y Boorman and B. L. Dodd, 1973: «An Introduction to Blood group serology», 4.<sup>a</sup> ed. Churchill Livingstone. London-Edinburg.
8. Kathleen, E., y Boorman, B. L. Dodd, P. J. Lincoln, 1977: «Blood Group Sérology. Theory, Techniques, practical applications», 5.<sup>a</sup> ed. Churchill Livingstone. Edinburg-London-New York.
9. Carrera, F.; del Río, A.; Díaz Mediavilla, Y., y Espinos, D.: Actividad eritropoyética plasmática en la insuficiencia renal crónica. *Proc. IX reunión S. E. Nefrol.*, pág. 235, Valencia, 1976.
10. Shaw, A. B.: Hemolysis in chronic renal failure. *Brit. Med. J.*, 1: 213, 1967.
11. Del Río, A.; Sánchez, J. M.; Naranjo, P., y Díaz, J.: Valoración de la actividad transcetolasa de los hematíes en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis periódica. *SEDYT* 2: 31, 1979.
12. Opelz, G.; Terasaki, P. I.: Enhancement of Kidney graft survival by blood transfusión. *Trasp. Proc.*, 9: 121, 1977.
13. Boettcher, B.; Nanra, R. S.; Roberts, T. K.; Mallan, M., y Watterson, C. A.: Specificity and possible origin of Anti-N Antibodies developed by patients undergoing chronic haemodialysis. *Vox Sang*, 31: 408, 1976.
14. Belzer, F.; Kountz, S. L., y Perkins, H. A.: Red Cell Cold Agglutinins as a cause of failure of renal allotransplantation, *Transplantation*, 11: 422, 1971.