

| | | | |
|--|---------------------------------------|---|--|
| Nombre: EGMOND ., ELFRIDE MARIA | | Nº Laboratorio: V4065542 - 03/02/2025 | |
| Cargo: PRIV-PRIVADOS C2 DESCUENTO 1 Doctor: OBRADORS ALBERCH, JOSEP [17-02652] | | EGMOND ., ELFRIDE MARIA Sexo: MUJER F. Nac.: 22/10/1987 D.N.I.: Y2501789R Nº Lab.: V4065542 | |
| Fecha Recepción: 03/02/2025 Fecha Validación: 12/02/2025 Fecha Informe: 19/02/2025 Hora Alta: 09:51 | NºHistoria: NºReferencia: Cama: | Origen: SYFI-SYNLAB FIGUERES (ADX) - *- Fecha petición: 03/02/2025 | |

Hematología y Hemostasia
Coagulación (plasma)

| | | | |
|---|------|-----|--------------|
| Tiempo de protrombina | 10,7 | seg | [10 - 13] |
| Actividad de Protrombina | 116 | % | [70 - 130] |
| INR (Ratio Internacional Normalizado T.protrombina) | 1,0 | | |

El resultado de INR sólo debe utilizarse para la monitorización de pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales (antivitaminas K)



Bioquímica

Metabolismo hidrocarbonado (sangre EDTA)

| | | | | | |
|---------------------------------|-----|----------|---|-------|---|
| Hemoglobina A1c (NGSP) por HPLC | 4,7 | % | [| < 5,7 |] |
| Hemoglobina A1c (IFCC) por HPLC | 28 | mmol/mol | [| < 39 |] |

Se consideran normales los niveles de HbA1c inferiores a 5,7% (<39 mmol/mol). Valores entre 5,7 - 6,4% (39 a 47 mmol/mol) se consideran criterio de prediabetes (factor de riesgo de progresión a diabetes mellitus y de enfermedad cardiovascular). Valores superiores o igual a 6,5% (48 mmol/mol) se consideran diagnósticos de diabetes mellitus. (Criterios de la ADA, 2024).

Pruebas de función renal (suero)

| | | | | | |
|------------|------|-------|---|-------------|---|
| Creatinina | 0,77 | mg/dL | [| 0,51 - 0,95 |] |
|------------|------|-------|---|-------------|---|

Pruebas de función hepática (suero/plasma)

| | | | | | |
|--------------------------------------|----|-----|---|--------|---|
| Alanina aminotransferasa (ALT/GPT) | 11 | U/L | [| 0 - 34 |] |
| Aspartato aminotransferasa (AST/GOT) | 18 | U/L | [| 0 - 31 |] |

Vitaminas (suero)

| | | | | | |
|-----------------------------|------|-------|---|----------|---|
| Vitamina D 25OH (calcidiol) | 46,9 | ng/mL | [| 30 - 100 |] |
|-----------------------------|------|-------|---|----------|---|

- Valoración:
- Deficiencia: inferior a 10 ng/mL
 - Insuficiencia: de 10 a 30 ng/mL
 - Suficiencia: de 30 a 100 ng/mL
 - Toxicidad: superior a 100 ng/mL

Los niveles varían según la dieta y son sensibles a las estaciones anuales debido a la distinta exposición a la luz solar.

BIOLOGÍA Y GENÉTICA MOLECULAR**GENOTIPO KIR en sangre**

| | |
|---------------|-----------------|
| GENOTIPO 2DL1 | Positivo |
| GENOTIPO 2DL2 | Ausencia |
| GENOTIPO 2DL3 | Positivo |
| GENOTIPO 2DL4 | Positivo |
| GENOTIPO 2DL5 | Positivo |
| GENOTIPO 2DP1 | Positivo |
| GENOTIPO 2DS1 | Positivo |
| GENOTIPO 2DS2 | Ausencia |
| GENOTIPO 2DS3 | Ausencia |
| GENOTIPO 2DS4 | Positivo |
| GENOTIPO 2DS5 | Positivo |
| GENOTIPO 3DL1 | Positivo |
| GENOTIPO 3DL2 | Positivo |
| GENOTIPO 3DL3 | Positivo |
| GENOTIPO 3DP1 | Positivo |
| GENOTIPO 3DS1 | Positivo |
| HAPLOTIPO KIR | Haplotipo B(Bx) |



BIOLOGÍA Y GENÉTICA MOLECULAR**COMENTARIO GENOTIPO KIR en sangre****TÉCNICA:**

Genotipado de KIR (killer immunoglobulin -like receptor) a partir de ADN genómico, mediante tecnología PCR (Polymerase Chain Reaction), usando cebadores secuencia -específicos (SSPs) diseñados para la detección de los 16 genes: 2DL1, 2DL2, 2DL3, 2DL4, 2DL5, 2DP1, 2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS4, 2DS5, 3DL1, 3DL2, 3DL3, 3DP1, 3DS1.

INTERACCIONES HLA-C - KIR Y SU RELACIÓN CON LA EVOLUCIÓN DE UN EMBARAZO

Durante el primer trimestre de embarazo, se produce la invasión por parte de células trofoblásticas del blastocisto de la capa decidua del útero materno. El trofoblasto dará lugar a la placenta, órgano que proporcionará el aporte sanguíneo fetal. Un defecto en este proceso de placentación produce múltiples trastornos tales como, nacimientos prematuros, pre-eclampsia, bajo crecimiento fetal o abortos espontáneos (1).

Estudios han demostrado que parte de la regulación de este proceso de formación placentaria, se produce bajo la influencia de un reconocimiento local inmunológico (2). Las células trofoblásticas expresan altos niveles de HLA-C que son reconocidas por los KIR (Killer -immunoglobulin-like receptors) de las uNK (células Natural Killer uterinas) (3).

Los KIR se expresan a partir de una familia altamente polimórfica de genes y los HLA-C del trofoblasto están codificados en una dotación génica igual de polimórfica, que proviene al 50% del padre y al 50 % de la madre (4, 9). Este hecho da lugar a un genotipo embrionario HLA-C diferente en cada embarazo, aún tratándose de los mismos progenitores (5).

El haplotipo KIR materno puede ser AA, AB o BB (6). El haplotipo A contiene principalmente genes que codifican para KIR inhibidores y el B para KIR activadores (3). La presencia de KIR activadores (haplotipo B) confiere protección frente a desórdenes en el embarazo (7) y su ausencia (haplotipo A) aumenta el riesgo de complicaciones (5). El equilibrio entre activación - inhibición, da lugar a liberación de citoquinas que favorecen la invasión trofoblástica placentaria (8).

Los ligandos HLA-C para los KIR pueden pertenecer a dos grupos alélicos, C1 y C2.

Se ha observado que el riesgo de abortos recurrentes, preeclampsia, o bajo crecimiento fetal, se ve incrementado cuando se presentan casos de madres con haplotipo KIR AA y el feto expresa más genes HLA-C2 que las células maternas; sobre todo cuando estos HLA-C2 adicionales provienen de la dotación heredada del padre (7)

Esta situación toma otros matices en tratamientos de reproducción asistida, ya que, a las pacientes, se les realiza a menudo la transferencia de más de un embrión y estos a su vez pueden ser resultado de la fecundación de ovocitos y espermatozoides de donantes. En estos casos, todas las moléculas HLA-C expresadas por el trofoblasto se comportarían como si fueran de origen paterno (3)

Con esta información podemos llegar a las siguientes conclusiones (aplicadas al campo de la medicina reproductiva):

Consideraciones a tener en cuenta en los casos en los que sea necesario una donación de espermatozoides, de ovocitos o ambos:

- Si la mujer receptora tiene un haplotipo KIR AA, será de elección un donante de semen y una donante de óvulos cuyo haplotipo sea HLA-C1/C1 para que la implantación del embrión sea más eficiente y segura.

REFERENCIAS

- (1) Brosens et al. The 'Great Obstetrical Syndromes' are associated with disorders of deep placentation. Am. J. Obstet. Gynecol. (2011);204:193-201.
- (2) A. Moffett et al. Variation of maternal KIR and fetal HLA -C genes in reproductive failure: too early for clinical intervention. Reproductive BioMedicine Online (2016); 33:763-769.
- (3) D. Alecsandru et al. Why natural killer cells are not enough: a further understanding of killer immunoglobulin-like receptor and human leukocyte antigen. Fertility and Sterility (2017) Vol.107 no. 6, 0015-0282.
- (4) D. Torres -García et al. Receptores de células NK (KIR): Estructura, función y relevancia en la susceptibilidad de enfermedades. Revista Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (2008), vol.21 No.1
- (5) Moffett A. et al. Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface. J Clin Invest (2014);124:1872-9.
- (6) Uhrberg M. et al. Human diversity in killer cell inhibitory receptor genes. Immunity (1997); 7:753-63.
- (7) Hiby SE. et al. Maternal activating KIRs protect against human reproductive failure mediated by fetal HLA -C2. J Clin Invest (2010); 120:4102-10.
- (8) Kennedy PR. et al. Activating KIR2DS4 is expressed by uterine NK cells and contributes to successful pregnancy. J Immunol (2016) ; 197:4292-300.
- (9) Middleton D. et al. The extensive polymorphism of KIR genes. J Immunol (2009); 129:8-19.

GENOTIPO HLA C BAJA RESOLUCIÓN en sangre

LOCUS c (CLASE I) * C*04,*07

GENOTIPO LIGANDO KIR (GRUPO HLA C) * C2 C1

BIOLOGÍA Y GENÉTICA MOLECULAR**GENOTIPO LIGANDO KIR (GRUPO HLA C) COMENTARIO****DETERMINACIÓN**

Tipaje molecular de los alelos del antígeno leucocitario humano (HLA-C clase I) a nivel de grupo alélico (baja resolución)

METODOLOGÍA

La técnica se basa en el principio de hibridación reversa. Tras el aislamiento del ADN, se lleva a cabo una PCR-SSO. En esta PCR se produce la amplificación de los exones 2 y 3 en el locus HLA-C y los productos son biotinilados. Posteriormente estos productos se someten a un proceso de hibridación a una tira de genotipado.

Este test ha sido diseñado para ofrecer la mejor resolución posible a nivel de grupo alélico (es decir, los dos primeros dígitos tras el asterisco en el nombre del alelo, siguiendo la nomenclatura estándar de HLA-C, ej. Cw*07Cw*08), aunque para la mayoría de combinaciones alélicas puede ofrecer resolución a nivel alélico.

La interpretación de los resultados se basa en la frecuencia poblacional de los alelos.

GRUPOS ALÉLICOS

C1: C*01, C*03 (excepto C*03:07), C*07 (excepto C*07:07, C*07:09), C*08, C*12 (excepto C*12:04, C*12:05), C*14, C*15:07, C*16 (excepto C*16:02)

C2: C*02, C*03:07, C*04, C*05, C*06, C*07:07, C*07:09, C*12:04, C*12:05, C*15 (excepto C*15:07), C*16:02, C*17, C*18

APLICACIÓN EN REPRODUCCIÓN HUMANA

En un embarazo, las células natural killer del útero materno (UNKs) son las células inmunes dominantes y existen múltiples estudios que apoyan la idea de que éstas tienen un papel importante en el proceso de placentación (1, 2, 3, 4, 5, 6). De igual modo, existen evidencias de una interacción directa ligando-receptor entre las células trofoblásticas (que muestran moléculas HLA-C de clase I) y los receptores KIR de las UNKs. Esta interacción parece ser la condicionante del proceso de placentación.

Los genotipos HLA-C se organizan en dos grupos (HLA-C1 y HLA-C2), y aunque ambos se unen a los receptores KIR, a grandes rasgos podemos decir que, la potencia de la respuesta de las UNKs está fuertemente influenciada por la homocigosidad de C1 y C2 del nuevo embarazo. La gran variabilidad genética de los KIR maternos y los ligandos HLA-C fetales determinan una amplia variedad de combinaciones posibles entre ambos en cada nuevo embarazo. Debido a este hecho, el equilibrio de ligandos KIR en una paciente y la exposición a una combinación dada de HLA-C en un determinado embarazo pueden condicionar la normal placentación (7).


REFERENCIAS

- (1). Trundley A., Moffett A. Human uterine Leukocytes and pregnancy. Tissue Antigens 2004; 63: 1-12.
- (2). Caligiuri MA. Human natural killer cells. Blood 2008 ;112: 461-9.
- (3). Moffett A., Shreeve N. First do no harm: uterine natural killer (NK) cells in assisted reproduction. Human Reproduction 2015; 30: 1519-25.
- (4). Pace D., Morrison L., Bulmer JN. Proliferative activity in endometrial stromal granulocytes throughout menstrual cycle and early pregnancy. J Clin Pathol 1989; 42: 35-9.
- (5). Xiong S., Sharkey AM, Kennedy PR, Gardner L, Farrell LE, Chazara O, et al. Maternal uterine NK cell-activating receptor KIR2DS1 enhances placentation. J Clin Invest 2013; 123: 4264-72.
- (6). Robson A, Harris LK, Innes BA, Lash GE, Aljunaidy MM, Aplin JD, et al. Uterine natural killer cells initiate spiral artery remodeling in human pregnancy. FASEB J 2012; 26: 4876-85.
- (7). Scott J. Morin, Nathan R. Treff, Xin Tao, et al. Combination of uterine natural killer cell immunoglobulin receptor haplotype and trophoblastic HLA-C ligand influences the risk of pregnancy

INFORME VALIDADO POR ILA, ABS, ASV

Dirección de Laboratorio: Rafael Méndez/Albert Rimbau

Synlab Diagnósticos Globales – Figueres
Plaza de la Palmera, 3 bajos
17600 Figueres - Girona

Las pruebas señalizadas con  han sido realizadas en un laboratorio externo.

Este laboratorio dispone de un Sistema de Gestión de Calidad certificado de acuerdo a la norma ISO 9001 e ISO 14001 por la entidad certificadora SGS ICS

