Cátedra Extraordinaria de Pediatría,
Hospital L. Calvo Mackenna.

SOBRE "ERITROBLASTOSIS FETAL" Y SU PATOGENIA

Observaciones clínicas de seis familias con eritroblastosis.

Por el Prof. Dr. A. ARIZTIA.

Los síndromes de "Eritroblastosis fetal" constituídos por la triada clínica de Hidrops fetal, ictericia grave familiar o anemia eritroblástica del recién nacido, han sido o siguen siendo, a mi parecer, un enigma para el médico en lo que se refiere a su patogenia. Muchas han sido las hipótesis y teorías que han brotado para explicar su mecanismo y causa de producción; pero no pasan de ser tales y no satisfacen plenamente para explicar las diversas condiciones patológicas que rodean y acompañan a dicho síndrome. Hasta hace apenas poco más de veinte años, sólo existía en la literatura pediátrica la relación de uno que otro caso del síndrome de ictericia grave familiar, descrito primeramente por Pfanens-tiel, y a menudo confundido con otras ictericias de evolución fatal y de causas diversas; tocólogos y anátomo patólogos conocían el cuadro clínico del hydrops fetal, y la anemia eritroblástica era englobada entre las anemias del período de recién nacido. Se avanzó un paso adelante cuando v. Gierke primero relacionó estos tres síndromas, al encontrar una base anátomo patológica y hematológica común: la eritroblastosis y eritroblastemia. Este lazo común de unión no fué universalmente reconocido y transcurrieron varios años antes de que los clínicos dirigieran su atención y estudios en el sentido indicado por Gierke en 1921 y 1930. No obstante el mejor conocimiento y relación entre esos diferentes sín-

dromas, no se había avanzado mayormente en la explicación patogénica de esos cuadros, hasta que hace poco más de dos años se empieza a relacionar la anomalía de la eritroblastosis con la coexistencia de fenómenos de incompatibilidad de grupos sanguíneos entre la madre y el feto.

He creído de utilidad e interés traer al seno de esta Sociedad, que se propone en esta sesión estudiar y discutir el tema de las "Eritroblastosis fetales", una relación de seis familias o parejas cuyos hijos han presentado uno o más de los síndromas que la forman y que he podido seguir personalmente. Esta serie se inicia con el primer caso estudiado y publicado en Chile en el año 1927 cuya relación aparece en los Archivos Chilenos de Pediatría de ese año (3-4). (*).

Los demás casos he tenido oportunidad de observarlos en los años sucesivos hasta esta fecha. Todos ellos son de clientela privada, lo que no es de extrañar, dado que esta clase de pacientes no llegan a los servicios hospitalarios de niños, sino por excepción, y son más bien observables en los servicios de maternidad.

De las 6 parejas mencionadas, cinco han tenido hijos que han sufrido del síndrome de ictericia grave, mortal para unos o con secuelas cerebrales de Kernicterus para otros, o bien en unos aparece la anemia eritroblástica, mientras otro hermano ha fallecido a consecuencias de la ictericia grave con hemorragias* etc. Sólo en una pareja se trata del primer hijo que padece de una grave anemia eritroblástica de recién nacido que cura totalmente.

De la exposición de esta serie clínica, que forma todo el material que he podido observar en mi práctica privada desde 1927, en que me cupo encontrar el primer caso, hasta ahora, no obstante el interés que he tenido y atención que he puesto en descubrirlo, se desprende desde luego un hecho: él es la rareza del síndrome. Otra experiencia personal que he adquirido, es el frecuente desconocimiento de él por parte de pediatras y tocólogos en nuestro medio, hasta hace muy pocos años, quienes muchas veces formulaban el diagnóstico de sífilis, sin que ella existiera, frente a los síndromas de ictericia grave o sus secuelas de Kernicterus, o de edema congénito; o bien, simplemente se limitaban a negar el diagnóstico de eritroblastosis sin poderlo reemplazar por otro, a pe-

(*) Véase bibliografía. La evolución posterior del caso con sus secuelas de Kernicterus se encuentra en la monografía sobre "Eritroblastosis fetal", publicado por Pehu y colaboradores en Rev. Fr. de Péd. 1934 (1) y en A. Ariztia (4).

sar de contar con toda la sintomatología clínica y hematológica.

Esto último no es de extrañar, aparte de la razón de la rareza del síndrome, si tenemos en cuenta que aun en los tratados clásicos hasta unos diez años a esta parte, apenas si se destinan unas cuantas líneas para el estudio del síndrome de ictericia grave familiar, que a menudo se confundía con ictericia de otra índole de etiología diversa (sepsis, por ejemplo: Knopffelmacher), cuya única característica común era la evolución grave o fatal. Así, por ejemplo, ocurre en los tratados de Pfaundler y Schlossmann (1931) (5), de Nobecourt y colaboradores (1934) (7), Finkelstein (6), entre otros, donde se analiza brevemente la ictericia grave del recién nacido desde el punto de vista clínico sin establecer su relación con el fenómeno de la eritroblastosis.

Esto llama la atención por cuanto la relación entre eritroblastosis y edema congénito ya lo había hecho notar Rautmann en el año 1913 y la confirmó v. Gierke en 1921. Este mismo autor en 1930 relaciona el anasarca del feto con la ictericia grave familiar y la eritroblastosis fetal, como ya lo había sospechado en 1926 Plaut, de Nueva York. Pero, es en los años 1932 a 1934 cuando ya se establece un consenso universal para afirmar definitivamente que los síndromas de hydrops universal del recién nacido, la ictericia grave familiar y la anemia grave del recién nacido, tienen como base anátomo patológica y hematológica común, una eritroblastosis o eritroblastamia, con existencia de focos hematopoiéticos múltiples, de carácter fetal, distribuidos en todo el organismo aun después del nacimiento. Puede decirse que el estudio clínico, anátomo patológico y hematológico del triple síndrome que forma la Eritroblastosis fetal, queda casi completo y agotado a raíz de numerosas publicaciones de esa época, entre las cuales sobresalen las de Pehu (1-2) y colaboradores en Lyon, en 1934; Cornelia de Lenge el mismo año (8); Diamond, Blackfan y Baty en 1931; Lehnendorf (11), etc. Así queda definitivamente trazado el cuadro clínico tan especial de carácter familiar, en que los hijos de una misma pareja pueden nacer algunos sanos y otros afectados en sus diversos grados desde el síndrome de hydrops, siempre fatal, o de ictericia grave familiar, de la que muchos mueren en sus primeros días, otros escapan y quedan con secuelas graves cerebrales (kernicterus de Schmorl) por la impregnación de los núcleos centrales con las sales biliares o por otros procesos no esclarecidos, o bien sanan definitiva y

totalmente, o por último, algunos sólo sufren de una anemia grave hemolítica con eritroblastosis que casi siempre sana sin consecuencias posteriores.

Otro hecho en que aparecen de acuerdo quienes han observado este síndrome clínico, es el efecto favorable en su tratamiento de las inyecciones intramusculares de sangre y posteriormente el buen efecto de las transfusiones sanguíneas. Respecto a este último procedimiento terapéutico, no se mencionan en los casos referidos accidentes graves o especiales motivados por transfusiones, descartados, por cierto, los accidentes por error de técnica. Sin embargo, como se verá en algunas observaciones expuestas a continuación, tales accidentes ocurren a veces o las transfusiones no detienen en otras oportunidades el curso grave y aun fatal de la enfermedad. Esta última circunstancia desfavorable vendría hasta cierto punto en apoyo de la teoría patogénica sustentada últimamente y que relaciona la producción del síndrome con una incompatibilidad de grupos sanguíneos entre el feto y la madre por el mecanismo de isoinmunización.

Hasta el momento de aparición de los trabajos arriba mencionados, la patogenia del síndrome se trataba de explicar por acción de anomalías congénitas en la conformación de glóbulos rojos, o por daño hepático, intoxicaciones del feto y sus órganos hematopoiético al través de su madre, etc. Los descubrimientos de Landsteiner y Wiener, citados por Boorman, etc. (12), sobre la existencia de un antígeno especial, antes desconocido, en el glóbulo rojo de ciertos individuos, el factor Rh, que favorecería la formación del anticuerpo correspondiente en la madre cuyo glóbulo rojo no contiene aquel factor, con el paso del anticuerpo al feto y la hemólisis consiguiente, han venido a poner de actualidad nuevamente el estudio patogénico del síndrome que nos ocupa, para revisarlo y estudiarlo desde este punto de vista.

El relator Dr. Vaccaro ha expuesto ya los fundamentos y hechos que apoyan esta nueva teoría de la Eritroblastosis fetal. Ahora, quiero yo solamente limitarme a exponer en orden cronológico la serie de observaciones clínicas que corresponden a las seis parejas de que he hecho mención al comienzo, y analizar al través de ellos, la evolución de nuestros conocimientos sobre la patogenia de este extraño y grave cuadro clínico, para ver si estamos ya en posesión de la solución del enigma que él encierra o si aun nos queda más que observar y estudiar antes de dar por terminado este interesante capítulo de la patología del recién nacido.

PAREJA N.º 1. — El paciente, motivo de la primera publicación en 1927, es el 5.º hijo. Dos anteriores de sexo masculino habían muerto a los pocos días de nacer por hemorragia umbilical a la caída del cordón y con los síntomas de la ictericia grave. Otros dos de sexo femenino habían sufrido de ictericia benigna del recién nacido. El paciente hizo una ictericia intensa y precoz, que duró más de 40 días con reacción de Gmelin positiva en la orina. Se acompañó de fiebre la primera semana, de sopor y, además, fenómenos irritativos del sistema nervioso (gritos, pequeñas convulsiones). Desaparecida la ictericia el niño hizo un desarrollo lento desde el punto de vista nutritivo y parado el primer año de vida pudo apreciarse la existencia de un síndrome de tetraplegia espástica, atetosis y sordera central que persiste hasta la fecha: el paciente tiene ahora 16 años de edad. En este caso tenemos el tipo de ictericia grave familiar con sus secuelas de la ictericia.

No se practicó en el niño examen hematológico; pero las secuelas de su ictericia, los caracteres clínicos de ella, el antecedente de sus cuatro hermanos anteriores afectos de ictericia, dos de ellos de carácter grave fatal y luego, la aparición de nuevos casos con semejantes caracteres en los hermanos que nacen posteriormente, como se verá, no dejan lugar a dudas respecto a la naturaleza de la afección familiar. Investigada la sífilis en los padres, repetidas veces, los resultados son negativos.

El tratamiento de este caso se basó en la concepción patogénica que en ese tiempo sustentaba Ilpce: se trataría de un daño hepático, de un estado fetal del hígado del recién nacido que mantendría una colemia exagerada y que, debido a ese estado fetal, presentaría los numerosos focos hematopoiéticos que lanzarían a la circulación glóbulos rojos nucleados en cantidades anormales. A la madre se le cometió en el último tiempo del embarazo a inyecciones de cloruro de calcio y al recién nacido se le suministró suero glucosado, inyecciones de extracto hepático, además del tratamiento sintomático y dietético adecuados. El resultado ya se mencionó: sobrevivió un niño con las graves secuelas cerebrales de la impregnación nuclear. Sobre este aspecto de la afección volveré para comentarlo junto con un caso de la segunda pareja.

Posteriormente al paciente referido, nacieron otros ocho hijos más, todos los cuales han presentado ictericia en grado más o menos avanzado, muriendo dos de ellos en las circunstancias que van a referirse. En todos los embarazos la madre ha recibido tratamiento a base de extracto hepático (Campolon, etc.), vitamina K en los últimos años, los recién nacidos inyecciones de sangre humana y los dos últimos, fallecidos, transfusiones de sangre. La evolución de los sobrevivientes, pasado el periodo de ictericia, ha sido normal y sin incidentes, habiendo recibido como tratamiento base de su ictericia las inyecciones intramusculares de sangre. En ninguno de ellos se procedió al examen hematológico dado el antecedente claro familiar de ictericia grave. Toda la rara coincidencia que los dos últimos nacidos fueron tratados con transfusiones sanguíneas en vez de hemoterapia intramuscular. El primer caso fué tratado por indicación de un colega, estando yo ausente y el segundo caso por indicación mía. En ambos casos la muerte se produjo a las pocas horas de practicada la transfusión

con agravación de todos los síntomas: sopor, ictericia, fiebre, etc. Parecía tan estrecha la relación entre las transfusiones y la muerte de estos niños, que los padres declaran que si tuvieran otro hijo con los mismos síntomas, preferirían dejarlo morir por su enfermedad antes de someterlo a una transfusión que para ellos sería la causante directa del desenlace en esos dos hijos. El dador fué en un caso, el padre de grupo O (IV) Rh positivo y en el otro, la madre de grupo A (II) Rh negativo.

Los estudios practicados a posteriori por el Dr. Vaccaro en esta familia revelan que el padre es Rh (+) y la madre (-), siendo todos los hijos, excepto dos, Rh (+). El comentario que merece este accidente mortal de la transfusión se hará junto con un caso que presenta cierta semejanza en la pareja N.º 3.

PAREJA N.º 2. — El paciente es el segundo hijo de padres sanos. El primero nació y evolucionó normalmente. El paciente nació en parto normal, de tiempo y con un peso normal el año 1932. Desde el segundo día apareció intensa ictericia, acompañada de somnolencia acentuada, dificultad para la succión y deglución. En seguida se agregan fenómenos hemorrágicos: melena y onfalorragia a la caída del cordón. Durante este período fué tratado con inyecciones intramusculares de sangre y coagulantes sanguíneos.

El tratamiento se guió en este caso como en el anterior, basándose en el mismo concepto patogénico dominante en esa época de la ictericia grave familiar, esto es, un daño hepático intenso que conduce a la ictericia y secundariamente al síndrome hemorrágico.

El paciente se desarrolla más o menos normalmente desde el punto de vista físico y nutritivo; pero ya a los pocos meses empezó a dar demostraciones de un profundo daño cerebral que se manifestó en una diplegia espástica con atetosis doble y retardo mental, sintomatología que conserva hasta el día de hoy a la edad de 11 años. Todo ello concuerda con las manifestaciones descritas en el primer caso, o sea, del cuadro del Kernicterus de Schmori, derivado del daño de los núcleos centrales y probablemente también de las vías piramidales. Bastaría esta sintomatología para dejar claramente encuadrado este caso dentro de las ictericias graves familiares, con daño cerebral, aunque en él no se practicó examen hematológico. Pero hay más antecedentes que lo confirman.

Un tercer embarazo de su madre llegó a término, naciendo un niño vivo, de peso normal y que falleció pocos momentos después del parto. La autopsia solicitada reveló: en la cavidad craneana hemorragias subaracnoides, que aparecen en forma líquida hasta en los espacios subaracnoides raquídeos. Hemorragia difusa ventricular. Cavidad torácica: hemorragias petequiales difusas sub pleurales. Cavidad abdominal: edema difuso de aspecto icterico. Líneas de osificación normales. Examen histológico: se investigan espiroquetas en todas las vísceras con resultado negativo. (Las reacciones serológicas de sífilis en los padres fueron también negativas). Entre los hallazgos histológico más intere-

santes figuran focos de metaplasia hematopoiética en el tejido sintizial del miocardio y múltiples focos de mielopoiesis en el hígado. Estos hallazgos anatómo patológicos corresponden a los de las eritroblastosis fetales graves.

En un cuarto embarazo la madre fué sometida a tratamiento preventivo con preparados inyectables de extracto hepático y vitamina K en el último período sin ningún resultado, terminando el embarazo con un feto muerto durante el último período.

El padre de estos niños murió poco después del último de una hipertensión maligna.

Tanto en ese caso donde se pudo practicar el estudio anatómo patológico como en el primero relatado, tenemos una de las posibles evoluciones de la eritroblastosis con ictericia grave, esto es, la llamada ictericia nuclear, así denominada por Schmorl por la intensa impregnación con pigmentos biliares de los núcleos centrales del cerebro que se encuentra a la autopsia de estos casos. Esta impregnación sería para la mayoría de los autores la causa de la degeneración de las células nerviosas de esos centros y sus secuelas, la atetosis, diplegias, retardo mental, etc. Pero cabe preguntarse frente a los hallazgos anatómo patológicos del caso autopsiado arriba referido, en que, además de la impregnación ictericia se encuentran múltiples hemorragias en los centros nerviosos, si éstas no contribuyen en gran parte a los casos que escapan con vida a producir la sintomatología tan semejante al síndrome de Little. Sostiene Péhu (1) que en todo caso de duda respecto a la existencia de lesiones traumáticas del parto, debe descartarse el diagnóstico de ictericia nuclear para las secuelas nerviosas; pero debemos reconocer que es casi imposible en los casos que sobreviven el decidir qué parte le corresponde a la impregnación ictericia y cuál a las posibles hemorragias de los centros nerviosos que tantas veces se producen sin necesidad de traumatismo obstétrico propiamente tal, sobre todo cuando existe un estado hemorrágico, como se comprueba generalmente en las ictericias graves por eritroblastosis. Según Lighthwood y Hawksley, citados por Sobel (13), creen que gran parte de la sintomatología residual de la ictericia grave familiar se debe a la hemorragia de los centros nerviosos y apoyan su opinión en la comprobación de ella en los centros nerviosos de 6 casos entre 18 estudiados con ictericia grave familiar, semejante a la demostrada en la autopsia del caso que aquí comento.

No deja de llamar la atención que estas secuelas nerviosas se observan a raíz de este tipo de ictericia del recién nacido y no en otros, y ello no siempre en relación con la duración de la ictericia. Por otra parte, se ha querido establecer cierta relación entre el síndrome neurológico de la ictericia nuclear y la enfermedad de Wilson, con degeneración hepato lenticular. En ambas enfermedades que son de carácter familiar o hereditario, se produce una alteración hepática conjuntamente con lesiones de los núcleos centrales; pero mientras en la enfermedad de Wilson las lesiones nucleares se acompañan de lesiones hepáticas progresivas, citrosis, comprobables fácilmente a la autopsia macroscópica, en las ictericias nucleares que han sobrevivido y posteriormente mueren por otra afección, se comprueban lesiones estables, residuales, de los

núcleos centrales e integridad y normalidad macro y microscópica del hígado (Casos de C. de Lange (8-9), de Schel y Zucher (14)). En fetos muertos y macerados, afectados de eritroblastosis o recién nacidos que sobreviven corto tiempo, se suelen encontrar también lesiones degenerativas y cirróticas del hígado (Henderson (21)).

Esta asociación de lesiones del hígado y centros nerviosos en ambas enfermedades, hacen suponer o bien que exista cierta relación entre el funcionamiento hepático y la nutrición de los núcleos centrales, o bien que existe cierta afinidad común de esos tejidos para ser afectados por una misma noxa que, en el caso de la enfermedad de Wilson, lleva a lesiones progresivas del hígado acompañadas de procesos degenerativos de los núcleos centrales y que en el caso de la ictericia nuclear también se producen esas lesiones degenerativas de los núcleos centrales de carácter definitivo e irreparable, mientras que el hígado recupera su integridad anatómica y funcional. En ambos casos la alteración anatómica patológica de los núcleos centrales consiste en procesos degenerativos con desaparición de las células nerviosas en el putamen, núcleo lenticular, cuerpo estriado, etc., desmielinización de las prolongaciones nerviosas y proliferación de la neuroglia. Si bien algunos han interpretado alteraciones de la ictericia nuclear como un resultado de la impregnación biliar de aquellos centros (Kernicterus) y la degeneración consecutiva sería sólo efecto de la intoxicación por los derivados biliares, se tiende hoy día más bien a considerar la impregnación biliar de los centros nerviosos en forma selectiva, con exclusión de la corteza y demás partes del sistema nervioso, como un efecto de un proceso previo de degeneración o necrobiosos del tejido nervioso de los núcleos centrales que produce en las células y terminaciones nerviosas una afinidad para los derivados biliares tal como para las sustancias colorantes. Esta hipótesis ya la había planteado el mismo Schmorl en sus primeros estudios anatómo-patológicos con que describió el síndrome (*).

En tal caso, la lesión de los centros nerviosos en la ictericia nuclear serían concomitantes a la lesión hepática y revelarían una anomalía de estructura o de evolución de esos centros que en forma tan selectiva y exclusiva se comprometen en relación con la etiología hasta ahora oscura de la ictericia grave familiar.

Es de hacer notar que junto a esta posible anomalía de los centros nerviosos se conocen en la ictericia nuclear otras alteraciones orgánicas concomitantes, siendo de especial interés las alteraciones óseas consistentes en aumento de densidad de los huesos largos, otras veces, zona, de rarefacción ósea en las metafisis (Pollis, Jackson, Carnes) (15) o formaciones quísticas en huesos planos (Hoffmann y Hanssman cit. por Péhu) (1). Algunas de estas alteraciones óseas, como los espesamientos a nivel de los huesos largos, son inversas a las observadas en otras eritroblastosis, como en la enfermedad de Cooley, donde la proliferación medular lleva a la rarefacción de esos huesos.

(*) Sobre discusión de este aspecto del problema véase C. de Lange (9).

Todas estas profundas alteraciones del organismo en la ictericia grave, sobre todo en su forma de ictericia nuclear, dan base para interpretar este síndrome como resultado de una profunda anomalía constitucional derivada de una alteración del plasma germinal, como han pensado algunos. Estos hechos habrá que tenerlos presentes al considerar algunas teorías que interpretan la patogenia de las eritroblastosis, como resultado de daños accidentales sobre el feto.

Practicados posteriormente estudios a los niños de esta pareja N.º 2 y en la madre respecto a sus grupos sanguíneos (Dr. Vaccaro), se encuentra que la madre pertenece al grupo A (II) Rh negativo y los 2 niños sobrevivientes tienen grupo A (II) Rh positivo. Sin embargo, como se dijo, el primer hijo no tuvo ningún incidente de recién nacido que hiciera sospechar una eritroblastosis fetal.

PAREJA N.º 3. — Los dos primeros embarazos terminan en esta pareja con partos normales, naciendo niños sanos que viven actualmente y tienen 12 y 10 años respectivamente. En el tercer parto nace un niño de término normal. Al segundo día presentó ictericia que se hizo cada vez más intensa, acompañada de fiebre, embotamiento del sensorio, al mismo tiempo tuvo una infección de la herida umbilical a la caída del cordón. Tanto la ictericia como sus síntomas generales de fiebre y estado tóxico se acentuaron progresivamente hasta que el niño falleció al 10.º día. No se practicaron hemogramas ni se hizo autopsia y se interpretó este caso como una sepsis partida de la infección umbilical.

En el 4.º parto, en III-1939, nació un niño de sexo femenino, de 4.290 grs. de peso, con edema generalizado, hígado y bazo aumentados de volumen y síntomas de sufrimiento intracraneano por el parto: embotamiento, quejido, falta de reflejo de succión, etc. Practicado un hemograma reveló: glóbulos rojos, 5.180.000; glóbulos blancos, 18.400 y gran cantidad de eritroblastos (el hematólogo no especificó proporción).

En este caso el colega tocólogo diagnosticó sífilis congénita basándose en la existencia de edema generalizado, con infiltración edematosa de la placenta y el antecedente del otro niño muerto con ictericia, cuya causa no fué bien precisada. Sin embargo, frente al hemograma que revelaba una gran eritroblastosis, se decidió por este último diagnóstico para el paciente y, probablemente, ésa fué también la causa de la ictericia grave que llevó al anterior a la muerte. Los antecedentes de los padres y sus reacciones serológicas respecto de sífilis eran negativas, como también en el paciente.

Con el diagnóstico anterior se practicó una primera transfusión de 40 cc. que fué bien tolerada y el niño presentó una franca reacción favorable en el sentido de disminuir sus edemas y mejorar el estado de conciencia. El dador en este caso fué el padre perteneciente al grupo sanguíneo A B (I), siendo el recién nacido del grupo A (II). No obstante este error de determinación del grupo que se comprobó posteriormente, no hubo accidente transfusional.

Una segunda transfusión practicada 48 horas después, sirviendo de dador la madre, del grupo sanguíneo A (II), igual al de su hijo, y no obstante una cuidadosa determinación del grupo, provocó una violenta crisis hemolítica, que se tradujo en hematuria intensa y anemia, como se aprecia en el segundo hemograma: glóbulos rojos, 2.120.000; glóbulos blancos, 12.400; 10 eritroblastos por cada 100 leucocitos. Posteriormente se continuó con inyecciones intramusculares de sangre de la madre, además del tratamiento contra su anemia con preparados de fierro y extractos hepáticos anti-anémicos. La anemia y el estado general fueron progresivamente mejorando, como se aprecia en los siguientes hemogramas: 3.º, a los 10 días después del segundo (30-III): glóbulos rojos, 2.860.000; glóbulos blancos, 10.440; 48 eritroblastos por 100 leucocitos. 4.º (10-IV): glóbulos rojos, 3.620.000; glóbulos blancos, 13.600; 1 normoblasto. 5.º (26-IV): glóbulos rojos, 2.900.000; glóbulos blancos, 11.200. Hoy día el paciente es una niña normal de 4 años de edad.

Estudiados a posteriori los otros tres hijos vivos respecto a sus grupos sanguíneos y factor Rh (Dr. Vaccaro), se revelan pertenecientes al grupo B (III) Rh (-+), dos de ellos y al grupo A (II) Rh (+) el otro. Sin embargo, ninguno de los tres tuvo accidente alguno al nacer que hiciera pensar en eritroblastosis fetal.

El paciente aquí analizado merece un comentario con los dos niños de la pareja N.º 1 que fallecieron con ictericia grave a raíz de una transfusión.

Desde luego llama la atención en el paciente de la tercera pareja, que se trata de un niño con eritroblastosis y que presenta un edema generalizado sin alcanzar el grado extremo del anasarca del feto placentario. No presentó ictericia como su hermano anterior fallecido. Tiene especial interés el que en una eritroblastosis con síndrome edematoso de mediana intensidad, se obtenga la curación, lo que vendría a demostrar la posibilidad de existencia de diferentes grados de gravedad en el síndrome edematoso de la eritroblastosis fetal, y no sería siempre fatal como ocurre habitualmente en esta forma clínica de la eritroblastosis.

Hasta la fecha en que se presentaron estos casos, en que ya se aceptaba sin discusión que la eritroblastosis o eritroblastemia, era el substracto patológico de esos cuadros de ictericia grave, se reconocía también que el único tratamiento que daba más expectativas era la hemoterapia o mejor aun la transfusión sanguínea. No he encontrado en la literatura hasta esa época relación de accidentes transfusionales, como los ocurridos en estos 3 casos que relato (véase pareja N.º 1), en pacientes recién nacidos con eritroblastosis fetal.

Pero posteriormente, frente a los hallazgos en cierta proporción de los niños con eritroblastosis de la existencia de isoimmunización a antígenos pasados a través de la placenta, cabe preguntarse si estos accidentes transfusionales no son el resultado de tal fenómeno. Esto parece tanto más posible o seguro al comprobar la existencia del factor Rh positivo en el padre (del grupo AB (I) y en el recién nacido del grupo A (II), siendo negativa la investigación de ese antígeno en la madre del grupo A (II). Si bien no se comprueba este fenómeno en todos los casos de eritroblastosis, como ya lo han hecho notar Le-

vin (16), F. W. Gallagher (17) y otros. en todo caso habrá que tener presente esta posibilidad al prescribir la transfusión terapéutica y tomar las medidas aconsejadas para reconocer la existencia de incompatibilidad sanguínea derivada de la presencia del antígeno Rh.

PAREJA N.º 4. — El primer hijo nació en parto normal en 1940-31-III y pesó 3.300 kg. La madre había sufrido durante el 5.º mes del embarazo de una fiebre tifoidea. El recién nacido se desarrolló normalmente durante la primera semana; pero en el curso de la tercera semana empezó a acentuarse una palidez extrema. Practicado un hemograma reveló una anemia con eritroblastosis, como se puede ver: 30-IV: glóbulos rojos, 1.320.000; glóbulos blancos, 6.450; Hb., 5,7 grs. %; Eritroblastosis de 3 %.

Fué tratado con transfusiones sanguíneas en número de 6 y la evolución de su anemia fué de una mejoría paulatina, como puede apreciarse en la serie de hemogramas a continuación: 8-V: glóbulos rojos, 2.750.000; glóbulos blancos, 15.400; Hb., 10 grs. %. Eritroblastosis de 4 %. 16-V: glóbulos rojos, 3.630.000; glóbulos blancos, 7.200; Hb., 14,8 grs. %. No hay eritroblastos.

Hoy día es un niño normal de 3 años. En este caso tenemos una eritroblastosis que presenta la forma de una anemia grave del recién nacido, modalidad la más benigna del síndrome estudiado de eritroblastosis fetal, como lo comprueba el caso expuesto. Cabe discurrir, además, sobre la participación que puede haber tenido la grave fiebre tifoidea que afectó a la madre durante el embarazo, como factor tóxi infeccioso causante de la eritroblastosis y anemia de este recién nacido.

Los exámenes respecto al factor Rh en los padres y el paciente no se han practicado.

PAREJA N.º 5. — El primer hijo de esta pareja nació en 1941 y presentó, según referencias de los padres, ictericia desde los primeros momentos, la cual fué acentuándose hasta el fallecimiento en 4.º día de edad. Se hizo el diagnóstico de hemorragia intracraneana.

El 2.º hijo nació en noviembre de 1942 de tiempo, con peso normal e icterico. La ictericia era ya muy intensa a las 24 horas, acompañada de sopor y decaimiento general. En un primer hemograma practicado el primer día se encontraron 6 millones de glóbulos rojos, sin observarse eritroblastosis. Un segundo hemograma practicado a las 48 horas, en circunstancias que la ictericia era muy intensa, dió 2.400.000 glóbulos rojos y eritroblastosis de 1 %. Se practicaron transfusiones desde un principio, sirviendo de dador el padre, de grupo sanguíneo O (IV), que fueron bien toleradas. La ictericia retrocedió paulatinamente para desaparecer totalmente al 15.º día. La anemia desapareció y se obtuvo un hemograma normal al 45.º día.

Hoy es un lactante normal de 11 meses de edad. La investigación posterior de los grupos sanguíneos revela: padre grupo O (IV) Rh (+). Madre grupo A (II) Rh (—). Hija grupo O (I) Rh (+).

Llama la atención en este caso el que no se apreciara la eritroblastosis el primer día, no obstante la existencia de ictericia con los caracteres de la forma grave, eritroblastosis que se vino a revelar desde el 2.º hemograma, acompañando a la acentuada anemia e ictericia. Por lo demás, la ausencia de eritroblastos circulantes en casos de ictericia grave ha sido comprobada en numerosos casos referidos en la literatura (C. de Lange y otros) (9).

PAREJA N.º 6 (Este caso está relatado con mayor detalle de todos sus exámenes en la exposición del otro relator, Dr. Stegger).

Un primer hijo nació normal y padeció sólo de una ictericia fisiológica de recién nacido. Tiene actualmente 3 años de edad. El padre de 27 años es grupo sanguíneo A (II) Rh positivo. La madre de 22 es grupo sanguíneo A (II) Rh negativo. Ella recibió en el primer embarazo dos transfusiones de grupo A (II) Rh positivo.

El paciente, 2.º hijo de sexo masculino, nació en parto de término normal en marzo de 1943 con un peso de 2.720 kgrs., grupo sanguíneo A (II) Rh (+). El líquido amniótico era amarillo. Desde un comienzo se hizo presente la ictericia que ya al 6.º día era muy intensa y se mantuvo durante todo el curso de la enfermedad hasta el 28.º día, en que falleció el niño. Se demostraron abundantes pigmentos biliares en la orina durante el curso de la ictericia. Desde el 6.º día adelante, se hicieron manifestas la esplenomegalia.

Un primer hemograma practicado el 8.º día (20-III), reveló anemia de 2.460.000 glóbulos rojos con 6,6 grs. Hb., 59.200 glóbulos blancos, con 4 % juv., 32 % bac., 51 % seg., 12 % linf., 17 mon. No se comprueban eritroblastos. En el segundo hemograma (24-III) demuestran presencia de eritroblastos y 2.040.000 glóbulos rojos, 6,4 grs. Hb., 46.400 glóbulos blancos. En los hemogramas sucesivos la anemia se intensifica hasta bajar los glóbulos rojos a 842.500 con leucocitosis alta de 32.600 glóbulos blancos y con aparición posterior de formas embrionarias hasta 9 % mielocitos.

Desde el 6.º día se practicaron transfusiones de 30-60 cc. c/u., de dador Rh negativo en un total de 10, sin obtener resultados favorables, falleciendo el paciente a los 38 días. La reacción de Kahn fué negativa.

En esta exposición de 6 parejas con descendencia que ha presentado el síndrome de eritroblastosis fetal en sus diversas formas, se aprecia que han sido afectados 14 recién nacidos, de los cuales 8 fallecieron y 6 sobreviven, quedando dos de estos casos con el síndrome de la ictericia nuclear. Estos dos sobrevivientes tienen actualmente la edad de 16 y 11 años respectivamente y presentan el síndrome neurológico clásico de retardo mental, atetosis y espasticidad, agregándose en el primero de éstos una sordera de origen central.

En esta serie de casos, a medida que ellos iban presentándose, desde el año 1927, se les daba la interpretación pa-

togénica y se les aplicaba el tratamiento correspondiente en conformidad a las doctrinas imperantes. Así, en los primeros casos de las dos primeras parejas se aceptaba la existencia de un daño hepático, ya fuera por persistencia del estado fetal (Ilpoe) o por daño de toxinas de la gravidez (de Lange), etc.

En los casos sucesivos se consideró la existencia de la eritroblastosis como daño fundamental, eritroblastosis cuyo origen no encontraba una explicación satisfactoria: daño germinal del glóbulo rojo, o del aparato hematopoiético, o del hígado. En relación con esta eritroblastosis se preconizaba y se aplicó el tratamiento a base de inyecciones de sangre intramuscular o transfusiones sanguíneas. Con este último procedimiento se produjeron accidentes graves en 3 casos, dos de los cuales fallecieron en el momento de la transfusión y otro tuvo grave crisis hemolítica, de la que se repuso y sobrevivió.

Al considerar la eritroblastosis como fundamento de la afección que analizamos, es preciso tener presente que la reacción eritroblástica en el recién nacido puede obedecer a múltiples causas, diferentes a las productoras del síndrome aquí estudiado, tales como sífilis congénita u otro daño que afecte al sistema hematopoiético (Ilpoe, cit. por Fanconi) (19), o provoque intensa anemia en el recién nacido. En los casos aquí presentados no se encuentran estas causas y las alteraciones encuadran dentro del síndrome de los eritroblastosis fetales.

Por otra parte, es conveniente recordar que en muchos casos de ictericia grave familiar no siempre se encuentra una relación estrecha entre la gravedad de la afección y sus secuelas, ictericia nuclear, y la intensidad de la eritroblastosis, la cual aun puede faltar (C. de Lange) (9).

En todos estos casos, siendo la eritroblastosis el hallazgo constante en los casos de hidrops fetal, ictericia grave familiar o anemia congénita, no se había dado una explicación patogénica satisfactoria del fenómeno. Para unos, la eritroblastosis sería resultado de la hemólisis, una reacción regenerativa frente a ella con sobre producción de elementos inmaduros (autores ingleses) y esa hemólisis derivaría de tóxicos del embarazo o anomalía de estructura de glóbulo rojo.

Esta hipótesis no se aviene en el hecho frecuentemente observado, según numerosas observaciones referidas en la literatura, de la existencia de eritroblastosis sin anemia concomitante en los primeros días (véase Obs. de pareja N.º 5). Para otros, la eritroblastosis sería primitiva por defecto del aparato hematopoiético (autores americanos como Blackfan,

Diamond y otros) y los glóbulos inmaduros son destruidos por su menor resistencia. En este estado de las cosas, Darrow en 1938 (cit. por Strong y Marks) (20), propone la hipótesis de la existencia de una reacción antígeno-anticuerpo entre los glóbulos rojos fetales y la sangre materna.

Esta hipótesis encuentra posteriormente apoyo en el descubrimiento de los fenómenos de isoinmunización descritos por Levine y Stetson en 1939 y el descubrimiento del antígeno o factor Rh en los glóbulos rojos del feto de madres con sangre Rh negativa. De esta incompatibilidad resultaría la formación de aglutininas o anticuerpos en la madre que pasarían por la placenta al feto, causando la hemólisis de sus glóbulos rojos y la reacción eritroblástica consiguiente.

Esta hipótesis, que es tal vez la más satisfactoria de las hasta ahora ideadas, sin embargo, necesita todavía su comprobación. Al lado de los estudios de Levine, Katzin, Burnham, que comprueban que de 153 madres cuyos hijos eran afectados de eritroblastosis fetal, 143 (92 %) eran Rh negativo y los hijos Rh positivos, los de Boorman, Dodd y Mollison (12), que de 48 madres con hijos con eritroblastosis, 46 son Rh negativos; se encuentran los de otros como Gallegher, Danis y Jones) (17), en que de 20 madres con hijos afectados de eritroblastosis, 9 eran Rh positivas como el feto, con lo que no puede explicarse esa anomalía por el mecanismo reaccional de antígeno anticuerpo, y en las que eran Rh negativas, no se observa relación entre la concentración o título de anticuerpo en la madre y la gravedad del cuadro del hijo. En los mismos estudios de Levine, Katzin y Burnham (16) se encuentra un grupo de casos donde no existe la incompatibilidad del factor Rh entre madre e hijo y declaran, como otros autores que sostienen la teoría de la isoinmunización, que probablemente existen en estos casos otras incompatibilidades sanguíneas aun no demostradas.

En nuestras observaciones se comprueba que en la pareja N.º 1, donde el padre es Rh positivo y la madre Rh negativa, de 14 hijos, sólo dos son Rh negativos. Sin embargo, de estos dos, uno hace una ictericia fisiológica y el otro presenta ictericia intensa y prolongada. Los demás que no hicieron ictericia grave, eran todos Rh positivos.

En la pareja N.º 2 se comprueba que de los 2 sobrevivientes, son ambos Rh positivos y la madre Rh negativa. Sin embargo, el 1.º no tuvo ictericia ni incidente alguno después del parto, frente a sus hermanos que hacen el uno, una grave ictericia nuclear con síndrome hemorrágico, y los otros

fallecen con todos los síntomas de la eritroblastosis (hallazgo anátomo-patológico positivo en uno).

En la pareja N.º 3, los cuatro sobrevivientes son Rh (+) y, sin embargo, sólo uno presenta sintomatología de la eritroblastosis fetal.

Si bien podría aceptarse que en un gran número de casos la incompatibilidad sanguínea de madre y feto podrían dar lugar a la eritroblastosis, quedan todavía, sin embargo, algunos puntos por aclarar, entre otros los ya indicados por Gallagher y colaboradores, así como el hecho mencionado de existencia de eritroblastosis sin anemia inicial a veces; el por qué de la asociación de síndrome hemorrágico y alteraciones del funcionalismo hepático en una afección cuya producción derivaría ante todo de la hemólisis; el por qué de las secuelas de la ictericia nuclear, cuadro tan especial y característico que no se observa en otras ictericias acentuadas de la vida posterior al recién nacido. Todos estos son puntos oscuros que necesitan ser aclarados con acúmulo de mayor número de observaciones estudiadas desde el nuevo punto de vista que nos plantea la hipótesis patogénica de la iso-inmunización por el factor Rh.

Resumen. — Se refieren las observaciones clínicas de 6 parejas que tienen un total de 29 hijos, de los cuales 14 sufren el síndrome de eritroblastosis fetal en sus diversas formas. De éstos mueren 8 y 6 sobreviven. De los sobrevivientes 2 quedan con secuelas de ictericia nuclear hasta la edad actual de 16 y 11 años, respectivamente. Uno sufrió de edema generalizado al nacer, con eritroblastosis, lo que fué seguido de intensa anemia, a raíz de crisis hemolítica post transfusional. Uno tuvo anemia eritroblástica de recién nacido y otros dos sufrieron de ictericia grave, de la cual se establecieron.

Para los 2 casos con ictericia nuclear, se plantea la hipótesis de interpretación del síndrome neurológico sobre la base de posible hemorragia intracraneana, fundándose en el hallazgo de autopsia de un hermano de uno de los afectados, donde se comprueban múltiples hemorragias intracraneanas junto con el hallazgo de focos hematopoiéticos embrionarios en numerosas vísceras. Apoyaría esta hipótesis el síndrome hemorrágico que suele acompañar a estos casos.

En el curso de las observaciones se presentan casos de recién nacidos que sufren accidentes graves transfusionales, de los cuales dos fallecen a raíz de la intervención y uno sobrevive después de intensa hemolítica. En los 2 fallecidos,

que presentaban el antígeno Rh, siendo la madre Rh negativa, el dador fué en un caso el padre Rh positivo y en otro la madre Rh negativa. En el sobreviviente, que es Rh positivo, el accidente se provocó al inyectar sangre de la madre del grupo A (II) Rh (—), siendo el hijo del grupo A (II) Rh (+). No hubo, sin embargo, accidente al transfundir sangre del padre de grupo AB (I) Rh (+).

En 5 parejas e hijos sobrevivientes se ha investigado actualmente la presencia del factor Rh y se comprueba en 4 de ellas que el padre es Rh positivo (uno de ellos fallecido no investigado) y en todas las madres Rh (—). Sin embargo, en los 16 sobrevivientes estudiados a posteriori respecto a factor Rh, se comprueba que hay 14 Rh positivos y sólo 6

Parejas	N° total de hijos	Afectados del síndrome eritroblastosis fetal			No afectados con todo el síndrome de eritroblastosis fetal	Factor Rh en los padres y sobrevivientes			
		Fallecidos	Sobrevivientes			Padre	Madre	Sobrevivientes	
			Con ictericia (Kernicterus)	Rh de cuales				+	-
N° 1	14	4	1	(3) ^a	6 ^a	+	-	7	2
N° 2	4	2	1		1	No investigado	-	2	
N° 3	5	(1)		1	3	+	-	4	
N° 4	2			1	1	no investigados			
N° 5	2	(1)		1		+	-	1	
N° 6	2	1			1	+	-	no investigado	
6	29	7 (2)	2	3 (3)	12			14	2
								Total no investigados 2	

(^a) Las cifras entre paréntesis se refieren a casos probables de eritroblastosis, con signos clínicos de ictericia grave, intensa y prolongada, etc., o fallecidos con esos síntomas; pero en los cuales no hubo estudios hematológicos ni autopsia.

(^b) De estos seis niños, uno falleció en la edad escolar de fiebre tifoidea y no se investigó en él el grupo sanguíneo ni factor Rh.

han presentado el síndrome de eritroblastosis. De 2 que eran Rh negativos (de la pareja N.º 1), ambos sufrieron ictericia, siendo uno muy acentuada y prolongada.

BIBLIOGRAFIA CITADA EN EL TEXTO

- 1.—(*) M. PEHU, P. TRILLAT, R. NOEL et Mlle. MOISESCO. — Les erythroblastoses du fœtus et du nouveau-né a type familial. (Rev. fr. de Ped. Vol. X, 471. 1934).
- 2.—M. PEHU, R. NOEL, A. BROCHIER. — Sur des cas récents d'ictère grave familial. Rev. fr. de Pédiatrie, Vol. XIII, 55. 1937.
- 3.—A. ARIZTIA. — Ictericia grave familiar de recién nacido. Arch. ch. de Pediatría, N.º 16. 1927.
- 4.—A. ARIZTIA. — Las encefalopatías congénitas de la infancia. Rev. ch. de Pediatría, N.º 5, pág. 251. 1940.
- 5.—PFAUNDLER UND SCHLOSSMANN. — Handbuch der Kinderheilkunde. Vol. I, 3-te. Auf. 1923, 4-te. Auf. 1931.
- 6.—H. FINKELSTEIN. — Lehrbuch des Säuglingskrankheiten 3-te. Auf. 1924, 4-te. Auf. 1938.
- 7.—NOBECOURT, BABONNEIZ y otros. — Traité de médecine des enfants. 1934.
- 8.—C. DE LANGE. — Weiterer Beiträge. — Zur Kenntniss des Icterus familiaris gravior. Jahrb. f. Kind. B—42-255. 1935.
- 9.—C. DE LANGE. — Kernicterus (Orth-Schmorl) mit und ohne Erythroblastose Jahrb. f. Kind. B-135. 273. 19.
- 10.—H. SLOBOZIANU y V. Th. Ionescu. — Contribution á l'étude de l'ictère grave familiale du nouveau-né. Rev. fr. de Péd. Vol. XIII, 236. 1937.
- 11.—LEHNDORF. — Die Erythroblastosen im Kindesalter. Zeitschrift f. Kind. B. 56. 422. 1934.
- 12.—(**) K. E. BOORMAN, B. E. DODD, P. L. MOLLINSON. — The clinical significance of the Rh factor. British Medical Journal. Nov. 7 y 14, pág. 535. 1942.
- 13.—I. PH. SOBEL. — Favorable end results in icterus gravis neonatorum. The J. of Pediatrics 18: 621. 1941.
- 14.—I. PH. SOBEL, J. M. ZUCKER. — Icterus gravis neonatorum. End results of the syndrome of nuclear Jaundice, The J. of Ped. 16: 445. 1940.

(*) En esta monografía se encontrará la bibliografía completa sobre el tema hasta 1937.

(**) En este artículo y los de Levine y otros insertos más abajo, se encuentran las bibliografías más completas sobre el factor Rh y rol en las eritroblastosis fetales.

- 15.—R. H. FOLLIS, D. JACKSON, W. H. CARNES. — Skeletal changes associated with erythroblastosis fetalis. *The J. of Ped.* 21: 80, 1942.
- 16.—LEVINE, P.; KATZIN, E.; M. BURNHAM, L.. — *J. A. M. A.* Vol. 116: 825, 1-3-1941.
- 17.—F. W. GALLAGHER, P. D. DANIS, L. R. JONES. — The Rh factor in relation to Jaundice of the Newborn infants (Erythroblastosis fetalis).
- 18.—G. FANCONI, — Die primären Anämien und Erythroblastosen im Kindesalter, *Monatschr. f. Kinderheilkunde B.* 68, pág. 129, 1937.
- 19.—R. STRONG, H. P. MARKES. — Icterus gravis neonatorum. *The J. of Ped.* 15: 658, 1939.
- 20.—G. L. HENDERSON. — A fourth type of erythroblastosis showing hepatic cirrhosis in the macerated foetus. *Archives of disease in childhood*, Vol. 17: 49, March 1942.