Cátedra Extraordinaria de Pediatría.

Prof. Arturo Baeza Goñi.

Hospital Manuel Arriarán.

ENFERMEDAD HEMOLITICA DEL RECIEN NACIDO

Por los Dres. RAUL EBERHARD, JULIO MENEGHELLO
y RENATO GAJARDO

El objeto de este trabajo es exponer algunas observaciones de enfermedad hemolítica del recién nacido, en las cuales se reconoció como causa la sensibilización de la madre al factor Rh. Estas observaciones plantean, además, problemas prácticos de interés, que permiten utilizar o discutir la hipótesis de Wiener¹⁴ como ayuda en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la enfermedad.

El estudio del factor Rhesus y sus relaciones con las reacciones post-transfusionales intragrupo y con la eritroblastosis fetal, ha sido extensamente expuesto, especialmente en trabajos de síntesis, por Potter¹¹, Etcheverry⁶, Wiener¹⁴, ¹⁵, etc.

Según la teoría de Levine y colaboradores⁶, en el caso típico, el padre es Rh positivo, la madre Rh negativo y el feto, que ha heredado el factor Rh del padre, positivo también. El antígeno fetal, al atravesar la placenta e invadir la circulación materna, sensibiliza a la madre y las aglutininas Rh producidas por ésta, atravesando de nuevo la placenta, se combinan con los eritrocitos Rh positivos del feto y dan origen a una u otra forma de la enfermedad hemolítica del recién nacido. Esta explicación patogénica, que se basa en la reacción antígeno-anticuerpo producida por la presencia

del factor Rh, constituye la hipótesis más bien fundada en sólidos argumentos clínicos y experimentales; no obstante, a medida que se ha ampliado el número de observaciones, se han planteado una serie de objeciones que, en su mayoría, las ha explicado satisfactoriamente Potter. Quedaba, sin embargo, sin explicar la ausencia de aglutininas Rh en el suero materno en muchos casos, como así mismo aquellas contingencias en que el suero materno contenía aglutininas Rh y el niño nacía sano, a pesar de ser Rh positivo¹⁴.

El descubrimiento reciente de sub-grupos Rh y el hallazgo de un tipo especial de aglutininas Rh, las llamadas glutininas explican estas aparentes paradojas. En efecto, Wiener ha ideado una técnica especial de laboratorio, que permite poner de manifiesto estas aglutininas en aquellos casos en que las técnicas corrientes habían fracasado. Esta técnica nueva constituye el test de conglutinación.

El caso que exponemos a continuación, constituye un caso ilustrativo de cómo una madre, que ha tenido 7 hijos sanos, sufre 2 abortos y da a luz posteriormente un niño con las manifestaciones de la Enfermedad Hemolítica del recién nacido, sin que se lograra demostrar aglutininas en su circulación, sino que con el método de la conglutinación.

Caso N° 1.

I. O. — Nace el 17 de enero de 1947, a las 4 A. M. Tanto al partero como a la matrona les llama la atención la flacidez generalizada, un leve tinte amarillo de la piel y la gran hepatomegalia. Seis horas después es vista por uno de nosotros, quien encuentra un niño de sexo femenino, de 2,800 grs. de peso, con las suturas craneanas separadas, aspecto mongoloide de la cara, flacidez intensa generalizada con miembros de polichinela, tinte amarillento generalizado, leve cianosis de los labios, hepatomegalia de 6 cms., de borde liso cortante y esplenomegalia moderada.

Sus antecedentes hereditarios son los siguientes: padres en la edad media de la vida, sanos, con serología negativa. Han tenido 7 hijos, todos vivos y sanos; a continuación 2 abortos espontáneos y después la enfermita.

Se plantean los siguientes diagnósticos: Sepsis in útero, lúes congénita y eritroblastosis fetal y mientras se practican los exámenes que aclaran el cuadro, se indica penicilina, 10,000 U. cada 3 horas, que se suspende a las 48 horas.

El laboratorio nos da lo siguiente:

Hemograma:

Eritrocitos	6.000,000
Hemoglobina	126 %
Valor globular	1,06
Eritroblastos	9,976 x m. ³
Macrocitosis, Policromatofilia.	
Leucocitos	34,400
Eosinófilos	0
Basófilos	0
Mielocitos	12
Juveniles	3
Baciliformes	10
Segmentados	60
Linfocitos	11
Monocitos	4
Plaquetas disminuídas al frotis.	

Factor Rhesus: Padre, positivo; madre, negativo; hija, positivo.

Grupos sanguíneos clásicos: Padre, O; madre, A; hija, A.

Aglutininas Rh en la madre: con técnica standard negativas; con técnica de la conglutinación positivas en título por sobre 1 x 64.

Aceptado el diagnóstico de eritroblastosis fetal, nos mantenemos a la expectativa, controlando el cuadro sanguíneo con hemogramas cada 24-48 horas. Sus resultados se exponen en el cuadro N° 1. La niña se mantiene hipotónica, la ictericia aumenta, la hepatomegalia está igual, pero el bazo aumenta considerablemente de tamaño. Hay somnolencia, que va cediendo poco a poco. Se ha reemplazado el pecho materno por Eledón. A las 24 horas de edad aparecen deposiciones acólicas en número de 4 a 5. Durante 3 días, el cuadro se mantiene con ligeras oscilaciones. Al cabo de este tiempo, se practica una ex-sanguíno-transfusión. Se extraen 30 cc. de sangre y se inyectan 80 cc. de glóbulos rojos de la madre, lavados y suspendidos en 40 cc. de suero fisiológico. El recuento de glóbulos rojos se eleva a 6.300,000 con 130 % de Hb. Los eritroblastos han descendido a 138 por milímetro cúbico. A partir de esta fecha, las deposiciones vuelven a colorearse. Aunque se ha notado una discreta me-

joría, la enfermedad sigue grave; siempre intensamente icterica, con gran hepato-esplenomegalia, flacidez generalizada, un poco menos somnolienta, a veces grita con fuerzas, el peso no acusa aumento, a pesar de alimentarse en buena forma. A los 15 días de edad, en líneas generales, está igual, salvo la somnolencia, que ha desaparecido y la flacidez que es menos acentuada. A los 23 días ha desaparecido la ictericia, el recuento se mantiene en 5.100.000 con 92,5 % de Hb. No hay eritroblastos. El número de leucocitos es normal. Persiste la hepato-esplenomegalia. El peso no ha mejorado. Desde

CUADRO Nº 1

esta fecha adelante, no hay detalles dignos de mención. Un examen físico practicado a los 4 meses de edad, nos da lo siguiente: lactante distrófico, suturas cerradas, facies mongoloide, hepato-esplenomegalia, hipotonía muscular de regular intensidad, generalizada. Se alimenta en buena forma; sonríe; al parecer, ve y oye en buena forma. Ha subido un kilo desde que nació.

Comentario: Del análisis de esta observación se desprenden tres hechos importantes dignos de ser comentados: a) nacimiento de un niño con Enfermedad Hemolítica después de 7 embarazos normales, o sea, sensibilización materna tardía; b) ausencia de aglutininas en el suero materno con las técnicas corrientes y presencia con la prueba de la conglutinación;

c) evolución de la enfermedad sin anemia, sino que por el contrario, con poliglobulia y alta tasa de Hb.

La circunstancia de haberse la madre sensibilizado tardíamente, puede tener varias explicaciones. La más importante, tal vez, es la que se basa en lo que Wiener¹⁴ llama capacidad de sensibilización o factor K. Este factor sería transmitido genéticamente por un par de genes alélicos, K y k. Según las estadísticas sobre frecuencia de la eritroblastosis fetal, se presume que aproximadamente el 97 % de todas las personas carecen del gene K, es decir, pertenecerían al genotipo kk; alrededor del 3 % pertenecerían al genotipo Kk y sólo muy raras personas (alrededor del 0,02 %) serían homocigotas para el gene K (KK). Basándonos en estas razones estadísticas, podríamos suponer que la madre de nuestra enfermita pertenece al genotipo kk o al genotipo Kk. Ahora bien, las diferencias entre estos dos genotipos citados, es sólo de grados, de tal modo que la madre podría sensibilizarse perteneciendo a uno u otro genotipo, pero sólo tardíamente y después de múltiples exposiciones al antígeno, es decir, después de embarazos repetidos.

No podemos en este caso que comentamos, apoyarnos en el principio de competencia antigénica¹⁵, según el cual, si se inyectan en un animal dos antígenos diferentes en forma simultánea, el antígeno más potente tiende a suprimir al menos activo. En efecto, en nuestro caso, tanto la madre como la hija pertenecen al grupo sanguíneo A, de tal modo que no hay posibilidad de isoinmunización por este factor. Por otra parte, la madre no tiene antecedentes de haber sufrido infecciones de cierta categoría, como para suponer que la ausencia de aglutininas Rh en los embarazos previos se debiera a que el factor Rh hubiese sido desplazado o pospuesto por antígenos más potentes.

En última instancia no podemos tampoco invocar la mala nutrición materna durante el último embarazo y explicar así que se haya sensibilizado por este motivo, por cuanto se trata de una persona que al igual que todos sus embarazos anteriores, hizo este último en inmejorables condiciones.

La segunda característica sobresaliente que presenta nuestro caso, es la ausencia en el suero materno de aglutininas Rh evidenciables por medio de las técnicas corrientes. Wiener ha estudiado con detenimiento este punto y ha demostrado la existencia de dos tipos de aglutinación Rh. Uno sería el debido a aglutininas bivalentes, es decir, aquéllas cuyas molé-

culas contienen más de un grupo combinante para el antígeno específico, y el otro, el debido a las aglutininas monovalentes. Este último tipo presenta la característica especial de no dar reacción visible con los glóbulos rojos lavados y suspendidos en suero fisiológico, pero sí en glóbulos rojos suspendidos en su propio suero. Este hecho, verificar la reacción empleando como diluyente el propio suero del enfermo, constituye el test de conglutinación de Wiener y sirve para revelar los anticuerpos uni o monovalentes. La prueba se verifica en dos etapas, ya que es necesario un tercer componente para que la reacción ocurra. En la primera, los aptenos Rh de los glóbulos rojos, se combinan con los anticuerpos no específicos monovalentes del suero, pero sin producir una reacción visible. En la segunda, las células específicamente sensibilizadas, adsorben el tercer componente, que es una sustancia coloidal presente en todos los sueros normales (seguramente idéntica a la llamada proteína X de Pedersen¹⁰), lo que trae como consecuencia una aglutinación de los glóbulos rojos como en cualquiera reacción de aglutinación. Estos anticuerpos univalentes los ha llamado Wiener "glutininas" y los supone semejantes a los anticuerpos bloqueadores, aun cuando no hay certeza de ello.

Los anticuerpos bloqueadores pueden demostrarse por medio del test de bloqueo (bloking test), que consiste en agregar una gota de un potente suero anti Rh (Rho) a una mezcla suero del paciente-glóbulos rojos Rh positivo, en que no se haya observado aglutinación. Se reincuba por 30 a 60 minutos a la temperatura del cuerpo y se lee. Si hay aglutinación quiere decir que los glóbulos rojos Rh positivos han sido aglutinados por el potente suero anti Rho y que el suero del paciente no contiene aglutininas monovalentes Rh. Si no hay aglutinación, o ésta es muy débil, quiere decir que en el suero del paciente hay anticuerpos Rh de un tipo especial que, a pesar de fijarse específicamente en los eritrocitos Rh positivos, no dan aglutinación visible. Estos glóbulos rojos así combinados, quedan convertidos como en glóbulos rojos Rh negativos, ya que no son aglutinados ni aún por potentes sueros anti Rh. Evidentemente, entonces, todas las parcelas del mosaico antigénico, que es el eritrocito, han sido ocupadas y bloqueadas por anticuerpos Rh especiales. A estos anticuerpos especiales los ha llamado Wiener "anticuerpor bloqueadores". (Véase fig. N° 1).

Las técnicas corrientes de aglutinación, es decir, usando glóbulos lavados y suspendidos en suero fisiológico, no evidenciaron aglutininas Rh en el suero de la madre del caso que acabamos de exponer, lo que pudo haber sido tomado como un hecho en contra del diagnóstico de eritroblastosis fetal si el test de conglutinación practicado en la forma detallada más atrás, no las hubiese puesto de manifiesto.

FIGURA N° 1

La importancia de esta última prueba consiste en que con él es posible demostrar la presencia de anticuerpos anti Rh en el suero de casi todas las personas Rh negativo sensibilizadas a dicho factor, de modo que una reacción de conglutinación negativa, prácticamente descarta la sensibilización. Sin embargo, a pesar de esta afirmación de Wiener, se conocen muchos casos de madres que han dado a luz niños con eritroblastosis fetal y cuyos sueros no demostraron aglutininas con las pruebas corrientes y de bloqueo. Estas circunstancias han sido salvadas con la prueba de desarrollo o revelación (developing test¹), que constituye un nuevo aporte a la demostración de la isoaglutinación y que se basa en la acción del suero antiglobulina humana, obtenido por inmunización de conejos. Este suero produce la aglutinación de los glóbulos rojos sensibilizados, que no han aglutinado con las pruebas corrientes. Cuando los eritrocitos Rh positivos son suspendidos en suero que contiene anticuerpos bloqueadores,

adsorben el anticuerpo sin producir aglutinación visible. Si estos eritrocitos se lavan con suero fisiológico y se les extrae las globulinas no específicas adheridas y luego se tratan con suero antiglobulina humana, la aglutinación se hace evidente.

Debido a la analogía con el desarrollo o revelación de una placa fotográfica, los autores de esta prueba han denominado a este suero antiglobulina humana, con el nombre de "suero desarrollador o revelador".

En el relato de una serie de eritroblastosis, después de la adopción de la prueba de desarrollo como parte de los estudios de rutina en los recién nacidos y madres, se encontró que todos los casos mostraron anticuerpos con esta nueva técnica, en circunstancias que la aglutinación corriente y la prueba de bloqueo habían fallado. Posteriormente, usando este test de desarrollo, se encontró una estrecha correlación entre el título de anticuerpos y la gravedad del caso.

El uso intensivo del suero antiglobulina humana, ha demostrado que la aglutinación de los eritrocitos del niño se debe a que estos eritrocitos están prácticamente forrados in vivo por los anticuerpos producidos por la madre.

El test de desarrollo sobre eritrocitos lavados de recién nacido, fué sugerido como prueba de diagnóstico para la eritroblastosis y su empleo ha sido de gran valor en el diagnóstico diferencial con otras enfermedades que simula la eritroblastosis fetal.

Nos quedaría sólo por analizar la curiosa característica hematológica de nuestra enfermita: la evolución con poliglobulia y alta tasa de Hb.

Estábamos en presencia de un enfermo que tenía las características de eritroblastosis fetal, gran esplenomegalia, hepatomegalia, ictericia que se iba acentuando por horas y, sin embargo, el recuento globular dió 6.000.000 de glóbulos rojos y 126 % de Hb, cifras que se mantuvieron durante 12 días. ¿Cómo explicar esta situación paradójica? La poliglobulia y elevada hemoglobina precoz y mantenida, no ha sido satisfactoriamente explicada por los autores que relatan casos semejantes al nuestro. Tal vez podría invocarse la posibilidad de que la anemia hemolítica haya acontecido in útero y que el niño tuviese una exagerada capacidad reaccional de su sistema hematopoyético, de modo que los niveles de glóbulos rojos y hemoglobina sobrepasaran lo normal. La ictericia, que aumentaba progresivamente, acompañada de hepato-esplenomegalia, también creciente, a pesar de la ausencia

de anemia, debe tener probablemente una explicación en las consecuencias del fenómeno anafiláctico, que significa la reacción antígeno-anticuerpo a nivel de los órganos. Es interesante a este respecto, señalar la opinión de Darrow¹, para quien la patogenia de eritroblastosis se explicaría mejor por una isosensibilización pasiva, que acarrearía el daño del hígado y pulmones (shock de órganos). Esta concepción patogénica relegaría a secundaria importancia la destrucción de los glóbulos rojos y según la autora, explicaría más completamente que la iso inmunización, todas las manifestaciones de la enfermedad, excepto la forma caracterizada por anemia arregenerativa. La alteración sería, entonces, debida a los efectos dañinos de orden bio-químicos, resultantes de la reacción antígeno anticuerpo en el niño sensibilizado (liberación de histamina o sustancias histamínicas entre otras, por ejemplo).

Nos hemos referido a esta hipótesis en este momento, porque es justamente en enfermos del tipo del que estamos comentando, donde se hace difícil aceptar que sea la hemólisis el hecho esencial de todo el complejo sintomático que caracteriza a la enfermedad. Leonard⁸, en un estudio de 55 casos de enfermedad hemolítica del recién nacido, ha señalado también sus dudas acerca de la supuesta importancia de la hemólisis en la génesis de la ictericia y en el pronóstico de la enfermedad. Al no observar correlación estrecha entre los valores de hemoglobina con los índices ictericos, piensa que la ictericia debe atribuirse más bien al daño hepático.

Vaccaro¹², entre nosotros, ya había señalado la posibilidad de interpretar muchos de los síntomas y de las lesiones fetales, provocados por la "incompatibilidad sanguínea creada", como causados por una reacción antígeno-anticuerpo, localizada en las células y los tejidos. El nos ha dicho textualmente:

"Nos atrevemos a sugerir la hipótesis que la iso-aglutinina materna se fijaría no sólo en los hematíes fetales, sino igualmente en los centros hematopoyéticos. Esta reacción antígeno-anticuerpo la interpretamos como un proceso anafiláctico local, como un "fenómeno de Arthus", eso sí que "invertido", ya que es el anticuerpo el elemento introducido, que va en busca del antígeno tisular.

"Los tejidos eritropoyéticos así lesionados e impedidos para cumplir su función, explicarían la anemia hemolítica y la tenacidad del síndrome icterico en los recién nacidos. Del grado de las alteraciones provocadas en los órganos eritro-

“genéticos dependería la intensidad del cuadro mórbido. En el caso en que la aglutinina anti-Rh haya originado una lesión profunda e irreversible, la consecuencia sería la muerte del niño, pese a que éste, ya en vida independiente, no haya recibido nuevas dosis de la hemotoxina materna”.

Es importante tener presente, por otra parte, esta modalidad sin anemia de la eritroblastosis, ya que desde el punto de vista diagnóstico, esta forma clínica crea dificultades durante el primer día de vida del enfermo. Así, en nuestro caso, se trataba de un octavo hijo sin anemia en una madre con hijos sanos y que no presentaba aglutininas Rh en su circulación, demostrables por las técnicas corrientes. Todo invitaba a pensar entonces, en cualquiera otra forma de ictericia del recién nacido con hepato y esplenomegalia. En tales circunstancias, el test de conglutinación, como ya se explicó antes, fué el que dió la clave del diagnóstico. Posteriormente hemos tenido oportunidad de ver relatados enfermos semejantes al nuestro y saber que constituyen una de las preocupaciones de investigadores extranjeros. Wiener, en una casuística ilustrativa tendiente a consolidar su hipótesis patogénica, señala, sin precisar el número, enfermos con la característica hematológica anotada y añade que en su experiencia, un niño eritroblastótico con alta concentración de Hb, tiene a menudo un desenlace fatal, aun cuando esta circunstancia haría pensar más bien que el proceso sería benigno. El dice textualmente: “nos sentimos más confortables con los pacientes que desarrollan un grado intenso de anemia, porque ellos mejoran con transfusiones”.

En el mismo sentido se expresa Smith¹², cuando plantea el tratamiento adecuado de “aquellos niños cuya sangre es Rh positiva y cuya madre es Rh negativa y que presenta todas las características de la eritroblastosis fetal, con excepción del recuento de hematíes, que es normal y de la Hb, que es alta”.

Para este último autor, también es este niño profundamente icterico, pero con niveles sanguíneos normales, el que tiene menos posibilidades de vivir.

Diamond², por otra parte, implícitamente reconoce la existencia de este tipo de enfermos y acepta el pronóstico señalado por Wiener y Smith al tratar de explicar las causas de muerte brusca alrededor del quinto día en aquellos pacientes en que no había signos de hemólisis al nacer. En efecto, cree que pueden considerarse dos posibilidades: a) que las proteínas plasmáticas del feto sean diferentes de las del recién na-

cido y que a medida que éstas van adquiriendo las formas más maduras, aumentan las posibilidades para que se produzca la reacción antígeno anticuerpo. El apoyo de esta idea lo constituiría el test de conglutinación, o sea, el agregado de albúmina o suero para evidenciar la aglutinación de las células sensibilizadas; b) que la madre trasmita al niño sustancias protectoras que se destruirían o desaparecerían al quinto día. En nuestro enfermo no pueden invocarse estas razones, porque el niño todavía vive (4 meses de edad) y no ha presentado anemia.

Se piensa que la terapéutica lógica para este tipo de enfermos, es la exanguino-transfusión, pero dada las dificultades que ella encierra en la práctica, la hacen poco viable.

No conocemos en detalles la evolución de enfermos semejantes al nuestro, de modo que nos parece interesante hacer notar que en la actualidad nuestro enfermo ha subido un kilo de peso, mantiene una gran hepato-esplenomegalia de consistencia leñosa y que ha soportado dos cuadros diarreicos que han agravado su estado general de tal manera, que puede catalogársele como un distrófico. La alimentación ha sido cuantitativa y cualitativamente suficiente, pero no ha logrado corregir el trastorno nutritivo. Se ha recurrido a transfusiones de glóbulos rojos de la madre, lavados y a fleboclisis de suero glucosado. Como puede apreciarse en el cuadro Nº 1, no se ha presentado anemia en ningún momento.

En síntesis, se trata de un octavo hijo de madre Rh negativa, sin antecedentes de eritroblastosis fetal, que evoluciona sin anemia. Se trató con exanguino-transfusión. Su estado actual es el de un distrófico grave.

Caso Nº 2.

V. O. — El 9 de diciembre de 1945, uno de nosotros es llamado por un médico para examinar juntos un lactante de sexo femenino, de 1 mes de edad, que presenta intensa palidez, hepato y esplenomegalia.

La historia clínica es la siguiente:

Padre: 28 años, sano, Reacciones de Wasserman y Kahn negativas. Madre: 24 años, sana, también con Wasserman y Kahn negativas. Su primer embarazo, y único hasta esa fecha, transcurrió sin mayores molestias, salvo en los 3 primeros meses, en que hubo de soportar un período de vómitos que, como alcanzaran cierta intensidad, fueron trata-

dos con inyección de sangre del marido, por vía intramuscular, 6 cc., repetidos 3 veces.

El parto fué normal. El período de recién nacido también fué normal, al decir de la madre. Presentó, según su expresión, "ictericia un poco más acentuada que la que ella había visto en otros recién nacidos, pero en ningún momento tuvo caracteres que la alarmaran".

CUADRO N° 2

El examen practicado por nosotros, dió lo siguiente: lactante de peso y tamaño normal para su edad; alimentado con pecho materno. Intensa palidez de la piel y mucosas. Examen segmentario negativo, con excepción del abdomen, en que se palpan, el hígado a 2 centímetros del rebordé costal, y el bazo francamente aumentado de volumen. La cicatriz umbilical estaba normal. Afebril.

El examen hematológico da lo siguiente:

Eritrocitos: 1.100.000; Hb: 25 %; reticulocitos: 7 %; eritroblastos: 340 x m³; leucocitos: 8.500.

Sospechamos una Enfermedad Hemolítica del recién nacido y hacemos el estudio de los grupos sanguíneos con el siguiente resultado:

Padre: O, Rh positivo.

Madre: B, Rh negativo.

Herminia: O, Rh positivo.

De acuerdo con la idea que teníamos en esa época, que las aglutininas Rh abandonaban la circulación al cabo de la

segunda semana, y considerando que el niño tenía ya 1 mes de edad, hacemos el tratamiento con transfusiones Rh positivo, en total 240 cc. No se observaron reacciones post transfusionales. La evolución hematológica fué satisfactoria hasta alcanzar el recuento de glóbulos rojos: 4.720.000 a los 25 días de tratamiento. (Véase cuadro N° 2).

La niña sana sin secuelas y en la actualidad no presenta alteración alguna que pueda relacionarse con su enfermedad de recién nacida.

En aquella oportunidad, diciembre de 1945, advertimos a los padres los peligros de un nuevo embarazo. En agosto de 1946, es decir, 9 meses después, recibimos su visita para comunicarnos que la señora estaba encinta de 5 meses. Hasta esa fecha no se habían presentado molestias.

CUADRO N° 3

Se hizo en aquella oportunidad el estudio de las fórmulas de grupos sanguíneos en la familia de la señora O.; sus resultados se consignan en el cuadro N° 3. Además, se investigó la presencia de aglutininas Rh en la sangre materna, mediante la técnica corriente, sin que se revelara su presencia. Este mismo examen se repite un mes después, 6° de embarazo, y se obtienen iguales resultados. Al 7° mes se practicó la investigación de las aglutininas por medio de la prueba de la conglutinación, y esta vez los resultados fueron positivos, al obtenerse un título de 1 x 512. Al 8° mes, los resultados fueron semejantes.

Este segundo embarazo terminó en un parto eutósico, de término, niño de sexo masculino, de 3.200 grs. de peso.

El examen físico no demostró anormalidad. El primer examen hematológico practicado a la hora y media de haber nacido, nos da: eritrocitos: 5.320,000; Hb: 98 %; reticulocitos: 9 %; eritroblastos: 1,910; índice ictérico: 80 u.

A las 16 horas ya se observa ictericia leve, pero no hay ni bazo grande ni hepatomegalia; el recuento muestra alteraciones. En efecto, tenemos:

Eritrocitos: 4.320,000; Hb: 83 %; reticulocitos: 11 %; eritroblastos: 543; índice ictérico: 80 u.

A las 26 horas la ictericia ha aumentado, pero no aparece todavía hepato-esplenomegalia. El recuento acusa una nueva baja:

V.O.
O Rh (+)

Padre : O Rh (+)
Madre : B Rh (-)

Edad	1/2 d.	16hs	26hs	48hs	64hs	6 ds.	11 ds.	25 ds.
Hb %								
100								
80								
60								
40								
Eritrocitos p. mm ³	2000	400	165	0	0	0	0	0
Reticulocitos - %	9	15	17	8	6	2	0	0
Macrocitosis	++	++	++	++	+++	+	++	+
Policromatofilia	++	++	++	++	++	++	-	-
Leucocitos	19,000	18,300	16,500	11,500	6,300	8,400	6,600	5,400
Desv. Std.	+++	++	+++	++	++	+	++	++
Plaquetas	N	N	N	N	N	N	N	N
Hepatomegalia	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
Esplenomegalia	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(++)	(++)
Ictericia	(-)	(+)	(++)	(++)	(+++)	(+++)	(++)	N
Ind. Ictérico (unidades)	80	80	120	100	150	175	80	N

CUADRO Nº 4

Eritrocitos: 3.600,000; Hb: 75 %; reticulocitos: 12 %; eritroblastos: 165; índice ictérico: 120 u.

En estas circunstancias se practica una transfusión de sangre lavada de la abuela materna.

Con esta medida, el hemograma subió a 4.200,000 glóbulos rojos con 80 % de Hb. La evolución de este segundo niño se siguió hasta los 25 días de edad, época en que debió ausentarse a la ciudad de Antofagasta. Para hacer más clara la exposición, hemos consignado en un cuadro (Nº 4), las cifras de los diferentes hemogramas y los signos

físicos más sobresalientes, marcando con cruces su presencia e intensidad.

Según noticias que tenemos de este chico, actualmente está en perfectas condiciones de salud. Su último hemograma, a los 3 meses de edad, da lo siguiente:

Eritrocitos: 4.000,000; Hb: 75 %; leucocitos: 12,200; eosinófilos: 5; basófilos: 0; mielocitos: 0; juveniles: 0; baciliformes: 5; segmentados: 35; linfocitos: 47; monocitos: 8.

Comentario: Los siguientes hechos de esta observación merecen ser comentados:

1. **Sensibilización de la madre por inyección intramuscular de sangre del marido (hemoterapia):** Corrientemente se invoca a la transfusión como factor de sensibilización al factor Rhesus, pero no se hace especial hincapié en que la simple inyección de sangre por vía intramuscular también puede serlo. Este hecho adquiere especial importancia si consideramos el auge que esta medida alcanzó hace algunos años en nuestra práctica pediátrica (auge que aun no desaparece), sin que se haga discriminación alguna respecto a la incompatibilidad Rh. La falta de precauciones previas trae como consecuencias la pérdida de la única oportunidad que se le presenta a esta clase de uniones de tener un hijo sano, ya que sabemos que casi invariablemente el primer hijo escapa a la enfermedad cuando la madre Rh negativo no ha recibido inyecciones y transfusiones de sangre Rh positivo. Es una suposición unánimemente aceptada que la sensibilización de la madre en el primer embarazo, no alcanza a producir daño fetal, porque la sangre del feto sólo llega a la circulación materna en los momentos de mayores trastornos de la placenta, es decir, en el trabajo de parto, lo que se ve confirmado por el alza de las iso aglutininas maternas inmediatamente después de él. El segundo embarazo de esta madre previamente sensibilizada, acarreará la formación más precoz e intensa de aglutininas, originando así, de aquí en adelante, las mayores posibilidades de enfermedad en el hijo. La hemoterapia y transfusión previas reemplazarían al primer embarazo y por eso que en estos casos, aun el primer hijo, ya nace enfermo, como ha sucedido en nuestra observación y en la citada por Wiener¹⁵.

2. **La modalidad clínica del primer hijo:** Como ya se expuso al detallar la historia, este niño fué recibido por nosotros cuando ya tenía 1 mes, sin que hubiese presentado

ictericia llamativa ni trastorno que indujeran antes de esa edad a consultar médico. Sólo al cabo de este tiempo, la madre nota que su hijo está muy pálido. El médico de la familia aprecia intensa palidez de los tegumentos y mucosas asociadas a una esplenomegalia franca, circunstancia que lo induce a solicitar un estudio hematológico que revela intensa anemia por incompatibilidad Rh, como ya ha sido demostrado.

Este cuadro patológico cedió rápidamente a transfusiones con sangre Rh positiva, practicadas preconcebidamente, ya que se aceptaba que las aglutininas Rh desaparecía de la circulación del niño al cabo de la segunda semana.

Según el estado actual de nuestros conocimientos, cometimos un error al inyectar sangre Rh positiva, ya que ahora se admite que las aglutininas pueden persistir en la sangre del hijo hasta los 2 meses, o más. Sin embargo, a pesar de este error terapéutico, no se observó alteración grave; creemos, no obstante, que el consejo de Wiener¹⁷, es decir, hacer siempre el tratamiento con sangre Rh negativo, o con glóbulos rojos lavados de la madre, debe seguirse estrictamente. En efecto, este autor ha advertido recientemente, con motivo de la publicación de un trabajo⁸, que señalaba la inoportunidad de la transfusión con sangre Rh positiva, que esa posición es absolutamente errónea y para apoyar su afirmación, relata una de las muchas observaciones personales, en las cuales se demuestra en forma categórica el daño de la transfusión con Rh positivo y la mejoría espectacular del enfermo al cambiar la sangre Rh positivo por negativo.

3. **El estudio de las aglutininas en el curso del segundo embarazo:** Dado el hecho de que se trataba de una madre sensibilizada, y con un primer hijo enfermo, el segundo debía, de acuerdo con la teoría clásica, nacer con toda seguridad enfermo; esta suposición se vió corroborada por los hechos. Era entonces particularmente interesante estudiar la curva de aglutininas durante el embarazo. Estas fueron negativas con las técnicas corrientes hasta el 7º mes. De ahí en adelante se hicieron positivas con el test de conglutinación de Wiener. Sabemos que Wiener le da extraordinaria importancia a la presencia de aglutininas monovalentes, las cuales, según supone, por ser estructuras químicas más simples que las aglutininas bivalentes, tendrían la propiedad de atravesar la barrera placentaria más rápida y precozmente en la preñez, dañando al feto en forma temprana y, por lo tanto,

originando los casos más graves de eritroblastosis, e incluso los nacidos muertos.

Nuestra observación se aparta del concepto de Wiener, ya que, como se expuso, a pesar de tener la madre aglutininas monovalentes en alto título, el niño presentó una enfermedad de evolución benigna.

4. Crisis de desglobulización en el segundo hijo:

Como puede apreciarse en el cuadro Nº 4, de 5.320.000 eritrocitos que presentó el niño a la hora y media de nacer, cae a 3.600.000 a las 26 horas. Esta aparente normalidad del niño al nacimiento, seguida de una rápida destrucción sanguínea, apoya la idea de que la llamada proteína X desempeña un papel importante, tanto en las reacciones serológicas *in vitro* como *in vivo*, acarreando la destrucción de los glóbulos rojos del niño. Es probable, según Wiener, "que los profundos cambios fisiológicos que ocurren en el momento del nacimiento se acompañen de la formación de la proteína X", favoreciendo así la estructura de moléculas más grandes, que precipitan la reacción antígeno anticuerpos (hemólisis).

En síntesis, se trata de un matrimonio con incompatibilidad Rh, en que la madre se sensibiliza por inyecciones de sangre de su marido, colocadas por vía intramuscular, durante el primer embarazo. El primer hijo nace aparentemente sano, pero presenta una anemia que al mes de edad es intensa y que cura con transfusiones de sangre Rh positivo. En el segundo embarazo se estudian las aglutininas Rh en la sangre de su marido, colocadas por vía intramuscular, durante el test de conglutinación al 7º mes. El niño nace con eritroblastosis, como se suponía.

Caso Nº 3.

Matrimonio V.: El 18 de setiembre de 1945 se nos requirió de la maternidad de uno de los hospitales de Santiago, para que fuésemos a hacer una transfusión de sangre a "un recién nacido con ictericia grave". Nos encontramos con el siguiente caso clínico, cuya historia, recogida de la madre, la exponemos a continuación:

Padre: carabinero de 29 años de edad, aparentemente sano, con Wasserman y Kahn negativas. Madre: 20 años, con reacciones serológicas también negativas. Entre sus antecedentes patológicos, sólo merece destacarse una fiebre ti-

foídea sufrida 4 años antes y que fué tratada con transfusiones de sangre que le provocaban intensas reacciones post transfusionales. Ha tenido 2 embarazos: el primero transcurrido normalmente y terminó en parto distósico con aplicación de forceps por estrechez pelviana. El niño nace con discreta ictericia, que el médico que lo atiende cataloga como ictericia fisiológica y hace buen pronóstico. Pese a ello, la madre repara que a las 12 horas su hijo se ha puesto intensamente amarillo. No se hace tratamiento y el niño fallece a las 40 horas.

El segundo embarazo, que evoluciona en forma semejante al anterior, termina en cesárea por vicio pelviano.

Durante la operación se practica una transfusión de sangre, cuya cantidad la madre desconoce. Se obtiene niño vivo, de sexo femenino, de 3,200 grs. de peso, aparentemente normal. A las pocas horas se manifiesta una ictericia, que va en aumento hasta tomar un tinte amarillo oro intenso y que constituye el motivo por que se nos ha llamado.

La madre está intensamente pálida y muy decaída; dice que no orina desde hace varias horas.

Antes de proceder a la transfusión, practicamos los exámenes hematológicos de rigor, que nos dan los resultados siguientes:

Padre: 0. Rh positivo.

Madre: A. Rh negativo.

Hija: A. Rh positivo.

El hemograma del lactante es el siguiente:

Eritrocitos: 2.560,000; Hb: 50 %; eritroblastos: 10,100; leucocitos: 27,300.

El niño se presenta decaído, muy icterico, con hepato y esplenomegalia de regular intensidad, llora con fuerzas. Hacemos una transfusión con Rh negativo de 60 cc. ese mismo día, otra a las 48 horas y una tercera al 8º día. En total, se emplearon 160 cc. Durante este lapso ha disminuído su ictericia y la hepato y esplenomegalia, pero no han desaparecido del todo. El recuento se ha elevado a 4.010,000 con 65 % de Hb. Se alimenta con régimen artificial (Cuadro Nº 5).

Por su lado, la madre, a quien hemos hecho el diagnóstico de anemia hemolítica post transfusional por incompatibilidad Rh, hace una evolución grave: la anuria se prolonga 3 días y la uremia sube a 2,41 grs.; la anemia es de 2.500,000 con 41 % de Hb. Se la trata con hipodermo y fleboclisis y

calor en la región lumbar. Por fin se obtiene la diuresis y la enferma entra en una lenta mejoría. No se emplearon transfusiones para combatir la anemia.

Al niño lo hemos seguido controlando hasta la fecha actual. Al año soportó en buena forma una bronconeumonía de cierta consideración. Desde el año 4 meses trata de ponerse de pie y es en esa oportunidad cuando se nota discreta hipotonía muscular. La madre no le da mayor importancia y cuando nos la trae para un nuevo control, la chica presenta, además, movimientos desordenados de los miembros y carácter irritable.

CUADRO N° 5

Comentario: Cabe destacar, en esta observación, el peligro de la transfusión sanguínea hecha sin discriminación alguna respecto al factor Rh. En efecto, se sabe que las reacciones post-trasfusionales intra grupo se deben, en su mayor parte, a incompatibilidad Rh, aunque también pueden ser debidas, pero en muy contadas oportunidades, a otros factores como el M. N y P.

En nuestro caso, la madre es Rh negativo y recibió durante la tifoidea varias transfusiones, que la sensibilizaron al factor Rh y que dieron como resultado que ya su primer hijo naciera con ictericia y falleciera a las 40 horas.

Que esta madre estaba sensibilizada al factor Rh, lo prueban dos hechos precisos: a) el nacimiento de un primer

hijo con eritroblastosis, y b) la severa crisis hemolítica post-transfusional, después de la cesárea a que fué sometida al fin de su segundo embarazo. En efecto, después de una transfusión practicada durante el acto operatorio, sin elección apropiada del dador, presenta anemia brusca, anuria y uremia, que ponen en peligro su vida.

Teóricamente no debe practicarse una transfusión de sangre sin haber previamente clasificado el factor Rh; pero esta medida es absolutamente indispensable cuando se trata de una mujer en el período de reproducción, aunque para ser exactos debiéramos decir que ninguna mujer, sea cual fuere su edad, debe recibir sangre incompatible desde el punto de vista Rh, en transfusión o hemoterapia.

En el segundo hijo, cuya historia damos en detalle, resalta la aparente benignidad de su cuadro patológico al nacer, en contraste con la gravedad de su enfermedad neurológica, evidenciada después del año de edad.

Diamond² sostiene que en las madres sensibilizadas por transfusión, las preñeces siguientes traen las formas más graves de enfermedad hemolítica. Este autor no puntualiza si la gravedad se refiere al período agudo de recién nacido o al tardío de las secuelas.

En síntesis, se trata de una madre sensibilizada al factor Rh por transfusiones de sangre practicadas en el curso de una tifoidea, que pierde su primer hijo por eritroblastosis fetal; que da a luz un segundo, también enfermo. Este segundo hijo hace una evolución inmediata de aparente benignidad, pero presenta secuelas neurológicas evidentes después del año. La madre hace una anemia hemolítica post-transfusional en el puerperio de su segundo embarazo, de carácter grave, por elección defectuosa del dador.

Caso N° 4.

R. K.: Padre: 30 años, aparentemente sano, Wasserman y Kahn negativos. Madre: 33 años, aparentemente sana, reacciones serológicas negativas. Ha tenido 3 embarazos; los 2 primeros terminan por abortos, provocado el primero a los 4 meses y espontáneo el segundo, al mes de edad. El tercer embarazo llega a término con parto normal, niño de sexo masculino, con 3,500 grs. de peso. Se alimenta con pecho materno.

A los 6 días, la madre nota que el niño está pálido y que esta palidez va aumentando progresivamente, hasta que

a los 10 días se ve obligada a consultar médico, quien diagnóstica estado gripal y prescribe 2 hemoterapias, de 6 cc. de sangre del padre. Como persistiera y aun aumentara la palidez, es visto por uno de nosotros cuando el niño tenía 16 días de edad.

En el examen encontramos un niño muy decaído, intensamente pálido, sin ictericia, que vomitaba la leche; la temperatura oscilaba entre 37,3 y 37,5. El examen físico sólo reveló una discreta hepato y esplenomegalia. Practicamos de urgencia un examen hematológico, cuyo resultado es el siguiente:

Eritrocitos: 1.900,000; Hb: 40 %; reticulocitos: 14 %; eritroblastos: 196; leucocitos: 19,600.

El estudio de los grupos sanguíneos clásicos y del factor Rh de los padres y del niño da:

Padre: AB, Rh positivo.

Madre: O, Rh positivo.

Hijo: A, Rh positivo.

En vista de estos resultados se procede a la titulación de las aglutininas alfa y beta en la madre, pensando que la incompatibilidad sanguínea materno-fetal de los grupos clásicos, fuera la causa de este cuadro. Nuestras sospechas fueron confirmadas con el resultado obtenido de este examen:

Titulación de aglutininas: Hemoaglutinina alfa, técnica standard, 1 x 3,200; técnica de la conglutinación: 1 x 25,600.

Con el resultado del hemograma y del factor Rh, practicamos una transfusión de sangre de grupo O de 60 cc. y una de la misma cantidad y del mismo dador al día subsiguiente. Controlado nuevamente por un hemograma (un día después de la segunda transfusión), nos dió el siguiente resultado:

Eritrocitos: 3.000,000; Hb: 75 %; volumen globular total: 28 %; reticulocitos: 2 %; no hay eritroblastos.

Con este nuevo resultado y considerando que su anemia no se había reparado totalmente, decidimos practicar una nueva transfusión de 60 cc., y 2 días después un recuento de glóbulos rojos, que nos dió 4.000,000.

Desde la primera transfusión se ve una evidente reacción del enfermito. Se observa más animado, succiona bien, la palidez disminuye y sube de peso. La hepato y esplenomegalia se fueron reduciendo, hasta desaparecer totalmente a los 26 días de edad. En ningún momento hubo ictericia.

Las transfusiones se suspenden definitivamente y se ha podido comprobar que la evolución posterior ha continuado en forma satisfactoria hasta la fecha actual (Cuadro N° 6).

Comentario: Se trata de un caso de anemia hemolítica, producida por incompatibilidad materno-fetal de los grupos sanguíneos clásicos, ya que el niño es grupo A y la madre grupo O con alto título de aglutininas alfa en su circulación.

Estos títulos, como se expuso al detallar su historia, alcanzaron a 1 x 3,200, según la técnica standard y 1 x 25,600, según la conglutinación.

<i>R.K.</i>			<i>Padre : AB Rh (+)</i>		
<i>ARh (+)</i>			<i>Madre : O Rh (+)</i>		
<i>Edad</i>			<i>17 ds.</i>	<i>21 ds.</i>	<i>24 ds.</i>
	<i>Hb %</i>	<i>G.R. mil.</i>			
	80	4.0	T.	T.	T.
	60	3.0			
	40	2.0			
	20	1.0			
<i>Eritroblastos p. mm³</i>			196	30	0
<i>Reticulocitos - %</i>			14	2	0
<i>Leucocitos</i>			19 600	9000	
<i>Desv. Izq.</i>			++	++	
<i>Plaquetas</i>			N	N	
<i>Palidez</i>			+++	+++	
<i>Hepatomegalia</i>			+	+	+
<i>Esplenomegalia</i>			+	+	+

CUADRO N° 6

Se ha discutido acerca de si esta clase de incompatibilidad sanguínea sea capaz de producir eritroblastosis fetal. Diamond² ha estudiado 20 historias clínicas, en que la madre exhibía títulos de aglutininas por sobre mil y en ninguna de ellas encontró niños con enfermedad hemolítica. El hecho que la eritroblastosis se presente raramente, en circunstancias que este tipo de incompatibilidad es frecuente (todo lo contrario de lo que sucede con la incompatibilidad Rh), ha llamado poderosamente la atención. Levine⁹ ha tratado de explicar este hecho diciendo que los aglutinógenos A y B están presentes en los te-

jidos y flúidos de todo el organismo y, por lo tanto, las aglutininas alfa y beta serían adsorbidas a este nivel, quedando así liberados en forma indirecta los eritrocitos. En el caso de incompatibilidad Rh, las cosas sucederían en forma totalmente diferentes, ya que el antígeno Rh se encontraría sólo en los glóbulos rojos, de tal modo que las aglutininas Rh serían adsorbidas o fijadas sólo por ellos y la hemolisis sería la consecuencia inmediata. En los pocos casos de eritroblastosis fetalís por incompatibilidad de grupos clásicos, se trata probablemente de un niño no secretor, es decir, que su antígeno A o B se encuentra sólo en los eritrocitos, de ahí que las aglutininas alfa o beta sean fijadas por ellos solamente y se origina así la hemolisis. Esta hipótesis tan atractiva, está basada en dos premisas incompletamente probadas, como ha sido señalada por Boorman y Dodd¹, quienes lograron encontrar sustancias A y B en extractos alcohólicos de tejidos, en un 20 % de personas que no las poseían en la saliva, semen u otros líquidos orgánicos. Estos mismos autores demostraron también que la sustancia Rh está presente en los tejidos. A pesar de la rareza de este tipo etiológico de eritroblastosis fetalís y de lo señalado por Diamond, nosotros pensamos que nuestro enfermo puede ser catalogado, como eritroblastosis fetalís, por incompatibilidad de los grupos clásicos, por las razones que exponemos a continuación: a) presencia de aglutinógeno A en los glóbulos rojos del niño; b) muy elevado título de aglutininas alfa en el suero materno, y c) anemia de tipo hemolítico en el niño, en ausencia de otros factores causales.

La curiosa situación de que las aglutininas Rh tengan efectos tan dañinos sobre los glóbulos rojos y no así las aglutininas alfa y beta, ha sido explicado en parte por Wiener cuando dice que estas últimas son polivalentes, es decir, de estructura molecular más grande que le impide un pasaje trasplacentario precoz; además, cuando el título está específicamente aumentado, los anticuerpos alfa y beta son, con mayor frecuencia, aglutininas que glutininas, de modo que teóricamente, el número de eritroblastosis por incompatibilidad ABO sería menor que el número de eritroblastosis por incompatibilidad Rh, porque esta última produce casi siempre glutininas que, como sabemos, atraviesan con facilidad y más precozmente la placenta, por su pequeño tamaño molecular y produce, por lo tanto, un daño mayor.

Para aquellos casos en que predominan las glutininas sobre las aglutininas y como se pudiera suponer, se originara un

cuadro más grave, Wiener tiene la siguiente explicación; la presencia en forma de alcohol soluble de las sustancias A y B en la mayoría de los tejidos, además de los glóbulos rojos, en los secretores y en los no secretores, hace pensar que los glóbulos rojos fetales estarían mejor protegidos contra las glutininas maternas en los casos de incompatibilidad ABO que en los casos de incompatibilidad Rh. Basándose en estas razones, dice Wiener, no sería sorprendente que en los casos de eritroblastosis fetal, por incompatibilidad de los grupos clásicos, los síntomas sean generalmente más benignos, o que las formas sub clínicas sean más frecuentes, lo que traería la mejoría como regla, mejoría que se obtiene en forma espontánea o con 1 ó 2 transfusiones.

Lo dicho hasta aquí se ajusta perfectamente bien a nuestro enfermo, que presenta una anemia intensa, que no se acompaña de ictericia ni de síntomas tóxicos importantes.

El hecho que presente un alto título de glutininas (1 x 25,600) está en contraposición con lo señalado por Wiener. Revisando la literatura extranjera, hemos encontrado un caso semejante al nuestro, en que las técnicas de laboratorio revelaron mayores cifras para el test de conglutinación que para el standard.

* * *

En una casuística poco numerosa como la nuestra, no es posible discutir el valor de una hipótesis tan interesante y bien fundamentada como la de Wiener. Hemos tratado de explicar los diferentes problemas que presentaron nuestros enfermos, apoyándonos especialmente en los conceptos expuestos últimamente por este autor. Nos queda la impresión que, en general, esta interesante hipótesis permite comprender y solucionar muchas de las lagunas que dejaba la primitiva de Levine. En nuestro ánimo sólo existe la intención de hacer especial hincapié en algunos puntos que aparecen en discrepancia con la hipótesis de Wiener y que adquieren, a nuestro juicio, cierto valor, por cuanto son relativamente numerosos en una casuística reducida.

Por ejemplo: Wiener sostiene, entre otras cosas, que las manifestaciones clínicas de la Enfermedad Hemolítica del recién nacido, están relacionadas con la cantidad y calidad de los anticuerpos en el suero materno y que cuando pasa gran cantidad de anticuerpos durante la preñez, lo probable es que haya un nacido muerto. Nuestro enfermo N° 2, cuya

madre había sido sensibilizada por hemoterapia y que había dado a luz su primer hijo enfermo, tiene un segundo hijo cuyas características clínicas, como lo dejamos consignado, permiten concluir que fué un caso benigno. Pues bien, esta madre tuvo un alto título de glutininas en el 7º mes (primera determinación con el test de conglutinación) y aglutininas negativas. Por este elevadísimo título de glutininas creemos estar autorizados para pensar que éstas estaban ya elevadas desde tiempo atrás. Según Wiener, el niño debiera haber nacido muerto o haber sufrido una grave anemia hemolítica. Por otra parte, nuestro caso N° 1 presenta el problema inverso: es una madre con escaso título de glutininas, probablemente entonces con escasas posibilidades de pasaje trasplacentario; o sea, según Wiener, este niño debió haber presentado un cuadro benigno. "Cuando el suero materno", dice textualmente, "contiene glutininas en título débil y aparecen tarde en la preñez, el niño será generalmente pálido, debido al desarrollo de una anemia hemolítica, la que, como regla, responde fácilmente a la transfusión". Pues bien, este enfermito, en el curso de su larga evolución, no presentó en ningún momento anemia, sino que poliglobulia y Hb elevada.

Otro punto por discutir es el siguiente: Wiener afirma que las aglutininas alfa y beta son bivalentes, es decir, de moléculas grandes, lo que ocasiona un pasaje placentario tardío y, por lo tanto, una gran proporción de casos subclínicos y de evolución benigna. Nuestro caso N° 4 dió una conglutinación de $1 \times 25,600$ y un caso comunicado por Gruber y col.⁶, $1 \times 12,600$. Es decir, en ambos se demostró gran cantidad de anticuerpos de moléculas de pequeño tamaño, de pasaje placentario precoz, por lo tanto, en abierta contraposición, entonces, con lo sustentado por Wiener.

La literatura relata muy pocas observaciones de eritroblastosis fetalis por incompatibilidad de los grupos clásicos y sólo una publicación señala haberse practicado el test de conglutinación, de modo que no conocemos datos concretos acerca de si la hipótesis de Wiener, con respecto a los aglutinógenos A y B sean polivalentes, tenga el suficiente apoyo experimental y clínico; pero nos parece sugestivo, lo repetimos, que los 2 casos en que conocemos los títulos de conglutinación, sean éstos tan elevados.

Otra circunstancia importante, señalada por Diamond, es la mayor gravedad que le atribuye a los hijos de madre sensibilizada por transfusión. Nosotros hemos relatado el

caso de una madre sensibilizada por transfusión en el curso de una fiebre tifoidea, que tiene un primer hijo con eritroblastosis fetal y un segundo que hace una enfermedad benigna. Es éste un hecho que no concuerda con la afirmación de Diamond, menos cuando este autor agrega que la gravedad aumenta con los embarazos sucesivos.

En último término vale la pena detenerse por un momento a reflexionar sobre la moderna designación que se le ha dado a los cuadros de eritroblastosis fetal. En efecto, con posterioridad al descubrimiento del factor Rh y a la explicación del mecanismo por el conflicto antígeno-anticuerpo con su resultante la hemolisis, unánimemente se ha aceptado el término de enfermedad hemolítica del recién nacido para estos cuadros que discutimos. Se subentiende en esta designación entonces, que los autores le atribuyen el papel principal al fenómeno hemolítico.

Nosotros creemos que la reacción antígeno-anticuerpo desencadenada por el factor Rh sigue siendo difícil de rebatir. Pero creemos que es discutible que la hemolisis constituya el hecho primordial al cual pueda dársele la mayor importancia en la génesis de toda la sintomatología.

Ya mencionamos el trabajo de Leonard, quien, analizando 55 observaciones de eritroblastosis fetal, principalmente desde el punto de vista clínico y hematológico, demuestra que en 23 casos, no se observa correlación entre los valores de hemoglobina y los índices ictericos, circunstancia que le restaría valor a la hemolisis como causa principal de la ictericia. Si consideramos, por otra parte, que la ictericia puede presentarse antes que se desarrolle la anemia, o como sucedió en uno de nuestros enfermos (caso N° 1), que no se compruebe anemia en ningún momento, bien podría aceptarse que en estos enfermos hay daño hepático. Este hígado insuficiente, dice Leonard, sería incapaz de excretar el exceso de pigmento biliar aun en presencia del más mínimo grado de hemolisis; la anoxia secundaria a la anemia agravaría la insuficiencia hepática y la obstrucción de los cániculos biliares por la bilis espesada podría conducir a un tipo de ictericia obstructiva. Como el grado de insuficiencia hepática es variable, los casos de la forma clínica llamada anemia congénita, su ictericia, podrían corresponder a circunstancias en las cuales la función hepática es lo suficientemente buena como para excretar el pigmento biliar liberado por la hemolisis.

Por estas razones, creemos que es necesario estudiar en los futuros enfermos, desde un primer momento, todos los elementos que permitan precisar hasta qué punto la hemolisis es importante y qué papel desempeña la insuficiencia hepática.

Resumen.

Se comunican las historias clínicas de cuatro familias con hijos con eritroblastosis fetal, y se destaca en la primera, la sensibilización tardía de la madre, el valor de la prueba de coagulación, la evolución del niño enfermo con poliglobulia y hemoglobina alta y la posible importancia del daño hepático en la patogenia de la eritroblastosis fetal.

En la segunda familia se hace resaltar la sensibilización materna por inyección intramuscular de sangre del marido y el peligro de esta terapéutica hecha sin discernimiento; la conveniencia de tratar los niños enfermos de eritroblastosis fetal con transfusiones de sangre Rh negativo; la ventaja de hacer dosificaciones seriadas de aglutininas anti-Rh durante el embarazo de las madres sensibilizadas, como un factor más de presunción diagnóstica, y la crisis de desglobulización sufrida por el niño y explicable por la proteína X.

En la tercera familia se destaca la importancia del factor Rh en la génesis de las reacciones post-transfusionales intra-grupos y la necesidad ineludible de hacer su clasificación antes de toda transfusión, especialmente cuando el receptor es mujer.

En la cuarta familia se hace notar la incompatibilidad sanguínea materno-fetal de los grupos clásicos como causa de la enfermedad hemolítica del recién nacido, la rareza de los casos provocados por este mecanismo y el elevado título de aglutinación y coagulación de anticuerpos alfa que exhibió la madre en este caso particular.

Summary.

Four families with erythroblastosis fetalis are reported. In the first family, the authors analyse late sensibilization of the mother, the conglutination test, clinical course of the infant with poliglobulia and high hemoglobin, and the possibilities of hepatic damage in the pathogenia of the eritroblastosis fetalis.

In the second family, the authors mention the maternal sensibilization by intramuscular blood injection with the husband's blood and the danger with this method of treatment in similar cases. The use of Rh negative blood in the treatment of eritroblastosis fetalis; the study of the aglutinin anti-Rh during pregnancy as a diagnostic aid, and the deglobulation crisis in the newborn explained by protein X, are discussed.

In the third family the importance of the Rh factor in the intra-group post transfusional reaction is studied.

The fourth family presents maternal and fetal blood incompatibility with the classic's blood groups. The hemolytic disease of the newborn with high agglutinin titer and the conglutination of alfa antibodies that this mother exhibits, are discussed.

Agradecemos al profesor Vaccaro su inestimable ayuda en el estudio del factor Rh en estas observaciones.

Bibliografía.

- 1.—BOORMAN, K. E. and DODD, B. E. — The group-specific substances A-B-M-N, and Rh. Their Occurrence in Tissues and Body Fluids. *J. of Path. and Bact.* 55: 329, 1943.
- 2.—DIAMOND, L. K. and ABELSON, N. M. — Erythroblastosis Fetalis: Accurate diagnosis by new tests. *Am. J. Dis. Child.* 72: 486, 1946.
- 3.—DANIS, P. G.; ETO, J. K. and SENNOTT, J. S. — The use of Rh positive red cells blood in the treatment of the erythroblastosis fetalis. *J. of Pediat.* 28: 458, 1946.
- 4.—DARROW, R. R. — Letter to the Editor. *J. A. M. A.* 127. 1146, 1945.
- 5.—ETCHEVERRY, M. A. — El factor Rhesus. Su genética e importancia clínica. *El Día Médico.* 17. 1237, 1945.
- 6.—GRUBER, S.; LITVAK, A. and JACOBI, M. — A case of erythroblastosis fetalis caused by immunization with the agglutininogen B. *J. of Pediat.* 29: 518, 1946.

- 7.—HABERMAN, SOL and HILL, J. M. — Recent advances in Rh testing. *Inter. Med. Digest* 49: 260, 1946.
- 8.—LEONARD, M. F. — Hemolytic disease of the newborn (erythroblastosis fetalis). Clinical analysis of fifty cases with special reference to pathogenesis, prognosis and treatment. *J. of Pediat.* 27: 249, 1945.
- 9.—LEVINE, F.; KATZIN, E. M. and BURNHAM, L. — Isoimmunization in Pregnancy. Its possible bearing on the etiology of Erythroblastosis Foetalis. *J. A. M. A.* 116: 825, 1941.
- 10.—PEDERSEN, K. O. — Citado por Wiener (14).
- 11.—POTTER, E. L. — The present Status of Rh. factor. *Am. J. Dis. Child.* 68: 32, 1944.
- 12.—SMITH, C. H. — Erythroblastosis Fetalis: Accurate diagnosis by new tests (Discussion). *Am. J. Dis. Child.* 72: 486, 1946.
- 13.—VACCARO, H. — Comunicación personal.
- 14.—WIENER, A. S. — Pathogenesis of Congenital hemolytic disease (Erythroblastosis fetalis). *Am. J. Dis. Child.* 71: 14, 1946.
- 15.—WIENER, A. S. and SONN, E. B. — Pathogenesis of Congenital hemolytic disease (Erythroblastosis Fetalis). II. Illustrative case histories of Rh sensitization. *Am. J. Dis. Child.* 71: 25, 1946.
- 16.—WIENER, A. S. — Competition of Antigens in Isoimmunization by pregnancy. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 58: 33, 1945.
- 17.—WIENER, A. S. and HYMAN, M. A. — Mistreatment of Congenital hemolytic disease (Erythroblastosis Fetalis) by transfusion of Rh positive blood and maternal serum. *J. of Pediat.* 29: 498, 1946. /