"Hospital de Carabineros".
Servicio de Pediatría.

Maternidad "A. C. Sanhueza".
Santiago.

CONSIDERACIONES SOBRE ALGUNOS CASOS DE ERYTHROBLASTOSIS

Por los Dres. PEDRO OYARCE R. y WERNER BUSTAMANTE E.

Pocos capítulos de la patología infantil han despertado tanto interés en estos últimos años como el de las enfermedades hemolíticas del recién nacido. Los actuales conceptos etiopatogénicos basados en la inmunización materno-fetal han abierto nuevos horizontes terapéuticos que han permitido mejorar en gran parte el sombrío pronóstico de la eritroblastosis fetal.

Se sabe que la mayoría de las eritroblastosis fetales obedecen a una incompatibilidad materno-fetal originada durante la gestación, incompatibilidad que puede también producirse mediante transfusiones o hemoterapias repetidas con sangre Rh positiva en receptores Rh negativos. Igualmente los cuadros clínicos de eritroblastosis ocasionados por incompatibilidad de grupos sanguíneos clásicos, aunque raros y discutidos por algunos, se observan y se describen en la literatura. Sin embargo, creemos de interés insistir en el hecho que la eritroblastosis no es más que un síndrome y que en el recién nacido pueden presentarse también, aunque con muy poca frecuencia, cuadros hemolíticos eritroblásticos que obedecen, ya sea a una noxa infecciosa (lúes, sepsis), o bien, a trastornos diabéticos maternos, que en sus manifestaciones clínicas y anatómopatológicas son similares a aquéllos de la eritroblastosis fetal, sin que en estos casos participe de la incompatibilidad sanguínea.

Son estos hechos los que nos han servido de base para presentar y comentar algunas observaciones recogidas en la Maternidad A. C. Sanhueza y en el Servicio de Pediatría del Hospital de Carabineros.

Queremos sí, antes de entrar a describir nuestras observaciones, efectuar una breve revisión del cuadro de la eritroblastosis fetal, en lo que se refiere a su clínica, anatomía patológica, etiopatogenia y tratamiento.

Clínica. — Se distinguen en esta afección tres formas clínicas: 1º) La anemia hemolítica congénita; 2º) La ictericia grave del recién nacido, y 3º) La hidropesía fetal o edema feto-placentario. Estas tres formas tienen por carácter común, además de la anemia, la ictericia y el edema, presentar hepato y esplenomegalia, aumento de la bilirrubinemia, hiperplasia del tejido hematopoyético de la médula ósea y de los centros extra medulares de eritropoyesis, que se traduce por la existencia en la sangre circulante de formas inmaduras, en especial eritroblastos. La presencia de un líquido amniótico intensamente amarillo, con un vernix caseoso teñido también de amarillo, es un signo común a las tres formas.

Para ser breve sólo haremos una rápida exposición de cada variedad.

Anemia hemolítica congénita: Su presencia es difícil precisar, los casos leves pueden pasar desapercibidos o se consideran como ictericia fisiológica; el signo más llamativo es la palidez de la piel y mucosas, casi siempre oculta por la ictericia y al desaparecer ésta se hace evidente la anemia, a veces ésta es intensa y dada su importancia vale la pena describir sus caracteres. Los glóbulos rojos pueden estar considerablemente disminuidos, disminución que se hace en forma progresiva; es posible observar disminuciones de un millón de glóbulos rojos de un día a otro y no es muy raro tener anemias de hasta ochocientos mil glóbulos rojos; la anemia es generalmente de aspecto macrocítico e hiperocrómico, siendo frecuente la presencia de glóbulos rojos inmaduros (eritroblastemia). La sangre normal del recién nacido contiene de 0.5 a 3 eritroblastos por 100 glóbulos rojos corrientes, lo que equivale a decir a 1,000 ó 2,000 con un límite máximo fisiológico de 5,000 eritroblastos por mm. cúbico; no obstante, en los casos graves de anemia hemolítica la cantidad de eritroblastos puede alcanzar a cifras cercanas a los 50.000 por mm. cúbico.

La disminución de la hemoglobina puede alcanzar a cifras de 20 y menores de 20 %.

Los glóbulos blancos también están aumentados, pudiendo llegar a cifras cercanas a los 60,000 por mm. cúbico; hay a veces presencia de mielocitos y mieloblastos. Las plaquetas están ligeramente disminuídas. La resistencia globular es normal.

En cuanto a la orina, ésta se encuentra intensamente teñida por la presencia de pigmentos biliares (urobilina), faltando generalmente las sales biliares. Las deposiciones están generalmente coloreadas.

Por supuesto que puede existir toda una gama en cuanto a estas manifestaciones, desde una pequeña desviación de lo normal hasta una de gran intensidad.

El pronóstico, en general, es benigno, pero el curso de la enfermedad puede ser largo y, en ocasiones, más o menos a la sexta semana, se vuelve a la cifra normal de eritrocitos.

Ictericia grave del recién nacido: Como su nombre lo indica, la ictericia es el síntoma predominante; aparece desde el momento del parto o dentro de las primeras 48 horas; reúne casi todos los síntomas de la anemia hemolítica en lo que se refiere a la sangre, llamando sí la atención la intensa hepato-esplenomegália; pronto aparecen vómitos, disnea, cianosis y hemorragias cutáneas; son frecuentes los síntomas cerebrales, tales como convulsiones, movimientos coreo-atetóticos, espasticidad extra piramidal, embotamiento del sensorio y coma, cuadro éste que constituye una complicación, al parecer, ocasionada por la impregnación de los centros hipotalámicos (tálamo óptico, núcleo lenticular, cuerpo estriado) ya previamente lesionados, con pigmentos biliares y que se conoce con el nombre de ictericia nuclear (*Kernicterus*). Estas manifestaciones cerebrales en los niños que sobreviven, dejan secuelas tales como la debilidad mental, sordera, atetosis, etc.

Hidropesía fetal: Esta forma es incompatible con la vida, los niños nacen muertos o fallecen poco después de nacer, su piel edematosa y con múltiples hemorragias, a veces ictericias, facies edematosa, cuello corto y abdomen intensamente distendido. La placenta está igualmente edematosa, pudiendo alcanzar tres veces su tamaño normal.

Pronóstico. — Según Lendhorff, la anemia hemolítica congénita tiene un 12 % de mortalidad; la ictericia

grave un 80 % y el hidrops fetalís un 100 % de mortalidad.

Los métodos terapéuticos modernos han hecho bajar la mortalidad de la ictericia grave y es de esperar que con el mayor perfeccionamiento de ellos este porcentaje se haga cada vez más reducido.

En lo que se refiere a frecuencia hay cierta discrepancia entre los autores; así, para Javert, es de 1 por 438 nacimientos, mientras que para Wolf es de 1 por 568. La mayor incidencia de la eritroblastosis se observa en las múltiparas, alcanzando a un 85 % del total de los casos, según Javert.

Anatomía patológica. — Los síntomas de esta grave afección son la traducción de las intensas alteraciones encontradas en el organismo, en especial en la médula ósea y en el sistema hematopoyético extra-medular. La médula ósea es hiperplásica y se encuentra repleta de elementos eritroblásticos, mieloblásticos y mielocíticos. El hígado y bazo están hipertrofiados y en el primero se encuentra impregnación biliar, focos de degeneración grasosa, necrosis y hemosiderosis. La impregnación biliar se aprecia en todos los tejidos, incluso en el sistema nervioso central a nivel de los centros hipotalámicos (ictericia nuclear de Schmorl). Hay focos hematopoyéticos embrionarios en el hígado, bazo, ganglios, incluso en el riñón. El edema puede estar generalizado y existir transudados en las cavidades. La placenta puede presentarse considerablemente aumentada de volumen.

Etiopatogenia. — Ya en 1939 Levine y Stetson sospechaban que el feto in útero era la fuente de un antígeno que, alcanzando al organismo materno, produciría un anti-cuerpo capaz de crear incompatibilidad sanguínea. Se establecen así dos conceptos que, aunque con fundamentos teóricos, van a tener una importancia capital al correr del tiempo; dichos conceptos son: 1º) la producción de la iso-inmunización de una mujer embarazada por un antígeno fetal, y 2º) la patogénesis de varias enfermedades maternas y del recién nacido, resultantes de dicha iso-inmunización (producción de anti-cuerpos por antígenos provenientes de individuos de la misma especie).

En el año 1940, Landsteiner y Wiener descubren un nuevo aglutinógeno en los glóbulos rojos humanos, al que denominaron factor o antígeno "Rh", por hallarse normal-

mente en los hematíes del macacus rhesus. Este factor Rh se encuentra aproximadamente en el 85 % de los individuos de la especie humana, designados Rh positivos. El 15 % restante serían Rh negativos.

Posteriormente se demostró (Wiener y Peters) que este antígeno Rh por iso-inmunización crea incompatibilidad sanguínea, independiente de la incompatibilidad producida por los grupos sanguíneos clásicos: AB-A-B y O. De aquí que Vaccaro proponga el nombre de incompatibilidad creada a la producida por iso-inmunización, para diferenciarla de la que normalmente existe en los individuos con los grupos sanguíneos (incompatibilidad normal).

Landsteiner demostró que este factor Rh se trasmite de acuerdo con las leyes mendelianas, mediante un par de genes Rh y rh, siendo determinada su frecuencia en el hijo por el gen dominante Rh.

El factor Rh es un antígeno complejo; este hecho se dedujo estudiando diversos sueros humanos y comprobándose que algunos glóbulos rojos Rh positivos, eran aglutinados por un suero anti-Rh y no por otros. Con el hallazgo de cuatro sueros diferentes, Wiener pudo establecer la existencia de seis genes alélicos bien definidos: Rh' — Rh'' — RHo — RHo' — Rho'' y Hr y que forman 8 fenotipos standard de factor Rh.

Más tarde, Levine, Katzin y Burnham relacionaron la existencia de las aglutininas anti-Rh como los anti-cuerpos responsables de las manifestaciones de la enfermedad hemolítica.

Para que se produzca la iso-inmunización, es necesario que concurren las siguientes circunstancias: 1º) Presencia en el feto de un antígeno heredado del padre y del cual carece la madre; 2º) Permeabilidad placentaria para el antígeno fetal; 3º) Poder antigénico del factor extraño, y 4º) Capacidad formadora de anti-cuerpos del organismo materno.

La fórmula que expresa la distribución de los antígenos es la siguiente: padre positivo, madre negativa, niño positivo; en lo que se refiere al antígeno puede ser cualquiera de ellos, habiendo hasta el momento adquirido mayor importancia el factor Rh; pueden intervenir todas las variedades de este factor ya enumeradas, los nuevos factores descubiertos (Hr) y los antígenos A y B de Landsteiner, como ocurre en uno de los casos que luego presentaremos.

En su esencia el fenómeno es el siguiente: una vez producida la iso-inmunización de la madre, los anticuerpos pasan a través de la placenta al organismo fetal, en donde se produce la reacción antígeno-anticuerpo. Como es sabido, el factor Rh no sólo se encuentra en el glóbulo rojo, la reacción antígeno anti-cuerpo se producirá en todos los tejidos en que se encuentre este factor, provocando la sensibilización de éstos. El primer elemento afectado por esta reacción es el glóbulo rojo, el cual es prematuramente destruido por el sistema retículo endotelial; esta misma reacción, al desencadenarse en los órganos en que existe el antígeno (hígado, placenta), provoca la sensibilización de ellos, lo que se traduce en una alteración funcional, que puede llegar a la lesión anatómica de dichos órganos.

La destrucción de los glóbulos rojos en el sistema retículo endotelial deja en libertad el antígeno y parte del anticuerpo absorbido por aquéllos (Gathie y Darrow). La repetición de este proceso va sensibilizando el retículo endotelio y produciendo su hiperplasia y la hipertrofia de su función hemolítica, estableciéndose un círculo vicioso, lo que se traduce por una anemia más o menos marcada y el aumento de la bilirrubina. Por otra parte, esta hipersensibilización produce serios trastornos de su función hematopoyética, lo que se refleja principalmente en una eritroblastemia y a veces en reacciones leucemoides.

Se considera que la eritroblastemia no es reacción del organismo frente a la anemia, que puede ser mínima, sino que es la manifestación del trastorno funcional de la hematopoyesis, ya que es frecuente observar eritroblastemias elevadas con anemias discretas y viceversa.

Todo este complejo mecanismo sería el que en último término produciría la afección estudiada con todo su cortejo de síntomas. La mayor o menor gravedad de la afección dependerá, por lo tanto, de la intensidad de la reacción antígeno anti-cuerpo, de la mayor o menor cantidad de anticuerpos que hayan franqueado la placenta y del tiempo que la iso-inmunización viene produciéndose; generalmente ésta se establece en forma lenta, siendo necesario más de un embarazo de un feto incompatible para que la iso-inmunización materna alcance el grado suficiente para producir el cuadro.

Ahora bien, una mujer Rh negativa puede desarrollar iso-inmunización por las transfusiones o hemoterapias de

sangre incompatible (Rh positiva) (incompatibilidad creada artificialmente). Este mecanismo de iso-inmunización adquiere marcados relieves en la actualidad, ya que en forma desmedida se practican las hemoterapias y transfusiones; he aquí la explicación de la aparición de la enfermedad en el primer embarazo. Por este motivo los transfusores están obligados actualmente a buscar dadores universales (ORh—) para efectuar sus transfusiones y los pediatras a insistir en esto al recetar hemoterapias a las niñas.

En estos últimos años, el descubrimiento de los anticuerpos bloqueadores y del fenómeno de la congelación, ha venido a explicar algunos vacíos que se observaban en ciertos casos de eritroblastosis y que no estaban de acuerdo con los conocimientos que anteriormente se tenían sobre aglutinación; no me extenderé sobre estos mecanismos de aglutinación, porque su estudio es del resorte exclusivo de los hematólogos y laboratoristas especializados.

Antes de terminar el estudio de la etiopatogenia, no debemos olvidar lo que afirmábamos al principio de esta presentación, y es que la eritroblastosis es un síndrome y que en el recién nacido se presentan también, aunque con escasa frecuencia, cuadros hemolíticos eritroblásticos por acción infecciosa (sepsis, lúes) o en diabetes materna; en estos casos no se encuentra la incompatibilidad sanguínea.

Tratamiento. — El tratamiento de esta afección se ha ido perfeccionando a medida que se ha tenido mejor conocimiento de su patogénesis.

Wiener ha aconsejado el tratamiento preventivo durante el embarazo, mediante el uso de vacunas antitíficas y anaicoqueluche; entre nosotros no existe mayor experiencia con este tratamiento, y en los pocos casos que se ha usado, parece no haber dado buenos resultados.

A la luz de los conocimientos actuales, sólo la ictericia grave familiar constituye un verdadero problema, ya que la anemia hemolítica congénita sólo necesita transfusiones cuando el nivel de Hb. ha llegado por debajo de 75 %. La sangre a usar será de un dador universal (ORh—) y, en lo posible, fresca; con el objeto de proteger la célula hepática se recomienda agregar al tratamiento suero glucosado, ya sea por vía oral o parenteral, la vitamina C, vitamina K; Davidshon y Andessen recomiendan el uso de clorhidrato de colina a una dosis de 0.30 gr. por vía bucal.

En la forma de la ictericia grave, el tratamiento con más bases fisiopatológicas es en la actualidad la sustitución sanguínea, la cual deberá efectuarse lo más precozmente posible.

En el fondo, la sustitución de la sangre fetal por otra compatible, va a proteger la función del hígado, el cual, si consideramos que ya viene lesionado, al interrumpirse a raíz del parto la circulación feto placentaria, su trabajo se verá sensiblemente aumentado, pues, además de asumir la responsabilidad de la eliminación de la bilirrubina, eliminada dentro del útero por la placenta, su irrigación también disminuye considerablemente, ya que ahora sólo recibe su nutrición por la arteria hepática, pues con el parto es eliminada la irrigación arterial a cargo de la vena umbilical. Si en estas condiciones se agrega la hemolisis exagerada por la reacción antígeno anti-cuerpo, comprenderemos fácilmente que el hígado será incapaz de soportar un retardo tan considerable en su función.

Al hacer la sustitución de la sangre, se elimina la hemolisis exagerada, por cuanto se extrae el glóbulo rojo; además, se elimina el anti-cuerpo absorbido que, como ya sabemos, es liberado al destruirse el glóbulo. Al inyectar sangre compatible, los glóbulos no son hemolizados y la cantidad de antígeno globular y de anti-cuerpo que queda, se diluye, llegando a límites en que la hemolisis se reduce a valores insignificantes.

La cantidad de sangre a inyectar y la técnica de la sustitución, se dejará al criterio de los transfusores especializados; el clínico se preocupará sí, de agregar al tratamiento todo lo que signifique proteger la célula hepática y el sistema cardiovascular.

Casística.

Como ya lo habíamos advertido, nuestra casística es un poco heterogénea, dado el objetivo de esta presentación; ella está compuesta de dos casos de eritroblastosis por incompatibilidad Rh, un caso de sepsis con manifestaciones clínicas anatómicas e histológicas similares a la eritroblastosis; un caso de eritroblastosis por incompatibilidad de grupo y, por último, de un caso que, a pesar de tratarse de una ictericia fisiológica un poco más intensa que las corrientes, justificamos su inclusión por las enseñanzas que de esta observación se desprenden.

Casos clínicos.

OBS. N° 1. — Maternidad A. C. Sanhueza. — Ficha 5180. — Nombre: A. V. V. — 35 años de edad.

Antecedentes obstétricos: 8 partos de término; 4 lactantes muertos a la edad de 2, 6, 7 y 11 meses por trastornos nutritivos agudos. Abortos 0.

Examen del niño: Recién nacido de parto normal; peso: 3,050 grs. Examinado a las 24 horas después del parto se observa un estado general satisfactorio; llanto fuerte; piel con una coloración icterica de tipo rubínica muy intensa. Corazón: tonos normales. Se palpa hígado y bazo. Resto nada de especial. De urgencia se solicitan los exámenes respectivos.

Los exámenes de laboratorio revelan:

Madre:	A. Rh negativo	Wass. y Kahn: (—).
Niño:	A. Rh positivo	

El suero de la madre aglutina intensamente las sangres Rh positivas, incluso las del niño. Las aglutininas de la madre son tan potentes que teóricamente, al menos, la hemolisis de los glóbulos del niño podría ser rapidísima y quedar desglobulizado en horas. Es aconsejable el recuento globular del niño cada 4 horas (Dr. Cereceda).

El hemograma revela:

Glóbulos rojos	2.060,000
Hb.	60 %

Se realiza una transfusión de glóbulos rojos lavados de la madre: 40 cc.; suero glucosado a tomar.

Al día siguiente el niño presenta un llanto débil; respiración superficial; decaído. Agravación manifiesta de su ictericia.

Un hemograma da:

Glóbulos rojos	2.500.000
Elementos nucleados por mm.	66,000
Eosinófilos	1
Baciliformes	7
Segmentados	70 %
Linfocitos	20 %
Monocitos	3 %

Con gran dificultad se realiza otra transfusión de glóbulos rojos: 30 cc., falleciendo a las 6 horas después. No se hizo autopsia.

La madre recibió transfusión de sangre durante el puerperio de su penúltimo niño.

Comentario. — Haciendo un análisis de esta observación, se desprende el interés que presenta el nacimiento de un niño con eritroblastosis fetal después de 8 embarazos normales.

A la luz de los conocimientos actuales, podríamos explicar este hecho si nos atenemos a lo ya dado a conocer por Wiener, es decir, a la existencia del factor K, o capacidad de sensibilización. Para Wiener este factor sería transmitido por un gen dominante y otro recesivo y que el 97 % de las personas carecen del gen K, perteneciendo, por lo tanto, al genotipo kk ; el 3 % restante pertenecería al genotipo Kk y sólo el 0.02 % sería homocigota para el factor dominante (KK). De esto se desprende que la madre de este niño sería heterocigota (Kk), o bien, homocigota al factor recesivo (kk) y estaría, por lo tanto, en condiciones de sensibilizarse, pero tardíamente, después de múltiples embarazos, es decir, a raíz de repetidas exposiciones al antígeno.

Ahora bien, la extrema gravedad del caso podría también explicarse, si aceptamos que las transfusiones recibidas por la madre en el puerperio de su penúltimo embarazo, hubieren sido de sangre Rh positiva, lo que sumado a la existencia de un embarazo con feto Rh positivo, daría por resultado una mayor sensibilización de la madre con una intensa producción y enérgica acción de aglutininas anti Rh.

OBS. N° 2. — Maternidad A. C. Sanhueza. — Ficha: 5827 (agosto de 1947). — Nombre: E. P. P. — 16 años. — Primípara. — Abortos: 0.

El examen del recién nacido demuestra un niño en buenas condiciones generales. Nacido en parto de término, normal. Peso: 3,750 grs. Llama la atención la ictericia precoz que presenta (6 horas). Facies mongoloide. Se palpa el hígado y bazo. Resto nada de especial.

Los exámenes de laboratorio dan: Wass. y Kahn de la madre y niño: Negativo.

Madre: O. Rh negativo Standard.

Niño: O. Rh positivo.

Padre: O. Rh positivo.

El suero de la madre tiene potentes aglutininas anti-Rh. aglutina intensamente la madre del hijo. (Dr. Cereceda).

Hemograma:

Glóbulos rojos	4.240.000	Anisocitosis moderada	
Glóbulos blancos	6.000	Policromasia intensa	
Hb.	15 grs.	Plaquetas aumentadas	
Eritroblastos	16.000 x mm.	Juveniles	0
Proeritroblastos	2,8	Baciliformes	1
Eritroblastos basófilos	2,2	Segmentados	30
Basófilos	0	Linfocitos	8
Eosinófilos	1	Monocitos	16
Mielocitos	0	Albúminas totales	82,2
Normoblastos	52,2		

Tratamiento. — Recibe 60 cc. de glóbulos rojos lavados de la madre: suero glucosado a tomar; Lipotril (colina) y Vitamina K.

Al día siguiente, el niño se encuentra en malas condiciones generales; rechaza la alimentación a base de leche materna (de otra madre); tiene vómitos frecuentes; un poco deshidratado. Su ictericia se mantiene igual. Fallece el mismo día.

Es interesante anotar que la madre estuvo hospitalizada en el Hospital Calvo Mackenna (octubre de 1943 a los 12 años de edad) por una coqueluche. En aquella oportunidad recibió 4 transfusiones de sangre: 100, 150, 200, 200 cc.

Protocolo anátomo-patológico. — Coloración amarillenta difusa de la piel, que resalta al lado de una intensa cianosis de la misma. Pániculo adiposo sub-cutáneo abundante, con discreto edema. Encéfalo: hiperemia meningo-encefálica e impregnación de un color amarillento de toda la masa encefálica. Corazón: tamaño regular; miocardio con imbibición sanguínea cadavérica; endocardio teñido de color amarillo intenso. Pulmones: enfisematosos, edematosos y congestivos. Hígado: aumentado de tamaño, congestivo, cianótico, con discreto tinte ocre. Bazo: aumentado de tamaño y de peso; intensamente congestivo y cianótico. Riñones: lobulados, congestivos, cianóticos. Suprarenales: nada especial. Intestino y estómago: imbibición sanguínea cadavérica.

Comentario. — En esta segunda observación sólo merece destacarse la inconveniencia de efectuar transfusiones o hemoterapias en forma indiscriminada, ya que bien puede inyectarse sangre Rh positiva y privar así a un matrimonio de Rh incompatibles, de la posibilidad de tener un niño sano, ya que es sabido que la sensibilización de la madre en el primer embarazo no alcanza generalmente a producir daño fetal, el cual aparece en embarazos posteriores. Las transfusiones y hemoterapias reemplazarían al primer embarazo, naciendo por esta razón ya el primer hijo enfermo.

OBS. N° 3. — Hospital de Carabineros. — Ficha: 15434. Sala 517 (octubre de 1947). — Nombre: D. C. H. — Sexo: Masculino. — Edad: 20 días. — Peso: 3,500 grs.

Antecedentes hereditarios. — Padres aparentemente sanos, Kahn negativo, no hay antecedentes de tuberculosis; 3 hijos viven sanos, uno muerto prematuro.

Antecedentes personales. — Parto normal de término en el domicilio, criado al pecho.

Enfermedad actual. — Desde hace 10 días odioso, inapetente, 4 días antes de su ingreso aparece ictericia, que rápidamente se intensifica; fiebre alta y gran compromiso del estado general.

Examen físico. — Lactante en regulares condiciones nutritivas, sensorio semi-embotado, piel edematosa, con intensa ictericia, la cual es especialmente notoria en las conjuntivas oculares; cardio-pulmonar negativo; abdomen globuloso timpanizado, cicatriz umbilical enrojecida y con regular cantidad de secreción purulenta; hígado a cuatro traveses del reborde, duro; bazo muy aumentado de volumen, de consistencia dura.

Efectuado el examen físico, se plantean las siguientes hipótesis diagnósticas: 1° sepsis; 2° lúes, y 3° eritroblastosis fetal.

Un hemograma de urgencia dió lo siguiente:

Hemáties: 4.700.000 — Hb.: 16 grs. 100 % — Elementos figurados: 124.000 (34 % de eritroblastos) — Seg.: 2 — Bacilif.: 22 — Linf.: 70 — Monoc.: 6 — Discreta macrocitosis normocrómica — Algunos hemáties basófilos — Eritroblastos basófilos: 12 % — Eritroblastos policromáticos: 20 % — Eritroblastos ortocromáticos: 2 % — Marcada fragilidad de los neutrófilos, muchos de los cuales se encuentran semidestruidos — Plaquetas normales al frotis (Dr. Alejandro Nijamkin).

Con estos antecedentes dejamos a firme el diagnóstico de sepsis, y la intensa reacción eritroblástica reflejada en el hemograma, la interpretamos como una respuesta del sistema eritropoyético a la infección.

Se indica como tratamiento: Penicilina, sulfas, analépticos y suero glucosado; desgraciadamente el niño no salió de su gravedad y falleció 48 horas más tarde. Se envía a autopsia con los siguientes diagnósticos: Sepsis, ¿lúes-eritroblastosis?

Protocolo anatómopatológico. — Mucosas y conjuntivas amarillentas y pálidas. La piel se presenta icterica, edema del tejido celular generalizado. Organos del cuello cianóticos. Timo con un peso aproximado de 6 grs. de estructura conservada. Pulmones: anémicos, crepitan, en las cavidades pleurales existe un líquido escaso, amarillento. Corazón: de estructura normal. Cavidad abdominal: contiene un líquido ligeramente hemorrágico en una cantidad aproximada de 200 cc. Hígado: aumentado de volumen, superficie lisa, coloración amarillenta; bazo: aumentado de volumen, parénquima de coloración rojo oscura. Riñones: presentan pequeñas estrias hemorrágicas sub-capsulares. Genitales: normales.

Examen histológico. — Hígado: en estudio histológico se evidencia estructura lobulillar conservada; en los espacios de Kiernan y entre las travéculas hepáticas se observan abundantes elementos celulares con las siguientes características: núcleos grandes en relación con el citoplasma, intensamente cromáticos; citoplasma basófilo. Estos elementos los encontramos también en el bazo y en el riñón, en un número discreto en los capilares pulmonares. Conclusión: eritroblastosis. (Dr. Carvajal).

(Para completar el estudio de este caso, se efectuaron las determinaciones referentes a Rh y Grupos Sanguíneos en el Laboratorio del Prof. Vaccaro de la Clínica Santa María.

Padre: Grupo O, Rh positivo.

Madre: Grupo O, Rh positivo.

Investigación de hemoaglutininas anti-Rh a sub-grupos y atípicas, negativas.

Nota: Técnica standard de conglutinación, reacciones de bloqueo y de revelación. El estudio se hizo frente a los glóbulos rojos del marido y frente a los glóbulos rojos del Laboratorio.

Comentario. — El interés de esta observación radica en el hecho de comprobar una vez más que las infecciones del recién nacido, al igual que otras causas ya enumeradas, producen el cuadro anátomo-clínico de la eritroblastosis. Por otra parte, podría suceder que a un recién nacido con eritroblastosis se agregara una sepsis, lo que en el fondo contribuiría a ensombrecer enormemente el pronóstico. En el caso presente, fué descartada totalmente la incompatibilidad materno-fetal.

OBS. Nº 4. — Maternidad del Hospital de Carabineros. — Ficha: 19297. Sala 517 (marzo de 1948). — Nombre: E. N. A. — Sexo: masculino. — Edad: 6 días. — Peso: 3.400 grs.

Antecedentes hereditarios. — Padre: 32 años. Kahn negativo; Madre: 28 años. primipara; Kahn negativo; no hay antecedentes de tuberculosis; un aborto provocado a los 4 meses de embarazo.

Antecedentes personales. — Parto distósico: cesárea por sufrimiento fetal el 23 de marzo de 1948: peso 3.670 grs.

El día 24 es examinado, comprobándose un lactante con ictericia marcada, deshidratado: hígado bajo el rebordo: bazo negativo. La ictericia en los 4 primeros días tiende a aumentar, agregándose decaimiento, oliguria marcada y temblor de las extremidades.

El día 25 se le practican los siguientes exámenes: Orina: urobilina, regular cantidad, resto negativo. Índice icterico: más de 100 unidades. Hemo-

grama: hematíes, 4.500.000; Hb., 163 grs 108 %; V globular, 120; Leucoc., 12.300; Eos., 1; Bas., 1; Mieloc., 0; Juv., 0; Bacilif., 19; Seg., 47; Linf., 29; Mon., 4; Eritroblastos, 36 %; Plaquetas discretamente disminuidas; intensa anisocitosis con macrocitosis policromatófila; Normocitosis normocrómica y microcitosis hipercrómica.

Niño: Grupo sanguíneo: A. M. N. — Rh: Rh2 (Rho'')
 Madre: Grupo sanguíneo: O. M. — Rh: Rh2 (Rho'')
 Padre: Grupo sanguíneo: A. — Rh: Rh negativo.

Suero materno: aglutininas alfa 1 x 512. (Gentileza del Dr. R. Eberhard)

Al sexto día de edad ingresa al Servicio de Pediatría, donde se comprueba una ictericia moderada, regular estado general (peso: 3.400 grs.). Hepatosplenomegalia discreta.

Hemograma de control: Hematíes, 4.010.000; Hb., 84,37 % 13,5 grs.; V. gl., 1,05; Leuc., 13.400; Eos., 2; Bacilif., 24; Seg., 14; Linf., 44; Monoc., 16; Macrocitosis normocrómica de regular intensidad; Micropoiquilocitosis discreta; presencia de microcitos de aspecto hipercrómico.

Al 5º día de su ingreso (11 días de edad) se instala un cuadro de toxoinfección caracterizado por vómitos, diarrea, fiebre y una encefalitis purulenta de regular intensidad; este proceso se trata con sulfas oral y local, penicilina, vitamina C, analépticos y fibroclisis, pues su estado general tiende a agravarse. Un tercer hemograma efectuado en este periodo informa: hematíes, 3.380.000; Hb., 78,12 %; Leuc., 18.400; Bacil., 44 %; hay presencia de microcitos hipercrómicos en regular cantidad (hemolisis).

Temiendo una intensificación de la anemia, se efectúa una serie de 4 transfusiones de 40 cc. de suero compatible.

Una semana después de terminada la cuarta transfusión y cuando ya el niño se ha restablecido de su proceso de toxoinfección, se decide efectuar un control hematológico, comprobándose que la anemia, en vez de regresar, aumenta, persistiendo los signos de hemolisis (hematíes, 3.210.000; Hb., 75 %; Leuc., 9.800; Bacilif., 14 %; presencia de microcitos hipercrómicos; microsferocitos).

Se efectúa de nuevo una serie de 5 transfusiones de 40 cc., con lo que se logra dominar la anemia.

A fines de mayo de 1948, un último control hematológico y una bilirrubinemia resultan normal.

Comentario. — Creemos que el interés de la observación descrita merece ser destacado. Consideramos que después que Jonsson demostrara el efecto antigénico de los aglutinógenos A y B en 1936, y de la descripción de los primeros casos de eritroblastosis por iso-inmunización mater-

na por los aglutinógenos A y B hecha por Polayes, la existencia de la eritroblastosis fetal por incompatibilidad de los grupos clásicos, en la actualidad, no parece ser discutible.

Según Smith, los embarazos incompatibles tienen una frecuencia relativamente alta, en proporción de 1 a 5, llamando la atención la baja incidencia de la enfermedad hemolítica por este mismo mecanismo. Son muy pocos los casos descritos en la literatura.

Levine ha tratado de explicar este hecho, diciendo que los aglutinógenos A y B se encontrarían no solamente en los glóbulos rojos y tejidos, sino también existirían en forma soluble en los flúidos de todo el organismo; por este motivo las aglutininas alfa y beta serían neutralizadas, y no actuarían en los glóbulos rojos; sólo existiría una pequeña proporción, en los cuales el antígeno no sería soluble, siendo dicho grupo el que estaría en condiciones de hacer la enfermedad; de aquí ha nacido la denominación de niños secretores para los que poseen antígeno soluble y no secretores para los que carecen de él.

De acuerdo con Vaccaro, el siguiente sería el mecanismo protector de la integridad de los eritrocitos fetal, y que sería el que evitaría la mayor frecuencia de la eritroblastosis fetal por incompatibilidad A-B-O:

- a) Existencia de un feto secretor.
- b) Pérdida de la permeabilidad de la placenta a las aglutininas alfa y beta.
- c) Menos sensibilidad de los eritrocitos fetal a las iso-aglutininas.
- d) Menor acción de las aglutininas alfa y beta a la temperatura de 37°.

Nosotros hemos considerado esta observación dentro de este grupo: 1º) por la ausencia de incompatibilidad al factor Rh (madre e hijo, Rh2); 2º) porque la determinación de los grupos sanguíneos dió: O-M para la madre y A-M-N para el niño, y 3º) porque el título de aglutininas alfa al 1 x 512, aunque no muy elevado, de acuerdo con Polayes es lo suficientemente capaz de provocar el cuadro.

Cabe preguntarse ahora, ¿qué influencia ha tenido el proceso toxi-infeccioso intercurrente en la evolución de la afección de este lactante? Es indiscutible que el niño se agravó visiblemente y desde el punto de vista hematológico, la hemolisis, que en un comienzo era discreta, se intensificó, como lo comprueban los controles hematológicos, a

través de los cuales se puede ver que la anemia se mantiene, a pesar de la primera serie de transfusiones, para normalizarse después de terminada una segunda serie y cuando el niño tenía alrededor de dos meses de edad.

OBS. N° 5. — Maternidad A. C. Sanhueza. — Ficha: 5897 (agosto de 1947). — Nombre: J. N. P.

Antecedentes obstétricos. — Dos abortos de 2 meses de edad: 7 partos de término, los 7 niños fallecieron. Los 3 primeros niños murieron de ictericia a las 24 horas. El siguiente tuvo ictericia al nacer y se prolongó 2 días, sobrevivió, pero a los 6 meses se le diagnosticó idiocia, y falleció al año de causa desconocida. Los otros 3 niños murieron de una afección respiratoria, que no precisa.

Parto: normal, con 3.400 grs. de peso.

Evolución: a los 2 días presenta una ictericia de regular intensidad. Hígado y bazo se palpan. Resto del examen nada especial. Se alimenta al pecho en buena forma. Estado general satisfactorio.

Al cuarto día su ictericia tiende a disminuir, para desaparecer al octavo día, en que se va de alta en buenas condiciones.

Investigación de Rh:

Madre: Rh1 — Padre: Rh1 Rh2 — Hijo: Rh1.

Hemograma:

Hematies	5.000.000
Hb.	80 %
Leucocitos	9.200
Eosinóf.	3
Bacilif.	6
Segmentados	40
Linfoc.	36
Mono.	6
Eritroblastos	1 %

Grupos sanguíneos:

Madre:	O
Hijo:	A
Aglutininas anti A:	1 x 10.000
Aglutininas anti B:	1 x 128

Comentario. — Deliberadamente hemos incluido en nuestra casuística esta observación, a pesar de no tratarse de una eritroblastosis, mas, si lo hemos realizado, es porque de ella se desprenden algunos hechos de interés.

En primer lugar, llama la atención el número de niños fallecidos en este matrimonio, casi todos por ictericias graves y en los primeros días del nacimiento. Al parecer, la causa de la muerte de la mayoría de estos niños, ha sido una eritroblastosis por incompatibilidad al factor Rh2 (madre:

Rh1 — padre: Rh1 Rh2). Esto nos estaría indicando que la madre tiene una gran capacidad de sensibilización a este factor.

En cuanto a su último parto, vemos que a pesar de existir en el suero de la madre un título de aglutininas anti-A al $1 \times 10,000$, tasa que es considerada bastante alta, el niño sólo tuvo una ictericia un poco más intensa de las que, corrientemente catalogamos como fisiológicas.

Esta aparente contradicción sólo vendría a ser explicada, si aceptamos que el niño pertenece al grupo de los secretores y, por lo tanto, las aglutininas alfa han debido ser neutralizadas antes de actuar sobre los glóbulos rojos; probablemente haya intervenido aquí todo el mecanismo protector enunciado por Vaccaro.

Resumen.

Se presentan 5 observaciones clínicas. Las 2 primeras corresponden a eritroblastosis graves por incompatibilidad al factor Rh. En la Obs. N° 1 el niño con enfermedad hemolítica nació después de 8 embarazos de término con niños, sanos, lo que habla en favor de una escasa capacidad de sensibilización de la madre; las transfusiones efectuadas en el puerperio del penúltimo embarazo, al parecer, agravaron la enfermedad del niño. En la Obs. N° 2 se pueden apreciar los peligros que entraña el efectuar transfusiones sin la determinación previa del Rh, ya que como lo hacíamos notar anteriormente, se puede privar, como ha ocurrido en este caso, de la única posibilidad de la madre de tener un niño sano.

En la Obs. N° 3 vemos que la noxa infecciosa ha producido un cuadro similar a la eritroblastosis, incluso en sus lesiones anatómicas e histológicas.

Con respecto a las observaciones Nos. 4 y 5, ellas nos demuestran la importancia que juegan los mecanismos defensivos del feto en la producción de la enfermedad hemolítica por incompatibilidad a los grupos sanguíneos clásicos. La Obs. 4 correspondería a un niño no secretor y la 5 a uno secretor; al mismo tiempo, en lo que respecta a la observación 4, queda en claro que las afecciones intercurrentes agravan el pronóstico de la enfermedad. El caso N° 5 podría interpretarse como el resultado de la expresión máxima del juego de los mecanismos defensivos del niño.

Se presenta un resumen de la etiopatogenia, sintomatología, pronóstico, anatomía patológica y tratamiento de esta afección.

Summary.

Several considerations about erythroblastic syndrome in the new born, especially dealing with Rh factor, classic intragroup reaction and sepsis is presented.

In the first case, the eight baby, brother of seven normal infants, was born with erythroblastosis fetalis. Late sensibilization and maternal blood transfusion in her seventh pregnancy is discussed.

The second case shows us the danger of blood transfusion without determining the Rh factor. The mother received several blood transfusions four years ago and in her first pregnancy she had a new born baby with erythroblastosis fetalis.

In the third case a sepsis with erythroblastic reaction is described. Routine studies for Rh were negative.

In the fourth and fifth cases general consideration of the classic blood group reaction and erythroblastosis fetalis are presented.

Bibliografía.

ARIZTIA, A. — Sobre eritroblastosis fetal y su patogenia. *Rev. Chil. de Ped.* Vol. XIV: 734, 1943.

ARIZTIA, A. — Enfermedad hemolítica en el niño. *Rev. Chil. de Ped.* Vol. XVIII: 217, 1947.

DARROW, R. R. — Pathogenesis of passive isosensitization in the newborn (Erythroblastosis fetalis). *Am. J. of Dis. of Child.* Vol. 73: 257, 1947.

EBERHARD, R.; MENEGHELLO, J. y GAJARDO, R. — Enfermedad hemolítica del recién nacido. *Rev. Chil. de Ped.* Vol. XVIII: 293, 1947.

GANTES, R. — Eritroblastosis fetal. *Rev. Chil. de Ped.* Vol. XIV: 752, 1943.

GATHIE, Y. A. B. — The Treatment of erythroblastosis fetalis. *Arch. of Dis. in Child.* Vol. XXI: 229, 1947.

LEIVA, H. y SCHNEPFLER, M. — La sustitución de la sangre en el recién nacido con eritroblastosis. *Rev. Chil. de Ped.* Vol. XVIII: 733, 1947.

LENARES, G. H. — Eritroblastosis fetal con madres Rh positivas (forma anémica). *Arch. Arg. de Ped.* Vol. XV: 3, 1946.

- POLAYES, S. H. — Erythroblastosis in mothers with Rh positive blood; immunization with A and B agglutinogens. *Am. J. Dis. Child.* Vol. 69: 99, 1945.
- STEEGER, A.; MENEGHELLO, J. y EBERHARD, R. — Dos casos de eritroblastosis fetal en relación con el factor Rh. *Rev. Chil. de Ped.* Vol. XIV: 769, 1943.
- VACCARO, H. y MEZA, A. — Hemoaglutinógeno Rh y eritroblastosis fetal. *Rev. Chil. de Ped.* Vol. XIV: 717, 1943.
- VACCARO, H.; PAREDES, L. y AGUILERA, E. — Isoaglutininas maternas normales y su relación con las enfermedades hemolíticas del recién nacido. *Bol. Soc. Chil. Obst. y Ginec.* Vol. XI: 213, 1946.
- WIENER, A. S. — Pathogenesis of congenital hemolytic Disease (eritroblastosis fetal) Illustrative case histories of Rh sensitization. *Am. J. Dis. Child.* Vol. 71: 25, 1946.
- WINTROBE. — *Clinical Hematology*. Second. Edit. 1946.