

SENSIBILIZACION AL FACTOR E (rh'') COMO CAUSA DE ERITROBLASTOSIS FETAL Y ANEMIA HEMOLITICA EN EL NINO

Por los Dres. ALEJANDRO MACCIONI S. y RAUL EBERHARD E.

Hospital M. Arriarán, Cátedras de Pediatría de los Profs. A. Baeza Goñi y Julio Meneghello R.

En la incompatibilidad sanguínea materno-fetal entran en juego diferentes aglutinógenos de muy distinta capacidad antigénica. Sin embargo, todos se han demostrado capaces de inducir la inmunización materna y, en consecuencia, el desarrollo de la eritroblastosis fetal. Estos aglutinógenos sanguíneos son los siguientes:

1) El grupo Rh: antígenos D (Rh^o), C (rh') y E (rh'').

2) El grupo Hr: antígenos c (hr'), d (Hr^o) y e (hr'').

3) Los aglutinógenos A y B de los grupos sanguíneos clásicos. Estos aglutinógenos son también capaces de dar origen en el recién nacido a cuadros clínicamente idénticos a los causados por la incompatibilidad Rh^o 8 11 15 16.

Los antígenos Hr han sido descritos como causa de sensibilización materna en muy pocas oportunidades^{1 12 14}.

De los tres factores Rh, el antígeno D (Rh^o), o Rh standard, es el que tiene mayor capacidad antigénica²⁰. Más del 90 % de las madres que tienen niños con eritroblastosis son Rh standard negativas^{1 10 17}. El 98 % de las inmunizaciones al factor Rh son causadas por el antígeno D (Rh^o)²⁰. Inmunizaciones mixtas, CD (Rh1) y DE (Rh2), son mucho menos frecuentes. El antígeno E (nomenclatura de Fisher), o rh'' (nomenclatura de Wiener), ha sido descrito como causa de sensibilización materna y eritroblastosis fetal, sólo en contadas ocasiones. Muy pocos son también los casos publi-

cados de anemia hemolítica post-transfusional causadas por este factor.

En 1943, Race, Boormann y Dodd¹⁸ describieron un caso de enfermedad hemolítica del recién nacido, por incompatibilidad materno-fetal al factor E. Posteriormente, Wiener²⁵, en 1944, relata un caso de eritroblastosis fetal grave, en un niño Rh1Rh2, nacido de madre Rh1, en la cual el título de anticuerpos anti-rh'' era muy bajo, a pesar de lo cual la enfermedad hemolítica del niño fué de curso grave. En 1945, el mismo autor²³ cita 2 casos, uno referido por A. M. Young y el otro por I. K. Diamond, en 2 mujeres de tipo Rh1 (CDe), que presentaron en el suero aglutininas anti-rh'' (anti-E) puras, por embarazos incompatibles.

En 1946, Race¹⁹ relata otro caso de una madre CDe/cde (Rh1 rh), que tuvo un niño de genotipo cDE/cde (R2 r). El mismo año, Unger²² logró demostrar la existencia de anticuerpos anti-E a título de 1 por 4 en un enfermo que presentaba crisis hemolíticas post-transfusionales con sangre cDE (Rh2) y no con sangre CDe (Rh1) o cde (rh).

En 1947, Van Loghem²³ obtuvo experimentalmente la producción de aglutininas anti-E en un individuo Rh negativo de genotipo cde/cde (r r), a quien inyectó con sangre de genotipo cDE/cde (r'' r). El mismo año, Dick² describió el primer caso de sensibilización al factor E en una mujer Rh standard negativa de genotipo cde/cde (r r), que tuvo un niño eritroblastósico de tipo cDE/cde (rh'' rh).

En 1948, Rice y Watson²⁰ publicaron el caso de una primípara que tuvo un niño con eritroblastosis. La madre era de grupo A CDe, homocigota al factor C; el padre y el niño eran de grupo A CDE, heterocigotos para el antígeno C, o sea, poseían, además, el antígeno c (hr'). Frente a esta doble incompatibilidad, el estudio del suero materno demostró que no existían anticuerpos anti-c, sino solamente anti-E. El test de Coombs fué positivo en el niño.

Finalmente, Steven²¹, en 1950, relata un caso de eritroblastosis fetal en un niño de genotipo CDe/cDE (R1 R2), hijo de una mujer de genotipo CDe/cde (R1 r) y cuyo suero sanguíneo tenía un título anti-E de 1 por 16, de tipo bloqueador. El niño falleció con el cuadro del kernicterus.

En Chile, que nosotros sabemos, no ha sido publicado hasta la fecha, ningún caso de eritroblastosis fetal por incompatibilidad al factor E. En 1948, Varleta²⁴ publicó el primer caso de reacción post-transfusional hemolítica en un adulto de grupo O Rh1 M, sensibilizado al antígeno rh'' con transfusiones de sangre O Rh2. De las dos observaciones clínicas que pasamos a relatar, el caso N° 1, eritroblastosis fetal por incompatibilidad al factor E, constituye, pues, el primero descrito en Chile, y el caso N° 2, la primera observación de reacción hemolítica post-transfusional en el niño, por incompatibilidad sanguínea al factor E.

CASO N° 1. — L. T. M. — Observación N° 51/88902.

Recién nacido de término con un peso de 3,500 g y 50 cm de longitud.

Antecedentes maternos: embarazo y parto normales. Ha tenido 4 partos de término. Los dos primeros niños vivos y sanos; los dos últimos, muertos con el cuadro de la ictericia grave neonatorum. Reacción de Kahn negativa.

El niño nace aparentemente sano. En las primeras 24 horas de vida aparece ictericia, que se intensifica rápidamente. A su ingreso al hospital se encuentra un recién nacido sin aspecto de gravedad. Llora con fuerza. Reflejos de succión y de Moro conservados. Ictericia intensa de piel y mucosas. Cordón umbilical sano. El hígado se palpa a 2 cm bajo

el reborde y el bazo, a 1½ cm. El examen cardio-pulmonar es negativo. Fontanela y suturas normales. Temperatura: 37°.

A las 24 horas de hospitalización se agrava bruscamente y fallece.

Los exámenes practicados revelaron lo siguiente: glóbulos rojos: 5.310.000. Hb: 104 %. Valor globular: 0.98. Reticulocitos: 6 %. Leucocitos: 7.700. Eos.: 5. Bac.: 22. Neutr.: 37. Linf.: 36. Anisocitosis y policromatofilia de regular intensidad. No se encuentran eritroblastos. Neutrófilos con escasas granulaciones patológicas. Índice icterico: más de 100 U. La madre resultó ser de grupo O MN CCDe y el niño de grupo O M CcDE. El test de revelación en el niño fué dudoso (método en lámina). Los antígenos que faltaban en la madre y que estaban presentes en el niño eran el E (rh'') y el c (hr'). Al poner en contacto el suero materno con diferentes glóbulos antigénicamente conocidos, se observó que sólo aglutinaba a aquellos que poseían el antígeno E, hasta un título de 1 por 7 en medio salino y de 1 por 28 en medio albuminoso.

Suero materno más glóbulos de tipo:

C MN cDE	=	aglutinación positiva intensa
C MN CDe	=	" negativa
O MN CDE	=	aglutinación positiva intensa
O M cde	=	" negativa
O MN Cde	=	" negativa
O M cDE	=	aglutinación positiva intensa
C MN cde	=	" negativa
O M CDe	=	" negativa
Glób. del niño	=	aglutinación positiva intensa

La autopsia reveló lo siguiente: Eritroblastosis fetal (según datos clínicos). Ictericia intensa de la piel, mucosas y parénquimas. Foco hemorrágico sub-pial en el lóbulo frontal y parietal izquierdos. Tumefacción turbia acentuada de hígado y riñones. Hipostasia de las regiones paravertebrales medias e inferiores de ambos pulmones. Conducto arterio-venoso permeable.

Exámenes histopatológicos: intensa hiperemia y numerosos focos hematopoyéticos en el hígado. Hiperemia y escasos focos hematopoyéticos en el bazo y riñones.

Comentario: Desde el punto de vista clínico no podía tratarse, en este caso, sino de una eritroblastosis fetal, por los antecedentes maternos y los caracteres de la ictericia precoz del niño. La presencia de anticuerpos Rh en la madre asegura el diagnóstico. En los casos descritos por Dockeray²³, en 1944 y por Goldbloom y Lubinski²⁶, en 1946, el niño nace sano, a pesar de la existencia en el suero materno de anticuerpos Rh.

En el caso relatado existía una doble incompatibilidad sanguínea materno-fetal: al factor E (rh') y al factor c (hr'). El estudio serológico demostró que existían anticuerpos sólo para el antígeno E, en forma semejante a lo que ocurrió en el caso descrito por Rice y Watson²⁰ en 1948. Otro hecho digno de anotarse en este enfermito y que también hemos observado en varias oportunidades, es la agravación brusca y la muerte de niños eritroblásticos que horas antes no se encontraban en estado de gravedad aparente. Al parecer, estos casos se apartan un tanto de los índices de pronóstico de Mollison y Cutbush¹³.

En cuanto a la anatomía patológica, la hemorragia intracraneana, complicando una eritroblastosis, ha sido observada en repetidas ocasiones. Hawksley y Lightwood⁷ encontraron 5 casos de hemorragia cerebral en 15 autopsias de niños muertos por eritroblastosis. Estos autores consideran que frente a una eritroblastosis con signos neurológicos, hay que pensar no sólo en el kernicterus, sino también en la hemorragia intracraneana. Por lo demás, el daño capilar parece constituir la lesión fundamental en la patogenia del kernicterus⁹.

CASO N° 2. — A. O. G. — Observación N° 49/55251.

Niño de 6 años de edad, sin antecedentes de importancia, que ingresa con un cuadro de artritis reumatoidea de 1 año 4 meses de evolución, caracterizado clínicamente por aumento de volumen e impotencia funcional relativa de las articulaciones tibio-tarsianas, de la rodilla, muñecas, codos, interfalángicas e intervertebrales, evolución febril por brotes y relativo compromiso del estado general y de la nutrición. Es tratado con aurolipán a dosis progresivas desde 1 mg semanal, hasta 10 mg 2 veces a la semana, con resultados poco favorables. En estas condiciones se practicaron 4 transfusiones de sangre gota a gota, con intervalos de 1 semana. Durante la cuarta transfusión, cuando habían pasado 150 cc de sangre, presentó escalofríos intensos y cianosis de los labios y uñas. Luego tuvo vómitos y alza térmica acompañada de orinas intensamente teñidas. Al día siguiente apareció ictericia de piel y mucosas con hepato-esplenomegalia. El recuento de 4,500,000 glóbulos rojos de antes de la transfusión bajó a 3 millones. La hemoglobina de 66 % ha-

jó a 50 %. La leucocitosis subió de 11,100 glóbulos blancos a 16,000, acompañada de reticulocitosis (2 %), anisocitosis, poiquilocitosis y policromatofilia. En la orina la reacción de bendicina fué intensamente positiva. El enfermo pertenecía al grupo A1 MN cDe (Rh'). La sangre transfundida causante de la reacción, pertenecía al grupo A1 M CDE (Rh₂). Las sangres transfundidas anteriormente y con las que no había tenido reacción post-transfusional, tenían los siguientes antígenos: A1 MN CDE (Rh₂); O M CDe (Rh1) y A1 MN cDE (Rh2). En vista de esto, podía tratarse de una sensibilización al factor C (rh)' o E (rh'), o a ambos. Para dilucidar esto, se puso en contacto el suero del enfermo con diferentes glóbulos de estructura antigénica conocida y perteneciente a los distintos tipos del sistema CDE/cde (Rh-Hr).

Suero del enfermo más glóbulos de tipo:

O MN cDE	=	aglutinación positiva intensa
O M CDe	=	" negativa
O MN CDE	=	" positiva intensa
A1 M cde	=	" negativa
A1 N CDE	=	" positiva intensa
O MN cDe	=	" negativa
A1 M CDE	=	" positiva intensa
A2 M cde	=	" negativa

En consecuencia, el suero del enfermo sólo aglutina a los glóbulos rojos que poseen el antígeno E. El título aglutinante para este antígeno era de 1 por 448 en medio salino y de 1 por 896 en medio albuminoso.

Comentario: No deja dudas en este enfermito el carácter hemolítico de la reacción post-transfusional: reacción precoz con hemoglobinuria y posteriormente ictericia de piel y mucosas; descenso del recuento rojo y de la hemoglobina y luego signos de reacción medular.

El caso relatado se distingue de los casos publicados por Unger²² y por Varleta²⁴, por tratarse de un niño y existir entre el receptor y la sangre transfundida una doble incompatibilidad: a los antígenos C y E. Sin embargo, el enfermo sólo se inmunizó al antígeno E.

Resumen.

Se presentan dos casos de incompatibilidad al factor E (rh'). En el primero, se trata de un recién nacido con el cuadro clínico de la eritroblastosis fetal y anticuerpos específicos para el antígeno E en

el suero materno (primer caso descrito en Chile). En el segundo, se trata de un niño de 6 años de edad, con artritis reumatoidea, que presenta una crisis hemolítica post-transfusional por isoimmunización al antígeno E (primer caso descrito en Chile, en el niño).

Se analizan brevemente los diferentes antígenos sanguíneos que pueden entrar en juego en la incompatibilidad materno-fetal y se hace una revisión de la literatura sobre la incompatibilidad sanguínea al factor E, como causa de la enfermedad hemolítica del recién nacido o de anemia hemolítica post-transfusional.

Summary.

Two cases of incompatibility to the E (rh'') factor are studied. The first one was in a newborn the clinical picture of erythroblastosis with specific E antibodies in the mothers serum (first cases found in Chile). The second case was in a 6 year old child with rheumatoid arthritis, who suffered from a hemolytic post-transfusional crisis due to isoimmunization to the E antigen.

The different antigens that may cause erythroblastosis are analyzed and a review of the literature on the incompatibility to the E factor is undertaken.

Bibliografía.

- 1.—BOORMANN, K. E.; DODD, B. E. and MOLLISON, P. L. — Brit. Med. J. i i, 535-569, 1942.
- 2.—DICK, D. S. — Brit. Med. J. i i, 95, 1947.
- 3.—DOCKERAY, G. C. and SACHS, H. — J. Immunol. 48: 241, 1944.
- 4.—DIAMOND, L. K. — Trabajo leído en la Conferencia Internacional de Hematología y Rh. Dallas, Tex. Nov. 1946.
- Citado por CASTLE, W. B.; WINTROBE, M. M. and SNYDER, L. H. — Science 107: 27-31, 1948.
- 5.—ETCHEVERRY, M. A. — El Día Médico 44: 1945.
- 6.—GOLDBLOOM, A. and LUBINSKI, H. — J. Pediat. 28: 83, 1946.
- 7.—HAWKSLEY, J. C. and LIGHTWOOD, R. — Quart. J. Med. 3: 155, 1944.
- 8.—HALBRECHT, I. — Am. J. Dis. of Children 68: 248-249, 1944.
- 9.—KUSTER, F. and KRINGS, H. — Lancet 1: 979, 1950.
- 10.—LEVINE, P.; BURNHAM, L.; KATZIN, E. M. and VOGEL, P. — Amer. J. Obstet. Gynec. 42: 925, 1941.
- 11.—LEVINE, P. — J. of Heredity 34: 71-80, 1943.
- 12.—MC CALL, A. J.; RACE, R. R. and TAYLOR, G. L. — Lancet 1: 214, 1944.
- 13.—MOLLISON, P. L. and CUTBUSH, M. — Brit. Med. J. i: 123, 1949.
- 14.—MOURANT, A. E. — Nature 155: 542, 1945. London.
- 15.—POLAYES, S. H. — Am. J. Dis. of Children 69: 99-102, 1945.
- 16.—POLAYES, S. H. and OHLBAUM, C. — Am. J. Dis. of Children 15: 467-470, 1945.
- 17.—RACE, R. R.; TAYLOR, G. L.; CAPELL, D. F. and MC FARLANE, M. M. — Brit. Med. J. i i, 289, 1943.
- 18.—RACE, R. R.; TAYLOR, G. L.; BOORMANN, K. K. and DODD, B. E. — Nature 152: 563, 1943. London.
- 19.—RACE, R. R. — Brit. Med. Bull. 4: 188, 1946.
- 20.—RICE, W. G. and WATSON, F. G. — Am. J. Clin. Path. 18: 598, 1948.
- 21.—STEVEN, E. M. — Lancet 1: 447, 1950.
- 22.—UNGER, L. J. — J. Lab. and Clin. Med. 31: 793, 1946.
- 23.—VAN LOGHEM, J. J. — Brit. Med. J. 2: 958-959, 1947.
- 24.—VARLETA, J. — Sangre 1: N° 1, 1948.
- 25.—WIENER, A. S. — Am. J. Clin. Path. 14: 52, 1944.
- 26.—WIENER, A. S.; UNGER, L. J. and SONN, E. B. — Proc. Soc. Exp. Biol. 58: 89, 1945. N. Y.