Anemia Tardía en Niños con Incompatibilidad Rh y ABO.

Drs.: Manuel Olivares G.¹; Liliana Schlesinger F.¹; Ernesto Ríos L.²
Inés López T.; Abraham Stekel G.¹

Late Anemia in Infants With Rh ABO Incompatibilities

The spontaneous evolution of the hematocrit, hemoglobin and reticulocyte count values of 131 term infants with clinical and laboratory diagnosis of Rh or ABO incompatibility was studied. They were classified as follows: 17 infants with Rh incompatibility not subject to exchange transfusion, 36 infants with Rh incompatibility requiring one exchange transfusion, 17 infants with Rh incompatibility requiring two or more exchange transfusions, 15 infants with ABO incompatibility who do not require exchange transfusion and 46 infants with ABO incompatibility who did not require exchange transfusion. Thirty five normal infants served as controls. Hematological values were determined at 15, 30, 45, 60, 90, 180 and 270 days of age. Significant differences were present at 15, 30 and 60 days of age between normals and patients with incompatibility. Despite the disadvantage in hematocrit and hemoglobin concentration experienced at birth and up to three months of age by infants with incompatibility, differences disappear between 90 and 180 days of age. This is important in planning the treatment of the exaggerated physiologic anemia of these patients.

Un número significativo de los niños con enfermedad hemolítica del recién nacido, desarrollan en las primeras semanas de vida, lo que se ha denominado "anemia tardía"¹⁻²⁻³⁻⁴, atribuida a la persistencia de la hemólisis producida por los anticuerpos específicos adquiridos por vía transplacentaria¹⁻³.

En la terapia de esta anemia se utiliza a menudo la transfusión sanguínea, sometiendo al niño a los riesgos inherentes a este procedimiento y a una eventual frenación de la eritropoyesis⁵⁻⁶.

El objetivo del presente trabajo fue estudiar la evolución espontánea de la anemia tardía, en niños con incompatibilidad, Rh y de grupo clásico.

MATERIAL Y METODO

Durante los años 1972 a 1976, en la Unidad de Hematología del ex Hospital Manuel Arriarán,

¹ Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile.

² Facultad de Medicina, División Oriente, Universidad de Chile.

se siguió longitudinalmente un grupo de 131 niños con antecedentes de incompatibilidad Rh o de grupo clásico, los que se compararon con 35 lactantes sin incompatibilidad (Tabla 1).

Tabla 1.
Composición de los Grupos

Pacientes	Nº Casos
Incompatibilidad Rh sin exsanguíneo-transfusión	17
Incompatibilidad Rh con 1 exsanguíneo-transfusión	36
Incompatibilidad Rh con 2 o más exsanguíneo-transfusiones	17
Incompatibilidad ABO sin exsanguíneo-transfusión	15
Incompatibilidad ABO con 1 exsanguíneo-transfusión	46
Controles	35

Todos los lactantes habían nacido en la Maternidad del ex Hospital San Borja, de parto de término con un peso de nacimiento superior a 2.500 g.

Para el diagnóstico de incompatibilidad Rh se exigió: madre Rh (-), niño Rh (+) y prueba de Coombs directa del cordón (+). Para el diagnóstico de incompatibilidad de grupo clásico se exigió: madre O y niño A ó B, asociado a ictericia de comienzo precoz (menos de 24 horas) y/o hiperbilirrubinemia (bilirrubina total mayor de 15 mg/dl). En 53 de los niños con incompatibilidad

Rh y en 46 de los con incompatibilidad ABO fue necesario realizar una o más exsanguíneo-transfusiones, las que se indicaron y realizaron de acuerdo a los criterios clásicos para este procedimiento¹.

A los 15, 30, 45, 60, 90, 180 y 270 días de vida se realizó en control antropométrico y se obtuvo por punción capilar una muestra sanguínea, realizándose las siguientes determinaciones: hematocrito (microhematocrito), recuento de reticulocitos. En un número menor de casos se determinó la concentración de hemoglobina (cianmetahemoglobina).

Todos los niños recibieron similares indicaciones y no se prescribieron hematínicos, excepto hierro a aquellos pacientes que presentaron una anemia hipocroma a los 180 días, excluyéndoseles del análisis a los 270 días.

RESULTADOS

El hematocrito en los niños controles (Tabla 2) experimentó el clásico descenso postnatal, alcanzando su valor más bajo a los 90 días de vida. A partir de este momento se produjo un incremento gradual del hematocrito, alcanzando los valores propios del lactante mayor. Los pacientes con incompatibilidad Rh presentaron a los 15 días hematocritos menores, permaneciendo este examen significativamente más bajo hasta los 60 días, para de ahí en adelante alcanzar las cifras de los controles. A los 60 días el grupo con dos exsanguíneo-transfusiones tuvo hematocritos significativamente más bajos que el de los grupos sin recambio o con una exsanguíneo-transfusión.

Tabla 2.
Evolución Espontánea del Hematocrito (%) en Niños con Incompatibilidad Rh*.

Días	15	30	45	60	90	180	270
Incompatibilidad Rh sin exsanguíneo-transfusión	33.5 ± 8.4** (12)	28.0 ± 5.0** (15)	29.9 ± 6.2** (8)	32.0 ± 2.0** (12)	34.2 ± 2.9 (13)	35.7 ± 4.1 (10)	37.1 ± 2.5 (8)
Incompatibilidad Rh con 1 exsanguíneo-transfusión	35.5 ± 6.3** (18)	28.9 ± 4.8** (31)	26.9 ± 2.8** (17)	30.0 ± 3.0** (27)	33.0 ± 3.5 (23)	36.6 ± 2.3 (18)	37.3 ± 3.0 (15)
Incompatibilidad Rh con 2 exsanguíneo-transfusiones	35.6 ± 6.0** (8)	29.0 ± 6.8** (14)	25.6 ± 3.4** (13)	27.6 ± 3.1** (14)	32.0 ± 2.2** (13)	36.5 ± 2.0 (10)	37.0 ± 2.5 (10)
Controles	57.5 ± 7.9 (30)	46.5 ± 7.2 (27)	39.4 ± 3.5 (23)	34.5 ± 3.5 (21)	33.5 ± 1.8 (17)	36.4 ± 3.4 (11)	35.1 ± 2.0 (9)

* Promedio ± 1 D.S. Número de casos en paréntesis

** Diferencia significativa con respecto al control.

En los sujetos con incompatibilidad ABO (Tabla 3) la disminución postnatal del hematocrito fue menos pronunciada; a pesar de ello los valores fueron significativamente más bajos que

en el grupo control, pero sólo hasta los 45 días en los niños no recambiados y hasta los 60 días en los que recibieron una exsanguíneo-transfusión.

Tabla 3.
Evolución Espontánea del Hematocrito (%) en Niños con Incompatibilidad ABO*

Días	15	30	45	60	90	180	270
Incompatibilidad ABO sin exsanguíneo-transfusión	44.1 ± 3.1** (8)	33.6 ± 6.0** (11)	31.9 ± 4.7** (8)	32.9 ± 5.2 (11)	34.0 ± 3.5 (12)	31.1 ± 2.9 (9)	35.5 ± 1.5 (4)
Incompatibilidad ABO con 1 exsanguíneo-transfusión	42.4 ± 7.4** (22)	34.6 ± 5.3** (34)	31.1 ± 4.8** (31)	30.4 ± 3.5** (27)	32.9 ± 3.0 (33)	35.7 ± 2.1 (30)	36.2 ± 2.3 (22)
Controles	57.5 ± 7.9 (30)	46.5 ± 7.2 (27)	39.4 ± 3.5 (23)	34.5 ± 3.5 (21)	33.5 ± 1.8 (17)	36.4 ± 3.4 (11)	35.1 ± 2.0 (9)

* Promedio ± 1 D.S. Número de casos en paréntesis.

** Diferencia significativa respecto del control.

La concentración de hemoglobina sufrió cambios similares a los del hematocrito en los lactantes controles (Figura 1) descendiendo rápidamente durante los primeros 60 días de vida llegando a su valor más bajo a los 90 días, para con posterioridad aumentar su concentración. En los niños con incompatibilidad Rh la velocidad del descenso entre los 15 a 30 días fue casi igual a la del grupo control, pero llegaron a cifras de hemoglobina muy por debajo de las del grupo normal, observándose la menor concentración de hemoglobina a los 45 días de vida. En los sujetos con incompatibilidad ABO (Figura 2) el descenso de la hemoglobina fue menos marcado, llegando al valor más bajo a los 60 días en los niños con una exsanguíneo—transfusión.

Figura 1. Evolución de la concentración de hemoglobina en niños con incompatibilidad Rh.

Figura 2. Evolución de la concentración de hemoglobina en niños con incompatibilidad ABO.

El recuento de reticulocitos en los niños controles (Figura 3) permaneció bajo en los primeros 30 días de vida, para aumentar a partir de los 45 días, alcanzando su mayor valor a los 90 días, edad que coincidió con la concentración menor de hemoglobina. En los sujetos con incompatibilidad Rh, el recuento de reticulocitos aumentó más precozmente y llegó a valores bastante más altos que los del grupo control. Los niños con incompatibilidad ABO (Figura 4) también mostraron un incremento precoz del recuento de reticulocitos; sin embargo este aumento es de menor cuantía que el del grupo con incompatibilidad Rh.

Figura 3. Evolución del porcentaje de reticulocitos en niños con incompatibilidad Rh.

Figura 4. Evolución del porcentaje de reticulocitos en niños con incompatibilidad ABO.

Los sujetos con incompatibilidad Rh o ABO, presentaron un peso promedio similar al del grupo control, no encontrándose diferencias significativas a las edades estudiadas.

DISCUSION

El recién nacido presenta una alta concentración de hemoglobina, estimada a nivel del cordón en 17,6 g/dl⁷. En el período postnatal se produce un gradual descenso, debido a la frenación de la eritropoyesis determinada por el aumento de la saturación de oxígeno de la hemoglobina, que ocurre una vez iniciada la respiración⁷. Esta caída llega a su máximo alrededor de las 6 a 8 semanas de vida, edad a partir de la cual se produce una reactivación de la eritropoyesis, que es evidenciable por un incremento del recuento reticulocitario y un gradual aumento de la hemoglobina⁷⁻⁸. El recién nacido prematuro, por razones que se ignoran, experimenta un descenso de la hemoglobina más pronunciado y precoz⁹.

En los lactantes con antecedentes de incompatibilidad Rh o ABO, se observa frecuentemente una exageración de la caída fisiológica de la concentración de hemoglobina, la que alcanza su punto más bajo alrededor de las 4 a 6 semanas de vida¹⁻²⁻³⁻⁴. Esta anemia ocurre tanto en sujetos sometidos a una exsanguíneo-transfusión, como en pacientes no recambiados y es más frecuente en aquellos lactantes que tuvieron una hemoglobina del cordón inferior a 12 g/dl³ o una hemoglobina menor de 15 g/dl durante la primera semana de vida¹⁻²⁻¹⁰ o inferior a 14 g/dl post recambio³.

En nuestra casuística la mayoría de los pacientes con incompatibilidad presentó una hemoglobina bajo lo normal en el curso de los tres primeros meses de vida. Al desglosarlos según el tipo de incompatibilidad, se pudo apreciar que el 71,8% de los lactantes con incompatibilidad Rh tuvo una hemoglobina inferior a 9 g/dl, mientras que en el grupo con incompatibilidad ABO esta incidencia fue bastante menor, de sólo un 23,1%. Por no disponer de determinaciones durante la primera semana de vida, no nos fue posible establecer correlaciones entre la incidencia de anemia y la cifra de hemoglobina inicial.

En la génesis de esta anemia, además de las condiciones que determinan la caída postnatal fisiológica de la concentración de hemoglobina, intervienen otros mecanismos. El principal de ellos obedece al traspaso vía transplacentaria de un anticuerpo materno (IgG) capaz de destruir a los eritrocitos incompatibles del recién nacido¹. Este anticuerpo es capaz de afectar tanto a los glóbulos rojos presentes en el nacimiento, como a

los producidos una vez reiniciada la eritropoyesis. La vida media de esta inmunoglobulina en la circulación del recién nacido, se ha estimado en 2-3 semanas¹⁻². Menos frecuentemente este anticuerpo es capaz de dañar a los precursores de la serie eritroide y existen en la literatura algunos casos documentados en los cuales también ha participado este mecanismo⁷⁻⁶. Se ha postulado como otro factor participante a una posible falencia de algún factor específico para la eritropoyesis⁸, especialmente un déficit de ácido fólico, dado que en los cuadros hemolíticos existen requerimientos aumentados de esta vitamina; sin embargo esta posibilidad no ha sido demostrada.

En nuestro estudio, al igual que en el de otros autores, se pudo apreciar que los niños con incompatibilidad llegan a cifras de hemoglobina bastante más bajas que los controles normales; sin que se aprecie una reanudación efectiva de la eritropoyesis¹⁻²⁻³⁻⁴ pese a existir evidencias de una reiniciación más precoz de la producción eritrocitaria a juzgar por los valores de reticulocitos. Este hecho pudiera deberse a la existencia de una hipofunción medular relativa en estos niños en la que la respuesta medular no sería suficiente para compensar la destrucción eritrocitaria, o bien debido a la existencia de un cierto grado de compromiso funcional medular, determinado por la acción de los anticuerpos maternos o menos posiblemente debido a la carencia de algún factor específico para la eritropoyesis.

De acuerdo a nuestras observaciones, en los niños con incompatibilidad Rh o ABO la mayor destrucción de los eritrocitos ocurriría en el curso de las dos primeras semanas de vida, siendo con posterioridad la velocidad de caída de la hemoglobina bastante similar a la de los niños normales.

En nuestros casos se pudo apreciar que si bien los niños con incompatibilidad llegan a valores más bajos de hemoglobina en los primeros dos meses de vida, esta anemia se recupera espontáneamente a los 3 meses, sin que sea necesario la realización de una transfusión sanguínea.

Las curvas de peso de nuestros pacientes con incompatibilidad no fueron diferentes de las observadas en los sujetos controles, pareciendo no existir ninguna desventaja importante en el crecimiento, asociado a niveles de hemoglobina subnormales durante un período de algunas semanas.

Creemos que desde el punto de vista hematológico, no se justifica ningún tipo de tratamiento para la anemia tardía, siendo aconsejable el control periódico de la concentración de hemoglobina durante los tres primeros meses de vida y sólo excepcionalmente en casos muy calificados podría estar indicada una transfusión de glóbulos

rojos concentrados como tratamiento de esta anemia. Este control periódico debe ser más frecuente en los niños con incompatibilidad Rh, en los cuales la caída de la hemoglobina es más pronunciada y la frecuencia de anemia es mayor.

RESUMEN

Se estudió la evolución espontánea del hematocrito, hemoglobina y reticulocitos en 131 niños nacidos de término con antecedentes clínicos y de laboratorio de incompatibilidad Rh o ABO. Estos se subdividieron en los siguientes grupos: Diecisiete niños con incompatibilidad Rh que no se sometieron a exsanguíneo-transfusión. Treinta y seis niños con incompatibilidad Rh con una exsanguíneo-transfusión. Diecisiete niños con incompatibilidad Rh con dos o más exsanguíneo-transfusiones. Quince niños con incompatibilidad ABO sin exsanguíneo-transfusión. Cuarenta y seis niños con incompatibilidad ABO con una exsanguíneo-transfusión. Treinta y cinco niños normales constituyeron el grupo control. La evolución de los valores hematológicos se estudió a los 15, 30, 45, 60, 90, 180 y 270 días. Entre los 15 y los 60 días de vida se observaron cifras de hematocrito y hemoglobina significativamente menores en los pacientes con incompatibilidad. En controles posteriores los grupos con incompatibilidad y los normales evolucionaron en forma similar no existiendo diferencias significativas después de los 90 días de vida. A pesar de la desventaja inicial de los niños con incompatibilidad, esto no influye en los valores hematológicos

de los 90 a 180 días de edad. Esto tendría importancia en el tratamiento de la anemia fisiológica exagerada de estos niños.

REFERENCIAS

- ¹ Mollison, P.L.: Blood transfusion in clinical medicine. Fifth edition. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1974.
- ² Fraser, I.D.; Oppé, T.E.; Tovey, G.H.; Webb, D.A.: Post-exchange anaemia in Rh haemolytic disease. *Lancet* II: 1309, 1964.
- ³ Hurdle, A.D.F.; Davis, J.A.: The "late" anaemia of haemolytic disease of the newborn. *Brit. J. Haemat.* 11: 247, 1965.
- ⁴ Robertson, S.E.J.: Study of the anaemia following exchange transfusion in haemolytic disease of the newborn M.J. *Australia* 2: 250, 1956.
- ⁵ Allen, F.H.; Diamond, L.K.: Erythroblastosis fetalis. *III. N. Engl. J. Med.* 257: 761, 1957.
- ⁶ Diamond, L.K.: Erythroblastosis fetalis. Round table discussion. *Pediatrics* 10: 337, 1952.
- ⁷ Gairdner, D.; Marks, J.; Roscoe, J.D.: Blood formation in infancy. Part II. Normal erythropoiesis. *Arch. Dis. Child.* 27: 214, 1952.
- ⁸ Matoth, Y.; Zaizov, R.; Vorsano, I.: Postnatal changes in some red cells parameters. *Acta Paediat. Scand.* 60: 317, 1971.
- ⁹ Dallman, P.R.: Anemia of prematurity. *Ann. Rev. Med.* 32: 143, 1981.
- ¹⁰ Kanto, W.P.; Marino, B.; Godwin, A.S.; Bunyapen, Ch. ABO hemolytic disease: a comparative study of clinical severity and delayed anemia. *Pediatrics* 62: 365, 1978.
- ¹¹ Giblett, E.R.; Varela, J.E.; Finch, C.A.: Damage of the bone marrow due to Rh antibody. *Pediatrics* 1: 37, 1956.
- ¹² Dillon, H.C.; Krivit, W.: Serial study of bone marrow in hemolytic disease of the newborn (erythroblastosis fetalis). *Pediatrics*, 23: 314, 1959.