

MINISTERIO DE EDUCACION
UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

ICTERICIA HEMOLITICA
CONGENITA
POR FACTOR RH

Tesis de
doctorado
de

NORMA DELMA LOPEZ

Padrino de Tesis
Profesor Dr. José
F. Morano Brandi

1951

MINISTERIO DE EDUCACION

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

AUTORIDADES

RECTOR:

Prof. Dr. Luis Irigoyen

VICERRECTOR:

Dr. Pedro G. Paternosto

SECRETARIO GENERAL INTERINO:

Don Victoriano F. Luaces

SECRETARIO ADMINISTRATIVO:

Don Rafael G. Rosa

CONTADOR GENERAL:

Don Horacio J. Blake

CONSEJO UNIVERSITARIO

Prof. Dr. Pascual R. Cervini

" " Rodolfo Rossi

" " José F. Molfino

" " Pedro G. Paternosto

" " Carlos María Harispe

" " Horis del Prete

" " Benito Perez

" " Eugenio Mordegli

" " Silvio Mangariello

" " Arturo Cambours Ocampo

" " Obdulio F. Ferrari

Ingeniero Carlos Pascali

Ing. Ag. René R. E. Thiery

" " José María Castiglione

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

AUTORIDADES

DECANO:

Prof. Dr. Pascual R. Cervini

VICEDECANO:

Prof. Dr. Rodolfo Rossi

SECRETARIO:

Prof. Dr. Flavio J. Briesco

Oficial mayor a cargo de Prosecretaría

Sr. Rafael Lafuente

CONSEJO DIRECTIVO

Prof. Dr. Diego M. Argüello

- " " Inocencio F. Canestri
- " " Roberto Gandolfo Herrera
- " " Hernán D. Gonzalez
- " " Rómulo R. Lambre
- " " Víctor A. E. Bach
- " " Victorio Nacif
- " " Enrique A. Votta
- " " Herminio L. M. Zatti
- " " Julio R. Obiglio

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

PROFESORES HONORARIOS

Dr. Rophille Francisco

" Greco Nicolás V.

" Soto Mario L.

PROFESORES TITULARES

Dr. Argüello Diego M. - Cl. Oftalmológica

" Baldassarre Enrique C. - F. F. y T. Terapéutica

" Bianchi Andrés E. - Anatomía y F. Patológicas

" Casero José A. - Patología Quirúrgica

" Canestri Inocencio F. - Medicina Operatoria

" Carratalá Rogelio F. - Toxicología

" Carreño Carlos V. - Higiene y M. Social

" Cervini Pascual R. - Cl. Pediátrica y Puericult.

" Corazzi Eduardo S. - Patología Médica Ia.

" Christmann Federico E. B. - Cl. Quirúrgica IIa.

" D'Ovidio Francisco R. E. - P. y Cl. de la Tuberc.

" Errecart Pedro L. - Cl. Otorrinolaringológica

" Echeve Dionisio - Física Biológica

" Floriani Carlos - Parasitología

" Gandolfo Herrera Roberto I. - Cl. Ginecológica

" Gascón Alberto - Fisiología y Psicología

" Girardi Valentín C. - Ortopedia y Traumatología

" Gonzalez Herman D. - Cl. de Enf. Inf. y P. Trop.

" Irigoyen Luis - Embriología e H. Normal

" Lambre Rómulo R. - Anatomía Ia.

" Loudet Osvaldo - Cl. Psiquiátrica

" Lyonnet Julio H. - Anatomía IIa.

" Maciel Crespo Fidel A. - Semiología y Cl. Prop.

Dr. Martinez Diego J. J. - Patología Médica IIa.

" Mazzei Egidio S. - Cl. Médica IIa.

" Montenegro Antonio - Cl. Genitorurológica

" Manso Soto Alberto E. - Microbiología

" Monteverde Victorio - Cl. Obstétrica

" Obiglio Julio R. A. - Medicina Legal

" Othaz Ernesto L. - Cl. Dermatosifilográfica

" Riva Carlos I.- Cl. Quirúrgica Ia.

" Rossi Rodolfo - Cl. Médica Ia.

" Sepich Marcelino J. - Cl. Neurológica

" Uslenghi José P. - Radiología y Fisioterapia

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

PROFESORES ADJUNTOS

Dr. Aguilar Giraldes Delio J. - Cl. Pediat. y Puericult.

- " Acevedo Benigno S. - Química Biológica
- " Andrieu Luciano M. - Cl. Médica Ia.
- " Bach Víctor Eduardo A. - Cl. Quirúrgica Ia.
- " Baglietto Luis A. - Medicina Operatoria
- " Baile Mario Raúl - Cl. Médica IIa.
- " Barani Luis T. - Cl. Dermatosifilográfica
- " Bellingi José - P. y Cl. de la Tuberculosis
- " Bigatti Alberto - Cl. Dermatosifilográfica
- " Briosco Flavio J. - Cl. Pediatría y Puericult.
- " Ceino Héctor V. - Cl. Médica Ia.
- " Calzetta Raúl V. - Semiología y Cl. Propedéutica
- " Cabarron Arturo - Cl. Médica Ia.
- " Cerri Enrique L. - Parasitología
- " Cartelli Natalio - Cl. Genitourrológica
- " Castedo César - Cl. Neurológica
- " Castillo Odón Isidro - Ortopedia y Traumatología
- " Ciafardo Roberto - Cl. Psiquiátrica
- " Conti Alcides L. - Cl. Dermatosifilográfica
- " Correa Bustos Horacio - Cl. Oftalmológica
- " Curcio Francisco I. - Cl. Neurológica
- " Chescotta Néstor A. - Anatomía Ia.
- " Del Lago Héctor - Ortopedia y Traumatología
- " De Lena Rogelio E. A. - Higiene y M. Social
- " Dobric Beltran Leonardo L. - P. y Cl. de la Tuberc.
- " Dragonetti Arturo R. - Higiene y M. Social
- " Dusseut Alejandro - Medicina Operatoria

- Dr. Fernandez Audicio Julio César. - Cl. Ginecológica
- " Fuertes Federico - Cl. de Enf. Inf. y P. Trop.
 - " Garibotto Roman U. - Patología Médica IIa.
 - " García Olivera Miguel A. - Medicina Legal
 - " Giglio Irma C. de - Cl. Oftalmológica
 - " Giroto Rodolfo - Cl. Genitourológica
 - " Gorostazu Carlos Mario - Anatomía IIa.
 - " Gotusso Guillermo - Cl. Neurológica
 - " Guixé Hector Lucio - Cl. Ginecológica
 - " Imbriano Aldo Enrique - Fisiología
 - " Ingratta Ricardo N. - Cl. Obstétrica
 - " Lascano Eduardo Florencio - Anatomía y F. Patolog.
 - " Logascio Juan - Patología Médica Ia.
 - " Loza Julio César - Higiene y M. Social
 - " Lozano Federico S. - Cl. Médica Ia.
 - " Mainetti José María - Cl. Quirúrgica Ia.
 - " Manguel Mauricio - Cl. Médica IIa.
 - " Marini Luis C. - Microbiología
 - " Martinez Joaquín D. A. - Semiología y Cl. Tropedau.
 - " Martini Juan Livio - Cl. Obstétrica
 - " Matusevich José - Cl. Otorrinolaringológica
 - " Meilij Elías - Patología y Cl. de la Tuberculosis
 - " Michelini Raúl T' - Cl. Quirúrgica IIa.
 - " Morano Brandi José F. - Cl. Pedátrica y Pueric.
 - " Moreña Julio M. - Radiología y Fisioterapia
 - " Nacif Victorio - Radiología y Fisioterapia
 - " Naveiro Rodolfo - Patología Quirúrgica
 - " Negrete Daniel Hugo - Patología Médica
 - " Pereira Roberto F. - Cl. Oftalmológica

Dr. Prieto Elías Herberto - Embriología e H. Normal

- " Prini Abel - Cl. Otorrinolaringológica
- " Penín Raúl P. - Cl. Quirúrgica
- " Polizza Amleto - Medicina Operadora
- " Roselli Julio - Cl. Pediatría y Puericult.
- " Ruera Juan - Patología Médica Ia.
- " Sanchez Héctor J. - Patología Quirúrgica
- " Schaposnik Fidel - Cl. Médica IIa.
- " Taylor Gorostiaga Diego J. J. - Cl. Obstétrica
- " Torres Manuel M. del C. - Cl. Obstétrica
- " Trinca Saúl E. - Cl. Quirúrgica IIa.
- " Tropeano Antonio - Microbiología
- " Tolosa Emilio - Cl. Otorrinolaringológica
- " Tosi Bruno - Cl. Oftalmológica
- " Vanni Edmundo O. F. U. - Semiología y Cl. Proped.
- " Vazquez Pedro C. - Pat. Médica IIa.
- " Votta Enrique A. - Patología Quirúrgica
- " Tau Ramón - Semiología y Cl. Propedeutica
- " Zabluñovich Salomón - Cl. Médica IIa.
- " Zatti Herminio L. - Cl. de Enf. Inf. y P. Trop.

A MI MADRE

ENFERMEDAD HEMOLITICA CONGENITA

Es una enfermedad que se produce en el feto o en el recién nacido y que se debe a una hemolisis exagerada de los glóbulos rojos, por una incompatibilidad entre la sangre materna y la del niño.

Primeramente se la llamó eritroblastosis, basándose en la frecuencia con que se encuentran eritroblastos en sangre circulante y en los núcleos extramedulares de producción de hematíes.

Pero esta denominación no es correcta, porque hay varias enfermedades con eritroblastosis y eritroblastemia; por lo tanto éste es un signo común a todas ellas, que expresa solamente una actividad reaccional de la medula ósea, ante cualquier causa que haga disminuir los hematíes en forma acentuada.

Debido a esto, se han buscado otros nombres como:

^{Leuco}
eritroblastosis, por la leucocitosis que la acompaña; incompatibilidad Rh, que resulta incompleto porque no incluye los casos de incompatibilidad por otros aglutinógenos como A, B, O, Hr; enfermedad hemolítica del feto y recién nacido y enfermedad hemolítica congénita. Esta última es la designación más correcta, aunque no específica, porque pueden haber enfermedades hemolíticas congénitas, donde nada tiene que hacer la incompatibilidad sanguínea materno-fetal.

ETIOLOGIA

Durante mucho tiempo se ignoró la causa de la enfermedad hemolítica congénita señalándose como factores etiológicos las más diversas infecciones, especialmente la sífilis y causas mecánicas, hormonales y sanguíneas.

Una vez que se profundizaron los estudios y se fueron rechazando una a una estas teorías, por no poderse demostrar su veracidad, quedó como conclusión, que la enfermedad hemolítica grave del recién nacido era hereditaria y se producía en varios niños de un mismo matrimonio. También se observó que en algunos casos el primer hijo había sido normal y los sucesivos habían presentado la enfermedad con gravedad creciente. Esto sugirió la teoría de la incompatibilidad feto-materna por isoinmunización materna a un factor contenido en la sangre del feto.

En 1940, Wiener y Peters conciben la hipótesis de que esa sensibilización de la madre se debería al factor Rh. El mecanismo sería el siguiente: el padre Rh + transmitiría al feto este carácter; la madre Rh - se sensibilizaría con la sangre del feto creando aglutininas anti Rh, que hemolizarían los glóbulos del feto.

Con esto quedó sentada la teoría de la incompatibilidad feto-materna por isoinmunización al factor Rh.

El mecanismo íntimo de este proceso se realizaría de la siguiente manera.

* Sabemos que normalmente la sangre fetal y la ma-

terna no se mezclan. Si por cualquier causa se produce una efracción en las vellosidades coriales, la sangre del niño pasa al torrente sanguíneo de la madre. Como ésta no posee el antígeno Rh en sus glóbulos, se defiende de él, formando aglutininas en mayor o menor cantidad, según la capacidad de reaccionar que tenga y luego esas aglutininas pasarán a la sangre del feto, produciendo su hemolisis.

Las posibilidades de esta clase de lesiones en la placenta son muchas, pues los más pequeños traumatismos y muchas enfermedades son capaces de producirlos, dada la extrema delicadeza y fragilidad de las vellosidades coriales.

Además, la observación de buen número de las placentas correspondientes a partos que han dado niños eritroblásticos, muestran en gran número de casos efracciones, hematomas, desprendimientos, etc. de muy diverso tamaño, algunos puntiformes.

Es necesario tener en cuenta que bastan muy pequeñas cantidades de sangre, 0,13 cc. para producir la sensibilización y que la vía puede ser variable, durando la inmunización más de 20 años en algunos casos. Para Levine, la persistencia de las aglutininas, una vez sensibilizado el sujeto es definitiva.

Según Burham, la carencia de vitamina C en las embarazadas, sería factor importante que aumentando la fragilidad capilar placentaria, haría posible el pasaje de sangre fetal hacia la madre, produciéndolo.

se así la isoinmunización de la misma.

A pesar de estos argumentos a favor del pasaje de sangre fetal hacia la madre, lo cierto es que en muchos casos esas lesiones placentarias no se encuentran, con lo cual tendríamos que aceptar que los glóbulos son capaces de atravesar la barrera placentaria en estado normal, posibilidad no admitida hasta ahora.

Pero si el pasaje de glóbulos del feto a la madre resulta inaudito, en cambio es fácil admitir el pasaje de los productos de la lisis fisiológica de los mismos, entre ellos el aglutinógeno Rh al estado molecular.

La reacción materna es del tipo inmune, es decir que tiene un máximo y luego desciende, pero como es de tipo activo, los anticuerpos no desaparecen nunca totalmente de la sangre y la capacidad de formación de los mismos por nuevas entradas de antígenos se va acentuando y llega a ser más o menos intensa, según la capacidad de reacción del sujeto.

En cambio- las aglutininas del feto, son recibidas de la madre, reacción pasiva, por eso desaparecen en seguida.

Es lógico pensar que el proceso íntimo de la isoinmunización es complejo y que para explicárselo son necesarios ciertos conocimientos previos sobre aglutininas, aglutinógenos, conglutininas, secretoras y no secretoras etc.

Aglutinógenos

Ya en el siglo XIX se comprobó que las sangres de las distintas especies animales eran incompatibles con la del hombre. De esto se dedujo de que cada especie tenía características especiales en su sangre.

Luego, al comienzo de este siglo, profundizando los estudios, se vio que aún dentro de la especie humana había diferencias individuales que hacían que en unos casos la mezcla de dos sangres permaneciera homogénea, y en otros, se formaran grumos.

En 1901 Landsteiner llegó a la conclusión de que todos los individuos podían separarse en tres grupos sanguíneos, a los que se agregó en seguida un cuarto grupo, descubierto por Decastillo y Sturli. Con esto nace el concepto de la isoaglutinación sanguínea fisiológica en la especie humana. A Landsteiner se debe el conocimiento de los aglutinógenos, que son sustancias contenidas en los glóbulos y de las aglutininas que están contenidas en el suero.

A los primeros, se los designa con una letra mayúscula de imprenta, y a las segundas, con una letra griega minúscula.

Cuando se ponen en contacto el aglutinógeno y su aglutinina correspondiente, se produce la aglutinación primero, y luego la hemólisis de los glóbulos. De esto se deduce que en un mismo individuo no coexisten aglutinógenos y aglutininas correspondientes.

De acuerdo a esto, los cuatro grupos anterior-

mente mencionados son:

A — (A β) — contiene A en los glóbulos y β en el suero

B — (B α) — contiene B en los glóbulos y α en el suero

AB — (A B) contiene los dos aglutinógenos en los glóbulos y ninguna aglutinina en el suero

O — ($\alpha \beta$) — No contiene aglutinógenos en los glóbulos en cambio tiene las dos aglutininas en el suero.

Prosiguiendo los estudios, Landsteiner en 1927 pone en evidencia los aglutinógenos M, N y P. Estos antígenos no tienen significación clínica porque no generan aglutininas.

En 1940, Landsteiner y J. Wiener inyectando glóbulos rojos del macacus rhesus al conejo, obtuvieron un suero que aglutinaba los glóbulos de esa especie de monos y el 85 % de los glóbulos de individuos de raza blanca, independientemente de los grupos conocidos. De esto dedujeron que estaban en presencia de un nuevo aglutinógeno al que llamaron Rh (rhesus).

A las sangres que lo contenían se les dió el nombre de Rh + (85% de las personas de raza blanca) y a las que no rh (-)(15%).

Este nuevo factor tiene poder antigénico y es capaz en un elevado porcentaje de casos, de producir reacciones transfusionales intregupo.

Por esto se puede considerar al factor Rh, semejante a los aglutinógenos A y B. En cambio es distinto a los M; N y P porque estos no son capaces de generar aglutininas en la especie humana.

Sin embargo el aglutinógeno Rh se diferencia del A y B en que normalmente no hay en el suero humano aglutininas anti Rh y que éstas se producen en ocasiones especiales.

El factor Rh no es simple, sino que es un conglomerado de factores semejantes, de la misma familia. Se han aislado las siguientes variedades: Rho, Rh', Rh'', Rho', Rh'' y rh.

Estos aglutinógenos están ya formados en época temprana de la vida intrauterina; son termoestables y resistentes a los agentes químicos.

El antígeno Rh se encuentra en la superficie de los glóbulos rojos en forma de haptenes, que son sustancias simples que se unen a un antígeno proteico, que determina su especificidad inmunológica. Separados de esa fracción proteica los haptenes no estimulan la formación de anticuerpos pero conservan la propiedad de combinarse con ellos. Posteriormente se ha descubierto un nuevo antígeno que se encuentra en los glóbulos rojos de las sangres rh (negativas) y en los de las Rh + que no son aglutinadas por el suero anti Rh'. A este aglutinógeno se lo llamó Hr y luego se lo dividió en los subtipos Hro, Hr' y Hr''. Es capaz como el factor Rh, de producir isoinmunización en las personas Hr negativas. Por lo tanto, al investigar los distintos antígenos globulares se

deben tener en cuenta no solo los aglutinógenos A y B sino el Rh y Hr, también. Los restantes no tienen trascendencia clínica (M, N, P, Q).

Secretores y no secretores

Hasta aquí hemos hablado de los aglutinógenos que normalmente pueden hallarse en los glóbulos, pero según los trabajos de Schiff, algunos de estos cuerpos se encuentran en todos los tejidos y se vierten en secreciones como la saliva, jugo gástrico, entérico y lágrimas.

A los individuos que tienen esta característica se los llama secretores; a los que no la poseen, no secret

Con respecto a los aglutinógenos A y B el 70% de los individuos son secretores y el 30% no secretores.

Para el factor Rh sucede lo mismo, habiendo secretores y no secretores, con la sola diferencia de que los tejidos lo contienen en mayor proporción que los líquidos pues el antígeno Rh es menos soluble en agua que el A y B.

La cualidad de secretor tiene su importancia, porque cuando ingresan al organismo aglutininas anti Rh, por otra vía que no sea la endovenosa, los aglutinógenos de los tejidos las neutralizan impidiendo así su pasaje a la sangre y por consiguiente los fenómenos de aglutinación y hemólisis. De aquí se deduce que los no secretores, están en inferioridad de condiciones, pues carecen de esa barrera protectora de sus glóbulos, que son los antígenos tisú-

lares.

Sin embargo este peligro disminuye mucho con respecto al factor Rh, pues normalmente no existen aglutininas en la especie humana. Esto explica porqué en los casos de madre rh (-) y feto Rh (+), secreta resultantes de un primer embarazo, el niño suele ser normal, pues aunque la madre forme aglutininas anti Rh, éstas van siendo sucesivamente bloqueadas por los antígenos de los tejidos del feto, evitándose así la hemolisis.

No sucede lo mismo con respecto a los antígenos A y B pues normalmente existen en el suero humano aglutininas anti A y B, que en el caso de un feto no secretos pasan a la sangre aún en el primer embarazo pues no han sido neutralizadas por los aglutinógenos de los tejidos del feto.

Aglutininas

Son cuerpos que en presencia del aglutinógeno correspondiente producen la aglutinación de los glóbulos y luego su hemolisis. Están contenidas en la fracción euglobulínica del suero. Resisten 65° C, 10 minutos. El frío y la desecación no las destruyen.

En el recién nacido no hay aglutininas α y β y si las hay, son recibidas de la madre.

Luego van siendo elaboradas hasta alcanzar en el adulto, en condiciones fisiológicas, los títulos siguientes:

Anti A: hasta 1: 2500. - Un título de 1: 100 es bueno para las transfusiones.

En casos de isoinmunización se llega a títulos

de 1: 10.000 y 1: 15.000.

De aquí que en muchos casos de dadores del grupo O, se produzcan accidentes transfusionales por el alto tenor de aglutininas anti A o anti B; estos son llamados dadores peligrosos.

En el recién nacido Secretor para los aglutinógenos A y B (70%), son raros los accidentes hemolíticos, y si se producen son suaves, pues los aglutinógenos de los tejidos neutralizan las aglutininas anti A y B. Las aglutininas anti Rh existen como anticuerpos aglutinantes (aglutininas comunes bivalentes) o como de bloqueo (aglutininas univalentes). A estos también se les llama anticuerpos bloqueadores porque impiden la aglutinación de las células Rh positivas por el suero standard anti Rh.

Las aglutininas anti Rh no existen en forma espontánea o natural; es decir que para hallarlas es necesario previamente la isoinmunización ya sea por transfusiones o por el embarazo.

Estas características de las aglutininas anti Rh, las diferencian de los anticuerpos  que existen normal y precozmente en forma espontánea. Después de formadas las aglutininas anti Rh por isoinmunización, un nuevo contacto entre antígeno y anticuerpo produce aglutinación "in vitro" y hemólisis sólo "in vivo". Esta última característica es propia de las aglutininas anti Rh y no se sabe a qué se debe.

Agglutininas activas en caliente son las que

producen aglutinación in vitro cuando se las investiga a la temperatura del cuerpo 37° C. A este tipo pertenecen las aglutininas anti Rh; son warm agglutinin o aglutininas activas en caliente.

En cambio los anti A y anti B son cold-agglutinin o activas en frío.

Anticuerpos bloqueadores

Analizando sueros de mujeres que habían dado a luz a niños eritroblastósicos, se vió en algunos casos que el título de aglutininas era muy bajo, y en otros las reacciones eran negativas.

Para explicar este fenómeno, se pensó en la existencia de los anticuerpos bloqueadores, llamados así por combinarse de manera específica con los eritrocitos Rh positivos, sin producir ninguna reacción visible, excepto la de perder éstos su capacidad de ser aglutinados por los sueros anti Rh, aún los más potentes. Esta sustancia inhibidora existe en más del 50% de los sueros de mujeres sensibilizadas por transfusión o embarazo, o ambas cosas a la vez.

Las primeras en aparecer son las simples aglutininas anti Rh, las cuales aglutinan los glóbulos Rh positivos suspendidos en solución salina. Después de sensibilizaciones repetidas se desarrolla un anticuerpo que no reacciona en solución salina, pero cuya existencia se puede demostrar si los glóbulos se suspenden en plasma compatible ^{o en} ~~en~~ albúmina humana o bovina. A los primeros anticuerpos se les ha llamado precoces, anticuerpos inmaduros o aglutininas; al se-

gundo, el cual corresponde al anticuerpo bloqueador, se le ha llamado, anticuerpo incompleto o maduro.

Al anticuerpo precoz se lo considera bivalente, es decir, que es capaz de unirse al antígeno de dos glóbulos rojos y por lo tanto de producir aglutinación.

En cambio, al anticuerpo bloqueador se lo considera monovalente o sea que sólo se puede unir a un glóbulo rojo.

Cuando se ha producido esta unión, los hematíes no pueden ya aglutinarse.

Sin embargo, la aglutinación "in vivo" se produce gracias a la presencia en el suero, de la conglutinina que es un factor que sería absorbido por los glóbulos rojos sensibilizados específicamente, haciendo que se mantengan unidos (conglutinados). Este factor parece estar constituido por albúmina, globulina y fosfolípidos; también se lo llama proteína X. Tiene la propiedad de disociarse en sus componentes, si se la diluye en solución salina.

A esto se debe que las pruebas de aglutinación sean negativas con los métodos comunes en muchos casos.

En cambio, si se suspenden los hematíes en suero del mismo enfermo o en suero AB inactivado, la aglutinación se produce, aún en presencia de anticuerpos bloqueadores.

Para poner en evidencia la aglutinación se usa la reacción del portaobjetos de Diamondy Abelson que tiene la siguiente técnica:

Se mezclan 0,2 cc de sangre Rh + del grupo O diluida con una cantidad igual del suero que se va a determinar, haciendo esta operación sobre un portaobjetos. Si la prueba es positiva se apreciarán aglutinaciones perceptibles, las que aparecerán entre algunos segundos y tres minutos, después de haber calentado el porta objetos con suavidad sobre una lámpara de 25 watios. Se debe hacer al mismo tiempo una contraprueba con sangre Rh negativa. Con esta prueba se ponen en evidencia los dos tipos de aglutininas.

Coombs, Mourant y Race han ideado una reacción para anticuerpos incompletos (bloqueadores), la cual está basada en el uso de un suero antiglobulina humana que aglutinaría los glóbulos previamente sensibilizados y que hubieran absorbidos anticuerpos globulínicos en algunos puntos de su superficie.

Los anticuerpos bloqueadores son índice de una severa inmunización y por lo tanto su hallazgo es de peor pronóstico que el de las aglutininas bivalentes. Debe tenerse en cuenta además, que la sensibilización puede hacerse a expensas de ellos exclusivamente.

Otra manera de investigar las aglutininas monovalentes es por medio del "blocking test" de Wiener.

Un suero que las posea puesto en contacto con glóbulos RH + conocidos, hace perder a éstos la pro-

piedad de ser aglutinados por un suero anti RH potente.

Estas aglutininas monovalentes se combinarían con el antígeno de esos hematíes impidiendo que sean posteriormente aglutinados por los anticuerpos bivalentes. Esos glóbulos después de ese contacto se comportan como Rh negativos y al ponerlos en presencia de un suero anti Rh potente, no se produce aglutinación o ésta es muy débil, cosa que está en desacuerdo con la severidad de los cuadros clínicos que producen. Esto se debería a que los hematíes han sido bloqueados anteriormente por las aglutininas monovalentes, impidiendo así la aglutinación por los anticuerpos comunes. Por esta razón se les ha llamado cuerpos bloqueadores.

De lo antes dicho sobre anticuerpos bloqueadores y conglutininas, se infiere la importancia de los mismos y se explican esos casos de enfermedad hemolítica grave del recién nacido, en los cuales había un bajo tenor de aglutininas, o éstas no podían ser puestas en evidencia por las técnicas comunes.

Además debe tenerse en cuenta que las pruebas cruzadas que se hacen con motivo de las transfusiones no los ponen de manifiesto; de ahí su peligrosidad, y la necesidad de realizar los tests completos.

Cuando se usa el suero anti Rh^o los anticuerpos bloqueadores forman una barrera a los glóbulos rojos e impiden su aglutinación. Este fenómeno parece ser específico para los anticuerpos Rh^o y no para

las aglutininas anti Rh' y anti Rh".

Falta por dilucidar si los anticuerpos bloqueadores se forman en respuesta al antígeno Rho o al algún otro antígeno específico.

Aparecen más tarde que los comunes y son índice de un severo estado de inmunización y por lo tanto son causantes de las formas clínicas más graves de enfermedad hemolítica, habiéndoselos encontrado hasta 20 años después de un embarazo.

Herencia del factor Rh

El factor Rh se hereda como un carácter mendeliano dominante, por un par de genes alélicos, transmitidos uno por la madre y otro por el padre.

El dominante se denomina Rh, positivo, y el recesivo rh, negativo.

Cada uno de los caracteres de un individuo tiene una constitución genética doble, transmitida por un gen materno y otro paterno; uno puede ser dominante y enmascarar al otro, que se llama recesivo.

El genotipo es la constitución de la molécula hereditaria y está expresada por la representación de los genes alelomorfos que intervienen en cada caso. Puede ser homocigota si los genes son semejantes y heterocigotas si no lo son.

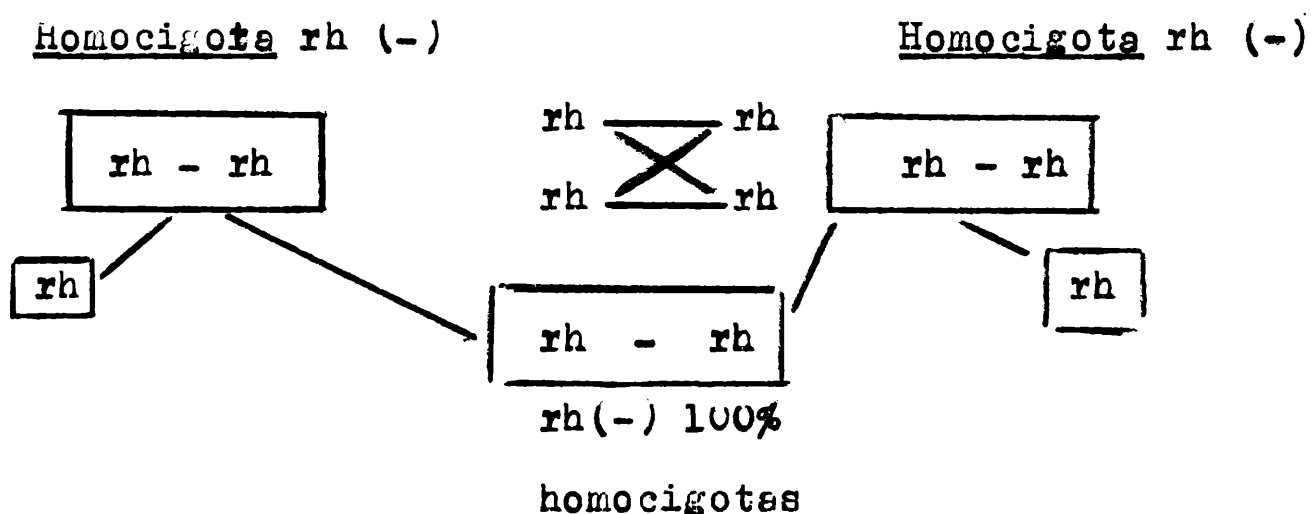
El fenotipo es el conjunto de características exteriores de un individuo (color de los ojos, cabello, piel). Los individuos rh (negativos) son todos homocigotas (genotipo rh-rh); en cambio, los Rh (positivos) pueden ser homo o heterocigotas (genotipo Rh-Rh o Rh-rh).

En síntesis, en la herencia del factor Rh se pueden dar los casos que detallo a continuación:

Rh (+) $\nearrow$ heterocigota $\longrightarrow$ genotipo Rh-rh
 (fenotipo) $\searrow$ homocigota $\longrightarrow$ genotipo Rh-Rh
 rh (-) $\longrightarrow$ homocigota $\longrightarrow$ genotipo rh-rh
 (fenotipo)

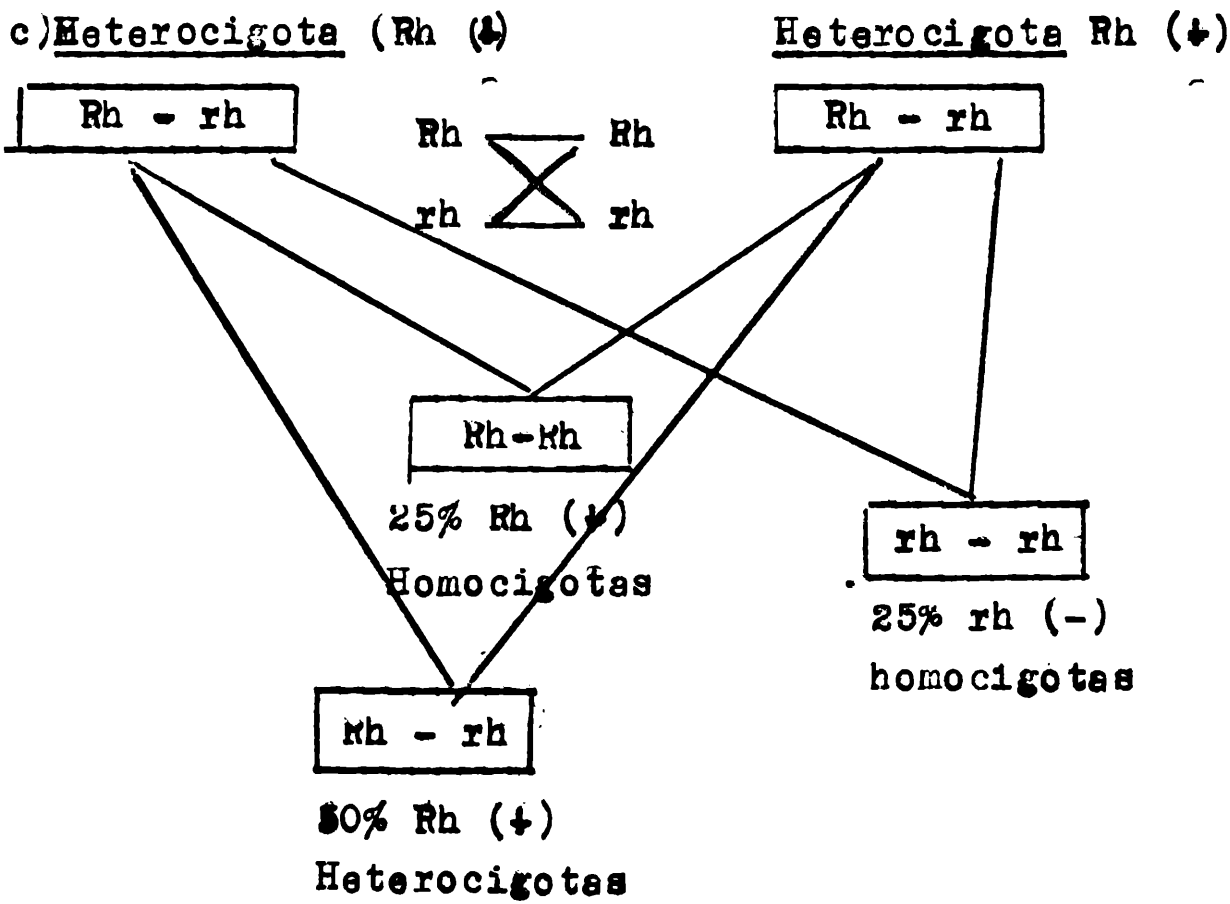
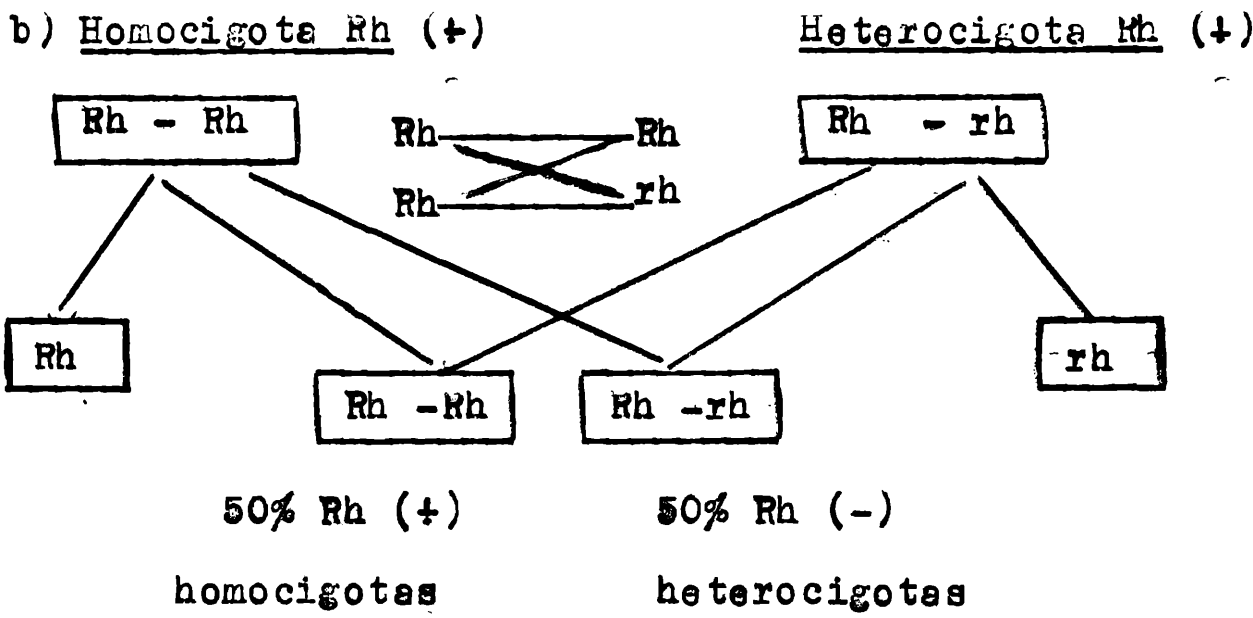
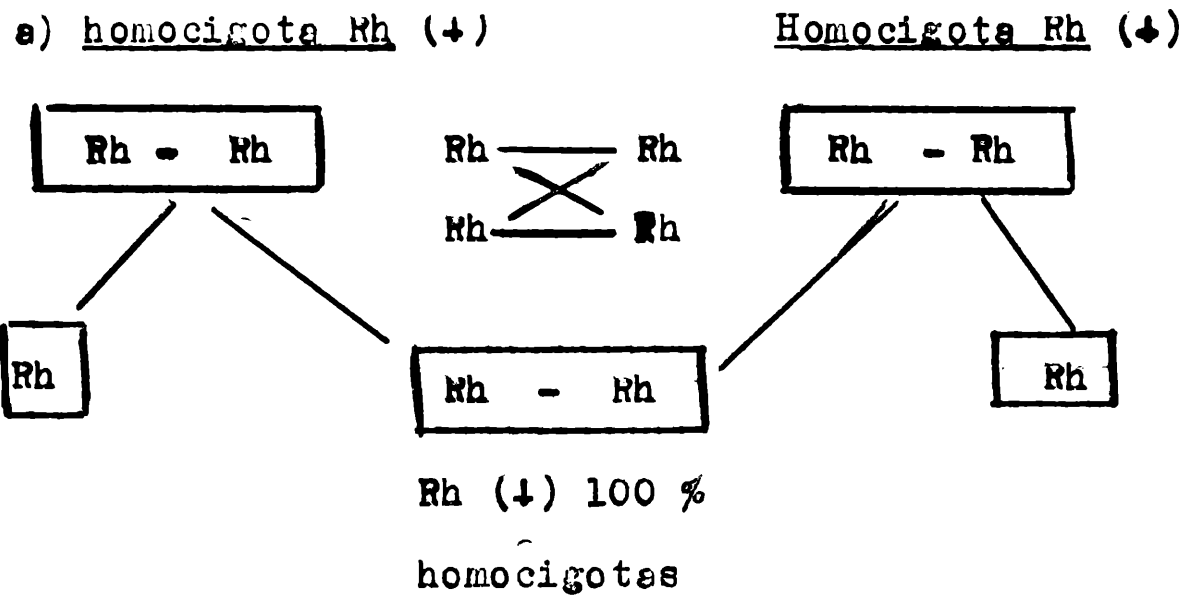
Veamos ahora las distintas posibilidades de union y la calidad de los hijos de esos matrimonios:

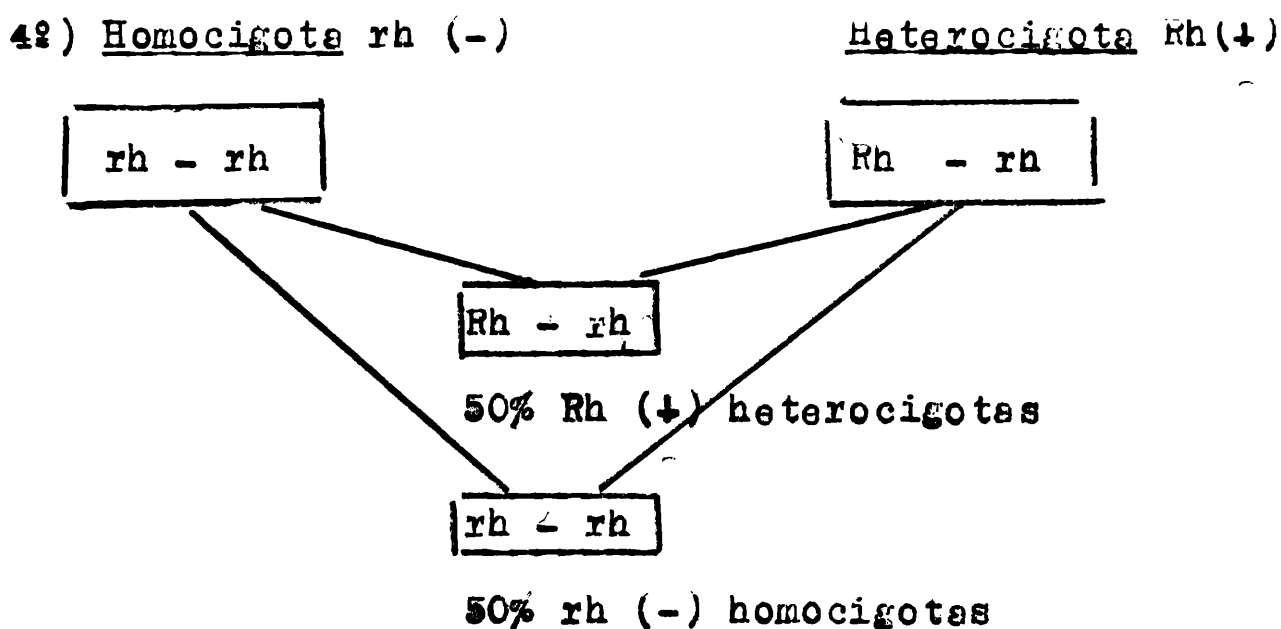
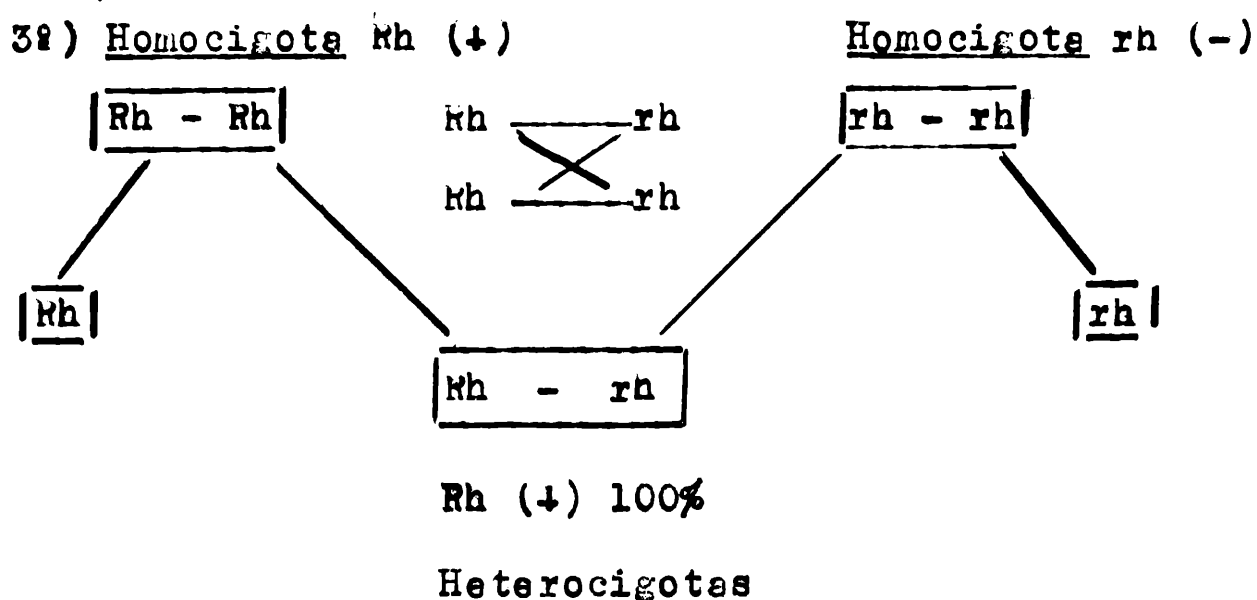
1º) Supongamos que se unen dos conyugues rh (-). En ese caso todos los hijos serán rh (-) y homocigotas, pues los padres son siempre homocigotas.



2º) En las uniones de los Rh (+) se presentan los siguientes casos:

(ver pag. 26)





En verdad esta concepción no se ajusta a la realidad estrictamente pues por medio de los sueros anti Rho y anti Rh' y anti Rh", se demostró que existían cinco tipos de aglutinógenos: Rho, Rho', Rho", Rh', Rh"; por lo tanto el factor Rh no se transmitiría por un par de genes alélicos (Rh-rh) sino por seis genes alelomorfos: Rho, Rho', Rho", Rh', Rh" y rh.

Las distintas posibilidades de combinación de estos genes producen 8 fenotipos de sangres, distribuidos en veintiún genotipos.

<u>Fenotipos</u>	<u>Genotipos</u>
rh (negativa)	rh - rh
Rh'	Rh' rh y Rh'Rh'
Rh"	Rh"rh y Rh"Rh"
Rh'Rh"	Rh'Rh"
Rho	Rhohho; Rhohrh; RhohRh' y RhohRh"
Rho'	Rho'Rho'; Rho'Rh'; Rho'rh; Rho'Rho
Rho"	Rho"Rho"; Rho"Rh"; Rho"rh; Rho"Rho
Rho'Rho"	Rho'Rho" ^{Rh'Rh'} Rh"; Rho"Rh'.

Esta diversidad de genotipos explicaría los casos de isoinmunización por el embarazo o por transfusión pudiendo haber enfermedad hemolítica con madre Rh(+) y accidentes transfusionales intragrupo aunque el receptor y dador sean Rh (+).

Relación entre los factores Rh y Hr.

Según Fisher todas las sangres humanas contienen algunos de estos dos factores con sus distintos subtipos.

Estos factores se transmiten por tres pares ^{de} genes alélicos u opuestos. Ya sabemos que para el Rh hay 3 tipos fundamentales de aglutinógenos: Rho, Rh' y Rh" y para el Hr los correspondientes: Hro; Hr' y Hr".

Según Fisher la sangre que no contiene uno de los aglutinógenos Rh contiene el correspondiente Hr. Por ejemplo:

Sangre Rh" contiene Hro y Hr'

Sangre Rho" contiene Hr'

Sangre rh (-) contienen Hro, Hr' y Hr"

X X Además, como la antigua nomenclatura resultaba

incómoda con el descubrimiento de los nuevos aglutinógenos, Fisher propone una nueva, que involucra a los factores Rh y Hr.

Para esto usa las letras mayúsculas C, D y E para los diversos antígenos Rh (Rh' - Rho - Rh'') y las minúsculas c, d y e para los Hr (Hr' - Hro, Hr'')

<u>Nomenclatura</u>	<u>Composición</u>	<u>Nomenclatura</u>
<u>Wiener</u>	<u>teórica</u>	<u>Fisher</u>
rh	Hr' - Hro - Hr''	c-d-e-
Rho	Hr' - Rho - Hr''	c-D-e
Rh'	Rh' - Hro - Hr''	C-d-e-
Rh''	Hr' - Hro - Rh''	c-d-E
Rho'	Rh' - Rho - Hr''	C-D-e
Rho''	Hr' - Rho - Rh''	c-D-E

PATOGENIA

Se han invocado sucesivamente diversos mecanismos patogénicos de la enfermedad hemolítica.

Actualmente el más aceptado es el que toma como centro de todos los fenómenos la hemolisis de los glóbulos rojos.

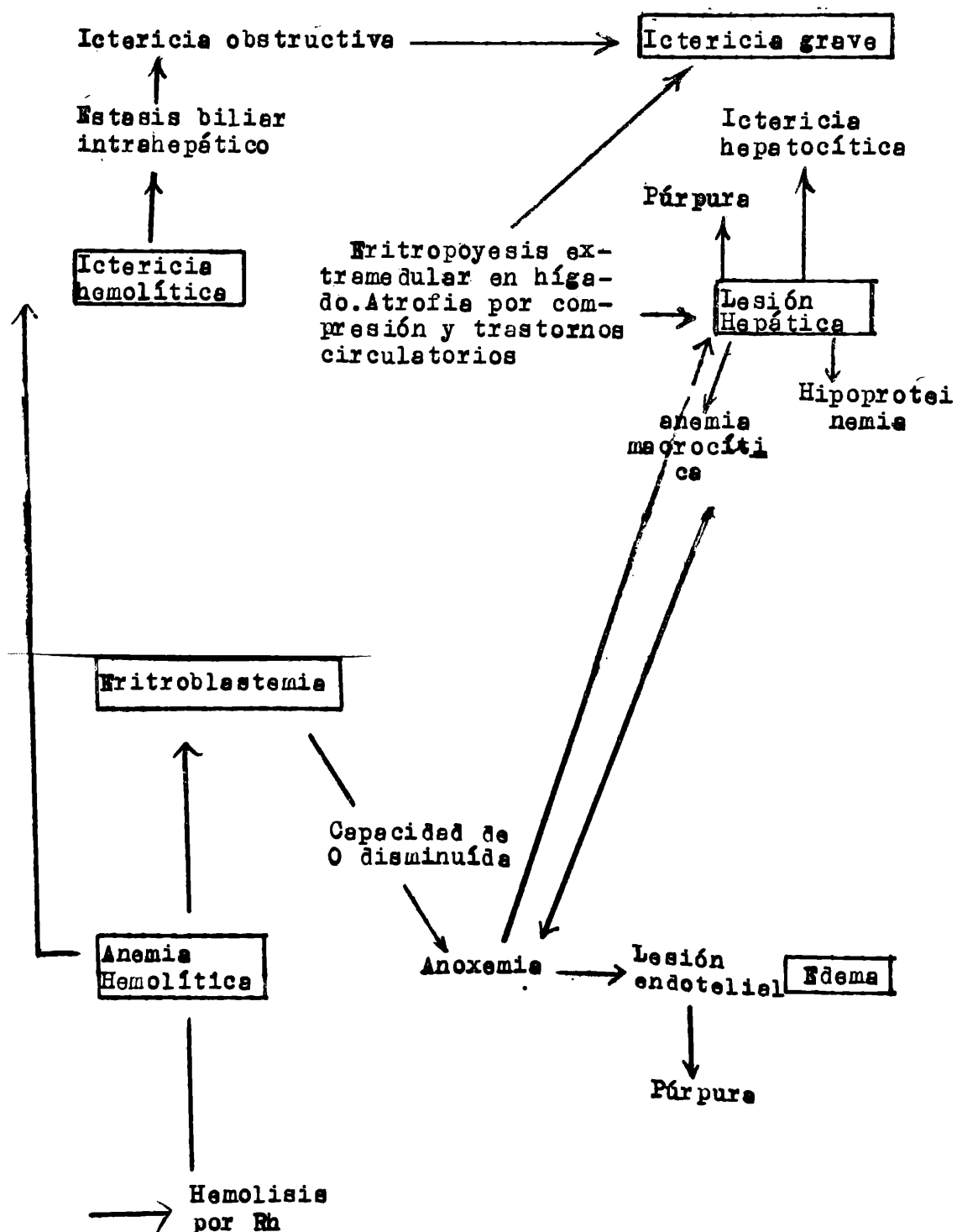
En efecto, tomando este punto de partida se puede llegar a explicar todas las alteraciones de los otros órganos y por lo tanto, la sintomatología de las distintas formas clínicas.

La hemolisis de los eritrocitos lleva a la anemia hemolítica, que da lugar por un lado, a ictericia

(el feto es un icterico) y por otro a anemia (el feto tiene además anemia marcada). La anoxia consecutiva es capaz de alterar la permeabilidad vascular (formas edematosas) y de llevar a la insuficiencia de ciertos órganos como el hígado trayendo esto la insuficiencia hepática con sus síndromes de hemorragias e hipoproteïnemia (formas hemorrágicas y edematosas).

Yendo por otro camino, si la hemolisis es muy intensa, la sobrecarga de la función hepática puede llevar la glándula a la insuficiencia. La eritroblastemia y la hiperplasia de los órganos hematopoyéticos son una consecuencia directa de la anemia y se producen para compensar la destrucción de glóbulos rojos, lanzando formas inmaduras a la circulación.

El esquema de Davidsohn resume en forma clara, las distintas posibilidades de producción de los fenómenos, y la correlación entre los mismos a partir de la anemia hemolítica:



Los casos en que no hay anemia se explican por la teoría de Wiener, de las embolias, formadas por la aglutinación globular.

Existen varias condiciones que darían lugar en unos casos a una forma clínica y en otros a otra.

1º) Edad del feto, cuando comienzan a actuar los anticuerpos Rh sobre él.

2º) Duración de la exposición del mismo.

3º) Calidad de los anticuerpos. Ya sabemos que la iso-inmunización por las aglutininas monovalentes o bloqueadoras es de peor pronóstico que la producida por los bivalentes.

4º) Cantidad o poder de los anticuerpos. No se sabe ~~se~~ aún, si el título de aglutininas es exponente fiel del poder del suero materno. Pero en general puede decirse que hay una relación directa entre la gravedad de la enfermedad del feto y el alto título de aglutininas.

5º) Estado de la placenta, es decir la mayor o menor capacidad de ésta para hacerse permeable.

Según algunos autores, además de los trastornos fetales que produce la incompatibilidad sanguínea, ésta sería responsable de los fenómenos de toxemia y eclampsia de algunas de estas embarazadas.

Esto no está demostrado aún y queda en discusión, siendo negada esta hipótesis por muchos investigadores.

Datos que apoyan la teoría de la isoimmunización

1º) La diferente frecuencia de la enfermedad hemolítica.

tica de acuerdo a la mayor o menor frecuencia del factor Rh, en las distintas razas.

La afección es más común en los pueblos de raza blanca donde el antígeno Rh se encuentra sólo en el 85% de la población, siendo un 15% de ésta rh (-).

En cambio es rara en los pueblos de raza negra donde el 92% de los habitantes es Rh (+) y prácticamente desconocida en las naciones de raza amarilla, donde los Rh (+) son el 99% de la población.

2º) El alto porcentaje de madres rh (-), 90%, coincidiendo con maridos Rh (+) y fetos Rh (+) que padecen la enfermedad.

Este alto porcentaje de madres rh (-) no está de acuerdo con el escaso porcentaje de rh (-), 15%, que hay en la población general.

3º) La posibilidad de poner en evidencia, en el feto y la madre, la presencia de aglutininas anti Rh en los casos de enfermedad hemolítica. Además si se mide el título de esos anticuerpos, se ve que asciende al avanzar el embarazo y baja después del parto.

4º) El suero de la madre de un feto con enfermedad hemolítica, es incompatible con los glóbulos del mismo, y con los del padre.

Además se han observado graves accidentes transfusionales por la inyección de sangre del marido a una mujer que ha tenido un hijo eritroblastótico. Estos hechos indican la incompatibilidad de la sangre materna con la del hijo y el padre.

5º - Generalmente el primer hijo se salva de la enfermedad o padece formas leves. En cambio los sucesivos van presentando formas con gravedad creciente.

Esto se debería a que el pasaje de aglutininas en el primer embarazo es más difícil o es menor, y a que la capacidad de reacción de la madre es poca y ^{necesita} ~~reciente~~ varios embarazos para alcanzar el título de aglutininas suficiente para que la enfermedad se produzca.

6º) Lesiones de la placenta en muchos casos de enfermedad hemolítica.

7º) En los casos de embarazo gemelar bivitelinos con un feto Rh (+) y otro Rh (-), la enfermedad se produce solo en el Rh (+) a pesar de que las aglutininas pasan a la circulación de los dos.

Objeciones a la teoría

1º) Casos en que el padre y el feto son Rh (+) y la madre Rh (-) y no se produce la enfermedad. En estos casos pueden ser varios los factores que contribuyan a que el niño nazca sano.

Para que se produzca la isoimmunización son necesarios cierto poder antigénico y cierta capacidad para la sensibilización.

Se ha demostrado que tanto los animales de laboratorio como las personas, reaccionan con distinta velocidad a los diferentes antígenos, formando algunos los anticuerpos rápidamente, mientras que otros necesitan repetidas entradas de aquéllos.

Otra razón sería el escaso número de hijos de estas parejas, lo que no daría tiempo a alcanzar un tenor suficiente de aglutininas en la sangre materna como para producir la enfermedad.

En otros casos el padre es Rh (+) pero heterocigota lo que hace posible que los primeros hijos sean rh (-) y la enfermedad no se produzca.

Además puede suceder que el niño sufra formas tan leves que pasen inadvertidas.

Otra posibilidad es la preponderancia de antígenos; es decir que si hay un conflicto por los factores A - B, este sistema prepondera sobre el Rh y lo apaga.

2º) Hay casos en que existen todas las condiciones para que se produzca la enfermedad: padre e hijo Rh(+) y madre rh (-), comprobada isoinmunización materna y sin embargo el niño nace sano.

Estos hechos han sido observados repetidas veces sin poder llegar a darse explicación precisa. Sólo se arguye que son necesarias ciertas condiciones especiales de la placenta para el pasaje de los anticuerpos.

3º) En otras oportunidades sucede a la inversa: la madre tiene bajo título de aglutininas o no contiene y en cambio el niño sufre la enfermedad hemolítica.

Esto en realidad, es sólo aparente en la mayoría de los casos y se debe a la imperfección de los antiguos tests, que no ponían en evidencia los anticuerpos bloqueadores y conglutininas.

En otros casos, teniendo en cuenta la teoría de Macklin, la negatividad de las pruebas se debería a que la isoinmunización se ha hecho teniendo como estímulos a formas inmaduras de la serie roja, no obteniéndose respuesta cuando la prueba se hace con glóbulos rojos adultos.

4º) Madres Rh (+) que dan a luz a niños con enfermedad hemolítica.

Esto pareció ser una seria objeción a la teoría de la isoinmunización, pero a medida que se ahondaron las investigaciones, se vió que dentro del factor Rh hay varios subtipos, los cuales son capaces de producir sensibilización. Así si el padre Rh (+) tiene un genotipo (Rho. Rh'), y la madre Rh (+) con genotipo (Rho-rh) el niño será Rh (+) (Rh⁺Rh'). Es decir que en los glóbulos del niño hay una variedad del factor Rh, (Rh'), que no está en los de la madre, por lo tanto ésta se sensibilizará con ella.

Además, cuando la madre es Rh (+) debe pensarse también en los otros factores como el Hr, A y B capaces de producir la enfermedad hemolítica.

5º) Niños que nacen sanos, antes y después de un feto con enfermedad hemolítica.

Esto se explica teniendo en cuenta el genotipo del padre, que si es heterocigota, dará origen a un 50% de hijos rh (-), los cuales nacerán sanos, necesiándose por lo tanto varios embarazos para llegar a un grado tal de sensibilización capaz de producir la enfermedad.

Si el padre es homocigota (Rh (+)) dará un 100% de hijos Rh (+); pero tampoco es seguro en estos casos de que se produzca la incompatibilidad desde los primeros embarazos, pues ya vimos que se necesitan ciertas condiciones para ello, como poder antigénico suficiente de los glóbulos fetales y suficiente capacidad de reacción en la madre. Es decir, que en estos casos existe la incompatibilidad en potencia desde el primer embarazo, pero la enfermedad sólo se producirá cuando se haya alcanzado el óptimo de esas condiciones.

6º) Casos de enfermedad hemolítica en el primogénito. Esto no tiene nada de raro, pues es fácil admitir que por un alto poder antigénico de los glóbulos, una mayor sensibilidad materna y una alteración de la permeabilidad de la placenta etc., pueden darse casos de una sensibilización precoz aún en el primer embarazo.

Además, pueden estos casos explicarse por otro camino, teniendo en cuenta que la embarazada puede haber sido inmunizada con mucha anterioridad por una inyección intramuscular o una transfusión de sangre Rh +.

7º) Casos de un solo niño afectado, en un embarazo gemelar.

Esto, más que una objeción a la teoría de la isoimmunización es un argumento en su apoyo.

Si se trate de gemelos univitelinos Rh +, los dos pueden sufrir la enfermedad, en cambio, nacen in-

demnes si son rh (-).

Si el embarazo es bivitelino dando dos niños con distinto genotipo, por ser el padre heterocigota, tiene peligro de enfermar el rh (+), mientras el rh (-) nace sano siendo que las aglutininas pasan a la circulación de los dos. Así lo atestiguan muchos trabajos como los de Macklin, Mc Cormicks, Javezt etc.

8º) Poca frecuencia de la enfermedad hemolítica. En verdad resulta raro que la enfermedad sea tan poco frecuente teniendo en cuenta que el 13% de los matrimonios están formados por hombres Rh (+) y mujeres rh (-) y que además en un 9% de nacimientos una madre rh (-) da a luz a un niño Rh (+). Esto tendría su explicación en:

a) que hasta hace poco tiempo la investigación de la incompatibilidad no se hacía con la frecuencia necesaria, por lo tanto han quedado muchos casos sin diagnosticar.

b) Al poco número de hijos de los matrimonios actuales a lo que se une la eventualidad de que el primero generalmente se salva, y a veces los siguientes también, ^{pues} se necesitan varios embarazos para producir la sensibilización. De aquí que muchos matrimonios destinados a dar hijos eritroblastósicos, no los tengan por la escasa paridad.

c) Si el padre es Rh (+) heterocigota, dará un 50% de hijos rh (-) que no sufrirán la enfermedad

d) Poca poder antigénico del factor Rh del niño, o

poca reacción en la madre. Esto tendría su confirmación en que solo 1 de cada 25 a 50 individuos rh(-) es sensibilizado por el antígeno Rh.

e) Que el aglutinógeno no logre franquear la placenta.

f) Que pese al pasaje de aglutininas de la madre al feto, este resista el ataque sin producirse hemolisis es decir, es inmune al suero anti rh.

g) Formas muy atenuadas que pasan inadvertidas y evolucionan espontáneamente a la curación, no llegando a diagnosticárselas.

h) Factor K de Wiener. Como aproximadamente sólo 1 de cada 25 individuos rh negativos expuestos a la isoinmunización por Rh queda sensibilizado, se ha pensado que la sensibilización dependería de una cualidad constitucional hereditaria.

Wiener sugiere la hipótesis de la existencia de un par de genes alélicos que llama K y k. El gene mayúscula facilita la sensibilización, el minúscula es de condición contraria. El 95 % de los individuos pertenece al genotipo **kk**. Estos individuos serían incapaces de ser sensibilizados por ausencia del gene K. Alrededor del 3 % de los sujetos sería del genotipo **Kk** y serían fácilmente sensibilizados. Los raros individuos del genotipo **KK** serían extremadamente sensibles y justificarían los raros casos de enfermedad hemolítica congénita en el primer embarazo y la aparición de sensibilizaciones múltiples.

FORMAS CLINICAS

Forma hidrópica (Schridde)

Es la forma conocida desde hace más tiempo.

En 1898 ya se la consideraba como una enfermedad que tenía su origen en la sangre.

Se caracteriza por el notable edema generalizado con que nace el feto. Acompaña a aquél, esplenomegalia, ascitis y muy pocas veces ictericia. El niño generalmente es un prematuro, a pesar de lo cual tiene un peso y un volumen superiores a los corrientes.

La piel es pálida, lisa, brillante y blanda; raras veces es cianótica o ictérica. Puede haber hemorragias y petequias. La cara es redonda; los rasgos están desdibujados por el edema, el cuello tan corto que queda a veces reducido a un surco y la lengua sale de la boca agrandada por la infiltración. Los miembros también están muy deformados por el edema, apareciendo más cortos y difíciles de flexionar.

El abdomen es globuloso, o toma el aspecto de vientre de batracio, si la ascitis es abundante. Hay esplenomegalia acentuados.

El cordón y la placenta están también muy infiltrados y ésta suele ser enorme. Hay generalmente hidramnios, lo que favorece el parto prematuro. En la sangre hay leucocitosis marcada. En la serie roja hay formas inmaduras y acentuada anemia.

Javert observó hasta 300.000 glóbulos rojos nucleados, existiendo 1.000 normoblastos y 300 eritroblastos cada 100 leucocitos.

La anemia puede llegar a ser de 500.000 glóbulos

rojos. Hay además hiperplasia del tejido hematopoyético de la médula ósea y de los centros extramedulares de la eritropoyesis.

Esta forma clínica es de pésimo pronóstico. Todos los fetos mueren a las pocas horas o días del nacimiento. Para Linares Garzón, el esclerema, enfermedad de etiología desconocida, sería una forma del edema fetoplacentario. Para confirmar o rechazar esto, es necesario un estudio prolijo de esos enfermos desde el punto de vista de la incompatibilidad sanguínea.

Forma icterica (Pfannenstiel)

Es la conocida como ictericia grave del recién nacido. También se llama enfermedad de Pfannenstiel, ictericia grave familiar, ictericia maligna eritroblástica del recién nacido o eritroblastosis.

Fue diferenciada por Blomfield en 1901, de la ictericia fisiológica y mejor estudiada luego por Pfannenstiel. Se destacó sobre todo su carácter familiar y la gravedad del cuadro que presentaba. También se observó que en algunos casos el primer hijo no sufría la enfermedad y sí la padecían los siguientes.

Las características del cuadro clínico son: niño con aspecto de estar gravemente enfermo y con ictericia precoz intensa y generalizada a piel y mucosas. El enfermo está aletargado, frío, indiferente, no succiona. Puede haber cianosis, disnea y convulsiones con rigidez de columna vertebral y opistótonos.

También hay vómitos y diarreas con heces coloreadas. Si no fuera por la ictericia intensa, se notaría la anemia muy acentuada. Puede haber edemas. A este cuadro se agregan a veces, hemorragias mucosas y de piel, por insuficiencia hepática. Hay hepato y esplenomegalia. En orina hay pigmentos biliares.

En sangre, hay anemia muy intensa con gran reacción eritriblástica en sangre periférica (lo normal es de 0,5 a 2 eritroblastos por cada 100 células sin núcleo). La ausencia de eritroblastosis no invalida el diagnóstico. A veces hay anemia macrocítica. La resistencia globular está disminuida y aumentado el índice icterico. Hay también leucocitosis y focos extramedulares de hematopoyesis.

La bilirrubinemia es alta, sobre todo la indirecta por tratarse de una ictericia hemolítica, pero además hay bilirrubina directa en sangre por la aparición de insuficiencia hepática que explica las hemorragias, el colesterol bajo y las pruebas funcionales de hígado, positivas.

El pronóstico de esta afección es muy serio. El 50% de los enfermos mueren entre el 2º y 5º día del nacimiento. Algunos mueren a las pocas horas y otros llegan a vivir hasta la tercera semana.

La gravedad de la enfermedad puede ser atenuada por el tratamiento intenso y precoz. Sin embargo hay muchos casos que curan espontáneamente, y algunos que incluso pueden pasar inadvertidos. En los casos que curan, la ictericia, la espleno y hepatomegalia, tardan a veces meses en desaparecer y algunas veces de-

jan secuelas importantes, como cirrosis hepáticas juveniles, o lesiones degenerativas de los núcleos de la base con trastornos demenciales (tipo enfermedad de wilson).

ictericia nuclear o kernicterus (Schmorl)

Esta forma clínica tiene como características salientes las lesiones degenerativas de los núcleos de la base del cerebro, que deja secuelas serias que pueden llevar a la demencia. No es una forma muy frecuente; Schmorl la encontró seis veces en 120 casos.

El cuadro clínico tiene las siguientes características: apatía, somnolencia, disnea, cianosis, inapetencia, que pueden terminar en el coma y la muerte.

Los signos neurológicos, en los casos que sobreviven, aparecen entre el segundo y décimoquinto día. Son del tipo extrapiramidal y se traducen por hipertonía generalizada con opistótonos, movimientos coreicos y atetósicos y convulsiones, que suelen ser a veces el único signo nervioso.

Puede haber trastornos bulbares con: crisis de apnea, dificultades en la deglución y alteraciones del ritmo cardíaco.

Si el niño sobrevive queda con alteraciones serias de su psiquismo: inestabilidad emotiva, retardo mental que puede llegar a la demencia, y además hipertonia y atetosis.

Anatomopatológicamente se encuentra una impregnación bilirrubínica muy intensa de los núcleos ner-

viosos y en algunos casos, hemorragias.

Forma anémica (Ecklin)

Sinonimia: anemia eritroblastósica del recién nacido, anemia neonatorum, anemia genodistrófica.

El cuadro clínico es el siguiente: el recién nacido sufre una anemia poco intensa que luego se acentúa y se torna grave.

Entre el cuarto y décimoquinto día, el niño decae, no se alimenta, está pálido pero sin ictericia o con ictericia muy leve.

Hay además aumento del hígado y el bazo.

En la sangre hay acentuada disminución de glóbulos rojos que puede llegar a cifras por debajo de 1.500.000, con bajas cifras de hemoglobina (-25%) y marcada anisocitosis, poiquilocitosis y policromatorilia. Además hay una marcada eritroblastosis: 50, 100, y hasta 200.000 eritroblastos por mm³. También está disminuida la resistencia globular y aumentada la bilirrubinemia indirecta.

Suele haber disminución de plaquetas y protrombina. Esta anemia es de aparición precoz, es decir, que en el primer mes y su etiopatogenia es igual a la de las otras formas clínicas de la enfermedad hemolítica, siendo en cambio su pronóstico mucho más favorable (25%) de mortalidad según Javert.

Forma cirrótica

Esta forma clínica parece ser muy frecuente pues para Henderson oscilaría entre 16 y 29% como causa entre los fetos nacidos muertos y macerados.

El feto nace con intenso estado de maceración, cirrosis vírica de hígado, escaso edema, ictericia, esplenomegalia.

La placenta es de gran tamaño, de color rosa pálido. Se diferenciam de las placentas sifilíticas por la presencia hasta el final del embarazo de las células de Langhans. Estas células persisten hasta el parto, solamente en la enfermedad hemolítica.

Forma hemorrágica

Caracterizan a esta forma, las hemorragias de todo tipo: petequias, melenas, hematemesis, hemoptisis, hemorragia mucosas,

A estas hemorragias se puede agregar ictericia. El diagnóstico se hace por el examen de la placenta y el examen de la sangre que presentan los caracteres típicos de esta enfermedad, desde el punto de vista globular y de la incompatibilidad materno fetal.

Esta forma da una mortalidad del 25%, Se debe diferenciar de los casos de hemorragias del recién nacido por hipoprotrombinemia, por las características de la sangre y poder responder al tratamiento con vitamina K.

Formas mortales

Dan origen a fetos macerados pero sin ictericia, hemorragias, edemas, ni anemia.

El diagnóstico se hace por el examen de la sangre que muestra eritroblastosis, incompatibilidad fetomaterna y focos de hematopoyesis extramedular.

Formas insaparentes

A estas formas pertenecen cuadros leves que simulan ictericia fisiológica.

Muchas veces algunos trastornos nerviosos o la debilidad mental injustificado se deben a una incompatibilidad por factor Rh, que ha pasado inadvertido.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico positivo puede ser hecho antes o después del parto.

El diagnóstico antepartum tiene mucha importancia pues permite esperar al niño enfermo con los elementos necesarios para su tratamiento, y evita muchas veces tratamientos antisifilíticos inútiles en embarazadas y sobre todo la adopción, en el momento del parto, de medidas peligrosas para la madre, destinadas a salvar un feto que resulta no viable por padecer una forma hidrópica o estar macerado.

Deben hacer sospechar enfermedad hemolítica los siguientes datos y antecedentes.

a) Padre Rh(+) y madre Rh (-). Esto no es absoluto, ni suficiente, pues ya hemos visto que para que se produzca la enfermedad, son necesarios otros factores, como suficiente poder antigénico del aglutinógeno fetal y elevada capacidad de reacción en la madre.

No obstante, se deben tener en cuenta estos datos y saber que las posibilidades crecen si el padre es homocigota.

b) Padre irlandesa, o descendiente de vascos y galles

ros, por la mayor frecuencia de mujeres Rh⁺(-), en estos pueblos, lo que aumenta las posibilidades de matrimonios con sangres incompatibles, desde el punto de vista del factor Rh.

c) multiparidad: Ya hemos visto que en la generalidad de los casos son necesarios varios embarazos para que se produzcan la isoinmunización.

Por lo tanto, los niños enfermos generalmente no son primogénitos.

d) Tamaño excesivo de la matriz. Esto hace pensar en las formas hidrópicas, más, si se agrega trabajo de parto prematuro y líquido amniótico de color pardo amarillento.

e) Existencia de un hijo anterior que tuvo anemia, ictericia o edemas enseguida del nacimiento o el antecedente de un parto prematuro con feto macerado que muere en seguida del parto.

f) Radiografía fetal durante el embarazo. Este método no es de valor práctico porque solo permite el diagnóstico de las formas con hidrops fetalis.

La infiltración de los tegumentos se presenta como un ribete que rodea al feto y que es más evidente a nivel del cráneo. También es típica en estos casos la posición de Buda.

g) Presencia de aglutininas anti Rh en el suero de la madre, que son activas sobre los glóbulos del padre.

Diagnóstico después del parto

a) Si el feto nace vivo el diagnóstico de las formas clínicas más típicas es fácil, pues puede hacerse, con muchas probabilidades de acertar, solo con el examen clínico.

Ya sabemos que estas formas más llamativas son: la ictericia grave, el hidrops y la anemia.

Si a la sintomatología conocida se agregan antecedentes de partos prematuros, fetos con ictericia, o anemia, multiparidad, etc., el diagnóstico es casi de certeza.

Sin embargo, si esto es suficiente en la ictericia grave y en el hidrops fetal, en las formas anémicas son indispensables los datos del laboratorio, sobre todo para llegar al diagnóstico de las formas leves e inaparentes ^{que pueden} ~~después de~~ pasar inadvertidas. Lo mismo sucede con las formas hemorrágicas que no tienen nada de característico.

Los exámenes de laboratorio que deben pedirse son:
1º) Determinación del factor Rh en la sangre del feto, la madre y el padre. Los resultados que se obtienen pueden ser: madre Rh negativo y padre y feto Rh (+) que sería la fórmula más común.

Pero no olvidar que los tres pueden ser Rh (+) y el niño sufrir la enfermedad; esto se explica por los subtipos del aglutinógeno Rh. Además, es necesario tener en cuenta que pueden ser causa de incompatibilidad los antígenos A, B, y Hr.

Por eso tiene más importancia la investigación de aglutininas en la sangre de la madre y el fe-

to , activas sobre los glóbulos de éstos.

2º) hemogramas

Siempre hay anemia, pudiendo presentar muy distintos grados desde las formas muy leves, hasta las muy intensas. Es macrocítica e hipercrómica, con anisocitosis, poiquilocitosis y policromatofilia.

Además, en la mayoría de los casos hay eritroblastemia en sangre circulante, aunque este dato no es típico de la enfermedad ni tiene valor pronóstico. Tampoco su ausencia invalida el diagnóstico.

En los niños normales, el número de hematíes nucleados, es de 2.000 a 10.000 por mm³., y desaparecen a los dos o tres días de la sangre periférica. En cambio, en la eritroblastosis, hay de 20.000 a 100.000 por mm³., y persiste dos o tres semanas en la sangre circulante.

Otra alteración que se encuentra, es el aumento de la bilirrubina indirecta, por la hemolisis intensa; a esto suele agregarse insuficiencia hepática de causa obstructiva por el espesamiento de la bilis, con la consiguiente bilirrubinemia directa.

Los valores de la hemoglobina suelen ser muy bajos, hasta del 20 %, con un millón de glóbulos rojos. Hay también leucocitosis.

3º) Alteraciones del esqueleto fetal. No son típicas de la enfermedad, pero pueden servir como un elemento más para el diagnóstico.

Consiste en una mayor densidad de los huesos por un mayor crecimiento en número y espesor de las trabéculas. A veces hay zonas más claras, alternando con

las más densas como en las lúes; sin embargo el niño no es un sifilítico.

La causa de este proceso no está aclarada. Se atribuye a un depósito de hierro^o de bilirrubina proveniente de la intensa hemolisis, o^a un aumento de producción de hormonas coriónicas. Todavía no se ha dicho la última palabra sobre esto.

4º) Examen macro y microscópico de la placenta que presenta caracteres especiales en la enfermedad hemolítica, ya descriptos.

B) Si el feto nace muerto o muere en seguida, el diagnóstico se hace por el estudio histológico de los órganos, sobre todo de la médula ósea que se encuentra hiperplasiada, y la búsqueda de focos extramedulares de la hematopoyesis en hígado y bazo. Además debe hacerse el estudio de la sangre, ya sea en el cordón o en los capilares del pulmón si los otros órganos están muy alterados.

Diagnóstico Diferencial

1º - Con ictericia fisiológica. Aparece hacia el tercer día del nacimiento. El estado general del niño es bueno, succiona bien; no hay antecedentes a favor de enfermedades hemolíticas; el hígado y el bazo están en límites normales; hay abundante urobilinuria, pero no hay pigmentos biliares en la orina.

2º Comienza por la cara, extendiéndose luego a

todo el cuerpo y generalmente no colorea las escleróticas, pudiendo llegar a ~~hacerlo~~ hacerlo en algunas ocasiones cuando es intensa. La duración es corta desapareciendo a los pocos días; sin embargo, ha habido casos de tres semanas y hasta de un mes. No necesita tratamiento.

La ictericia fisiológica se presenta en forma evidente en el 80 % de los recién nacidos, sobretudo en los prematuros y débiles congénitos.

Es interesante consignar que en un 30 % de estos niños el suero de la madre aglutina los glóbulos del hijo. Por lo tanto esos casos serían formas muy leves de enfermedad hemolítica, que pasan inadvertidas.

2º) Enfermedades congénitas del corazón.

A veces suelen acompañarse de ictericia y eritroblastosis abundante en sangre circulante.

Sin embargo, siempre predomina la cianosis sobre la ictericia y la determinación del factor Rh, la auscultación y electrocardiograma, radiografía y angiocardiógrafía, aclaran el diagnóstico.

3º) Malformación congénita de vías biliares. La ictericia es tardía, apareciendo hacia la segunda semana o más tarde. Hay hepatomegalia y esplenomegalia.

En sangre, hay gran predominio de bilirrubina directa (más del 80 % del total), el colesterol, alto y las pruebas de insuficiencia hepática son negativas al principio. Hay acolia y en orina no hay urobilina, pero sí pigmentos biliares.

Además, no se encuentra en sangre las alteraciones características de la enfermedad hemolítica.

No olvidar que en la eritroblastosis, la excesiva hemolisis puede llevar a la obstrucción de los conductillos biliares, por espesamiento de la bilis y luego a la insuficiencia hepática.

Por lo tanto es necesario saber deslindar lo primitivo de lo secundario y recurrir a todos los medios de diagnóstico para evitar errores.

42) Prematurez

Muchos prematuros sufren ictericia, anemia y presentan elementos inmaduros en sangre, por deficiencias en el funcionamiento hepático, pero el hígado y el bazo son normales.

Esta ictericia desaparece espontáneamente y no se encuentran los elementos de la incompatibilidad materno fetal.

52) Enfermedad hemorrágica del recién nacido

Hemos visto que hay formas hemorrágicas de la eritroblastosis que podría plantear el diagnóstico con las hemorragias del recién nacido.

En este último caso la anemia depende de la intensidad de las hemorragias y es normocítica y hipocrómica. Además no existen formas inmaduras ni hepatoesplenomegalias y responde rápidamente a la vitamina K.

62) Púrpura trombocitopénica.

La anemia es secundaria a las hemorragias, por lo tanto, normocítica o microcítica e hipocrómica; no hay formas inmaduras pero hay plaquetopenia, aumento del tiempo de sangría y falta de retracción del coágulo.

72) Enfermedad de Polak-Winkler

Hay cianosis y hemoglobinuria y tinte bronceado de la piel.

82) Sepsis Neonatorum

Los estados septicémicos del recién nacido producen intensa hemólisis que puede ir seguida de insuficiencia hepática por hepatitis.

La fiebre, la noción de infección, el hemocultivo y la falta de incompatibilidad sanguínea feto-materna, hacen el diagnóstico.

92) Con la ictericia ictericia familiar

Hay antecedentes familiares. Aparece tardíamente.

102) Con la sífilis

En muchos casos, el diagnóstico diferencial con la sífilis, puede ser difícil.

La lúes da lugar a fetos macerados, como la enfermedad hemolítica, y en otras ocasiones a niños con anemia, ictericia, esplenomegalia y hepatomegalia, pero en estos casos hay además lesiones típicas de piel, coriza y serología positiva.

Además, la radiología de los huesos, suele ser muy semejante en los dos casos, por eso es necesario investigar la lúes en forma minuciosa.

✓ Un dato que puede aclarar algo, es que en la sí

em
 filis los primeros barazos se interrumpen precozmente y a medida que aumenta el número, las gestaciones llegan mas cerca del término, a la inversa de lo que sucede con la enfermedad hemolítica.

El aspecto y tamaño de la placenta puede ser también motivo de confusión, en cambio se diferencian por la histología. El hallazgo mas típico es la persistencia de las células de Langhans hasta el final del embarazo en la ictericia congénita; normalmente desaparecen hacia la 24ª semana.

Además, en caso de duda, la investigación del factor Rh, aclarará el cuadro.

PRONOSTICO

La enfermedad hemolítica se encuentra como causa en el 5% de la mortalidad fetal total.

Ya durante el embarazo puede pronosticarse la mayor o menor gravedad de la afección, si se encuentran las siguientes condiciones: padre homocigota, aparición precoz y alto título de aglutininas, mas si estas son monovalentes, pues atraviesan las placentas mas facilmente por ser de molécula mas chica, y signos de reto grande que hacen sospechar una forma hidrópica.

Después del parto, el pronóstico varía según la forma clínica que padezca el reto.

Según una estadística de Javert que incluye 47 casos con diferentes formas clínicas, murieron el 100 por ciento de los retos con formas hidrosépticas; el 54 % de los que padecen ictericia grave; el 33 % correspondientes a los anémicos e igual cifra

de las formas hemorrágicas y el 100 % de las formas no clasificadas.

De aquí se infiere que las formas mas graves son la hidrópica e ictérica, muriendo la mayoría de los niños dentro de las primeras 24 horas.

Actualmente el pronóstico ha mejorado por la transfusión de sangre Rh (-), aumentando las posibilidades de vida a medida que pasan los días.

El promedio alejado de los niños que padecen o han padecido enfermedad hemolítica es incierto y lleno de interrogantes.

Las lesiones parenquimatosas de hígado y bazo y sobre todo de sistema nervioso, son siempre serias y no pueden ser evitadas por el tratamiento que no es causal, sino de substitución.

Muchos casos de esplenomegalia y hepatomegalia, de trastornos extrapiramidales, de degeneración hepatolenticular etc, serían secuelas alejadas de la enfermedad hemolítica.

Sin embargo, no todos los niños tiene esas consecuencias, llegando muchos de ellos a un desarrollo completamente normal.

El pronóstico para la madre puede ser serio en muchos casos, sobre todo en las formas hidrópicas con feto y placenta excesivamente grandes que hacen imposible el parto y el alumbramiento por las vías naturales, haciendo necesaria la cesárea y produciendo hemorragias incoercibles que obligan a la histerectomía.

También corren peligro estas mujeres si es necesario hacerles una transfusión y se usa sangre Rh (+).

TRATAMIENTO

Profiláctico. Este consiste sobre todo en evitar la sensibilización de las mujeres rh negativas.

Para esto sería necesario no hacerles nunca sangre Rh (+) ni por transfusión ni intramuscular, aún siendo niños. Esto involucra la clasificación de todas las mujeres y las sangres a usar, cosa que aún es costosa y difícil de hacer^{en} muchos medios.

Con estas precauciones se conseguiría que una mujer rh (-) pudiera tener por lo menos un hijo sano, teniendo en cuenta que la isoimmunización comienza con el primer embarazo pero se completa con los siguientes.

Otras eventualidades que merecen evitarse son: abortos, curetajes, prolongación del trabajo de parto, alumbramiento manual, porque casi inevitablemente producen entrada de sangre fetal a la madre.

Una vez producido el embarazo y existiendo la incompatibilidad, se ha tratado de conseguir un medio para evitar que el niño nazca enfermo siguiendo diferentes caminos.

Wiener, teniendo en cuenta que el organismo humano es incapaz de reaccionar simultáneamente a varios antígenos, produciendo anticuerpos sólo para el preponderante, propone la vacunación tífica o coqueluchosa para que el organismo materno no forme an-

ticuerpos Rh.

Este procedimiento es eficaz, si todavía no comenzó la inmunización, pero si ésta ha empezado, la reacción anamnésica viene más pronto y el título de aglutininas sube más rápidamente.

Ultimamente la Dra Carter ha conseguido aislar un haptene que tendría propiedades profilácticas y curativas. Hablaré de él en tratamiento curativo.

Paliativo

Vitamina C. Durante el embarazo es conveniente saturar a la madre de vitamina C, para evitar la anormal permeabilidad de los capilares coriales. Para esto se prescribe una dieta rica en esta vitamina y la inyección de 500 mlgs 2 ó 3 veces semanales.

El mismo fin persigue la administración del factor P o vitamina P (citrina) que activa el ácido ascórbico.

También, para que la madre y el feto tengan reservas se deben dar vitamina K, extracto hepático y hierro.

Una medida que aún está en discusión es la interrupción del embarazo para evitar una exposición prolongada del feto a los anticuerpos. Son partidarios de ella Vaccaro y Meza, Linares Garzón y Molli-son.

Sin embargo, si bien podría obtenerse un feto menos eritroblástico, cosa que no es segura, se le hacen correr los riesgos de la prematurez.

La práctica no está a favor de la interrupción del embarazo, pues aunque teóricamente se le evita al feto la exposición prolongada a las aglutininas, la acción de estas suele ser muy precoz y se intensifica en el momento del parto, con lo cual la seguridad de un niño sano o con una forma clínica leve es casi remota.

Agreguemos a esto que la inducción del parto antes de término es generalmente larga y trabajosa no pudiendo evitarse prácticamente, la irrupción en masa de aglutininas a la circulación fetal, con las supuestas consecuencias para el niño.

Para salvar los inconvenientes de un parto provocado, algunos han propuesto la cesárea con anestesia local. Sobre este punto tampoco hay acuerdo. En qué casos vale la pena interrumpir el embarazo y por qué datos debemos guiarnos?

Cuando haya antecedentes de embarazos anteriores a término, que pongan en evidencia la gravedad de la enfermedad. Debemos guiarnos por el control estricto del tenor de aglutininas cada seis semanas durante los 6 primeros meses del embarazo, y luego cada cuatro semanas. El momento de intervenir sería para algunos el 8.º mes; para otros siendo el feto viable, en el momento en que las aglutininas disminuyen y antes que aparezcan los anticuerpos de bloqueo. Paga de importancia más que el alto título de aglutininas, el tiempo de exposición a ellas. Así si las aglutininas aparecen hacia el 6.º mes la in-

ducción o la cesárea son innecesarios pues nacerá con muchas probabilidades, un niño afectado de ictericia o anemia que sanará con tratamiento médico y si los anticuerpos aparecen antes, nacerá un feto con hidrops que morirá in útero o en seguida de nacer.

Pese a las opiniones contrarias hay publicaciones de Diamond, de casos exitosos con la interrupción del embarazo en el 8º mes.

De todos modos, estas medidas están en revisión. En el momento del parto, es necesario estar preparado para ciertas eventualidades. Es recomendable ligar inmediatamente el cordón para evitar el pasaje de sangre placentaria al feto; tener sangre rh negativa para transfundir a la madre, si hay gran hemorragia en el alumbramiento, como suele suceder en los casos de hidrops.

Curativo

Transfusión de sangre rh negativo.

Este es el recurso soberano que la práctica ha consagrado. Debe iniciarse inmediatamente al parto.

El uso de sangre rh negativa se basa en que los glóbulos inyectados, no contienen el antígeno rh sobre el cual van a actuar las aglutininas, evitándose la hemolisis de la sangre transfundida. Todo lo contrario sucede si se transfunde sangre Rh positiva.

En el 90% de los casos de niños con enfermedad

hemolítica, es útil la sangre rh negativa; en el 10% restante debido a subgrupos del antígeno rh o a otro aglutinógeno con madre Rh (+), se usaron los glóbulos de ésta lavados y suspendidos en solución fisiológica o en plasma de un dador normal del mismo grupo del niño, que no haya recibido transfusiones.

Cuando la incompatibilidad se deba al sistema A - B - O se preferirá sangre⁰, cuyas aglutininas se hayan inactivado; si esto no se puede hacer se lavan los glóbulos y se suspenden en plasma A - B o en solución salina o glucosada normales.

Si está en juego el factor Hr., se debe transfundir sangre Hr negativa.

La supervivencia de los glóbulos rh (-), es de 90 días término medio después de inyectados, en cambio, los Rh (+) duran sólo diez días; la actividad de las aglutininas anti Rh es de 30 a 45 días. De aquí se deduce la conveniencia de la inyección de sangre rh (-).

Sin embargo autores como Vaccaro y Meza no creen que la sangre Rh (+) está contraindicada y otros afirman que es mejor, basándose en razonamientos que teóricamente parecen lógicos. Esos autores afirman que el número de aglutininas anti Rh contenidas en la sangre del niño es limitado, por lo tanto llegará un momento que todas serán inactivadas por los glóbulos del feto. Si se transfunde sangre rh (-) esas aglutininas no actuarán sobre los glóbulos de ésta sino sobre los del feto, pudiéndose llegar a un agotamiento de los órganos hematopoyéticos

de éste. Además, no teniendo otro sustrato sobre el que actuar, suponiendo que se hemolizarán todos los glóbulos del feto, los anticuerpos actuarían sobre los parénquimas produciendo degeneraciones viscerales, sobre todo del hígado y sistema nervioso.

No sucedería esto, si se inyecta sangre Rh(+) pues se ofrece un sustrato adecuado para que actúen las aglutininas, evitándose la destrucción globular y de los parénquimas del niño.

Agregan estos autores que en los dos casos el número de los glóbulos destruidos es el mismo, pues parten de la base de la cantidad limitada de aglutininas, y por lo tanto, el trabajo del hígado y del bazo es igual.

Sin embargo, en la práctica, los resultados con sangre rh(-) son mejores, y se ha podido comprobar que la inyección de sangre Rh (+) va seguida de una subida fugaz del número de glóbulos y de la cantidad de hemoglobina y un aumento de la espleno y hepatomegalia. Si no se dispone de sangre Rh (-) se usarán los glóbulos rojos de la madre lavados y suspendidos en solución fisiológica o en plasma de los grupos A - B - O compatibles. Su uso es de rigor en los casos de madre Rh (+) en las que no se ha podido determinar el subgrupo al que se han sensibilizado, o en los casos de incompatibilidad por Hr, en que está contraindicada la sangre rh (-).

También se pueden usar glóbulos del grupo O lavados, y en último caso plasma.

La vía usada para las transfusiones es la endovenosa. En cuanto a la cantidad hay distintos criterios. Hay quienes preconizan la exanguino-transfusión es decir, la substitución total de la sangre fetal por sangre rh (-) hecha en una sola sesión o en 2 ó 3 sesiones. Se calcula la cantidad total teniendo en cuenta que la volemia del niño pequeño es igual a $\frac{1}{10}$ de su peso.

Otros autores hacen de 20 a 30 cc. de sangre por kilo de peso, cada 12 ó 24 horas, según la evolución del caso.

El médico debe guiarse por el recuento de glóbulos rojos y el tanto por ciento de hemoglobina, no debiendo ser inferiores a 3.500.000 y 60-65 % respectivamente para mantenerse en buen estado al niño.

El recuento debe hacerse en seguida del nacimiento y luego 2 ó 3 veces por día, y si hay anemia y los glóbulos bajan, junto con la hemoglobina, es imprescindible la transfusión.

Un recurso para inyectar mayor cantidad de glóbulos en un pequeño volumen, es la eliminación de parte del plasma, con lo que se obtiene una concentración de 7-8 millones de glóbulos por mm³.

En los casos en que no hay anemia, muchos autores opinan que la transfusión es inútil y que la ictericia se debe a insuficiencia hepática. Así lo atestiguan en estos casos la aparición de bilirrubina directa, el derrumbe del colesterol, el aumento del tiempo de protrombina no modificable por la vitamina K etc.

El hierro, el calcio, los extractos hepáticos dados como coadyuvantes poco tienen que hacer.

En cambio tiene mucha importancia el tratamiento correcto de la insuficiencia hepática, que siempre existe en mayor o menor grado. Con este fin se hidratará al niño, suministrando suficiente suero glucosado, factores lipotrópicos (colina, metionina) vitaminas K y C.

Si la anoxia es acentuada se dará oxígeno. En cuanto a alimentación es mejor no dar leche de la madre los primeros 14 días, pues contiene aglutininas activas; si no se contara con otros recursos, se la debe hervir para destruirlas.

Hapteno Rh.

Los haptenes son sustancias simples ubicadas en la superficie de los glóbulos, que se unen a un antígeno proteico que determina su especificidad inmunológica. Separados de esta fracción proteica, los haptenes no estimulan la formación de anticuerpos es decir, no actúan como antígenos, pero conservan la propiedad de combinarse con aquellos.

Basada en esto, la Dra. Bettina Carter ha separado de los glóbulos rojos (Rh (+) de todos los grupos sanguíneos combinados, un extracto etéreo que contiene el hapteno.

De tal extracto se ha conseguido aislar un compuesto cristalino de punto de fusión 156,9° 157,2° C, que tiene actividad en soluciones de 1: 5000, medidos por fijación del complemento con suero Rho.

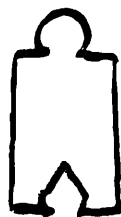
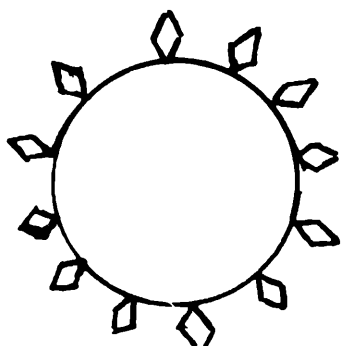
El extracto crudo preparado de acuerdo a las directivas de la Sra Carter fué liberado de fosfolípidos por precipitación del éter con acetona y la porción soluble fué cromatografiada con pentano saturado con 95% de metanol sobre gel de sílice impregnada con el mismo solvente. Se obtiene un número de fracciones que contienen colesterol bruto y fracciones que produjeron agujas brillantes por cristalización en solución de éter-pentano o cloroformo-pentano, con punto de fusión $156,9^{\circ} - 157,2^{\circ} \text{ C}$.

La titulación de una mezcla más pura con un peachímetro de Beckman indicó un pK_a de $10 \pm 0,5$ y un equivalente neutral de 230 ± 5 . No dió color con cloruro férrico; se mantuvo inalterable al sublimado y fué recobrado sin alteración después de hervir durante una hora con alcali alcohólico, después de refluído con anhídrido acético-piridina y después del tratamiento con acetato de semi carbacide durante dos días.

La absorción ultravioleta a 2220 Å , tenía $\log_e = 238$ decreciendo constantemente con un incremento de la longitud de onda. En solución alcalina, la curva se desvió 350 Å hacia visible, con un máximo entre 2350 y 2450 Å ; $\log_e = 274$.

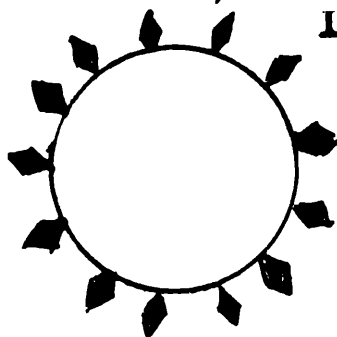
De 979 Mlg de extracto bruto se obtuvieron 80 mlg de hapteno puro. El tratamiento consiste en la inyección intramuscular del hapteno, y según los descubridores del método, éste tiene valor profiláctico y curativo. El mecanismo íntimo de la reacción sería, en forma esquemática, el siguiente:

I Hapteno Complemento Anticuerpo Anti RH



Elementos del sistema

II



Glóbulo Rojo RH +

+

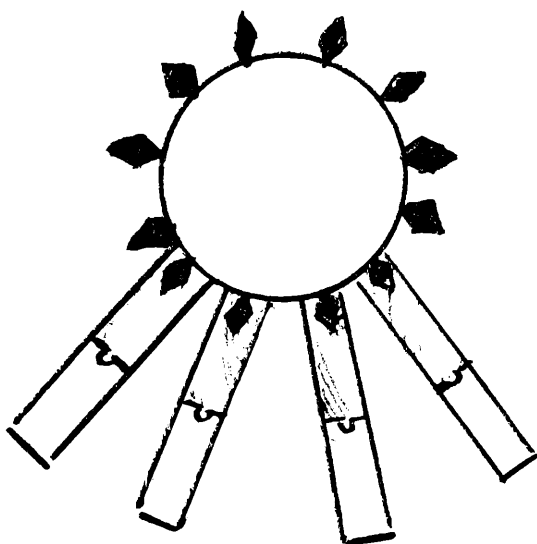


Anticuerpo Anti RH

+



Complemento



Aglutinación y hemolisis

III

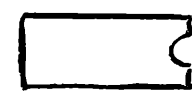


Hapteno

+



Anticuerpo Anti RH+



Complemento



Complemento fijado

IV



Hapteno

+

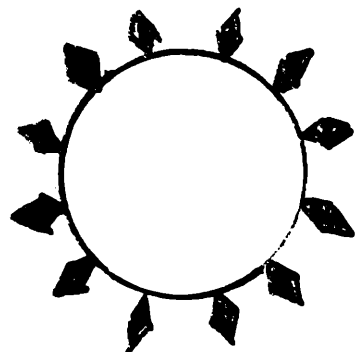


Anticuerpo Anti RH+

=



Anticuerpo bloqueado que no puede combinarse con los hematíes RH+



La Dra. Carter tiene tratados 27 casos graves de eritroblastosis y 30 madres sensibilizadas.

De los 27 niños, 20 se recuperaron y se conservaron en buen estado. De estos 20, 6 requirieron transfusión de sangre, además del hapteno pero en cantidad que no sobrepasó los 100 cc en ningún caso.

Hubo 7 muertes, 5 de las cuales se debieron a otras causas.

De las 30 madres sensibilizadas en quienes se hizo tratamiento con un fin profiláctico, se encontró en 7 de ellas reducción considerable del título de aglutininas; de 8, no se tuvieron datos.

Los embarazos de 14 madres han terminado; 4 perdieron sus hijos a causa, según parece, de que el tratamiento fué hecho muy tarde; dos de ellas tuvieron niños con enfermedad hemolítica, 8, dieron niños completamente normales.

La Dra Carter relata como caso típico de enfermedad hemolítica tratada con el hapteno, el siguiente. La Sra S, madre del niño tratado, cayó por primera vez bajo su observación en 1940, cuando fué admitida en el hospital, en la 36a. semana del embarazo con el diagnóstico de desprendimiento de placenta y toxemia del embarazo. Dió a luz un feto masculino macerado, y tuvo que ser transfundida con 500 cc. de sangre B del marido. Fué dada de alta restablecida.

El segundo hijo, del sexo femenino, nació en el mismo hospital, a las 36 semanas de embarazo. Una marcada ictericia se notó en el primer examen pediátrico,

rasgo que se fué acentuando con el correr de las horas. La decisión de transfundir a la niña fué hecha el 2º día de vida, pero murió antes que el padre pudiera ser llamado como dador. Un examen post-mortem reveló una marcada ictericia de los tejidos, congestión pulmonar agrandamiento de hígado y bazo con una marcada actividad hematopoyética en el estroma de los tejidos. El tercer embarazo se produjo en febrero del 43, en el mismo hospital, dando a luz una niña sana que vive perfectamente.

Un reciente examen de la sangre de esta niña mostró que era del grupo B, rh (-). Fué esta la última hija del primer marido que luego murió en la guerra y que era del grupo B, Rh (+) y heterocigota.

El cuarto embarazo resultó una niña con eritroblastosis cuyo tratamiento se describe.

La madre tuvo un embarazo sin inconvenientes, excepto que el alumbramiento se produjo un mes después de la fecha esperada.

Durante el embarazo el examen de su sangre demostró que era del grupo B rh (-) y a las 32 semanas reveló sensibilización Rh con el test Race y anticuerpos bloqueadores en una dilución de 1: 40

El padre era del grupo A. Sus glóbulos eran negativos para el suero standard (Anti Rho o Anti D) pero fueron aglutinados por el suero de la señora S.

Investigaciones posteriores mostraron que el señor S era del tipo Rh" (c d E) y el suero de la Señora S contenía anticuerpos bloqueadores de especificidad

anti Rho (anti c D e) y aglutininas contra Rh" (c d E). Este trabajo fué verificado por Levine.

Es probable que el primer marido haya dado el estímulo para la formación de anticuerpos bloqueadores anti Rho (anti D).

La niña de este cuarto embarazo fué dada a luz en Junio de 1947, después de una labor de cuatro horas.

Estaba completamente edematizada, con considerable mucosidad que no podía ser sacada por completo por aspiración, tanto que fué colocada en una cámara de oxígeno.

En un examen practicado una hora después del nacimiento, la niña mostraba marcado edema e ictericia de piel y escleróticas; hígado y bazo agrandados y considerable exudación en pulmón. Estaba completamente adormecida.

La sangre del cordón mostró 100 elementos rojos inmaduros por cada 100 blancos.

Había 6.000.090 glóbulos rojos, 24.000 glóbulos blancos, 18 grs. de hemoglobina y aglutininas contra los glóbulos del bebé y del padre.

La niña fué examinada nuevamente 6 horas después del alumbramiento.

Estaba todavía adormecida, y tenía todavía una cantidad anormal de mucus; la ictericia mas o menos como antes, pero el edema de cara y cuello parecía haber aumentado. El índice ictérico en ese momento era de 200, y los glóbulos de la niña eran del grupo B, Rh" (c d E).

Puesto que el proceso parecía desfavorable y la

experiencia hablaba en contra de estos niños eritroblastóticos con edema, se decidió hacer el tratamiento con el hapteno RH.

A La mañana siguiente de la primera inyección, el edema había disminuído en una considerable proporción, no había mucosidades y los pulmones estaban claros. La ictericia fué mejorando lentamente.

Se sacó a la enferma de la cámara de oxígeno. El recuento globular fué de 5.900.000 rojos y 18.000 blancos, 18 gramos de hemoglobina, 39 glóbulos rojos inmaduros cada 100 blancos.

En este segundo día se le inyectaron, intramusculares, otros 50 c. c. conteniendo 200 mlgs de hapteno Ph.

Al tercer día toda la mucosidad ^y del edema habían desaparecido. Temperatura y pulso normales. Alimentación artificial porque la leche de la madre contenía anticuerpos. El recuento globular dió: 5.510.000 glóbulos rojos, 10.000 blancos, y 18 gramos de hemoglobina; 12 glóbulos rojos inmaduros cada 100 blancos

El proceso siguió sin inconvenientes y la niña fué dada de alta al octavo día.

Un estudio del suero materno, seis semanas después del nacimiento de la niña, mostró a los anticuerpos bloqueadores en una dilución de 1:40 y aglutininas persistentes para glóbulos c d E en un título de 1:64.

Como ejemplo de desensibilización de una madre tratada con hapteno, se relata el siguiente caso.

Madre rh (-), padre Rh (+) (C D e). El primer embarazo dió un niño normal; el segundo, un varón con ictericia grave que sobrevivió por las transfusiones con sangre rh(-).

Durante el tercer embarazo se inició el tratamiento con el hapteno, cuando el dosaje de anticuerpos bloqueadores era de 56 unidades.

Después de la primera inyección, el título bajó a 28 unidades; después de la quinta no se encontraron anticuerpos en el suero materno.

Así se mantuvo a la mujer, por medio de inyecciones administradas cada dos semanas hasta el final del embarazo.

Dió a la luz un niño normal, Rh (+) tipo C D e que hasta la fecha es normal.

La Doctora Carter insiste sobre la necesidad de tomar precauciones para interpretar los informes con respecto a los ensayos clínicos de su extracto, que se han publicado.

Indudablemente es necesaria una investigación extensa antes de poder dictaminar sobre la naturaleza y acción del hapteno Rh.

Cortisona: Hay poca experiencia en esta clase de tratamientos. Algunos investigadores norteamericanos la han usado basándose en que inhibe la reacción antígeno-anticuerpo.

De aquí se deduce que pueda tener un valor profiláctico también.

Como tratamiento curativo se usa en la dosis de 25 mlgs, en seguida de nacer, junto con una transfusión de sangre rh(-) de 60 c.c.

- -

CASOS CLINICOS

1er. Caso (cedido por el Dr. J.F. Morano Brandi).

L.I. Enrique

A. Hereditarios: madre sana, padre curado de una lesión bacilar del pulmón; dos hermanos que tuvieron ictericia al nacer; otro hermano fallecido al mes de edad con ictericia del recién nacido, y hemorragia del ombligo. Este niño recibió BCG teniendo ictericia, lo que está contraindicado.

A. Personales: nació con asfixia y circular del cordón; peso de nacimiento de 4.850 grs.

E. Actual: Tiene 4 días de edad y desde el nacimiento presenta ictericia de piel y mucosas, coluria, materias fecales coloreadas y convulsiones. En la orina se comprobó la presencia de ácidos y pigmentos biliares.

Tratamiento: Vitamina K, varias ampollas en el curso de una semana, suero glucosado isotónico y luminal. Alimentación materna completada con leche del lactario del H. de Niños.

No se hizo transfusión. La ictericia retrocedió lentamente en el término de un mes y el niño quedó con un síndrome de debilidad motriz y retardo psíquico.

co. En enero de 1946 el niño tenía 23 meses de edad; aún no caminaba. Se comunicaba con el médico, reconocía a sus familiares pero todavía no decía ninguna palabra.

Con fecha 23 de noviembre de 1945 se hicieron las siguientes determinaciones en el Instituto Bacteriológico de la Provincia.

madre: Grupo Sanguíneo A₁, Rh negativa

padre: Grupo sanguíneo O, Rh positivo

niño: Grupo sanguíneo A₁, Rh positivo

madre: Kahn standard y Kline negativas.

Dado el tiempo transcurrido desde el nacimiento no se investigó el título ni la presencia de eglutinas anti Rh, en el suero de la madre.

- -

2º caso (cedido por el Dr. J.F. Moreno Brandi)

F.A.P.

Atendido en su domicilio en setiembre de 1945

A. Hereditarios: madre sana. Padre presenta un síndrome melancólico. Otro hermano que no tuvo ictericia, fallecido a los 13 meses, de bronquitis capilar.

A. Personales: Embarazo y parto normales; ictericia desde el nacimiento. Peso al nacer: 2.900 Kgs. Talla 50 cm.

Estado actual: Tiene 3 días. Presenta desde el nacimiento intensa ictericia de piel y mucosas, vómitos biliosos, rehusa el pecho, gran deshidratación, orina oscura, deposiciones coloreadas.

Tratamiento: Vitamina K 10.000U Dam por día durante 5 días; suero glucosado isotónico. Alimentación natu-

ral por cucharaditas. No se practicó transfusión. Al mes la ictericia estaba muy atenuada y era reemplazada por una gran palidez acompañada de anorexia tenaz.

El 23 de Noviembre de 1945, cuando el niño tenía 2 meses y 8 días de edad, se realizaron las siguientes investigaciones:

madre: grupo sanguíneo A₁, Rh negativa.

padre: grupo sanguíneo A₁, Rh positivo

niño: grupo sanguíneo A₁, Rh positivo

madre Kahn standard y Kline negativas.

Noviembre 24 de 1945. Investigación de aglutininas anti Rh en el suero perteneciente a la madre.

Título de aglutininas anti B 1: 16.

El estudio efectuado con el suero, un mes y 22 días después del parto, utilizando glóbulos rojos del hijo Rh+ como así también controles conocidos Rh+ y rh (-) arrojó los siguientes resultados:

	suero en estudio
Glóbulos del niño	positivo
Control Rh positivo	positivo
Control Rh negativo	negativo

Título de aglutininas anti Rh 1: 2. Además se comprobó la presencia de autoaglutininas que actuaban sobre las sangres Rh (+) y Rh (-) a bajas temperaturas pero no a 37° C

<u>Control Rh positivo</u>	<u>Control Rh negativo</u>
A 5° C positivo	positivo
A 10° positivo	positivo
<u>Control Rh positivo</u>	<u>Control Rh negativo</u>
A 20° positivo	positivo

A 37° C positivo

negativo

Estas autoaglutininas fueron absorbidas a bajas temperaturas utilizando glóbulos rojos Rh negativos.

Después de la observación el suero puesto en presencia de controles Rh positivos y Rh negativos a baja temperatura, reaccionó positivamente con los primeros y no con los segundos.

El 3 de noviembre el cuadro hemático del niño era 3.200.000 glóbulos rojos por mm³; granulocitos neutrófilos 26%; eosinófilos 6%; basófilos 0%, linfocitos 55%, monocitos 11,9%, eritroblastos policromatófilos 0.50 %, promielocitos neutrófilos 0.50 %, células plasmáticas 0.50%.

Se reemplazó el pecho materno por leche del lactario y se completó la ración con Baberlac compuesto. Se le administró un preparado con hierro y cobre.

El 16 de noviembre el cuadro hemático era el siguiente:

Glóbulos rojos 4.000.000 por mm³; glóbulos Blancos 9.850 por mm³; hemoglobina 80%, valor globular 1, granulocitos neutrófilos 38,5%, eosinófilos 3%, basófilos 0%, linfocitos 54.50%, monocitos 4%.

Evolución A los 3 meses y 20 días de edad pesa 4.280 grs., tiene 57 cms. de talla, presenta gran excitabilidad, está en opistótonos permanente e hipertonia generalizada que cede en el sueño, es un disérgico con frecuentes crisis diarreicas y bruscas oscilaciones de peso.

Ter. Caso - (cedido por la Dra. Velia de Caíno)

H. D. O. - 28 días - Internado 20-XI-51

Antecedentes hereditarios. Padres sanos. Un hermano prematuro nacido con ictericia que regresó sola.

Antecedentes personales

Nacido 17 días antes de la fecha correspondiente según la madre. Parto normal. Alimentación materna 2 días, luego Baberlac cada tres horas.

Enfermedad actual. En seguida de nacer notan ictericia intensa y generalizada. El niño se internó en un establecimiento, donde según dice se le practicó la exanguino-transfusión. Como el niño no mejoraba se le interna en el Hospital de Niños, donde se levantó el siguiente estado actual.

Estado actual. Piel con ictericia de tipo verdínico generalizada a piel y mucosas. Mal estado general. Hígado se palpa a 4 traveses de dedo. Bazo: se palpa a 3 traveses de dedo del reborde costal. Intensa coluria, materias fecales hipercoloreadas.

Además se le practicaron los siguientes análisis:

20-XI-51 - Recuento de glóbulos rojos: 2.300.000 anisocitosis poiquilocitosis, policromatofilia, reticulocitos 10%.

Recuento de glóbulos blancos: 6.100; granulocitos neutrófilos 41%, eosinófilos 3%; basófilos 0%, linfocitos 50%; monocitos 5%.

Hemo. lobina: 7,5 grs %.

Wasserman y Kahn: negativas

Haenger: negativa - Cadmio: negativo

Hematocrito: 32%

Bilirrubina directa 6,3 mlgr, indirecta: 1,10 mlgrs.

Total: 7,40 mlgr.

El día 20-XI-51, se le hicieron 70 cc. de glóbulos rojos sedimentados (grupo Orh(-)) y 25 mlgr de cortisone intramusculares.

Además se lo hidrató con suero Ringer y glucosado, se dieron protectores hepáticos (colina) extracto hepático, vitamina C, K, Rutina (Penicilina-terramicina)

22-XI-51 - Recuento glóbulos rojos 3.200.000

Hemoglobina 11,5 grs %

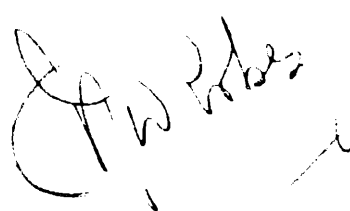
Se le hizo una nueva transfusión de glóbulos rojos sedimentados, rh negativo, grupo O.

24-XI-51 - Glóbulos rojos 4.600.000

Hemoglobina: 15%

Alimentación artificial (con babeurre)

El estado general del niño ha mejorado y se alimenta bien.



BIBLIOGRAFIA

1 - WINTROBE

2 - DUVERGES

3 - GARRAHAN

4 - MORANO BRANDI J. F.

5 - ETCHEVERRY -

6 - LINARES GARZON

7 VACCARO

8. MEZA.

Stipendi

• 1001 76 1001
[Signature]



[Signature]

RAFAEL FUENTE
CARRERA DE MEDICINA
CARGO DE SECRETARIA -

15-1-52