

ERITROBLASTOSIS FETALIS POR INMUNIZACION
AL FACTOR A *

POR LOS

DRES. HUMBERTO J. NOTTI y LUIS F. SEPICH

Se sobreentiende que la eritroblastosis fetal o ictericia hemolítica del recién nacido, o como se desea llamar a esta peculiar entidad nosológica, es causada por la inmunización de la madre a un factor genético especial, el Rh que existe en el feto, y a la consecutiva acción de los anticuerpos formados sobre los glóbulos rojos del niño. Precisamente el descubrimiento y estudio del factor rhesus ha permitido conocer la génesis de la ictericia hemolítica del infante y configurar sus fronteras; más tarde, al ser hallado un nuevo factor, el Hr, relacionado con el Rh, se le reconoció también como agente determinante de la eritroblastosis por un mecanismo similar al del factor rhesus. Estos conocimientos han llegado a nosotros y, se han fijado en nuestras mentes de tal manera que las nociones de eritroblastosis y de los factores Rh y Hr, se nos presentan siempre invariablemente asociadas.

En la gran mayoría de los casos este concepto es verdadero, pero no lo es siempre, y sirva de ejemplo este caso que aquí se estudia. Casi al mismo tiempo que se estableció la relación entre la incompatibilidad de los factores Rh y Hr, y la enfermedad hemolítica del recién nacido, se descubrió también que la inmunización a los factores A o B de Landsteiner determinaba un cuadro patológico exactamente igual a los que procedían de los dos primeros Halbrecht, (1944), Levine (1943), Polayes (1942-1945).

En un breve resumen sobre el factor Rh que en 1946 leímos en este mismo lugar y publicamos en la revista de la Sociedad Médica, puntualizamos esta circunstancia.

Para corroborarla es posible presentar hoy este caso de la niña B. V. F., estudiada en colaboración, cuya historia clínica se reproduce a continuación:

B. V. F., 25 días de edad. Padres sanos; la madre ha tenido 6 embarazos resueltos cronológicamente en la siguiente forma: un aborto espontáneo extrauterino roto, por cuya causa fué intervenida; un aborto espontáneo de dos meses; otro aborto espontáneo de dos meses, y a continuación

(*) Comunicación presentada a la Sociedad Argentina de Pediatría, en la sesión del 23 de agosto de 1949.

el parto de la causante. Embarazo patológico (hiperemesis-pielitis). Parto de término distócico por encaje de hombro; sufrimiento fetal) (nació cianótica), se repuso inmediatamente, no observándose a continuación trastornos respiratorios ni circulatorios. Tumefacción mamaria de recién nacido. Pecho exclusivo hasta la fecha, sin horarios.

Al nacer presenta ya ictericia, que disminuye paulatinamente, sin llegar a desaparecer, al mismo tiempo que progresa, alimentándose bien. Hace tres días la ictericia se intensifica, con decaimiento y somnolencia, por lo que los padres consultan médico, quien aconseja sea traída a ésta.

Estado actual: Enferma postrada, reacciona débilmente, con llanto débil y breve durante el examen; movilidad disminuída. Sobre el fondo francamente pálido de la piel se observa una llamativa ictericia flavínica. Mucosas muy pálidas, de tono amarillento, húmedas. Tejido celular subcutáneo escaso. Cráneo normal; ojos con las conjuntivas bulbares de tono amarillento. Abdomen gobuloso; hígado palpable a dos traveses de dedo por debajo del reborde costal, y de características normales. No se palpa el bazo. Temperatura: 37°2 (axilar). Resto del examen, normal.

Un examen de sangre efectuado la víspera (6-V-949), en San Rafael, acusa este resultado: 1.010.000 hematíes, 20.800 leucocitos, 30 % hemoglobina. Fórmula leucocitaria: basófilos, 0; eosinófilos, 1; neutrófilos, 56 (con núcleo en cayado, 22; segmentados, 34); monocitos, 1; linfocitos, 42. Abundantes eritroblastos.

El estudio del hemograma el día de su internación (7-V-949), da las cifras siguientes: hematíes, 985.000; leucocitos, 39.200; fórmula leucocitaria: basófilos, 0; eosinófilos, 0,5; neutrófilos, 58 (mielocitos, 1; metamielocitos, 0,5; núcleo en bastón, 1,0; segmentados, 55,5); monocitos, 15,5; linfocitos, 26. En la serie roja existen 7,5 % de eritroblastos, lo que equivale a 2.940 por mm³. Índice icterico: 150. Bilirrubina indirecta, 128 mg por mil; bilirrubina directa, 20 mg por mil. Proteinemia, 54,80 g por mil; colesterolemia, 2,32 g por mil.

La determinación de los tipos sanguíneos de la enferma y de la madre cuyos resultados se indican más adelante, permiten establecer el diagnóstico de eritroblastosis por inmunización al factor A.

Tratamiento: Transfusiones de 60 ml de sangre. O cada 12 horas; la primera transfusión se practica con sangre A, homóloga de la de la enferma, pero una vez conocidas las características de su suero, se prefiere en todas las posteriores sangre del grupo O. Campovit y glucal infantil 1 ml cada día. Suero glucosado isotónico 25 ml cada 6 horas. Synkavit, 1 ampolla diaria. Se suspende la alimentación materna y se le suministra 400 g de leche del lactario complementada con Baberlac simple. Día 8: igual tratamiento, 500 g de leche del lactario; día 9: ídem, salvo una inyección de suero glucosado de 25 ml cada 12 horas; día 10: ídem, y una sola transfusión de 60 ml de sangre; días 11 y 12: ídem. El día 13 se practica una última transfusión de 60 ml y se suspende todas las medicaciones. En total se ha efectuado 10 transfusiones de 60 ml cada una.

Curso de la enfermedad (8-V-49): ha reaccionado, más vivacidad, menos palidez, come con más energía; temperatura: 37°6. Día 9: sigue la mejoría; peso 4120 g. Examen de sangre: hematíes, 2.930.000; leucocitos, 7.800; hemoglobina, 76 %. Fórmula leucocitaria: basófilos, 0; eosinófilos, 1,5 %; neutrófilos, 21,5 (núcleo en bastón, 0,5 %; segmentados, 21 %); monocitos, 5,5; linfoblastos, 2,0 %; linfocitos, 69,5 %. En la serie roja hay 3 % de eritroblastos. Día 10: se acentúa la mejoría, mayor vivacidad, la palidez icterica ha desaparecido totalmente, actuando el niño en forma

normal. Día 11: niño de aspecto normal; empieza a tomar el pecho de la madre una vez al día. La cifra de los hematíes alcanza a 3.820.000, la hemoglobina a 100 %; los leucocitos a 7.100. Fórmula leucocitaria: eosinófilos, 1; neutrófilos, 23; monocitos, 5; linfocitos, 71. No hay eritroblastos. Resistencia globular: 5,5 a 5. Reacciones de Kahn y Chediak en la enferma y en la madre: negativas. Los días siguientes hasta el 18 continúa en estado normal, a partir del 14 se alimenta exclusivamente de leche materna, complementada con Baberlac compuesto. El día 16 tiene 4.670.000 hematíes; 105 % de hemoglobina; 16.900 leucocitos. Fórmula leucocitaria: 0,5 basófilos; 2,5 eosinófilos; 31 neutrófilos; 8,5 monocitos; 57,5 linfocitos. No hay eritroblastos. El día 18 se le da de alta.

La niña continúa bien, y un examen de sangre efectuado el 27-V-949 la encuentra con 5.040.000 hematíes; 100 % de hemoglobina y 12.000 leucocitos, y una fórmula normal.

INVESTIGACION DEL TIPO SANGUINEO DE LA ENFERMA Y DE SUS FAMILIARES

En el cuadro siguiente se resume el estudio del tipo sanguíneo de la enferma y de sus familiares:

Padre:	A ¹ .	M.	Rh positivo Rh ¹	CDe	s.
Madre:	B.	MN.	Rh positivo Rh ²	cDE	S.
Hijo:	A ¹ .	B. MN.	Rh positivo Rh ²	cDE	S.
Hija (enferma):	A ¹	M.	Rh positivo Rh ¹ Rh ²	CDe - cDE.	s.

Para interpretar el proceso que padece la enfermita interesa primordialmente su propio tipo sanguíneo y el de la madre, pero se incluye desde ya el del padre y el del primer hijo, porque completan el estudio y permiten otras deducciones útiles.

La circunstancia de ser la madre y la hija Rh positivas autoriza a excluir al factor Rh, incriminado desde un principio como causante del proceso. Es verdad que no pertenecen las dos al mismo subtipo, la madre es Rh², la hija es Rh¹ Rh², pero las posibilidades de isoinmunización son asimismo en este caso muy remotas, porque el factor genético de mayor potencia antigénica, el Rho, debe ser común en las dos, sea en su forma pura, o como Rho (Rh²), y la perspectiva de la inmunización por el gen Rh' resulta lejana.

Quedaba por lo tanto la alternativa de una isoinmunización por el factor Hr, que al principio no se pudo desechar mediante la prueba objetiva de la determinación del tipo Hr por carecer del suero necesario, pero es evidente que la madre, del tipo Rh², no puede ser Hr negativa. Por otra parte, debe tenerse en cuenta el siempre débil poder antigénico del factor Hr.

Se ha querido, no obstante, excluir estos factores por algo más que un razonamiento deductivo, por medio de una prueba experimental. En efecto, el plasma de la madre no ha mostrado acción aglutinante sobre glóbulos rojos homólogos Rh positivos y Rh negativos, y se ha realizado

además este ensayo: bloqueadas las aglutininas alfa del plasma materno éste pierde todo poder aglutinante sobre los hematíes de la hija, sea en solución salina o por el método de conglutinación. De esta manera se excluye categóricamente la presencia de anticuerpos Rh ó Hr.

Finalmente restaba una segunda alternativa: la madre pertenece al grupo B, de Landsteiner, mientras la niña es del tipo A; es posible entonces una inmunización de la madre por el factor A existente en los glóbulos rojos del feto. Como es normal la existencia de isoaglutininas alfa (antiA) en la sangre del tipo B, para comprobar esta hipótesis corresponde determinar la proporción en que se encuentran esas aglutininas, y su relación con el nivel que podemos llamar normal de las mismas.

Los resultados de este examen son los siguientes:

Aglutininas alfa (antiA), presentes en el plasma sanguíneo de la madre:

Mét. sol. salina	2560 unidades
Mét. conglutinación	10240 „

Si en esta determinación en vez de emplear glóbulos A¹ de cualquier origen se utiliza glóbulos A de la hija, los resultados cambian algo:

Mét. sol. salina	10240 unidades
Mét. conglutinación	20480 „

Esta concentración de isoaglutininas alfa es muy elevada. Más adelante se expondrán los resultados de estudios sobre el título de estas aglutininas en personas normales y en mujeres embarazadas, pero desde ya se puede afirmar que estas cifras son extraordinarias; el común de las personas en la plenitud de la edad tiene un título de aglutininas bajo, de 1/8 a 1/32, muy pocos alcanzan títulos superiores a 1/100, y siempre es una rareza un individuo con un título de 1/500. Un título de 1/10240 autoriza sin más a pensar que existe un proceso activo de inmunización, y que semejante concentración de aglutininas debe desbordar, por decir así, la barrera placentaria, supuesto que ésta se halle intacta, para invadir el torrente circulatorio del feto, con cuyos glóbulos rojos se pone en contacto.

El estudio de las isoaglutininas del plasma sanguíneo de la niña revela lo siguiente:

- Aglutininas beta: ausentes.
- Aglutininas alfa: contiene 1 unidad (sol. salina).
- Aglutininas alfa: contiene 16 unidades (conglutinación).

Las aglutininas beta, normales en un ser del tipo A, no existen todavía en la niña, como sucede en el 50 % de los casos en el momento del nacimiento, y uniformemente en los primeros meses de la vida; cuando se encuentran isoaglutininas en el recién nacido estas proceden de la

madre por filtración a través de la placenta, desaparecen en los primeros días y sólo reaparecen al cabo de meses.

En cambio, en esta niña del tipo A, se encuentra todavía a los 25 días del nacimiento isoaglutininas alfa (antiA), en una proporción de 16 unidades, es decir, en su plasma sanguíneo existen anticuerpos que obran directamente sobre sus propios glóbulos rojos, causando su aglutinación en una primera fase, y su hemólisis después. Estos anticuerpos, cuya presencia prolongada en un individuo del grupo A es desde luego incompatible con la vida, sólo pueden provenir de la circulación materna por filtración placentaria; es el resultado del desborde de la enorme masa de isoaglutininas de la madre por sobre la barrera placentaria.

El hallazgo de estas aglutininas en la sangre de la enferma por sí solo basta para explicar el cuadro patológico que ofrece, su profunda anemia, y su ictericia. Claro está que este hallazgo se relaciona con los realizados en la sangre materna, y ambos se complementan naturalmente.

A las 48 horas de iniciado el tratamiento y en coincidencia con la evidente mejoría clínica de la enferma, ya no se encuentra más isoaglutininas antiA en su sangre.

Es admisible, es muy probable que la concentración de isoaglutininas alfa fuese mucho más elevada en la criatura en el momento de nacer, para disminuir paulatinamente con el correr de los días, a medida que el proceso de destrucción globular fuera consumiendo el agente aglutinante recibido en el seno materno.

Más difícil resulta hacer un cálculo retrospectivo del nivel de las aglutininas en la madre en los últimos días de la gestación y en el momento del parto; en efecto, habitualmente el título de éstas sube algo en la mujer en los días que suceden al parto (o a un aborto) y alcanzan su máximo entre los 10 y los 15 días, fenómeno observado ya en un antiguo trabajo de Grunwald y Lattes, de manera que es imposible en el caso actual, con una primera determinación efectuada a los 25 días, establecer si la cifra hallada es mayor o menor que la existente en los últimos días del embarazo. Posiblemente, no fuese muy distinta de la encontrada, y lo único que se puede afirmar es que a partir de este primer examen el título ha empezado a decrecer, pues una semana más tarde sólo alcanzaba a 512 unidades por el método de la solución salina, y a 1024 por el de la conglutinación.

Cuadros como el presente demuestran cuán importante es en el curso de ciertos embarazos complementar la investigación de las aglutininas anti Rh con la de las alfa y beta, cuando se trate de parejas incompatibles por sus grupos sanguíneos en las cuales existan antecedentes de abortos o de nacimientos de niños con ictericia.

ESTUDIOS SOBRE LAS ISOAGLUTININAS ANTI A Y ANTI B
EN LAS EMBARAZADAS Y EN INDIVIDUOS NORMALES

El título de las isoaglutininas antiA, es en esta madre extraordinario cuando se le compara con el que se encuentra en la inmensa mayoría de los individuos, y esta apreciación nos resulta fácil por nuestra experiencia personal sobre la materia. Para que la comparación y el juicio sean realmente objetivos se menciona a continuación estudios sistemáticos y prolijos realizados por diversos investigadores, que precisamente pueden servir de guía en casos como el que nos ocupa.

Silik H. Polayes, del Cumberland Hospital de Brooklyn, ha estudiado el título de las aglutininas antiA y antiB en numerosas personas normales y en mujeres embarazadas, con los resultados que se expresan en el cuadro siguiente:

Grupo	Número	Título medio	
		AntiA	AntiB
Niños	9	1/163	1/240
Nulíparas	12	1/640	1/178
Primíparas compatibles	129	1/272	1/241
Heteroespecíficas	9	1/364	1/810

Estos títulos son términos medios del conjunto de estimaciones, efectuadas según su autor con una técnica muy minuciosa que describe, cuyos resultados son generalmente dobles de los obtenidos con las técnicas corrientes que se emplean.

En otra serie el mismo autor estudia 50 mujeres nulíparas del tipo O, y encuentra un título de aglutininas antiA de 1/58, término medio (desde 1/20 hasta 1/100). En otra serie de 50 madres del grupo O, con niños del grupo A, normales, el título medio de las aglutininas antiA es de 1/215 (desde 1/120 hasta 1/300). Y en 6 madres del tipo O, con niños del tipo A, con eritroblastosis, el título medio es de 1/710 (desde 1/700 a 1/750). En esta serie las determinaciones han sido efectuadas siguiendo una técnica común, por consiguiente, más comparable con la que empleamos; el aumento del título en el último grupo es considerado por el autor como probativo de la inmunización de la madre, del grupo O, por el hijo perteneciente al grupo A, por un mecanismo semejante al de la inmunización por el factor Rh.

En el primer cuadro de Polayes se observa en las nulíparas un título muy elevado, imputable en parte a una técnica más sensible, en parte a que el número de personas estudiadas ha sido pequeño, y finalmente a que se trataba de un grupo de nurses sometidas poco tiempo antes a inmunizaciones de carácter profiláctico. En cualquier forma se puede afirmar que ese término medio de 1/640 es extrañamente alto, y sólo por excepción se encuentra en algunos individuos. Las estadísticas de este autor, si bien minuciosas, resultan a veces confusas, como en el caso en que menciona una nulípara con un título aglutinante de 1/5000, sin

explicar categóricamente la razón, pero más adelante supone que, aun en este caso, se sospechaba un embarazo anterior...!

Un estudio semejante al de Polayes ha sido efectuado por Vaccaro, Paredes y Aguilera en Chile, con los siguientes resultados promedios:

Grupo	AntiA	AntiB
Nulíparas	1/72	1/39
Primíparas con embarazo homoespecífico	1/174	1/120
Múltiparas con embarazo homoespecífico	1/240	1/126
Primíparas y múltiparas con embarazos heteroespecíficos	1/515	1/386

En los embarazos heteroespecíficos se notan los títulos más elevados de isoaglutininas, pero sin embargo la frecuencia de la enfermedad hemolítica del recién nacido es muy reducida: 1 en 25 casos de la serie (2,8%).

De cualquier manera, es claro que en el caso actual el título de las aglutininas es de 5 a 10 veces el valor promedio en los embarazos heteroespecíficos, según sean los glóbulos empleados en los ensayos y la técnica elegida, lo cual indica de modo concluyente la existencia de una activa inmunización.

Esta enorme masa de aglutininas existentes en la sangre materna puede por sí sola ser factor decisivo en el desencadenamiento de la enfermedad hemolítica del niño? El hecho observado muchas veces de que aun con un título alto de isoaglutininas en la madre puede el niño nacer sano, o con una ligera ictericia que cura espontáneamente, indica que existen mecanismos o funciones protectoras del feto frente a la acción de las isoaglutininas heterólogas.

Uno de ellos es la placenta, que actúa a manera de barrera o de filtro, impidiendo que los anticuerpos incompatibles invadan la circulación fetal. Vaccaro, en el estudio ya mencionado demuestra que la placenta tiende a retener las isoaglutininas maternas, que no se hallan ya, o se encuentran en títulos mínimos en la sangre del cordón.

Si por motivos que aún no conocemos esa impermeabilidad de la placenta desaparece, o es forzada por un incremento extraordinario de las aglutininas, éstas inundan la circulación del feto, donde el ataque de los eritrocitos no es inmediato, puesto que entra en juego otro dispositivo de defensa, las sustancias específicas de grupo o aglutinógenos A ó B, existentes en casi todas las células y en los humores del organismo. Las aglutininas incompatibles antiA en un caso como el presente, encuentran una gran masa de aglutinógenos extraglobulares sobre los cuales se fijan, y sólo cuando la capacidad bloqueadora de éstos ha sido colmada, obran sobre los aglutinógenos de los eritrocitos, provocando su destrucción ulterior.

Esta singularidad de los factores A y B (y también O), de hallarse presentes en todos los tejidos, explica la rareza de los fenómenos hemolíticos por inmunización a los mismos, mientras son relativamente fre-

cuentes en los casos de inmunización al factor Rh, que sólo se halla en los glóbulos rojos, con exclusión de las otras células del organismo, al menos en proporciones importantes.

Pero aún siendo pocos los casos de enfermedad hemolítica por sensibilización a los factores A y B, por la ubicuidad de los mismos, la posibilidad de su aparición depende quizás de una característica de su distribución que puede determinarse fácilmente, dándonos así una clave, un elemento de previsión. Esto nos lleva a referirnos a las sustancias específicas de grupo, a los secretores y no secretores.

SUBSTANCIAS ESPECIFICAS DE GRUPO A Y B EN LOS ORGANOS SECRETORES Y NO SECRETORES

Desde los estudios de Landsteiner y Levine en 1926, se sabe que los aglutinógenos A y B se encuentran también en otras células además de los hematíes: en el estómago, páncreas, riñón, hígado, próstata, pulmones, bazo, miocardio, glándulas parótidas, submaxilares, existen en cantidades mayores o menores; no parecen hallarse en el cerebro, y seguramente están ausentes en el cristalino de los ojos, en los cabellos, huesos, cartílagos y epitelio cutáneo. Es interesante que en la placenta el amnios tiene el aglutinógeno del feto, mientras la decidua contiene el materno; el chorion, por otra parte, es zona neutral, no tiene sustancias específicas de grupo.

También en los humores y secreciones existen aglutinógenos A, B y O; en el plasma de un individuo del tipo A hay una sustancia grupo específica A, que absorbe las aglutininas antiA; estas sustancias se hallan asimismo en las lágrimas, en la orina, el sudor, la bilis, los jugos digestivos, la leche, el líquido amniótico y, en cantidades muy grandes, en el semen y en la saliva.

Hecho importante, descubierto por Lehrs y Putkonen, es que mientras algunos individuos tienen una riqueza del correspondiente aglutinógeno en la saliva, mucho mayor que en los eritrocitos, otros carecen por completo de aglutinógeno en la misma. Los primeros son los secretores, los segundos los no secretores. Esta cualidad es constante, permanente en el individuo, y además, hereditaria, según lo han demostrado Schiff y Sasaki; la capacidad de secretar el aglutinógeno por la saliva se transmite como un carácter mendeliano simple dominante, mediante un par de genes S y s (S: secretor; s: no secretor); es un carácter que, igual que los diferentes factores sanguíneos y celulares ya conocidos sirve para la identificación de los individuos, y encuentra aplicación en medicina legal en la investigación de la paternidad.

En la población blanca de Estados Unidos y de Europa la proporción de secretores es de un 80 % aproximadamente, esto es que por cada 4 secretores hay un no secretor.

La naturaleza esencial de la diferencia entre secretores y no secre-

tores ha sido aclarada por el estudio de los extractos de órganos efectuados por Schiff primero, y posteriormente por Friedenreich y Hartmann. La substancia específica de grupo o aglutinógeno se presenta en dos formas, una soluble en agua, otra en disolventes orgánicos como el alcohol y el cloroformo, es decir, hidrosolubles y liposolubles. Las substancias liposolubles se hallan en los glóbulos rojos y en casi todos los órganos de todos los individuos, sean o no secretores. En cambio, las substancias específicas de grupo hidrosolubles se encuentran en los órganos y humores de todos los secretores, pero están ausentes o sólo existen en mínimas cantidades en los órganos y humores de los no secretores. Debe observarse que en los primeros la riqueza de las substancias hidrosolubles es mayor siempre en los órganos glandulares y sus secreciones, lo que revela que estos aglutinógenos se forman en esos órganos y no en la sangre.

INTERPRETACION DEL CASO PRESENTE A LA LUZ DEL ESTUDIO DE LAS ISOAGLUTININAS Y DE LOS FACTORES S y s

En el caso actual el estudio serológico de la enferma y de la madre proporciona un conjunto de datos que permiten interpretar más o menos lógicamente las causas del proceso hemolítico observado.

En primer lugar el enorme aumento de las isoaglutininas alfa de la madre que alcanzan un título fuera de toda proporción aún con los más elevados que habitualmente se observan, y originado, fuerza es pensarlo, por inmunización al factor A de la sangre del feto, ha determinado por sobre el dique placentario un pasaje de anticuerpos que han invadido el sistema circulatorio y los tejidos del feto, como se ha podido comprobar todavía a los 25 días del parto, en que existen en la sangre de la enferma isoaglutinina antiA en proporción de 1/16. Estas han sido fijadas en gran parte por los aglutinógenos A de los diversos órganos y tejidos, y el exceso no neutralizado se ha fijado sobre los glóbulos rojos, en los que ocasiona un intenso proceso de destrucción. Es necesario observar que en los secretores el mismo plasma en que nadan los eritrocitos es rico en substancia específica de grupo A (ó B, ó O, según el caso), que fija las aglutininas correspondientes y protege en esa forma los glóbulos, lo que explica porqué aun en el caso de una inmunización intensa, si el hijo es secretor, puede mantenerse indemne, o sufrir sólo una leve ictericia, pero en el caso actual la hija, no secretora, no posee en su masa plasmática el aglutinógeno A, y por consiguiente, se halla menos protegida de la acción antagonista de las aglutininas maternas que se han esparcido en su organismo y se fijan entonces en masa sobre los glóbulos rojos, cuya lisis paulatina y progresiva ha hecho descender su número a menos de un millón.

El primer hijo de este matrimonio, que pertenece al grupo AB y pudo perfectamente sensibilizar a la madre por su gen A, es secretor, y

nació sano; en cambio, la niña enferma, es no secretora, lo cual viene a encuadrar dentro de la explicación teórica que antecede.

Algunos investigadores no aceptan esta explicación ni reconocen la importancia del papel que desempeña el carácter de secretor y no secretor. Aquí coincide esta cualidad con la aparición de la ictericia, por lo cual nos ha parecido oportuno mencionar esta hipótesis y tenerla en cuenta en otros casos que puedan reconocerse en lo sucesivo, para comprobar si se trata de un carácter constante o meramente accidental.

Por otra parte, en otras descripciones de casos de eritroblastosis por inmunización al factor A, las de Polayes y colaboradores, si bien aluden a la posible importancia del factor S, no lo han estudiado en sus enfermos, lo que les impide ofrecer un juicio personal sobre este aspecto.

ESTUDIOS DE DIVERSOS AUTORES SOBRE CASOS DE ERITROBLASTOSIS POR INMUNIZACION A ESTOS FACTORES

En un estudio publicado en 1945 en el "American Journal of Clinical Pathology", S. M. Polayes y C. Ohlbaum, de Brooklyn, presentan 9 casos de eritroblastosis causados por inmunización de madres del grupo O por fetos del tipo A; en todos ellos quedaron claramente excluidos el factor Rh y el Hr como agentes de la isoimmunización, y las madres tenían títulos de isoaglutininas antiA elevados, de 1/600 a 1/1280, que comparan con un título promedio de 1/58 hallado en 50 mujeres del grupo O, nulíparas, y de 1/215 en 50 madres de niños A, normales.

De los 9 casos, 2 terminan fatalmente, los otros 7, aunque con los signos y síntomas clásicos de la anemia hemolítica, presentaron un cuadro benigno, la ictericia desapareció espontáneamente o después de la primera transfusión, subsistiendo solamente la anemia hasta que la transfusión de un volumen suficiente de sangre llevó las cifras de los eritrocitos a su nivel normal.

Estos 9 casos han sido descubiertos por los autores en un total de 150 enfermos de eritroblastosis, lo que hace un promedio de 6% en total. Señalan la circunstancia de que todas las madres pertenecen al grupo O, y los hijos al grupo A, lo cual seguramente se debe a que son esos los tipos sanguíneos más frecuentes.

En el caso que nosotros comentamos la madre es del grupo B, indudablemente más raro, apenas el 8,72% en la población de Mendoza.

Posteriormente, en mayo de 1948, Polayes y Mac Nally publican un nuevo trabajo sobre el tema con cuatro nuevos casos de eritroblastosis con este tipo de inmunización, donde las madres, siempre del grupo O, presentan títulos de aglutininas alfa o beta más elevados, de 1/2560 a 1/5120 y hasta 1/20408 cuando se emplea el método de la conglutinación, pasando eso sí, técnicas que los autores pretenden más sensibles; los hijos pertenecen al grupo A, con excepción de uno, que es B. Tampoco en éstos se estudia la cualidad de secretor.

En nuestro país Garrahan, Murtagh y Thomas han publicado en los "Archivos Argentinos de Pediatría" (XIX-XXIX, N° 4, abril de 1948), un estudio sobre eritroblastosis que incluye 26 casos de esta enfermedad, de los cuales 3, los números 24, 25 y 26, son por sensibilización al factor A. Todas las madres son O. En uno de los casos no se consigna el título de las aglutininas; en los otros dos éstas alcanzan a 1/8960 las antiA, y 1/4480 las antiB, y 1/14336 las antiA y 1/896 las antiB, respectivamente.

PERSPECTIVAS DE LOS ULTERIORES EMBARAZOS DE ESTA MADRE

Esta madre ha experimentado ya la interrupción de varios embarazos, dos de ellos posteriores al primer parto en el cual nació su primer hijo sano; del sexto embarazo nace esta niña afecta de eritroblastosis. ¿Pueden los abortos precedentes haber sido causados por una inmunización al factor A? Como no ha sido estudiada la madre en esos momentos, sólo es posible suponer que esa haya sido la causa. Pero ahora interesa desde el punto de vista práctico prever, si ello está al alcance de nuestros conocimientos, los resultados de un posible o de posibles embarazos ulteriores.

Para esto es necesario observar el tipo sanguíneo de ambos esposos y su probable constitución genética: por los grupos sanguíneos de los hijos es dable inferir que la madre es heterocigota BR. Más difícil es establecer la constitución genética del padre, ya que con solo dos hijos no es lícito afirmar con seguridad de qué genes son portadores sus elementos fecundantes; podría tratarse de un homocigota AA, pues sus dos hijos tienen el gen A, pero no es posible excluir que sea un heterocigota AR.

En el primer caso, si es homocigota, todos sus hijos serán A ó AB, y seguramente dada la aptitud de inmunización de la madre, padecerán de eritroblastosis con mayor o menor gravedad, lo que dependerá probablemente de si son o no secretores. Pero si el padre es heterocigota AR, entonces puede tener también hijos del grupo B, como la madre, ó O, en cuyo caso estarían con seguridad a salvo de la enfermedad hemolítica.

Con relación al carácter de secretor, se deduce, por las características de los hijos, uno secretor y otro no secretor, que la madre es seguramente heterocigota Ss, y se puede calcular, puesto que el padre es no secretor ss, que hay un 50 % de probabilidades que los hijos sean no secretores, y otras tantas que se trate de secretores.

Las otras características sanguíneas hereditarias no revisten en este caso importancia en cuanto a las previsiones sobre la exposición de los descendientes a la ictericia hemolítica.

De lo anterior se infiere que, por desgracia o por suerte, ningún vaticinio cierto puede adelantarse sobre otros posibles descendientes de esta pareja. Ignoramos lo que puede ocurrir con seguridad, y corresponde sólo dejar obrar a la naturaleza y esperar para ver cómo se consuma un

destino que oculto en el profundo seno de las células germinales de los padres, guarda su misterio que todavía no somos capaces de revelar.

IMPORTANCIA QUE HA PODIDO TENER ESTE MECANISMO DE
FORMACION DE LAS ISOAGLUTININAS EN LA GENESIS
REMOTA DE LAS MISMAS

Como derivación del estudio de este caso es interesante considerar la semejanza, o la identidad que puede tener este proceso de generación de las aglutininas alfa y beta con la génesis primitiva de las mismas en el organismo humano.

La existencia misma de estas aglutininas en la sangre representa un hecho curioso, casi una aberración de la naturaleza; son anticuerpos dotados de poder destructor de glóbulos rojos de la propia especie, aunque no del mismo individuo. Es esta presencia anómala la que ha permitido a Landsteiner distinguir los diversos grupos sanguíneos y descubrir los tres aglutinógenos A, B y O.

Como es sabido, estas aglutininas no se hallan en el niño en el momento de nacer, aparecen sólo al promediar el primer año de vida, su título aumenta por grados con la edad hasta alcanzar su máximo en la primera juventud, para declinar luego lentamente hasta la vejez, en que su nivel es ya muy bajo. Un interrogante se plantea ante estos anticuerpos que se generan naturalmente en los individuos sin ningún estímulo externo. ¿Son realmente naturales consubstanciales del individuo, o son sólo el resultado de una función creada por muy lejanas y muy repetidas inmunizaciones de los seres humanos? Así como el niño al nacer no tiene isoaglutininas, su plasma es todavía una página en blanco, no tendría el hombre primitivo una constitución sanguínea similar? ¿Como en tantos otros aspectos, la ontogenia no sería aquí un reflejo de la filogenia?

Existe una hipótesis, una seductora hipótesis sobre el significado de los tres genes o factores A, B y O, que condicionan los cuatro tipos sanguíneos más comunes de Landsteiner; serían el sello, el rastro imborrable de las tres fuentes remotas de la humanidad, de las tres razas originales. Aquellos primitivos ejemplares de "homo sapiens" que aparecieron sobre nuestro planeta allá por el último período interglacial fueron del tipo A, B, ú O, según la cuna donde surgieron.

Las primeras emigraciones trajeron el encuentro de las distintas razas, sus primeros cruzamientos, y ya en los embarazos heredo-específicos debieron producirse activos procesos de inmunización con abortos y muy frecuentes pérdidas de las crías; la repetición incesante de estos procesos ha desarrollado al través de millares de generaciones la función generadora de isoaglutininas que presentan hoy los distintos tipos humanos, con excepción de los AB, en los cuales ésta es imposible. Esos anticuerpos tan particulares sólo serían, según esta hipótesis, el resultado de

esa renovada inmunización que ha acompañado al entrecruzamiento racial.

Esta manera de pensar puede rechazarse, pero de cualquier modo es necesario admitir que la sensibilización de las madres por hijos de tipo sanguíneo incompatible, si bien no es hoy muy frecuente, tiene que haber sido un importante factor de limitación de la descendencia en las más remotas mezclas humanas, y en alguna forma tiene que haber obrado sobre el sistema formador de isoaglutininas.

Resumen: Se estudia un caso de enfermedad hemolítica del recién nacido indudablemente determinada por inmunización de la madre, que pertenece al grupo B, por el factor A del hijo.

Este tipo de inmunización es siempre posible, y debe ser tenido en cuenta en los casos de embarazos heteroespecíficos con alto título de aglutininas en la madre.

Asimismo se estudia la cualidad de secretor en relación con este tipo de eritroblastosis, y la posible repetición del proceso en otros embarazos de esta madre.

Como una derivación se bosqueja una hipótesis sobre la probable importancia que este cuadro ha tenido en la formación de las isoaglutininas normales de la especie humana.

BIBLIOGRAFIA

1. Polayes, S. H. y Ohlbaum, C.—Erythroblastosis Fetalis Unrelated to the Rh Factor. Report of Nine Cases suggesting Isoimmunization of group O Mothers by A. Children. "Am. J. of Cl. Path.", oct. 1945; 15, 10,467.
2. Polayes, S. H. y Mc Nally, J. (Jr.).—Isoimmunization with A and B factors and its Relation to Hemolytic Disease of the Newborn. "Am. J. of Cl. Path.", may 1948; 18, 5, 375.
3. Vaccaro, Paredes y Aguilera.—Isoaglutininas maternas normales y su relación con las enfermedades hemolíticas del recién nacido. "Bol. de la Soc. Chilena de Obst. y Ginec.", 11-8, 213-214.
4. Garrahan, Murtagh y Thomas.—Eritroblastosis fetalis. "Arch. Arg. de Ped.", abril 1948, t. XIX-XXIX.
5. Boorman, K. E. y Dodd, B. E.—The group specific substance A, B, M, N and Rh Their Occurrence in Tissues and Body Fluids. "J. of Path. and Bacter.", July 1943; 55, 329-339.
6. Wiener A.—Blood Groups and Transfusions. 1943, 3ª edit.