ENFERMEDAD HEMOLITICA DEL RECIEN NACIDO POR ISOINMUNIZACION AL AGLUTINOGENO "c" (Hr') DEL SISTEMA Rh. *

ANTONIO SORDO NORIEGA

Académico de número

y

GASTÓN NOVELO

En 1941 Levine y sus colaboradores¹ identificaron por primera vez un anticuerpo anti-c en el suero de una madre, relacionando su presencia con la patogénesis de la eritroblastosis fetal. En 1943 Race y Taylor² estudiaron un suero anti-c de gran potencia, que contribuyó enormemente al conocimiento del estado actual del sistema Rh. Este suero les fué remitido por McCall y Holdsworth³ de un caso de enfermedad hemolítica del recién nacido; a este anticuerpo se le denominó "St". Con el suero anti-c, Race y Taylor² encontraron el fenómeno de dosis descrito por Landsteiner y Levine en su trabajo sobre "M" y "N". Sacks, Kuns y Jahn en 1947⁴, encontraron un caso de anti-c en noventa y seis casos de mujeres isoinmunizadas. Van Loghem y Harr en 1949,⁵ en 885 mujeres isoinmunizadas durante el embarazo a alguno de los antígenos del sistema Rh, encontraron que 878 (99%) eran Rh negativas; de las 7 Rh positivas, 4 pertenecían al genotipo CDe/CDe (R^1R^1) y habían formado anti-c; 2 con el mismo genotipo formaron anti-E; y 1 con genotipo CDe/cde (R^1r) desarrolló anti-C^W. Allot y Holman en 1949⁶ encontraron un ejemplo de anti-c al examinar 400 sueros de madres de niños afectados con enfermedad hemolítica del recién nacido. Mollison⁷, basándose en los casos mencionados y en la revisión de 150 problemas de isoinmunización sin encontrar un solo ejemplo de anti-c dedujo de una manera generosa que el anti-D es formado aproximadamente 150 veces más frecuentemente que el anti-c.

La experiencia después de la introducción de las pruebas de rutina pre-natales de grupos sanguíneos enseña que, en la mayoría de los casos de

* Trabajo reglamentario leído en la sesión del 18 de marzo de 1953.

enfermedad hemolítica del recién nacido, las madres son Rh negativas. Al referirse al término "anticuerpos Rh" se piensa sistemáticamente en anti-D (Rh_0); sin embargo, es conveniente considerar que otros anticuerpos del sistema Rh, pueden, ocasionalmente, ser los causantes de la enfermedad hemolítica del recién nacido. Estimar la frecuencia con que estos anticuerpos son desarrollados, es muy difícil, debido a que de costumbre sólo se examinan para este objeto los sueros de madres Rh negativas. En otras ocasiones, cuando no se realizan los estudios inmunológicos para identificar la formación de anticuerpos por mecanismo materno-fetal y los productos son afectados muy ligeramente, éstos son considerados sanos y la formación de anticuerpos inmunes pasa inadvertida.

En los sueros de madres Rh positivas generalmente no se verifican estudios inmunológicos tendientes a demostrar el desarrollo de anticuerpos inmunes. Los médicos enterados de la importancia antigénica de los grupos sanguíneos, recurren a esos estudios en las mujeres con antecedentes de productos afectados con moderada o severa forma de enfermedad hemolítica del recién nacido. Por la estructura antigénica de los glóbulos rojos, es conveniente considerar que en los matrimonios heteroespecíficos, teóricamente es posible el desarrollo de anticuerpos inmunes, por mecanismos materno-fetal o por transfusión. Cuando los antecedentes obstétricos sugieren esta posibilidad, debe identificarse la especificidad de la inmunización. Es así como antígenos del sistema Rh además del D (Rh_0) y de otros sistemas de grupos sanguíneos ABO, Kell, etc.) han sido los responsables de algunos casos de isoinmunización.

En el caso clínico que presentamos, de isoinmunización al aglutinógeno "c" (Hr') del sistema Rh, encontramos que fueron los antecedentes del primer embarazo y del producto los que determinaron la necesidad de realizar estudios completos de los grupos sanguíneos del matrimonio, del hijo y determinación de anticuerpos inmunes en el suero de una madre Rh positiva.

RESUMEN CLÍNICO DEL CASO PROBLEMA

Señora Del., de 24 años, con antecedentes de dos transfusiones antes de embarazarse.

Primer embarazo (enero de 1951), de evolución normal; parto a término con producto aparentemente sano al nacer. En el curso de los tres primeros días de la vida el niño desarrolló anemia y ligera ictericia (eritrocitos 3,200,000 por mm^3 ; hemoglobina 9.15 g. por 100 c.c.; eritroblastos 17,017 por mm^3). Fué tratado con cuatro transfusiones, dos de sangre Rh positiva y dos de Rh negativa y presentó, desde la primera transfusión, hemoglobinuria y oliguria, que desaparecieron pró-

gresivamente. A los diez días fué dado de alta con 4,060,000 eritrocitos por mm^3 y 12 g. de hemoglobina por 100 c.c. Actualmente es un niño de desarrollo normal y aparentemente sano.

Segundo embarazo (mayo de 1952); se presentó la paciente a primera consulta en septiembre.

Por los datos clínicos recogidos del primer embarazo y entre ellos, de manera preferente, los que hicieron sospechar el síndrome de enfermedad hemolítica del recién nacido, se pensó que existía un problema de isoimmunización y por ello se solicitaron las siguientes investigaciones:

- 1° Estudios completos de los grupos sanguíneos del matrimonio y del primer hijo.
- 2° Investigación de anticuerpos inmunes en el suero materno.
- 3° Estudio de los grupos sanguíneos de los donadores de las transfusiones previas a los embarazos.
- 4° Titulación de anticuerpos inmunes.

Más adelante van a ser expuestos, en detalle, los resultados de las investigaciones solicitadas. Sin embargo, creo pertinente en este resumen clínico señalar que en la primera investigación, se identificaron anticuerpos incompletos anti-c al título 1.16. La titulación anti-c, se verificó periódicamente, como más adelante se va a exponer y se encontró en el octavo y medio mes del embarazo un título de 1.64, por lo que se procedió a provocar el parto que terminó con cesárea segmentaria. Se extrajo un producto vivo, de 2.850 Kg.; icterico, con edema discreto en cara y escroto, hepato y esplenomegalia, y red venosa superficial en el abdomen. Placenta de volumen y aspecto normal (400g.). Los estudios verificados en el producto comprobaron el diagnóstico clínico de enfermedad hemolítica del recién nacido, por isoimmunización al aglutinógeno "c" del sistema Rh. Fué tratado con transfusiones de acuerdo con los datos hemocitológicos y con los de la prueba de la anti-globulina humana (Coombs directo). El niño tiene a la fecha un mes de edad; presenta ligera ictericia, aparente únicamente en las escleróticas; el desarrollo ha sido normal y no hay datos patológicos que llamen la atención.

ESTUDIOS DE GRUPOS SANGÜÍNEOS E INMUNOLÓGICOS

El orden en que van a ser descritos es el que se siguió para llegar al diagnóstico de la enfermedad hemolítica, a la identificación del anticuerpo inmune y a la determinación de la especificidad del mismo.

A. Grupos sanguíneos del matrimonio y del primer hijo

Señora Del.: O MNS P Le^s- Fy^s- Lu^s- CDe/CDe (R₁R₁)

Señor Del.: O MNS P Le^s- Fy^s- Lu^s- cde/cde (rr)

Primer hijo: O MS P Le^s- Fy^s- Lu^s- CDe/cde (Rr)

Existe incompatibilidad a los aglutinógenos "c" y "d" del sistema Rh. El señor Del., tiene doble dosis de "cc" y de "dd"; el hijo es heterocigote "Cc" y Dd". Teóricamente es posible encontrar en el suero materno anticuerpos inmunes de especificidad anti-c y anti-d.

B. Determinación de anticuerpos inmunes en el suero materno

1. Prueba preliminar en placa: glóbulos rojos de genotipo Rh conocido contra el suero materno.

Glóbulos rojos O cde/cde más suero problema, aglutinación positiva +++

Glóbulos rojos O CDe/cDE más suero problema, aglutinación positiva ++.

Glóbulos rojos O CDe/CDe más suero problema, aglutinación negativa.

Resumen: los glóbulos rojos homocigotes "CC" no dan aglutinación; los heterocigotes "Cc" dieron aglutinación positiva ++; los homocigotes "cc" dieron aglutinación positiva +++.

Conclusión: el suero inmune tiene especificidad anti-c, y se observa fenómeno de dosis, reacciones más positivas y rápidas con glóbulos rojos homocigotes "cc".

2. Comportamiento del suero inmune problema (presunto anti-c) con sangres no seleccionadas de grupos O Rh positivas (D +).

Sangres O Rh (número)	Sueros anti-C (conocido)	Suero anti-c (conocido)	Suero inmune (problema)
100 muestras	88% positivas 12% negativas	70% positivas 30% negativas	70% positivas 30% negativas

Resumen: las sangres que con los sueros conocidos resultaron homocigotas "CC", no dieron aglutinación con el suero conocido anti-c ni con el suero problema. Las heterocigotas "Cc" dieron aglutinación positiva (++) con el suero anti-c conocido y con el suero problema. Las homocigotas "cc" dieron aglutinación positiva (+++) con el suero anti-c conocido y con el suero problema.

Conclusión: el suero problema se comportó con la misma especificidad del suero anti-c conocido; se apreció claramente el fenómeno de dosis, y no se encontraron reacciones discordantes que hicieran pensar en la existencia, en el suero problema, de otro anticuerpo además del anti-c. En los Rh positivos hay en la población del Distrito Federal, aproximadamente, un 51.85 por ciento de heterocigotes "Dd", datos obtenidos por el doctor Salazar Mallén³. Como existía teóricamente la posibilidad de encontrar anti-d, al no observar reacciones irregulares a la especificidad anti-c en 100 muestras de sangre Rh positivas, con el porcentaje de heterocigotes (portadores del aglutinógeno d) antes mencionado. Aseguramos, como se esperaba, por lo raro que son los ejemplos de anti-d, que en nuestro caso sólo se trata de un anticuerpo inmune de especificidad anti-c. El anti-c conocido y el suero problema se portaron como un suero 70 por ciento, dato muy aproximado al obtenido por el doctor Salazar Mallén³ de 66 por ciento. Podemos concluir que nuestro suero problema es anti-c puro.

3. Prueba de bloqueo. Glóbulos rojos de genotipo Rh cde/cde fueron bloqueados con el suero problema anti-c incompleto con título de 1:64. Para demostrar el bloqueo específico de los aglutinógenos "c", a los glóbulos bloqueados se les puso en contacto con anti-c completo (aglutinante) y el resultado fué negativo, no hubo aglutinación.

Glóbulos rojos: O cde/cde	más	suero problema (anti-c incompleto)	igual a:	Bloqueo de "cc"
Glóbulos rojos: O cde/cde bloqueados	más	suero anti-c (completo, aglutinante)	igual a:	Aglutinación negativa.
Control positivo: Glóbulos rojos O cde/cde	más	suero anti-c (completo, aglutinante)	igual a:	Aglutinación positiva.

Para demostrar el bloqueo del aglutinógeno "c", se usó un suero anti-c con aglutininas salinas al título de 1:16. El control positivo dió aglutinación positiva +++.

Resumen: el suero anti-c problema bloqueó los aglutinógenos "c" de los glóbulos O cde/cde.

Conclusión: la especificidad del anticuerpo inmune de nuestro suero problema es anti-c.

C. *Estudio de los grupos sanguíneos de los donadores de las transfusiones previas a los embarazos.*

Primer donador: O CDe/CDe (R_1R_1).

Segundo donador: O CDe/CDe (R_1R_1).

Resumen: los donadores resultaron homocigotes "CC", es decir, no son portadores del aglutinógeno "c".

Conclusión: el mecanismo de isoimmunización en nuestro problema fué por mecanismo exclusivamente materno-fetal.

D. *Titulación de anticuerpos anti-c en el curso del segundo embarazo.*

Se usaron en todas las determinaciones glóbulos rojos del esposo, O cde/cde; se determinaron aglutininas salinas (completas), e incompletas por la técnica de Coombs. Los resultados fueron los siguientes:

Fechas	Título de anticuerpos	
	Aglutininas salinas (completas)	Aglutininas incompletas (Coombs)
IX-52	1: 2	1: 16
X-52	1: 2	1: 16
XI-52	1: 1	1: 32
XII-52	En el suero sin diluir	1: 64
I-53	En el suero sin diluir	1: 64
II-53	En el suero sin diluir	1: 64

Resumen: el título de anticuerpos anti-c, incompletos de 1:64, se inició en el mes de diciembre, y permaneció así hasta el mes de febrero, en el cual, con un embarazo de ocho meses y medio con producto único, intra-uterino, vivo y con un desarrollo en relación con la edad del embarazo se decidió la extracción del producto, antes de que el título de anticuerpo fuera mayor.

E. Estudios de grupos sanguíneos e inmunológicos en el recién nacido

Los exámenes de laboratorio para afirmar el diagnóstico de enfermedad hemolítica del recién nacido y demostrar que el factor patológico había sido el anticuerpo inmune anti-c desarrollado por la madre, fueron los siguientes:

1. Grupos sanguíneos: O CDe/cde.

Resumen: el hijo es heterocigote "Cc". La presencia de una dosis de "c", aglutinógeno incompatible en la madre, ocasionó la isoimmunización por mecanismo materno-fetal.

2. Demostración de la sensibilización de los glóbulos rojos del producto por el anticuerpo inmune materno.

Para demostrar que los glóbulos rojos del niño "Cc" han sido atacados por el anticuerpo inmune anti-c, se recurre a la prueba de la anti-globulina humana (Coombs), que demuestra el conflicto antígeno-anticuerpo, con reacción de aglutinación positiva.

Glóbulos rojos niño (CDe/cde) lavados en sol. salina	más	Suero antiglobulina humana. (Coombs)	Igual:	reacción de aglutinación positiva.
Control negativo: Glóbulos rojos sin sensibilización previa <i>in-vivo</i> o <i>in-vitro</i>	más	Suero antiglobulina humana. (Coombs)	Igual:	reacción de aglutinación negativa.

La reacción de Coombs se encontró positiva hasta el tercer día de nacido.

Resumen: los glóbulos rojos del niño "Cc" fueron sensibilizados *in vivo*, por el anticuerpo inmune anti-c, y esta sensibilización se demostró por la reacción de Coombs positiva.

Fechas:	Anticuerpos anti-c (incompletos)
al nacer:	1: 2
al segundo día:	1: 4
al tercer día:	1: 1
al quinto día:	No se encontraron.

Conclusión: al estar sensibilizados los glóbulos rojos del niño por el anticuerpo

inmune a la madre, quiere decir que éstos pasaron a través de la placenta y ocasionaron la enfermedad hemolítica del recién nacido.

3. Anticuerpos inmunes anti-c en la circulación del producto. Se encontraron anticuerpos incompletos al título de 1:4 en la sangre del cordón, por la técnica de Coombs. Se hicieron determinaciones en los días siguientes con estos resultados:

Resumen: los anticuerpos que pasaron de la madre al niño, se encontraron libres hasta el tercer día, además de los que se manifestaron por la reacción de Coombs y que habían sensibilizado al aglutinógeno correspondiente.

Conclusión: los anticuerpos inmunes desarrollados en la madre pasaron a la circulación del recién nacido.

F. Selección de la sangre que debe ser transfundida a la madre y al recién nacido

No debe tener el aglutinógeno "c", que fué el causante de la sensibilización materna y cuyo anticuerpo se encuentra pasivamente en la circulación del producto. Al utilizar la sangre sin aglutinógeno "c", no sobreviene reacción de incompatibilidad antígeno-anticuerpo.

Es necesario encontrar sangre homocigota "CC", que no tiene el aglutinógeno "c". De 20 donadores O Rh positivos, 3 resultaron negativos con el suero anti-c, y fueron ellos seleccionados para las transfusiones de madre e hijo.

Resumen: no usar sangre con el aglutinógeno "c". La sangre Rh negativa es homocigota "cc", y aproximadamente el 70 por ciento de las sangres Rh positivas en nuestra población son heterocigotas "Cc".

G. Otros exámenes de laboratorio

Para ayudar al diagnóstico y normar la terapéutica a seguir, se recurre a otros exámenes fuera de la especialidad de inmunología sanguínea; los más importantes, hemocitológicos y cantidad de bilirrubina en sangre, van a ser resumidos:

Hemocitológicos:

Fechas	Hemoglobina	Eritrocitos	Eritroblastos
Al nacer	11.5 g. por 100 c.c.	3,670,000 por mm ³	54,960 por mm ³
A los dos días	10 " " 100 "	3,180,000 " "	39,360 " "
A los tres días	13.8 " " 100 "	4,280,000 " "	750 " "
A los cinco días	14.5 " " 100 "	5,100,000 " "	128 " "
A los treinta días	15.2 " " 100 "	5,200,000 " "	No

Como complemento de los datos anteriores señalaremos las transfusiones de sangre que se efectuaron al niño: el primer día de nacido, transfusión de 75 centímetros cúbicos; el segundo día, dos transfusiones de 60 centímetros cúbicos; el tercer día, transfusión de 50 centímetros cúbicos.

Bilirrubina en sangre: se determinó al primer día, con las cifras de 12 mg. por cien c.c. de bilirrubina total; al mes, se obtuvo la cifra de 2.5 mg. por 100 c.c.

RESUMEN

Se presenta un caso de isoimmunización al aglutinógeno "c" (Hr') del sistema Rh, por mecanismo materno-fetal, que se inició, probablemente, en el primer embarazo. El primer hijo, dentro de la clasificación de la enfermedad hemolítica del recién nacido, presentó un cuadro de anemia progresiva lenta con ligera ictericia. El segundo hijo, presentó un cuadro más grave, de anemia progresiva rápida, ictericia grave y edema discreto. Los estímulos antigénicos durante el segundo embarazo, produjeron anticuerpos inmunes anti-c al título de 1:64, determinando la extracción del producto a los ocho meses y medio.

CONCLUSIONES

- 1ª Posibilidad teórica de sensibilización, al recibir un organismo un aglutinógeno incompatible, tomando en consideración la complejidad antigénica del glóbulo rojo.
- 2ª Para la enfermedad hemolítica del recién nacido, no hay que considerar únicamente como casos problemas a las madres Rh negativas; hay que tomar en cuenta que, en las clasificadas como Rh positivas, existe la posibilidad de sensibilización a otros aglutinógenos del sistema Rh y de otros sistemas de grupos sanguíneos (ABO, Kell, etc.).
- 3ª Conocer la especificidad del anticuerpo inmune desarrollado, para seleccionar la sangre que se requiera en las transfusiones, que en estos casos resulta la terapéutica fundamental en el recién nacido, y es, además, en ocasiones, necesaria para la madre.
- 4ª Evitar las isoimmunizaciones por mecanismo transfusional.

SUMMARY

A case of isoimmunizations to "c" (Hr) agglutinin of the Rh system, through a mother-child mechanism and probably initiated at the first pregnancy, is described. The first child had a syndrome of slow progressive anemia with mild icterus, within the classification of hemolytic disease of the newborn baby. The second one showed a more severe condition with rapid progressive anemia, severe jaundice and mild edema. The antigenic stimuli during the second pregnancy produced immune antibodies at a 1:64 titre, which led to induced labor at eight and a half months of pregnancy.

CONCLUSIONS

1. Theoretical possibility of sensibilization to an incompatible agglutinin, with view to the antigenic complexity of the red corpuscle.
2. Rh negative mothers are not the sole problem; in the hemolytic disease of the newborn baby, some Rh positive mothers might be sensitive to other agglutinogens of the Rh system and of other systems of blood groups (ABO, Kell).
3. One should know the specificity of the immune antibody developed to select the proper blood when transfusions be in order, which are, in such cases, the main treatment for the new-born baby, and also are sometimes necessary to the mother.
4. One should avoid transfusional isoimmunizations.

BIBLIOGRAFIA

1. Levine, P., Katzin, F. M., Burnham, L.: (1941) Isoimmunization in pregnancy, its possible bearing on the etiology of erithroblastosis foetalis. *J. Amer. Med. Ass.*, 116, 825-827.
2. Race, R. R., y Taylor, G. L.: A serum that discloses the genotype of some Rh positive people. *Nature, Lon.*, 152, 300. (1953).
3. Mc Call, A. J., y Holdsworth, S.: (1945) Haemolytic disease of the newborn caused by the antibody St. *Nature, Lond.*, 155-780.
4. Sacks, M. S., Kuhns, W. J. y Jahn, F. F.: (1947) *Amer. J. Obstet. Gynec.* 54, 400. Studies in Rh -isoimmunization in pregnancy.
5. Van Loghem, J. J., y Hart, M. V. D.: (1959) *J. clin. Path.* 2284 Iso-Immuni-zation by rare Rh-antigens as a cause of haemolytic disease of the newborn and transfusion reactions.
6. Allott, E. N., y Holman, C. A.: 1949. *Lancet*, i. 209. The Rhesus factor. A summary base on 200 cases.
7. Mollison, P. L., y Cutbush, Marie: 1949. *a Brit. med. J.* i. 123 Haemolytic disease of the newborn: criteria of severity.
8. Salazar Mallén: Los grupos sanguíneos de algunas poblaciones españolas y de países iberoamericanos. Apéndice de la traducción del libro Los Grupos Sanguíneos Humanos, de Race y Sanger. La Prensa Médica Mexicana, 1952.