

## Alteraciones hematológicas en la hepatitis neonatal

Por los Dres.:

EVA SVARCH,\* ERNESTO DE LA TORRE,\*  
GEORGINA SANTOS\*\* Y JESÚS CABRERA\*\*

Svarch, E. et al. *Alteraciones hematológicas en la hepatitis neonatal*. Rev. Cub. Ped. 44: 4-5-6, 1972.

Se estudiaron 22 niños portadores de hepatitis neonatal. En 15 pacientes hubo procesos infecciosos asociados. De 10 casos seguidos por consulta externa, 8 tuvieron buena evolución y dos evolución tórpida. En dos enfermos se encontraron alteraciones de la coagulación. En 15, anemia, siendo la hemolítica la variedad más frecuente.

### INTRODUCCION

Las alteraciones hematológicas en las hepatitis virales del niño mayor y del adulto son bien conocidas; también se conocen estas alteraciones en las hepatitis bacterianas del recién nacido, aunque existen muy pocos datos sobre ellas en la hepatitis neonatal viral.

El haber observado anemia en muchos de estos pacientes nos indujo a realizar este estudio.

### MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 22 niños portadores de ictero que comenzó en los dos primeros meses de edad y en los cuales se excluyó clínicamente y por exámenes complementarios, la posibilidad de otras enfermedades que producen a esa edad, cuadros icterígenos similares: eritro-

blastosis fetal, lúes congénita, toxoplasmosis, enfermedad a células de inclusión citomegálica, infección por el virus del herpes simple, síndrome de la rubéola congénita, atresia de vías biliares y microesferocitosis congénita.

Las investigaciones realizadas fueron:

Bilirrubina, pruebas funcionales hepáticas, transaminasa glutamicopirúvica,<sup>15</sup> electroforesis de proteínas, biopsia hepática percutánea con el trócar de Menghini, constantes corpusculares, recuento de reticulocitos, hierro sérico,<sup>3</sup> medulograma. Los tests de coagulación incluyen: Tiempo de sangría (*Duke*), tiempo de coagulación (*Lee-White*), tiempo de protrombina,<sup>17</sup> recuento de plaquetas,<sup>4</sup> retracción del coágulo, protrombina residual,<sup>21</sup> T.P.T. Kaolín,<sup>16</sup> prueba de *Coombs*, resistencia globular y autohemólisis según las técnicas habituales,<sup>6</sup> test de *Brewer*.<sup>5</sup>

### RESULTADOS

La distribución por edades puede observarse en la tabla 1.

\* Instituto de Hematología e Inmunología. Hospital Infantil "William Soler".

\*\* Hospital Infantil "William Soler".

Tabla Nº 1

### Distribucion por Edades

< 1 mes	—	3 casos
1-2 meses	—	10 casos
> 2 meses	—	9 casos

Tabla 1.—Distribución por edades.

Sexo: F.:	17	Raza: B.:	19
M.:	5	N.:	3

La edad en que apareció la ictericia se esquematiza en la tabla 2.

La intensidad de la ictericia y los datos clínicos más importantes se expresan en el cuadro 1.

En 14 pacientes se investigó fondo de ojo que fue normal en 8; 3 presentaron palidez de papila en relación con la anemia; uno, tono azulado de las escleróticas más acentuado que lo que se ve normalmente en el recién nacido; y uno, dispersión pigmentaria puntiforme de toda la retina.

Las pruebas funcionales hepáticas (*Takata-Ara*, timol floculación, timol turbidez, *Permanyer* y *Sellek-Frade*) fueron positivas en 5 casos.

La transaminasa glutamicopirúvica se encontró elevada en 14, entre 78 y 520 u. La electroforesis de proteínas no se realizó en un paciente, fue normal en 9 y mostró hipergammaglobuline-

Tabla Nº 2

### Comienzo del Ictero

1ª Semana	—	9 casos
1-4 Semanas	—	8 casos
4-8 Semanas	—	6 casos
No Datos	—	2 casos

Tabla 2.—Comienzo del ictero.

mia en dos. Estos resultados se esquematizan en la figura 1.

La bilirrubina mostró valores entre 5 y 15 mg % con predominio de la forma directa en todos los enfermos.

El estudio radiológico de tórax, cráneo y huesos largos no evidenció alteraciones en caso alguno. El test cutáneo con toxoplasmina se realizó en 9 enfermos y fue negativo.

La búsqueda de células de inclusión citomegálica en orina fue también negativa en 10.

Se encontraron alteraciones de la coagulación de la sangre en dos pacientes: uno presentó trombocitopenia y el otro déficit de los factores VII, IX y X.

Figura Nº 1

### Hallazgos de Laboratorio

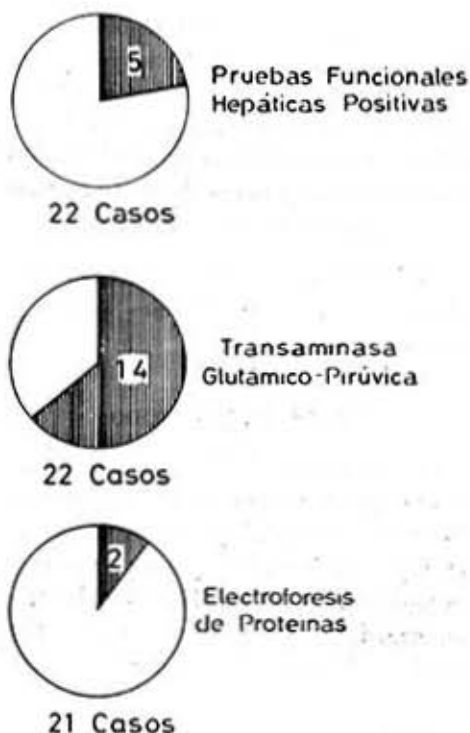


Fig. 1.—Hallazgos de laboratorio.

Cuadro N° 1

Grado de la Icteria	
Ligera ———	13
Moderada ———	8
Intensa ———	1
Acolia ———	8
Hepatomegalia—	22
Esplenomega.	20

Cuadro No. 1. Grados de la ictericia.

En 14 casos hubo anemia cuya etiopatogenia puede observarse en la figura 2.

En 5 de los 7 pacientes con anemia hemolítica se realizaron: prueba de *Coombs*, resistencia globular, autohemólisis y test de *Brewer* que fueron normales.

El estudio anatomopatológico mostró transformación en células gigantes en sólo 8 casos, en el resto: grados variables de colostasis, infiltrado inflamatorio, linfocitocitario o mixto y fibrosis.

Diez pacientes fueron seguidos por consulta externa por períodos variables de tiempo, entre 7 meses y 4 años, lo que puede observarse en la Tabla 3.

La ictericia desapareció en:

2 semanas	13 casos
3 semanas	1 caso
4 meses	1 caso
3 meses	1 caso
Se desconoce el dato	6 casos

Tabla N° 3

## CASOS SEGUIDOS POR CONSULTA EXTERNA ENTRE 7 MESES Y 4 AÑOS

Evolución buena ———	8 casos
Evolución Torpida	2 casos
<b>TOTAL</b>	<b>10 casos</b>

Tabla 3.—Casos seguidos por consulta externa entre 7 meses y 4 años.

Figura N° 2

Tipo de Anemia	Simbol	Num Casos
Déficit de Hierro	■	1
Déficit de Acido Fólico	■	1
Def. de Hierro y A. Fólico	■	2
Def. de A.Fólico y Alt. Inc. Fe	■	3
Hemolítica	○	3
Hemolítica y Def de A.Fólico	○	4
<b>TOTAL</b>		<b>14</b>

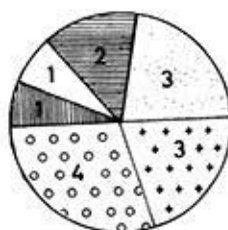


Fig. 2.—Etiopatogenia de la anemia.

## COMENTARIOS

La aparición de ictericia en el período neonatal es comúnmente difícil de interpretar.<sup>15</sup> Cuando existe un cuadro obstructivo, el diagnóstico diferencial debe hacerse en primer lugar con la atresia de vías biliares; esto se complica por el hecho de que el cuadro clínico y los exámenes complementarios no son concluyentes y la laparotomía ensombrece el pronóstico en los casos portadores de hepatitis neonatal.<sup>15,25</sup> La laparoscopia, desarrollada en Cuba por el profesor Llanio, es la investigación más confiable y con menos riesgos para el diagnóstico diferencial entre hepato-

tis neonatal y atresia de vías biliares. De los icteros obstructivos del recién nacido el 70% corresponde a atresia de vías biliares y 2/3 de los restantes a hepatitis neonatal.<sup>20</sup>

El síndrome de la hepatitis neonatal fue descrito por Stokes en 1951.<sup>23</sup> Su etiología es discutida, se ha señalado que puede ser producido por la transmisión transplacentaria del virus de la hepatitis sérica,<sup>24</sup> pero también se han postulado factores genéticos y alteración congénita del desarrollo de las estructuras hepáticas.<sup>7</sup>

Su cuadro clínico es muy variable y en ocasiones, semejantes a otras enfermedades que producen ictero en el período de recién nacido, por lo que el diagnóstico, la mayor parte de las veces, se hace por exclusión. Sin embargo, conserva su individualidad clínica, debido a la presencia de cambios histológicos específicos en el hígado,<sup>7</sup> pero este hecho aunque característico, no es patognomónico, ya que la transformación en células gigantes parece constituir una forma particular de respuesta del hígado del recién nacido frente a diferentes noxas.<sup>25</sup> Se encuentra también en la atresia de vías biliares, eritroblastosis fetal, lúes congénita, microesferocitosis congénita, infecciones por el virus del herpes simple y por el virus de inclusión citomegálica.

En nuestra serie, haber encontrado transformación en células gigantes en sólo 8 pacientes, plantea la posibilidad de que éstos fueran portadores de hepatitis bacteriana, ya que como señalamos antes fueron descartadas desde el punto de vista clínico, radiológico e histológico todas aquellas enfermedades que producen cuadros clínicos similares.

Es interesante señalar que 15 de nuestros casos presentaron fiebre en algún momento de su evolución, pudiéndose determinar en 9 una causa infecciosa que la explicaba, enfermedad diarreica aguda en 5, bronconeumonía en 3 y piodermitis en 1. Tres pacientes presentaron enfermedad diarreica aguda y uno piodermitis después del alta, lo que motivó su reingreso. Se ha reportado hepatitis asociada a enfermedad diarreica aguda; pero en estos casos el cuadro anatomopatológico es semejante a la hepatitis colangioliática del adulto.<sup>26</sup> Además, la diarrea puede ser el signo inicial en la hepatitis<sup>12</sup> y es bien conocida la alta frecuencia de episodios infecciosos complicando esta entidad.<sup>11</sup> En las hepatitis bacterianas suele existir toma severa del estado general y no aumentan en forma significativa las cifras de transaminasa.<sup>15</sup>

En nuestros enfermos el cuadro clínico inicial no fue compatible con hepatitis bacteriana, presentándose la infección como complicación evolutiva. En sólo dos niños, uno de los cuales presentó una reacción leucemoide en periferia, se planteó clínicamente la posibilidad de una sepsis bacteriana con lesión hepática, pero en ambos los hallazgos histopatológicos fueron compatibles con hepatitis neonatal. La electroforesis de proteínas, único estudio inmunológico realizado en nuestros casos, fue normal en la mayoría de ellos. La inmunoelectroforesis hubiera aportado seguramente datos interesantes, ya que se señala en la hepatitis viral del adulto, aumento de Ig M en la primera semana con disminución entre la 2a y 4a. semana, dándosele valor pronóstico, ya que permanece alta en los casos de evolución clínica desfavorable.<sup>2</sup>

No tenemos explicación para las alteraciones encontradas en el fondo de

ojo en un caso, muy semejantes a las descritas en la lúcs congénita, entidad que fue descartada en nuestro enfermo.

De los 10 pacientes seguidos por consulta externa, 2 tuvieron evolución tórpida, persistiendo la hepatomegalia en uno, 7 meses después del alta y en el otro, hepatoesplenomegalia, 4 meses después. En la mayoría, el ictero desapareció en el primer mes de evolución.

Según *Gellis* el 56.5% de los niños tienen daño hepático residual.<sup>25</sup>

Las alteraciones de la coagulación en las hepatopatías agudas y crónicas son bien conocidas. Se citan: trombocitopenia, déficits múltiples de factores del complejo protrombínico, menos frecuentemente déficits aislados, cualquier factor puede estar disminuido, menos el VIII.<sup>22</sup> En sólo 2 de nuestros casos hubo alteraciones en el mecanismo de la coagulación, en uno con trombocitopenia, coexistió proceso infeccioso bacteriano; el otro con déficit de factores VII, IX y X presentó cuadro clínico moderado y evolucionó bien.

La anemia en las enfermedades hepáticas se ha reportado con cierta fre-

cuencia<sup>10</sup> y ha sido atribuida a hemorragias, hipervolemia, déficit de hierro, ácido fólico o vitaminas B12, hiperesplenismo y proceso hemolítico.<sup>8</sup> La causa de este último no se conoce bien, se ha postulado la posibilidad de un mecanismo autoinmune,<sup>14</sup> y en algunos casos de déficit de glucosa 6-fosfato dehidrogenasa, ya que en la hepatitis pueden acumularse metabolitos capaces de oxidar los grupos sulfhidrilos del hematie.<sup>19</sup>

La anemia hemolítica es tan frecuente en la hepatitis neonatal que muchas veces plantea problemas en el diagnóstico diferencial.<sup>27</sup> Este tipo de anemia fue el más frecuente en nuestros casos, el mecanismo de la hemólisis no pudo ser determinado.

También se ha descrito anemia aplástica, complicación grave que puede aparecer durante la evolución de la enfermedad o posteriormente.<sup>3</sup>

Ultimamente se menciona una anomalía adquirida de la hemoglobina en el curso de las hepatitis virales, el aumento de Hb A2;<sup>9</sup> este dato no fue investigado en nuestros pacientes.

#### SUMMARY

Svareh, E. et al. *Hematological changes in neonatal hepatitis*. Rev. Cub. Ped. 44: 4-5-6, 1972.

Twenty-two children bearing neonatal hepatitis were studied. In 15 patients, associated infectious processes were observed. Eight of 10 outpatients had good evolution and the remaining two, a torpid evolution. Two patients had coagulation changes. Anemia was observed in 15 children, the hemolytic type being the most frequent.

#### RESUME

Svareh E. et al. *Altérations hématologiques dans l'hépatite néo-natale*. Rev. Cub. Ped. 44: 4-5-6, 1972.

On a étudié 22 enfants porteurs d'hépatite néo-natale. Il y a eu des processus infectieux associés chez 15 patients. Sur 10 cas traités en consultation externe, 8 ont eu une bonne évolution et les deux restants une évolution torpide. On a trouvé des altérations dans la coagulation chez 2 malades. Quinze patients ont présenté anémie, étant la variété la plus fréquente l'anémie hémolytique.

## РЕЗЮМЕ.

Сварч Э., и др. Гематологические изменения при гепатите новорожденных. *Rev. Cub. Ped.* 44: 4-5-6, 1972.

Было исследовано 22 ребенка с гепатитом новорожденных. У 15 случаев совмещалось с инфекционными процессами. Из 10 случаев, леченных амбулаторно, 8 показали положительное развитие и у двух была торсионная эволюция. У двух больных обнаружилось изменение свертывания. У 15 больных отмечалась анемия, чаще всего гемолитическая.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.—Bacardi, R.: Aplastic anemia and viral hepatitis. *Lancet*, 1: 342, 1971.
- 2.—Balanzó, J., Ferragut, A. y Vidal Ribas R.: Modificaciones séricas de las inmunoglobulinas en las hepatitis. *Rev. Clin. Esp.* 114: 41, 1969.
- 3.—Barkun, G. and Walker, B. S.: Determination of serum iron and pseudohemoglobin iron with O-Phenanthroline. *J. Biol. Chem.* 135: 37, 1940.
- 4.—Brecher, G. and Cronkite, E. P.: Morphology and enumeration of blood platelet. *J. Appl. Physiol.* 3: 365, 1950.
- 5.—Breuer, G. J., Tarlov, A. R. and Alving, A. S.: The methemoglobine reduction test for primaquine type sensitivity of erythrocytes. *Jama*, 180: 386, 1962.
- 6.—Cartwright, G. E.: Diagnostic laboratory hematology. 4ta. ed. Grune Stratton, pág. 263, 289, 292, 1968.
- 7.—Cassady, G., Morrison, A. B. and Cohen, M. M.: Familial Giant-cell Hepatitis in infancy. *Am. J. Dis. Child.*, 107: 456, 1964.
- 8.—Caucein, M. J., Hagedorn, A. B. and Owen, Ch. A.: Anemia of hepatic disease studied with radiochromium *Gastroenterology*, 38: 324, 1960.
- 9.—Chasted, C., Le Hir, A. L., Rezon, A., Fosserand, C. et Hereni, J.: Variations acquises du taux de l'hémoglobine A<sub>2</sub> au cours de l'hépatite virale. *Pres. Med.* 79: 1283, 1971.
- 10.—Conrad, M. E., Schwartz, F. D. and Young, A. A.: Infectious hepatitis. A generalized disease. A study of renal, gastrointestinal and hematologic abnormalities. *Am. J. Med.* 37: 789, 1964.
- 11.—Debré, R. y Lelong, M.: *Pediatría*. Editorial Jims, Barcelona, pág. 494, 1966.
- 12.—Harris, R. C., Andersen, D. H. and Day, R. L.: Obstructive jaundice in infants with normal biliary tree. *Pediatrics*, 13: 293, 1954.
- 13.—Hsia, D. J. J., Patterson, P., Allen, F. H., Diamond, L. K. and Gellis, S. S.: Prolonged obstructive jaundice in infancy. *Pediatrics*, 10: 243, 1952.
- 14.—Kivel, R. M.: Hematologic aspects of acute viral hepatitis. *Am. J. Digest. Dis.*, 6: 1017, 1961.
- 15.—Martin, C., Bakin, J. P. et Demarquez, J. L.: Les hépatites microbiennes du nouveau-né. *Rev. Ped.*, 6: 65, 1970.
- 16.—Proctor, R. R. and Rapaport, S. Y.: The partial thromboplastin time with kaolin a simple screening test for first stage plasma clotting factor deficiencies. *Am. J. Clin. Path.* 36: 212, 1961.
- 17.—Quick, V.: Determination of prothrombin. *Am. J. Clin. Path.*, 15: 560, 1945.
- 18.—Reitman, S. and Frankel, S.: Determination of GOT and GTT. *Am. J. Clin. Path.*, 28: 5663, 1957.
- 19.—Salen, G., Goldstein, F., Haurani, F. and Wirts, W.: Acute hemolytic anemia complicating viral hepatitis in patients with glucose 6 phosphate dehydrogenasa deficiency. *Ann. Int. Med.*, 65: 1210, 1966.
- 20.—Silverberg, M., Craig, J. and Gellis, S. S.: Problems in the diagnosis of biliary atresia. *A. M. A. J. Dis. Child.*, 99: 574, 1960.
- 21.—Stefanini, M.: The one-stage prothrombin consumption test clinical value in the identification of thromboplastin deficiency disease. *Blood*, 5: 964, 1950.
- 22.—Stefanini, M. y Dameshek, W.: *Enfermedades hemorrágicas*. Editorial Científico-Médico, 2a. ed., Madrid, p. 341, 1966.
- 23.—Stokes, J., Wolman, Y. J., Blanchard, M. C. and Farguhar, J. D.: Viral hepatitis in the newborn. Clinical features, epidemiology and pathology. *Am. J. Dis. Child.*, 82: 213, 1951.
- 24.—Stokes, J., Berk, M., Malamut, L. L., Drake, M. E., Beroness, J. A., Bashe, W. J., Wolman, Y. J. and Farguhar, J. D.: The carrier state in viral hepatitis. *JAMA*, 154: 1059, 1959.
- 25.—Thaler, M. M. and Gellis, S. S.: Studies in neonatal hepatitis and biliary atresia. *Am. J. Dis. Child.*, 116: 257, 1968.
- 26.—Wainwright, J.: Hepatitis associated with infantile diarrhoea. *Arch. Dis. Child.*, 25: 286, 1950.
- 27.—Zuelzer, W. W. and Brown, A. K.: Neonatal jaundice. *Am. J. Dis. Child.*, 101: 113, 1961.