

CASOS CLINICOS

CIRROSIS HEPATICA CONGENITA FAMILIAR CAUSADA POR INCOMPATIBILIDAD SANGUINEA ABO.

Drs. HUMBERTO GARCES, ELIANA ROSENBLUT, JOSE BAUZA
y ALBERTO GUZMAN

Cátedra de Pediatría del Prof. Arturo Scroggie. Hospital "Roberto del Río". Santiago.

Entre las causas etiológicas de cirrosis hepática de aparición precoz, se ha dado importancia cada vez más en los últimos años a la Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido. En un reciente trabajo³ sobre ictericia obstructiva secundaria a esta enfermedad, hemos llamado la atención sobre la rapidez con que se desarrolla la cirrosis hepática en esta afección. En efecto, en nuestra casuística tenemos un caso fallecido a los 25 días de edad, en el cual el examen histopatológico del hígado permitió comprobar una cirrosis incipiente y otro caso, cuyo cuadro obstructivo duró 7 meses, que quedó con una cirrosis biliar que fué comprobada por biopsia hepática.

Hawksley y Lightwood⁴ en 1934 fueron los primeros en aceptar la posibilidad de que la cirrosis hepática pudiera tener su etiología en la Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido. Haciendo un estudio de 9 casos de ictericia grave precoz del recién nacido, encontraron una fibrosis difusa en 7 y una cirrosis bien constituida en 1. La fibrosis del parénquima era predominantemente lobular y se hacía más pronunciada de acuerdo con el tiempo de sobrevida de los pacientes. También pudieron comprobar en sus casos la existencia de alteraciones de las células hepáticas y, en el caso de cirrosis, la presencia de infiltrados polinucleares intersticiales y necrosis del hepatocito.

Henderson⁵, en 1942, comprobó una cirrosis hepática en fetos macerados en casos de Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido y la consideró como una cuarta forma de la enfermedad.

Posteriormente, Gilmour⁶ hace un estudio de 41 casos con diversas formas clínicas de Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido y comprueba un aumento del retículo en 10 de 13 casos de Hidrops Fetalis (en 2 de ellos había también un aumento del colágeno); en 2 de 26 casos de

Icterus Gravis encontró también aumento del retículo y en 1 una fibrosis evidente; y no halló alteraciones hepáticas en ninguno de 2 casos de Anemia.

Zollinger^{11,12} estudia anatómo-patológicamente 8 casos fallecidos por Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido y comprueba lesiones de cirrosis en los que habían sobrevivido más de 18 días y no en los menores de esta edad. La cirrosis era de tipo esplenomegálica, con desarrollo de ascitis.

Craig² hace un estudio sobre 16 casos seleccionados entre 141 niños fallecidos de Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido que fueron autopsiados. Todos tenían una definida alteración histopatológica del hígado y los divide en 3 grupos, de acuerdo con el grado de alteración histológica encontrada: 1º) con necrosis de las células hepáticas (10 casos); 2º) con fibrosis y necrosis (4 casos); y 3º) con cirrosis hepática (2 casos). En el primer grupo, el aspecto histológico era el de pequeños abscesos, por la necrosis localizada de las células hepáticas y la presencia de infiltrados inflamatorios secundarios perifocales. En el segundo grupo, existía un significativo aumento del retículo y del tejido fibroso y, en algunos de ellos, necrosis difusa del parénquima. En los del tercer grupo, existía una definida cirrosis hepática, que se había desarrollado muy precozmente en la vida post-natal; en ambos casos existía una cirrosis activa, con necrosis, fibrosis y regeneración de las células parenquimatosas.

Potter⁹ reconoce como las causas más frecuentes de cirrosis hepática en el recién nacido a la sífilis innata y a las malformaciones congénitas de las vías biliares, agregando como causa también probable a las infecciones ascendentes de punto de partida umbilical, que causan hepatitis. En cuanto a la Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido, afirma que

puede ser responsable de una cirrosis difusa en lactantes de mayor edad, siendo muy rara en los niños que fallecen en los primeros días de la vida.

Reiffenstuhll¹⁰ describe un interesantísimo caso de cirrosis hepática en una Enfermedad Hemolítica por incompatibilidad ABO, que falleció a las 20 horas después del nacimiento y cuya autopsia demostró un aumento del tejido conjuntivo interlobular, una disociación con impregnación icterica de células hepáticas gigantes y trombos biliares intracapilares. Este caso tiene el mayor interés, puesto que demuestra que la cirrosis puede ya estar constituida en el nacimiento mismo.

Entre nosotros, Bauzá¹ en un completo estudio sobre las diversas formas etiológicas de cirrosis hepática en el niño, incluye un caso de Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido, no tratado con exanguino-transfusión, que posteriormente presenta un cuadro de ictericia obstructiva y que fallece a los 33 días de edad y en cuya autopsia se comprobó una cirrosis hepática medianamente desarrollada.

CASO CLÍNICO

R. G. G. Edad: 1 mes 2 días. Obs. Clínica N° 142078.

Antecedentes hereditarios: Madre aparentemente sana, de 35 años, con reacción de Kahn (—). Padre de 45 años, aparentemente sano, Kahn (—). Ambos son primos hermanos. Como antecedente patológico materno figura el dato que en 1942 presentó una ictericia de corta duración secundaria a tratamiento antilúctico de prueba con Neosalvarsán, instituido por la polimortalidad neonatal. No hay antecedentes de haber recibido hemoterapias anteriores.

Han tenido hasta la fecha 8 hijos, de los cuales sólo hay 2 vivos y los restantes muertos, en el orden cronológico siguiente y a la edad a continuación señalada:

1° Hijo de sexo femenino, nacido al 7° mes del embarazo. Presentó intensa ictericia y falleció a los 12 días de edad.

2° Hijo de sexo masculino, nacido de embarazo de término. Desde los primeros días de la vida presentó ictericia; fallece a los 2 y medio meses de edad con el diagnóstico de cirrosis hepática de forma ascítica.

3° Hijo de sexo masculino, nacido de término, fallece al mes de edad, con síntomas semejantes al anterior.

4° Hijo de sexo femenino, nacido de término. Presentó al nacer ictericia que se catalogó como fisiológica.

Tiene actualmente 9 años y es aparentemente sana. Presenta sólo discreta hepatomegalia.

5° Hijo de sexo femenino, fallece a los 25 días de edad con un cuadro de ictericia, hepatomegalia y ascitis.

6° Hijo de sexo femenino, fallece al mes con un cuadro igual a los anteriores.

7° Hijo de sexo femenino, nacido de término, viva y sana. Tiene actualmente 4 años. Su examen clínico es negativo.

8° Hijo de sexo femenino, corresponde a nuestra enferma actual.

Es necesario hacer notar que todos los niños fallecidos fueron atendidos por médicos, de provincia y de la capital, todos los cuales han coincidido en el diagnóstico de cirrosis hepática como causa de la muerte.

Por otra parte, no existen antecedentes de cuadros análogos familiares.

Durante los últimos meses del embarazo de este último niño, se hizo un estudio de los grupos sanguíneos y factor Rh de los padres, resultando ambos Rh positivos. La madre grupo O y el padre grupo A; la investigación de aglutininas anti-Rh en la madre fue negativa.

Antecedentes personales: Nació en parto de término normal, atendido en el Hospital de la ciudad de San Fernando. Pesó 3.800 gr. al nacer. Fue alimentado al pecho durante 8 días y luego con Eledón al 10% (100 gr. cada 3 horas 6 veces al día).

Enfermedad actual: Al tercer día de la vida presenta ictericia, que se va acentuando progresivamente, acompañada de discreta hépato y esplenomegalia. Por esta causa es traída a Santiago, a los 10 días de edad, siendo hospitalizada en una Clínica privada. El pediatra que se hizo cargo del caso, comprobó además una onfalitis supurada, lo que lo hizo pensar en una Sepsis, indicándole penicilina y estreptomocina en dosis habituales y cortisona (25 mgr. cada 12 horas). Durante su estada en la Clínica se completa el estudio inmuno-hematológico de los padres y de la niña, con el siguiente resultado:

<i>Madre:</i>	<i>Padre:</i>	<i>Niña:</i>
Grupo O:	Grupo A:	Grupo A:
Rh ⁰ positivo	Rh ⁰ positivo	Rh ⁰ positivo
Rh' positivo	Rh' positivo	Rh' positivo
Rh'' positivo	Rh'' positivo	Rh'' positivo

Test de Coombs directo: negativo.

Titulación de aglutininas anti-Rh en la madre: negativo.

Titulación de aglutininas anti-A en la madre: positivo hasta 1/160.

El hemograma de la niña revela:

Hemáties:	5.520.000 x mmc.
Hb:	110%
Leucocitos:	9.200. x mmc.
Basófilos:	0
Eosinófilos:	0
Mielocitos:	0
Juveniles:	0
Baciliformes:	7
Segmentados:	66
Linfocitos:	19
Monocitos:	8

Plaquetas: en proporción normal.

Anisocitosis de predominio macrocítico escasa. No se observan eritroblastos. Discretas granulaciones patológicas en los neutrófilos.

La ictericia disminuye de intensidad, sin desaparecer completamente. A los 11 días de hospitalización se dá de alta en aparentes buenas condiciones, pero con una hepatomegalia acentuada. Sus familiares le notan posteriormente progresivo aumento del volumen abdominal, por lo cual la traen nuevamente a Santiago a los 29 días de edad. En esa ocasión llama la atención el gran abombamiento abdominal, la hepatomegalia y la presencia de deposiciones descoloridas y orinas oscuras. Se practica punción peritoneal, extrayéndose más o menos 500 cc. de líquido transparente, incoloro, con los caracteres de un transudado.

Se le practicó un nuevo hemograma que reveló:

Hemáties:	4.280.000 x mmc.
Hb:	90%
Leucocitos:	21.750 x mmc.
Basófilos:	0
Eosinófilos:	0
Mielocitos:	0,5
Juveniles:	1
Baciliformes:	15,5
Segmentados:	33
Linfocitos:	31,5
Monocitos:	18,5

Plaquetas: normales.

Macromicrocitosis y esferocitosis. No se observan eritroblastos. Discretas granulaciones patológicas en los neutrófilos.

Además se le hicieron los siguientes exámenes de Laboratorio:

Bilirrubinemia:

directa:	6,22 mgr. %
indirecta:	2,32 mgr. %
total:	8,54 mgr. %

Pruebas hepáticas:

Hanger: positiva	+++
Takara-Ara: positiva	+++
Rojo coloidal:	negativa.

Timol turbidez: 5,9 U.
Timol flocculación: positiva +.

Porcentaje de protrombina: 40.

Tres días más tarde, por consejo de uno de nosotros y con el deseo de agotar el estudio del caso con una biopsia hepática, es trasladada a nuestro Servicio del Hospital "Roberto del Río". A su ingreso, se anota el siguiente:

Examen físico: Lactante de sexo femenino de 1 mes 2 días de edad, enflaquecida y con mal estado general (peso: 3.100 gr.). Muy decaída. Llanto débil. Reflejos atenuados. Palidez acentuada de la piel. Tinte icterico leve de la piel y mucosas. Panículo adiposo escaso, turgor y elasticidad de la piel disminuidos. Edema del pubis y de los miembros inferiores. Hipotonía muscular acentuada.

Cabeza: fontanela anterior abierta, deprimida. Ojos: conjuntivas algo pálidas, ictericas. Boca: algorra.

Cuello: n/esp.

Corazón: tonos cardíacos algo apagados.

Pulmón: murmullo vesicular normal.

Abdomen: meteorizado, con ombligo evertido y circulación venosa. Hígado a 5 y medio cms. por debajo del reborde costal, de borde cortante y consistencia dura. Bazo se palpa a 1 cm. bajo el reborde costal, de consistencia firme. Ascitis abundante.

Genitales: ligero edema del pubis.

Extremidades: edema maleolar y de las piernas.

Se hace el diagnóstico de: Cirrosis Hepática y Algorra.

Como tratamiento se indica: transfusión de plasma, coramina 1/4 amp., cafeína 1/2 amp., terramicina (25 mgrs. cada 6 horas), cortisona (10 mgrs. cada 6 horas), fleboclisis de suero glucosado al 5% (200 cc.), alimentación con Eledón 10% (100 grs. cada 3 horas, 6 veces).

Se solicitan pruebas hepáticas, proteínas, urobilinógeno fecal y urinario, colesterol y fosfatasa. Estos exámenes no alcanzaron a efectuarse porque la niña se agrava y fallece antes de las 24 horas de haber ingresado.

Autopsia: (Nº 265/54).

Demuestra un hígado aumentado de tamaño (pesó 225 gr.), de consistencia dura, de color verde-oliva, con la superficie externa granulosa. Permeabilidad biliar normal (Figura Nº 1). Bazo aumentado de tamaño (pesó 15 gr.), pulpa esplénica de consistencia blanda. Hay unos 500 cc. de líquido ascítico libre en el peritoneo.

El examen histológico del hígado, permite comprobar una fibrosis difusa del parénquima, que en parte forma pseudo-lobulillos y en parte es intralobulillar (Figura Nº 2). Hay abundantes tapones de retención biliar y escasos infiltrados de linfocitos y de leucocitos polinucleares en los espacios de Kiernan.



Figura N° 1: Aspecto macroscópico. Aumento de volumen del hígado, de color verde-oliva, consistencia dura y superficie granulosa.

Las células hepáticas muestran marcados signos de regeneración.

Conclusión: Cirrosis hepática. (Dr. A. Guzmán).

Nota: Con el objeto de completar el estudio de la familia, se practicó posteriormente un estudio hematológico de las otras 2 hijas que viven, resultando ambas del grupo O Rh positivas.

COMENTARIO

Resumiendo nuestra observación clínica, podemos decir que se trata de un matrimonio entre primos hermanos que han tenido 8 hijos, 6 de los cuales han fallecido a causa de una cirrosis hepática, en un lapso que fluctúa entre 12 días y 2 y medio meses de edad.

El cuadro anatómo-patológico que presentaba nuestra enferma, el último de los hijos, encuadra exactamente en la definición de cirrosis hepática dada por Payet⁸, quien dice que: "Para hablar de cirrosis, es necesario encontrar asociado un proceso esclerosante de punto de partida periportal o perilobulillar y alteraciones celulares, que pueden ir de la simple modificación del aspecto citológico normal hasta las lesiones más típicas y completas de necrosis".

Al tratar de discriminar sobre la etiología de este cuadro familiar, se nos presentaron 3 posibilidades:

1º) Se trataría de una alteración genotípica constitucional del hígado, que daría lugar a una intensa y precoz reacción fibrosa del parénquima. Esta posibilidad, más bien teórica, tendría una base

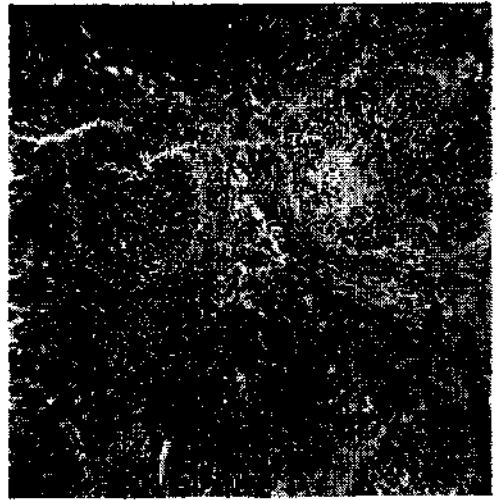


Figura N° 2: Aspecto histológico. (Tinción Van Gieson. Aumento x 240). Fibrosis difusa del parénquima hepático con formación de pseudo-lobulillos.

de apoyo en el hecho de que ambos padres eran primos hermanos entre sí, pero falta el antecedente de casos análogos en otras ramas de la familia.

2º) Podría tratarse de una hepatitis viral congénita, que sería transmitida por la madre durante el embarazo, la que daría lugar a la cirrosis. Esta posibilidad, que hemos podido comprobar anteriormente en 2 gemelos univitelinos⁴ y en otros 2 casos posteriormente, puede descartarse por la falta de antecedentes de hepatitis infecciosa en la madre. La ictericia que tuvo la madre años antes, a raíz de un tratamiento anti-luético de prueba con neosalvarsán, ha sido evidentemente una hepatitis tóxica medicamentosa, accidente otrora bastante frecuente durante la arsenoterapia. No se puede descartar en forma absoluta, sin embargo, la posibilidad de una ictericia por hepatitis viral coincidente con ese tratamiento, transmitida por jeringa; pero, para nuestro problema de interpretación patogénica, debemos recordar que el tratamiento arsenical le fué instituido cuando ya tenía 3 hijos muertos por cirrosis hepática y, precisamente, como un medio de combatir la polimortalidad infantil que presentaba.

3º) Se trataría de una Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido, por incompatibilidad sanguínea materno-fetal. Esta

hipótesis nos pareció la más aceptable desde un comienzo y, por ello, orientamos las investigaciones en este sentido. Los exámenes inmuno-hematológicos realizados, han confirmado esta posibilidad. Desde luego, existe una incompatibilidad OA entre la madre y el niño, con un alto título de aglutininas anti-A en la sangre materna. El cuadro clínico mismo que presentó la niña, de una ictericia precoz de poca intensidad, sin gran anemia, ausencia de eritroblastemia y con Test de Coombs directo negativo (cosa habitual en este tipo de incompatibilidad sanguínea), hablan en favor de una incompatibilidad por grupos clásicos. Por otra parte, la investigación de los grupos sanguíneos hecha en las 2 hijas sobrevivientes sanas, reveló que pertenecían al grupo O, igual que la madre, lo que viene a confirmar indirectamente nuestra manera de pensar. Finalmente, el hecho de haberse presentado el cuadro desde el primer hijo, sin haber existido hemoterapias previas, habla también en favor de una incompatibilidad sanguínea ABO.

El mecanismo patogénico de la cirrosis hepática en estos casos, podría resumirse así: por la acción de los anticuerpos maternos, generados por la madre sensibilizada durante el embarazo, se produce una intensa hemólisis de los glóbulos rojos del niño, lo que da lugar a una hiperbilirrubinemia que produce primeramente un espesamiento de la bilis y luego la precipitación del pigmento dentro de los canaliculos biliares intrahepáticos, por una causa aún no bien precisada. El bloqueo de los canaliculos biliares es la causa de una ictericia de tipo obstructivo, con alteración inicial de las células hepáticas y que posteriormente da lugar a una reacción fibrosa intersticial, generando la cirrosis.

El estudio histopatológico de este caso, que demostró lesiones enteramente semejantes a las halladas por nosotros³ en casos de ictericia obstructiva secundaria a Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido, es una confirmación más de que el mecanismo etio-patogénico que hemos indicado es el mismo que ha ocurrido en ambos.

RESUMEN

Se describe el caso de una familia en la que ambos padres eran primos hermanos, que han tenido 8 hijos, 6 de los cuales fallecieron durante los 2 primeros meses de su vida a causa de una cirrosis hepática.

El estudio inmuno-hematológico demostró que la etiología de este proceso radicaba en una incompatibilidad sanguínea AO, que producía una hiperhemólisis, seguida de ictericia obstructiva y cirrosis biliar final.

SUMMARY

CONGENITAL FAMILIAL CIRRHOSIS OF THE LIVER DUE TO ABO BLOOD INCOMPATIBILITY.

A description is made on a family in which both parents were cousin-germans, who have had 8 children, 6 of them dead during the early 2 months of their life because of cirrhosis of the liver.

Immuno-hematologic study showed that the etiology of this process was an AO blood incompatibility, cause of hyperhemolysis, followed of obstructive jaundice and ending in a biliary cirrhosis.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—BAUZA, J. — "Cirrosis Hepática en el niño". Imp. Relámpago. Santiago de Chile. 1952.
- 2.—CRAIG, J. M. — "Sequences in the development of cirrhosis of the liver in cases of Erythroblastosis Foetalis". Arch. Path. 49:665, 1950.
- 3.—GARCÉS, H.; FERNÁNDEZ, F. y ROSENBLUT, E. "Ictericia obstructiva secundaria a Enfermedad Hemolítica del recién nacido". Rev. Chilena de Ped. 28:411, 1957.
- 4.—GARCÉS, H. y LEIVA, W. — "Hepatitis infecciosa congénita en gemelos univitelinos". Rev. Chilena de Ped. 25:427, 1954.
- 5.—GILMOUR, J. R. — "Erythroblastosis Foetalis". Arch. Dis. Childh. 19:1, 1944.
- 6.—HAWESLEY, J. C. y LIGHTWOOD, R. — "Cirrhosis of the liver in cases of Erythroblastosis Foetalis". Quart. J. Med. 3:155, 1934.
- 7.—HENDERSON, J. L. — "Fourth type of Erythroblastosis Foetalis showing hepatic cirrhosis in macerated foetus". Arch. Dis. Childh. 17:49, 1942.
- 8.—PAYET, M. — "Cirrhoses Infantiles". Journ. de Méd. de Bordeaux. 130:157, 1953.
- 9.—POTTER, E. — "Pathology of the Fetus and the Newborn". The Year Book Publ. Chicago. 1952.
- 10.—REIFFENSTUHL, G. — "Infantile lebercirrhose und ABO-Inkompatibilität". Schweiz. Zeitschrift fuer All. Path. und Bakt. 16:197, 1953.
- 11.—ZOLLINGER, H. U. — "Die biliäre lebercirrhose im saeuflings und kleinkindalter und ihre beziehung zum Morbus Haemolyticus Neonatorum". Helv. Paed. Acta. Sup. II:104, 1946.
- 12.—ZOLLINGER, H. U. — "Pathologische Anatomie und Pathogenese des Familienen Morbus Haemolyticus Neonatorum". Helv. Paed. Acta. Sup. II: 127, 1946.