

## ICTERICIA OBSTRUCTIVA SECUNDARIA A ENFERMEDAD HEMOLITICA DEL RECIEN NACIDO

Drs. HUMBERTO GARCÉS, FELIPE FERNÁNDEZ  
y ELIANA ROSENBLUT

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

Con alguna frecuencia suele observarse en la evolución posterior de niños que padecen de Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido la aparición de una ictericia de tipo obstructivo y de evolución prolongada. Esta condición ha sido interpretada como la consecuencia de la obstrucción de los canaliculos biliares intra-hepáticos por la bilis espesada, a causa de la gran cantidad de pigmento biliar que debe eliminar el hígado como resultado de la violenta hemólisis que ocurre en esta enfermedad.

La frecuencia de esta forma etiológica, en el total de las ictericias obstructivas del período neonatal, es importante. En nuestro Servicio del Hospital "Roberto del Río", hemos tenido 38 casos de ictericia obstructiva que se ha iniciado en el primer mes de la vida, entre Enero de 1952 y Septiembre de 1956, de ellos 5 casos fueron secundarios a Eritroblastosis, lo que representa un 13%. Hsia y Gellis<sup>12</sup> entre 156 lactantes hospitalizados por ictericias prolongadas, encuentran 23 en que la causa era un espesamiento biliar por Eritroblastosis. Harris y col.<sup>7</sup> en un estudio sobre 50 casos de ictericia obstructiva sin malformación de las vías biliares, tuvieron 16 casos secundarios a Eritroblastosis. Nuestros 5 casos fueron observados entre 85 niños con Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido, atendidos en el Hospital "Roberto del Río" en el período señalado, lo que representa un 5,8% en el total y un 7,9% entre los causados por incompatibilidad al factor Rh (63 casos). Harris y col.<sup>7</sup> entre 222 casos de Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido, reunidos en 5 años, encuentran 7 casos que presentaron una ictericia prolongada de por lo menos un mes de duración. Stempfél y col.<sup>17</sup> en su estudio, hallaron 7 casos entre 83 Eritroblastosis por iso-inmunización al factor Rh.

En resumen, podemos decir que el espesamiento biliar secundario a Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido, cons-

tituye más o menos un 15% dentro del total de casos de ictericia obstructiva y el 30% entre los que no obedecen a malformación de las vías biliares. La proporción de casos de espesamiento biliar, entre los niños que padecen de Eritroblastosis, oscila alrededor de un 5%.

En nuestro país, Contreras y col.<sup>1</sup>, fueron los primeros en llamar la atención sobre las dificultades que presenta el diagnóstico diferencial de las ictericias prolongadas en el lactante y hacen mención a la posibilidad de que su causa radique en el espesamiento de la bilis por Eritroblastosis o por Hepatitis.

Meneghello y col.<sup>14</sup> en un estudio del síndrome icterico en el recién nacido y lactante menor, incluyen 40 casos de Eritroblastosis, de los cuales 7 tuvieron un cuadro de ictericia prolongada y 4 fenómenos de acolia transitoria. No individualizan, sin embargo, ningún caso como típico de espesamiento biliar.

Hille y Vera<sup>8</sup> son los primeros en Chile que publican un caso de ictericia obstructiva de un mes de duración secundaria a Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido por incompatibilidad O B y que tuvo una evolución favorable.

Howard y col.<sup>9</sup> en un reciente trabajo, citan 6 casos de ictericia obstructiva post-Eritroblastosis con 1 fallecido por neumonía intersticial, sin dar mayores detalles de su casuística.

### CASOS CLÍNICOS

En el presente trabajo hacemos un análisis de este proceso, a través de la experiencia recogida en el Hospital "Roberto del Río" entre Enero de 1952 y Septiembre de 1956. En este período de 4 años y 9 meses fueron atendidos 85 casos de Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido. De ellos:

|                                   |       |                 |
|-----------------------------------|-------|-----------------|
| Causados por incompatibilidad Rh  | ....  | 53 casos        |
| Causados por incompatibilidad ABO | ....  | 22 casos        |
| Con doble incompatibilidad        | ..... | 5 casos         |
| <b>TOTAL</b>                      | ..... | <b>85 casos</b> |

En este total, como ya dijimos, hemos comprobado 5 con ictericia obstructiva en su evolución posterior.

Damos en seguida la historia clínica resumida de los 5 casos, que motivan esta publicación.

CASO Nº 1: J. A. A. Masculino. Obs. 143.556.

*Antecedentes:* Segundo hijo, el otro es sano. Un aborto. Madre A, Rh<sup>o</sup> (—), Rh' (—), Rh'' (—). Niño A, Rh<sup>o</sup> (+), Rh' (+), Rh'' (—). Coombs directo (+). El niño nació con ictericia.

*Examen clínico:* Ingresa a las 20 horas. Se comprueba ictericia intensa de color amatillo naranja. Hígado duro en la línea umbilical. Bazo duro a 3 cm. Orinas teñidas.

*Hemograma:*

Hematíes: 5.000.000  
Hb.: 97%  
Leucocitos: 60.000  
Eritroblastos: 54.000 por mmc.

*Bilirrubinemia:*

directa: 1,24 mgr%  
indirecta: 19,72 mgr%  
total: 20,96 mgr%

*Pruebas hepáticas:*

Hanger: (—)  
Takata-Ara: (—)  
Rojo coloidal: (—)  
Timol turbidez: 1,4 U.  
Timol floculación: (—)  
Zinc: 5 U.

*Evolución:* Se le practica exanguino-transfusión de sólo 320 cc el día de su ingreso, por no haber más sangre compatible. La bilirrubinemia se mantiene sobre 20 mgr%, por lo cual se repite al día siguiente con 650 cc.

Después de la 2ª exanguino-transfusión se reduce la ictericia, el hígado queda a 3 cm. y el bazo es palpable. El hemograma de control dá: Hematíes 6.400.000, Hb 121%, Leucocitos 38.400. Eritroblastos 25.000 por mmc. Se da de alta con ictericia moderada y ligera hepatomegalia al 8º día. A los 20 días de edad reingresa por haber reaparecido la ictericia, con orinas muy oscuras y deposiciones acólicas. El estado general no se ha alterado. El hígado es duro a 3 cm y el bazo no se palpa. La bilirrubinemia sufre un brusco ascenso a 28,50 mgr%, siendo de predominio directo. Las pruebas hepáticas son normales. Sigue en control, manteniéndose en buen estado ge-

neral y con ictericia decreciente. El hígado crece hasta la línea umbilical y el bazo a 2 cm, se palpa duro. Los controles de bilirrubinemia hechos en 4 oportunidades (cada 10 o 15 días) revelan un descenso progresivo, con leves oscilaciones a los 3 1/2 meses. (Gráfico 3).

Se rehospitaliza a los 5 meses de edad y se comprueba persistencia de ictericia de tinte verdínico y gran hepatomegalia dura. Signos de encefalopatía (no sujeta la cabeza, hipotonía muscular, reflejos tendinosos vivos) y petequias difusas. En esta ocasión, los exámenes de laboratorio revelaron:

*Bilirrubinemia:*

directa: 6,24 mgr%  
indirecta: 1,92 mgr%  
total: 8,16 mgr%

*Pruebas hepáticas:*

Hanger: +++  
Takata-Ara: ++  
Rojo coloidal: 3  
Timol turbidez: 22,6 U  
Timol floculación: +++

*Porcentaje de protrombina:* 50

*Proteinemia:* 6,89 gr%

*Orina:* Pigmentos biliares: +

La ictericia clínica persistió por 7 meses. Continúa en control hasta la edad de 10 meses en que se hospitaliza por cuarta vez. Tiene un desarrollo ponderoestatural un poco por debajo de lo normal (Peso: 7.500 gr, talla: 71 cm). No hay ictericia clínica. Bilirrubinemia normal. Pruebas de floculación intensamente +. Hígado duro a nivel del ombligo, de borde cortante. Se practica biopsia hepática que demuestra una cirrosis biliar. Hay signos claros de encefalopatía.

*Comentario:* Enfermedad hemolítica del recién nacido por isoimmunización al factor Rh. Sustituído 2 veces dentro de las 48 horas de la vida. Posteriormente aparece una ictericia obstructiva prolongada por espesamiento biliar que lleva a una cirrosis hepática. Ictericia nuclear.

CASO Nº 2: A. Q. S. Femenino. Obs. 150.828.

*Antecedentes:* Cuarto hijo, el mayor es sano, el segundo falleció en el periodo neo-natal con ictericia intensa. El tercer hijo nació con Eritroblastosis y vive gracias a exanguino-transfusión. Este niño presentó ictericia desde el primer día de nacido, con un buen estado general, hígado y bazo (—) y orina clara.

Hemograma normal. Madre O. Rh<sup>o</sup> (—), Rh' (—), Rh'' (—). Niño O. Rh<sup>o</sup> (—), Rh' (+), Rh'' (—). Coombs directo (—), Coombs indirecto (+), Aglutinación (+). Conglutinación (—). En la Maternidad no fué sustituido por considerarse una forma benigna por subgrupo Rh' y carecer de la sangre compatible. En los días siguientes la ictericia se intensifica, y las orinas tiñen el pañal.

*Examen clínico:* Ingresa al 4º día de vida. Buen estado general y nutritivo. Ictericia de mediana intensidad. Hígado a 3 cm. Bazo se palpa a 1 cm. Orinas teñidas.

*Hemograma:*

|                |           |
|----------------|-----------|
| Hematies:      | 5.700.000 |
| Hb.:           | 112%      |
| Leucocitos:    | 8.700     |
| Eritroblastos: | 0         |

*Bilirrubinemia:*

|           |            |
|-----------|------------|
| directa:  | 7,36 mgr%  |
| indirecta | 36,00 mgr% |
| total:    | 43,36 mgr% |

*Pruebas hepáticas:*

|                        |
|------------------------|
| Hanger: (—)            |
| Takata-Ara: (—)        |
| Rojo coloidal: (—)     |
| Timol turbidez: 1,2 U  |
| Timol floculación: (—) |
| Zinc: 10,4 U.          |

*Evolución:* En los días siguientes la ictericia se mantiene intensa y la orina contiene abundantes pigmentos biliares. Las deposiciones se descoloran a los 7 días. El control de bilirrubinemia demuestran un notable aumento de la forma directa y una reducción de la indirecta. Las pruebas hepáticas se mantienen dentro de los límites normales durante toda la evolución. La ictericia clínica persistió por uno y medio meses. Al cabo de este tiempo, el hígado se ha reducido a 1 cm. bajo el reborde costal y el bazo no se palpa. No hay secuelas neurológicas.

*Comentario:* Enfermedad hemolítica del recién nacido, por incompatibilidad al subgrupo Rh'. No sustituido por carecerse de sangre compatible y considerarse una forma benigna. Ictericia obstructiva por espesamiento biliar. Evolución favorable en uno y medio meses.

CASO Nº 3: J. E. N. Masculino. Obs. 156.223.

*Antecedentes:* Cuatro hijos vivos, uno muerto por Eritroblastosis, no hay abortos. Presenta ictericia de mediana intensidad en los 3 primeros días de la vida,

la que luego disminuye para reaparecer con intensidad creciente desde los 10 días. Las deposiciones se descoloran y las orinas tiñen intensamente el pañal. Madre O. Rh<sup>o</sup> (—). Niño O. Rh<sup>o</sup> (+). Aglutinación (+). Conglutinación (+). El hemograma del niño a los 7 días no revela anemia, ni eritroblastemia. No fué sustituido en la Maternidad.

*Examen clínico:* Ingresa al Hospital a los 35 días de edad con ictericia acentuada de tinte verde oliva. Hígado a 4 cm. bazo palpable. Orinas oscuras. Deposiciones acólicas. Buen estado general.

*Hemograma:*

|                |              |
|----------------|--------------|
| Hematies:      | 3.700.000    |
| Hb.:           | 71%          |
| Leucocitos:    | 12.700       |
| Eritroblastos: | 1.524 x mmc. |

*Bilirrubinemia:*

|            |            |
|------------|------------|
| directa:   | 10,16 mgr% |
| indirecta: | 5,68 mgr%  |
| total:     | 15,84 mgr% |

*Pruebas hepáticas:*

|                   |       |
|-------------------|-------|
| Hanger:           | ++    |
| Takata-Ara:       | +     |
| Rojo coloidal:    | +     |
| Timol turbidez:   | 5,6 U |
| Timol floculación | (—)   |
| Zinc:             | 6,4 U |

|                 |          |
|-----------------|----------|
| Colesterolemia: | 3,05 gr% |
| Proteinemia:    | 4,6 gr%  |
| Fosfatasa:      | 13,2 UB  |

*Orina:*

|                        |                      |
|------------------------|----------------------|
| Pigmentos biliares:    | +++                  |
| Urobilinógeno urinario | 0,12 mgr. en 24 hrs. |

*Evolución.* Curva de peso ascendente y buen estado general. La ictericia evoluciona con fluctuaciones pero con tendencia general a decrecer en su intensidad. El hígado crece hasta la línea umbilical y las deposiciones son acólicas hasta el mes y medio de edad. La ictericia clínica desaparece a los 3 meses y las bilirrubinemias disminuyen lentamente para normalizarse a los 3 meses. época en que el hígado se reduce de volumen a 1½ cm. El hígado es de tamaño normal a los 5 meses. En un control hecho al año de edad, el examen clínico es negativo y el peso es de 10 Kg. No hay secuelas de ictericia nuclear.

*Comentario:* Enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad al factor Rh. No sustituido por ingreso tardío. Ictericia obstructiva por espesamiento biliar. Evolución favorable en 3 meses.

CASO N° 4. M. C. O. Masculino. Obs. 159.474.

*Antecedentes:* 5º hijo, los otros 4 son sanos. Un aborto espontáneo. Madre A. Rh<sup>o</sup> (—), Rh' (—), R'' (—). Niño O. Rh<sup>o</sup> (+), Rh' (+), Rh'' (—). Coombs directo (—), Coombs indirecto (—). Aglutinación (+), Conglutinación (+). A las 24 horas de nacido presenta ictericia acentuada, progresiva. Orinas oscuras.

*Examen Clínico:* Ingresa al 7º día, con ictericia intensa. Orinas oscuras, deposiciones teñidas. Hígado a 1 cm. Bazo no se palpa.

*Hemograma:*

Hemáties: 4.200.000  
Hb.: 82%  
Leucocitos: 19.000  
Eritroblastos: 0

*Bilirrubinemia:*

directa: 15,68 mgr.%  
indirecta: 8,96 mgr.%  
total: 24,64 mgr.%

*Pruebas hepáticas:*

Hanger: (—)  
Takata-Ara: (—)  
Rojo coloidal: (—)  
Timol turbidez: 0,4 U.  
Timol precipitación: (—)  
Zinc: 6,4 U.

*Orina:* Pigmentos biliares ++

*Evolución:* No fué sustituido por ingreso tardío. En los días que siguieron a su hospitalización, la ictericia toma tinte verde limón y las deposiciones son acólicas desde los 14 días. El hígado crece hasta 3½ cm. El bazo se palpa dificultosamente. La bilirrubinemia se mantiene alta con predominio de la directa y las pruebas hepáticas están dentro de lo normal. A los 17 días presenta una enterocolitis, el estado general empeora y fallece a los 25 días de edad.

*Autopsia:* (214/55) Hígado de consistencia dura, de color verde oscuro (140 gr.) Vías biliares normales. Bazo (10 gr.) duro. Al examen microscópico del hígado, se comprueba una fuerte pigmentación biliar repartida en forma homogénea, especialmente alrededor de la vena central. Las trabéculas hepáticas aparecen distendidas, pero conservan su estructura lobulillar. Hay células gigantes multinucleadas. En los intersticios se encuentran escasos elementos linfocitarios y fibroblastos. El tejido conjuntivo de los espacios de Kiernan está espesado. El pigmento biliar que impreg-

na las células hepáticas forma conglomerados esféricos (tapones) en los conductillos biliares (Microfotografías 1, 2, 3, y 4).

*Conclusión:* Ictericia obstructiva, Cirrosis biliar incipiente.

*Comentario:* Enfermedad hemolítica del recién nacido por isoimmunización al factor Rh. No sustituido, por ingresar tardíamente. Ictericia obstructiva por espesamiento biliar. Fallece por una Enterocolitis intercurrente. La autopsia comprueba una cirrosis biliar incipiente.

CASO N° 5. R. M. G. Masculino. Obs. 178.784.

*Antecedentes:* Primer hijo, no hay antecedentes de abortos. Madre B. Rh<sup>o</sup> (—); Rh' (—). Niño O. Rh<sup>o</sup> (+); Rh' (+). Coombs indirecto (+). Aglutinación (+). Conglutinación (+). Título de aglutininas anti-Rh 1 x 1.516. El niño nació con ictericia moderada, la que luego se intensifica.

*Examen Clínico:* Ingresa al 3.er día. Ictericia intensa. Edema, decaimiento, no succiona bien. Buen estado nutritivo. Hígado a 4½ cm., duro. Bazo a 2 cm., duro.

*Hemograma:*

Hemáties: 4.900.000  
Hb.: 136%  
Leucocitos: 18.400  
Eritroblastos: 25.000 por mmc.

*Evolución:* Al ingreso (3.er día) se le practica exanguino-transfusión de 500 cc. Después de la substitución, se hacen los siguientes exámenes:

*Hemograma:*

Hemáties: 5.400.000  
Hb.: 105%  
Leucocitos: 7.800  
Eritroblastos: 7.800 por mmc.

*Bilirrubinemia:*

directa: 54,40 mgr.%  
indirecta: 44,16 mgr.%  
total: 98,56 mgr.%

*Pruebas hepáticas:*

Hanger: (—)  
Takata-Ara: (+)  
Rojo coloidal: (—)  
Zinc: 5,2 U.

*Proteinemia:* 5,79 gr.%

*Orina:* Pigmentos biliares ++++



Microfotografía N° 1. (Tinción Hemateína-Eosina. Aumento x 40). Visión panorámica del hígado. Se puede ver la conservación de la estructura lobulillar y el engrosamiento de los espacios de Kiernan.

Microfotografía N° 2. (Tinción Hemateína-Eosina. Aumento x 100). Comprueba que el engrosamiento de los espacios de Kiernan se debe a un infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos y fibroblastos.



Microfotografía N° 3. (Tinción Hemateína-Eosina. Aumento x 450). Obsérvase la formación de células hepáticas gigantes multinucleadas, que se hallan, además, fuertemente impregnadas de pigmento biliar.

Microfotografía N° 4. (Tinción Hemateína-Eosina. Aumento x 450). Pone en evidencia la presencia de grandes tapones de pigmento biliar, que obstruyen los canalículos biliares intralobulillares.

En vista de estos resultados se practica una segunda exanguino-transfusión de 500 cc. al 5° día.

Después de esta última, la ictericia regresa muy lentamente. Las orinas se mantienen oscuras y las deposiciones son coloreadas. Tiene hígato y esplenomegalia. Los hemogramas revelan corrección de la anemia y desaparición de los eritroblastos. A los 18 días aparece acolia de las deposiciones y aumento de volumen

del hígado, conjuntamente con un brusco aumento de la bilirrubinemia directa. (Bil. dir. 24,35 mgr.%; Bil. indir. 10,14 mg.%; Bil. total 34,49 mgr%). Los controles posteriores, revelan un descenso lento de sus cifras, con gran predominio de la forma directa. Las pruebas hepáticas estuvieron sólo levemente alteradas en el curso de su evolución. Se dió de alta a los 40 días de estada.

Continuó en control en el Consultorio Externo después de su alta, teniendo buen desarrollo pondoestatural y buen estado general. La ictericia regresa lentamente, como igualmente su hepatoesplenomegalia. Las bilirrubinemias, hechas cada 10 a 15 días, disminuyen progresivamente.

A los 3 meses de edad vuelve a control, comprobándose sólo una sub-ictericia y un hígado a 2 cm. El estado general era bueno. Se rehospitaliza para su estudio. Los exámenes de laboratorio demuestran:

**Bilirrubinemia:**

directa: 8.00 mgr. %  
indirecta: 2.88 mgr. %  
total: 10.88 mgr. %

**Pruebas hepáticas:**

Hanger (—)  
Takata-Ara: (+)  
Rojo coloidal: 2  
Timol floculación: (+)  
Timol turbidez: 6.6 U.  
Zinc: (—)

Fosfatasa: 38.4 U.B.

Colesterolemia: 1.08 gr. %

Sondeo duodenal: hay normal vaciamiento biliar.

La evolución posterior es favorable. No hay secuelas.

Comentario: Enfermedad hemolítica del recién nacido por isoimmunización al factor Rh. Se le practican

2 exanguino-transfusiones. Después presenta una ictericia prolongada de tipo obstructivo, por espesamiento biliar, que regresa lentamente (3 meses de evolución).

**COMENTARIO DE LA CASUÍSTICA**

En el cuadro adjunto se expone un detalle de nuestra casuística en el que se hacen resaltar los hechos de mayor importancia clínica.

Como puede verse, todos ellos fueron causados por incompatibilidad sanguínea al factor Rh, en 4 al factor Rh<sup>0</sup> y en un caso al subgrupo Rh'.

2 de los enfermos habían sido tratados por exanguino-transfusión y 3 no fueron sustituidos, por ingreso tardío al Hospital. Entre los primeros, uno (Caso N° 1) lo fué dentro de las primeras 24 horas y el otro (Caso N° 5) al tercer día de la vida. Ambos debieron ser resustituídos, por mantenerse la bilirrubinemia sobre 20 mgr. % después de practicado el recambio, al 2° día y 5° día, respectivamente.

Esto nos demuestra que esta complicación se puede producir a pesar de una exanguino-transfusión hecha precozmente y con un volumen suficiente de sangre. En la casuística de Harris y col.<sup>7</sup> la mitad (8 de 16 casos) habían sido tratados por exanguino-transfusión. Igual observación han hecho Stempfel y col.<sup>17</sup>, quienes han podido comprobar ya en la sangre del cordón, en algunos casos de Eritroblas-

**CUADRO****DETALLE DE LA CASUÍSTICA**

| Caso Obs. Cl.   | Incompat. sanguínea por | Exanguino transfusión | Comienzo del cuadro obstructivo | Signos clínicos                                | Duración de la ictericia | Bilirrubinemia total | Pruebas hepáticas | Resultado                                |
|-----------------|-------------------------|-----------------------|---------------------------------|--|--------------------------|----------------------|-------------------|--|
| Nº 1<br>143.556 | Rh <sup>0</sup><br>Rh'  | En el 1º y 2º días    | 20º día                         | Hígado 3 cm<br>Bazo 2 cm<br>Acolia<br>Coluria  | 7 meses                  | 23.50 mgr %          | Muy alteradas     | Cirrosis Hepática<br>Ictericia Nuclear   |
| Nº 2<br>150.828 | Rh'                     | No                    | 7º día                          | Hígado 3 cm<br>Bazo 1 cm<br>Acolia<br>Coluria  | 1½ mes                   | 43.36 mgr %          | Normales          | Curación Sin secuelas                    |
| Nº 3<br>156.223 | Rh <sup>0</sup>         | No                    | 10º día                         | Hígado 4 cm<br>Bazo 1 cm<br>Acolia<br>Coluria  | 3 meses                  | 15.84 mgr %*         | Poco alteradas    | Curación Sin secuelas                    |
| Nº 4<br>159.474 | Rh <sup>0</sup><br>Rh'  | No                    | 14º día                         | Hígado 3½ cm<br>Bazo ½ cm<br>Acolia<br>Coluria | —                        | 24.64 mgr %          | Normales          | Falleció a los 25 días por Enterocolitis |
| Nº 5<br>178.764 | Rh <sup>0</sup><br>Rh'  | En el 3º y 5º días    | 18º día                         | Hígado 4½ cm<br>Bazo 2 cm<br>Acolia<br>Coluria | 3 meses                  | 34.49 mgr %          | Poco alteradas    | Curación Sin secuelas                    |

\* Esta cifra de Bilirrubinemia fué obtenida a los 25 días de evolución de la ictericia obstructiva.

tos, altos niveles de bilirrubina directa, lo que induce a pensar que en tales casos el fenómeno obstructivo se ha iniciado antes del nacimiento. Este hecho explica que la exanguino-transfusión, aún practicada a las pocas horas después del nacimiento, no pueda impedir el desarrollo de la ictericia obstructiva por espesamiento biliar.

La iniciación del cuadro obstructivo, apreciado clínicamente por la acolia de las deposiciones, varió entre el 7º y el 20º día de edad. El cuadro de obstrucción biliar puede aparecer en el período de estado de la ictericia (Caso N° 2), como también en el período de declinación (Casos N° 1 y 5). Hay una evidente relación entre la época de comienzo y la prolongación de la ictericia.

La duración de la ictericia fué de 1½, 3, 3 y 7 meses en los 4 casos que sobrevivieron. El otro enfermo (Caso N° 4) falleció a los 25 días de edad en plena evolución del proceso, por una enterocolitis intercurrente.

El cuadro clínico, muy semejante en todos los casos, se caracterizó por el escaso compromiso del estado general y nutricional del paciente en las primeras semanas de la evolución, la ictericia que toma rápidamente tinte verdínico, la hépato y esplenomegalia acentuada, las deposiciones acólicas y la orina que contiene abundante pigmento biliar. Para el diagnóstico diferencial con otras formas de ictericia obstructiva, es necesario recurrir a la ayuda del laboratorio y en especial a la práctica de bilirrubinemias seriadas<sup>1-12</sup>.

La bilirrubinemia fué alta en todos los casos (entre 25 y 45 mgr. % en el acmé de la ictericia clínica) y la de tipo directo constituyó, más o menos, las 2/3 partes de la bilirrubinemia total. La curva de bilirrubinemia, después de un ascenso brusco inicial, fué descendente, con leves oscilaciones en algunos de ellos, manteniéndose siempre el porcentaje de bilirrubina directa sobre el 50%.

Los tests de floculación, como prueba de función hepática, son negativos en las ictericias por espesamiento durante las primeras semanas de su evolución<sup>13</sup>. Esto se produce, a pesar de que en el recién nacido normalmente hay un aumento porcentual de la gama-globulina y un descenso de la seroalbúmina<sup>14</sup>. En nuestros casos, las pruebas de floculación estuvieron dentro de los límites normales en el

casos que evolucionó en 1½ mes y en el que falleció a los 25 días de la vida; se alteraron leve o medianamente en los que duraron 3 meses y estuvieron intensamente alteradas en el caso en que la ictericia persistió por 7 meses y que quedó con una cirrosis hepática.

El pronóstico depende del tiempo de duración de la ictericia. Cuando la evolución es menor de 3 meses, la curación se produce sin secuelas. El pronóstico se va haciendo cada vez más reservado, a medida que el fenómeno obstructivo se prolonga en el tiempo, a causa del desarrollo de una cirrosis biliar.

De nuestros 5 casos, falleció uno (letalidad 20%). En la autopsia se encontró un hígado de consistencia dura al corte y de color verde oliva; el estudio histopatológico reveló que las trabéculas hepáticas estaban distendidas, conservando la estructura lobulillar, había infiltrados inflamatorios en los espacios de Kiernan, células hepáticas multinucleadas de regeneración con impregnación de abundante pigmento biliar y grandes tapones de pigmento que obstruían los canaliculos intralobulillares. (Microfotografías N.os 1, 2, 3, y 4).

De los restantes 4 casos, 3 curaron sin secuelas; siendo interesante anotar que 2 de ellos no fueron tratados con exanguino-transfusión y el otro fué sustituido tardíamente. El otro caso que llegó a la cirrosis biliar y que quedó con una ictericia nuclear como secuela, fué el único sustituido precozmente.

Como tratamiento hemos ensayado las fleboclisis de suero glucosado y el ácido dehidrocólico como colagogo, sin observar un mayor beneficio, ni aceleración de la mejoría. La cortisona parece acelerar la regresión de la ictericia, mientras se la administra.

#### INTERPRETACIÓN PATOGENICA

Sabemos que en el recién nacido normal se produce un aumento de la bilirrubinemia indirecta en la sangre, dando lugar a la llamada ictericia fisiológica, cuya producción es explicada por el doble mecanismo de la hemólisis y de la insuficiencia hepática funcional de esta edad de la vida, que impide al hígado transformar toda la bilirrubina indirecta en directa y así eliminarla.

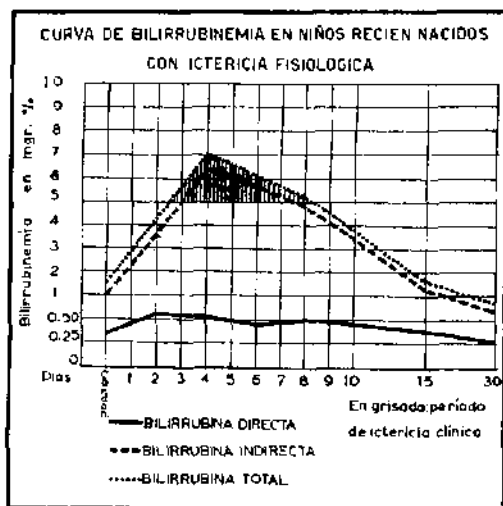


Gráfico N° 1.

Esta hiperbilirrubinemia fisiológica del recién nacido llega a niveles capaces de producir ictericia clínica al 3er. día, tiene su intensidad máxima al 4º día y luego desciende progresivamente para llegar al 8º día a niveles inferiores a 5 mgr.%. En el Gráfico N° 1 exponemos una curva de bilirrubinemia que expresa las cifras promedio obtenidas en niños normales, en la que se ve, además de lo expresado, que la bilirrubina directa no sobrepasa normalmente la cifra de 1 mgr.%. Valores semejantes dan en sus trabajos, Hsia y col.<sup>11</sup> y Waugh y col.<sup>20</sup>. Estos últimos autores señalan la falta de relación entre la intensidad de la destrucción sanguínea medida por el descenso de la hemoglobina y la intensidad de la hiperbilirrubinemia. El que haya o no ictericia clínica depende fundamentalmente del grado de función hepática, por lo que en los niños prematuros, que tienen una mayor inmadurez hepática, la ictericia fisiológica es más intensa y más prolongada que en los niños nacidos de término, llegando a niveles hasta de 15 mgr.% y persistiendo por 2 semanas o más la ictericia clínicamente apreciable<sup>20</sup>.

En la enfermedad Hemolítica del Recién Nacido, se produce una intensa destrucción de los hematíes del niño por la acción de los anticuerpos maternos generados durante el embarazo por una madre sensibilizada al antígeno que ellos contienen. En un corto período de horas des-

pues del parto, hay un brusco y progresivo aumento de la bilirrubinemia indirecta, que sobrepasa habitualmente los 20 mgr.% manteniéndose la bilirrubinemia directa en valores inferiores a 2 mgr.%. Después de practicada la exanguino-transfusión, hay un rápido y progresivo descenso de la tasa de bilirrubina indirecta en la sangre del niño, llegando a los 10 días de la vida a niveles inferiores a los que producen ictericia clínica (5 mgr.%)<sup>17</sup>.

Para que esta evolución favorable se produzca, es necesario que la exanguino-transfusión se haga por lo menos con 2 volúmenes de sangre (180 cc. x kg.-peso) con lo que se logra el recambio del 90% de la sangre del paciente y del descenso de la bilirrubinemia en un 30 a 50% después de hecha la sustitución. Si después de hecha la exanguino-transfusión la bilirrubinemia se mantiene sobre la llamada cifra crítica (20 mgr.%) ésta debe repetirse<sup>17</sup>.

Como ejemplo típico de un caso de Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido de evolución normal, reproducimos la curva de bilirrubinemia de un caso hospitalizado en nuestro Servicio (Gráfico N° 2) que fué seguido durante 1 mes con dosificaciones seriadas de bilirrubina.

Cuando se produce el fenómeno obstructivo, considerado como la consecuencia del espesamiento de la bilis, que altera la permeabilidad de los conductillos biliares intrahepáticos, se observa un rápido

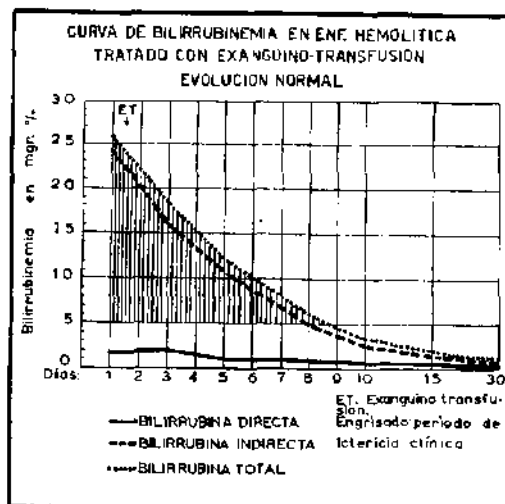


Gráfico N° 2.



ascenso de la bilirrubinemia con intensificación proporcional de la ictericia clínica; pero, a diferencia de lo que ocurre en los casos de evolución normal, esto se produce a expensas de un aumento de la bilirrubina directa, que pasa a constituir alrededor de las 2/3 partes de la bilirrubina total de la sangre. Conjuntamente con ello aparecen los signos propios del cuadro obstructivo, semejante a lo que se observa en la malformación congénita de las vías biliares y otras formas de obstrucción biliar mecánica, afecciones con las cuales se plantea el diagnóstico diferencial. En el Gráfico N<sup>o</sup> 3 exponemos la curva de bilirrubinemia del Caso N<sup>o</sup> 1 de nuestra casística, que nos parece muy demostrativa de lo dicho.

La hipótesis del espesamiento de la bilis, derivada del exceso de contenido en pigmentos biliares, sostenida para explicar estos cuadros de ictericia obstructiva post-Eritroblastosis, no es totalmente satisfactoria. Ella no nos explica por qué la fase obstructiva no coincide con el período de mayor hemolisis, sino que ella aparece tardíamente, como en la 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> o 4<sup>a</sup> semana de la vida. Por eso Mac. Clure, citado por Lightwood y Bodian<sup>13</sup> ha sugerido que pueda existir una substancia extraña en la bilis que sea la causante de su coagulación en el interior de los canaliculos biliares intrahepáticos.

El aumento de la bilirrubina directa en la sangre del enfermo, es un indicio de que

existe dificultad en el drenaje de la bilis al intestino, ya que ella se forma en el sistema biliar y puede aparecer en la sangre sólo por el mecanismo de la regurgitación<sup>16</sup>.

Es claro que para que este fenómeno se produzca es necesario de una buena función hepática que sea capaz de transformar la bilirrubina indirecta en directa. Tal vez por ello podría explicarse el lapso de tiempo que transcurre entre el nacimiento y la aparición de la fase obstructiva, ya que en los primeros días de la vida hay mayor inmadurez del hígado.

El hallazgo de trombos o tapones que obstruyen los canaliculos biliares intrahepáticos, ha servido de base anátomo-patológica a la teoría del espesamiento biliar. Sin embargo, ellos parecen ser solamente la consecuencia de la hiperbilirrubinemia, puesto que se los puede encontrar también en otras formas de ictericia, en especial en las hepatitis<sup>4,7,14</sup>.

Los estudios histopatológicos del hígado, practicados en algunos de estos casos, han sugerido que pueda haber una participación de la célula hepática misma en este proceso, ya que se ha demostrado la existencia de diversos grados de necrosis de ellas, con hinchamiento de las células dañadas que podrían contribuir a producir una obstrucción de los capilares biliares intrahepáticos.

Así, Craig<sup>2</sup> estudia 141 casos de Eritroblastosis, entre los cuales separa 16 que se estudian histológicamente y que divide en 3 grupos: 1) con necrosis del hígado, sin aumento del retículo o del tejido fibroso (10 casos); 2) con necrosis y fibrosis (4 casos); y 3) con cirrosis de tipo biliar (2 casos). Las lesiones de las células hepáticas consisten en hinchamiento del protoplasma, presencia de abundantes granulaciones eosinófilas y ausencia o picnosis de los núcleos. En todos los casos, sin excepción, había trombos biliares en los canaliculos.

Harris y col.<sup>7</sup> estudian las lesiones histopatológicas del hígado en 8 casos de espesamiento biliar por Eritroblastosis (5 por biopsia y 3 por autopsia) y encuentran: impregnación de pigmento biliar, eritropoyesis, gran número de células hepáticas multinucleadas (4 a 25 núcleos), alteraciones de las células hepáticas, infiltración mononuclear de las áreas portales,

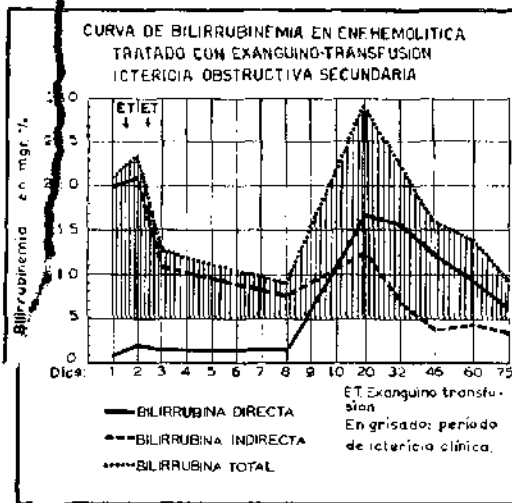


Gráfico N° 3.

proliferación de los conductillos biliares y formación de trombos. Creen que la presencia de trombos biliares constituye un fenómeno secundario y que la lesión primordial está en las células hepáticas, concluyendo que debe abandonarse el término de espesamiento biliar y substituirse por el de hepatitis.

En nuestro único caso fallecido, el estudio histológico puso en evidencia una distensión de las trabéculas hepáticas con conservación de la estructura lobulillar, fuerte impregnación de las células por pigmentación biliar, células hepáticas gigantes multinucleadas, discreto engrosamiento del tejido conjuntivo de los espacios de Kiernan con leve infiltración inflamatoria y presencia de tapones de pigmento biliar que obstruían los canalículos intralobulillares. Lesiones semejantes habíamos hallado en 2 casos de hepatitis viral congénita <sup>4</sup>.

En el otro caso de evolución muy prolongada (7 meses) se practicó una biopsia hepática, que puso en evidencia un notable aumento del tejido fibroso. La cirrosis biliar se desarrolla muy rápidamente no sólo en la atresia, sino en otras formas de ictericia obstructiva mecánica, como lo hemos podido comprobar en nuestro Servicio en la malformación congénita quística del colédoco <sup>3</sup> y en la obstrucción extrínseca de las vías biliares por ganglios o bridas fibrosas <sup>5</sup>.

Lo dicho nos inclina a aceptar la conclusión de Harris y col. <sup>7</sup> de que el hígado del recién nacido y lactante menor reacciona en la misma forma frente a diversas noxas que lo dañan. Es posible entonces aceptar que la Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido, se produzca una toxemia, derivada de la destrucción masiva de los eritrocitos, la que sea capaz de generar una alteración de la célula hepática (hepatitis tóxica) y ésta ser la causa del cuadro clínico llamado de espesamiento biliar.

Hay que recordar, además, que el antígeno Rh existe en todas las células del organismo y por consiguiente en las del hígado que es el órgano que recibe más directamente los anticuerpos anti-Rh maternos, de modo que el conflicto antígeno-anticuerpo, se produce con mayor intensidad en este órgano.

## RESUMEN

Entre 85 casos de Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido, atendidos en el Hospital "Roberto del Río" en el curso de 4 años y 9 meses se encuentran 5 casos de ictericia obstructiva por espesamiento biliar (5,8%). Esta condición representó la causa del 13% del total de las ictericias obstructivas hospitalizadas en este período.

Todos ellos fueron producidos por incompatibilidad al factor Rh. 2 fueron tratados por exanguino-transfusión y 3 no fueron sustituidos, por ingreso tardío.

El comienzo del cuadro obstructivo varió entre 7 y 20 días y la duración de la ictericia osciló entre 1½ y 7 meses. El estado general del niño no se alteró en forma importante. El hígado estuvo siempre muy aumentado de volumen y hubo también esplenomegalia constante.

La bilirrubinemia, con gran predominio de la forma directa, fué alta en su comienzo y luego siguió un curso descendente.

Las pruebas hepáticas fueron normales durante las primeras semanas de la evolución y sólo se alteraron intensamente en un caso que se prolongó por 7 meses y que llegó a la cirrosis biliar.

3 casos mejoraron sin secuelas, 1 caso quedó con una ictericia nuclear como secuela y 1 caso falleció de una enterocolitis intercurrente.

Se discute la patogenia de este síndrome, sobre la base de la literatura revisada y de la propia experiencia.

## SUMMARY

## OBSTRUCTIVE JAUNDICE ASSOCIATED WITH HEMOLYTIC DISEASE OF THE NEWBORN

Among 85 cases of Hemolytic Disease of the newborn infant, admitted in the "Roberto del Río" Hospital, during 4 years and 9 months, were found 5 cases of obstructive jaundice due to inspissated bile (5,8%). This condition represented the cause of 13% in the total of obstructive jaundice admitted in this period.

All of the cases were due to Rh factor incompatibility. In 2 of these cases exchange-transfusion was performed and

the other 3 were not treated by this procedure, because of late entrance to the hospital.

The beginning of obstructive syndrome varied between the 7th and the 20th day and the duration of jaundice oscillated between 1½ and 7 months. There was no significant alteration of the general conditions of the infants. A large liver was verified in all of the cases and a splenomegaly was also a constant finding.

A high serum bilirubin concentration, with predominance of direct type, was verified at onset and afterwards it had a decreasing course.

Tests of liver function were normal during the first few weeks of evolution; a intensive alteration of tests were observed in only one case, prolonged for 7 months and ending in a biliary cirrhosis of the liver.

3 cases recovered without sequelae, 1 case had a kernicterus as sequelae and 1 case died because of a intercurrent enterocolitis.

Pathogenesis of this syndrome is discussed on the basis of reviewed literature and own experience.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1.—CONTREBAS, R. y col. — "Ictericia Prolongada en el lactante". Rev. Chilena de Ped. 25:10, 1954.
- 2.—CRAIG, J. M. — "Sequences in the development

- of cirrhosis of the liver in cases of Erythroblastosis Fetalis". Arch. Path. 49:665, 1950.
- 3.—GARCÉS, H. y col. — "Malformación Congénita Quística del colédoco". Rev. Chilena de Ped. 23:10, 1952.
- 4.—GARCÉS, H. y LEIVA, W. — "Hepatitis infecciosa congénita en gemelos univitelinos". Rev. Chilena de Ped. 25:427, 1954.
- 5.—GARCÉS, H. y col. — "Ictericias obstructivas por compresión extrínseca de las vías biliares en lactantes menores". Rev. Chilena de Ped. 28:34, 1957.
- 6.—GELLS, S. y col. — "Prolonged obstructive jaundice in infancy". Am. J. Dis. Child. 88:235, 1954.
- 7.—HARRIS, R. C. y col. — "Obstructive jaundice in infants with normal biliary tree". Pediatrics. 13:293, 1954.
- 8.—HILLE, A. y VERA, L. — "Ictericia Obstructiva en Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido por incompatibilidad de grupos sanguíneos clásicos". Rev. Chilena de Ped. 27:210, 1956.
- 9.—HOWARD, J. E. y col. — "La ictericia en el primer trimestre de la vida". Rev. Chilena de Ped. 28:113, 1957.
- 10.—HSIA, D. Y. y col. — "Prolonged obstructive jaundice in infancy". Pediatrics. 10:243, 1952.
- 11.—HSIA, D. Y. y col. — "Bilirrubinemia in the newborn infant". J. Pediat. 42:277, 1953.
- 12.—HSIA, D. Y. y GELLS, S. — "Prolonged obstructive jaundice in infancy". Am. J. Dis. Child. 85:13, 1953.
- 13.—LIGHTWOOD, R. y BODIAN, M. — "Biliary obstruction associated with icterus gravis neonatorum". Arch. Dis. Childh. 21:209, 1946.
- 14.—MENEGHELLO, J. y col. — "Algunos aspectos en el estudio clínico, humoral e histológico del síndrome icterico del recién nacido y lactante menor". Rev. Chilena de Ped. 27:437, 1956.
- 15.—NAJJAR, V. A. — "The metabolism of bilirubin". Pediatrics. 10:1, 1952.
- 16.—OBRINSKY, W. y col. — "Physiologic hyperbilirrubinemia in premature infants". Am. J. Dis. Child. 87:305, 1954.
- 17.—STEMPFEL, R. y col. — "Obstructive jaundice complicating Hemolytic Disease of the newborn". Pediatrics. 17:471, 1956.
- 18.—VALLEDOR, T. y col. — "Ictero Obstructivo en el recién nacido y lactante pequeño". Rev. Cubana de Ped. 28:127, 1956.
- 19.—VELASCO, C. y col. — "Microelectroforesis en papel de las proteínas del suero de recién nacidos y lactantes normales". Rev. Chilena de Ped. 27:63, 1956.
- 20.—WAUGH, T. B. y col. — "Direct and total blood bilirubin determinations over a nine-day period". Am. J. Med. Sc. 199:9, 1940.

\*  
\* \* \*