

FORMAS CLINICAS E HISTOPATOLOGICAS DE HEPATITIS NEONATAL

ANALISIS DE 36 CASOS

DRES. GONZALO GUTIÉRREZ,¹ JUAN MANUEL SÁNCHEZ-REBOLLEDO¹
JESÚS VILLEGAS¹ Y FEDERICO PENAGOS¹

Se presenta el análisis clínico, bioquímico e histopatológico de 36 casos de hepatitis neonatal. Se encontraron dos formas clínicas fundamentales: la forma aguda y la forma prolongada. Los casos de evolución "aguda" se caracterizaron por iniciación temprana de la ictericia, ausencia de acolia o hipocolia en el 42.9%, esplenomegalia en el 28.5%, elevada incidencia de gastroenteritis (42.8%) y de síndrome de Down (38.1%), niveles francamente descendentes de bilirrubinas, con normalización de ellos hacia el cuarto mes y niveles de transaminasas descendentes pero con tendencia a permanecer discretamente elevados hacia el sexto mes, edad en la que se encontraban asintomáticos.

Los casos de evolución prolongada se caracterizaron por: ingreso al hospital después del primer mes de edad, acolia constante, esplenomegalia frecuente (70.0%) circulación colateral (40.0%) ascitis (20.0%) frecuente complicación con bronconeumonía, desnutrición y cirrosis (60.0%), niveles elevados de bilirrubinas y transaminasas después de los 6 meses de edad, con pruebas de floculación casi siempre alteradas. En esta forma clínica el diagnóstico diferencial con atresia de vías biliares fue difícil.

Se efectuó estudio histopatológico en 33 casos, encontrando tres cuadros histológicos diferentes: de hepatitis subaguda, de hepatitis de células gigantes y de hepatitis aguda. No hubo relación entre la forma clínica y la histopatológica.

Se comenta la ayuda que puede proporcionar este análisis en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las hepatitis neonatales. (GAC. MÉD. MÉX. 99: 974, 1969).

¹ Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

LA HEPATITIS neonatal, inicialmente descrita por Stokes en 1951¹ es considerada en la actualidad como un síndrome originado por diversas causas que determinan una forma de colestasis intrahepática^{2, 3} que puede iniciarse durante los 3 primeros meses de la vida.⁴ El diagnóstico se establece, fundamentalmente, eliminando otras causas específicas de colestasis intrahepática en ese periodo de la vida.

El análisis de 36 casos permitió establecer dos formas clínicas fundamentales, lo que aunado a los hallazgos histopatológicos de la biopsia por punción, proporcionó al clínico una valiosa ayuda en el diagnóstico diferencial, en el pronóstico y en el tratamiento de esos casos.

La información obtenida en dicho análisis constituye el material de este trabajo, que ya ha sido publicado parcialmente.⁵

MATERIAL Y MÉTODO

El material estuvo formado por 36 pacientes que ingresaron al Departamento de Infectología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del I.M.S.S. durante los años de 1963 a 1968. El diagnóstico de hepatitis neonatal se estableció con base en los hallazgos clínicos, bioquímicos e histopatológicos y en todos ellos se eliminaron otras causas específicas de colestasis intrahepática: septicemia, sífilis, toxoplasmosis, inclusión citomegálica, galactosemia, rubeola congénita y hepatitis tóxica. Asimismo, se excluyó el diagnóstico de atresia de vías biliares.

El tiempo de observación clínica de

los pacientes varió de un mes a cuatro años; solamente 5 pacientes desertaron después de un corto periodo de hospitalización. En todos ellos se practicaron los siguientes exámenes: biometría hemática, examen general de orina, reacciones luéticas, bilirrubinas séricas, transaminasas séricas, turbidez de timol, cefalina colesterol, investigación de células gigantes con cuerpos de inclusión en sedimento urinario, reacción de Sabin-Feldman y radiografías de cráneo. Otros estudios de laboratorio y gabinete se realizaron de acuerdo con las necesidades de cada caso.

En 33 pacientes se practicó biopsia hepática por punción con la técnica de Menghini^{6, 7} y en otros tres por medio de laparotomía.

RESULTADOS

La investigación de los antecedentes obstétricos reveló que la edad de las madres de nuestros pacientes, fue la siguiente: menores de 20 años el 2.7%, de 20 a 30 años el 52.8%, de 30 a 40 años el 36.2% y mayores de 40 años el 8.3%. El 94.4% de los pacientes estudiados fue producto de partos eutócicos y el 5.6% de partos distócicos; el 11.2% provenían de primípara y el 88.8% de múltipara.

El 72.3% de los casos analizados fue del sexo masculino y el 27.7% del femenino. El 30.5% pesó menos de 2,500 g. al nacer, el 44.4% más de 2,500 g. y en el 25.1% se ignoró este dato. La mayoría de los niños ingresaron al hospital cuando tenían menos de 3 meses de edad: el 33.4% eran menores de 1 mes, el 33.4% cursaban el segundo mes

de la vida, el 22.2% el tercero, el 5.5% el cuarto y el 5.5% eran mayores de esta edad.

La ictericia fue el síntoma inicial en todos los casos: en el 94.5% se presentó durante el primer mes de la vida, siendo más frecuente que ello ocurriera durante la primera semana, lo cual aconteció en el 55.6% de los casos (Tabla 1).

TABLA 1

HEPATITIS NEONATAL. FECHA DEL INICIO DE LA ICTERICIA

<i>Edad en días</i>	<i>No de casos</i>	<i>%</i>
0 — 7	20	55.6
8 — 14	6	16.7
15 — 21	5	13.9
22 — 28	3	8.3
29 — 60	2	5.5
T o t a l	36	100.0

Los principales datos clínicos fueron los siguientes: ictericia en el 100%, coluria en el 97.2%, hepatomegalia en el 94.4%, acolia o hipocolia en el 66.6%, esplenomegalia en el 38.8%, circulación venosa colateral en pared abdominal en el 11.1%, ascitis en el 5.5% y coma hepático en el 5.5%.

Las complicaciones observadas fueron las siguientes: desnutrición en el 41.6%, anemia en el 38.8%, cirrosis en el 16.6%, atrofia cerebral consecutiva a hipoxia neonatal o a kernicterus en el 8.3%, hemorragia pulmonar en el 2.7% y raquitismo en el 2.7%. Las complicaciones más frecuentes fueron las infecciosas: gastroenteritis en el 33.3%, bronconeumonía en el 30.5%, conjuntivitis en el 13.8%, septicemia en el 8.3% y otitis en el 5.5%. Las mal-

formaciones congénitas también fueron frecuentes: síndrome de Down en el 22.2%, cardiopatía congénita sin síndrome de Down en el 2.7%, hernia inguinal en el 2.7% e imperforación anal en el 2.7%.

En la Tabla 2, se presenta cuál fue la evolución que han seguido los casos hasta ahora: el 61.2% ha curado clínicamente, el 11.2% no ha mejorado, el 13.8% falleció y en el 13.8% se desconoce la evolución ya que desertaron después de un breve periodo de hospitalización.

TABLA 2

HEPATITIS NEONATAL. EVOLUCION DE 36 CASOS

<i>Evolución</i>	<i>No. de casos</i>	<i>%</i>
Curación clínica	22	61.2
Sin mejoría	4	11.2
Muertos	5	13.8
Se desconoce	5	13.8
T o t a l	36	100.0

Con los 31 casos en los cuales se pudo precisar su evolución, se formaron 2 grupos: los que curaron clínicamente en menos de 6 meses (21 casos) y los que después de este periodo aún tenían anormalidades clínicas (10 casos). En forma arbitraria, se les agrupó con el nombre de forma clínica "aguda" a los primeros y a los segundos con el de forma clínica "prolongada" (Tabla 3).

Se encontraron algunas diferencias clínicas y de laboratorio entre las formas agudas y las formas prolongadas. Las formas agudas se presentaron más tempranamente al hospital: el 38.1% durante el primer mes de la vida y el

TABLE 3
HEPATITIS NEONATAL. FORMAS CLINICAS

<i>Evolución</i>	<i>No. de casos</i>	<i>%</i>
Aguda*	21	67.7
Prolongada**	10	32.3
T o t a l	31	100.0

* Menos de 6 meses.

** Más de 6 meses.

61.9% después de esta edad; en cambio los de la forma prolongada tenían de 1 a 3 meses el 80% y el 20% eran mayores de esta edad (Tabla 4).

En las formas prolongadas, la acolia o hipocolia se observó en el 90.0%, la esplenomegalia en el 70.0%, la circulación colateral abdominal en el 40.0% y la ascitis en el 20.0%. Estas frecuencias fueron mayores que las observadas en las formas agudas (Tabla 5). Otros datos clínicos no predominaron en ninguna de las 2 formas clínicas analizadas.

En las complicaciones y en los padecimientos agregados también se observaron algunas diferencias en ambos grupos. Se encontró desnutrición y cirrosis en el 60% de las formas prolongadas, mientras que en las formas agudas sólo hubo desnutrición en el 38.1% y ningún caso de cirrosis. La bronconeumonía fue más frecuente en las formas prolongadas (60.0%) mientras que la gastroenteritis sólo se observó en las formas agudas (42.8%). El síndrome de Down solamente se encontró en estas últimas (38.1%) (Tabla 6).

La evolución de los casos, según la forma clínica se presenta en la Tabla 7: el 85.7% de los casos de evolución aguda ha curado clínicamente y el 14.3% ha fallecido. El 40.0% de los de evolución prolongada ha curado, una proporción semejante cursa sin mejoría y el 20.0% falleció.

En ambas formas clínicas hubo aumento de ambas bilirrubinas séricas. Los

TABLE 4
HEPATITIS NEONATAL. EDAD DE INGRESO AL HOSPITAL, SEGUN FORMA CLINICA

<i>Forma clínica</i>	<i>Número de casos</i>	<i>Porcentaje con la edad que se indica:</i>		
		<i>< 1 mes</i>	<i>1 a 3 meses</i>	<i>3 meses ></i>
Evolución "Aguda"	21	38.1	61.9	0
Evolución "Prolongada"	10	0	80.0	20.0

TABLE 5
HEPATITIS NEONATAL. DATOS CLINICOS, SEGUN FORMA CLINICA

<i>Forma clínica</i>	<i>No. de casos</i>	<i>Porcentaje con el dato clínico que se indica</i>			
		<i>Acolia hipocolia</i>	<i>Espleno megalia</i>	<i>Circulación colateral</i>	<i>Ascitis</i>
Evolución "Aguda"	21	57.1	28.5	0	0
Evolución "Prolongada"	10	90.0	70.0	40.0	20.0

TABLA 6

**HEPATITIS NEONATAL
FRECUENCIA DE LAS COMPLICACIONES Y DE LOS PADECIMIENTOS
AGREGADOS, SEGUN FORMA CLINICA**

Forma clínica	Núm. de casos	Porcentaje con la complicación y padecimiento agregado que se indica				
		Desnutrición	Cirrosis	Bronco-neumonía	Gastro-enteritis	Síndrome Down
Evolución "Prolongada"	21	38.1	0	14.3	42.8	38.1
Evolución "Aguda"	10	60.0	60.0	60.0	0	0

TABLA 7

HEPATITIS NEONATAL. EVOLUCION, SEGUN FORMA CLINICA

Forma clínica	No. de casos	Porcentaje con la evolución que se indica:		
		Curados	Sin mejoría	Muertos
Evolución "Prolongada"	10	40.0	40.0*	20.0*
Evolución "Aguda"	21	85.7	0	14.3

* Cirrosis hepática.

niveles promedio de bilirrubina total de las formas agudas durante el primer mes de la vida fueron de 13.2 mg. %, observándose posteriormente un descenso sistemático para alcanzar niveles promedio normales al 5o. mes. La bilirrubina total en los casos de evolución prolongada tuvo niveles promedio semejantes durante los 2 primeros meses pero después se mantuvieron continuamente elevados (Tabla 8, figura 1).

Los niveles promedio de bilirrubina directa e indirecta siguieron una evolución semejante (Tablas 9 y 10, figuras 2 y 3).

Los niveles promedio de transaminasa glutámico-oxalacética en las formas agudas, durante el primer mes fueron de 282 unidades, mostrando posterior-

TABLA 8
**HEPATITIS NEONATAL. NIVELES
PROMEDIO DE BILIRRUBINA TO-
TAL SEGUN FORMA CLINICA**

Mes de edad	Forma aguda 21 casos	Forma prolongada 10 casos
1	13.2	13.2
2	9.1	13.5
3	5.2	7.6
4	1.3	9.1
5	0.6	9.2
6	0.7	8.7
7	0.8	9.5

HEPATITIS NEONATAL
EVOLUCION DE LOS NIVELES PROMEDIO DE BILIRRUBINA
TOTAL SEGUN FORMA CLINICA

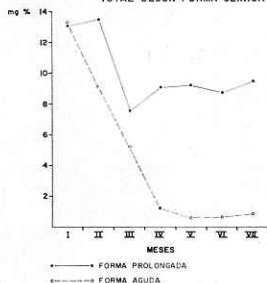


FIGURA 1

TABLA 9

HEPATITIS NEONATAL. NIVELES
PROMEDIO DE BILIRRUBINA
DIRECTA SEGUN FORMA
CLINICA

Mes de edad	Forma aguda 21 casos	Forma prolongada 10 casos
1	5.6	10.5
2	5.0	6.8
3	3.2	4.0
4	0.7	4.8
5	0.3	4.4
6	0.4	5.4
7	—	5.4

TABLA 10

HEPATITIS NEONATAL. NIVELES
PROMEDIO DE BILIRRUBINA
INDIRECTA SEGUN FORMA
CLINICA

Mes de edad	Forma aguda 21 casos	Forma prolongada 10 casos
1	7.6	2.7
2	4.1	6.7
3	2.0	3.6
4	0.6	4.4
5	0.3	4.7
6	0.4	3.3
7	—	4.1

HEPATITIS NEONATAL
EVOLUCION DE LOS NIVELES PROMEDIO DE BILIRRUBINA
DIRECTA SEGUN FORMA CLINICA

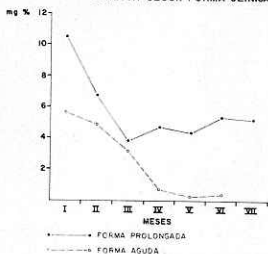


FIGURA 2

HEPATITIS NEONATAL
EVOLUCION DE LOS NIVELES PROMEDIO DE BILIRRUBINA
INDIRECTA SEGUN FORMA CLINICA

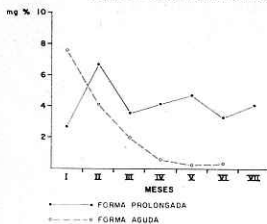


FIGURA 3

mente una tendencia constante a disminuir pero manteniéndose aun discretamente elevadas en el sexto mes. En las formas prolongadas las cifras promedio fueron siempre más elevadas. Los niveles promedio de transaminasa glutámico-pirúvica guardaron una situación semejante (Tablas 11 y 12, figuras 4 y 5).

Las pruebas de floculación se encontraron alteradas en el 90.0% de los casos de evolución prolongada y solamente en un caso de los de evolución aguda.

Se efectuó estudio histopatológico en

TABLA 11

HEPATITIS NEONATAL. NIVELES
PROMEDIO DE TRANSAMINASA
GLUTAMICO OXALACETICA SE-
GUN FORMA CLINICA

Mes de edad	Forma aguda 21 casos	Forma prolongada 10 casos
1	282	—
2	158	280
3	237	928
4	190	758
5	209	424
6	121	561
7	—	372

TABLA 12

HEPATITIS NEONATAL. NIVELES
PROMEDIO DE TRANSAMINASA
GLUTAMICO PIRUVICA SEGUN
FORMA CLINICA

Mes de edad	Forma aguda 21 casos	Forma prolongada 10 casos
1	183	—
2	127	176
3	176	451
4	138	428
5	66	308
6	72	460
7	—	288

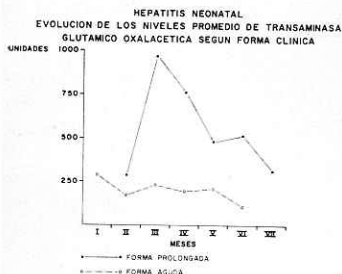


FIGURA 4

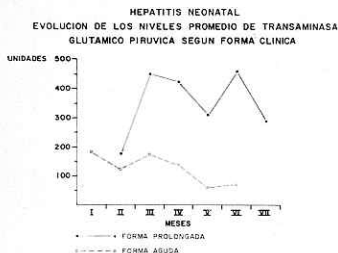


FIGURA 5

33 casos, en 30 por medio de punción-biopsia con la técnica de Menghini y en 3 por laparotomía. El 36.2% mostró un cuadro de hepatitis subaguda con degeneración celular, zonas de regeneración, infiltrados linfocitarios en los espacios porta, proliferación de tejido conectivo y retención biliar; en el 25.1% el cuadro histológico correspondió al de hepatitis de células gigantes por encontrarse numerosas células multinucleadas de 100 a 150 micras de diámetro; en el 8.5% se encontró un cuadro de hepatitis aguda con degeneración y necrosis celular, pérdida de la arquitectura, infiltrados linfocitarios en espacios porta y retención biliar; en el 16.6% los datos histológicos no fueron de valor diagnóstico; en el 5.5% el material obtenido por la punción no fue suficiente para un estudio adecuado y en el 8.3% no se practicó biopsia (Tabla 13).

TABLA 13

HEPATITIS NEONATAL. HALLAZGOS
HISTOLOGICOS

Hallazgos histológicos	Núm. de Casos	%
Hepatitis subaguda	13	36.2
Hepatitis de células gigantes	9	25.1
Hepatitis aguda	3	8.3
Datos diagnosticados	6	16.6
Muestra insuficiente	2	5.5
No se hizo biopsia	3	8.3
Total	36	100.0

COMENTARIOS

Muchos son aún los aspectos desconocidos en relación con la hepatitis neonatal. El material estudiado reveló datos en muchos aspectos semejantes a lo ya reportado por otros autores, pero el

análisis de las 2 formas clínicas creemos que proporciona nuevas bases para establecer una mejor terapéutica, para facilitar el diagnóstico y para orientar el pronóstico.

Las características de los antecedentes obstétricos en el material estudiado no difiere de lo ya señalado por otros autores. Se desea destacar únicamente, que en nuestra casuística, ninguna de las madres presentó ictericia durante el embarazo.

El cuadro clínico general tampoco resultó diferente de lo clásicamente descrito, pero vale la pena señalar varios aspectos: que la ictericia siempre fue el síntoma inicial y aunque en la mayoría de los casos se presentó desde la primera semana de la vida; en 2 casos se inició en edades posteriores (en uno a los 60 días de edad). Cuando apareció tardíamente ayudó ello al diagnóstico diferencial con atresia de vías biliares. El 33.4% de los pacientes no presentó acolia ni hipocolia, dato que también fue útil para dicho diagnóstico diferencial.

Las complicaciones más frecuentes fueron las debidas a infecciones bacterianas agregadas, situación que debe ser recordada para el correcto diagnóstico y tratamiento de los pacientes. Fue también significativo el caso de raquitismo que se atribuyó a mala absorción de vitamina D por la obstrucción biliar, situación que obliga siempre a la administración parenteral de vitamina D para la prevención y tratamiento de esta avitaminosis.

Las malformaciones congénitas, fundamentalmente el síndrome de Down,

fueron observadas en una proporción mayor que la que se ve en la población general. Esto ha sugerido que ciertos factores genéticos pueden determinar hepatitis neonatal, o bien que infecciones transplacentarias causen la hepatitis neonatal y las malformaciones congénitas.^{8, 9}

En cuanto a la evolución de los casos, aún no podemos decir nada definitivo al respecto, pues los periodos de observación a que han sido sometidos cada paciente, en ocasiones no fueron suficientemente prolongados para establecer conclusiones. Aun así, los casos que aparentemente han curado son relativamente pocos (61.2%) lo que habla de la gravedad del padecimiento, debido ello a sus secuelas (fundamentalmente la cirrosis) y a su elevada mortalidad por insuficiencia hepática y por infecciones bacterianas agregadas.

De los 31 casos en los cuales se pudo precisar su evolución, el 67.7% correspondió a la forma clínica que hemos denominado como *aguda* y que se caracterizó por: iniciación temprana de la ictericia, ausencia de acolia o hipocolia en el 42.9%, esplenomegalia en el 28.5%, elevada incidencia de gastroenteritis (42.8%) y de síndrome de Down (38.1%), niveles francamente descendentes de bilirrubinas con normalización hacia el cuarto mes y niveles descendentes de transaminasas, pero con tendencia a permanecer discretamente elevadas aún hacia el sexto mes. Las pruebas de floculación rara vez estuvieron alteradas. El 87.5% curaron clínicamente durante los 6 primeros meses de la vida, pero la persistencia de ni-

veles discretamente elevados de transaminasas nos hace temer complicaciones hepáticas posteriores, por lo que el pronóstico en estos casos es aún reservado. En esta forma clínica no hubo problema para establecer el diagnóstico diferencial con atresia de vías biliares; el tratamiento incluyó medidas de sostén general y tratamiento de las infecciones agregadas.

El 32.1% de los casos que no desartaron tuvieron una forma clínica que catalogamos como *prolongada* y que se caracterizó por: ingreso al hospital después del mes de edad, acolia prácticamente constante, esplenomegalia frecuente (70.0%), circulación colateral (40.0%), ascitis (20.0%), frecuente complicación con bronconeumonía, desnutrición y cirrosis (60.0%). Todos los casos tuvieron niveles elevados de bilirrubina y transaminasas después de los 6 meses de edad y las pruebas de floculación casi siempre estaban alteradas. En esta forma clínica el diagnóstico diferencial con atresia de vías biliares fue difícil y en 3 de ellos hubo que recurrir a la laparotomía. El tratamiento incluyó el uso de esteroides por tiempos prolongados y el pronóstico en general fue malo pues aunque solamente ha fallecido el 20.0%, es de esperarse que todos los que tienen cirrosis mueran a corto o largo plazo.

Por lo que respecta a los cuadros histológicos encontrados, los 2 más frecuentes fueron el de hepatitis subaguda (36.2%) y el de hepatitis de células gigantes (25.1%), siendo menos frecuente el de hepatitis aguda (8.3%). No se encontró una franca correlación

entre las formas histológicas y las formas clínicas pero de cualquier manera el estudio histopatológico fue de gran ayuda en el diagnóstico: solamente en 8 de los 31 casos en los cuales se practicó la biopsia, no proporcionó datos de valor diagnóstico.

Si aceptamos que hepatitis neonatal es un síndrome de etiología múltiple, mientras no podamos precisar en cada caso la causa de la enfermedad, debemos admitir que estamos diagnosticando con dicho término de hepatitis neonatal, diversas entidades nosológicas. Esto se refleja en lo abigarrado del cuadro clínico, en la variedad de complicaciones y padecimientos agregados, en la diversidad de la evolución y en los distintos cuadros histológicos encontrados en estos pacientes. La descripción de formas clínicas e histopatológicas de hepatitis neonatal no pretende obviamente aclarar este problema, sino únicamente orientar al clínico en el manejo de sus casos.

SUMMARY

The essential clinical, biochemical and histopathological features of 36 cases of neonatal hepatitis are described. Two main forms are observed: the acute and the prolonged one. The former is characterized by early icterus, infrequent acholia, splenomegaly, and a high incidence of diarrheal disease; Down's syndrome was present in about one third of these cases. In this form, bilirubin levels showed a tendency to decrease, and became normal after four months; transaminases remained moderately high until the sixth month.

Cases with prolonged evolution were characterized by hospital admission after the first month of life, constant acholia, higher frequency of splenomegaly, collateral circulation and ascitis; bronchopneumonia, malnutrition and cirrhosis were frequent complications, and bilirubin and transaminases remained at high levels after six months of age. Differential diagnosis with biliary atresia was difficult under these conditions.

Three different pathologic pictures were found: subacute hepatitis, giant cell hepatitis and acute hepatitis. There was no correlation between histology and the clinical picture.

REFERENCIAS

1. Stokes, J. J.: *Viral hepatitis in the newborn; clinical features*. *Epidemiology and pathology*. Amer. J. Dis. Child. 82: 213, 1951.
2. Cassady, G.; Morrison, A. B. y Cohen, M. M.: *Familial "giant cell hepatitis" in infancy*. Amer. J. Dis. Child. 107: 456, 1964.
3. Conn, B. J.: *Neonatal hepatitis*. J. Iowa Med. Soc. 53: 550, 1963.
4. Bennett, D. E.: *Problems in neonatal obstructive jaundice*. Pediatrics 33: 735, 1964.
5. Gutiérrez, G.; Sánchez Rebolledo, J. M. y Villegas, J.: *Hepatitis neonatal*. En Díaz del Castillo (Ed.) *Clinica y Patología del Recién Nacido*. México. Edit. Interamericana, S. A. 1968, p. 160.
6. Menghini, G.: *One-Second needle biopsy of the liver*. Gastroenterology. 35: 199, 1958.
7. Gutiérrez, G.; Kumate, J. y Benavides, L.: *Punción biopsia hepática en pediatría*. Bol. méd. Hosp. infant. (Méx.) 20: 441, 1963.
8. Kumate, J. y Benavides, L.: *Hepatitis neonatal y del lactante*. Bol. méd. Hosp. infant. (Méx.) 17: 365, 1960.
9. Stoller, A.: *Incidence of infective hepatitis followed by Down's syndrome nine months later*. Lancet 2: 1221, 1965.