

## *Anemia a hematíes falciformes, daño hepático e hipergammaglobulinemia*

Por los Dres.:

RODOLFO PUENTES FERRO, (\*) JESÚS CABRERA ARREGOITIA (\*\*)  
Y ERNESTO DE LA TORRE MONTEJO (\*\*\*)

No es raro en el paciente pediátrico con anemia a hematíes falciformes (A.H.F.), observar episodios de ictero intenso, con hepatomegalia más o menos marcada. Como estos pacientes a veces necesitan ser transfundidos, el diagnóstico entre daños hepáticos por su enfermedad y hepatitis infecciosa o sérica se plantea con frecuencia. Por otra parte si se realizan periódicamente estudios de electroforesis de proteínas se encuentran a menudo cifras elevadas de gammaglobulina. En este trabajo, a un grupo de niños con A.H.F. y cifras elevadas de gammaglobulina se les realizó estudio histológico hepático, analizándose la relación que pudiera haber entre ambas alteraciones.

### MATERIAL Y METODOS

Todos los casos excepto el diez, habían sido diagnosticados previamente

y seguidos por un periodo de tiempo variable en la consulta de hematología. Todos tenían prueba positiva de falciformación y corrida típica de homocigético SS en gel de agar buffer de de Barbitol, pH 8.6. La electroforesis de proteína fue realizada en papel Whatman no. 1, buffer de Barbitol pH 8.6, fuerza iónica 0.075, celda tipo Durrum, haciéndose lectura densitometría en un Analytrol Beckman.

En un periodo de tiempo aproximado de 6 meses los pacientes ingresados con A.H.F. e hipergammaglobulinemia se les realizó biopsia hepática por aspiración con trocar de Menghini.<sup>4</sup> En un paciente al que se le realizó esplenectomía, la biopsia hepática se tomó en el acto quirúrgico. 4 pacientes que tuvieron cifras de gammaglobulina normal o bordeando la normalidad se les realizó biopsia y los hallazgos sirvieron de punto comparativo.

Las biopsias fueron fijadas en formol al 10%, infiltradas en parafina y cortadas. Todas fueron coloreadas con hematoxilina y eosina y prácticamente todas con coloración de Perls para pigmento férrico, coloración de azul de anilina de Mallory para tejido conectivo y de ácido periódico de Schiff para glicógeno según técnicas habituales.

(\*) Especialista de Pediatría. Hospital Militar Docente "Carlos J. Finlay", Ciudad Libertad, Marianao, Habana, Cuba.

(\*\*) Prof. Auxiliar de Anatomía Patológica. Universidad de la Habana. Director departamento de Anatomía Patológica del Hospital "William Soler", Reparto Altahabana, Habana 8, Habana, Cuba.

(\*\*\*) Prof. Auxiliar de Pediatría. Escuela de Medicina. Universidad de la Habana. Director departamento de Hematología del Hospital "William Soler", Reparto Altahabana, Habana 8, Habana, Cuba.

En cada biopsia hepática se consideraron el grado de congestión sinusoidal, los cambios degenerativos hepatocelulares (balonamiento celular, vacuolización citoplasmática), necrosis hepatocelular, eritrofagocitosis, presencia o no de pigmento férrico y grado de fibrosis. Estas alteraciones fueron catalogadas en un esquema arbitrario, según se detalla. La congestión sinusoidal se valoró en marcada, moderada y ligera, según ella estuviera presente en los cortes, de manera uniforme con distensión de todos los sinusoides; en algunos de los sinusoides, o fuera evidente sólo en uno de los cortes con dilatación sinusoidal aislada, respectivamente.

Los cambios degenerativos hepatocelulares fueron catalogados de moderados si eran visibles en células o grupos de células sin dificultad o de ligeros, si solo en células aisladas.

La necrosis hepatocelular siempre fue de carácter focal. Se catalogó de marcada si se apreciaba en todos los cortes, con varios focos de necrosis en cada uno de ellos; de moderada si se observaban uno o dos focos necróticos por corte en la mayor parte de ellos, o de ligera si sólo se veía un foco necrótico aislado en uno o dos de los cortes.

La presencia de pigmento férrico se catalogó de ligera si sólo alguna que otra célula lo presentaba en su citoplasma, o de moderada si eran varias células o grupos de las mismas. El grado de fibrosis se clasificó en marcado cuando se observaban en todos los cortes anchas bandas de fibrosis y de ligera si en algunos de los mismos había proliferación de tejido fibroso de carácter focal aislado. La fibrosis se consideró de grado moderado cuando se encontraba entre los dos grupos anteriores.

Finalmente se realizó una valoración global de las biopsias teniendo en cuen-

ta fundamentalmente la severidad de las lesiones necróticas y el grado de fibrosis: en ligero, si el grado de la fibrosis y necrosis era discreto; en moderado si una de las dos o ambas eran de carácter moderado, y en marcado si una o las dos alteraciones eran severas. Esta valoración final histológica de cada una de las biopsias fué la que en definitiva se correlacionó con los hallazgos clínicos y de laboratorio.

A todos los casos se les realizó estudios de coagulación: tiempo de coagulación, tiempo de sangramiento, retracción del coágulo, conteo de plaquetas, tiempo de protrombina y T.P.T. con Kaolin.

## RESULTADOS

Los resultados del estudio histológico de las biopsias, valoradas en cuanto al grado de las distintas alteraciones individuales se puede ver en la tabla 1.

De la valoración final de las biopsias según los criterios utilizados, se concluyó que en 5 pacientes los cambios eran ligeros, en 8 los cambios moderados, en un paciente marcado y uno fue considerado normal.

En la tabla 2 se relacionan los resultados arriba mencionados con las cifras de gammaglobulina. Para posibilitar un análisis más completo se añaden los siguientes datos: cifra de serina, valores de transaminasa pirúvica, grado de hepatomegalia y edad del paciente.

En dos pacientes las cifras de plaquetas fueron definitivamente bajas, a uno de ellos se le realizó la biopsia en el acto quirúrgico de la esplenectomía, el otro también fue esplenectomizado y se hizo la biopsia por punción post-esplenectomía cuando el recuento plaquetario se había normalizado.

TABLA 1

*Alteraciones Histológicas individuales en 15 B'opsias Hepáticas de Niños con A. H. F.*

1. Congestión sinusoidal:	Marcada	6
	Moderada	3
	Ligera	6
2. Cambios degenerativos hepatocelulares:	Moderados	3
	Ligeros	12
3. Necrosis hepatocelular focal:	Moderada	9
	Ligera	6
4. Presencia de pigmento férrico a) en Hepatocitos:	Moderado	1
	Ligero	5
	Ausente	8
b) en Células de Kupffer:	Moderado	4
	Ligero	1
	Ausente	9
5. Fibrosis:	Marcada	1
	Moderada	1
	Ligera	7
	Ausente	6
6. Eritrofagocitosis:	Presente	2
	Dudosa	4

#### DISCUSIÓN

El daño hepático en el paciente con A.H.F. es frecuente. Song<sup>10</sup> en 31 pacientes autopsiados encuentra evidencia morfológica de lesión en todos los casos y 9 con cirrosis. El dato más prominente fué la severa distensión de los sinusoides por los hematíes en falciformación Bogoch<sup>1</sup> en 9 casos estudiados desde el punto de vista clínico, bioquímico e histológico diagnóstica 2 casos de cirrosis portal, uno de hepatitis (debido a la A.H.F.) y uno de hemoeromatosis por múltiples transfusiones. Green<sup>6</sup> basado en el estudio de la autopsia de 21 casos establece que el daño hepático se produce a consecuencia de un trastorno severo de la circulación sangui-

nea en el parénquima hepático, motivado por los efectos combinados de la anemia, la falciformación en los sinusoides hepáticos y la obstrucción por las células de Kupffer ingurgitadas con los hematíes fagocitados.

En nuestra serie predominan los fenómenos de distensión sinusoidal por los hematíes en falciformación y la necrosis. La fibrosis fué relativamente poco importante, esto probablemente guarda relación con la corta edad de los pacientes. Es evidente que el daño hepático comienza desde temprano, y aunque puede señalarse que ésta es una serie seleccionada al escogerse pacientes en su mayoría con hipergammaglobulinemia, es también evidente que en el niño

TABLA 2

*Clasificación final del daño hepático e Hiper gammaglobulinemia*

	Edad	Hepato megalia	Serina gms %	Gamma Globulina gms %	T.G.T.	Clasificación daño hepático
1	20 m	3 cms	4.54	0.97	26	Ligero
2	5 A	3 "	3.76	1.02	298	Normal
3	6 A	2 "	3.66	1.18	38	Ligero
4	8 A	5 "	4.20	1.56	298	Moderado
5	5 A	5 "	2.85	2.16	360	Moderado
6	7 A	4 "	4.45	2.23	58	Moderado
7	8 A	3 "	4.50	2.06	98	De moderado a marcado
8	8 A	4 "	3.46	2.36	98	Marcado
9	10 A	3 "	3.80	2.29	304	Moderado
10	10 A	5 "	2.85	2.22	74	Ligero
11	12 A	3 "	3.65	2.80	176	Moderado
12	13 A	5 "	4.07	2.50	114	Moderado
13	12 A	2 "	4.10	1.86	38	Moderado
14	14 A	5 "	4.20	2.76	68	Ligero
15	4½ A	3 "	3.60	1.82	98	Ligero

de 20 meses ya había ligero daño. Los casos 5, 8, y 9 hicieron en el período de tiempo que duró el estudio, cuadro de íctero intenso que planteó dificultades diagnósticas entre hepatitis viral y "pseudohepatitis" en A.H.F. El estudio histológico verificó esta última posibilidad. El caso<sup>11</sup>, ha hecho varios episodios de íctero intenso y la posibilidad de hepatitis viral ha sido planteada más de una vez. No es infrecuente que pacientes con A.H.F. sean ingresados en sala de enfermedades infecciosas con el diagnóstico de hepatitis. Es de recalcar el hecho que este diagnóstico histológico no fué realizado en ninguno de nuestros casos.

Sabido es que las gammaglobulinas, aunque constituyen una familia de moléculas proteicas relacionadas desde varios puntos de vista también son heterogéneas desde el punto de vista fisicoquímico e inmunoquímico. El término de inmunoglobulina ha sido recomendado para describir las proteínas con actividad de anticuerpo conocida. Está demostrado que el hígado es el lugar de síntesis de la albúmina y la mayor parte de las proteínas plasmáticas, pero en condiciones normales no produce inmunoglobulina. De elementos diferenciados del sistema reticuloendotelial con concentración predominante en bazo, ganglios linfáticos, médula ósea, pulmones, mucosa intestinal, apéndice, amígdalas,

sinusoides hepáticos y estroma de las glándulas exocrinas, se originan las inmunoglobulinas  $\gamma G$ ,  $\gamma A$  y  $\gamma M^2$ . Alteraciones de las gammaglobulinas se suelen ver en pacientes con hepatopatías como en las cirrosis hepáticas y en hepatitis donde adquiere valor pronóstico<sup>5</sup>. En pacientes con A.H.F. se han reportado valores elevados de gammaglobulina.<sup>1,3,4,7</sup> Ferguson<sup>4</sup> en un estudio de 21 niños encontró hipergammaglobulinemia en un número sustancial de casos, atribuyendo la misma a un mecanismo compensatorio debido a una deficiencia de la síntesis de la albúmina que resulta del daño hepático parenquimatoso, aunque señala la posibilidad que la elevación se produzca en respuesta a las infecciones. Del análisis de nuestros casos se desprende que los 4 en que la cifra de gammaglobulina, fue normal, 3 mostraron ligero o ningún daño, en el otro éste fue moderado. Por otra parte de los casos con hipergammaglobulinemia en 3 el daño fue señalado como ligero. El caso 10 fue diagnosticado en el servicio en Julio del 68, habiendo ingresado por glomerulonefritis difusa aguda. El caso 14 tiene una úlcera crónica de la pierna, el caso 15 es una enfermedad típica sin ningún dato relevante. El caso 8 que presenta las alteraciones histológicas marcadas hizo un cuadro de ictero intenso en Noviembre del 68, ya en Junio de ese año tenía cifra de gammaglobulina de 2.73 gm%. Debe deducirse que la elevación de la gammaglobulina en estos pacientes puede estar relacionada con el daño hepático, aunque lógicamente en una enfermedad tan polimorfa, que afecta tantos sistemas y con infecciones muy frecuentes ésta no sea la única explicación.

El ictero ligero a predominio de bilirrubina indirecta que frecuentemente se ve en estos pacientes y aún su exacerbación discreta se explica por el pro-

ceso hemolítico crónico. La dificultad mayor es cuando el ictero se hace marcado y la bilirrubina se eleva a veces hasta valores entre 30 y 40 mgs.%, con elevación de la bilirrubina directa. El diagnóstico se plantea entre daño hepático por la enfermedad de base, hepatitis infecciosa o sérica e ictericia obstructiva por litiasis, aunque ésta posibilidad es rara, al menos en el niño. Las pruebas funcionales hepáticas y transaminasas pueden estar alteradas en las dos primeras situaciones por lo que poco aportan al diagnóstico. Diggs<sup>7</sup> ha señalado que el diagnóstico depende más de la historia y curso clínico que de los datos de laboratorio. De todas maneras es presumible que en un buen número de casos el episodio icterico esté relacionado a la A.H.F. y que la agudización de la isquemia y necrosis que se va estableciendo en el hígado de estos pacientes conduce al agravamiento del ictero. Desde un punto de vista práctico estos pacientes deben ser mantenidos en estricto reposo el tiempo que dure el episodio de exacerbación icterica y debe hacerse escrupulosa búsqueda de proceso infeccioso. La biopsia hepática, no exenta de peligro, no está indicada, ya que la terapéutica no dependerá de su resultado. Si excepcionalmente se considerara indicada debe ser realizada por personal especializado y previa valoración total del paciente con estudio de la función hemostática.

#### RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Se estudian 15 pacientes con diagnóstico de A.H.F., 11 con cifras anormalmente elevadas de gammaglobulina y 4 con cifras normales o bordeando la normalidad. A todos se les realizó biopsia hepática.
2. Excepto un caso, el resto mostró alteraciones histológicas dadas por necrosis hepatocelular y congestión si-

nosoidal predominantemente. La fibrosis fue un dato histológico menos sobresaliente.

3. En el grupo con gammaglobulina normal el daño histológico hepático fue poco evidente excepto en uno que fue moderado. En dos de los pacientes con hipergammaglobulinemia aquel fue ligero y había otra patología asociada que pudiera explicarla. Estos hallazgos sugieren que la hipergammaglobulinemia frecuentemente vista en esta enfermedad puede estar relacionada con el daño hepatocelular, aunque otros factores pueden también jugar papel.
4. En algunos casos el íctero intenso y prolongado planteó la posibilidad de hepatitis infecciosa o sérica. El estudio histológico hepático descartó esta posibilidad. En la A.H.F., la exacerbación del daño hepatocelular puede explicar estos episodios aunque desde luego la lesión viral no queda excluida.
5. La biopsia hepática, no exenta de peligros en estos pacientes, no está en general indicada. Una valoración correcta y una terapéutica adecuada pueden establecerse sobre una base esencialmente clínica.

#### SUMMARY AND CONCLUSIONS

1. Fifteen patients with diagnosis of sickle cell anemia, 11 with abnormally high figures of gammaglobuline and 4 with normal or near normal figures, are studied. To all of them the hepatic biopsy was performed.
2. With the exception of one case, the rest showed histological alterations given by hepatocellular necrosis and sinusoidal congestion. Fibrosis was a less remarkable histological fact.

3. In the group with normal gammaglobuline, the hepatic histological damage was not quite evident with the exception of one which was moderated. In two of the patients with hypergammaglobulinemia it was slight and there was another associated pathology which could explain it. These findings suggest that the hypergammaglobulinemia frequently seen in this disease can be related with the hepatocellular damage, although other facts could also play some role.
4. In several cases, the intense and prolonged icterus suggested the possibility of infectious or serical hepatitis. The hepatic histological study discarded this possibility. In the sickle cell anemia, the exacerbation of the hepatocellular damage can explain these episodes although, of course, the viral lesion is not excluded.
5. The hepatic biopsy, not exempt of danger in these patients, is not generally indicated. A correct evaluation and an adequate therapy can be established on an essentially clinical basis.

#### RESUME ET CONCLUSIONS

1. On étudie 15 patients avec diagnostic d'anémie falciforme, 11 avec des taux anormalement élevés de gammaglobuline et 4 avec des taux normaux ou presque normaux. A tous ces patients on fut réalisée la biopsie hépatique.
2. Exceptuant dans un cas, le reste montrait des altérations histologiques occasionnées par une nécrose hépatocellulaire et une congestion sinusoidale qui prédominaient. La fibrose fut une donnée histologique moins remarquable.

3. Dans le groupe avec de la gammaglobuline normale, le dommage histologique hépatique fut peut être évident excepté chez un patient qui fut modéré. Deux des patients avec hypergammaglobulinémie ce-ci fut légère et il avait une autre pathologie associée qui pouvait l'expliquer. Ces trouvailles suggèrent que l'hypergammaglobulinémie fréquemment vue dans cette maladie peut être relationnée avec le dommage hépatocellulaire, quoique des autres facteurs peuvent aussi jouer une partie.

4. Dans quelques cas l'ictère intense et prolongé a posé la possibilité d'hépatite infectieuse ou sérique. L'étude histologique hépatique a rejeté cette possibilité. Dans l'anémie falciforme, l'exacerbation du dommage hépatocellulaire peut expliquer ces épisodes quoique la lésion virale n'est pas exclue.

5. La biopsie hépatique, non exempte de péril chez ces patients, n'est pas généralement indiquée. Une évaluation correcte et une thérapeutique appropriée peuvent s'établir sur une base essentiellement clinique.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.—Bogoch, A., Casselman, W.G.N., Margolis, M.P., and Bockus, H.L.: Liver disease in sickle cell anemia. *Ann J. of Med.* 19: 583, 1955.
- 2.—Diggs, L.W.: Sickle cell crisis. *Am. J. Clin. Path.* 44: 1, 1965.
- 3.—Fenichel, R.L., Watson, J., and Eirich, F.: Electrophoretic studies of the plasma and serum proteins in sickle cell anemia. *J. Clin. Investigation*, 29: 1620, 1950.
- 4.—Ferguson, A.D., and Scott, R.: Studies in sickle cell anemia. *A.M.A. Amer. J. Dis. Child.* 97: 418, 1959.
- 5.—Graz, J.: *Proteínas plasmáticas*, 3 ed., pp. 535, Editorial Jims, Barcelona, 1967.
- 6.—Green, T.W., Conley, C.L., and Berthrong, M.: The liver in sickle cell anemia. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 92: 99, 1953.
- 7.—Hilkovitz, G., and Jacobson, A.: Hepatic dysfunction and abnormalities of the serum proteins and serum enzymes in sickle cell anemia. *J. Lab. and Clin. Med.* 57: 856, 1961.
- 8.—Pérez — Stable, M., Guernica, A., Margolles, A. y Acosta, N.: Biopsia hepática en niños con trocar de Menghini improvisado. *Rev. Cub. Ped.* 38: 181, 1966.
- 9.—Shultze, H.E., and Heremans, J.F.: *Molecular biology of human proteins*, pp. 363. Elsevier publishing company. London, 1966.
- 10.—Song, Y.S.: Hepatic lesions in sickle cell anemia. *Am. J. Path.* 33: 331, 1957.

*La atención del recién nacido en Cuba*<sup>(\*)</sup>

Por los Dres.:

OLIMPO MORENO VÁZQUEZ(\*\*) Y HÉCTOR DUYOS GATO(\*\*\*)

En 1959, al triunfar nuestra Revolución, la Salud Pública del país estaba fundamentalmente orientada hacia acciones curativas, ejercidas en parte por el Estado y en parte por instituciones privadas y mutualistas. La totalidad de estos servicios estaban ubicados en zonas urbanas.

La minoría de la población, la que disponía de medios económicos suficientes, tenía garantizada una atención muy disímil en su calidad, mientras que la parte mayoritaria del pueblo, que tenía la necesidad, y la posibilidad, de ingresar en Centros Hospitalarios Oficiales, encontraba que éstos carecían de recursos elementales, y con excepciones, como la de los Hospitales Universitarios que en esa época existían en la Habana, una atención médica muy deficiente.

Al proclamar el Gobierno Revolucionario que la salud es un derecho del pueblo, y un deber del Estado brindar,

(\*) Trabajo presentado en el XII Congreso Internacional de Pediatría, México, 1968.

(\*\*) Pediatra. Profesor del Departamento de Pediatría de la Universidad de la Habana, en el Hospital de Maternidad Docente "América Arias". Miembro del Grupo Nacional de Pediatría del MINSAP.

(\*\*\*) Pediatra. Instructor del Departamento de Pediatría de la Universidad de la Habana, en los Hospitales Docentes Maternidad "Enrique Cabrera" e Infantil "William Soler". Miembro del Grupo Nacional de Pediatría del MINSAP.

en forma gratuita, todas las acciones inherentes a la misma, el Ministerio de Salud Pública emprendió un ambicioso programa, que al mismo tiempo que iba resolviendo los problemas más urgentes, sentaba las bases del desarrollo de una verdadera política sanitaria.

Las deficiencias de la recogida del dato estadístico primario, con un subregistro de mortalidad calculado para todos los grupos de edades en un 3% en 1961, y que era muy superior en lo que a recién nacidos se refiere, ha motivado un trabajo constante, dirigido a conocer con la mayor exactitud y profundidad posible, la magnitud de los problemas.

En marzo de 1965 fue promulgada una ley, que modificando la existente desde épocas coloniales, señala lo que se entiende por recién nacido vivo, de acuerdo con las normas de la OMS. Por esa antigua ley, todo recién nacido fallecido antes de las 24 horas del parto, era incluido como una muerte fetal, lo que hacía disminuir, artificialmente, las cifras de mortalidad neonatal e infantil.

Entre otras cosas hemos logrado en estos pocos años:

1. La cobertura médica total del país, mediante la creación del Servicio Médico Rural y una política dirigida a situar los médicos de acuerdo con las necesidades de la población, evi-