

Pediatría práctica

Hemocromatosis neonatal. Una causa de fallo hepático *in útero*. Presentación de dos casos y revisión de la bibliografía

Neonatal hemochromatosis. A cause of liver failure in utero. Report of two cases and review of the literature

Dres. Enrique Gebara*, Mariel A. Fernández*, Enrique Rojas*, Adriana Afazani**, Mirta Ciocca***, Andrea Bosaleh#, Fabiana Lubieniecki#, Guillermo Cervio## y María T. G. de Dávila#

RESUMEN

La hemocromatosis neonatal es una entidad clínico-patológica que presenta fallo hepático grave, se inicia *in útero*, asociada a siderosis intrahepática y extrahepática, que respeta el sistema reticuloendotelial. Su causa se desconoce pero se debería a un manejo anormal del hierro fetoplacentario con enfermedad hepática perinatal, relación genética familiar o sería consecuencia de una enfermedad gestacional aloinmunitaria. Es un síndrome con características comunes más que una simple entidad patológica, con transmisión materna y alta recurrencia en la misma progenie. La muerte se produce en los primeros días o semanas de vida por fallo multiorgánico.

Presentamos dos recién nacidos con hemocromatosis neonatal. El primero falleció por fallo multiorgánico y el segundo permitió el trasplante hepático. Desde 1993, se emplea un *cocktail* antioxidante-quelante del hierro, junto al tratamiento de soporte estándar del fallo hepático, pero su uso es polémico. En 2002, una comunicación preliminar sugiere que el tratamiento con inmunoglobulinas endovenosas en la segunda mitad de la gestación, en mujeres con el antecedente de un hijo con hemocromatosis neonatal probada, previene las formas recurrentes letales de la enfermedad. Este trastorno se debe sospechar en todo fallo hepático grave al nacer, acompañado de valores séricos de ferritina elevados; pero debe confirmarse por un aumento de los depósitos hepáticos de hierro y siderosis extrahepática demostrables por resonancia magnética nuclear, en la biopsia de glándulas salivales o en la autopsia. La hemocromatosis neonatal es la indicación específica más frecuente de trasplante hepático en los primeros 3 meses de vida, que parecería ser el tratamiento de elección por considerar desde el momento que el soporte médico, incluida la terapia antioxidante-quelante del hierro, sea inefectivo, antes de que surjan complicaciones neurológicas irreversibles.

Palabras clave: hemocromatosis, recién nacido, fallo hepático.

SUMMARY

Neonatal hemochromatosis is a rare clinical pathologic entity, defined by severe neonatal liver failure of intrauterine onset associated with intra-and ex-

tra-hepatic siderosis that spares reticuloendothelial system. It is the most frequently recognized cause of liver failure in neonates. The cause is unknown but it may develop secondary to abnormal fetoplacental iron handling or perinatal liver disease or be familial or as a consequence of gestational alloimmune disease. It's a syndrome with a common feature rather than a single pathologic entity, with maternal transmission and a high recurrence in the sibship. Death from multisystem organ failure usually occurs in the first few days or weeks of life. We report two newborn with neonatal hemochromatosis. The first died for multiorgan failure, despite aggressive support. The second underwent to liver transplantation. Since 1993, an antioxidant-chelator cocktail has been used in addition to standard supportive care, but this remains controversial. By 2002, a preliminary report suggested that treatment with weekly intravenous immunoglobulin during the later half of pregnancy, for woman whose most recent gestation was affected with proven NH. The diagnosis is suspected in the presence of severely impaired hepatic synthetic function accompanied by high serum ferritin levels, but is confirmed only by demonstration of increased hepatic iron stores, and extra-hepatic siderosis shown by autopsy or in vivo, which can be achieved by biopsy of the minor salivary glands or magnetic resonance imaging. Neonatal hemochromatosis is the most common specific indication for liver transplantation in the first three months of life and appears to be the treatment of choice, and must as well be considered as soon as it becomes apparent that medical support, which should include chelation-antioxidant treatment, is ineffective, before irreversible neurological complications appear.

Key words: hemochromatosis, newborn, liver failure.

* Servicio de Neonatología, Clínica Bazterrica, Ciudad de Buenos Aires.

** Servicio de Hepatología, Clínica Bazterrica, Ciudad de Buenos Aires.

*** Servicio de Hepatología, Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Servicio de Patología, Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Servicio de Trasplante Hepático, Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Correspondencia:

Dr. Enrique O. Gebara
eogebara@yahoo.com

Recibido: 28-9-07

Aceptado: 5-2-08

INTRODUCCIÓN

La hemocromatosis neonatal (HN) es una entidad clínico-patológica con fallo hepático grave asociado a siderosis intrahepática y extrahepática que respeta el sistema reticuloendotelial (SRE); se inicia

in útero y se manifiesta precozmente en el período neonatal.^{1,4}

La mayoría de las publicaciones se refieren a casos aislados o estudios retrospectivos y series de muestras pequeñas.^{3,8,11,16}

Las causas son desconocidas, pero se debería a un manejo anormal del hierro fetoplacentario. Inicialmente se propuso un origen genético,² pero recientemente se privilegió la hipótesis de una enfermedad gestacional mediada por anticuerpos aloinmunitarios contra un antígeno del hígado fetal.²⁵

Todos los pacientes descriptos tienen fallo hepático agudo con hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia, coagulopatía y aumento de la ferritina sérica con depósitos exagerados de hierro intrahepático y extrahepáticos, que afectan páncreas, glándulas mucosas, tiroides y miocardio, entre otros, con poca afectación del SRE.^{1,8} La mortalidad es elevada (60-80%) y ocurre frecuentemente en los primeros días o semanas de vida.^{4,8,10,21} En muy raras ocasiones se comunicó evolución favorable con sólo el tratamiento convencional del fallo hepático.^{3,28} La posibilidad de sobrevida ha surgido con el trasplante hepático precoz.^{9,10} El uso de terapia antioxidante, aunque discutido, parece ser útil, sobre todo en los casos menos graves. Este llamado *cocktail* antioxidante (CAO) se utilizó, desde 1993, en varios servicios de neonatología en forma completa o parcial,^{8,10,11,16,21} junto al tratamiento de soporte estándar del fallo hepático, pero su uso es polémico.^{8,10,12} En 2002 se inició la terapia inmunomoduladora (Ig EV) en el embarazo para prevenir las formas graves de HN.²⁹

Presentamos dos pacientes internados en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN) en el período de octubre de 2006 a abril de 2007. El primero no permitió el trasplante por fallo multiorgánico (FMO) y el segundo recibió trasplante hepático ortotópico (THO).

PACIENTE 1:

Paciente ingresado en la UCIN en octubre del 2006, a los 16 días de vida, derivado de otro centro por hemorragia digestiva alta desde las primeras horas de vida. Recibió transfusiones de sangre, plasma y plaquetas por alteraciones de coagulación graves.

Recién nacido prematuro de 34 semanas, masculino, con peso de nacimiento 2.100 g. Parto vaginal, Apgar 9/10, Grupo y factor 0+, Coombs (-). Síndrome de dificultad respiratoria al inicio que requirió oxígeno por 48 h. Antecedentes maternos: madre de 29 años, aparentemente sana, sin antece-

dentos de consanguinidad, transfusiones o hepatitis; gesta 2 para 1 (hija sana); recibió tratamiento de maduración pulmonar con betametasona. Grupo y factor: A+, Coombs (-).

A su ingreso mostraba importantes edemas e ictericia colestática; el laboratorio de ingreso mostró transaminasa-glutámico oxalacética: 85 UI/L, transaminasa glutámico pirúvica: 52 UI/L, fosfatasa alcalina: 1078 UI/L, hematócrito: 32%, leucocitos: 12.000, glucemia 20 mg%, tiempo de protrombina (TP) 16%, tiempo de tromboplastina parcial (KPTT): 111 seg, fibrinógeno: 59 mg% (200-400), productos de degradación del fibrinógeno: 20 mcg/ml (Ref. <5 mcg/ml), bilirrubina total: 20,9 mg/dl, directa: 5,42 mg/dl, R.I.N: 3,55, proteínas totales: 4,6 g/dl, albúmina: 2,10 g/dl, amonio: 183,4 mcg/dl (17-80).

Ecografía de abdomen: hígado y bazo homogéneos, vía biliar no dilatada, vesícula de paredes finas sin ecos en su interior. Ecografía cerebral normal. El ecocardiograma doppler informó ductus de 0,3 mm y vegetación de 0,5 mm en válvula tricúspide.

Los hemocultivos de ingreso desarrollaron *Klebsiella pneumoniae*, por lo que recibió tratamiento antibiótico por 3 semanas con desaparición de la imagen tricúspide a la semana de iniciado el esquema. Se descartaron enfermedades virales de transmisión vertical (citomegalovirus, parvovirus B19, herpes I y II, rubéola, Epstein Barr, hepatitis A, B, y C), serologías para sífilis, Chagas y toxoplasmosis negativas. Fondo de ojo normal.

Se encontró déficit grave del factor II: 20%, factor V: 25%, factor VII: 18% (70-120%) factor VIII: 100%, T.P: 21%, y el dosaje de ferritina fue de 2.500 ng/ml (110-503). Índice de saturación de transferrina de 0,93 (0,20-0,40), capacidad libre de saturación de transferrina 12 mcg/dl (110-370).

El estudio metabólico fue normal y se descartaron trastornos peroxisomales, déficit de alfa 1 antitripsina, galactosemia, tirosinemia con ácidos biliares en orina normales.

Se descartaron patologías hematológicas, así como también el síndrome linfohemofagocítico.

Requirió soporte ventilatorio mecánico a los 40 días de vida y, a pesar del tratamiento de sostén (plasma, plaquetas, factores de coagulación, drogas vasopresoras), los trastornos de coagulación se acentuaron, por lo que se inició CAO parcial con vitamina E, N-acetilcisteína vía oral. Debido a los niveles de bilirrubina total de 35 mg% y directa de 6 mg% y con RIN: 6,57 se realizaron tres exanguiotransfusiones; tal tratamiento produjo una mejoría transitoria y permitió realizar biopsia de hígado.

do a cielo abierto a los 55 días de vida: había una franca disminución del tamaño hepático y el aspecto era micronodular.

El diagnóstico anatomopatológico fue cirrosis micronodular por hemocromatosis neonatal.

El paciente fallece a los 62 días de vida por fallo multiorgánico.

PACIENTE 2:

Paciente ingresado en la UCIN en abril del 2007, a los 5 días de vida por hiperbilirrubinemia.

RN de 37 semanas de gestación, peso al nacimiento 2.495 g, masculino, parto vaginal, cefálica, Apgar 9/10. Grupo y factor: 0+, Coombs (-).

Antecedentes maternos: madre de 36 años, aparentemente sana, gesta 3, para 1 (hijo sano), aborto espontáneo 1, sin historia de consanguinidad, transfusiones o hepatitis. Embarazo controlado, serologías negativas, Grupo y factor: A-, Coombs (-).

Sin patología perinatal reingresa al quinto día de vida por ictericia sin otros síntomas. Se inicia tratamiento con luminoterapia. El laboratorio de ingreso mostró: bilirrubina total 26 mg/dl, bilirrubina directa 6 mg/dl, hematócrito 44 %, reticulocitos 3%, GB 7.800/mm³, plaquetas 110.000/mm³, estado ácido-básico, función renal, glucemia e ionograma normales; transaminasa glutámico-oxalacética 220 UI/l, transaminasa glutámico-pirúvica 97 UI/l, fosfatasa alcalina 1.305 UI/l, lactato deshidrogenasa 996 UI/l, proteínas totales 3,6 g/dl, albúmina 2 g/dl, tiempo de protrombina (TP) 31 %, tiempo de tromboplastina parcial (KPTT) 54", RIN 2.

Recibió tratamiento con luminoterapia por 7 días. Mala evolución clínica y de laboratorio con disminución de bilirrubina total, aumento de bilirrubina directa, disminución de albúmina, disminución de transaminasas y mayor alteración del coagulograma. Presentó hepatoesplenomegalia progresiva, distensión abdominal, ascitis y edemas generalizados con fallo hepático grave. Se realizaron cultivos de sangre y orina negativos. Serología para toxoplasmosis, rubéola, Chagas, sífilis, Epstein Barr, VIH, hepatitis A, B y C, parvovirus B19 y herpes negativas. Serología y cultivo para citomegalovirus negativo. Ecografía cerebral y fondo de ojo normales. Ecografía abdominal y centellograma hepático con HIDA normales. Se descartaron patologías hematológicas, trastornos peroxisomales, tirosinemia, galactosemia, Niemann Pick, déficit de alfa 1 antitripsina y otras acidemias orgánicas. A los 11 días de vida se obtuvo ferremia 129 mcg/dl (59-158), transferrina 95 mg/dl (200-400) y ferritina 2.100 mcg/l. Se inició tratamiento de sostén de fallo hepático y CAO parcial con N acetilcisteína y vitamina E vía oral. Mala evolución clínica, se presumió HN que se confirmó con biopsia de mucosa yugal.

Anatomía patológica: las glándulas salivales menores mostraron depósitos de hierro que fueron evidenciados con la técnica de Perls. Este método confirma el depósito sistémico de hierro (Figura 1).

El paciente fue trasplantado a los 38 días de vida con donante vivo relacionado. La evolución posttransplante fue desfavorable. Falleció a los 43 días de vida como consecuencia de trombosis vascular del injerto.

FIGURA 1. Glándulas salivales menores con depósitos de hierro (técnica de Perls, 40x)

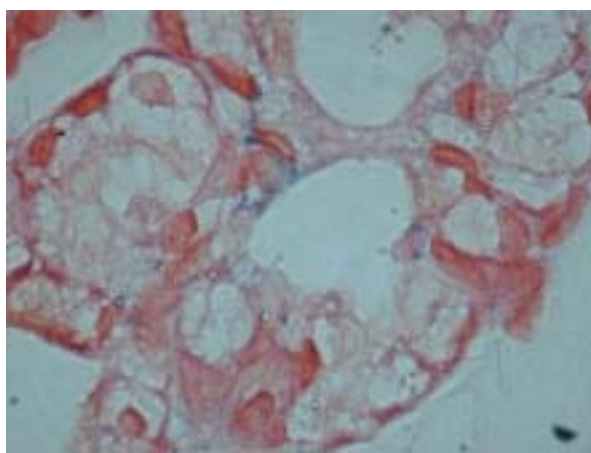
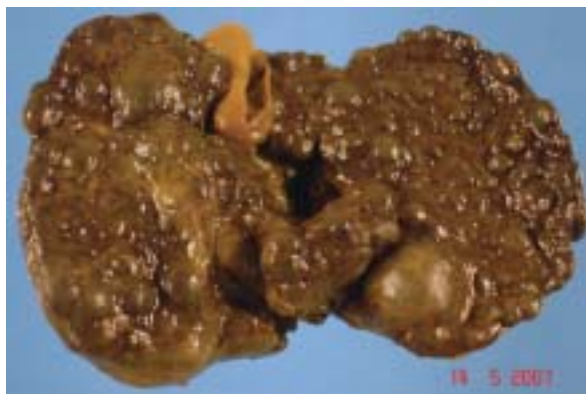


FIGURA 2. Hígado (explante), cirrosis mixta y vesícula biliar sin alteraciones



El hígado explantado mostró una cirrosis micronodular difusa e intenso color verdoso (Figura 2). La vesícula y la vía biliar no presentaban alteraciones. La histología evidenció áreas de colapso de la trama, necrosis hepatocítica, transformación gigantomcelular pseudoglandular, proliferación ductal y nódulos de regeneración delimitados por septos conectivos. Con la tinción de Perls se observó pigmento granular azulado correspondiente a depósitos de hierro en el citoplasma de los hepatocitos, con escasa afectación de las células de Kupffer y los macrófagos portales (Figuras 3 y 4).

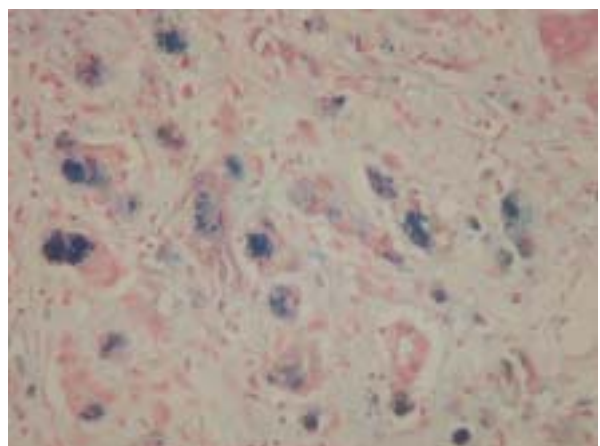
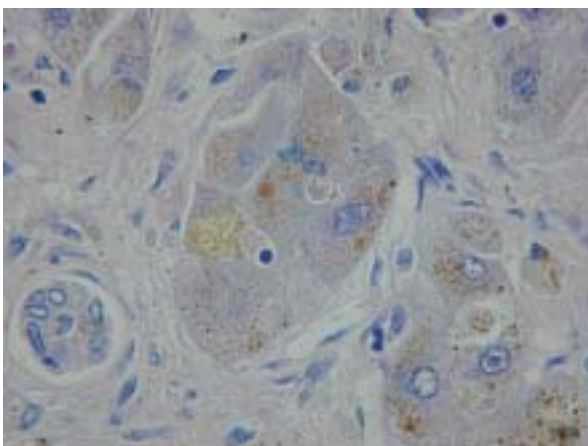
El diagnóstico fue cirrosis micronodular en hemocromatosis neonatal. En la necropsia se observaron depósitos de hierro en páncreas, tiroides, glándulas mucosas del aparato respiratorio y digestivo. El injerto mostró trombosis de la arteria hepática, que fue la causa de su falla.

DISCUSIÓN

La HN es una rara situación clínica pero la causa más común de fallo hepático agudo y de trasplante hepático en el período neonatal.¹⁹ La presentación clínica es con fallo hepático agudo al nacer (paciente 1) o en el período neonatal temprano (paciente 2), asociado a hipoalbuminemia, hipoglucemia, coagulopatía, fibrinógeno bajo y, frecuentemente, trombocitopenia y anemia. La hiperbilirrubinemia es producida por alteración en la conjugación y excreción de la bilirrubina y al aumento de la producción por hemólisis intravascular.⁴ Los niveles de transaminasas son característicamente normales o bajos,¹ probablemente, por pérdida de masa del hepatocito, falla en la inducción enzimática de aminotransfe-

rasas en la etapa tardía de la gestación y ausencia de actividad enzimática *in vitro*.⁴ La hipoalbuminemia contribuye a la baja presión oncótica intravascular, volumen intravascular contraído, oliguria, edema y ascitis que puede asociarse a hipertensión portal y fallo cardíaco. La anemia se debe a limitada eritropoyesis hepática, defectos adquiridos en la membrana del eritrocito, hipotransferrinemia y bajo nivel de eritropoyetina. Los niveles bajos de transaminasas y la hipoglucemia debida a los depósitos bajos de glucógeno son en conjunto expresión de una pérdida global de la función hepatocelular.¹ La mayoría de los autores han utilizado la ferritina sérica como principal marcador (vn.: 110-503 mcg/l), ya que valores elevados son sugestivos y consistentes con HN; pero, por ser un reactante de fase aguda, puede estar elevado en otras causas de fallo hepático.²⁰ Por ello, los marcadores séricos alternativos del metabolismo del hierro, como la transferrina, la ferremia y la saturación de transferrina serían de gran ayuda, aunque esto no haya sido utilizado en parte de los pacientes estudiados.^{1,8,10,12,21} En el paciente 1 la ferritina fue el marcador principal, aunque la saturación de la transferrina y la capacidad libre de saturación estaban también muy alterados. Por ello, la ferritina es sugestiva pero no diagnóstica de HN y cuando está aumentada en un neonato con hipoalbuminemia y coagulopatía se debe establecer el diagnóstico diferencial y pensar en HN. Su descenso se emplea para el control de la respuesta al tratamiento con CAO.²¹ La demostración de siderosis extrahepática es difícil pero la biopsia de glándulas salivales obtenida por punción de muco-

FIGURA 3. (H-E 20x) y FIGURA 4 (Perls 20x). Parénquima hepático con necrosis hepatocítica, transformación gigantomcelular y pigmento férrico



sa yugal es altamente sensible y específica, no tiene riesgos y es segura, aun en presencia de coagulopatía.^{13,22} La resonancia magnética nuclear (RMN) puede detectar depósitos de hierro en el páncreas del feto y del recién nacido.^{14,15}

Antes de 1993 los pacientes contaban con la posibilidad del THO en los casos que fuera posible o quedaban librados a la evolución espontánea de la enfermedad. Con el advenimiento del CAO (*Tabla 1*),^{4,11,16,21} se protegería a los tejidos y las membranas celulares de la peroxidación lipídica y oxidación de los productos tóxicos del hierro, si bien la respuesta en las distintas series de pacientes es irregular.

La desferroxamina tiene acción quelante del hierro, al que elimina por el riñón;^{8,22} aunque, por ser un sideróforo, aumentaría la predisposición a las infecciones.^{10,12} Las prostaglandinas E1 (PGE1) pueden mantener abierto el ductus arterioso con sobrecarga de líquidos a los pulmones, especialmente en los pacientes más pequeños.^{10,12} Estos criterios fueron la causa de que no se emplearan desferroxamina ni PG E1 en el caso 1.

Rodríguez et al.⁸ no hallaron diferencias en diez pacientes que recibieron CAO y nueve pacientes que no lo recibieron con una sobrevida global del THO de 50%. Sigurdsson et al.¹⁰ comunicaron 14 pacientes, 8 tratados con CAO después de 1993 con malos resultados, aunque 4 pacientes se trataron después del mes de vida y, aun con trasplante, la sobrevida global fue del 24%. Grabhorn et al.¹⁶

comunicaron 16 pacientes con HN, 5 recibieron CAO sin necesidad de THO con 80 % de sobrevida al año, 7 necesitaron THO de los cuales 5 se asociaron a CAO con 100 % de sobrevida al año, 4 no recibieron tratamiento con 75 % de mortalidad. La sobrevida global fue de 68,7% con seguimiento promedio a cinco años.

Flynn et al.²¹ y otros^{11,16} sugieren que el uso precoz del CAO dentro de los primeros días de vida en casos de HN con moderada elevación de la ferritina sérica y menor prolongación del tiempo de protrombina sería beneficioso: se produciría un descenso de la ferritina después de las 72 h de iniciado el tratamiento, para luego continuar con desferroxamina hasta obtener valores de ferritina inferiores a 500 mcg/l y el tratamiento completo no menos de dos semanas (*Tabla 1*).^{4,21}

El paciente 1 ingresó después de la segunda semana de vida con fallo hepático fulminante, alteraciones graves de la coagulación, hipoalbuminemia e hiperferritinemia; el inicio del CAO fue tardío e insatisfactorio. A la palpación se observó un hígado pequeño, retraído y difícil de palpar. Un signo ominoso relacionado al fallo hepático fulminante es la rápida reducción del tamaño del hígado sin mejoría clínica simultánea.²⁶ No obstante ello, con las medidas de tratamiento descriptas en el caso 1 agregado al CAO parcial, se logró cohibir la hemorragia con mejoría parcial de la coagulación que permitió efectuar la biopsia hepática sin complicaciones, pero no lo suficiente para evitar el FMO. Las exanguinotransfusiones realizadas también mejoraron la coagulopatía; estaban indicadas no sólo por los valores elevados y sostenidos de bilirrubina indirecta sino también por RIN > 5 (vn <1,2) y signos clínicos de encefalopatía.⁸

El paciente 2 ingresó en la primera semana de vida, con menores trastornos de coagulación y compromiso progresivo de la función hepática que permitió la detección más precoz del fallo hepático y el trasplante.

La alteración en la síntesis de ácidos biliares^{6,7} y la enfermedad mitocondrial (EM) se han descrito en asociación con fallo hepático agudo con elevación de niveles de ferritina y aumento de los depósitos de hierro en hígado.¹⁷ Es probable que estas alteraciones sean consecuencia de una grave enfermedad hepatocelular.⁶ Ninguno de nuestros pacientes presentó acidosis metabólica atribuible a EM. Tampoco se encontró en los pacientes estudiados por Flynn et al.²¹ y en 19 pacientes comunicados en doce años por Rodríguez et al. sólo se estudió EM en los últimos tres años sin hallarse en ninguno de ellos.⁸ Sigurdsson et al. comunicó 14 pacientes

TABLA 1. Tratamiento antioxidante de niños con hemocromatosis neonatal

Antioxidante	Dosis
Desferroxamina ¹	30 mg/kg/día EV
N-Acetilcisteína ²	200 mg/kg/día VO ó 100 mg/kg/día EV
Selenio ³	3 µg/kg/día EV
Vitamina E ⁴	25 UI/kg/día EV o VO
Prostaglandina E1 ⁵	0,4-0,6 µg/kg/h EV

1. Infusión endovenosa en 8 h hasta que la ferritina sérica sea < 500 µg/l.
2. Administración oral dividida en tres dosis o endovenosa en una dosis, ambas durante siete días; la dosis es gradualmente reducida después de 24 h.
3. Infusión endovenosa en una dosis por día hasta que finaliza la internación.
4. Administración dividida en dos dosis durante seis semanas.
5. Dosis inicial 0,4 µg/kg/h EV incrementando hasta 0,6 µg/kg/h durante las primeras tres a cuatro horas de infusión y durante diez días.

durante diez años en los que no pesquisó EM.¹⁰

La etiología se podría resumir en dos hipótesis:¹² la primera, en donde la HN representa el resultado clínico de un conjunto de variables (asociada a enfermedades metabólicas, síndromes genéticos o infecciones) que llevan a importante lesión hepática con un manejo anormal del hierro derivado de la placenta.¹ La segunda se refiere a enfermedad gestacional mediada por anticuerpos IgG maternos aloinmunitarios contra el antígeno del hígado fetal. La embarazada se expone a este antígeno (proteína fetal hepática soluble o PFHs) y ante la falla del sistema inmunitario materno de reconocer el antígeno fetal como propio, se produce la sensibilización y una respuesta inmunitaria específica. La IgG materna (IgG anti-PFH) ingresa a la circulación fetal, y actúa contra la proteína fetal hepática *in situ* (PFHt), interfiere con las funciones vitales de esta proteína relacionada con la homeostasis del hierro y la protección antioxidante, se produce alto ingreso de hierro al hígado fetal desprotegido, con lesión oxidante y disfunción del hepatocito. Esto obliga al hígado a derivar el hierro a otros tejidos (páncreas, glándulas mucosas, tiroides, miocardio, médula ósea).²⁵ La evidencia que respalda esta teoría incluye: 1) alta recurrencia (hasta un 80%) en familias, después del nacimiento de un primer hijo sano previo a la generación afectada, semejante a la incompatibilidad Rh (nuestros dos pacientes tenían hermanos sanos); 2) la transmisión materna es una constante; no se ha comunicado ningún hombre que haya tenido hijos con HN de diferentes madres, pero sí mujeres que tuvieron hijos con HN de diferentes padres;^{1,2,4} 3) la presencia en sangre de madres de niños afectados de anticuerpos contra una proteína 32-kda encontrada en el hígado fetal, pero no en el de niños o adultos;^{23,25} 4) la presencia de HN en fetos de madres con lupus (enfermedad mediada por autoanticuerpos);⁵ 5) la disminución del daño hepático con transfusiones de gammaglobulinas en embarazadas con antecedente de hijo anterior afectado;^{24,25} 6) el frecuente antecedente de abortos espontáneos en madres de niños con HN.⁴

Se ha sugerido que la HN puede ser una enfermedad genética² pero la alta recurrencia excede las posibilidades de explicarla con transmisión autosómica recesiva.^{4,25} Se la relacionó con una penetrancia incompleta o mosaicismo gonadal para un gen dominante ligado al sexo, pero ningún padre de hijo afectado tiene el antecedente de esta enfermedad en otros hijos con distinta madre.²⁵ No se han encontrado padres o primos de niños con HN afectados con la enfermedad. Por lo tanto, la

hipótesis genética no se ve reforzada por la bibliografía.

Una línea de investigación es desarrollar estudios serológicos en la embarazada que permitan identificar HN aloinmunitaria de otras formas de lesión hepática. Una vez detectada permitiría tratarla con Ig EV, así como también al recién nacido con exanguinotransfusiones para remover la Ig G materna.²⁵

El desafío actual es poder identificar a las embarazadas con fetos afectados y hacer el diagnóstico prenatal o neonatal precoz. Es de suma importancia la historia familiar de la madre con antecedentes de hermanos afectados, presencia de anticuerpos anti-La y anti-Ro, monitoreo prenatal ecográfico para detectar edema fetal o placentario, oligohidramnios o polihidramnios, retardo del crecimiento intrauterino, flujo anormal placentario y ecogenicidad anormal del hígado fetal como evidencia de lesión hepática.⁵ Los estudios adicionales, como sangre de cordón en busca de hipotransferrinemia, hipersaturación de la transferrina disponible e hiperferritinemia, así como RMN en busca de siderosis hepática y de páncreas, pueden ser de utilidad.^{1,5,10,14} La intervención temprana en el embarazo, con identificación precoz de la enfermedad fetal, podría mejorar el pronóstico, especialmente con terapia inmunomoduladora (Ig EV).^{24,25,29} Esto evitaría la prematurez que empeora el pronóstico.⁸ Whittington et al.²⁴ al administrar Ig EV en altas dosis luego de la 18ª semana de gestación hasta el nacimiento, en forma semanal, mostraron una importante reducción en la gravedad y recurrencia de la HN en madres en las que, en una gestación anterior, habían tenido un hijo con HN comprobada.

El consejo, en relación a futuros embarazos en una familia con un hijo con HN comprobada, deberá dirigirse a considerar la altísima recurrencia de la enfermedad,²⁷ más aun si existen antecedentes

TABLA 2. Factores de mal pronóstico en hemocromatosis neonatal y criterios para lista de trasplante

Bilirrubina persistentemente elevada	> 200 mg/l	VN: <24 mg/l
Coagulación prolongada	PT > 20 seg	VN: 11-15 seg
Desarrollo de encefalopatía	> grado 2	
Hipoglucemia persistente	< 4 mmol/l	VN: 4-7 mmol/l
Ferritina persistentemente elevada	>1.000 µg/l	VN: 100-503 µg/l

PT: tiempo de protrombina.

de síndromes genéticos o consanguinidad.^{4,25,27} Algunos autores sugieren que la mujer debería evitar futuros embarazos después de haber tenido un niño con HN,^{4,27} pero la administración de Ig EV, en forma empírica y sin marcadores de recurrencia disponibles hasta el momento, permite una alta sobrevida.^{24,25}

En todo RN con evidencia de coagulopatía, con hipoalbuminemia o sin ella, se deberían estudiar factores de coagulación, PDF y fibrinógeno, a los efectos de diferenciar enfermedad hepática, de coagulación intravascular diseminada y déficit de vitamina K.¹⁸ En aquellos pacientes con fallo hepático neonatal y aumento de la ferritina sérica debería comenzarse en forma precoz el CAO, hasta confirmar el diagnóstico, y si no hay respuesta en 72 h debería incluirse en lista de trasplante (Tabla 2).²¹

Estudios futuros multicéntricos, prospectivos, que evalúen el diagnóstico prenatal o neonatal precoz permitirán conocer la verdadera incidencia de esta enfermedad, cada vez más detectada por neonatólogos, pediatras y hepatólogos. ■

BIBLIOGRAFIA:

- Murray KF, Kowdley KV. Neonatal hemochromatosis. *Pediatrics* 2001;108:960-4.
- Kelly AL, Lunt PW, Rodríguez F, et al. Classification and genetic features of neonatal hemochromatosis: a study of 27 affected pedigrees and molecular analysis of genes implicated in iron metabolism. *J Med Genet* 2001; 38:599-610.
- Colletti RB, Clemmons JJW. Familial neonatal hemochromatosis with survival. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 39-45.
- Knisely AS, Mieli-Vergani G, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:877-889.
- Schoenlebe J, Buyon JP, Zitelli BJ, et al. Neonatal hemochromatosis associated with maternal autoantibodies against Ro/SS-A and La/SS-B ribonucleoproteins. *Am J Dis Child* 1993; 147:1072-5.
- Siafakas CG, Jonas MM, Pérez-Atayde AR. Abnormal bile acid metabolism and neonatal hemochromatosis: a subset with poor prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25:321-6.
- Shneider BL, Setchell KD, Whittington PF, et al. Delta 4-3 oxosteroid 5 beta-reductase deficiency causing neonatal liver failure and hemochromatosis. *J Pediatr* 1994; 124:238-8.
- Rodriguez F, Kallas M, Nash R, et al. Neonatal hemochromatosis- medical treatment Vs. transplantation: the King's experience. *Liver Transpl* 2005; 11:1417-1424.
- Muiesan P, Relá M, Kane P, et al. Liver transplantation for neonatal hemochromatosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 73:F178-80.
- Sigurdsson L, Reyes J, Kocoshis SA, et al. Neonatal hemochromatosis: outcomes of pharmacologic and surgical therapies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26:85-9.
- Samieh I, Kibort PK, Suchy FJ, et al. Antioxidant therapy for neonatal iron storage disease (NISD). *Pediatr Res* 1993; 33: 109 (abstract).
- Leonis MA, Balistreri WF. Neonatal hemochromatosis: it's "ok" to say "no" to antioxidant-chelator therapy. *Liver Transp* 2005; 11:1323-1325.
- Knisely AS, O'Shea PA, Stocks JF, et al. Oropharyngeal and upper respiratory tract mucosal-gland siderosis in neonatal hemochromatosis an approach to biopsy diagnosis. *J Pediatr* 1988; 113:871-4.
- Hayes AM, Jaramillo D, Levy HL, et al. Neonatal hemochromatosis diagnosis with MR imagin. *AJR Am J Roengenol* 1992; 159:623-5.
- Marti-Bonmati I, Boamonde A, Poyatos CR, et al. Prenatal diagnosis of idiopathic neonatal hemochromatosis with MRI. *Abdom Imaging* 1994; 19:55-6.
- Grabhorn E, Richter A, Burdelski M, et al. Neonatal hemochromatosis: long term experience with favorable outcome. *Pediatrics* 2006; 118:2060-2065.
- Goncalves L, Hermans D, Chretien D, et al. Mitochondrial respiratory chain defect: a new etiology for neonatal cholestasis and early liver insufficiency. *J Hepatol* 1995; 23: 290-4.
- Brown MS, Phibbs RH, Sola A. Alteraciones más frecuentes en los neutrófilos, las plaquetas y la coagulación. En: Sola A, Rogido M. *Cuidados especiales del feto y el recién nacido*. Editorial Científica Interamericana 2001: pág. 648.
- Woodle ES, Millis JM, So SK, et al. Liver transplantation in the first three month of life. *Transplantation* 1998; 66:606-609.
- Lee WS, Mc Kiernan PS, Kelly DA. Serum ferritin level in neonatal fulminant liver failure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85:F226.
- Flynn DM, Mohan N, Mc Kiernan PS, et al. Progress in treatment and outcome for children with neonatal hemochromatosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:F124-F127.
- Smith SR, Shneider BL, Magid M, et al. Minor salivary gland biopsy in neonatal hemochromatosis. *Arch Otolaryng Head Neck Surg* 2004; 130:760-763.
- Verloes A, Temple IK, Hubert AF, et al. Recurrence of neonatal hemochromatosis in half sibs born of unaffected mothers. *J Med Genet* 1996; 33:444-449.
- Whittington PF, Hibbard JU. High dose immunoglobulin during pregnancy for recurrent neonatal hemochromatosis. *Lancet* 2004; 364:1690-1698.
- Whittington PF, Mallad P. Neonatal hemochromatosis: is it an alloimmune disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40:544-549.
- Suckey FJ. Fracaso hepático fulminante. En: Nelson W. *Tratado de pediatría 14ª edición* Editorial Interamericana. Mc Graw-Hill, 1992; vol 2:1249.
- Shneider BL. Genetic counseling in neonatal hemochromatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 34:328.
- Muller-Berghaus J, Knisely AS, Zaum R, et al. Neonatal hemochromatosis: report of a patient with favorable outcome. *Eur J Pediatr* 1997; 156:296-8.
- Whittington PF. Immunomodulatory therapy during pregnancy prevents recurrent lethal neonatal hemochromatosis (abstract). *Hepatology* 2002; 36:336A.