



ARTÍCULO ESPECIAL

# Hemocromatosis neonatal: otra entidad que deja de ser huérfana. Avances en el diagnóstico y manejo de la principal causa de fallo hepático agudo neonatal



C. Molera Busoms<sup>a,\*</sup>, J. Quintero Bernabeu<sup>b</sup> y J. Martín de Carpi<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Unidad Integral de Hepatología Compleja y Trasplante Hepático Pediátrico, Hospital Universitari Sant Joan de Déu-Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>b</sup> Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático Pediátrico, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>c</sup> Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Barcelona, España

Recibido el 4 de febrero de 2015; aceptado el 9 de febrero de 2015

Disponible en Internet el 19 de marzo de 2015

## PALABRAS CLAVE

Hemocromatosis neonatal;  
Alloimmune;  
Hepatitis;  
Fallo hepático agudo

## KEYWORDS

Neonatal hemochromatosis;  
Alloimmune;

**Resumen** La hemocromatosis neonatal es la causa más frecuente de fallo hepático agudo en el periodo neonatal. Asocia una elevada morbimortalidad dado el daño hepático secundario a acúmulo de hierro. En los últimos años, las nuevas evidencias acerca de su etiopatogenia aloimmune han repercutido sobre el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de estos pacientes. El tratamiento con gammaglobulinas y exsanguinotransfusión ha cambiado radicalmente el pronóstico libre de trasplante. Otro gran éxito ha sido el uso preventivo de gammaglobulina en las gestantes con antecedentes de hemocromatosis neonatal, disminuyendo así la tasa de recurrencia de la enfermedad de hasta un 70%.

Este nuevo paradigma ha convertido a una entidad con un pobre pronóstico en una patología con posibilidad de curación si se diagnostica y trata precozmente. A pesar de ello, sigue habiendo un gran desconocimiento generalizado de la enfermedad, con implicaciones médicas que derivan en un importante problema sanitario, ya que estos pacientes se derivan de forma tardía a los centros especializados.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Neonatal hemochromatosis: Another entity that is no longer orphan. Advances in the diagnosis and management of the main cause of neonatal acute liver failure**

**Abstract** Neonatal hemochromatosis is the most common cause of acute liver failure in the neonatal period. It is associated with high morbidity and mortality due to iron overload in

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [cristinamolera@gmail.com](mailto:cristinamolera@gmail.com) (C. Molera Busoms).

Hepatitis;  
Acute liver failure

hepatic and extra-hepatic tissues. New evidence has emerged during the last few years as regards its alloimmune etiology, which have had an important repercussion on the diagnosis, treatment and prognosis of these patients. Treatment with immunoglobulins and exchange transfusions has radically changed the prognosis without liver transplant. Another great success has been the preventive use of immunoglobulin in pregnant women with a past history of neonatal hemochromatosis, thus decreasing the rate of disease recurrence up to 70%.

This new paradigm has led to an entity with a poor prognosis becoming a curable disease if diagnosed and treated early. Nevertheless, a large widespread ignorance of the disease persists, with medical implications that result in significant health problems, due to the delayed referral of these patients to specialized centers

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

La hemocromatosis neonatal es la causa más frecuente de fallo hepático agudo en el periodo neonatal<sup>1</sup>. Se caracteriza por un daño hepático grave, acompañado de un depósito de hierro, tanto en el hígado como en otros tejidos<sup>2-4</sup>.

Desde su descripción hasta muy recientemente se desconocía su fisiopatología real, aunque se remarcaban sus similitudes con la hemocromatosis hereditaria del adulto, en la que una supuesta alteración primaria en el metabolismo del hierro provocaría un depósito de este en el hígado, el cual, a su vez, ocasionaría daño hepático irreversible. Este fallo hepático letal comenzaba a las pocas horas de vida y, sorprendentemente, había una alta tasa de recurrencia en embarazos sucesivos. El diagnóstico se establecía mayoritariamente post mórtem, motivo por el que ni se planteaba aplicar un posible tratamiento efectivo<sup>5,6</sup>.

Este escenario ha experimentado un giro radical en los últimos años. La evidencia disponible en la actualidad señala que un insulto hepático en el periodo fetal alteraría la homeostasis del hierro, originando un acúmulo férrico en tejido hepático y extrahepático<sup>3</sup>.

Para entender la fisiopatología, hace falta conocer el papel de dos proteínas: la ferroportina placentaria y la hepcidina fetal. La primera regula el flujo materno-fetal de hierro. Por su lado, la hepcidina, proteína de síntesis hepática, ejerce un efecto regulador negativo sobre la ferroportina. Un insulto hepático en el periodo fetal produciría una alteración en la síntesis de la hepcidina, ocasionando secundariamente un defecto en la inhibición de la ferroportina y en consecuencia un posterior acúmulo de hierro. Por tanto, la acumulación del metal sería la consecuencia y no la causa de la enfermedad.

Dado que la hemocromatosis neonatal tiene un patrón de recurrencia similar al de enfermedades como la eritroblastosis fetal o la trombocitopenia aloimmune, se ha postulado que la hipótesis aloimmune podría explicar también su etiología. El paso transplacentario de inmunoglobulinas maternas dirigidas contra un antígeno del hepatocito fetal podrían producir el daño hepático subagudo<sup>2,7</sup> y, secundariamente, el defecto de síntesis de hepcidina. De esta manera, se explicaría la alteración en la homeostasis del hierro y el acúmulo intra y extrahepático de este<sup>4</sup>. Como en todas las entidades de causa aloimmune, una vez la gestante se sensibiliza, se producirá el paso de IgG vía transplacentaria en

las gestaciones sucesivas, presentando así una elevada tasa de recurrencia de la enfermedad (> 90%)<sup>2,8</sup>.

Este nuevo conocimiento ha dado lugar a la aparición de una reciente definición de la entidad: gestational alloimmune liver disease (GALD), nombre que se usa de forma sinónima al de hemocromatosis neonatal. A pesar de que la causa aloimmune no es la única causa de hemocromatosis neonatal, podría explicar hasta un 95% de los casos de la enfermedad<sup>7</sup>.

Desde el punto de vista clínico, dado que la lesión se establece en el periodo fetal, suelen presentarse con retraso del crecimiento intrauterino, prematuridad, hidropesía, hepatomegalia, ascitis y/o muerte fetal en el 2.º-3.º trimestre. La presentación posnatal clásica se caracteriza por insuficiencia hepática con hipoglucemia y coagulopatía grave en las primeras horas o días de vida. En el análisis sanguíneo destaca hipertransaminasemia moderada (alrededor de 100 UI/l), hiperamonemia (> 95 µmol/l), hipoalbuminemia, aumento de α-fetoproteína (concentraciones entre 100.000 y 300.000 ng/ml), hiperbilirrubinemia (> 30 mg/dl), hiperferritinemia (800-10.000 ng/ml) y saturación de transferrina superior al 95-100%. Un 15% de los pacientes presenta trombocitopenia inferior a 50.000 × 10<sup>9</sup>/l. Algunos autores describen una asociación de esta entidad con la persistencia del ductus venoso, aunque se desconoce la causa<sup>2</sup>.

El diagnóstico de hemocromatosis neonatal no se establece sobre la base de la siderosis hepática, ya que esta es inespecífica y puede observarse en cualquier enfermedad hepática neonatal, sino en la demostración del depósito de hierro en tejidos extrahepáticos. La presencia de cualquier cantidad de hierro en la glándula salival (biopsia de mucosa oral) es diagnóstica siempre que la muestra contenga glándulas salivales menores y no mucosa labial<sup>9</sup>.

Una alternativa a la biopsia oral para detectar acúmulo férrico extrahepático es la resonancia nuclear en fase T2, donde los órganos afectados con más frecuencia son el páncreas, el corazón y las glándulas adrenales. Se desconoce también el porqué de la afectación de estos órganos y no de otros<sup>10</sup>.

La hemocromatosis neonatal precisa de un tratamiento urgente, ya que la evolución sin él es rápida, irreversible y fatal. Afortunadamente, este ha venido de la mano de la hipótesis aloimmune de la enfermedad. De aquí que el

cóctel quelante-antioxidante, utilizado inicialmente, haya dado paso a una nueva terapéutica en estos pacientes, con resultados más esperanzadores. Este nuevo manejo implica una exsanguinotransfusión de doble volumen y la administración precoz de inmunoglobulina a 1 g/kg<sup>2,11</sup>. Dada su relación riesgo-beneficio, actualmente hay evidencia suficiente para recomendar este tratamiento ante cualquier sospecha clínica de hemocromatosis neonatal, incluso antes de confirmarse el diagnóstico. La supervivencia libre de trasplante hepático desde la introducción de las inmunoglobulinas puede aumentar del 17 al 75% según un reciente estudio<sup>11</sup>. No obstante, todavía no disponemos de pautas de tratamiento uniformes y consensuadas por las sociedades científicas para el manejo posnatal de esta enfermedad. Aún hay muchos interrogantes, como: a) ¿el momento óptimo para iniciar el tratamiento?; b) ¿el número de dosis de inmunoglobulinas y en qué intervalo de tiempo administrarlas?; c) ¿el intervalo preciso para considerar que no ha habido respuesta al tratamiento médico y, por consiguiente, incluir al paciente en lista de trasplante?, y d) ¿qué utilidad tiene el tratamiento quelante en los casos de etiología no aloimmune?

En los pocos casos donde el origen no es aloimmune, habría que plantearse la utilidad de la gammaglobulina y valorar administrar el cóctel quelante-antioxidante. Si a pesar del tratamiento médico no se consigue revertir el fallo hepático, se debe considerar el trasplante hepático incluso en edades muy precoces. Se trata de una enfermedad extremadamente grave que, debido a su urgencia diagnóstica y terapéutica, precisa del traslado a un centro de tercer nivel que pueda asumir todas las posibles complicaciones del fallo hepático.

Un aspecto muy relevante es que la profilaxis con inmunoglobulina durante la gestación parece haber disminuido de forma importante las recidivas. Durante los últimos años, el manejo prenatal se ha protocolizado y consolidado<sup>2,8</sup>. Así pues, para evitar la recurrencia de la enfermedad, se administra una dosis de inmunoglobulina 1 g/kg a las semanas 14, 16, 18 y, posteriormente, de forma semanal hasta la semana 35. En este momento, se recomienda la inducción del parto, ya que es en el último trimestre donde existe el mayor paso de anticuerpos al feto. Esta pauta parece tener una tasa de éxito del 100%<sup>12</sup>.

El giro científico en la última década ha generado un cambio de paradigma, convirtiendo a una entidad con un pobre pronóstico condenada al fracaso en una enfermedad con esperanza y posibilidad de curación. Para ello, es muy importante tenerla presente para poder identificarla e instaurar un manejo específico temprano. El hígado de los neonatos presenta una elevada plasticidad e incluso tiene la capacidad de revertir la cirrosis, de ahí la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoz.

Todavía quedan interrogantes importantes que revelar y posiblemente el más trascendente sea cuál es el antígeno fetal diana de las IgG maternas. Su descubrimiento podría desarrollar métodos diagnósticos y terapéuticos incluso más

precisos y quizá desarrollar un cribado universal en las gestaciones similar al método de Coombs indirecto. Hasta que llegue ese momento, tanto obstetras como neonatólogos tendrán que mantener la alerta y pensar en ella, los primeros al ver antecedentes de recurrencia en sus pacientes y los segundos ante un fallo hepático neonatal pensar que es una hemocromatosis neonatal hasta que se demuestre lo contrario.

En resumen, aunque es un reto asistencial, podemos afirmar que la hemocromatosis ha dejado de ser huérfana de tratamiento. Las implicaciones médicas del desconocimiento generalizado de esta entidad constituyen un importante problema sanitario debido a que los pacientes con tratamiento médico precoz pueden curarse y los que no se tratan están destinados al fallo hepático, muchas veces irreversible.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Sundaram S, Alonso E, Narkewicz M, Zhang S, Squires R, and the Pediatric Acute Liver Failure Study Group. Characterization and outcomes of young infants with Acute Liver Failure. *J Pediatr*. 2011;159:813–8.
2. Lopriore E, Mearin ML, Oepkes D, Devlieger R, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis: Management, outcome and prevention. *Prenat Diagn*. 2013;33:1221–5.
3. Zoller H, Knisely AS. Control of iron metabolism —lessons from neonatal hemochromatosis. *J Hepatol*. 2012;56:1226–9.
4. Bonilla S, Prozialeck JD, Malladi P, Pan X, Yu S, Melin-Aldana H, et al. Neonatal iron overload and tissue siderosis due to gestational alloimmune liver disease. *J Hepatol*. 2012;56:1351–5.
5. Knisely AS, Hardford JB, Klausner RD, Taylor SR. Neonatal hemochromatosis. *Am J Pathol*. 1989;134:439–45.
6. Blisard KS, Barlow SA. Neonatal hemochromatosis. *Hum Pathol*. 1986;17:376–83.
7. Whittington PF. Gestational alloimmune liver disease and neonatal hemochromatosis. *Semin Liver Dis*. 2012;32:325–32.
8. Whittington PF, Hibbard J:U. High-dose immunoglobulin during pregnancy for recurrent neonatal haemochromatosis. *Lancet*. 2004;364:1690–8.
9. Magliocca KR, Lewis EL, Bhattacharyya I, Cohen DM, Dixon LR. Labial salivary gland biopsy in the investigation of neonatal hemochromatosis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;69:2592–4.
10. Udell IW, Barshes NR, Voloyiannis T, Lee TC, Karpen SJ, Carter BA, et al. Neonatal hemochromatosis: Radiographical and histological signs. *Liver Transpl*. 2005;11:998–1000.
11. Rand EB, Karpen SJ, Kelly S, Mack CL, Malatack JJ, Sokol RJ, et al. Treatment of neonatal hemochromatosis with exchange transfusion and intravenous immunoglobulin. *J Pediatr*. 2009;155:566–71.
12. Whittington PF, Kelly S. Outcome of pregnancies at risk for neonatal hemochromatosis is improved by treatment with high-dose intravenous immunoglobulin. *Pediatrics*. 2008;121:e1615–21.