

Sergi Huerta-Calpe^{a,*}, Alejandro Pinilla-González^a, Antonio Juan Ribelles^b, Javier Gómez-Chacón Villalba^c y Santiago Pérez-Tarazona^d

^a Servicio de Pediatría, Hospital la Fe, Valencia, España

^b Sección de Hemato-Oncología Infantil, Hospital la Fe, Valencia, España

^c Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital la Fe, Valencia, España

^d Servicio de Neonatología, Hospital la Fe, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: huerta_sercal@gva.es

(S. Huerta-Calpe).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.09.002>
1695-4033/

© 2018 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Hemocromatosis neonatal. Diez años en un cambio de paradigma



Neonatal haemochromatosis: 10 years into a paradigm shift

Sr. Editor:

La hemocromatosis neonatal (HN) es la causa más frecuente de fallo hepático agudo en el periodo neonatal¹. Los descubrimientos recientes sobre su etiopatogenia han provocado un cambio radical en su manejo y pronóstico^{1,2}. En el 95% de los casos, la etiología es un proceso gestacional aloinmune^{1,3}. La presentación clínica de la HN es muy variable e inespecífica. La presentación clásica incluye hipoglucemia, ictericia y coagulopatía. El diagnóstico definitivo viene dado por la demostración del acúmulo de hierro en los tejidos extrahepáticos⁴ (mediante biopsia o RMN). La demostración inmunohistoquímica del daño hepático mediado por el complemento es definitorio de enfermedad hepática aloinmune gestacional (GALD)². Con el tratamiento clásico (quelantes del hierro y antioxidantes) la supervivencia era menor del 20% y generalmente era preciso el trasplante hepático¹. Los nuevos tratamientos (exanguinotransfusión y administración de gammaglobulinas intravenosas) han mejorado la supervivencia sin trasplante a un 75%⁵. El cambio más relevante es la posibilidad de realizar una prevención prenatal (inmunoglobulinas intravenosas durante el embarazo), con una eficacia cercana al 100%⁶, cuando se ha confirmado previamente el diagnóstico de GALD.

El objetivo de esta revisión es analizar nuestra casuística durante 10 años y evaluar el impacto de los cambios recientes en términos de evolución y supervivencia. Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo revisando los casos diagnosticados de HN entre enero de 2005 y diciembre de 2014 en nuestro centro. Se recogieron datos de edad gestacional, peso al nacimiento, antecedentes familiares y obstétricos (incluyendo ecografías prenatales), clínica y momento del inicio, clínica a lo largo de la evolución, alteraciones analíticas, pruebas de imagen, asociación con otras enfermedades, hallazgos en la anatomía patológica, tiempo que transcurre hasta llegar al diagnóstico, tratamiento recibido y evolución posterior.

Se recopilamos 6 casos de HN en los últimos 10 años (4 mujeres y 2 varones). No había antecedentes familiares de interés. Se trataba de madres sanas, todas excepto una con gestaciones previas, y 3 de ellas con abortos previos.

En 4 casos se objetivó oligohidramnios y en 3 retraso del crecimiento intrauterino. Tres de los pacientes nacieron prematuros y otros 3 fueron pequeños para la edad gestacional.

La forma de presentación fue muy variable. Tres pacientes iniciaron la clínica en las primeras 24 h con ictericia, presentando una evolución progresiva del fallo hepático. Otro ingresó en la UCI neonatal por prematuridad extrema y a los 12 días de vida presentó hepatomegalia y colestasis; evolucionando a fallo hepático progresivo. Otro ingresó por diagnóstico prenatal de cardiopatía congénita y rasgos dismórficos y en las primeras horas presentó *shock* refractario de origen no aclarado, oligoanuria y fallo hepático. El último presentó *shock* refractario y fallo multiorgánico desde el nacimiento, con una evolución rápida y fatal, siendo exitus en 5 días. Todos los pacientes presentaron insuficiencia renal. Dos pacientes asociaron hipotiroidismo y uno de ellos presentó insuficiencia pancreática. Todos presentaron anemia, 4 trombocitopenia y uno pancitopenia. La elevación de las transaminasas fue moderada. Todos presentaron coagulopatía, colestasis, hipoalbuminemia, aumento ferritinemia, sideremia, saturación de transferrina y alfafetoproteína. La ecografía abdominal fue inicialmente normal en 4 casos, apareciendo alteraciones posteriormente. A 4 pacientes se les realizó RMN, evidenciándose depósitos de hierro en el hígado y páncreas.

El diagnóstico se realizó en 5 pacientes mediante biopsia hepática (fig. 1) y de mucosa oral, en el 6.º mediante necropsia. En un paciente se realizó estudio inmunohistoquímico, siendo positivo.

En cuanto al tratamiento, en 3 pacientes se realizó exanguinotransfusión y en 2 de ellos se administraron gammaglobulinas. Tres recibieron tratamiento con antioxidantes y quelantes de hierro. En todos los casos hubo

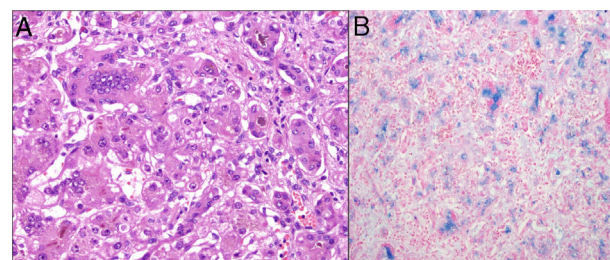


Figura 1 A) Tinción hematoxilina-eosina. Hepatitis giganto-celular con fibrosis abundante y colestasis. B) Tinción de Perls. Depósitos de hierro en hígado.

Tabla 1 Datos relevantes

| Paciente | EG (semanas) | Peso (g) | Edad al comienzo | Clínica comienzo | Enfermedades asociadas | Bilirrubina máx total/directa (mg/dl) | AST/ALT máx (UI/l) | Edad diagnóstico (ddv) | Tratamiento | Transplante | Exitus (ddv) |
|----------|--------------|----------|------------------|--|---|---------------------------------------|--------------------|------------------------|--|-------------|--------------|
| 1 | 26,5 | 610 | 12 ddv | Distensión abdominal, hepatomegalia y colestasis | Hipotiroidismo | 11/10,6 | 29/21 | 66 | Soporte | No | Sí (67) |
| 2 | 39 | 2.290 | Primeras 24 h | <i>Shock</i> , anasarca | Rasgos dismórficos y cardiopatía | 30/20 | 199/63 | 15 | Quelantes Antioxidantes | No | Sí (> 134) |
| 3 | 40,5 | 2.650 | Primeras 24 h | Ictericia | | 52/36 | 1.445/260 | 21 | Quelantes Antioxidantes | No | Sí (85) |
| 4 | 37 | 2.360 | Primeras 24 h | Hipoglucemias, hepatomegalia, ictericia, ascitis | Hipotiroidismo Insuficiencia pancreática | 25/20 | 229/110 | 22 | Precoz Exanguinotransfusión Inmunoglobulinas | Sí | No |
| 5 | 34 | 2.000 | Primeras 24 h | <i>Shock</i> , anasarca | | 6/4 | 115/38 | <i>Post mortem</i> | Precoz Exanguinotransfusión | No | Sí (5) |
| 6 | 35,1 | 2.370 | Primeras 24 h | Edema, ictericia | | 37/23 | 100/37 | 13 | Precoz Exanguinotransfusión Inmunoglobulinas Quelantes Antioxidantes | Sí | No |

ddv: días de vida; EG: edad gestacional; Precoz: previo al diagnóstico, primeros días de vida.

escasa respuesta. En 2 de los casos más recientes se realizó trasplante hepático, siendo estos pacientes los que sobreviven actualmente. Los demás pacientes fueron exitus (tabla 1). El tratamiento preventivo prenatal fue administrado a la madre de uno de los pacientes durante su siguiente embarazo, naciendo un niño sano.

Los resultados obtenidos en nuestra revisión son muy superponibles a lo descrito en la literatura, con algunas excepciones. Sobre las enfermedades asociadas que presentaban 2 de los pacientes (hipotiroidismo e insuficiencia pancreática), no existen referencias en la bibliografía y creemos que son de interés pudiendo estar relacionados con la etiología aloinmune. A diferencia de otros estudios, en nuestros casos no se obtuvo tan buenos resultados en lo referente a la supervivencia sin trasplante, siendo la edad al diagnóstico y el inicio del tratamiento similar a otras series.

En conclusión, en los últimos años la hemocromatosis neonatal ha pasado de ser una enfermedad huérfana de tratamiento a ser una enfermedad curable y prevenible. La sospecha diagnóstica es muy importante para iniciar un tratamiento que se ha probado efectivo y cuya instauración debe iniciarse lo más precozmente posible. Llegar a su diagnóstico es clave para la prevención de la enfermedad en futuras gestaciones.

Bibliografía

1. Lopriore E, Mearin ML, Oepkes D, Devlieger R, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis: Management, outcome, and prevention. *Prenat Diagn.* 2013;33:1221–5.
2. Molera Busoms C, Quintero Bernabeu J, Martin de Carpi J. Neonatal hemochromatosis: Another entity that is no longer orphan. *Advances in the diagnosis and management of the main cause of neonatal acute liver failure [Article in Spanish]. An Pediatr (Barc).* 2015;83:218.e1–3.
3. Pan X, Kelly S, Melin-Aldana H, Malladi P, Whittington PF. Novel mechanism of fetal hepatocyte injury in congenital alloimmune hepatitis involves the terminal complement cascade. *Hepatology.* 2010;5:2061–8.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

Elena García Victori*, Raquel Mañas,
Yolanda Castilla Fernández, César W. Ruiz Campillo
y Félix Castillo Salinas

*Servicio de Neonatología, Hospital Vall d'Hebron,
Barcelona, España*

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: e.gvictori@gmail.com
(E. García Victori).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.06.016>
1695-4033/

© 2019 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).