

## CARTA CIENTÍFICA

## 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 neonatal<sup>1</sup>. Los descubrimientos recientes sobre su etiopatogenia han provocado un cambio radical en su manejo y pronóstico<sup>1,2</sup>. En el 95% de los casos, la etiología es un proceso gestacional aloinmune<sup>1,3</sup>. 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 extrahepáticos<sup>4</sup> (mediante biopsia o RMN). La demostración inmunohistoquímica del daño hepático mediado por el complemento es definitorio de enfermedad hepática aloinmune gestacional (GALD)<sup>2</sup>. Con el tratamiento clásico (quelantes del hierro y antioxidantes) la supervivencia era menor del 20% y generalmente era preciso el trasplante hepático<sup>1</sup>. Los nuevos tratamientos (exanguinotransfusión y administración de gammaglobulinas intravenosas) han mejorado la supervivencia sin trasplante a un 75%<sup>5</sup>. El cambio más relevante es la posibilidad de realizar una prevención prenatal (inmunoglobulinas intravenosas durante el embarazo), con una eficacia cercana al 100%<sup>6</sup>, 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 recopilaron 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 24h 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 una 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

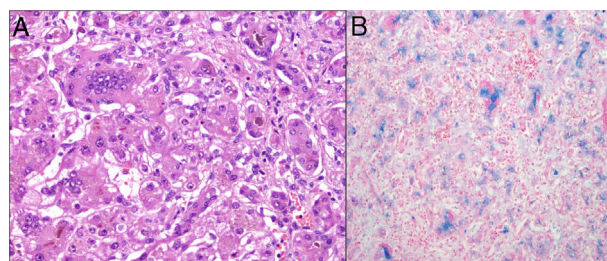


Figura 1 A) Tinción hematoxilina-eosina. Hepatitis giganto-celular con fibrosis abundante y colestasis. B) Tinción de Perls. Depósitos de hierro en hígado.

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

1695-4033/© 2018 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**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.

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 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 aloimmune. 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](mailto:e.gvictori@gmail.com)

(E. García Victori).