

Hepatitis fulminante secundaria a hemocromatosis neonatal, diagnósticos diferenciales: reporte de un caso y revisión de la literatura

Salim Kuri Ayala,* Daniel Montaña Ríos,** Flora Zárate Mondragón,*** Ericka Montijo Barrios,*** Roberto Cervantes Bustamante,**** Jaime Alfonso Ramírez Mayans*****

* Médico Pediatra, Departamento de Infectología del Instituto Nacional de Pediatría.

** Médico egresado del Servicio de Gastroenterología y Nutrición.

*** Médico adscrito al Servicio de Gastroenterología y Nutrición.

**** Jefe del Servicio de Gastroenterología y Nutrición.

***** Jefe del Departamento de Gastroenterología y Nutrición.

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

RESUMEN

La hepatitis fulminante se define como una falla aguda de la función hepática caracterizada por tiempos de coagulación prolongados (tiempo de protrombina > 17 segundos o < 50%) con o sin encefalopatía. Siendo la causa más frecuente la etiología infecciosa, seguida de procesos autoinmunes y finalizando con enfermedades metabólicas. La hemocromatosis neonatal es una de las causas poco comunes de falla hepática en el recién nacido de causa no bien conocida. Se caracteriza por depósito de hierro en el hígado y en los tejidos extrahepáticos, con poco depósito en el sistema reticuloendotelial en ausencia de enfermedad hemolítica, síndromes asociados con depósito de hierro o sobrecarga masiva de hierro exógeno. Es una enfermedad grave responsable de elevada mortalidad fetal y neonatal y en la actualidad se está reconociendo como una de las causas más importantes de cirrosis y fallo hepático perinatal. Reportamos el caso clínico de femenina de 44 días de vida con insuficiencia hepática y reporte histopatológico de hemocromatosis neonatal con el fin de alertar al clínico para un diagnóstico oportuno y optimizar su manejo, así como realizar diagnóstico diferencial entre las causas probables.

Palabras clave: Hemocromatosis neonatal, falla hepática, cirrosis hepática.

Secondary fulminant hepatitis a hemochromatosis neonatal, differential diagnosis: case report and review of literature

ABSTRACT

Fulminant hepatitis is acute failure characterized by prolonged clotting times (prothrombin time > 17 seconds or < 50%) with or without liver function encephalopathy. Being the most common cause of infectious etiology, followed by autoimmune process and ending with metabolic diseases. Neonatal hemochromatosis is one of the rare causes of liver failure in the newborn because of not well known. Characterized by deposition of iron in the liver and extrahepatic tissues, with some deposition in the reticuloendothelial system in the absence of hemolytic disease syndromes associated with massive deposition of iron or iron overload exogenous. It is a serious disease responsible for high fetal and neonatal mortality, and today it is being recognized as a major cause of cirrhosis and liver failure perinatal. We report the clinical case of a female of 44 days of age with liver failure and histopathological report of neonatal hemochromatosis in order to alert the clinician to optimize early diagnosis and management.

Key words: Neonatal hemochromatosis, liver failure, liver cirrhosis.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis fulminante es una falla aguda de la función hepática caracterizada por tiempos de coagulación prolongados (tiempo de protrombina > 17 segundos o < 50%) con o sin encefalopatía. La etiología varía de acuerdo con la edad y localización geográfica, en niños de países en vías de desarrollo la causa más

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rliip>

frecuente de hepatitis fulminante es la infecciosa, mientras que en países desarrollados como Estados Unidos, Francia e Inglaterra la etiología más frecuente es intoxicación por acetaminofén.¹

La hemocromatosis neonatal es una de las causas poco comunes de falla hepática en el recién nacido de origen desconocido. Se caracteriza por depósito de hierro en el hígado y en los tejidos extrahepáticos, con poco depósito en el sistema reticuloendotelial en ausencia de enfermedad hemolítica, síndromes asociados con depósito de hierro o sobrecarga masiva de hierro exógeno.²⁻⁴

Es una enfermedad grave causante de elevada mortalidad fetal y neonatal y en la actualidad ya se reconoce como una de las causas fundamentales de cirrosis y falla hepática perinatal.⁵ El patrón de fibrosis hepática y el abundante depósito de hierro en el hígado y otros órganos distinguen esta entidad de otras etiologías que ocasionan insuficiencia hepática neonatal.⁶⁻⁸

Aún se desconoce la etiología y patogénesis de la hemocromatosis neonatal y todavía no se comprenden los mecanismos del daño hepático y la acumulación de hierro. Recientes estudios han evidenciado que varios casos de hemocromatosis neonatal son debidos a aloinmunización materna directamente en el hígado fetal.^{9,10} Una mujer con un primer hijo con hemocromatosis neonatal puede tener una recurrencia de más de 80%.¹¹

El objetivo de este estudio es presentar el caso de un paciente con falla hepática fulminante secundaria a hemocromatosis neonatal, exponer los diagnósticos diferenciales con las causas más frecuentes y revisión de la literatura.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de femenino de 44 días de vida, hija de madre de 34 años al momento del embarazo, el cual fue deseado, planeado, producto de la gesta: cuatro, para cuatro. tres ultrasonidos reportados como normales, sin infección vaginal ni de vías urinarias en su embarazo. Nace por parto a las 41 semanas de gestación, sin complicaciones, llora y respira al nacer, sin necesidad de maniobras de reanimación, peso 2,700 g, talla 50 cm, APGAR 8/9. A su nacimiento alimentada con pecho materno y fórmula de inicio. Sin otros antecedentes de importancia.

Padecimiento actual

Inicia a los 10 días de vida con ictericia en cara y conjuntivas, sin coluria, acolia o fiebre, se le indica

como tratamiento exposición al sol. A los ocho días siguientes presenta aumento del perímetro abdominal, sin tensión y con progresión de la ictericia hasta el tórax. Acude nuevamente con facultativo quien indicó estudio de laboratorio reportando BT 26.48, BD 11.31, BI 15.17, alb 2.3, PT 3.7, AST 464, ALT 79, TP 50, HB 12.2, HTO 35.2, Leu 13,400, Pla_q 83,000. Inició tratamiento con ceftriaxona y amikacina. Se realiza ultrasonido abdominal que revela ascitis, hígado de tamaño y morfología normal, parénquima homogéneo y presencia de vesícula biliar. Se traslada a hospital de Ixtlahuaca donde reciben paciente icterico con distensión abdominal; se cambia el esquema antibiótico a ceftriaxona y vancomicina, se transfunde concentrado eritrocitario y plasma así como inicio de tratamiento con vitamina K y ácido ursodesoxicólico y ayuno por la presencia de estrías de sangre en vómito. Se efectúa paracentesis evacuatoria, extrayendo 800 mL de color amarillo, turbio, leucocitos 10-12 cm³ con eritrocitos de 15-20 PMN 5% proteínas 1,029, glucosa 65, se refiere a este instituto para su valoración por el Servicio de Gastroenterología y Nutrición. A la exploración la paciente muestra polipnea, irritabilidad, ictericia generalizada, abdomen globoso a expensas de líquido de ascitis con perímetro abdominal de 43 cm, sin lograr palpar hígado o bazo y con edema de miembros inferiores. Se decide ingreso a hospitalización para llevar a cabo abordaje diagnóstico, se realiza una paracentesis evacuadora en la que se obtienen 250 mL de líquido cetrino, se toman estudios de laboratorio, se inicia infusión de albúmina, es valorada por el Servicio de Infectología dejando como esquema de antibiótico cefotaxima 150 mg/kg/d, vancomicina 40 mg/kg/d y fluconazol 6 mg/kg/d.

Laboratorio: Glucosa 62 mg/dL, BUN (nitrógeno ureico) 2.3 mg/dL, creatinina 0.11 mg/dL, ácido úrico 2.11 mg/dL, AST 34 UI/L, ALT 94 UI/L, deshidrogenasa láctica 342 UI/L, GGT 20 UI/L, FA 36 UI/L, bilirrubina total 24.08 mg/dL, bilirrubina directa 7.06 mg/dL, bilirrubina indirecta 17.01 mg/dL, proteínas totales 4.8 g/dL, albúmina 3.3 g/dL, colesterol 86 mg/dL, triglicéridos 34 mg/dL, NA 138 mEq/L, K 5.8 mEq/L, CL 102 mEq/L, CA 9.8 mEq/L, P 3.8 mEq/L, MG 2.3 mEq/L, hemoglobina 9.2 g/dL, hematocrito 26.6%, leucocitos 8,600, neutrófilos 43.8%, linfocitos 40.2%, plaquetas 61,000 TP 36.6, TP% 22, TTP 52.2, INR 3.08. Proteína C reactiva: 1.33; líquido de ascitis: aspecto turbio; microproteínas: 3130.0 mg/dL; Glu: 69 sin película; leucocitos 132; eritrocitos 399; polimorfonucleares 42; mononucleares 58; tinción de Gram: sin bacterias. Cultivo de líquido de ascitis: negativo; hemocultivo central y periférico:

sin desarrollo para bacterias aerobias y anaerobias; hemocultivo para hongos: sin desarrollo; urocultivo y formas invasivas en orina: sin desarrollo; anticuerpos IgM contra parvovirus B19: negativo; anticuerpos IgM contra virus de rubeola: negativo; anticuerpos contra IgM herpes virus: negativo; anticuerpos IgM contra cápside de virus de Epstein Barr: negativo; anticuerpos IgM contra CMV: negativo; anticuerpos contra el antígeno core del virus de la hepatitis B: negativo; antígeno de superficie del virus de la hepatitis B: negativo y anticuerpos IgM contra el virus de la hepatitis A: negativo.

Gabinete: USG abdominal que reporta superficie nodular sugestiva de hígado cirrótico.

Se inicia alimentación con leche de soya por sospecha de galactosemia, presentando leve mejoría de estado clínico. Tamiz metabólico ampliado que reporta niveles de fenilalanina en 7 mM (valor normal 26-91 mM) y tirosina en más de 1,000 (valor normal 26-110 mMol) que se considera puede ser por el daño hepático existente, así como niveles de galactosa 1P uridiltransferasa o galactitol negativos (no se ha solicitado Beuttler porque los resultados se alteran con las transfusiones). Sin presencia de succinilacetoacetato ni succinilacetoacetona en orina.

Evolución

Paciente con evolución tórpida, con tiempos de coagulación alterados (TP 45 s, TP% 16, TTP 53.8 s INR: 3.80), por lo que se continúa con transfusión de plasma fresco congelado.

Se evidencia tórax restrictivo y dificultad respiratoria, razón por la que se decide realizar nuevamente paracentesis evacuadora extrayendo 310 mL. Se procede a intubación electiva por datos francos de dificultad respiratoria, desaturación 72%, llenado capilar 4 segundos, pulsos distales no perceptibles y taquicardia de 170 latidos por minuto. Se deja con infusión de dopamina (10 µg/kg/min) y furosemide (50 µg/kg/min) para un adecuado manejo de líquidos. Paciente grave, con datos de falla renal por incremento de creatinina al doble de la basal, con trombocitopenia importante, con coagulopatía, ictericia y ascitis.

Se toma biopsia de glándula salival para valorar depósitos de hierro que nos permita establecer diagnóstico de hemocromatosis, ya que la paciente tiene contraindicación de biopsia hepática por punción.

A pesar del aporte aminérgico presenta bradicardia de 92 latidos por minuto (normal para edad de 120-160) con tensión arterial baja de 60/40 mmHg

(normal para edad de 75/55 mmHg) además de oliguria y anasarca a pesar de infusión de furosemide; metabólicamente con acidosis respiratoria y alcalosis metabólica por hiperkalemia, con falla hepática fulminante (paciente sin historia de enfermedad hepática crónica, coagulopatía que no corrige con vitamina K ni plasma e INR mayor de 1.5).

Paciente con coagulación intravascular diseminada, sangrado de cánula orotraqueal al aspirarse, hematuria macroscópica y sangrado en sitios de punción sin lograr hemostasia a la compresión. Con paro cardiorrespiratorio irreversible a maniobras de reanimación. Se realiza biopsia hepática por punción por aspiración con aguja fina, la cual se envía a patología.

REPORTE DE PATOLOGÍA

Biopsia de glándula salival: músculo estriado con haces de nervio periférico y acinos de glándula salival, edema y congestión vascular con tinción de Perls, se observan microgránulos citoplasmáticos. Se observa también hemosiderosis leve en glándula salival compatible con hemocromatosis.

Biopsia hepática: parénquima hepático con fibrosis portal irregular con nódulos y fibrosis laminar. Hepatocitos con degeneración plumoide del citoplasma, pigmento ocre y granular fino. Tinción con afinidad tintorial al PAS y diastasa, con tinción de Perls se observa hemosiderina granular en el citoplasma del hepatocito y células epiteliales de conductos y células de Kupffer. Diagnóstico compatible con hemocromatosis.

DISCUSIÓN

Se reporta una elevada mortalidad de la falla aguda hepática fulminante y una incidencia en Estados Unidos de menos de 1/1,000,000 nacidos sin predilección de sexo,¹² lo que hace relevante el conocimiento de este caso clínico.

Se considera actualmente que la hemocromatosis neonatal es una entidad claramente diferenciada, aunque conviene hacer el diagnóstico diferencial con las siguientes etiologías causantes de falla hepática aguda neonatal:¹³⁻¹⁵ infecciosa, tirosinemia, galactosemia y fructosinemia. La etiología infecciosa se descarta con los estudios paraclínicos ya reportados anteriormente, siendo la infección por virus de hepatitis A la primera causa de falla hepática fulminante y el paciente cuenta con anticuerpos IgM contra el virus de hepatitis A: negativo. En el

caso del periodo neonatal las hepatitis fulminantes son causadas por sepsis secundarias a bacterias y hongos, este caso contó con hemocultivos, urocultivo y cultivo del líquido peritoneal sin desarrollo; además no hubo respuesta clínica al uso de antibióticos de amplio espectro. Se descarta galactosemia por el tamiz ampliado normal, fructosinemia por la ausencia del consumo de sacarosa y tamiz normal y en el caso de tirosinemia se descarta porque en el tamiz metabólico ampliado suelen reportarse niveles elevados de tirosina ($> 200 \mu\text{mol/L}$) que en este caso fueron normales, ausencia de succinilacetona y succinilacetato en orina, además en la biopsia hepática no se encontró esteatosis hepática, la cual es la norma con vacuolización del citoplasma del hepatocito y aumento del número de mitocondrias; a nivel anatomopatológico se describe la presencia de cirrosis micronodular que puede evolucionar a macronodular, a veces sólo se observan nódulos regenerativos, lo cual no presentaba nuestro caso. En el caso de la galactosemia con déficit de galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa (GALT) la identificación de galactosa en orina junto a niveles aumentados de galactosa en plasma, de galactitol en sangre y orina y de galactosa-1-P eritrocitaria son específicos; sin embargo, en nuestro caso tanto galactosa 1P uridiltransferasa como galactitol fueron negativos.¹⁶

Ekong et al. sugieren la ferritina sérica y alfafeto-proteína como los estudios más sensibles para la detección de hemocromatosis neonatal. Esta entidad debe sospecharse en todo paciente con insuficiencia hepática grave al nacer, acompañado de ferritina elevada, siderosis extrahepática demostrable por resonancia magnética nuclear.¹⁷

El diagnóstico histopatológico se hace por exclusión cuando se reúnen al menos dos de los criterios descritos por Kinsley: fibrosis hepática difusa, transformación pseudocolangiolar y gigantocelular de los hepatocitos residuales, colestasis y siderosis acentuada hepática y extrahepática sin afección del sistema fagocítico mononuclear,⁶ en el presente caso se observó en el reporte de las biopsias siderosis acentuada tanto hepática como extrahepática, respetando el sistema fagocítico mononuclear.

Se ha reconocido la biopsia de glándulas salivales como una herramienta útil para establecer el diagnóstico de hemocromatosis neonatal, en este caso se reportó depósito de hierro en glándula salival. Estas biopsias son recomendadas como diagnóstico en caso de no poder realizar una biopsia hepática, además debe existir depósito de hemosiderina en

las células epiteliales acinares; sin embargo, pueden presentar falsos positivos.¹⁸

La hemocromatosis neonatal conlleva una alta mortalidad a pesar de la terapia médica, nuestro caso presentó insuficiencia hepática aguda, hematológica y renal. En 1993-1994 se propuso una terapia antioxidante como apoyo al tratamiento; no obstante, muchos pacientes ameritaron trasplante hepático.¹⁹ Desde 1993 se emplea un tratamiento antioxidante-quelante del hierro junto al tratamiento de la falla hepática, aunque su uso es controversial. En 2002 una comunicación preliminar sugirió que el tratamiento con inmunoglobulina en la segunda mitad de la gestación en mujeres con antecedente de un hijo con hemocromatosis neonatal diagnosticada previene las formas recurrentes letales de la enfermedad.^{20,21}

La hemocromatosis neonatal es la indicación específica más frecuente de trasplante hepático en los primeros tres meses de vida, es el tratamiento de elección, ya que el tratamiento de soporte médico, incluida la terapia antioxidante-quelante de hierro, es inefectivo.²²

CONCLUSIÓN

Si bien es cierto que la hemocromatosis neonatal es una entidad rara, puede concluirse que en todo paciente menor de tres meses con datos clínicos y bioquímicos de falla hepática fulminante es necesario hacer un abordaje completo y tomar en cuenta este diagnóstico. Al ser la hemocromatosis una enfermedad grave y frecuentemente mortal, que en 80% de los casos puede recurrir, es imperante la necesidad de llegar a un diagnóstico y en el caso de que se tenga acceso al trasplante hepático, proponer esta posibilidad de tratamiento. Cuando se han descartado otras patologías como la infecciosa y otras metabólicas, la biopsia de glándulas salivales puede ser una alternativa valiosa en caso de no poder realizar una biopsia hepática. No debe olvidarse que si ya se tiene el diagnóstico, debe darse asesoramiento genético a los padres por el riesgo de recurrencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Montijo-Barrios E, García-López R, Cervantes-Bustamante R, Ramírez-Mayans J, Mata-Rivera N, Zárate-Mondragón F y cols. Etiología de hepatitis fulminante en niños. Rev Enf Infecciosas en Pediatría. 2006; 77: 8-10.
2. Nicastro E, Iorio R. Neonatal hemochromatosis and Exchange transfusion: treating the disorder as an alloimmune disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010; 50 (5): 471-472.
3. Neil E, Cortez J, Joshi A, Bawle EV, Poulik J, Zilberman M et al. Hepatic failure, neonatal hemochromatosis and porto-

- pulmonary hypertension in a newborn with trisomy 21 – a case report. *Ital J Pediatr.* 2010; 36: 38.
4. Zoller H, Knisely AS. Control of iron metabolism-lessons from neonatal hemochromatosis. *J Hepatol* 2012; 56: 1226-1229.
 5. Pearson L, Bissinger R, Romero KR. Neonatal hemochromatosis: a case report. *Adv Neonatal Care.* 2010; 9: 72-76.
 6. Bonilla S, Prozialeck JD, Mallamadi 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: 1351-1355.
 7. Whittington PF. Gestational alloimmune liver disease and neonatal hemochromatosis. *Semin Liver Dis.* 2012; 2: 325-332.
 8. Vohra P, Haller C, Emre S, Magid M, Holzman I, Ye MQ et al. Neonatal hemochromatosis: the importance of early recognition of liver failure. *J Pediatr.* 2000; 136: 537-541.
 9. Whittington PF, Malladi P. Neonatal hemochromatosis: is it an alloimmune disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40: 544-549.
 10. Whittington PF. Neonatal hemochromatosis: a congenital alloimmune hepatitis. *Semin Liver Dis.* 2007; 27: 243-250.
 11. Ekong UD, Kelly S, Whittington PF. Disparate clinical presentation of neonatal hemochromatosis in twins. *Pediatrics.* 2005; 116: e880-e884.
 12. Knisely AS, Mieli-Vergani G, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003; 32: 877-889.
 13. Banard III JA, Mancini E. Idiopathic neonatal iron-storage disease. *Gastroenterology.* 1991; 101: 1420-1426.
 14. Dhawan A, Mieli-Vergani G. Acute liver failure in neonates. *Early Hum Dev.* 2005; 81: 1005-1010.
 15. González de Dios J, Martínez A, Gómez J, Rodríguez A, Díaz MC. Síndrome de Zellweger: prototipo de patología peroxisomal. *Rev Esp Pediatr.* 1991; 47: 176-182.
 16. Malone JI, Diaz-Thomas A, Swan K. Problems with the newborn screen for galactosaemia. *BMJ Case Rep.* 2011; 3: 2011.
 17. Udell IW, Barshes NR, Voloyiannis T, Lee TC, Karpen SJ, Carter BA, Finegold M, Goss JA. Neonatal hemochromatosis: radiographical and histological signs. *Liver Transpl.* 2005; 11: 998-1000.
 18. Magliocca KR, Lewis EL, Bhattacharyya I, Cohen DM, Dixon LR et al. Labial salivary gland biopsy in the investigation of neonatal hemochromatosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69: 2952-2994.
 19. Leonis MA, Balistreri WF. Neonatal hemochromatosis: it's OK to say "NO" to antioxidant-chelator therapy. *Liver Transpl.* 2005; 11: 1323-1325.
 20. Inui A, Fujisawa T, Kubo T, Sogo T, Komatsu H, Kagata Y. A case of neonatal hemochromatosis-like liver failure with spontaneous remission. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40: 374-377.
 21. 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 (4): 566-571.
 22. Squires RH, Alonso EM. Acute liver failure in children. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (Eds). *Liver disease in children.* 4th ed., Cambridge University Press, New York 2012.

Correspondencia:

Dra. Flora Zárate Mondragón

Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica,
Instituto Nacional de Pediatría.
Insurgentes Sur Núm. 3700-C,
Col. Insurgentes Cuicuilco, 04530, Ciudad de México, México.
Tel. 1084 0900, ext. 1288
E-mail: florazarate@gmail.com