

Hemocromatosis perinatal

María Eugenia Hubner G.¹; Rosemarie Bentjerodt R.²;
Rodrigo Ramírez F.¹; Julio Nazer H.¹

Hemochromatosis in a newborn infant

A male newborn infant with severe pulmonary valve stenosis, bicuspid aortic valve, ventricular septal defect, horse shoe malformation of the kidney, toe polydactyly and syndactyly together with persistent conjugated hyperbilirubinemia, low prothrombin time, edema, hypoproteinemia since the first few days of life is described. Prostaglandin E infusion was necessary in the first hours of life and a modified Blalock-Taussig shunt procedure was performed at age 5 days because of repeated episodes of cyanosis, apnea and bradycardia. Cardiovascular stability was obtained from then on, but his clinical course was marked by progressive hepatic failure, encephalopathy, and renal insufficiency. The infant died on day 28 of life. Post mortem examination showed diffuse hepatic fibrosis and iron deposits were identified in his lungs, liver, pancreas, thyroid, gastrointestinal tract and salivary glands by prussian blue histochemic stains. This findings are characteristic of perinatal hemochromatosis wich is a lethal disorder rarely diagnosed before death.

(**Key words:** hemochromatosis, congenital abnormalities, birth defects, newborn.)

La colestasia neonatal implica un diagnóstico diferencial complejo entre numerosas causas, varias de las cuales evolucionan hacia la cirrosis o una enfermedad hepática terminal en los primeros meses de vida. Una de ellas es la hemocromatosis perinatal, caracterizada por depósitos anómalos de hierro producidos durante el desarrollo intrauterino, que ocurren en el hígado y otros órganos del feto^{1,2}.

Con el propósito de estimular el interés en la identificación del trastorno y el estudio de su naturaleza y manejo, se describen la forma de presentación, el diagnóstico diferencial, la anatomía patológica y las teorías sobre la patogenia de esta enfermedad a propósito de un paciente afectado por ella.

Caso clínico

Varón. Nacido de madre gesta 7, para 5, dos abortos espontáneos de primer trimestre cuya causa no fue estudia-

da, de 42 años de edad. Polihidramnios. La madre, previamente sana, cursó desde las 34 semanas de gestación con diabetes. Padre sano de 51 años, no consanguíneo. Ambos progenitores sin antecedentes de exposición a drogas, alcohol, infecciones ni teratógenos. Parto vaginal a las 38 semanas con fórceps por sufrimiento fetal agudo. Peso de nacimiento 3 770 g, talla 52 cm. Apgar 1 min = 2, 5 min = 7 y 10 min = 7. Desde el nacimiento mostró cianosis generalizada, mantenida y taquicardia. Nariz bulbosa con narinas antevertidas, micrognatia, hipoplasia de ambas mamilas, soplo cardíaco sistólico 2/6. Tres cm bajo el borde costal derecho se palpaba límite inferior del hígado y en el borde costal izquierdo el polo inferior de bazo. Arteria umbilical única. Polidactilia posaxial con dos falanges y uñas en ambas manos. Sindactilia membranosa entre cuarto y quinto orjejos derechos; polidactilia y sindactilia membranosa parcial entre segundo y tercero y tercero y cuarto orjejos izquierdos. Ingresó a la unidad de cuidados intensivos con signos de insuficiencia cardíaca, siendo tratado con oxígeno en capota (FiO₂ de 0,30) solución de glucosa 10% iv 60 ml • kg, pero cursó con hipotensión, taquicardia y caída persistente de la saturación con oxígeno de la sangre arterial, por lo que fue necesario aumentar la FiO₂ a 0,50 e indicar dopamina 0,5 • µg • kg • min. A las 17 horas de vida, después de identificar —por ultrasonografía— estenosis pulmonar severa, defecto septal interventricular perimembranoso y ductus arterioso permeable, se suspendió el oxígeno e inició infusión de prostaglandina E₁ iv 0,5 mg • kg • min. No obstante, a las 20 horas de vida sufrió una crisis de hipertensión muscular y paro respiratorio, por lo que se conectó a ventilador mecánico y se disminuyó la infusión de prostaglandina E a 0,01 mg • kg • min, pudiendo ser retirado del ventilador 28 horas más tarde, en condiciones hemodinámicas satisfactorias (presión venosa central 9 cm de agua, presión arterial

1. Servicio de Neonatología, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico Universidad de Chile.
2. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universidad de Chile.

media 57 mmHg, diuresis adecuada). Sin embargo fue necesario suministrarle plasma fresco y vitamina K por hipoprotrombinemia extrema (tiempo de protrombina indefinidamente prolongado) y, a la edad de tres días y medio, reinstalar nuevamente en ventilador por una tercera crisis de hipertonia, paro respiratorio y bradicardia extrema, con hematocrito 56%, glicemia 35 mg%, hipoxemia arterial leve, acidosis mixta. En la ultrasonografía abdominal se registró riñón en herradura de estructura normal y gran hemorragia suprarrenal derecha. A la edad de cinco días se realizó una conexión arterial entre la aorta y la arteria pulmonar mediante el procedimiento de Blalock-Taussing modificado; a partir de entonces cursó sin mayores problemas en la función cardiovascular. Sin embargo evolucionó con hipoglicemia (a pesar de aumento del aporte intravenoso de glucosa a $6 \text{ mg} \cdot \text{kg} \cdot \text{min}$); hipoprotrombinemia; hiperbilirrubinemia (hasta 18,4 mg/dl); fosfatasas alcalinas y transaminasas elevadas (oxalacética 120 U/l y pirúvica 108 U/l a los 11 días de vida); hipocalcemia; trombocitopenia ($63\,000 \text{ plaquetas/mm}^3$), edema, que aumentó rápidamente; insuficiencia hepática severa y progresiva; encefalopatía e insuficiencia renal, falleciendo a los 28 días, con falla multisistémica. El paciente recibió cinco transfusiones de glóbulos rojos desde el sexto día de vida, todas ellas después de la detección de signos clínicos y de laboratorio de insuficiencia hepática. Las pruebas serológicas para toxoplasmosis y rubéola dieron resultados negativos en la madre y el recién nacido. El cariotipo del niño no mostraba alteraciones cromosómicas.

En la necropsia había edema generalizado, el peso corporal era 5 kg, tenía ictericia severa, hidrotórax bilateral y ascitis leve. El encéfalo pesaba 360 g y había infartos venosos, hemorrágicos y múltiples en la sustancia blanca de

ambos hemisferios. El corazón pesaba 68 g (más del doble de lo normal), había estenosis pulmonar severa, la válvula aorta era bicúspide, se encontró una comunicación interventricular membranosa puntiforme y el ductus arterioso estaba ampliamente abierto. Había hipertrofia miocárdica global, principalmente en el ventrículo derecho -cuyo grosor era de 13 mm-, y varios infartos en la pared lateral del ventrículo izquierdo, de hasta 15 mm de diámetro. Ambos pulmones pesaron 67 g; en el examen microscópico se observaba en ellos edema focal, hemorragias recientes y numerosos histiocitos intraalveolares cargados de pigmento pardo-amarillento (figura 1). El hígado era de tamaño normal, verdoso, firme sin nódulos y las vías biliares eran permeables. La estructura lobulillar estaba distorsionada por tractos fibrosos con conductillos biliares neoformados; había colestasia, estasis leve y múltiples depósitos de un pigmento marrón en los hepatocitos y el epitelio biliar (figura 2). En el riñón, conformado en herradura y de 63 g de peso, se encontró necrosis tubular focal y nefrosis colémica acentuada. En la glándula suprarrenal derecha, de 4,5 cm de tamaño, se observaba necrosis hemorrágica masiva. El timo tenía aspecto involutivo.

Con tinción de azul de Prusia se identificaron múltiples depósitos de hierro en los macrófagos pulmonares, las células del parénquima hepático y -en cantidades menores- en los acinos pancreáticos, las células foliculares del tiroides, los túbulos renales, las glándulas salivales menores y el epitelio gastrointestinal. En el bazo y la médula ósea se encontraron depósitos ocasionales del mismo tipo en las células del sistema de monocitos macrófagos (ex sistema retículo endotelial). La tinción PAS-diestasa de los hepatocitos no mostró los glóbulos eosinófilos característicos del déficit de alfa 1 antitripsina.

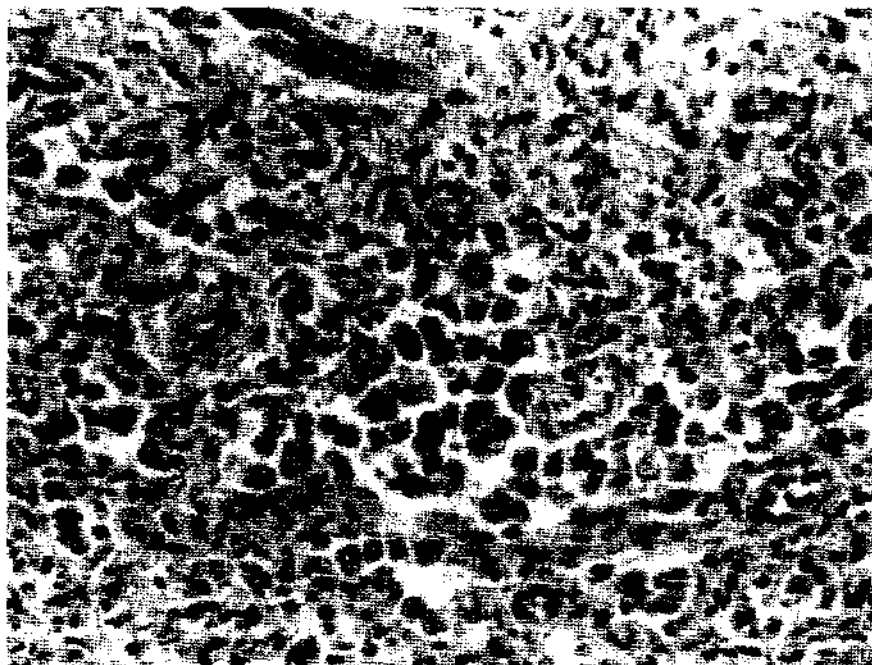


Figura 1: Corte de pulmón con numerosos histiocitos alveolares (tinción hematoxilina-eosina, 125 x).

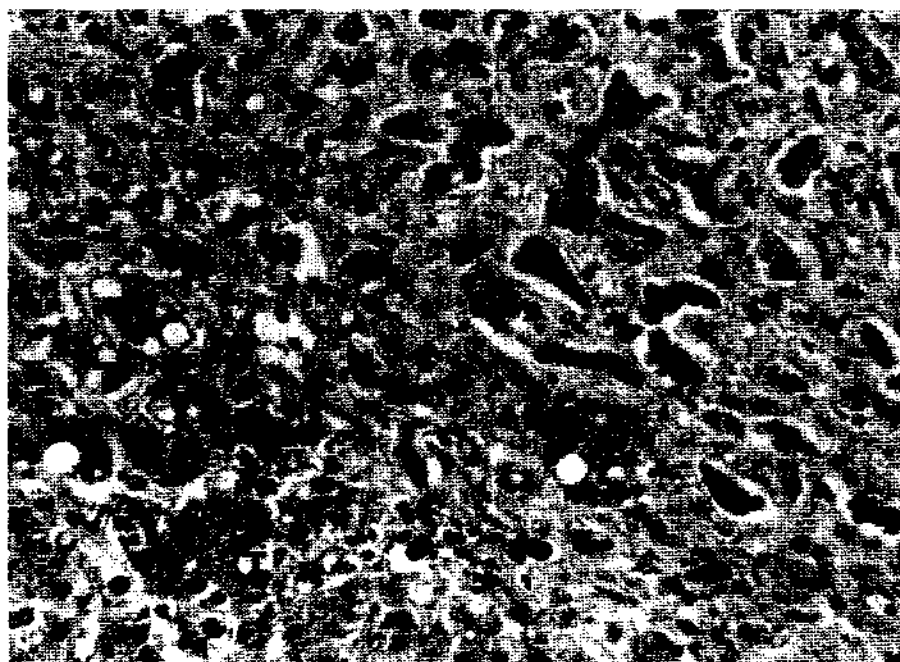


Figura 2: Corte de hígado con esteatosis leve, fibrosis con colangiolas neoformadas y depósitos de pigmento en hepatocitos y epitelio biliar (tinción hematoxilina-eosina, 125 x).

Comentario

La hemocromatosis perinatal fue descrita por primera vez por Cattier en 1987 y desde esa fecha se han publicado 37 casos debidamente documentados. Su incidencia parece ser relativamente baja entre otras causas de hepatitis colestásica neonatal, en comparación con la de hepatitis idiopática neonatal (1 : 4 800); la atresia de vías biliares (1 : 12 000) y la deficiencia de alfa antitripsina (1 : 19 200). La verdadera incidencia de hemocromatosis perinatal podría ser más alta, porque puede haber muchos casos no comunicados, ya que rara vez el diagnóstico se confirma antes de la muerte del niño y si no se realizan la necropsia y las tinciones histoquímicas adecuadas³⁻⁶. Ambos sexos están igualmente representados en los casos conocidos. En 87% de ellos los síntomas comenzaron el primer día de vida y, generalmente, se trataba de niños muy enfermos al nacer, que sufrieron edema y anasarca, diátesis hemorrágica, ictericia progresivamente mayor. Todas estas expresiones de una enfermedad hepática severa, rápido deterioro orgánico y muerte, también ocurrieron en el niño que se comenta. Once de 37 casos descritos ante-

riormente fallecieron al segundo día de vida, siendo los márgenes de edad, al morir, uno y ciento veintidós días. La concentración de transaminasas en el suero ha sido frecuentemente normal o ligeramente elevada, como en este paciente. La hipoprotrombinemia, constante en la evolución del recién nacido aquí descrito, se ha registrado en todos los casos conocidos, así como la hipoproteinemia —hallazgo característico, responsable al menos en parte del edema—, la hiperbilirrubinemia de predominio directo y las fosfatasas alcalinas discretamente elevadas, que también fueron anotadas en este recién nacido⁴⁻⁷.

Los hallazgos histológicos, esenciales para el diagnóstico de hemocromatosis perinatal, consisten en depósitos masivos de hierro en los hepatocitos —principalmente los de ubicación periportal—, como también en el epitelio de los conductos biliares y, además, otros de igual naturaleza, pero de cuantía variable, en numerosos parénquimas: miocardio, páncreas, tiroides, suprarrenales, tracto gastrointestinal, paratiroides, glándulas ecquinas, salivales, plexos coroideos, endometrio, mama, testículos², hipófisis y timo. Los acopios de hierro son escasos o no existen en las células del sistema de los monocitos macrófagos (ex

retículo endotelial) del bazo y médula ósea. En el hígado se encuentra necrosis hepatocelular, colapso reticular, fibrosis, proliferación de conductillos biliares y colestasis. En algunas ocasiones se agregan, a los hallazgos recién descritos, transformación en células gigantes, esteatosis mínima, ectasia linfática portal y esclerosis de venas centrolobulillares. En el páncreas se describe hipertrofia e hiperplasia de los islotes y en el riñón, dilatación tubular ocasional y nefromegalia⁴. El diagnóstico diferencial debe plantearse con el síndrome de Zellweger, la tirosinemia, el déficit de α 1 antitripsina, toxoplasmosis, rubéola, trisomía 22 y hemosiderosis postransfusional⁴. En el riñón de nuestro paciente no se encontraron los quistes característicos del síndrome de Zellweger y de la tirosinemia; en esta última la esteatosis y la formación de vacuolas citoplasmáticas son, además, muy prominentes en los hepatocitos, pero en este caso ambos fenómenos eran mínimos. La tinción de PAS con diastasa no reveló los glóbulos eosinófilos hepatocitarios característicos del déficit de alfa 1 antitripsina. El cariograma normal descarta en este caso la posibilidad de una trisomía 22 y no había signos clínicos y serológicos de rubéola o toxoplasmosis en la madre y el niño. La hemosiderosis secundaria a transfusiones puede ser descartada, pues las manifestaciones clínicas y las pruebas de laboratorio sugerían insuficiencia hepática previa a las transfusiones que recibió este niño en las últimas fases de su enfermedad y porque sólo había ocasionales depósitos de hierro en las células del sistema de los monocitos macrófagos.

La patogénesis de la hemocromatosis perinatal es poco clara. La hemocromatosis del adulto es un desorden autosómico recesivo y se asocia estrechamente con los antígenos de histocompatibilidad HLA tipos A3, B7 y B14⁸. El análisis de esta asociación ha permitido dilucidar el modelo genético de transmisión de esa enfermedad, en el que está implicado un gen recesivo ligado al HLA y ubicado en el brazo corto del cromosoma 6. El haplotipo HLA A3 se ha asociado a hemocromatosis idiopática del adulto en 68,7% de los casos^{6,8}. Sin embargo, HLA A3 no parece asociado con hemocromatosis neonatal en un estudio de varios afectados y sus familias⁹. Nuestro paciente presentaba varias malformaciones significativas, con cariotipo normal y no tenemos explicación para ellas, pues en los casos registrados anteriormente no se había descrito asocia-

ción con malformaciones congénitas, con excepción de un niño que sufría de atresia esofágica¹⁰.

Se desconoce cuál es el defecto básico responsable del aumento del contenido de hierro celular en la hemocromatosis neonatal. Tampoco se sabe si el trastorno está determinado genéticamente, resultando en un excesivo transporte de hierro a través de la placenta, o si su causa es una redistribución anómala de los depósitos de hierro. Los mecanismos responsables de la injuria hepatocelular tampoco están claros. Se ha sugerido que un agente transmisible de la madre al feto (por ejemplo un virus) podría causar daño hepatocelular y secundariamente derivar en una anomalía en el metabolismo del hierro¹¹.

Creemos, con otros autores, que para comprender mejor estos procesos y manejarlos de manera más adecuada es fundamental hacer estudios histopatológicos completos, incluyendo técnicas histoquímicas de azul de Prusia, en el tejido hepático de todos los recién nacidos con colestasia cuya causa no ha sido determinada.

Resumen

Se describe un recién nacido afectado por varias malformaciones cardiovasculares (estenosis valvular pulmonar severa, defecto septal interventricular, aorta bicúspide), riñón en herradura, polidactilia y sindactilia de los orfejos, quien presentó muy precozmente hiperbilirrubinemia de predominio directo, edema, hipoprotrombemia refractaria a la vitamina K e hipoproteïnemia. Después de suministrarle prostaglandina E en las primeras horas de vida y realizar un procedimiento cardiovascular paliativo (anastomosis de arteria sistémica a arteria pulmonar de Blalock-Taussig), con el que cedieron las crisis de apnea y bradicardia que le afectaban, el paciente evolucionó con insuficiencia hepática severa, encefalopatía e insuficiencia renal y falleció a la edad de 28 días. En la necropsia se encontró fibrosis hepática, proliferación ductal y -con tinción histoquímica de azul de Prusia- múltiples depósitos de hierro en hígado, páncreas, pulmón, tiroides, tracto gastrointestinal y glándulas salivales. Estos hallazgos son característicos de la hemocromatosis perinatal, afección colestásica poco frecuente y de alta letalidad que debe tenerse presente en recién nacidos con insuficiencia hepática precoz y mantenida. La hemocromatosis

neonatal no había sido descrita en asociación con malformaciones congénitas significativas, excepto por un caso con atresia esofágica.

(Palabras clave: hemocromatosis, recién nacido, malformaciones congénitas.)

Referencias

1. *Witzleben C, Uri A*: Perinatal hemochromatosis: entity or end result? *Hum Pathol* 1989; 20: 335-340.
2. *Witzleben C, Uri A*: Perinatal hemochromatosis: one disease, several disease or a spectrum? *Hepatology* 1990; 12: 176-177.
3. *Spinok R, Grand R*: General configuration of cholestasis in the newborn. *Semin Liver Dis* 1983; 2: 381-392.
4. *Barnard J, Mancini E*: Idiopathic neonatal iron-storage disease. *Gastroenterology* 1991; 101: 1420-1427.
5. *Blisard K, Bartow S*: Neonatal hemochromatosis, clinical, morphologic and quantitative iron studies. *Pathol* 1986; 17: 376-383.
6. *Silver M, Beverley D, Valberg L, Lutz E, Phillips M, Shaheed W*: Perinatal hemochromatosis, clinical, morphologic and quantitative iron studies. *Am J Pathol* 1987; 128: 538-554.
7. *Kurnetz R, Yang S, Holmes R*: Neonatal jaundice and coagulopathy. *J Pediatr* 1985; 107: 982-987.
8. *Escobar G, Heyman M, Smith W y Thales M*: Primary hemochromatosis in childhood. *Pediatrics* 1987; 80: 549-554.
9. *Hardy L, Hanser J, Kushner J, Knisely A*: Neonatal hemochromatosis: genetic analysis of transferrin-receptor, H-apoferritin, and L-apoferritin loci and of the human leukocyte antigen class I region. *Am J Pathol* 1990; 137: 149-152.
10. *Halliday J*: Inherited iron overload. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 1989; 361: 86-95.
11. *Hoogstraten J, Derek J, Knisely A*: Fetal liver disease may precede extrahepatic siderosis in neonatal hemochromatosis. *Gastroenterology* 1990; 98: 1699-1701.