

J. González de Dios<sup>1</sup>, M. Moya Benavent<sup>1</sup>,  
C. Martínez García<sup>2</sup>, R. González  
Montero<sup>1</sup>, Y. Herranz Sánchez<sup>1</sup>,  
M.J. Mayol Belda<sup>2</sup>

*An Esp Pediatr 1997;46:603-606.*

### Introducción

La hemocromatosis neonatal o perinatal (HP) es una infrecuente enfermedad hereditaria (probablemente autosómica recesiva) del metabolismo férrico, en la que distintos órganos contienen excesiva cantidad de hierro<sup>(1,2)</sup>. Los hallazgos necrópsicos se caracterizan por depósito férrico en hígado, páncreas, corazón, tiroides,... pero no en el sistema reticuloendotelial<sup>(1)</sup>.

Es una entidad relativamente novedosa, de la que aún se desconocen demasiados aspectos: fisiopatología, genética, relación con la hemocromatosis del adulto,...<sup>(3-5)</sup>.

La HP 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<sup>(1,2,6)</sup>.

El depósito de hierro en el hígado de un recién nacido no es un hallazgo necesariamente anormal, a diferencia de otras etapas de la vida<sup>(7)</sup>, no conociéndose la fisiopatología exacta del daño hepático en la HP. El patrón de fibrosis hepática y el abundante depósito de hierro en el hígado y otros órganos identifica esta entidad de otras etiologías de daño hepático neonatal<sup>(6)</sup>.

Presentamos un caso de HP (confirmado por estudio anatómopatológico) asociado con secuencia deformativa de oligoamnios (SDO), situación similar a la encontrada en un hermano fallecido previamente y en la que no se pudo confirmar la HP por no concederse necropsia. El interés de nuestro caso radica en la descripción de esta infrecuente entidad, y la posible asociación con SDO, hallazgo no descrito previamente.

### Caso clínico

Recién nacido varón que ingresa en la Unidad Neonatal por prematuridad y crecimiento intrauterino retardado (CIR).

- Antecedentes familiares: Es el cuarto hijo de padres añosos, sanos, en los que no existe consanguinidad ni datos de posible endogamia, dado que nacieron en provincias diferentes. Hermana de 15 años, con déficit de GH en tratamiento hormonal sustitutivo, y hermana de 12 años sana. Hijo anterior fallecido hace un año en otro hospital por hemorragia pulmonar se-

## Hemocromatosis perinatal y secuencia deformativa de oligoamnios: ¿Asociación causal o casual?

cundaria a coagulopatía con disfibrinogenemia por posible trastorno hepático congénito (sospecha de HP, aunque no concedida necropsia), en un neonato prematuro, CIR y con oligoamnios. No otros antecedentes familiares de interés.

-Antecedentes personales: Embarazo controlado, detectándose a las 30 semanas de gestación CIR y oligoamnios severo, datos no presentes en la semana 26. Cesárea a las 34 semanas por sufrimiento fetal agudo (DIPS variables en registro cardiotocográfico y líquido amniótico meconial). Amniorrexis intraparto. Cordón y placenta normales. Test de Apgar de 4/5/8 al 1º, 5º y 10º minuto de vida respectivamente, precisando intubación endotraqueal. Se confirma la presencia de oligoamnios severo, y nace adherido a las membranas amnióticas.

-Exploración física: Peso= 1.320 g (P<10), Talla= 42 cm (P10-25), PC= 26 cm (P<10). Fenotipo peculiar, con facies de Potter (orejas de implantación baja, pliegues palpebrales marcados, microrretrognatia con labio superior en V invertida, cuello corto y ancho con piel redundante) y deformidades-malposiciones esqueléticas (artrogriposis principalmente en rodillas y tobillos, y pie izquierdo en mecedora). Tórax pequeño con hipoventilación bilateral y leve distrés respiratorio (aleteo, tiraje y disociación tóraco-abdominal). Abdomen excavado y criptorquidia bilateral. Neurológico normal.

-Evolución y exploraciones complementarias: Dada la historia del hermano anterior fallecido, absolutamente compatible con nuestro paciente, se solicita estudio de coagulación al ingreso presentando T. de protrombina > 120 seg, T. de cefalina > 120 seg, ausencia de fibrinógeno, 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> y Hb 9,5 g/dl. Tras el ingreso se transfunde crioprecipitado y concentrado de hematíes, persistiendo las alteraciones analíticas de la coagulación, con signos clínicos de diátesis hemorrágica (sangrado activo por boca y fosas nasales, aspirándose abundante contenido hemorrágico de estómago). Los trastornos clínico-analíticos de la coagulación persisten durante su ingreso, pese a recibir repetidas dosis de hemoderivados: crioprecipitados, plasma fresco, concentrado de plaquetas y hematíes.

A las 12 horas de vida se instauró ventilación mecánica por incremento de la taquipnea, gasometría con acidosis mixta e hipoxemia, e imagen radiológica compatible con hipoplasia pulmonar. Posteriormente ha presentado abundantes secreciones sanguinolentas por tubo endotraqueal.

Exploración neurológica normal para su edad gestacional durante el primer día de vida, con ecografía cerebral normal e

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario «San Juan», Alicante.

Correspondencia: J. González de Dios, C/ Prof. Manuel Sala 6, 3º A, 03003 Alicante.

Recibido: Noviembre 1996

Aceptado: Enero 1997

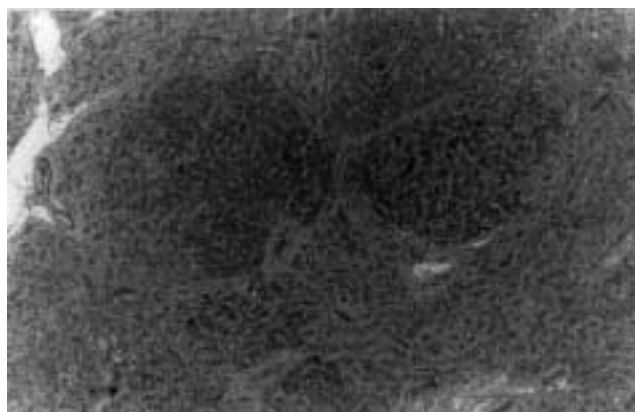


**Figura 1.** Estudio radiológico: Tórax pequeño y huesos gráciles y relativamente osteoporóticos, principalmente costillas y huesos largos. Tórax campaniforme, que impresiona de hipoplasia pulmonar.

índice de Pourcelot= 0,53. Al tercer día desarrolla coma neurológico con hipotonía generalizada, arreactividad, arreflexia, ausencia de reflejo pupilar y mínimo reflejo corneal, demostrando en la ecografía cerebral una hemorragia masiva parenquimatosa derecha con rechazo de la línea media, e índice de Pourcelot= 1, por ausencia de flujo diastólico.

Anuria durante todo el ingreso, posiblemente secundaria a hipotensión arterial mantenida, y refractaria a sobrecarga de volumen (hemoderivados) y drogas inotrópicas, y también sin respuesta a furosemida y sondaje vesical. Ante la presencia de oligoamnios severo se sospecha la existencia de agenesia o displasia renal, pero en la ecografía abdominal se aprecian ambos riñones con ecoestructura normal. Ha presentado diversas alteraciones del medio interno, principalmente acidosis metabólica e hiponatremia dilucional.

Otras exploraciones complementarias: En el estudio radiológico se aprecia hipoplasia pulmonar y huesos gráciles, finos y relativamente osteoporóticos, principalmente costillas y huesos largos (Fig. 1). En la ecografía abdominal se percibe un sistema porta intrahepático y vesícula biliar aumentados de tamaño. Enzimas



**Figura 2.** Hígado (HE 4x): desestructuración arquitectural con intensa fibrosis y nódulos de regeneración.

hepáticas normales. Estudio de infección connatal (citomegalovirus, toxoplasma, rubéola y lúes) negativo. Cariotipo, 46 XY.

Empeoramiento clínico secundario a la coagulopatía, con progresiva aparición de hematomas. Exitus al 3<sup>er</sup> día de vida por hemorragia cerebral y hemorragia pulmonar, en situación de insuficiencia renal y coma neurológico.

-Estudio necrópsico: Intensa fibrosis hepática, con depósito de hierro intrahepatocitario, y tamaño del hígado muy reducido (peso= 13,6 g; peso esperado= 78,7-30,2 g). También evidencia depósito de hierro en los siguientes órganos: timo, tiroides, corazón, páncreas, suprarrenales, estómago, laringe, árbol traqueobronquial y lengua (Figs. 2 a 4). El depósito férrico observado se limita a células epiteliales y miocárdicas, respetando el sistema reticuloendotelial.

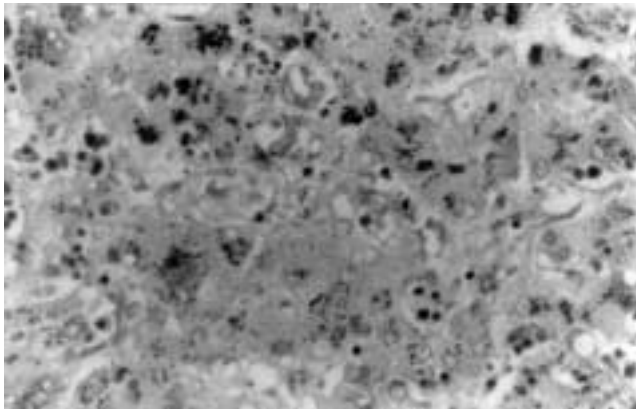
El peso de los pulmones es de 37 g (peso esperado= 33,5 ± 16,5 g), aunque artefactado por presentar hemorragia intraalveolar bilateral masiva. Hemorragia intraventricular y subaracnoidea con leucomalacia periventricular. No se detectan anomalías en ambos riñones y vía excretora.

-En el estudio realizado a la familia (padres y hermanos) se encuentran valores normales de hierro, ferritina, TIBC y enzimas hepáticas, por lo que se descarta la presencia de hemocromatosis familiar.

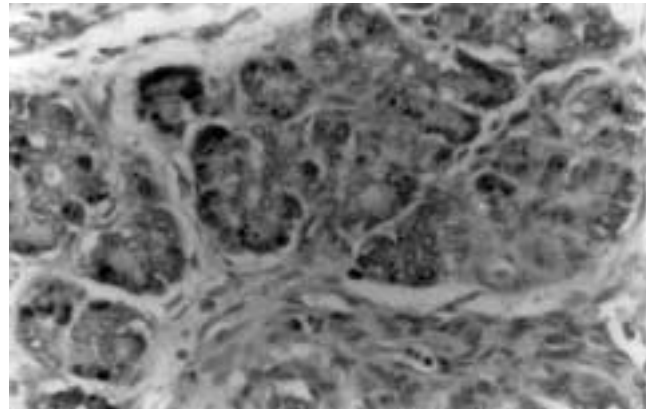
## Discusión

No se conoce bien la fisiopatología y etiología de la HP, no siendo posible determinar si es una única enfermedad, varias enfermedades o un espectro clínico<sup>(4)</sup>.

Wizleben y cols.<sup>(5)</sup> estudian la cantidad y distribución del hierro en cuatro grupos de autopsias infantiles: 1) enfermedad hepática severa subaguda/crónica de etiología indeterminada, 2) enfermedad hepática severa subaguda/crónica de etiología conocida, 3) enfermedad hepática severa aguda, y 4) no enfermedad hepática. Sólo los pacientes del primer grupo presentaban un acúmulo importante de hierro con una distribución «hemocromatítica» en más de un órgano. Parece como si existiera una relación entre estos hallazgos y la lesión hepática severa y pre-



**Figura 3.** Hígado (Pells 40x): depósito intrahepatocitario de hierro (imágenes oscuras).



**Figura 4.** Páncreas (Pells 40x): depósito férrico intraepitelial en el componente glandular exocrino (imágenes oscuras).

coz (intraútero), generalmente de etiología desconocida. La morfología hepática distintiva parece estar en relación con el inicio de la enfermedad hepática durante la vida fetal, cuando los hepatocitos periportales contienen normalmente hemosiderina.

Silver y cols.<sup>(8)</sup> realizan un estudio hepático morfológico y morfométrico en relación con la cuantificación de hierro hepático y extrahepático, comparando recién nacidos con HP y un grupo control (que incluía pacientes con enfermedad hepática). Se encuentra que el hierro hepático en la HP no difiere significativamente del grupo control, por lo que no pueden justificar el papel etiológico del hierro en la HP, si bien otros estudios encuentran resultados opuestos<sup>(9)</sup>. El actual conocimiento de la HP sugiere que se trata de un error congénito del metabolismo que involucra al hierro y que se expresa ya intraútero<sup>(10,11)</sup>.

El diagnóstico de la HP se fundamenta en la sospecha clínica (insuficiencia hepática severa durante el período neonatal) y datos bioquímicos (concentración de hierro sérico, ferritina, TIBC, citología urinaria,...), confirmándose por los hallazgos anatomopatológicos, en la que distintos órganos (principalmente el hígado) contienen excesiva cantidad de hierro. Se considera actualmente que la HP es una entidad claramente diferenciada, aunque conviene hacer el diagnóstico diferencial con determinados procesos, fundamentalmente dos<sup>(12)</sup>: el síndrome de Zellweger y la tirosinemia. Además de ciertas características clínicas, el examen anatomopatológico permite distinguirlos ya que en el síndrome de Zellweger son característicos los trastornos del sistema nervioso central y son constantes las alteraciones de la migración neuronal<sup>(13)</sup>, y en la tirosinemia la esteatosis hepática es la norma, con vacuolización del citoplasma del hepatocito y aumento del número de mitocondrias<sup>(6)</sup>. Otras entidades que cursan con hepatopatía neonatal severa (galactosemia, déficit de alfa-1 antitripsina, hepatitis infecciosa,...) no acumulan tanto hierro en hígado ni en tantos órganos, y no suelen producir una clínica tan florida ni de inicio tan precoz como la HP.

Las posibilidades terapéuticas de la HP son escasas. Se ha ensayado sin éxito la terapia con desferroxiamina<sup>(14)</sup>, siendo el trasplante hepático la medida más eficaz a medida que se publican

nuevas experiencias<sup>(15)</sup>. Sin embargo, el problema es llegar al diagnóstico precoz de HP, por lo que generalmente el diagnóstico se establece en el postoperatorio de un niño que ha recibido un trasplante hepático por fracaso hepático fulminante. Los estudios del metabolismo férrico pueden orientar el diagnóstico, pero no son específicos y pueden artefactarse si se realizan tras recibir hemoderivados por anemia y/o diátesis hemorrágica. La biopsia hepática no suele ser posible por la coagulopatía, siendo útil en este sentido la biopsia de mucosa bucal<sup>(1)</sup> y la resonancia magnética, dada la especial señal de T2 del hierro en el hígado. En este sentido, Marti Bonmati y cols.<sup>(17)</sup> han descrito un caso de HP diagnosticado intraútero mediante resonancia magnética.

La HP se ha asociado ocasionalmente a determinadas entidades en el periodo neonatal como hidrops fetal no inmunológico<sup>(18)</sup>, síndrome de Down<sup>(19)</sup>, tirosinemia hereditaria<sup>(6)</sup>, sobrecarga exógena de hierro<sup>(20)</sup>... En una extensa revisión bibliográfica (MEDLINE 1982-Junio 1995) no hemos encontrado descrita la asociación entre HP y SDO, si bien ocasionalmente se describen los casos de HP con alteraciones cuantitativas del líquido amniótico, especialmente oligoamnios.

J.M. Ramos y cols.<sup>(21)</sup> publicaron el primer caso de HP descrito en literatura nacional. En su revisión bibliográfica sobre 65 casos de HP idiopática, en 6 se describía la asociación con oligoamnios. Incluso el caso descrito por estos autores presentaba oligoamnios intenso y datos de «facies de Potter», aunque no llegaban a analizar otras características de la SDO.

Es conocida la frecuente recurrencia de la HP en hermanos<sup>(1,2,9)</sup>, si bien no se conoce la genética ni su patrón hereditario<sup>(22)</sup>. Los hallazgos de nuestro paciente y de su hermano fallecido (aunque no confirmado por necropsia, es más que probable que padeciera también HP, dada la extrema similitud clínica) hacen improbable una posible asociación casual entre HP y SDO.

Se conoce como SDO las deformidades y defectos funcionales en un recién nacido como consecuencia de una importante disminución del líquido amniótico, lo que provoca una disminución de los movimientos fetales de carácter extrínseco, y que origina los hallazgos descritos en nuestro paciente<sup>(23)</sup>: alteración de

la presentación y parto (parto distócico), alteración del crecimiento fetal (CIR), alteración del descenso testicular (criptorquidia), alteraciones craneofaciales («facies de Potter»), disminución del movimiento esquelético que origina alteraciones clínicas (artrogriposis y deformidades) y radiológicas (huesos gráciles), hipoplasia pulmonar (tórax pequeño y distrés respiratorio, no pudiendo confirmarse en la anatomía patológica por encontrarse artefactado el peso pulmonar por la hemorragia intraalveolar).

Durante la segunda mitad de la gestación el líquido amniótico está constituido principalmente por orina fetal. Su objeto es proteger el desarrollo fetal y su volumen está determinado por el equilibrio dinámico entre formación y reabsorción<sup>(24)</sup>. El oligoamnios, generalmente, es la expresión de un trastorno del riñón fetal, como consecuencia de un defecto de producción de orina o de paso de ésta a la cavidad amniótica (por agenesia, displasia renal o por obstrucción de la vía urinaria), o también debido a la pérdida crónica de líquido amniótico<sup>(25)</sup>.

En la manifestación precoz del oligoamnios suelen predominar malformaciones renales o del sistema excretor, mientras la tardía suele deberse a una disminución de la perfusión renal, secundaria a la centralización circulatoria de la insuficiencia placentaria o a la acción de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas<sup>(24)</sup>.

Ninguna de las circunstancias previamente reseñadas como responsables de oligoamnios estaban presentes en nuestro paciente. El riñón y vías urinarias no mostraban alteraciones necróticas, y tampoco presentaban depósito de hierro. La amniorraxis ocurrió intraparto. La placenta presentaba una morfología y peso normal para su edad gestacional. No consta que la madre hubiera tomado alguna medicación durante la gestación, en especial antiinflamatorios no esteroideos que inhiben la síntesis de prostaglandinas.

Un número importante de oligoamnios son idiopáticos, pudiendo deberse la disminución de producción de líquido amniótico a un mecanismo de sufrimiento fetal crónico. Se puede bajar la posibilidad de que la HP ocasione un sufrimiento fetal crónico, con la consiguiente falta de producción de líquido amniótico, de la suficiente severidad como para manifestarse como SDO.

El hallazgo de la asociación entre HP y SDO en dos hermanos, nos hace especular sobre su posible relación causa-efecto. Desconocemos la explicación fisiopatológica que relacione ambas entidades, por lo que es un aspecto más a descubrir en la HP, una «misteriosa» enfermedad del feto y recién nacido. Sólo la descripción de casos similares apoyarán la posibilidad de encontrarnos ante una nueva entidad genética con una posible herencia autosómica recesiva.

## Bibliografía

- De Boissieu D, Badoual J. L'hémochromatose perinatale. *Pediatr Bucur* 1991; **46**:141-145.
- De Boisseau D, Checoury A, Barbet P, Francoual C, Rochiccioli F, Badoual J. Hemochromatose perinatale. *Arch Fr Pediatr* 1990; **47**:23-28.
- Niederer C, Strohmeier G, Stremmel W. Epidemiology, clinical spectrum and prognosis of hemochromatosis. *Adv Exp Med Biol* 1994; **356**:293-302.
- Collins J, Goldfischer S. Perinatal hemochromatosis: one disease, several diseases or a spectrum? *Hepatology* 1990; **12**:176-177.
- Witzleben CL, Uri A. Perinatal hemochromatosis: entity or end result? *Hum Pathol* 1989; **20**:335-340.
- Ferrell L, Schmidt R, Sheffield V, Packman S. Neonatal hemochromatosis: genetic counseling based on retrospective pathologic diagnosis. *Am J Med Genet* 1992; **44**:429-433.
- Knisely AS. Iron and pediatric liver disease. *Semin Liver Dis* 1994; **14**:229-235.
- Silver MN, Valberg LS, Cutz E, Lines LD, Phillips MJ. Hepatic morphology and iron quantitation in perinatal hemochromatosis. Comparison with a large perinatal control population, including case with chronic liver disease. *Am J Pathol* 1993; **143**:1312-1325.
- Silver MM, Beverley DW, Valberg LS, Cutz E, Phillips MJ, Shaheed WA. Perinatal hemochromatosis. Clinical, morphologic, and quantitative iron studies. *Am J Pathol* 1987; **128**:538-554.
- Knisely AS, Grady RW, Kramer EE, Jones RL. Cytoferrin, materno-fetal transport, and neonatal hemochromatosis. *Am J Clin Pathol* 1989; **92**:755-759.
- Craven CM, Alexander J, Eldridge M, Kushner JP, Bernstein S, Raplan J. Tissue distribution and clearance kinetics of nontransferrin bound iron in the hypotransferrinemic mouse: A rodent model for hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; **84**:3457-3461.
- Banard III JA, Mancini E. Idiopathic neonatal iron-storage disease. *Gastroenterology* 1991; **101**:1420-1426.
- González de Dios J, Martiner A, Gómez J, Rodríguez A, Díaz MC. Síndrome de Zellweger: prototipo de patología peroxisomal. *Rev Esp Pediatr* 1991; **47**:176-182.
- Rushton DI. Fetal and neonatal liver disease. *Histopathology* 1981; **4**:17-48.
- Muisan P, Rela M, Rane P y cols. Liver transplantation for neonatal haemochromatosis. *Arch Dis Child* 1995; **73**:F178-F180.
- Knisely AS, O'Shea PA, Stocks JF, Dimmick JE. Oropharyngeal and upper respiratory tract mucosal-gland siderosis in neonatal hemochromatosis: an approach to biopsy diagnosis. *J Pediatr* 1988; **113**:871-874.
- Marti Bonmati L, Baamonde A, Poyatos CR, Monteagudo E. Prenatal diagnosis of idiopathic neonatal hemochromatosis with MRI. *Abdom Imaging* 1994; **19**:55-56.
- Wisser J, Schreiner M, Diem H, Roithmeier A. Neonatal hemochromatosis: a rare cause of nonimmune hydrops fetalis and fetal anemia. *Fetal Diagn Ther* 1993; **8**:273-278.
- Rucheli ED, Uri A, Dimmick JE y cols. Severe perinatal liver disease and Down syndrome: an apparent relationship. *Hum Pathol* 1991; **22**:1274-1280.
- Bove RE, Wong R, Ragen H, Balistreri W, Tabor MW. Exogenous iron overload in perinatal hemochromatosis: a case report. *Pediatr Pathol* 1991; **11**:389-397.
- Ramos Fernández JM, Pérez Rodríguez J, Díaz C, Rodríguez JI, Ortega P, Quero J. Hemochromatosis perinatal: Descripción de un caso. Revisión anatomoclínica y fisiopatológica. *An Esp Pediatr* 1994; **40**:453-456.
- Worwood M. Genetics of haemochromatosis. *Baillieres Clin Haematol* 1994; **7**:903-918.
- González de Dios J, Moya Benavent M, Juste Ruiz M, Herranz Sánchez Y. Secuencia deformativa de oligoamnios. *Rev Esp Pediatr* 1994; **50**:369-373.
- Peipert JF, Donnenfeld AE. Oligohydramnios: A review. *Obstet Gynecol Surv* 1991; **46**:325-339.
- McCudy CM Jr, Seeds JW. Oligohydramnios: problems and treatment. *Semin Perinatol* 1993; **17**:183-196.