

Hemocromatose Neonatal

ANA BOTO, ANA GASPAR, TERESA TASSO, FILOMENA EUSÉBIO, FILOMENA TEIXEIRA(*), CRISTINA GOUVEIA, AGUINALDO CABRAL

Unidade de Doenças Metabólicas, Clínica
Universitária de Pediatria, Hospital de Santa Maria

(*Centro Hospitalar do Funchal, Madeira

Resumo

A hemocromatose neonatal é uma doença rara do metabolismo do ferro, com manifestação perinatal e evolução grave⁽¹⁾. O diagnóstico precoce e uma terapêutica dirigida, médica e/ou transplante hepático, são fundamentais para evitar o desenlace fatal da mesma. Têm sido apontados diversos mecanismos e agentes agressores na sua causalidade, embora a etiologia ainda não esteja definida. Relatam-se dois casos de hemocromatose neonatal, em dois irmãos.

Palavras-Chave : hemocromatose neonatal, insuficiência hepática aguda, colestase neonatal, transplante hepático.

Summary

Neonatal Haemochromatosis

Neonatal haemochromatosis is a rare disorder of iron metabolism, with perinatal manifestation and fatal course. Early diagnosis and specific therapy, conservative and hepatic transplantation, are essential in avoiding death. To date there is no certain aetiology but several mechanisms and agents have been implicated. We report two cases of neonatal haemochromatosis in two sibs.

Key-words: neonatal haemochromatosis, hepatic failure, neonatal cholestasis, hepatic transplantation.

Introdução

A hemocromatose neonatal é uma doença grave, rara, que se manifesta no período neonatal por insuficiência hepática aguda, com deposição anómala de ferro nos hepatócitos. A siderose estende-se de modo variável a outros órgãos, sendo característica a ausência de lesão no sistema reticuloendotelial^(1,2). Os mecanismos da doença estão ainda poucos esclarecidos, mas as evidências apontam para uma lesão pré-natal, da alteração do metabolismo fetoplacentário do ferro ou secundária a uma doença hepática fetal⁽³⁾. Ao longo da gestação ocorre a acumulação de ferro nas células hepáticas, com compromisso progressivo da sua função, que culmina no período neonatal com um quadro de falência hepática aguda de evolução grave e mortalidade elevada e precoce.

O tratamento de eleição é o transplante hepático, que deve ser efectuado o mais precocemente possível⁽⁴⁾. A terapêutica de suporte com antioxidantes, quelantes do ferro e citoprotectores tem um papel essencial na estabilização do doente até à possibilidade de realização de transplante.

São relatados dois casos de hemocromatose neonatal, em dois irmãos, diagnosticados na Unidade de Doenças Metabólicas do Hospital de Santa Maria, e efectua-se uma breve revisão da literatura.

Caso 1

Recém-nascido do sexo masculino, raça caucasiana, primeiro filho de pais jovens não consanguíneos, naturais da Madeira.

Na história familiar salienta-se a existência de dois tios maternos falecidos no período neonatal, de causa desconhecida.

A gestação foi vigiada medicamente, com ACIU detectado no terceiro trimestre, sem etiologia aparente. O

Correspondência: Ana Boto
Serviço de Pediatria
Hospital de Santa Maria
Lisboa

parto foi às 38 semanas, distócico (cesariana por má progressão do trabalho de parto). O recém-nascido apresentou um índice de apgar 9/10, ao 1º e 5º minutos, peso 2400 gr e comprimento 46 cm. Foi amamentado ao peito até ao 8º dia. Nessa data iniciou recusa e desinteresse em mamar e foi internado para esclarecimento da sintomatologia, que se acompanhava de icterícia progressiva (com início após as primeiras 48 horas de vida). O exame revelou ainda hipotonia. Não foram observadas hepatoesplenomegália, dismorfias, nem alterações do trânsito intestinal. Perante as hipóteses diagnósticas de sépsis vs doença metabólica iniciou-se a investigação etiológica, na qual se salienta: hiperbilirrubinemia conjugada, aumento marcado de γ glutamyl-transpeptidase (γ GT), aumento ligeiro de transaminases, aumento de aminoácidos séricos e urinários (mais significativamente tirosina, metionina e alanina) e diminuição de alfa 1 antitripsina.

Foi excluída causa infecciosa (nomeadamente do grupo TORCH). A ecografia abdominal não mostrou alterações da estrutura e ecogenicidade hepática, assim como dilatação das vias biliares sendo o restante exame normal.

Ao 20º dia de vida foi transferido para a Unidade de Doenças Metabólicas do Serviço de Pediatria do H.S.M. (UDM do H.S.M.) para prosseguir estudo metabólico. Nesta altura a observação evidenciava desnutrição, hipotonia global marcada e icterícia; persistia a recusa alimentar, acompanhada por vezes de hipoglicémia.

O estudo efectuado confirmou alteração da função hepática com padrão de colestase, hipoalbuminemia e alterações da coagulação; mostrou ainda um aumento da alfa feto--proteína e da ferritina sérica (2086 ng/ml). Foi realizada TAC abdominal que mostrou fígado de contornos regulares, hiperdenso, sem lesões focais e sem ectasia das vias biliares, sem alterações nos restantes órgãos abdominais. Foi realizada biópsia do lábio, que foi inconclusiva. As avaliações cardiológica, oftalmológica e a observação pela genética foram normais.

Perante a forte suspeita de hemocromatose neonatal iniciou terapêutica com desferroxamina, vitamina E e ácido ursodesoxicólico (de acordo com protocolo internacional vigente).

Foi contactado um Centro Hospitalar em Hamburgo, com experiência em transplante hepático neonatal, e foi possível a transferência do lactente aos 38 dias de vida. Apesar da terapêutica de suporte tinha-se assistido a uma deterioração grave da função hepática e do estado neurológico. O transplante realizou-se ao 47º dia, usando os segmentos 2 e 3 do lobo esquerdo de dador compatível. No pós-operatório foi instituída terapêutica de suporte, imunossuppressores e antibióticos ajustados de acordo com exames culturais efectuados (isolamento de *enterococcus faecium* da cavidade abdominal numa fase inicial e, posteriormente, sépsis e derrame pleural, sem agente isolado).

Não houve rejeição aguda do transplante e observou-se a normalização lenta dos enzimas hepáticos e das provas de coagulação. Aos 3 meses foi re-transferido para o Hospital do Funchal. A evolução clínica foi complicada por diversas ocorrências agudas, que motivaram algumas deslocações a Hamburgo, e a criança acabou por falecer aos 11 meses de idade. Não foi realizada autópsia.

Caso 2

Recém-nascido do sexo masculino, raça caucasiana, segundo filho de casal não consanguíneo e irmão do caso 1. Gravidez gemelar, vigiada, sem intercorrências. Parto de termo por cesariana no H. do Funchal. O recém-nascido foi o segundo gêmeo (primeiro gêmeo do sexo feminino) tendo um índice de apgar 9/10 e peso 2760 gr. Iniciou aleitamento materno que interrompeu ao terceiro dia, data em que foi internado por hipotonia, sucção débil e hipoglicémia. Nos dias seguintes verificou-se o aparecimento de icterícia e hepatomegália, com acolia. Iniciou dieta com restrição proteica, sem melhoria. Na avaliação inicial salienta-se ferritina sérica aumentada (393 ng/ml), elevação dos enzimas hepáticos (TGO 91, TGP 94, fosfatase alcalina(FA) 1062, γ GT 200), hiperbilirrubinemia e alterações na cromatografia de aminoácidos (aumento de tirosina, alanina e metionina). Ao 27º dia de vida foi transferido para a UDM com o diagnóstico de hemocromatose neonatal. A observação evidenciava desnutrição (peso inferior ao do nascimento), icterícia generalizada, edemas periféricos, hipotonia global e hepatomegália. Laboratorialmente confirmou-se insuficiência hepática (com elevação de transaminases, γ GT e FA, hiperbilirrubinemia, alterações da coagulação, défice de factores hepatócito-dependentes, hipoglicémia e hipoalbuminemia) e aumento de ferritina sérica. A função renal e ionograma estavam dentro dos valores normais para a idade e a pesquisa de succinilacetona (urina) foi negativa. A TAC abdominal mostrou fígado de densidade heterogénea, compatível com áreas de infiltração gorda, e abundante quantidade de líquido ascítico intraperitoneal; sem alterações nos restantes órgãos intra-abdominais. Foi efectuada biópsia do lábio inferior, de resultado inconclusivo.

Logo após a transferência para a UDM, o lactente foi medicado para sépsis a *E. coli* (isolamento em hemocultura). Manteve alimentação com dieta semi-elementar a débito contínuo e iniciou protocolo terapêutico para hemocromatose neonatal (vitamina E, N-acetilcisteína, prostaglandina E1, selénio, desferroxamina, ácido ursodesoxicólico). Foi proposto transplante hepático que os pais recusaram, dada a má experiência anterior e pelo longo sofrimento que tinham passado com o primeiro filho.

Após estabilização clínica, o lactente foi retransferido para o Hospital do Funchal para prosseguir acompanhamen-

to e tratamento médicos. Faleceu aos dois meses de vida.

A irmã gêmea tem actualmente três anos, apresenta valores de ferritina normais e encontra-se clinicamente bem.

Discussão

Os casos relatados são ilustrativos de uma doença, que embora rara é grave e se manifesta de forma aguda no período neonatal. Apesar da raridade, no espaço de dois anos no Serviço de Pediatria deste Hospital, foi feito o diagnóstico de hemocromatose neonatal em três recém-nascidos (o caso não relatado neste artigo diz respeito a um recém-nascido falecido nos primeiros dias de vida, durante o internamento na Unidade de Cuidados Especiais a RN⁽⁵⁾).

O quadro é invariavelmente o de uma falência hepática aguda, com expressão variável, mas quase sempre com evolução fulminante e mortalidade elevada. A suspeição e diagnóstico precoce podem alterar o curso habitual e, portanto, esta entidade deve ser pensada perante qualquer icterícia neonatal de agravamento progressivo, com sinais de falência hepática aguda (alterações da coagulação, hipoalbuminemia, elevação de transaminases, edemas/ascite, e alterações neurológicas). O diagnóstico é reforçado pela exclusão de causa infecciosa perinatal ou *in utero* (agentes do grupo TORCH) e na ausência de doença metabólica com manifestação no período neonatal (entre outras, galactosémia, tirosinemia e déficit de alfa 1 antitripsina). O doseamento do ferro sérico, CTFE e ferritina, quando apresentam valores superiores ao esperado para a idade, e o estudo imagiológico abdominal (TAC ou RMN) com evidência de depósitos hepáticos aumentados de ferro, são muito sugestivos e permitem efectuar um diagnóstico presuntivo. A biópsia do lábio tem uma boa especificidade quando positiva, mas é muitas vezes inconclusiva e, nestes casos, não permite excluir a doença.

No primeiro doente relatado, a suspeição surgiu uma semana após o nascimento, por um quadro de icterícia progressiva, recusa alimentar, hipotonia, e alterações laboratoriais de insuficiência hepática aguda. Após doseamento de ferritina sérica muito elevada, foi colocada a hipótese de hemocromatose neonatal. A avaliação imagiológica apoiou o diagnóstico, embora não tenha sido possível recorrer a métodos de quantificação de ferro hepático. A biópsia do lábio foi inconclusiva, não permitindo afirmar nem negar o diagnóstico clínico.

No segundo caso, o diagnóstico foi feito mais cedo, dado tratar-se de um irmão da primeira criança. A apresentação inicial foi semelhante e rapidamente se procedeu à referência para a UDM para orientação terapêutica.

Na hemocromatose neonatal mesmo com um diagnós-

tico perinatal, o compromisso hepático grave condiciona uma instabilidade hemodinâmica difícil de reverter. Muitos recém-nascidos falecem na fase aguda por impossibilidade de resolução das alterações bioquímicas e hematológicas, ou por sépsis.

Actualmente, o objectivo passa pela estabilização do lactente até ser possível a realização de um transplante hepático – o tratamento de eleição. Numa primeira fase são fundamentais os antioxidantes, os quelantes do ferro e os citoprotectores. O transplante tem, neste grupo etário, as condicionantes inerentes ao baixo peso e reduzidas dimensões do receptor e às complicações associadas ao estado de imunossupressão *major*, que podem pôr em risco a vida do doente.

No primeiro caso, existiu uma referência precoce a um centro de transplante hepático com grande experiência nesta patologia e o transplante ocorreu em "tempo útil" (ao mês e meio de vida). Contudo a evolução pós-transplante foi marcada por inúmeras complicações, acabando por falecer aos 11 meses.

No segundo caso os pais recusaram o transplante hepático, devido à experiência anterior e perspectiva de vida do lactente. Manteve-se o tratamento médico, que foi insuficiente, e faleceu aos dois meses de vida.

Um aspecto importante destes dois casos refere-se ao facto de corresponderem a dois lactentes da mesma fratria. A doença é rara ocorrer na primeira gravidez, mas uma vez nascido um filho com hemocromatose neonatal, o risco de recorrência nas gravidezes seguintes é superior a 90%.

Novamente se levanta a questão da etiologia: estaremos perante um defeito genético (ainda não conhecido) que condiciona alterações particulares na captação celular/hepática do ferro, ou perante um factor ambiental desconhecido (possivelmente um agente infeccioso) que afecta o metabolismo normal do ferro numa fase muito precoce (*in utero*) e leva ao compromisso progressivo da função hepática com a apresentação exuberante neonatal? E, será que o agente persiste *in loco* (*in utero*) e deste modo provoca a recorrência da afecção em irmãos (mesmo quando a paternidade se altera)? Na realidade estão descritas famílias com mais de um filho afectado, de diferentes pais, facto que poderia apontar para a contribuição de um factor materno⁽⁶⁾.

A existência da irmã gêmea do segundo lactente, sem doença, pode sugerir a hipótese de uma alteração metabólica e não de um factor *in loco*.

O diagnóstico antenatal precoce é impossível, mas no final da gravidez a ecografia pode detectar anomalias inespecíficas, como *hidropsis fetalis* ou atraso de crescimento intrauterino. Também a RM pode detectar a acumulação de ferro pré-natal⁽⁷⁾.

Agradecimentos

Ao professor Martim Burdelsky (Hamburgo) pela colaboração imediata e realização do transplante hepático.

Ao Dr. Volker Dieudonné por ter feito o acompanhamento médico da criança até Hamburgo.

Bibliografia

1. Scriver, Beaudet, Valle, Sly, Childs, Kinzler, Vogelstein. "The metabolic and molecular bases of inherited disease". 8th edition, chapter 127/hereditary haemochromatosis 3147-51
2. Pankaj Vohra, C Haller, S Emre, M Magid, I Holzman, M Q Ye, E Iofel, B L Shneider. Neonatal haemochromatosis: the importance of early recognition of liver failure. *J Pediatr* 2000;136:537-41.
3. J M Liet, C Urtin-Hostein, M Joubert, F Moussali, A David, F Nomballais, J C Rose. "Hémochromatose néonatale". *Arch Pédiatr* 2000;7:40-4.
4. P Muiesan, M Rela, P Kane, A Dawan, A Baker, C Ball, A P Mowat, R Williams, N D Heaton. Liver transplantation for neonatal haemochromatosis. *Arch Dis Child* 1995; 73: F 178-F180
5. M G Oliveira, A Fernandes, A C Silva, R Moreira, A Azevedo, L J da Silva. "A case of neonatal haemochromatosis". *Acta Paediatr* 87: 102-4, 1998.
6. Verloes A, Temple I K, Hubert A F, Hope P, Gould S, Debauch C, Verellen G, Deville J L, Koulischer L, Sokal E M. "Recurrence of neonatal haemochromatosis in half sibs born of unaffected mothers". *J Med Genet* 1996; 33 :444-9.
7. Martí Bonmatí L, Baamonde A, Poyatos C R, Monteagudo E; "Prenatal diagnosis of idiopathic neonatal haemochromatosis with MRI", *Abdom Imaging* 1994;19:55-6.