

*Coordinador: Dr. Manuel de la Llata-Romero*  
*Colaboradores: Dr. Juan Urrusti-Sanz*  
*Dr. Jesús Aguirre-García*

## Recién nacido con síndrome de insuficiencia hepática

Cecilia Ridaura-Sanz,\* Patricia Saltigeral\*\*

### Resumen del caso

Recién nacido del sexo masculino de 14 días de vida extrauterina, producto del cuarto embarazo. Madre de 27 años de edad, que durante el segundo trimestre del embarazo presentó amenaza de aborto y recibió tratamiento con hidrogenmaleato de lisurida; en el tercer trimestre cursó con cervicovaginitis y se detectó placenta previa y fractura anterior de la pelvis, por lo que se realizó cesárea en hospital privado a las 38 semanas de edad gestacional; se obtuvo producto único vivo con Apgar de 9/9 y peso de 2.275 kg. Ambos egresaron al tercer día sin complicaciones. No se aplicaron vacunas.

Inicia el padecimiento actual al sexto día de vida con irritabilidad y rubicundez; al décimo día se agregó rechazo a la vía oral, dos vómitos de contenido gástrico, distensión abdominal y orina oscura; fue tratado con cisaprida y al no observar mejoría fue internado en hospital privado con diagnóstico de sepsis neonatal.

A la exploración física se encontró irritable, reactivo, hidratado, con ictericia generalizada ++ e hipotérmico; cardiopulmonar normal, abdomen distendido con perímetro de 32 cm, red venosa colateral, peristalsis disminuida, resistencia muscular y sin visceromegalias.

La evolución fue tórpida, aumentó la distensión abdominal, ausencia de peristalsis, hipotérmico, hipotenso, llenado capilar retardado e hiponatremia. Requirió apoyo con dobutamina (5 µg/kg/min).

Se realizó laparotomía exploradora, se encontró ascitis y el hígado crecido, duro y de aspecto nodular; se tomó biopsia hepática en cuña, diagnosticándose cirrosis hepática con colestasis intensa y eritropoyesis.

La determinación sérica de anticuerpos IgM contra citomegalovirus, toxoplasma, rubéola y herpes fue negativa, así como las pruebas no treponémicas para

sífilis (RPR) y perfil viral para hepatitis. La alfafetoproteína se encontró en 1,936 (normal 0-20).

Por razones económicas, fue trasladado al Instituto Nacional de Pediatría. Al ingreso se encontró con temperatura de 37.8°C, FC 181x', FR 41x', TA 75/31 y peso de 2,700 kg. Ictérico, con edema bpalpebral, respiración periódica, llenado capilar de 3 segundos y cardiopulmonar sin compromiso. Abdomen distendido con perímetro de 33 cm, herida quirúrgica limpia de 7 cm, suprapúbica, transversa y cicatriz umbilical limpia; peristalsis normal, dolor a la palpación media y profunda, hígado 3 cm por debajo del borde costal y edema escrotal. Neurológico sin alteraciones. Destrostix de 20.

Las pruebas de tamiz metabólico mostraron Beutler negativo y el resto de metabolitos normales. Resultados de laboratorio en el cuadro I.

Evolucionó con deterioro del estado general. Sonda orogástrica drenando material sanguinolento, abdomen globoso y tenso con circulación colateral, peristalsis ausente, hígado a 4-5-6 cm y bazo a 2 cm por debajo del borde costal. Presentó dehiscencia de la herida quirúrgica, con salida a presión de líquido de ascitis; se colocó vendaje compresivo. Datos de dificultad respiratoria por lo que se realizó intubación orotraqueal. Requirió apoyo con aminas. El ultrasonido abdominal mostró hígado probablemente cirrótico.

A los 15 días de internamiento presentó dificultad respiratoria que requirió nuevamente intubación, con PVC alta, taquicardia, oliguria y aumento de peso; TA 90-110/palpatoria y acidosis respiratoria persistente. Requirió aumento de aminas sin respuesta al manejo con diurético. La radiografía de tórax mostró infiltrado apical derecho. A los 39 días de edad presentó paro cardiorrespiratorio sin respuesta a maniobras.

\*Departamento de Patología. INP.

\*\*Servicio de Infectología. INP.

**Cuadro I. Resultado de exámenes de laboratorio  
Biometría hemática**

Estudio	Hospital privado			INP	
Hemoglobina g/L	10.6	11	9.6	13.8	9.8
Hematócrito %			27	41	28
Leucocitos	14,500	4,500	5,600	12,200	3,800
Linfocitos %			61	30	8
Monocitos %					8
Segmentados %			31	61	83
Plaquetas	125,000	73,000	56,000	78,000	42,000
TP %				15	15
TPT				No coagula	115"

**Pruebas funcionales hepáticas**

DHL		445
F. ALC		524
ALT		29
AST		80
Bilirrubina total	13.84	20.5
Bilirrubina directa mg%	4.45	6.85
Bilirrubina indirecta mg%	8.34	13.2
Albúmina	2.1	3.8
Colesterol		117
Triglicéridos		61

**Electrolitos séricos**

Na	134	129	137
K	4.8	4.3	4.8
Cl	102	101	105

**Cultivos**

	25/04/97	26/04/97	28/04/97	29/04/97	05/05/97	09/05/97
LCR	Negativo			Negativo		
Sangre		Negativo		Negativo		
Orina		Negativo			<i>Candida</i> sp. 60,000/ml	Negativo
Líquido ascitis			<i>S. auricularis</i>			

**Electroforesis de proteínas**

	Resultado	Normal
Albúmina	2.88	3.20 a 5.30
Alfa 1	.04	0.10 a 0.40
Alfa 2	.21	0.40 a 1
Beta	.024	0.50 a 1.10
Gamma	0.63	0.70 a 1.70

TORCH y perfil de hepatitis: negativos  
Cariotipo: Padre 46XY Madre 46XX

## Comentario clínico

Se trata de un recién nacido con síndrome de insuficiencia hepática neonatal (SIHN) y datos de hipertensión portal.

El SIHN es una entidad clínica con características especiales que difiere de la insuficiencia hepática en niños mayores, ya que en su definición no se incluyen las manifestaciones de encefalopatía.

El SIHN se presenta antes de los 30 días de edad, con coagulopatía, hipoalbuminemia, hiperamonemia, hipoglucemia e hiperbilirrubinemia directa; las transaminasas pueden ser normales (cuando ya no hay reserva hepática) o elevadas.

Debe distinguirse la insuficiencia hepática neonatal que se inicia in útero (insuficiencia hepática fetal) y que no puede ser compensada por la madre, de aquella que se desarrolla en la etapa postnatal. La forma fetal se caracteriza por ictericia desde el nacimiento, ascitis, edema periférico, esplenomegalia e hígado pequeño, mientras que en la forma perinatal la ictericia no es evidente hasta pasados unos cuantos días; la ascitis y el edema periférico no son habituales, la esplenomegalia es poco frecuente y existe hepatomegalia.

La presencia de malformaciones asociadas apoyan la forma fetal, tal como ocurre con la hemocromatosis asociada al síndrome de Down, atresia duodenal, atresia esofágica y alteraciones cardíacas o renales.

El presente caso comparte características clínicas de ambas formas, sin embargo el hecho de que a los quince días de edad este recién nacido cursara con cirrosis hepática y datos de hipertensión portal, como son red venosa colateral, ascitis y esplenomegalia, sugieren que el proceso de daño hepático se originó en la etapa fetal.

Las causas de insuficiencia hepática neonatal se presentan en el cuadro II.

El diagnóstico específico de estas entidades requiere de estudios especiales de laboratorio y gabinete. Dentro de las causas metabólicas debemos considerar aquellas que cursan con necrosis hepática submasiva y datos histológicos de hepatitis neonatal, tales como galactosemia, tirosinemia e intolerancia a la fructosa. Éstas fueron parcialmente descartadas con la prueba de Beutler negativa y el tamiz metabólico que resultó normal.

La enfermedad de Niemann-Pick en este paciente se descarta, ya que aunque tiene esplenomegalia no presenta hipotonía, ni lengua engrosada y saliente, que son signos sugestivos de esta entidad, además de que en la biopsia hepática no se refiere la presencia de esfingolípidos atesorados en células de Küpffer y hepatocitos.

No existen antecedentes de la ingestión de sustancias hepatotóxicas ni enfermedad materna, por lo que se descartan las causas tóxicas y el lupus eritematoso. Tampoco se encontraron datos en la biopsia hepática que apoyen el diagnóstico de alteración en el metabolismo de ácidos biliares ni de síndrome hemofagocítico.

Dentro de las hepatitis infecciosas que pueden conducir a una cirrosis hay que considerar aquellas que se pueden manifestar desde el nacimiento, tales como: citomegalovirus, toxoplasmosis, sífilis, rubéola, parvovirus B19, echovirus 9, herpes simple, además de los virus de hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C. Con respecto al citomegalovirus, hasta el 90% de los recién nacidos son asintomáticos y sólo el 10% presenta síntomas; la afección hepática es tan sólo una manifestación del involucro a un órgano específico por una enfermedad sistémica en la que generalmente se encuentran afectados otros órganos o sistemas, con datos como microcefalia, calcificaciones periventriculares entre otros, los cuales no se presentaron en este paciente, además de tener una IgM negativa para este virus. Así mismo la serología para el resto de los agentes que integran el síndrome de TORCH fue negativa y los

**Cuadro II. Causas de insuficiencia hepática neonatal**

Fetal	Fetal/Perinatal	Perinatal
Mitocondriopatías	Citomegalovirus	Herpes
Disgenesia tubular renal	Lupus eritematoso	Echovirus
Niemann-Pick C	Defecto de ácidos biliares	Coxsackie
Echovirus		Galactosemia
Parvovirus		Tirosinemia
Valproato		Intolerancia a la fructuosa
Pirrolizinas		Choque
Hemocromatosis		
Linfocitosis hemofagocítica		

*Modificado de Shneider BJ. Neonatal liver failure. Current Opinion on Pediatrics. 1996;8:485-501*

hallazgos de la biopsia hepática no son sugestivos de estas entidades, por lo que se descartan. Con respecto al virus de la hepatitis A, hasta la fecha no se ha documentado la transmisión transplacentaria, incluso en un estudio que se realizó en China durante una epidemia de hepatitis por virus A, en suero de los recién nacidos de 431 embarazadas, no se detectaron anticuerpos IgM positivos; por otra parte cuando se manifestó en la etapa neonatal su comportamiento es similar al de otros grupos de edad. Esto, aunado a una IgM negativa para el virus de la hepatitis A, permite descartar esta posibilidad. Las pruebas serológicas para hepatitis B y C resultaron negativas.

El grupo de mitocondriopatías que conducen a anomalías de la fosforilación oxidativa y subsecuentemente lesión tisular, tienen expresión clínica muy variable. Todas estas enfermedades cursan con acidosis láctica, por lo que el diagnóstico se fundamenta con la elevación de lactato y piruvato en suero, que no fueron determinadas en este caso.

Dentro de las causas obstructivas que condicionan cirrosis está la atresia biliar, que en este caso se descarta, ya que no cursó con acolia, que es un dato muy sugestivo de esta entidad y la biopsia hepática no mostró cambios compatibles con ella. También se descartó fibrosis quística, que ocasionalmente se puede presentar como cirrosis u otras formas de disfunción hepática, pero siempre en edades más tardías.

Una causa poco frecuente de cirrosis hepática en el recién nacido es la hemocromatosis neonatal, trastorno raro y de origen desconocido que se caracteriza por absorción y almacenamiento desmedido de hierro, el cual se acumula en varios órganos. Algunos casos son familiares y se heredan en forma autosómica recesiva. Esta enfermedad se inicia *in útero* y el órgano más

afectado es el hígado, el cual puede presentar necrosis submasiva con fibrosis acentuada o cirrosis y siderosis hepática y extrahepática, pero sin afectar al sistema fagocítico mononuclear. Clínicamente se manifiesta por ascitis, hepatomegalia leve o moderada, ictericia y alteración de las pruebas funcionales. El daño hepático es rápidamente progresivo, hasta condicionar cirrosis o falla hepática grave, como ocurrió en este caso. Los hallazgos de laboratorio inespecíficos que apoyan este diagnóstico son: hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, trombocitopenia y anemia, entre otros. El diagnóstico histopatológico se hace por exclusión, cuando se reúnen al menos dos de los criterios establecidos por Kinsley y que son fibrosis hepática difusa, transformación pseudocolangiolar y gigantocelular de los hepatocitos residuales, colestasis y siderosis acentuada hepática y extrahepática, sin afección del sistema fagocítico mononuclear. Todos estos datos se encontraron presentes en el estudio histológico de la biopsia hepática, sin embargo la presencia de hierro en el hígado, como dato aislado, no permite establecer el diagnóstico de hemocromatosis neonatal, ya que muchas otras hepatopatías pueden presentar cirrosis y acúmulo de hierro en hepatocitos. Para establecer el diagnóstico de hemocromatosis neonatal es preciso documentar la siderosis extrahepática, condición que es fácil de demostrar en los casos de autopsia. En vida el diagnóstico de esta entidad puede apoyarse si además de la biopsia hepática se realiza biopsia del labio inferior, ya que las glándulas de la mucosa bucal están saturadas de hierro o bien, midiendo con resonancia magnética el depósito de hierro en órganos como el páncreas.

En conclusión, ante un recién nacido con un cuadro de insuficiencia hepática que desarrolla rápidamente cirrosis, hay que investigar las hepatopatías infecciosas y metabólicas que afectan el hígado en la etapa fetal, ya que el tratamiento y el pronóstico dependerán de la causa. Por ejemplo: los trastornos del metabolismo de ácidos biliares pueden responder al tratamiento con reemplazo de ácidos biliares, la galactosemia y la fructosemia pueden prevenirse con restricciones dietéticas y en casos de hemocromatosis neonatal se ha sugerido el efecto benéfico del tratamiento con quelantes, antioxidantes y citoprotectores.

### Comentario anatómico-patológico

La autopsia se realizó en un lactante menor que presentaba ictericia generalizada, abdomen prominente con red venosa colateral y herida quirúrgica en vías de cicatrización de 3 cm a la altura de la cicatriz umbilical.

La cavidad abdominal contenía líquido amarillo claro (aproximadamente 300 mL) y el bazo estaba aumentado



Figura 1. Corte sagital de la encrucijada hepato-esplénica. El hígado es pequeño, de color verde y superficie nodular. La vesícula biliar, vías biliares y duodeno, sin alteraciones. Páncreas de color ocre. Bazo aumentado de tamaño y aspecto congestivo.

de tamaño y peso, con aspecto congestivo. La patología más importante se encontró en el hígado. Éste se encontraba notablemente disminuido de tamaño y peso (57 vs 133 g), de color amarillo verdoso, de consistencia dura y superficie ondulada. Al corte se encontraron múltiples lesiones nodulares de color amarillo verdoso, de diámetro variable entre 0.2 y 0.9 cm, separadas por tejido de color blanquecino (Figura 1). La vesícula biliar y las vías biliares se encontraban permeables y normales.

Histológicamente el hígado presentaba distorsión completa del parénquima, por extensas zonas de necrosis en las que las láminas de hepatocitos estaban reemplazadas por tejido fibroso en forma de bandas gruesas e irregulares y presentaban estructuras portales aproximadas (colapso) (Figura 2) y proliferación de conductillos con bilis escasa en el interior. Las pequeñas áreas de tejido hepático residual mostraron células gigantes multinucleadas con colestasis.

Los nódulos descritos macroscópicamente correspondían a nódulos de regeneración sin venas centrales, rodeados de fibrosis y constituidos por hepatocitos de tamaño irregular con esteatosis. Lo más llamativo de la lesión era la presencia de abundante pigmento férrico, tanto en el estroma (Figura 3) como en el interior de los hepatocitos (Figura 4), en células del epitelio biliar y en los macrófagos de las zonas con necrosis. En el resto de las vísceras se encontró hierro en células epiteliales del páncreas, glándula tiroides (Figura 5) y miocardio (Figura 6). El bazo presentaba congestión y fue negativo para hierro. Además del depósito de hierro, el páncreas presentó hiperplasia de los islotes de Langerhans. En los riñones había necrosis tubular con colestasis.

Como patología asociada se encontró leucoencefalomalacia paraventricular múltiple y bilateral como resultado de isquemia e hipoxia cerebral y datos de enterocolitis subaguda. El aparato respiratorio presentó

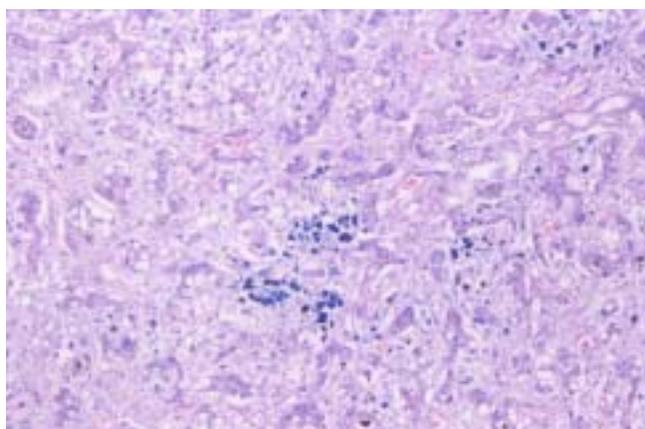


Figura 3. Corte histológico del hígado que muestra depósito de hierro (azul) en células del estroma.

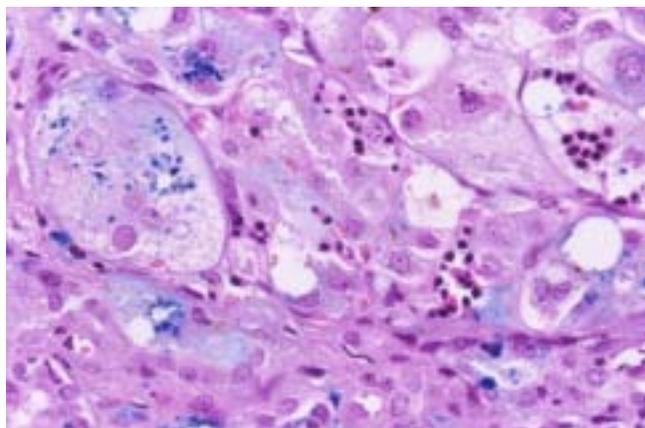


Figura 4. Hierro en el interior de hepatocitos uni y multinucleados. Tinción de Pearles.

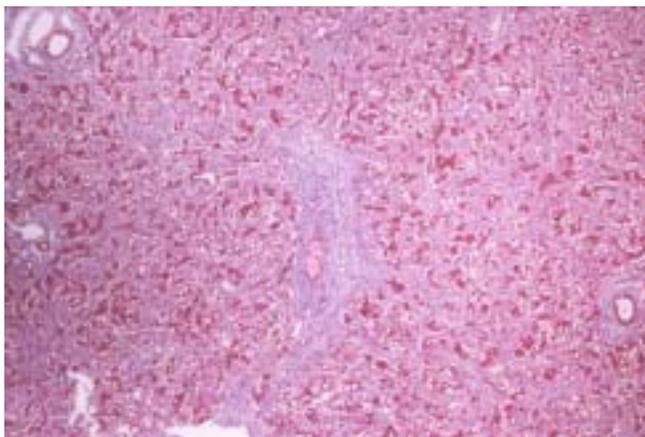


Figura 2. Tinción tricrómica de Masson que muestra fibrosis extensa con colapso del parénquima hepático

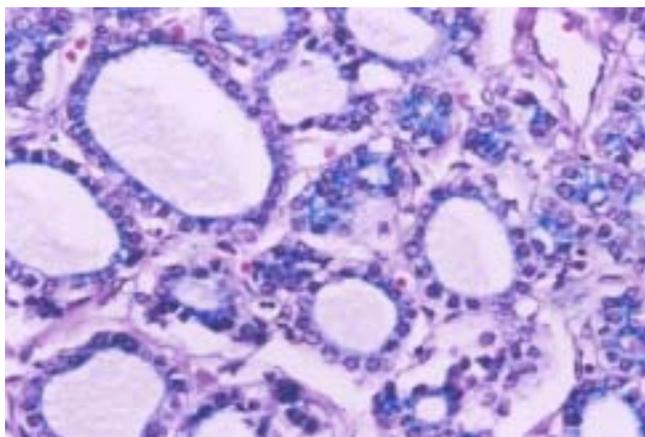


Figura 5. Corte histológico del tiroides con hierro en células epiteliales de los folículos.

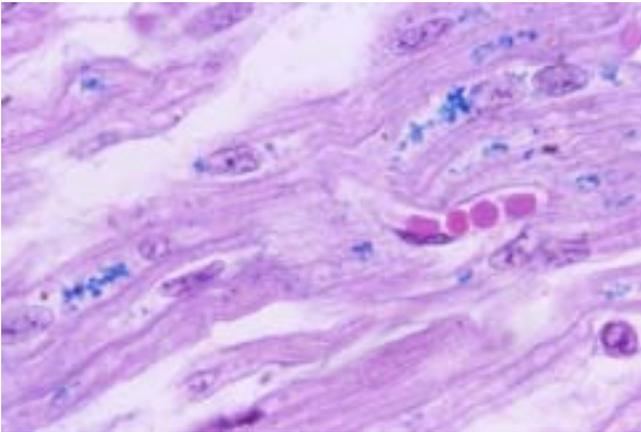


Figura 6. Miocardio con depósito de hierro en células musculares sin necrosis.

alteraciones secundarias al manejo con intubación prolongada, como son: laringotraqueítis erosiva, bronquiolitis necrosante con daño alveolar difuso y neumonía bilateral de predominio basal izquierdo.

Los datos histopatológicos encontrados corresponden a hemocromatosis perinatal o neonatal, que es una entidad clínico-patológica caracterizada por insuficiencia hepática presente desde el nacimiento en recién nacidos de bajo peso, con coagulopatía, trombocitopenia e hipoalbuminemia y que en el estudio histopatológico presentan extensa necrosis hepática y abundante depósito de hierro en células no fagocíticas, predominantemente hepatocitos, miocardio, páncreas y glándulas endocrinas.

La fisiopatología de la lesión hepática y el depósito de hierro aún no han sido aclaradas. La mayoría de las opiniones se inclinan a considerar que la hemocromatosis no es la causa, sino el resultado del daño hepático y que éste a su vez puede obedecer a diferentes causas, ya sea infecciosas, metabólicas, tóxicas o anóxicas, operando en la etapa prenatal. Sin embargo no se ha descartado la posibilidad de que se trate de un trastorno primario,

hereditario, en el metabolismo del hierro o de metabolitos intermedios, diferente al de la hemocromatosis del adulto y en ese sentido, hay que tener en cuenta la asociación de hemocromatosis con alteración del metabolismo de los ácidos biliares y la coexistencia de hemocromatosis con otras alteraciones genéticas como el síndrome de Down.

## Bibliografía

- **Witzleben CL, Uri A.** Perinatal hemochromatosis: entity or/and end result. *Human Pathol* 1989;20:335-340.
- **Kinsley AS.** Neonatal hemochromatosis. *Adv Pediatr* 1992; 39: 383-403.
- **Moerman P, Pauels P, Vandenberghe K, et al.** Neonatal haemochromatosis. *Histopathology* 1990;17:345-351.
- **Castillo Taucher S, Betjerodt R, Hubner ME, Nazer J.** Multiple malformations in neonatal hemochromatosis. *Am J Med Genet* 1994;50:213-214.
- **Ruichelli ED, Uri A, Dimmick J, et al.** Severe perinatal liver disease and Down Syndrome. An apparent relationship. *Hum Pathol* 1991;22:1274-1280.
- **Siakafas CG, Jonas MM, Pérez Atayde A.** Abnormal bile acid metabolism and neonatal hemochromatosis a subset with poor prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:321-326.
- **Bale PM, Kan AE, Dorney SF.** Renal proximal tubular dysgenesis associated with severe neonatal hemosiderotic liver disease. *Pediatr Pathol* 1994;14:479-490.
- **Shneider B, Kenneth D, Setchell R, Whittington PF, Neilson K, Suchy F.** ?-3- Oxosteroid 5?-reductase deficiency causing neonatal liver failure and hemochromatosis. *J Pediatr* 1994; 124:234-238.
- **Boce KE, Wing R, Kagen H, Balistreri W, Tabor MW.** Exogenous iron overload in perinatal hemochromatosis. A case report. *Pediatr Pathol* 1991;11:389-397.
- **Kershisnik MM, Knisely AS, Sun J, Andrews JM, Wittwe CT.** Cytomegalovirus infection. Fetal liver disease and neonatal hemochromatosis. *Hum Pathol* 1992;23:1075-1080.
- **Hayes AM, Jaramillo O, Levy HL, Knisely AS.** Neonatal hemochromatosis: diagnosis with MR imaging. *American J Radiol* 1992;159:623-625.
- **Shamieh I, Kibort PK, Suchy FJ, Freese DK.** Antioxidant therapy for neonatal iron storage disease. *Pediatr Rev* 1993; 33:109 A.