

## Fallo hepático agudo neonatal: presentación de 2 casos y revisión de la bibliografía

L. Pías-Peleteiro<sup>1</sup>, O. López-Suárez<sup>1</sup>, A. Pérez-Muñuzuri<sup>1</sup>, A. Baña<sup>1</sup>, M. Fernández-Sanmartín<sup>2</sup>, M.L. Couce<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neonatología. <sup>2</sup>Sección de Hematología y Oncología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela (A Coruña)

### Resumen

El fallo hepático agudo neonatal es una entidad poco frecuente, con una mortalidad muy elevada. La sospecha de fallo hepático ante situaciones de mal estado general y disfunción hepática, hipoglucemia recurrente o persistente y clínica de sepsis es fundamental para establecer un tratamiento precoz y efectivo. Existen pruebas de primera y segunda línea para poder orientar un diagnóstico etiológico, a la vez que se instauran medidas generales que permitan su estabilización, antes de considerar otras medidas terapéuticas, como el trasplante hepático. Presentamos el inicio y la evolución de 2 casos de fallo hepático neonatal diagnosticados de hemocromatosis y linfocitosis hemofagocítica familiar.

**Palabras clave:** Fallo hepático agudo, neonatos, hemocromatosis neonatal, linfocitosis hemofagocítica familiar.

### Abstract

*Title:* Acute neonatal liver failure: two case studies and literature review

Acute neonatal liver failure is a rare entity with a high mortality rate. In order to establish an early and effective treatment, a high index of suspicion in newborns with a poor general condition and hepatic dysfunction, recurrent or persistent hypoglycaemia and signs and symptoms of sepsis, is critical. There are first- and second-line test to establish the aetiology, parallel to the implementation of general stabilization measures, and prior to the consideration of other therapeutic options such as liver transplantation. We present the onset and the outcome of two patients affected from acute neonatal liver failure that were diagnosed of hemochromatosis and hemophagocytic lymphohistiocytosis, respectively.

**Keywords:** Acute liver failure, newborns, neonatal hemochromatosis, familial hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Fecha de recepción: 18/07/12. Fecha de aceptación: 10/02/13.

**Correspondencia:** M.L. Couce. Servicio de Neonatología. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Travesía de Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela (A Coruña). Correo electrónico: maria.luz.couce.pico@sergas.es

**Cómo citar este artículo:** Pías-Peleteiro L, López-Suárez O, Pérez-Muñuzuri A, Baña A, Fernández-Sanmartín M, Couce ML. Fallo hepático agudo neonatal: presentación de 2 casos y revisión de la bibliografía. Acta Pediatr Esp. 2014; 72(1): e15-e22.

## Introducción

El fallo hepático agudo neonatal es una entidad poco frecuente, con una mortalidad en torno al 45%; por este motivo, su diagnóstico y tratamiento precoz son fundamentales, ya que pueden influir en el pronóstico<sup>1</sup>. En el periodo neonatal las causas responsables difieren respecto a otras edades. La más frecuente (10-40% de los casos) es la hemocromatosis neonatal (HN)<sup>1-3</sup>, actualmente denominada preferentemente enfermedad hepática gestacional aloinmune. Las infecciones virales (principalmente el herpes simple), los trastornos congénitos del metabolismo y algunos trastornos hematológicos (linfocitosis hemofagocítica) son otras causas principales que cabe tener en cuenta. La etiología es indeterminada en el 16-36% de los casos<sup>4,5</sup>.

El criterio que permite definir esta entidad es, además de las posibles alteraciones bioquímicas propias del daño hepático (elevación de transaminasas, hiperbilirrubinemia, hipoglucemia), la presencia de una coagulopatía que no se corrige con la administración de vitamina K, definida como tiempo de protrombina (TP)  $\geq 20$  s o índice normalizado internacional (INR)  $\geq 2$ , o bien TP  $\geq 15$  s o INR  $\geq 1,5$  en presencia de encefalopatía hepática<sup>6</sup>. La presencia de encefalopatía no es esencial para el diagnóstico de fallo hepático agudo en niños, ya que normalmente se presenta de forma tardía y su identificación puede ser muy difícil, especialmente en edades tempranas<sup>1</sup>.

La forma de presentación en el neonato es muy variable. Los síntomas y signos de sospecha incluyen desde la afectación del estado general con una función hepática alterada (ictericia, colestasis, diátesis hemorrágica, etc.), hasta la hipoglucemia persistente o la clínica de sepsis (situación que puede actuar de desencadenante del proceso patológico de base), por lo que resulta crucial la sospecha diagnóstica ante estas circunstancias de cara a iniciar un tratamiento precoz y efectivo<sup>1</sup>.

## Casos clínicos

### Caso 1

Recién nacido varón, fruto de un segundo embarazo controlado. Tenía una hermana sana y no había consanguinidad familiar. Los controles antenatales fueron normales sin factores de riesgo infeccioso. Nació a término mediante cesárea por sospecha de pérdida del bienestar fetal, impregnado en meconio, en apnea e hipotónico, sin observarse meconio en el aspirado traqueal. Se aplicó ventilación con presión positiva con respuesta favorable. El test de Apgar fue de 6/6/10. Se administró al nacimiento vitamina K intramuscular. Presentaba datos somatométricos de peso, longitud y perímetro craneal en p50-75. A las 20 horas de vida ingresó en la unidad de cuidados intensivos (UCI) neonatal por presentar una escasa reactividad y una glucemia de 11 mg/dL. Presentaba mal estado general, aspecto letárgico, coloración pajiza, petequias inguinales, buena ventilación bilateral sin datos de dificultad respiratoria, aunque con discreta tendencia a la hipoxemia (saturación de O<sub>2</sub> del 98%, con FiO<sub>2</sub> de 0,26), abdomen globuloso y borde hepático palpable.

Se conectó a ventilación no invasiva, se administró antibioterapia empírica (ampicilina y gentamicina i.v.) y perfusión de glucosa i.v. de hasta 12,5 mg/kg/min. Presentó un deterioro progresivo del estado general, por lo que precisó intubación y ventilación mecánica, con desarrollo de una coagulopatía severa (clínicamente con sangrado profuso a través de los accesos vasculares, el tubo endotraqueal y la sonda vesical), confirmada en el estudio de coagulación, en el que se constata un defecto de los factores de síntesis hepática (fibrinógeno <40 mg/dL, factor IX 7,3%, factor XI 13,8%, factor XII 15,9%) y fibrinólisis aumentada (dímero D 1.870 ng/mL). Asociaba una elevación de las cifras de bilirrubina total (11 mg/dL), transaminasas (GOT 126 UI/L, GPT 149 UI/L) y amonio (142  $\mu$ mol/L). Se administraron vitamina K i.v., transfusiones periódicas de hemoderivados y dopamina en perfusión, a pesar de lo cual persistió el deterioro, con tendencia a la hipotensión y la oliguria. Se realizó un cribado de las posibles causas de fallo hepático agudo, que incluía las pruebas siguientes: estudio hormonal de la hipoglucemia (insulina, GH, péptido C, IGF-1, cortisol), estudio de las metabolopatías (aminoácidos plasmáticos, succinilacetona, acilcarnitinas, aminoácidos urinarios, ácidos orgánicos en orina, hexosa-monofosfato [en nuestro centro se lleva a cabo en el cribado sistemático neonatal]), serologías de CMV, VHS 1 y 2, Parvovirus B19, lúes, toxoplasma, VIH, hemocultivo. Los resultados fueron todos normales. El estudio del hierro mostraba cifras de 239  $\mu$ g/dL, con transferrina de 146 mg/dL, ferritina de 7.978 ng/mL e índice de saturación de transferrina del 126%. Ante estos resultados, compatibles con una hemocromatosis neonatal (HN), se inició tratamiento quelante y antioxidante (desferroxamina, N-acetilcisteína, selenio, vitamina E, prostaglandina E<sub>1</sub>) (en el año que fue atendido el niño era aún desconocido el tratamiento indicado en la actualidad, con exanguinotransfusión o gammaglobulina). Se realizó una resonancia magnética para detectar posibles depósitos hepáticos y extrahepáticos de hierro, que no fue concluyente, y se planteó la derivación del paciente a otro centro para la realización de un trasplante hepático.

El sexto día de vida el paciente presentó un deterioro hemodinámico, con evidencia de una hemorragia parenquimatosa e intraventricular, por lo que, de acuerdo con los padres, se limitó la pauta terapéutica y el paciente falleció. La necropsia puso de manifiesto una siderosis pancreática. En el hígado existía una hemorragia masiva con destrucción del parénquima. Dos años después, los padres del neonato afectado de HN tuvieron un hijo sano, y la madre había recibido inmunoglobulina inespecífica i.v. en dosis de 1 g/kg/semana desde la semana 16 de gestación.

## **Caso 2**

Recién nacido varón, fruto de un tercer embarazo controlado y tolerado. Tenía el antecedente de un hermano fallecido a los 16 días de vida por un fallo hepático agudo con los siguientes parámetros: ferritina 3.597 ng/mL, índice de saturación de transferrina 105%, coagulopatía de consumo, hipoglucemia y pancitopenia, con estudio de médula ósea sin hallazgos patológicos. La principal sospecha diagnóstica fue una HN, pero no se demostró la existencia de depósitos de hierro en la necropsia (incluidas las glándulas salivales).

Nació en otro centro hospitalario, con un test de Apgar de 9/10/10. Los controles antenatales fueron normales. El peso, la longitud y el perímetro craneal estaban entre los percentiles 25-50.

Al nacimiento presentó petequias, hepatoesplenomegalia, pancitopenia y datos de fallo hepático agudo con evidencia de coagulopatía (glucemia <10 mg/dL, bilirrubina total 10,9 mg/dL, GOT 550 UI/L, GPT 127 UI/L, INR 4,5, TP corregido 12,1 s, tiempo de tromboplastina parcial activada 74,2 s, fibrinógeno 84,5 mg/dL). Se inició antibioterapia con ampicilina y gentamicina, perfusión de glucosa a 5,5 mg/kg/min y transfusión de plasma fresco congelado, antes del traslado a nuestro centro.

A su llegada presentaba afectación del estado general, petequias y equimosis, dificultad respiratoria moderada, soplo sistólico II/VI en el borde esternal izquierdo, abdomen distendido, con hepatomegalia palpable de 2-3 traveses de dedo y esplenomegalia hasta la pelvis. No se apreciaban adenopatías ni fiebre.

Se inició soporte respiratorio con ventilación mecánica no invasiva, y el paciente se mantuvo hemodinámicamente estable. Se constataron los siguientes resultados: pancitopenia intensa (hemoglobina 9 g/dL, hematocrito 28,1%, leucocitos 4.800/mm<sup>3</sup>, con 634 neutrófilos absolutos, y plaquetas 11.000/mm<sup>3</sup>), elevación de las transaminasas, triglicéridos 118 mg/dL, amonio 43 µmol/L, hierro 223 µg/dL, ferritina 5.984 ng/mL, transferrina 199 mg/dL, índice de saturación de transferrina 79% y coagulopatía persistente. Se administraron vitamina K i.v., transfusiones periódicas de hemoderivados, plasma fresco congelado y GCS-F.

El estudio de metabolopatías, que incluía succinilacetona, aminoácidos plasmáticos, espectrometría de masas en tándem, sustancias reductoras en orina y ácidos orgánicos en orina, fue normal. El medulograma no mostró ninguna infiltración por células neoplásicas ni hemofagocitosis franca. Las serologías para toxoplasma, hepatitis B, hepatitis C, VIH, rubéola, CMV, VHS, Coxackie, Echovirus y Parvovirus B19 fueron negativas. El ecocardiograma fue normal.

Dados los antecedentes familiares y los datos analíticos expuestos, la sospecha diagnóstica inicial fue de HN con alerta a una posible linfocitosis hemofagocítica primaria o familiar. Se inició tratamiento quelante y antioxidante, y se trasladó al paciente a un centro de referencia de trasplante.

En dicho centro se completó el estudio diagnóstico, con la determinación de la actividad de las células NK (muy disminuida), CD25 soluble (aumentado) y medulograma (datos de hemofagocitosis). Con la sospecha de linfocitosis hemofagocítica primaria se realizó tratamiento inmunosupresor con etopósido, ciclosporina A y dexametasona, con lo que el paciente presentó una mejoría progresiva de la situación clínica y los parámetros analíticos. Posteriormente fue sometido a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de médula ósea de donante no emparentado HLA idéntico. El estudio genético confirmó el diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica familiar, con mutación en el gen *Unc13D*.

## Discusión

La elevada mortalidad del fallo hepático agudo neonatal justifica la reevaluación de las pruebas diagnósticas y de la historia clínica en los casos de pacientes con citopenias progresivas, sepsis con mala respuesta a antibioterapia o hipoglucemia mantenida junto con datos clínico-analíticos de fallo hepático agudo, para tratar de esclarecer la causa subyacente y poder aportar un tratamiento adecuado<sup>1,7</sup>. La hipoglucemia está presente en alrededor del 40% de los casos de fallo hepático agudo, probablemente en relación con la disminución de la gluconeogénesis y el descenso de los niveles plasmáticos de insulina<sup>8</sup>.

En la historia clínica, los detalles acerca de la consanguinidad, antecedentes ante/perinatales o de muertes en el periodo neonatal/abortos, pueden orientar el diagnóstico de sospecha a la espera del resultado de las pruebas de laboratorio<sup>1</sup>.

En la figura 1 se refleja el esquema de actuación con las pruebas diagnósticas de primera y segunda línea que se deben realizar ante la sospecha de un fallo hepático agudo en el periodo neonatal<sup>1,8-11</sup>. En ocasiones es necesario repetirlas de forma evolutiva, como es el caso del aspirado de médula ósea en pacientes con sospecha de linfocitosis hemofagocítica, que puede no mostrar datos claros de hemofagocitosis en un alto porcentaje de casos, sobre todo en las fases iniciales. Es importante realizar estudios de la actividad de la función fagocítica y un cribado genético de las posibles mutaciones para el diagnóstico de una linfocitosis hemofagocítica primaria o familiar, como en el segundo caso presentado<sup>12,13</sup>. Igualmente, el estudio anatomopatológico de las glándulas salivales detecta siderosis en un 60% de los casos de HN, y sólo un 40% de los positivos son HN<sup>11</sup>.

Con respecto al tratamiento, previamente al diagnóstico etiológico definitivo y al tratamiento específico, deben adoptarse unas medidas generales dirigidas a controlar la situación de fallo hepático y tratar de forma empírica las causas específicas más frecuentes, ya que generalmente el diagnóstico causal se demorará en el tiempo.

En este sentido, es preciso el ingreso en la UCI para garantizar el soporte de las funciones vitales, así como una monitorización continua, y la administración adecuada de tratamientos de soporte (reposición de hemoderivados, protección gástrica, aminas vasoactivas, vitamina K...).

Para controlar las posibles causas infecciosas, se recomienda realizar una cobertura antibiótica de amplio espectro (ampicilina y gentamicina/cefotaxima), así como aciclovir (60 mg/kg/día) para cubrir el herpes virus, ya que este tratamiento ha demostrado no sólo mejorar la supervivencia, sino también el desarrollo neurológico de estos pacientes a largo plazo<sup>14,15</sup>.

En caso de que sea posible administrar alimentación enteral, se recomienda utilizar una fórmula exenta de lactosa, hasta poder descartar una galactosemia<sup>1,9</sup>.

Asimismo, se recomienda evitar la sedación o mantenerla en la mínima dosis posible, con el fin de tener una monitorización más representativa de la función neurológica<sup>1</sup>.

El paciente del caso 1 no reúne criterios de certeza diagnóstica, al no presentar datos concluyentes de la enfermedad, ya que tenía excluidas otras causas de fallo hepático y presentaba ferritina y saturación de

transferrina elevadas, junto con una siderosis en el páncreas, todo ello compatible con HN, pero no presentaba la histología hepática habitual de HN consistente en cirrosis. No obstante, si, como en nuestro caso, la sospecha diagnóstica orienta hacia una HN, las recomendaciones actuales indican realizar una exanguinotransfusión y/o administrar inmunoglobulina i.v. en dosis elevadas, y valorar, según la evolución del paciente, la realización de un trasplante hepático<sup>16</sup>. La HN tiene una tasa de recurrencia del 80% y, por su hipótesis etiológica aloinmune, el tratamiento con inmunoglobulinas i.v. en la mujer embarazada ha demostrado ser eficaz para evitar la HN en fetos de gestantes con antecedentes de hijos afectados<sup>17</sup>.

Para aumentar las posibilidades de curación de estos pacientes, es prioritario establecer un diagnóstico precoz de una probable linfohistiocitosis hemofagocítica primaria, con el fin de iniciar un tratamiento inmunosupresor y la búsqueda de un donante compatible.

### Conclusiones

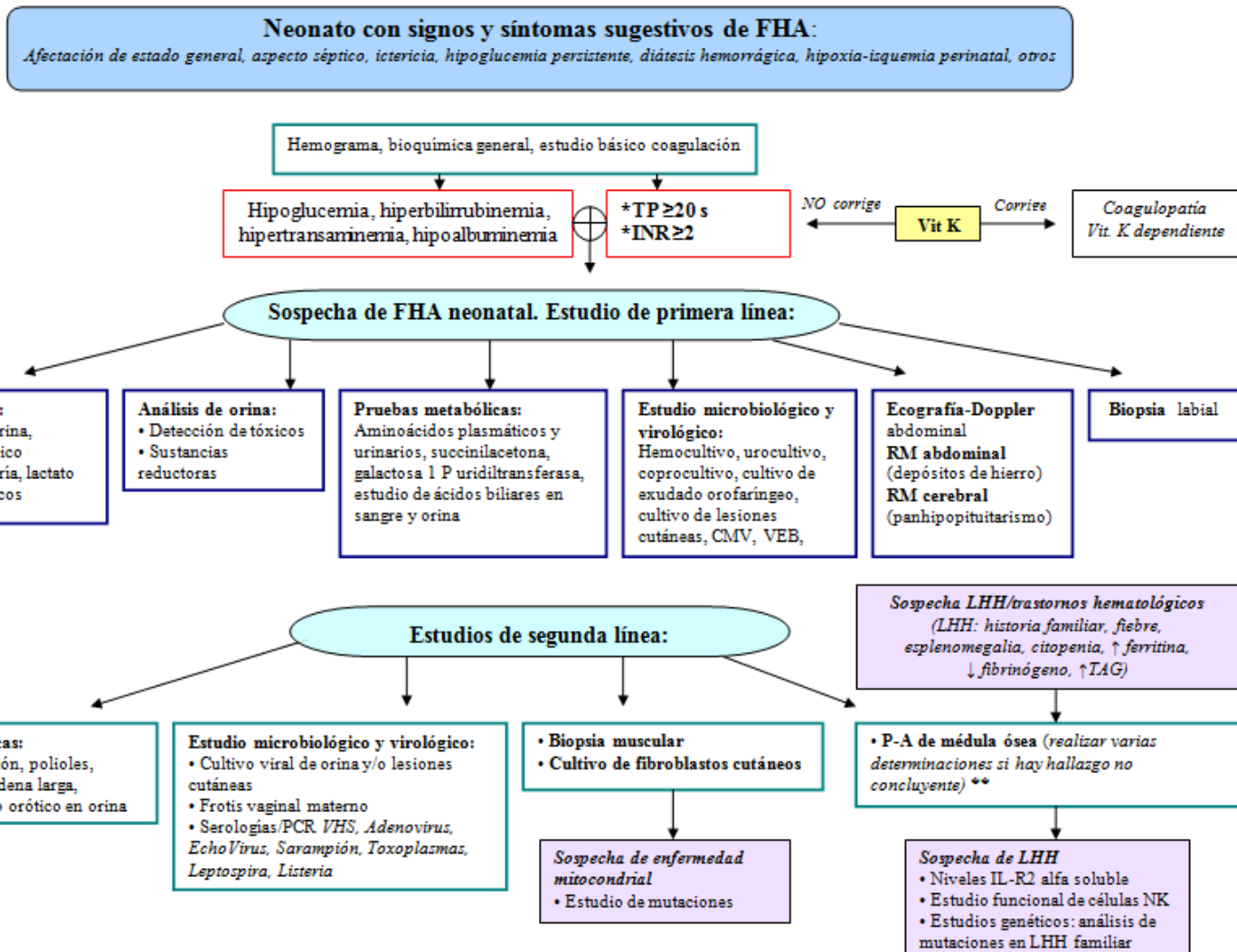
- Establecer un diagnóstico de sospecha precoz es fundamental para la supervivencia y el tratamiento adecuado de estos pacientes.
- Ante la sospecha diagnóstica, debe iniciarse el tratamiento empírico de soporte y cobertura de algunas causas específicas.
- El proceso de diagnóstico es complejo, y es necesario priorizar la búsqueda de causas tratables (galactosemia, tirosinemia, sepsis, infección por herpes virus).
- La hemocromatosis neonatal es un diagnóstico posible. La exanguinotransfusión y/o administración de inmunoglobulina i.v. pueden evitar el fallecimiento de los pacientes o el trasplante hepático.
- La derivación precoz a un centro de referencia es prioritaria para disponer de pruebas específicas de segunda línea y realizar un diagnóstico etiológico preciso, así como la realización de un trasplante hepático o de progenitores hematopoyéticos si es preciso.

### Bibliografía

1. Shanmugam NP, Bansal S, Greenough A, Verma A, Dhawan A. Neonatal liver failure: aetiologies and management. State of the art. *Eur J Pediatr*. 2011; 170: 573-581.
2. Rodrigues F, Kallas M, Nash R, Cheeseman P, D'Antiga L, Rela M, et al. Neonatal hemochromatosis. Medical treatment vs transplantation: the Kings' experience. *Liver Transplant*. 2005; 11: 1.417-1.424.
3. Boyd RL, Bathia J, Clark JH. Neonatal hemochromatosis. *eMedicine*. 2008; 1-15.
4. Sundaram, SS, Alonso EM, Narkewicz MR, Zhang S, Squires RH; Pediatric Acute Liver Failure Study Group. Characterization and outcomes of young infants with acute liver failure. *J Pediatr*. 2011; 159: 813-818.

5. Durand P, Debray D, Mandel R, Baujard C, Branchereau S, Gauthier F, et al. Acute liver failure in infancy: a 14-year experience of a pediatric liver transplantation center. *J Pediatr.* 2001; 139: 871-876.
6. Squires RH, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the Pediatric Acute Liver Failure Study Group. *J Pediatr.* 2006; 148: 652-658.
7. Dhawan A, Mieli-Vergani G. Acute liver failure in neonates. *Early Hum Dev.* 2005; 81: 1.005-1.010.
8. Whittington PF, Alonso EM, Squires RH. Acute liver failure. En: Kelly D, ed. *Diseases of the liver and biliary system in children*, 3.<sup>a</sup> ed. Chichester: Blackwell Publishing, 2008; 169-188.
9. Saudubray JM, Nassogne MC, De Lonlay P, Touati G. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: an overview. *Semin Neonatol.* 2002; 7: 3-15.
10. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr.* 2007; 166: 95-109.
11. Smith SR, Shneider BL, Magid M, Martin G, Rothschild M. Minor salivary gland biopsy in neonatal hemochromatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130: 760-763.
12. Vermeulen MJ, De Haas V, Mulder MF, Flohil C, Fetter WP, Van de Kamp JM. Hydrops fetalis and early neonatal multiple organ failure in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Med Genet.* 2009; 52: 417-420.
13. Zur Stadt U, Beutel K, Kolberg S, Schneppenheim R, Kabisch H, Janka G, et al. Mutation spectrum in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: molecular and functional analyses of PRF1, UNC13D, STX11, and RAB27A. *Hum Mutat.* 2006; 27: 62-68.
14. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Corey L, Gruber WC, et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics.* 2001; 108: 230-238.
15. Verma A, Dhawan A, Zuckerman M, Hadzic N, Baker AJ, Mieli-Vergani G. Neonatal herpes simplex virus infection presenting as acute liver failure: prevalent role of herpes simplex virus type I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42: 282-286.
16. 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: 566-571.
17. Blasco J, González JM, Blasco M, Gil R, Navas VM, Sierra C. Hemocromatosis neonatal: un nuevo y esperanzador horizonte. *An Pediatr.* 2011; 74: 139-140.





**Figura 1.** Esquema de actuación con las pruebas diagnósticas de primera y segunda línea que se deben realizar ante la sospecha de un fallo hepático agudo en el periodo neonatal. \*Alteración coagulación con datos EEG de encefalopatía hepática (de aparición tardía): TP 15 s, INR 1,5. \*\*Resultado normal en hasta un 50% de casos en estadios iniciales en LHH. FHA: fallo hepático agudo; HN: hemocromatosis neonatal; LHH: linfocitosis hemofagocítica; RM: resonancia magnética