El nuevo paradigma de la hemocromatosis neonatal: hepatitis fetal aloinmunitaria

The new paradigm of neonatal hemochromatosis: fetal alloimmune hepatitis

Dr. Alejandro Costaguta^a y Dr. Fernando Álvarez^b

RESUMEN

El modelo clásico de la hemocromatosis neonatal contemplaba la analogía con la hemocromatosis hereditaria. El tratamiento médico se basaba en un cóctel quelante/antioxidante. La hipótesis actual de un origen aloinmunitario del proceso, en el que la madre gestante monta una respuesta destructiva de tipo IgG contra los hepatocitos fetales, ha ofrecido una mejor explicación fisiopatológica y permite enfocar el tratamiento en el aspecto inmunológico con excelentes resultados, incluso previniendo la enfermedad en embarazos posteriores. Este cambio de paradigma repercute profundamente en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la enfermedad, que debería denominarse "hepatitis fetal aloinmunitaria".

Palabras clave: hemocromatosis, neonatal, hepatitis, aloinmunitaria.

SUMMARY

The classical model of neonatal hemochromatosis was based on the analogy with hereditary hemochromatosis. Medical treatment consisted on the antioxidant-chelator cocktail. The new hypothesis of an alloimmune origin of the process by which the pregnant woman mounts an IgG-based destructive response against fetal hepatocytes offers a pathogenic explanation, allowing treatment to be focused on the immunological aspects, with excellent results, and opens the possibility of preventive treatment in future pregnancies. This new paradigm produces a deep impact in diagnosis, prognosis and treatment of the disease, that should be called "fetal alloimmune hepatitis".

Key words: hemochromatosis, neonatal, hepatitis, alloimmune.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.237>

- a. Unidad de Hígado y Trasplante Hepático. Sanatorio de Niños. Rosario, Argentina.
- b. Departamento de Pediatría. CHU-Sainte Justine, Universidad de Montreal. Canadá.

Correspondencia:

Dr. Alejandro Costaguta: alejandro.costaguta@gmail.com

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 9-1-2012

Aceptado: 2-3-2012

las preguntas. En ese camino, utilizar analogías es un recurso que facilita la comprensión y ofrece un modelo plausible, hasta que otro lo reemplaza con mayor eficiencia. Cuando Hans Cottier describió en 1957 los primeros recién nacidos afectados por una enfermedad hepática grave asociada con depósito de hierro (Fe) extrahepático, utilizó el ejemplo de la hemocromatosis hereditaria, bien conocido por entonces, apelando a la similitud que presentaban ambas entidades en cuanto a la particular distribución de dicho metal.

Cincuenta años más tarde, una nueva forma de explicar el fenómeno de la "hemocromatosis neonatal" está siendo aceptada por la comunidad científica, y este cambio tiene implicancias prácticas directas y profundas. Los avances recientes muestran que la lesión hepática sería consecuencia de una aloinmunización de la madre contra antígenos del hepatocito fetal, que alteraría el metabolismo del Fe en el cual el hígado cumple un rol central.¹

Los conocimientos actuales conducen a cambios en el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los niños afectados y de sus madres en embarazos posteriores. Esta revisión intenta repasar los principales tópicos relacionados con este cambio de paradigma, que deberían llevar a una nueva denominación para esta enfermedad y que nombraremos en esta descripción como: "hepatitis fetal aloinmunitaria".

"El principio de la sabiduría es llamar a las cosas por sus verdaderos nombres."

Proverbio chino

INTRODUCCIÓN

La explicación científica de los fenómenos naturales descansa sobre observaciones y experiencias, con la posterior construcción de paradigmas que intentan responder a todas

ETIOPATOGENIA

La denominación "hemocromatosis" implica que el evento responsable del daño tisular es la acumulación de Fe, pero este concepto es difícil de sostener.

Los ratones en los que se inhibe el gen de la hepcidina muestran una sobrecarga masiva de Fe en su organismo, pero ninguna evidencia de lesión hepática.² La hepcidina es una proteína sintetizada por el hígado que regula la concentración de Fe citoplasmático a través de la inhibición de la ferroportina.³ Esta última actúa exportando Fe desde el compartimiento intracelular, por lo que la ausencia de hepcidina mantiene activo el transporte en forma permanente. Este paso es crítico, debido a que el organismo humano carece de mecanismos de eliminación del Fe, con lo que un balance equilibrado depende del ajuste correcto a nivel de la absorción. En el adulto, esto depende de la mucosa duodenal, en tanto que en el organismo en gestación, el sinciotrofoblasto cumple una función análoga. Una lesión del hígado fetal suficientemente grave como para interferir la síntesis de proteínas, entre ellas, la de la hepcidina, explicaría la acumulación de hierro como consecuencia de la acción no inhibida de la ferroportina placentaria, pero en ese caso, dicha acumulación sería *consecuencia* de la hepatopatía y no su *causa*.

La sobrecarga de Fe tampoco explica el problema si se tiene en cuenta la precocidad y gravedad del cuadro. Existe evidencia de que el daño comienza en el período de vida intrauterina, con retraso del crecimiento, oligohidramnios, y hasta muerte fetal en los casos más graves.² Cuando nacen, estos niños presentan una grave enfermedad necroinflamatoria del parénquima hepático que se manifiesta en los primeros días de vida. Este cuadro contrasta con el deterioro lento y progresivo que produce la hemocromatosis hereditaria, aun en sus formas juveniles, cuya expresión clínica demanda años mientras se acumula el Fe en los tejidos afectados.⁴

A medida que el modelo de la *hemocromatosis neonatal* como analogía de la *hemocromatosis hereditaria* perdía consistencia, era necesario reemplazarlo por otro que uniera las piezas sueltas del rompecabezas. La evidencia apuntaba hacia una enfermedad congénita y familiar, pero ninguno de los modelos de herencia conocidos podía explicar la alta tasa de recurrencia en embarazos posteriores al caso índice (cercana al 80%).⁵ La observación de repetición de casos en madres con diferentes padres, pero no a la inversa, la ausencia de casos detectados entre descendientes de hermanos de niños afectados, y la ausencia de una mutación conocida terminaron de descartar un mecanismo de herencia mendeliano (o génico) para esta enfermedad.⁶

Una etiología aloinmunitaria, en cambio, era más compatible con esos datos, de un modo similar a otras enfermedades mejor conocidas, como la eritroblastosis fetal o la trombocitopenia aloinmunitaria. En este tipo de enfermedades, un antígeno fetal no reconocido como propio por la madre entra en contacto con su sistema inmunitario y desencadena la producción de anticuerpos específicos, que transportados a través de la placenta producen en el feto una respuesta destructiva.

El pasaje de anticuerpos está previsto naturalmente como una transferencia pasiva de inmunidad de la madre gestante al feto, pero en ocasiones puede iniciar una respuesta inmunológica no deseada. Estos anticuerpos son del tipo IgG, los únicos capaces de atravesar la placenta desde la 18ª semana de gestación.

Existen cuatro mecanismos posibles de lesión tisular fetal a partir del pasaje de IgG materna específica:

- Fijación de complemento y destrucción celular por lisis directa o activación del sistema retículo-endotelial (eritroblastosis fetal, trombocitopenia aloinmunitaria).
- Activación de linfocitos T fetales (bloqueo A-V en el feto de madres con LES).
- Depósito de complejos antígeno/anticuerpo circulantes en la membrana basal glomerular (síndrome nefrótico congénito).
- Unión a un antígeno e interferencia funcional con la proteína (miastenia fetal).

En el caso de la hepatitis aloinmunitaria congénita, un antígeno fetal desconocido para la madre desencadena una respuesta IgG específica, la IgG cruza la placenta, se une al antígeno en la superficie del hepatocito y fija el complemento, con formación del complejo de ataque de membrana (MAC) y lisis osmótica de la célula.^{7,8} Este mecanismo se ha reproducido exitosamente en animales de laboratorio y demostrado ocasionalmente en preparados histológicos de pacientes afectados, pero resta identificar el antígeno específico en el hepatocito fetal, lo que supondría un paso decisivo en la comprensión definitiva del proceso fisiopatológico.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El hígado de los niños con hepatitis fetal aloinmunitaria muestra actividad necroinflamatoria, a menudo con estadios avanzados de fibrosis/cirrosis. En algunos pacientes, los hepatocitos remanentes experimentan transformación giganto-celular y formación de rosetas con tapones biliares centrales (*Figura 1*). Existen grados variables de

siderosis hepatocelular sin involucrar el sistema de Kuppfer.⁹ El cuadro histopatológico general es similar al de una falla hepática “aguda sobre otra crónica” en pacientes mayores.

El acúmulo de Fe extrahepático involucra tejidos diversos, como páncreas, miocardio, tiroides y glándulas de la mucosa bronquial y bucal. La afectación de estas glándulas salivales “menores” ofrece la posibilidad de establecer el diagnóstico de certeza, como veremos más adelante.

Algunos pacientes presentan disgenesia renal, lo que confirma el origen intrauterino del daño, producido alrededor del la 24ª semana de gestación.^{6,10}

CUADRO CLÍNICO

La enfermedad puede expresarse en dos escenarios diferentes:

- *Durante el embarazo:* puede involucrar signos sutiles, como el edema placentario, oligohidramnios o retardo del crecimiento intrauterino, hasta el extremo de la muerte fetal. Como se dijo anteriormente, la tasa de repetición en embarazos sucesivos puede llegar al 80% a partir del caso índice.
- *En el recién nacido:* el cuadro clínico es el de una insuficiencia hepática que obliga a un rápido ejercicio diagnóstico.^{10,11} El paciente se presenta con grados variables de hipoglucemia y coagulopatía acompañando una ictericia colestática con hepatomegalia y, en casos graves, falla multiorgánica. Esta presentación es compartida por múltiples etiologías (Tabla 1) que deben ser investigadas rápidamente en el contexto de un paciente gravemente enfermo,

aunque la hepatitis fetal aloinmunitaria es la causa individual más común de falla hepática en el recién nacido según datos recientemente publicados.¹² Ocasionalmente, la expresión clínica es menos impresionante, incluso entre hermanos gemelos, lo que obliga a considerarla en el diagnóstico diferencial de toda disfunción hepática neonatal en presencia de antecedentes obstétricos y neonatales compatibles.¹³

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las alteraciones bioquímicas encontradas comprenden las propias de la falla hepática (prolongación de los tiempos de hemostasia, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia), asociadas a valores que reflejan un trastorno en el metabolismo del Fe, como hipersaturación de la transferrina e hiperferritinemia.⁹ Aunque son útiles en la sospecha diagnóstica, resultados similares se pueden encontrar en otras causas de falla hepática del recién nacido. Las cifras de aminotransferasas (AST y ALT) se muestran habitualmente poco elevadas y suele ser característico un aumento significativo de la alfa-fetoproteína sérica.¹ Marcadores de disfunción de otros órganos, como el riñón, reflejados en las cifras de urea y creatinina elevadas, como así también aquellos asociados a complicaciones infecciosas son parte del espectro de complicaciones que puede acompañar a estos pacientes.

DIAGNÓSTICO

La hepatitis fetal aloinmunitaria puede definirse como la presencia de una enfermedad hepática neonatal grave asociada con depósito de Fe extrahepático, sin compromiso del sistema retículoendotelial; por lo tanto, el diagnóstico se basa en la demostración de ese depósito en un recién nacido con signos de insuficiencia hepática.

La sobrecarga de Fe en los tejidos afectados (particularmente hígado y páncreas) puede evidenciarse por la señal característica obtenida durante la secuencia T2 de la RMN.¹⁴ Sin embargo, la posibilidad de establecer un diagnóstico efectivo de esta manera aún no ha sido formalmente analizada, por lo que, por el momento, no se pueden efectuar recomendaciones definitivas.¹⁵

La investigación de la siderosis extrahepática puede hacerse mediante biopsia de la mucosa yugal, a través de tinciones especiales de las glándulas salivales del labio inferior. Este procedimiento es seguro y relativamente simple, aun en el contexto de una grave coagulopatía.¹⁶ El correcto apego a la técnica apropiada asegura obtener el mejor resultado de la práctica. Pero debe recordarse que,

TABLA 1. Etiología y frecuencia (%) de la falla hepática en el recién nacido (0-90 días de vida)¹

• Metabólicas	19%
Galactosemia	
Mitocondriales	
Tirosinemia	
Niemann-Pick C	
Trastorno del ciclo de la urea	
• Hepatitis fetal aloinmunitaria	14%
• Virales	16%
Herpes simple	
Enterovirus	
CMV	
• Otras	13%
• Indeterminada	38%
TOTAL	100%

¹ Modificado de ref. 12.

en un considerable número de casos (hasta un 30%), no se logra demostrar la acumulación patológica del Fe, lo que obligará a desarrollar en el futuro mejores métodos diagnósticos que permitan reconocer el espectro completo de pacientes afectados por esta enfermedad.^{1,2}

La presencia de Fe en el hígado del recién nacido es un hallazgo inespecífico. Sin embargo, la demostración del complejo de ataque de membrana en la superficie de los hepatocitos afectados es una característica distintiva del proceso aloinmunitaria y establecería el diagnóstico con certeza (observación personal) (*Figura 1*).

TRATAMIENTO

Durante años, el uso de un cóctel antioxidante, asociado eventualmente a la deferroxamina constituyó la base del tratamiento médico.^{9,17} Esto se apoyaba en la convicción del rol patogénico central que ocupaba el Fe, con el consiguiente estrés oxidativo tisular producido por su acumulación. La eficacia de este tratamiento, sin embargo, nunca fue testeada en forma rigurosa, pero ante la falta de opciones se consideró una práctica suficientemente justificada. El trasplante hepático constituyó una alternativa para los pacientes más afectados o que no respondían a lo anterior.^{18,22}

FIGURA 1. Aspecto macroscópico y microscópico del hígado afectado por hepatitis fetal aloinmunitaria

- A. Hígado explantado de un recién nacido con falla hepática por hepatitis fetal aloinmunitaria. Se observa grave alteración de la arquitectura con macronódulos, fibrosis, retracción del tamaño del hígado y colestasis evidenciada por el color verdoso de la superficie.
- B. Fibrosis del espacio porta, hepatocitos "en roseta", colestasis, esteatosis e infiltrado inflamatorio leve (H & E x 200).
- C. Fibrosis nodular extensa (tricrómica x 200).
- D. Inmuno-histoquímica para la detección del complejo de ataque de membrana (MAC). Positividad intensa en la superficie de todos los hepatocitos visibles.

La baja frecuencia relativa de casos comunicados, asociada al variado espectro de gravedad de los pacientes torna difícil el extraer conclusiones firmes, pero los datos reunidos en los últimos años obligan a replantearse este enfoque terapéutico.²¹

En efecto, una mirada crítica sobre los resultados del tratamiento "clásico" (deferroxamina/antioxidante) muestra una eficacia probablemente no superior al tratamiento de soporte intensivo general.²³ Más aun, en las series con mejores resultados, éstos se obtuvieron más frecuentemente en los pacientes con menor afectación, sugiriendo que la gravedad del cuadro y no su tratamiento específico era determinante para el desenlace final.^{24,25} El uso de deferroxamina, además, implica riesgos adicionales que deben ser tenidos en cuenta en el contexto de un neonato gravemente enfermo y con riesgo aumentado de infecciones. Algo similar puede argumentarse con el uso de prostaglandina, capaz de mantener abierto el ductus arterioso en estos pacientes, con las consecuencias hemodinámicas indeseables que puede provocar.

No menos compleja resulta la decisión de proceder al trasplante, no sólo por las dificultades técnicas que representa la cirugía en estos niños tan pequeños, ni por la escasa disponibilidad del recurso (solo unos pocos centros en el país), sino también porque los resultados distan mucho de ser óptimos (50% de supervivencia del paciente y 40% del injerto, a 1 año de seguimiento), lejos de los obtenidos en niños mayores, y con la morbilidad del postrasplante alejado que los acompañará toda la vida.^{21,26}

Ante esta situación, cambiar el paradigma y considerar a la hemocromatosis neonatal como una enfermedad aloinmunitaria no sólo abre un espectro de nuevas posibilidades terapéuticas en el neonato afectado, sino que permite la prevención de la recurrencia en futuros embarazos, lo cual constituye un avance decisivo cuyo impacto es aún difícil de mensurar.

En 2004 se publicó la primera experiencia con el uso de inmunoglobulina endovenosa en embarazadas con antecedentes de "hemocromatosis neonatal" en anteriores gestaciones. Una cohorte de 15 mujeres de varios países, incluido el nuestro, recibió inmunoglobulina estándar a dosis de 1 g/kg semanalmente a partir de la semana 18ª de gestación; en todos los casos, lograron llegar al final del embarazo sin complicaciones. Todos los recién nacidos tuvieron un peso adecuado y sobrevivieron, algunos con alteraciones transito-

rias en las pruebas de función hepática, que en la mayoría de los casos se resolvieron sin necesidad de tratamiento, y contrastaron fuertemente con la historia previa de abortos espontáneos, muerte fetal y neonatal en las mismas madres, que oficiaron como controles históricos.²⁷ Estos resultados fueron reproducidos y ampliados posteriormente, con un éxito superior al 98% en 53 embarazos tratados de igual forma comparado con 92% de afectación (muerte fetal, neonatal o necesidad de trasplante del recién nacido) en embarazos anteriores de las mismas madres no tratadas.²⁸

La evidencia acumulada a partir de entonces abrió la posibilidad de extender el tratamiento al propio recién nacido afectado, con el mismo criterio aplicado en otras enfermedades aloinmunitarias.^{29,31} Así, en una serie reciente, 16 recién nacidos afectados recibieron exsanguinotransfusión asociada a inmunoglobulina endovenosa, con una supervivencia sin trasplante de 75%, que compara favorablemente con el 17% de 131 controles históricos ($p=0,001$).³²

Estos resultados sorprendentes obligan a reconsiderar el tratamiento de la "hemocromatosis neonatal" y adoptar el enfoque más preciso de la "hepatitis fetal aloinmunitaria", e implementar la profilaxis durante el embarazo de riesgo (lo que implica desarrollar métodos eficaces de pesquisa), con adopción del tratamiento de exsanguinotransfusión asociado probablemente a inmunoglobulina endovenosa en el recién nacido afectado. El uso del "cóctel antioxidante" puede considerarse en este contexto, aunque debería desterrarse la aplicación de tratamiento quelante con deferroxamina, o la eventual utilización de prostaglandina con los consiguientes riesgos asociados.

EL FUTURO

El cambio de paradigma está influyendo decisivamente en el enfoque diagnóstico-terapéutico, desde el modelo de la "hemocromatosis" al más correcto de la "hepatitis aloinmunitaria". Es de desear que esto se traduzca en un impacto positivo en la supervivencia de los pacientes afectados.

Sin embargo, aún no se ha develado el mecanismo intrínseco de la enfermedad. Conocer cuál es el antígeno fetal que dispara la respuesta materna de IgG permitiría desarrollar métodos diagnósticos precisos y evitaría los costos (y potenciales efectos adversos) del tratamiento indiscriminado con inmunoglobulina en todos los embarazos considerados "de riesgo", llegando, incluso, a prevenir la ocurrencia del primer caso, como ocurrió en la eritroblastosis fetal.⁸

TABLA 2. Principales datos que hacen sospechar la enfermedad en el recién nacido

- Tiempo de protrombina prolongado
- Hipoglucemia
- Hiperbilirrubinemia (a predominio de la conjugada)
- Alfa-fetoproteína muy elevada ($> 80\,000\text{ ng/ml}$)*
- Ferritina sérica elevada ($> 800\text{ ng/ml}$)*
- Aminotransferasas normales o poco elevadas*
- Hipsaturación de la transferrina ($> 70\%$)*
- Antecedentes obstétricos (abortos recurrentes, oligohidramnios)*
- Antecedentes de hermanos fallecidos en período neonatal, con signos de hepatopatía*

* Muy fuerte asociación con el diagnóstico.

Mientras tanto, será tarea de obstetras, neonatólogos y pediatras detectar eficazmente esta patología enigmática y letal a través del reconocimiento correcto del caso índice; considerar a la hepatitis fetal aloinmunitaria en toda embarazada con antecedentes de muerte fetal en gestaciones previas y en todo recién nacido con alteración de la función hepática (Tabla 2).

La definición de la enfermedad requiere la asociación de hepatopatía grave y acumulación de Fe extrahepático, pero es probable que en el futuro dejen de ser requisitos indispensables, por lo que es posible que aún no conozcamos el espectro completo de presentación de la hepatitis fetal aloinmunitaria (Tabla 3), para la cual se ha calculado una incidencia de 1/3000 recién nacidos (P. Whittington, comunicación personal). La reciente demostración de aloinmunidad materna capaz de causar enfermedad hepática fetal en etapas precoces del embarazo, aun sin acumulación de Fe, obliga a replantearse la verdadera frecuencia de esta entidad, y constituye un desafío inmediato para todos aquellos involucrados en el cuidado de la madre y el niño recién nacido.³³ ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Whittington P. Neonatal hemochromatosis: a congenital alloimmune disease. *Sem Liv Dis* 2007;27:243-50.
2. Whittington P. Fetal and infantile hemochromatosis. *Hepatology* 2006;43:654-60.
3. Fleming R, Bacon B. Orchestration of iron homeostasis. *N Engl J Med* 2005;352:1741-44.
4. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: a new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004;350:2383-97.
5. Kelly A, Lunt P, Rodriguez F, Berry P, et al. Classification and genetic features of neonatal hemochromatosis: a study of 27 affected pedigrees and molecular analysis of genes implicated in iron metabolism. *J Med Gen* 2001;38:599-610.
6. Whittington P, Malladi P. Neonatal Hemochromatosis: is it an alloimmune disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:544-9.

TABLA 3. Diagnóstico de la hepatitis fetal aloinmunitaria

Signos clínico-humorales de hepatopatía grave en el recién nacido, asociados a:

- Depósitos de Fe en glándulas salivales de la mucosa yugal¹
- Marcación del complejo de ataque de membrana en hepatocitos afectados²
- Baja intensidad de señal del parénquima hepático y pancreático en RMN³

¹ Puede ser normal en el 30% de los pacientes afectados.

² Disponible en muy pocos centros. Es el método de elección.

³ No probado formalmente.

7. Pan X, Kelly S, Melin-Aldana H, Malladi P, Whittington P. Novel mechanism of fetal hepatocyte injury in congenital alloimmune hepatitis involves the terminal complement cascade. *Hepatology* 2010;51:2061-8.
8. Knisely A, Vergani D. Neonatal hemochromatosis: a revision. *Hepatology* 2010;51:1888-90.
9. Knisely A, Mieli-Vergani G, Whittington P. Neonatal hemochromatosis. *Gastroenterol Clin N Am* 2003;32:877-89.
10. Whittington P, Kelly S, Ekong U. Neonatal hemochromatosis: fetal liver disease leading to liver failure in the fetus and newborn. *Pediatr Transplantation* 2005;9:640-5.
11. Shanmugam N, Bansal S, Greenough A, Verma A, Dhawan A. Neonatal liver failure: aetiologies and management-state of the art. *Eur J Ped* 2011;170:572-81.
12. Sundaram S, Alonso E, Narkewicz M, Zhang S, Squires R, and the Pediatric Acute Liver Failure Study Group. Characterization and outcomes of young infants with Acute Liver Failure. *J Pediatr* 2011;159:813-8.
13. Ekong U, Kelly S, Whittington P. Disparate clinical presentation of neonatal hemochromatosis in twins. *Pediatrics* 2005;116:e880-4.
14. Udell I, Barshes N, Voloyiannis T, Lee T, et al. Neonatal hemochromatosis: radiographical and histological signs. *Liver Transpl* 2005;11:998-1000.
15. Williams H, Mc Kiernan P, Kelly D, Baumann U. Magnetic resonance imaging in neonatal hemochromatosis. Are we there yet? *Liver Transpl* 2006;12:1725.
16. Smith S, Shneider B, Magid M, Martin G, Rothschild M. Minor salivary glands biopsy in neonatal hemochromatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:760-3.
17. Sigurdsson L, Reyes J, Kokoshis S, Hansen T, et al. Neonatal hemochromatosis: outcomes of pharmacologic and surgical therapies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:85-9.
18. Rand E, Mc Clenathan D, Whittington P. Neonatal hemochromatosis: report of successful orthotopic liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;15:325-9.
19. Heffron T, Pillen T, Welch D, Asolati M, et al. Medical and surgical treatment of neonatal hemochromatosis: single center experience. *Pediatr Transplantation* 2007;11:374-8.
20. Grabhorn E, Richter A, Burdelski M, Rogiers X, et al. Neonatal hemochromatosis: long-term experience with favorable outcome. *Pediatrics* 2006;118:2060-5.
21. Ekong U. The treatment conundrum of neonatal hemochromatosis (ed). *Pediatr Transplantation* 2007;11:347-8.
22. Rodrigues F, Kallas M, Nash R, Cheeseman P, et al. Neonatal hemochromatosis – medical treatment vs. transplantation: the King's experience. *Liver Transpl* 2005;11:1417-24.

23. Leonis M, Balistreri W. Neonatal hemochromatosis: It's OK to say "NO" to antioxidant – chelator therapy (ed). *Liver Transpl* 2005;11:1323-5.
24. Flynn D, Mohan N, Mc Kiernan P, Beath S, et al. Progress in treatment and outcome for children with neonatal hemochromatosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2003;88(2):F124-7.
25. Inui A, Fujisawa T, Kubo T, Sogo T, et al. A case of neonatal hemochromatosis – like liver failure with spontaneous remission. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:374-7.
26. Guebara E, Fernández F, Rojas E, Afazani A, et al. Hemochromatosis neonatal. Una causa de fallo hepático *in útero*. Presentación de dos casos y revisión de la bibliografía. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(2):155-61.
27. Whittington P, Hibbard J. High-dose immunoglobulin during pregnancy for recurrent neonatal hemochromatosis. *Lancet* 2004;364:1690-8.
28. Whittington P, Kelly S. Outcome of pregnancies at risk for neonatal hemochromatosis is improved by treatment with high-dose intravenous immunoglobulin. *Pediatrics* 2008;121:e1615-e21.
29. Nicastro E, Iorio R. Neonatal hemochromatosis and exchange transfusion: treating the disorder as an alloimmune disease (ed). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:471-2.
30. Escolano-Margarit M, Miras-Balldó M, Parrilla-Roure M, Rivera-Cuello M, et al. Exchange transfusion as a possible therapy for neonatal hemochromatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:566-8.
31. Timpani G, Foti F, Nicoló A, Nicotina P, et al. Is exchange transfusion a possible treatment for neonatal hemochromatosis? *J Hepatol* 2007;47:732-5.
32. Rand E, Karpen S, Kelly S, Mack C, et al. Treatment of neonatal hemochromatosis with exchange transfusion and intravenous immunoglobulin. *J Pediatr* 2009;155:566-71.
33. Whittington P, Pan X, Kelly S, Melin-Aldana H, et al. Gestational alloimmune liver disease in cases of fetal death. *J Pediatr* 2011;159:612-6.

*Al cabo de los años he observado que la belleza, como la felicidad, es frecuente.
No pasa un día en que no estemos, un instante, en el paraíso.*

Jorge Luis Borges