



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**HEPATITIS FULMINANTE SECUNDARIA A
HEMOCROMATOSIS NEONATAL, DIAGNÓSTICOS
DIFERENCIALES: REPORTE DE UN CASO
Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. SALIM KURI AYALA

TUTORA:

DRA. FLORA ZÁRATE MONDRAGÓN



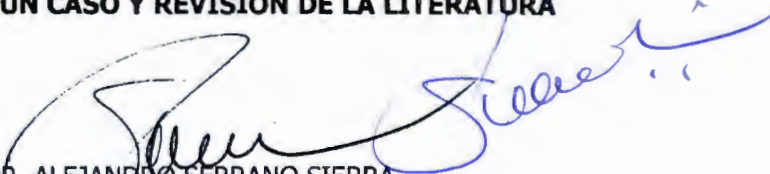
MÉXICO, D.F.

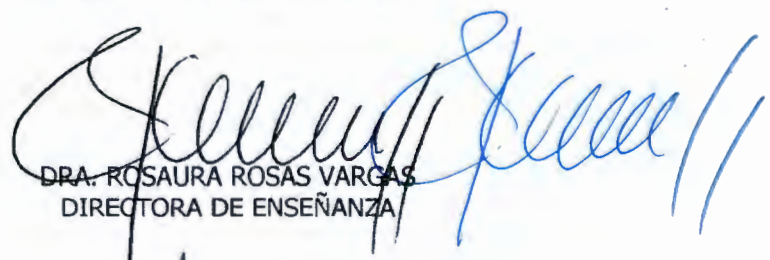
2015

HEPATITIS FULMINANTE SECUNDARIA A HEMOCROMATOSIS

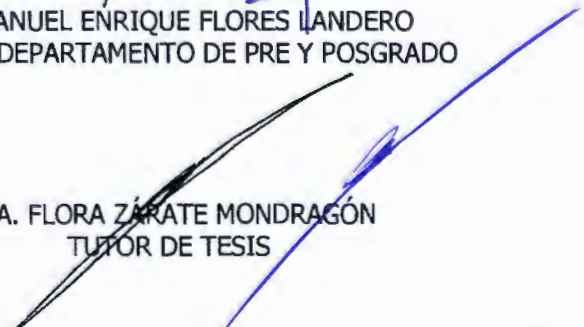
NEONATAL, DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES:

REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA


DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA


DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA


DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO


DRA. FLORA ZARATE MONDRAGÓN
TUTOR DE TESIS


DRA. PATRICIA DEL CARMEN CRAVIOTO QUINTANA
ASESOR METODOLÓGICO



ÍNDICE

Introducción	2
Antecedentes	3
Planteamiento del problema	5
Justificación	6
Objetivos general y específico	7
Caso clínico	8
Discusión y conclusiones	12
Referencias bibliográficas	15

INTRODUCCIÓN

La hepatitis fulminante es una falla aguda de la función hepática caracterizada por tiempos de coagulación prolongados (Tiempo de protrombina >17 segundos o <50%) con o sin encefalopatía. La etiología varía de acuerdo con la edad y localización geográfica, en niños de países en vías de desarrollo la causa más frecuente de hepatitis fulminante es la infecciosa, mientras que en países desarrollados como Estados Unidos, Francia e Inglaterra la etiología más frecuente es intoxicación por acetaminofén. ⁽¹⁾

La hemocromatosis neonatal es una de las causas poco comunes de falla hepática en el recién nacido de causa no bien conocida. Se caracteriza por depósito de hierro en el hígado y en los tejidos extrahepáticos, con poco depósito en el sistema retículoendotelial, en ausencia de enfermedad hemolítica, síndromes asociados con depósito de hierro o sobrecarga masiva de hierro exógeno.^(2,3,4)

Es una enfermedad grave causante de elevada mortalidad fetal y neonatal, y en la actualidad se está reconociendo como una de las causas más importantes de cirrosis y falla hepática perinatal⁽⁵⁾. El patrón de fibrosis hepática y el abundante depósito de hierro en el hígado y otros órganos distinguen esta entidad de otras etiologías que ocasionan insuficiencia hepática neonatal.^(6,7,8)

La etiología y patogénesis de la hemocromatosis neonatal es aún desconocida y los mecanismos de daño hepático y acumulación de hierro aún no son comprendidos. Recientes estudios han evidenciado que varios casos de hemocromatosis neonatal son debidos a aloinmunización materna directamente en el hígado fetal.^(9,10) Una mujer con un primer hijo con hemocromatosis neonatal puede tener una recurrencia de más del 80%.⁽¹¹⁾

ANTECEDENTES

1. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA A TRATAR

La hemocromatosis neonatal es una de las causas de falla hepática en el recién nacido de causa no bien conocida. Se caracteriza por el depósito de hierro en el hígado y en los tejidos extrahepáticos, con cierto respeto del sistema retículoendotelial, en ausencia de enfermedad hemolítica, síndromes asociados con depósito de hierro o sobrecarga masiva de hierro exógeno. ^(12,13)

La enfermedad fue descubierta por Armand Trousseau en 1865, quien describió un síndrome clínico representado por diabetes, hiperpigmentación cutánea y cirrosis hepática. A esta asociación, en 1871, Troisier la llamó diabetes bronceada. Fue en 1889, cuando se acuñó el nombre de hemocromatosis para designar el síndrome clínico de Trousseau. Fue Von Recklinghausen quien le dio dicha nominación tras descubrir que el hierro era el metal acumulado en los tejidos. también fue quien comenzó a sospechar de su carácter hereditario ⁽¹⁴⁾

Uno de los hitos más importantes en la investigación de la hemocromatosis llegó en 1996 cuando John N. Feder y colaboradores identificaron el gen HFE y las dos principales mutaciones asociadas a la enfermedad (C282Y y H63D). En el año 2000 se descubrió que un grupo de pacientes no presentaba las mutaciones descritas en 1996, ni ninguna otra asociada al gen HFE. El resto de genes implicados se identificaron en los 4 años siguientes. A partir del año 2004, debido a las nuevas investigaciones, se restableció la clasificación de las hemocromatosis.

2. EPIDEMIOLOGÍA Y ESTADÍSTICAS

La hemocromatosis neonatal es la enfermedad genética más frecuente en Occidente, donde afecta a 1/1 000 000 personas. Todos los estudios han demostrado su mayor prevalencia en individuos de raza blanca, de origen caucásico y céltico. La migración de los pueblos celtas explicaría, quizá, la diseminación de la enfermedad por todo el mundo. ⁽¹⁵⁾

3. FISIOPATOLOGÍA

La etiología y patogénesis de la hemocromatosis neonatal es aún desconocida y los mecanismos de daño hepático y acumulación de hierro aún no son comprendidos. Recientes estudios han evidenciado que varios casos de hemocromatosis neonatal son debidos a aloinmunización materna directamente en el hígado fetal.

4. DIAGNÓSTICO

La hemocromatosis neonatal es un diagnóstico de exclusión después de descartar otras causas de falla hepática.

Ekong et al; recomendaron la ferritina sérica y alfafetoprotéina como los estudios más sensibles para la detección de hemocromatosis neonatal. Debe sospecharse en todo fallo hepático grave al nacer, acompañado de ferritina elevada, siderosis extrahepática demostrable por resonancia magnética nuclear. La biopsia de glándulas salivales ha sido reconocida como una herramienta útil para establecer el diagnóstico de hemocromatosis neonatal. Éstas biopsias fueron recomendadas como diagnóstico sumándose acúmulo de hemosiderina en las células epiteliales acinares, sin embargo pueden presentar falsos positivos. ⁽¹⁶⁾

5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se considera actualmente que la hemocromatosis neonatal es una entidad claramente diferenciada, aunque conviene hacer el diagnóstico diferencial con determinados procesos, fundamentalmente dos: el síndrome de Zellweger y la tirosinemia. Además de ciertas características clínicas, el examen anatomopatológico permite distinguirlas ya que en el síndrome de Zellweger son característicos los trastornos del sistema nervioso central y son constantes las alteraciones de la migración neuronal, y en la tirosinemia la esteatosis hepática es la norma, con vacuolización del citoplasma del hepatocito y aumento del número de mitocondrias ^(17,18,19,20)

MARCO TEÓRICO

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El siguiente reporte de caso nos permite esclarecer sobre el diagnóstico temprano de Hemocromatosis Neonatal así como la sospecha de éste diagnóstico en pacientes recién nacidos con datos de insuficiencia hepática y con cuadro clínico grave.

La hemocromatosis hereditaria es la enfermedad genética más frecuente en Occidente, donde afecta a 1 de cada 200 personas. Todos los estudios han demostrado su mayor prevalencia en individuos de raza blanca, de origen caucásico y céltico. La migración de los pueblos celtas explicaría, quizá, la diseminación de la enfermedad por todo el mundo.

Aún se indaga sobre la causa de la Hemocromatosis neonatal aunque los últimos estudios han revelado que la causa es la aloinmunización materna directamente en el hígado fetal, resulta de suma importancia la continua investigación sobre la etiología de la Hemocromatosis para poder realizar diagnóstico prenatal y así proponer un tratamiento oportuno, que en este caso, es controversial el tratamiento ya sea con quelantes de hierro y definitivamente mediante el trasplante de hígado.

El realizar estudios bioquímicos e histopatológicos oportunamente nos permitiría diagnosticar a un paciente con diagnóstico de Hemocromatosis neonatal, en nuestro medio no se piensa de primera instancia en el diagnóstico ya que las causas principales de falla hepática son infecciosas, sin embargo, ante la mala evolución del paciente el realizar niveles séricos de ferritina, alfafetoproteína y biopsia de glándula salival nos daría el diagnóstico certero de esta patología causa de alta mortalidad en el periodo neonatal.

JUSTIFICACIÓN

Se reporta el caso de un paciente con diagnóstico de hepatitis fulminante secundaria a hemocromatosis neonatal con la finalidad de que el clínico identifique los datos clave de esta patología para su diagnóstico temprano y su tratamiento oportuno, como motivo de la alta mortalidad que presenta esta patología.

El hecho de presentar este caso clínico nos permite hacer énfasis en los pacientes con insuficiencia hepática y estado clínico grave sin mejoría evidente a pesar de tratamiento adecuado, el realizar paraclínicos oportunos como la toma de ferritina sérica, alfafetoproteína y biopsia de glándulas salivales nos permitirá iniciar tratamiento oportuno y promover el trasplante hepático, con la finalidad de disminuir la mortalidad por Hemocromatosis neonatal.

Es de interés del médico Pediatra así como del Gastroenterólogo Pediatra el conocer más acerca de la enfermedad como causa de falla hepática y cirrosis dentro del periodo neonatal, por lo cual por medio del presente caso se exponen los datos clínicos que nos hacen sospechar de este padecimiento, los paraclínicos que nos apoyan al diagnóstico y el tratamiento a instaurar de forma oportuna.

OBJETIVO GENERAL

Diagnosticar oportunamente la falla hepática fulminante secundaria a Hemocromatosis Neonatal en los pacientes con datos clínicos clave de insuficiencia hepática, con la finalidad de proponer trasplante hepático a la brevedad posible.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar de manera oportuna en el paciente pediátrico los datos clínicos compatibles con insuficiencia hepática fulminante.

Identificar en el paciente pediátrico los parámetros bioquímicos compatibles con insuficiencia hepática fulminante.

Documentar la existencia de Hemocromatosis neonatal como causa de falla hepática fulminante.

Promover el trasplante hepático oportuno en pacientes con datos clínicos y bioquímicos de insuficiencia hepática fulminante.

TIPO DE DISEÑO

El tipo que se propone es un Estudio de Caso, observacional y descriptivo.

CASO CLÍNICO

Se trata de femenino de 44 días de vida, hija de madre de 34 años al momento del embarazo, deseado, planeado, producto de la gesta: 4, para 4. 3 ultrasonidos reportados como normales, sin infección vaginal ni de vías urinarias en su embarazo. Nace por parto a las 41 semanas de gestación, sin complicaciones, llora y respira al nacer, sin necesidad de maniobras de reanimación, peso 2,700gr, talla 50cms, APGAR 8/9. A su nacimiento alimentada con pecho materno y fórmula de inicio. Sin otros antecedentes de importancia.

Padecimiento actual

Inicia a los 10 días de vida con ictericia en cara y conjuntivas, sin coluria, acolia o fiebre, como tratamiento le indica exposición al sol. A los 8 días siguientes se agrega aumento del perímetro abdominal, sin tensión, con progresión de la ictericia hasta el tórax. Acude nuevamente con facultativo quien indicó estudio de laboratorio reportando BT 26.48, BD 11.31, BI 15.17, alb 2.3, PT 3.7, AST 464, ALT 79, TP 50, HB 12.2, HTO 35.2, LEU 13400 PLAQ 83000. Inicio tratamiento con ceftriaxona y amikacina. Se realiza ultrasonido abdominal reportando ascitis, hígado de tamaño y morfología normal, parénquima homogéneo y presencia de vesícula biliar. Se traslada a hospital de Ixtlahuaca donde reciben paciente icterico y con distensión abdominal; se cambia el esquema antibiótico a ceftriaxona y vancomicina, se transfundió concentrado eritrocitario y plasma así como inicio de tratamiento con vitamina K y ácido ursodesoxicólico y ayuno por la presencia de estrías de sangre en vómito. Se realiza paracentesis evacuatoria, extrayendo 800 ml de color amarillo, turbio, leucocitos 10-12 cc con eritrocitos de 15-20 PMN 5% proteínas 1029, glucosa 65, se refiere a este Instituto para su valoración por el Servicio de Gastroenterología y Nutrición, a la

exploración se encuentra a la paciente con polipnea, irritable, ictericia generalizada, abdomen globoso a expensas de líquido de ascitis con perímetro abdominal de 43 cm, sin lograr palpar hígado o bazo, con edema de miembros inferiores, se decide ingreso a Hospitalización para realizar abordaje diagnóstico, se le realiza una paracentesis evacuadora obteniendo 250 ml de líquido cetrino, se toman estudios de laboratorio, iniciando infusión de albúmina, es valorado por el servicio de Infectología, dejando como esquema de antibiótico Cefotaxima 150mgkgd, Vancomicina 40 mgkgd y Fluconazol 6mgkgd.

Laboratorio: Glucosa 62 mg/dL, BUN (Nitrógeno ureico) 2.3 mg/dL, Creatinina 0.11 mg/dL, Ácido úrico 2.11 mg/dL, AST 34 UI/L, ALT 94 UI/L, Deshidrogenasa láctica 342 UI/L, GGT 20 UI/L, FA 36 UI/L, Bilirrubina total 24.08 mg/dL , Bilirrubina directa 7.06 mg/dL, Bilirrubina indirecta 17.01 mg/dL, Proteínas totales 4.8 g/dL, Albúmina 3.3 g/dL, Colesterol 86 mg/dL, Triglicéridos 34 mg/dl, NA 138 mEq/L, K 5.8 mEq/L, CL 102 mEq/L, CA 9.8 mEq/L, P 3.8 mEq/L, MG 2.3 mEq/L, Hemoglobina 9,2 g7dL, Hematócrito 26.6%, Leucocitos 8600, Neutrófilos 43.8%, Linfocitos 40.2%, Plaquetas 61000 TP 36.6, TP% 22, TTP 52.2. INR 3.08. Proteína C Reactiva: 1.33. Líquido de ascitis: Aspecto turbio, Microproteínas: 3130.0 mg/dl, Glu: 69, sin película, 132 Leucocitos, 399 eritrocitos, polimorfonucleares 42, Mononucleares 58, Tinción de Gram: sin bacterias. Cultivo de líquido de ascitis: negativo. Hemocultivo central y periférico: sin desarrollo para bacterias aerobias y anaerobias, Hemocultivo para Hongos: sin desarrollo; Urocultivo y formas invasivas en orina: sin desarrollo. Anticuerpos IgM contra Parvovirus B19: Negativo, Anticuerpos IgM contra virus de Rubeola: Negativo, Anticuerpos contra IgM Herpes virus: negativo; Anticuerpos IgM contra cápside de virus de Epstein Barr: negativo, Anticuerpos IgM contra CMV: negativo, Anticuerpos contra el antígeno Core del Virus de la Hepatitis B: negativo; Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B: negativo, Anticuerpos IgM contra el virus de la Hepatitis A: negativo.

Gabinete: USG abdominal que reporta superficie nodular, sugestiva de hígado cirrótico.

Se inicia alimentación con leche de soya; por sospecha de galactosemia, presentando leve mejoría de estado clínico. Tamiz metabólico ampliado que reporta niveles de fenilalanina en 7 mM (valor normal 26-91 mM) y tirosina en más de 1000 (valor normal 26-110 mMol), que se considera puede ser por el daño hepático existente, así como niveles de galactosa 1P uridiltransferasa o galactitol negativos (no se ha solicitado Beuttler por que los resultados se alteran con las transfusiones). Sin presencia de succinilacetoacetato ni succinilacetoacetona en orina.

Evolución

Paciente con evolución tórpida, continua con tiempos de coagulación alterados (TP 45 s, TP% 16, TTP 53.8 s INR: 3.80) por lo que se continúa con transfusión de plasma fresco congelado.

Se evidencia tórax restrictivo y dificultad respiratoria por lo que se decide realizar nuevamente paracentesis evacuadora extrayendo 310 ml. Se realiza intubación electiva por datos francos de dificultad respiratoria, desaturación 72%, llenado capilar 4 segundos, pulsos distales no perceptibles, taquicardia de 170 latidos por minuto. Se deja con infusión de dopamina (10mcgkgmin) y furosemide (50mcgkgmin) para un adecuado manejo de líquidos. Paciente grave, con datos de falla renal por incremento de creatinina al doble de la basal, con trombocitopenia importante, con coagulopatía, ictericia, ascitis.

Se toma biopsia de glándula salival para valorar depósitos de hierro que nos permita realizar diagnóstico de hemocromatosis ya que el paciente tiene contraindicación de realizar biopsia hepática por punción.

A pesar del aporte aminérgico presenta bradicardia de 92 latidos por minuto (normal para edad de 120-160) con tensión arterial baja de 60 /40 mmHg (normal para edad de 75/55

mmHg) además de oliguria y anasarca a pesar de infusión de furosemide; metabólicamente con acidosis respiratoria y alcalosis metabólica por hiperkalemia, con falla hepática fulminante (paciente sin historia de enfermedad hepática crónica, coagulopatía que no corrige con vitamina K ni plasma e INR mayor de 1.5)

Paciente con coagulación intravascular diseminada, sangrado de cánula orotraqueal al aspirarse, hematuria macroscópica y sangrado en sitios de punción sin lograr hemostasia a la compresión. Con paro cardiorrespiratorio irreversible a maniobras de reanimación. Se realiza biopsia hepática por punción por aspiración con aguja fina, la cual se envía a patología,

Reporte de patología:

Biopsia de glándula salival: musculo estriado con haces de nervio periférico y acinos de glándula salival, edema y congestión vascular, con tinción de Perls se observan microgránulos citoplasmáticos. Se observa hemosiderosis leve en glándula salival compatible con hemocromatosis.

Biopsia hepática: parénquima hepático con fibrosis portal irregular con nódulos y fibrosis laminar. Hepatocitos con degeneración plumoide del citoplasma, pigmento ocre y granular fino. Tinción con afinidad tintorial al PAS y diastasa, con tinción de Perls se observa hemosiderina granular en el citoplasma del hepatocito y células epiteliales de conductos y células de Kupffer. Diagnóstico compatible con Hemocromatosis.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Se reporta una elevada mortalidad de la falla aguda hepática fulminante y una incidencia en E.U.A de menos de 1/1 000 000 nacidos sin predilección de sexo ⁽²¹⁾ lo que hace relevante el conocimiento de este caso clínico.

Se considera actualmente que la hemocromatosis neonatal es una entidad claramente diferenciada, aunque conviene hacer el diagnóstico diferencial con las siguientes etiologías causantes de falla hepática aguda neonatal⁽²²⁾: infecciosa, tirosinemia, galactosemia y fructosinemia. Con respecto a etiología infecciosa se descartó con los estudios paraclínicos ya reportados anteriormente siendo la primer causa de falla hepática fulminante la infección por virus de la hepatitis A y el paciente cuenta con anticuerpos IgM contra el virus de la hepatitis A: negativo. En el caso del periodo neonatal las hepatitis fulminantes son causadas por sepsis secundarias a bacterias y hongos, en este caso cuenta con hemocultivos, urocultivo y cultivo del líquido peritoneal sin desarrollo y además no hubo una respuesta clínica al uso de antibióticos de amplio espectro. Se descarta galactosemia por el tamiz ampliado normal, fructosinemia la ausencia del consumo de sacarosa y tamiz normal, y en el caso de tirosinemia se descarta por que en el tamiz metabólico ampliado suele reportarse niveles elevados de tirosina (> 200 $\mu\text{mol/l}$) que en este caso fueron normales, la ausencia de succinilacetona y succinilacetato en orina, además que la en la biopsia hepática no se encontró esteatosis hepática la cual es la norma, con vacuolización del citoplasma del hepatocito y aumento del número de mitocondrias; a nivel anatomopatológico se describe la presencia de cirrosis micronodular que puede evolucionar a macronodular, A veces sólo se observan nódulos regenerativos lo cual nuestro caso no presentaba. En el caso de la galactosemia con déficit de galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa (GALT) la identificación de galactosa en orina; junto a niveles aumentados de galactosa en plasma, de galactitol en sangre y orina, y de Galactosa-1-P

eritrocitaria, son específicos sin embargo en nuestro caso tanto galactosa 1P uridiltransferasa como galactitol son negativos

Ekong et al; sugieren la ferritina sérica y alfafetoproteína como los estudios más sensibles para la detección de hemocromatosis neonatal. Esta entidad debe sospecharse en todo paciente con insuficiencia hepática grave al nacer, acompañado de ferritina elevada, siderosis extrahepática demostrable por resonancia magnética nuclear.

El diagnóstico histopatológico se hace por exclusión cuando se reúnen al menos dos de los criterios descritos por Kinsley: fibrosis hepática difusa, transformación pseudocolangiolar y gigantocelular de los hepatocitos residuales, colestasis y siderosis acentuada hepática y extrahepática sin afección del sistema fagocítico mononuclear, en el presente caso se observa en el reporte de las biopsias siderosis acentuada tanto hepática como extrahepática, respetando el sistema fagocítico mononuclear.

La biopsia de glándulas salivales ha sido reconocida como una herramienta útil para establecer el diagnóstico de hemocromatosis neonatal, en este caso se reportó depósito de hierro en glándula salival. Éstas biopsias son recomendadas como diagnóstico en caso de no poder realizar una biopsia hepática, además debe de existir depósito de hemosiderina en las células epiteliales acinares, sin embargo pueden presentar falsos positivos⁽²³⁾

La hemocromatosis neonatal conlleva una alta mortalidad a pesar de la terapia médica, nuestro caso presentó insuficiencia hepática aguda, hematológica y renal. En 1993-1994, se propuso una terapia antioxidante como apoyo al tratamiento sin embargo muchos pacientes ameritaron trasplante hepático.⁽²⁴⁾ Desde 1993 se emplea un tratamiento antioxidante-quelante del hierro junto al tratamiento de la falla hepática, aunque su uso es controvertido. En 2002, una comunicación preliminar sugiere que el tratamiento con inmunoglobulina en la

segunda mitad de la gestación en mujeres con el antecedente de un hijo con hemocromatosis neonatal diagnosticada, previene las formas recurrentes letales de la enfermedad^(25, 26)

La hemocromatosis neonatal es la indicación específica más frecuente de trasplante hepático en los primeros 3 meses de vida, es el tratamiento de elección ya que el tratamiento de soporte médico, incluida la terapia antioxidante-quelante de hierro sea inefectiva.⁽²⁷⁾

CONCLUSIONES

Si bien es cierto que la hemocromatosis neonatal es una entidad rara, podemos concluir que en todo paciente menor de 3 meses con datos clínicos y bioquímicos de falla hepática fulminante es necesario hacer un abordaje completo y tomar en cuenta este diagnóstico. Al ser la hemocromatosis una enfermedad grave y frecuentemente mortal, que en el 80% de los casos puede recurrir es imperante la necesidad de llegar a un diagnóstico y en el caso de que se tenga acceso al trasplante hepático ofrecer esta posibilidad de tratamiento. Cuando se han descartado otras patologías como la infecciosa y las otras metabólicas, la biopsia de glándulas salivales puede ser una alternativa valiosa en el caso de no poderse realizar una biopsia hepática. No olvidar que si ya tenemos el diagnóstico se debe de dar asesoramiento genético a los padres por el riesgo de recurrencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Montijo Barrios E., Cervantes-Bustamante R., Zárate Mondragón F. Etiología de hepatitis fulminante en niños. *Rev. Enf. Infecciosas en Pediatría*. 2006. 77:8-10
2. Nicastro E and Iorio R. Neonatal hemochromatosis and Exchange transfusión: treating the disorder as an alloimmune disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50(5): 471-472
3. Neil E, Cortez J, Joshi A, et al. Hepatic failure, neonatal hemochromatosis and porto-pulmonary hypertension in a newborn – a case report. *Ital J Pediatr* 2010; 36 (1):38.
4. Zoller H, Knisely AS. Control of iron metabolism—lessons from neonatal hemochromatosis. *J Hepatol* 2012; 56:1226-29
5. Pearson L, Bissinger R, Romero KR. Neonatal hemochromatosis: a case report. *Adv Neonatal Care* 2010; 9: 72-76.
6. Whittington PF. Gestational alloimmune liver disease and neonatal hemochromatosis. *Semin Liver Dis* 2012; 2:325-32
7. Vohra P, Haller C, Emre S, Magid M, Holzman I, Ye MQ, Iofel E, Shneider BL: Neonatal hemochromatosis: the importance of early recognition of liver failure. *J Pediatr* 2000, 136:537-541
8. Whittington PF, Malladi P. Neonatal hemochromatosis: is it an alloimmune disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 544-549.
9. Whittington P. Neonatal hemochromatosis: a congenital alloimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 243-250.

10. Ekong UD, Kelly S, Whittington PF. Disparate clinical presentation of neonatal hemochromatosis in twins. *Pediatrics* 2005; 116: e880-e884.
11. De Boissieu D, Badoual J. L'hémochromatose perinatale. *Pediatr Bucur* 1991; 46:141-145.
12. 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.
13. Inui A, Fujisawa T, Kubo T, Sogo T, Komatsu H, Kagata Y. A case of neonatal hemochromatosis-like liver failure with spontaneous remission. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 374-377.
14. Siakafas CG, Jonas MM, Pérez Atayde A. Abnormal bile acid metabolism and neonatal hemochromatosis a subset with poor prognosis. *J Pediatr Gastroenterol N.* 1997;25:321-326.
15. Knisely AS, Mieli-Vergani G, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32: 877-889
16. Chan KC, Edelman M, Fantasia JE. Labial salivary gland involvement in neonatal hemochromatosis: a report of 2 cases and review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106: e27-e30.
17. Banard III JA, Mancini E. Idiopathic neonatal iron-storage disease. *Gastroenterology* 1991; 101:1420-1426.
18. Dhawan A, Mieli-Vergani G: Acute liver failure in neonates. *Early Hum Dev* 2005, 81:105
19. González de Dios J, Martinier A, Gómez J, Rodríguez A, Díaz MC. Síndrome de Zellweger: prototipo de patología peroxisomal. *Rev Esp Pediatr* 1991; 47:176-182.

20. Malone JI, Diaz-Thomas A, Swan K. Problems with the new born screen for galactosaemia. *BMJ Case Rep.* 2011 Jun 3;2011.
21. Udell IW, Barshes NR, Voloyiannis T, Lee TC, Karpen SJ, Carter BA, Finegold M, Goss JA: Neonatal hemochromatosis: radiographical and histological signs. *Liver Transpl* 2005, **11**:998-1000
22. Bonilla S, Prozialeck JD, Malladi P, et al. Neonatal iron overload and tissue siderosis due to gestational alloimmune liver disease. *J Hepatol* 2012;56(6):1351–1355
23. Magliocca KR, Lewis EL, Bhattacharyya I, et al. Labial salivary gland biopsy in the investigation of neonatal hemochromatosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69:2952-94
24. Leonis MA, Balistreri WF: Neonatal hemochromatosis: it's OK to say "NO" to antioxidant-chelator therapy. *Liver Transpl* 2005, **11**:1323-1325
25. Inui A, Fujisawa T, Kubo T, Sogo T, Komatsu H, Kagata Y. A case of neonatal hemochromatosis-like liver failure with spontaneous remission. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 374-377.
26. Rand EB, Karpen SJ, Kelly S, Mack CL, Malatack JJ, Sokol RJ, Whittington PF: Treatment of Neonatal Hemochromatosis with Exchange Transfusion and Intravenous Immunoglobulin. *J Pediatr* 2009-10-01; 364:1690-1698.
27. Squires RH, Alonso EM. Acute liver failure in children. In: *Liver Disease in Children*, 4th ed, Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (Eds), Cambridge University Press, New York 2012.