

Neonataalne hemokromatoos ei osutunud fataalseks haiguseks

Marja-Liis Mägi¹, Urve Salundi¹, Helgi Padari², Anne Ormisson^{1,3} – ¹TÜ Kliinikumi lastekliinik, ²TÜ Kliinikumi anestesiooloogia- ja intensiivravi kliinik, ³TÜ lastekliinik

vastsündinu, sideroos, kolestaas, antioksidantne ravi

Neonataalne hemokromatoos on harva esinev halva prognoosiga ravaladestushaigus. Raua ladestumine loote organismi algab umbes 24. rasedusnädalal. Rasedus võib sel puhul lõppeda loote surma, enneaegsuse või arengupeetusega. Edasine haiguse kulgu on progresseeruv ja lõpeb sageli surmaga. Nüüdisaegse meditsiini kasutuses ei ole võimalusi haiguse avastamiseks looteas. Vastsündinul avaldub haigus hemorraagilise ja raske maksapuudulikkuse sündroomina. Haiguse etioloogia ei ole lõplikult selge. Haiguse mõõduka väljendusastme korral võib ravi, mis on suunatud liigse raua eemaldamisele organismist, ja antioksidanttravi osutada tulemuslikuks. Samuti võib maksa siirdamine olla tõhus ravimeetod.

Neonataalne hemokromatoos (NH) on harva esinev halva prognoosiga neonataalne ravaladestushaigus, mida nimetatakse gestatsioonihaiguseks tema erakordselt varase alguse tõttu umbes 24. gestatsiooninädalal (GN). NHd kirjeldati esimest korda 1957. a, praeguseks on kirjeldatud üle 100 haigusjuhu (1, 2). Lootel tekib ravaladestus (sideroos) maksas ja ka ekstrahepatilistes kudedes, peamiselt epiteelkoes ja südames (1, 3, 4). Rasedus võib lõppeda loote surnult sünni, enneaegsuse või kasvupeetusega. Haiguse kulgu on progresseeruv, sageli lõpeb vastsündinu surmaga. Praegusel ajal puuduvad tõhusad testid ravaladestuse diagnoosimiseks lootel. MRI-uuringuga võib leida ravaladestust loote kõhunäärmes, neerupealistes, südames ja teistes kudedes, kuid see ei ole spetsiifiline NH diagnoosimisel või välistamisel (5). NH diagnoosi kinnitab sideroosi esinemine maksa ja ekstrahepatiliste kudede histoloogilisel uuringul, mis ei ole tihti teostatav, või põse limaskestast histoloogilisel uuringul (3, 6, 7).

Kliiniliselt avaldub NH ägeda maksapuudulikkusena sünni ajal või varsti pärast seda. Seda iseloomustavad hüpopglükeemia, kolestaatiline hüperbilirubineemia, koagulatsioonihäired, aneemia, trombotsütopeenia, mitteimmuunne hüdrops, hepaatiline entsefalopaatia (6, 8). NH korral esineb tüüpiliselt erakordselt suur seerumi ferritiini

(s-ferritiin) sisaldus, mis tavaliselt ületab 800 µg/L, ja alfa-fetoproteiini (S-AFP) sisaldus enamasti üle 200 IU/mL. NH mõõduka kulu korral on liigse raua eemaldamisel kudedest tulemuslikuks osutunud varane antioksidanttravi (nn antioksidantne kokteil, mis sisaldab E-vitamiini, N-atsetüültsüsteiini, seleeniumi, prostaglandiin E1 ja desferrioksamiini) (9, 10). Maksa siirdamine haiguse raske või konservatiivsele ravile mittealluva kulu korral võib olla edukas ravimeetod (9, 10). Tähelepanuväärne on, et medikamentoosse raviga paranenud lastel ei kujune tavaliselt kroonilist maksahaigust (3). Medikamentoosse ravi korral on täheldatud elulemust kuni 20%, koos maksa transplantatsiooniga kuni 68% (9, 10).

Haiguse etioloogia pole lõplikult selge. Ei ole teada, kas neonataalne hemokromatoos on omaette haigus või mitme haigusliku protsessi fenotüüpne väljendus (11). NH teket on seostatud mitmete antenataalsete hepatotroopsete infektsioonidega, ema autoimmuunsete haigustega, aminohapete ja orgaaniliste hapete metabolismi pärilike häiretega, kromosomaalsete anomaaliatega, toksilise insuldiga (3). NH geenimutatsiooni pole senini identifitseeritud (12). Hiljuti avaldatud NH alloimmuunse tekke teooria põhines tähelepanekutel, et NH kordus perekonniti ning kirjeldati spontaanseid paranemisi (4, 8, 12, 13). Eelmise



Joonis 1. Patsient esimesel elunädalal.

lapse NH korral oli võimalik ära hoida järgmise loote ja vastsündinu fataalset haiguskulgu rasedale immuunglobuliinravi rakendamisega alates 18. rasedusnädalast kuni raseduse lõpuni (8, 13). Alloimmuunse sensibiliseerumise mehhanism on analoogne Rh-sensibilisatsiooniga, antigeeniks peetakse loote maksaproteiini.

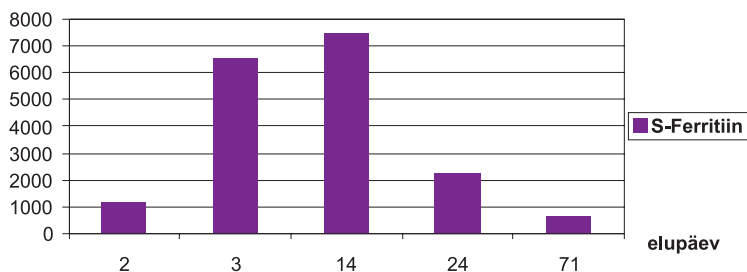
Haigusjuhu kirjeldus

Poeglaps sündis VI rasedusest III sünnitusest ajalisena 40. rasedusnädal, sünnikaal oli 3754 g, pikkus 50 cm, peaümberruud 37 cm. Vastsündinu seisundit hinnati Apgari skaala järgi esimesel minutil 8 pallile, viiendal minutil 7 pallile, looteveed olid paksud, kollased, nabavädivere pH 7,27; BE -2,1; laktaat 3,9 mmol/L. Emal oli anamneesis iseeneslik abort üks aasta enne sünniga lõppenud rasedust. Ema enesetunne oli kogu raseduse vältel olnud halb.

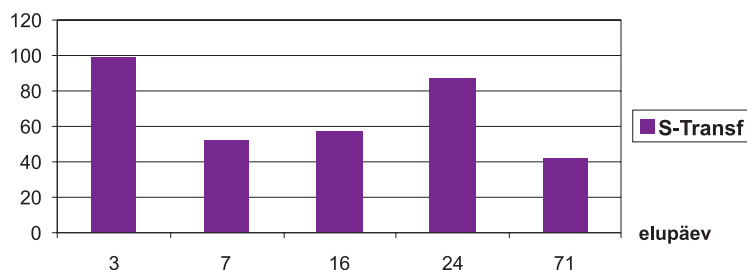
Sünnil ilmnis lapsel raske hemorraagiline sündroom: üle kogu keha olid mitmesuguse suurusega hematoomid, ekhümoosid, petehhiad (vt jn 1). Samasugune leid esines ka nähtavatel limaskesetadel.

Haiguse edasine kulgu oli väga raske. Esines turse-sündroom ja väljendunud hepatosplenomegalia (palpatsioonil maks kuni 11 cm, põrn 7–8 cm). Laps oli passiivne, esines lihahüpotoonia, hingamispuudulikkus ja lühiaegsed kehatemperatuuri tõusud kuni 38,8 °C.

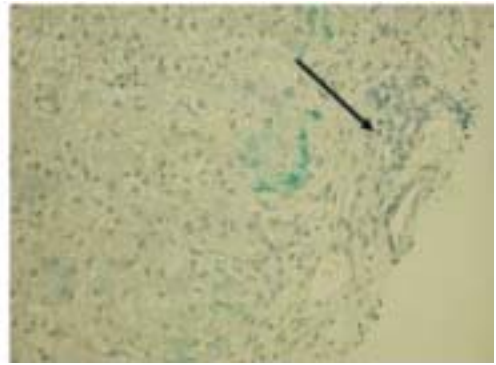
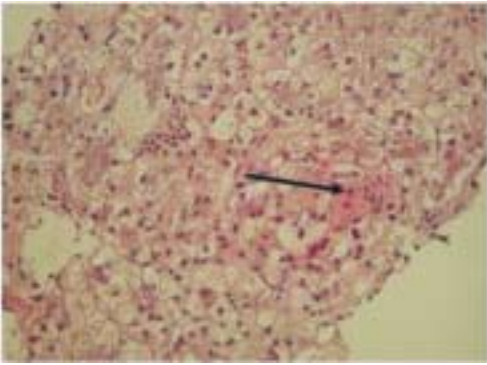
Maksapuudulikkuse nähud avaldusid kohe pärast sündi ning süvenesid 14. elupäevani: hüpoglükeemia



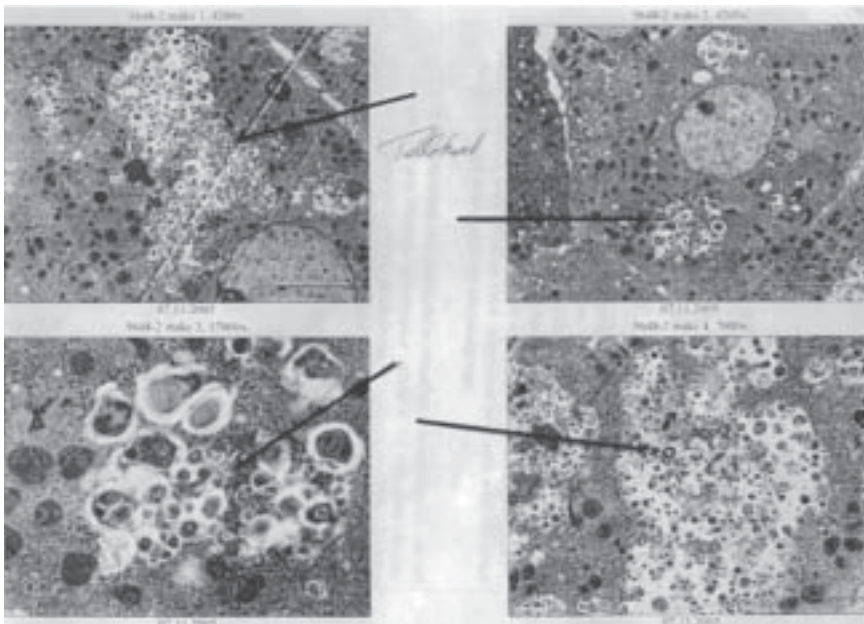
Joonis 2. Ravaaliig: S-Ferritiin µg/l (N=40–180 (400) µg/l)



Joonis 3. Ravaaliig: S-Transf-sat % (N=15–45%)



Joonis 4. Maksakoe bioptaadi histoloogiline uuring (M. Sirotkina). Esines väljendunud kolestaas ja raualadestus.



Joonis 5. Elektronmikroskoopiline uuring (A. Piirsoo). Esines heterogeense sisu ja suurusega lüsoomaalseid talletisi – ulatuslik hepatotsüütide kahjustus. Võimalik ladestushaigus.

(S-Glyc 1,2 mmol/L); hüpoalbumineemia (S-Alb 27 g/L); hüpoagulatsioon – aktiveeritud partsiaalse trombiini aeg (P-APTT) 48,2 sek; fibrinogeeni sisaldus veres (P-Fibr) 1,05 g/L; D-dimeerid plasmas (P-DD) 1,157 µg/mL; anti-trombiin III plasmas (P-AT III) 30%; protrombiini aeg (P-PT) 35% ja INR (patsiendi ja normaalse plasma protrombiini aegade suhe) 1,77. Rasked muutused ilmsesid maksa funktsiooni biokeemilistes näitajates: seerumi konjugeeritud bilirubiin (S-Bil-conj) 306 µmol/L;

aspartaadi aminotransferaas seerumis (S-ASAT) 640 U/L; seerumialaniini aminotransferaas (S-ALAT) 516 U/L; laktaadi dehüdrogenaas veres (S-LDH) 9748 U/L.

Oluliselt oli suurenenud veres rauasisaldus: S-ferritiin 7417 µmol/L; transferritiini saturatsioon veres S-Transf-sat 99,1% (vt jn 2, 3). Lisaks neile muutustele esines lapsel aneemia (erütrotsüütide arv $2,89 \times 10^{12}/L$) ja trombotsütopeenia (trombotsüüte $18 \times 10^9/L$). Kolestaas ja raua-



Joonis 6. Patsient kuendal elukuul.

ladestus kinnitus maksa bioptaadi histoloogilisel ja elektronmikroskoopilisel uuringul (vt jn 4, 5). Ekstrahepaatilist hemosideroosi MRT-uuringul ei leitud, lapsel diagnoositi biparietaalne subduraalne

Ravi kestis 60 päeva. Aneemia ja sügava trombotsütopenia tõttu sai laps esimestel elupäevadel erütrotsüütide ja trombotsüütide massi ülekandeid, samuti korduvalt albumiini, plasma- ja immuunglobuliini ülekandeid. Raske seisundi tõttu rakendati kopsude kunstlikku ventilatsiooni, vasoaktiivset ja kardiotoonilist ning antibakteriaalset ja glükokortikoidravi. Ravaladestust vähendava ravina kasutati desferaali nii lihase- kui ka veenisisesi ja antioksidantravi (N-acetylcystein, E vit, selenium) 46 päeva ning erütropoetiini. Järgkõrguline kliiniline ja metaboolsete näitajate paranemine toimus 4.–5. elukuuks (vt tabel 1). Maksatalitus normaliseerus 6. elukuuks, vaatamata sel ajal veel püsunud hepatosplenomegaliile, laps ravi enam ei vajanud (vt jn 6). 1-aastaselt oli lapse psühhomotoorne areng eale vastav ning tervis hea.

Tabel 1. Maksafunktsiooni näitajate dünaamika 6. elukuuks

Vanus kuudes	S-ALAT U/L	S-ASAT U/L	S-LDH U/L	S-TRF-sat %	S-Ferritin µmol/L
1	269	271	1967	56,9	2250
1,5	113	112	609	41,7	1151
3	37	50	394	29,1	345
6	18	27	343	10,1	268

hematoom, vasakul 3–4 mm ja paremal 1–2 mm. Pöselimaskesta histoloogiline uuring ebaõnnestus. Uuringutega välistati teised sagedasemad kolestaasi põhjused: pärilikud aminohapete ja orgaaniliste hapete metaboolsed anomaaliad, kromosomaalsed anomaaliad (lapse karüotüüp oli 46,XY) ja antenataalsed hepatotroopsed infektsioonid.

NH võimaliku etioloogilise tegurina välistati ema autoimmuunsed haigused (ENA autoantikehad olid negatiivsed). Ema vere rauasisaldus oli normaalne, luuüdi uuring osutus normaalseks. DNA testi alusel osutus laps heterosügootseks täiskasvanueas avalduva hemokromatoosi ühe põhilise C282Y geeni mutatsiooni suhtes.

Kokkuvõte

Harva esinev raske NH diagnoositi sünni järel kliinilise avalduse, biokeemiliste uuringute ja maksa biopsia alusel. Diagnoosimine oli keeruline ja aeganõudev. Enamasti põhiliselt fataalseks peetud NH osutus ravitavaks. Patsiendi paranemist võib seostada varase postnataalse immuunglobuliinraviga ning antioksidantse raviga. Haigus oli tõenäoliselt alloimmuunse etioloogiaga. Alloimmuunse sensibiliseerumise põhjustajaks võis olla ema eelmine iseeneslikult katkenud rasedus. Kuna laps osutus DNA uuringul heterosügootseks C282Y geeni mutatsiooni suhtes, võib tal olla suurem enteraalse raua absorptsiooni häire risk täiskasvanueas.

Kirjandus

1. Murray KF, Kowley KV. Neonatal hemochromatosis. *Pediatrics* 2001;108:960–4.
2. Cottier H. Ueber ein der Hämochromatose vergleichbares Krankheitsbild bei Neugeborenen. *Schweiz Med Wochenschr* 1957;37:39–43.
3. Whitington PF, Kelly S, Ekong UD. Neonatal hemochromatosis: Fetal liver disease leading to liver failure in the fetus and newborn. *Pediatr Transplantation* 2005;9:640–5.
4. Knisely AS, Miel-Vergani G, Whitington PF. Neonatal hemochromatosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:877–89.
5. Marti-Bonmai L, Baamonde A, Poyatos CR, et al. Prenatal diagnosis of idiopathic neonatal hemochromatosis with MRI. *Abdom Imaging* 1994;19:55–6.
6. Boyd RL. Hemochromatosis, Neonatal. www.emedicine.com/ped/topic954.htm
7. Knisely AS, O'Shea PA, Stocks JF, et al. Oropharyngeal and upper respiratory tract mucosal-gland siderosis in neonatal hemochromatosis: an approach to biopsy diagnosis. *J Pediatr* 1988;113:871–4.
8. Whitington PF, Malladi P. Neonatal hemochromatosis: Is It an Alloimmune Disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:544–9.
9. Flynn DM, Mohan N, McKiernan P, et al. Progress in treatment and outcome for children with neonatal haemochromatosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88(2):124–7.
10. Grabhorn E, Richter A, Burdelski M, et al. Neonatal hemochromatosis: long-term experience with favorable outcome. *Pediatrics* 2006;118:2060–5.
11. Collins J, Goldfisher S. Perinatal hemochromatosis: one disease, several diseases or a spectrum? *Hepatology* 1990;12:176–7.
12. Kelly AL, Lunt PW, Rodrigues F, et al. Classification and genetic features of neonatal haemochromatosis: a study of 27 affected pedigrees and molecular analysis of genes implicated in iron metabolism. *J Med Genet* 2001;38:599–610.
13. Whitington PF, Hibbard JU. High-dose immunoglobulin during pregnancy for recurrent neonatal haemochromatosis. *Lancet* 2004;364:1690–8.

Summary

Neonatal haemochromatosis – a successful short time outcome

Neonatal hemochromatosis is a very rare disease of gestation associated with fetal liver injury. The etiology of NH is not fully understood and alloimmune etiology has been suggested. We describe a case of NH in a term baby with a successful outcome. The early neonatal period was complicated with severe haemorrhagic syndrome, anaemia, thrombocytopenia, hepatosplenomegalia and hepatic insufficiency which culminated in remarkable

cholestasis and severe iron deposition. Severe NH was diagnosed at the age of two weeks on the basis of clinical, biochemical and liver biopsy findings. With iron reduction and immunoglobulin therapy laboratory findings gradually returned to normal at the age of 4–5 months. Considering successful recovery from severe NH, alloimmune neonatal haemochromatosis can be suggested.

marja-liis.magi@kliinikum.ee