

# L'hémochromatose périnatale

D. DEBRAY  
(Paris)

## Résumé

*L'hémochromatose périnatale (ou hémochromatose néonatale) (HP) est une maladie rare de début anténatal caractérisée par une surcharge en fer intra- et extrahépatique épargnant le système réticulo-endothélial (SRE). La maladie est responsable du décès du fœtus in utero ou se révèle à la naissance par une insuffisance hépatique néonatale extrêmement sévère conduisant au décès de l'enfant dans la majorité des cas. Cliniquement et radiologiquement sont souvent notés d'emblée des signes en faveur d'une cirrhose hépatique. Le diagnostic d'HP à la naissance de l'enfant est difficile à confirmer en l'absence d'examens biologiques et radiologiques spécifiques. Les cytopathies mitochondriales, et plus particulièrement le syndrome de déplétion mitochondrial lié aux mutations du gène codant la déoxyguanosine kinase, représentent le principal diagnostic différentiel. Le risque de récurrence de la maladie dans la fratrie est proche de 90 %.*

Hôpital Necker - Pôle médico-chirurgical, hépatologie pédiatrique - Service de chirurgie infantile - 149 rue de Sèvres - 75015 Paris

Correspondance : dominique.debray@nck.aphp.fr

*Plusieurs arguments plaident en faveur d'une allo-immunisation materno-fœtale dirigée contre l'hépatocyte fœtal. Le traitement anténatal des mères à risque par immunoglobulines intraveineuses améliore considérablement la survie des nouveau-nés. Compte tenu de la difficulté du diagnostic d'HP, du coût et des effets secondaires de ce traitement, il est recommandé en France que l'indication des immunoglobulines soit validée après expertise des données cliniques et anatomopathologiques du cas index par un comité pluridisciplinaire de praticiens sensibilisés à la complexité du diagnostic d'HP.*

*Mots clés : insuffisance hépatique aiguë, nouveau-né, cirrhose, allo-immunisation*

### **Déclaration publique d'intérêt**

Je soussignée, Dominique Debray, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

## **INTRODUCTION**

L'hémochromatose périnatale (HP) (OMIM 231100) est une maladie rare de début anténatal à l'origine d'une surcharge en fer intra- et extrahépatique épargnant le système réticulo-endothélial (SRE) [1, 2]. Elle est caractérisée par le développement anténatal d'une cirrhose du foie. La maladie est responsable du décès du fœtus *in utero* ou se révèle à la naissance par une insuffisance hépatique néonatale extrêmement sévère conduisant au décès de l'enfant dans la majorité des cas. Cliniquement et radiologiquement sont souvent notés d'emblée des signes en faveur d'une cirrhose hépatique. Il s'agit d'une des causes les plus fréquentes d'insuffisance hépatique aiguë (IHA) néonatale et la première indication de transplantation hépatique pendant le premier mois de vie [3-9].

## I. L'HÉMOCHROMATOSE PÉRINATALE : UNE ENTITÉ MAL INDIVIDUALISÉE

En 1957, Cottier *et coll.* rapportent pour la première fois le cas d'un nouveau-né présentant une atteinte comparable à celle observée chez les adultes atteints d'hémochromatose héréditaire [10]. Le terme d'hémochromatose néonatale a été proposé initialement mais dans la mesure où la maladie débute pendant la vie intra-utérine, le terme d'hémochromatose périnatale (HP) semble plus adapté. L'HP et l'hémochromatose héréditaire sont 2 pathologies distinctes et n'ont en commun que leur dénomination.

La physiopathologie de l'hémochromatose néonatale n'est actuellement pas clairement connue. Le foie fœtal joue un rôle prépondérant dans la régulation du métabolisme fœtal du fer en synthétisant l'hepcidine qui exerce un rétrocontrôle négatif sur le flux martial materno-fœtal [11, 12]. L'hépatopathie anténatale engendrerait une carence en hepcidine fœtale et un afflux transplacentaire massif de fer à l'origine d'une sidérose diffuse. La surcharge en fer extrahépatique serait donc secondaire à l'agression hépatique. Plusieurs hypothèses physiopathologiques de l'hépatopathie anténatale, génétique [13], infectieuse [3, 14], toxique [15], métabolique [16], complication d'une pathologie auto-immune maternelle [17], évolution terminale d'une hépatopathie périnatale sévère [18] ont été proposées.

Des données récentes évoquent la possibilité d'une allo-immunisation fœtomaternelle ouvrant de nouvelles possibilités thérapeutiques pour prévenir la récurrence de la maladie lors d'une grossesse ultérieure [14]. Le passage transplacentaire d'allo-anticorps, pathogènes chez l'enfant mais pas chez la mère, est une situation classique en pathologie périnatale, essentiellement représentée par l'allo-immunisation anti-érythrocytaire et anti-plaquettaire. Debiec *et coll.* rapportent en 2002, puis en 2004, 4 observations de glomérulonéphrite extramembraneuse néonatale par allo-immunisation fœtomaternelle contre un antigène podocytaire du glomérule rénal exprimé par le placenta (l'endopeptidase neutre) [19, 20]. Les mères, génétiquement déficientes en endopeptidase neutre (NEP) avaient développé des anticorps anti-NEP au cours d'une première grossesse. Lors des grossesses ultérieures, le passage transplacentaire de ces anticorps induisait une glomérulonéphrite extramembraneuse suite à leur liaison à la NEP présente sur les podocytes des fœtus.

En 2004, Whittington *et coll.* émettent l'hypothèse que l'HP est une pathologie allo-immune [21]. Les arguments en faveur de cette hypothèse sont les suivants :

- une femme peut avoir eu un ou plusieurs enfants sains avant le premier enfant atteint. Au décours d'une première grossesse pathologique révélant la maladie, le taux de récurrence est de 80-90 %, largement supérieur à celui attendu pour une maladie de transmission autosomique récessive ou autosomique dominante, mais admis pour la récurrence des pathologies allo-immunes ;
- la transmission maternelle est caractéristique : la récurrence de la maladie n'est observée que chez les enfants issus d'une même mère, même s'ils sont issus de pères différents, alors qu'aucune récurrence n'a été décrite chez ceux issus d'un même père mais de mères différentes.

Whittington *et coll.* montrent alors qu'un traitement anténatal par immunoglobulines polyvalentes chez des femmes aux antécédents de grossesses compliquées d'HP améliore très significativement la survie des nouveau-nés et atténue spectaculairement le phénotype néonatal [14, 21, 22]. La mise en évidence de complexes d'attaque membranaire du complément (C5b-9) à la surface des hépatocytes des nouveau-nés présentant une HP est également un argument fort qui étaye la possibilité d'une pathologie allo-immune dirigée contre le foie fœtal et responsable de l'activation de la partie terminale de la voie classique du complément [23, 24]. Cependant il n'est pas encore certain que cette constatation immunohistochimique soit spécifique de l'HP. La cause de l'activation du complément n'est pas déterminée et la cible antigénique d'un potentiel alloanticorps n'est pas individualisée. Il est en revanche probable que les immunoglobulines inhibent l'activation du complément à l'origine de l'agression du foie fœtal, en modulant l'immunité maternelle.

## II. QUAND ÉVOQUER LE DIAGNOSTIC D'HÉMOCHROMATOSE PÉRINATALE ?

L'HP est caractérisée par le développement anténatal d'une hépatopathie sévère, qui peut être à l'origine de mort fœtale ou se révéler à la naissance par une insuffisance hépatique aiguë néonatale. Aucun signe clinique, ni biologique n'est spécifique de la maladie.

L'hypothèse d'une hémochromatose périnatale est évoquée plus particulièrement dans certaines circonstances [3, 25-28] :

- antécédents maternels de grossesses successives compliquées de mort foetale ou d'enfants décédés d'insuffisance hépatique néonatale ;
- grossesses compliquées d'un retard de croissance intra-utérin, d'une anasarque fœtoplacentaire, ou d'un oligoamnios ;
- prématurité fréquente, retrouvée dans 2/3 des cas ;
- insuffisance hépatocellulaire présente dès la naissance et le plus souvent sévère d'emblée.

## II.1. Signes cliniques et échographiques

La présentation néonatale associe une détresse néonatale non spécifique avec anorexie, refus de téter, vomissements, une détresse neurologique avec léthargie et hypotonie, une ascite, des œdèmes périphériques, et parfois d'emblée un syndrome hémorragique [29-34]. Le foie n'est habituellement pas palpable (cirrhose atrophique) mais dans certains cas (rares) une hépatomégalie peut être retrouvée ; une splénomégalie est parfois présente, signe d'hypertension portale (HTP). L'absence d'intervalle libre entre la naissance et les premiers symptômes est un élément très évocateur d'HP. Les signes initiaux peuvent néanmoins être parfois plus modérés et le diagnostic d'insuffisance hépatique retardé de quelques jours à quelques semaines [18, 27, 35, 36].

À l'échographie abdominale néonatale, le foie est souvent de petite taille et d'échostructure hétérogène ou parfois d'aspect micronodulaire traduisant la cirrhose, mais elle peut être normale. Un aspect de dysgénésie tubulaire rénale (liée à la dysfonction hépatique anténatale) est parfois associé et évocateur d'HP [37].

## II.2. Signes biologiques

Les transaminases ( $< 10$  N) sont normales ou peu élevées, ce qui contraste avec la sévérité de l'insuffisance hépatique. L'activité gamma glutamyl transférase (GGT) peut être normale ou élevée ; la bilirubinémie totale est élevée, souvent à prédominance de bilirubine libre en raison de la défaillance des mécanismes de conjugaison qui accompagne les insuffisances hépatiques évoluées [26]. Les autres signes biologiques reflètent la sévérité de l'insuffisance hépatocellulaire : effondrement des

facteurs de la coagulation et du fibrinogène (parfois majoré par une coagulation intravasculaire disséminée associée), hypoalbuminémie, hypoglycémie. L'alphafoetoprotéine (AFP) est habituellement élevée.

Le bilan martial reflète la surcharge en fer de l'organisme. La ferritinémie (souvent  $> 1\ 000$  ng/ml) et le coefficient de saturation de la transferrine ( $> 80\ %$ ) sont habituellement très élevés [26]. Cependant, l'augmentation de la ferritinémie n'est pas spécifique de l'HP et peut s'observer au cours d'autres atteintes hépatiques néonatales [27, 28, 38]. La ferritinémie peut également être normale probablement en raison de l'insuffisance hépatocellulaire avancée. Le fer sérique, qui représente le fer plasmatique lié à la transferrine, peut être normal en raison de l'hypotransferrinémie liée à l'insuffisance hépatique.

**En pratique**, le diagnostic d'HP est évoqué à la naissance sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques après avoir exclu les autres causes d'insuffisance hépatique néonatale [39, 40]. Le principal diagnostic différentiel est celui des cytopathies mitochondriales, et plus particulièrement le syndrome de déplétion mitochondrial lié aux mutations du gène codant la déoxyguanosine kinase, qui peuvent également se révéler par une cirrhose et insuffisance hépatique néonatale [41-44]. L'évolution est habituellement marquée par une détérioration rapide des fonctions vitales conduisant au décès dans les 3 premières semaines de vie. Un sepsis néonatal peut survenir à tout moment et représente une cause fréquente de décès.

### III. COMMENT CONFIRMER LE DIAGNOSTIC D'HÉMOCHROMATOSE PÉRINATALE CHEZ LE NOUVEAU-NÉ ?

La confirmation du diagnostic nécessite la mise en évidence d'une surcharge en fer intra- et extrahépatique. L'IRM thoraco-abdominale et la biopsie des glandes salivaires accessoires peuvent apporter une aide au diagnostic précoce d'HP. Cependant, il reste exceptionnel que le diagnostic puisse être porté avec certitude du vivant du nouveau-né. En cas d'évolution défavorable, il est recommandé de disposer de biopsies tissulaires (muscle, foie, peau) congelés à  $- 80\ ^\circ\text{C}$  pour une étude de la chaîne respiratoire mitochondriale. Une banque d'ADN doit être conservée. L'étude systématique du gène DGUOK codant la déoxyguanosine kinase impliquée dans la réplication de l'ADN mitochondrial (ADNm) est recommandée, car la déplétion d'ADNm

induite par son inactivation peut être à l'origine d'un phénotype clinique d'HP [43, 44]. Le consentement éclairé des parents pour la réalisation d'une autopsie doit être obtenu.

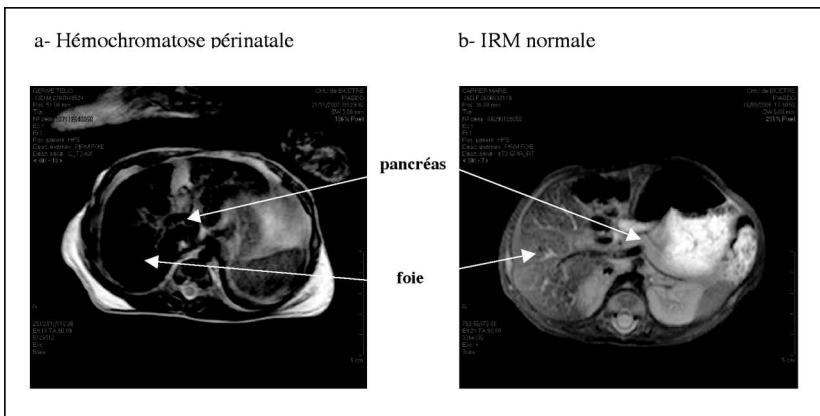
### III.1. L'IRM thoraco-abdominale

L'ion ferrique  $Fe^{3+}$  induit des altérations du signal magnétique des tissus et permet de documenter une surcharge tissulaire en fer par rapport à un tissu sain. Lorsque celle-ci est réalisable, l'IRM peut visualiser une surcharge en fer dans le foie qui apparaît en hyposignal sur les séquences pondérées en T2 (Figure 1) [45]. L'hyposignal du pancréas ou du cœur, alors que le signal splénique est normal, confirme la sidérose extrahépatique respectant le système réticulo-endothélial [26, 45-48]. L'IRM a également été proposée pour le diagnostic anténatal d'HP chez un fœtus présentant une hypotrophie, un oligoamnios, une anémie, une ascite et/ou une anasarque fœtoplacentaire non immune en cas d'antécédents familiaux [31].

L'IRM est cependant souvent d'interprétation difficile. Au cours du 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse et en période néonatale, le foie présente une augmentation physiologique de son pool martial et un hyposignal en T2 n'est pas pathologique, et le pancréas n'est pas toujours bien visualisé [3, 31].

Figure 1 - IRM abdominale

IRM abdominale montrant : a- l'aspect du foie et du pancréas en hyposignal en T2 chez un nouveau-né suspect d'hémochromatose périnatale ; b- l'aspect normal du foie et du pancréas en T2 chez un nouveau-né sain



### III.2. La biopsie des glandes salivaires accessoires

Elle peut permettre un diagnostic précoce chez les nouveau-nés suspects d'HP par la confirmation de la sidérose extrahépatique présente dans les glandes salivaires [25, 49, 50]. La biopsie doit être réalisée sur la lèvre inférieure par un oto-rhino-laryngologiste entraîné, sous anesthésie locale, avec réalisation systématique d'un examen extemporané vérifiant la présence de glandes salivaires sur le fragment prélevé [49]. L'existence d'une surcharge en fer dans les glandes salivaires témoigne cependant d'un état pathologique avancé, si bien que l'absence de surcharge en fer n'élimine pas le diagnostic d'HP. De plus, la présence de fer dans les glandes salivaires accessoires a également été rapportée au cours d'autres causes identifiées d'insuffisance hépatique néonatale (tyrosinémie héréditaire, infection à parvovirus B19, rubéole) [25, 51]. Sa sensibilité a été récemment évaluée à 65 % [26]. Sa valeur prédictive négative est faible [3].

### III.3. L'analyse histologique du foie

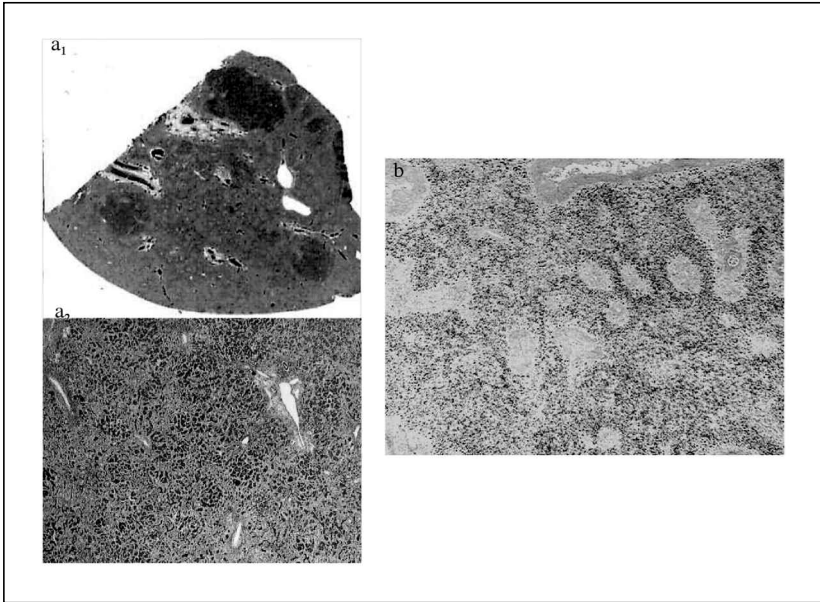
Une biopsie hépatique à l'aiguille est exceptionnellement réalisable du vivant du nouveau-né en raison des troubles sévères de l'hémostase et/ou de l'ascite. En revanche il est recommandé, en cas d'évolution défavorable, de la réaliser en post-mortem immédiat. Son objectif principal est de disposer de tissu frais à congeler à - 80 °C pour une étude de la chaîne respiratoire mitochondriale, dans l'hypothèse d'une cytopathie mitochondriale, principal diagnostic différentiel de l'HP.

L'analyse histologique du foie met en évidence des lésions lobulaires qui, associées à la surcharge en fer, permettent d'évoquer le diagnostic d'HP [52]. Elle révèle typiquement une fibrose disséquante post-nécrotique avec le plus souvent des nodules de régénération (cirrhose) (Figure 2). La surcharge en fer mise en évidence par la coloration au bleu de Prusse (ou coloration de Perls) est parenchymateuse, intrahépatocytaire ou mixte (mais pas uniquement macrophagique) avec un gradient décroissant de la région péri-portale à la région centrolobulaire. Elle épargne le plus souvent les nodules hépatocytaires de régénération et n'est notée qu'en périphérie des nodules (Figure 2). Une cholestase intrahépatocytaire, une ballonnisation des hépatocytes, une nécrose hépatocytaire, un collapsus de la trame réticulinique témoignant de la lyse hépatocytaire, un infiltrat inflammatoire sont présents.



Figure 2 - Aspect histologique du foie

a- Fibrose disséquante post-nécrotique avec micronodules de régénération (a<sub>1</sub>, trichrome de Masson, a<sub>2</sub> HES). b- Surcharge en fer en périphérie des nodules de régénération après coloration de Perls



En cas de nécrose massive du foie, l'absence de fibrose hépatique et de surcharge en fer n'exclut pas le diagnostic d'HP qui impose la recherche d'une sidérose extrahépatique [53]. À l'inverse, la surcharge hépatique en fer n'est pas spécifique de l'HP. De façon physiologique, est notée une sidérose intrahépatocytaire chez le nouveau-né sain qui intéresse la région péri-portale. Parmi les différentes causes d'IHA néonatale, une souffrance fœtale aiguë et surtout certains déficits de synthèse des acides biliaires ou les anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale peuvent être à l'origine d'une surcharge en fer intrahépatocytaire. L'existence d'une stéatose micro ou macrovacuolaire habituellement absente au cours de l'HP est un bon élément d'orientation en faveur d'une anomalie de la chaîne respiratoire mitochondriale.

Une étude récente révèle que la mise en évidence de complexes C5b-9 à la surface des hépatocytes serait spécifique de l'HP [23, 24, 54]. Ce complexe témoigne de l'activation de la partie terminale de la voie classique du complément. Sa présence oriente vers une pathologie allo-immune mais son absence ne permet pas aujourd'hui d'éliminer le

diagnostic d'HP. En effet, il n'est pas certain que l'HP soit liée à une unique étiologie allo-immune médiée par le complément [23, 24]. Avec l'utilisation de cet anticorps dirigé contre la fraction C5b-9 du complément, certaines formes histologiques atypiques avec nécrose hépatocyttaire majeure panlobulaire mais sans fibrose ont été attribuées rétrospectivement à une HP par allo-immunisation fœtomaternelle [54]. La spécificité de cet anticorps dirigé contre la réaction C5b-9 du complément pour le diagnostic d'HP nécessite néanmoins d'être validée sur de grandes séries incluant diverses causes d'insuffisance hépatique néonatale.

### **III.4. Examen nécropsique**

Il est indispensable, pour confirmer l'existence d'une surcharge en fer extrahépatique respectant le système réticulo-endothélial (rate, moelle osseuse, ganglions du système lymphatique) associée à la surcharge en fer intrahépatocyttaire. Les organes les plus fréquemment atteints sont le pancréas exocrine, le myocarde, la thyroïde, le poumon, le rein, le cortex surrénalien, et le tube digestif.

## **IV. QUE PROPOSER SUR LE PLAN THÉRAPEUTIQUE ?**

Le pronostic de l'HP est extrêmement sévère et l'évolution se fait vers le décès dans plus de 90 % des cas [28, 30]. Une greffe hépatique, elle-même grevée d'une lourde mortalité, a pu être réalisée avec succès par certaines équipes. Quelques observations d'évolution spontanément favorable ou après traitement médical antioxydant et chélateur de fer ont cependant été rapportées [55].

### **IV.1. Traitement antioxydant et chélateur de fer**

L'indication d'un traitement chélateur de fer par la Desferroxamine associé à un traitement antioxydant (prostaglandine E1, vitamine E, et N-acétylcystéine) [39] repose sur l'hypothèse que l'accumulation intracellulaire de fer déséquilibrerait la balance oxydants/antioxydants favorisant ainsi la production de radicaux libres responsables de l'hépatotoxicité [3, 36]. Son efficacité n'est cependant

pas démontrée. Dans l'urgence, compte tenu de la sévérité du pronostic et de la relative innocuité de ce traitement, celui-ci mérite d'être tenté dès que le diagnostic d'HP est suspecté.

#### **IV.2. Thérapeutiques immunomodulatrices postnatales : immunoglobulines polyvalentes (IGIV) et exsanguino-transfusion**

Deux publications récentes témoignent de l'efficacité de ces traitements. L'administration d'IGIV et une exsanguino-transfusion chez 4 enfants en échec de traitement antioxydant et chélateur de fer ont permis une guérison (2 cas) et une stabilisation de la maladie avant transplantation (2 cas) [56]. De même, un prématuré de 33 semaines d'aménorrhée (SA), dont une sœur était décédée d'HP et n'ayant pas bénéficié d'un traitement anténatal par IGIV, a présenté une insuffisance hépatocellulaire néonatale et s'est amélioré rapidement après 2 exsanguino-transfusions [57].

#### **IV.3. Transplantation hépatique**

L'HP représente la première indication de transplantation hépatique néonatale [4-6, 8]. La survie varie de 25 % à 85 % après un suivi de 5 ans selon les séries. La transplantation hépatique, techniquement difficile chez ces nouveau-nés, est cependant rarement réalisable en raison de la détérioration rapide des fonctions vitales.

### **V. COMMENT PRÉVENIR LA RÉCIDIVE DE L'HÉMOCHROMATOSE PÉRINATALE ?**

Il est désormais démontré qu'un traitement anténatal par immunoglobulines polyvalentes administré à une mère ayant eu des antécédents obstétricaux d'HP améliore la survie et le phénotype néonatal de l'enfant à naître sans modifier le taux de récurrence de la maladie au cours des grossesses ultérieures. Deux études de Whittington *et coll.* ont montré le bénéfice de ce traitement sur la survie (16 % de survie sans traitement anténatal *versus* 100 % avec traitement [21] ; et 11 % *versus* 93 % [22]), confirmé par une étude française (0 % *versus* 100 % [39]). Le protocole thérapeutique comprend l'administration

hebdomadaire d'immunoglobulines par voie intraveineuse à la posologie d'1 g/kg de la 18<sup>e</sup> SA jusqu'à la naissance. Ce traitement est onéreux (65 000 euros par grossesse traitée). Il est responsable d'effets secondaires fréquents tels que céphalées, éruption, asthénie, frissons, acouphènes, douleur au point d'injection, liés à l'hyperviscosité physiologique de la grossesse associée à celle des immunoglobulines. Des effets secondaires graves peuvent apparaître : choc anaphylactique, insuffisance rénale aiguë, thromboses veineuses, méningite aseptique. La validation de l'indication de ce traitement par un comité national pluridisciplinaire composé de praticiens spécialisés (pédiatres hépatologues, anatomopathologistes, généticiens) est recommandée.

## CONCLUSION

L'HP est une maladie de début anténatal caractérisée par une surcharge en fer intra- et extrahépatique, à l'origine du décès *in utero* ou d'une insuffisance hépatique néonatale extrêmement sévère conduisant au décès de l'enfant dans la majorité des cas. Plusieurs arguments plaident en faveur d'une allo-immunisation materno-fœtale dirigée contre l'hépatocyte fœtal. Le diagnostic à la naissance est difficile à confirmer en l'absence d'examens spécifiques. Ainsi devant toute IHA néonatale ou défaillance multiviscérale inexplicée, il est indispensable de se donner les moyens d'un diagnostic post-mortem par la réalisation d'une biopsie de foie, de muscle et de peau (à conserver à - 80 °C pour étude de la chaîne respiratoire mitochondriale), la conservation d'ADN, et la réalisation d'un examen nécropsique permettant de confirmer la surcharge en fer hépatocytaire et surtout extrahépatique. La mise en évidence de complexes C5b-9 qui témoigne de l'activation du complément à la surface des hépatocytes du nouveau-né pourrait devenir un test diagnostique de référence.

Un traitement anténatal par immunoglobulines intraveineuses améliore considérablement la survie et le phénotype du nouveau-né. Il est recommandé que l'indication des immunoglobulines soit validée après expertise des données cliniques et anatomopathologiques du cas index par un comité pluridisciplinaire de praticiens sensibilisés à la complexité du diagnostic d'HP. L'identification d'alloanticorps permettant de confirmer l'hypothèse physiopathologique, faciliter le diagnostic et surveiller l'efficacité du traitement par immunoglobulines, est une voie de recherche active.

## Bibliographie

- [1] Hoogstraten J, de Sa DJ, Knisely AS. Fetal liver disease may precede extrahepatic siderosis in neonatal hemochromatosis. *Gastroenterology* 1990;98:1699-1701.
- [2] Knisely AS, Mieli-Vergani G, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:877-889, vi-vii.
- [3] Whittington PF, Kelly S, Ekong UD. Neonatal hemochromatosis: fetal liver disease leading to liver failure in the fetus and newborn. *Pediatr Transplant* 2005;9:640-645.
- [4] Bonatti H, Muietan P, Connelly S, Baker A, Mieli-Vergani G, Gibbs P, Heaton N *et al*. Hepatic transplantation in children under 3 months of age: a single centre's experience. *J Pediatr Surg* 1997;32:486-488.
- [5] Ekong U. The treatment conundrum of neonatal hemochromatosis. *Pediatr Transplant* 2007;11:347-348.
- [6] Sundaram SS, Alonso EM, Whittington PF. Liver transplantation in neonates. *Liver Transpl* 2003;9:783-788.
- [7] Sundaram SS, Alonso EM, Narkewicz MR, Zhang S, Squires RH. Characterization and outcomes of young infants with acute liver failure. *J Pediatr* 2011;159:813-818 e811.
- [8] Lund DP, Lillehei CW, Kevy S, Perez-Atayde A, Maller E, Treacy S, Vacanti JP. Liver transplantation in newborn liver failure: treatment for neonatal hemochromatosis. *Transplant Proc* 1993;25:1068-1071.
- [9] Dhawan A, Mieli-Vergani G. Acute liver failure in neonates. *Early Hum Dev* 2005; 81:1005-1010.
- [10] Cottier H. A hemochromatosis similar disease in newborn. *Schweiz Med Wochenschr* 1957;87:39-43.
- [11] Gambling L, Czopek A, Andersen HS, Holtrop G, Srai SK, Krejpcio Z, McArdle HJ. Fetal iron status regulates maternal iron metabolism during pregnancy in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;296:R1063-1070.
- [12] Baruteau J, Debray D, Guignon V, Broue P. Is iron toxic for fetal hepatocyte? *E-letter, Pediatrics* 2009. URL : <http://pediatrics.aapublications.org/cgi/eletters/121/6/e1615>.
- [13] Verloes A, Temple IK, Hubert AF, Hope P, Gould S, Debauche C, Verellen G *et al*. Recurrence of neonatal haemochromatosis in half sibs born of unaffected mothers. *J Med Genet* 1996;33:444-449.
- [14] Whittington PF, Malladi P. Neonatal hemochromatosis: is it an allo-immune disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:544-549.
- [15] Bove KE, Wong R, Kagen H, Balistreri W, Tabor MW. Exogenous iron overload in perinatal hemochromatosis: a case report. *Pediatr Pathol* 1991;11:389-397.
- [16] Clayton PT. Inborn errors presenting with liver dysfunction. *Semin Neonatol* 2002; 7:49-63.
- [17] Schoenlebe J, Buyon JP, Zitelli BJ, Friedman D, Greco MA, Knisely AS. Neonatal hemochromatosis associated with maternal autoantibodies against Ro/SS-A and La/SS-B ribonucleoproteins. *Am J Dis Child* 1993; 147:1072-1075.
- [18] Vohra P, Haller C, Emre S, Magid M, Holzman I, Ye MQ, Iofel E *et al*. Neonatal hemochromatosis: the importance of early recognition of liver failure. *J Pediatr* 2000;136:537-541.
- [19] Debiec H, Guignon V, Mougenot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A, Deschenes G *et al*. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002;346: 2053-2060.
- [20] Debiec H, Nauta J, Coulet F, van der Burg M, Guignon V, Schurmans T, de Heer E *et al*. Role of truncating mutations in MME gene in fetomaternal allo-immunisation and antenatal glomerulopathies. *Lancet* 2004;364:1252-1259.
- [21] Whittington PF, Hibbard JU. High-dose immunoglobulin during pregnancy for recurrent neonatal haemochromatosis. *Lancet* 2004;364: 1690-1698.
- [22] Whittington PF, Kelly S. Outcome of pregnancies at risk for neonatal hemochromatosis is improved by treatment with high-dose intravenous immunoglobulin. *Pediatrics* 2008; 121:e1615-1621.
- [23] Knisely AS, Vergani D. "Neonatal hemochromatosis": a re-vision. *Hepatology* 2010;51:1888-1890.
- [24] Pan X, Kelly S, Melin-Aldana H, Malladi P, Whittington PF. Novel mechanism of fetal

- hepatocyte injury in congenital allo-immune hepatitis involves the terminal complement cascade. *Hepatology* 2010;51:2061-2068.
- [25] Murray KF, Kowdley KV. Neonatal hemochromatosis. *Pediatrics* 2001;108:960-964.
- [26] Whittington PF. Fetal and infantile hemochromatosis. *Hepatology* 2006;43:654-660.
- [27] Knisely AS. Neonatal hemochromatosis. *Adv Pediatr* 1992;39:383-403.
- [28] Barnard JA 3<sup>rd</sup>, Mancini E. Idiopathic neonatal iron-storage disease. *Gastroenterology* 1991;101:1420-1427.
- [29] Rodrigues F, Kallas M, Nash R, Cheeseman P, D'Antiga L, Rela M, Heaton ND *et al.* Neonatal hemochromatosis—medical treatment *versus* transplantation: the king's experience. *Liver Transpl* 2005;11:1417-1424.
- [30] Grabhorn E, Richter A, Burdelski M, Rogiers X, Ganschow R. Neonatal hemochromatosis: long-term experience with favorable outcome. *Pediatrics* 2006;118:2060-2065.
- [31] Silver MM, Beverley DW, Valberg LS, Cutz E, Phillips MJ, Shaheed WA. Perinatal hemochromatosis. Clinical, morphologic, and quantitative iron studies. *Am J Pathol* 1987;128:538-554.
- [32] Sigurdsson L, Reyes J, Kocoshis SA, Hansen TW, Rosh J, Knisely AS. Neonatal hemochromatosis: outcomes of pharmacologic and surgical therapies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:85-89.
- [33] Kelly AL, Lunt PW, Rodrigues F, Berry PJ, Flynn DM, McKiernan PJ, Kelly DA *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.
- [34] Liet JM, Urtin-Hostein C, Joubert M, Moussali F, David A, Nomballais F, Roze JC. [Neonatal hemochromatosis]. *Arch Pediatr* 2000;7:40-44.
- [35] Sigurdsson L, Hansen TW. Neonatal hemochromatosis. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1998;118:882-883.
- [36] Flynn DM, Mohan N, McKiernan P, Beath S, Buckels J, Mayer D, Kelly DA. Progress in treatment and outcome for children with neonatal haemochromatosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F124-127.
- [37] Bonilla SF, Melin-Aldana H, Whittington PF. Relationship of proximal renal tubular dysgenesis and fetal liver injury in neonatal hemochromatosis. *Pediatr Res* 2010;67:188-193.
- [38] Lee WS, McKiernan PJ, Kelly DA. Serum ferritin level in neonatal fulminant liver failure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F226.
- [39] Baruteau J, Heissat S, Collardeau-Frachon S, Debray D, Broue P, Guignon V. New insights into perinatal hemochromatosis. *Arch Pediatr* 2012;19:755-761.
- [40] Durand P, Debray D, Mandel R, Baujard C, Branchereau S, Gauthier F, Jacquemin E *et al.* Acute liver failure in infancy: a 14-year experience of a pediatric liver transplantation center. *J Pediatr* 2001;139:871-876.
- [41] Bioulac-Sage P, Parrot-Roulaud F, Mazat JP, Lamireau T, Coquet M, Sandler B, Demarquez JL *et al.* Fatal neonatal liver failure and mitochondrial cytopathy (oxidative phosphorylation deficiency): a light and electron microscopic study of the liver. *Hepatology* 1993;18:839-846.
- [42] Fayon M, Lamireau T, Bioulac-Sage P, Letellier T, Moretto B, Parrot-Roulaud F, Coquet M *et al.* Fatal neonatal liver failure and mitochondrial cytopathy: an observation with antenatal ascites. *Gastroenterology* 1992;103:1332-1335.
- [43] Hanchard NA, Shchelochkov OA, Roy A, Wiszniewska J, Wang J, Popek EJ, Karpen S *et al.* Deoxyguanosine kinase deficiency presenting as neonatal hemochromatosis. *Mol Genet Metab* 2011;103:262-267.
- [44] Pronicka E, Weglewska-Jurkiewicz A, Taybert J, Pronicki M, Szymanska-Debinska T, Karkucinska-Wieckowska A, Jakobkiewicz-Banecka J *et al.* Post-mortem identification of deoxyguanosine kinase (DGUOK) gene mutations combined with impaired glucose homeostasis and iron overload features in four infants with severe progressive liver failure. *J Appl Genet* 2011;52:61-66.
- [45] Ernst O, Sergent G, Bonvarlet P, Canva-Delcambre V, Paris JC, L'Hermine C. Hepatic iron overload: diagnosis and quantification with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:1205-1208.
- [46] Gandon Y, Olivier D, Guyader D, Aube C, Oberti F, Sebille V, Deugnier Y. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 2004;363:357-362.
- [47] Williams H, McKiernan P, Kelly D, Baumann U. Magnetic resonance imaging in

neonatal hemochromatosis--are we there yet? *Liver Transpl* 2006;12:1725.

[48] Hayes AM, Jaramillo D, Levy HL, Knisely AS. Neonatal hemochromatosis: diagnosis with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:623-625.

[49] 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.

[50] Knisely AS, O'Shea PA, Stocks JF, Dimmick JE. Oropharyngeal and upper respiratory tract mucosal-gland siderosis in neonatal hemochromatosis: an approach to biopsy diagnosis. *J Pediatr* 1988;113:871-874.

[51] 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:e27-30.

[52] Silver MM, Valberg LS, Cutz E, Lines LD, Phillips MJ. Hepatic morphology and iron quantitation in perinatal hemochromatosis. Comparison with a large perinatal control

population, including cases with chronic liver disease. *Am J Pathol* 1993;143:1312-1325.

[53] Goyal R, Pattari SK, Kakkar N, Radotra BD, Narang A. Pathology teach and tell: neonatal hemochromatosis with massive hepatic necrosis. *Fetal Pediatr Pathol* 2004;23:345-350.

[54] Whittington PF, Pan X, Kelly S, Melin-Aldana H, Malladi P. Gestational allo-immune liver disease in cases of fetal death. *J Pediatr* 2011;159:612-616.

[55] 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.

[56] 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;155:566-571.

[57] Timpani G, Foti F, Nicolo A, Nicotina PA, Nicastro E, Iorio R. Is exchange transfusion a possible treatment for neonatal hemochromatosis? *J Hepatol* 2007;47:732-735.

