

# Neonatal Hemokromatozis

## Neonatal Hemochromatosis

Ali Annagür, Hüseyin Altunhan, Rahmi Örs

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., Neonatoloji B.D., Konya

### Özet

Neonatal hemokromatozis, ekstrahepatik siderozis ile birlikte olan ve klinikte şiddetli neonatal karaciğer hastalığı olarak tanımlanan nadir bir hastalıktır. Neonatal hemokromatozisin etiyojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak fetüsta karaciğer hasarına yol açan alloimmün bir bozukluğun neden olduğu kabul edilir. Neonatal hemokromatozisin sonraki gebeliklerde tekrarlama oranı yaklaşık olarak %80'dir. Neonatal hemokromatozis koagülopati, hipoglisemi, hypoalbuminemi, hipofibrinojenemi, trombositopeni, anemi, direkt ve indirekt hiperbilirubinemi ile yaşamın ilk gününde ortaya çıkan hepatosellüler yetmezlik ile karakterizedir. Pozitif aile öyküsü, yüksek serum ferritin düzeyi, yüksek alfa-fetoprotein düzeyleri ve histolojik veya manyetik rezonans görüntüleme ile siderozisin gösterilmesi neonatal hemokromatozis tanısını koymada göz önünde bulundurulacak kriterlerdir. Etkili bir medikal tedavisi olmadığı için sıklıkla karaciğer transplantasyonu gerekmektedir. Prognozu genellikle kötüdür. Bu derlemede fetüs ya da yenidoğanda karaciğer yetmezliğine yol açan neonatal hemokromatozis tartışılacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Neonatal hemokromatozis, neonatal demir depo hastalığı, akut karaciğer yetmezliği, alloimmün hastalık, yenidoğan

### Abstract

Neonatal hemochromatosis is a rare disease clinically defined as severe neonatal liver disease in association with extrahepatic siderosis. The etiology of neonatal hemochromatosis is not understood exactly. However, according to a theory neonatal hemochromatosis is accepted to be an alloimmune disorder causing liver injury in fetus. After an affected one in the pregnancy the recurrence rate of neonatal hemochromatosis is ~80%. Hepatocellular failure which occurs in the first days of life with coagulopathy, hypoglycemia, hypoalbuminemia, hypofibrinogenemia, thrombocytopenia, anemia, and direct and indirect hyperbilirubinemia characterizes neonatal hemochromatosis. In order to diagnose neonatal hemochromatosis there are some certain criteria that could be taken into account such as a positive family history, high serum ferritin levels, high serum alpha-fetoprotein levels and siderosis demonstrated with histology or with magnetic resonance. Since an affective medical treatment has not been found yet, liver transplantation is almost always required. The prognosis of neonatal hemochromatosis is generally poor. This review will discuss neonatal hemochromatosis that leads to liver failure in the fetus or newborn.

**Key words:** Neonatal hemochromatosis, neonatal iron storage disease, acute liver failure, alloimmune disease, neonate,

### GİRİŞ

Neonatal Hemokromatozis (NH) yenidoğan döneminde ortaya çıkan fulminant karaciğer yetmezliğinin en yaygın nedenleri arasındadır (1,2). Karaciğer ve diğer dokularda anormal demir birikiminden dolayı "neonatal demir depo hastalığı" ve doğumdan önce başlaması nedeniyle de "konjenital hemokromatozis" olarak adlandırılmaktadır (3). NH ilk kez 1957'de Cottier tarafından yüzden fazla vakada tanımlanmıştır (4). NH, yenidoğan döneminde karaciğer yetmezliğine ek olarak karaciğerde yoğun demir birikimi ve ekstrahepatik siderozis ile karakterizedir. Ekstrahepatik siderozis pankreas, kalp, küçük tükürük bezleri gibi birçok organda görülebilmektedir. NH ilk 3 ayda uygulanan karaciğer transplantasyonunun yaygın bir endikasyonudur (3, OMİM 231100).

NH patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Dominant özelliği fetal karaciğer hasarı olan NH' un maternal

alloimmuniteye bağlı olarak geliştiğini gösteren kanıtlar giderek artmaktadır (3). Canlı doğan ve NH tanısı alan yenidoğanların çoğunda prematürite, intrauterin büyüme geriliği ve oligohidramniyoz öyküsü yaygındır (5,6). Karaciğer hastalığı genellikle doğumu takiben saatler içinde gözle görülür bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Nadiren hastalığın klinik olarak ortaya çıkması birkaç haftayı bulabilmektedir. NH, intrauterin başlangıçlı hepatosellüler yetmezlik sonucu yaşamın ilk günlerinde ortaya çıkan koagülopati, hipoglisemi, hypoalbuminemi, hipofibrinojenemi, trombositopeni, anemi, direkt ve indirekt hiperbilirubinemi ve düşük aminotransferaz düzeyleri ile karakterizedir (4,7). Tedavi edilmeyen olgular genellikle fatal seyirli olmakla birlikte bazı yayınlarda sadece medikal tedavi ile tamamen iyileşen olgular bildirilmektedir (8,9).

### Etyoloji ve Patogenez

Hemokromatozisin adından da anlaşılacağı gibi

patogenezinde demir rol oynamaktadır. Plasenta anne ile fetüs arasındaki demir dengesini sağlamakta, fetüs için gerekli olan demiri temin etmekte ve aşırı demirin toksik potansiyeline karşı fetüsü korumaktadır. Fetal yaşam süresince plasental trofoblast duodenum mukozası gibi fonksiyon görmektedir (10). Plasental trofoblast hücrelerinde hemokromatozis gen ürünü olan ferroportin aşırı miktarda sekrete edilmektedir. Fetüsün demir ihtiyacındaki artışına paralel olarak ferroportin ekspresyonu gestasyonel yaş ile artmaktadır (11). Fetal hepsidin fetal demir depolarını düzenlemektedir. Farede hepsidin genindeki bozulma hemokromatozis ile sonuçlanmakta ve transgenik hepsidinin aşırı salgılanması sonucu bu fareler derin anemi ve demir eksikliği ile doğarlar (12).

Alloimmun hipotezine göre, NH şiddetli fetal karaciğer hasarına yol açan gebeliğin alloimmun bir hastalığıdır (5). Materno-fetal alloimmunité IgG aracılığı ile oluşmaktadır. Alloimmunitenin temel prensibi anne fetal bir antijene maruz kaldığında (NH'da bunun karaciğer antijeni olduğuna inanılmakta) sentezlenen IgG sınıfı spesifik immunglobulinler antijeni bağlayarak sensitizasyon sağlanır (13). NH'da, alloimmun hedef hepatosit hücreleri yüzey antijeni olarak görülmektedir. NH'da sensitize olmuş anneden fetüse transplasental geçen maternal-IgG fetal dolaşımında anti-fetal karaciğer IgG olarak hareket ederek karaciğere bağlanmakta ve fetal karaciğerin immun hasarına neden olmaktadır (3,5,6,13). Bu model ile fetal karaciğerin alloimmun hasarının aşırı demir birikimine yol açarak karaciğer yetmezliğinin mekanizması açıklanmaktadır (6,13-15). Bu modelde fenotipik NH ekstrahepatik dokularda demir birikimine ikincil gelişmektedir.

#### **Klinik ve Laboratuvar Bulguları**

Canlı doğan NH'lu infantlar genellikle prematüre veya gestasyon yaşına göre küçük bebeklerdir (4,6). Gebelikte intrauterin büyüme geriliği, oligohidramniyoz, plasental ödem ve bazen de polihidramniyoz olabilir (15-17). Hastalığın bulguları doğumdan sonraki ilk saatlerde ortaya çıkmasına rağmen tanı genellikle birkaç hafta içinde konmaktadır. NH'da akut karaciğer yetmezliği genellikle multiorgan yetmezliği ile birlikte ortaya çıkmaktadır. Hastalarda kültür negatif klinik sepsis bulguları mevcuttur. Hipoglisemi, koagülopati, hipoalbuminemi, ödem, assit, oligüri, düşük serum fibrinojen düzeyi, trombositopeni ve anemi başlıca özelliklerdir (4,6,15). Doğumdan sonraki ilk birkaç günde sarılık ortaya çıkar. Olguların çoğunda hem direkt hem de indirekt bilirubinde yükselme vardır. Serum total bilirubin düzeyi sıklıkla 30mg/dL aşmaktadır. Karaciğer hasarının derecesiyle orantısız olarak saptanan düşük serum transaminaz düzeyleri hastalık için karakteristiktir (3,4,6,15).

NH'da karaciğer hasarı prematürelere bile intrauterin dönemde başlamaktadır. Koagülopati, hipofibrinojenemi ve hipoalbuminemi karaciğer yetersizliğinin göstergesidir. Hipoalbuminemi (genelde < 2gr/dL) sonucu gelişen intravasküler onkotik basınç nedeniyle ödem, oligüri ve oligohidramniyoz gelişmektedir (17). Glikojen depolarının yetersizliği sonucu gelişen hipoglisemi ve düşük transaminaz düzeyleri hepatosellüler kayıp için karakteristiktir. Karaciğer hasarına ikincil gelişen eritrosit membran defekti,

hepatosellüler sentez yetersizliği sonucu gelişen düşük eritropoietin seviyesi ve hipotransferrinemi anemi gelişimine katkısı olan başlıca faktörlerdir (4).

NH'da dolaşımdaki  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) karakteristik olarak çok yüksektir, genellikle 100,000-600,000 ng/mL arasındadır (normal yenidoğan değeri < 80,000ng/mL) (3,15,18,19). Yüksek AFP, düşük serum aminotransferaz ve transferrin düzeyleri karaciğer hastalığı olan bir yenidoğanda karaciğer yetmezliğinin geliştiğinin önemli göstergesidir. Yüksek serum transferrin saturasyonu, hiperferritinemi (>800ng/mL) ve hipotransferrinemi NH için karakteristik iken diğer neonatal dönemdeki karaciğer hastalıkları için non-spesifikdir. (15,19,20). NH için spesifik olan bir bulgu veya diagnostik bir test yoktur (15). NH neden olan gen mutasyonunu saptamaya yönelik çalışmalar hala devam etmektedir (21).

#### **Patoloji**

NH'da karaciğer hasarı herediter hemokromatozisle kıyaslanmayacak kadar şiddetlidir (3,6,19). Patolojik tanımlamaların çoğu ölü doğum ve yenidoğan döneminde ölen hastalarda yapılan otopsilerde dayanmaktadır. Siroz hemen hemen tüm olgularda vardır. Karaciğer küçük ve safra boyalıdır. Hepatosellüler kayıp nedeniyle konturları düzensiz, stromal kollaps ve farklı derecelerde rejenerasyon vardır (4,6). Bu rejenerasyon siderozis granülleri içeren nodüler tarzdadır. Hepatositlerde sıklıkla siderozis görülürken kupfer hücreleri nispeten korunmuştur. Akut ve kronik inflamasyonun önemli bir göstergesi olan bu siderozis kaba granüller şeklindedir. Fibrozis belirgindir, özellikle santral ven çevresinde ve lobule yapıdadır (3,4). Bazı örneklerde hemen hemen hiç hepatosit yoktur. Hasarın şekli postnatal dönemdeki akut veya subakut karaciğer yetmezliğini anımsatmaktadır (6).

Siderozis karaciğer dışındaki dokular da görülür (3,OMİM 231100). Bunlar arasında troidin folliküler epiteli, miyokardiyum, pankreas asinar epiteli, solunum sistemi ve oronasofarinksteki küçük tükrük bezleri en fazla etkilenen dokulardır. Ekstrahepatik dokularda görülen siderozise bağlı organ disfonksiyonu (endokrin veya kardiyak hastalık gibi) rapor edilmemiştir (6).

#### **Tanı**

Antenatal veya doğumdan hemen sonra ortaya çıkan karaciğer yetmezliğinde ve nedeni açıklanamayan ölü doğumlarda NH'dan şüphelenilmelidir. Öncelikle neonatal karaciğer yetmezliğine neden olan diğer nedenler ekarte edilmelidir (Tablo-1). Ekstrahepatik siderozisin gösterilmesi tanının doğrulanması için gereklidir (3,6). Karaciğerdeki siderozis bulguları diagnostik değildir veya siderozisin yokluğu tanıyı dışlamaz. NH tanısı sıklıkla birçok dokuda siderozisin gösterildiği otopsiler ile konmaktadır. Neonatal karaciğer yetmezliğinin ve ekstrahepatik siderozis birlikteliğinin gösterilmesi ve bunların laboratuvar bulgular ile kombinasyonu NH tanısını kesinleştirmektedir.

NH sıklıkla otopsi vakalarında tanı konmakta ve bu olgularda dikkatle aranırsa birçok dokuda siderozis gösterilebilir. Karaciğer yetmezliği ya da şüpheli karaciğer hastalığı nedeniyle kaybedilen ve açıklanamayan ölü doğumlarda yapılan otopsilerde uygun demir boyası (Prusya mavisi, Perl's boyası) ile hepatik ve ekstrahepatik siderozis gösterilebilir. Böylelikle etkilenmiş kadınların sonraki

**Tablo 1.** Neonatal karaciğer yetmezliğinin ayırıcı tanısı (1,4)

Hastalık	Test
<b>Metabolik hastalıklar</b>	
Galaktozemi	İdrarda redüktan madde
	Galaktoz-1-fosfat üridiltransferaz enzimi
Tirozinemi	Plazma kantitatif amino asit
	İdrar süksinilaseton
	$\alpha$ -fetoprotein
Neonatal hemokromatozis	Salivar gland veya karaciğer biyopsisi
	Transferrin saturasyonunda artış
	Azalmış transferrin düzeyi
	Siderozis için MRG
Hereditör fruktoz intoleransı	Karaciğer aldolaz aktivitesi
$\alpha$ 1-antitripsin eksikliği	Serum $\alpha$ 1-antitripsin düzeyi
	Proteaz inhibitör tayini
Zellweger hastalığı	Plazma çok uzun zincirli yağ asidi
Niemann Pick hastalığı-C	Deri fibroblast kültürü
Glikojen depo hastalığı-IV	Deri fibroblast kültürü, karaciğer biyopsisi
Aminoasidopatiler	Serum amino asit düzeyi
Yağ asidi oksidasyon defekti	Açıl karnitin profili
Ornitin transkarbamilaz eksikliği	İdrar orotik asit
<b>Enfeksiyon hastalıkları</b>	
Parvovirüs B19	PCR, IgM
Ekovirus 9	PCR, kan veya nazofarinks kültürü
Koksakivirüs	PCR, idrar veya kan kültürü
Adenovirüs	IgM, idrar veya kan kültürü
Sitomegalovirüs	PCR, IgM
Herpes simpleks virüs	PCR, IgM
Hepatit A, B, C	PCR, IgM, antijen tayini
Rubella	PCR, IgM, idrar veya nazofarinks kültürü
Sifiliz	VDRL, RPR
Toksoplazma	IgM-EIA, immunsorbent aglutinasyon testi
HHV-6	PCR
<b>Diğerleri</b>	
Hemofagositik lenfositosis	Karaciğer ve kemik iliğinde histiyositozis
Mitokondriyal sitopati	Laktik asidozis
	Kas veya karaciğer biyopsisi
Neonatal lupus eritomatozis	Annede anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B
Hepatik nöroblastoma	Ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi
	Karaciğer biyopsisi
Budd-Chiari sendromu	Doppler ultrasonografi

gebelikleri için de erken tanı ve tedavi için yol gösterici olmaktadır. Yaşayan bebeklerde ekstrahepatik siderozisin gösterilmesi için doku biyopsisi veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir (19).

Oral mukoza biyopsisi glandüler doku siderozisini göstermek için sıklıkla uygulanan yaklaşımdır (3,6,21). Knisely ve ark. otopsi ile kanıtlanmış 30 NH vakasının tümünde minör salivar glandların asiner epitelyum

hücrelerinde hemosiderozisi göstermişlerdir (22). Yapılan diğer çalışmalarda da yazarlar oral mukoza biyopsisini klinik ve laboratuvar olarak NH tanısı konulan vakalarda tanıyı doğrulamak amacıyla kullanılmasını önermektedir (23).

T2 ağırlıklı MRG'de normal ve demir yüklü dokunun manyetik duyarlılık farkı çeşitli dokulardaki siderozisi gösterebilir (özellikle karaciğer ve pankreasta) (15,23,24). Bu nedenle MRG demir birikimini saptamada spesifik ve

**Tablo 2.** Neonatal hemokromatozis için kullanılan kokteyl tedavisi (28)

İlaç	Doz
N-asetil sistein	200 mg/kg/gün, 3 dozda, 17-21 doz, oral
$\alpha$ -tokoferol polietilen glikol suksinat	25 IU/kg/gün, iki dozda, 6 hafta-6 ay, oral
Desferroksamin	30 mg/kg/gün, 8 saatte infüzyon, IV, 1 hafta veya ferritin<500 $\mu$ g/L olana kadar
Selenyum	3 $\mu$ g/kg/gün, IV sürekli infüzyon, hastanede kaldığı sürece
Prostaglandin E1	0.4 $\mu$ g/kg/h, 3-4. saatte 0.6 $\mu$ g/kg/h çıkılarak IV infüzyona devam edilir, 10 gün

sensitifdir (24). Hemokromatoziste tipik olarak MRG'de karaciğer ve pankreasta sinyal azalması görülür (25). MRG demir birikiminin kantitatif değerlendirilmesinde etkin ve invaziv olmayan bir yöntemdir.

Prenatal dönemde sonografik incelemede NH tanısı için non-spesifik olan oligohidramniyoz, non-immun hidrops, büyüme geriliği, plasental ya da fetal ödemin gösterilmesi gibi bulgular saptanabilir (26). İnvaziv bir işlem olan fetal kan örneği alınarak ferritin, demir, transferrin düzeyleri ölçülebilir (27). Yine prenatal dönemde uygulanan MRG ile fetal karaciğer ve pankreas gibi dokulardaki siderozis gösterilebilir (28).

#### **Tedavi ve sonuçları**

Ağır NH'un prognozu genellikle kötüdür (9,19). Şiddetli etkilenmiş bebeklerde beklenen ortalama yaşam süresi birkaç haftadır. Günümüzde uygulanan tıbbi tedavilerin başarı şansı genel olarak düşüktür. Kokteyl tedavisi (Tablo-2) olarak adlandırılan antioksidan (N-asetilsistein, vitamin E, selenyum, prostaglandin E1) ile kombine edilen demir şelatör tedavisi NH tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (9,16,19,29). Medikal tedavinin erken dönemde başlanması bazı hastalarda başarı sağlarken bazı hastalarda da transplantasyona hazırlık döneminde stabilizasyonu sağlamaktadır (20). Medikal tedavi ile başarı oranı %10 ile %20 arasında değişmektedir (3,6,16,29). Flynn ve ark. (9) NH tanısı ile takip ettikleri 5 hastanın 2'sinde, Rodrigues ve ark. (30) ise 10 NH hastasından 1'inde şelasyon-antioksidan tedavi ile tam iyileşme olduğunu bildirmişlerdir. Grabhorn ve arkadaşlarının (8) NH'i olan 14 hastada uyguladıkları şelasyon-antioksidan tedavisindeki başarı oranları %25'tir. Kötü prognozlu bir hastalık olmasına rağmen spontane iyileşme gösteren olgularda bildirilmektedir (8,31).

NH yaşamın ilk üç ayında karaciğer transplantasyonunun sık karşılaşılan bir endikasyonudur (30,32). Ancak yenidoğan karaciğer transplantasyonunun prognozu kötüdür. Ayrıca bu hastalarda nörolojik fonksiyonlar da sıklıkla bozulmuştur (32). NH'e eşlik eden prematürite, düşük gestasyonel yaş, ve multiorgan yetmezliğinin varlığı karaciğer transplantasyon başarısını olumsuz yönde etkilemektedir (3,6).

Ekong ve ark. gestasyonel IVIG tedavisi uygulanan ve yenidoğan döneminde karaciğerde yoğun fibrozisin saptanan iki NH'lu hastada medikal tedavi (kokteyl tedavisi) ile tam iyileşmenin olduğunu yayınlamışlardır (33). Pearson ve ark. NH tanısı alan hastaya bir doz IVIG tedavisi sonrası uyguladıkları antioksidan kokteyli (N-asetil sistein, selenyum, vitamin-C, vitamin-E) ile tam iyileşme gözlemlenmiştir (7).

Margarit ve ark (29) NH tanısı alan bir hastaya 48 saatlik iken indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle kan değişimi (Exchange transfüzyon) yapıldığı ve sonrasında uygulanan antioksidan tedavi ile (N-asetil sistein + vitamin-E) tam iyileşme olduğunu rapor etmişlerdir. Rand ve ark (34) gebelikte uygulanan yüksek doz IVIG tedavisi ve doğum sonrası uyguladıkları kan değişimi ile %75 oranında hastalığın klinik olarak gelişiminin önlendiğini belirtmişlerdir. Bu tedavi başarısı ile hastalığın immünolojik olarak geliştiğini gösteren güçlü kanıtlar sağlamıştır. Yazarlar uyguladıkları kan değişimi ile maternal kaynaklı IgG yapısındaki karaciğere karşı oluşan antikorların uzaklaştırılması sonrası antioksidan tedavi ile NH'da tam iyileşme elde ettiklerini bildirmektedir (29).

NH tedavisi ile artan deneyimler tekrarlayan ağır NH olgularının gestasyonel dönemde uygulanan IVIG tedavisi ile önlenebileceği gösterilmiştir (6,18,35). IVIG tedavisi gebeliğin 18. haftasından itibaren haftada bir 1gr/kg olacak şekilde gebeliğin sonuna kadar uygulanmaktadır (3,35). Bu tedavi diğer gestasyonel alloimmün hastalıkların şiddetini azaltmak için sıklıkla kullanılan tedavinin bir modifikasyonudur (3). Gebeliğinde kanıtlanmış NH'u olan kadınların sonraki gebeliklerinde hastalığın tekrarlama riski yüksek olduğundan bu tedavi uygulanabilir. Önceki gebeliklerinde kanıtlanmış NH olan ve sonraki gebeliklerinde IVIG tedavisi alan kadınlardan doğan 55 bebeğin incelendiği bir çalışmada fetal karaciğer hastalığı, intrauterin büyüme geriliği (IUGR) ve diğer fetal distress bulgularının bu hastaların hiçbirinde gözlenmediği belirtilmektedir (36). Bu 55 bebeğin 3'ünde klinik karaciğer hastalığının olduğu, 52'sinde klinik olarak stabil olduğu sadece biyokimyasal olarak (AFP ve/veya ferritin yüksekliği) hastalığın devam ettiği ve bu hastalarda sadece medikal tedavi (antioksidan-şelasyon) ile iyileşme ettiklerini göstermişlerdir. Buna karşın gebeliğinde IVIG tedavisi uygulanmayanların %92'sinde intrauterin fetal kayıp, neonatal ölüm veya karaciğer transplantasyonu gerektiren ağır karaciğer yetmezliği ile sonuçlandığını belirtmişlerdir.

NH için günümüzdeki rasyonel yaklaşım anneden geçen alloantikörleri ortadan kaldırmak için intravenöz immunglobulin (IVIG) verilmesini takiben çift volüm ile yapılan exchange transfüzyon (eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma) ile kokteyl tedavisinin kombinasyonundan oluşmaktadır (3). Bu tedavi yaklaşımı ile immün-mediator ilişkili hasar azalmakta ve karaciğer fonksiyonlarında düzelleme sağlanmaktadır. Önerilen bu yaklaşımdan iyi sonuçlar alınsa da deneyimler sınırlı kalmaktadır (3,37). Neonatal dönemde NH için uygulanacak karaciğer transplantasyonu, öncelikle

uygulanan medikal tedavinin (kan değişimi + şelasyon-antioksidan tedavisi) etkisiz olduğu durumlarda göz önünde bulundurulmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Saenz MS, Van Hove J, Scharer G. Neonatal liver failure: a genetic and metabolic perspective. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22(2): 241-5.
2. Boyd RL, Bahtia J, Clark JH. Neonatal hemochromatosis. *Emedicine* 2008; 1-15.
3. Whittington PF. Neonatal hemochromatosis: a congenital alloimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2007; 27(3): 243-50.
4. Murray KF, Kowdley KV. Neonatal hemochromatosis. *Pediatrics* 2001; 108(4): 960-4.
5. Whittington PF, Malladi P. Neonatal hemochromatosis: is it an alloimmune disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(5): 544-9.
6. Whittington PF. Fetal and infantile hemochromatosis. *Hepatology* 2006; 43(4):654-60.
7. Pearson L, Bissinger R, Romero KR. Neonatal hemochromatosis: a case report. *Adv Neonatal Care* 2009; 9(2): 72-6.
8. Grabhorn E, Richter A, Burdelski M. Neonatal hemochromatosis: long-term experience with favorable outcome. *Pediatr* 2006; 118: 2060-65.
9. Flynn DM, Mohan N, McKiernan P, Beath S, Buckels J, Mayer D, et al. Progress in treatment and outcome for children with neonatal haemochromatosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: 124-7.
10. Georgieff MK, Wobken JK, Welle J, Burdo JR, Connor JR. Identification and localization of divalent metal transporter-1 (DMT-1) in term human placenta. *Placenta* 2000; 21: 799-804.
11. Gruper Y, Bar J, Bacharach E, Ehrlich R. Transferrin receptor co-localizes and interacts with the hemochromatosis factor (HFE) and the divalent metal transporter-1 (DMT1) in trophoblast cells. *J Cell Physiol* 2005; 204: 901-12.
12. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 8780-5.
13. Pan X, Kelly S, Melin-Aldana H, Malladi P, Whittington PF. Novel mechanism of fetal hepatocyte injury in congenital alloimmune hepatitis involves the terminal complement cascade. *Hepatology* 2010; 51(6): 2061-8.
14. Hoogstraten J, de Sa DJ, Knisely AS. Fetal liver disease may precede extra-hepatic siderosis in neonatal hemochromatosis. *Gastroenterology* 1990; 98: 1699-701.
15. Whittington PF, Kelly S, Ekong UD. Neonatal hemochromatosis: fetal liver disease leading to liver failure in the fetus and newborn. *Pediatr Transplant* 2005; 9(5): 640-5.
16. 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: 85-9.
17. Knisely AS. Neonatal hemochromatosis. *Adv Pediatr* 1992; 39: 383-403.
18. Whittington PF, Hibbard JU. High-dose immunoglobulin during pregnancy for recurrent neonatal haemochromatosis. *Lancet* 2004; 364: 1690-8.
19. Knisely AS, Mieli-Vergani G, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 877-89.
20. 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(1): 27-30.
21. Cox TM, Halsall DJ. Hemochromatosis neonatal and young subjects. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 29: 411-7.
22. 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: 871-4.
23. Udell IW, Barsthes NR, Voloyiannis T, Lee TC, Karpen SJ, Carter BA, et al. Neonatal hemochromatosis: radiographical and histological signs. *Liver Transpl* 2005; 11: 998-1000.
24. Güler G, Danacı M, Belet Ü, Yalın T. Hemokromatozis: radyolojik bulgular. *Tanışal ve Girişimsel Radyoloji* 2002; 8: 410-2.
25. Semelka RC, Mitchell DG. Liver and biliary system. In: Edelman RR, Hesselink JR, Zlatkin MB, eds. *Clinical magnetic resonance imaging*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996; 1490-2.
26. Skaife T, Callen PW, Coakley F. Prenatal sonographic findings in fetal cirrhosis secondary to hemochromatosis. *J Ultrasound Med* 2000; 19: 285-8.
27. Herman TE, Siegel MJ. Neonatal hemochromatosis. *J Perinatol* 1995; 15: 338-40.
28. Abboud P, Zejli A, Mansour G, Birembaut P. Neonatal haemochromatosis: a rare cause of neonatal death. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Oct 15;116(2):233-4.
29. Escolano-Margarit MV, Miras-Baldó MJ, Parrilla-Roure M, Rivera-Cuello M, Narbona-López E. Exchange transfusion as a possible therapy for neonatal hemochromatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50(5): 566-8.
30. Rodrigues F, Kallas M, Nash R, et al. Neonatal hemochromatosis: medical treatment vs. transplantation: the King's experience. *Liver Transpl* 2005; 11: 1417-24.
31. Inui A, Fujisawa T, Kubo T, et al. A case of neonatal hemochromatosis like liver failure with spontaneous remission. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 374-7.
32. Sundaram SS, Alonso EM, Whittington PF. Liver transplantation in neonates. *Liver Transpl* 2003; 9: 783-8.
33. Ekong UD, Melin-Aldana H, Whittington PF. Regression of severe fibrotic liver disease in 2 children with neonatal hemochromatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46(3): 329-33.
34. Rand EB, Karpen SJ, Kelly S, et al. Treatment of neonatal hemochromatosis with exchange transfusion and intravenous immunoglobulin. *J Pediatr* 2009; 155: 566-71.
35. Brodsky D. Intrauterine Immunoglobulin in the prevention of neonatal hemochromatosis. *NeoReviews* 2008; 9: 218-22.
36. Whittington PF, Kelly S. Outcome of pregnancies at risk of neonatal hemochromatosis is improved by treatment with high-dose intravenous immunoglobulin. *Pediatrics* 2008; 121: 1615-21.
37. Rand EB, Karpen SJ, Zweiner J, et al. Treatment of neonatal hemochromatosis based on alloimmune causation. *Hepatology* 2006; 44: 435-9.