

## Interhospital conference 30-9-2011

พญ. พนิตา กาญจนอุปถัมภ์ และ รศ.นพ. ประพันธ์ อานเป็รื่อง

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ทารกเพศชาย อายุ 3 เดือนครึ่ง

ภูมิลำเนา ท่วม่วง กาญจนบุรี

อาการสำคัญ: ตัวเหลืองมา 1 เดือน

### ประวัติปัจจุบัน

1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาลขณะอายุ 2 เดือนครึ่ง มารดาพาไปรับวัคซีน ผู้ป่วยมีไข้ ไม่ไอ ไม่มีน้ำมูก ตรวจพบว่ามีซีด CBC: Hct 17.8%, WBC 16,880/cu mm, N 59, L 30%, platelets 238,000/ cu mm จึง admit ที่ รพ. ท่วม่วง และส่งตัวไปรพ. พหลฯ เพื่อรับเลือด ตรวจร่างกายที่ผิดปกติพบ jaundice, liver 3 cm below right costal margin ให้การวินิจฉัย sepsis รักษาด้วย Fosfomycin และ Gentamicin ตามผล sensitivity (H/C, urine C/S: Staphylococcus coagulase negative) LFT: TB 4.1, DB 2.5 mg/dL, AST 1,363, ALT 536, ALP 419 U/L, albumin 2.5, globulin 2.3 g/dL; HBsAg, anti-HBs, anti-HIV: negative ผู้ป่วยมีไข้สูง และซีด ได้รับเลือด 4 ครั้ง

2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล มารดาขอย้ายผู้ป่วยมารับการรักษาที่โรงพยาบาลมะการักษ์ แรกรับ T 37.5°C, RR 60/min, mild jaundice, mild dyspnea, generalized edema, liver 5 cm, spleen 3 cm, and ascites แพทย์ให้การวินิจฉัยและรักษาแบบ sepsis

12 วันก่อนมาโรงพยาบาล T 40°C, RR 68/min, jaundice, moderate dyspnea, decreased breath sound Rt lung, increased ascites CXR: Rt pleural effusion. Investigations: PT & PTT > 180 sec, platelets 60,000/cu mm. LFT: TB 9.2, DB 6.8 mg/dL, AST 751, ALT 110, ALP 193 U/L, albumin 1.3, globulin 1.8 g/dL อาการแยลง ต้อง on ET-tube และเปลี่ยน antibiotics เป็น Imipenem & Vancomycin ร่วมกับให้ albumin & furosemide 2 doses

7 วันก่อนมาโรงพยาบาล ยังมีไข้สูง เหลืองมากขึ้น CXR: patchy infiltration at LUL, LML, RUL and RLL CBC: Hct 36%, WBC 28,400/cu mm, N 78%, L 12%, platelets 68,000/cu mm;

aPTT>100, PT 22 sec ยังคงได้รับ Imipenem และ Vancomycin (sputum C/S: *Stenotrophomonas maltophilia*)

2 วันก่อนมาโรงพยาบาล T 39°C, RR 40/min, marked jaundice, liver 5 cm, spleen 3 cm, with ascites ผล sputum C/S: *Acinetobacter* spp. & *Pseudomonas aeruginosa*

ผู้ป่วยได้รับการส่งตัวมารพ. ศิริราชเพื่อสืบค้นและให้การรักษาเพิ่มเติม

### ประวัติอดีต

ผู้ป่วยเป็นบุตรคนที่ 3 มารดาอายุ 34 ปี serology ปกติขณะตั้งครรภ์ คลอด C/S ที่รพ.ท่าม่วง น้ำหนักแรกเกิด 3,330 กรัม Apgar score 9, 10 แรกเกิดอยู่โรงพยาบาล 4 วัน กลับบ้านพร้อมมารดา อาการทั่วไปปกติดี ไม่เคยมีประวัติเจ็บป่วยใดๆมาก่อน

รับประทานนมผง 2-3 oz x 8 มื้อ ยังไม่ได้รับประทานอาหารเสริม

ปฏิเสธการใช้ยาใดๆ มาก่อนการเจ็บป่วยครั้งนี้

### Physical examination

T 39.3 °C, PR 120/min, RR 54 /min, BP 80/50 mmHg, SpO<sub>2</sub> 100%

BW 5.3 kg, HC 40 cm

GA: no dysmorphic feature, no pallor, marked jaundice, no edema, no clubbing of fingers

HEENT: depressed fontanelle, dry lips

CVS: normal S<sub>1</sub> and S<sub>2</sub>, no murmur

RS: medium to coarse crepitation both lungs

Abdomen: visible superficial dilated veins, marked distension, abdominal circumference 57 cm, liver 10 cm BRCM, firm consistency, irregular surface; spleen 6 cm with ascites.

NS: open eyes and move limbs in response to pain, 2-mm pupils BRTL, no facial weakness, symmetrical limb movement

## Initial investigations

CBC: Hb 11 g/dL, Hct 30.7%, MCV 72.9 fL, MCH 26.1 pg, MCHC 35.8 %;

WBC 17,800/cu mm, N 84, L 11, M 2%, platelets 61,000/cu mm

Serum electrolytes: Na 135, K 3.1, Cl 97, HCO<sub>3</sub> 26 mEq/L

BUN 12.5, Cr 0.2 mg/dL

UA: pH 6.5, sp.gr 1.015, protein & sugar-negative, RBC 0-1, WBC 2-3/HPF.

LFT: TB 31.5, DB 25 mg/dL, AST 314, ALT 121 U/L, albumin 2.7, globulin 2.8 g/dL,

ALP 161, GGT 203 U/L

PT 25.8 sec, aPTT 44.7 sec

Fibrinogen 114 mg/dL, D-dimer 3,311 mcg/L

Serum ferritin: 174,427 ng/mL (N 25-200)

\*\*\*\*\*

## Problem list:

1. Septicemia (coagulase negative staphylococcus)
2. Pneumonia
3. Anemia, thrombocytopenia and coagulopathy
4. Jaundice with hepatosplenomegaly
5. Liver failure

### **Differential diagnoses of acute hepatic failure in infants:**

1. Severe sepsis
2. Infections: virus, bacteria, protozoa
3. Metabolic diseases
  - Galactosemia
  - Tyrosinemia
4. Hemochromatosis
5. Hematologic malignancy
  - Haemophagocytic lymphohistiocytosis
  - Congenital leukemia

### **Comment from the audiences:**

- Haemophagocytosis: อาจจะเป็น familial or infectious-induced ได้
- Galactosemia: อาจจะมี sepsis-like picture ได้
- Neonatal hemochromatosis: ผู้ป่วยจะมี serum ferritin สูงมาก แต่อายุที่ present ส่วนใหญ่ ก่อนอายุ 2 เดือน ในผู้ป่วยรายนี้ อายุ 3 เดือนครึ่ง ควรนึกถึงภาวะอื่นที่ทำให้มี serum ferritin สูง และ neonatal infection อื่นๆ ก็อาจทำให้มี serum ferritin สูงมากได้
- Congenital infection : CMV, EBV, HSV

\*\*\*\*\*

**Further investigations:**

1. LDH 2,525 U/L
2. TG 213 mg/dL
3. Iron studies (D9 after admission)
  - Serum iron 5.2 umol/L (N 9-29)
  - TIBC 39.7 umol/L (N 47-70)
  - Transferrin saturation 13.1% (N<33%)
4. Serum transferrin 79.93 mg/dL (N 190-320)
5. Serum free iron 696 mg/dL (N 50-150) (D5 after admission)
7. TORCH titer: CMV, HSV IgG-positive; others- negative all
8. Anti-HCV: negative
9. Urine CMV isolation: negative
10. CMV viral load (12/9/54): 94,000 copies/mL
11. Urine reducing substance: negative
12. Serum ammonia 76.1 umol/L
13. Alpha-1 antitrypsin 2 g/L (N 0.9-2)
14. Plasma amino acid: normal profiles

15. Urine organic acids: Increased lactate, secondary to poor perfusion or hypoxia.  
  
Increased phenyllactate & 4-OH-phenyllactate, secondary to liver dysfunction.
16. Serum immunoglobulin level: within normal limit
17. U/S abdomen: Liver parenchymal disease without space taking lesion, splenomegaly with ascites, no evidence of biliary tract obstruction.
18. MRI upper abdomen: Hepatomegaly with slightly decreased T2 signal in comparison with paraspinal muscles. Findings are compatible with iron deposition within the liver. Small perihepatic fluid.
19. Bone marrow aspiration: >90% of cellularity with maturation. No histiocytes.

.....

ในผู้ป่วยรายนี้ การวินิจฉัยยังสรุปไม่ได้ชัดเจน เนื่องจากการตรวจพบระดับ serum ferritin ที่สูง สามารถพบได้ในหลายภาวะ เช่น hemolysis, non-specific severe hepatocyte injury เช่น neonatal hemochromatosis, mitochondrial disorders, galactosemia, sepsis, Herpes simplex virus type 1 and 2 hepatitis นอกจากนี้ MRI ในผู้ป่วยรายนี้ พบเพียง hepatomegaly with slightly decreased T2 signal ที่ liver ซึ่งไม่เจาะจงกับภาวะใด โดยใน neonatal hemochromatosis ควรจะต้องพบว่ามี liver with severe extra-hepatic siderosis เช่น หัวใจ ตับอ่อน ต่อมไทรอยด์ การพบ decreased T2 signal จาก MRI เฉพาะที่เนื้อตับไม่จำเพาะกับภาวะนี้ แต่ก็ไม่สามารถ exclude ภาวะนี้ออกได้เช่นกัน แต่เนื่องจากภาวะที่ตรวจเพิ่มเติม และให้การ รักษาแบบ severe sepsis อาการของผู้ป่วยเลวลง ยังซึมมาก มีไข้สูง ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการมี

severe liver failure, coagulopathy, DIC จึงพิจารณาให้การรักษามาแนวทางของ neonatal hemochromatosis พร้อมกับให้ antibiotics เพื่อครอบคลุม severe sepsis ด้วย

\*\*\*\*\*

**Treatment:**

1. Double-volume exchange transfusion
2. IVIG
3. Antioxidant cocktail and iron chelation
  - Vitamin E 25 IU/kg/day orally
  - N-acetylcysteine 100 mg/kg/day IV for 2 weeks
  - Prostaglandin E<sub>1</sub> 0.4 mcg/kg/h for the maximum of 2 weeks
  - Selenium 3 mcg/kg/day orally during the period of hospitalization
  - Desferoxamine 30 mg/kg/day IV until serum ferritin < 500 ng/mL
4. Gangcyclovir IV x 8 days (off เนื่องจากมี neutropenia และคิดว่าเป็นจาก reactivation)

\*\*\*\*\*

**Progression:**

หลังให้การรักษาแบบ neonatal hemochromatosis อาการทั่วไปของผู้ป่วยดีขึ้น ดันมากขึ้น สามารถ wean off respirator ได้ รวมทั้งผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า LFT, coagulopathy, DIC ค่อยๆ ดีขึ้นดังตารางที่แสดงข้างล่าง

Double volume exchange transfusion+IVIG 14/5/54

Start chelation + cocktail 17/07/54

Off PGE<sub>1</sub> & NAC 31/5/54

Off chelation D54 11/07/54

	11/05/54	17/05/54	24/05/54	8/06/54	22/06/54	8/07/54	14/07/54	21/07/54
TB/DB	31.5/25	24.4/19.7	21.8/17.4	5.7/4.4	0.8/0.4	0.8/0.4	0.6/0.3	0.4/0.2
AST/ALT	314/121	142/76	128/61	77/121	86/74	59/49	71/54	100/84
ALB	2.7	3.4	3	3.4	3	3.3	3.7	3.9
GLO	0.8	1.5	1.6	2.0	1.7	2.0	2.4	2.3
ALP	161	161	170	457	317	268	244	212
PT	25.8	20.8	21	16.9	18.6	15.2	13.3	14.8
APTT	44.7	58.8	40.6	38.4	48.7	42.8	35.8	36
Ferritin	174,427	47,954	37,070	2,575	7,590	1,877	963.3	831.9
Hct	30.7	32.9	23.9	23.7	23.7	31.2	32.9	33.3
WBC	30,550	12,940	8,340	7,310	8,340	8,680	10,100	9,840
Platelet s	61,000	38,000	110,000	493,000	58,000	438,000	394,000	527,000



ก่อน discharge: serum ferritin 831.9 ng/mL

**Home medication:** Vitamin A (25,000) ½ cap po OD

Calcitriol (0.25 mcg) 1 cap po OD

Vitamin E 1 mL po OD

MTV syrup ½ tsp po OD

Panenteral 120 mL x 6 feeds

**F/U 2 weeks later:**

Serum ferritin 554.6 ng/mL

LFT: TB 0.2, DB 0 mg/dL, SGOT 76, SGPT 100, ALP 371, GGT 179 U/L,

albumin 4.2, globulin 3.4 g/dL

Pthaigastro.org

## Neonatal hemochromatosis (NH)

- A rare disease of iron metabolism, start at intrauterine period
- IUGR, oligohydramnios, premature birth.
- Usually present with liver and multi-organ failure within hours of birth (rare-days to weeks), or present with clinical sepsis and negative culture.
- The prognosis in severe NH is generally very poor.

### Pathogenesis:

- Cause of liver injury remains a point of debate.
- Alloimmune hypothesis
  - High rate of recurrence in the progeny of affected women (60% to 80%)
  - Movement of anti-fetal liver antigen IgG to the fetal circulation, where it binds to the hepatocyte surface Ag → liver injury
  - It is induced by IgG and involved the activation of fetal complement by the classical pathway → formation of membrane attack complex (MAC).
  - Immuno-staining of terminal complement cascade (TCC) neoantigen in hepatocyte of NH was much greater than that in non-NH liver disease.

## **Etiology and pathogenesis:**

Two possible mechanisms of siderosis:

1. Poor control of iron flux across the placenta (↓ hepcidin leads to poor regulation of ferroportin in the placenta)
2. Abnormal discrete deposition of iron in certain tissues. Transferrin saturation is high in NH, so free iron may be in excess.

## **Diagnosis:**

- Iron studies
  - hypersaturation of available transferrin
  - hyperferritinemia (values >800 ng/mL)
- AFP: usually 100,000-600,000 ng/mL (normal NB values <80,000 ng/mL)
- MRI: differences in magnetic susceptibility between iron-laden and normal tissues on T2-weighted MRI. (90% of such cases)
- Labial salivary gland biopsy (Prussian blue): iron in the cytoplasm of minor salivary glands.

## **Treatment:**

- **Cocktail treatment**
  - Initial reports of improved outcome in 1993.
  - Treatment success is stated to be around 20%.

- **Chelation - antioxidant treatment**

- The outcome of the 10 patients who received the antioxidant- chelator cocktail was virtually identical to that of the nine patients who did not receive the cocktail prior to 1993. (Ref. 4)

- Only 2/5 survived by early use of the cocktail in mild cases of NH. (Ref. 9)

- It does not appear to modify the prognosis of NH, at least in severe cases.

Liver transplantation, with 50% long term survival, remains the treatment of choice. (Ref. 5)

- **Exchange transfusion ( 1<sup>st</sup> reported in 2007)**

with an aim to remove maternal IgG from an infant.

มีการทำ exchange transfusion ในผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่มี coagulopathy ซึ่งเป็นกรณีที่สองโดยมีประวัติพี่สาวเสียชีวิตไม่ทราบสาเหตุเมื่ออายุ 18 วันด้วย severe coagulopathy และ acute renal failure พบว่าหลังทำ exchange transfusion 2 ครั้ง ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นและ coagulopathy ค่อยๆ ดีขึ้นอย่างรวดเร็ว ก่อนให้การวินิจฉัยว่าเป็น neonatal hemochromatosis หลังจากติดตามการรักษาไป 12 เดือนพบว่าผู้ป่วยมีอาการปกติ

- **IVIG** (1<sup>st</sup> reported in 2009)

การนำ IVIG มารักษาภาวะนี้ เนื่องจากเชื่อว่า มีกลไกการเกิดโรคที่เกิดจาก alloimmunity จากมารดา ที่มีผลทำให้เกิด liver injury ในลูก รวมถึงการพบว่า มีการประสบผลสำเร็จในการป้องกัน recurrent neonatal hemochromatosis ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงด้วยการให้ IVIG ระหว่างการตั้งครรภ์ด้วย

- **Emergency liver transplantation**

## References

1. Shamieh I, Kibort PK, Suchy FJ, et al. Antioxidant therapy for neonatal iron storage disease (NISD). *Pediatr Res* 1993; 33:109A.
2. Whittington PF. Neonatal hemochromatosis: a congenital alloimmune hepatitis. *Semin Liver Dis.* 2007; 27: 243-50.
3. Xiaomin Pan, Kelly S, Melin-Aldana H, et al. Novel mechanism of fetal hepatocyte injury in congenital alloimmune hepatitis involves the terminal complement cascade. *Hepatology* 2010; 51: 2061-8.
4. Leonis MA and Balistreri WF. Neonatal hemochromatosis: It's OK to say "NO" to Antioxidant - Chelator Therapy. *Liver Transpl.* 2005; 11: 1323-5.
5. Rodrigues F, Kallas M, Nash R, et al. Neonatal hemochromatosis - Medical treatment vs. transplantation: The King's experience. *Liver Transpl.* 2005; 11: 1417-24.
6. Timpani G, Foti F, Nicolo A, et al. Is exchange transfusion a possible treatment for neonatal hemochromatosis? *J Hepatol.* 2007; 47:732-5.
7. Escolano-Margarit MV, Miras-Baldo MJ, Parrilla-Roure M, et al. Exchange transfusion as a possible therapy for neonatal hemochromatosis. *JPGN* 2010; 50: 566-8.

8. Rand EB, MD, Karpen SJ, Kelly S, et al. Treatment of neonatal hemochromatosis with exchange transfusion and intravenous immunoglobulin.  
J Pediatr 2009; 155: 566-71.
9. Flynn DM. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88: F124-7.
10. Whittington PF, Kelly S. Outcome of pregnancies at risk for neonatal hemochromatosis is improved by treatment with high-dose intravenous immunoglobulin.  
Pediatrics. 2008; 121(6): e1615.

Pthaigastro.org