

Enfermedad hepática gestacional aloinmune: a propósito de un caso

Gestational alloimmune liver disease: a case report

Lic. Sara Laliena Aznar^a, Lic. Inés Martínez Redondo^a, Lic. María J. Oliván del Cacho^a,
Lic. María Martínez del Moral^a y Lic. Raquel Pinillos Pisón^a

RESUMEN

La enfermedad hepática gestacional aloinmune, previamente conocida como hemocromatosis neonatal, se caracteriza por enfermedad hepática grave que se inicia en el período neonatal, asociada al acúmulo intra- y extrahepático de hierro. Se postula un potencial origen aloinmune, lo que ha abierto posibilidades en el tratamiento y en la prevención durante los embarazos de riesgo y ha cambiado el pronóstico de esta patología.

Exponemos el caso de una recién nacida que presentó falla hepática precoz, con características clínicas y analíticas compatibles con enfermedad hepática gestacional aloinmune. Se realizó una exanguinotransfusión y se administró tratamiento con gammaglobulinas, con buena evolución posterior de la paciente.

Palabras clave: hemocromatosis, enfermedad hepática neonatal, hepatitis congénita aloinmune, fallo hepático.

ABSTRACT

Gestational alloimmune liver disease, previously known as neonatal hemochromatosis, is characterized by severe liver disease in neonatal period, associated with intra and extrahepatic iron accumulation. It is postulated an alloimmune origin, which has opened new opportunities in the treatment and prevention during risk pregnancies, changing the prognosis of this pathology.

We report the case of a newborn that presents early liver failure, with clinical and analytical features compatible with gestational alloimmune liver disease. Exchange transfusion was made and gamma globulins were given, with good clinical evolution.

Key words: hemochromatosis, neonatal liver disease, congenital alloimmune hepatitis, liver failure.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e408>

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática gestacional aloinmune (*gestational alloimmune liver disease*; GALD, por sus siglas en inglés), previamente conocida como hemocromatosis neonatal, es una enfermedad poco frecuente, caracterizada por enfermedad hepática grave que comienza intraútero, asociada al acúmulo intra- y extrahepático de hierro, con excepción del sistema reticuloendotelial. Se calcula una incidencia de 1/3000 recién nacidos vivos. Ante la presencia de falla hepática grave precoz, debe realizarse un amplio diagnóstico diferencial entre diversas patologías (Tabla 1). Las enfermedades mitocondriales pueden debutar con síntomas similares a GALD, por lo que suponen el principal diagnóstico diferencial. También es necesario realizar un completo despistaje infeccioso que descarte septicemia e infección por diversos virus (herpes 1, 2 y 6, citomegalovirus y parvovirus B19, entre otros).¹

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una niña nacida a las 41 semanas y 5 días de edad gestacional, con peso de 3710 gramos y Apgar 9/10. Segunda hija de padres sanos no consanguíneos, sin antecedentes familiares de interés. Al nacer, presentó ictericia precoz con hiperbilirrubinemia mixta, con bilirrubina total de 12,7 mg/dl y directa de 7,01 mg/dl, en ascenso progresivo (Tabla 2). Presentaba coagulopatía, actividad de protrombina 49% y una discreta elevación de transaminasas –glutamato-oxalacetato transaminasa (GOT): 364 U/L; y glutamato-piruvato transaminasa (GPT): 222 U/L-. En la exploración física, se destacaba la ictericia mucocutánea y la hepatomegalia de 3 cm bajo el reborde costal.

Se descartaron infecciones congénitas al ser negativas las serologías para toxoplasmosis, lúes, hepatitis B y parvovirus, y no detectarse ácido desoxirribonucleico (ADN) de citomegalovirus en la orina ni ADN de virus del herpes en el suero. Se buscaron otras posibles etiologías del cuadro. Los cuerpos reductores en la orina fueron normales, lo cual descartó una galactosemia.

a. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza. España.

Correspondencia:
Lic. Sara Laliena Aznar, saralaliena@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 22-12-2015

Aceptado: 10-5-2016

Tampoco se encontraron niveles elevados de succinilacetona en el suero, con lo que se excluyó una tirosinemia. La normalidad de la pesquisa metabólica neonatal, en la que se realiza un análisis sistemático de sangre seca recogida del talón del recién nacido a las 48 horas de vida y que evalúa las acilcarnitinas y los aminoácidos, descartó un gran número de enfermedades metabólicas. Así mismo, se excluyeron la enfermedad de Wolman por no existir alteración del perfil lipídico y la linfocitosis hemofagocítica por no existir pancitopenia en el hemograma ni alteración de los triglicéridos o hipofibrinogenemia. La normalidad de los ácidos orgánicos y la buena evolución de la paciente descartaron una enfermedad mitocondrial.

TABLA 1. Diagnóstico diferencial ante insuficiencia hepática aguda en el período neonatal

- Gestational alimmune liver disease (GALD)
- Enfermedades hereditarias del metabolismo:
- Citopatías mitocondriales
- Tirosinemia tipo 1
- Galactosemia
- Intolerancia hereditaria a la fructosa
- Déficit del ciclo de la urea
- Déficit de transaldolasa
- Déficit de síntesis de los ácidos biliares
- Alteraciones congénitas de la glicosilación
- Enfermedad de Niemann-Pick tipo C
- Síndrome de Zellweger
- Déficit de alfa-1-antitripsina
- Glicogenosis tipo IV
- Infecciones
- Sepsis
- Virus:
- Herpes 1, 2 y 6
- Echovirus
- Coxsackie
- Adenovirus
- Citomegalovirus
- Parvovirus B19
- Tóxicos
- Hematológicos: linfocitosis hemofagocítica familiar
- Autoinmune: transmisión transplacentaria de autoanticuerpos maternos (síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, cirrosis biliar primaria)
- Vasculares
- Falla cardíaca derecha
- Síndrome de Budd-Chiari
- Hipoxia
- Anoxia perinatal
- Shock

Fuente: Baruteau J, Heissat S, Collardeau-Frachon S, Debray D, Broué P et al. Nouveaux concepts dans l'hémochromatose périnatale. *Arch Pediatr* 2012;19:755-761.

A las 24 horas de vida, ante el cuadro de insuficiencia hepática precoz, hiperbilirrubinemia mixta y discreta elevación de transaminasas, se inició un tratamiento con ácido ursodesoxicólico y complejo polivitamínico. En el análisis de sangre extraída a las 48 horas de vida, se observó ferritina de 12 374 ng/ml (valor normal -v. n.-: 12-300 ng/ml), saturación de transferrina 88% (v. n.: 20%-40%) y alfafetoproteína de 29 824,6 ng/ml (v. n.: 0-15 ng/ml), compatibles con la sospecha diagnóstica de GALD. El segundo día de vida, se realizó una exanguinotransfusión de doble volemia y se administraron 5 dosis de gammaglobulina (1ª de 1 g/kg; 2ª, 3ª y 4ª de 0,5 g/kg) y 3 dosis de N-acetilcisteína, sin presentar efectos adversos. Tras dicho tratamiento, se constató un descenso progresivo de bilirrubina y de ferritina hasta su normalización, así como la corrección de los parámetros de coagulación (Tablas 2 y 3).

TABLA 2. Valores séricos de bilirrubina total y directa

	Bilirrubina total (mg/dl)	Bilirrubina directa (mg/dl)
1 ddv	15,69	9,14
2 ddv	22,75	18,52
3 ddv	29,06	23,70
Exanguinotransfusión e inicio de tratamiento con gammaglobulinas y N-acetilcisteína		
4 ddv	16,07	9,39
5 ddv	16,41	9,48
6 ddv	14,27	8,06
7 ddv	13,35	7,64
11 ddv	13,95	7,49
17 ddv	12,09	6,44

ddv: días de vida; mg/dl: miligramos/decilitro.

TABLA 3. Valores séricos de ferritina y saturación de ferritina

	Ferritina (ng/ml)	Saturación de transferrina (%)
2 ddv	12000	88
Exanguinotransfusión e inicio de tratamiento con gammaglobulina y N-acetilcisteína		
4 ddv	5880	58,92
9 ddv	12 864	83,7
12 ddv	22 132	
15 ddv	17 000	56,68
17 ddv	11 938	
24 ddv		73,78
29 ddv		81
42 ddv	5173	

ddv: días de vida; ng/ml: nanogramos/mililitro.

Se realizó una biopsia de la mucosa oral, en una muestra de mucosa yugal y de labio inferior, en la que se estudió una glándula salivar menor labial, y no se observaron depósitos de pigmento férrico; la tinción de Perls fue negativa. Se realizó una resonancia magnética de abdomen para buscar depósitos de hierro intra- y extrahepático. En el hígado, se evidenciaron áreas de hipointensidad en los lóbulos izquierdo y derecho. La cuantificación de hierro hepático fue de 40 (+/-20) micromoles/gramo, lo que indicó una sobrecarga leve/normal (límite alto de la normalidad).

Nuestra paciente fue dada de alta a los 41 días de vida, asintomática y con adecuada evolución analítica: bilirrubina total de 8,09 mg/dl, bilirrubina directa de 4,63 mg/dl, ferritina de 5173 pg/ml. En los controles posteriores, se observó una normalización analítica (Figura 1).

Actualmente, con 21 meses de edad, nuestra paciente se encuentra asintomática y con adecuado desarrollo pondoestatural y psicomotor.

DISCUSIÓN

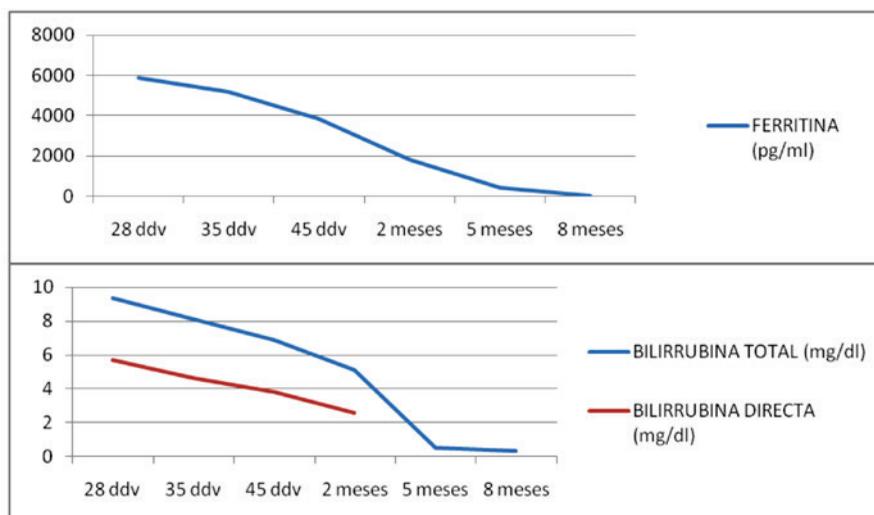
La hemocromatosis es un evento terminal de una enfermedad crónica intraútero. Los bebés afectados pueden presentar prematuridad o bajo peso para la edad gestacional, hidrops fetal, hepatomegalia o ascitis.

Debemos sospechar esta entidad ante una insuficiencia hepática grave iniciada en el

período neonatal, asociada a hipoalbuminemia, hipoglucemia, coagulopatía y, con frecuencia, a trombocitopenia y anemia. Es característico el trastorno del metabolismo férrico, y se evidencia hiperferritinemia, con niveles de 800-10 000 ng/ml (v. n.: 40-775 ng/ml), acompañada de hipersaturación de transferrina (> 95%-100%). Se observan niveles elevados de bilirrubina total y directa, con niveles de bilirrubina total frecuentemente > 30 mg/dl. Las transaminasas están poco alteradas y la alfafetoproteína sérica, significativamente elevada (> 100 000 ng/ml, cuando los v. n. en el recién nacido a término son < 80 000 ng/ml).²

El diagnóstico diferencial es amplio, tal como refleja la tabla 1. Se basa en la demostración de acúmulo férrico en las glándulas salivares mediante biopsia de la mucosa yugal. La interpretación anatomopatológica de acúmulo férrico en las glándulas salivares es variable. Se ha sugerido que el acúmulo férrico intrahepático precede al extrahepático, por lo que, al realizar la biopsia de la mucosa oral en el recién nacido con GALD, es posible que todavía no se haya producido la afectación de las glándulas salivares, y, por tanto, no se pueda demostrar la presencia de siderosis en dicha localización.³ Además, el acúmulo de hemosiderina en el epitelio acinar de las glándulas salivares es mínimo, lo que puede justificar los falsos negativos de esta prueba diagnóstica si la enfermedad no se encuentra en fases avanzadas.⁴ Tras haberse

FIGURA 1. Valores séricos de bilirrubina total, bilirrubina directa y ferritina



ddv: días de vida; pg/ml: picogramos/mililitro; mg/dl: miligramos/decilitro.

reconocido el mecanismo aloinmune, es posible el diagnóstico inmunohistológico, mediante la demostración del complejo C5b-9 en el tejido hepático. La resonancia magnética puede mostrar hipointensidad T2 en el hígado y el páncreas respecto al bazo,⁵ pero su interpretación es compleja. Además, el transporte del paciente para la realización de la resonancia magnética puede suponer riesgos en el caso de pacientes críticos.⁶ En un considerable número de casos, no se logra demostrar la acumulación patológica del hierro extrahepático.

En nuestro caso, no se demostró el acúmulo de hierro mediante anatomía patológica de la glándula salivar y tampoco de forma definitiva mediante resonancia, lo que no excluye el diagnóstico. La rapidez en la instauración de la clínica, las alteraciones analíticas presentes en nuestra paciente y la adecuada evolución tras el tratamiento con exanguinotransfusión y gammaglobulinas hacen altamente sugestivo el diagnóstico de GALD.

Se postula un posible origen aloinmune, por el paso transplacentario de inmunoglobulinas G maternas que actúan contra antígenos del hepatocito fetal y causan la activación del complemento fetal y posterior lesión y muerte del hepatocito.² Distintas evidencias apoyan esta teoría. No se trata de una patología hereditaria. Después de un primer hijo sano y tras el nacimiento del bebé afecto, se observa una tasa de recurrencia del 80%-90%. Una misma madre puede tener hijos afectados con distintos padres, pero no se ha descrito la situación contraria. Se han observado, en la sangre materna, anticuerpos contra una proteína 32-kDa encontrada en el hígado fetal, pero no presente en el de niños o adultos.⁷ Además, las transfusiones de gammaglobulinas en embarazadas con antecedente de hijo afecto han disminuido el daño hepático en el feto.^{1,2,8}

El origen aloinmune ha abierto un espectro de posibilidades de tratamiento y prevención mediante la exanguinotransfusión y las gammaglobulinas, que ha desplazado el tratamiento clásico con cóctel antioxidante y quelante con desferroxamina.³

La terapia actual se basa en la eliminación de los anticuerpos maternos de la sangre del recién nacido mediante la exanguinotransfusión de doble volumen, seguida de la administración de gammaglobulinas (1ª dosis de 1 g/kg; 2ª, 3ª y 4ª dosis de 0,5 g/kg) para reforzar la inmunidad humoral.⁹

Desde la introducción del nuevo tratamiento, la necesidad de trasplante hepático ha disminuido y la supervivencia se ha incrementado, lo que ha mejorado sustancialmente el pronóstico de estos pacientes.

En el trabajo realizado por Rand et al., se incluyeron un total de 131 recién nacidos con GALD, y se comparó la evolución de aquellos pacientes que recibieron tratamiento convencional con aquellos a los que se les realizó exanguinotransfusión y recibieron gammaglobulinas. Se observó que, en el grupo de pacientes que recibió tratamiento convencional, había una supervivencia de únicamente el 17% sin trasplante hepático, con una supervivencia total del 32%; mientras que, en el grupo de pacientes con el nuevo tratamiento, se observó una evolución favorable en el 75% de los casos, y requirieron trasplante hepático 2 de los 16 casos.¹⁰ Posteriormente, se han publicado diversos casos que notifican una adecuada evolución con exanguinotransfusión y administración de gammaglobulinas.^{11,12}

En el momento actual, se aconseja, en las gestantes con antecedente de hijo afecto, la administración de 1 dosis de inmunoglobulina de 1 g/kg a las semanas 14, 16, 18 y, posteriormente, de forma semanal hasta la semana 35, y se recomienda, en este momento, la finalización de la gestación para minimizar el paso de anticuerpos al feto. Esta pauta de tratamiento parece ser exitosa en el 100% de los casos.¹³ ■

REFERENCIAS

1. Baruteau J, Heissat S, Collardeau-Frachon S, Debray D, et al. Nouveaux concepts dans l'hémochromatose périnatale. *Arch Pediatr* 2012;19(7):755-61.
2. Lopriore E, Mearin ML, Oepkes D, Devlieger R, et al. Neonatal hemochromatosis: management, outcome, and prevention. *Prenat Diagn* 2013;33(13):1221-5.
3. Magliocca KR, Lewis EI, Bhattacharyya I, Coben DM, et al. Labial salivary gland biopsy in the investigation of neonatal hemochromatosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69(10):2592-4.
4. Kumar S, Govind B, Parmar H, Koshy S. Labial minor salivary gland biopsy in neonatal hemochromatosis. *J Clin Neonatol* 2014;3(4):217-9.
5. Costaguta A, Álvarez F. El nuevo paradigma de la hemocromatosis neonatal: hepatitis fetal aloinmunitaria. *Arch Argent Pediatr* 2012;110(3):237-43.
6. Smith SR, Shneider BL, Magid M, Martin G, et al. Minor salivary gland biopsy in neonatal hemochromatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(6):760-3.
7. Gebara E, Fernández MA, Rojas E, Afazani A, et al. Hemocromatosis neonatal. Una causa de fallo hepático *in útero*. Presentación de dos casos y revisión de la bibliografía. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(2):155-61.
8. Grabhorn E, Richter A, Burdelski M, Rogiers X, et al. Neonatal hemochromatosis: long-term experience with favorable outcome. *Pediatrics* 2006;118(5):2060-5.

9. Whittington PF. Neonatal hemochromatosis: a congenital alloimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2007;27(3):243-50.
10. Rand EB, Karpen SJ, Kelly S, Mack CL, et al. Treatment of neonatal hemochromatosis with exchange transfusion and intravenous immunoglobulin. *J Pediatr* 2009;155(4):566-71.
11. Jiménez-Rivera C, Gupta A, Feberova J, de Nanassy JA, et al. Successful treatment of neonatal hemochromatosis as gestational alloimmune liver disease with intravenous immunoglobulin. *J Neonatal Perinatal Med* 2014;7(4):301-4.
12. Babor F, Hadzik B, Stannigel H, Mayatepek E, et al. Successful management of neonatal hemochromatosis by exchange transfusion and immunoglobulin: a case report. *J Perinatol* 2013;33(1):83-5.
13. Molera Busoms C, Quintero Bernabeu J, Martín de Carpi J. Hemocromatosis neonatal: otra entidad que deja de ser huérfana. Avances en el diagnóstico y manejo de la principal causa de fallo hepático agudo neonatal. *An Pediatr (Barc)* 2015;83(3):218.e1-3.