

PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



CASO CLÍNICO

Hemocromatosis neonatal: resultado satisfactorio de la terapia con inmunoglobulina por vía intravenosa a partir de la semana 14 de gestación



Oihana Apellaniz Badiola^a, Marta Seoane Villaverde^{a,*}, Lara Cabanas Rodríguez^a, Manuel Macía Cortiñas^a y Tomás García-Caballero^b

^a Servicio de Obstetricia y Ginecología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^b Departamento de Ciencias Morfológicas, Cátedra de Histología, Facultad de Medicina, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

Recibido el 5 de marzo de 2014; aceptado el 17 de marzo de 2014

Disponible en Internet el 24 de mayo de 2014

PALABRAS CLAVE

Hemocromatosis neonatal;
Inmunoglobulina por vía intravenosa;
Fallo hepático neonatal agudo;
Enfermedad aloinmune

KEYWORDS

Neonatal hemochromatosis;
Intravenous immunoglobulin;
Neonatal acute liver failure;
Alloimmune disease

Resumen La hemocromatosis neonatal es una enfermedad congénita infrecuente que cursa con un fallo hepático severo con alta tasa de mortalidad (80-90%) en el neonato. Su etiología sigue siendo desconocida, aunque cada día cobra más fuerza la hipótesis aloinmune. La terapia con inmunoglobulina por vía intravenosa ha demostrado ser efectiva para disminuir sus consecuencias.

Presentamos el caso de una paciente con diagnóstico previo de hijo afectado por la enfermedad que en la gestación actual se realiza tratamiento con inmunoglobulina por vía intravenosa, desde la semana 14 de embarazo, obteniendo resultados satisfactorios.

© 2014 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Neonatal hemochromatosis: Satisfactory outcome of intravenous immunoglobulin therapy from week 14 of pregnancy

Abstract Neonatal hemochromatosis is a rare congenital disease that causes severe liver failure, leading to a high mortality rate (80-90%). The cause remains unknown but the alloimmune hypothesis is gaining ground. Intravenous immunoglobulin therapy has been proven to be effective in ameliorating the consequences of this entity.

We present the case of a patient who had previously delivered a child with neonatal hemochromatosis. She was treated with intravenous immunoglobulin from week 14 of pregnancy, with a satisfactory outcome.

© 2014 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marta_seovi@hotmail.com (M. Seoane Villaverde).

Introducción

La hemocromatosis neonatal (HN) se define clínicamente como una enfermedad hepática neonatal severa en asociación a la siderosis extrahepática¹, de inicio intrauterino. Es la causa más frecuente de fallo hepático neonatal y de indicación de trasplante en los primeros 3 meses de vida^{1,2}. Se trata de una enfermedad rara, con una tasa de recurrencia del 80%.

Su etiología continua siendo desconocida. Se ha barajado su posible origen infeccioso o genético-metabólico, entre otros, pero cada día cobra más fuerza la hipótesis de que se trata de un trastorno gestacional de tipo aloimmune^{1,3}. Esta hipótesis se ve reforzada tras los favorables resultados obtenidos mediante la terapia gestacional con IgG por vía intravenosa (IgIV)³.

Los resultados han llevado a que algunos autores^{2,4} propongan el nombre de hepatitis congénita aloimmune.

Caso clínico

Mujer de 30 años, sin enfermedades de interés, que acude a la consulta preconcepcional por antecedente de recién nacido fallecido por HN.

Como antecedentes obstétricos, primera gestación con recién nacida sana en 2007. Segunda gestación en 2008 normoevolutiva, con neonato que nace en apnea e hipotónico, Apgar 6/6/10 y a las 20 h de vida ingresa en la unidad de cuidados intensivos neonatal, presentando un cuadro

compatible con fallo hepático. En primera instancia, se descartó origen infeccioso.

Ante la sospecha de HN, un estudio de imagen, mediante resonancia nuclear magnética, fue solicitado al quinto día de vida, para visualizar posibles depósitos de hierro. Los resultados de la prueba no fueron concluyentes.

Al sexto día de vida, se produce el exitus letalis, debido al deterioro progresivo respiratorio y hemodinámico.

La necropsia fetal evidenció una necrosis hemorrágica hepática masiva secundaria a la hemocromatosis, que destruyó por completo el parénquima. También se confirmó una siderosis masiva a nivel pancreático (fig. 1).

La paciente llega a nuestro servicio con un tercer embarazo de 8 semanas de amenorrea. Debido a sus antecedentes, y previa autorización de la comisión de ética y comité de farmacia para la utilización de la IgIV con indicación no reconocida, se inicia la terapia materna.

Tras descartar déficit de IgA e hipogammaglobulinemia, se comienza el tratamiento en la semana 14 a dosis de 1 g/kg de peso (sin exceder 60 g). La segunda dosis fue administrada a las 16 semanas y las posteriores semanalmente entre las 18 y 35 semanas de embarazo, sumando en total 20 dosis que se administraron en régimen de hospital de día.

No se produjeron reacciones adversas al tratamiento. Se realizaron controles gestacionales mensuales hasta la semana 24 y posteriormente semanales. Los controles obstétricos fueron normales. Como único dato a destacar, se evidencia una seroconversión de IgG de toxoplasma y de HBsAc. Tras descartar infección aguda, se concluye que los resultados están en relación con la administración de IgIV.

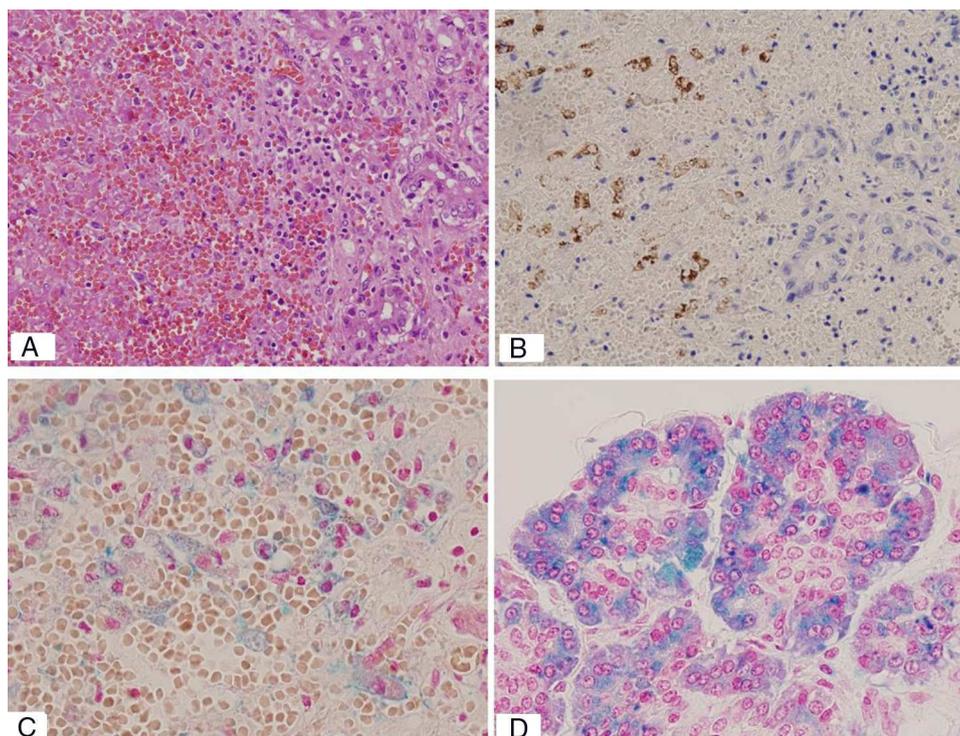


Figura 1 Muestras de hígado y páncreas de neonato muerto por HN. A) El hígado muestra necrosis masiva hemorrágica de los hepatocitos, mientras que los conductillos biliares (izquierda) se conservan (hematoxilina y eosina, $\times 20$). B) Cortes seriados con la inmunotinción de hepatocitos aislados (anticuerpo de hepatocitos, $\times 20$). C) Los depósitos de hierro (hemosiderina), manifestación en los hepatocitos conservados (técnica azul de Prusia de Perls, $\times 40$). D) Ácinos pancreáticos muestran la tinción intensa de hemosiderina (técnica azul de Prusia de Perls, $\times 40$).

Se programa cesárea en la semana 39, con recién nacido de 3.420 g, Apgar 9/10/10, que es ingresado para estudio por riesgo de HN.

Exploración por sistemas y aparatos dentro de la normalidad. Analítica en el recién nacido: GGT 126 U/l, alfafeto-proteína 57.175 U/ml. Resto de estudio bioquímico, sin alteraciones significativas. Estudio de coagulación y metabolismo del hierro, normal. Estudios microbiológicos y ecografía abdominal, negativos.

Debido a la evolución favorable y descartando riesgo de HN, la paciente es dada de alta sin necesidad de tratamiento complementario.

A los 5 meses de vida, los controles continuaban siendo normales, con estabilización progresiva de los datos analíticos alterados.

Discusión

La HN es una enfermedad que comienza durante la vida intrauterina^{1,4}.

Existen varios factores asociados a la enfermedad que apoyarían el origen aloimmune. En primer lugar, tiene un inusual y alto índice de recurrencia próximo al 80%, siendo este índice demasiado alto para ser explicado según los patrones de la herencia mendeliana. En segundo lugar, no hay evidencia de que existan antecedentes familiares de la enfermedad. Otra característica es que mientras las mujeres tienen hijos afectados con distintas parejas, esto no ocurre entre los varones. Además, el patrón de recurrencia de la enfermedad es semejante al de otras enfermedades aloimmune^{1,5}.

Los diversos estudios realizados no han encontrado ninguna causa genética asociada a la enfermedad, como tampoco etiología infecciosa ni metabólica^{1,6}.

La hipótesis aloimmune plantea que la exposición materna a un antígeno soluble fetal genera anticuerpos maternos de tipo IgG que son transportados hacia el feto a través de la placenta, provocando lesión hepática.

Sobre la base de esta teoría aloimmune, Whittington y Hibbard iniciaron el tratamiento durante la gestación con IgIV al final de la década de los noventa³. Los buenos resultados obtenidos reforzaron ésta hipótesis¹.

La mayoría de los casos publicados inician el tratamiento en la semana 18, basándose en que el transporte activo de la IgG a través de las membranas placentarias se da a partir de ese periodo. Dicha medida no parece ser lo suficientemente acertada porque, en los principales estudios^{3,7}, se ha visto una tasa de abortos superior a la que se da en población general. Si se demuestra que la enfermedad es causa de aborto en gestaciones de < 18 semanas, sería prudente aconsejar el inicio del tratamiento a edades gestacionales más tempranas⁷.

Partiendo de esta teoría y siguiendo las recomendaciones de P.F. Whittington, hemos iniciado el tratamiento en la semana 14 del embarazo, obteniendo un resultado favorable. Se describen pocos casos de inicio precoz de la terapia, por tanto, aún es pronto para sacar conclusiones a este respecto⁸.

Las investigaciones centradas en la búsqueda del antígeno diana proponen que se trata de una proteína de la superficie hepática del feto expresado, sobre todo, en la vida fetal que

la gestante no reconoce como propia. El paso transplacentario de los anticuerpos maternos y la unión de estos al antígeno fetal producen en última instancia una citólisis de los hepatocitos dependiente del complemento fetal, produciendo un fallo en la homeostasis del hierro, causando así la siderosis hepática y extrahepática^{1,2,9}.

Actualmente, se ha de tratar a toda embarazada con diagnóstico certero de hijo previo afecto debido a la falta de pruebas de diagnóstico prenatal, la alta tasa de recurrencia y la elevada morbimortalidad de la enfermedad. La identificación del antígeno fetal sería primordial para lograr una prueba de diagnóstico serológico en la madre y así evitar el sobretratamiento, de hasta un 20% de las gestantes, sobre todo teniendo en cuenta que es una terapia costosa y no del todo inocua⁷.

Respecto al seguimiento gestacional de las pacientes de riesgo, existe una serie de marcadores ecográficos que pueden alertar sobre la presencia de la enfermedad como son el retardo de crecimiento intrauterino, la reducción en los movimientos fetales, el oligohidramnios, el edema placentario, la hiperecogenicidad hepática, la ascitis, las alteraciones en el flujo sanguíneo y, ocasionalmente, el polihidramnios y la hidropesía^{4,10}.

Como conclusión, debido al carácter grave y la alta tasa de recurrencia de la HN, debemos ofrecer consejo preconcepcional a toda mujer que haya tenido un hijo afectado, e iniciar terapia con IgIV en caso de próxima gestación. El buen resultado perinatal obtenido en nuestro caso con el tratamiento profiláctico con IgIV se suma a los resultados favorables descritos en la bibliografía. Hace falta conocer más casos de terapias iniciadas en la semana 14 de gestación para evidenciar si evita el aborto por debajo de la semana 18. Se requieren más estudios para la identificación del antígeno diana fetal, así como pruebas serológicas en la gestante, para poder precisar qué embarazos tienen un riesgo real de recurrencia y así evitar tratamientos innecesarios.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. P.F. Whittington por responder a nuestra solicitud y proporcionar las directrices del manejo de la enfermedad.

El Servicio Gallego de Salud se hizo cargo de todos los gastos del tratamiento y seguimiento de la paciente.

Bibliografía

1. Whittington PF, Malladi P. Neonatal hemochromatosis: is it an alloimmune disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:544–9.
2. Whittington PF. Neonatal hemochromatosis: A congenital alloimmune hepatitis. *Semin Liver Dis.* 2007;27:243–50.
3. Whittington PF, Hibbard JU. High-dose immunoglobulin during pregnancy for recurrent neonatal haemochromatosis. *Lancet.* 2004;364:1690–8.
4. Nicholl MC. Successful pregnancy outcome with the use of antenatal high-dose intravenous immunoglobulin following previous neonatal death associated with neonatal haemochromatosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010;50:403–5.
5. Cruceyra M, Martínez N, de la Calle M, González MM, Viejo A, Frauca E, et al. Nueva terapia con inmunoglobulinas en un caso de hemocromatosis neonatal. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2010;75:204–6.
6. Kelly AL, Lunt PW, Rodrigues F, Berry PJ, Flynn DM, McKiernan PJ, 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.
7. Whittington PF, Kelly S. Outcome of pregnancies at risk for neonatal hemochromatosis is improved by treatment with high-dose intravenous immunoglobulin. *Pediatrics.* 2008;121:e1615–21.
8. Blasco J, González JM, Blasco M, Gil R, Navas VM, Sierra C, et al. Hemocromatosis neonatal: un nuevo y esperanzador horizonte. *An Pediatr (Barc).* 2011;74:139–40.
9. 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;51:2061–8.
10. Pearson L, Bissinger R, Romero KR. Neonatal hemochromatosis: A case report. *Adv Neonatal Care.* 2009;9:72–6.