

PROGRESOS de
OBSTETRICIA Y
GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog

CASO CLÍNICO

Hemocromatosis neonatal: tratamiento con inmunoglobulinas en la gestación

Mireia Cruceyra Betriu^{a,*}, Nuria Martínez Sánchez^a, M.^a del Mar González Arlanzón^a, María de la Calle Fernández-Miranda^a, Aurora Viejo Llorente^b, Esteban Frauca Remacha^c, Paloma Jara Vega^c y Antonio González González^a

^a Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^c Servicio de Hepatología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 21 de diciembre de 2009; aceptado el 7 de mayo de 2010

Accesible en línea el 16 de julio de 2010

PALABRAS CLAVE

Hemocromatosis neonatal;
Tratamiento;
Inmunoglobulinas;
Enfermedad hepática neonatal aloinmunitaria

KEYWORDS

Neonatal hemochromatosis;
Treatment;
Immunoglobulin;
Neonatal alloimmune liver disease

Resumen La hemocromatosis neonatal (HN) es una enfermedad hepática grave neonatal con alta tasa de mortalidad y recurrencia. Se postula un origen aloinmunitario, resultado de la presencia de un anticuerpo materno aún por determinar que interfiera con el metabolismo férrico fetal.

En esta teoría se basa el tratamiento materno con inmunoglobulinas por vía intravenosa en gestaciones sucesivas.

Describimos el caso de una paciente con un hijo anterior diagnosticado y fallecido por HN, que tratamos en la siguiente gestación con inmunoglobulinas por vía intravenosa.

Es el primer caso descrito en España y demuestra el éxito de la terapia, tal como describe la literatura científica.

© 2009 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Neonatal haemochromatosis: treatment with immunoglobulins in pregnancy

Abstract Neonatal hemochromatosis is a severe neonatal liver disease with a high mortality and recurrence rate.

In theory, it is a gestational alloimmune disease due to there being maternal antibodies against fetal hepatic metabolism. On the basis of this hypothesis, the administration of intravenous immunoglobulin has been reported as a successful treatment during subsequent pregnancies.

Here, we describe the first case of this treatment in Spain which confirms the data available in the literature.

© 2009 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mireiac21@hotmail.com (M. Cruceyra Betriu).

Introducción

La hemocromatosis neonatal (HN) es una enfermedad congénita infrecuente que se manifiesta clínicamente como una grave afectación de la función hepática asociada a hemosiderosis hepática y extrahepática^{1,2}.

A pesar de presentar una baja incidencia, es la causa más frecuente de fallo hepático neonatal y la indicación más frecuente de trasplante en los primeros 3 meses de vida³.

La etiopatogenia es aún desconocida, y aunque se han postulado diversas teorías (infecciones, tóxicos, genético, metabólico), la que ha cobrado mayor importancia actualmente es la teoría aloinmunitaria⁴. Ésta se basa en la presencia de un anticuerpo materno de tipo inmunoglobulina G (IgG) aún por determinar que, al atravesar la placenta, se dirigirá contra el hígado fetal interfiriendo con el metabolismo férrico.

Existen diversos factores asociados a la enfermedad que apoyarían este origen. En primer lugar, la HN tiene un inusual y alto índice de recurrencia. La descendencia de una mujer con un hijo previo afectado tiene hasta el 80% de probabilidades de presentar la enfermedad; este índice es demasiado alto como para ser explicado según los patrones de herencia mendeliana^{1,5}. En segundo lugar, no existían antecedentes familiares de la enfermedad en ningún caso. Otro aspecto importante es que mientras que los varones no vuelven a tener hijos afectados si cambian de pareja, esto sí que sucede en las mujeres, que tienen hijos afectados con diferentes parejas. Por último, el patrón de recurrencia se asemeja al de aquellas enfermedades gestacionales aloinmunitarias establecidas, como la enfermedad hemolítica perinatal y la trombocitopenia aloinmunitaria⁴. Todo esto y la falta de evidencia de otras etiologías conducen a la aceptación cada vez mayor de la teoría aloinmunitaria. En esta teoría está basado el tratamiento materno empírico en sucesivas gestaciones con Ig por vía intravenosa a partir de la semana 18, por ser éste el momento en el que comienza el transporte de aquellas a través de la placenta, y a razón de 1 g/kg semanal hasta el final del embarazo^{5,6}. Su mecanismo de acción podría deberse a los siguientes: bloqueo de la respuesta inmunitaria materna a los antígenos fetales, saturación del mecanismo de transporte placentario de la IgG con anticuerpos inespecíficos y porque la unión de los anticuerpos inespecíficos con los antígenos fetales impide la unión de los anticuerpos aloinmunitarios reactivos⁷.

La literatura científica reciente nos da muestras del éxito de esta terapia y los excelentes resultados perinatales obtenidos si los comparamos con las terapias convencionales (antioxidantes, quelantes del hierro)¹.

Caso clínico

Paciente tercigesta de 28 años, con un antecedente de parto normal e hijo vivo en 2004, y otro parto con fallecimiento del recién nacido al mes y medio de vida, en 2007. Dicho recién nacido fue trasladado a nuestra unidad de cuidados intensivos neonatales al mes y 4 días de vida; presentaba signos evidentes de fallo hepático sin un diagnóstico claro del origen. Tras descartar la infección como probable causa del fallo, se le realizó un tratamiento de soporte, una sesión de exanguinotransfusión, antioxidantes y quelantes del

hierro. Fue candidato a trasplante hepático y falleció sin haber encontrado donante disponible, el día 22 de ingreso, por fallo multiorgánico. Mediante necropsia, se confirmó el diagnóstico de sospecha de HN, y se observó depósito multivisceral de hierro en el hígado, el corazón, el páncreas, el tiroides y más débilmente en paratiroides y suprarrenales.

En 2008, se derivó a la paciente de nuevo a nuestro centro, a la unidad de toxicología de alto riesgo, porque presentaba una nueva gestación. Los controles analíticos y ecográficos del primer trimestre fueron normales, y en la semana 16 se realizó una amniocentesis con resultado de cariotipo masculino 46XY.

Tras una revisión exhaustiva de la literatura científica sobre la HN, y por su alta tasa de recurrencia en gestaciones posteriores, en sesión multidisciplinaria (servicios de obstetricia, hematología y pediatría) se decidió de forma conjunta realizar tratamiento de la gestante con dosis altas de Ig por vía intravenosa, dados los esperanzadores resultados descritos.

A partir de la semana 18 de gestación se inició la administración semanal de 1 g/kg de peso de Ig por vía intravenosa en infusión lenta (6 h) para evitar reacciones alérgicas. Con el mismo fin, una hora antes de dicho tratamiento se le suministró una premedicación consistente en 100 mg de Actocortina®, 1 ampolla de Polaramine® por vía intravenosa y 1 g de paracetamol por vía intravenosa.

Los controles ecográficos y analíticos que se le realizaron a lo largo de la gestación fueron normales; se visualizó el hígado fetal con una ecogenicidad homogénea de aspecto normal. El parto se desarrolló de forma eutócica en la semana 38 de gestación; nació un varón de 2.850 g. La valoración neonatal inmediata mostró una puntuación en la prueba de Apgar 7-9, con un pH en arteria umbilical de 7,34 y reanimación tipo III. El recién nacido presentó un cuadro de distrés respiratorio inmediato, con un cuadro de maladaptación pulmonar que se resuelve satisfactoriamente en 48 h. Ante el riesgo de desarrollar hemocromatosis neonatal se le administraron Ig por vía intravenosa a razón de 1 g/kg de peso el primer día y 0,5 g/kg los 3 días siguientes, además de N-acetilcisteína.

Se dio de alta al recién nacido al cuarto día de vida, sin signos de afectación hepática ni alteración en el metabolismo férrico. Se le realizó un último control en nuestro centro a los 3 meses, que fue rigurosamente normal. Dado que a partir de las 12 semanas de vida no persisten en sangre los anticuerpos maternos que pudieran originar la enfermedad, se lo remitió a su pediatra para controles habituales.

Discusión

La HN continúa siendo una enfermedad infrecuente cuyo origen se debe determinar. El buen resultado de la terapia materna con Ig por vía intravenosa de nuestro caso se suma a la aún escasa literatura científica que apoya la teoría aloinmunitaria como etiología de esta enfermedad.

De acuerdo con la teoría aloinmunitaria, y de la misma forma que en las enfermedades aloinmunitarias gestacionales más conocidas (isoinmunización Rh y trombopenia autoinmunitaria), se generarían anticuerpos maternos contra un antígeno hepático fetal que atacarían al hígado fetal produciendo las manifestaciones clínicas de la enfermedad. En el

futuro, el objetivo sería lograr identificar dicho antígeno y así poder diseñar una prueba serológica para el diagnóstico de la HN. Dicha prueba permitiría diagnosticar la enfermedad en la madre antes que en el recién nacido, por lo que se podrían aplicar tratamientos profilácticos y no paliativos en el hijo afectado⁴. Se dispondría así de una herramienta para identificar a las mujeres con riesgo de tener hijos afectados de HN, que podrían tratarse antes de que eso ocurra, de manera similar al manejo de las gestantes Rh negativas.

En el momento actual no existe una manera de determinar en una gestante con un hijo previo afectado si la siguiente gestación resultará afectada por la enfermedad o no. Dado que no hay ningún método de diagnóstico prenatal, el hecho de tratar a la gestante con dosis altas de Ig se ha de basar en un diagnóstico certero del caso índice (su hijo afectado) y en la alta tasa esperada de recurrencia (hasta el 80%). Por lo tanto, tal vez se esté tratando a un 20% de gestaciones que no lo necesitaría porque no desarrollaría la enfermedad de ninguna manera. Además, el tratamiento no deja de ser costoso y no es totalmente inocuo. Sin embargo, la letalidad de la HN, el éxito de la terapia y la ausencia de un método eficaz de diagnóstico prenatal conducen a la fuerte recomendación de llevar a cabo el tratamiento en gestaciones sucesivas al caso índice, tal como concluyen Whittington et al¹ con los resultados del mayor estudio publicado.

En conclusión, creemos que hacen falta más estudios que nos orienten a identificar a las gestantes con riesgo y poder establecer en ellas un protocolo de actuación con seguimiento específico serológico, ecográfico y terapéutico en caso necesario.

Bibliografía

1. Whittington PF, Kelly S. Outcome of pregnancies at risk for neonatal hemochromatosis is improved by treatment with high-dose intravenous immunoglobulins. *Pediatrics*. 2008;121:1615–21.
2. Knisely AS, Mieli-Vergani G, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003;32:877–89.
3. Sundaram SS, Alonso EM, Whittington PF. Liver transplantation in neonates. *Liver Transpl*. 2003;9:783–8.
4. Whittington PF, Padmini M. Neonatal hemochromatosis: is it an alloimmune disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:544–9.
5. Whittington PF, Hibbard JU. High-dose immunoglobulin during pregnancy for recurrent neonatal haemochromatosis. *Lancet*. 2004;364:1690–8.
6. Timpani G, et al. Is exchange transfusion a possible treatment for neonatal hemochromatosis? *J Hepatol*. 2007;47:732–5.
7. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immunoglobulin. *N Engl J Med*. 2001;345:747–55.