

HEPATITIS ALOINMUNE FETAL

FETAL ALLOIMMUNE HEPATITIS

DR. FERNANDO ÁLVAREZ C. (1), DR. GERMÁN ERRÁZURIZ F. (2), DR. JORGE GODOY L. (3)

(1) Departamento de Pediatría, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition CHU Sainte Justine, Universidad de Montreal.

(2) Departamento de Pediatría. Gastroenterología. Clínica Las Condes.

(3) Departamento de Cirugía Infantil. Clínica Las Condes.

Email: gerrazuriz@clc.cl

RESUMEN

La hepatitis aloinmune fetal, conocida anteriormente como hemocromatosis neonatal, ha demostrado en los últimos años ser una enfermedad completamente distinta a la hemocromatosis del adulto, tanto en su etiología como en su fisiopatología. Este conocimiento abre nuevas perspectivas tanto en la prevención de la enfermedad en futuros embarazos, así como en el tratamiento con inmunoglobulina endovenosa en la madre durante el embarazo y eventualmente el tratamiento postnatal, en el que el trasplante de hígado juega un rol primordial.

Palabras clave: Hepatitis aloinmune fetal, hemocromatosis neonatal, tratamiento.

SUMMARY

Fetal alloimmune hepatitis, until few years ago was known as neonatal hemochromatosis, has shown to be a completely different disease from hemochromatosis in the adult, in its etiology and pathophysiology. This knowledge opens up opportunities of counselling in future pregnancies as well as in the treatment with intravenous immunoglobulin to the mother during pregnancy, and eventually the postnatal treatment, in which liver transplantation plays a primary role.

Keywords: Fetal alloimmune hepatitis, neonatal hemochromatosis, treatment.

INTRODUCCIÓN

En el recién nacido, la patología del hígado tiene un enfoque distinto que en otras edades, debido a las diferencias etiológicas y al hecho de que estas ocurran en un organismo en crecimiento y desarrollo acelerado. Además son muy importantes de considerar los antecedentes familiares, obstétricos, incluidos los antecedentes de embarazos anteriores.

El enfoque diagnóstico en el recién nacido debe hacerse de manera metódica, para orientar el estudio diagnóstico de una manera efectiva, evitando exámenes innecesarios y así poder tomar una conducta terapéutica adecuada y rápida.

El conocimiento de la anatomía, histología y fisiología del hígado ayudan a deducir el tipo celular o la estructura particularmente afectados por la enfermedad:

- Hepatocitos
- Biliar, colangiocitos (epitelio biliar)
- Vasos sanguíneos
- Macrófagos (células de Kupffer)
- Tejido intersticial, células estelares

La afectación de estas partes puede presentarse como:

1. Inflamación y daño del parénquima hepático (hepatocitos).
2. Inflamación y/o obstrucción de la vía biliar intra o extrahepática (inflamación y fibrosis).

3. Congestión sanguínea (insuficiencia cardíaca, enfermedad veno-oclusiva, Budd-Chiari).
4. Obstrucción del sistema porta (hipertensión portal).
5. Depósito excesivo de material (en el hepatocito o macrófagos).
6. Hiperplasia del sistema reticuloendotelial.
7. Infiltración celular tumoral (células hepáticas o extrahepáticas).

En el recién nacido las posibilidades diagnósticas a considerar ante un compromiso hepático son:

1. Infecciosas	
2. Metabólicas	
-Hidratos de carbono: galactosemia, fructosemia	
-Proteínas: defecto en el ciclo de la urea	
-Grasas: defecto en la β -oxidación	
3. Mitocondriopatías	
4. Defectos en la síntesis de ácidos biliares	
5. Defectos de transporte	
-Colestasia progresiva familiar intrahepática	
6. Anatómicas	
-Anastomosis porto-sistémica congénita	
7. Depósito	
-Lisosomales	
-Metales	
8. Inmunológicas dependientes de la madre	
-Hepatitis aloinmune fetal	
9. Déficit enzimático	
-Déficit de α -1-antitripsina	
10. Defectos de secreción sistémicos	
-Fibrosis quística del páncreas	
11. Patología de la vía biliar	
-Intrahepática	• ductopenia (síndrome de Alagille o no-sindrómica)
	• colangitis esclerosante neonatal
-Intra y extrahepática	• atresia vía biliar

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA

Aproximación General

Ante la sospecha de compromiso hepático en el recién nacido, hay un par de consideraciones especiales a tener presente, de manera de acotar el estudio diagnóstico a un número reducido de posibles etiologías.

1. Evaluación general:

¿Con o sin compromiso del estado general?

¿Tiene compromiso de conciencia, letargo, otros síntomas

neuroológicos?

¿Hipotonía, rechazo alimentario, vómitos?

¿El compromiso hepático parece la patología principal o bien parte de un compromiso multisistémico?

Características semiológicas de la palpación hepática

Tamaño del bazo

2. Manifestaciones predominantes de compromiso hepático del paciente:

- Colestasia
- Hipertensión portal
- Insuficiencia hepática
- Signos de daño hepático crónico

HEPATITIS ALOINMUNE

La hepatitis aloinmune se produce por una reacción inmunológica de la madre frente al hígado del feto. Es así como la sensibilización en un embarazo previo hace que la madre sintetice anticuerpos contra el hepatocito del feto del tipo IgG, que desencadenan el daño por la activación clásica de complemento, similar a la que se establece en la incompatibilidad de grupo sanguíneo Rh, lo cual será analizado más adelante en la fisiopatología de la enfermedad (1).

Debido a que el mecanismo de injuria comienza durante el embarazo, el recién nacido nace con un daño hepático, signos de disfunción hepática y colapso de la estructura del lóbulo hepático. Esta patología se constituye en la principal causa de daño hepático e insuficiencia hepática prenatal, con una elevada tasa de mortalidad (2). Es importante tener esto en cuenta al momento de evaluar al paciente.

Cuadro Clínico

1. Embarazo

La enfermedad se produce a partir del segundo embarazo, necesitando de una sensibilización previa. Por lo tanto, está el antecedente de un primer embarazo sano, o bien un aborto por otra causa, el cual permitió la sensibilización materna, lo que ocasionará la enfermedad en embarazos posteriores.

Durante el embarazo, los síntomas pueden ser sutiles o importantes: edema placentario, oligohidroamnios, retraso del crecimiento intrauterino, pudiendo llegar al aborto.

2. Recién Nacido

Al momento de nacer, el paciente presenta en general un grave compromiso necroinflamatorio del parénquima e insuficiencia hepática.

El estado general del paciente puede ser relativamente bueno al comienzo, pese al compromiso de la función hepática, o bien nacer gravemente enfermo. En ambos casos, el estado general va

empeorando progresivamente hasta la muerte en la mayoría de los pacientes.

El hígado puede ser palpable o no, dependiendo del grado de injuria, con aumento de la consistencia.

El bazo, en caso de estar aumentado de tamaño, se explica por hipertensión portal.

Ictericia con aumento de la bilirrubina total, con participación importante de la bilirrubina conjugada, o bien, si la función hepática esta muy alterada, como para no conjugarse adecuadamente la bilirrubina, con aumento también de la bilirrubina no conjugada.

Manifestaciones de insuficiencia hepática: hipoglicemia, dado el compromiso de la función hepática, equimosis o sangrado en sitios de punción por alteración de la coagulación (3).

Diagnóstico Diferencial:

La hepatitis aloinmune debe diferenciarse de otras entidades que se presentan característicamente con esta triada de hepatitis, ictericia, hipoglicemia (4):

1. Sepsis

Sea en contexto TORCH (CMV, parvovirus B19) o bacteriana. En general el paciente tiene importante compromiso del estado general, se ve grave y presenta otros sistemas comprometidos, elementos a tener en consideración en el análisis diagnóstico. Hepatomegalia importante, de consistencia firme en todos estos casos. Hepatitis por enterovirus (ECHO), Herpes simplex o virus Coxsackie. En estos casos, el deterioro de la función hepática comienza hacia el fin de la primera semana de vida. Las transaminasas séricas están muy aumentadas, lo que no sucede en casos de hepatitis aloinmune, en la cual la mayor parte del daño hepático se produjo en la vida fetal.

2. Causa metabólica

Son varias las enfermedades metabólicas que pueden ser parte del diagnóstico diferencial, entre éstas las más importantes son (3):

- Galactosemia. El paciente se agrava posterior a la alimentación, con presencia de síntomas digestivos, compromiso del estado general y alteración hepática. La presencia de sustancias reductoras en orina nos orientan hacia este diagnóstico. La presencia casi en todos los pacientes de cataratas facilita el diagnóstico.

- Fructosemia. Preguntar si recibió fórmula a la cual se le haya agregado sacarosa, lo que nos dará el diagnóstico, lo mismo la presencia de cuerpos reductores en orina. Perturbación del estado general luego de la ingesta y sobre todo la presencia de vómitos.

- Tirosinemia. En general el paciente se ve más comprometido. La presencia de alfa-fetoproteínas elevada y tamizaje metabólico neonatal, con niveles de tirosina elevada, así como succinil acetona elevada nos dará el diagnóstico. Esta patología no se manifiesta antes de los dos o tres meses de vida.

- Mitocondriopatías. Se presentan con niveles elevados de lactato (> 2,5 mmol/l) y una relación lactato/piruvato >25 mol/mol, así como hiperamonemia (5).

- Defectos del ciclo de la urea. Hiperamonemia, con encefalopatía severa, edema cerebral y coma son frecuentes en los primeros días de vida.

- Defectos de la Beta-oxidación. Hipotonía, hepatomegalia e hipoglucemia sin cetosis.

3. *Anastomosis porto-sistémica congénita*. Se puede manifestar por elevación discreta de transaminasas, ictericia e hipoglicemia, y en algunos casos con un tiempo de protrombina anormal. Es fácil confundir con TORCH o enfermedad metabólica, por tanto siempre solicitar ecografía hepática con doppler y buscar particularmente una anastomosis espontánea del sistema porta con el sistema cava, de localización intra o extra-hepática (6).

4. *Fibrosis quística*. Algunas mutaciones se presentan con compromiso hepático precoz y grave, por lo que esta patología está dentro del diagnóstico diferencial (7).

5. *Panhipopituitarismo*. Puede acompañarse también de aumento discreto de transaminasas, ictericia e hipoglicemia. La determinación de niveles de cortisol bajos nos orientará el diagnóstico. La presencia de un síndrome de la línea media facilita el diagnóstico clínico. El déficit de cortisol de manera aislada puede ocasionar una patología hepática similar.

6. *Otras enfermedades de depósito* como glucogenosis, podrían constituir un posible diagnóstico diferencial dada la presencia de hipoglicemia, pero otros elementos del examen físico nos orientan, como son una facie mofletuda característica, ausencia de ictericia, hipotonía, hígado de gran volumen, difícil de palpar por su consistencia disminuida.

7. En el caso de las enfermedades lisosomales de Gaucher, Niemann Pick tipo C, mucopolisacaridosis, enfermedad por acumulación de ésteres de colesterol, desde el punto de vista gastroenterológico, el principal elemento que motiva el estudio, es la hepato-esplenomegalia. No se acompañan de ictericia, salvo la enfermedad de Niemann Pick de tipo C y la enfermedad por acumulación de ésteres de colesterol.

Para orientar en el diagnóstico, los exámenes iniciales son:

- Los antecedentes. Madre y familiares
- El examen clínico (semiología)

Exámenes generales:

Hemograma
PCR
GSV
Perfil hepático
Albumina
Tiempo de protrombina

• *Exámenes específicos según sospecha diagnóstica:*

Alfa fetoproteína
Ácido láctico
Amonemia
Transferrina
Tamizaje metabólico neonatal

- En caso de sospecha TORCH (revisar la serología materna durante el embarazo)

PCR CMV
PCR parvovirus B19
Herpes tipo 1 y 2
Cultivo viral o PCR para enterovirus y virus Coxsackie.

INTERPRETACIÓN DE EXÁMENES EN HEPATITIS ALOINMUNE

El hemograma en general es normal, pero podría presentar trombocitopenia en algunos casos, por lesión secundaria de los sinusoides hepáticos y/o hipertensión portal (8).

Las *aminotransferasas* y GGT presentan una elevación discreta a moderada.

La función hepática está alterada, como en otras causas de insuficiencia hepática, con disminución de la albumina, hipoglucemia y prolongación del tiempo de protrombina.

La *alfa fetoproteína* está elevada dado el compromiso del parénquima hepático, por lo cual no ayuda mayormente en el diagnóstico diferencial con la tirosinemia, patología que característicamente se presenta con elevación marcada de esta. Recordemos que la tirosinemia no se manifiesta con insuficiencia hepática en la primera semana de vida.

La *saturación de transferrina* y *niveles de ferritina* están elevados, debido al pasaje sin control de fierro a través de la placenta hacia el feto, depositándose en distintos órganos y tejidos. El aumento de la ferritina no es específico de esta enfermedad y puede verse en todo daño hepático neonatal de cualquier etiología.

Ecografía-doppler hepática muestra alteración de la ecogenicidad del parénquima, así como aspecto nodular sugerente de colapso lobular. La presencia de elementos de daño hepático severo son un indicador importante en la sospecha de una hepatitis aloinmune, debido a que en las otras patologías el daño hepático se produce posterior al parto, a excepción del TORH, en que el daño se puede producir también durante el embarazo.

La ecografía-doppler permite además descartar una anastomosis porto-cava congénita.

Resonancia Magnética. Una nueva técnica, es la RM con imágenes potenciadas en T1 y T2 y secuencias de gradiente dentro y fuera de fase. Con un programa particularmente desarrollado para dar una estimación de la cantidad de hierro en el tejido se obtienen curvas T2* del parénquima hepático y pancreático aunque no hay aún una estandarización de esta técnica para ofrecer un diagnóstico efectivo (9).

Histología. La siderosis puede presentarse en otras patologías, pero la presencia de ésta en el páncreas, glándulas salivales, tiroides, glándulas suprarrenales y miocardio, es específico de la hepatitis aloinmune. La biopsia de glándulas salivales menores, en labio inferior es fácil de efectuar, de poco riesgo y de gran ayuda en el diagnóstico si se encuentra depósitos de hemosiderina (9).

HISTORIA DE LA ENFERMEDAD

Los hallazgos histológicos, depósitos de hierro en el hígado, hicieron que esta enfermedad fuera inicialmente nominada como "Hemocromatosis neonatal". Estos hallazgos llevaron a proponer una explicación fisiopatológica, en la cual la lesión de los hepatocitos era secundaria a la acumulación de hierro, un poderoso agente pro-oxidante que sería responsable de la producción de radicales libres. Como consecuencia, se propuso utilizar un coctel de sustancias anti-oxidantes en el tratamiento, sin que se pudiera demostrar su eficacia.

Varias constataciones clínicas pusieron en duda el eventual origen hereditario de esta acumulación:

- 1) No existe una relación directa entre la incidencia de la enfermedad y la consanguinidad de los padres.
- 2) La enfermedad se repite en embarazos consecutivos, no respetando ningún esquema de transmisión dominante o recesiva.
- 3) La enfermedad es observada en embarazos posteriores al caso inicial, aunque el padre sea diferente.

Estudios recientes, pusieron en evidencia que se trata de una enfermedad producida por anticuerpos desarrollados en la

madre. Estos avances permitieron la construcción de una explicación fisiopatológica coherente para el daño hepático y la consecuente acumulación posterior de hierro. Conociendo el mecanismo de injuria al parénquima hepático, se estableció un plan de tratamiento eficaz para el recién nacido afectado y uno preventivo para las embarazadas a riesgo.

FISIOPATOLOGÍA

La hepatitis fetal aloinmune es la consecuencia del pasaje trasplacentario de anticuerpos de tipo inmunoglobulina G a través de la placenta, que están dirigidos contra un antígeno específico del hepatocito fetal. La activación del complemento por el anticuerpo, provoca la formación de un complejo entre los factores de la cascada terminal del complemento: C5b-9, en la membrana plasmática de la célula hepática, que es responsable de la lisis de la misma. La activación del complemento forma lo que se llama el **“Complejo de Ataque de la Membrana”**, que puede ser detectado por inmuno-histoquímica en las biopsias de los pacientes con una hepatitis fetal aloinmune. El antígeno en el hepatocito no ha sido todavía identificado (3).

Las madres que desarrollan estos anticuerpos han sido inmunizadas en embarazos previos. No se trata de un antígeno paterno, porque una vez la madre inmunizada la enfermedad se repite en embarazos de padres diferentes. En general, en los antecedentes maternos se encuentran recién nacidos fallecidos precozmente o abortos espontáneos. Es mucho menos frecuente encontrar el antecedente de un hijo anterior con insuficiencia neonatal que haya sobrevivido (10).

Depósitos de hierro en el hígado, como así también en otros órganos, como las glándulas salivales o el páncreas, son habitualmente presentes. La estimación de la sobrecarga hepática por Resonancia Magnética Nuclear permite sospechar del diagnóstico. La biopsia de glándulas salivales de la mucosa del labio, puede mostrar una acumulación de hierro en más del 60% de los pacientes. La sobrecarga fetal en hierro provoca también un aumento de la saturación de la transferrina sérica, elemento a considerar en diagnóstico diferencial con otras causas de insuficiencia hepática aguda del recién nacido. Este aumento del pasaje trasplacentario del hierro es la consecuencia de la insuficiencia hepática ya presente durante la vida fetal (10). En el niño o en el adulto, la regulación de la absorción de hierro por el intestino depende de la secreción de la hormona hepcidina por el hígado, esta hormona se fija a la ferroportina en los enterocitos impidiendo el pasaje del hierro a la circulación. Por un mecanismo similar la hepcidina también controla el pasaje trasplacentario del hierro de la madre al niño. La destrucción de los hepatocitos fetales tiene como consecuencia la disminución o ausencia de la hepcidina en la sangre fetal, explicando los hallazgos histológicos o radiológicos.

Pronóstico

La enfermedad se repetirá en sucesivos embarazos y puede ocasionar muerte fetal o recién nacidos con diferente grado de lesión hepática. En algunos pacientes se observó una colestasis neonatal y cirrosis sin acumulación de hierro (8), en otros una insuficiencia hepática severa.

El pronóstico en el recién nacido depende del grado de destrucción del parénquima hepático. Se han observado en las biopsias hepáticas de recién nacidos afectados, desde una ausencia completa de hepatocitos en el hígado, hasta un colapso de la estructura con hepatocitos presentes, lo que podría interpretarse como una posibilidad de regeneración, aunque esto es aleatorio pero posible con el tratamiento adecuado, comenzado de manera precoz. No existen criterios que permitan pronosticar la regeneración espontánea o la necesidad de un trasplante. En estos niños, no obstante la presencia de una insuficiencia hepática, los síntomas y signos neurológicos son tardíos, otorgando la oportunidad de ensayar un tratamiento específico, asociado a uno de sustitución de la función hepática por algunos días, antes de inscribir el paciente en lista de espera para un trasplante.

TRATAMIENTO

El tratamiento de sustitución de la función hepática comprende: la administración de glucosa, eventualmente de plasma para evitar el sangrado y una disminución del aporte proteico de la dieta. La posibilidad de infección es importante y debe ser diagnosticada y tratada rápidamente.

El tratamiento específico consiste en la administración de inmunoglobulinas por vía intravenosa a una dosis de 1g/kg y una exsanguino transfusión (EXST). Para esta última el volumen recomendado es de dos veces el volumen sanguíneo calculado del recién nacido. No existe una recomendación precisa sobre la frecuencia de la administración de las inmunoglobulinas, ha sido descrito que los pacientes que sobrevivieron recibieron entre una y tres dosis. La plasmaféresis probablemente más eficaz y específica que la exsanguineo transfusión plantea dificultades técnicas insalvables debido al tamaño del paciente. En una serie de pacientes tratados con ambos procedimientos (EXST e inmunoglobulinas), se observó un 75% de supervivencia, contra 17% solamente cuando el tratamiento no fue administrado. Los niños tratados fueron hospitalizados durante 6 días y hasta por 3 meses, pero ninguno de los sobrevivientes tuvo secuelas, al menos en el examen al año de vida (11).

La importancia del diagnóstico de esta enfermedad, aún en la autopsia, tiene repercusiones importantísimas sobre el futuro de nuevos embarazos de la madre. Sin tratamiento

preventivo, la hepatitis fetal aloimmune se repetirá en los embarazos posteriores. El tratamiento preventivo consiste en la administración de inmunoglobulinas intravenosas a la madre, a las dosis de 1g/kg una vez por semana, a partir de la semana 18 del embarazo hasta el nacimiento. Un estudio sobre 53 embarazos (55 niños) en 48 madres con antecedentes de niños que habían desarrollado una hepatitis fetal aloimmune, mostró que el tratamiento con inmunoglobulinas fue eficaz para permitir la sobrevida de 52 recién nacidos, solo 3 pacientes fallecieron (12).

Una serie europea describe el resultado del tratamiento en 8 madres con antecedentes de abortos espontáneos o recién nacidos fallecidos por la enfermedad. Cinco de los ocho niños solo tuvieron anomalías radiológicas o bioquímicas leves que se corrigieron en menos de dos meses y todos sobrevivieron (13).

TRASPLANTE HEPÁTICO EN HEPATITIS ALOIMUNE DEL RECIÉN NACIDO (HAIRN)

La Hepatitis aloimmune fetal es la causa más común de insuficiencia hepática neonatal. Se presenta característicamente durante la primera semana de vida y aun cuando se han descrito algunos casos de recuperación espontánea, diversos estudios demuestran que la ausencia de un tratamiento adecuado es mortal (14, 15).

En tal sentido, las terapias médicas con antioxidantes y quelantes no han demostrado ser discretamente exitosas, con tasas de sobrevida de 10-20 % (16,17), similares a las de pacientes no tratados.

La primeras experiencias del uso del trasplante hepático para el tratamiento de la HAIRN son de inicios de los años noventa (18, 19).

Los datos acumulados durante la primera década de trasplantes a niños con esta indicación arrojó resultados pobres pero progresivamente mejores (2, 19), alcanzando cifras de 50% de sobrevida, superiores al 24 % del éxito de la terapias médicas descritas por Rand en ese mismo periodo (20, 21).

En la última década, las tasas de sobrevida de los niños tratados con TH también han mejorado sustantivamente, como demuestra el reciente trabajo que analiza los datos de UNOS, con sobrevidas a 1 y 5 años de receptor e injerto de 84.2%, 81.6% y 71.1%, 68.4% respectivamente. Si bien estas tasas son inferiores a las tasas de sobrevida pediátrica, no difieren significativamente de las de otros pacientes trasplantados de igual edad y peso, trasplantados por otras causas (22).

Sin lugar a dudas el TH en un neonato con esta patología representa un desafío técnico. El 86% se trasplanta en situación de falla hepática fulminante.

El trabajar sobre estructuras vasculares milimétricas y una cavidad abdominal reducida, hace que las anastomosis vasculares y la reconstrucción biliar sean muy complejas.

Respecto a los donantes, en la revisión de datos, la edad promedio de donación fue de 9 años, con un 92% de donante cadavérico; esto no se corresponde con la realidad de nuestro país y algunos otros, en los que la tasa de donación cadavérica pediátrica es mínima, por lo que en la práctica la única opción es el donante vivo.

El implante de los tradicionales segmentos II y III, que habitualmente se trasplantan a lactantes y preescolares deja de ser una alternativa estándar, por cuanto no hay espacio para implantar con facilidad una masa hepática de ese tamaño en un recién nacido. Incluso el implante de un segmento aislado puede resultar sobredimensionado y complejiza las anastomosis vasculares, por lo que reducciones atípicas se han utilizado, privilegiando el tamaño final del injerto y la conservación de los vasos izquierdos principales (23)

En estos casos el calibre de la arteria y venas no difieren de aquellos casos de implante del segmento II y III, lo que es ventajoso para las anastomosis, pero el mayor número de cortes para reducir el tamaño del parénquima hepático pueden determinar mayor sangrado post operatorio y filtraciones biliares. Sin embargo en el trabajo de UNOS, no hay diferencia significativa entre los resultados de los pacientes trasplantados con hígado completo (14/38) al compararlo con los otros trasplantados con diversas técnicas de reducción hepática (24/38), tal vez un mayor número de casos podrían mostrar tal diferencia (22).

La reparación de la pared abdominal, también constituye un desafío, muchos de estos pacientes requieren de una malla protésica para lograr el cierre de la pared abdominal. Estas mallas pueden, luego de días o semanas, ser removidas, pero en ocasiones pueden ser responsables de algunas complicaciones, como infecciones, adherencias o lesiones de vísceras.

En el post trasplante se puede detectar aparición de siderosis en el hígado trasplantado, pero esto parece corresponder al depósito de hierro desde sitios extra-hepáticos, más que un aumento de absorción de hierro postnatal, no habiéndose demostrado nueva enfermedad hepática por sobrecarga de hierro (21).

Mientras el tratamiento médico no resulte universalmente curativo, algunos recién nacidos seguirán necesitando de un trasplante hepático, pues constituye hoy, la única alternativa terapéutica para determinados pacientes. Por ello una derivación temprana a un centro de trasplantes, para evaluación y considerar su ingreso a lista de espera para trasplantes y/o estudio de un potencial donante vivo es lo más recomendable.

Concordamos en el anhelo de poder establecer un Registro Internacional hepatitis aloinmune, de modo tal de poder conocer que tratamientos recibieron, si fueron enlistados para trasplante y su resultado global final. Un registro de

estas características permitirá aprender más sobre esta patología, comparar mejor los resultados del tratamiento médico y quirúrgico, estudiar por ejemplo los factores determinantes en las trombosis arteriales, que junto con la disfunción primaria es la principal causa de pérdida del injerto. Conoceremos más sobre las causales de muerte post-trasplante en estos niños que hoy son atribuibles a las infecciones. También podremos establecer mejor la real indicación y oportunidad de trasplante hepático, disminuyendo pérdidas de tiempo innecesarias para indicar al trasplante o evitando enlistar a pacientes que pudieran mejorar con tratamiento médico (22).

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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):2061-2068.
- Knisely AS, Mieli-Vergani G, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003;32(3):877-889.
- Costaguta A, Alvarez F. The new paradigm of neonatal hemochromatosis: fetal alloimmune hepatitis. *Arch Argent Pediatr*. 2012 May-Jun;110(3):237-43.
- Murray KF, Kowdley KV. Neonatal hemochromatosis. *Pediatrics*. 2001 Oct;108(4):960-4.
- Way Seah Lee, Ronald J. Sokol. Mitochondrial Hepatopathies: Advances in Genetics, Therapeutic Approaches, and Outcomes. *J Pediatr*. 2013 Oct;163(4):942-948.
- Sokollik C, Bandsma RH, Gana JC, van den Heuvel M. Congenital portosystemic shunt: characterization of a multisystem disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Jun;56(6):675-81.
- Leeuwen L, Magoffin AK, Fitzgerald DA, Cipolli M, Gaskin KJ. Cholestasis and meconium ileus in infants with cystic fibrosis and their clinical outcomes. *Arch Dis Child*. 2014 May;99(5):443-7.
- Debray FG, de Halleux V, Guidi O, Detrembleur N. Neonatal liver cirrhosis without iron overload caused by gestational alloimmune liver disease. *Pediatrics*. 2012 Apr;129(4):e1076-9.
- Udell I, Barshes N, Voloyiannis T, Lee T, et al. Neonatal hemochromatosis: radiographical and histological signs. *Liver Transpl* 2005;11:998-1000.
- Whittington PF, Pan X, Kelly S, Melin-Aldana H, Malladi P. Gestational alloimmune liver disease in cases of fetal death. *J Pediatr*. 2011 Oct;159(4):612-6.
- Rand EB, Karpen SJ, Kelly S, Mack CL, Malatack JJ, Sokol RJ, Whittington PF. Treatment of neonatal hemochromatosis with exchange transfusion and intravenous immunoglobulin. *J Pediatr*. 2009 Oct;155(4):566-71.
- Whittington PF, Kelly S. Outcome of pregnancies at risk for neonatal hemochromatosis is improved by treatment with high-dose intravenous immunoglobulin. *Pediatrics*. 2008 Jun;121(6):e1615-21.
- Baruteau J, Heissat S, Broué P, Collardeau-Frachon S, Bouvier R. Transient neonatal liver disease after maternal antenatal intravenous Ig infusions in gestational alloimmune liver disease associated with neonatal haemochromatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Nov;59(5):629-35.
- Knisely AS. Neonatal hemochromatosis. *Adv Pediatr* 1992;39:383-404.
- Colletti RB, Clemmons JJW. Familial neonatal hemochromatosis with survival. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:29-45.
- Flynn DM, Mohan N, McKiernan PJ, Beath S, Buckels J, Mayer D, Kelly DA. Progress in treatment and outcome for children with neonatal haemochromatosis. *Arch Dis Child* 2003;88:F124-F127.
- 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 Jan;26(1):85-9.
- Muiesan P, Rela M, Kane P, Dawan A, Baker A, Ball C, et al. Liver transplantation for neonatal hemochromatosis. *Arch Dis Child* 1995;73:178-180.
- Lund DP, Lillehei CW, Kevy S, Perez-Atayde A, Maller E, Treacy S, Vacanti JP. Liver transplantation in newborn liver failure:

- treatment for neonatal haemochromatosis. Transpl Proc* 1993;25:1068-1071.
20. Rand EB, McClenathan DT, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis: report of a successful orthotopic transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;15:325-329.
21. Rodrigues F, Kallas M, Nash R, Cheeseman P, D'Antiga L. Neonatal hemochromatosis medical treatment vs. transplantation: The king's experience. *Liver Transplantation* November 2005, Volume 11, Issue 11, pages 1417-1424.
22. Sheflin-Findling S, Annunziato RA, Chu J, Arvelakis A, Mahon D, Arnon R. Liver transplantation for neonatal hemochromatosis: analysis of the UNOS database. *Pediatr Transplant.* 2015 Mar;19(2):164-9.
23. Sharma A, Cotterell AH, Maluf DG, Posner MP, Fisher RA. Living donor liver transplantation for neonatal hemochromatosis using non-anatomically resected segments II and III: a case report. *J Med Case Rep.* 2010 Nov 19;4:372.