

# Enfermedad hepática aloinmune gestacional

Jesús Quintero Bernabeu<sup>(1)</sup>, Raquel Simó Jordá<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

<sup>(2)</sup>Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia

Quintero Bernabeu J, Simó Jordá R. Enfermedad hepática aloinmune gestacional.

Protoc diagn ter pediatr. 2023;1:297-304



SOCIEDAD  
ESPAÑOLA DE  
GASTROENTEROLOGÍA,  
HEPATOLOGÍA Y  
NUTRICIÓN  
PEDIÁTRICA

## RESUMEN

La enfermedad hepática aloinmune gestacional (GALD, de las siglas en inglés *Gestational Alloimmune Liver Disease*) es la causa más frecuente de fallo hepático agudo neonatal y una de las causas más frecuentes de óbito fetal. Fenotípicamente suele presentarse como una hemocromatosis neonatal, con insuficiencia hepática aguda grave, acompañada de depósitos de hierro en el hígado y en tejido extrahepático, preservando el sistema retículo-endotelial. Actualmente se acepta la teoría aloinmune como la base etiológica de esta entidad. Por ella habría un paso transplacentario de aloanticuerpos maternos dirigidos a antígenos del hígado fetal. El resultado final sería una reducción de la cantidad de células hepáticas maduras, lo que provocaría un aumento compensatorio en las vías de desarrollo biliar, con tubulogénesis parenquimatosa y fibrosis hepática.

El diagnóstico se basará en la objetivación de hierro en el tejido extrahepático, mediante biopsia de mucosa yugal con identificación del hierro en glándulas salivales menores o mediante resonancia magnética, que pondrá de manifiesto siderosis extrahepática en páncreas, corazón y glándulas suprarrenales. El tratamiento se basa en la exanguinotransfusión de dos volemias y la infusión de inmunoglobulinas inespecíficas intravenosas, y se deberá instaurar lo más precozmente posible una vez se tenga la sospecha diagnóstica. La respuesta será esperable como mínimo una o dos semanas tras el inicio de dicha terapia. De acuerdo al mecanismo aloinmune subyacente, presenta una elevada tasa de recurrencia en embarazos posteriores. La infusión semanal a partir de la semana 14 de gestación de inmunoglobulinas para bloquear el paso transplacentario de aloanticuerpos ha disminuido significativamente la recurrencia de la enfermedad en embarazos sucesivos.

## 1. FISIOPATOLOGÍA

La enfermedad hepática aloinmune gestacional (GALD, de las siglas en inglés *Gestational Alloimmune Liver Disease*), previamente conocida como hemocromatosis neonatal (HN), es la causa más frecuente de fallo hepático agudo en el periodo neonatal, con una incidencia aproximada de 1/3.000 recién nacidos vivos. Se caracteriza por un daño hepático grave, acompañado de un depósito de hierro, tanto en el hígado como en otros tejidos, preservando el sistema retículo-endotelial.

Hasta hace poco se desconocía su fisiopatología, aunque se remarcaban sus similitudes histológicas con la hemocromatosis hereditaria del adulto, de la cual adoptaba el nombre. Se presentaba en forma de fallo hepático de inicio a las pocas horas de vida, con elevada tasa de recurrencia en embarazos sucesivos. El diagnóstico se establecía mayoritariamente *post mortem*, motivo por el que no se planteaba aplicar un posible tratamiento efectivo. Sin embargo, el patrón inusual de recurrencia en embarazos posteriores no podía justificarse por mecanismos de herencia genética y llevó a los investigadores a buscar otros mecanismos etiológicos.

La hipótesis sobre la fisiopatología de la entidad ha sufrido múltiples modificaciones en los últimos años, postulándose recientemente un posible origen aloinmune que podría explicar hasta el 95% de los casos.

Esta nueva hipótesis aloinmune ha abierto un abanico de posibilidades en relación al diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad, así como en la prevención de la recurrencia en embarazos sucesivos, cambiando el pronóstico de dicha entidad.

El principio de aloinmune gestacional implica la exposición de una mujer a un antígeno fetal que no reconoce como propio, lo que resulta en la sensibilización y la producción de inmunoglobulinas específicas de la clase IgG. Los anticuerpos maternos de la clase IgG (y solo IgG) se transportan activamente a través de la placenta hacia el feto desde aproximadamente la semana 12 de gestación, cuando FcRn (la chaperona IgG) se expresa por primera vez.

A pesar de que se desconoce el antígeno exacto sobre el cual se produce la lesión aloinmune en la GALD, la evidencia sugiere que este se expresa temprano en el desarrollo embriológico por hepatocitos inmaduros o “nacientes”, poco después de su diferenciación desde hepatoblastos bipotentes. Posiblemente este antígeno dejaría de expresarse en los hepatocitos maduros (ya sea porque desaparece o porque está altamente “secuestrado” en el interior de los hepatocitos).

En cualquier caso, la falta de exposición del antígeno al sistema inmune materno haría perder la tolerancia al mismo, induciendo la aparición de aloanticuerpos. Solamente las madres que hayan perdido la tolerancia a estos antígenos desarrollarán la enfermedad. Esto puede explicar por qué pocas mujeres se ven afectadas, a pesar de que probablemente todas estén expuestas.

Normalmente, las células bipotentes se diferencian en hepatocitos maduros que proporcionan retroalimentación negativa para las señales de proliferación celular. En la GALD que se expresa fenotípicamente como una HN (HN-GALD), los aloanticuerpos producirían una grave lesión de los hepatocitos inmaduros que no llegarían a diferenciarse. El resultado final sería una re-

ducción de la cantidad de células hepáticas maduras y a su vez una pérdida de las señales de inhibición de proliferación celular. Esto provocaría un aumento compensatorio en las vías de desarrollo biliar caracterizadas por tubulogénesis parenquimatosa y fibrosis hepática.

Para entender la expresión fenotípica de la GALD como HN hay que entender la función de dos proteínas, la ferroportina y la hepcidina. La ferroportina se encarga del flujo transplacentario de hierro, siendo la hepcidina una proteína de síntesis hepática que ejerce un efecto regulador negativo sobre la ferroportina. Por tanto, un insulto hepático fetal produciría una alteración en la síntesis de hepcidina, ocasionando secundariamente un defecto en la inhibición de la ferroportina y en consecuencia un posterior acúmulo de hierro y al fenotipo HN.

Así, actualmente se entiende que la enfermedad es una entidad aloinmune, por lo que se le ha cambiado el nombre a enfermedad hepática aloinmune gestacional, siendo la hemocromatosis neonatal un fenotipo de dicha enfermedad y no una enfermedad *per se*.

## 2. PRESENTACIÓN CLÍNICA

Podemos encontrar dos presentaciones clínicas diferentes:

### 2.1. Prenatal o durante la gestación

Retraso de crecimiento intrauterino, edema placentario, oligohidramnios, hidrops fetal, hepatomegalia, ascitis, prematuridad e incluso muerte fetal a partir del segundo trimestre de gestación son las formas de presentación clínica más frecuentes prenatales.

**Tabla 1.** Etiología y frecuencia fallo hepático RN (0-90 días)

	Porcentaje
<b>Metabólicas:</b>	19%
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Galactosemia</li> <li>• Mitocondriales</li> <li>• Tirosinemia</li> <li>• Niemann-Pick tipo C</li> <li>• Trastorno ciclo urea</li> </ul>	
<b>Hepatitis fetal aloinmunitaria</b>	14%
<b>Virales:</b>	16%
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herpes simple</li> <li>• Enterovirus</li> <li>• CMV</li> </ul>	
<b>Otras</b>	13%
<b>Indeterminada</b>	10%
<b>Total</b>	<b>100%</b>

Tomado de: Costaguta A, Álvarez F. Arch Argent Pediatr. 2012; 110(3): 237-43.

### 2.2. Posnatal o en el recién nacido

Ante un recién nacido con insuficiencia hepática aguda deberemos actuar con precisión y establecer un diagnóstico diferencial rápido. El cuadro clínico característico será un recién nacido con insuficiencia hepática, hipoglucemia en grado variable y coagulopatía grave. Puede acompañar ictericia colestática con hepatomegalia y en casos graves fallo multiorgánico.

Estos síntomas son compartidos por otras entidades (**Tabla 1**) que deberán ser investigadas y con las que deberemos plantearnos el diagnóstico diferencial.

En algunas series publicadas la forma de presentación es mucho más variable, y aunque todos los casos publicados comparten los sín-

**Tabla 2.** Principales datos que hacen sospechar la enfermedad en el recién nacido

• Tiempo de protrombina prolongado
• Hipoglucemia
• Hiperbilirrubinemia (a predominio de la conjugada)
• Alfa-fetoproteína muy elevada (> 80.000 ng/ml)*
• Ferritina sérica elevada (> 800 ng/ml)*
• Aminotransferasas normales o poco elevadas*
• Hipersaturación de la transferrina (> 70%)*
• Antecedentes obstétricos (abortos recurrentes, oligohidramnios)*
• Antecedentes de hermanos fallecidos en periodo neonatal con signos de hepatopatía*

\*Muy fuerte asociación con el diagnóstico.

Tomado de: Costaguta A, Álvarez F. Arch Argent Pediatr. 2012; 110(3): 237-43.

tomas guía, muchos de ellos presentan además una clínica inicial más inespecífica, como insuficiencia pancreática, ictericia, colestasis, *shock* refractario o insuficiencia renal.

A nivel de laboratorio hallaremos datos propios de fallo hepático: prolongación de los tiempos de hemostasia, fibrinógeno disminuido, hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia (> 30 mg/dl) asociados a datos de alteración del metabolismo del hierro: ferritina elevada (800-10.000 ng/ml) y saturación de transferrina > 95%.

La hiperbilirrubinemia es producida por alteración en la conjugación y excreción de bilirrubina y al aumento de hemólisis intravascular.

Las cifras de aminotransferasas se encuentran a menudo poco elevadas (incluso normales o bajas), probablemente por disminución de tejido hepatocitario. La mayoría de los

pacientes presentan una alfa-fetoproteína elevada (> 100.000), trombopenia moderada-grave (< 50.000), hipoglucemia (por depósitos bajos de glucógeno) y anemia secundaria a eritropoyesis hepática limitada, defectos adquiridos de la membrana del eritrocito, hipotransferrinemia y bajo nivel de eritropoyetina (Tabla 2).

Marcadores de disfunción renal, así como asociados a complicaciones infecciosas, pueden ser hallazgos comunes.

La ecografía abdominal no siempre muestra cambios específicos en primeras horas o días, siendo la RMN específica para la detección de depósito de hierro en hígado y páncreas (Tabla 2).

### 3. DIAGNÓSTICO

La HN-GALD debe sospecharse en todos los casos de óbito fetal de causa desconocida y de fallo hepático agudo neonatal. A pesar de que en algunas ocasiones su diagnóstico de certeza es dificultoso, es importante llegar a él con el objetivo de iniciar un tratamiento efectivo lo antes posible. En los casos de óbito fetal de causa desconocida, es igualmente muy importante descartar HN-GALD para poder prevenir la recurrencia familiar.

Actualmente está bien aceptado que la GALD es la causa principal de la HN y que dicha HN es el fenotipo principal de lesión hepática fetal debido a GALD. Por este motivo, el diagnóstico de GALD se debe basar en la presencia de siderosis extrahepática. El hierro extrahepático se puede poner de manifiesto mediante pruebas histológicas y radiológicas.

### 3.3. Histología

#### 3.3.1. Biopsia hepática

La presencia de siderosis hepática es inespecífica y puede observarse en otras hepatopatías neonatales. Además, el hígado de un neonato sano contiene suficiente hierro como para poder ser teñido y observarse mediante técnicas específicas (Perl's o *Prussian Blue*). A pesar de ello, su distribución es muy diferente a ojos de un anatomopatólogo experto. Mientras en la HN se distribuye en gránulos gruesos, en pacientes sanos su distribución es más difuminada. La ausencia de hierro hepático tampoco excluye completamente la enfermedad.

En aquellos pacientes con HN-GALD a los que se realiza la biopsia hepática, se observa una fibrosis hepática grave/cirrosis, así como una práctica ausencia de hepatocitos viables. Los hepatocitos residuales suelen presentar transformación gigantocelular o pseudoacinar con tapones de bilis.

Debido a la inespecificidad de los hallazgos histológicos, no se recomienda su realización rutinaria para el diagnóstico de la HN-GALD. En un porcentaje pequeño de casos, el fenotipo de HN no es debido a una causa aloinmune. En aquellos casos en que se sospeche dicha situación, o cuando la siderosis extrahepática no haya podido ser evidenciada y se siga teniendo una alta sospecha clínica/analítica de HN-GALD, la biopsia hepática podría estar indicada. En este caso, la hematoxilina-eosina y las tinciones de Perl's o *Prussian Blue* tendrían una utilidad relativa. El principal interés de la biopsia hepática sería determinar mediante técnicas de inmunohistoquímica la presencia del complejo C5b-9. Su positividad indica la activación de la fase terminal de la cascada del complemento en la mem-

brana del hepatocito, que suele presentarse con una expresividad muy superior a la observada en otras enfermedades hepáticas neonatales, lo que apoyaría el diagnóstico de GALD.

#### 3.3.2. Biopsia de mucosa yugal

La determinación de siderosis extrahepática puede ser realizada mediante biopsia de mucosa yugal. Dicha muestra debe contener glándulas salivales y se deben realizar tinciones Perl's o *Prussian Blue* para demostrar la presencia de hierro. Cualquier determinación de hierro en las glándulas salivales es patológica.

### 3.4. Pruebas de imagen

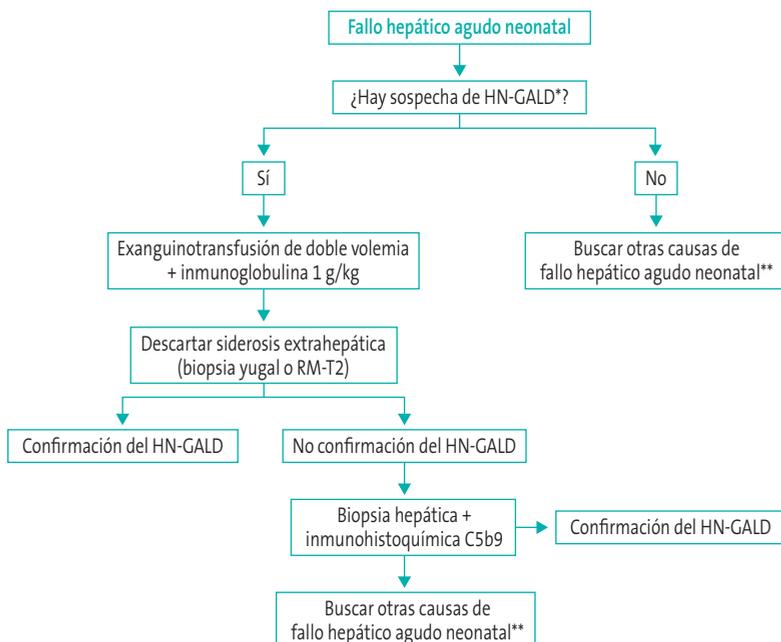
#### 3.4.3. Ecografía prenatal

Puede mostrar alteraciones a partir de la semana 18, cuando el paso de anticuerpos transplacentarios empieza a ser más marcado. Como manifestación inespecífica, los fetos pueden presentar un retraso de crecimiento uterino, siendo más frecuente la presencia de parto prematuro. Otros signos objetivables son la presencia de hidrops fetal, hepatomegalia o ascitis.

#### 3.4.4. Resonancia magnética

Constituye, junto a la biopsia de mucosa yugal, útil para demostrar la siderosis extrahepática. Las imágenes obtenidas en T2 pueden ayudar a demostrar la acumulación de hierro hepático y extrahepático (principalmente en páncreas, corazón y glándulas suprarrenales). En T2, los órganos con siderosis tienen menor intensidad de señal que el bazo (tejido de referencia). La resonancia magnética fetal también puede ser útil para documentar la sobrecarga hepática de hierro prenatalmente.

Figura 1. Esquema diagnóstico-terapéutico de la HN-GALD.



\*Sospecha de HN-GALD: coagulopatía grave, transaminasas normales o poco elevadas, ferritina > 500 ng/ml y saturación de transferrina > 90-95%.

\*\*Las causas más frecuentes de fallo hepático agudo neonatal: virus, galactosemia, tirosinemia, enfermedades mitocondriales, síndrome hemofagocítico e hipoxia-isquemia.

### 3.4.5. Ecografía abdominal

Suele ser inespecífica. Es frecuente encontrar una importante hepato-esplenomegalia con ascitis grave. A pesar de que no se ha encontrado relación fisiopatológica, la gran mayoría de pacientes con HN-GALD presentan un ductus venoso permeable.

## 4. TRATAMIENTO

Tradicionalmente el tratamiento se basaba en la combinación de terapias antioxidantes, con

las que se intentaba disminuir la lesión oxidativa producida por el acúmulo de hierro intra y extrahepático. Desafortunadamente, la eficacia de dichos tratamientos era muy pobre (aproximadamente un 20%), requiriendo trasplante hepático en las primeras semanas de vida en la mayoría de casos para sobrevivir.

El descubrimiento de la teoría aloinmune abrió la posibilidad de tratar a los pacientes con exanguinotransfusión y gammaglobulinas. La exanguinotransfusión de dos volemias permite la eliminación de aloanticuerpos maternos circulantes en la sangre del paciente y que son los

causantes de la alteración en la producción de la hepcidina. La administración de inmunoglobulinas inespecíficas (1 g/kg) bloquea la acción de los anticuerpos e interfiere la activación de la cascada del complemento. Utilizando este enfoque terapéutico, se han descrito tasas de éxito superiores al 75% sin necesidad de trasplante, si bien la experiencia comunicada se basa en pautas no homogéneas.

Hay que tener en cuenta que la HN-GALD es una enfermedad que, a pesar de que puede dar la cara como un fallo hepático neonatal, la lesión ya se ha establecido durante semanas o meses en el periodo de desarrollo fetal, lo que hace que los pacientes puedan presentar fibrosis/cirrosis grave en el momento del diagnóstico. Por tanto, los tratamientos instaurados no tendrán un efecto inmediato, ya que el hígado necesitará de un tiempo necesario para regenerarse. Por este motivo la terapia debe indicarse en el momento en que la HN-GALD sea sospechada, ya que, si se permite que la lesión se establezca, es posible que su magnitud sea tal que el hígado no tenga capacidad de recuperarse posteriormente. En el caso de no observarse mejora clínica/análítica a las dos semanas de la primera infusión, hay autores que sugieren la realización de una segunda exanguinotransfusión y/o la reinfusión de inmunoglobulinas a 1 g/kg. Quedaría reservada la opción del trasplante hepático en aquellos pacientes en los que no se obtuviera respuesta con las medidas anteriormente descritas.

Teniendo en cuenta la situación clínica de los pacientes y la relativa dificultad que entraña el diagnóstico de la enfermedad (especialmente si la biopsia es negativa o no se obtiene muestra de glándulas salivales), la recomendación sería realizar la exanguinotransfusión de do-

ble volemia y posteriormente la infusión de 1 g/kg de inmunoglobulinas inespecíficas en el momento que exista la sospecha, aun sin disponer de confirmación de la misma.

## 5. PREVENCIÓN

Los trastornos aloinmunes maternofetales se caracterizan por una lesión de los tejidos fetales mediada por anticuerpos IgG específicos que pasan desde la madre al feto. Dichos aloanticuerpos se generan tras la sensibilización del sistema inmunitario materno a algún antígeno fetal no reconocido como propio. En el caso de la GALD, los aloanticuerpos aparentemente se dirigen contra el hígado fetal. A pesar de que el antígeno específico del hígado fetal aún no ha sido identificado, parece expresarse específicamente en los hepatocitos en desarrollo.

De acuerdo con dicho mecanismo, la GALD presenta una elevada tasa de recurrencia en embarazos posteriores (estimada entre el 67 y el 92%). En otras enfermedades gestacionales de origen aloinmune se ha demostrado que la terapia prenatal con inmunoglobulina inespecífica intravenosa mejora su pronóstico. Bajo estas premisas, se inició el tratamiento con inmunoglobulinas inespecíficas semanales a aquellas gestantes cuyos anteriores descendientes hubieran sido diagnosticados de GALD. Inicialmente se indicó la infusión semanal a partir de la semana 18 de embarazo, dado el supuesto mayor paso transplacentario de aloanticuerpos a partir de ese momento. Los resultados iniciales fueron muy esperanzadores, con una supervivencia en ausencia de tratamiento posnatal superior al 90%. Al objetivarse que las muertes fetales se presentaban o en las primeras semanas de tratamiento o en las semanas previas a

él, se justificó el inicio de la profilaxis de manera incluso más precoz (semana 14 de embarazo).

En la actualidad se recomienda el uso de 1 g/kg de peso materno cada dos semanas entre la semana 14 y la 18. Posteriormente, 1 g/kg de peso semanalmente hasta como mínimo una semana antes del parto. No se recomienda aumentar la dosis con el aumento progresivo del peso de la madre durante el embarazo, manteniendo una dosis total máxima de 60 gramos semanales, para minimizar los posibles efectos secundarios.

Con este esquema terapéutico se ha podido demostrar no solo una disminución significativa de la recurrencia de GALD en los recién nacidos, sino también una reducción aparente en la tasa de muerte fetal.

## BIBLIOGRAFÍA

- Debray F-G, de Halleux V, Guidi O, Detrembleur N, Gaillez S, Rausin L, et al. Neonatal liver cirrhosis without iron overload caused by gestational alloimmune liver disease. *Pediatrics*. 2012; 129(4): e1076-9.
- Dubruc E, Nadaud B, Ruchelli E, Heissat S, Baruteau J, Broué P, et al. Relevance of C5b9 immunostaining in the diagnosis of neonatal hemochromatosis. *Pediatr Res*. 2017; 81(5): 712-21.
- Fischer HS, Staufner C, Sallmon H, Henning S, Bühner C. Early exchange transfusion to treat neonates with gestational alloimmune liver disease

An 11-year cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020; 70(4): 444-9.

- Heissat S, Collardeau-Frachon S, Baruteau J, Dubruc E, Bouvier R, Fabre M, et al. Neonatal hemochromatosis: diagnostic work-up based on a series of 56 cases of fetal death and neonatal liver failure. *J Pediatr Gener*. 2015; 166(1): 66-73.
- Ibrahim SH, Jonas MM, Taylor SA, Gutiérrez Sánchez LH, Wolf JL, Sundaram SS. Liver diseases in the perinatal period: interactions between mother and infant. *Hepatology*. 2020; 71(4): 1474-85.
- Rand EB, Karpen SJ, Kelly S, Mack CL, Malatack JJ, Sokol RJ, et al. Treatment of neonatal hemochromatosis with exchange transfusion and intravenous immunoglobulin. *J Pediatr*. 2009; 155(4): 566-71.
- Taylor SA, Kelly S, Alonso EM, Whittington PF. The effects of gestational alloimmune liver disease on fetal and infant morbidity and mortality. *J Pediatr*. 2018; 196: 123-8.e1.
- Lopriore E, Mearin ML, Oepkes D, Devlieger R, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis: management, outcome, and prevention. *Prenat Diagn*. 2013; 33(13): 1221-5.
- Whittington PF. Gestational alloimmune liver disease and neonatal hemochromatosis. *Semin Liver Dis*. 2012; 32(4): 325-32.
- 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.