

HÍGADO GRASO AGUDO DEL EMBARAZO, UNA PATOLOGÍA INFRADIAGNOSTICADA: A PROPÓSITO DE UN CASO

ACUTE FATTY LIVER IN PREGNANCY, AN UNDERDIAGNOSED PATHOLOGY: ABOUT A CASE

Reynaldo Gavidia Núñez^{1,2,a}, Miguel Martin Fernández Álvarez^{1,a}, Indira Geovana Burga Ugarte^{1,a}, Néstor Rufino Bravo García^{1,a}, Carlos Enrique Bernal Gamio^{1,a}

RESUMEN

El hígado graso agudo del embarazo es una enfermedad infrecuente que se presenta en el tercer trimestre. Su etiología es desconocida. El diagnóstico se realiza con criterios de Swansea. Produce disfunción hepática severa, renal y tiempos de coagulación prolongados, la morbimortalidad materno-fetal es del 20% y el tratamiento es finalizar el embarazo. Se reporta el caso de una gestante de 33 años, con 31,6 semanas de embarazo, consulta por dolor abdominal, malestar general, ictericia, náuseas, vómitos y polidipsia. La analítica mostró alteración del perfil hepático, renal y coagulopatía. La ecografía abdominal mostró infiltración hepática grasa. El manejo fue cesárea de emergencia por óbito fetal, reintervenida quirúrgicamente por hemoperitoneo y apendicitis aguda. La paciente fue dada de alta con mejoría clínica y laboratorial.

Palabras Clave: Hígado graso; Embarazo; Síndrome HELLP. (Fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Acute fatty liver of pregnancy is a rare disease that occurs in the third trimester. Its etiology is unknown. Diagnosis is made with Swansea criteria. It produces severe liver dysfunction, kidney and prolonged coagulation times, maternal-fetal morbidity and mortality is 20% and treatment is to end the pregnancy. We report the case of a pregnant woman of 33 years, with 31,6 weeks of pregnancy, consultation for abdominal pain, general discomfort, jaundice, nausea, vomiting and polydipsia. Laboratory test showed impaired hepatic and renal profile and coagulopathy. Abdominal ultrasound showed fatty liver infiltration. Management was emergency cesarean section for stillbirth, operated for hemoperitoneum and acute appendicitis. The patient was discharged with clinical and laboratory improvement.

Palabras Clave: Fatty liver; Pregnancy; HELLP syndrome. (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El hígado graso agudo del embarazo (HGAE), es una emergencia obstétrica rara que se presenta en el segundo y tercer trimestre, así como en el postparto. La incidencia es de 1/ 7 000 a 20 000 embarazos. Se caracteriza por un fallo hepático agudo, secundario a una infiltración grasa del hígado¹. Los factores de riesgo para HGAE incluyen gestaciones múltiples, fetos masculinos, trastornos de oxidación de ácidos grasos en el feto y episodios previos². La patogenia aún no está clara. La deficiencia del metabolismo de los ácidos grasos durante el embarazo parece estar involucrada. Está asociado a una mutación de la enzima 3-hidroxiacil Coa deshidrogenasa de cadena larga, que provoca una deficiencia en la oxidación de la grasa fetal, provocando acumulación de metabolitos en el hígado materno;

mutación homocigota G1528C; síndrome de HELLP y la preeclamsia. Se sugiere utilizar los criterios de Swansea, incluidos los síntomas clínicos, hallazgos de laboratorio e imágenes, para el diagnóstico de HGAE³.

La mortalidad materno-fetal ocurre hasta en un 20% de los casos descritos, es por ello que es importante la identificación precoz para un abordaje adecuado. Este caso es representativo de la pérdida fetal con recuperación materna que implica este grave padecimiento.

REPORTE DE CASO


Segundigesta de 33 años, acude a emergencia del Hospital Regional de Huacho-Lima nivel II-2 a las 31,6 semanas de gestación. Refiere dolor pélvico, cefalea,


¹ Hospital Regional Huacho. Lima, Perú.


² Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

^a Médico Gineco Obstetra. Hospital Regional Huacho. Lima, Perú.

 **Código ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9945-3127>, Reynaldo Gavidia Núñez

 **Código ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3183-0499>, Miguel Martin Fernández Álvarez

 **Código ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5772-5772>, Indira Geovana Burga Ugarte

 **Código ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5772-5772>, Néstor Rufino Bravo García

sensación de alza térmica, edema de miembros inferiores, náuseas, hiporexia y poliuria. La paciente no presenta antecedentes patológicos de interés y la gestación ha presentado un curso normal hasta el momento de la consulta. En la exploración física, se encuentra, feto en cefálico con latidos cardiacos fetales de 130 por minuto, dolor en hemiabdomen inferior de leve intensidad, no cambios cervicales. El registro cardiotocográfico mostró irritabilidad uterina. En la analítica destacaba: hemograma y coagulación normal, urocultivo posterior negativo. Se decide su hospitalización por persistencia del dolor pélvico y molestias urinarias, se inicia ceftriaxona 2gr endovenoso cada 24 horas con evolución favorable y es dada de alta al siguiente día de su hospitalización. Acude de nuevo al servicio de emergencia a los 2 días refiriendo malestar general, náuseas y vómitos una vez, ictericia, polidipsia, hiporexia, epigastralgia, edema de miembros inferiores, cansancio y contracciones uterinas 1 cada 10 minutos. Al examen físico, frecuencia cardiaca materna de 64 por minuto, presión arterial: 100/60 mmHg, sin dificultad respiratoria; edema de miembros inferiores (+/++), lúcida, orientada, piel y mucosas ictericas.

La exploración ginecológica no mostró cambios cervicales, así como el registro cardiotocográfico con patrón no reactivo y dinámica uterina una contracción en 10 minutos. Control ecográfico feto en percentil 63%. La nueva analítica destaca leucocitos en 11,300 xmm³ sin neutrofilia, hemoglobina 14.8 g/dl, TGO 114 U/L, TGP 108 U/L, fosfatasa alcalina 392 U/L, bilirrubinas totales 11.08 mg/dl a predominio indirecto, creatinina 1.84 mg/dl, urea 55 mg/dl, LDH 1031 U/L, tiempo de coagulación prolongado, fibrinógeno 90 mg/dl, plaquetas 178 000 mm³, amilasa 47 U/L, lipasa 86 U/L y glucosa 52 mg/dl. Se inicia hidratación y maduración fetal, luego de 8 horas se constata óbito fetal; por lo que se decide culminar la gestación por cesárea. La paciente ingresó a sala de operaciones, realizándose cesárea, con extracción de óbito fetal, peso 2200gr. Dado el deterioro clínico y analítico de la paciente, que luego progresa a falla multiorgánica secundario a una sospecha clínica de hígado graso agudo del embarazo; se decide el ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

Paciente en la unidad de cuidados intensivos permaneció 22 días bajo ventilación mecánica, además recibió soporte hemodinámico continuo, hidratación más electrolitos por vía endovenosa, corrección de anomalías de coagulación con hemoderivados en total 63 (paquete globular: 16, plasma fresco congelado: 34, crioprecipitado: 4 y plaquetas: 10), fue reintervenida quirúrgicamente en dos oportunidades: la primera por hemoperitoneo donde se realizó histerectomía subtotal y la segunda por hemoperitoneo más hallazgo intraoperatorio de apendicitis aguda congestiva por lo que se realizó apendicetomía. La analítica más resaltante en la unidad de cuidados intensivos fue: hemograma

con leucocitos en 27 760 xmm³, hemoglobina 8.1 g/dl, TGO 137 U/L, TGP 180 U/L, fosfatasa alcalina 944 U/L, bilirrubinas totales 16.63 mg/dl (directa: 8.02, indirecta: 8.61), creatinina 1.97 mg/dl, urea 110 mg/dl, LDH 1923 U/L, tiempo de coagulación prolongado: tiempo de tromboplastina parcial 62 (VN: 30-44), tiempo de protrombina 27, INR: 2.25; fibrinógeno 69 mg/dl, plaquetas 22 000 mm³ y glucosa 47 mg/dl.

Datos adicionales: marcadores virales para hepatitis A, B y C: negativos; anticuerpos antinucleares: negativo; anticuerpos antimitocondriales: negativo; anticuerpos anti músculo liso: negativo. VIH, RPR: no reactivos; amilasa 239 U/L; lipasa 261 U/L, proteinuria de 24 horas 46.8 mg/24 horas, colesterol total 101 mg/dl, triglicéridos 273 mg/dl y hemocultivos negativos.

En el hospital se le realizó ultrasonografía de abdomen completo: hígado con ecogenicidad levemente aumentada, con dimensiones normales, sin dilatación de las vías biliares intrahepáticas, no masas sólidas, ni quísticas. Páncreas incrementado de volumen con líquido laminar peripancreático, con signos de pancreatitis aguda. Tomografía multicorte de abdomen y pelvis: esteatosis hepática leve; pancreatitis aguda moderada (BALTAZAR E) y derrame pleural.

En la biopsia de placenta se encontró: placenta del tercer trimestre con áreas de infarto antiguo y reciente, membranas coriámnióticas con cambios necrobióticos. La biopsia de apéndice cecal concluyó como apendicitis aguda congestiva.

La paciente pasó a hospitalización en cuidados generales, donde tuvo evolución estacionaria favorable. Se planteó posibilidad de biopsia hepática, pero no se llegó a concretar por la severidad de dicha patología. Luego de 11 días, fue dada de alta del servicio de medicina, presentando buena evolución. Durante la consulta externa se constató evolución favorable. Siete meses después, paciente presenta buen estado general, sin ictericia, buen apetito, y controles de laboratorio con leve incremento de transaminasas.

DISCUSIÓN

El hígado graso agudo del embarazo es una emergencia obstétrica infrecuente y potencialmente fatal. Tiene una incidencia de 1/7000-20.000 embarazos. Es frecuente en el tercer trimestre (35-36 semanas); pero se han reportado casos en gestaciones menores a 28 semanas^{1,3}.

Se caracteriza por la acumulación de ácidos grasos en microvesículas en los hepatocitos y otros órganos y puede evolucionar a fallo multiorgánico. La etiología es multicausal, se ha relacionado con el déficit de la hidroxil-coA deshidrogenasa de cadena larga

(LCHAD) de forma aislada o de la proteína trifuncional mitocondrial, complejo enzimático que participa en la betaoxidación de los ácidos grasos que tiene lugar en la mitocondria³. En un nuevo estudio la secuenciación del exoma completo mostró que no se observó ninguna mutación genética en las enzimas relacionadas involucradas en el metabolismo de los ácidos grasos en las mujeres embarazadas y los niños que recibieron pruebas genéticas⁴. La fisiopatología no está clara; se sabe que es por un efecto de los estrógenos propios del tercer trimestre, que disminuye la betaoxidación de los ácidos grasos, ser portadora de alguna de las mutaciones comentadas y el efecto tóxico de los metabolitos resultantes de la betaoxidación defectuosa fetal, que inducirán la apoptosis de los hepatocitos maternos y la acumulación de ácidos grasos en forma de microvesículas a nivel hepático y en otros órganos⁵.

La clínica es inespecífica y varía en función de las series de casos revisadas; malestar general, fatiga (62%), anorexia, náuseas y vómitos (46%), ictericia (> 69%), dolor en el cuadrante superior derecho (50-60%), epigastria (50-60%) y clínica neurológica (60-80%), oliguria (40-60%), hipertensión (57%) y prurito (50-60%). Sin tratamiento, el cuadro puede progresar a fallo hepático con encefalopatía, hipoglucemia, ascitis y pancreatitis, pudiéndose requerir incluso un trasplante hepático. También puede ocasionar hemorragia intestinal (20-60%) o uterina incontrolable, coagulación intravascular diseminada (55%), fallo renal agudo (77%), aumento de las transaminasas, bilirrubinas y ácido úrico en (100%); sepsis, diabetes insípida transitoria, coma e incluso muerte. En pocas ocasiones esta patología puede presentarse como distrés fetal no filiado, retraso de crecimiento intrauterino o parto pretérmino^{4,5}. En la mitad de los casos, las pacientes presentan hipertensión arterial, proteinuria y edemas, con lo que se debe hacer diagnóstico diferencial con preeclampsia y síndrome HELLP. Incluso algunos estudios señalan esta entidad como parte del espectro de la preeclampsia. La mortalidad materna y fetal ha descendido desde los años 80 hasta la actualidad de un 75 a un 10% y de un 85 a un 16%, respectivamente, al diagnóstico precoz y al abordaje multidisciplinar. El tratamiento definitivo es la finalización del embarazo y medidas de soporte específicas en función de las alteraciones clínicas y analíticas^{8,10}.

Laboratorialmente se caracteriza por la alteración en la función hepática, con aumento de las transaminasas hasta 6 veces su valor normal, hipocolesterolemia, hiperbilirrubinemia, hipoglucemia e hiperamonemia en estados avanzados. En un 60% de los casos se presenta alteración de la función renal, con un aumento precoz de la creatinina e hiperuricemia y en casos más avanzados, los tiempos de coagulación se prolongan, con disminución precoz del fibrinógeno y la antitrombina⁵.

En la ecografía hepática se observa un aumento de ecogenicidad proporcional a los niveles lipídicos depositados, aunque la normalidad de esta prueba no descarta el diagnóstico y, en cuanto a la tomografía computarizada y la resonancia magnética, estas pruebas no se recomienda su alta tasa de falsos negativos (20%)⁹. La biopsia hepática generalmente no es necesaria ni está indicada¹¹.

El diagnóstico presuntivo se basa en los «criterios de Swansea» (tabla 1), siendo importante la anatomía patológica para establecer un diagnóstico definitivo. El hallazgo anatomopatológico característico son hepatocitos con núcleo central y citoplasma microvesicular de aspecto espumoso, es posible encontrar macrovacuolas imitando adipocitos, zonas con inflamación, necrosis o colestasis canalicular¹.

Tabla 1. Criterios de Swansea

1. Vómitos
2. Dolor abdominal
3. Polidipsia / Poliuria
4. Encefalopatía
5. Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total > 0,82 mg/dl)
6. Hipoglicemia (glucosa < 72 mg/dl)
7. Hiperuricemia (ácido úrico > 5,7 mg/dl)
8. Leucocitosis (> 11 000 células/microlitro)
9. Ascitis o "hiperecogenicidad hepática" en ecografía abdominal
10. Hipertransaminemia (TGO o TGP > 42 UI/L)
11. Amonio elevado (> 47 µmol/L)
12. Injuria renal aguda (creatinina > 1,7 mg/dl)
13. Coagulopatía (tiempo de protrombina > 14 s o tiempo de tromboplastina parcial activada > 34 s)
14. Esteatosis microvesicular en biopsia hepática

*Para el diagnóstico de HGAE se requieren 6 de los 14 criterios propuestos

El diagnóstico diferencial debe establecerse con la preeclampsia, el síndrome HELLP, las hepatitis víricas, tóxicas y autoinmunes, el síndrome hemolítico urémico, la púrpura trombótica trombocitopénica y la colestasis gravídica del embarazo. En el siguiente estudio que se muestra a continuación; hubo una mayor tasa de preeclampsia (95,0 % frente a 23,8 %) en el grupo con síndrome HELLP en comparación con el grupo con HGAE. Sin embargo, el grupo HGAE tuvo más otras complicaciones maternas, como ictericia (85,7 % frente a 13,8 %), lesión renal aguda (61,9 % frente a 15,0 %), coagulopatía intravascular diseminada (66,7 % frente a 8,8 %) y sepsis (47,6 % frente a 10,0 %.) en comparación con el grupo de síndrome HELLP. No obstante, se observaron tasas más altas de recién nacidos pequeños para la edad gestacional (57,1 % frente a 33,3 %), síndrome de dificultad respiratoria

neonatal (39,2 % frente a 8,3 %) y sepsis neonatal (34,2 % frente a 12,5 %) en el grupo con síndrome HELLP¹². Hirotada Suzuki informó que la proporción de tirosina quinasa 1 similar a fms soluble/factor de crecimiento placentario puede usarse para distinguir rápidamente el síndrome AFLP del síndrome HELLP^{6,7}.

¿Qué datos pueden ayudar a un diagnóstico precoz de hígado graso agudo del embarazo? para llegar al diagnóstico nos hemos apoyado en los denominados “criterios de Swansea” (los cuales están mencionados en la Tabla 1), los mismos que fueron validados a partir de estudios prospectivos, principalmente en el Reino Unido. En nuestra paciente, se cumplieron 10 de los 14 criterios, los cuales están descritos en líneas arriba, faltando datos de amonio sérico y biopsia hepática. Motivo por el cual se presenta el siguiente reporte de caso.

En conclusión, el hígado graso agudo del embarazo es una enfermedad muy rara, que se produce durante el segundo y tercer trimestre de la gestación, y se debe tener criterios clínicos, laboratoriales y/o de imágenes para pensar en esta enfermedad. Al ser una enfermedad que amenaza la vida tanto de la gestante como del feto, requiere terapia de soporte y culminar la gestación para salvaguardar la vida de ambos.

Su principal diagnóstico diferencial es el síndrome de HELLP, con el cual comparten muchas características clínicas y laboratoriales, pero utilizando el nivel Soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1), nos podría ser útil para realizar un diagnóstico con mayor certeza y prontitud. La biopsia hepática no es necesaria para llegar al diagnóstico, sin embargo, es importante cuando el diagnóstico es incierto.

Declaración de conflicto de interés: Los autores declaran no tener algún conflicto de intereses.

Financiamiento: Autofinanciado

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wong M, Hills F, Vogler K. Acute fatty liver of pregnancy from 18 weeks' gestation. *Hepatology*. 2020; 6(71): p. 2167–2169.
2. Naoum E, Leffert L, Chitilian H. Acute fatty liver of pregnancy: pathophysiology, anesthetic implications, and obstetrical management. *Anesthesiology*. 2019;(130): p. 446–461.
3. Liu J, Ghaziani T, Wolf J. Acute fatty liver disease of pregnancy: updates in pathogenesis, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol*. 2017;(112): p. 838–846.
4. Yixian S, Haicong W, Xiaololing X. Analysis of clinical characteristics and genetic testing in patients with acute fatty liver of pregnancy: a retrospective study. 2021.
5. Wang , Ling M, Gan , Quan M. Acute fatty liver of pregnancy cases in a maternal and child health hospital of China. 2020.
6. Suzuki H, Nagayama S, Hirashima C. Relación sFlt-1/PIGF marcadamente más alta en una mujer con hígado graso agudo del embarazo en comparación con el síndrome HELLP. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;(45): p. 96–103.
7. Fabienne T, Luigi R, Sofia. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1): A novel biochemical marker for acute fatty liver of pregnancy. Department of Obstetrics and Gynecology, Insepspital, Bern University Hospital, University of Bern. 2021.
8. Zhaoli M, Wei F, Mei. Risk Factors for Maternal and Fetal Mortality in Acute Fatty Liver of Pregnancy and New Predictive Models.. 2021.
9. Janati-Idrissi Y, Slama L, Taheri H. Recurrent acute fatty liver of pregnancy: about a case and a review of the literature. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 2022.
10. Hao W, Zou M. Análisis clínico de 34 casos de hígado graso agudo durante el embarazo. *Revista china de obstetricia y ginecología*. 2022; 3(57): p. 172 - 178.
11. Yousaf H, Justin K. Fatty Liver In Pregnancy. 2022.
12. Sau Xiong A, Chie Pein C, Fang-Ju S. Comparison of maternal and neonatal outcomes between acute fatty liver of pregnancy and hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome: a retrospective cohort study. 2021.

Correspondencia:

Reynaldo Gavidia Núñez
 Dirección: Av. Arnaldo Arámbulo Cora 2221 Huacho
 Correo: gavidia_01@hotmail.com