

## Hígado graso agudo del embarazo y defectos de la betaoxidación

Jesús Duarte Mote,\* Salvador Díaz Meza,\*\* Víctor Enrique Lee Eng Castro,\*\*\* Jorge Castro Bravo,\*\*\*\* Verónica Velásquez Díaz<sup>1</sup>

### RESUMEN

El hígado graso agudo del embarazo es un serio problema del tercer trimestre del embarazo; tiene una morbilidad y mortalidad altas, tanto para la madre como para el producto. En esta década, muchas observaciones han demostrado la asociación entre este síndrome materno y un defecto recesivo en la betaoxidación de los ácidos grasos: la deficiencia de la 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD). Muchas embarazadas tienen fetos con deficiencia de LCHAD y desarrollan la enfermedad. En la actualidad hay progresos importantes en la comprensión de las bases moleculares de esta interacción fetomaterna.

**Palabras clave:** Hígado graso agudo del embarazo, defectos en la betaoxidación de los ácidos grasos.

### ABSTRACT

Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) is a serious disorder of the third trimester with high maternal and perinatal morbidity and mortality. Over the past decade, several clinical observations have demonstrated an association between these maternal syndromes and a recessively inherited fatty acid oxidation disorder, long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency. Many women who carried LCHAD-deficient fetuses developed maternal liver disease. Today we have made significant progress in understanding the molecular basis for this fetal-maternal interaction.

**Key words:** Acute fatty liver of pregnancy, fatty acid beta-oxidation disorder.

**E**l hígado graso agudo del embarazo (HGAE) es una complicación característica pero no exclusiva del tercer trimestre del embarazo. Se distingue por una esteatosis hepática microvesicular; sus manifestaciones clínicas son alargamiento en los tiempos de coagulación, hipoglucemia, ictericia y elevación de las transaminasas con afección variable en el número de plaquetas.

Existen reportes bien documentados de este trastorno desde inicios del siglo pasado, pero fue hasta

1940 cuando Sheehan determinó la relación entre el cuadro clínico de las pacientes y los hallazgos histopatológicos.<sup>1-4</sup> Desde entonces, la investigación de esta patología ha sido muy activa. Los índices de morbilidad y mortalidad son muy altos, pero la sobrevida en la mayoría de las series reportadas se acerca a 100%.<sup>5-7</sup>

En 1965, Kunneils describió una serie de 16 pacientes embarazadas con hígado graso en un hospital del condado de Los Ángeles. La mayoría de ellas se relacionaron con el uso de tetraciclina endovenosa. En 1984, en la misma institución, Pockros describió una serie de 10 casos en los que demostró que un adecuado tratamiento de sostén y la prevención de complicaciones extrahepáticas facilitan la recuperación de la paciente, lo que reduce notablemente los índices de mortalidad.<sup>8,9</sup>

### DEFINICIÓN

El hígado graso agudo del embarazo se observa principalmente en el último trimestre del embarazo y puede comprometer la vida tanto de la madre como del producto.

\* Jefe de la unidad de terapia intensiva.

\*\* Jefe de la División de Medicina Interna.

\*\*\* Residente de cuarto año de la especialidad de medicina interna.

\*\*\*\* Residente de tercer año de la especialidad de medicina interna.

<sup>1</sup> Residente de segundo año de la especialidad de medicina interna.

Hospital General Dr. Nicolás San Juan. ISEM, Toluca, Estado de México.

Correspondencia: Dr. Jesús Duarte Mote. Av. Venustiano Carranza núm. 1607, colonia Federal, Toluca, Estado de México, México. Tel.: (01 722) 212-6210. E-mail: jesusdm3@hotmail.com

Recibido: marzo, 2007. Aceptado: agosto, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

Se distingue por evidencia de insuficiencia hepática aguda, en ocasiones grave, además de esteatosis microvesicular y disruptión mitocondrial en las biopsias hepáticas evaluadas mediante microscopia electrónica.<sup>10,11</sup> La esteatosis microvesicular es característica de enfermedades con disfunción mitocondrial, sobre todo en los defectos de la betaoxidación. Esto incluye al hígado graso agudo del embarazo y el síndrome de Reye entre otras.

Las enfermedades asociadas con esteatosis microvesicular tienden a ser agudas y se manifiestan no sólo con deterioro de la función hepática, sino también en otros órganos.<sup>12,13</sup>

Las vesículas de grasas tienen menos de una micra de diámetro y están dispersas en el citoplasma, dando una apariencia vacuolada en los hepatocitos. Puede existir necrosis de los hepatocitos y la distribución zonal de esta variedad depende de las causas.. Los orígenes principales de la esteatosis microvesicular se resumen en el cuadro 1. El HGAE fue de los primeros trastornos reconocidos. En esta enfermedad, la esteatosis microvesicular se encuentra en las zonas acinares 2 y 3; puede estar acompañada por un moderado infiltrado linfocítico. También puede haber bilirrubinostasis acompañada de una reacción de tipo ductal, característica de la colestasis que se desarrolla.<sup>14,15</sup>

**Cuadro 1.** Esteatosis hepática macrovesicular y microvesicular

Macrovesicular	microvesicular
Alcohol	Hígado graso agudo del embarazo
Síndrome metabólico	Síndrome de Reye
Pérdida rápida de peso	Citopatías mitocondriales
Nutrición parenteral total	Fármacos (aines, valproato, etc.)
Enfermedad de Wilson	Alteraciones en el ciclo de la urea

El hígado graso agudo del embarazo es una complicación rara. Su incidencia varía según el centro que la reporte, pero en términos generales se estima que se produce en un embarazo entre 7 mil y 13 mil. Se estima que ocurre entre 0.1 y 0.6% de todos los embarazos y complica aproximadamente entre 4 y 12% de los casos de preeclampsia grave.<sup>16-21</sup>

La mayoría de las pacientes manifiesta cuadro al término del embarazo; sin embargo, existen reportes bien documentados de pacientes con presencia de hígado graso agudo del embarazo en la semana 23 de gestación.<sup>10,22</sup>

Aunque su manifestación se denomina aguda, existen evidencias de alteraciones metabólicas (especialmente de coagulopatía) observadas tres semanas antes de que se demuestre el cuadro. Una vez resuelto el embarazo, la afección hepática es completamente reversible, con íntegra recuperación y no deja secuelas. La necesidad de trasplante hepático es muy rara.

En estas circunstancias, algunos autores han propuesto cambiar la denominación de esta enfermedad a insuficiencia hepática reversible periparto.<sup>4,5</sup>

Existe una relación marcada entre preeclampsia, síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia (HELLP, por sus siglas en inglés) e hígado graso agudo del embarazo, por lo que muchos autores opinan que pueden ser diferentes grados de una misma enfermedad.<sup>4,7,23</sup>

La causa del HGAE aún no se determina. Sin embargo, se han intensificado las investigaciones al respecto desde 1991, cuando Schoeman y colaboradores publicaron la asociación de ciertos defectos de la betaoxidación en los productos de madres que padecían hígado graso.,

En la actualidad, el defecto fetal más frecuente es una deficiencia de la 3-hidroxiacilCoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD), que se observa en mujeres cuyos embarazos se complicaron con preeclampsia, HELLP o hígado graso agudo de embarazo. Los niños afectados esta deficiencia padecen varios problemas, dependiendo del tipo de deficiencia que tengan, pero en los casos más graves sufren un estado de coma hipoglucémico no cetósico y muchos de ellos incluso pueden tener muerte súbita.<sup>24-26</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Es una complicación rara y sumamente grave. La mortalidad materna es de alrededor de 18% y la fetal va de 2 a 58%. Incluso, es más grave que el síndrome de HELLP, donde la mortalidad materna es de 2% y la fetal, de 33%.

Es difícil determinar la recurrencia (depende del centro hospitalario que la reporte); pero se estima aproximadamente en 20%. Para el HELLP es de 33%, pero se desconoce el riesgo de recurrencia en un embarazo con producto con deficiencia de LCHAD.<sup>26-28</sup>

Los defectos en la betaoxidación de ácidos grasos de los niños tienen una prevalencia baja: alrededor

de uno en 10 mil a 12 mil nacimientos, para todos los tipos de defecto.<sup>27</sup>

La dificultad para determinar el índice de recurrencia depende de diversos factores, como:

- 1) La negativa de las pacientes a volver a embarazarse.
- 2) La gravedad del cuadro, con mortalidad relativamente elevada.
- 3) Una recurrencia realmente baja.
- 4) Falla en el diagnóstico.<sup>28-30</sup>

Se desconoce la recurrencia de casos tanto de hígado graso agudo de embarazo como de HELLP en mujeres heterocigotas con productos homocigotos para defectos de la betaoxidación, principalmente debido a los problemas que se tienen para un adecuado tamizaje de esos trastornos.

Sin embargo un estudio realizado por Zi Yang y colaboradores, que incluyó a 35 familias afectadas por mutaciones en la proteína trifuncional mitocondrial, encontró que 49% de los embarazos ocurridos se complicaron con HGAE, mientras que la preeclampsia y el síndrome HELLP se documentaron en 11%, El parto pretérmino y el retraso del crecimiento intrauterino ocurrieron en 68 y 43%, respectivamente. No se complicó ningún embarazo con feto heterocigoto o normal.<sup>16,31-33</sup>

Tyni y colaboradores analizaron la evolución de 18 familias con deficiencia de LCHAD en Finlandia. Reportaron una incidencia de 41% de embarazos complicados, 31% de los cuales presentaron ya sea preeclampsia, HELLP o HGAE; otro 10% tuvo colestasis intrahepática.<sup>34</sup>

Tanto para la preeclampsia como para el síndrome de HELLP y el hígado graso agudo de embarazo, se reconocen factores de riesgo comunes, como:

- 1) Embarazos gemelares.
- 2) Obesidad materna.
- 3) Nuliparidad.
- 4) Madre multigrávida.
- 5) Edad avanzada de la madre.
- 6) Producto masculino (relación 3:1 contra productos femeninos)<sup>14,28,32,34-38</sup>

La mayoría de las pacientes tuvieron el trastorno en las semanas 34 a 37 de gestación; aunque existen

reportes de inicio de manifestación en la semana 23, e incluso en el puerperio inmediato.

En un estudio hecho en los condados de Los Ángeles y Boston, el diagnóstico se realizó anteparto en 35.7% y a las 48 horas posparto en 35.7%. En 25%, el diagnóstico se realizó entre los días dos y siete posparto; en una paciente (3.5%), el diagnóstico se realizó luego de siete días posparto.<sup>29,39</sup>

La resolución del embarazo es aún la única medida eficaz de tratamiento; el resto es de sostén, por lo que un diagnóstico temprano reduce de forma importante la morbilidad y mortalidad de estos casos. En los recientes 20 años, la resolución del embarazo y el diagnóstico temprano disminuyeron la mortalidad materna de 80 u 85% a 9 o 18% y la mortalidad fetal de 50% a 9 o 25%, según algunas series.<sup>1,8,38</sup>

Como ya se mencionó, se han demostrado alteraciones bioquímicas incluso dos semanas antes de que el cuadro sea clínicamente evidente. Las concentraciones de antitrombina disminuyen y los de creatinina se incrementan dos semanas antes. Éstos son marcadores relevantes en la vigilancia de pacientes con antecedentes tanto de hígado graso agudo de embarazo, HELLP, portadoras de factores de riesgo bien definidos o que cursen con preeclampsia.<sup>29</sup>

## CUADRO CLÍNICO Y ABORDAJE DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico en este tipo de pacientes es inespecífico. Lo común es que durante el final del tercer trimestre padezcan náusea, vómitos, elevación moderada de transaminasas, coagulopatía significativa, hipofibrinogenemia, hipoglucemia e hiperbilirrubinemia.

Fesenmeier y colaboradores, en su revisión de 10 años en centros de tercer nivel estadounidenses, encontraron que la náusea y los vómitos fueron los síntomas más frecuentes (hasta en 75%); la ictericia se manifestó en 37%, el malestar general en 31% y el dolor epigástrico en 43%. La tensión arterial estuvo entre 105 y 154 mmHg para la sistólica y entre 60 y 96 mmHg para la diastólica, en promedio.

El estudio de los condados de Boston y Los Ángeles reportan una incidencia de un caso en 6,659 embarazadas; la edad promedio de las pacientes fue de 27 años; 50% eran nulíparas. Antes de la manifestación clínica, el periodo de manifestaciones bioquímicas fue

de nueve días, en promedio (1 a 21 días). Un resumen de los síntomas se muestra en el cuadro 2.

**Cuadro 2.** Síntomas del HGAE

Síntoma	%
Náusea y vómito	71
Malestar general	64
Dolor abdominal	50
Fiebre	32
Ictericia u orina obscura	28
Cefalea	22
Prurito	11
Odinofagia	11
Asintomático	11

Aunque la mayoría de pacientes con HGAE tiene cuadros sumamente graves, actualmente y con la mejor sistematización de la búsqueda, se ha demostrado la existencia de cuadros leves; incluso, hay pacientes con manifestación tardía.

Las alteraciones bioquímicas más frecuentes son la coagulopatía (en casi todas las pacientes), hipoglucemia, hipertransaminasemia leve, ictericia y leucocitosis. La trombocitopenia se manifiesta en etapas avanzadas y casos sumamente graves (explicados por la coagulopatía de consumo).

Las técnicas de imagen ayudan poco en el diagnóstico; se basan en demostrar el infiltrado graso del parénquima hepático.<sup>28,29,40-42</sup>

El estándar de oro diagnóstico sigue siendo la biopsia hepática y la demostración de la esteatosis microvesicular; sin embargo, se realiza con poca frecuencia. El diagnóstico se basa en criterios clínicos y de laboratorio. La biopsia hepática se realiza bajo indicaciones muy precisas, como:

- 1) Casos clínicamente confusos.
- 2) Casos en los cuales la función hepática no retorna a la normalidad luego del parto.
- 3) Cuando el diagnóstico preciso de la enfermedad es básico para decidir el parto.<sup>7,14,16,43-57</sup>

Algunas conclusiones básicas acerca del hígado graso agudo de embarazo son:

- 1) Es un problema que ocurre, principalmente, en el tercer trimestre del embarazo.

2) Es una complicación rara: tiene una frecuencia de uno en siete mil o 15 mil embarazos.

3) Tiene una relación estrecha con la preeclampsia, el retraso en el crecimiento intrauterino, la prematuridad y el síndrome de HELLP; probablemente comparte bases fisiopatológicas con éstos.

4) La hipertensión arterial es menos grave que en las pacientes con preeclampsia o síndrome de HELLP.

5) La mortalidad está entre nueve y 18%, aunque en algunas series publicadas es de 0%.

6) La coagulopatía se manifiesta en casi todos los casos.

7) El tratamiento es básicamente de sostén. Deben evitarse la coagulopatía e hipoglucemias.

8) La biopsia hepática no se requiere para el diagnóstico, salvo en casos especiales.<sup>56</sup>

Los casos sumamente graves pueden requerir de plasmaférésis, diálisis o incluso trasplante hepático ortotópico, pero esto es muy raro.

La biopsia hepática, cuando es necesaria, se debe realizar una vez que los problemas de coagulopatía se hayan resuelto, disminuya notablemente la ascitis y exista una concentración plaquetaria casi normal. De preferencia, se debe realizar luego del parto.<sup>28,57-62</sup>

#### ALTERACIÓN DE LA BETAOXIDACIÓN, BASE FISIOPATOLÓGICA DEL HÍGADO GRASO AGUDO DEL EMBARAZO

Después de los reportes de Schoemann (1991), se han investigado intensamente los problemas de la betaoxidación de los ácidos grasos.<sup>63</sup>

Los defectos de oxidación de los ácidos grasos son de tipo metabólico en los recién nacidos: constituyen afecciones autosómicas recesivas. Los pacientes afectados no tienen suficiente capacidad mitocondrial para la oxidación de los ácidos grasos y la cetogenesis es la fuente secundaria de energía, una vez que los depósitos de glucógeno son depletados. El síntoma clave es una hipoglucemia crítica durante los momentos de estrés catabólico. La alteración en la cetogenesis afecta de forma importante la obtención de energía para el cerebro, corazón, hígado y sistema musculoesquelético.<sup>16,63-68</sup>

La betaoxidación de los ácidos grasos es la mayor fuente de energía para el sistema musculoesquelético y el corazón, mientras que el hígado oxida ácidos grasos principalmente durante un ayuno prolongado. La oxidación de los ácidos grasos es decisiva en el metabolismo intermediario hepático.

La betaoxidación de los ácidos grasos de cadena larga requiere del transporte de moléculas activadas de acil-CoA en las mitocondrias y la subsiguiente remoción de unidades de dos carbonos de forma secuencial (unidades de acetilCoA).

Los genes que codifican las subunidades a y b de la proteína trifuncional mitocondrial están localizados en el cromosoma 2.

La betaoxidación de los ácidos grasos consta de cuatro reacciones secuenciales catalizadas por cuatro enzimas:

- 1) AcilCoA deshidrogenasa.
- 2) 2-enoilCoA hidratasa.
- 3) 3-hidroxiacilCoA deshidrogenasa.
- 4) 3-cetoacilCoA thiolasa.<sup>67-70</sup>

Dado que la acilCoA se hace cada vez más corta, es necesaria la presencia de cuatro diferentes acilCoA deshidrogenasas con actividades superpuestas: acil-CoA deshidrogenadas de cadenas muy larga, larga, mediana y corta.<sup>68-71</sup>

El tercer paso de la betaoxidación es producido por dos tipos de 3-hidroxiacilCoA deshidrogenasa, la 3-hidroxiacilCoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD) y la 3-hidroxiacilCoA deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD).<sup>70-81</sup>

La afección más frecuente es en la LCHAD; sin embargo, están documentadas también afecciones en la oxidación de los ácidos grasos de cadenas mediana y corta, lo cual habla de un amplio número de factores que favorecen la existencia del hígado graso agudo de embarazo.<sup>82,83</sup>

Los defectos en la betaoxidación de las grasas en el producto son la causa más importante del hígado graso agudo de embarazo. La mutación más frecuente de la LCHAD es G1528C y se observa en 60% de los casos; la E 474Q, en 19%.<sup>82-88</sup>

Un estudio realizado por Browning y colaboradores demostró que las alteraciones en la betaoxidación de

las grasas en el feto incrementan hasta 18.1 veces la posibilidad de afección hepática materna, aunque en ese estudio la mayoría de los productos mostraba afección en la oxidación de ácidos grasos de cadenas corta y mediana. Sin embargo, estadísticamente la afección más frecuente se refiere a la LCHAD.<sup>26,32</sup>

Retomando los estudios de Zi Yang y Tyni, se observa no sólo la asociación de los defectos en la betaoxidación con el hígado graso agudo de embarazo, sino además con la preeclampsia y el síndrome HELLP, además de los partos pretérmino e incluso el retraso del crecimiento intrauterino.<sup>30,34</sup>

La LCHAD se codifica en los exones 11-20, dentro de la subunidad  $\alpha$  del gen de la proteína trifuncional mitocondrial.<sup>87,89</sup>

Los pacientes homocigotos a la deficiencia de la LCHAD tienen, por lo común, descompensaciones metabólicas y disfunción hepática. La mutación más frecuente es la G1528C, heredada de una forma recesiva; ocurre en el exon 15 de la subunidad  $\alpha$  de la proteína trifuncional mitocondrial y resulta de la sustitución de una glutamina por un glutamato en la posición 474 (E474Q) del sitio catalítico.<sup>16,89-91</sup>

La subunidad  $\alpha$  (78 kDa) cataliza la hidratación de enoil CoA y la deshidrogenación de la 3-hidroxiacil CoA; la subunidad  $\beta$  (48-51 kDa) cataliza la escisión de la acetil CoA de la resultante 3-cetoacilCoA.

Existen dos tipos de mutaciones principales de la proteína trifuncional mitocondrial. Las mutaciones de la clase I afectan la función de la 3-hidroxiacilCoA deshidrogenasa sin que se reduzca la actividad inmunorreactiva de la proteína trifuncional; las mutaciones de la clase II reducen la estabilidad del complejo de la proteína trifuncional y disminuyen las tres actividades de la misma.<sup>91,92</sup>

Otras mutaciones de la proteína trifuncional mitocondrial pueden ocurrir en las subunidades  $\alpha$  o  $\beta$  y pueden causar completas deficiencias de la proteína trifuncional mitocondrial con manifestaciones que van desde la cardiomielitis, neuropatía y miopatía hasta la disfunción orgánica múltiple y muerte súbita infantil.<sup>16,19,92-96</sup>

La mayoría de los pacientes tiene una mutación de tipo I. Su mutación prevalente es la E474G y tienen un fenotipo hepático característico (como en el síndrome de Reye), mientras que los pacientes con una deficien-

cia de tipo II padecen cardiomiopatías, neuropatías, etc., y muestran mutaciones en la cadena  $\alpha$  diferentes a las que caracterizan al tipo I.

El 67% de las madres con hígado graso agudo de embarazo tiene actividad de la 3-hidroxiacil CoA deshidrogenasa de cadena larga en el rango esperado de mutaciones heterocigotas.<sup>96-100</sup>

En los productos con defecto de tipo I, se bloquea el tercer paso de la betaoxidación, lo cual provoca la acumulación de metabolitos de ácidos grasos 3 hidroxi. Por ello, excretan por vía urinaria ácidos 3 hidroxicarboxílicos con gran cantidad de intermediarios de ácidos grasos 3 hidroxi en el suero. En estos productos hay una alta incidencia de prematuridad, asfixia, retardo en el crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer y muerte intrauterina.

Sin embargo, entre 20 y 30% de madres con un producto homocigoto para la mutación de la proteína trifuncional mitocondrial no desarrollan hígado graso agudo de embarazo, lo cual significa que un factor aún desconocido dispara el proceso. Éste puede ser una deficiencia de acilcarnitina u otros tipos de deshidrogenasas de diferente cadena.

Las demandas de carnitina se incrementan durante el tercer trimestre del embarazo, lo que ocasiona una deficiencia funcional de esa sustancia, que sobrepasa el umbral de oxidación maternofetal y produce altas concentraciones de intermediarios de acil-carnitina, cuya acumulación ocasiona la lesión hepática; o bien, su efecto tóxico puede aumentar la susceptibilidad hepática a la lesión, por acumulación de productos del metabolismo lipídico.<sup>99-105</sup>

La deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 1 es un desorden autosómico recesivo de la betaoxidación mitocondrial. Se manifiesta mayormente en edad temprana en forma de encefalopatía hipocetonémica hipoglicémica, acidosis metabólica y disfunción hepática.

En general, los defectos mitocondriales fetales de la betaoxidación se han relacionado con un incremento en el riesgo de padecer hígado graso agudo de embarazo y síndrome de HELLP. Existe un incremento en el riesgo de padecer estos trastornos cuando hay defectos en la proteína trifuncional mitocondrial, incluyendo la deficiencia de LCHAD. Pero el HGAE se ha reportado también con portadores de desórdenes

simples de la betaoxidación, como son la deficiencia de CPT1 y SCHAD. En estas dos situaciones el feto es el afectado.

Se ha desarrollado el síndrome de HELLP en fetos con deficiencia de MCHAD; lo cual habla de la cantidad y variedad de desórdenes del metabolismo oxidativo de los ácidos grasos que favorecen no sólo el hígado graso agudo de embarazo, sino que están relacionados también con la fisiopatología de la pre-eclampsia y del síndrome de HELLP.<sup>105</sup>

Existe también una predisposición al desarrollo del HGAE en pacientes heterocigotas para la enfermedad que por alguna razón consumen analgésicos antinflamatorios no esteroideos (AINEs), especialmente ácido acetilsalicílico. Este fármaco ejerce una acción inhibitoria en la cadena  $\alpha$  de la proteína trifuncional mitocondrial, bloqueando la betaoxidación de los ácidos grasos. Debido a eso, diferentes autores recomiendan evitar el uso de AINEs durante el embarazo, especialmente en pacientes con riesgo o antecedentes de hígado graso agudo (incluso en pacientes con preeclampsia o síndrome de HELLP). Esta acción inhibitoria en la proteína trifuncional mitocondrial explica la manifestación del síndrome de Reye.<sup>105-108</sup>

Durante un embarazo normal, existe un incremento notable en las concentraciones de triglicéridos y ácidos grasos libres, los cuales marcan el término del embarazo. La placenta es el órgano encargado de metabolizar este incremento de ácidos grasos. Los productos homocigotos acumulan metabolitos de los ácidos grasos, lo que contribuye a la hepatotoxicidad de las madres heterocigotas.

Aunque no se sabe cómo el exceso de ácidos grasos causa el desorden materno, en etapas avanzadas del embarazo, las placas de fetos afectados pueden ser insuficientes para metabolizar los ácidos grasos, por la cantidad excesiva de los mismos.<sup>107-110</sup>

Las alteraciones enzimáticas en el metabolismo de las grasas, con un defecto homocigoto del producto, con incremento en la producción de metabolitos intermediarios tóxicos junto con un defecto al mismo nivel, pero heterocigoto para la madre, occasionarán que esos metabolitos tóxicos pasen de la circulación fetal a la materna y causen toxicidad hepática materna, principalmente.

En la mayoría de los embarazos complicados con HGAE, se conjuga la existencia de defectos heterocigotos para deficiencia de LCHAD en la madre con productos homocigotos para la misma deficiencia. La incapacidad del producto para llevar a cabo un metabolismo adecuado de las grasas provoca la acumulación de metabolitos tóxicos y su paso a la madre a través de la placenta. La embarazada tendrá problemas con la sobrecarga de metabolitos tóxicos procedentes del producto.

Se ha documentado recientemente que casi 70% de las embarazadas heterocigotas para mutaciones de la subunidad  $\alpha$  de la LCHAD, con un producto homocigoto para la deficiencia de esta deshidrogenasa, desarrollan enfermedad hepática.<sup>16,109,110</sup> Por otro lado, si el producto no es deficiente de LCHAD o heterocigoto, la enfermedad hepática no ocurre. Se sabe que hasta 19% de las embarazadas con HGAE tienen un producto con deficiencia de LCHAD.<sup>109-112</sup>

En casi todos los casos de deficiencia fetal para la LCHAD que se asocian con HGAE, uno o ambos de los alelos mutantes en el feto llevan la mutación G1528C.<sup>16,110-113</sup>

Por otro lado, 46% de las pacientes con HGAE que cursaron con preeclampsia tienen defectos heterocigotos para la deficiencia de LCHAD.<sup>112-115</sup>

Se sabe que los estrógenos provocan alteraciones mitocondriales en la betaoxidación que se agravan cuando coinciden con un producto homocigoto para el defecto de LCHAD.<sup>7,11,114</sup>

Las alteraciones ocasionadas por disfunción mitocondrial son multiorgánicas. Esto puede explicar la disfunción renal temprana en el curso del HGAE, que se ocasiona por la alteración en la betaoxidación de los ácidos grasos en los riñones. En biopsias renales obtenidas de pacientes con HGAE se ha comprobado la existencia de infiltrado graso microvesicular.

Pero no sólo se ha descrito la afección de diferentes enzimas de la cadena de la betaoxidación de los ácidos grasos en las mitocondrias como la causa del HGAE. El efecto tóxico de los metabolitos intermediarios acumulados por este tipo de disfunción podría afectar al sistema enzimático P450 hepático, especialmente a la fracción CYP1E1, que se ha demostrado que contribuye de forma importante en la manifestación de enfermedades hepáticas tanto en el síndrome de HELLP como en el hígado graso agudo de embarazo.

El estado redox alterado en los hepatocitos puede causar daño hepático con esteatosis. El hígado expresa cantidades importantes de enzima P450 que median el metabolismo oxidativo de compuestos endógenos y exógenos.

La sobreexpresión del CYP2E1, una de las isofomas de citocromo P450, se manifiesta en animales o humanos con esteatohepatitis (tanto alcohólica como no alcohólica). Ésta aumenta la actividad de la nicotina amida adenina di-nucleótido fosfatasa oxidasa, lo que resulta en un incremento de la producción intracelular de radicales libres oxigenados (incluso superóxido y peróxido de hidrogeno) aun en ausencia de sustrato. Cuando la cantidad de ácidos grasos se incrementa por encima de la capacidad de metabolismo de las mitocondrias, debido a la limitación de la reserva de oxalacetato en el ciclo tricarboxílico, el exceso de ácidos grasos está sujeto a metabolizarse en los peroxisomas o en el retículo sarcoplásmico liso por el CYP2E1 y los radicales libres generados de esta manera ocasionan la lesión y muerte celular.<sup>114</sup>

Schattenberg y colaboradores<sup>115</sup> confirmaron el aumento de la toxicidad celular de los ácidos grasos polinsaturados. El ácido araquidónico y el linoleico causan la sobreexpresión celular de la CYP2E1. En fechas recientes, la afección de la CYP2E1 se ha propuesto como base fisiopatológica del desarrollo de la esteatohepatitis no alcohólica. Pero los resultados de diversos estudios encaminados a demostrar alteraciones agregadas en el sistema del citocromo P450 hepático no han sido consistentes para determinarla como una ruta fisiopatológica clara; esto, debido a que el síndrome de HELLP y el HGAE son multifactoriales.

Existe una alta relación en la incidencia de la preeclampsia y el hígado graso agudo de embarazo, lo que puede sugerir una vía común fisiopatológica. Los estudios realizados por Yasutomi Nishizuka, respecto de la activación de la vía proteincinasa en la hidrólisis del inositol fosfolipídico, son un hallazgo importante de los mecanismos de señalización celular (la cascada de activación por medio de la cascada de la proteína G).

Las alteraciones metabólicas consecuencia de una activación prolongada de la vía de la proteína G en las células endoteliales, por medio de la activación

de la proteincinasa (como son la hiperuricemia, las alteraciones en el metabolismo cálcico, las alteraciones en la producción de prostaglandinas y la proliferación celular endotelial), tanto en las pacientes con preeclampsia como en aquellas con HGAE, son la base para la búsqueda de una ruta fisiopatológica común.

La activación continua de la vía de proteína G (tanto en las células endoteliales como en las hepáticas) provoca un importante incremento intracelular de derivados de ácidos grasos cis-insaturados, como los ácidos oleico, linoleico y linolénico. Todos ellos son constituyentes importantes de los triglicéridos, por lo cual la cantidad de estos últimos se incrementa en la sangre, lo que cierra un círculo vicioso que consiste en un incremento de los triglicéridos y una mayor producción de ácidos cis-insaturados, con una estimulación sostenida de la vía de proteína G.

El paso inicial de la activación de la proteína G es el incremento en la producción de endotelina. Así, la dislipidemia, especialmente la hipertrigliceridemia, es un factor de mal pronóstico tanto en pacientes con preeclampsia como en las que desarrollan HGAE.<sup>115-117</sup>

En 70% de las mujeres que tienen fetos con deficiencia aislada de la LCHAD existe afección hepática. Todos los embarazos que se complican con enfermedad materna tienen fetos con anomalías en la betaoxidación, con prevalencia de la mutación E474Q en uno o ambos alelos.

Las complicaciones del HGAE incluyen falla renal aguda, falla hepática, síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto, hemorragias secundarias a la coagulación intravascular diseminada y pancreatitis.

## CONCLUSIONES

Los factores que contribuyen a la interacción entre el defecto fetal y el desarrollo del HGAE son:

1) Las madres son heterocigotas obligadas para el defecto, con capacidad reducida para la oxidación de grasas.

2) El embarazo es una condición estresante que produce cambios significativos en el metabolismo materno. En experimentos con animales, se ha demostrado que la capacidad mitocondrial de oxidación de las grasas se reduce durante el embarazo; este

defecto es reproducible mediante la administración de 17 betaestradiol y progesterona; incluso, se fortalece con el uso de AINEs durante el embarazo.

3) Los ácidos grasos se incrementan durante el embarazo, ya sea por metabolismo de los triglicéridos o por disminución de la betaoxidación.

4) El bloqueo de la betaoxidación de los ácidos grasos de cadena larga, con la deficiencia aislada de la LCHAD, puede causar la acumulación de metabolitos específicos de los ácidos grasos 3-hidroxi. Estos últimos pueden ser, al final, los tóxicos hepáticos que desencadenen el HGAE.

5) La exploración selectiva molecular se basa en los antecedentes familiares de las pacientes. Algunos estudios demuestran que las afecciones del metabolismo de los ácidos grasos se complican en 15 o 19% con hígado graso agudo del embarazo. El 1% de los embarazos complicados con HELLP se asocia con una deficiencia de LCHAD.<sup>115-118</sup>

6) La búsqueda del defecto en recién nacidos de madres con HGAE favorece el abordaje dietético adecuado y mejora el pronóstico de los infantes afectados. Este trastorno también es causa de premadurez y retraso en el crecimiento.

## IMPLICACIONES Y RECOMENDACIONES

El antecedente de HGAE o HELLP obliga a la exploración selectiva familiar y en los productos de madres afectadas en busca de defectos en la LCHAD. Esto da la oportunidad de proporcionar consejo genético a las potenciales madres y un tratamiento temprano y adecuado de los productos.

Esta enfermedad se manifiesta principalmente en mujeres heterocigotas con productos homocigotos para el defecto en la LCHAD. La incapacidad del producto para llevar a cabo un metabolismo adecuado de las grasas provoca la acumulación de metabolitos tóxicos y su posterior paso a la madre a través de la placenta.

La embarazada, por ser heterocigota al defecto, es incapaz de metabolizar esa carga de compuestos. Entonces inicia la infiltración grasa hepática de triglicéridos, especialmente en las mitocondrias. Esto ocurre hacia el tercer trimestre del embarazo, cuando el metabolismo lipídico fetal se incrementa. No obs-

tante, hay reportes de este fenómeno en las semanas 22 o 23 de embarazo.<sup>10,22</sup>

Los síntomas incluyen náusea, dolor abdominal, anorexia e ictericia. Casi 50% de las pacientes tienen signos de preeclampsia. El hígado puede ser de tamaño normal o pequeño.

La hipoglucemia, coagulopatía y trombocitopenia diferencian al hígado graso agudo de embarazo del síndrome de HELLP.

El parto detiene la carga de ácidos grasos no metabolizados del producto a la madre, lo cual limita la lesión e inicia la recuperación hepática.

Es importante determinar alteraciones funcionales en la betaoxidación de las grasas en los productos de madres que cursaron no sólo con HGAE, sino también con preeclampsia o síndrome de HELLP. La recurrencia del hígado graso agudo de embarazo es muy variada; sin embargo, es de suma importancia el consejo genético a embarazadas con antecedente de este trastorno.<sup>118</sup>

## REFERENCIAS

1. Sheehan HL. Jaundice in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1961;81:427-40.
2. Stander H, Cadden B. Acute yellow atrophy of the liver in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1934;28:61-9.
3. Monga M, Katz AR. Acute fatty liver in the second trimester. *Obstet Gynecol* 1999;93:811-3.
4. Vigil-De Gracia P. Acute fatty liver and HELLP syndrome: two distinct pregnancy disorders. *Int J Obstet Gynaecol* 2001;73(3):215-20.
5. Vigil-De Gracia P, Lavergne JA. Acute fatty liver of pregnancy. *Int J Obstet Gynaecol* 2001;72(2):193-5.
6. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1985;313:367-70.
7. Kunelis CT, Peters JL, Edmondson HA. Fatty liver of pregnancy and its relationship to tetracycline therapy. *Am J Med* 1965;33:359-77.
8. Pockros PJ, Peters RL, Reynolds TB. Idiopathic fatty liver of pregnancy: findings in ten cases. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:1-11.
9. Davidson KM, Simpson LL, Knox TA, D'Alton ME. Acute fatty liver of pregnancy in triplet gestation. *Obstet Gynecol* 1998;91:806-8.
10. Gastro MA, Fassett MJ, Reynolds TB, Shaw KJ, Goodwin TM. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1991;181:389-95.
11. Jwayyed SM, Blanda M, Kubina M. Acute fatty liver of pregnancy. *J Emerg Med* 1999;17:673-7.
12. Buytaert IM, Elewaut AG, Van Kets HE. Early occurrence of acute fatty liver in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1996;91:603-4.
13. Bacq Y. Acute fatty liver of pregnancy. *Semin Perinatol* 1998;22:134-40.
14. Przepielski J, Redzko S, Urban J. Acute fatty liver of pregnancy: treatment, prognosis, rules of management. *Ginekol Pol* 1999;70:205-9.
15. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, Zhao Y, et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med* 1999;340:1723-31.
16. Kamijo T, Wanders RJ, Saudubray JM, Aoyama T, et al. Mitochondrial trifunctional protein deficiency: catalytic heterogeneity of the mutant enzyme in two patients. *J Clin Invest* 1994;93:1740-7.
17. Brackett JC, Sims HF, Rinaldo P, Shapiro S, et al. Two a subunit donor splice site mutations cause human trifunctional protein deficiency. *J Clin Invest* 1995;95:2076-82.
18. Ibdah JA, Tein I, Dionisi-Vici C, Bennett MJ, et al. Mild trifunctional protein deficiency is associated with progressive neuropathy and myopathy and suggests a novel genotype-phenotype correlation. *J Clin Invest* 1998;102:1193-9.
19. Rinaldo P, Matern D, Bennett MJ. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Rev Physiol* 2002;64:477-502.
20. Spiekerkoetter U, Sun B, Khuchua Z, Bennett MJ, Strauss AW. Molecular and phenotypic heterogeneity in mitochondrial trifunctional protein deficiency due to b-subunit mutations. *Hum Mutat* 2003;21:598-607.
21. Blish KR, Ibdah JA. Maternal heterozygosity for a mitochondrial trifunctional protein mutation as a cause for liver disease in pregnancy. *Med Hypotheses* 2005;64:96-100.
22. Suzuki S, Watanabe S, Araki T. Acute fatty liver of pregnancy at 23 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:223-4.
23. Castro MA, Fassett MJ. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:389-95.
24. Grimbart S, Fromenty B, Fisch C. Decreased mitochondrial oxidation of fatty acids in pregnant mice: possible relevance to development of acute fatty liver of pregnancy. *Hepatology* 1993;17:628-37.
25. Grimbart S, Fisch C, Deschamps D, Berson A, et al. Effects of female sex hormones on mitochondria: possible role in acute fatty liver of pregnancy. *Am J Physiol* 1995;268:G107-15.
26. Schoeman MN, Batey RG, Wilcken B. Recurrent acute fatty liver of pregnancy associated with a fatty acid oxidation defect in the off-spring. *Gastroenterology* 1991;100:544-8.
27. Browning MF. Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107:115-20.
28. Visconti M, Manes G, Giannattasio F, Uomo G. Recurrence of acute fatty liver of pregnancy. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:243-5.
29. MacLean MA, Cameron AD, Cumming GP, Murphy K, et al. Recurrence of acute fatty liver of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:453-4.
30. Barton JR, Sibai BM, Mabie WC, Shanklin DR. Recurrent acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:534-8.
31. Yang Z, Zhao Y, Bennett MJ, Strauss AW, Ibdah JA. Fetal genotypes and pregnancy outcomes in 35 families with mito-

chondrial trifunctional protein mutations. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:715-20.

32. Yang Z, Yamada J, Zhao Y, Strauss AW, Ibdah JA. Prospective screening for pediatric mitochondrial trifunctional protein defects in pregnancies complicated by liver disease. *JAMA* 2002;288:2163-6.

33. Blish KR, Ibdah JA. Maternal heterozygosity for a mitochondrial trifunctional protein mutation as a cause for liver disease in pregnancy. *Med Hypotheses* 2005;64:96-100.

34. Tyni T, Ekholm E, Pihko H. Pregnancy complications are frequent in long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:603-8.

35. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1000-6.

36. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA, et al. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:125-9.

37. Steingrub JS. Pregnancy-associated severe liver dysfunction. *Crit Care Clin* 2004;20:763-76.

38. Rinaldo P, Raymond K, Al-Odaib A, Bennett MJ. Clinical and biochemical features of fatty acid oxidation disorders. *Curr Opin Pediatr* 1998;10:615-21.

39. Woolf AJ, Johnston AW, Stokes JF, Roberton NR. Acute liver failure in pregnancy: case report with survival of mother and child. *Br J Obstet Gynaecol* 1964;71:914-8.

40. Fesenmeier MF, Coppage KH. Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1416-9.

41. Burroughs AK. Idiopathic acute fatty liver of pregnancy in 12 patients. *Q J Med* 1982;51:481-97.

42. Sims HF. The molecular basis of pediatric long chain 3-hydroxyacyl-CoA deshydrogenase deficiency associated with maternal acute fatty liver of pregnancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:841-5.

43. Yang W, Shen Z. Acute fatty liver of pregnancy: an experience in diagnosis and management of eight cases. Department of Obstetrics & Gynecology, First Affiliated Hospital to Suzhou Medical College. Suzhou, PR China 1998;5(4).

44. Rolfs DB, Ishak KG. Acute fatty liver of pregnancy: a clinicopathologic study of 35 cases. *Hepatology* 1985;5:1149-58.

45. Minakami H, Oka N, Sato T, Tamada T, et al. Preeclampsia: a microvesicular fat disease of the liver?. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1042-7.

46. Riely CA. Acute fatty liver of pregnancy. *Semin Liver Dis* 1987;7(1):292-4.

47. Purdie JM, Walters BNJ. Acute fatty liver of pregnancy: clinical features and diagnosis. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1988;28(1):62-67.

48. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335:569-76.

49. Riely CA, Latham PS, Romero R, Duffy TB. Acute fatty liver of pregnancy: a reassessment based on observations in nine patients. *Ann Intern Med* 1987;106:703-6.

50. Barton J, Riely CA, Adamec TA, Shanklin DR, et al. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1538-43.

51. Dani R, Mendes GS, Medeiros JL, Peret FJ, Nunes A. Study of the liver changes occurring in preeclampsia and their possible pathogenic connection with acute fatty liver of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1996;91:292-4.

52. Ibdah JA, Yang Z. Liver disease in pregnancy and fetal fatty acid oxidation defects. *Mol Genet Metab* 2000;71:182-9.

53. Yang Z. Prospective screening for pediatric mitochondrial trifunctional protein defects in pregnancy complicated by liver disease. *JAMA* 2002;288:2163-6.

54. Vida JA. A fetal fatty acid-oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant woman. *N Eng J Med* 1999;340:1723-31.

55. Treem WR. Acute fatty liver of pregnancy and long-chain 3 hydroxyacyl-CoA deshydrogenase deficiency. *Hepatology* 1994;14:339-45.

56. Rahman TM. Severe hepatic dysfunction in pregnancy. *Q J Med* 2002;95:343-57.

57. Benjaminov FS. Liver disease in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2479-88.

58. Reyes H, Sandoval L, Wainstein A, Ribalta J, et al. Acute fatty liver of pregnancy: a clinical study of 12 episodes in 11 patients. *Gut* 1994;35:101-6.

59. Mabie WC. Acute fatty liver of pregnancy. *Crit Care Clin* 1991;7:799-808.

60. Sibai BM, Kustermann L, Velasco J. Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome, and postpartum acute renal failure: Different clinical syndromes or just different names?. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994;3:436-45.

61. Usta IM, Barton JR, Amon EA, Gonzalez A, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy: an experience in the diagnosis and management of fourteen cases. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1342-7.

62. Schoeman MN, Batey RG, Wilcken B. Recurrent acute fatty liver of pregnancy associated with a fatty acid oxidation defect in the off-spring. *Gastroenterology* 1991;100:544-8.

63. Treem WR, Rinaldo P, Hale DE, Stanley CA, et al. Acute fatty liver of pregnancy and long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme-A dehydrogenase deficiency. *Hepatology* 1994;19:339-45.

64. Grimbart S, Fisch C, Deschamps D, Berson A, et al. Effects of female sex hormones on liver mitochondria in non-pregnant female mice: a possible role in acute fatty liver of pregnancy. *Am J Physiol* 1995;268:107-15.

65. Den Boer MEJ, Wanders RJA, Morris AAM, IJlst L, et al. Long-chain 3-hydroxyacyl-coa dehydrogenase deficiency: clinical presentation and follow-up of 50 patients. *Pediatrics* 2002;109:99-104.

66. Rakheja D, Bennett MJ, Rogers BB. Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: a molecular and biochemical review. *Lab Invest* 2002;82:815-24.

67. Shekhawat P, Bennett MJ, Sadovsky Y, Nelson DM, et al. Human placenta metabolizes fatty acids: implications for fetal fatty acid oxidation disorders and maternal liver diseases. *Am J Phys Endocrinol Metab* 2003;284(6):E1098-105.

68. Rinaldo P, Matern D, Bennett MJ. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Rev Physiol* 2002;64:477-502.

69. Sim KG, Hammond J, Wilcken B. Strategies for the diagnosis of mitochondrial fatty acid beta-oxidation disorders. *Clin Chim Acta* 2002;323:37-58.

70. Rinaldo P, Raymond K, Al-Odaib A, Bennett MJ. Clinical and biochemical features of fatty acid oxidation disorders. *Curr Opin Pediatr* 1998;10:615-21.

71. Sims HF, Brackett JC, Powell CK, Treem WR, et al. The molecular basis of pediatric long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with maternal acute fatty liver of pregnancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:841-5.

72. Jackson S, Kler RS, Barlett K, Briggs H, et al. Combined enzyme defect of mitochondrial fatty acid oxidation. *J Clin Invest* 1992;90:1219-25.

73. Kamijo T, Aoyama A, Komiya A, Hashimoto T. Structural analysis of cDNAs for subunits of human mitochondrial fatty acid b-oxidation trifunctional protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;199:818-25.

74. Ushikubo S, Aoyama T, Kamijo T, Wanders RJA, et al. Molecular characterization of mitochondrial trifunctional protein deficiency: formation of the enzyme complex is important for stabilization of both a and b-subunits. *Am J Hum Genet* 1996;58:979-88.

75. IJlst L, Ruiter JPN, Hoovers JMN, Jakobs ME, Wanders RJA. Common missense mutation G1528C mutation in longchain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Clin Invest* 1996;98:1028-33.

76. Wanders RJA, Duran M, IJlst L, De Jager JP, et al. Sudden infant death and long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase. *Lancet* 1989;2:52-53.

77. Pollitt RJ. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation. *J Inher Metab Dis* 1995;18:473-90.

78. IJlst L, Usikubo S, Kamijo T, Hashimoto T, et al. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: high frequency of the G1528C mutation with no apparent correlation with the clinical phenotype. *J Inher Metab Dis* 1985;18:241-4.

79. Hagenfeldt N, Venizelos N, Dobeln U. Clinical and biochemical presentation of long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1985;18:245-8.

80. Tyni T, Palotie A, Viinikka L, Valanne L, et al. Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency with the G1528C mutation: clinical presentation in 13 patients. *J Pediatr* 1997;130:67-76.

81. Kamijo T, Wanders RJA, Saudubray JM, Aoyama T, et al. Mitochondrial trifunctional protein deficiency. *J Clin Invest* 1993;1740-7.

82. Wilcken B, Leung KC, Hammond J, Kamath R, Leonard JV. Pregnancy and fetal long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Lancet* 1993;341:407-8.

83. IJlst L, Ruiter JP, Hoovers JM, Jakobs ME, Wanders RJA. Common missense mutation G1528C in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: characterization and expression of the mutant protein, mutation analysis on genomic DNA and chromosomal localization of the mitochondrial trifunctional protein a subunit gene. *J Clin Invest* 1996;98:1028-33.

84. Yang Z, Zhao Y, Bennett MJ, Strauss AW, Ibdah JA. Fetal genotypes and pregnancy outcomes in 35 families with mitochondrial trifunctional protein mutations. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:715-20.

85. Gregersen N, Andresen BS, Bross P. Prevalent mutations in fatty acid oxidation disorders: diagnostic considerations. *Eur J Pediatr* 2000;159(Suppl):213-8.

86. IJlst L, Ushikubo S, Kamijo T. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: high frequency of the G1528C mutation with no apparent correlation with the clinical phenotype. *J Inher Metab Dis* 1995;18:241-4.

87. IJlst L, Wanders RJA, Ushikubo S, Kamijo T, Hashimoto T. Molecular basis of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: identification of the major disease-causing mutation in the alpha-subunit of the mitochondrial trifunctional protein. *Biochim Biophys Acta* 1994;1215:347-50.

88. IJlst L, Ruiter JPN, Hoovers JMN, Jakobs ME, Wanders RJA. Common missense mutation G1528C in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency—characterization and expression of the mutant protein, mutation analysis on genomic DNA and chromosomal localization of the mitochondrial trifunctional protein alpha subunit gene. *J Clin Invest* 1996;98:1028-33.

89. Yang Z. Fetal genotypes and pregnancy outcomes in 35 families with mitochondrial trifunctional protein mutations. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:715-20.

90. Tyni T, Ekholm E. Pregnancy complications are frequent in long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:603-8.

91. Yang Z, Zhao Y, Bennett MJ, Strauss AW, Ibdah JA. Fetal genotypes and pregnancy outcomes in 35 families with mitochondrial trifunctional protein mutations. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:715-20.

92. Baldwin GS, Murphy VJ, Yang Z, Hashimoto T. Binding of non-steroidal anti-inflammatory drugs to the a-subunit of the trifunctional protein of long chain fatty acid oxidation. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;286:1110-4.

93. Kamijo T, Wanders RJ, Saudubray JM, Aoyama T, et al. Mitochondrial trifunctional protein deficiency: catalytic heterogeneity of the mutant enzyme in two patients. *J Clin Invest* 1994;93:1740-7.

94. Brackett JC, Sims HF, Rinaldo P, Shapiro S, et al. Two a subunit donor splice site mutations cause human trifunctional protein deficiency. *J Clin Invest* 1995;95:2076-82.

95. Rinaldo P, Matern D, Bennett MJ. Fatty acid oxidation disorders. *Annu Rev Physiol* 2002;64:477-502.

96. Spiekerkoetter U, Sun B, Khuchua Z, Bennett MJ, Strauss AW. Molecular and phenotypic heterogeneity in mitochondrial trifunctional protein deficiency due to b-subunit mutations. *Hum Mutat* 2003;21:598-607.

97. Treem WR, Rinaldo P, Hale DE. Acute fatty liver of pregnancy and long-chain 3-hydroxyacylcoenzyme A dehydrogenase deficiency. *Hepatology* 1994;19:339-45.

98. Treem WR, Shoup ME, Hale DE. Acute fatty liver of pregnancy, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome, and long chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2293-300.

99. Chalmers RA, Stanley CA, English N, Wigglesworth JS. Mitochondrial carnitine- acylcarnitine translocase deficiency presenting as sudden neonatal death. *J Pediatr* 1997;131:220-5.

100. Bonnefont JP, Haas R, Wolff J, Thuy LP, et al. Deficiency of carnitine palmitoyltransferase I. *J Child Neurol* 1989;4:198-203.

101. Innes AM, Seagren LE, Balachandra K, Roe CR, et al. Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency presenting as maternal illness in pregnancy. *Pediatr Res* 2000;47:43-5.

102. Nelson J, Lewis B, Walters B. The HELLP syndrome associated with fetal medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2000;23:518-9.
103. Walter JH. Inborn errors of metabolism and pregnancy. *J Inherit Metab Dis* 2000;23:229-36.
104. Matern M. Acute fatty liver of pregnancy associated with short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 2001;138:585-8.
105. Baldwin GS. Do NSAIDs contribute to acute fatty liver of pregnancy?. *Med Hypotheses* 2000;54(5):846-9.
106. Deschamps D, Fisch C, Fromenty B, et al. Inhibition by salicylic acid of the activation and thus oxidation of long chain fatty acids. Possible role in the development of Reye's syndrome. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;259:894-904.
107. Shekhawat P, Bennett MJ, Sadovsky Y, Nelson DM, et al. Human placenta metabolizes fatty acids: implications for fetal fatty acid oxidation disorders and maternal liver diseases. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284(6):1098-105.
108. Yang Z, Yamada J, Zhao Y, Strauss AW, Ibdah JA. Prospective screening for pediatric mitochondrial trifunctional protein defects in pregnancies complicated by liver disease. *JAMA* 2002;288:2163-6.
109. Blish KR, Ibdah JA. Maternal heterozygosity for a mitochondrial trifunctional protein mutation as a cause for liver disease in pregnancy. *Med Hypotheses* 2005;64:96-100.
110. Yang Z, Zhao Y, Bennett MJ, Strauss AW, Ibdah JA. Fetal genotypes and pregnancy outcomes in 35 families with mitochondrial trifunctional protein mutations. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:715-20.
111. Welsh A. Hyperemesis, gastrointestinal and liver disorders in pregnancy. *Curr Obstet Gynaecology* 2005;15:123-31.
112. Grimbert S, Fisch C, Deschamps D, Berson A, et al. Effects of female sex hormones on liver mitochondria in non-pregnant female mice: a possible role in acute fatty liver of pregnancy. *Am J Physiol* 1995;268:107-15.
113. Fukushima K, Ueno Y. Lack of common mutation in the alfa-subunit of the mitochondrial trifunctional protein and the polymorphism of CYP2E1 in three Japanese women with acute fatty liver of pregnancy/HELLP syndrome. *Hepatology Research* 2004;30:226-31.
114. Schattenberg JM, Wang Y, Rigoli RM, Koop DR, Czaja MJ. CYP2E1 overexpression alters hepatocyte death from menadione and fatty acids by activation of ERK1/2 signaling. *Hepatology* 2004;39(2):444-55.
115. Coffey CG. Cellular bases for the lipid-related aspects of preeclampsia. *Med Hypotheses* 2003;60(5):716-9.
116. Benjaminov FS. Liver disease in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2479-88.
117. Ibdah JA, Yang Z. Liver disease in pregnancy and fetal fatty acid oxidation defects. *Mol Gen Metabolism* 2000;71:182-9.