

PARTE IX

**Trasplante Hepático
Pediátrico**

TRASPLANTE HEPATICO PEDIATRICO. CRITERIOS DE SELECCIÓN E INDICACIONES

68

P. Jara
L. Hierro
MC. Diaz
C. Camarena
A. de la Vega
E. Frauca

INTRODUCCION

La técnica de trasplante hepático actualmente ofrece en la edad infantil una tasas de supervivencia al año del 85-90%. En los niños existe una incidencia muy baja de pérdida del injerto ó de mortalidad una vez transcurrido el primer año postrasplante, menos de un 10% fallecerán en los 5-10 años siguientes. La calidad de supervivencia es excelente, sin embargo, el uso indefinido de medicación inmunosupresora conlleva cierto grado de disfunción renal, enlentecimiento del crecimiento, susceptibilidad a infecciones y al desarrollo de tumores.

HEPATOPATIAS EN EL NIÑO

La relación de enfermedades hepáticas infantiles es muy amplia. Las que se inician en el período neonatal ó de lactante, originadas por causas desconocidas ó genéticas, tienen un pronóstico especialmente grave y suponen la mayor parte de casos en los que será necesaria la aplicación de trasplante. En contraste, en otro gran grupo de hepatopatías pediátricas, debidas a hepatitis viral crónica, solamente de manera excepcional, será preciso un trasplante durante la edad infantil ó la adolescencia. En la Tabla 68.1 se expone la relación de hepatopatías susceptibles de trasplante.

Es común en diferentes casuísticas de trasplante europeas y americanas el predominio de niños con atresia biliar (hasta un 50%), seguido de los afectos de colestasis intrahepáticas y metabolopatías.

TABLA 68.1

Enfermedades susceptibles de trasplante hepático en niños

COLESTASIS
Atresia biliar extrahepática
Síndrome de Alagille
Colestasis intrahepática familiar progresiva
Síndrome de hepatitis neonatal
ENFERMEDADES METABOLICAS
Déficit de alfa1antitripsina
Enfermedad de Wilson
Tirosinemia tipo I
Glucogenosis tipos I, III y IV
Enf. por déficit de lipasa ácida lisosomal (depósito esterol de colesterol y Wolman)
Hipercolesterolemia familiar homocigota
Enf. Crigler Najjar tipo I
Trastorno de ciclo de la urea (deficit de OTC, CPS)
Oxalosis
Enf. de Jarabe de Arce
Fibrosis quística
CIRROSIS
Posthepatitis (VHB, VHB-VHD, VHC)
Autoinmune
Criptogenética
Budd-Chiari
INSUFICIENCIA HEPATICA AGUDA
Viral
Tóxica
Idiopática
OTRAS
Tumor hepático no resecable
Colangitis esclerosante
Fibrosis hepática congénita

ATRESIA BILIAR EXTRAHEPÁTICA

Es la hepatopatía grave más frecuente en la edad pediátrica, y por tanto la indicación más común de trasplante, aunque su incidencia en la población general es de 1 por cada 8000-15000 recién nacidos.

La enfermedad se caracteriza por la obliteración de una parte ó de toda la vía biliar extrahepática. Además, se asocia una lesión de variable intensidad en el parénquima hepático con fibrosis en los espacios porta, infiltrado inflamatorio mixto, colestasis, degeneración hepatocitaria y transformación gigantocelular.

La patogenia de la atresia biliar es desconocida. Las características histológicas y clínicas sugieren una —colangitis esclerosante— adquirida.

En un 10% de los pacientes la atresia biliar se acompaña de poliesplenia. Pueden asociarse en estos niños otras anomalías como porta preduodenal, malrotación intestinal, ausencia de cava retrohepática con retorno venoso por hemiacigos, situs inverso visceral, alteraciones en la lobulación pulmonar, dextrocardia u otras malformaciones cardíacas. La enfermedad hepática es igual a la de los niños sin malformaciones.

Los síntomas de enfermedad hepática comienzan en las primeras semanas de vida^{1,2}, con ictericia y decoloración de las heces. La aparición de heces grises ó blanquecinas es el principal dato clínico para la sospecha de atresia biliar. Al mes de edad la hepatomegalia es de consistencia dura y comienzan a apreciarse signos clínicos de hipertensión portal. La enfermedad progresa con gran rapidez hacia una cirrosis biliar secundaria, que ocasiona el fallecimiento entre los 6 meses y los dos años de vida.

Diagnóstico

El diagnóstico de certeza se realiza mediante laparotomía. La vía biliar extrahepática se observa en el 75% de los casos reducida a un cordón fibroso con un pequeño remanente vesicular. En un 15% de los niños se observa la ausencia de permeabilidad del hepático común pero con una vesícula y colédoco permeables; en otro 10% existe permeabilidad de la porción de vía biliar proximal al hilio hepático siendo el resto atrésico. El aspecto externo del hígado es verdoso y nodular.

La decisión de laparotomía debe tomarse en todos los recién nacidos ó lactantes pequeños con sintomatología compatible con atresia (heces acólicas, hepatomegalia dura). Un dato adicional que refuerza la decisión para laparotomía es la ausencia de paso de trazador a intestino en una gammagrafía hepatobiliar con un derivado de ácido iminodiacético marcado con Tc99 (HIDA).

Tratamiento

El tratamiento de la atresia biliar es quirúrgico. La vía biliar atrésica se diseca hasta la porta hepatis, y se secciona buscando el inicio de la vía biliar intrahepática permeable. Tras la confirmación intraoperatoria de la presencia de ductos permeables en el hilio, se aboca un asa yeyunal en el hilio hepático y su otro extremo se anastomosa al intestino delgado. La técnica de derivación (portoenterostomía) fue inicialmente diseñada por Kasai^{1,2}.

Pronóstico

El pronóstico de la atresia biliar depende de la realización de la portoenterostomía como principal factor. Un 40% de los niños intervenidos sobreviven a los 7 años de edad, frente a un 0% si no son intervenidos. La eficacia de la intervención depende de la presencia de conductos biliares permeables en la porta hepatis cuya continuidad pueda restablecerse con el asa de derivación.

Es muy importante en el pronóstico la edad en que se practica la portoenterostomía. Se consigue un restablecimiento de la excreción de bilis en alguna medida en un 75% de los niños operados antes de los 60 días, frente a un 20-30% de los operados entre los 60 ?90 días. Muy pocos niños intervenidos después del tercer mes de edad se benefician de la operación.

Con los datos disponibles en el momento de la portoenterostomía es difícil establecer un pronóstico individual. La presencia en la porta hepatis de conductos biliares de un tamaño mayor de 150 micras se considera un factor de buen pronóstico. Un grado intenso de degeneración hepatocitaria en la biopsia hepática se ha correlacionado con mal pronóstico.

El principal indicador de la futura evolución es el curso de la ictericia tras la intervención. La

normalización de la bilirrubina sérica en el seguimiento postoperatorio se logra en un 30% de los pacientes. Los niños anictéricos no están exentos de una lesión del parenquima hepático pero su supervivencia puede prolongarse hasta la edad de adulto joven. El 70% de este grupo irán manifestando progresivamente las consecuencias de la lesión fibrosa del parenquima, apareciendo esplenomegalia y complicaciones derivadas de hipertensión portal a lo largo de la infancia y adolescencia^{2,3}.

En los niños que restablecen en alguna medida flujo biliar y la ictericia mejora pero persiste tras la cirugía (30% de los casos), los signos de hipertensión portal y la instauración progresiva de insuficiencia hepatocelular serán evidentes en los siguientes meses ó años.

Si la cirugía no obtuvo restablecimiento del flujo biliar (30-40% de los casos) el pronóstico de la enfermedad es similar a la de los niños no operados, con fallecimiento por insuficiencia hepática y complicaciones de hipertensión portal generalmente en el curso del primer año de vida.

En conjunto en las casuísticas anteriores a la disponibilidad de trasplante, un 60% de los niños operados antes de los dos meses de edad sobrevivían al menos 10 años pero solamente un 10% de los operados no mostraban signos de hepatopatía y mantenían buena calidad de vida. La disponibilidad de trasplante permite indicarlo a diferentes edades según el grado de restablecimiento del flujo biliar y los signos de hipertensión portal.

Indicación de Trasplante

En los niños en los que dos meses después de la cirugía persiste la ictericia intensa debe proponerse inmediatamente el trasplante, para que pueda ser realizado antes del año de edad. En los pacientes con un restablecimiento parcial del flujo biliar, con ictericia leve ó moderada, y en los niños anictéricos, la indicación del trasplante se realiza cuando la enfermedad compromete el estado nutricional, o aparecen complicaciones de la hipertensión portal, como hemorragia, ascitis o hiperesplenismo¹⁴.

Resulta difícil establecer adecuadamente el momento de la indicación del trasplante a través de parámetros analíticos. Los signos de insuficiencia hepatocelular (hipoalbuminemia, coagulo-

patía) aparecen tardíamente en relación al deterioro clínico del paciente, e incluso pueden iniciarse bruscamente antes del fallecimiento. El perfil sérico de aminoácidos puede correlacionarse con la indicación de trasplante basada en datos clínicos; un descenso de aminoácidos ramificados con o sin aumento de aminoácidos aromáticos de forma que la ratio ramificados / aromáticos sea inferior a 2,5 es observado en todos los pacientes candidatos a trasplante.

Específicamente en esta enfermedad se observa una hipoplasia progresiva de la porta a medida que aumentan los signos de hipertensión portal: el flujo portal disminuye e incluso se hace hepatóofugo. La vigilancia periódica del flujo y diámetro portal es necesaria para evitar posponer la indicación de trasplante si ocurre una progresión de la hipoplasia, que podría conducir a una trombosis portal y a importantes dificultades quirúrgicas en la anastomosis durante el trasplante.

La atresia biliar es la enfermedad infantil que con mayor frecuencia se asocia al desarrollo de un síndrome hepato-pulmonar. La aparición de cianosis con el llanto o acropaquias debe inducir a una exploración específica midiendo pO₂ arterial y cuantificando la presencia de fístulas arteriovenosas pulmonares mediante una gammagrafía con albúmina marcada con Tc99.

COLESTASIS INTRAHEPÁTICAS FAMILIARES

Síndrome de Alagille

La enfermedad es autosómica dominante o esporádica, debida a una mutación o delección en el gen JAG1 del cromosoma 20. Sólo una minoría de casos tiene delecciones en el cromosoma 20 observables en un estudio citogenético convencional. Aún no se conoce exactamente el mecanismo por el que a partir de la alteración del gen se produce lesión en múltiples órganos; el gen JAG1 codifica un ligando del receptor Notch, que tiene una función en la determinación del destino celular durante la vida fetal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del síndrome de Alagille (SA), se basa en la existencia de al menos 3 de los siguientes rasgos mayores: facies peculiar, colestasis intrahepática con escasez ductal, cardiopatía (es-

tenosis pulmonares periféricas, Fallot), defectos del cierre del arco posterior vertebral (vértebras en mariposa) y alteraciones oculares (embriotoxon posterior). Los niños pueden presentar además otros rasgos como malformaciones renales (hipoplasia, duplicidad), alteraciones genitales (criptorquidia), retraso mental, otitis recurrentes, voz atiplada³. Ninguno de ellos es patognomónico.

La enfermedad fue identificada a partir de la hepatopatía, pero hay pacientes con rasgos definitivos de SA que no presentan signos de enfermedad hepática en toda la vida siendo su problema básico la afectación cardiaca o renal.

Los pacientes con hepatopatía son identificados a partir de síntomas de colestasis. El momento más frecuente de inicio es el período neonatal, con ictericia e hipocolia, y se añade prurito a los pocos meses de edad. Analíticamente muestran elevación de bilirrubina, GGT y colesterol. La biopsia hepática presenta escasez de conductos biliares interlobulares y colestasis intrahepática. La vía biliar extrahepática es permeable salvo en un 7% de los niños, en los que se observa atresia del conducto hepático común.

Pronóstico

El pronóstico es muy variable según diferentes series. En algunas experiencias predominan niños con una forma de colestasis disociada, caracterizada por prurito e hiperlipemia, sin ictericia. Estos pacientes tienen buen pronóstico vital, con soporte nutricional adecuado para evitar complicaciones de hipovitaminosis. Otras series, incluida nuestra experiencia, destacan la escasa frecuencia de formas leves, predominando niños que a partir del debut ictérico neonatal mantienen ictericia acusada con muy mala calidad de vida debido a prurito, xantomas, malnutrición, retraso estatural y desarrollo progresivo de cirrosis biliar que conduce al fallecimiento durante la infancia. La mayor intensidad de síntomas y precocidad de fallecimiento afecta a los niños con atresia de hepático común, y la realización de porto-enteroanastomosis no modifica su evolución.

Indicación de Trasplante

La indicación de trasplante en SA es obvia cuando el niño desarrolla signos clínicos de hipertensión portal o insuficiencia. Sin embargo, en

la mayoría de los pacientes puede considerarse indicado el trasplante años antes, si la colestasis (básicamente por prurito severo), causa mala calidad de vida con dificultades en su vida social y aprendizaje. El trasplante conduce a una sensación de gran bienestar comparativo y normalización del comportamiento, que supera las contrapartidas debidas a la inmunosupresión^{3,5}. Los problemas postrasplante peculiares del SA derivan de la coexistencia de patología cardiaca o renal. Todos los signos debidos a la hepatopatía desaparecen con el trasplante, quedando cicatrices residuales en las zonas afectadas anteriormente por xantomas, y en pocos niños persiste un leve retraso mental.

Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva

Es un grupo heterogéneo de enfermedades colestáticas de la infancia, de herencia autosómica recesiva, que inciden con muy baja frecuencia y solapamiento de datos clínicos. Recientemente se han identificado en algunos pacientes defectos genéticos que se expresan en alteraciones del mecanismo de transporte canalicular de sales biliares (ATPasa tipo P, SPGP) o secreción de fosfolípidos (MCR2). La clasificación de estas entidades se encuentra actualmente en revisión y es probable que a partir de la identificación de las diferentes mutaciones que motivan cada entidad sea posible establecer grupos de diferentes mutaciones que motivan cada entidad, siendo posible establecer grupos de diferente respuesta terapéutica e indicación para trasplante^{3,6}.

Considerados en conjunto, los niños presentan colestasis de inicio neonatal, seguida de evolución anictérica o de ictericia mantenida, aparición de prurito intenso desde los pocos meses de vida, ausencia de hiperlipemia, sin elevación de GGT, con severa esteatorrea y retraso de crecimiento. Algunos pacientes responden a tratamiento con derivación parcial externa de la bilis y/o con ácido ursodeoxicólico.

Los problemas que la CIFP origina en la calidad de vida son tan marcados como en el SA, con la particularidad de un fallecimiento más precoz por insuficiencia hepática. La indicación de trasplante sigue las mismas consideraciones que en el SA, sin embargo un tercio de los pacientes trasplantados por CIFP desarrollan después del trasplante una diarrea crónica idiopática de muy di-

fácil manejo, causante de hospitalizaciones repetidas y trastornos en la vida social.

En el subtipo llamado C1FP1 (enfermedad de la familia Byler, con defecto de ATPasa tipo P por mutación en gen de cromosoma 18) se ha observado que el gen mutado codifica para proteínas que se expresan a nivel pancreático e intestinal. Es posible que en el futuro la mayor accesibilidad de estudios genéticos permita conocer el subgrupo específico que tiene riesgo de diarrea, de manera que la indicación para trasplante antes de una situación terminal pueda realizarse adecuadamente sopesando el riesgo y beneficio del trasplante.

HEPATOPATIAS METABÓLICAS

Deficiencia de Alfa-1 Antitripsina (Alfa 1AT)

La Alfa1AT es codificada en el cromosoma 14 (14q31-32). Mutaciones en ese gen condicionan la síntesis de Alfa1AT anómala. Por medio de electroforesis se identifican múltiples variantes de Alfa1AT. La enfermedad hepática aparece en un 10% de personas con variante Z. El cambio en un aminoácido conduce a una polimerización anormal de la proteína en el retículo endoplásmico con dos consecuencias: su retención en el RE con degradación posterior y una escasa salida a plasma con disminución a nivel sérico. La hepatopatía se atribuye no solo a la retención de la Alfa1AT intrahepatocitaria sino a la asociación de un defecto de su degradación en el retículo endoplasmático^{7,8}.

Las manifestaciones de enfermedad son variables, en el periodo neonatal con ictericia colestática (70% de los casos) o en cualquier edad de la vida, por descompensación de una hepatopatía de larga evolución pero subclínica hasta entonces. Los niños con debut neonatal tienen en el 80% de los casos una regresión espontánea de la ictericia antes de los 6 meses de edad. Estos pacientes pueden posteriormente evolucionar con función hepática normal o mantener disfunción asociada a fibrosis severa o cirrosis histológica, con signos de hipertensión portal progresiva a lo largo de la infancia (esplenomegalia, hiperesplenismo) e insuficiencia hepática final, frecuentemente cerca de la edad adolescente. Los niños con ictericia persistentes a los 6 meses de edad son el grupo de mayor riesgo de mortalidad precoz, en ellos el trasplante es necesario antes de los 5 años de edad. La indicación de trasplante en la hepatopatía por

deficiencia de Alfa1AT se realiza ante la hipertensión portal avanzada o signos analíticos de incipiente insuficiencia, porque en esa situación puede ocurrir una descompensación súbita, con más brusquedad que en otras enfermedades hepáticas infantiles^{3,7}.

Tras el trasplante el paciente adquiere el fenotipo de alfa1AT del donante, normaliza los niveles séricos y no desarrolla en el seguimiento compromiso pulmonar.

Tirosinemia tipo I

El error innato en el catabolismo de tirosina por deficiencia de fumarilacetoacetasa ocasiona una enfermedad grave con hepatopatía, disfunción tubular renal con raquitismo hipofosfatemico y un síndrome similar a la porfiria. El 77% de los casos manifiestan los primeros síntomas de enfermedad, como hepatopatía grave o insuficiencia hepática, en los seis primeros meses de vida (tirosinemia de forma aguda). En un 14% los síntomas se inician después del sexto mes con retraso ponderal, raquitismo, hepatomegalia y coagulopatía (formas subagudas). Un 9% de casos consultan pasado el primer año de vida por raquitismo, hepatomegalia y retraso de crecimiento (formas crónicas). No existen diferencias en cuanto a la deficiencia de fumarilacetoacetasa entre estas formas clínicas. La lesión hepática y el trastorno de función tubular parecen causadas por metabolitos (succinilacetona y succinilacetato) derivados de los productos acumulados por el bloqueo en el catabolismo de tirosina. Histológicamente el hígado presenta fibroesteatosis y disposición pseudoglandular y rosetoide de los hepatocitos. Los riñones son grandes y frecuentemente existe nefrocalcinosis^{7,9}.

Diagnóstico

La elevación sérica de tirosina y fenilalanina no es específica de la enfermedad, dado que otras causas de fallo hepático pueden determinarla en la misma medida. Sin embargo es patognomónico de tirosinemia la detección de succinilacetona en sangre o en orina. En sangre puede deducirse la presencia de succinilacetona si existe un descenso de actividad de la uroporfobilinógeno sintetasa. Puede también determinarse la deficiencia de fumarilacetoacetasa en fibroblastos de piel.

Tratamiento

Junto a las medidas de sostén generales en la insuficiencia hepática grave, es necesaria la reducción de la ingesta dietética de tirosina y fenilalanina a las necesidades mínimas (Tyr+ Phe= 90 mg/kg/día en niños pequeños y 700-900 mg/día en niños mayores), pues son aminoácidos esenciales. Utilizando fórmulas especiales con nulo ó bajo contenido en estos Aas (ANALOG XTP ó XTP Maxamaid) o mezclar una fórmula láctea habitual de composición conocida en AAs añadiendo proteínas sin AAs (Tyrosidon) y calorías no proteicas (F80056) hasta obtener el aporte calórico y proteico adecuado para la edad. Con ello puede mejorar el estado clínico y atenuarse la tubulopatía, al reducir la producción de succinilacetona. Sin embargo, la restricción dietética no evita la evolución a cirrosis y hepatocarcinoma⁹.

En los últimos años se emplea una sustancia química (NTBC) inhibidora del enzima 4-hidroxi-fenilpiruvato dioxigenasa, situada en un paso del catabolismo de tirosina inmediatamente anterior al bloqueo en la enfermedad. Con ese bloqueo farmacológico se impide el acúmulo de los precursores de succinilacetona y succinilacetocético. La dosis inicial de NTBC es de entre 1-1,5 mgr/Kg/día distribuido en dos dosis con un intervalo de 12 horas entre ellas. Los niños siguen precisando una dieta restringida en tirosina y fenilalanina, mantienen niveles séricos elevados de estos aminoácidos pero disminuyen hasta niveles mínimos los metabolitos tóxicos.

Pronóstico

En un estudio multicéntrico que incluía 108 pacientes tratados únicamente con restricción dietética de tirosina y fenilalanina, el pronóstico vital estuvo determinado por la edad de inicio de los síntomas. La supervivencia dos años después del debut fué del 29% en los sintomáticos antes de los dos meses de edad, del 74% en los que manifestaron los síntomas entre los dos y seis meses de vida y del 96% en niños sintomáticos después de los seis meses de edad. El pronóstico global de la enfermedad es muy severo ya que predominan los casos de inicio precoz. La supervivencia prolongada conlleva un gran riesgo de hepatocarcinoma, descrito en un 35% de niños mayores de dos años. Los síntomas semejantes a crisis de porfiria pueden alterar severamente la calidad de vida^{7,9}.

Se han incluido en tratamiento con NTBC 250 pacientes con tirosinemia, dentro de un protocolo multicéntrico con seguimiento clínico y bioquímico. En este grupo de pacientes tratados ha cambiado radicalmente el curso de la enfermedad, de tal forma que tan solo un 10% de ellos no ha tenido respuesta clínica al NTBC. Actualmente sólo fallecen un 5% de los pacientes con tirosinemia, es decir que entre el NTBC y el trasplante se ha conseguido una supervivencia del 95%. Asimismo en los niños en que se ha comenzado a tratar precozmente se ha conseguido reducir el riesgo de aparición de hepatocarcinomas.

Indicación del Trasplante

Antes de la posibilidad de tratamiento con NTBC el trasplante se indicaba prácticamente a todos los pacientes, al diagnóstico en los niños con tirosinemia aguda y en función de los síntomas en los niños con formas crónicas, con especial vigilancia en esos niños compensados para detectar un hepatocarcinoma antes de su extensión extrahepática⁷.

Actualmente debe contemplarse la inclusión de cada paciente en el protocolo de tratamiento con NTBC. En niños críticamente enfermos o en los que no muestran mejoría con NTBC el trasplante hepático ofrece una alternativa con buenos resultados de supervivencia, sin necesidad de restricciones en la dieta. La indicación de trasplante en niños tratados con NTBC se basa en dos parámetros: la existencia de un aumento de la cifra de bilirrubina sérica en el momento del diagnóstico y la ausencia de mejoría del tiempo de protrombina tras dos semanas de tratamiento con NTBC.

Estudio del Candidato

El despistaje de hepatocarcinoma es prioritario, puede ser multifocal, y aparecer incluso en niños muy pequeños. Si existen metastásis extrahepáticas el trasplante se contraindica.

Además de la evaluación de la lesión renal, que rara vez causa insuficiencia, debe realizarse un estudio cardiológico completo. Es frecuente la asociación con miocardiopatía hipertrófica.

Enfermedad de Wilson

La enfermedad se produce por una alteración genética autosómica recesiva en el cromosoma 13.

Se han identificado más de 40 variantes de mutación que afectan la función o la propia existencia de la ATPasa tipo P. Esta proteína se localiza en el retículo y aparato de Golgi y tiene una función en el transporte del cobre.

Los síntomas de enfermedad derivan del acúmulo anormal de cobre derivado de un defecto de su excreción biliar. En primer lugar ocurre un excesivo depósito hepático. Una vez que la capacidad de depósito hepático se satura ocurre un aumento de cobre libre en la circulación y acúmulo en otros órganos (cerebral, ocular, renal). En la infancia las alteraciones clínicas o funcionales son hepáticas en el 83- 96% de los casos, en edad de adolescente un 52% manifiesta la enfermedad como hepatopatía¹⁰.

En los niños es más frecuente (69% de los casos) la detección casual de la hepatopatía al apreciar trastornos funcionales subclínicos o asociados a síntomas inespecíficos.

Diagnóstico

La demostración de cobre hepático aumentado (>250 µg/gr tejido seco) es el mejor método para confirmar la enfermedad. Los niños afectados muestran niveles séricos disminuidos de ceruloplasmina, niveles séricos de cobre total disminuido y aumento de la excreción urinaria de cobre en el 88%, 81% y 81% de los casos respectivamente. Solamente un 19% presenta anillo de Kayser Fleischer¹⁰.

Tratamiento

El tratamiento indefinido con penicilamina es muy eficaz para evitar la progresión de la lesión e incluso revertir el daño previo, a través del aumento de eliminación de cobre en orina.

Pronóstico

El diagnóstico correcto y el tratamiento continuado con penicilamina en los niños con hepatopatía conduce a la normalización funcional completa en un plazo de uno o dos años. Dado que predomina la detección de la enfermedad en fases subclínicas, el pronóstico es excelente con el tratamiento médico.

Indicación de Trasplante

En los pacientes diagnosticados en una fase avanzada de enfermedad hepática, con insuficiencia hepatocelular e hipertensión portal, puede conseguirse con medidas de soporte y el tratamiento con penicilamina una recuperación a normalidad funcional y regresión de los signos de hipertensión portal aunque persistan lesiones histológicas de fibrosis. El proceso de recuperación de los parámetros sintéticos (albúmina, factores de coagulación) debe preverse lento, al menos de seis meses. El riesgo de mortalidad hace necesario plantear el trasplante hepático en todos los pacientes severamente descompensados y en aquellos con hepatopatía progresiva a pesar del tratamiento médico^{3,7,11}.

Debe plantearse siempre el trasplante hepático en pacientes con síntomas de debut similares a un fallo hepático fulminante con hemólisis o fallo renal ya que la mortalidad alcanza un 100% a pesar de la administración de penicilamina y realización de plasmaféresis.

Estudio del Candidato

Es conveniente un estudio de función de otros órganos comprometidos por la enfermedad. El depósito de cobre en riñón puede causar tubulopatía proximal, descenso en el flujo plasmático renal y en la filtración glomerular. Los pacientes con presentación fulminante y cirrosis terminal pueden presentar una insuficiencia renal severa.

El estudio cardiológico se dirige a descartar arritmias (presentes en el 13%) y miocardiopatía hipertrófica.

FIBROSIS QUÍSTICA

Diagnóstico

El gen afectado en esta enfermedad codifica CFTR (proteína reguladora de la conductancia transmembranosa). Esta proteína funciona como un canal de cloro. Las mutaciones en el gen CFTR ocasionan un defecto en la función del canal de cloro y también en su localización dentro de las células epiteliales. El efecto final es la producción de secreciones anormalmente viscosas debidas al trastorno en la regulación del transporte de iones, con lesiones pulmonares y pancreáticas pre-

dominantes. Los ductos o la vía aérea se obstruyen por moco y proteínas^{3,7,11}.

La enfermedad hepática parece el resultado del acúmulo de bilis con moco excesivamente viscoso dentro de los conductos biliares, que impide el flujo biliar y causa daño al epitelio biliar. Secundariamente ocurre anulación funcional del parénquima hepático proximal a la zona de impactación en el conducto biliar. Por ello se explica el carácter parcheado de la lesión histológica más típica, la cirrosis biliar focal. Esas áreas de parénquima respetado explican una característica importante de la hepatopatía en la FQ: la posibilidad de una repercusión escasa o nula en los parámetros bioquímicos de función del hígado (transaminasas, fosfatasa alcalina, GGT, etc.) hasta estadios de lesión muy evolucionada⁷.

El paciente con FQ necesita otros métodos como la biopsia hepática, ecografía y gammagrafía hepatobiliar para detectar precozmente la enfermedad hepática y conocer su progresión.

Tratamiento

El uso de ácido ursodeoxicólico se encuentra en estudio. Puede conseguir la normalización en la cifra de transaminasas y descenso en GGT pero no parece evitar la progresión de la cirrosis ni de los signos de hipertensión portal.

Pronóstico

La incidencia de cirrosis biliar focal es del 19-50% en niños con FQ mayores de un año. A medida que se consigue mayor supervivencia con medidas de sostén de la neumopatía e insuficiencia pancreática, se hace más evidente la hepatopatía de la FQ. En pacientes adultos se describe cirrosis focal hasta en un 73%. Las complicaciones de hipertensión portal e insuficiencia hepática contribuyen al fallecimiento en el contexto de esta enfermedad multisistémica.

Indicación de Trasplante y Estudio del Candidato

Los signos de hipertensión portal severa son indicación del trasplante. El acercamiento terapéutico debe ser multidisciplinario por la coexistencia de neumopatía, repercusiones cardíacas, diabetes, cirugía por obstrucción intestinal, etc. El

trasplante hepático permite mejorar el estado nutricional y no determina un aumento en las infecciones respiratorias⁷.

GLUCOGENOSIS

Glucogenosis tipo I

Se debe a un déficit de glucosa-6-fosfatasa que impide la degradación del glucógeno. Ocasiona una enfermedad sistémica con alteraciones hepáticas y renales. Cursa con gran hepatomegalia, hipoglucemia severa, y diversas alteraciones secundarias como acidosis, crisis convulsivas, hiperlipemia, hiperuricemia, trombopatía, hipercalcemia. El diagnóstico se realiza mediante estudio enzimático en biopsia hepática. El tratamiento es fundamentalmente dietético para evitar hipoglucemia, precisan tomas frecuentes de alimento y aporte enteral continuo nocturno. Es preciso excluir de la dieta la fructosa y sacarosa. El pronóstico a largo plazo depende del cumplimiento estricto de las medidas dietéticas. No existe cirrosis ni insuficiencia hepática pero a largo plazo existirá una afectación multisistémica (renal y cardiovascular) derivada de la acidosis y del trastorno del metabolismo proteico y lipídico que es el resultado de los mecanismos hormonales de compensación de la hipoglucemia. Pueden desarrollar adenomas hepáticos con riesgo de malignización o sangrado⁷.

Glucogenosis tipo III

El déficit de amilo-1,6-glucosidasa cursa con afectación hepática, muscular y cardíaca. Los síntomas de hipoglucemia suelen ser más leves que en el tipo I pues permite cierto grado de degradación del glucógeno y son menos frecuentes la hiperlipemia e hiperuricemia. El tratamiento es dietético, como en el tipo I. Algunos pacientes desarrollan fibrosis portal e hipertensión portal. La afectación muscular es muy poco sintomática, sin embargo la miocardiopatía puede ocasionar el fallecimiento por arritmiasNT⁷.

Glucogenosis tipo IV

El déficit de amilo 1-4,1-6 transglucosidasa no ocasiona hipoglucemia. El curso clínico es de cirrosis con hipertensión portal e insuficiencia. No existe un tratamiento médico o dietético eficaz⁷.

La indicación de trasplante hepático es clara en los niños afectados de glucogenosis tipo IV con cirrosis y en los niños con glucogenosis tipo III que desarrollan hipertensión portal. Se ha descrito una disminución de los depósitos de glucógeno cardíacos tras trasplante hepático en la glucogenosis tipo IV. Este hecho se atribuyó al fenómeno de quimerismo. No existe experiencia respecto a la evolución postrasplante de la miocardiopatía hipertrófica asociada en la glucogenosis tipo III ni de la trombopatía o neutropenia que pueden presentar los afectados de glucogenosis tipo I. Aunque se ha realizado trasplante en casos aislados de glucogenosis tipo I, es difícil sentar la indicación al ser una enfermedad susceptible de medidas dietéticas que pueden cambiar favorablemente el pronóstico a largo plazo.

Enfermedades Metabólicas que Ocasianan Lesiones Extrahepáticas Severas

El trasplante hepático es la única terapéutica que corrige déficits enzimáticos hepáticos aislados que ocasionan lesiones severas en órganos diferentes del hígado.

En la enfermedad de Crigler-Najjar tipo I (déficit de glucuroniltransferasa) la incapacidad para la conjugación de bilirrubina conduce a encefalopatía precozmente. En el déficit de ornitina transcarbamilasa (OTC) o de carbamilo fosforotransferasa (CPS) el bloqueo en el ciclo de la urea conduce a lesión neurológica por hiperamonemia. En la hipercolesterolemia familiar homocigota, causada por un defecto en los receptores de LDL hepáticos, el fallecimiento por complicaciones de la hiperlipemia tiene lugar desde la segunda década de la vida. En la oxalosis tipos 1 y 2 el trastorno en el metabolismo de oxalatos ocasiona nefrocalcinosis y nefrolitiasis con insuficiencia renal terminal. Si no se realiza trasplante hepático la lesión renal recurre tras trasplante renal⁷.

Este grupo de enfermedades no causan cirrosis y son susceptibles de un trasplante hepático auxiliar, que proporcione la función enzimática deficitaria.

ESTUDIO DEL CANDIDATO A TRASPLANTE

La evaluación de los niños candidatos a trasplante se dirige en primer lugar a confirmar la causa de la hepatopatía y evaluar el pronóstico de supervivencia y calidad de vida según la etiología. En la

Tabla 68.2 Criterios para Indicación de Trasplante en Colestasis	
ATRESIA BILIAR EXTRAHEPÁTICA	
Consulta tardía (más de 3 meses de edad) por lo que no se realizó portoenterostomía	
Ausencia de restablecimiento de flujo biliar tras portoenterostomía	
Signos de hipertensión portal severa	
Colestasis persistente con signos de hipertensión portal	
Insuficiencia hepatocelular	
Hipoplasia portal progresiva	
SÍNDROME DE ALAGILLE	
Mala calidad de vida determinada por	
— prurito incapacitante	
— fracturas de repetición	
— malnutrición	
Riesgo de enf. cardiovascular por hiperlipemia pronunciada	
Signos de insuficiencia hepatocelular	
Signos de hipertensión portal severa	
COLESTASIS INTRAHEPÁTICA FAMILIAR PROGRESIVA	
Mala calidad de vida (prurito, fracturas, malnutrición)	
Severo retraso de crecimiento	
Signos de insuficiencia hepatocelular	

Tabla 68.2 se resume la indicación de trasplante en las hepatopatías más frecuentes. En todos los niños debe descartarse mediante alfa-fetoproteína y ecografía la posibilidad de un hepatocarcinoma.

En segundo lugar debe estudiarse la adecuación anatómica para el trasplante descartando principalmente trombosis del eje portal o suprahepático. La evaluación de aspectos sociales, económicos, legales y psicológicos es imprescindible y puede en casos extremos obstaculizar el trasplante si no se consiguen apoyos institucionales adecuados.

En tercer lugar, es necesario un estudio de la repercusión general de la enfermedad sobre otros órganos (cerebral, renal, cardíaco, pulmonar) y el estudio de otras patologías independientes de la hepatopatía.

En la tabla 68.3 se detallan las exploraciones complementarias aconsejables en el estudio previo al trasplante.

CONTRAINDICACIONES PARA EL TRASPLANTE

No se encuentra indicado el trasplante en determinadas enfermedades que causan una lesión

Tabla 68.3
Estudio del Candidato a Trasplante

1. <u>Confirmación de la causa de hepatopatía</u>
Historia clínica. Evolución de síntomas y función hepática. Cirugías y otros tratamientos efectuados.
2. <u>Valoración hepática:</u> Datos clínicos. Hemograma, bioquímica general, colinesterasa, coagulación, amonio, aminograma.
Ecografía doppler abdominal: ecogenicidad parenquima hepático, flujo portal, diámetro portal, índice de resistencia arterial, circulación colateral.
3. <u>Despistaje de hepatocarcinoma:</u> alfafetoproteína y ecografía.
4. <u>Evaluación Nutricional:</u> somatometría. Velocidad de crecimiento. Edad ósea. Estadio puberal. Índices de absorción. Función pancreática. Signos de deficiencia en vitaminas y secuelas de osteopatía. Niveles de vitaminas (A,E,D), minerales y proteína transportadora de retinol. Densitometría ósea.
5. <u>Grupo sanguíneo y escrutinio de anticuerpos irregulares</u>
6. <u>Estudio general</u>
Rx tórax, saturación O ₂ basal.
Ecografía renal. Creatinina e iones en sangre y orina. Sedimento. Gasometría capilar.
ECC. Ecografía cardíaca.
EEG
7. <u>Exposición a infecciones</u>
Vacunas administradas del calendario vacunal obligatorio. Indicación de vacuna frente a neumococo, hemofilus, hepatitis B, hepatitis A.
Serología de VIH, VHB, VHC, VHA, CMV, EBV, herpes, varicela.
Mantoux
Estado bucodental
8. <u>Ambiente social y familiar.</u>
9. <u>Exploraciones opcionales</u>
Ortopantografía
Espirometría
Gammaografía pulmonar
Cavografía
Angiografía de tronco celíaco
Cateterismo cardíaco
Urografía. DMSA
Test mental. RM cerebral. EMG.
Estudio de función plaquetaria

cerebral severa (subtipos de Niemann-Pick y enfermedad de Gaucher, enfermedades peroxisomales) pues el trasplante no impide la aparición ni progresión de los síntomas neurológicos causados por esas deficiencias enzimáticas (Tabla 68.4).

Tampoco se indica en determinadas patologías que recidivan en el injerto. Se ha descrito recidiva en la enfermedad de Niemann Pick y una elevadísima tasa de síndrome linfoproliferativo

Tabla 68.4
Contraindicaciones para Trasplante

ABSOLUTAS
Compromiso neurológico (Niemann-Pick, Gaucher, enf. peroxisomal)
Metástasis en hígado de neoplasia extrahepática
Neoplasia hepática con metástasis
SITUACIONES DE ALTO RIESGO
Trombosis portal
Shunt meso cava
Afectación severa de otro órgano (cardiopatía, síndrome hepatopulmonar, insuf. renal)
CIRCUNSTANCIAS RELACIONADAS CON MENOR TASA DE SUPERVIVENCIA
Edad menor de 1 año
Malnutrición severa
Cirugía abdominal previa

postrasplante en pacientes con histiocitosis de células de Langerhans, así como recidiva de la colangitis esclerosante que motivó el trasplante en ellos.

Muchas situaciones conllevan mayor dificultad quirúrgica (trombosis portal, cirugía abdominal previa) o un aumento del riesgo de mortalidad postrasplante (sepsis, malnutrición severa, afectación severa renal, pulmonar o cardíaca) sin que supongan una contraindicación absoluta. El trasplante hepático puede contribuir a mejorar la situación de un paciente para que pueda ser susceptible posteriormente a otras terapéuticas (trasplante renal, cardíaco, pulmonar).

BIBLIOGRAFIA

- Jara P, Martir-Ibañez, de la Vega A. Atresia biliar. En *Trasplante Hepático*. J. Berenguer, P. Parrilla. Ed. ELBA SA. 1999, 43:455-459
- Mowat AP, Davidson LL, Dick MC. Earlier identification of biliary atresia and hepatobiliary disease: selective screening in the third week of age. *Arch Dis Child* 1995, 72: 90-92
- Jara P, Hierro L, Díaz MC et al. Hepatopatías crónicas y trasplante hepático en la infancia. *Medicine* 1995, 6: 3692-3701
- Otte JB, Ville de Goyet J, Reding R, Hausleithner V, Sokal E, Chardot C, Debande B. Sequential treatment of biliary atresia with Kasai portoenterostomy and liver transplantation: a review. *Hepatology* 1994, 20: 41S-48S.
- Cardona J, Houssin D, Gauthier F, Devictor D, Losay J, Hadchouel M, Bernard O. Liver transplantation in children with

- Alagille syndrome — a study of twelve cases. *Transplantation* 1995, 60: 339-342
6. Jacquemin E, Dumont M, Bernard O, Erlinger S, Hadchouel M. Evidence for defective primary bile acid secretion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease). *Eur J Pediatr* 1994,153: 424-428.
 7. Jara P, Camarena C, Frauca E, Valverde R, Diaz MC. Enfermedades metabólicas pediátricas. En *Trasplante Hepático*. J. Berenguer, P. Parrilla. Ed ELBA. Sa 1999, 42:443-454
 8. Teckman JH, Qu D, Perlmutter DH. Molecular pathogenesis of liver disease in alpha-1-Antitrypsin deficiency. *Hepatology* 1996, 24:1504-1516.
 9. Paradis K, Mitchell G, Russo P. Tyrosinemia. En *Liver disease in children?* FJ Suchy ed. Mosby. St Louis. 1994, p:803-818.
 10. Sanchez-Albúsua T, Garde T, Hierro L, Camarena C, Frauca E, de la Vega A, et al: A high index of suspicion: The key to an early diagnosis of Wilson´s disease in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999, 28: 186-190.
 11. Kelly DA. Organ transplantation for inherited metabolic disease. *Arch Dis Child* 1994,71:181-183.