

Falla hepática en el lactante: indicaciones de trasplante hepático

Dra Patricia D'Alia

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde



Trasplante hepático en lactantes

Indicación

Enfermedades hepáticas agudas o crónicas severas o irreversibles para las cuales no existe un tratamiento eficaz

Dificultades

Técnica (anastomosis vasculares milimétricas, reconstrucción biliar, hígados hiper-reducidos más sangrantes)

Falta de disponibilidad de órganos adecuados

Estado nutricional, peso

Mayor mortalidad debida al rápido deterioro

Falta de criterios suficientemente validados para este grupo etario

Características de la enfermedad que lleva a trasplante, diferentes a niños mayores o adultos

Indicaciones de trasplante hepático en niños menores de 1 año

Cirrosis

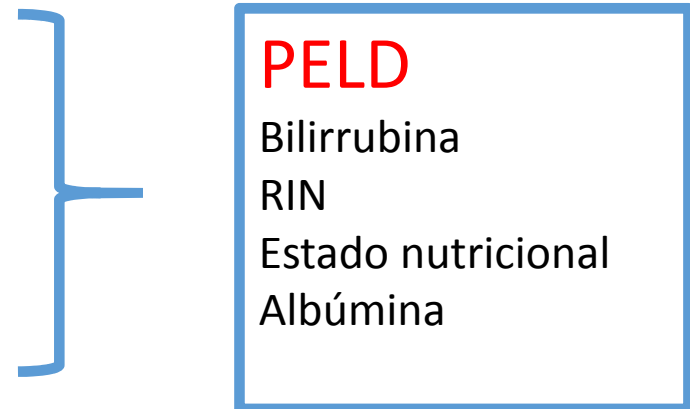
Tumores

Falla hepática aguda

Indicaciones de trasplante hepático en niños menores de 1 año

Cirrosis hepática progresiva, con deterioro de la función hepática o complicaciones: hipertensión portal, ascitis refractaria, detención del crecimiento

- ❖ AVB sin restitución de flujo biliar
- ❖ Colestasis familiares progresivas
- ❖ Síndrome de Alagille



Tumores: hepatoblastoma no resecable, PRETEXT IV

Indicaciones de trasplante hepático en niños menores de 1 año

Falla hepática aguda en el lactante

Evidencia de lesión aguda en ausencia de enfermedad crónica, con transaminasas elevadas, coagulopatía irreversible, con o sin encefalopatía

Etiología

Infecciones virales

Trastornos metabólicos congénitos

Galactosemia

Intolerancia hereditaria a la fructosa

Tirosinemia

Trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial

Errores en la síntesis de ácidos biliares

Hepatitis neonatal aloinmune

Linfocitosis hemofagocítica

- Potencialmente tratables
- Criterios del King's College: no representa adecuadamente a esta edad
- Redefinición para menores de un año
- RIN > 2 sin EH

Falla hepática en el lactante. Período neonatal

Infecciones virales

Herpes

Enterovirus

Adenovirus

Parvovirus

- Necrosis hepática aguda
- Notable aumento de las transaminasas
- Hipoglucemia, fiebre, letargia, convulsiones
- Coagulopatía

Falla hepática en el lactante. Período neonatal

Infecciones por virus Herpes

Afección mucocutánea, oftálmica, neurológica, diseminada

Mortalidad del 80%

No siempre la afección hepática se acompaña de las otras manifestaciones

No necesariamente hay signos de herpes genital en la madre

Diagnóstico con PCR

Se sugiere tratamiento empírico con Aciclovir EV

Falla hepática en el lactante. Período neonatal

Galactosemia

Autosómica recesiva, 1/50000 RN vivos

Mutaciones del gen GAL T que codifica para la enzima galactosa 1 fosfato uridil transferasa, cuyo defecto genera acumulación de galactosa 1 fosfato y galactitol en los tejidos

Fuente de galactosa: lactosa, contenida en leche materna y fórmula

Clínica

Rechazo de alimento, vómitos, detención del crecimiento

Hipoglucemia, hepatomegalia, ictericia, coagulopatía

Cataratas

Sepsis por Gram negativos

Falla hepática en el lactante. Período neonatal

Galactosemia

Diagnóstico: SCREENING NEONATAL

Determinación de actividad enzimática en glóbulos rojos

Considerar falsos negativos en transfundidos

Tratamiento: restricción de lactosa

Tratamiento con fórmula libre de lactosa
hasta descartar diagnóstico

Falla hepática en el lactante. Período neonatal

Tirosinemia tipo I

Autosómica recesiva, 1:100000 RN vivos

Deficiencia de Fumarilacetoacetato hidrolasa, necesaria en la vía de la degradación de la tirosina

Aumenta la tirosina y metabolitos tóxicos: succinilacetona

Fallo hepático agudo, cirrosis, síndrome renal de Fanconi, neuropatía periférica, hepatocarcinoma

En el neonato: Hepatomegalia, ascitis, ictericia, coagulopatía, aumento de alfafetoproteína (>400000), acidosis tubular, hiperfosfaturia, aminoaciduria

Falla hepática en el lactante. Período neonatal

Tirosinemia tipo I

Diagnóstico

- Screening neonatal (en regiones con mayor incidencia)
- Aumento de tirosina, metionina y fenilalanina en sangre
- Hiperaminoaciduria
- Succinilacetona aumentada en sangre y orina
- Medición de la actividad enzimática
- Estudios genéticos (múltiples mutaciones)

Tratamiento

Fórmula sin fenilalanina y tirosina

NTBC (bloquea la vía de la tirosina más proximal) 1mg/kg/día

Trasplante cuando no hay mejoría o con presencia de hepatocarcinoma

Falla hepática en el lactante. Período neonatal

Hepatitis fetal aloinmune

Previamente denominada Hemocromatosis Neonatal por acumulación de Fe en hígado y otros tejidos respetando SRE

Reacción inmunológica de la madre frente al hígado fetal

Requiere sensibilización previa, generando anticuerpos IgG anti hepatocito fetal

Se activa la cascada inmunológica que permite el pasaje de Fe transplacentario a tejidos: hígado fetal, glándulas salivales, páncreas, adrenales, tiroides, miocardio

Daño similar al producido en la incompatibilidad RH

El daño comienza en el embarazo: edema placentario, oligohidramnios, RCIU

El recién nacido tiene disfunción hepática con elevada tasa de mortalidad en la 1ra semana de vida

Falla hepática en el lactante. Período neonatal

Hepatitis fetal aloinmune

Indice de sospecha:

Antecedentes obstétricos, historia de abortos, RN muertos

Clínica:

Hidrops, empeoría del estado general con los días

Hepatomegalia, con aumento de la consistencia, esplenomegalia, ictericia, hipoglucemia, coagulopatía

Aumento de ferritina y saturación de transferrina

Aumento de alfa feto proteína

Biopsia de glándulas salivales: demuestran los depósitos de Fe extrahepático

Falla hepática en el lactante. Período neonatal

Hepatitis fetal aloinmune

Fatal sin tratamiento

Tratamiento específico

Inmunoglobulinas EV 1g/kg, 1 a 3 dosis, exanguinotransfusión

Aumento de la sobrevida a un 75%

Prevención en futuros embarazos: Inmunoglobulinas 1g/kg semanal a partir de la semana 18 de gestación

Trasplante 50% al 80% de sobrevida

Falla hepática en el lactante. Período neonatal

Trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial

Defectos en los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria

- ❖ Depleción de ADN
- ❖ Mutación del ARN mitocondrial
- ❖ Mutación del ARN transferente mitocondrial

Fenotipos muy variados

Pueden afectar cualquier órgano, pero fundamentalmente los de mayor requerimiento energético: cerebro, hígado, músculo

Falla hepática en el lactante. Período neonatal

Trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial

Manifestaciones

Colestasis o hepatitis rápidamente progresiva hacia la insuficiencia hepática, cirrosis en las primeras semanas de vida

Hipoglucemia, convulsiones, daño neurológico

Aumento del lactato y del índice lactato/piruvato

Resonancia magnética cerebral con espectroscopía característica

Falla hepática en el lactante. Período neonatal

Trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial

El diagnóstico se basa en la detección del complejo enzimático defectuoso en músculo o hígado, o en la secuenciación genómica que detecta la mutación

Estudios difícilmente disponibles

Tratamiento de sostén: vitaminas, cofactores, antioxidantes, infusión de bicarbonato

El trasplante sólo debe considerarse si no hay compromiso neurológico

El compromiso de otros órganos puede manifestarse más tarde, en el post tx

Falla hepática en el lactante. Período neonatal

Defectos del ciclo de la urea

Enfermedad genética, 1:30000 RN vivos

- ❖ CPS1
- ❖ ASS
- ❖ OTC (ligado al X)
- ❖ ASL
- ❖ COFACTOR NAGS
- ❖ DEFICIT DE ARGINASA

- Acumulación de amonio
- 1ros días de vida
- Normales al nacer
- Rápida progresión
- Edema, letargia, anorexia
- Hipotermia, convulsiones, coma, alcalosis respiratoria

Sospecha clínica: amonio >150 con glucemia normal, anión GAP normal

Diagnóstico: aminoácidos plasmáticos, ácidos orgánicos urinarios (aumento del ácido orótico) Test molecular genético

Tratamiento: tendiente a disminuir el amonio, aumento del flujo de glucosa, dieta baja en proteínas, benzoato de sodio, hemodiálisis

Falla hepática en el lactante

Linfohistiocitosis hemofagocítica primaria familiar

Es un síndrome de activación inmune descontrolada con signos de inflamación excesiva, resultado de la disfunción de las células Natural Killer, que lleva a la proliferación, sobreestimulación y migración de cel T

Las formas primarias tienen una incidencia de 1/100000 niños al año

Transmisión autosómica recesiva o ligada al X

Pueden estar asociadas a inmunodeficiencias con presentación clínica fulminante, sobre todo si están desencadenadas por E Barr

Fiebre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, aumento de ferritina, TGC y transaminasas, descenso de alb y fibrinógeno. Síntomas neurológicos.
Hemofagocitosis en MO

Falla hepática en el lactante

Linfomatosis hemofágocítica primaria familiar

Evolución rápida y fatal sin tratamiento

El tratamiento debe iniciarse aún en presencia de citopenias o infecciones no resueltas

**Esteroides, con capacidad de ingresar en SNC, VP16, MTX intratecal:
PROTOCOLO HLH-2004**

TRASPLANTE DE MEDULA OSEA

Indicadores de mal pronóstico: hiper Bi, disfunción hepática, persistencia de fiebre durante el tratamiento,

Persistencia de altas cargas virales de E Barr tras el tratamiento

Falla hepática en el lactante: indicaciones de trasplante

La falla hepática es un síndrome ominoso en niños pequeños

Los estudios pronósticos pediátricos se basan en las definiciones en adultos

La evolución en menores de 3 años es mala

La presencia de encefalopatía no tiene el mismo valor predictivo que en adultos

Deben redefinirse los criterios de trasplante para niños pequeños

Tabla 1. Encefalopatía en niños menores de 4 años.

Estadio	Signos clínicos	Reflejos	Signos neurológicos
Temprano (I y II)	Llanto intenso, inversión del ritmo del sueño, falta de atención.	Hiperreflexia	Inestable
Intermedio (III)	Somnolencia, estupor, irritabilidad.	Hiperreflexia	Predominantemente inestable
Tardío (IV)	Comatoso, con respuesta al estímulo doloroso (IVa) y sin ella (IVb).	Ausentes	Descerebración o decorticación

Fuente. Bucuvalas J, Yazigi N and Squires RH. Acute Liver Failure in Children. Clin Liver Dis 2006; 10: 149-168.

El TH de emergencia debería ser considerado en un paciente con encefalopatía mayor a grado II, asociada a factor V < 20% o TP < 20% o RIN \geq 2

Falla hepática en el lactante: contraindicaciones de trasplante

11-20% de los pacientes en falla hepática

Enfermedades oncohematológicas

Síndrome de Reye

Enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial con
compromiso neurológico

Hipertensión endocraneana no controlada

Fallo multiorgánico

Characterization and Outcomes of Young Infants with Acute Liver Failure

Shikha S. Sundaram¹, Estella M. Alonso², Michael R. Narkewicz¹, Song Zhang³, Robert H. Quinlan⁴, and the Pediatric Acute Liver Failure Study Group

Desde 1999 hasta 2009-24 centros

Menores de 90 días, registro de datos desde la admisión hasta 21 días

RIN > 2 o TP > 20" sin EH,

RIN > 1.5 o TP > 15" con EH. Criterios de EH para niños

148 niños

Etiología

6 (38%) indeterminadas

0 (13%) hemocromatosis

4 (16%) virales

8 (19%) metabólicas

9 (13%) otras



Virales

> ALT, Bi, coagulopatía

Mayor mortalidad

Peores candidatos a Tx

> Fallo multiorgánico

Characterization and Outcomes of Young Infants with Acute Liver Failure

Shikha S. Sundaram¹, Estella M. Alonso², Michael R. Narkewicz¹, Song Zhang³, Robert H. Quaresima⁴, and the Pediatric Acute Liver Failure Study Group

Sobrevivieron sin Tx 59.5%

Mortalidad sin Tx 24%

Sólo 40% de los enlistados recibieron órganos

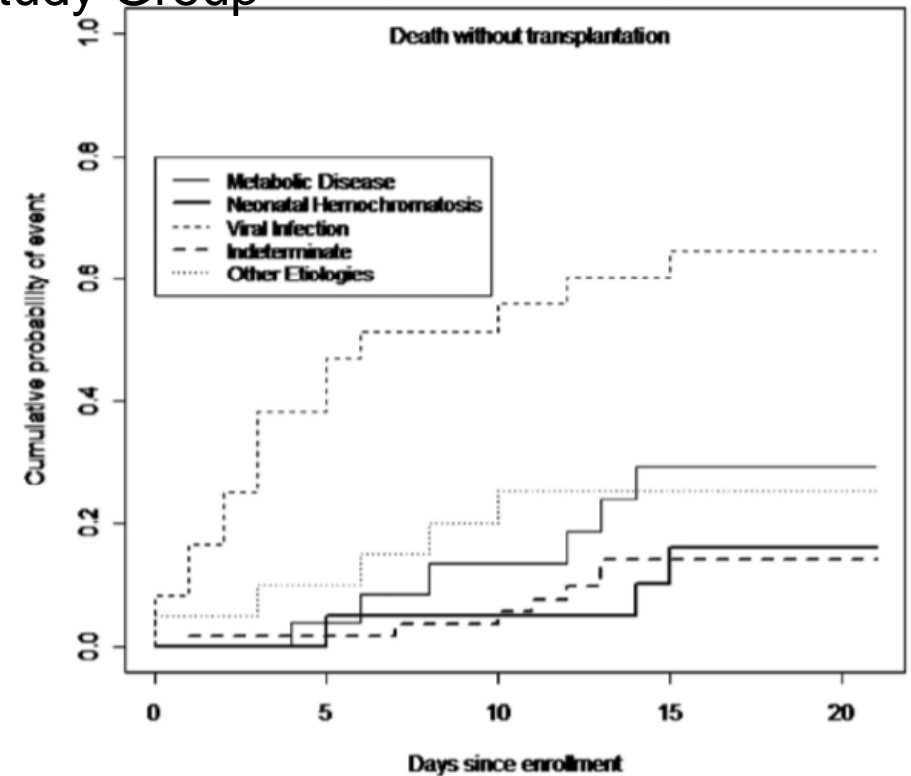
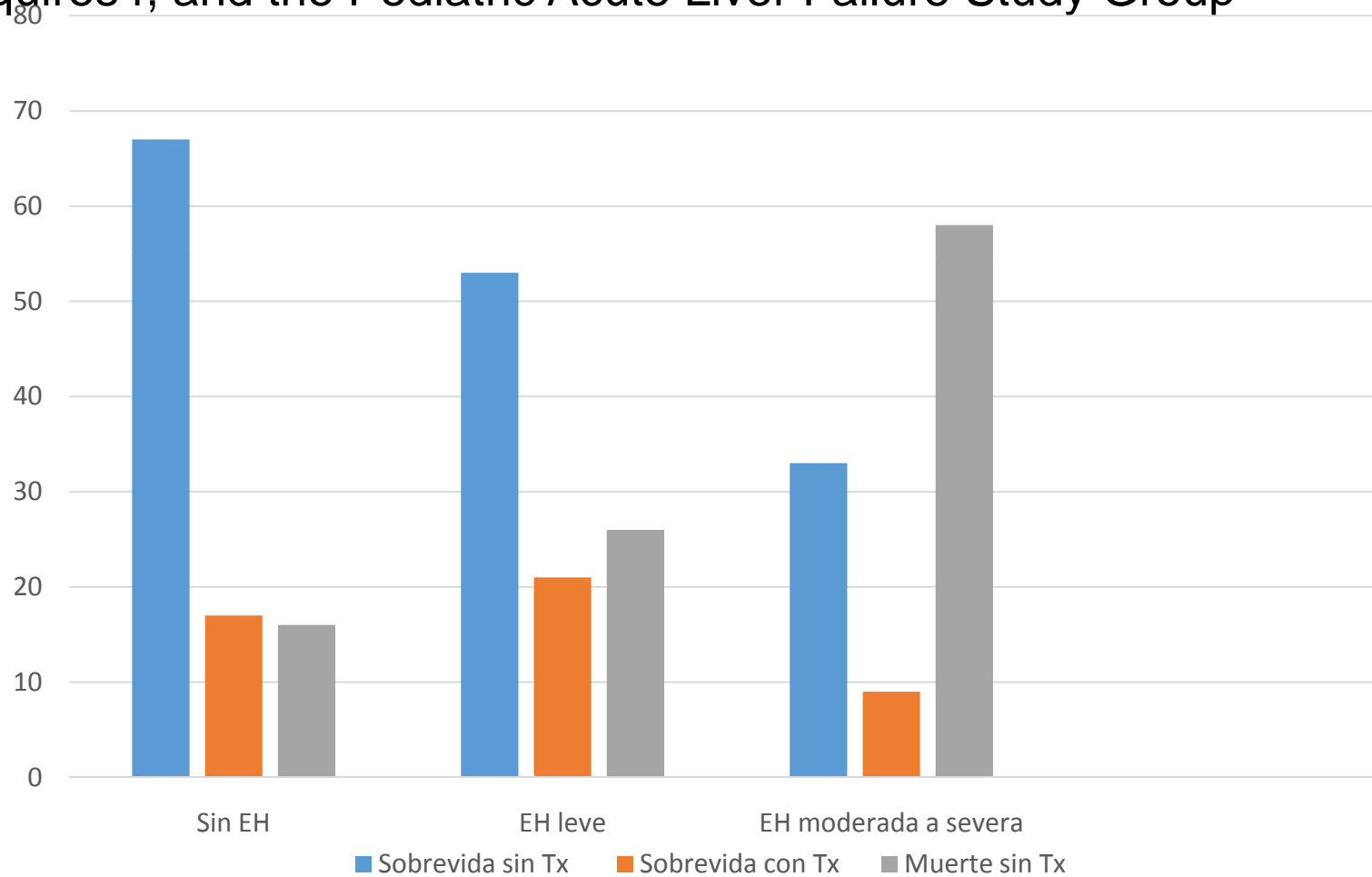


Figure 2.

The cumulative incidence of death without transplantation by etiology in infants 0-18 months of age in the PALF Study.

Characterization and Outcomes of Young Infants with Acute Liver Failure

Shikha S. Sundaram¹, Estella M. Alonso², Michael R. Narkewicz¹, Song Zhang³, Robert H. Quinlan⁴, and the Pediatric Acute Liver Failure Study Group



La tasa de muerte o trasplante en el grupo sin HE es alta: 33%

La EH no es un adecuado predictor de supervivencia

Liver Failure in Early Infancy: Aetiology, Presentation, and Outcome

*Rana Bitar, †Rosemary Thwaites, ‡Suzanne Davison, †Sanjay Rajwal, and †Patricia McClean

Trabajo retrospectivo, entre 1993 y 2012

78 niños menores de 120 días, 62% menores a 15 días

Criterios TP >15, RIN > 1.5 con EH, o TP >20, RIN >2 sin EH

Clínica: ictericia, hipoglucemia, fallo renal, hemorragia, encefalopatía

Arribaron al diagnóstico etiológico 93%

Evolución: 58% recibieron alta vivos

7 se enlistaron para TX

6 se trasplantaron, 1 falleció en lista

Hemocromatosis (1fall)

infección herpética(1 fall)

mitocondriales(2 fall)

TABLE 1. Patient demographics

	Total number
Neonatal haemachromatosis	7
Galactosaemia	11
Mitochondrial	9
Tyrosinaemia	3
Other metabolic*	5
Infection [†]	13
Infiltrative [‡]	7
Hypopituitarism	3
Hypoxic/ischaemic	15
Unknown	5
Total	78

Liver Failure in Early Infancy: Aetiology, Presentation, and Outcome

**Rana Bitar, †Rosemary Thwaites, ‡Suzanne Davison, †Sanjay Rajwal, and †Patricia McClean*

Conclusiones

Indeterminadas: sólo el 6.4% (estudio retrospectivo, permitió hacer diagnósticos tardíos)

Tirosinemia presentó > sangrados, galactosemia > ictericia

Infección presentó > aumento de transaminasas y RIN

Galactosemia, tirosinemia y panhipopituitarismo: 100% de sobrevida

Enfermedades linfoproliferativas: 100% de mortalidad

Ac. Láctico y ferritina pueden estar también muy elevados en Linfocitosis hemofagocítica

Conclusiones

La falla hepática en lactantes es potencialmente fatal

Muchas de las causas disponen de tratamiento específico, si son identificadas a tiempo, pero la mayoría sigue siendo indeterminada

El diagnóstico precoz requiere de un alto índice de sospecha y de un laboratorio especializado en enfermedades metabólicas, con el que muchos centros no cuentan

Esto no debería demorar o impedir la posibilidad de trasplante en los casos que podrían requerirlo, por lo que la derivación es mandataria

Debe iniciarse un tratamiento empírico de sostén en todo RN con insuficiencia hepática que incluya: Alto flujo de glucosa, suspensión de lactosa, Aciclovir EV, a la espera de resultados o mientras se instrumenta la derivación

Conclusiones

Por lo tanto para maximizar la aplicabilidad del trasplante es necesario que la derivación al centro de trasplante sea hecha antes del desarrollo de complicaciones severas e irreversibles que puedan contraindicarlo

DERIVAR NO SIGNIFICA TRASPLANTAR

Muchas Gracias



Sociedad Argentina de Pediatría
Dirección de Congresos y Eventos



Semana de
Congresos y
Jornadas Nacionales

Por un niño sano
en un mundo mejor

**Semana de Congresos y
Jornadas Nacionales 2017**

“Por un niño sano, en un mundo mejor”