



Jornadas Nacionales del Centenario  
de la Sociedad Argentina de Pediatría

## Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas Ciudad de Mendoza

24 al 26 de marzo de 2011

Mesa Redonda: Enfermedad inflamatoria intestinal  
Viernes 25 de marzo – 17:00 a 18:30 hs

### *El hígado en las Enfermedades Inflamatorias Intestinales*

***Dra. Silvia Morise***

***Gastroenterología y Hepatología Infantil  
Hospital A. Posadas  
Hospital D. Mercante***

# Enfermedad Inflamatoria Intestinal



## manifestaciones extraintestinales

25%  
diagnóstico

30 %  
evolución

más frecuentemente



estomatitis aftoide  
eritema nudoso  
artralgias  
compromiso hepático

**Compromiso Hepático  
en  
Enfermedad Inflamatoria Intestinal**

Thomas 1873

(Asociación de úlceras colónicas y enfermedad hepática)

## Colangitis esclerosante primaria

Grandes ductos  
Pequeños ductos  
cirrosis biliar  
colangiocarcinoma

EC

CU

Síndrome de Budd-Chiari  
Esteatosis

Hepatitis autoinmune  
Síndrome de superposición

CU

Granulomas  
Abscesos  
Amiloidosis  
Litiasis

EC

# Colangitis esclerosante primaria (CEP)

enfermedad crónica colestásica

causa desconocida

inflamación y fibrosis obliterante progresiva

conductos biliares IH EH o ambos

Progresión  
Lenta  
asintomática

cirrosis biliar  
insuficiencia hepática  
colangiocarcinoma

En la infancia → múltiples hallazgos autoinmunes

★ títulos elevados de autoanticuerpos  
(ANA, ASMA, p-ANCA)

Colangitis  
autoinmune

★ elevada inmunoglobulina G (IgG)

★ hepatitis de interfase + daño ductal

## Incidencia

En la población general  
de US y en UK: 0.9 casos/ 100.000 habitantes/ año

En niños 0.15 casos/ 100000/ año (20 % que en adultos)

- Síndrome de superposición 10%

2% de la indicación de TxH en US entre 1988-2008

En Hospital A. Posadas

Actualmente en seguimiento 25 pacientes con EII

y 16 pacientes con CEP 9/16 **55%** son ♂

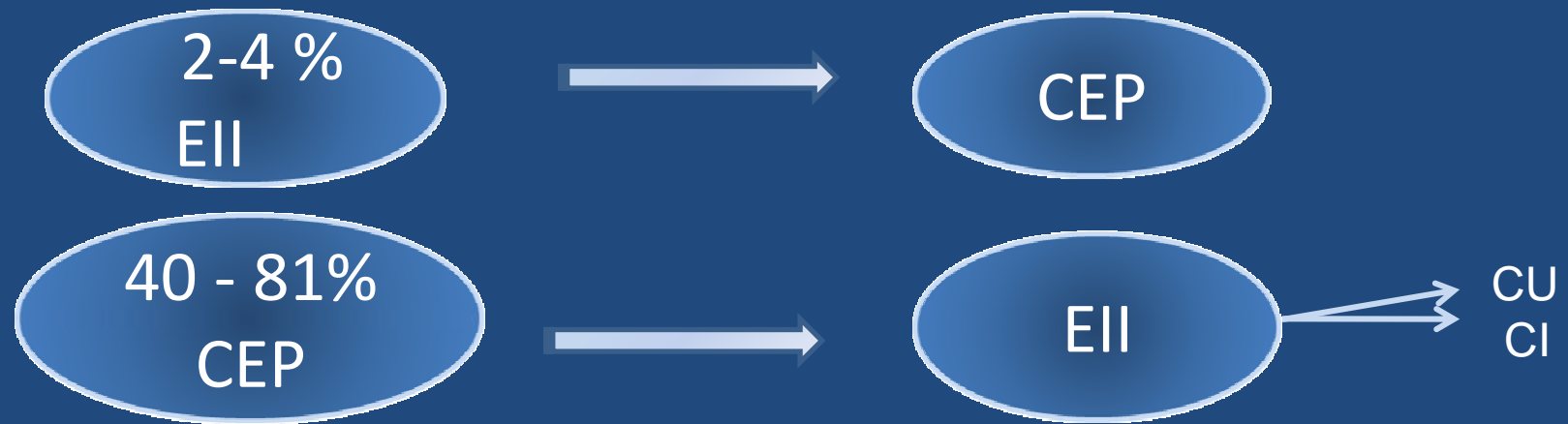
10/16 el 62.5% tienen EII

8 CU

2 CI

6 Síndrome de superposición  
ninguno requirió colectomía  
ni trasplante

2 debutaron con hipertensión portal y HDA



$\neq$  con adulto más del 50% son ♀

No relación entre severidad CEP y EII

Actividad CEP independiente de actividad de EII

Puede preceder en años a la aparición de EII

Colitis ulcerosa 3 veces + CEP



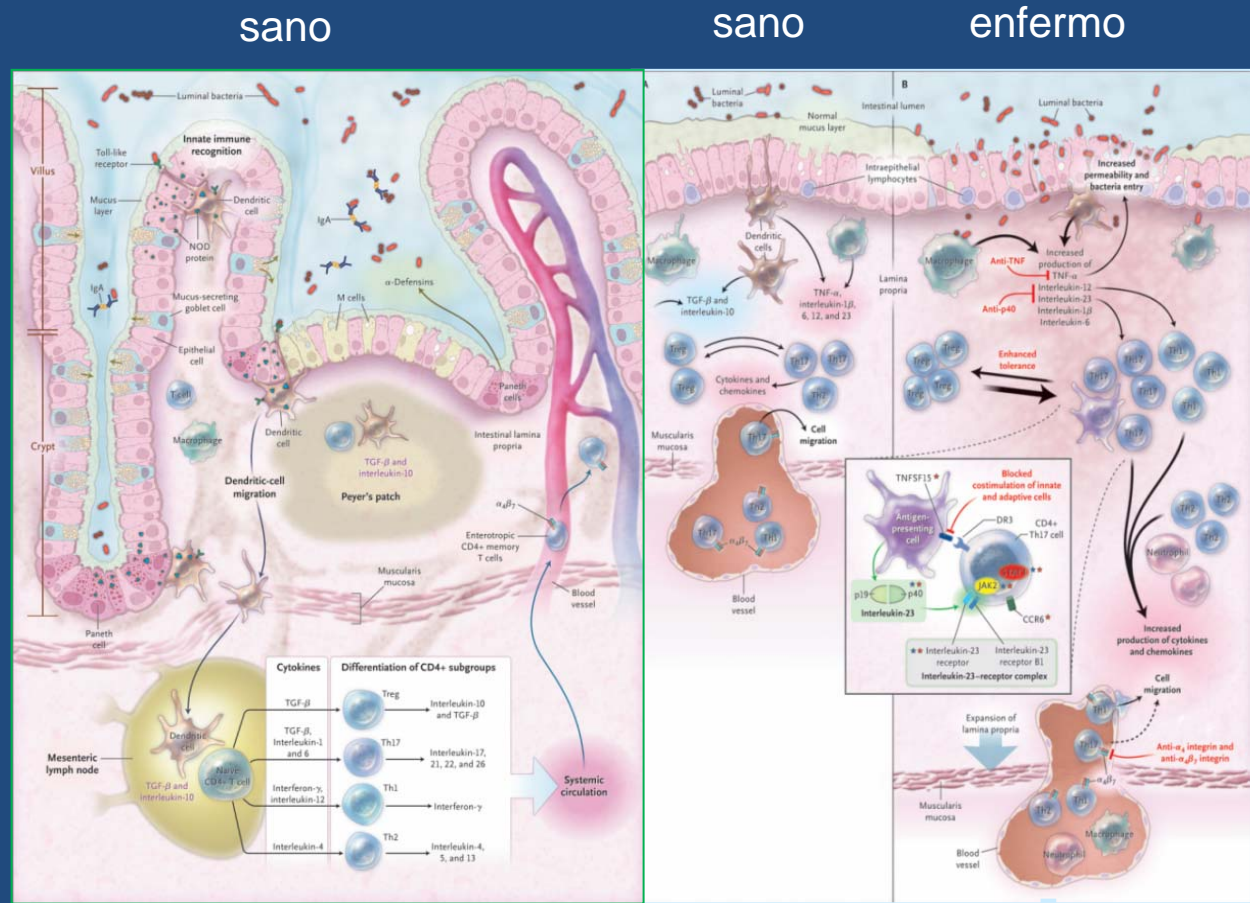
## Mecanismos de defensa:

- secreción de glucoproteínas (mucus)
- péptidos antimicrobianos defensinas (cél. de Paneth) lisozima, lactoperoxidasa
- IgA secretoria es local inducida por citoquinas (TGF $\beta$ , IL-5, IL-6 e IL-10)
- células dendríticas
- Linfocitos CD4

## EQUILIBRIO

- citoquinas proinflamatorias  
IL1a, IL1b, IL15  
TNF $\alpha$ , IL6
- citoquinas antiinflamatorias  
TGF $\beta$ , IL-10
- factores de diferenciación de linfocitos T  
IL-7 e IL-15
- Quimioquinas  
-CCL25 yCCL28

# Intestino



permeabilidad del espacio paracelular aumentada  
regulación de las uniones estrechas es defectuosa

# Patogénesis

Hay evidencia que demuestra que la **EII** es el resultado de una **respuesta inflamatoria inadecuada** a los microbios intestinales en pacientes genéticamente susceptibles

**Table 1. Genetic Associations with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis.\***

Gene	Genomic Region	No. of Genes in Region†	Associated with Crohn's Disease	Associated with Ulcerative Colitis	Function
<b>Innate immune responses</b>					
<i>NOD2</i> (nucleotide-binding oligomerization domain 2)	16q12	1	Yes	No	Senses bacterial peptidoglycan to activate cell signaling
<i>ATG16L1</i> (autophagy-related, 16-like)	2q37	1	Yes	No	Component of autophagy complex
<i>IRGM</i> (immunity-related GTPase M)	5q33	3	Yes	Equivocal	Role in autophagy; required for interferon- $\gamma$ -mediated clearance of intracellular pathogens
<b>Interleukin-23–Th17 pathway</b>					
<i>IL23R</i> (interleukin-23 receptor)	1p31	1	Yes	Yes‡	Unique component of heterodimeric interleukin-23 receptor
<i>IL12B</i> (interleukin-12B, p40 subunit)	5q33	1	Yes	Yes‡	Component of interleukin-23 cytokine; common to interleukin-12
<i>STAT3</i> (signal transducer and activator of transcription 3)	17q21	4	Yes	Yes‡	Major STAT downstream of various cytokines, including interleukin-6, 10, 17, 21, 22, and 23
<i>CCR6</i> (chemokine [C-C motif] receptor 6)	6q27	3	Yes	No	Cell-membrane protein mediating migration and recruitment of inflammatory cells
<b>Other genes in association regions</b>					
<i>PTGER4</i> (prostaglandin E receptor 4)	5p13	0	Yes	No	One of the receptors for the inflammatory mediator <i>PGE2</i>
<i>ZNF365</i> (zinc finger protein 365)	10q21	1	Yes	No	Reported role in mitosis
<i>SLC22A4</i> (solute-carrier family 22, organic-cation transporter)	5q31	7	Yes	Equivocal	Plasma membrane polyspecific organic cation transporter
<i>PTPN2</i> (T-cell protein tyrosine phosphatase)	18p11	1	Yes	No	Multiple interactions with STAT proteins; also associated with type 1 diabetes
Major histocompatibility complex (MHC)	6p21	—	Yes‡	Yes	Distinct MHC class II associations between ulcerative colitis and Crohn's disease
<i>NKX2-3</i> (NK2–transcription-factor–related, locus 3)	10q24	1	Yes	Yes‡	Homeodomain-containing transcription factor affecting lymphoid and spleen development

# Hígado

composición celular única

células de Kupffer + células natural killer (NK)

órgano con características especiales de respuesta inmune innata

constantemente expuestos a microbios y sus productos de degradación  
productos (tóxicos) del medio ambiente  
antígenos alimentarios

} Vena porta

rol fundamental en la inducción y mantenimiento de la tolerancia inmune

enfermedades sistémicas

enfermedades inflamatorias crónicas

En la **CEP** están implicados múltiples mecanismos Inmunopatogénicos  
 antígeno leucocitario humano (HLA)  
 complejas asociaciones > susceptibilidad  
 células inmunes inespecíficas + citoquinas proinflamatorias

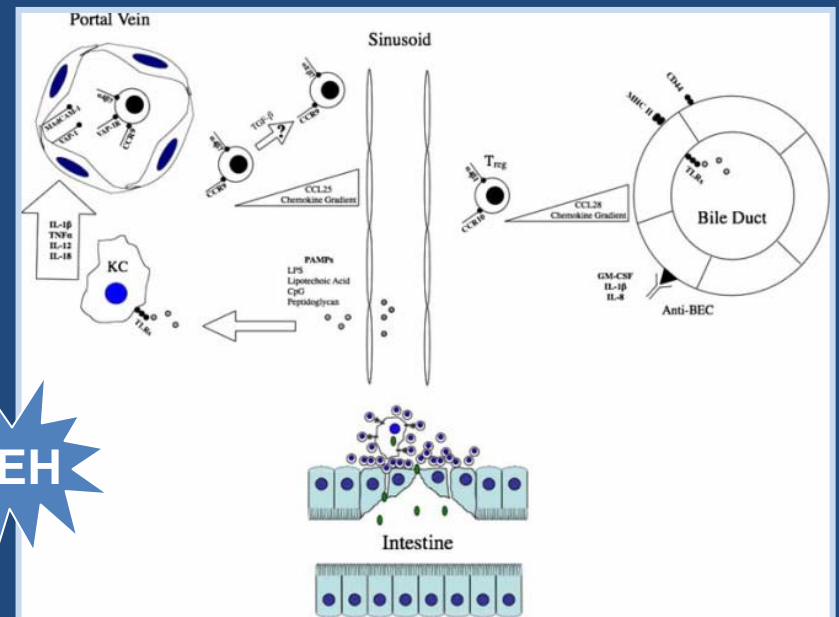
Varios pasos:

- 1- activación de colangiocitos por bacterias x translocación bacteriana y citoquinas proinflamatorias
- 2- liberación aberrante de quimioquinas por células de Kupffer (gradiente)
- 3- reclutamiento de células T en los espacios porta
- 4- presentación antigénica y activación de linfocitos T

lesiones fibrosas obliterantes

- fibrosis periductal
- inflamación crónica
- atrofia isquémica del epitelio biliar

ácidos biliares excretados con  
 deficiente formación de micelas  
 Inducen apoptosis y necrosis  
 de colangiocitos



ductopenia  
 estenosis obstructiva  
 cirrosis biliar secundaria

Aron J, *Semin Immunopathol* (2009) 31:383–397  
 O`Mahony, et al *Semin LiverDis.* 2006Feb;26(1)

## Células estrelladas hepáticas (CEH)

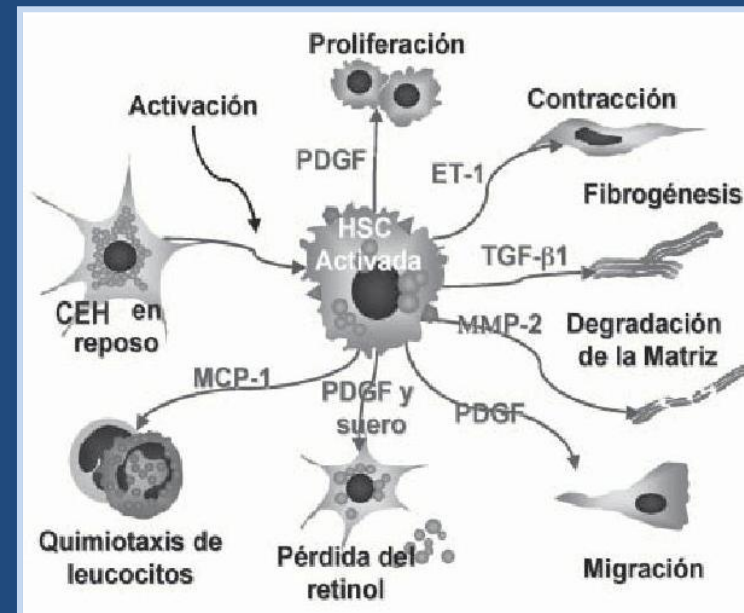
juegan un papel importante en:  
regulación inmune  
regulación del flujo sanguíneo sinusoidal  
síntesis de la matriz extracelular  
producción de varios factores de crecimiento

**CEH** son activadas por el interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )  
producen citoquinas pro-inflamatorias  
y antiinflamatorias

Por lo tanto, para  $\uparrow$  la inflamación hepática  
 $\uparrow$  fibrosis

**CEH** regulan B7-H1  
y apoptosis de las células T  
mediada por B7-H1

Modulan respuesta de células T



- susceptibilidad genética

familiares de 1º de CEP > riesgo (83%)

familiares de 1º de CEP sin EII > riesgo de CU (10 veces más)  
(susceptibilidad genética compartida)

Entre padres e hijos con EII concordantes para tipo de EII 75.3%  
para extensión de enfermedad 63.6%  
manifestaciones extraintestinales 70.1%

La edad media de inicio en los hijos fue significativamente menor (en 10 años)

Entre hermanos con EII concordantes para el tipo de EII 81,6%  
para extensión de enfermedad 76%  
manifestaciones extraintestinales 83,8%

- En familiares de primer grado de pacientes con CEP el riesgo de 0,7%  
Casi 100 veces más posibilidades que la población general
- En hermanos de los afectados riesgo de 1,5%

## Haplotipos de HLA involucrados:

Key HLA haplotypes associated with primary sclerosing cholangitis	
Haplotype	Significance in PSC
B8-TNF*2-DRB3*0101-DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201	Strong association with disease susceptibility
DRB3*0101-DRB1*1301-DQA1*0103-DQB1*0603	Strong association with disease susceptibility
DRB5*0101-DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602	Weak association with disease susceptibility
DRB4*0103-DRB1*0401-DQA1*03-DQB1*0302	Strong association with protection against disease
MICA*008	Strong association with disease susceptibility

Abraham C. et al NEJM 2009;361:2066-78

Saich, Chapman World J Gastroenterol 2008 January 21

HLA-B8 60% en CEP vs 25% en pacientes control  
HLA-B8 se encontró en el 57% de CEP + CU

HLA-B12 en sólo el 7% de CEP+CU  
HLA-B12 en CEP 8% vs 30% en controles

*CHAPMAN, et al ,Gut, 1983*

variables genéticas con rol protector

HLADR11

HLA-Bw4 y C2

variables genéticas mayor susceptibilidad

Niños: HLA DRB1\*13 (DR13)

Adultos: HLA DR3 y DR6

desequilibrio de microsatélites D6S265 y CCR5-D32  
función disminuida en CEP del CFTR (rol protector)

*Wiencke et al Tissue Antigens 2007  
Karlsen et al J Hepatol 2007*



# Manifestaciones Clínicas

20% asintomática

Ocasionalmente

- ictericia
- hepatomegalia
- esplenomegalia
- hipertensión portal
  - hemorragia digestiva
  - colangiopatía obstructiva
  - ascitis

Laboratorio normal o con ligero aumento GGT y FAL

bilirrubina suele ser normal      obstrucciones severas

hemograma → hiperesplenismo → leucopenia

→ trombocitopenia

en enfermedad hepática avanzada → hipoalbuminemia

→ RIN prolongado

# Ecografía



→ sospecha

## Colangiografía

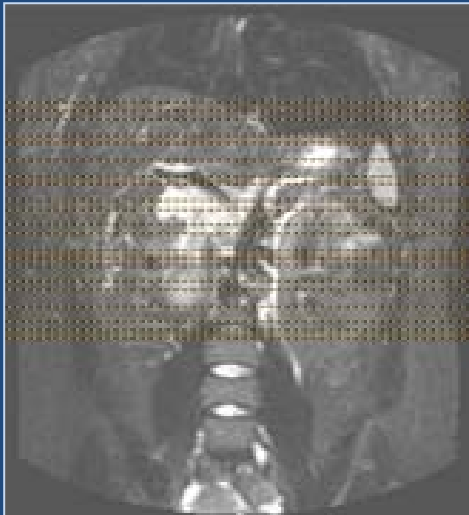


Relevancia diagnóstica

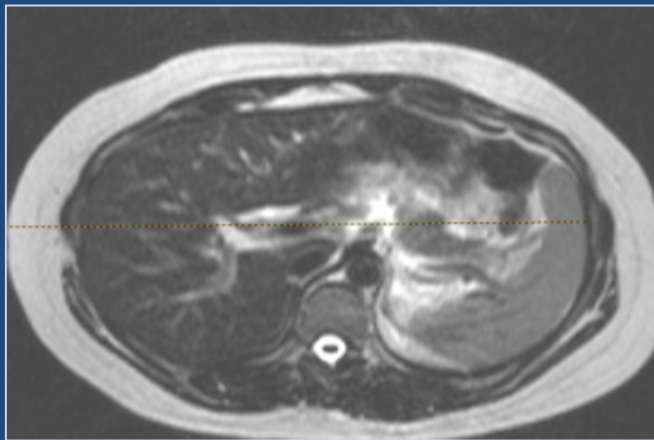
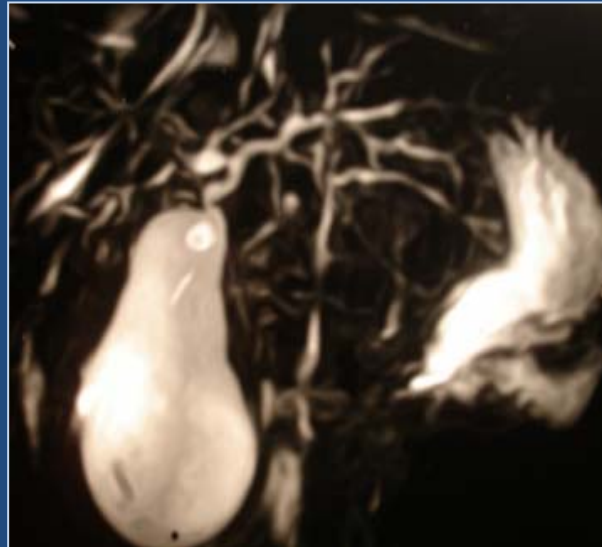
Visualización vía biliar intra y extrahepática

Irregularidades estenosis dilataciones ausencia

## Resonancia magnética nuclear



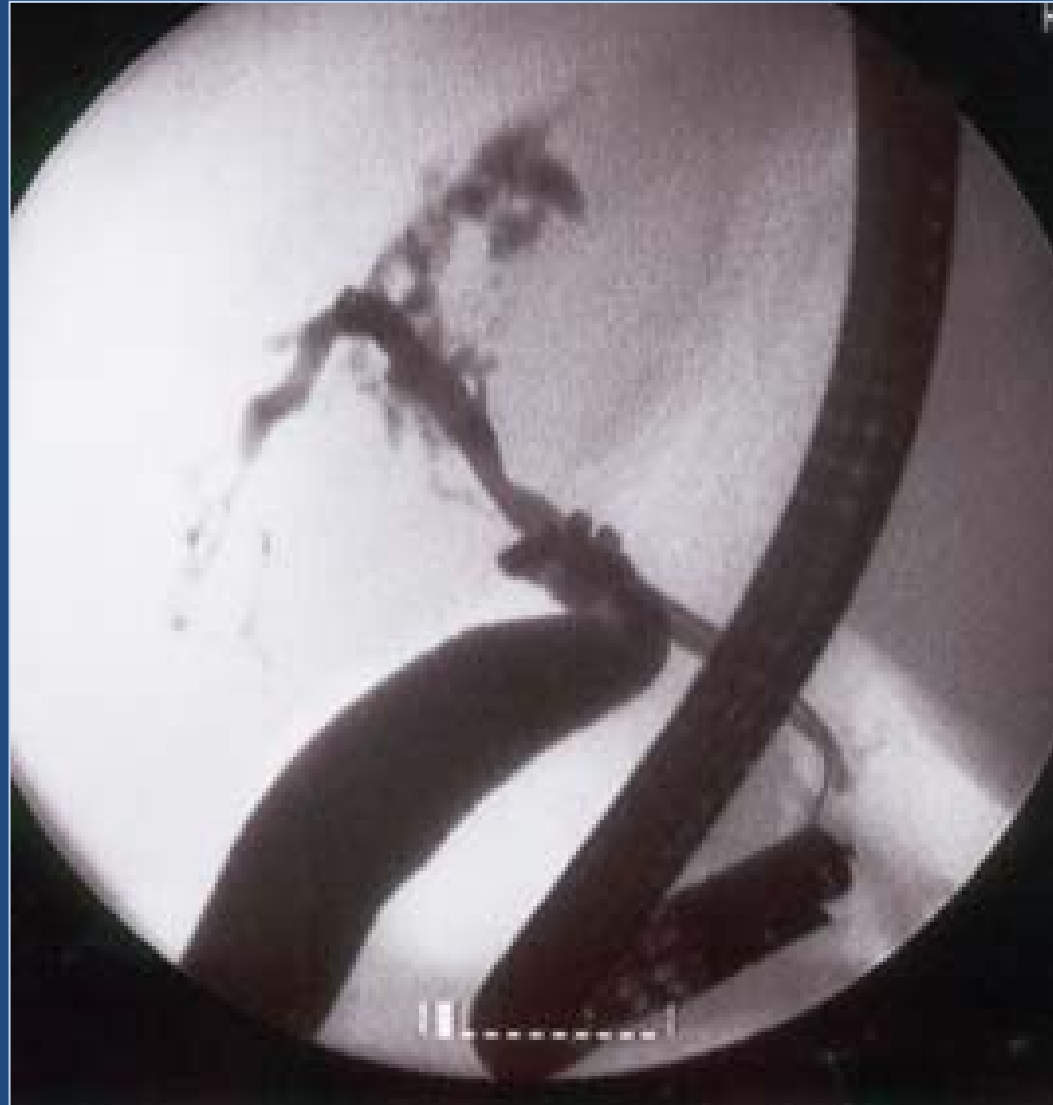
diagnóstica SENSIBILIDAD 81% ESPECIFICIDAD



> 95% compromiso vía biliar intra y extra hepática  
30-40 % vía biliar sólo intra hepática  
Muy raro sólo compromiso extra hepático

## Endoscópica CPGE

Diagnóstica  
y  
terapéutica  
↓  
estenosis

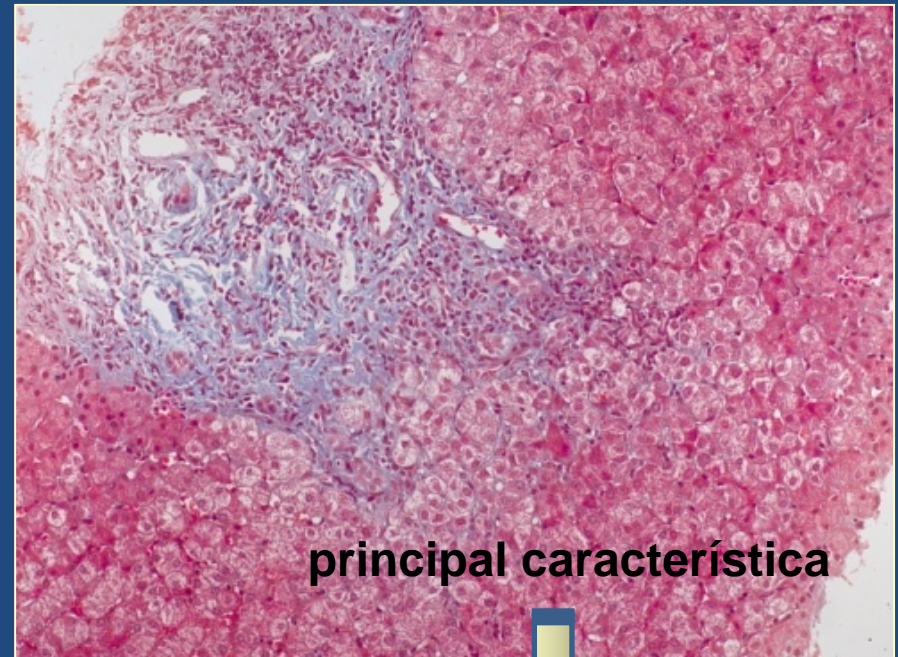
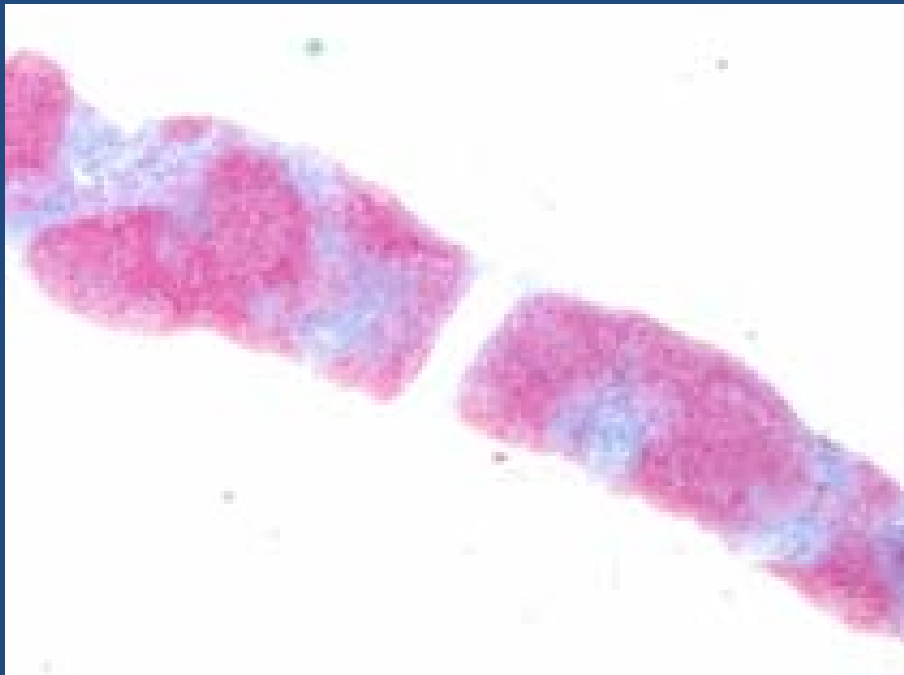


## Anatomía Patológica

La biopsia hepática de realizarse debe rutina para identificar tipo y estadio  
único medio diagnóstico CEP de Pequeños Conductos

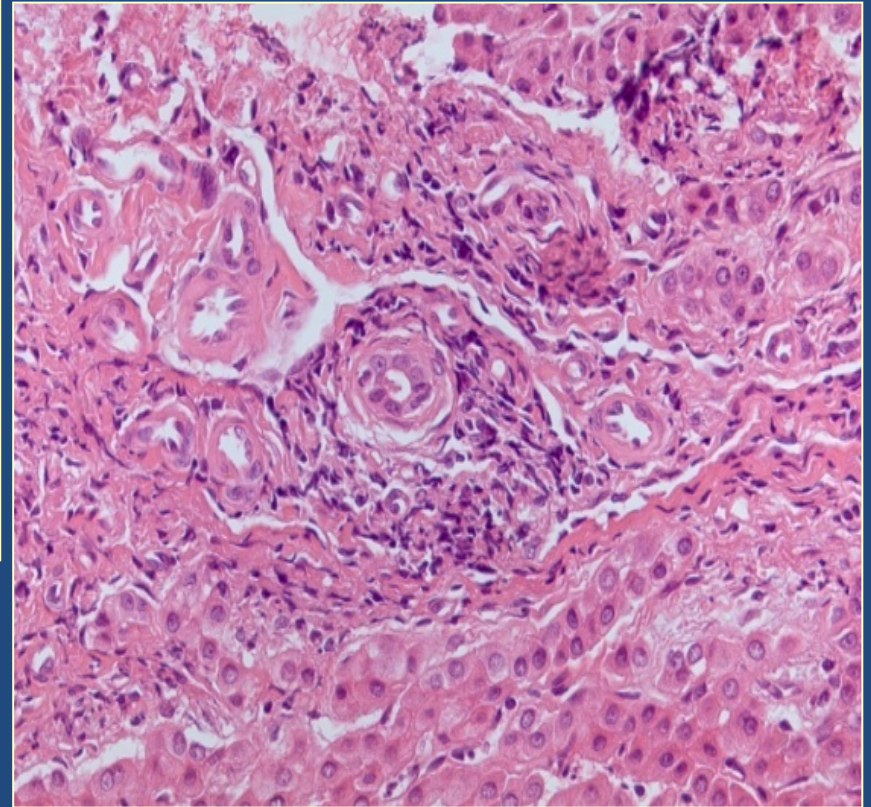
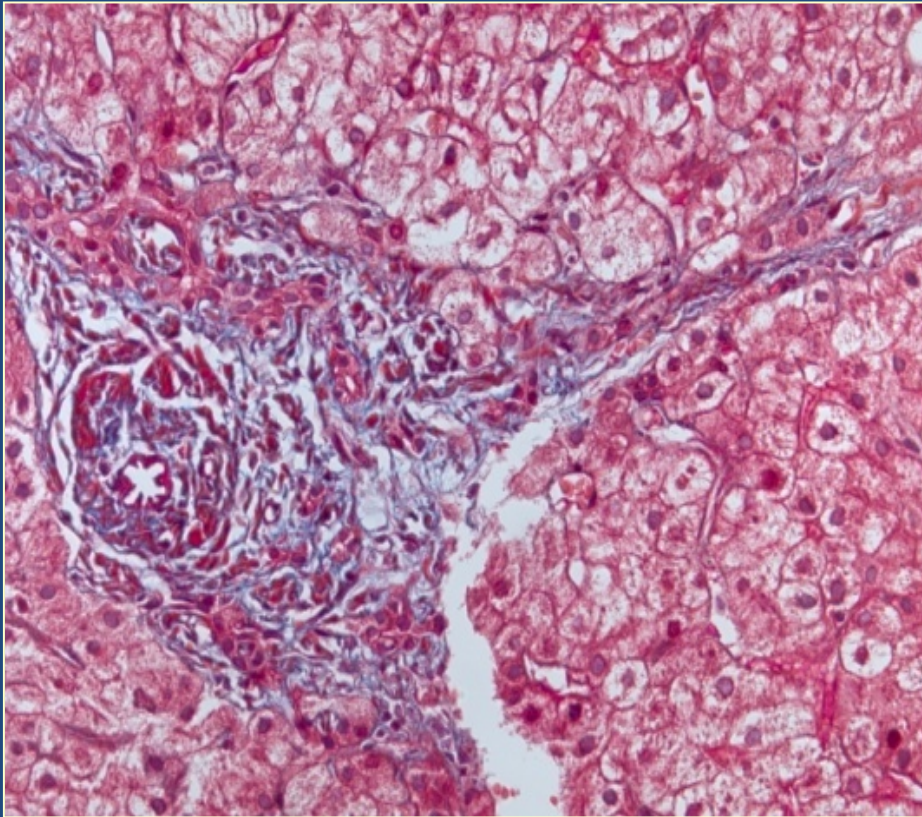
inflamación  
edema  
infiltrado leucocitario mixto  
predominante linfocitario

fibrosis espacio porta  
septos P-P  
ductopenia  
proliferación ductular



**Edema y fibrosis concéntrica ductos biliares interlobulares**

# Anatomía Patológica



## Colangitis de pequeños conductos

pruebas de función hepática colestásica  
histológicas típicas de colangitis esclerosante primaria

colangiografía normal

- 30% asintomáticos
- 15% del total de CEP
- + en pediatría
- en la evolución colangiografía patológica  
mejor pronóstico      Sobrevida sin trasplante 25 años
- Si requiere trasplante de hígado → recurrencia
- Colangiocarcinoma, no en pacientes con CEP pequeños conductos  
sin progresión a CEP de grandes conductos

## Tratamiento

- ác. Ursodesoxicólico: 20 mg/ Kg/ día  
disminuye la inflamación del parénquima  
menos eficaz en el control de la enfermedad del conducto biliar  
no retrasa la aparición de complicaciones como las estricturas  
no modifica - la evolución de la enfermedad
  - el tiempo al trasplante
  - la sobrevida
- En síndrome de superposición o CAI + meprednisona y azatioprina
- Otras alternativas      vancomicina 50 mg/Kg/d x 3 meses  
oral prolongada  
en CEP con EII  
normalizan ALT , GGT y VSG  
desaparición de síntomas clínicos  
negativización de anticuerpos  
recaída con la suspensión 30%



## Osteodistrofia hepática

x colestasis crónica

medición periódica de los niveles séricos de calcio

magnesio

fósforo

Vitamina D

PTH


suplementación

Calcio y vitaminaD

Bisfosfonato controversial

monitoreo de la densidad mineral rutinaria en los niños con PSC

## Evolución de la CEP

- es heterogénea
- progresiva
- alrededor del 30% muere  enfermedad hepática terminal  
colangiocarcinoma
- 10% son remitidos para TxH

La mediana de supervivencia, desde el diagnóstico es de alrededor de 12 años

20% requiere trasplante entre los 7 y 19 años desde el diagnóstico

### > riesgo de recidiva POST-TRASPLANTE

enfermedad por citomegalovirus 3 meses postrasplante  
injertos de donantes vivos relacionados y marginales  
pacientes con < 30 años

### < riesgo de recidiva

colectomía pre-/peri-TxH en pacientes con EII

Indicaciones, mecanismo de acción y potencial hepatotóxico de los fármacos inmunosupresores			
Fármaco	Mecanismo de acción	Indicación	Daño hepático
Ciclosporina	Inhibidor de la calcineurina	Prevención y rechazo de trasplante de órganos Enfermedades autoinmunitarias	Perfil colestásico <sup>16</sup> Hepatitis <sup>18,19</sup> Colelitiasis <sup>27,28</sup> Perfil colestásico <sup>5</sup>
Tacrolimus	Inhibidor de la calcineurina	Profilaxis del rechazo de trasplantes Enfermedades autoinmunitarias	Elevación aguda y transitoria de aminotransferasas (a altas dosis)
Metotrexato	Antagonista del ácido fólico	Psoriasis, artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal	Elevación aguda y transitoria de aminotransferasas (a altas dosis)
Azatioprina, 6-mercaptopurina y 6-tioguanina	Inhibidor de la síntesis de purinas	Vasculitis, hepatitis autoinmunitarias, trasplante, enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reumatoide	Esteatosis, fibrosis y cirrosis (a dosis bajas y mantenidas) <sup>38,40</sup> Daño hepatocelular y colestásico <sup>51,59</sup> , enfermedad venooclusiva y peliosis <sup>53,54</sup> , hiperplasia nodular regenerativa e hipertensión portal <sup>56,58</sup> Fallo hepático <sup>71</sup>
Leflunomida	Inhibidor de la síntesis de pirimidinas	Artritis reumatoide activa	
Infliximab	Anticuerpo monoclonal inhibidor del TNF- $\alpha$	Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis psoriásica y psoriasis en placa	Elevación de aminotransferasas <sup>86-88</sup>  Fallo hepático <sup>88</sup> Hepatitis autoinmunitaria <sup>88-90</sup> Linfoma hepatoesplénico T <sup>84</sup> Reactivación de hepatitis B <sup>106-107</sup> Elevación de aminotransferasas <sup>94</sup>
Adalimumab	Anticuerpo monoclonal inhibidor del TNF- $\alpha$	Espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis en placas, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil y enfermedad de Crohn	

*Incidence, risk factors and clinical course of thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease*

G. BASTIDA, P. NOS, M. AGUAS, B. BELTRÁN, Á. RUBÍN, F. DASÍ & J. PONCE  
*Gastroenterology Unit, La Fe Hospital, Valencia, Spain*

*Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 775–782

Enzimas hepáticas alteradas 13%  
Hepatotoxicidad 10%  
mediana de tratamiento de 85 días  
GGT marcador precoz de hepatotoxicidad

Hiperplasia nodular regenerativa  
Hipertensión portal no cirrótica

# Liver Diseases Associated with Anti-Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) Use for Inflammatory Bowel Disease

Carla S. Coffin, MD, MSc, FRCPC, Hughie F. Fraser, MD, FRCPC, Remo Panaccione, MD, FRCPC, and Subrata Ghosh, MD, FRCP

Liver Disease	Effect on Disease Progression	Recommendations
Hepatitis B virus (HBV)	HBV reactivation	HBV serology (HBsAg, HBeAg) and anti-HBc (if suspect occult HBV infection) HBV DNA Monitor transaminases Antiviral prophylaxis Vaccination of all nonimmune patients against HBV
Hepatitis C virus (HCV)	Safe in short-term Potential synergistic antiviral effect of anti-TNF agents and anti-HCV interferon therapy	HCV RNA Monitor transaminases. No prophylaxis
Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)	Theoretical benefit	Clinical studies lacking
Primary sclerosing cholangitis (PSC)	Theoretical benefit	Safe to use in patients with IBD and PSC
Anti-TNF hepatotoxicity	Autoimmune hepatitis	Monitor transaminases if high-risk
Tuberculosis	Risk of latent TB reactivation	TB screening and isoniazide prophylaxis if positive
	Synergistic hepatotoxic effect with concomitant isoniazide and anti-TNF agents	Baseline liver enzymes and monitoring for clinical symptoms of hepatitis
Opportunistic viral infections	Potential detrimental effect with Cytomegalovirus, unknown effect with Epstein Barr Virus	Monitor for symptoms, PCR or serological screening in immunosuppressed No antiviral prophylaxis
Hepatosplenic T-cell lymphoma	Possible association with infliximab and conventional immunosuppressive therapy	Rare condition in young patients, long-term follow-up studies needed

HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBeAg, hepatitis B early antigen; anti-HBc, antibody to hepatitis B core antigen.

## ¿Cuál es la evolución de la EII en pacientes con TxH por CEP?

32 pacientes  $\longrightarrow$  seguimiento de 8.7 años  
Todos pre-TOH videocolonoscopia y biopsias múltiples  
En el post-TOH **vigilancia colónica**  
(colonoscopías con biopsias c/ 12 m)

26 EII pretrasplante (colitis ulcerosa 25, Crohn 1)

12 enfermedad activa

2 displasia moderada

2 fallecieron post-trasplante inmediato

24 restantes con EII

16 enfermedad colónica quiescente post-TxH

4 mejoraron la sintomatología

8 pacientes eran sintomáticos pre-TxH

alivio transitorio posttrasplante

agravamiento de síntomas a los  $5.7 \pm 2.8$  post-TOH.

3 pacientes desarrollaron displasia severa o cáncer

¿Requiere estricta vigilancia de displasia colónica todo paciente con TxH por CEP portador de EII?

controversias ¿cuál es mejor manera?

más adecuado

En adultos realización de colonoscopías de control con toma de múltiples biopsias en forma periódica

En niños la AASLD no recomienda vigilancia sistemática dado que la evolución de la EII no fue influenciado por la presencia de CEP

poder predictivo de transformación maligna de la presencia de pseudopólipos inflamatorios

TRABAJO MULTIDISCIPLINARIO

MULTICÉNTRICO

Mejor conocimiento de estas entidades

Mejor evolución de nuestros pacientes

Muchas gracias...