



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HÍGADO III

## Hepatología pediátrica

### *Pediatric hepatology*

J. Flores-Calderón

UMAE Hospital de Pediatría, Departamento de Gastroenterología, Centro Médico Nacional SXXI. Instituto Mexicano del Seguro Social

Recibido el 6 de junio de 2013; aceptado el 28 de junio de 2013

En esta revisión fueron seleccionados los trabajos clínicos relevantes relacionados con enfermedades hepáticas en pediatría que se presentaron en DDW 2013, Congreso de la Sociedad Europea de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica 2013 (ESPGHAN) y Congreso de la Sociedad Americana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica 2012.

En la actualidad, ha aumentado el interés en conocer biomarcadores no invasivos para la detección de enfermedad hepática crónica; su aplicación clínica permite el tamizaje y detección de casos que requieren de estudios de extensión. En NASPGHAN 2012 se presentó la detección de enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA)<sup>1</sup>, a través de una prueba de aliento<sup>2</sup>. Se investigó la utilidad de la medición de componentes orgánicos volátiles (COVs) en 44 niños obesos o con sobrepeso con edad de  $15 \pm 3.1$  años (25 con EHGNA por ultrasonido y 19 con hígado normal). Los niveles de AST, ALT e insulina, así como los compuestos de la prueba de aliento con isoprene, acetona y trimetilamina fueron significativamente más altos en el grupo con EHGNA. Se concluye que las pruebas de aliento con estos nuevos biomarcadores son un método no invasivo promisorio para detectar hígado graso en niños. Otro estudio sobre pruebas no invasivas fue

el presentado en ESPGHAN 2013<sup>3</sup> en donde se investigó a los ácidos biliares séricos: quenodeoxicolato (QDC)/tauroquenodeoxicolato (TQOC) como marcadores para distinguir entre atresia de vías biliares (AVB) y colestasis neonatal (CN)<sup>4</sup>. Se revisaron las biopsias de hígado de 30 niños con AVB (antes del Kasai) y 20 con CN. Se investigó la expresión de los genes relacionados con la síntesis, transporte y receptores nucleares de los ácidos biliares. Los niveles de TQDC/QDC fueron significativamente mayores en los de AVB comparados con los de colestasis neonatal (4.1 veces;  $p < 0.0001$ , ROC de 0.99, sensibilidad 100% y especificidad 95.2%). El contenido de QDC fue mayor en niños con CN comparado con los de AVB (8.7 veces;  $p = 0.009$ ). La expresión hepática de BESP se encontró muy disminuida en AVB vs. CN. Se concluyó que TQOC/QDC puede ser útil para distinguir entre AVB y CN.

En niños cirróticos la endoscopia es el método para corroborar várices esofágicas (VE)<sup>5</sup>, en DDW 2013 se presentó un estudio que incluyó la regla de predicción clínica (RPC) y el *score* de riesgo (SR) para predecir la presencia de várices esofágicas grandes (VEG). La RPC utiliza como variables la cuenta plaquetaria, el *Score Z* del bazo y la albúmina<sup>6</sup>; y el SR utiliza la cuenta de plaquetas y bilirrubinas<sup>7</sup>. En niños

Autor de correspondencia: Miguel Laurent 1360, Col. Letrán Valle. México, DF C.P. 03650. Teléfono: (01) 5578 4075 ext. 22365. Correo electrónico: judithflores1@hotmail.com (J. Flores-Calderón)

hay escasa información<sup>8</sup>. Se incluyeron 88 niños sin historia de sangrado de tubo digestivo; en 31 se encontró VEG. Los mejores predictores fueron: plaquetas (AUROC 0.67; IC 95%, 0.57-0.78), RPC (AUROC 0.65; IC 95%, 0.54-0.76) y SR (AUROC 0.66; IC 95%: 0.56-0.76). Los puntos de corte de RPC fueron 114 y de *score* de riesgo -1.2. Pacientes con PRC < 114 (OR 20) y con SR > -1.2 (OR 7.4) mostraron mayor probabilidad de tener VEG. Estas pruebas son accesibles y pueden ser utilizadas en niños como predictores de VEG para seleccionar a los que requieren endoscopia.

Las enfermedades metabólicas aunque poco comunes cuando llegan a presentarse son un reto para el diagnóstico y manejo. Una de ellas es la enfermedad de Wilson (EW)<sup>9</sup>. En DDW 2013 se presentaron resultados de un consenso realizado para conocer la variación en la toma de decisiones en cuanto al diagnóstico y tratamiento<sup>10</sup>. Participaron 104 médicos, 67% emplearon las GPC de Roberts<sup>11</sup> y un 22% las de Ferenci<sup>12</sup>. Para el diagnóstico inicial indicaron ceruloplasmina sérica (CPS), cobre en orina de 24 horas (ECU) y cobre hepático en todos los casos en los que no hay más miembros de la familia afectados; de estos estudios hubo una discrepancia para el diagnóstico en cuanto a la cantidad de cobre hepático en un 56% de los participantes. La penicilamina es indicada para el tratamiento en pacientes sintomáticos por un 26% y en sintomáticos por un 20%. La dieta baja en cobre es indicada por 46% de los participantes y 12% no la consideran necesaria. Los casos que tienen un hermano afectado menor de 4 años con transaminasas altas son tratados con zinc por un 43% de los médicos. En niños mayores con disfunción hepática sin familiares afectados usan penicilamina o trientina, indistintamente. Los casos que se presentan con falla hepática aguda son tratados con quelante por un 54%, son enviados a trasplante hepático por un 13% y optan por vigilancia un 23% de los médicos. Este estudio mostró que no existe un acuerdo sistematizado para el manejo y tratamiento de esta enfermedad a pesar de haber GPC.

Otra enfermedad metabólica rara es la deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL), que permite la acumulación de los ésteres de colesterol y de triglicéridos en los lisosomas de los tejidos incluyendo el hígado, bazo y sistema cardiovascular. Hay dos fenotipos: uno rápidamente progresivo que afecta a los niños pequeños (enfermedad de Wolman) y una forma tardía (enfermedad de depósito de ésteres del colesterol) en la que hay esteatosis microvesicular, hiperlipidemia y fibrosis hepática que progresa a cirrosis<sup>13</sup>. El tratamiento hasta ahora ha sido reducción farmacológica de los lípidos, sin embargo no controla la enfermedad y ésta progresa<sup>14</sup>. Durante DDW 2013 se presentó un tratamiento con una enzima de reemplazo llamada sebelipase alfa para pacientes con deficiencia de LAL<sup>15,16</sup>. El estudio inicial en adultos fue de seguridad<sup>17</sup>. En este estudio el objetivo fue probar seguridad y eficacia en pacientes adultos, se administró la infusión a dosis de 0.35, 1 o 3 mg/kg por semana y después cada 2 semanas a dosis de 1 o 3 mg/kg, hubo mejoría bioquímica y disminución de la esteatosis por resonancia magnética. Los eventos adversos fueron leves en la mayoría. Los resultados sugieren que la terapia a largo plazo cada 2 semanas normaliza transaminasas séricas, mejora la hiperlipidemia y disminuye la fracción de grasa hepática en pacientes con deficiencia de LAL. El estudio mostró que esta enzima corrige anomalías asociadas a su deficiencia y tiene

el potencial de mejorar el curso clínico de la enfermedad. Se esperan los resultados en niños.

Otro estudio interesante fue la revisión sistemática del tratamiento con vitamina E en 250 niños con hígado graso, que participaron en 5 estudios, 4 de ellos clínicos controlados. No hubo significación estadística en relación al efecto de la vitamina E en normalizar la ALT (RR: 0.95, IC: 0.75-1.21; p = 0.32). El análisis en los que se usaron dosis mayores de vitamina E, duración más prolongada de la terapia y vitamina C no fue significativo. En 2 estudios que incluyeron los resultados de la biopsia hepática no se pudo realizar un análisis adecuado por diferencia en la definición de mejoría. Se requieren más estudios incluyendo biopsias para evaluar el efecto de la vitamina E; por ahora el cambio en el estilo de vida (dieta y ejercicio) es la recomendación para controlar la enfermedad<sup>18</sup>.

En relación a estudios epidemiológicos se presentó una revisión retrospectiva de niños con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y su relación con las hepatopatías: Se encontró una alta incidencia de colangiopatía, enviados a valoración por transaminasemia. Se incluyeron 41 niños, 31 con colangiopatía (CPRE/colangiografía); de estos, 28 casos tuvieron daño importante de conductos biliares. Se concluyó que debe realizarse una detección temprana antes de que haya progresión<sup>19</sup>.

Otro estudio fue en relación a la etiología, presentación y seguimiento de niños pequeños con falla hepática durante los primeros 90 días de vida. Se reportaron 81 casos de diferente etiología, las más frecuentes fueron: enfermedad metabólica en 30, infecciones diversas en 13, hematológicas 11 (leucemia y síndrome hemofagocítico) y otras varias. Las características en las de origen metabólico fueron ictericia desde el inicio con leve transaminasemia y lactato incrementado; las infecciosas se presentaron en niños de término con bajo peso al nacer, marcada transaminasemia y coagulopatía; la enfermedad infiltrativa se presentó habitualmente con ictericia, transaminasemia, acidosis y lactato muy elevado, estos últimos fallecieron. En 5 pacientes se realizó trasplante hepático y de éstos, 3 fallecieron. En este estudio la etiología se estableció en el 93% de los niños, esto ayuda a tomar decisiones terapéuticas y dar un pronóstico. Un aspecto interesante es que actualmente se puede realizar trasplante hepático a pesar de ser niños muy pequeños y en estado grave<sup>20</sup>.

## Financiamiento

No hubo financiamiento para la realización de este trabajo.

## Conflictos de intereses

La autora no tiene conflicto de interés, en relación con el artículo que se remite para publicación.

## Bibliografía

1. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, et al. Liver involvement in obese children: ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997;42:1428-32.

2. Verdam F, Dallinga J, Driessen A, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: A non-invasive diagnosis by analysis of exhaled breath. *J Hepatol* 2013;58:543-548.
3. Patel N, Moses J, Shannon A, et al. The scent of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Analysis of volatile organic compounds in the breath of children with fatty liver. Abstract 102. *JPGN* 2012;55(Suppl 1):E28.
4. Zhou K, Cai W, Lin N, et al. Ratio of taurochenodeoxycholate/chenodeoxycholate (TCDC/CDC) in serum as a potential diagnosis biomarker for biliary atresia (BA). The 46th Annual Meeting of ESPGHAN 2013 May 8-11; London, UK, Abs. PA-H-0051.
5. Rossato MA, Targa C, Kieling C, et al. Noninvasive methods for prediction of esophageal varices in pediatric patients with portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2011;19:2053-2059.
6. Gana JC, Turner D, Roberts EA, et al. Derivation of a clinical prediction rule for the noninvasive diagnosis of varices in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:188-193.
7. Park SH, Park TE, Kim YM, et al. Non-invasive model predicting clinically-significant portal hypertension in patients with advanced fibrosis. *Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1289-1293.
8. Fagundes ED, Ferreira AR, Roquete ML, et al. Clinical and laboratory predictors of esophageal varices in children and adolescents with portal hypertension syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:178-183.
9. Dhawan A, Taylor R, Cheeseman P, et al. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:441-448.
10. Piersma E, Tanner MS, Socha P, et al. Controversies in diagnosing and treating Wilson disease in children: Results of an international survey. Sesión de carteles presentada en: The 46th Annual Meeting of ESPGHAN 2013 May 8-11; London, UK, Abstract. PA-H-0028.
11. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008;47:2089-2111.
12. Ferenci P, Caca K. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003;23:39-42.
13. Beaudet AL, Ferry GD, Nichols B, et al. Cholesterol ester storage disease: clinical, biochemical, and pathological studies. *J Pediatr* 1977;90:910-914.
14. Di Bisceglie AM, Ishak KG, Rabin L, et al. Cholesteryl ester storage disease: hepatopathology and effects of therapy with lovastatin. *Hepatology* 1990;11:764-772.
15. Sharma R, Balwani M, Bourdon C, et al. Sebelipase alfa normalizes transaminases and reduces liver fat content in patients with late onset form of LAL deficiency. Sesión de carteles presentada en: The 46th Annual Meeting of ESPGHAN 2013 May 8-11; London, UK, Abstract. PA-H-0030.
16. Leavitt M, Burt AD, Hu W, et al. Recombinant lysosomal acid lipase normalized liver weight, transaminases and histopathological abnormalities in an in vivo model of cholesterol storage ester disease. *J Hepatol* 2011;54(Suppl 1):S358.
17. Balwani M, Breen C, Enns GM, et al. Clinical effect and safety profile of recombinant human lysosomal acid lipase in patients with cholesteryl ester storage disease. *Hepatology* 2013. doi: 10.1002/hep.26289.
18. Sarkhy AAL, Hussaini A. Does vitamin E improve the outcomes of pediatric NAFLD? Systemic review & meta analysis. Sesión de carteles presentada en: The 46th Annual Meeting of ESPGHAN 2013 May 8-11; London, UK, Abstract. PA-H-0349.
19. Kyrana S, Vadamalayan B, Mieli-Vergani G, et al. Liver disease in inflammatory bowel disease. The 46th Annual Meeting of ESPGHAN 2013 May 8-11; London, UK, Poster Abstract. PA-H-00360.
20. Bitar RR, Thwaites R, Davison R, et al. Liver Failure in young infants: aetiology, presentation and outcome. Sesión de carteles presentada en: The 46th Annual Meeting of ESPGHAN 2013 May 8-11; London, UK, Abstract. PA-H-00368.