

Indicaciones del trasplante hepático pediátrico

Paloma Jara Vega, Carmen Díaz Fernández

Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.

INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN NIÑOS

La hepatopatía severa en la infancia tiene múltiples causas, de repercusión distinta en la calidad de vida del paciente, complicaciones y supervivencia. Aproximadamente un tercio de los trasplantes se realizan en niños menores de 1 año y la mitad en menores de 2 años. Los buenos resultados de supervivencia postrasplante en niños, superiores a 90% en la última década, han modificado la actitud de tratamiento de la hepatopatía infantil. En las enfermedades crónicas, el riesgo de mortalidad por la hepatopatía no es el determinante de la decisión de trasplante sino la percepción de una calidad de vida afectada por la enfermedad no susceptible de otro tratamiento más eficaz, suficientemente evolucionada para compensar el riesgo de mortalidad precoz asociado al trasplante. El riesgo de mortalidad también debe ser estimado, con el objetivo de decidir el momento de trasplante con antelación de complicaciones graves o extremo deterioro del niño, y priorizar a los pacientes en la lista de espera para trasplante.

Las enfermedades más frecuentes en niños que reciben trasplante son cirrosis biliares (65%) causadas por atresia biliar, colestasis familiares, síndrome de Alagille, o deficiencia de alfa 1 antitripsina. En este tipo de enfermedades hay colestasis con repercusión nutricional y en el crecimiento, algunas asocian prurito refractario. Evolutivamente hay signos de hipertensión portal con hiperesplenismo, posteriormente aparece insuficiencia en la capacidad sintética hepática y complicaciones de la hepatopatía terminal (ascitis, hemorragia, encefalopatía). Las infecciones bacterianas intercurrentes empeoran los síntomas de colestasis y precipitan las complicaciones de la hepatopatía avanzada.

Las hepatopatías metabólicas constituyen el 10% de las indicaciones de trasplante infantil. Son enfermedades raras, generalmente sin cirrosis, como los defectos de ciclo de la urea, Crigler Najjar, hiperoxaluria primaria, MSUD (jarabe de Arce clásico), glucogenosis y acidemias orgánicas. En ellas existe un defecto metabólico hepático que repercute sobre el funcionamiento de otros órganos, como el sistema nervioso central o el riñón.

El 7% de los trasplantes son realizados como parte del tratamiento de tumores hepáticos no resecables, benignos (hemangiendoteloma) o malignos (hepatoblastoma, hepatocarcinoma). En la secuencia de su tratamiento médico/quirúrgico hay hallazgos específicos establecidos para decidir la realización de trasplante hepático.

El fallo hepático agudo (9% de los trasplantes) tiene una definición especial para pacientes pediátricos, que pueden no presentar encefalopatía. Además de agentes infecciosos (herpes, adenovirus, hepatitis viral) o tóxicos, es causado por metabopatías y otras enfermedades infrecuentes (Budd-Chiari, hemocromatosis neonatal). Algunas etiologías (galactosemia, intolerancia a fructosa, tirosinemia tipo I) son susceptibles de tratamiento médico eficaz.

INDICADORES DE TRASPLANTE EN LAS PRINCIPALES PATOLOGÍAS INFANTILES

Atresia biliar

La atresia biliar es la enfermedad hepática grave más frecuente en niños. Incide en 1 de cada 8.000 (Japón) a 1:18.000 (Europa) recién nacidos. Hay una inflamación obliterante de la vía biliar extrahepática acompañada de lesiones en el espacio porta (fibrosis, proliferación ductal). El disparador del proceso es des-

conocido. No es hereditaria. El signo clínico principal es la absoluta falta de bilis en heces (acolia).

Los niños se clasifican en formas perinatales (85-90%) o embrionarias (10-15%), en éstas existe un síndrome malformativo asociado, con poliesplenía (90%), malrotación intestinal (61%), porta preduodenal (61%), ausencia de cava retrohepática (39%), situs inverso (37%), y cardiopatías (45%).

Otra clasificación depende de la afectación de la vía biliar extrahepática: a) atresia de toda la vía, con o sin remanente vesicular (Tipo 3; 80%); b) permeabilidad de vesícula y colédoco con atresia proximal (Tipo 2; 14%); c) permeabilidad de conducto hepático común, con atresia distal (Tipo I; 6%).

La cirugía (portoenteroanastomosis, técnica de Kasai) antes de los 23 meses de edad permite que un 60% de pacientes puedan restablecer el paso de bilis a intestino, lo que atenúa la rápida progresión natural de la enfermedad. Incluso con éxito después de la cirugía, definido por lograr la desaparición de la ictericia, la inflamación y fibrosis progresiva conduce a una cirrosis biliar en la mayoría de niños. El 80% de todos los casos de atresia biliar precisan trasplante antes de la edad adulta.

El factor pronóstico favorable principal es la desaparición de la ictericia tras la cirugía. Tras la realización de portoenteroanastomosis la definición de respuesta se establece 3 meses después, aproximadamente a la edad de 5-6 meses del niño.

Los factores significativos que se relacionan con mejor supervivencia son 1) la cirugía antes de 45 días de edad, 2) la cirugía en centros que tratan más de 2-5 casos anuales, 3) las formas de atresia no asociadas a malformaciones, comparada con las formas embrionarias, y 4) las formas (minoritarias) de atresia I y 2, comparadas con las formas de atresia de toda la vía³.

La manera de mejorar el pronóstico de la atresia biliar es implementar métodos que permitan el diagnóstico precoz, a través del reconocimiento médico de todos los niños ictericos a la edad de 2-3 semanas, y la concentración de la atención especializada y cirugía en un número reducido de centros. En todos los países solamente el 40-60% de los pacientes reciben Kasai antes de la edad de 60 días. La proporción de los niños que quedan anictéricos tras la cirugía en un centro experimentado es de 50%.

El tratamiento médico aplicable es de soporte, con especial cuidado de las necesidades nutricionales, y vigilancia y tratamiento de colangitis. Las colangitis afectan al 51% de los niños, especialmente en niños con buen restablecimiento de flujo biliar. La aplicación de esteroide (2 mg/kg/día 3 semanas seguido de 1 mg/kg/día 1 semana) en el primer mes post-Kasai no ha incidido significativamente en la supervivencia con hígado propio: en los niños operados con menos de 70 días de edad la tasa de anictéricos a la edad de 1 año fue 54% en los tratados con esteroide comparado con 37% en el grupo placebo (ns).

En el registro histórico de atresia biliar en EEUU (1976-1989) hubo 10% de supervivencia a 3 años en niños no operados. En una serie de 131 niños (1973-1988) en un centro prestigioso la probabilidad de sobrevivir en los operados fue, en los que no restablecieron flujo biliar, de 40% a 1 año, y 5,7% a 2 años, mientras que los que restablecieron flujo tuvieron 62% de supervivencia a 3 años y 45% a los 15 años.

Desde que el trasplante es disponible la previsión de mortalidad rápida dentro del primer año de edad en niños que persisten ictericos hace que tras la observación de los primeros meses post-Kasai la persistencia de ictericia y acolia se considere criterio de inclusión en lista de espera para trasplante. En EEUU solamente el 20% de los niños con bilirrubina > 6 mg/dl en el 3º mes post-Kasai sobreviven con hígado propio a la edad de 1 año. En niños con cifras de bilirrubina de 26 mg/dl al 3º mes, la supervivencia a 2 años fue de 60%. El pronóstico de niños con bilirrubina < 2 mg/dl al 3º mes fue de supervivencia en el 90% a 2 años.

En la actualidad la supervivencia global de atresia biliar sin haber requerido trasplante es a los 4 años de edad de 42,7% en Francia y 51% en Gran Bretaña.

La evolución rápida de la enfermedad en el subgrupo de niños sin restablecimiento de flujo, con indicación de trasplante a edad inferior a 1 año, condiciona una alta mortalidad en espera. Los niños con atresia son el diagnóstico principal de los candidatos pequeños, la mortalidad en lista es de 4 a 8 veces superior a los niños de otras edades (datos EEUU registro SPLIT 1995-2006).

Síndrome de Alagille

La enfermedad hepática es uno de los componentes principales del síndrome de Alagille (SA). Es debido a una mutación de novo o heredada (autosómica dominante) del gen JAG, implicado en la interacción con Notch, que posteriormente transfiere al núcleo señales que determinan la diferenciación celular prenatal. Los pacientes tienen un defecto de desarrollo de los conductos biliares interlobulares (escasez ductal), además de trastornos en el desarrollo de diferentes órganos (principalmente cardiopatías y nefropatía).

Los niños con clínica de hepatopatía desde el periodo neonatal, con ictericia que se acompañará en pocos meses de prurito e hipercolesterolemia, en el 70% de los casos reciben trasplante como único tratamiento eficaz para sus síntomas, generalmente rebeldes y molestos (prurito, xantomas). La enfermedad rara vez causa insuficiencia hepática en niños pequeños. El trasplante se indica a partir de los 3 años, en función de la intensidad del prurito, retraso estatural, y/o xantomas.

La calidad de vida mejora sustancialmente tras el trasplante y compensa los riesgos de la inmunosupresión. La supervivencia hasta la edad adulta sin trasplante es rara, corresponde a pacientes con hepatopatía menos sintomática (sin ictericia neonatal) que son diagnosticados en estudios familiares o que consultaron por otras manifestaciones del síndrome (cardiopatía, enfermedad renal).

Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) con GGT normal (defectos de FIC1 y BSEP)

Son colestasis crónicas de herencia autosómica recesiva, con falta de función de transportadores específicos en la membrana canalicular hepatocitaria BSEP (bomba de transporte de sales biliares) o FIC1 (flipasa que contribuye a una composición lipídica adecuada de la membrana y activa a FXR –regulador de la concentración de ácido biliar en el interior del hepatocito–. Las manifestaciones de comienzo neonatal o infantil precoz, asociadas a prurito, sin hipercolesterolemia, son denominadas CIFP para diferenciarlas de otros fenotipos clínicos menos graves (aunque las mutaciones implicadas puedan ser las mismas que en

CIFP) como la colestasis benigna recurrente o la colestasis gestacional o por fármacos.

En CIFP por defecto de BSEP hay progresión en pocos años a insuficiencia hepática y sus complicaciones, en el defecto de FIC1 la historia natural es más lenta aunque es raro alcanzar la edad adolescente. En ambas enfermedades la realización precoz, antes de que ocurra lesión histológica o funcional grave del hígado, de una derivación biliar parcial externa (comunicación de vesícula a piel) o una exclusión ileal puede hacer más lento el curso a cirrosis, con alivio del prurito y descenso de la ictericia. No está bien determinado el potencial de esta cirugía para evitar el trasplante, pero puede retrasarlo. En una serie de 16 niños polacos, la derivación biliar obtuvo muy buen resultado en el 75% de los casos, seguidos un plazo de 18 meses. En el Hospital King's College obtuvieron mejoría en 17 de 23 pacientes con defecto de BSEP y 13 de 17 con defecto de FIC1. Otros centros optan directamente por la realización de trasplante considerando el obstáculo social y resultado parcial de realizar una derivación con estoma externo. En el Hospital La Paz se ha realizado directamente trasplante ante prurito intolerable o insuficiencia, con esta actitud la probabilidad de supervivencia con hígado propio fue de 23% a la edad de 7 años.

En el caso de CIFP por defecto de FIC1 el trasplante va acompañado de la aparición de diarrea crónica (severa), persistencia de mal crecimiento, posibilidad de pancreatitis, y disfunción crónica del injerto con esteatosis. Los motivos de esos síntomas no son conocidos, pero guardan relación con el restablecimiento de la secreción biliar normal. Es necesario que el estado del paciente antes del trasplante (síntomas colestáticos intolerables o insuficiencia hepática) justifique su indicación.

Hepatopatía por deficiencia de alfa-1-antitripsina (A1AT)

La mutación PiZZ en el gen de A1AT conduce a una polimerización anormal y acúmulo de la proteína A1AT en el retículo endoplásmico, con niveles bajos en suero. Solamente un 10% de deficitarios PiZZ desarrollan hepatopatía. La enfermedad hepática se atribuye a la retención de A1AT, hecho que sucede en todos los deficitarios, con un defecto adicional en la degradación de A1AT en el proteasoma.

El pronóstico depende de los síntomas de comienzo, neonatales con ictericia (70% casos), o sin ictericia neonatal (30% casos). En estos últimos es rara la descompensación hepática antes de 18 años.

Con ictericia neonatal, el curso es generalmente (70% casos) severo antes de 18 años. Sin embargo la enfermedad es bien tolerada clínicamente, la ictericia desaparece en pocos meses en la mayoría, aunque a lo largo de la edad infantil van siendo evidentes datos de hipertensión portal. Histológicamente hay cirrosis desde etapas muy precoces. El trasplante solamente debe indicarse cuando hay datos funcionales sugerentes de incipiente insuficiencia sintética que generalmente preceden poco tiempo a la aparición de complicaciones clínicas (hemorragias, ascitis). En la experiencia del Hospital La Paz pocos niños (10%) precisan trasplante antes de 5 años de edad, sin embargo el 60% lo necesitan entre los 5 y 15 años. En niños con colestasis neonatal, la evolución a la edad de un año es predictora de pronóstico, la ausencia de esplenomegalia es buen indicador, con 90% de supervivencia a 15 años sin necesidad de trasplante.

Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson en niños es detectada con enfermedad hepática aislada y en estadio presintomático en la mayoría de los casos. La aplicabilidad de un tratamiento médico eficaz hace que sea un diagnóstico poco frecuente como motivo de trasplante. Sin embargo, la presentación de EW en un estadio avanzado conlleva una alta mortalidad, con casos que deben ser considerados inmediatamente como susceptibles de trasplante.

Recientemente han sido revisadas las características clínicas y analíticas que se asocian a una pobre respuesta a tratamiento. El sistema de puntuación (“Wilson Index”) valora AST, albúmina, bilirrubina, INR y leucocitos. Según el nuevo sistema de puntuación, ≥ 11 puntos tuvo, para definir los pacientes que fallecerían en caso de no realizar trasplante, una sensibilidad del 93%, especificidad de 97%, valor predictivo positivo de 92% y valor predictivo negativo de 97%.

Hepatitis autoinmune y colangitis esclerosante

La hepatitis autoinmune es una enfermedad con debut grave en un 14% de niños (formas fulminantes)

y en un 45% de casos la detección sucede con una hepatopatía crónica avanzada, con datos bioquímicos e histológicos severos. En las formas fulminantes, generalmente en edad de lactante, la remisión con tratamiento inmunosupresor solamente se logra en un tercio de los pacientes. En las formas de hepatopatía crónica avanzada la remisión con tratamiento se obtiene en el 80% de los casos, frente a 100% en niños sin datos severos iniciales.

El trasplante es preciso 1) por falta de respuesta a tratamiento, o 2) por complicaciones de hepatopatía avanzada secundaria a una alteración de la arquitectura hepática profunda aunque ya sin signos de inflamación histológica y con escasa elevación de aminotransferasas.

Una forma especial de hepatitis autoinmune (asociada a Coombs positivo) incide en niños pequeños y globalmente solamente el 60-70% obtienen remisión con inmunosupresión. La enfermedad es infrecuente y existen pocos niños trasplantados por este diagnóstico, pero en la mayoría ha sido observada la repetición de la enfermedad en el injerto, con difícil manejo.

La colangitis esclerosante en la edad pediátrica es una enfermedad que aparece en contextos peculiares. Hay diversas formas: neonatales, asociadas a inmunodeficiencias, a histiocitosis de células de Langerhans, formas de superposición con hepatitis autoinmune (“colangitis esclerosante autoinmune”) y formas “primarias” (mayoritariamente asociadas a colitis ulcerosa).

En las formas de superposición con hepatitis autoinmune un 15% de niños precisan trasplante, por falta de remisión con inmunosupresión. En una serie de 52 niños con colangitis esclerosante primaria la mediana de supervivencia sin trasplante fue de 12 años, sin impacto significativo en la supervivencia de terapias como ursodeoxicólico, o inmunosupresores.

Hepatoblastoma

La curación de hepatoblastoma requiere la exéresis quirúrgica completa de la masa tumoral. En 10-20% de niños no es viable la resección por hepatectomía parcial y por ello se indica trasplante. El sistema PRETEXT (extensión de la enfermedad antes de quimioterapia) clasifica 4 estadios según la afectación del hígado (dividido en 4 sectores) valorado con TAC

espiral con contraste para visualizar los vasos, o RM con gadolinio.

La indicación de trasplante son: 1) hepatoblastomas multifocales o únicos grandes PRETEXT IV que afectan a los 4 sectores hepáticos, y 2) tumores localizados en el centro del hígado afectando al hilio o las venas hepáticas principales. La presencia de metástasis pulmonares al diagnóstico no es una contraindicación absoluta porque muchas responden muy bien a quimioterapia o pueden ser resecaadas tras la quimioterapia previa a la cirugía de trasplante. La afectación inicial de la porta, cava o venas hepáticas no es una contraindicación absoluta para trasplante.

Fallo hepático agudo

En la definición actual, fallo hepático agudo es un proceso de disfunción con INR ≥ 2 (o INR $\geq 1,5$ con encefalopatía) en un niño previamente no afecto de enfermedad hepática. En EEUU-Gran Bretaña se ha realizado un registro de 348 casos infantiles (1999 a 2004). El 23% ocurrieron en niños de menos de 1 año de edad. El 49% del total fueron de causa desconocida (hepatitis no A-G), el resto de causas representadas son la sobredosis de paracetamol (14%), hepatitis autoinmune (6%), infecciosa (6%), tóxica (5%), metabólica (10%) y shock (5%). A las 3 semanas desde el inicio del cuadro sobrevivían sin trasplante el 94% de las sobredosis de paracetamol, 81% de los niños con fallo por shock, 55% de las hepatitis autoinmunes, 50% de los fallos por infección, 44% en metabólicos, 43% del grupo mayoritario de hepatitis de causa idiopática y 41% de los fallos de etiología tóxica. Los factores asociados a fallecimiento o realización de trasplante fueron bilirrubina > 5 mg/dl, INR $> 2,5$ y presencia de encefalopatía hepática. En esa serie reciente, con el diagnóstico de fallo según el concepto actual (sin necesidad de la coexistencia de encefalopatía) la recuperación espontánea ocurrió, en niños con hepatitis idiopática, en un 40% de los que tuvieron encefalopatía y 78,9% en los que no tuvieron encefalopatía.

Los factores no relacionados con la causa del fallo hepático que han sido identificados como desfavorables son la edad < 2 años, leucocitosis ($> 9 \times 10^9/L$), alteración máxima de bilirrubina $> 235 \mu\text{mol/L}$, e INR ≥ 4 . La encefalopatía no se asoció a peor pronósti-

co, pero dentro de los que la desarrollan, el grado I-II tuvo 44% de mortalidad comparado con 78% en grado III-IV.

En el momento actual, los criterios de decisión de trasplante son los establecidos por King's College Hospital, teniendo en cuenta que se han elaborado para sujetos con el concepto clásico de fallo agudo con encefalopatía asociada.

CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE

El trasplante está contraindicado cuando existe una afectación extrahepática grave intratable (muscular, hematológica, inmunológica...). La posibilidad del trasplante combinado de órganos hace que en la práctica una lesión irreversible de SNC sea la contraindicación principal (coma profundo en fallo agudo, Niemann Pick tipos A y C, enfermedades mitocondriales, coexistencia de una incapacidad cognitiva). El trasplante tiene dudosa indicación en el fallo hepático que ocurre en el seno de síndromes hemofagocíticos, linfomas y en otras enfermedades sistémicas como lupus o artritis reumatoide, aunque en casos aislados ha permitido la supervivencia junto al tratamiento de la enfermedad subyacente.

En otras enfermedades sistémicas metabólicas, como la acidemia propiónica y metilmalónica, el trasplante no corrige todas las manifestaciones de la enfermedad pero está indicado en pacientes con descompensaciones graves si no han causado un déficit neurológico severo. Las metástasis de hepatoblastoma no susceptibles de resección contraindican el trasplante. La hepatitis a células gigantes Coombs+ y la colangitis esclerosante asociada a histiocitosis de células de Langerhans tienen un alto porcentaje de recaída y fracaso del injerto, pero no son consideradas una contraindicación absoluta.

PRIORIZACIÓN DE CANDIDATOS A TRASPLANTE

La elección del candidato a trasplante dentro de los pacientes registrados en un centro trasplantador tiene como primera consideración la gravedad clínica. Los niños más enfermos son prioritarios.

En EEUU desarrollaron un índice (PELD) para estimar el riesgo de mortalidad en los siguientes 3 meses

de niños con hepatopatía crónica incluidos en lista de espera para trasplante, que permitiera la asignación de donantes siguiendo un parámetro objetivo. Los factores más fuertemente asociados a mortalidad en espera de trasplante fueron la edad inferior a 1 año y un peso o talla inferiores a 2 desviaciones standard por debajo de la media para la edad y sexo. El sistema de puntuación que mejor predijo el fallecimiento antes de 3 meses fue basado en bilirrubina, albúmina, INR, fallo de crecimiento y edad. Una vez establecida esa fórmula PELD la consideración de eventos como ascitis, hemorragia variceal y encefalopatía no mejoraron la capacidad predictora. La interpretación de este hecho es que esas complicaciones determinan mortalidad en función de la gravedad basal de la hepatopatía.

Dar prioridad a los niños en peor estado clínico permite disminuir la mortalidad de los niños con hepatopatía y los resultados postrasplante indican que con esa política no hay repercusión negativa en los resultados del procedimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Stormon MO, Doney SF, Kamath KR, et al. The changing pattern of diagnosis of infantile cholestasis. *J Paediatr Child Health* 2001; 37: 47-50.
- Czauderna P, Otte JB, Aronson DC, Gauthier F, MacKinlay G, Roebuck D, Plaschkes J, Perilongo G. Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in the modern era – Recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL). *European Journal of Cancer* 2005; 41: 1031-1036.
- Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, MieliVergani G. Wilson's disease in children: 37year experience and revised King's Score for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 441-448.
- Feldstein AE, Perrault J, ElYoussif M, Lindor KD, Fresse DK, Angulo P. Primary sclerosing cholangitis in children: a longterm followup study. *Hepatology*. 2003; 38: 210-7.
- Horslen S, Barr ML, Christensen LL, Ettenger R, Magee JC. Pediatric transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant*. 2007;7 (5 Pt 2): 1339-58.
- Ismail H, Kalicinski P, Markiewicz M, Jankowska I, Pawlowska J, Kluge P, Eliadou E, Kaminski A, Szymczak M, Drewniak T, Revillon Y. Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: Liver transplantation or partial external biliary diversion. *Pediatr Transplantation* 1999; 3: 219-224.
- Lykaveris P, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut* 2001; 49: 431-435.
- McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS, the Principal Investigators and Institutions of the Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT) Research Group. Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 173-181.
- Serinet MO, Broue P, Jacquemin E, Lachaux A, Sarles J, Gottrand F, Gauthier F, Chardot C. Management of Patients With Biliary Atresia in France: Results of a Decentralized Policy 1986-2002. *Hepatology* 2006; 44: 75-84.
- Squires RH, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, Dhawan A, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the Pediatric Acute Liver Failure study group. *J Pediatr* 2006; 148: 652-8.
- Shneider BL, Brown MB, Haber B, Whittington PF, Schwarz KS, Squires R, et al. A Multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States (1997-2000). *J Pediatr* 2006; 148: 467-74.