



Dra Teresita González
Jefa del Servicio de Gastroenterología y hepatología
Hospital Sor María Ludovica

Fallo Hepático Fulminante

Es una enfermedad multisistémica infrecuente pero potencialmente fatal que se presenta en un niño previamente sano, con rápida progresión a la disfunción hepática y severa falla de síntesis dentro de las 8 semanas del comienzo de los síntomas, con o sin la presencia de encefalopatía.

Fallo Hepático Fulminante

Definición

- Niños de 0 a 18 años:
- Niños sin manifestaciones de enfermedades hepáticas crónicas.
- Evidencia bioquímica de enfermedad hepática aguda.
- Coagulopatía irreversible con la administración de Vit K, definida como RIN $\geq 1,5$ con encefalopatía o ≥ 2 con o sin encefalopatía.

Fallo Hepático Fulminante

Etiología

De acuerdo a la edad de paciente:

- Neonatos y lactantes menores de 7 meses:

Virales:

- ✓ Enterovirus y echovirus (serotipo 11)

Multisistémica

4 a 7 días de vida

Alta mortalidad

- ✓ Herpes

Parto o nacimiento, síntomas a los 5 días, diseminada o única manifestación

Alta mortalidad 85%

- ✓ Adenovirus, parvovirus B19 y paramixovirus

Fallo Hepático Fulminante

Metabólicas

- Galactosemia
- Fructosemia
- Tirosinemia
- Errores de la cadena respiratoria mitocondrial
- Errores innatos de la síntesis de ácidos biliares
- Enfermedad hepática alloinmune gestacional (hemocromatosis noenatal)
- Linfocitosis hemofagocítica
- LAL-D

Fallo Hepático Fulminante

- RN 27+6 semanas de gestación, madre 25 años 1era gesta, retraso severo del crecimiento intrauterino, asociado con riñones e intestino hiperecogénicos.
- Cosanguinidad, cesárea, PN:591gr, Apgar 2/7, ARM, hipoglucemia, hipotensión, inotropicos, neumotorax, sepsis. Extubación a los 16 días
- A los 7 días cambio de ATB por aumento del deterioro, cultivos negativos.
- Lab: Hiperbi directa e indirecta, transas normales, hipoalbuminemia, RIN 2,3.
- Edema generalizado, disfunción renal.
- Día 30 cultiva Klebsiella, estado grave, ARM, RIN 9,7, hipofibrinogenemia, aum de transaminasas moderado, muerte.
- Necropsia: hígado fibrosis extensa, proliferación ductular, fe +, pancreas siderosis.
- **Diagnóstico: enfermedad hepática alloimmune gestacional**

Fallo Hepático Fulminante

Enfermedad hepática alloinmune gestacional:

- Causada por la sensibilización antigénica de la madre al hígado fetal, con el desarrollo de Ac IgG específicos anti hígado fetal.
- Este Ac se une al Ag en la circulación fetal y activa la cascada de Complemento que culmina en injuria hepática y muerte.
- Comienzo entre horas o días del nacimiento.
- Coagulopatía, edema, hipoalbuminemia, oliguria.
- Aumento leve de las transaminasas, de la bilirrubina indirecta y directa.
- Ferritina elevada con hipersaturación de transferrina.

- **Diagnóstico: demostrar siderosis extrahepática por biopsia de glándulas salivales o medición de fe con RNM**
- **Tratamiento: IVIg y exanguinotransfusión, TX**

Fallo Hepático Fulminante

El FHF en neonatos es infrecuente, pero debe considerarse en todo paciente que presente sepsis y/o hipoglucemia recurrente, coagulopatía y hepatograma anormal.

La tasa de mortalidad es del 70% sin TX o terapia específica.

Es fundamental el diagnóstica temprano para cambiar el pronóstico

Fallo Hepático Fulminante

Niños \geq 7 meses:

- Drogas: (intoxicación, idiosincracia)

Paracetamol: intencional

“Desventura terapeutica”

Amiodarona, isoniazida, valproico

- Toxina: (amatoxina) diferentes hongos silvestres, especialmente Amanita Phalloides
- Hepatitis autoinmune
- Virus A, B, herpes, CMV, EB
- Metabólicos: Wilson
- Vasculares: Budd-Chiari
- Neoplasias : linfoma, leucemia, síndrome hemofagocítico
- Indeterminada

Fallo Hepático Fulminante

- Indeterminada 17 a 48%, dependiendo de la complejidad del centro para establecer diagnóstico.
- Hepatitis autoinmune.
- Enfermedad de wilson.

Fallo Hepático Fulminante

- La tasa de sobrevida varía de acuerdo a la etiología, es fundamental la identificación temprana de la misma.
- En algunos casos se puede revertir con la iniciación inmediata de terapias específicas como en la enf de Wilson, autoinmune o intoxicación por acetaminofen.
- No tienen indicación de trasplante: leucemia, linfoma, trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial con compromiso neurológico, síndrome hemofagocítico.

Fallo Hepático Fulminante

- Paciente de 12 años, sexo femenino, que consulta por presentar:

Astenia e ictericia de 1 semana de evolución.

Examen físico: hepatomegalia, ictericia generalizada.

laboratorio: TGO/TGP 500/495 UI/l, BIT/D 6/5,2 mg/l, FAL 950UI/L, GGT 25 UI/L, RIN 2,5.

Antecedentes familiares: madre hipotiroidismo, tía materna LUPUS

Se solicitan serologías virales HAV,HBV, HCV, CMV, EBV, Herpes, Parvovirus, HIV (-).

Proteinograma y dosaje de IG: hipergamaglobulinemia 3,4, a predominio de IgG.

ASMA 1/640, FAN 1/60, LKM (-).

Cupruria en orina de 24hs normal, cupremia normal,ceruloplasmina baja, metabolismo del Fe normal, alfa 1 AT normal.

Evolución tórpida, con encefalopatía grado 1, a los 5 días del ingreso.

Diagnóstico hepatitis autoinmune se indica corticoides a 1mg/kg/ día y azatioprina 1mg/kg/día.

Mejoría del cuadro a los 7 días con RIN de 1,2 y desaparición de la encefalopatía.

Fallo Hepático Fulminante

- Paciente de 8 años, sexo masculino, que ingresa a la guardia por presentar estado confusional e ictericia generalizada.
- Exámen físico paciente pálido con ictericia generalizada, confuso, hepatomegalia.
- Laboratorio: GOT/GPT 150/74 UI/L, BT/D 30/13, GGT 15UI/L, hemograma GB 6800, Hb 7,5, HTO 22, con signos de hemólisis, COOMBS (-), RIN 2,5.

Se solicitan serologías virales, ASMA, FAN, LKM, Proteinograma, cupruria en orina de 24 hs, cupremia y ceruloplasmina.

Dado que el paciente presenta profundización de la encefalopatía se indica Tx hepático.

Posteriormente al mismo se recibe una cupruria aumentada, cupremia aumentada, ceruloplasmina baja.

Diagnóstico: Enfermedad de Wilson

Sospechar el diagnóstico ante una paciente con insuficiencia hepática y anemia hemolítica coombs (-)

Fallo Hepático Fulminante

Enfermedad de WILSON

- ✧ “FHA” en el marco de una CIRROSIS.
- ✧ Bi T muy elevada; Hb baja; Reticulocitos muy altos.
- ✧ Alteración de la función renal.
- ✧ Ojo: Ceruloplasmina baja en 50% de todas las FHA.
- ✧ $FAL/Bi T < 4 + TGO/TGP > 2.2$: 100% de Sensibilidad y especificidad.*
- ✧ Siempre fatal, considerar plasmaféresis pero colocar en lista.

* Korman JD et al. Hepatology 2008; 48:116

Fallo Hepático Fulminante

Paciente de 5 años de vida, previamente sano, que es derivado de un hospital de menor complejidad por presentar 7 días de ictericia y 24 hs encefalopatía grado 1.

Examen físico: ictericia generalizada, no estigmas de cronicidad, hepatomegalia, encefalopatía grado 1, pupilas isocóricas, Temp 38,5. Comienza tratamiento de sostén.

Laboratorio: Hb 12,5, GB 14,200 , RIN 2,9, GOT/GPT 698/942, BT/D 13/11,9, amonio 220.

Evolución: A las 24 hs comienza a agitarse, se profundiza la encefalopatía, hipotenso, se intuba y comienza con ATB.

El paciente continúa deteriorándose con hipoglucemia e hiponatremia.

Fallece a las 72 hs de la admisión

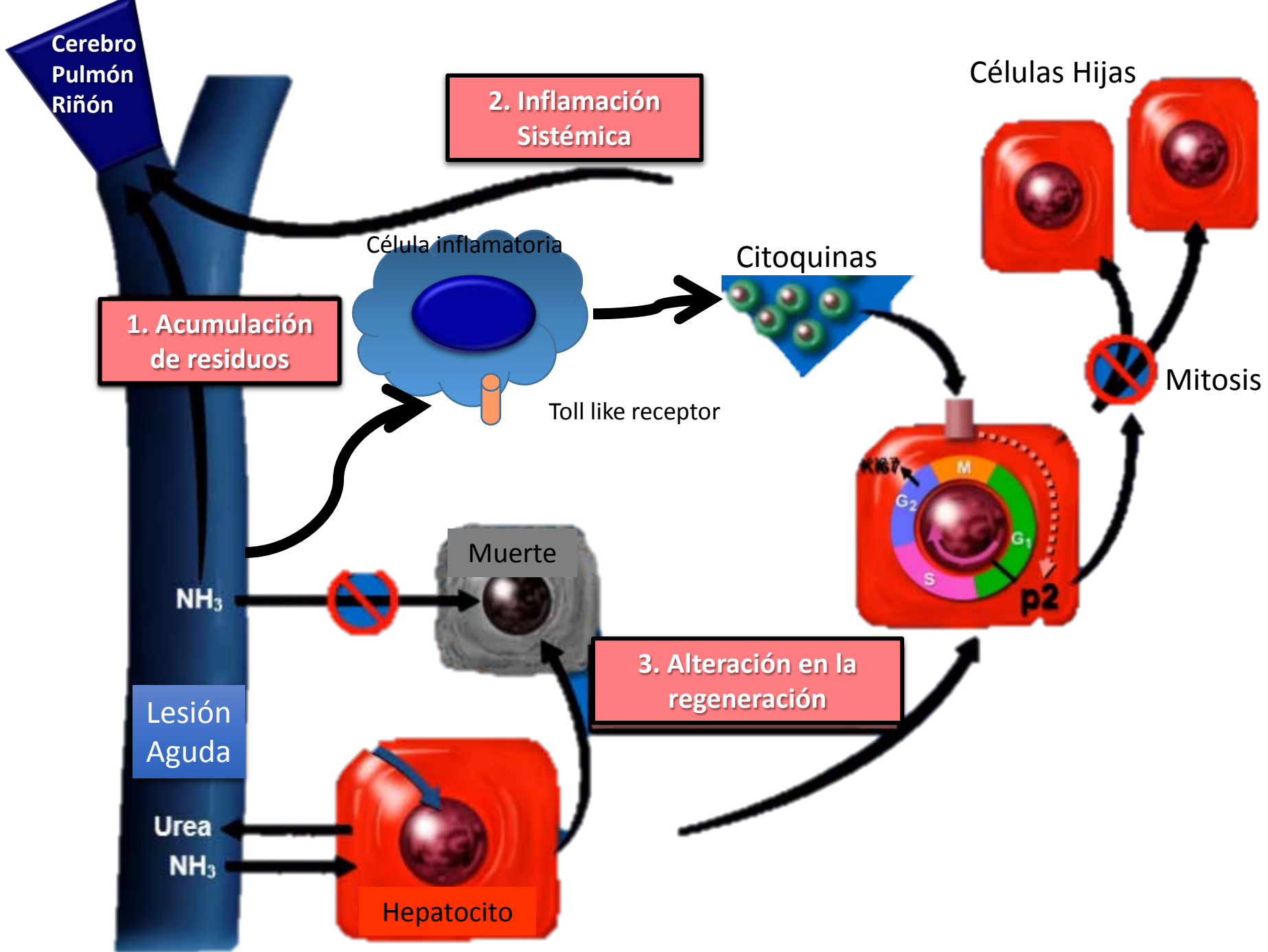
Busqueda etiológica negativa.

Fallo Hepático Fulminante

- Injuria Hepática
- Respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)
- Edema cerebral
- Infección
- Falla multisistémica

Fallo Hepático Fulminante

- Porque se produce el SIRS?
- Cuales son los mecanismos inmunes que aumentan los riesgos de infección?
- De que manera el FHF lleva al fallo orgánico multisistémico?

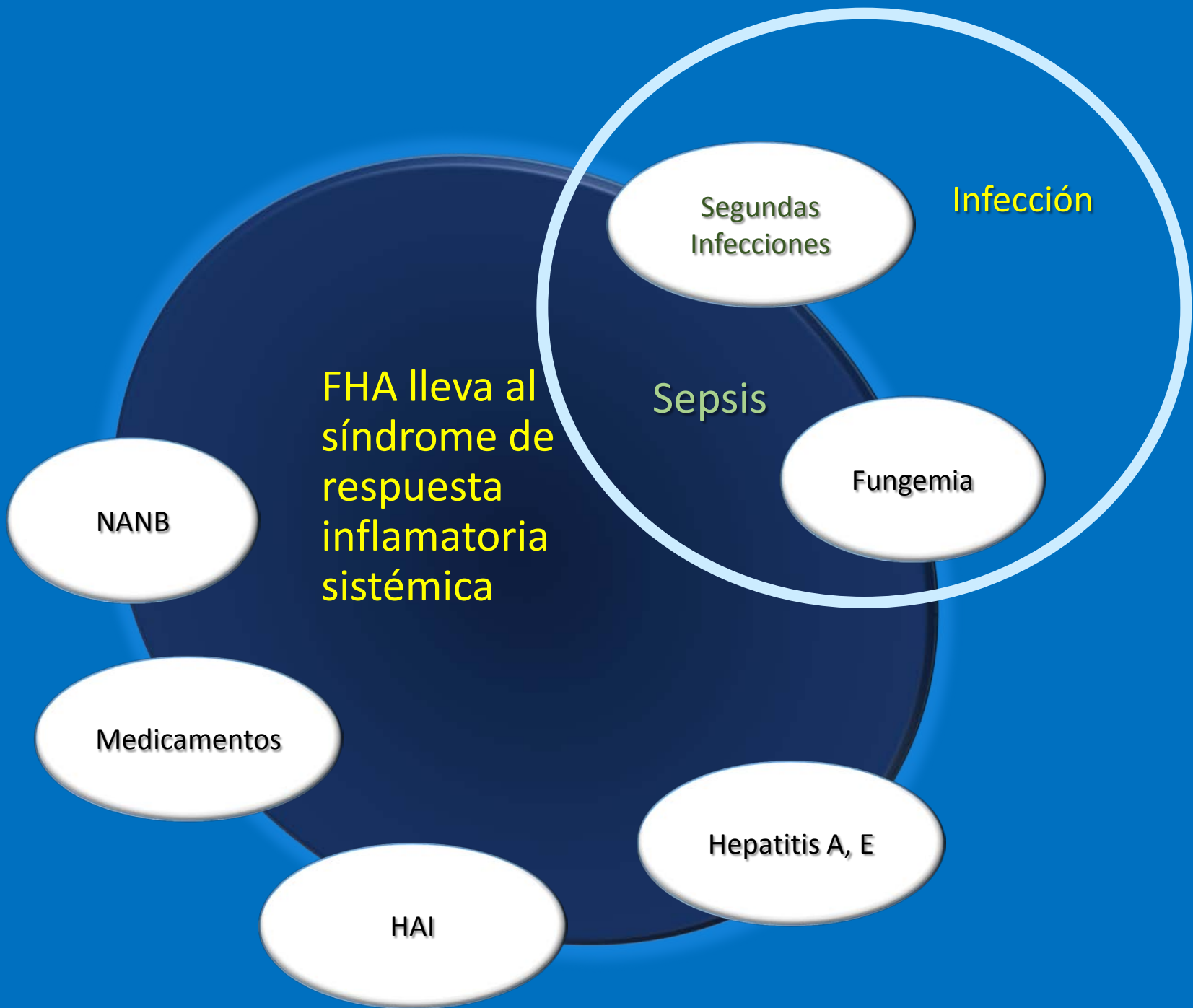


Fallo Hepático Fulminante

Efecto final de la injuria

- Aumento de mediadores inflamatorios
- Acumulación de sustancias tóxicas
- Inflamación sistémica
- Alteración de la regeneración hepática

SIRS es el resultado de mediadores inflamatorios y esta asociado con el aumento del riesgo de encefalopatía, edema cerebral y muerte



FHA lleva al
síndrome de
respuesta
inflamatoria
sistémica

NANB

Medicamentos

HAI

Hepatitis A, E

Segundas
Infecciones

Fungemia

Sepsis

Infección

Fallo Hepático Fulminante

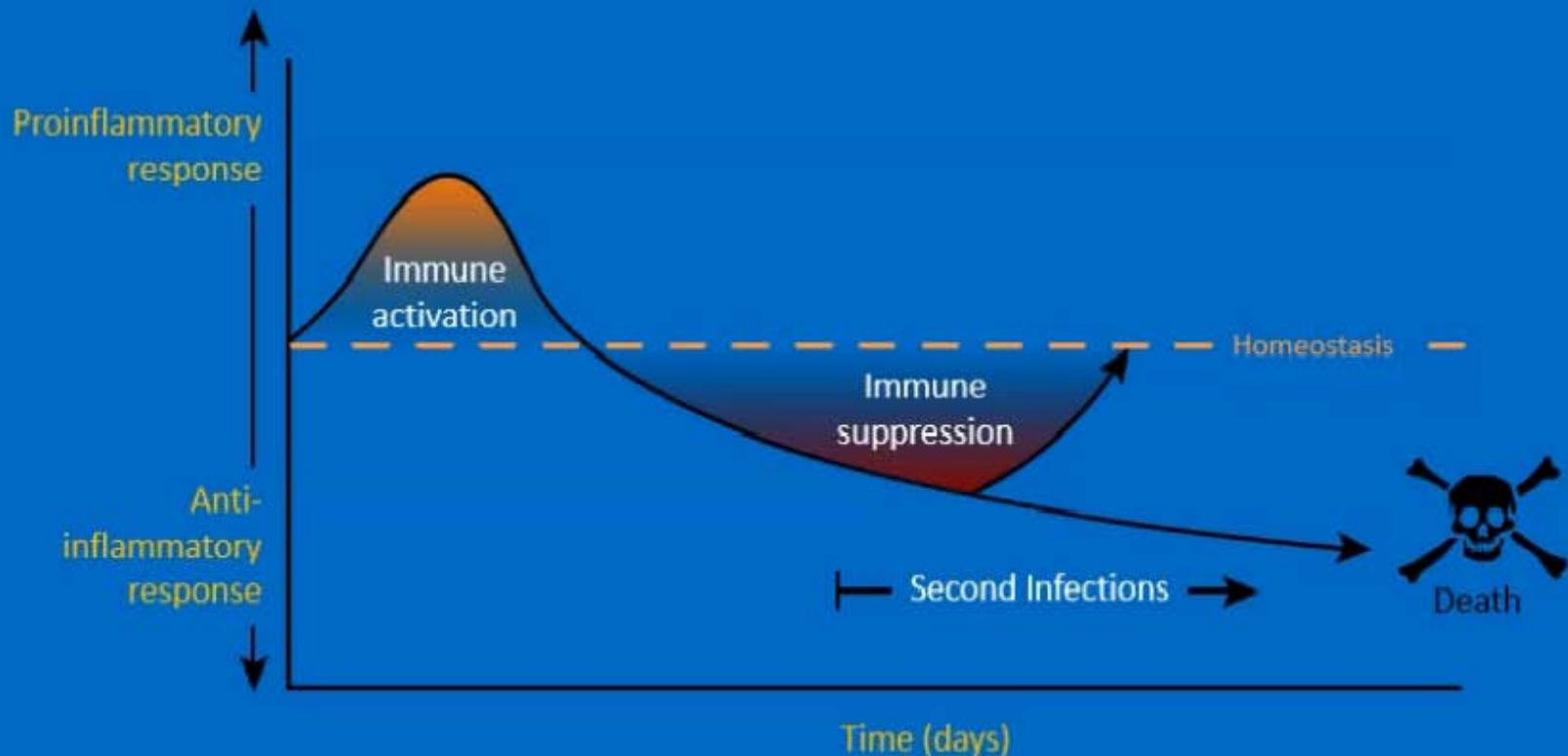
- Porque se produce el SIRS?
- Cuales son los mecanismos inmunes que aumentan los riesgos de infección?
- De que manera el FHF lleva al fallo orgánico multisistémico?

Fallo Hepático Fulminante

Característica similares al shock séptico

- Inflamación sistémica
- Inmunoparecia funcional
- Disfunción multiorgánica
- Síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria

Net Immunological Response in Sepsis



Fallo Hepático Fulminante

- Porque se produce el SIRS?
- Cuales son los mecanismos inmunes que aumentan los riesgos de infección?
- De que manera el FHF lleva al fallo orgánico multisistémico?



Pulmón: injuria aguda, distres respiratorio agudo



Hígado: pérdida de la función metabólica: disminuye

- gluconeogénesis=hipoglucemia
- Clearance de lactato= acidosis láctica
- Clearance de amonio=hiperamoniemia
- Capacidad sintética=coagulopatía



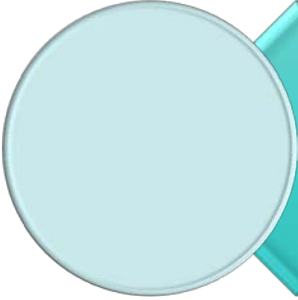
Medula ósea: frecuentemente supresión



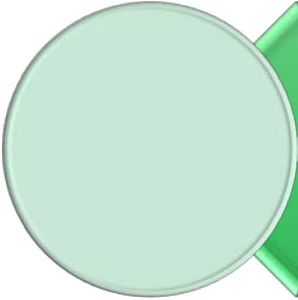
Inmunidad: inmunoparesia



Cerebro: Encefalopatía, edema cerebral



Corazón: Injuria miocárdica subclínica



Adrenales: Inadecuada secreción de glucocorticoides que produce hipotensión



Riñones: Injuria aguda

FALLO HEPÁTICO FULMINANTE

Amonío

Respuesta
Inflamatoria

Lactato/
Glutamato

Aumento de glutamina
y edema cerebral

Aumento mediadores
vasculares
Alteración barrera
hematoencefalica

Aumento flujo sanguíneo intracerebral

Aumento presión Intracrenal

Fallo Hepático Fulminante

- Dispara una cascada de eventos que culminan en una falla multiorgánica
- SIRS es el evento principal
- CARS disminuye la respuesta inmune y aumenta el riesgo de infección

Fallo Hepático Fulminante

La injuria hepática tiene 3 posibles desenlaces:

1. Regeneración inadecuada que lleva al FHF terminal
2. Recuperación espontánea
 1. Evolución a la cronicidad

Fallo Hepático Fulminante

Clinica neonatos o ≤ 7 meses:

- Alteración del estado general
- Letargo
- Rechazo del alimento
- Vómitos
- Ictericia incostante
- Convulsiones
- Hepatomegalia

Laboratorio:

- Coagulopatía
- Hiperamonemia
- Aum de transas en virales o tóxicas, normales o levemente aum en metabólicas
- Bili aum en virales y mínima o moderada en metabólicas

Fallo Hepático Fulminante

ENCEFALOPATIA EN NIÑOS MENORES DE 4 AÑOS

Estadío	Signos Clínicos
Temprano (I y II)	Llanto inconsolable, inversión del sueño, falta de atención.
Intermedio (III)	Somnolencia, estupor.
Tardío (IV)	Coma, con respuesta al estímulo doloroso (IVa), sin respuesta (IVb).

Fallo Hepático Fulminante

Clinica \geq de 7 meses:

- Náuseas, vómitos, anorexia
- Ictericia progresiva
- Hipoglucemia, convulsiones
- Hepatomegalia o disminución del tamaño hepático
- Encefalopatía
- Hemorragia digestiva

Laboratorio:

- Aum de transaminasas, bilirruvina
- coagulación: reducción de las proteínas procoagulantes (factor V, VII, X, fibrinógeno) y anticoagulantes (antitrombina, proteína C y S)
- Alteraciones hidrelectrolíticas y de la función renal
- hiperamonemia

Fallo Hepático Fulminante

GRADOS DE ENCEFALOPATIA HEPATICA

	Estado Mental	Flapping
Grado I	Euforia-depresión Bradipsiquia Trastornos del lenguaje Inversión del ritmo del sueño	Discreto
Grado II	Acentuación del grado I Somnolencia Comportamiento inadecuado	Evidente
Grado III	Pérdida de conciencia (respuesta a estímulos intensos) Lenguaje incoherente	Presente
Grado IV	Coma profundo	Ausente

Evaluación	Que pacientes evaluar?	Datos
Clínica	Todos para determinar gravedad	Neurológico, cronicidad, infección, tamaño hepático
Bioquímica	Idem	Hepatograma, func. Renal, hepática (RIN, V, VII, VIII, fibrinógeno)
Imágenes	Según cuadro clínico	Eco abdominal, TAC cerebral, Rx torax
Tóxicos	Todos para definir causa	Nivel sérico de acetaminofen
Viroológico	Todos	A, B, C, CMV, EVB, Herpes, enterovirus, adeno, parvo
inmunológico	Según cuadro clínico	Autoanticuerpos, otros
metabólicos	Según cuadro clínico	Ac orgánicos, succinilacetona, lactato, piruv.
Biopsias	Según cuadro clínico	Hepática, médula, músculo

CRITERIOS DEL KING'S COLLEGE PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO EN FALLO HEPÁTICO FULMINANTE

➤ **Todas las otras causas de fallo hepático fulminante**

- Tiempo de protrombina >100 segundos (independiente del grado de encefalopatía) (RIN > 6.5)

ó

Tres de las siguientes variables (independiente del grado de encefalopatía)

- Edad <10 años o >40 años
- Etiología: hepatitis no A no B, hepatitis por halotano, reacciones idiosincrática a drogas
- Duración de la ictericia antes del comienzo de la encefalopatía >7 días
- Tiempo de protrombina >50 segundos (RIN > 3.5)
- Bilirrubina sérica >18 mg/dl (308 µmol/L)

PELD =

$(0,436 \times \text{edad}^*) - (0,687 \times \ln(\text{albúmina})) + (0,480 \times \ln(\text{bilirrubina})) + (1,857 \times \ln(\text{RIN})) + (0,667 \times \text{crecimiento}^{}) \times 10.$**

*** Edad < 1 año = 1 Edad > 1 año = 0**

**** Falla de crecimiento = 1 normal = 0**

Material y Métodos:

- Análisis retrospectivo de HC de 43 pacientes pediátricos con FHF de enero de 2002 a enero de 2006.
- Se evaluaron datos clínicos y de laboratorio, consignando un valor inicial y otro previo al desenlace, comparando la utilidad pronóstica de los criterios del King's con score PELD/MELD >30.

Fallo Hepático Fulminante

Conclusiones del trabajo:

- En los valores iniciales, no encontramos diferencias significativas entre criterios del King's College y PELD/ MELD.
- En las determinaciones del desenlace el score PELD/MELD mostró superioridad.

Fallo Hepático Fulminante

Parámetros clínicos predictivos:

- El aumento de amonio.
- Parámetros clínicos como ventilación, hemodialisis, soporte circulatorio.
- Compromiso extrahepático.

Fallo Hepático Fulminante

Conclusiones

- **Identificar la etiología con posibilidad de tratamiento.**
- **Derivación temprana a un Centro de transplante hepático.**
- **Continuar la investigación de los indicadores pronósticos.**

Gracias por su atención!