2° Congreso Argentino de Medicina Interna Pediátrica
"En el marco de la Semana de Congresos y Jornadas Nacionales 2019"
20 al 22 de mayo de 2019

SAP

ETIOLOGIA DEL FALLO HEPATICO AGUDO (FHA) EN PEDIATRIA

Dra. Marcela Galoppo
Unidad 4 Hepatología
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez

FALLO HEPATICO AGUDO (FHA)

“Enfermedad multisistémica con compromiso agudo y severo de la función hepática, con o sin encefalopatía, asociado a necrosis hepatocelular en pacientes sin enfermedad hepática previa”

King College
Badhin and Mieli Vergani Sem. Liver dis 1996;16:349-55

FHA

- Evidencia bioquímica de lesión hepática en niños sin enfermedad de base.
- Coagulopatía que no corrige con vitamina K

  RIN > 1,5 en pacientes con encefalopatía o RIN > 2

  sin evidencia de encefalopatía

PALFSG. Ped Acute Liver Failure Study Group 1999

Rin ≥ 3 en neonatos

P. Whittington. Clin Liv Dis. 2016.
Narkewicz MR. J Pediatr 2011

FHA

- 11% de trasplantes hepáticos. United Network for Organ Sharing (UNOS).

MR Narkewicz J of Pediatr 2009
Gilbert Perez An Pediatr Barc 2017

- 10 – 15% INCUCAI

45 – 70% Indicación de trasplante + mortalidad.

FHA ETIOLOGIA

- Depende de la edad y del área geográfica de procedencia (condiciones socioeconómicas)
- Es un factor predictivo positivo de evolución
- Establecer el diagnóstico precoz de las entidades con tratamiento específico “prioritarias”
- PALFSG: “No existen protocolos diagnósticos estandarizados. Protocolos incompletos (evolución favorable, falta de disponibilidad de tests de laboratorio, trasplante o muerte)”.
- **Indeterminada: 50%**

FHA ETIOLOGIA

- Viral
- Metabólica
- Autoinmune
- Tóxica
- Isquémica
- Tumoral
- Indeterminada

ACUTE LIVER FAILURE IN CHILDREN: THE FIRST 348 PATIENTS IN THE PEDIATRIC ACUTE LIVER FAILURE STUDY GROUP

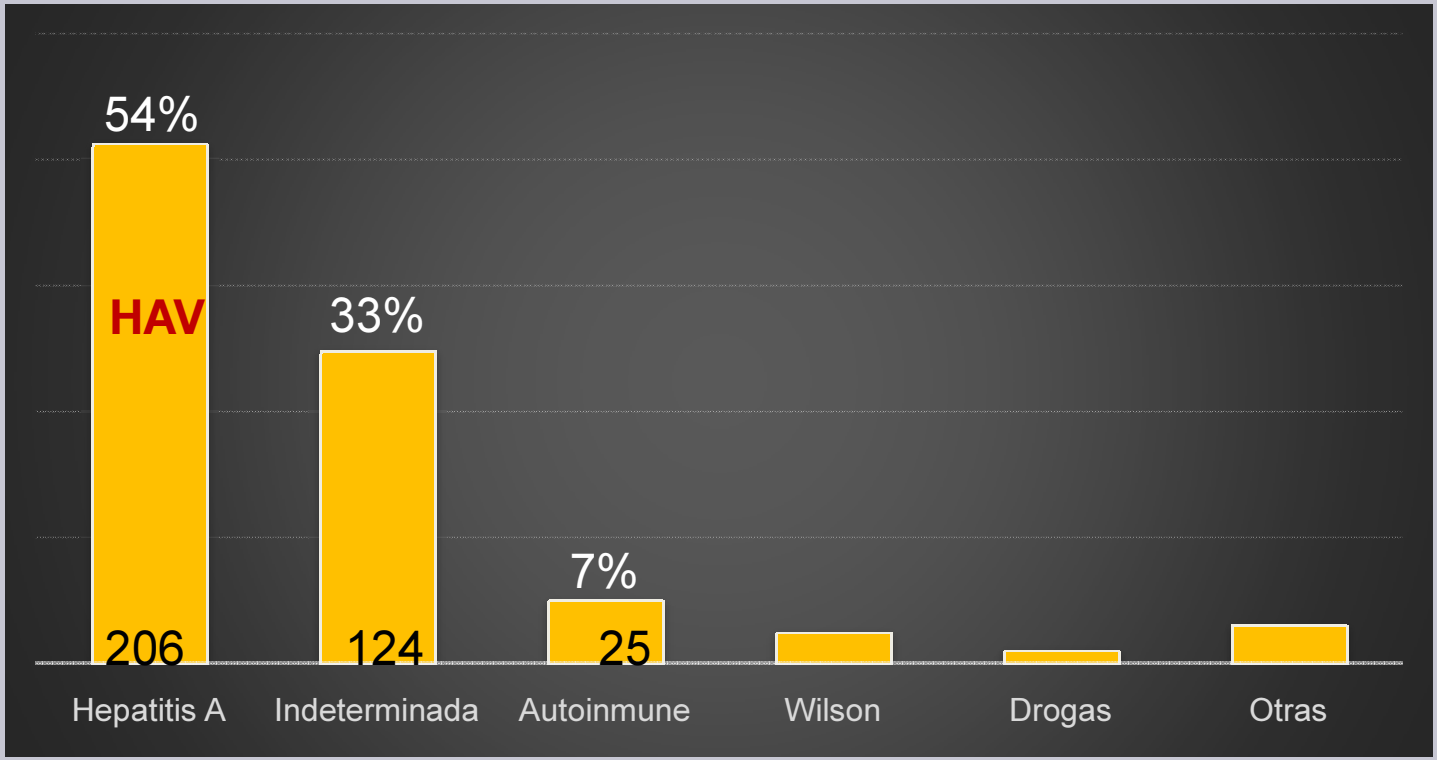
ROBERT H. SQUIRES, JR, MD, BENJAMIN L. SHNEIDER, MD, JOHN BUCUVALAS, MD, ESTELLA ALONSO, MD, RONALD J. SOKOL, MD, MICHAEL R. NARKEWICZ, MD, ANIL DHAWAN, MD, PHILIP ROSENTHAL, MD, NORBERTO RODRIGUEZ-BAEZ, MD, KAREN F. MURRAY, MD, SIMON HORSLEN, MD, MARTIN G. MARTIN, MD, PHD, M. JAMES LOPEZ, MD, PHD, HUMBERTO SORIANO, MD, BRENDAN M. MCGUIRE, MD, MAUREEN M. JONAS, MD, NADA YAZIGI, MD, ROSS W. SHEPHERD, MD, KATHLEEN SCHWARZ, MD, STEVEN LOBRITTO, MD, DANIEL W. THOMAS, MD, JOEL E. LAVINE, MD, PHD, SAUL KARPEN, MD, PHD, VICKY NG, MD, DEIRDRE KELLY, MD, NANCY SIMONDS, RN, AND LINDA S. HYNAN, PHD

- < 3 años
- Indeterminada 54%
- Metabólica 18%
- Viral 7%
- Enf. Fetal aloinmune (GALD) 5%
- Autoinmune 5%

- ≥ 3 años
- Indeterminada 46%
- Intoxicación por paracetamol 21%
- Otras drogas 7%
- Autoinmune 7%
- Metabólica 6%
- Viral 5%
- Hongos 1%

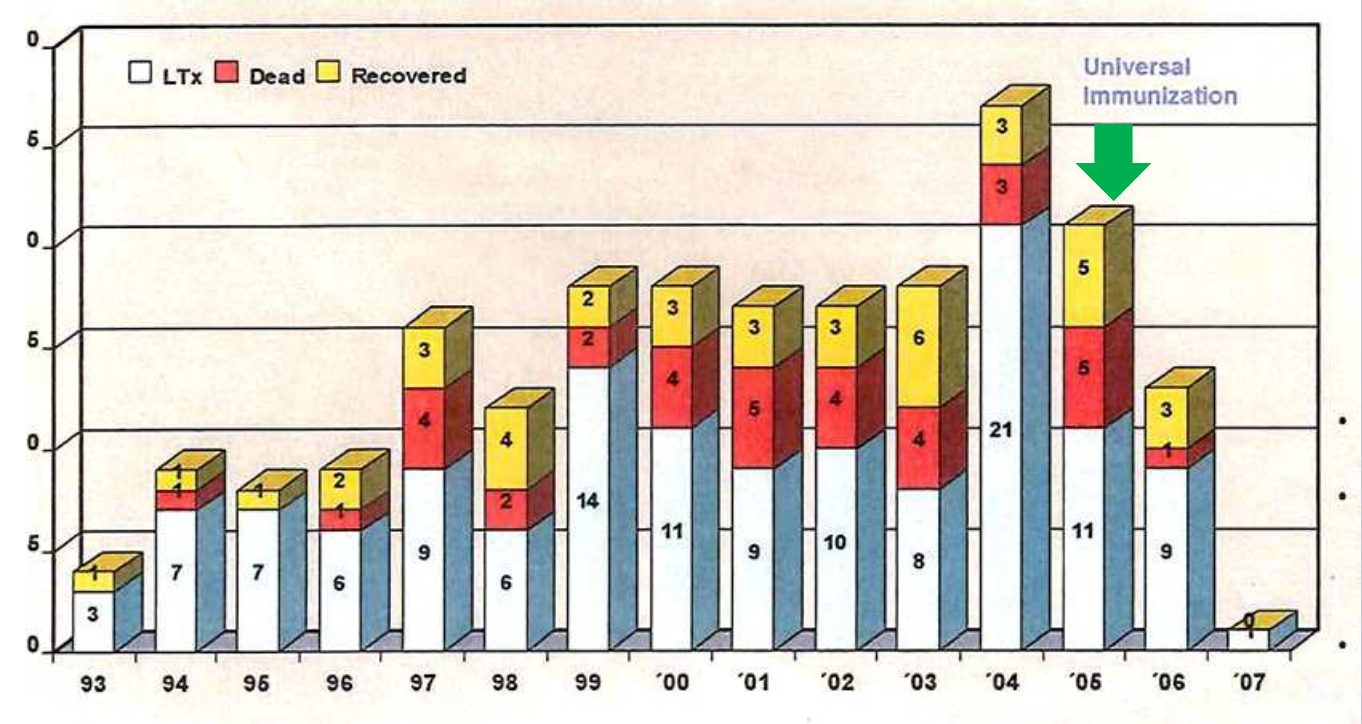
J Pediatr 2006

FHF
Etiología. En Tx. 1992 - 2006



IMPACTO DE LA VACUNA UNIVERSAL PARA HEPATITIS A EN LA INCIDENCIA DEL FALLO HEPATICO FULMINANTE EN ARGENTINA

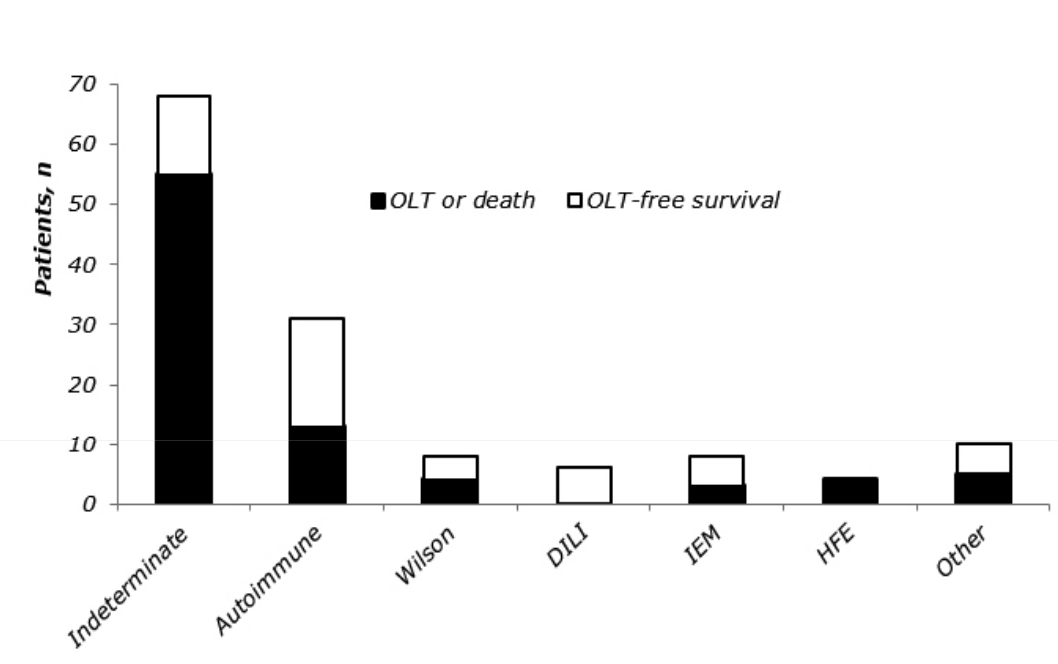
Casos de FHF por Hepatitis A antes y después de la vacunación universal



Falla hepática aguda en centros de trasplante hepático pediátrico de Argentina

Manuel Mendizabal, Marcelo Dip, Ezequiel Demirdjian, Leandro Lauferman, Susana Lopez, Julia Minetto, Alejandro Costaguta, Carolina Rumbo, Ivone Maya, Esteban Halac, Guillermo Cervio, Miriam Cuarterolo, Marcela Galoppo, Oscar Imventarza, Liliana Bisgniano, Daniel D´Agostino y Fernando Rubinstein[9*]

FHA EN ARGENTINA (Etiología)



- 2007 – 2016
- n=135. 54% mujeres RN - 18 años. X 3,7 a (IQR 1,2 – 11,1 a)
- Indeterminada 50%, autoinmune 23%, Enf. Wilson 6%, metabólica 6%
- Trasplante 50%, sobrevida con tratamiento médico 35%, fallecidos en lista 15%

FHA NEONATAL

- Evidencia de fallo hepático al nacer o dentro del primer mes de vida (RIN ≥ 3 – no incluye encefalopatía)
- Muy poco frecuente, con características clínicas y etiología diferentes a otras edades.
- Menor sobrevida espontánea comparada con niños mayores
- Buscar sistemáticamente la etiología, priorizando las entidades con tratamiento específico.

- Si bien el trasplante es una opción…

  Escasez de injertos de tamaño adecuado

  Hospitalización prolongada (> ARM)

  > Sepsis, complicaciones vasculares y biliares

  Mortalidad > 50%

Whittington 2016
Sundaram et al J Pediatr 2011
Durand P J Pediatr 2001

ENFERMEDAD HEPÁTICA FETAL ALOINMUNE (GALD).

- P. Whittington 60 – 90 % ≤ 30 días. (Chicago Child Htal.)
- Sundaran (PALFSG) 14% ≤ 90 días.
- Durand et al 16% ≤ 1 año (Bicetre – París)
- Argentina < 5%

ENFERMEDAD HEPÁTICA FETAL ALOINMUNE (GALD).

- Ac maternos por vía transplacentaria dirigidos contra hepatocitos en desarrollo (Ag?). Fibrosis severa, nódulos de regeneración, ausencia de necrosis
- Amplio espectro de lesión hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática requerirán trasplante hepático
- Disfunción hepática: ↓ síntesis de hepcidina. Siderosis hepática y extrahepática.
- Signos fetales de HTP (ascitis, rara vez esplenomegalia) RCIU, oligohidramnios

ENFERMEDAD HEPÁTICA FETAL ALOINMUNE (GALD).

- RNPT con insuficiencia hepática. Colestasis leve, GGT⊥, RIN > 4, hipoglucemia, albúmina < 2 gl/dl. TS ≤ 100 u/l, ferritina > 800 ng/ml, (atípico > 7000). ↑ % saturación de transferrina, ↑ α feto prot.
- Ante la sospecha: Ig EV (bloqueo Ac maternos)
- Ante la confirmación: exanguinotransfusión (remoción de Ac)
- Diagnóstico: clínica, bioquímica, presencia de Fe extrahepático por RNM (páncreas, miocardio, corteza SR). Biopsia de glándulas salivales
- Ig profiláctica a partir de la semana 19 de gestación (en caso de antecedentes, para evitar recurrencia).

FHA RN - ≤ 1 año

Etiología Viral: 15 – 30%

- Adquisición perinatal (5 – 14 días)
- Necrosis aguda hepatocitos (↑ ↑ TS > 1000 U/l , ferritina ↑, coagulopatía)
- **Herpes simple 1 y 2** (canal de parto de madre asintomática). Compromiso multiorgánico (SNC) → contraindica el Tx hepático. Elevada mortalidad
- Ante la sospecha, iniciar precozmente tratamiento con Aciclovir (empírico)

Otros: Herpes 6, CMV, Enterovirus, Parvovirus B19, Adenovirus, Varicela Zoster

Dx: PCR, histología, cultivo de lesión

Whittington
Sundaram et al J Pediatr
Durand P. J Pediatr

FHA RN - ≤ 1 año

ENFERMEDADES METABOLICAS

RN - 30 d	5%	Whittington
0 – 90 d	20%	Sundaram
0 – 1 año	42%	Durand

El fallo hepático como primera manifestación suele ser temprano en la vida.

<u>Enfermedad Mitocondrial (↓ ATP)</u>

El tejido hepático tiene ↑ requerimiento energético (rico en mitocondrias)

- Enfermedad de cadena respiratoria
- Enfermedad por depleción de ADN mitocondrial.
- Defecto en oxidación de Ac grasos

ENFERMEDAD MITOCONDRIAL
Sospecha Diagnóstica

- Afectación de múltiples órganos y tejidos no relacionados (corazón, SNC, hígado, músculo esquelético, músculo ocular, retina)
- Recaídas frecuentes
- Encefalopatía progresiva sin causa aparente
- Screening inical: RIN, α feto proteína, CPK, glucemia, hemograma, amonio, láctico, láctico / piruvato, cuerpos cetónicos sérico y urinarios, carnitina total y libre, acilcarnitina, aminoácidos séricos

↓

Paneles de genes

↓

Secuenciación completa de ADN nuclear y ADN mitocondrial

ENFERMEDAD MITOCONDRIAL
Sospecha Diagnóstica

El diagnóstico no establece pronóstico

- Recuperación espontánea
- Progresión con o sin compromiso multiorgánico

El compromiso de SNC puede contraindicar el trasplante (no revierte la encefalopatía).

GALACTOSEMIA

- Con incorporación de lácteos

  Rechazo del alimento, vómitos, hipoglucemia, cataratas al nacer, sepsis Gram (-)

- Dx: **Actividad de galactosa 1 P uridiltransferasa.**

  Genético. Screening neonatal → diagnóstico precoz

- Tratamiento: exclusión de galactosa de la dieta

INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA

- Ante incorporación de fructosa o sacarosa (alimentos, jarabes, jugos, leche de almendras, leche de soja). Aversión a ciertos alimentos. Trastornos gastrointestinales. Hipoglucemia, ↑ Ac. Láctico.
- Dx: **Actividad de: Fructosa 1 P aldolasa.** Genético
- Tratamiento: Excluir sacarosa, fructosa o sorbitol

TIROSINEMIA

Alteración del metabolismo de la tirosina. Metabolito intermedio tóxico

- Profunda coagulopatía. Leve ↑ de TS. ↑↑ α feto proteína
- Dx: Succinilacetona en orina.↑ tirosina. ↑ fenilalanina
- Tratamiento: NTBC precoz. Dieta sin tirosina ni fenilalanina

TRASTORNO DEL CICLO DE LA UREA

- Déficit de OTC
- Urea ↓. Amonio ↑↑. Encefalopatía. Disfunción hepática
- <u>Tratamiento:</u>
  - Restricción proteica
  - ↓ niveles de amonio

FHA RN - ≤ 1 año

- Otras:
  - Defecto en la síntesis de ácidos biliares (Δ 4 – 3 oxoesteroide 5 β reductasa)
  - Déficit de lipasa ácida lisosomal (LAL)
  - Síndrome hemofagocítico
  - Hipoxia
  - Isquemia
  - Infiltración hepática (hepatoblastoma, neuroblastoma, leucemia congénita, hemangiomatosis masiva…)

FHA: NIÑOS Y ADOLESCENTES

Virus

- Virus A (HAV) – Virus B (HBV) Virus Delta (coinfección - sobreinfección), Virus E (HEV)
- Virus no hepatotropos: Herpes Simple I y II, Varicela Zoster, Citomegalovirus, Epstein-Barr, Herpesvirus tipo 6, Parvovirus, Adenovirus, Coxsackie B, Dengue … etc.

FHA: NIÑOS Y ADOLESCENTES

Hepatitis Autoinmune

- Dx: autoanticuerpos - ↑ Ig
- Tratamiento: inmunosupresión

FHA: NIÑOS Y ADOLESCENTES

Enfermedades metabólicas

- Enfermedad de Wilson (5 – 8 % EW)

Niños > 3 años

↑ mod de TS

Anemia hemolítica Coombs (-)

Fal y Ac U ↓

Anillo de Kayser - Fleischer

- Dx: Cerulolplasmina – Cupruria
- Tratamiento: D pencilamina (precoz)

Otras: Enfermedad mitocondrial, galactosemia, tirosinemia, intolerancia a fructosa, defectos ciclo de U, defectos en oxidación de Ac grasos…

FHA: NIÑOS Y ADOLESCENTES

Tóxicos

- Paracetamol

Dosis tóxica 140 mg/kg/dia (niños) 7,5 – 10 gr (adultos)

Intencional – No intencional (↑ índice de sospecha. Síntomas sutiles).

↑↑ TS. Insuficiencia renal. Ac metabólica. Hipoglucemia

- Dx: Niveles plasmáticos de paracetamol
- Tratamiento: Nacetilcisteína. Precoz VO-EV (regenera glutatión).

Otros: isoniazida, pirazinamida, tetraciclinas, halotano y derivados, Antidepresivos: IMAO, derivados imidazopiridínicos, AINES, hidantoínas, ácido valproico, alfa-metildopa, ketoconazol, quimioterapia – biológicos…

FHA: NIÑOS Y ADOLESCENTES

Tóxicos

- Hongos (Amanita phalloides)

Manifestaciones gastrointestinales

- Dx: Identificación de toxina
- Tratamiento: Penicilina G- Silimarina

* Medicina natural (hierbas, suplementos dietéticos y mezclas de plantas usadas en la medicina tradicional china)

Extractos de Camelia Sinensis (té verde) y Aloe Vera, Valeriana, Cáscara sagrada…..

* Drogas ilegales: cocaína, éxtasis (3,4-metilendioximetanfetamina)

FHA: NIÑOS Y ADOLESCENTES

Isquemia

Hígado de shock, insuficiencia cardiaca, síndrome de Budd-Chiari, enfermedad veno-oclusiva

Otras

Infiltración tumoral masiva (leucemias, linfomas), Sme. hemofagocítico,

Indeterminada

FHA INDETERMINADO

- Sin diagnóstico definitivo, independiente de la sospecha diagnóstica (la mayoría viral o autoinmune) aprox. 50%
- Puede reflejar evaluación incompleta o interrumpida por: recuperación espontánea, muerte en lista o trasplante
- PALFSG N= 348 FHA. Evaluación incompleta (HAI- enf. metabólica)
- Etiología viral? Comportamiento epidémico, estacional, clínica similar, asociación con anemia aplásica post Tx
- Menor sobrevida espontánea. Mayor tasa de trasplante y muerte posterior que otras entidades

CONCLUSIONES (I)

- El FHA es un cuadro clínico dramático en el que un niño previamente sano se enferma gravemente
- El rápido deterioro del paciente y la urgente necesidad de trasplante hepático hace muchas veces difícil establecer el diagnóstico antes del trasplante

CONCLUSIONES (II)

- Priorizar el diagnóstico de enfermedades con tratamiento específico
- Incluir aquellas progresivas (historia natural)
- Indicar en forma oportuna el trasplante
- No esperar a que esté contraindicado (encefalopatía irreversible – fallo multiorgánico)
- El tratamiento de sostén exitoso con o sin diagnóstico, beneficiará a los pacientes que se recuperarán sin trasplante e incidirá en el éxito de los que lo requieran

Muchas Gracias.

Marcela Galoppo
mgaloppo@hotmail.com