

THE LIVER MEETING 2012
THE 63RD ANNUAL MEETING OF THE AASLD

HYNES CONVENTION CENTER
BOSTON, MASSACHUSETTS, USA

November 9-13, 2012

**AASLD/NASPGHAN
PEDIATRIC SYMPOSIUM**

NUEVOS DESCUBRIMIENTOS, CONTROVERSIAS Y DIFERENCIAS EN HEPATITIS VIRAL PEDIÁTRICA

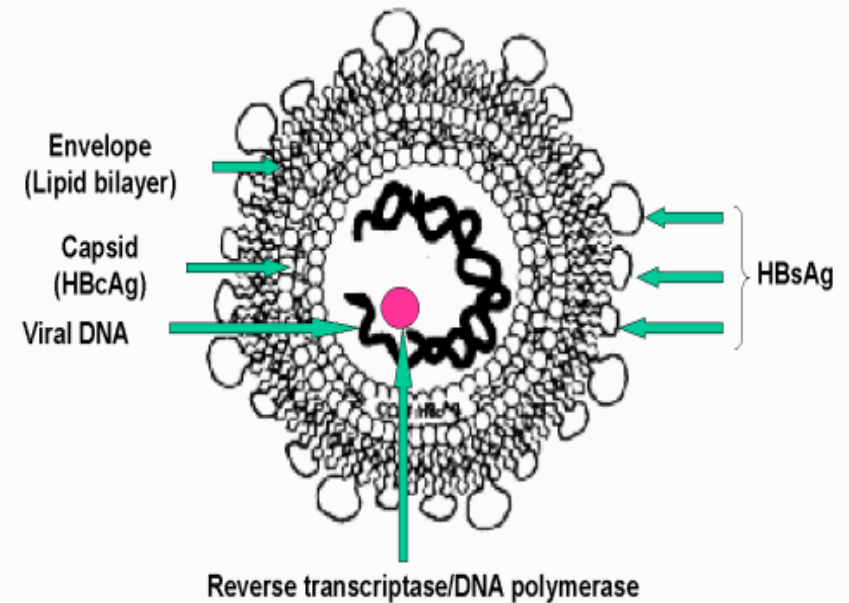
DIRECTORES

Daniel H Leung

Philip Rosenthal

HEPATITIS B

Scheme of HBV Dane particle



Mei-Hwei Chang (National Taiwan University Hospital)

Brian McMahon (Alaska Native Medical Center)

Maureen M Jonas (Boston Children's Hospital)

Emily Fredericks (University of Michigan)

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN HBV

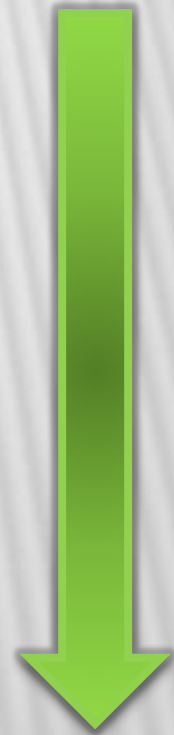
- Huésped:
 - Genéticos, respuesta inmune (niveles elevados de IL-10 e IL-12 asociados a seroconversión), hormonales (pubertad temprana favorece seroconversión), etc
- Virales:
 - Carga, genotipos (A–H) (gen B anterior seroconversión que gen C), mutantes
- Otros:
 - Edad a la infección (modo de transmisión), maternas (madre HBeAg positiva), ambientales (alcohol, etc)

HCC EN NIÑOS CON INFECCIÓN HBV CRÓNICA

- La tasa de integración del HBV-DNA se incrementa con el progreso de la histología hepática hacia la transformación neoplásica
- La delección Pre-S es un factor de riesgo independiente para HCC en niños (odds ratio: 36.69, $p=0.015$) (modelo de regresión logística multivariado)

IMPACTO GLOBAL DE LA VACUNACIÓN HBV

- ✱ **Hepatitis Aguda/Fulminante**
- ✱ **Hepatitis Crónica**
- ✱ **Carcinoma Hepatocelular**



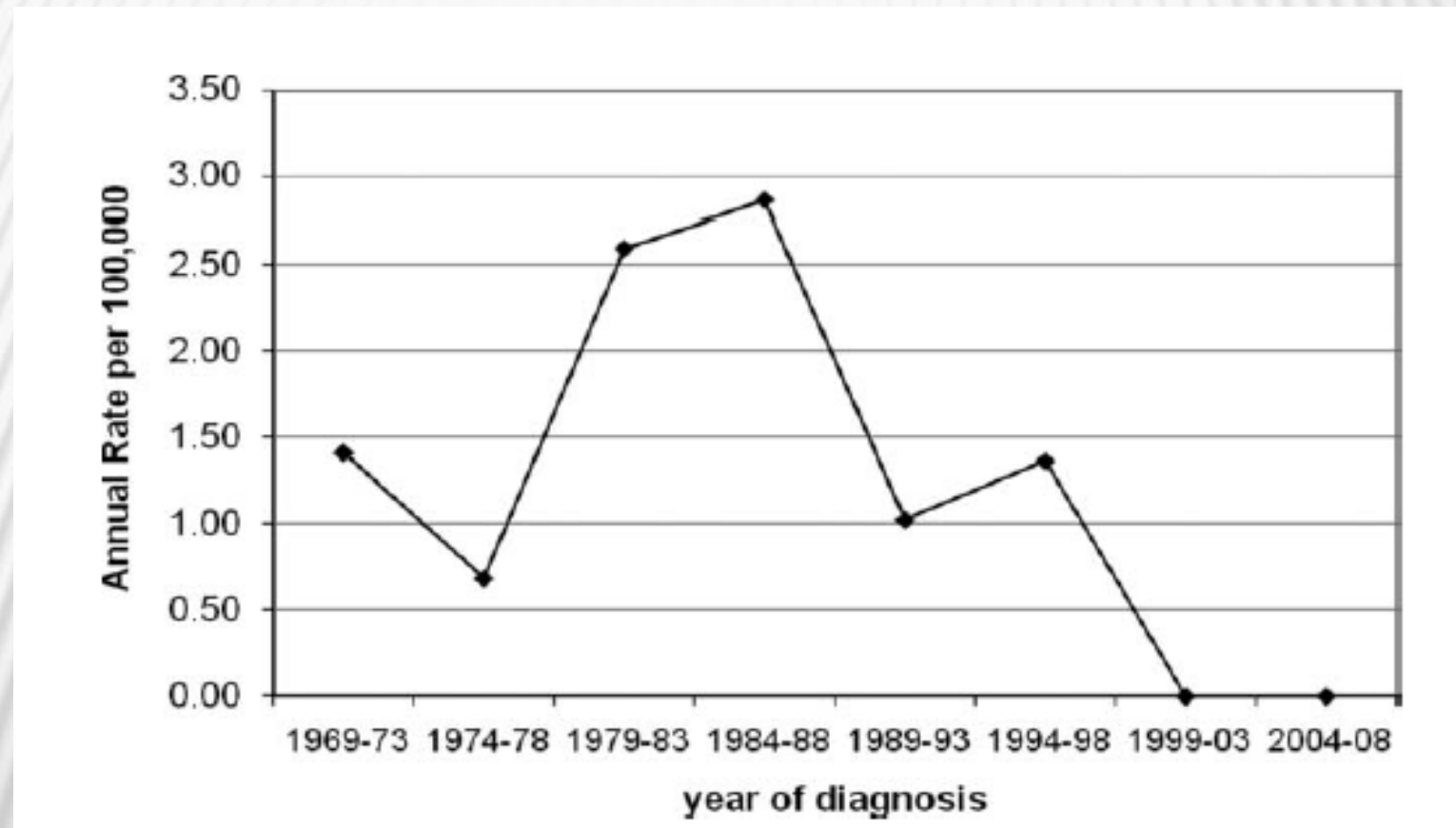
COBERTURA DE VACUNA HEPATITIS B (OMS)

● Fines del 2011 (%)

● Mundial.....	75
● África.....	71
● Américas.....	90
● Mediterráneo Oriental.....	83
● Europa.....	77
● Sudeste Asiático.....	56
● Pacífico Occidental.....	91

**180 (93%) países la han incorporado como vacunación rutinaria en la infancia
Impacto global de la Inmunización Universal HBV: Previene 90% Infección B Cr**

La incidencia anual de HCC en Alaska en < 20 años de edad
De 3/100,000 en 1984-1988 a 0 en 1995-1999, no ocurriendo más casos



McMahon BJ, et al. Hepatology 2011

PROBLEMAS PENDIENTES EN EL CONTROL DE LA HEPATITIS B

- **Recursos Insuficientes**
- **Cumplimiento Inadecuado**
- **Falla de la Vacuna**

IMPACTO DE LA VACUNA HBV

Age, y	Children born to HBeAg(+) mother			Children born to HBeAg(-) mother					
	HBIG(+)			HBIG(-)			HBIG(+)		
	N	HBsAg+(%)	95% CI	N	HBsAg+(%)	95% CI	N	HBsAg+(%)	95% CI
<1	28	3 (10.71)	(0.00–22.17)	25	0 (0.00)	(0.00–0.00)	81	0 (0.00)	(0.00–0.00)
1	42	5 (11.90)	(2.11–21.70)	70	0 (0.00)	(0.00–0.00)	137	0 (0.00)	(0.00–0.00)
2	52	9 (17.31)	(7.03–27.59)	66	0 (0.00)	(0.00–0.00)	123	0 (0.00)	(0.00–0.00)
3–4	113	10 (8.85)	(3.61–14.09)	182	1 (0.55)	(0.00–1.62)	130	0 (0.00)	(0.00–0.00)
5–6	113	9 (7.96)	(2.97–12.96)	196	0 (0.00)	(0.00–0.00)	120	0 (0.00)	(0.00–0.00)
7–8	122	9 (7.38)	(2.74–12.02)	295	0 (0.00)	(0.00–0.00)	94	1 (1.06)	(0.00–3.14)
9–10	113	9 (7.96)	(2.97–12.96)	216	2 (0.93)	(0.00–2.20)	38	0 (0.00)	(0.00–0.00)
Total	583	54 (9.26)	(6.91–11.62)	1050	3 (0.29)	(0.00–0.61)	723	1 (0.14)	(0.00–0.41)

**%HBsAg (+) in Children Born to HBeAg (-)/HBsAg (+) and HBeAg (+)
Mothers
After Universal Immunization**

RIESGO DE HCC E IMPACTO GLOBAL DE LA INMUNIZACIÓN HBV

- ➔ La transmisión materna del HBV es un factor importante para el desarrollo de HCC
- ➔ Cirrosis hepática es frecuente
- ➔ Deleción Pre-S2 e integración del HBV son factores de riesgo para el HCC
- ➔ Inmunización universal de la hepatitis B ha reducido efectivamente la incidencia de HCC en niños y adolescentes
- ➔ La infección HBV a partir de madres HBsAg(+)/HBeAg(+) es la causa más importante de la falla de prevención de HBV y HCC

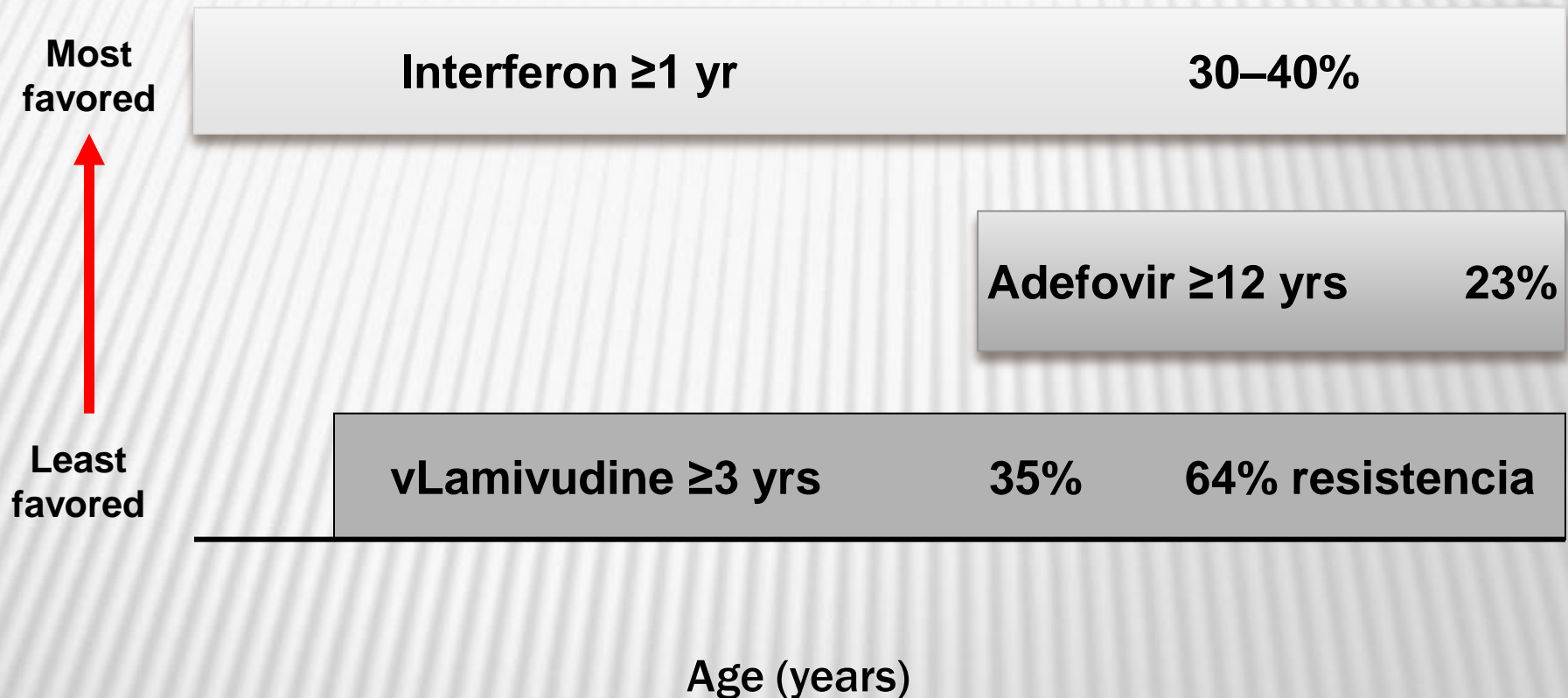
TRATAMIENTO

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO

- **Caracterizar el estado de la infección**
 - No tratar durante la fase de tolerancia (niños pequeños): DNA muy elevado, ALT normal, inflamación y fibrosis mínimas a ausentes
 - Si durante la fase de “immune clearance”: disminución DNA, aumento de ALT, inflamación y fibrosis
 - Su duración prolongada: hepatitis crónica, cirrosis y HCC
 - Anticipar la seroconversión anti-Hbe: menor morbilidad
 - El desarrollo de HCC: rápida progresión de hepatitis a cirrosis, fase de “immune clearance” prolongada

Tratamientos aprobados en USA para niños



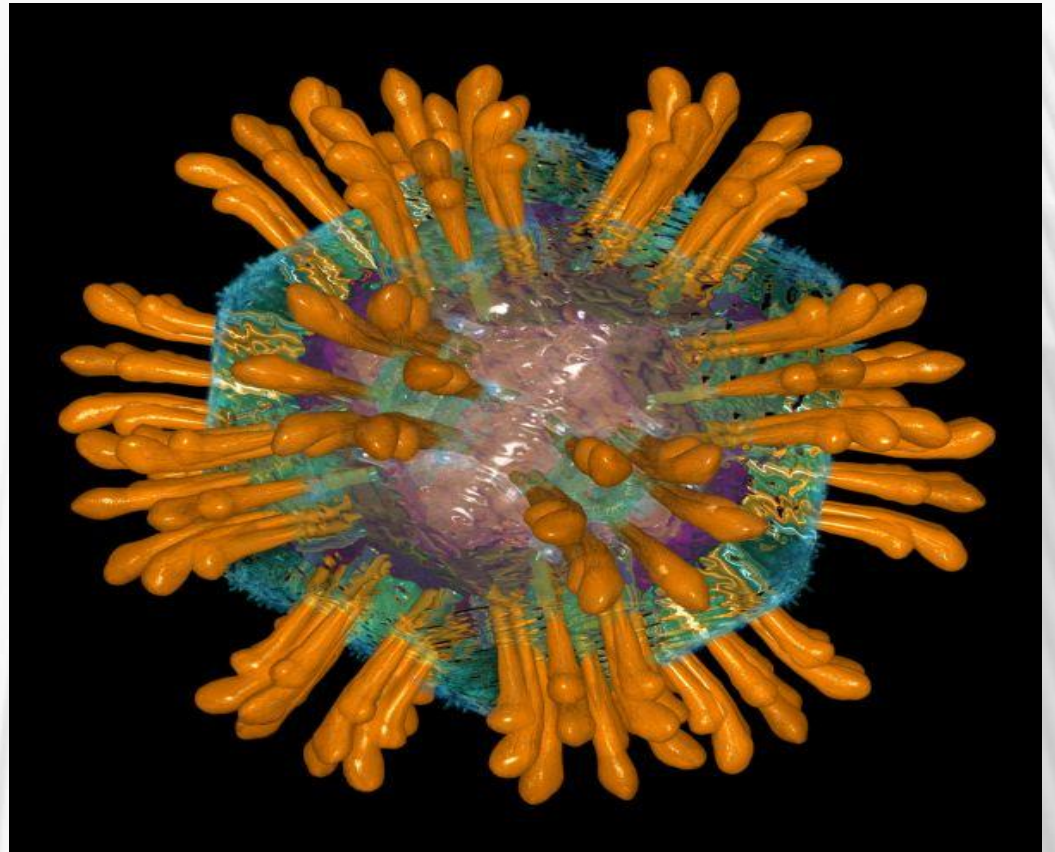
Jonas MM et al. Hepatology 2010;52:2192-2205

TRATAMIENTO

- ➔ Supresión del HBV DNA y seroconversión del HBeAg duradera: cese de la replicación viral activa
- ➔ Tratamientos disponibles son subóptimos
- ➔ En adultos, no son considerados tratamientos de primera línea
- ➔ La selección apropiada del paciente es fundamental

HEPATITIS C

UN NIÑO NO ES UN PEQUEÑO ADULTO



- ✓ Mark S. Sulkowski (Johns Hopkins University, Baltimore)
- ✓ Regino Gonzalez-Peralta (University of Florida. College of Medicine Shands Hospital for Children. Gainesville. Florida)
- ✓ Kathleen B Schwarz (Johns Hopkins Pediatric Liver Center, Baltimore)

TRATAMIENTO ANTIVIRAL

- ➔ El conocimiento de la Historia Natural de la infección HCV en niños y los factores vinculados con su progresión son limitados
- ➔ La indicación de tratamiento puede ser discutida
- ➔ La mayoría de los expertos creen en el tratamiento

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

- ➔ HCV RNA no detectable en suero
- ➔ Regresión (o demora en la progresión) de la fibrosis hepática
- ➔ Prevenir: evolución hacia la enfermedad hepática crónica y HCC
- ➔ Mejorar la calidad de vida

TRATAR O NO TRATAR?

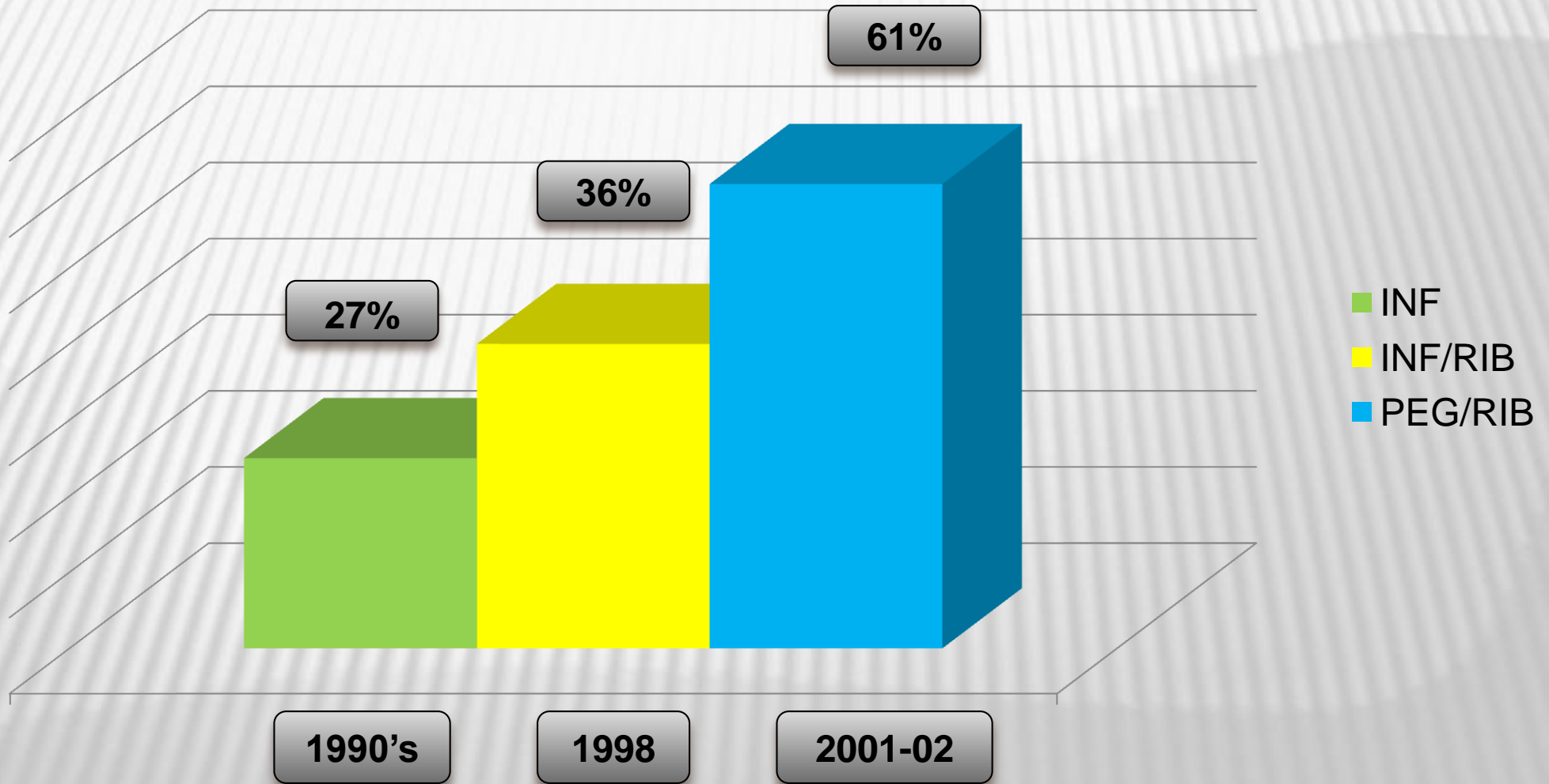
A FAVOR:

- ➔ Previene la progresión de la enfermedad
- ➔ Beneficios económicos: < droga, < costos enfermedad
- ➔ Estigma social
- ➔ Niños candidatos ideales: leve, cumplimiento, > tolerancia, no comorbilidades

EN CONTRA:

- ➔ Enfermedad asintomática
- ➔ Lenta tasa de progresión
- ➔ Baja tasa de respuesta en el genotipo I
- ➔ Tratamiento costoso
- ➔ Toxicidades

HISTORIA DEL TRATAMIENTO HCV



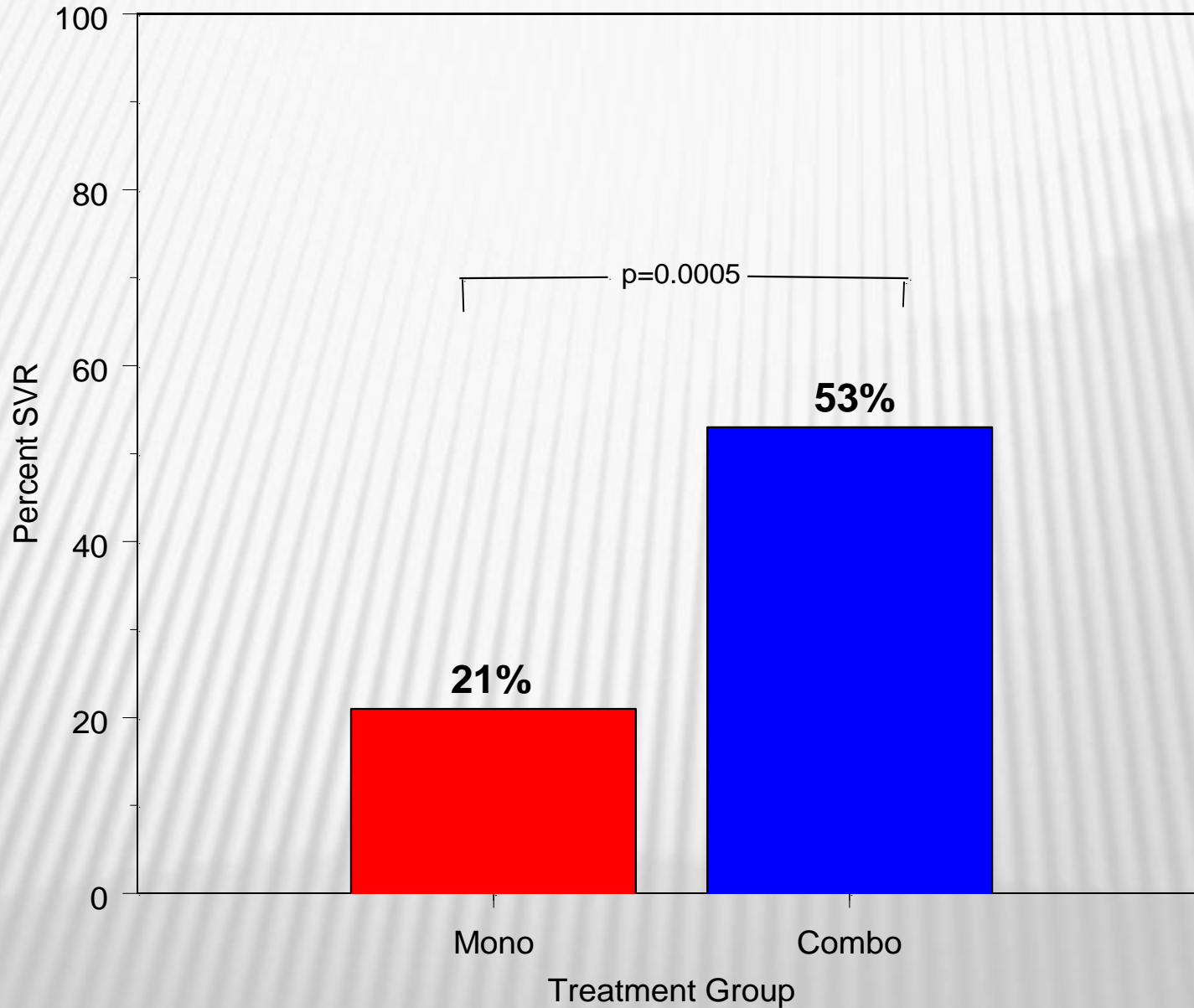
CLINICAL ADVANCES IN LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT

The Combination of Ribavirin and Peginterferon Is Superior to Peginterferon and Placebo for Children and Adolescents With Chronic Hepatitis C

KATHLEEN B. SCHWARZ,^{*} REGINO P. GONZALEZ-PERALTA,[‡] KAREN F. MURRAY,[§] JEAN P. MOLLESTON,^{||} BARBARA A. HABER,[¶] MAUREEN M. JONAS,[#] PHILIP ROSENTHAL,^{**} PARVATHI MOHAN,^{††} WILLIAM F. BALISTRERI,^{§§} MICHAEL R. NARKEWICZ,^{|||} LESLEY SMITH,^{¶¶} STEVEN J. LOBRITTO,^{¶¶} STEPHEN ROSSI,^{**} ALEXANDRA VALSAMAKIS,^{***} ZACHARY GOODMAN,^{†††} PATRICIA R. ROBUCK,^{§§§} and BRUCE A. BARTON^{||||} for the Peds-C Clinical Research Network

Department of Pediatrics, Division of Gastroenterology and Nutrition, and *Johns Hopkins Clinical Virology Laboratory, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; ‡Section of Hepatology and Liver Transplantation, Department of Pediatrics, University of Florida College of Medicine and Shands Children's Hospital, Gainesville, Florida; §Division of Gastroenterology and Hepatology, Seattle Children's Hospital, Seattle, Washington; ||Section of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana; ¶Clinical and Translational Science Award Research Center, Children's Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania; #Division of Gastroenterology, Children's Hospital Boston, Boston, Massachusetts; **Department of Pediatrics, University of California, San Francisco, California; ††Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Children's National Medical Center, Washington, DC; §§Cincinnati Children's Medical Center, Cincinnati, Ohio; |||Section of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Department of Pediatrics, University of Colorado Denver School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado; ¶¶Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Columbia University Medical Center, New York, New York; **Roche Molecular Systems, Pleasanton, California; †††Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC; §§§National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Washington, DC; and ||||Maryland Medical Research Institute, Baltimore, Maryland*

Figure 2A Percent SVR by Treatment Group



TRATAMIENTO: CRECIMIENTO

- El tratamiento con INF-Peg- α 2a+Rib estuvo asociado con disminución significativa del peso corporal, crecimiento linear, BMI
- Estos efectos fueron reversibles con el cese de la terapia, aunque el score z para altura no se recuperó hasta pasados los 2 años de observación, en muchos niños.

TRATAMIENTO HCV CRÓNICA PEDIÁTRICA

- **Los niños son semejantes a los adultos**
 - Eficacia
 - Factores favorables
 - Toxicidad
 - Duración de la respuesta
- **Los niños son diferentes de los adultos**
 - Tolerancia
 - Crecimiento

TRABAJOS CIENTÍFICOS

TRABAJOS CIENTÍFICOS

Hepatology octubre 2012

COLESTASIS CRÓNICAS

COLESTASIS CRÓNICAS

TITLE: Quality of Life in Alagille Syndrome is Associated with Growth Failure and Cardiac Defects

AUTHORS: B.M. Kamath, , The Hospital for Sick Children, Toronto, CANADA|Z. Chen, E.M. Fredericks, J.C. Magee , University of Michigan|R. Romero, Emory University School of Medicine , Atlanta |K.F. Murray, University of Washington Medical Center, Seattle, WA

TITLE: High Dose Steroids Improve Outcome in Biliary Atresia: A Single Centre, Prospective Study

AUTHORS: M. Davenport, S. Tizzard, N. Hadzic, Paediatric Centre for Hepatology, Gastroenterology and Nutrition, King's College Hospital, London, UNITED KINGDOM|

TITLE: High-throughput mutation screen identifies high frequency of double and triple heterozygous gene variants in patients with idiopathic cholestasis

AUTHORS: P. Dexheimer, J. Connor, R. Karns, A.G. Miethke, B. Aronow, K. Zhang, J.A. Bezerra. Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH

TITLE: Establishment of a Liver Stiffness Normal Range Using Transient Elastography in Non-Liver Disease Control Children and the Utility of Transient Elastography in the Detection of Liver Disease in Children with Cystic Fibrosis.

AUTHORS: P.J. Lewindon, T.N. Pereira, M. Puertolas-Lopez, L.E. Ramm, G.A. Ramm. The Queensland Institute of Medical Research, Brisbane, Queensland, AUSTRALIA

TRANSPLANTE HEPÁTICO

TRANSPLANTE HEPÁTICO

TITLE: The role of corticosteroids in reducing chronic hepatitis and fibrosis in the paediatric liver allograft

AUTHORS: W. Haller, C. Lloyd, D.A. Kelly, P.J. McKiernan, The Liver Unit, Birmingham Children's Hospital, |R.M. Brown, S. Hubscher, Department of Cellular Pathology, Queen Elizabeth Hospital, University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust, Birmingham, UNITED KINGDOM|

TITLE: Long Term Outcome Of Children Following Liver Transplantation

AUTHORS: M. Legarda, M. Smith, P. Lewis, C. Lloyd, D.A. Kelly, Liver Unit, Birmingham Children's Hospital, |M. Smith, P. Lewis, S. Paris, Liver Unit, Queen Elizabeth Hospital, Birmingham, UNITED KINGDOM|

OBSTRUCCIÓN PORTAL EXTRAHEPÁTICA

TITLE: Surgical Approaches to the Correction of Extra-Hepatic Portal Vein Obstruction in Children: Experience with 100 Patients

PRESENTER: Timothy Lautz

AUTHORS: T.B. Lautz, J. Ito, R. Superina, Surgery, Lurie Children's Hospital of Chicago, Northwestern University, Chicago, IL|

ENFERMEDAD DE WILSON

TITLE: Controversies in diagnosing and treating Wilson disease in children - results of an international survey

AUTHORS: F.E. Piersma, E. Sturm, Pediatric Gastroenterology/ Hepatology, Childrens Hospital, University of Tuebingen, GERMANY|S. Tanner, Sheffield Childrens Hospital, UNITED KINGDOM|P. Socha, Department of Gastroenterology, Hepatology and Immunology , The Children's Memorial Health Institute , Warsaw, POLAND|E.A. Roberts, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, CANADA|B.L. Shneider, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, PA|

HEPATITIS VIRAL Y HAI

HEPATITIS VIRAL Y HAI

TITLE: Contrasting Mechanisms of Liver Injury in Two Childhood Autoimmune Diseases

AUTHORS: M.B. Vos, R. Romero, Pediatrics, Emory University and Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, GA|P.F. Whittington, L.M. Bass, E.M. Alonso, Pediatrics, Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago, IL|H. Melin-Aldana, Pathology, Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago, IL|C. Roy, F. Alvarez, Pediatrics, Universite de Montreal, Montreal, Quebec, CANADA|

TITLE: Incidence and characteristics of autoimmune hepatitis in children and adolescents in Canada: A preliminary report of The Canadian Pediatric Hepatology Research Group.

AUTHORS: C. Jimenez-Rivera, S. Graitson, Pediatrics, University of Ottawa,|J. Critch, Pediatrics, Memorial University, St John, Newfoundland,|M. Rashid, Pediatrics, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia,|S.C. Ling, V.L. Ng, E.A. Roberts, Pediatrics, University of Toronto, H. Brill, J.K. Dowhaniuk, Pediatrics, McMaster University, Hamilton,|N. Ahmed, Pediatrics, McGill University, Montreal,|G. Bruce, Pediatrics, University of Saskatchewan, |J.Y. Yap, Pediatrics, University of Alberta, Edmonton,|O.R. Guttman, R.A. Schreiber, Pediatrics, University of British Columbia, Vancouver,|F. Alvarez, Pediatrics, University of Montreal, Montreal, Quebec, CANADA|

TITLE: Assessing Fibrosis Risk in a Pediatric Population with Chronic Hepatitis B with Normal versus Abnormal ALT using Transient Elastography

AUTHORS: J.M. Stoll, R. Raza, H. Jiang, M.M. Jonas. Gastroenterology, Boston Children's Hospital, Boston, MA|A.R. Perez-Atayde, Pathology, Boston Children's Hospital, Boston, MA|

TITLE: High prevalence of HBV non-immunity in vaccinated pediatric liver transplant recipients

AUTHORS: M.V. Ton-That, R. Himes, D.H. Leung, L. Pillai, H. Lee, J. Economides. Pediatric Gastroenterology, Hepatology, & Nutrition, Baylor College of Medicine and Liver Center, Texas Children's Hospital, Houston, TX|

TITLE: Impact of Immunosuppression and Hepatitis E Virus Infection on Viriome of Children with Orthotopic Liver Transplantation

AUTHORS: K. Béland, M. Dore-Nguyen, **F. Alvarez**, U. Halac. Gastroenterology, hepatology and nutrition, CHU Sainte-Justine,|N. Patey, Pathology & Cellular Biology, CHU Sainte -Justine, Montreal, Quebec, CANADA|M. Gagné, J. Brassard, Agriculture & Agri-Food Canada, Food Research and Development Centre, Saint-Hyacinthe, Quebec, CANADA|



MUCHAS GRACIAS!