



EDITORIAL

## Desafíos del trasplante hepático infantil en los errores innatos del metabolismo



## Challenges in childhood liver transplantation in innate errors of metabolism

Jesús Jiménez Gómez

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

Disponible en Internet el 6 de enero de 2018

El trasplante hepático es un procedimiento que se emplea de forma habitual como tratamiento en niños con enfermedad hepática terminal desde hace décadas, avalado durante este largo período de tiempo con excelentes resultados a nivel de supervivencia tanto del paciente como del injerto.

Durante estos años se han superado obstáculos que hacían diferente el trasplante hepático infantil del adulto tales como la técnica quirúrgica que precisaba cirujanos especializados en la misma, la escasa disponibilidad de donantes pediátricos lo que obligó a emplear variantes quirúrgicas tipo Split o el desarrollo del trasplante de donante vivo, así como la mejora del sistema de evaluación de gravedad de la insuficiencia hepática y de la priorización del procedimiento en función de esta.

En la mayoría de los casos el paciente pediátrico que se incluye en lista de espera de trasplante hepático se encuentra afecto de una enfermedad colestásica detectada en las primeras semanas o meses de vida, con desarrollo progresivo de cirrosis biliar e insuficiencia hepática crónica, aunque también puede desarrollarse una insuficiencia hepática crónica más tardíamente motivada por otras causas.

Sin embargo, en ocasiones nos enfrentamos a una situación devastadora como es el fallo hepático agudo que nos inquieta tanto en su diagnóstico como en la actitud a seguir,

ya que en muchas circunstancias cursa con un cuadro de rápida instauración con insuficiencia hepática grave que a veces es difícil de reconocer clínicamente debido a sus semejanzas con cuadros de afectación del estado general que comprometen la vida del paciente en los que el hígado no es el origen del proceso sino un órgano más implicado.

El fallo hepático agudo es la segunda causa de trasplante hepático infantil en la mayoría de las series pediátricas y una vez establecido el diagnóstico lo primordial es determinar la etiología<sup>1</sup>, y si esta es potencialmente tratable o es necesario un trasplante hepático urgente para evitar un desenlace fatal como es el fallecimiento del individuo. Estudios como el publicado en este número de ANALES DE PEDIATRÍA por Gilbert Pérez JJ et al.<sup>2</sup> abordan esta necesidad de diagnóstico etiológico y la posibilidad de establecer índices pronósticos que nos permitan tomar la decisión terapéutica más adecuada en esta devastadora situación ya que el hígado es la única víscera con capacidad regenerativa<sup>3</sup>.

El tercer grupo de pacientes pediátricos subsidiarios de trasplante hepático en frecuencia lo constituyen los errores innatos del metabolismo cuyo comienzo generalmente se produce en los primeros meses de vida<sup>4</sup> y se caracterizan por tener graves consecuencias en cuanto a morbimortalidad. Se trata de un grupo heterogéneo de pacientes cuyo curso clínico puede ser semejante a una enfermedad colestásica o por el contrario iniciar la sintomatología de forma abrupta y grave, semejante a la del fallo hepático agudo precisando

Correo electrónico: [ventogil@gmail.com](mailto:ventogil@gmail.com)

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.12.006>

1695-4033/© 2017 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

trasplante hepático urgente, siendo estas 2 situaciones una indicación de trasplante casi exclusiva en la edad pediátrica.

Los errores innatos del metabolismo de origen hepático, cuyo vínculo común es un defecto enzimático, pueden clasificarse en función de la afectación hepática que puedan producir.

Así pues, hay un primer grupo, en el que se ve afectada la función sintética del hígado y conduce, como la mayoría de las indicaciones de trasplante, a cirrosis hepática que incluso pueden terminar desarrollando una lesión maligna sobre el hígado cirrótico. De este grupo de pacientes con hepatopatías metabólicas cirróticas son ejemplo la enfermedad de Wilson, la tirosinemia tipo I o el déficit de alfa 1-antitripsina. Pueden desarrollar las complicaciones propias de la cirrosis y la determinación del momento de trasplante podría estar basado en el sistema PELD o MELD. En otras ocasiones la indicación podría precipitarse si la presentación de la insuficiencia hepática es de forma aguda o en caso de que se desarrolle la ya citada degeneración neoplásica.

Otros tipos de metabopatías con implicación hepática no producen deterioro de la función del hígado. Son enfermedades habitualmente causadas por un defecto específico en la síntesis de una proteína localizada en el hígado como en el síndrome de Crigler-Najjar tipo 1 (SNC1), la hemofilia A y la hiperoxaluria. Otras veces la deficiencia genética se expresa también en otros órganos, y no exclusivamente en el hígado, dando lugar a enfermedades sistémicas, como sucede en las acidemias orgánicas.

En estos 2 últimos grupos de metabopatías no cirróticas la repercusión clínica es extrahepática y las descompensaciones metabólicas pueden dar importantes secuelas neurológicas, cardiológicas o en otros órganos y sistemas como sucede en las deficiencias del ciclo de la urea o en la hipercolesterolemia familiar homocigota. El trasplante hepático en estos casos sustituiría el defecto enzimático para evitar los efectos deletéreos del mal control metabólico. Por este motivo el momento de toma de decisión de realizar el trasplante ya no dependería de la evaluación de la función sintética del hígado o del desarrollo de complicaciones de la cirrosis, sino vendría determinado a evitar las posibles complicaciones que ponen en riesgo la vida del paciente o que producen daños permanentes en otros órganos.

Desgraciadamente esta singularidad de la indicación de trasplante por enfermedad metabólica no cirrótica no viene recogida en los sistemas de priorización establecidos. A veces la elección del momento adecuado es difícil al tener que optar por continuar un tratamiento dietético restrictivo o someter a una cirugía no exenta de riesgos, aunque la mayoría de series pediátricas muestran una supervivencia mayor al 90% el primer año del procedimiento.

Pero la difícil indicación de trasplante se complica cuando el niño presenta fallo hepático agudo con alta sospecha de origen metabólico. El comienzo en forma de fallo hepático agudo es objeto de análisis por Dias Costa F et al., en el estudio publicado en este número de ANALES DE PEDIATRÍA<sup>5</sup>. Estos cuadros son de extrema gravedad y es difícil la toma de decisión del trasplante ya que el estudio etiológico generalmente es de gran complejidad y se dispone de poco tiempo,

considerando además que no siempre el trasplante hepático es curativo en todos los errores innatos de metabolismo.

La decisión de trasplante en estas circunstancias viene condicionada además por la escasez de donantes. Así, además de la optimización de la oferta de injertos mediante las técnicas quirúrgicas como la reducción de injerto de donante adulto, especialmente si se realiza mediante Split, también se ha recurrido a la donación de vivo relacionado. La experiencia desde los años 90 especialmente en países asiáticos nos confirman la posibilidad de utilización de donantes heterocigotos en la mayoría de los casos de trasplante hepático en metabopatías. Siempre debemos asegurarnos que la actividad enzimática del donante heterocigoto sea suficiente para una correcta función metabólica tanto en el donante como en el receptor.

Otras opciones que se han desarrollado en los últimos años son el trasplante de hígado auxiliar, por el cual se trasplanta habitualmente el hígado izquierdo o el segmento lateral izquierdo de un donante vivo o cadáver, mientras se conserva el hígado derecho del receptor. Este procedimiento complejo técnicamente, permitiría que el hígado nativo con funcionamiento sintético normal, salvo por el déficit enzimático, actuar como una red de seguridad en el caso de no función del injerto postrasplante. Otra ventaja sería que este trasplante auxiliar podría ser un puente ante el eventual desarrollo de una terapia genética en el futuro. Nuestra unidad ha sido pionera en España en este tipo de trasplante, realizado a una niña afecta de déficit de ornitina transcarbamilasa, siendo la donante su madre.

A modo de conclusión, existen patrones evolutivos y de pronóstico en las diferentes enfermedades hepáticas subsidiarias de trasplante hepático que deben ser conocidos para realizar la indicación y priorización en el momento adecuado. En el fallo hepático agudo la situación apremiante y el pronóstico del paciente se ve influenciado por el reconocimiento precoz y la derivación a un centro especializado donde se deben barajar distintas posibilidades diagnósticas y terapéuticas en un intervalo de tiempo escaso. Siempre hay que considerar el despistaje de los errores innatos del metabolismo especialmente en los lactantes pequeños y saber distinguirlos de otras situaciones igualmente graves en las que la indicación de trasplante está contraindicada.

## Bibliografía

1. Smith SK, Rosenthal P. Pediatric liver failure: We came, we saw, but have we conquered? *F1000Res*. 2017;6:1540.
2. Gilbert Pérez JJ, Jordano Moreno B, Rodríguez Salas M. Etiología, resultados e indicadores pronósticos del fallo hepático agudo pediátrico. *An Pediatr (Barc)*. 2018;88:63–8.
3. Alonso EM, Horslen SP, Behrens EM, Doo E. Pediatric acute liver failure of undetermined cause: A research workshop. *Hepatology*. 2017;65:1026–37.
4. Alam S, Lal BB. Metabolic Liver Diseases Presenting as Acute Liver Failure in Children. *Indian Pediatr*. 2016;53:695–701.
5. Dias Costa F, Moinho R, Ferreira S, Garcia P, Diogo L, Gonçalves I, et al. Fallo hepático agudo asociado a enfermedades metabólicas hereditarias en niños pequeños. *An Pediatr (Barc)*. 2018;88:69–74.