

CARTA AL DIRECTOR

A propósito del artículo “Hepatopatías crónicas en la edad pediátrica”

About the article “Chronic hepatopathies in the pediatric age”

Juan Mario Reyes Vera^{1*} , Ana Miriam Clemades Méndez² , Wilder Reinoso Fernández³ 

¹Hospital Provincial Pediátrico Universitario “José Luis Miranda”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

²Hospital Provincial Ginecoobstétrico Universitario “Mariana Grajales”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

³Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Universitario “Arnaldo Milián Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

*Juan Mario Reyes Vera. juanmarioeyesvera@gmail.com

Recibido: 02/07/2023 - Aprobado: 06/11/2023

Señor Director:

Las hepatopatías crónicas en la infancia son un grupo de enfermedades que afectan el desarrollo de los pacientes pediátricos. El artículo “Hepatopatías crónicas en la edad pediátrica”, publicado en la Revista “Acta Médica del Centro” del año 2023, volumen 17, número 2, de abril a junio de 2023, contribuye a divulgar, entre los profesionales de la salud, la importancia de una oportuna y precoz sospecha diagnóstica y de una pronta remisión al Especialista en Gastroenterología.⁽¹⁾

La primera causa de hepatopatía crónica en la infancia⁽¹⁾ fue la previamente denominada atresia de las vías biliares extrahepáticas (llamada así para distinguirla de la atresia biliar intrahepática), que era un grupo histopatológico de trastornos en los que los conductos biliares intrahepáticos se ven afectados principalmente; sin embargo, los trastornos que afectan a los conductos biliares intrahepáticos actualmente se clasifican por causa genética, metabólica o infecciosa en lugar de por el hallazgo histológico,^(2,3) por lo que se le denomina atresia biliar (AB). Aunque la incidencia general es baja (aproximadamente 1 en 10 000 a 20 000 nacidos vivos) es la causa más común de ictericia neonatal, para la que está indicada la cirugía y que constituye la indicación más frecuente para el trasplante de hígado en niños.^(2,4)

Los niños con atresia biliar se pueden agrupar en tres categorías: AB sin otras anomalías o malformaciones, AB asociadas con malformaciones de lateralidad - atresia biliar con malformación esplénica (ABME) o atresia biliar embrionaria- y AB con asociación con otras malformaciones congénitas.^(4,5)

La AB sin otras anomalías o malformaciones (variante clásica): este patrón a veces se denomina AB perinatal y ocurre entre el 70 y el 85% de los pacientes

que nacen sin ictericia visible, pero que dentro de las primeras semanas de vida la desarrollan y en los que las heces se vuelven progresivamente acólicas. El segundo grupo lo componen las AB asociadas con malformaciones de lateralidad (*situs inversus*, asplenia o poliesplenia, mal rotación, vena cava inferior interrumpida y anomalías cardíacas), los datos sugieren que los niños con ABME tienen peores resultados en comparación con los con AB perinatal, posiblemente debido a las anomalías cardíacas asociadas. En el último grupo de AB se incluye la asociación con otras malformaciones congénitas que contienen atresia intestinal, ano imperforado y anomalías renales y malformaciones cardíacas (o ambas).^(2,5)

Se desconocen las causas de la atresia biliar, aunque se han implicado varios mecanismos: viral, tóxica, genética e inmunológica.⁽⁶⁾ La agrupación de casos de AB en el tiempo y el espacio sugiere esta posible causa viral. Hasta la fecha no se ha implicado a un virus específico porque las investigaciones no han logrado identificar asociaciones con varias infecciones virales específicas, incluidos el reovirus y el rotavirus del grupo C,^(6,7) sin embargo, hay investigaciones que informan que los niños con inmunoglobulina M (IgM) positiva para citomegalovirus tienen una eliminación reducida de la ictericia después de la hepatoportoenterostomía (técnica de Kasai), lo que sugiere que estos bebés son un subgrupo de pronóstico distinto.^(5,6)

La agrupación de casos de AB también es consistente con la posibilidad de una respuesta inflamatoria mediada por toxinas. En una investigación con animales de corral se aisló una toxina isoflavonoide de la planta *Dysphania*. Esta toxina causó daño severo al árbol biliar extrahepático y pérdida de cilios en colangiocitos de ratones, lo que sugiere que una toxina ambiental puede estar implicada en algunos casos de atresia biliar.^(5,6,7)

Los factores genéticos pueden desempeñar un papel causal en el pequeño subgrupo de pacientes con ABME.^(6,8) Las variantes en el gen CFC1 (Cripto, FRL-1, CrypticFamily, por sus siglas en inglés), que está involucrado en la determinación de la lateralidad durante el desarrollo fetal, se han asociado con el síndrome ABME. Se encontró una mutación heterocigota en CFC1 en cinco de cada 10 bebés con ABME. La frecuencia de esta mutación en lactantes con ABME es el doble de la encontrada en una población de individuos sanos. Por lo tanto, las mutaciones de CFC1 pueden predisponer a ABME, pero no son suficientes para causar la enfermedad. Aparte de estos subgrupos de pacientes con ABME, es posible que los factores genéticos no desempeñen un papel causal directo en el desarrollo de la mayoría de los casos de AB; esto lo sugiere la observación de que los gemelos monocigóticos suelen tener un fenotipo discordante. El EFEMP1 (proteína extracelular secretada implicada en la remodelación de la matriz extracelular, la proliferación celular y la organogénesis) fue identificado como un gen de susceptibilidad candidato para AB en un estudio de asociación del genoma completo;⁽⁸⁾ el EFEMP1 codifica una proteína de matriz extracelular que se expresa en colangiocitos y fibroblastos portales. Se identificó un locus de riesgo en el cromosoma 10q24.2 en múltiples estudios de asociación del genoma completo en pacientes asiáticos. El gen ADD3 (adducina 3) se encuentra en esta región y los estudios de seguimiento han demostrado que las variantes que alteran la expresión de ADD3 influyen en el riesgo de AB.⁽⁹⁾

Referente a la etiología inmunológica la desregulación inmunitaria, ya sea como un trastorno primario o como resultado de desencadenantes infecciosos o genéticos, se ha implicado en varios estudios. Se ha encontrado una alta concentración de células quiméricas maternas en las áreas portal y sinusoidal de pacientes con AB, lo que sugiere que los linfocitos maternos causan lesiones en los conductos biliares a través de una respuesta inmunitaria de injerto contra huésped. Se ha identificado la activación coordinada de genes implicados en la diferenciación de linfocitos, en particular los asociados con la inmunidad T helper 1, en muestras de hígado de lactantes con AB. Los polimorfismos que aumentan la expresión del gen CD14 (cluster of differentiation 14, por sus siglas en inglés), que desempeña un papel en el reconocimiento de la endotoxina bacteriana, se han asociado con AB y colestasis neonatal idiopática.^(9,10)

Debido a los avances en la identificación temprana de niños con AB y los avances en la terapia médica después de la técnica quirúrgica conocida como Kasai, incluida la profilaxis contra la colangitis y las mejoras en la nutrición y el flujo de bilis, es razonable esperar que la supervivencia a largo plazo de los casos actuales supere la de estos pacientes mayores. Las áreas experimentales de terapia, como los inhibidores del transporte de ácidos biliares en el íleon y los agentes antifibróticos o antiinflamatorios, pueden mejorar los resultados en el futuro. Aunque el rendimiento del tratamiento quirúrgico claramente mejora la supervivencia general, el pronóstico a largo plazo es difícil de predecir.

Los factores pronósticos más importantes para el resultado quirúrgico son la edad más joven en el momento de la operación, la experiencia del Especialista en Cirugía y del centro de atención en el que se realiza el procedimiento y la disminución de la bilirrubina sérica en los primeros meses después del tratamiento.^(2,3,5)

Dentro del tratamiento médico, y como bien se expone en el artículo en cuestión, se sugiere que los niños sean tratados con ácido ursodesoxicólico después de realizar la técnica de Kasai. No se recomienda el tratamiento con glucocorticoides. Todos los pacientes deben ser tratados con antibióticos profilácticos durante al menos el primer año después de ser operados para reducir el riesgo de colangitis ascendente. Los episodios repetidos de colangitis aceleran la progresión de la enfermedad hepática.^(2,6,10)

El trasplante de hígado se sugiere en los casos con ictericia persistente tres meses después de haber sido intervenidos con la técnica de Kasai y deben derivarse para una evaluación de trasplante de hígado. Otras indicaciones para el trasplante hepático temprano incluyen retraso en el crecimiento a pesar de una rehabilitación nutricional vigorosa, complicaciones de la hipertensión portal (hemorragia varicosa recurrente o ascitis intratable) y disfunción hepática progresiva. La mayoría de los pacientes con atresia biliar eventualmente requerirán un trasplante de hígado. Una minoría de pacientes con AB tratados con Kasai sobrevive hasta 20 años o más sin trasplante de hígado; sin embargo, muchos de estos pacientes tienen enfermedad hepática crónica con cirrosis e hipertensión portal.^(6,10)

Finalmente, hay que recordar que para el diagnóstico de atresia biliar se realizan una serie de pruebas de diagnóstico imagenológico y de laboratorio; en ocasiones es necesario realizar una biopsia hepática para descartar otras causas de colestasis.

Los lactantes deben ser evaluados lo más rápido posible porque el éxito de la intervención quirúrgica disminuye progresivamente con la edad avanzada en el momento de la cirugía. Esta es la piedra angular en el manejo integral de la AB, la detección precoz en su área de salud y la rápida remisión al especialista correspondiente.

Agradecidos y satisfechos con este artículo, en el que se ha caracterizado a los infantes con hepatopatías crónicas atendidos en el Servicio de Gastroenterología pediátrica de la Provincia de Villa Clara. Es importante estar al tanto porque, a pesar de que la atresia biliar sin otras malformaciones es la más frecuente, conocer el resto de las posibilidades diagnósticas evitará que los niños queden fuera de clasificación y garantizará que puedan ser diagnosticados y tratados precozmente para mejorar su calidad de vida y su supervivencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruiz Ramos A, Abreu Duarte R, Coello Rodríguez M, Meras Valdesuso ÁL, Lara Martín M, Gómez Vera I. Hepatopatías crónicas en la edad pediátrica en el servicio de Gastroenterología del Hospital Provincial Pediátrico Universitario José Luis Miranda. Acta Med Centro [Internet]. 2023 [citado 28/06/2023];17(2):212-219. Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/1724>
2. UpToDate [Internet]. Filadelfia: UpToDate Inc.; 2023 [actualizado 30/06/2023; citado 01/07/2023]. Whehrman A, Loomes KM. Biliary atresia; [aprox. 15 pantallas]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/biliary-atresia>
3. Belkind-Gerson J. Atresia biliar. Manual MSD [Internet]. Rahway: Merck & Co, Inc.; 2023 [citado 28/06/2023]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/pediatr%C3%ADa/anomal%C3%A4Das-digestivas-cong%C3%A9nitas/atresia-biliar>
4. Serpa Sarmiento AP, Pacheco Merchán JP. Atresia de las vías biliares, reporte de caso y revisión de la literatura. LATAM [Internet]. 2023 [citado 28/06/2023];4(1):1872-1891. Disponible en: <https://latam.redilat.org/index.php/lt/article/view/383>. <https://doi.org/10.56712/latam.v4i1.383>
5. Brahee DD, Lampl BS. Neonatal diagnosis of biliary atresia: a practical review and update. Pediatr Radiol [Internet]. 2022 [citado 28/06/2023];52:685-692. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00247-021-05148-y>. <https://doi.org/10.1007/s00247-021-05148-y>
6. Ho Yu Chung P, Zheng S, Kwong Hang Tam P. Biliary atresia: East versus west. Semin Pediatr Surg [Internet]. 2020 [citado 28/06/2023];29(4):150950. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1055858620300706>. <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2020.150950>
7. Ortiz-Perez A, Donnelly B, Temple H, Tiao G, Bansal R, Mohanty SK. Innate Immunity and Pathogenesis of Biliary Atresia. Front Immunol [Internet]. 2020 [citado 28/06/2023];11:329. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7052372/>. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00329>
8. Antala S, Taylor SA. Biliary Atresia in Children: Update on Disease Mechanism, Therapies, and Patient Outcomes. Clin Liver Dis [Internet]. 2022 [citado 28/06/2023];26(3):341-54. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1089326122000150>.

<https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.03.001>

9. Lendahl U, Lui VCH, Chung PHY, Tam PKH. Biliary Atresia - emerging diagnostic and therapy opportunities. EBioMedicine [Internet]. 2021 [citado 28/06/2023];74:103689. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8604670/>.
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103689>
10. Scottoni F, Davenport M. Biliary atresia: Potential for a new decade. Semin Pediatr Surg [Internet] 2020 [citado 28/06/2023];29(4):150940. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32861444/>.
<https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2020.150940>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.