



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



## PEDIATRÍA

# Enfermedades hepáticas en niños

S. Heller-Rouassant

Instituto Nacional de Perinatología "Dr. Isidro Espinosa de los Reyes"

Recibido el 1 de junio de 2015; aceptado el 8 de junio de 2015

Las enfermedades hepáticas crónicas en niños y adolescentes representan un reto para los pediatras. En el último año, las principales investigaciones en ese campo se han centrado en el hígado graso no alcohólico asociado con obesidad, la búsqueda de técnicas no invasivas de detección de fibrosis hepática, la patogenia de la atresia de vías biliares y algunas enfermedades hepáticas genéticas, y el trasplante hepático. A continuación se resume lo más relevante del tema que se presentó en la *Digestive Diseases Week 2015* (Washington, DC, mayo de 2015) y en la *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 48th Annual Meeting 2015* (Ámsterdam, Holanda, mayo de 2015).

### Enfermedad hepática asociada con obesidad

La enfermedad por hígado graso no alcohólico es un término general que se usa para describir un espectro amplio de alteraciones hepáticas, desde una esteatosis simple y no complicada, denominada hígado graso no alcohólico (HGNA), hasta una esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) con diferentes grados de inflamación y fibrosis.<sup>1</sup> El HGNA es la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en la población pediátrica, secundaria al incremento de la frecuencia de obesidad. La obesidad visceral (detectada con una circunferencia abdominal aumentada) se asocia con HGNA, y la presencia de resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo II, hipertensión y otros rasgos del síndrome metabólico

se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y la presencia de fibrosis.<sup>1</sup>

Se refiere que los adultos con HGNA presentan una expresión aumentada de los genes de síntesis de ácidos biliares (AB) que puede estar relacionada con la patogenia de la enfermedad. El estudio de Chapa-Rodríguez<sup>2</sup> de la expresión génica de AB por microarreglos y PCR en tiempo real en niños con HGNA confirmado con biopsia hepática, reveló una expresión aumentada de la síntesis de enzimas de AB, que sugiere que la alteración del metabolismo de los AB en el HGNA puede tener efectos profundos en la progresión de la enfermedad o el retraso de la misma a través de intervenciones metabólicas mediadas por receptores de AB.<sup>2</sup>

Más de 12 millones de niños cursan con obesidad en Estados Unidos. Maheshwari<sup>3</sup> analizó los factores de riesgo asociados con el desarrollo de enfermedad hepática en niños obesos en 113 pacientes, 83 de ellos con aminotransferasas elevadas y 30 clasificados como controles. El 58% de los pacientes era de origen hispano y 40% caucásico. Se realizaron biopsias hepáticas a 33 pacientes que mostraron datos de HGNA y esteatohepatitis. Como se ha descrito en la literatura, la frecuencia de HGNA fue más alta en pacientes de origen hispano. Con el propósito de buscar factores genéticos modificadores de la progresión de la enfermedad como la presencia de polimorfismos de alfa 1 antitripsina (AAT), se determinó el fenotipo de ATT en todos los pacientes. Se encontró el fenotipo MM en 51 hispanos y en 18 caucásicos, y el fenotipo MZ, MS en tres de cada grupo; no hubo asociación del fenotipo de AAT con la gravedad de cirrosis

o inflamación hepática. Se estudió la correlación entre índice de masa corporal (IMC), niveles de insulina y grado de esteatosis hepática, concluyéndose que sí existe una correlación significativa entre IMC y niveles de insulina en pacientes con HGNA y EHNA.<sup>3</sup>

El estudio inglés de Mann<sup>4</sup> analizó a 100 pacientes con HGNA, 59 caucásicos y 41 asiáticos (73% de origen pakistaní). Los pacientes de origen asiático tuvieron un IMC más bajo que los caucásicos; sin embargo, la presencia de marcadores metabólicos fue semejante en ambos grupos, lo que confirma las diferencias étnicas de adiposidad de niños y adolescentes con HGNA.

Abdulkader<sup>5</sup> analizó la prevalencia de complicaciones extrahepáticas en HGNA en niños en 56 individuos con una edad media de  $12.89 \pm 1.0$  años; reportó los siguientes porcentajes de complicaciones: hipertensión arterial en 20.4%, dislipidemia en 67.9%, síndrome metabólico en 47%, hiperinsulinismo, prediabetes o diabetes en 48.2%, ovarios poliquísticos en 11% de pacientes del sexo femenino y apnea del sueño en 17.8%.

Ganesh y cols.<sup>6</sup> buscaron otras enfermedades hepáticas crónicas en 85 niños con sobrepeso y obesidad con aminotransferasas elevadas, y únicamente detectaron otras causas diferentes al HGNA en dos casos, uno de hepatitis autoinmune y el otro de hemocromatosis.

Evidencias recientes sugieren que la lipasa lisosomal ácida (LLA) puede desempeñar un papel en la degradación de gotitas de grasa hepática por autofagia que contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina. Alkhoury<sup>7</sup> estudió a 161 niños con obesidad y esteatosis hepática diagnosticada por ultrasonido. La actividad de la LLA fue normal en 88.8% y baja en 11.2% de los sujetos; la baja actividad de la LLA se asoció con colesterol total y LDL más elevados, índice de HOMA alterado, presión arterial diastólica y sistólica elevada, y esteatosis importante en el ultrasonido hepático. La actividad de la LLA se correlaciona con la presencia de síndrome metabólico y con la gravedad de la esteatosis hepática.

En el estudio inglés de Mann<sup>8</sup> de HGNA pediátrico se revisó la historia natural del padecimiento en 100 casos diagnosticados de 2003 a 2014 en un primer nivel de atención médica, en niños sin síntomas, con pruebas de función hepática alterada y/o hígado graso en ultrasonido abdominal. En su seguimiento, encontró un aumento de la frecuencia de síndrome metabólico, de HbA1c (hemoglobina glucosilada) elevada, niveles altos de colesterol y bilirrubinas y diabetes tipo II; 20 pacientes fueron sometidos a biopsia hepática, 13 de ellos cursaron con EHNA y cinco con fibrosis de moderada a grave. Concluyeron que es necesario establecer sistemas no invasivos que ayuden a identificar los casos que requieren biopsias hepáticas y seguimiento a largo plazo.

### Métodos diagnósticos no invasivos de fibrosis hepática

Mansoor<sup>9</sup> publicó recientemente un estudio de escalas de evaluación de fibrosis en niños con HGNA en el que analizó: relación AST/ALT, índice de la relación AST/plaquetas (APRI), escala de fibrosis de HGNA e índice de fibrosis-4. Concluyó que las escalas no invasivas de fibrosis diseñadas para adultos tienen un valor diagnóstico muy pobre en niños.

Kuskari<sup>10</sup> reportó la experiencia de su grupo pediátrico con el uso del Fibroscan (elastografía hepática) para evaluar la "rigidez hepática" en 19 pacientes, en los que describió una correlación adecuada del estudio con la evolución clínica y el resultado de biopsias hepáticas.

### Trasplante hepático

La EHNA que se desarrolla en niños y adolescentes con obesidad puede progresar a cirrosis en poco tiempo. El grupo de Alkhoury<sup>11</sup> revisó una serie de 330 pacientes con EHNA y 219 con cirrosis criptogénica, con  $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (edad hasta 40 años), que requirieron trasplante hepático de 1987 a 2012. Catorce pacientes eran menores de 18 años en el momento del trasplante y 11.5% de los pacientes trasplantados requirió retrasplante, incluidos 13 por recurrencia de EHNA.

Nikaki<sup>12</sup> presenta tres casos de pacientes pediátricos que desarrollaron enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de novo después de trasplante hepático y realiza una revisión sistemática de la literatura en la que concluye que, aunque es una enfermedad rara, la EII debe considerarse en el diagnóstico diferencial de una diarrea postrasplante hepático.

El virus de hepatitis E (VHE) puede causar hepatitis en un hígado trasplantado e investigadores del Hospital Saint-Justine, de Montreal,<sup>13</sup> reportan a 161 niños con trasplante hepático de 1995 a 2013, con una seroprevalencia de anticuerpos IgG anti HE de 10.8% en pacientes pretrasplante y a corto plazo en su seguimiento postrasplante, un incremento a 36.9%, lo que sugiere que la inmunosupresión juega un papel importante en la infección por VHE.

### Atresia de vías biliares

La atresia de vías biliares (AVB) es una enfermedad idiopática que se caracteriza por una obstrucción del árbol biliar extrahepático, con inflamación y progresión rápida a cirrosis de forma muy temprana en la vida. No se conoce su patogenia, aunque existen evidencias de virus, toxinas y variaciones de la secuencia genética en su etiología. La proteína LOXL2 (*lysyl oxidase-like 2*) es una enzima de matriz extracelular que cataliza el entrecruzamiento de colágena fibrilar y elastina, y que puede tener un papel crucial en la fibrosis de tejidos. Honigbaum y su grupo<sup>14</sup> realizaron un estudio del papel de esta proteína en el hígado de AVB y encontraron que existe una sobreexpresión significativa de LOXL2 en el tejido hepático de AVB. Esta sobreexpresión se encontró en tejido hepático en el momento de realizar la cirugía de portoenteroanastomosis de Kasai (y no en otros tejidos), lo que sugiere que una terapia anti-LOXL2 puede ser una terapia futura apropiada para niños con AVB.

### Financiamiento

El autor no recibió financiamiento para la elaboración de este trabajo.

### Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflictos de intereses.

## Bibliografía

1. Nobili V, Alkhoury N, Alisi A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians. *JAMA Pediatr* 2015; 169:170-176.
2. Chapa-Rodriguez A, Baker SS, Liu W, et al. Overexpression of bile acid synthesis genes in pediatric NASH. Accepted abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington, DC: DDW; 2015. Mo137.
3. Maheshwari A, Furuya K. Determination of risk factors associated with the development of liver disease in obese children. Accepted abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington, DC: DDW; 2015. Mo1199.
4. Mann J, Armstrong M, Sewel P, et al. Ethnic differences in paediatric nonalcoholic fatty liver disease. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 48th Annual Meeting 2015. Amsterdam, Holland; 2015 mayo 6-9. Abstract book PO-H-0298.
5. Abdulkader ZM, Shah V, Bhesania N, et al. Prevalence of extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease in children. Accepted abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington, DC: DDW; 2015. Mo1320.
6. Ganesh M, Illireni C, Jonas MM et al. Evaluation for chronic liver diseases in overweight and obese children with elevated ALT. Accepted abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington, DC: DDW; 2015. Mo1198.
7. Alkhoury N, Ferrari FM, Tozzi G, et al. Lysosomal acid lipase activity in dried blood spots correlates with the severity of hepatic steatosis and features of the metabolic syndrome in children. Accepted abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington, DC: DDW; 2015. Mo1196.
8. Mann J, Armstrong M, Sewel P, et al. Challenges in the management of paediatric non-alcoholic fatty liver disease: A longitudinal follow-up study. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 48th Annual Meeting 2015, Amsterdam, Holland. 2015 mayo 6-9. Abstract Book PO-H-0291.
9. Mansoor S, Yerian L, Kohli R, et al. The evaluation of hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2015; 60:1440-1447.
10. Kusaraki M, Nakayaa Y, Abe N, et al. Evaluating liver stiffness and steatosis in children using FibroScan. Accepted abstracts DDW 2015[CD-ROM]. Washington, DC: DDW; 2015. 906.
11. Alkhoury N, Hanouneh IA, Zein NH, et al. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in children and young adults : The true burden of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Accepted abstracts DDW 2015[CD-ROM]. Washington, DC: DDW; 2015. Su1038.
12. Nikaki K, Wilson DC, McKiernan P, et al. De novo inflammatory bowel disease following paediatric liver transplantation: A case series of three patients and world literature review. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 48th Annual Meeting 2015. Amsterdam, Holland. 2015 mayo 6-9. Abstract Book, PO-G-0201.
13. Desaulniers-Langevin C, Béland K, Paganelli M, et al. Hepatitis E virus seroprevalence in children after liver transplantation. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 48th Annual Meeting 2015. Amsterdam, Holland. 2015 mayo 6-9. Abstract Book, PO-H-0336.
14. Honigbaum S, Schwarz KB, Layman A, et al. Increased expression of lysyl oxidase-like 2(LOXL2) is found in hepatic tissue of children with biliary atresia. Accepted abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington, DC: DDW; 2015. 802.