



# MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

**UAM**  
Universidad Autónoma  
de Madrid

 Universidad  
de Alcalá

Asignatura: Oportunidades en Hepatología

## “Enfermedades hepáticas en la infancia”

M. Dolores Lledín Barbancho

S. Hepatología y Trasplante Hepático Infantil

Hospital Universitario La Paz. Madrid

## COLESTASIS

1. Atresia de vías biliares
2. Síndrome de Alagille
3. Colestasis intrahepática familiar
4. Error innato en la síntesis de ac.biliares
5. Colestasis secundaria

## HEPATITIS

1. Virales
2. Hepatitis autoinmune
3. Colangitis esclerosante

## OTRAS

1. Enfermedades fibroquísticas
2. Tumores
3. Fallo hepático
4. Esteatosis, hipertensión portal prehepática, etc

## ENFERMEDADES METABOLICAS

1. Déficit de alfa 1 antitripsina
2. Enfermedad de Wilson
3. Metabolismo HC: Glucogenosis, galactosemia, fructosemia
4. Metabolismo de aa: tirosinemia, enfermedad jarabe de arce, trastorno ciclo de la urea
5. Metabolismo lisosomal

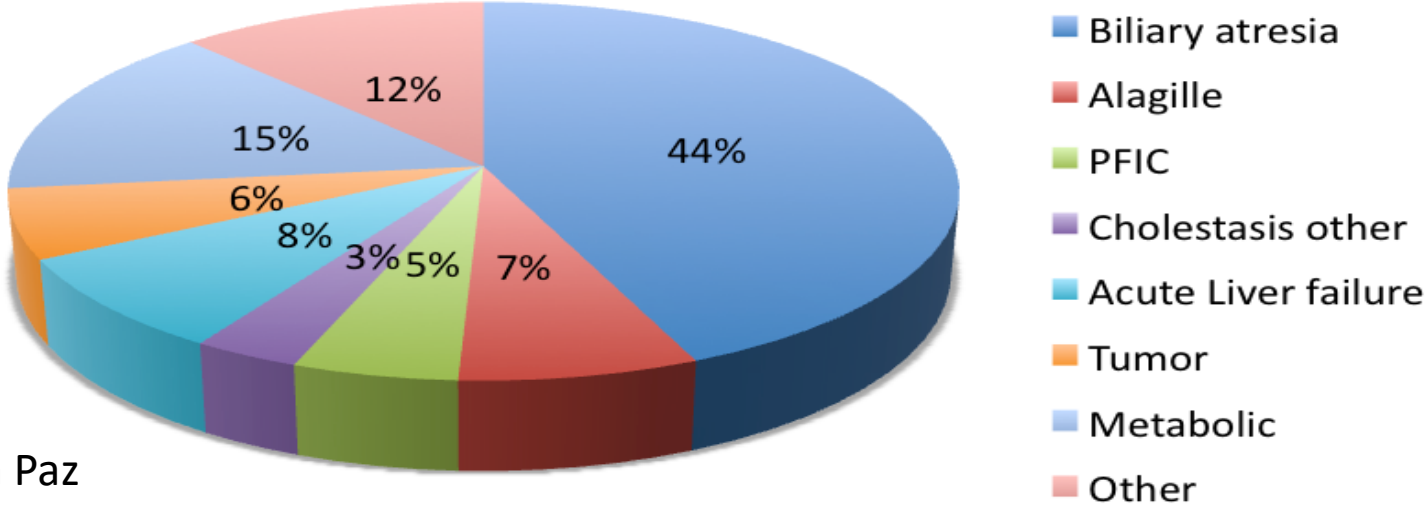
# COLESTASIS

# AVBEH

- Es una colangitis esclerosante progresiva que conduce a la destrucción de los conductos biliares **intra y extrahepáticos** → cirrosis precoz
- Es la primera causa de colestasis crónica en la infancia.
- Sin tratamiento fallecen en los 2 primeros años de vida.
- El diagnóstico precoz y el tratamiento quirúrgico en la primeras semanas mejora el pronóstico de la enfermedad

# AVBEH- Introducción

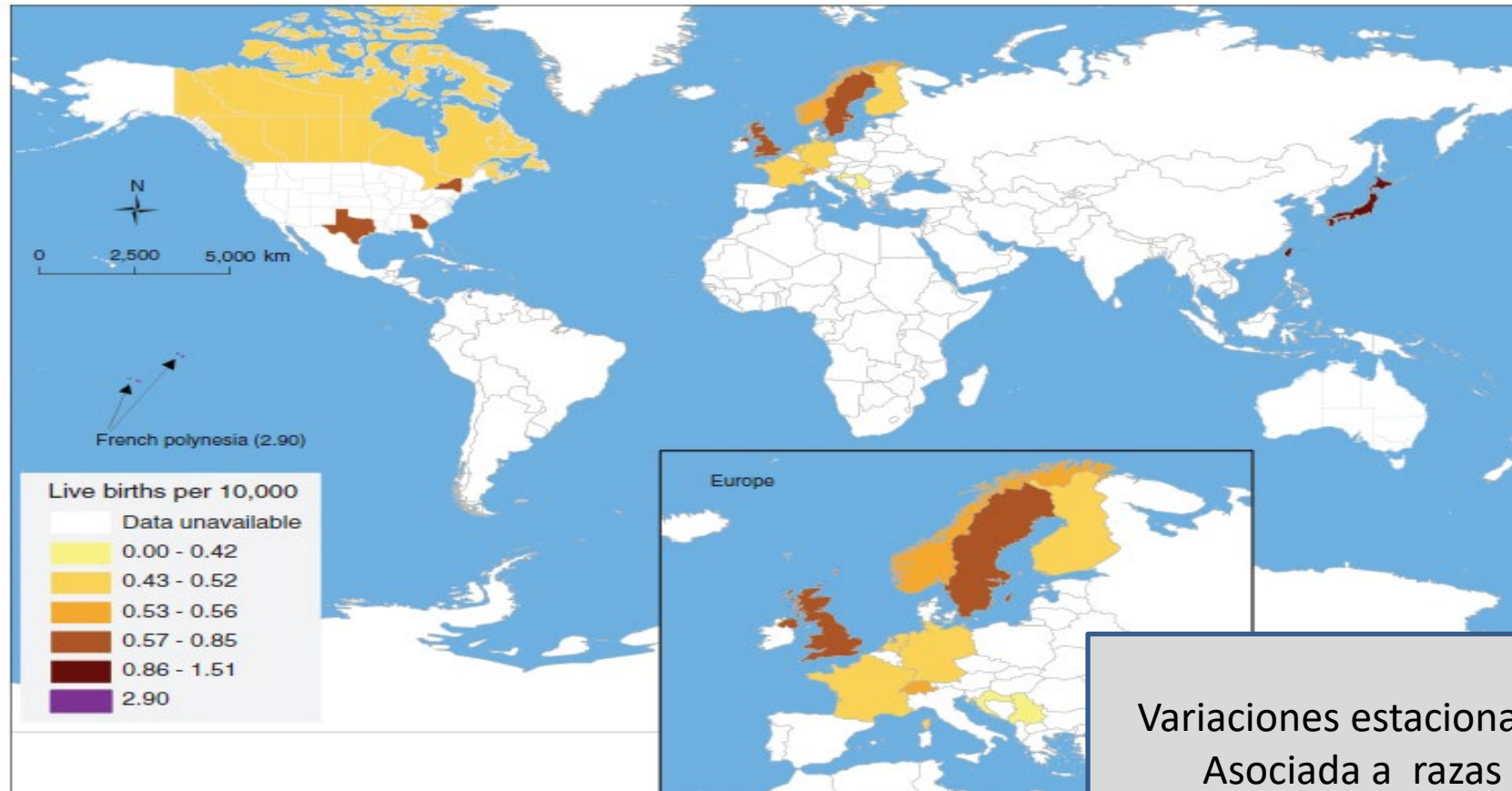
Es la primera indicación de trasplante hepático



Hospital La Paz  
1990-2010  
n=402 niños

# AVBEH

Incidencia: 1 /5.000 RN vivos en Taiwan y Japón  
Europa y USA: 1/18.000 RN vivos  
España: 25-30 casos/año



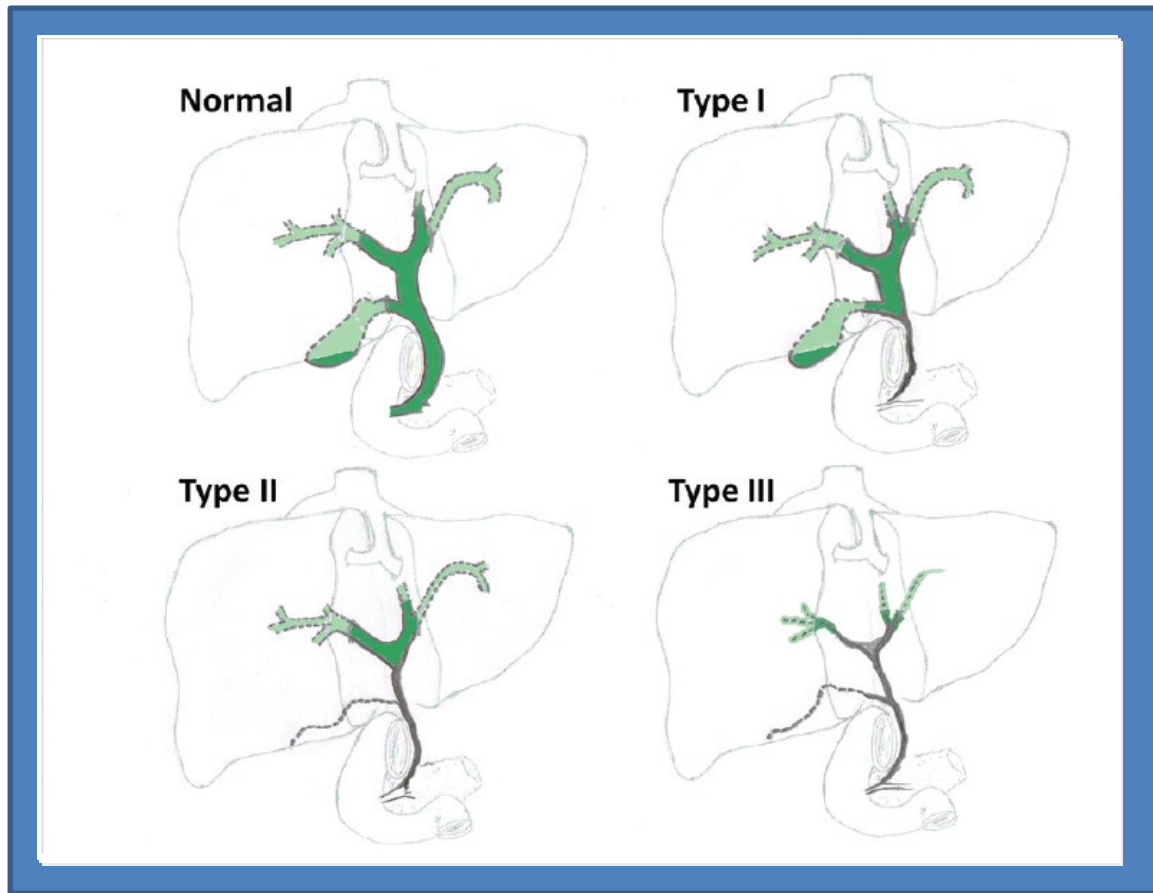
(JPGN 2013;56: 344-354)

International Incidence and Outcomes of Biliary Atresia

Variaciones estacionales  
Asociada a razas  
No hay patrón genético

# AVBEH

Según la afectación de las ramas biliares extrahepáticas



- **Tipo 3: 80%**
- **Tipo 2: 14%**
- **Tipo 1: 6%**

Japanese Association  
of Pediatric Surgeons' classification  
Arch Pathol Lab Med July 2012  
Biliary Atresia—Moreira et al

# AVBEH

Dependiendo del momento se distinguen 2 fenotipos:  
formas perinatales o adquirida ( 85 %) y  
embrionarias o sindrómica( 15%)

Table 1 Biliary atresia splenic malformation syndrome.

Component	Frequency (%)*	Notes
Polysplenia, double spleen, etc.	90	
Asplenia	10	
Situs inversus	~50	
Preduodenal portal vein	40-60	Other variants include congenital portocaval shunt
Absent inferior vena cava	40-50	Consequent azygous venous drainage of the lower body into the superior vena cava
Malrotation	30-40	
Cardiac anomalies	30-40	All types, including Fallot's tetralogy, hypoplastic left heart, valvular anomalies and septal defects
Annular/short pancreas	~5	
Immotile cilia syndrome	<2	
Abnormal maternal history	~40	For example, maternal diabetes (10% of cases), first-trimester drug ingestion

\*From the King's College Hospital series (1997-2005; unpublished data).

Erica Makin, Mark Davenport\*



# Atresia biliar: etiología multifactorial

**Genéticos**



gen CFC1/CRYPTIC proteína  
Gen VEGF  
Jagged- 1/ Notch  
Gen inversina

**Virus**



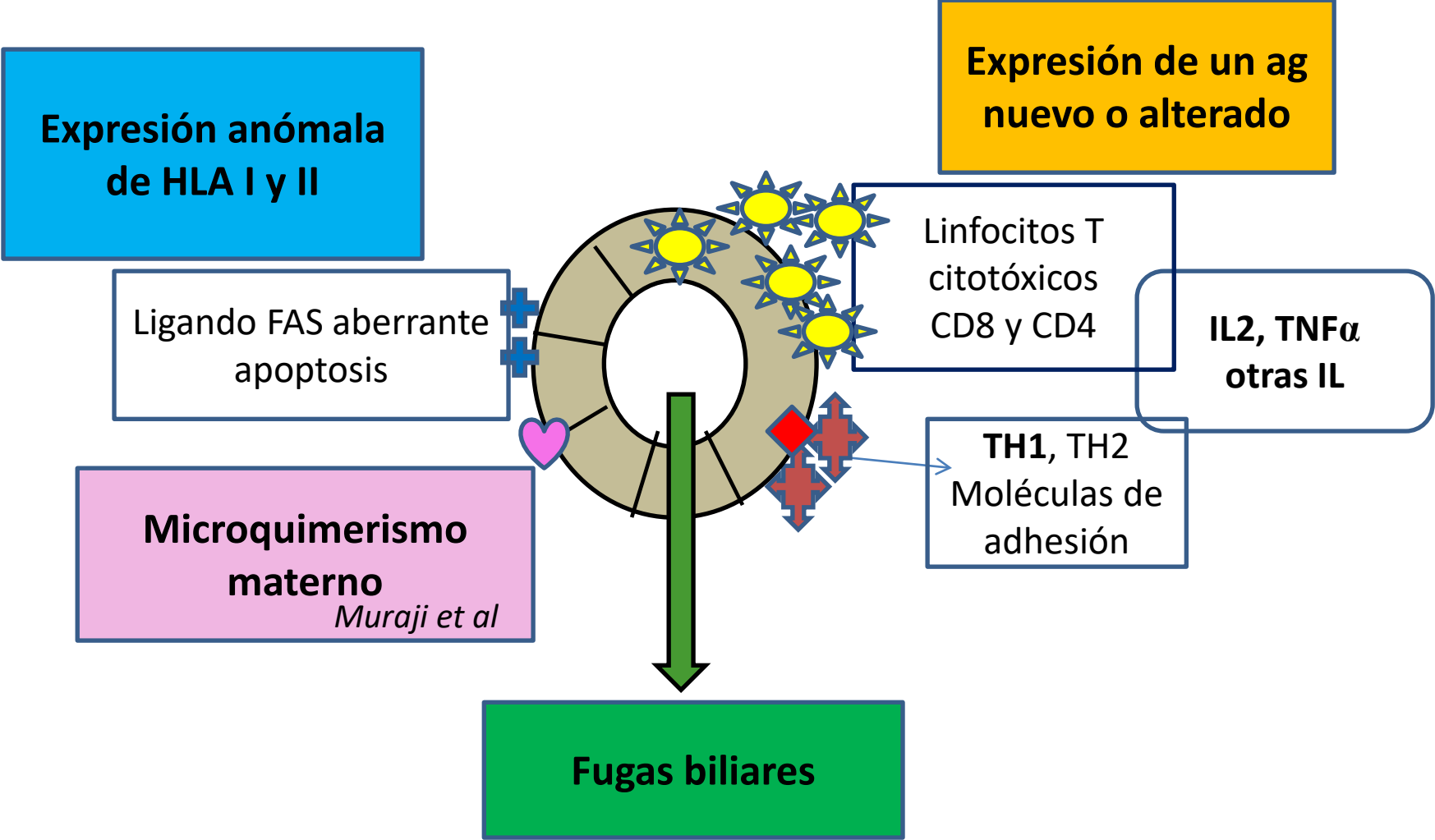
Reovirus tipo 3, Rotavirus  
CMV, papiloma virus, etc

**Otros**



Insulto vascular  
Diabetes materna  
Fármacos en la gestación  
Factores ambientales

# Alteración inmunológica



# AVBEH: presentación clínica

RNT de peso normal  
En la evolución retraso ponderal

**Triada: ictericia, coluria y acolia**

Hepatomegalia +/-  
esplenomegalia  
Otros datos de cirrosis:  
ascitis , sangrado digestivo



## ANALITICA

### Colestasis

Elevación moderada de  
GOT>GPT

Elevación de GGT>300 y FA  
AP y albúmina: N

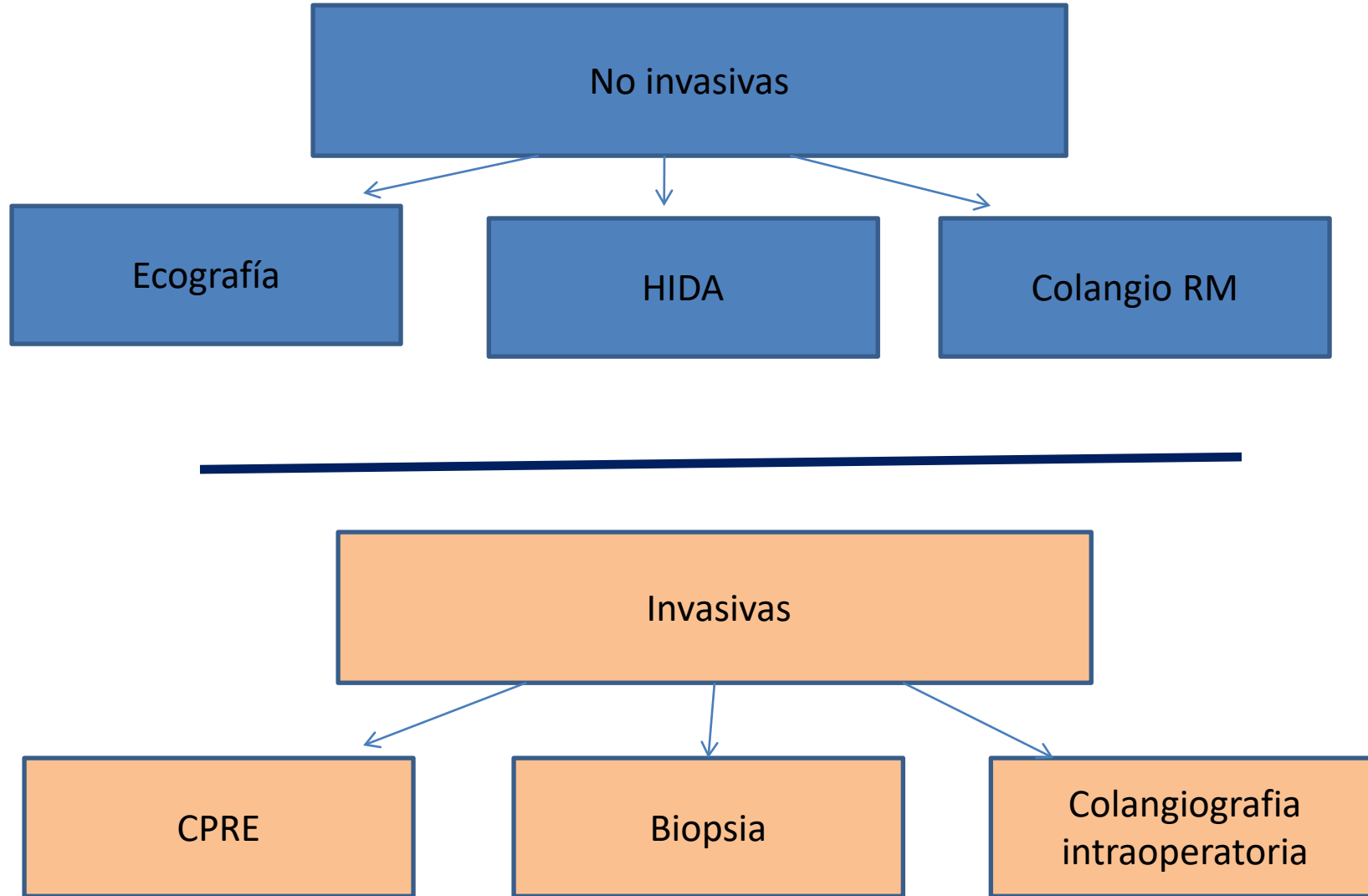
## COLESTASIS

- BD mayor del 20% de la BT  
o
- BT < 5 mg/dl BD > 1 mg/dl

- Déficit de vitaminas liposolubles:

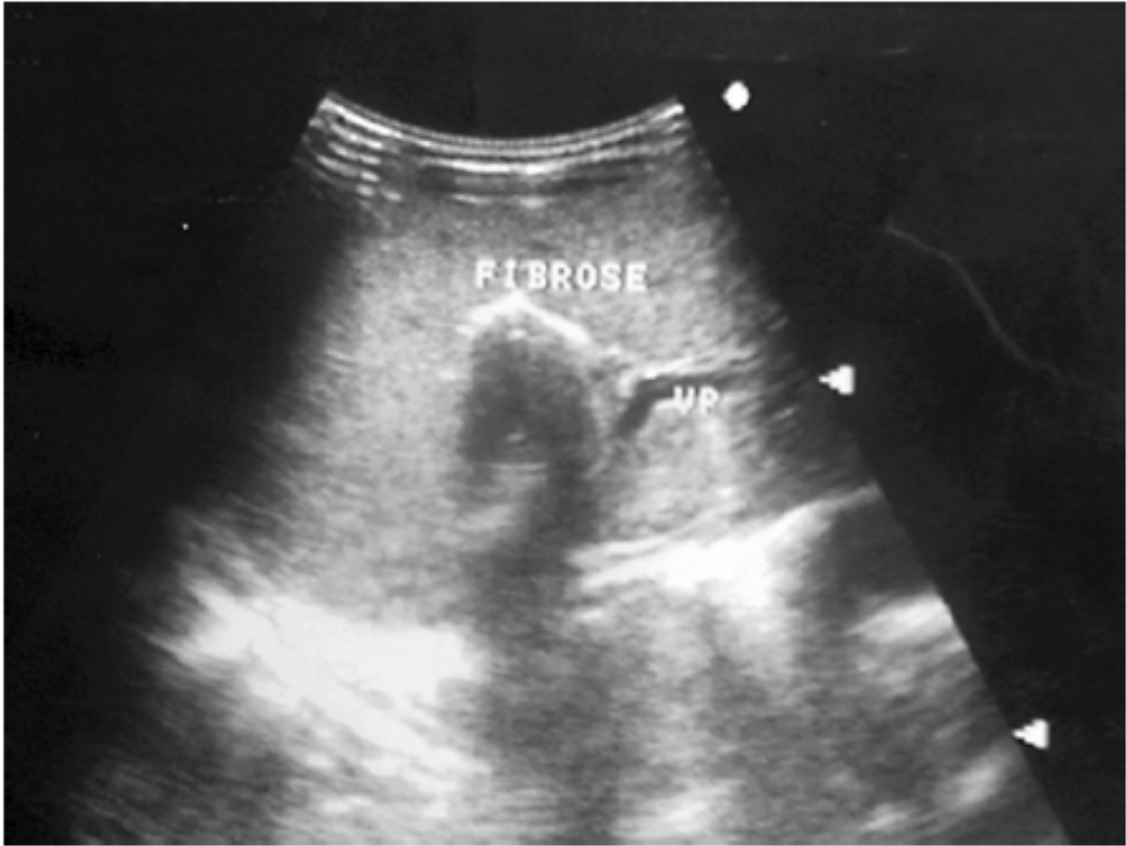
- Vit K: riesgo de sangrado
- Vit E: clínica neurológica
  - Vit D: raquitismo

# DIAGNOSTICO

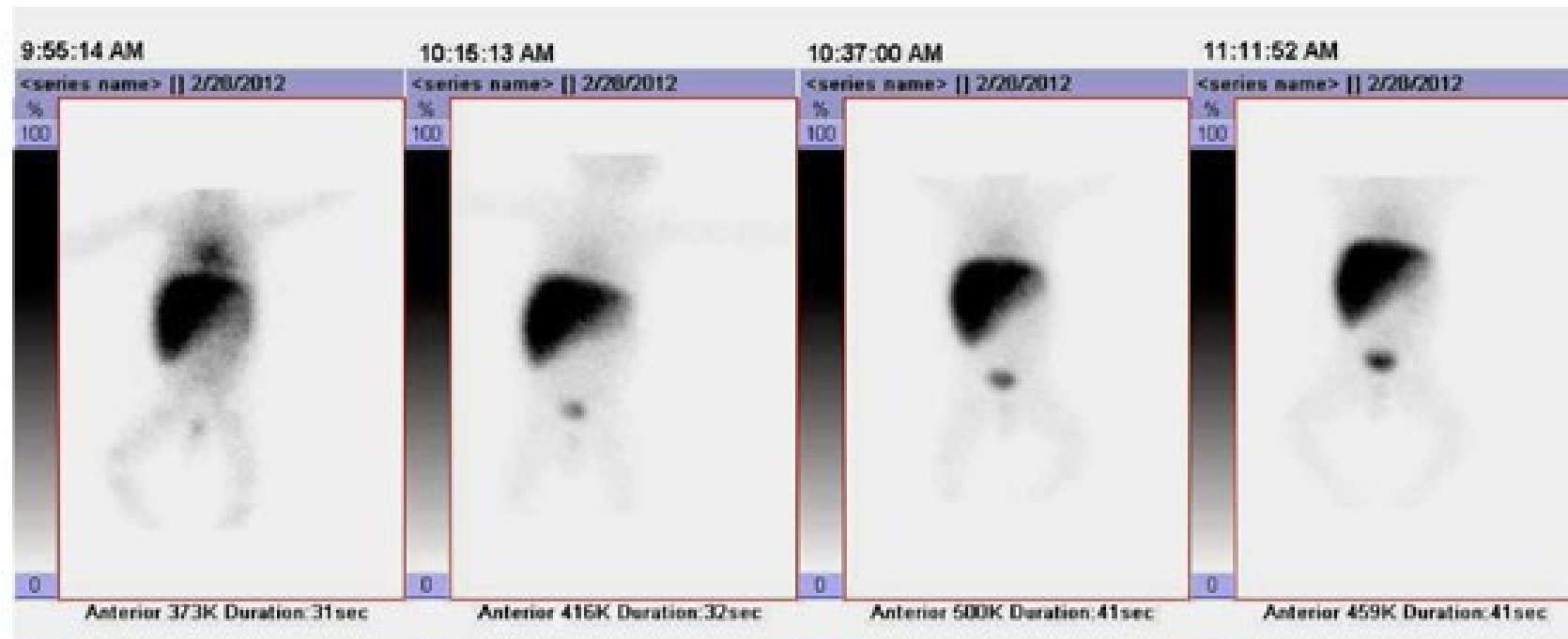




**Ecografía:**  
Vesícula biliar ausente o atrófica, SIN dilatación.  
Signo del cordón triangular

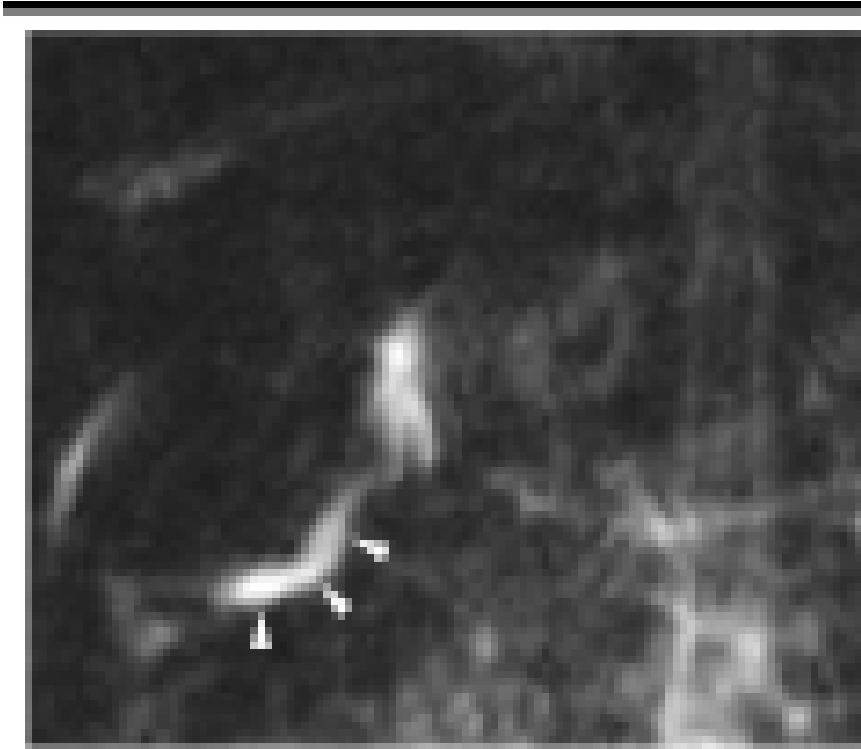
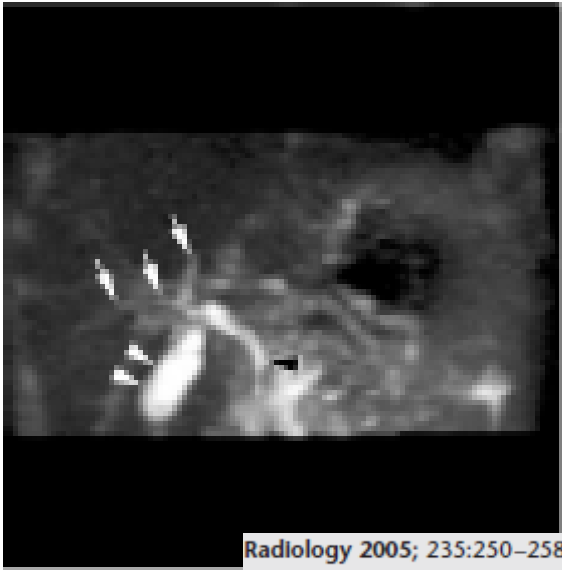


- HIDA: captación SIN excreción a intestino





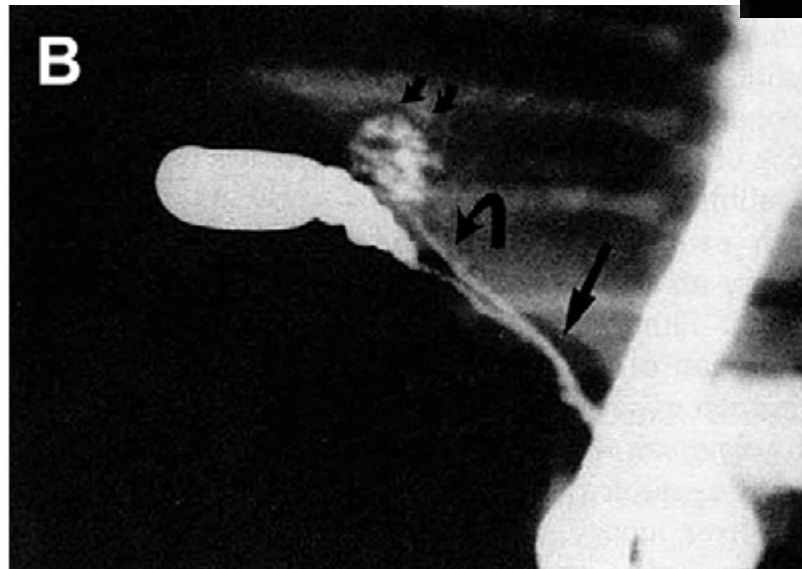
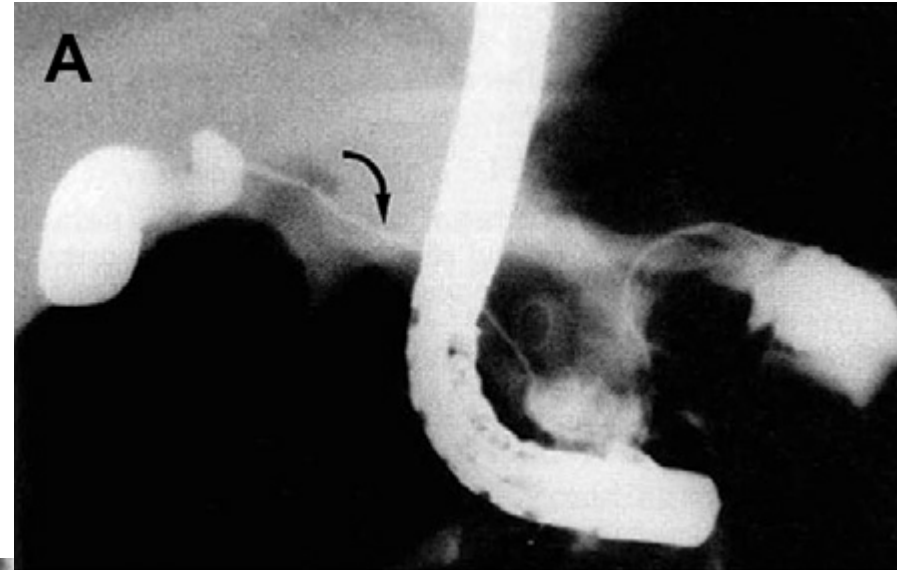
# Colangio RM



b.



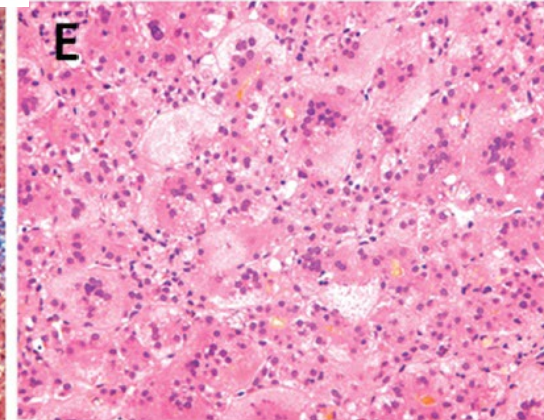
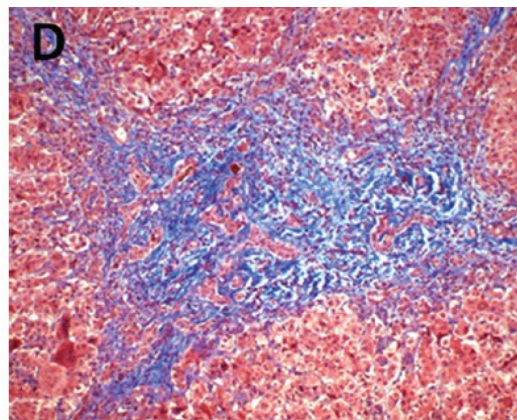
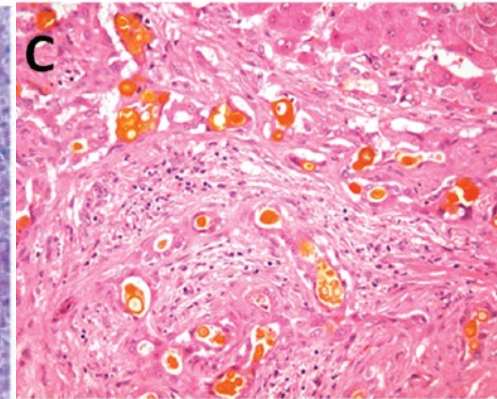
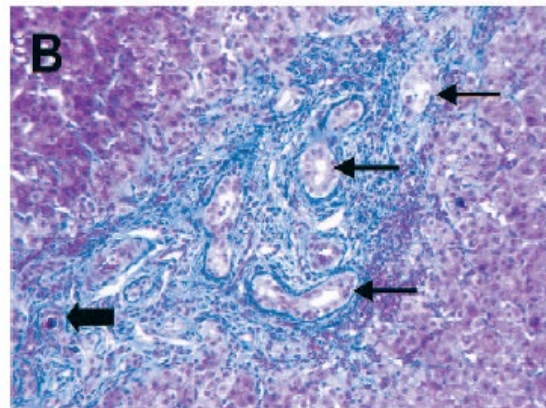
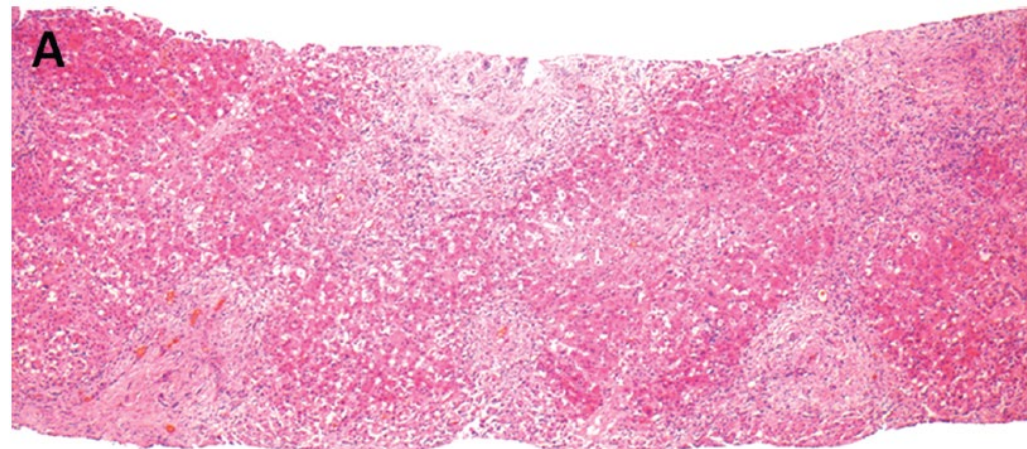
# CPRE



## BIOPSIA HEPATICA

Sensibilidad y Especificidad 90%

- Aumento espacio porta
- Proliferación ductal
- Acúmulos de bilis
- Fibrosis portal
- TGC: inespecífica



# GOLD STANDARD

## colangiografía intraoperatoria

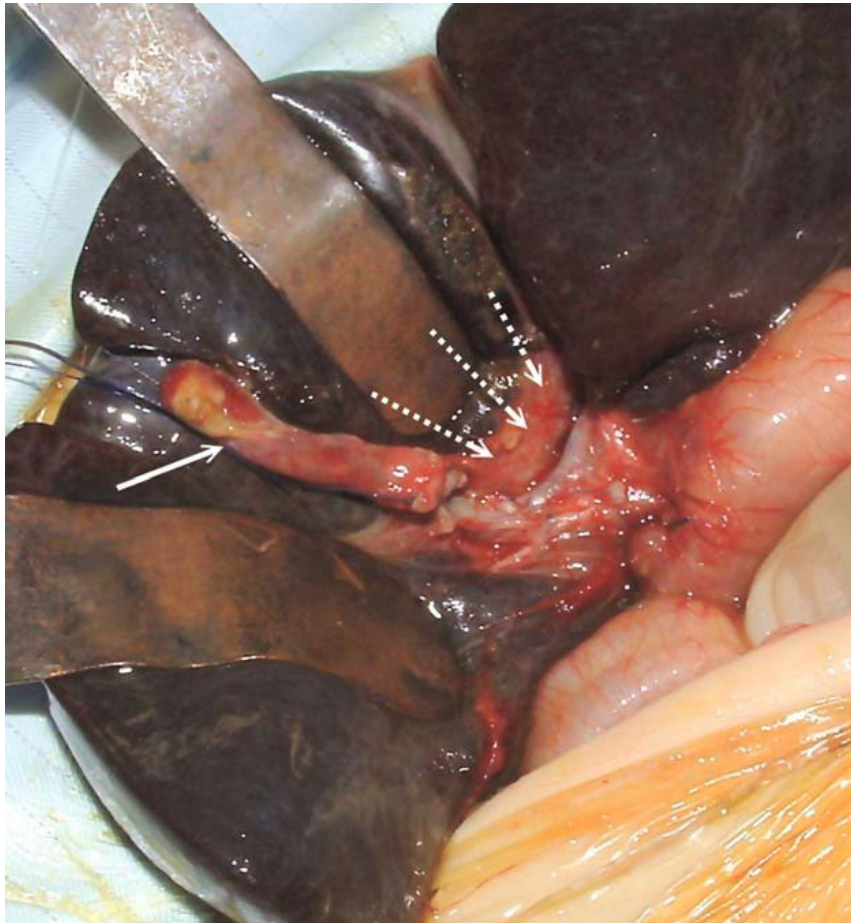
PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH 2011 22:6

Lauren Johansen  
Patrick McKiernan

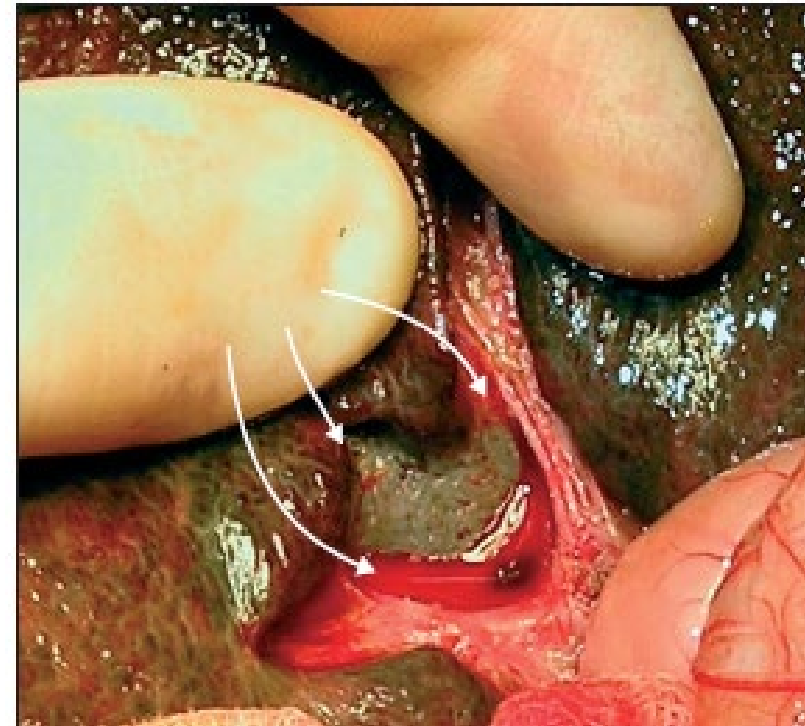


# Técnica de Kasai

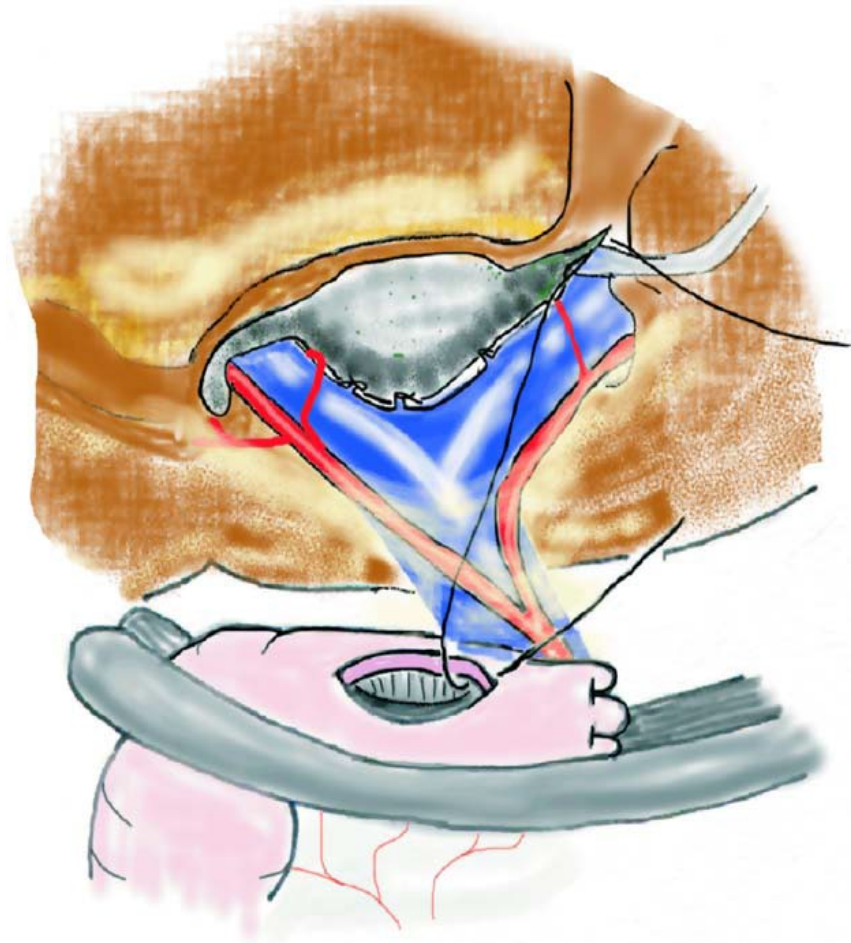
## hepatoportoenterostomía



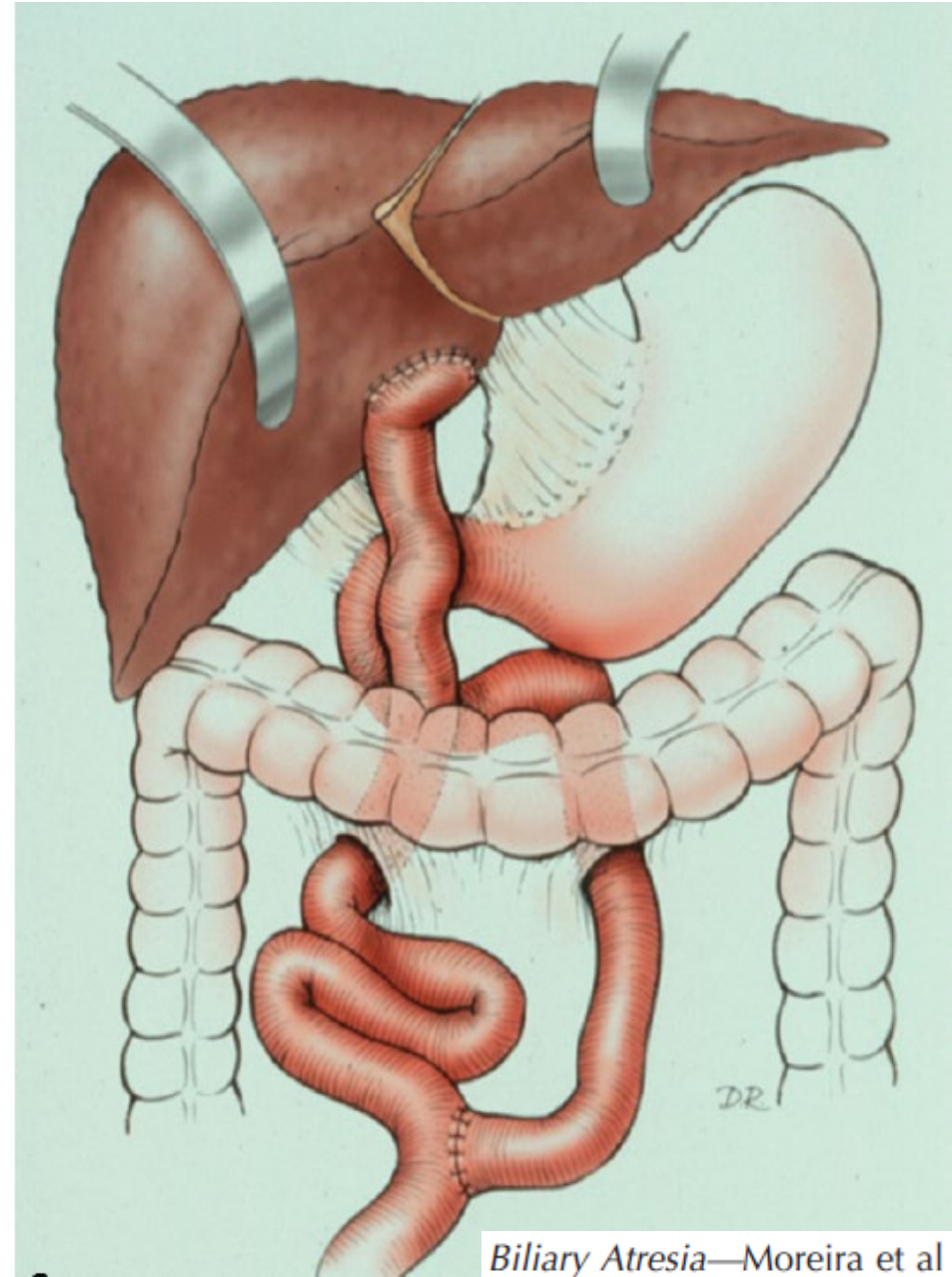
E. Makin, M. Davenport  
Current Paediatrics (2006) 16, 59–63



JL Hartley, M Davenport, A. Kelly  
Lancet 2009;374:1704-13



E. Makin, M. Davenport  
Current Paediatrics (2006) 16, 59–63



*Biliary Atresia*—Moreira et al  
Arch Pathol Lab Med—Vol 136, July 2012



# Postoperatorio Kasai

- Fármacos:
  - Corticoides: 40-30-20-10: se cuestiona su uso.
  - Prostaglandinas E2, Fenobarbital
  - Ursodeoxicólico/Norursodeoxicólico/Obeticólico
  - ASBT inh, NTCP inh (Myrcludex B), colesterramina
  - Antioxidantes: Vit E, N-acetilcisteína
  - Antifibróticos

*Biliary atresia: Clinical and Research Challenges  
Hepatology 2018*

- Tratamiento colestasis:
  - Vitaminas A,D,E,K
  - Aporte calórico 150-180 Kcal/K/d (hidrolizado)
  - Antibióticos
  - Favorecedores del flujo biliar: fenobarbital, UDCA

# Complicaciones post-Kasai

## Colangitis ascendente

- Riesgo durante el 1º año
- 30-50% (con restablecimiento)
- Clínica: empeoramiento ictericia, acolia, fiebre
- Tto : Abs amplio espectro (G- y enterococo), formas quísticas (drenaje), corticoides?

*J Pediatr Surg 1986, 21:1143-1146*

## Hipertensión portal

- Depende del grado de fibrosis y de la evolución tras cirugía
- Varices: 40% sangraran antes de los 3 años
- Esclerosis, banding, TRASPLANTE

Lauren Johansen ; Patrick McKiernan

*PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH 2011 22:6*

Otras: sd hepatopulmonar , HT portopulmonar, neoplasias

*J Pediatr Surg 2001*

## Éxito de Kasai:

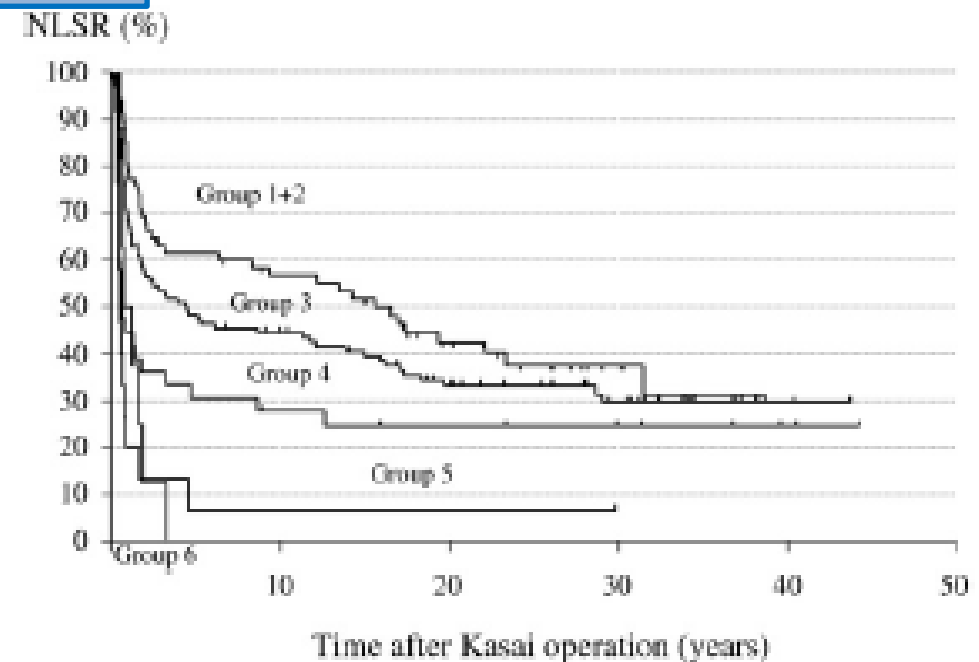
Restablecimiento flujo biliar: bili < 2 mg/dl al 3º mes de la Qx  
y/o  
supervivencia del hígado nativo

FACTORES: Edad de la cirugía

**Table 5** - Correlation between patient's age and percentage of biliary drainage after portoenterostomy

Patient's age at portoenterostomy (days)	Biliary drainage after portoenterostomy (%)
< 60	70-80
60-90	40-50
90-120	25
> 120	10-20

Source: Sokol et al.<sup>9</sup>



Hiromu Tanaka

Journal of Pediatric Surgery (2010)



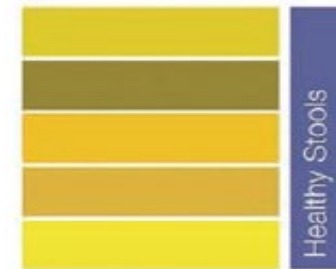
## Stool Chart



### Healthy Stools

A healthy baby's stools can be any of these colours. Do not worry about green stools. Breast fed babies often pass watery stools. A sudden change to frequent watery stools of any colour may mean the baby is unwell.

- Breast-fed babies – often the stool colour is daffodil yellow
- Bottle-fed babies – often the stool colour is English mustard yellow



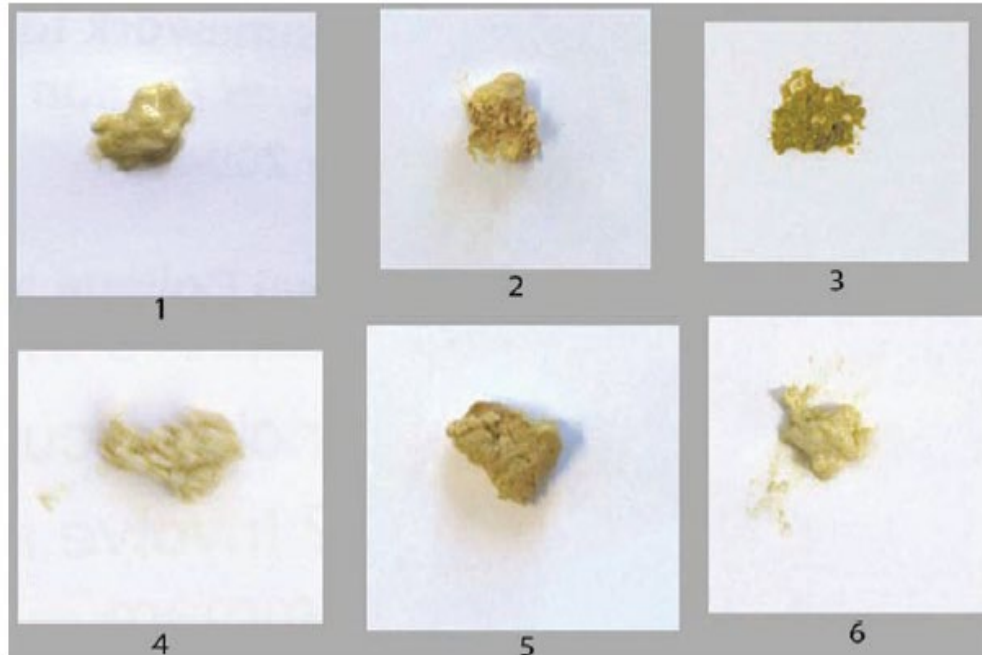
### Suspect Stools

In babies with liver disease the stools may be one of the colours below. Do not worry about one or two stools that look unusual. Don't forget to look at the urine colour – in a new born baby it should be colourless.

Any baby with stools the colour below – whatever the age, should be investigated for liver disease.



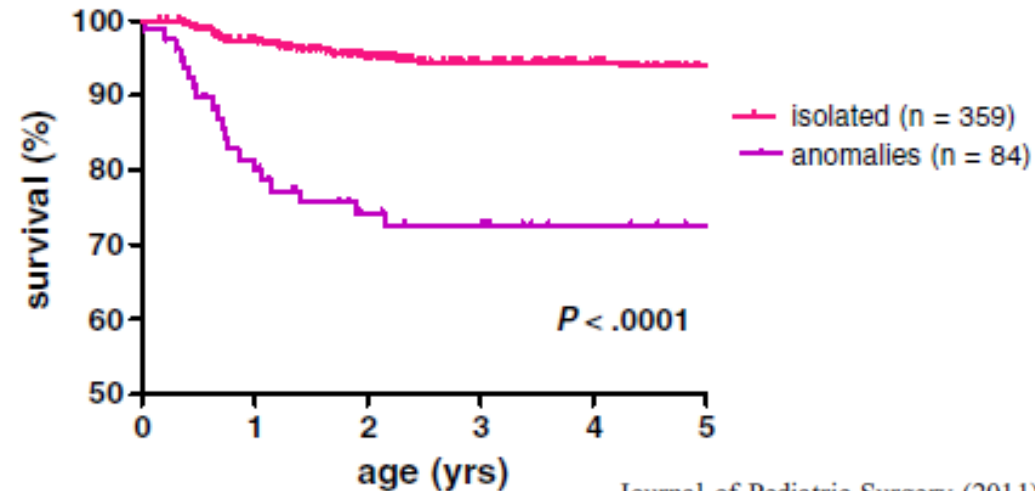
Note: Digital printing or photocopying of these colours will alter them. Use only items supplied by CLDF.



*Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012;*

# Factores que influyen

- Edad de la cirugía
- Formas sindrómicas: peor pronóstico. Patologías asociadas

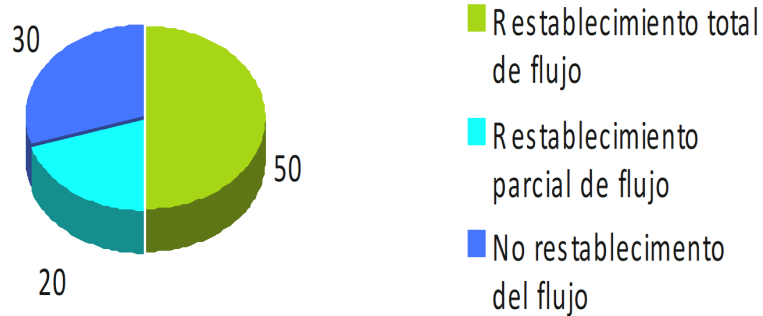


Journal of Pediatric Surgery (2011) 46, 1689–1694

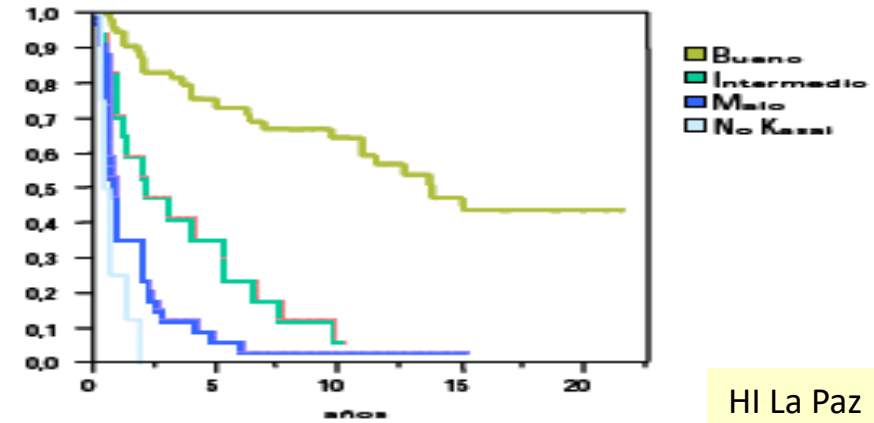
- Tipo : 3 (-), formas quísticas (+)
- Grado de fibrosis, tamaño de los ductus (< 150micra)
- Experiencia del centro (< 5 casos/año)

# Atresia biliar

Resultados de Kasai



Supervivencia con hígado nativo



HI La Paz

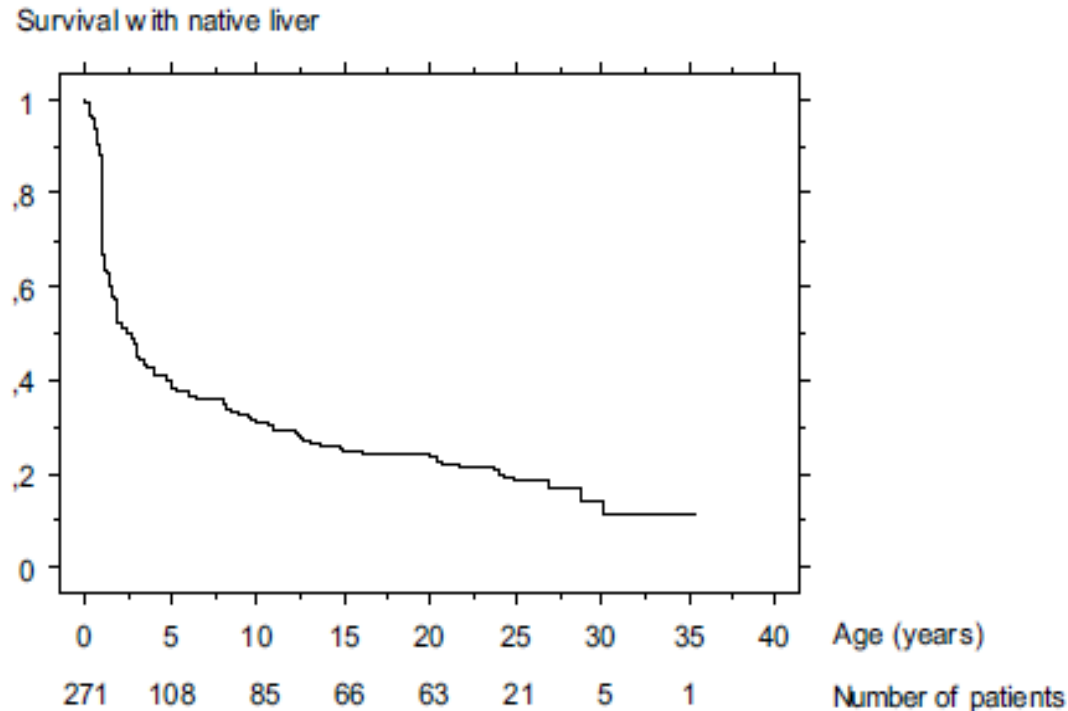
**No restablecimiento o parcial** → Tx en los meses siguientes

**Restablecimiento** :70% Tx edad pediátrica

70-80%: precisaran Tx en edad pediátrica

Buenos resultados del Tx: S 90% a 10 años

# Evolución a largo plazo



**70-80%** se trasplantan antes de *llegar* a la vida adulta.

**10-15%** no necesitarán Tx.

*J. Bernard. Hepatology 2005*  
Survival with native liver of 271 infants who underwent Kasai operation for biliary atresia between 1968 and 1983 at Bicêtre hospital (Paris) [75]\*. \* Lykavieris P, Chardot C, Sokhn M,

*E. Jacquemin.  
Hepatology 2013*

# Importante:

- Detección precoz:
  - Ictericia a los 15 días de vida -> BT y BD ( $> 20\%$  de la bilirrubina total, o  $> 1\text{mg/dl}$  si bili Total  $< 5$ )
- Derivación precoz en centros de referencia.
- Buena supervivencia a la largo plazo con trasplante hepático.

# AVBEH: paso a adultos

- Riesgo de colangitis
- Hipertensión portal: 30% sangrado
- Desarrollo de fibrosis/cirrosis: descompensación
- Sd hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar
- Riesgo de HCC
- Generalmente la capacidad de síntesis se mantiene → MELD bajos

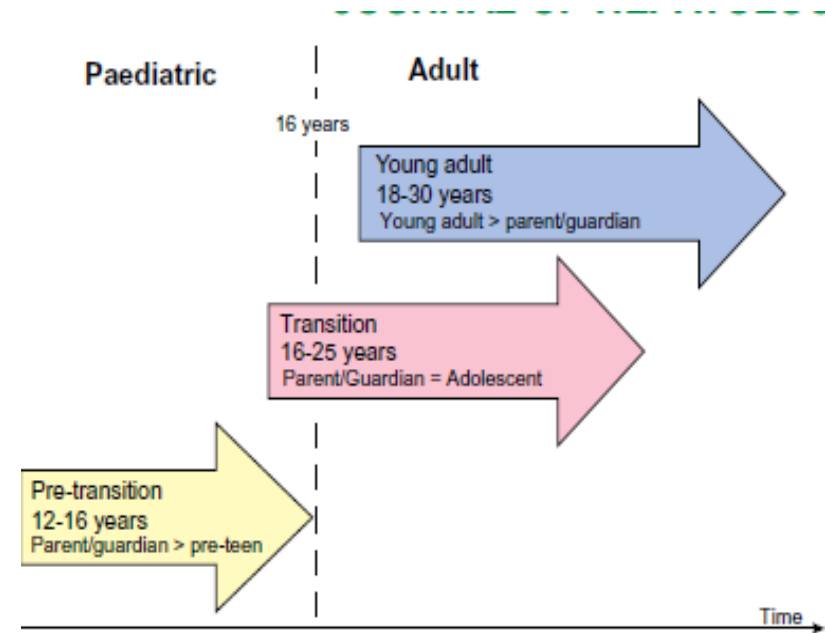


Fig. 1. The transition process.

Deepak Joshi<sup>1</sup>

The management of childhood liver diseases in adulthood

Journal of Hepatology 2017

# Síndrome de Alagille: escasez ductal sindrómica

Prevalencia 1:30.000 - 1:70.000

## Enfermedad Genética

-AD con penetrancia completa pero expresión clínica muy variable.

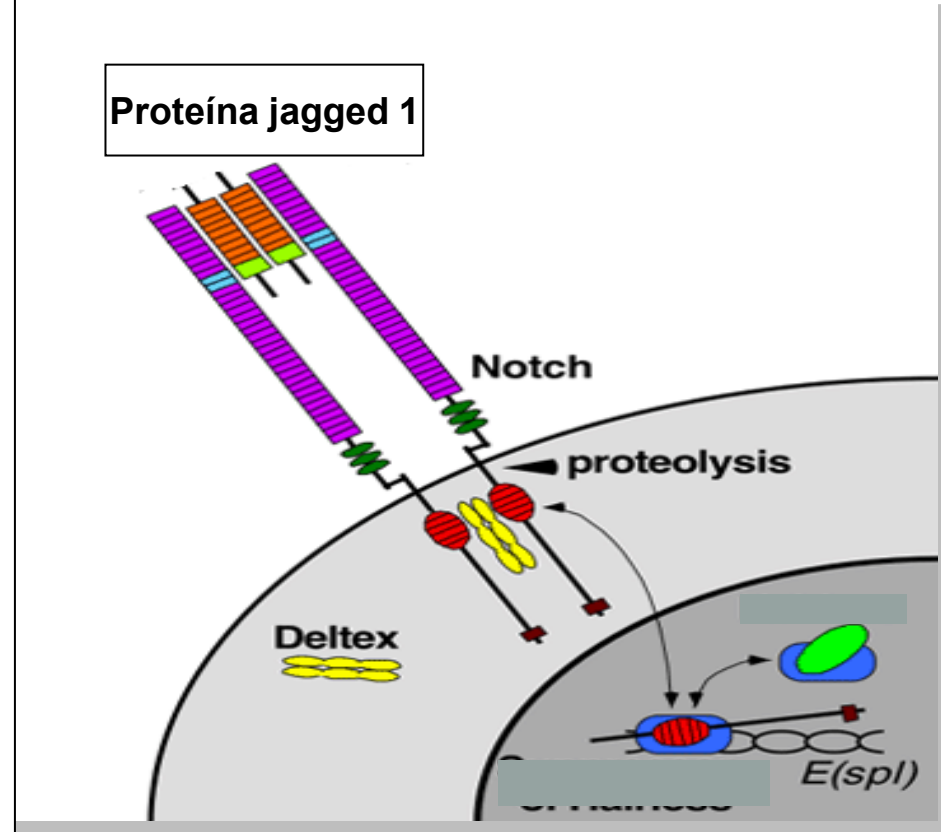
-Puede ser hereditario o "de novo" (> 50%)

95%: Afectación **gen JAG1** crom 20 (20p12)

- Mutación (+ frecuente)

- Delección

5% Mutación **NOTCH 2** (1p13)



Alt. Angiogenesis → vasculopatía

# Síndrome de Alagille

Antes de los estudios moleculares el diagnóstico se basaba en

Escasez conductos  
bilíares intrahepáticos



> 3 rasgos  
mayores



- 1- Colestasis crónica
- 2- Cardiopatías (EP, Fallot, ...)
- 3- Alteraciones vertebrales
- 4- Facies peculiar
- 5- Embriotoxon posterior

**Alteraciones renales (quistes, hipoplasia),  
genitales, RM, OMA, voz aflautada  
alteraciones vasculares, etc,...**



# CLINICA: Hígado

- 70-80% debut con **colestasis** en periodo neonatal y **prurito** intenso (3-5 meses).
- 7% con ACOLIA por hipoplasia severa del hepático común: no Kasai, peor pronóstico
- Malabsorción de grasas y vitaminas.
- Xantomas (colesterol > 500 mg/dl)
- Fracturas, fallo de crecimiento

Prurito mejora con la edad  
20-50% precisarán trasplante antes  
de edad adulta.

20-30%: sin ictericia  
- Leve disfunción  
hepática  
- Elevación de GGT

Mejor pronóstico  
20% desarrollo a HTP

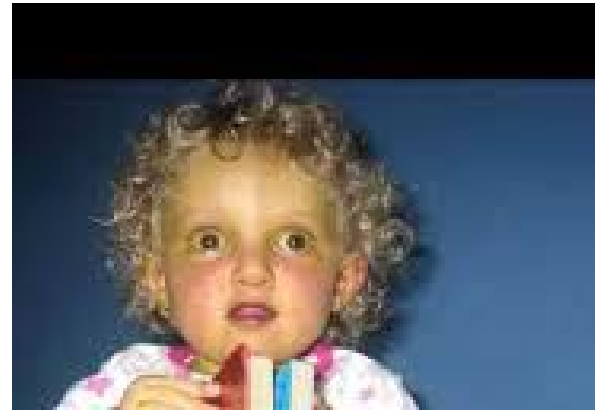
Cirrosis- HCC

Dd con AVBEH

BH: escasez ductal a partir de los 6 meses  
Puede aparecer proliferación ductal en el periodo neonatal  
Hepatitis de cells gigantes

Escasez de conductos biliares intrahepáticos  
índice CB / EP < 0.5  
Al menos 6 espacios porta

- 7% con ACOLIA por hipoplasia severa del hepático común: no Kasai, peor pronóstico
- Ecografía: normal puede aparecer una vesícula contraída



## FACIES PECULIAR

Cara triangular

Frente abombada

Mentón prominente

Hipertelorismo

Ojos hundidos

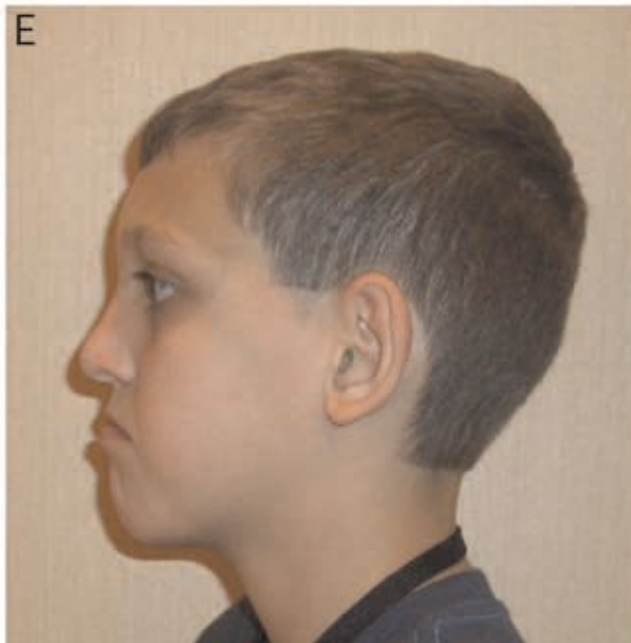
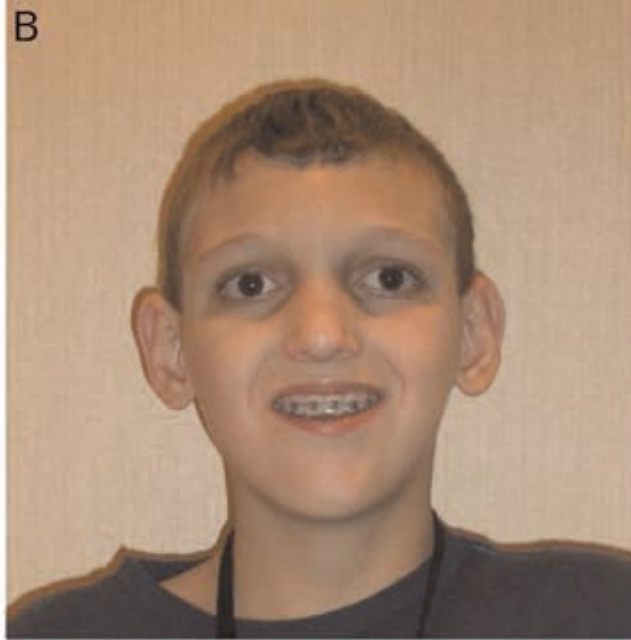
Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management

European Journal of Human Genetics (2011),



**European Journal of Human Genetics (2011),  
Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and  
management**



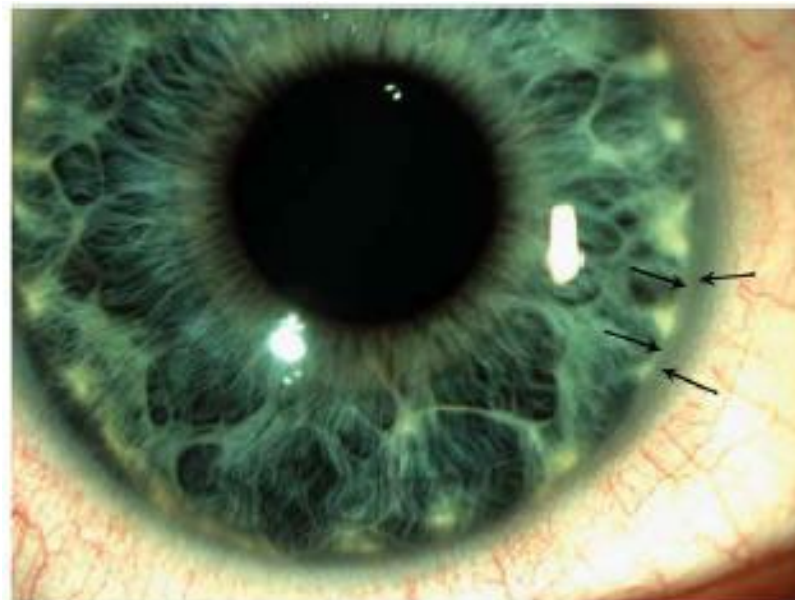


Kamath BM et al ,  
Medical Management of Alagille Syndrome  
JPGN Volume 50, Number 6, June 2010

Vértex en alas de mariposa



Embriotoxon posterior



Bales CB et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr  
2010; 51:66-70.



Xanthomas

## OTRAS PATOLOGIAS

### **Malformaciones cardiacas (90%):**

Estenosis de ramas pulmonares (60%)

Tetralogía de Fallot (7%)

Atresia pulmonar

### **Renales (40% JAG 1):**

-Hipoplasia, displasia renal

-Acidosis tubular renal

-Trasplante renal

- Estenosis arteria renal- HTA

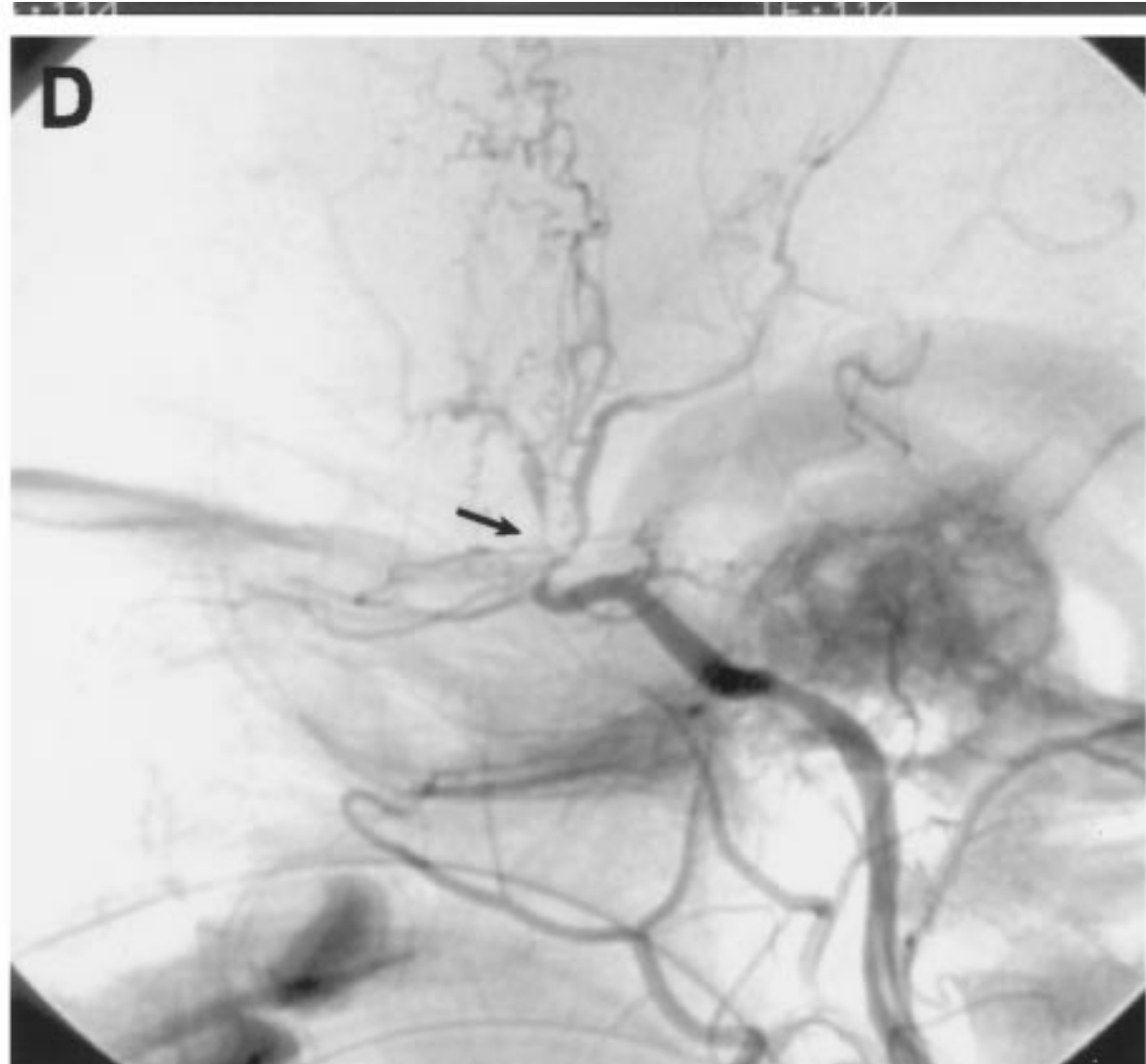
### **Alteraciones vasculares**

- Arteriopatía Moyamoya (niños)

-Hemorragia intracraneal (15%)

-Aneurismas cerebrales y aorta

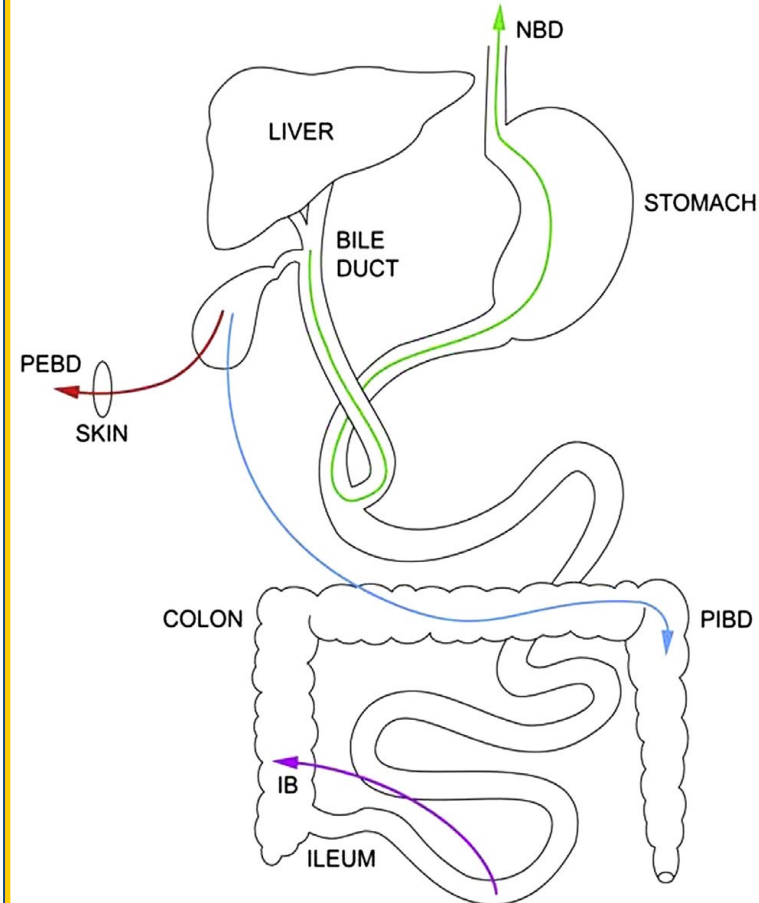




Andrew R. Woolfenden, MD\*  
Pediatrics 1999

# Tratamiento Sd de Alagille

- **Nutricional:** MCT + vitaminas
- **Prurito:** UDCA,  
Fenobarbital  
Antihistamínicos  
Rifampicina  
Colesteramina
- **Derivación biliar parcial externa-interna**
- **Nuevos:**
  - Inhibidor del transporte de ac biliares dependiente de Na (ASBT inhibidor)



**Trasplante hepático : 30-50%**

**Indicaciones de trasplante hepático**

1. Hepatopatía grave secundaria a colestasis (cirrosis, hipertensión portal)
2. Prurito intratable, retraso de crecimiento, fracturas, xantomas deformantes, mala calidad de vida

**Causas de mortalidad: 20-30% del total**

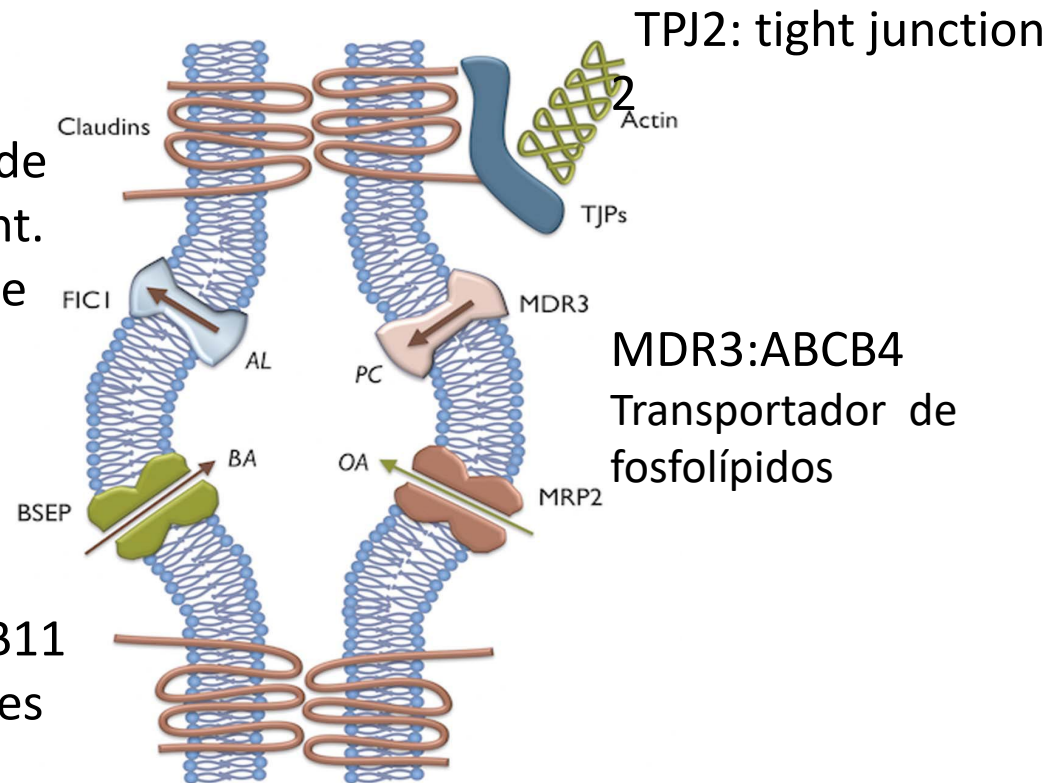
- Enfermedades cardiacas
- Sangrado intracraneal
- Enfermedad hepática progresiva

# CIFP

Enfermedades de los sistemas de transporte de la membrana canalicular de los hepatocitos  
Colestasis debut temprano, prurito y mal pronóstico

FIC1: ATP8B1 Flipasa traslocador de aminofosfolipidos de capa ext a int. Modifica el FXR ( regula sintesis de acidos biliares)

FIC2: Defecto de BSEP:ABCB11 bomba exportadora de sales biliares



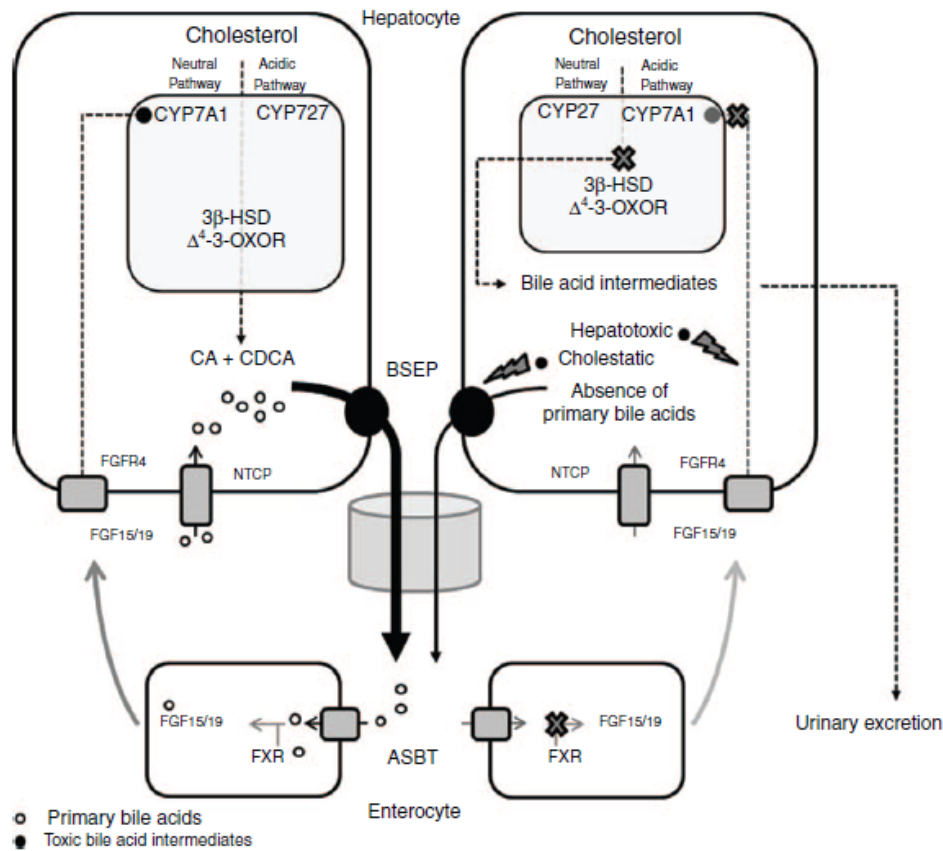
# CIFP: formas clínicas

	FIC 1 ATP8B1	BSEP ABCB11	TJP2 TJP2	MDR3 ABCB4
Analítica	GGT normal	GGT normal	GGT normal	GGT alta
Clínica	Ictericia Prurito +++ Hepatomegalia Talla <P3 (85%) Cirrosis NO litiasis, No Neo	Ictericia Prurito +++ Hepatomegalia Talla <P3 (40%) Litiasis <b>HCC</b> Insuficiencia hepática(3 a)	Ictericia Prurito +++ Hepatomegalia Cirrosis <b>HCC</b>	Colestasis neonatal transitoria Ictericia.dd AVBEH Prurito +/- Hepatopatía progresiva Litiasis ( LPAC,) Cirrosis adultos Colestasis por ACO, embarazo
Extra	Diarrea, sordera, pancreatitis,...	No	Pulmonar Neurológico	No
AP	Colestasis, fibrosis escasez ductal	TGC Fibrosis, cirrosis	Colestasis TGC	Colestasis Proliferación ductal
Inmunohistoquímica	Expresión normal de MDR3, BSEP	Ausencia de tinción de BSEP. Algunos casos tinción débil-N	Ausencia TJP2 Disminución de claudina 1	Expresión nula, débil o normal de MDR3
Tto	DBPE, exclusión ileal Inh ASBT Tx :esteatosis y diarrea	DBPE, Inh ASBT Chaperonas Tx:recurrencia por Acs	Tx	Repuesta UDCA Inh ASBT .Chaperonas Tx

# Otros

- **LPAC:** low phospholipid-associated cholelithiasis syndrome.  
Mutaciones MDR3
- **Colestasis intrahepática del embarazo:** mutaciones en ATP8, ABCB11, ABCB4.
- **Colestasis intrahepática benigna recurrente:** mutaciones en ATP8, ABCB11, ABCB4.
- **Sd NISCH** (defecto claudina 1), **CDCD2:** Colangitis esclerosante neonatal
- **Síndrome ARC** (*artrogriposis, disfunción renal y colestasis*) por mutaciones *VPS33B* y *VIPAS39* , **Defecto de myosina 5 B** (*MYO5B*) , **Defecto FXR:** GGT normal

# Errores innatos síntesis de ácidos biliares



$3\beta\text{-HSD}$  =  $3\beta\text{-hydroxy-}\Delta^3\text{-C}_{27}\text{-steroid dehydrogenase}$ ;  
 $\Delta^4\text{-3-oxosteroid-5}\beta\text{-reductase}$ ;

**Clínica:**

Colestasis / hepatitis neonatal o hepatopatía crónica, afectación neurológica  
 Colestasis (deficit vitaminas, BD) GGT normal y ac. biliares normal o bajos  
 SIN prurito  
 Tienen tratamiento

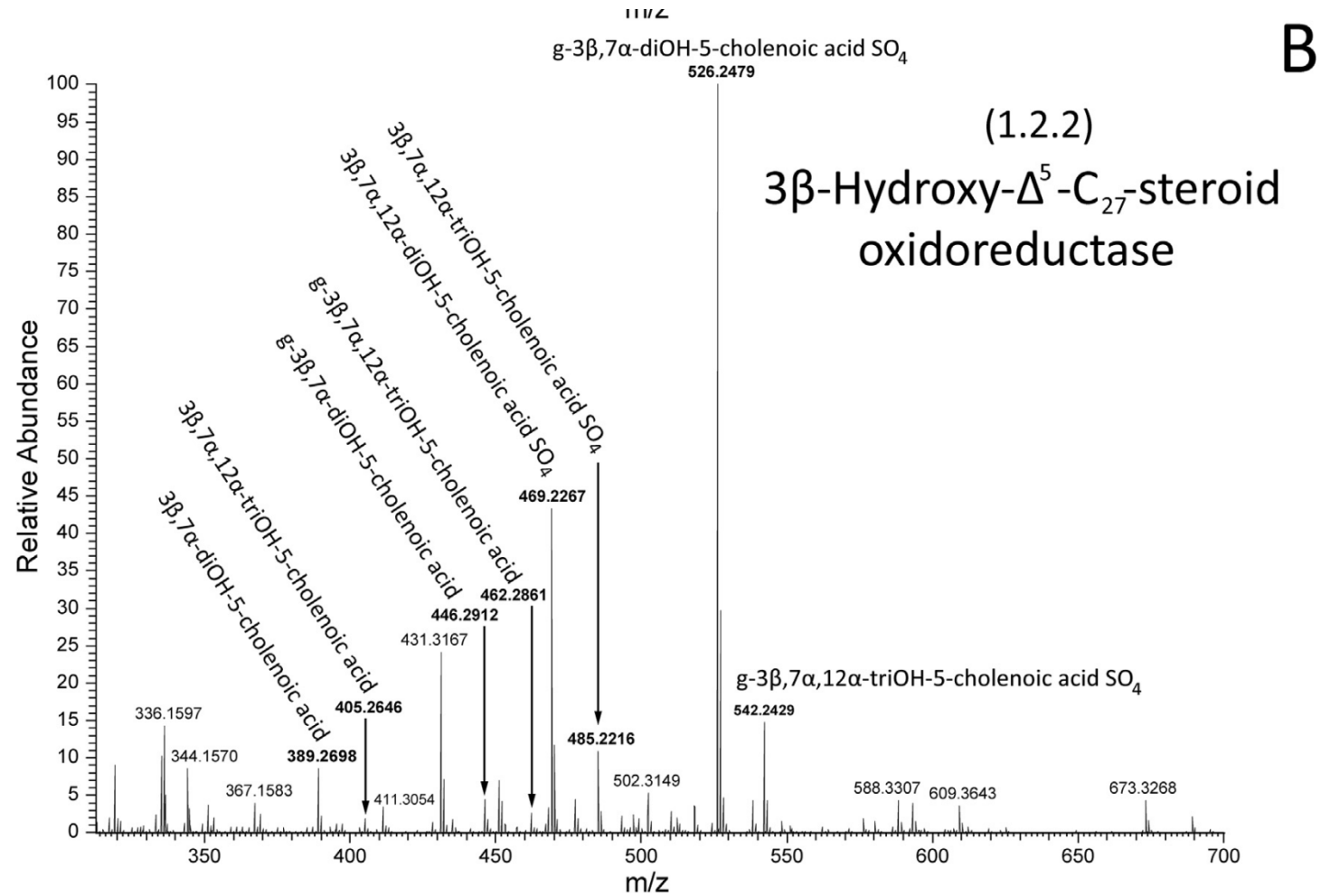
**Diagnóstico:**

Metabolitos anormales en orina (espectrometría de masas)  
 Estudio genético

**Tratamiento**

$3\beta\text{HSD}$  y  $4\text{-3oxo-5}\beta$  reductasa: Acido.  
 Cólico /quenodeoxicólico  
 Normaliza la BQ e histología

# Espectrometría de masas de la orina





**Table 9.1 Differential diagnosis of cholestatic liver disease of infancy**

***Extrahepatic cholestasis***

- Biliary atresia
- Choledochal cyst
- Choledocholithiasis

***Intrahepatic cholestasis***

*Infectious diseases*

TORCH (Toxoplasmosis, Others, Rubella, Cytomegaloviral infection, Herpes)

Other viral infections

Reo

Echo

Parvovirus

Listeria

Sepsis

Urinary tract infection

Tuberculosis

HIV

*Metabolic diseases*

$\alpha$ 1-antitrypsin deficiency

Carbohydrate metabolism disturbances

Galactosaemia

Fructosaemia

Glycogenosis: type IV

Amino acid metabolism disturbances

Tyrosinaemia

Lipid metabolism disturbances

Niemann–Pick disease

Cholesterol ester storage disease

Wolman disease

Cystic fibrosis

Bile acid metabolism disturbances

Peroxisomal disorders

Zellweger syndrome

Congenital defects of glycosylation

*Familial cholestatic diseases*

Idiopathic neonatal hepatitis

Progressive familial intrahepatic cholestasis

Alagille syndrome

Nonsyndromatic paucity of bile ducts

Recurrent intrahepatic cholestasis

Benign-familial

With lymphatic oedema (Ageneas syndrome)

*Anatomical changes*

Caroli disease

Multicystic liver and kidney disease

*Chromosomal diseases*

Down syndrome

*Other causes*

Hypothyroidism

Histiocytosis X

Necrotizing enterocolitis

Parenteral nutrition-associated cholestasis

Drug-induced cholestasis

*Piotr Socha, MD, Joanna Pawłowska, MD, and Anil Dhawan, MD, FRCPCH*

**METABOLICAS**

# Deficiencia de alfa 1 antitripsina

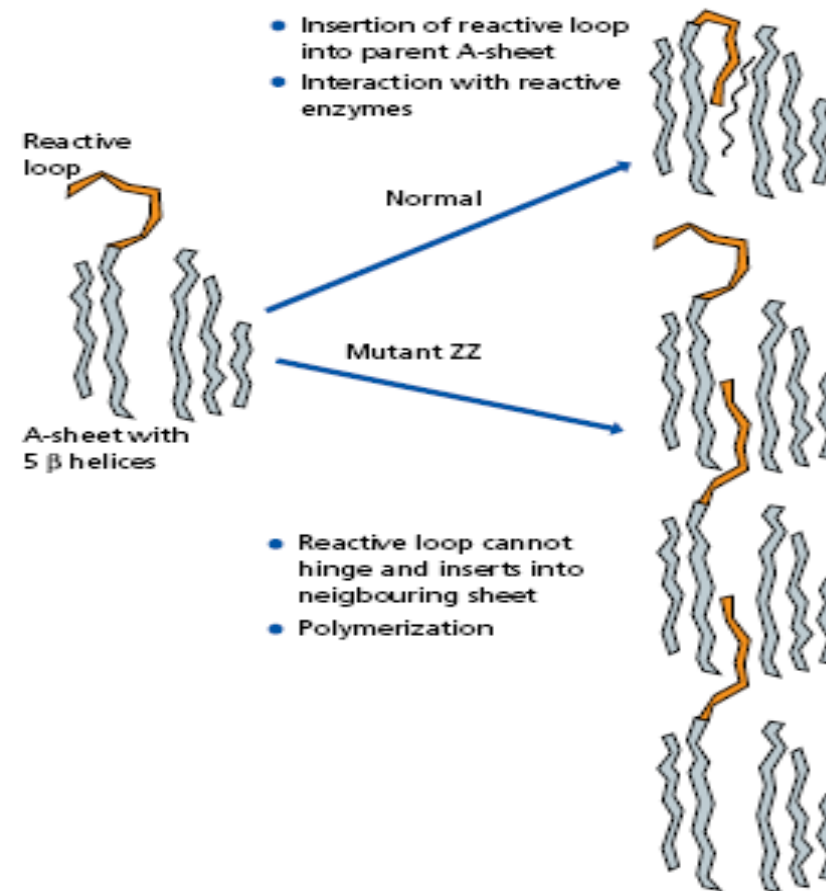
**Incidencia en España**

SZ 0,2%,

ZZ 0,008%(1/12500)

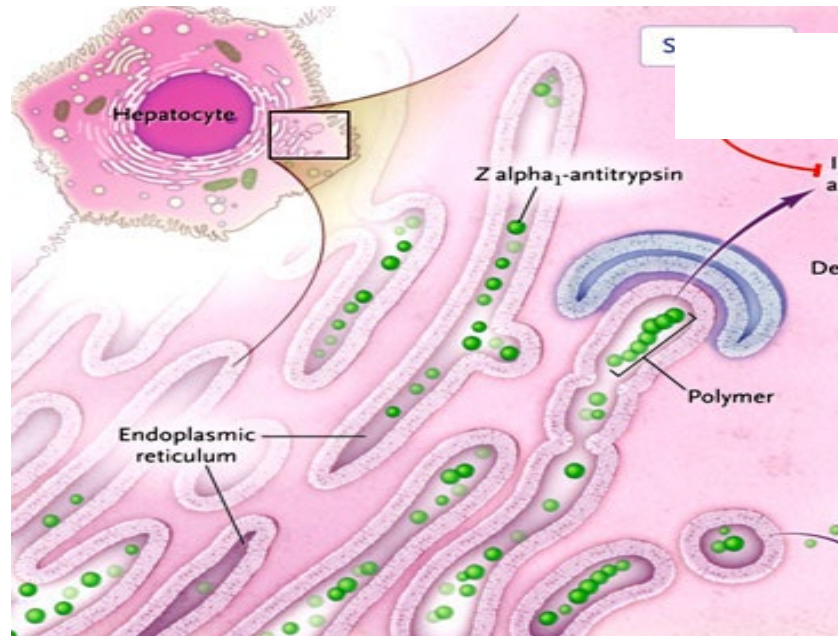
Mutación del gen SERPINA 1 -  
crom 14.

Se produce una proteína con un **plegamiento anormal** →  
polimerización →acúmulo en RE  
de la proteína anomála.



## A NIVEL HEPATICO

↓ degradación → inflamación  
y fibrosis.

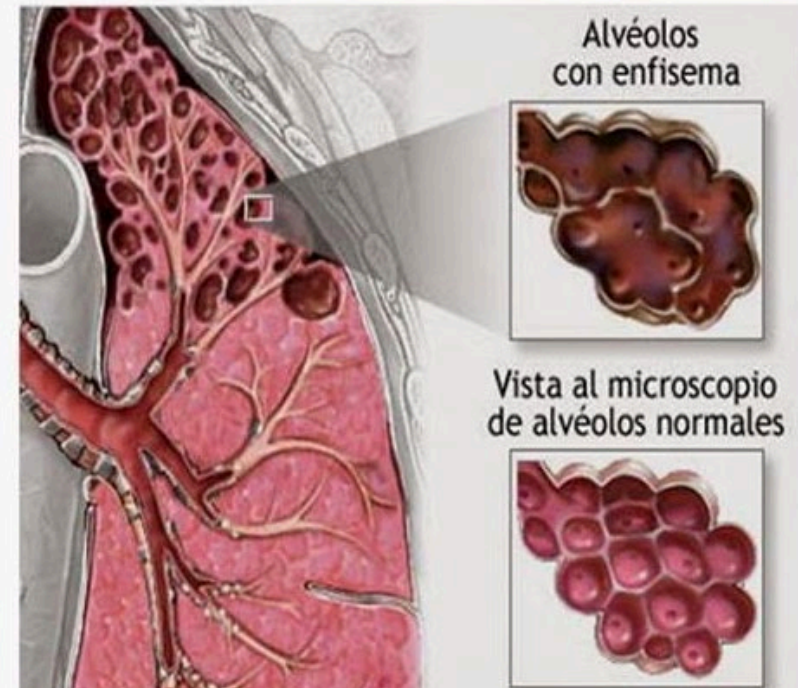


Alteraciones en el proceso autofágico y en las vías de degradación de los proteasomas  
Algunas células con gran acúmulo de proteínas  
- >apoptosis y 2ª proliferación

## A NIVEL PULMONAR

Disminuye al nivel sérico:  
↓ Inhibidor proteasas de los  
neutrófilos

### Enfisema Pulmonar

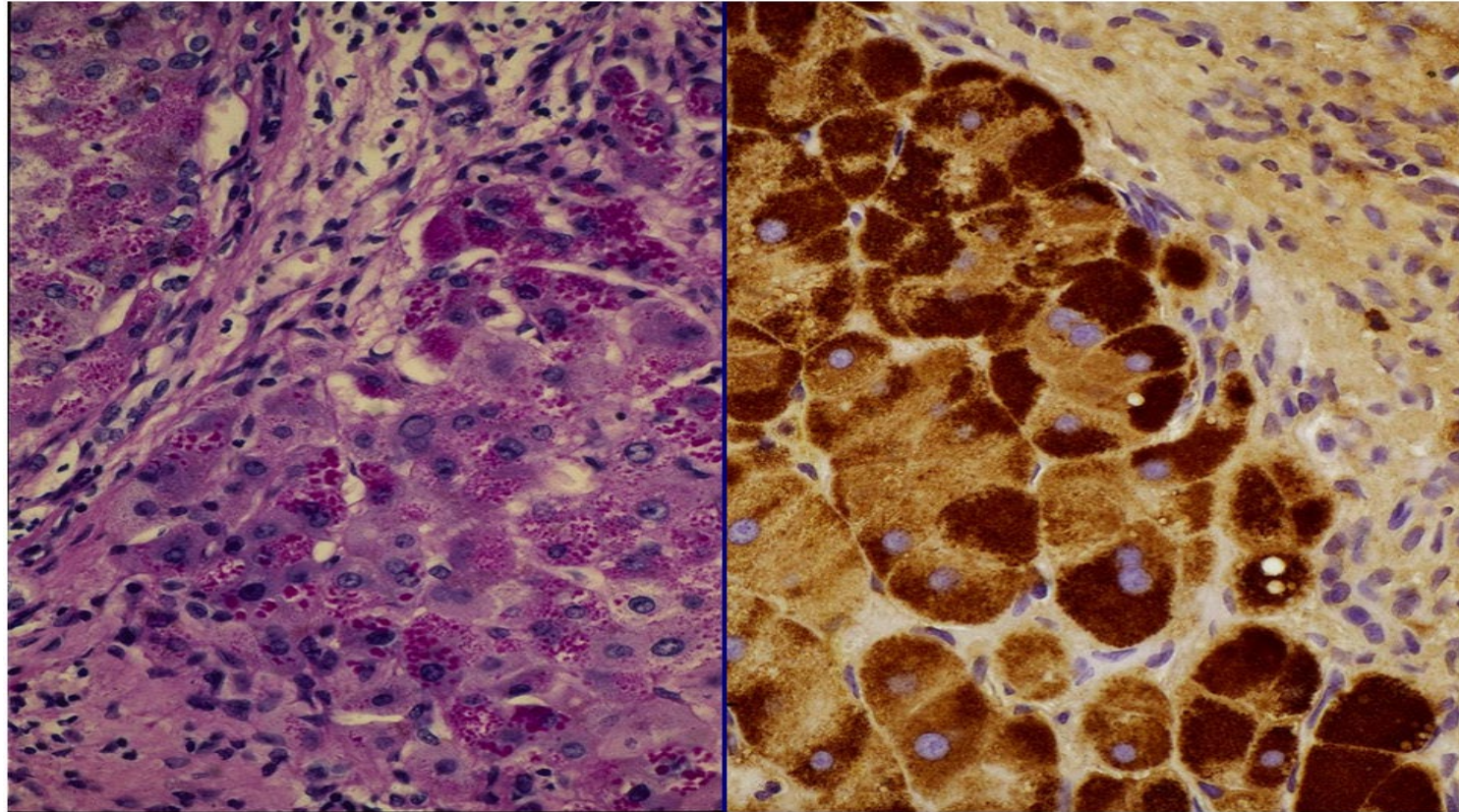


# Deficiencia de alfa 1 antitripsina

## Diagnóstico:

- **Cuantificación** CN 0.8-1.8 g/L. Generalmente **< 0,6 g/L**  
Reactante de fase aguda.
- **Fenotipo compatible** (electroforesis). Falsa banda Z por infección por CMV
- **Genotipo**
- **Biopsia** heterogenea: - hepatitis aguda
  - colestasis severa con proliferación ductal: dd AVBEH
  - PAS +: a partir de los 3 meses.



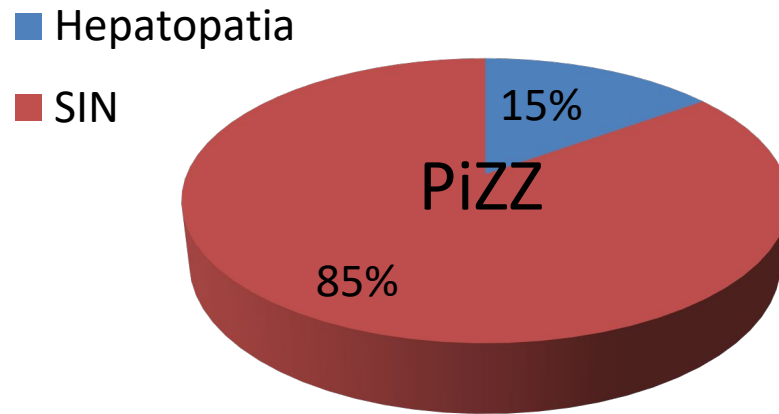


Nelson et al.  
Clin Gastroenterol Hepatol. 2013

Genotipo	Nivel plasmático mg/dl	Clínica
MM	150-350	Ninguna
SS	100-140	Ninguna
MZ	90-120	Ictericia neonatal transitoria
SZ	75-120	Posible riesgo de afectación hepática Riesgo leve de enfisema 20-50%
<b>ZZ</b>	20-45	Riesgo de afectación hepática <b>(10-15%)</b> Riesgo afectación pulmonar (80-100%)
Null-Null	0	Alto riesgo de enfisema

# Deficiencia de alfa 1 antitripsina

Fenotipo Pi ZZ :15% hepatopatía  
PiZS



Debut en la infancia

**70-90%:** Colestasis neonatal, bajo peso RN

**10-30%:** Otras: elevación de transaminasas, GGT, hepatomegalia

## 25% CIRROSIS

**FR:**

- Bajo peso
- Varón
- Grado de disfunción
- Ictericia > 6 sem
- Alteracion GOT/GPT/GGT
- BH: proliferación ductal/fibrosis



# Déficit de alfa 1 antitripsina

**Pi ZZ: colestasis neonatal  
25% tx antes de los 18 a**



**10% antes de los 5 años  
60% entre los 5-15 años**

**Indicaciones de trasplante**

**Datos incipientes de insuficiencia suelen preceder la aparición de complicaciones**



# Deficiencia de alfa 1 antitripsina

- En niños **NO afectación pulmonar**, no aumenta el riesgo de asma, si parece de más difícil control.
- Edad adulta**: aumento de riesgo de cirrosis y HCC  
riesgo de enfisema pulmonar

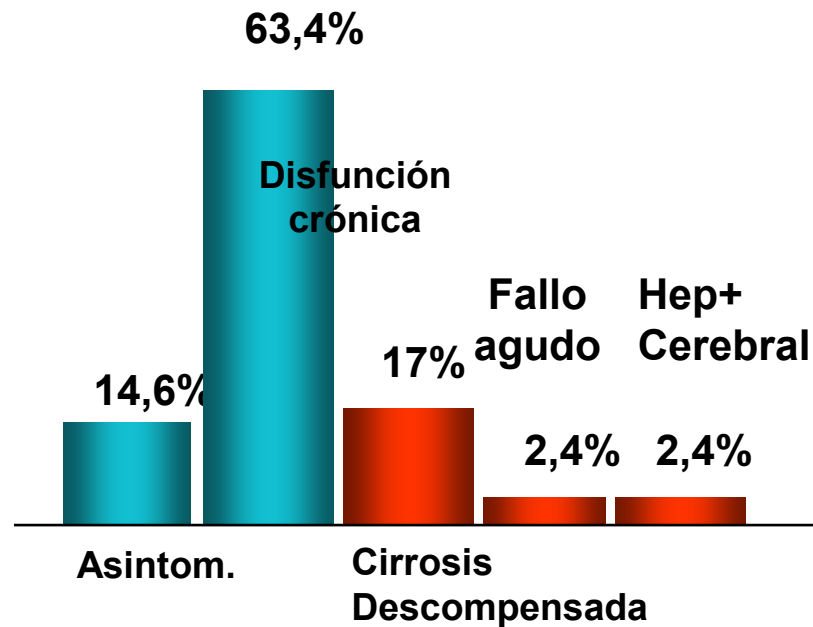
*David Nelson*

*Clin Gastroenterol Hepatol. 2012*

# Enfermedad de Wilson

Los síntomas se desarrollan a partir de los 3-5 años de edad  
Descartar en niños con ALT elevada

**HI La Paz**  
**n=41**



Mutación gen ATP7B (crom13)  
Más de 500 mutaciones  
Homocigoto o heterocigoto compuesto  
España(55%) p.M645R, Canarias p.L708P.

*JPGN Volume 54, Number 1, January 2012*

*Peña-Quintana et al*

# Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

*JPGN* • Volume 66, Number 2, February 2018

TABLE 2. Clinical presentations of Wilson's disease in childhood

Clinical symptoms	Age at onset of symptoms
Hepatic	>2 y
Incidental finding of increased serum transaminases	
Acute hepatitis	
Hepatomegaly	
Fatty liver	
Acute liver failure with hemolysis	
Portal hypertension: esophageal varices, splenomegaly, low platelet count	
Decompensated cirrhosis with ascites	

Autoanticuerpos a títulos bajos (ANA)

Neurological and psychiatric

- Dysarthria
- Dysphagia, excessive salivation
- Mood/behavior changes including depression, irritability
- Incoordination (eg, handwriting deterioration)
- Declining performance at school
- Resting and intention tremors
- Gait disturbance, dystonia, rigidity
- Mask-like face, risus sardonicus,
- Stroke-like symptoms

Usually >15 y  
Case reports 7–9 y

Ophthalmic

- KF rings at slit lamp examination

>10 y

Haematological

- Acute/chronic hemolytic anemia

> 7 years

Other

Case reports, age cannot be defined

Renal

- Renal tubular dysfunction (Fanconi syndrome, tubular acidosis, aminoaciduria)
- Nephrolithiasis
- Nephrocalcinosis

Cardiac

- Cardiomyopathy, subclinical dysfunction
- Arrhythmia

Endocrine

- Hypoparathyroidism

Other

- Pancreatitis
- Skin lipomas

Skeletal

- Rickets/osteopenia/osteoporosis
- Arthropathy

*Wilson's Disease in Children*

*JPGN* • Volume 66, Number 2, February 2018

---

# Enfermedad de Wilson

Table 1 Diagnostic score for Wilson disease.

Laboratory tests		Clinical symptoms and signs	
<i>Serum ceruloplasmin</i>		<i>Kayser-Fleisher rings</i>	
Normal (> 20 mg/dL)	0	Present	2
10–20 mg/dl	1	Absent	0
< 10 mg/dl	2		
<i>Urinary copper (in absence of acute hepatitis)</i>		<i>Neurologic involvement</i>	
Normal (< 40 µg/24 h)	0	Severe	2
1–2 × ULN* (40–80 µg/24 h)	1	Mild	1
>2 × ULN* (> 80 µg/24 h)	2	Absent	0
Normal, but > 5 × ULN* (> 200 µg/24 h after penicillamine challenge)	2		
<i>Liver copper (in absence of cholestasis)</i>		<i>Coombs negative hemolytic anemia</i>	
Normal (< 50 µg/g dry weight)	–1	Present	1
< 5 × ULN* (50–250 µg/g dry weight)	1	Absent	0
> 5 × ULN* (> 250 µg/g dry weight)	2		
<i>Rhodanine stain</i>		<i>Mutation analysis</i>	
Absent	0	2 chromosomes mutations	4
Present	1	1 chromosome mutation	1
		No mutations detected	0

Modified from Ferenci et al. [20] Score Leipzig 2001

Assessment of the WD-diagnostic score: 4 or more = affected by WD; 2–3 = WD likely, do more investigations; 0–1 = WD unlikely.

\* ULN: upper limit of normal.

## Ceruloplasmina

Normal > 20 mg/dl  
10-20 mg/dl → 1  
< 10 mg/dl → 2

Reactante fase aguda. 20% de EW tienen valores normales  
Valores bajos: 20% portadores asintomáticos, hepatopatías graves, fallo hepático, CDG, malnutrición, pierde proteínas, sd nefrotico, Menkes,, aceruloplasminemia, deficiencia adquirida de cobre  
- En RN niveles bajos, va normalizandose con la edad. Util en > 1 año.

## Cobre urinario

Normal < 40 µg/24 h  
40-80 µg/24 h → 1  
>80 µg/24 h → 2  
Sobrecarga penicilamina

>100 µg/24 h: diagnóstico  
Los valores se relacionan con la edad. En Pediatría se valora > **40 µg/24 h**  
Sobrecarga con penicilamina: solo + si hepatopatía grave

## Biopsia hepática

>250 µg/gts → dg  
< 50 µg/gts → excluye

Depósito de cobre: aumentado el colestasis de larga evolución.  
En lactantes depósitos aumentados fisiologicamente  
Valores criticados por punto de corte elevados. Muestra insuficiente..  
Tinciones orceina, rodamina no útiles.

## Anillo K-F

Raro en niños

## Fallo hepático

Bili > 17,5 mg/dl, transaminasas bajas (100-500 UI/L) y FA baja.  
Ratio BT/FA < 1  
Anemia hemolítica CD-  
Fósforo sérico bajo



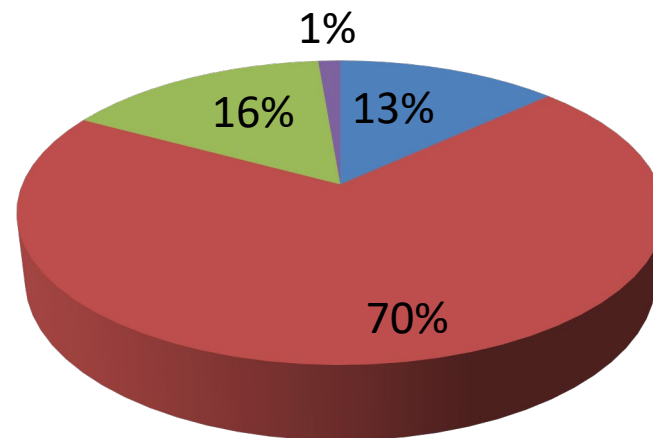
# Enfermedad de Wilson

## Debut EW

n 76 niños

H. La Paz (1981-2010)

- Normal n:10
- Disfunción sin insuf n:53
- Hep grave n:12
- SNC+hepa grave n:1



- Edad: 2-19 años ( media 10)
- **Ceruloplasmina:**
  - < 20 mg/dl: 96%
  - < 10 mg/dl: 75%
- **Cupruria basal**
  - >100 µg/24 h: 45%
- **BH:** n=67
  - Fibroesteatosis n= 35
  - Esteatosis n=6
  - Mínima lesión n=10
  - Inflamación fibrosis n=9
  - Cirrosis n=7
- **Cu hepático:**
  - Alto 95%
  - > 250 µg/gts: 81,5%
- **ATP7B** n= 61
  - 50%: 2 mutaciones
  - 41% 1 mutación
  - 8% no encontradas
- **Anillo Kayser Fleischer** n=7

*P. Jara  
Enfermedad hepática en  
el niño, 2012*

# Enfermedad de Wilson

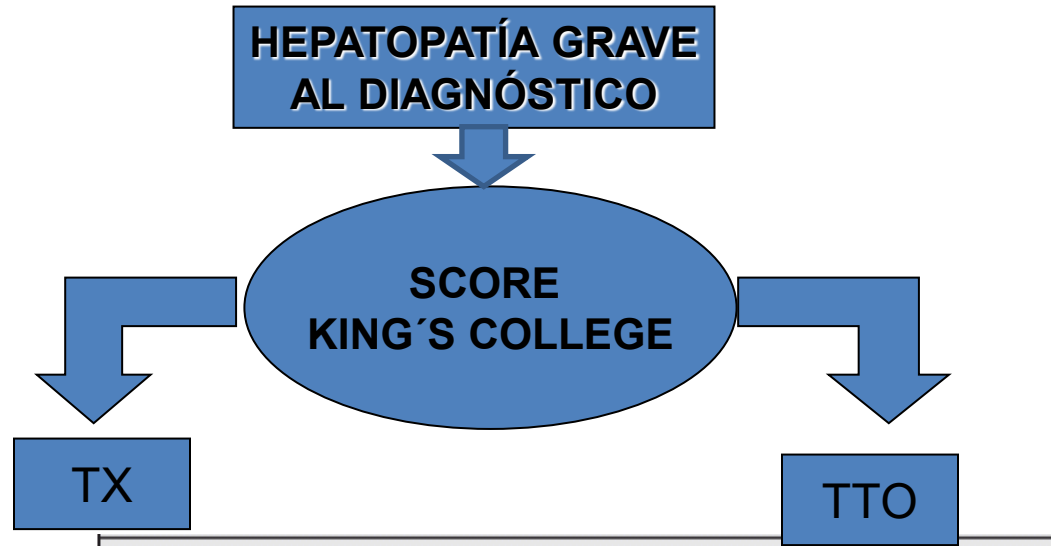
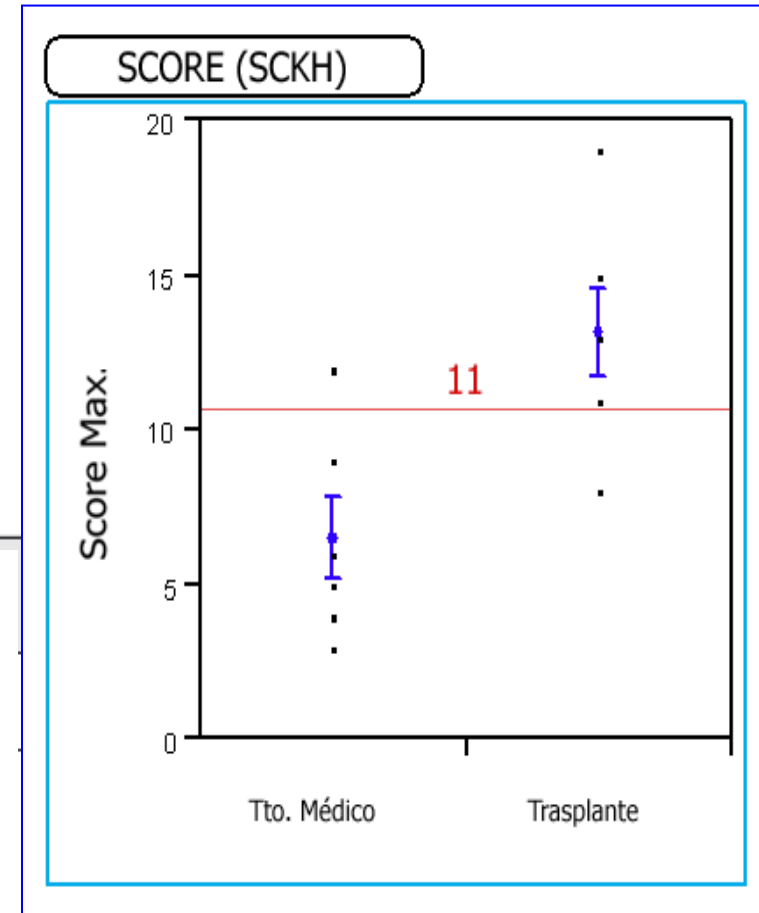


TABLE 6. Wilson's disease scoring system to predict the outcome of children with hepatic decompensation (King's Wilson index) by Dhanwan et al (8)

Score	Bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	INR	AST	Leukocytes, $10^9/\text{L}$	Albumin, g/L
0	0–100	0–1.29	0–100	0–6.7	>45
1	101–150	1.3–1.6	101–150	6.8–8.3	34–44
2	151–200	1.7–1.9	151–200	8.4–10.3	25–33
3	201–300	2.0–2.4	201–300	10.4–15.3	21–24
4	>300	>2.5	>300	>15.3	0–20

AST = aspartate aminotransferase.

11 points and above - urgent listing for liver transplantation.



Liver Trasplantation, April 2005.  
King's College

# Enfermedad de Wilson

## TRATAMIENTO MEDICO

- Eliminar el exceso de Cu:
  - Quelantes: **D- penicilamina**: quela el Cu y lo elimina en orina y estimula la metalotineina hepática que secuestra el Cu hepático y **Trientine**
- Bloquear la absorción intestinal:
  - Acetato/sulfato de Zinc
- Evitar alimentos ricos en cobre hasta normalización bioquímica y clínica

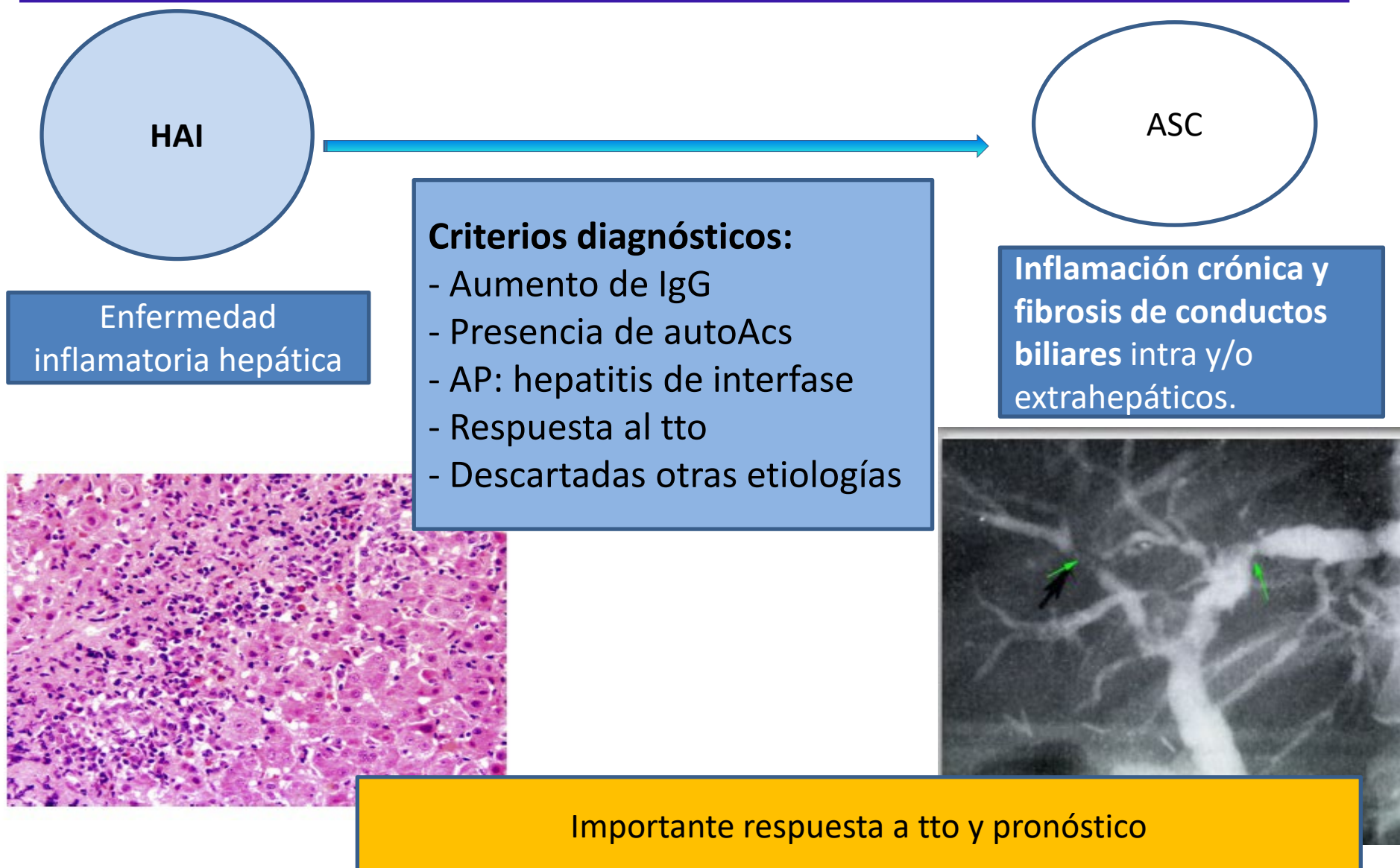
## TRASPLANTE HEPATICO: < 1%

Principal problema es el **mal cumplimiento terapéutico**:

- Omisión de dosis
- Fallo de separación de las comidas

# HEPATITIS

# Enfermedades autoinmunes hepáticas pediátricas



# Adultos vs edad pediátrica

- Características HAI en la infancia:
  - Curso más agresivo en la infancia
  - Los scores son para población adulta
  - Aumentando su incidencia ¿?
  - La colangitis esclerosante tiene características autoinmunes similares a la HAI tipo I → Dg colangioRM: Sd overlap
  - ESPGHAN ha propuesto un nuevo score: pendiente de validación.

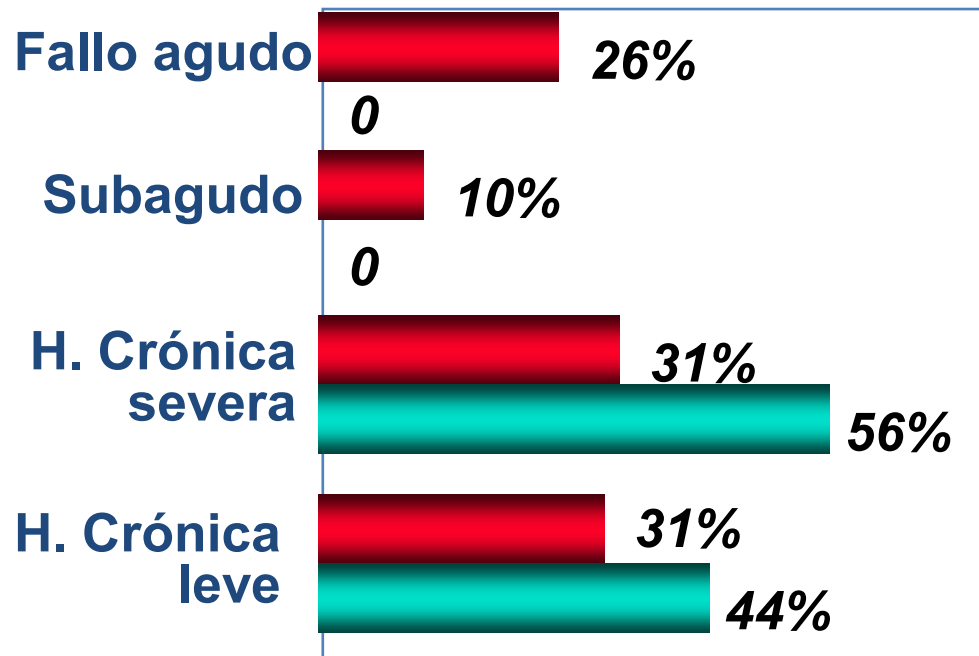
# Enfermedades autoinmunes hepáticas

	HAI - Tipo I	HAI -Tipo II	ACS
<b>Acs</b>	ANA , ML SLA (50%: riesgo de recaída)	LKM1, antiLC-1 SLA	ANA+,ML+ IgG alta P-Anca
<b>Sexo</b>	Mujeres	Mujeres	V=M
<b>Frecuencia</b>	2/3	1/3	25%
<b>Edad</b>	+ frec. pubertad	Edades tempranas	
<b>Clínica</b>	Cirrosis con más frecuencia al debut → curso mas crónico	Más agresiva Fallo agudo APECED	Como HAI-1 ( por colangioRM) HAI→ evolucionar a ACS
	Hepatitis aguda 40%		
Otras enf. autoinmunes	<p>Hepatitis de células gigantes asociada a anemia hemolítica autoinmune</p> <p>Hepatitis autoinmune seronegativas</p> <p>Hepatitis autoinmune de novo (trasplante)</p>		
Hª familiar	40%		
<b>Tto</b>	Prednisona+AZA		+ UDCA

Nedim Hadzic<sup>a,\*</sup>, Loreto Hierro

# Hepatitis autoinmune

Presentación (tipo 1 vs 2)



Tipo I

Acs ANA +/- AMA  
+ frecuente  
Niños y adultos  
Al diagnóstico:  
mas frecuente  
cirrosis

Tipo II

Acs LKM1  
>frecuente  
Pequeños  
Comienzo agudo,  
mas riesgo  
de fallo hepático

*HI La Paz*



**TABLA II. Sistema de puntuación para el diagnóstico de hepatitis autoinmune (HAI).**

Sexo femenino	+ 3	Títulos de ANA, AML, aLKM1	
Cociente fosfatasa alcalina / AST (o ALT)		> 1:20	+ 3
> 3	- 2	1:20	+ 2
1,5-3	0	< 1:20	0
< 1,5	+ 2	Hallazgos histológicos	
Valor de IgG (x VN)		Necrosis erosiva	+ 3
> 2	+ 3	Infiltrado linfoplasmocitario	+ 1
1,5-2	+ 2	Rosetas	+ 1
1-1,5	+ 1	Nada de lo anterior	- 5
< 1	0	Lesiones biliares	- 3
Otros autoanticuerpos: SLA/LP, LC1, ASGPR, pANCA, AAA	+ 2	Otros cambios que sugieran distinta patología	- 3
Marcadores de infección viral		HLA DR3 o DR4	+ 1
Positivos	- 3	Respuesta al tratamiento	
Negativos	+ 3	Completa	+ 2
Medicación hepatotóxica		Recaída	+ 3
Sí	- 4	Ingesta de alcohol	
No	+ 1	< 25 g/día	+ 2
Otras enfermedades autoinmunes en el paciente o familiares	+ 2	> 60 g/día	- 2

*Diagnóstico probable de HAI: puntuación  $\geq$  10-15. Diagnóstico definitivo de HAI: puntuación  $\geq$  15 antes del tratamiento y  $\geq$  17 después del tratamiento. Basado en las recomendaciones del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (J Hepatol 1999; 31: 92938).*

# Criteria simplified-2008

Category	Parameter	Score of 1 or 2 for each category <sup>a</sup>
Autoantibodies	ANA or SMA 1:40	1
	ANA or SMA ≥1:80	2
	LKM ≥1:40	2
	SLA Positive	2
IgG <sup>a</sup>	>Upper limit of normal	1
	>1.1 × upper limit of normal	2
Histology	Compatible with AIH	1
	Typical of AIH	2
Absence of viral hepatitis	Yes	2

**Probable HAI:** 6 puntos

**HAI definitiva** ≥ 7 puntos (máximo 8)

Alto nivel de sensibilidad y especificidad en niños.  
Revisar los títulos de Acs

## Proposed scoring criteria for the diagnosis of juvenile autoimmune liver disease

Variable	Cut-off	Points	
		AIH	ASC
ANA and/or SMA*	≥1:20 <sup>†</sup>	1	1
Anti-LKM-1* or	≥1:80	2	2
	≥1:10 <sup>†</sup>	1	1
Anti-LC-1	≥1:80	2	1
	Positive <sup>†</sup>	2	1
Anti-SLA	Positive <sup>†</sup>	2	2
pANNA	Positive	1	2
IgG	>ULN	1	1
	>1:20 ULN	2	2
Liver histology	Compatible with AIH	1	1
	Typical of AIH	2	2
Absence of viral hepatitis (A, B, E, EBV), NASH, Wilson disease, and drug exposure	Yes	2	2
Presence of extrahepatic autoimmunity	Yes	1	1
Family history of autoimmune disease	Yes	1	1
Cholangiography	Normal	2	-2
	Abnormal	-2	2

Score ≥7: probable AIH; ≥8: definite AIH. Score ≥7: probable ASC; ≥8: definite ASC. AIH = autoimmune hepatitis; ANA = anti-nuclear antibody; anti-LC-1 = anti-liver cytosol type 1; anti-LKM-1 = anti-liver kidney microsomal antibody type 1; anti-SLA = anti-soluble liver antigen; ASC = autoimmune sclerosing cholangitis; EBV = Epstein-Barr virus; IgG = immunoglobulin G; NASH = nonalcoholic steatohepatitis; pANNA = peripheral anti-nuclear neutrophil antibodies; SMA = anti-smooth muscle antibody; ULN = upper limit of normal.

\*Antibodies measured by indirect immunofluorescence on a composite rodent substrate (kidney, liver, stomach).

<sup>†</sup>Addition of points achieved for ANA, SMA, anti-LKM-1, anti-LC-1, and anti-SLA autoantibodies cannot exceed a maximum of 2 points.

# Tratamiento

- **Estándar:**

- **Metilpredisolona** 2 mg/K/día (60 mg/día  
Disminuir en 4-8 sem: dosis de mto: 2,5-5 mg/día
- **Azatioprina:** 1-2 mg/K/día.  
80% de los casos
- **UDCA:** 10-15 mg/K/día. Colangitis autoinmune-overlap

- **Tratamientos alternativos:**

- Budesonida (sin cirrosis)
- CyA /FK
- Micofenolato
- Rituximab, Infliximab, sirolimus,...

*Annarosa Floreani  
Autoimmune hepatitis: Contrasts and  
comparisons in children and adults  
Journal of Autoimmunity 2013*

- **Retirada del tratamiento :¿?**

- 2-3 años de tto
- Necesario al menos un año → FH normal, IgG normal, Acs negativos o ANA <1/20, LKM < 1/10. BH sin datos de actividad

# HAI: Evolución con tto inmunosupresor

Niño mayor

Presentación No severa



Remisión TODOS

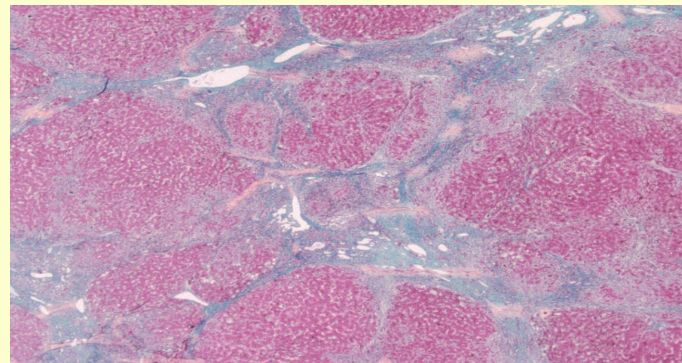
Presentación HC Severa

Remisión

76%

Complicaciones de cirrosis o fracaso de inmunosupresores

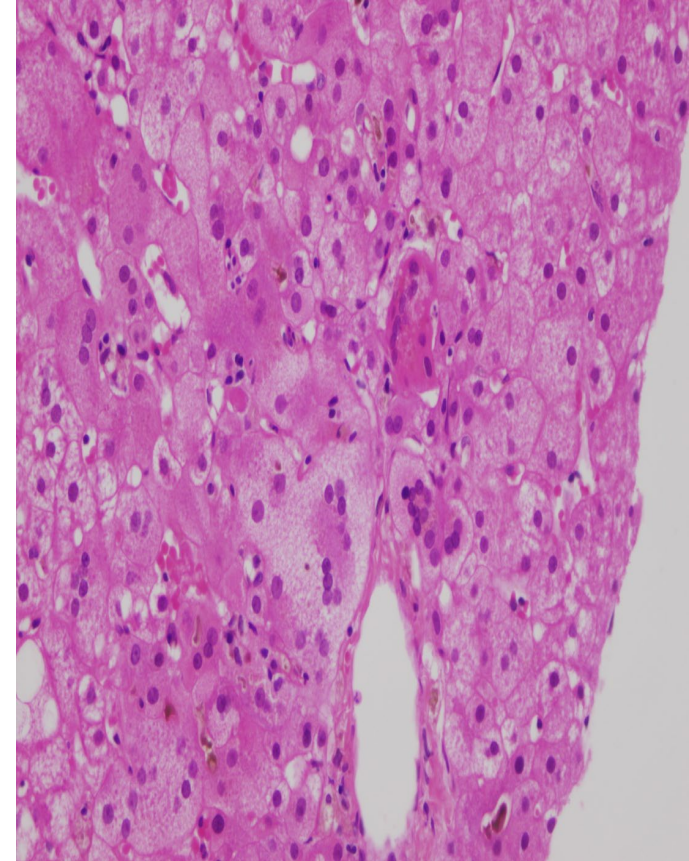
24%



Trasplante

# HCG con AHA

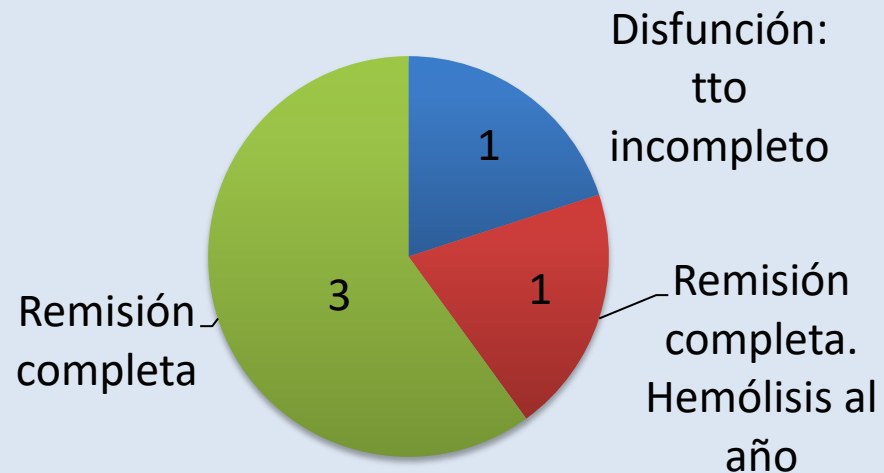
- Muy rara en la infancia < 2 años
- Proceso autoinmune: mecanismos humorales y activación del sistema del complemento.
- Se asocia a una elevada morbimorbilidad:
  - Por la necesidad de utilizar fármacos IS a altas dosis para su control.
  - Con recaídas frecuentes.
  - Puede conducir a fallo hepático y cirrosis, en ocasiones precisando trasplante hepático
  - Recidiva de la enfermedad tras el trasplante.



# Tratamiento

- Corticoides (6/6)+ azatioprina: 5/6
- **Otros:**
- Sustituir AZA por MMF (4/6)
- CyA (2)
- Inmunoglobulinas
- Rapamune (1)
- **Ac antiCD20: Rituximab<sup>®</sup> (5/6)**

**Tto con Rituximab**  
Dosis: 375 mg/m<sup>2</sup>  
Nº de dosis: 2-4  
Remisión a los 4,5 meses  
EA: hipogamma (4/5)





# Hepatitis B

Problema mundial 360 mill personas infectadas

## Riesgo de cronicidad

RN: 90%

< 5 años: 25-30%

Adultos < 5%

## Niños:

Antes de la vida adulta

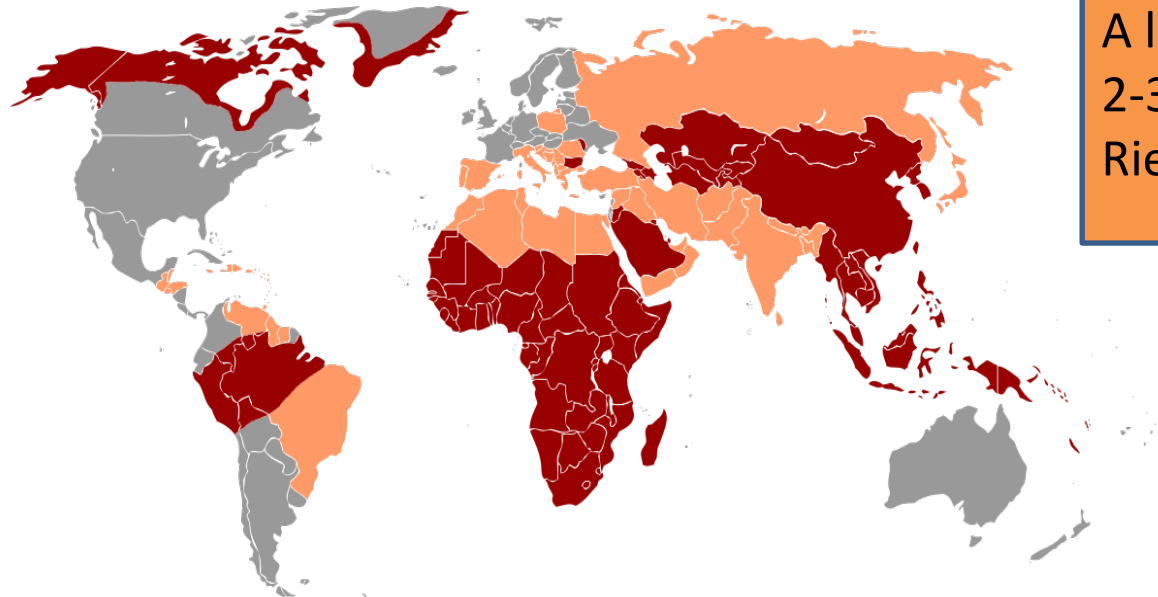
3-5% cirrosis

0,01-0,03 % HCC

A lo largo de la vida:

2-3% cirrosis /año

Riesgo de HCC 9-24%

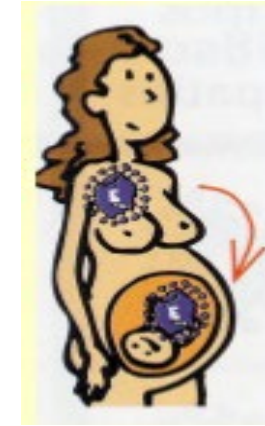


*Management of chronic hepatitis B in childhood:*

*M. Sokal Journal of Hepatology 2013*



# Hepatitis B



## Transmisión vertical

Carga viral materna  
Genotipo C  
Títulos altos HBsAg  
Parto vaginal

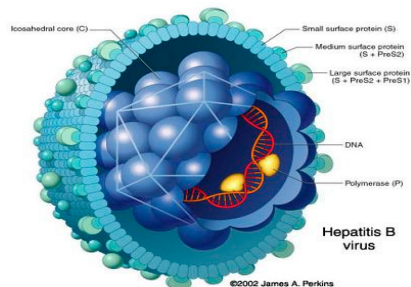
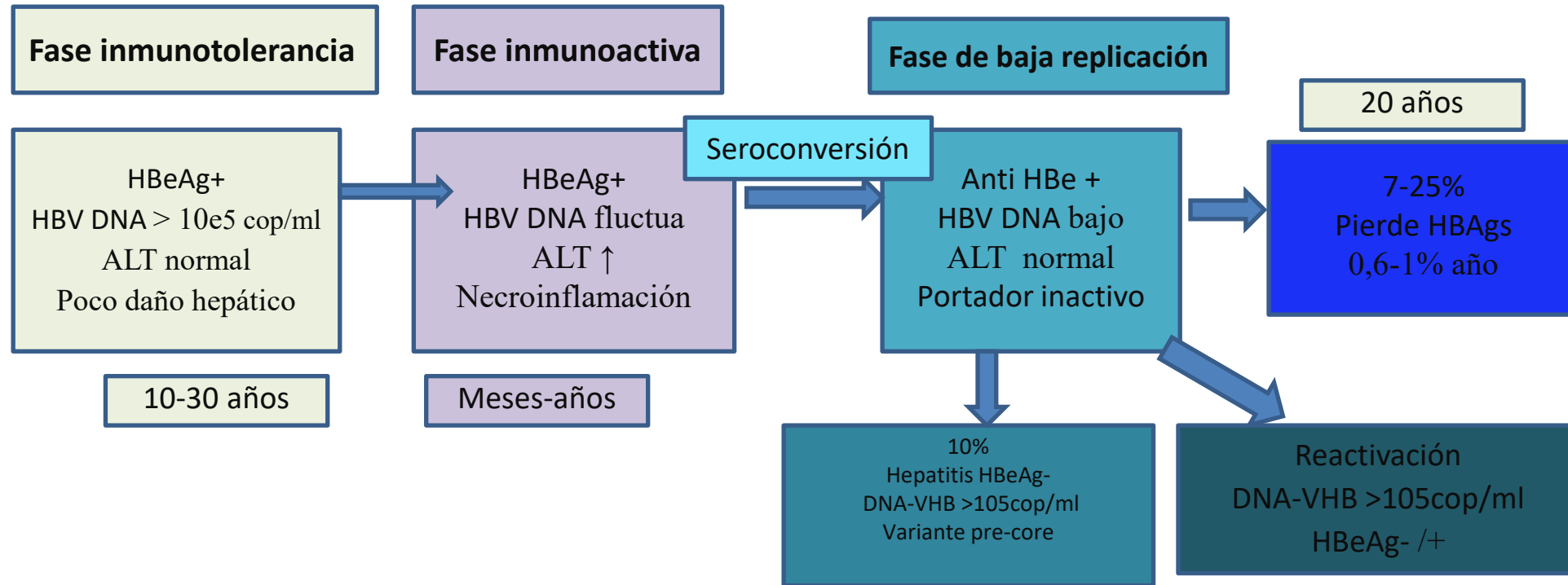
**Mujer embarazada**  
HBV DNA > 10 e6 cop/ml  
3° Trimestre  
Tenofovir/Telbivudina

**RN** en las primeras 24 horas  
Vacunación 0-2-4-12 +  
**HBIG** (HBeAg+ -)

*Management of chronic hepatitis B in childhood:*

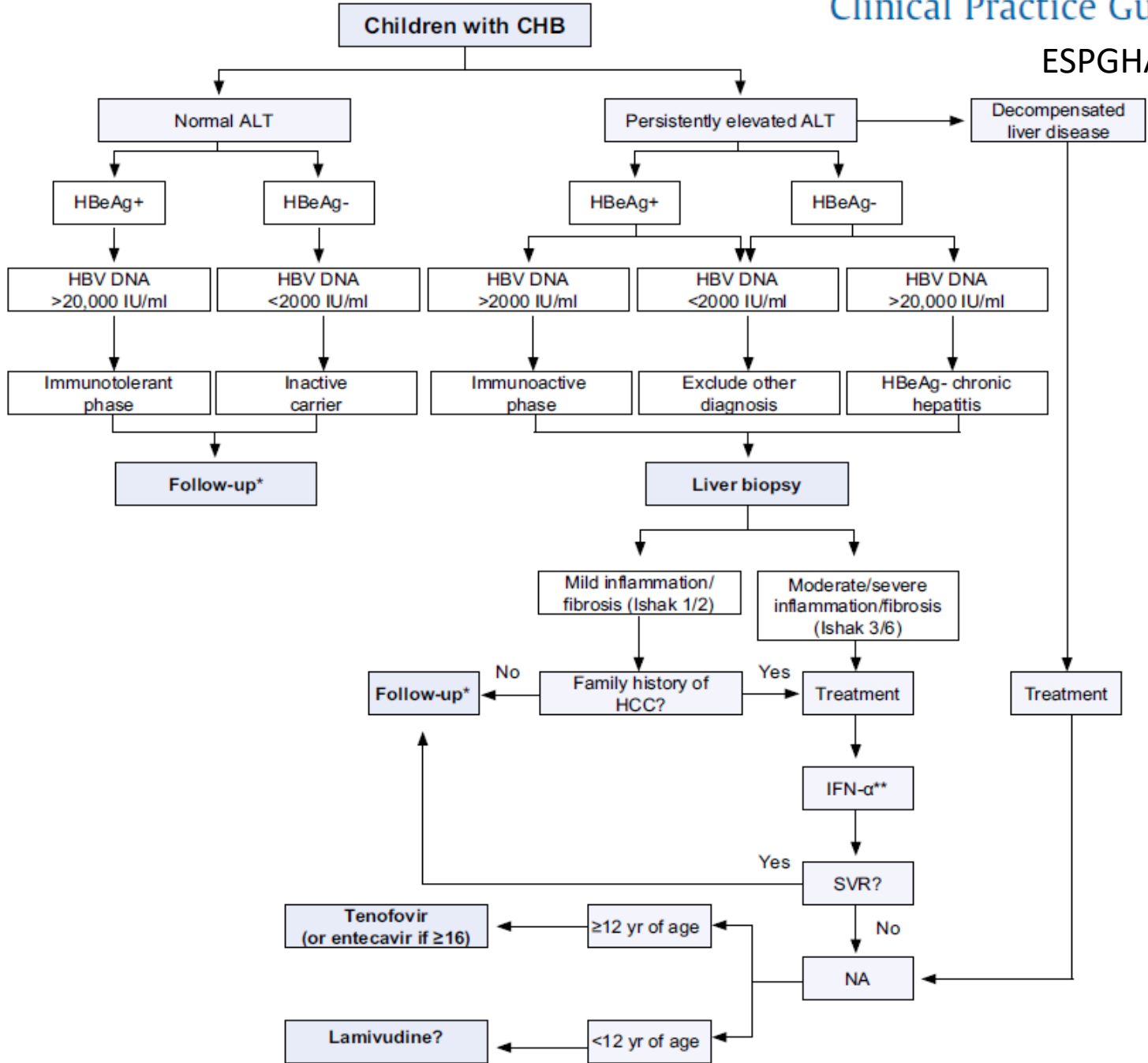
*M. Sokal Journal of Hepatology 2013*

# Historia natural de la hepatitis B



**HCC**  
 0,01—0,03% durante la infancia  
 80%- cirrosis  
 70% - varones  
 Hª familiar de HCC  
 Seroconversión antiHBe temprana

*Management of chronic hepatitis B in childhood:  
 M. Sokal Journal of Hepatology 2013*



# Factores de riesgo de transmisión vertical VHC

## MATERNOS

- Elevada carga viral embarazo, no influye el genotipo, no ILB28
- Coinfección HIV

## PERINATALES:

- Exposición del RN a sangre y secreciones maternas
- Parto prolongado, monitorización cruenta.
  - Parto instrumental
  - Rotura prematura de membranas > 6 h

NO hay medidas preventivas : lgs, vacunas, tratamientos

Gastroenterol Hepatol. 2006;29(Supl 2):150-3

P. Jara Vega

Tratamiento mujer embarazada:

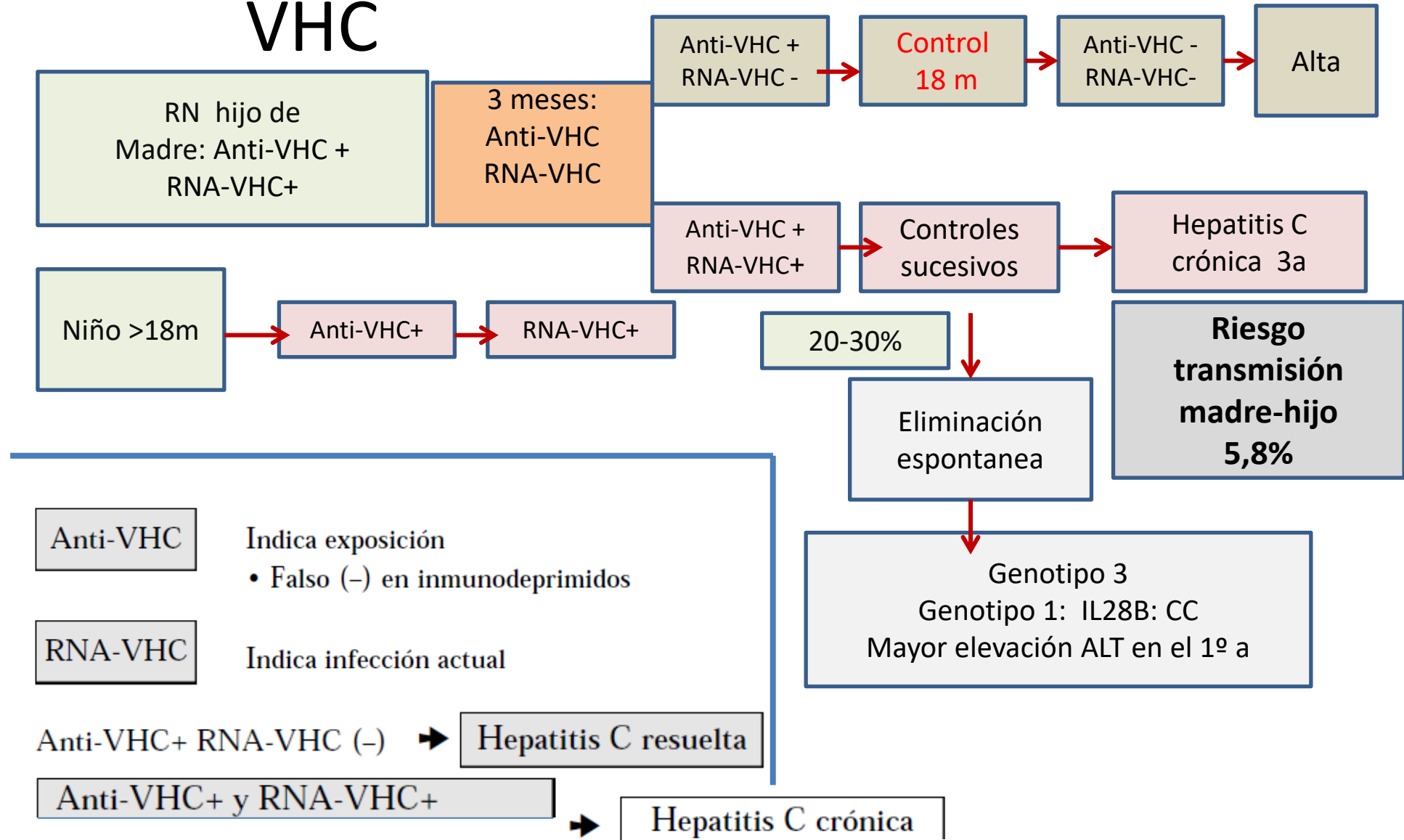
- INF, RBV: contraindicados
  - AADs más seguros, no utilizados.
- Madre HIV+ → importante tto frente HIV

NO se indica cesárea programada  
SI puede recibir LM  
No riesgo con el contacto madre-hijo

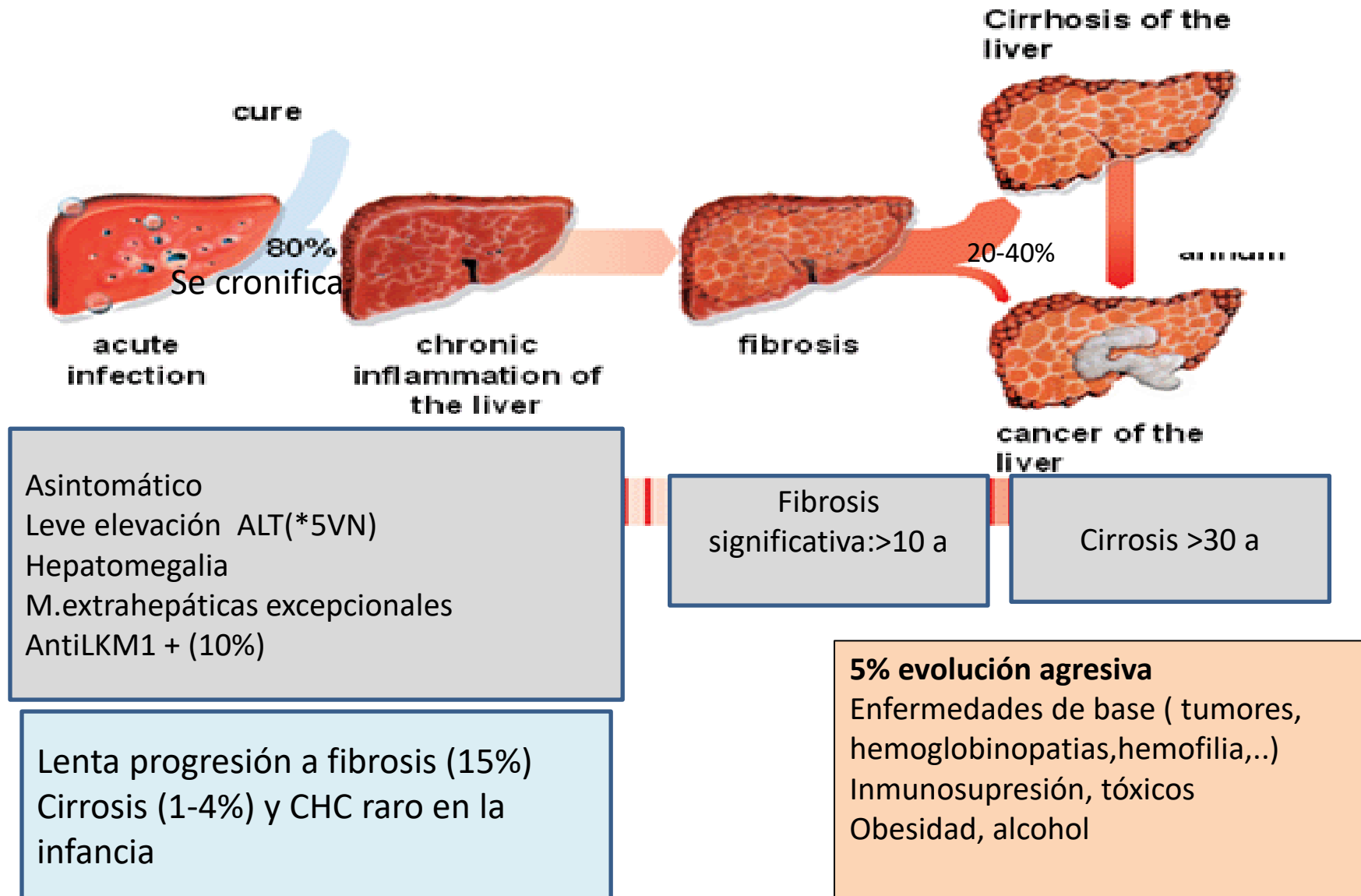
**Tratamientos a las mujeres en edad fértil  
preconcepción**

# Diagnóstico

## VHC



# Historia natural de la hepatitis C en la infancia



# Fibrosis in Chronic Hepatitis C Acquired in Infancy: Is It Only a Matter of Time?

Maria Guido, M.D., Flavia Bortolotti, M.D., Gioacchino Leandro, M.D., Paloma Jara, M.D., Loreto Hierro, M.D., Javier Larrauri, M.D., Cristiana Barbera, M.D., Raffaella Giacchino, M.D., Lucia Zancan, M.D., Fiorella Balli, M.D., Carlo Crivellaro, M.D., Emilio Cristina, M.D., Angela Pucci, M.D., and Massimo Rugge, M.D.

AJG - March, 2003

112 pacientes

BH → Metavir F1-F4.

A los 8 años : 4% fibrosis severa (F3)

0,8% cirrosis

**Factores influyen, en ausencia de otras enfermedades/hepatóxicos**

**Tiempo de evolución** > 10 años de relación con el desarrollo de fibrosis ( $p > 0,0006$ )

**NO** : Carga viral

Genotipo

Sexo del paciente

Vía de contagio

**Table 2.** Relationship Between Fibrosis Score, Age of Patients at Time of Biopsy, and Duration of Disease

	Fibrosis Score Values and Patients (n)			
	0 (n = 25)	1 (n = 57)	2 (n = 24)	3/4 (n = 6)
Age (yr)				
Mean ± SD	6.8 ± 3.96	9.2 ± 4.4	10 ± 5.6	20 ± 10.6
Duration (yr)				
Mean ± SD	5.2 ± 3.55	7.9 ± 4.7	8.7 ± 4.79	19.6 ± 10.1
Median	4.8	7	8	16

**TRATAMIENTO**

# Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

*JPGN* • Volume 66, Number 3, March 2018

TABLE 2. Drugs approved by the European Medicines Agency and the Food and Drug Administration for treatment of children with chronic hepatitis C virus infection (date: August 2017)

Drug	Age, yr	Genotype	Dosage	Route of administration
Interferon $\alpha$ -2b	3–18	1–6	$6 \times 10^6$ IU/m <sup>2</sup> 3 times a week	Subcutaneous
Pegylated interferon $\alpha$ -2a	5–18	1–6	100 $\mu$ g/m <sup>2</sup> per week	Subcutaneous
Pegylated interferon $\alpha$ -2b	3–18	1–6	1.5 $\mu$ g/kg per week	Subcutaneous
Ribavirin	1–18	1–6	15 mg/kg per day in 2 divided doses	Oral
Sofosbuvir	12–17	2, 3	400 mg/day	Oral
Ledipasvir/sofosbuvir	12–17	1, 4–6	90/400mg/day	Oral

>12 años-35 Kg: Genotipo 1,4,5,6 → Sofosbuvir/ledipasvir  
>12 años-35 Kg: Genotipo 2,3 → Sofosbuvir+ Ribavirina  
Ya no se recomienda Peg-Intron + Riba  
En menores estudiar cada caso



# NAFLD en pediatría

- Prevalencia: 3-10% de la población pediátrica  
70% en niños obesos
- Reto: diagnosticar la esteatosis y **predecir la evolución a cirrosis en la edad adulta**
- Diagnóstico: biopsia
  - Fibroscan
  - Fibroscan CAP
  - Elastografía
  - Modalidades de RNM
  - Ecografía
  - Scores de fibrosis
  - Marcadores séricos de fibrosis: CK-18, ac.hialurónico
  - Parámetros clínicos: HTA,

TABLE 2. Causes of fatty liver disease in children

General or systemic	Genetic-metabolic causes	Other rare hereditary genetic disorders	Drugs' hepatotoxicity
Acute systemic disease	Cystic fibrosis and Shwachman syndrome	Alström syndrome	Ethanol
Acute starvation	Wilson disease	Bardet-Biedl syndrome	Ecstasy, cocaine
Protein energy malnutrition	$\alpha_1$ -Antitrypsin deficiency	Prader-Willi syndrome	Nifedipine
Total parenteral nutrition	Galactosemia	Cohen syndrome	Diltiazem
Obesity/metabolic syndrome	Fructosemia	Cantu syndrome (1p36 deletion)	Estrogens
Polycystic ovary syndrome	Cholesteryl ester storage disease	Weber-Christian disease	Corticosteroids
Obstructive sleep apnea	Glycogen storage disease (types I and VI)		Amiodarone
Rapid weight loss	Mitochondrial and peroxisomal defects of fatty acid oxidation		Perhexiline
Anorexia nervosa	Madelung lipomatosis		Coralgil
Cachexia	Lipodystrophies		Tamoxifen
Inflammatory bowel disease	Dorfman-Chanarin syndrome		Methotrexate
Celiac disease	Abeta or hypobetalipoproteinemia		Prednisolone
Hepatitis C	$\alpha$ - and $\beta$ -oxidation defects		Valproate
Nephrotic syndrome	Porphyria cutanea tarda		Vitamin
Type 1 diabetes mellitus and Mauriac syndrome	Homocystinuria		L-asparaginase
Thyroid disorders	Familial hyperlipoproteinemias		Zidovudine and HIV treatments
Hypothalamo-pituitary disorders	Tyrosinemia type 1		Solvents
Blind loop (bacterial overgrowth)	Bile acids synthesis defects		Pesticides
	Congenital disorders of glycosylation		
	Turner syndrome		
	Organic acidosis		
	Citrin deficiency		
	HFE (hemochromatosis)		

Modified from (7,19,20). Exclusions should be adjusted to age and clinical presentation. In infants and young children, NAFLD is hardly to be expected, whereas genetic, metabolic, syndromic, and systemic causes should be primarily considered guided by clinical signs and symptoms. In children older than 10 years, NAFLD is expected when  $\geq 1$  features of the metabolic syndrome are present; still, Wilson disease and  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency should be excluded and autoimmune hepatitis should be considered.



## COLESTASIS

1. Atresia de vías biliares
2. Síndrome de Alagille
3. Colestasis intrahepática familiar
4. Error innato en la síntesis de ac.biliares
5. Colestasis secundaria

## HEPATITIS

1. Virales
2. Hepatitis autoinmune
3. Colangitis esclerosante

## OTRAS

1. Enfermedades fibroquísticas
2. Tumores
3. Fallo hepático
4. Esteatosis, hipertensión portal prehepática, etc

## ENFERMEDADES METABOLICAS

1. Déficit de alfa 1 antitripsina
2. Enfermedad de Wilson
3. Metabolismo HC: Glucogenosis, galactosemia, fructosemia
4. Metabolismo de aa: tirosinemia, enfermedad jarabe de arce, trastorno ciclo de la urea
5. Metabolismo lisosomal



Gracias



# MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



UAM  
Universidad Autónoma  
de Madrid



Universidad  
de Alcalá