

P Jara

Las principales causas de enfermedad hepática grave en niños son la atresia biliar extrahepática, las colestasis intrahepáticas familiares y las metabopatías.

El momento de detección de una hepatopatía infantil frecuentemente es precoz, durante la etapa neonatal o de lactante. Los síntomas colestáticos (ictericia) son el motivo de consulta más frecuente.

Debido a que la ictericia por hiperbilirrubinemia indirecta es un síntoma muy frecuente en neonatos sanos, es una actitud muy recomendable realizar una determinación de bilirrubina directa a todos los neonatos que siguen ictericos a los 15 días de edad. La identificación precoz de una hepatopatía permite disminuir el riesgo de complicaciones hemorrágicas por deficiencia de vitamina K, y aplicar un tratamiento que puede resolver el proceso o mejorar el pronóstico.

Fuera del periodo neonatal/lactante la hepatopatía suele detectarse de una manera casual a partir de síntomas inespecíficos, en exploraciones por enfermedades infecciosas intercurrentes o en controles de salud rutinarios. Menos frecuentemente consultan por aparición de ictericia. Las principales entidades son las hepatitis virales, cada vez menos prevalentes, la hepatitis autoinmune y la enfermedad de Wilson.

HEPATOPATÍAS EN NIÑOS PEQUEÑOS SÍNTOMA PRINCIPAL COLESTÁSIS

ATRESIA BILIAR EXTRAHEPÁTICA

Es la causa aislada más frecuente de colestasis neonatal. Ocurre en 1 de cada 8000 recién nacidos. No es una enfermedad hereditaria y no se indica consejo genético. No puede detectarse antes del nacimiento.

Su etiología es desconocida

Clínica: Aparece en las primeras 4 semanas de vida con ictericia y decoloración completa de las heces (acolia). Inicialmente presentan hepa-

tomegalia, de consistencia progresivamente más firme o dura; alrededor del mes de edad se inicia esplenomegalia por hipertensión portal. Evolucionan rápidamente a cirrosis biliar secundaria y en pacientes no tratados el fallecimiento ocurre entre los 6 meses y 3 años de edad.

Diagnóstico: Debe sospecharse en todos los lactantes con acolia. Si se añade el antecedente de peso normal al nacer y tiene hepatomegalia firme-dura la probabilidad de atresia biliar es de un 85%. No existen datos analíticos específicos, generalmente la cifra de transaminasas es inferior a 200 UI/L y el valor de GGT superior a 300 UI/L, la cifra de bilirrubina sérica total es variable (5-15 mg/dl). La visualización de vesícula mediante ecografía no excluye el diagnóstico. Puede realizarse gammagrafía hepatobiliar (HIDA) tras administrar fenobarbital (5 mg/kg/día) durante 3 días; si no se observa eliminación del trazador a asas intestinales a lo largo de 24 horas la probabilidad de que el paciente presente atresia biliar se eleva al 90%. Esos datos constituyen la indicación de laparotomía exploradora. En casos dudosos puede realizarse antes una biopsia hepática por punción.

La histología en el momento habitual de consulta (1 a 2 meses de edad) muestra lesiones casi patognomónicas consistentes en fibrosis portal moderada-intensa, con proliferación ductal. Además puede mostrar algunos focos de necrosis en el parénquima con ocasional transformación gigantomitótica hepatocitaria.

El diagnóstico definitivo requiere laparotomía. En ella, por colangiografía (ó inspección visual si no es realizable) puede observarse el dato añadido que da nombre a la enfermedad: la ausencia de permeabilidad (por fibrosis) de la vía biliar extrahepática. En raras ocasiones no se identifica ningún resto. En la forma más frecuente (80%) toda la vía extrahepática salvo un pequeño remanente vesicular, ha quedado reducida a un cordón fibroso. En un 15% de casos hay obliteración por fibrosis de la vía proximal (hepáticos) con permeabilidad de vesícula y colédoco o hay permeabilidad de hepáticos con colédoco atrésico.

Tratamiento. Si la enfermedad ha sido identificada precozmente (antes del 3º mes) la vía biliar intrahepática (permeable) puede identificarse disecando y seccionando la "porta hepatis". Esos conductillos permeables permitirán el flujo de bilis anastomosando un asa yeyunal en Y de Roux (portoenteroanastomosis) con diversas técnicas quirúrgicas basadas en la original desarrollada por Kasai. La cirugía puede resolver la obstrucción; sin embargo, la enfermedad no consiste solamente en la atresia extrahepática, sino que asocia una lesión fibrosa y parenquimatosa que persiste a pesar de la solución de la colestasis obstructiva.

Pronóstico: Los niños diagnosticados después del 3º mes rara vez se benefician de la cirugía, pues el proceso atresiante progresa afectando a la vía intrahepática, que ya no se encuentra permeable a nivel de la porta

hepatitis. El pronóstico de la enfermedad es mejorado con la cirugía en niños operados antes de las 8 semanas de edad ; por ello, es prioritario agilizar la indicación de laparotomía en niños con síntomas sugerentes.

Los resultados globales son: un 25% no mejoran y la enfermedad sigue el curso rápido a cirrosis, un 25% restablecen parcialmente el flujo de bilis, pero permanecen ictericos con un curso a cirrosis algo más lento que en la evolución natural, y un 50% quedan anictéricos con una previsión de supervivencia prolongada (7-20 años), aunque con hepatopatía subyacente que se manifiesta por signos progresivos de hipertensión portal. Todos los pacientes precisan trasplante hepático finalmente.

COLESTASIS INTRAHEPÁTICAS “FAMILIARES”

Síndrome de Alagille (SA)

El SA es la forma más común de colestasis intrahepática. Se hereda de forma autosómica dominante, y se debe a mutaciones o delección en el gen *jagged1* (JAG1-cromosoma 20p) no detectables con las técnicas habituales de estudio citogenético. La variabilidad de síntomas dificulta el consejo genético. Es posible el diagnóstico prenatal de la mutación.

Clínica: Es muy frecuente el antecedente de peso bajo al nacimiento, hay ictericia colestática de inicio muy precoz, con hipocolia (o acolia transitoria). Evolutivamente, en periodo de lactante o niño pequeño, se observa intensa hipercolesterolemia, xantomas, prurito intenso, a veces en contraste con ictericia poco pronunciada. Algunos pacientes consultan en épocas más tardías de la infancia por prurito, o se descubren formas de afectación hepática leve a partir de otras manifestaciones de la enfermedad (renales, cardíacas).

Diagnóstico: Se basa clásicamente en la presencia de al menos 3 manifestaciones “mayores” 1) colestasis crónica, caracterizada por elevación de ácidos biliares, GGT y colesterol con bilirrubina alta o normal 2) cardiopatía congénita (usualmente estenosis periféricas de arteria pulmonar) 3) defectos óseos (vértebras en mariposa) 4) cambios oftalmológicos (embriotoxon posterior) y 5) facies peculiar (frente abombada, hipertelorismo, nariz de puente recto en línea con la frente, ojos hundidos, mentón prominente). Pueden presentar también alteraciones renales (hipoplasia, duplicidad...), criptorquidia, otitis repetidas y retraso psíquico. En los adultos se describe una voz peculiar (ronca, con gallos)

Histológicamente el hígado presenta ausencia completa o escasez de conductos biliares interlobulares (menos de 1 conducto por cada 3 espa-

cios porta). En el niño muy pequeño puede no evidenciarse esta lesión y aparecer únicamente colestasis intrahepática ó lesiones de "hepatitis neonatal" con algunos hepatocitos multinucleados.

Tratamiento: Es sintomático con apoyo nutricional, vitaminas liposolubles y uso de fenobarbital, resinoesteramina y/o ácido ursodeoxicólico.

Pronóstico: Es variable, predominando mala calidad de vida por colestasis marcada, malnutrición y retraso de crecimiento, a pesar del tratamiento. Un 50% presentan evolutivamente signos de hipertensión portal e insuficiencia hepática, que hacen necesario el trasplante durante la edad pediátrica-adolescencia. El trasplante hepático se indica a lo largo de la infancia según la afectación del paciente.

Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP)

La enfermedad es más frecuente en varones con antecedente de consanguinidad parental. Las descripciones en determinados grupos étnicos hicieron subclasificar esta enfermedad ("enfermedad de Byler," colestasis de indios americanos," "colestasis en esquimales de Groenlandia"), pero ante un caso semejante fuera de esa procedencia el diagnóstico se refería como "síndrome de Byler" basado en su similitud. Para ello era preciso un seguimiento para acumular datos clínicos y bioquímicos sugerentes: presencia de prurito, ictericia constante o fluctuante, con un dato analítico muy peculiar: la normalidad de GGT en franco contraste con la colestasis. Otros enfermos que no presentaban ese perfil no podían clasificarse.

Recientemente se han identificado mutaciones que han contribuido a delimitar una nueva clasificación de colestasis familiares "no Alagille":

- a) CIFP-1: equivalente a la enf. de Byler de niños amish, con GGT normal, y colesterol normal (mutación 18q21-22, con defecto en ATPasa tipo P que conduce a un trastorno en el transporte de aminofosfolípidos)
- b) CIFP-2: clínica y analítica semejante a CIFP-1 pero en otro grupo étnico (mutación 2q24, conduce a una alteración en el transporte de ácido biliar por defecto de SPGP (sister-p-glicoproteína)
- c) CIFP-3: colestasis familiar caracterizada por GGT elevada y colesterol elevado (mutación 7q21, conduce a un defecto del MDR2 con alteración en el transporte de fosfatidilcolina).

Los estudios genéticos aún son poco disponibles para permitir la filiación, el diagnóstico prenatal y consejo genético.

Clínica: Colestasis desde el periodo neonatal o de aparición en lactante pequeño, hipocolia o acolia transitoria, hepatomegalia lisa. En los pacientes con CIFP1-2 existe absoluta normalidad de GGT y colesterol en contraste con ictericia, esteatorrea y prurito intensos. Estos hallazgos bioquímicos pueden permitir una presunción de diagnóstico. Las lesiones histológicas son variables. Puede haber colestasis intrahepática, fibrosis portal, lesiones similares a “hepatitis neonatal”, o conductos biliares intrahepáticos pequeños. No hay enfermedad en otros órganos, con excepción de afectación pancreática (insuficiencia exocrina) en casos aislados.

Pronóstico: Sombrío, por persistencia de colestasis refractaria a tratamiento sintomático, con mala calidad de vida y enanismo, episodios de coagulopatía por malabsorción y evolución a insuficiencia hepática.

Tratamiento: Descripciones muy diversas de la eficacia del ácido ursodeoxicólico (0-50% de mejoría clínica) y de la cirugía (derivación parcial externa de la bilis mediante colecisto-yeyunostomía abocada a piel) que ha sido eficaz en algunos pacientes con enfermedad de Byler clásica. El trasplante hepático es curativo pero en un 25-50% de niños afectados de formas clínicas semejantes a Byler se complica con una diarrea crónica con esteatorrea marcada y disfunción leve del injerto con lesiones histológicas de esteatosis.

Errores innatos del metabolismo de ácidos biliares

Esta entidad se identificó en niños con características similares a “colestasis intrahepática familiar progresiva”, salvo la ausencia de prurito. Por deficiencia de “3betaOHdelta5-C27 esteroide dehidrogenasa-isomerasa” ó “delta 4-3-oxosteroide-5-beta-reductasa” existe un bloqueo en la formación de ácido biliar que ocasiona colestasis y tal vez toxicidad por metabolitos. El diagnóstico puede sospecharse en niños con colestasis pero sin prurito y con cifra sérica de ácido biliar normal, en contraste con la presencia de hepatopatía. La confirmación se obtiene por cromatografía especial (FAB-MS) de ácidos biliares en orina, en la que se encuentran metabolitos específicos de un bloqueo en el proceso de síntesis de ácido biliar. El tratamiento incluye el aporte de ácidos biliares primarios, pero solamente con ácido ursodeoxicólico también puede obtenerse una evolución favorable.

METABOLOPATÍAS

Déficit de alfa1 antitripsina

Aproximadamente 1 de cada 2000 recién nacidos presenta déficit de alfa1-antitripsina, ligado a una mutación en 14q31-32 que da lugar a la síntesis de alfa1AT anómala. La hepatopatía se relaciona con la variante Z (determinada por migración electroforética o por PCR), aunque solamente

un 10% la desarrollan. La lesión hepática se atribuye a la retención de alfa1AT anormal dentro del hepatocito, potenciada por una posible asociación de un defecto en el retículo endoplásmico que enlentece su degradación.

Diagnóstico: Se basa en la cuantificación de alfa1AT sérica (<100 mg/dl) y determinación del fenotipo (PiZZ). Dado que puede coexistir con normalidad, es conveniente en niños que presentan hepatopatía descartar otras causas de enfermedad hepática.

Clinica: En el 70% de casos cursa con colestasis intrahepática precoz, en niños frecuentemente de peso bajo al nacimiento. En un 30% se diagnostica a lo largo de la infancia por hepatomegalia o cirrosis descompensada.

Histología: En la biopsia hepática pueden detectarse con inmunohistoquímica los depósitos de alfa1AT, solamente alrededor del año de edad serán visibles como gránulos Pas (+). La lesión histológica del lactante es muy variable: colestasis intrahepática, imagen superponible a "hepatitis neonatal", muy similar a la de la atresia biliar extrahepática, con escasez ductal, etc. Evolutivamente la imagen histológica será de fibrosis ó cirrosis.

Pronóstico: En la evolución, la mayoría cursan con desaparición de la ictericia en los 6 meses siguientes, incluso sin tratamiento. Suele desarrollarse insidiosamente una cirrosis con signos progresivos de hipertensión portal; sin embargo, en otros pacientes que mostraron afectación hepática neonatal el hígado evoluciona a normalidad.

Tratamiento: Los pacientes persistentemente ictericos o con hipertensión portal precisarán trasplante hepático a lo largo de la infancia, ya que el tratamiento médico es únicamente de sostén. A partir de la edad de adulto joven puede apreciarse mediante pruebas de función pulmonar el compromiso respiratorio debido a la falta de inhibición de proteasas de neutrófilos por la escasa alfa1AT circulante. La enfermedad pulmonar no se desarrolla en los pacientes trasplantados.

Fibrosis quística

Ocurre en 1 de cada 2500 recién nacidos. El defecto radica en una mutación asociada a alteración en el transporte de cloro en tejidos epiteliales, que conduce a una anormal viscosidad de la secreción en diversas glándulas.

Las manifestaciones principales son debidas a insuficiencia pancreática exocrina y enfermedad pulmonar, pero algunos pacientes debutan

con colestasis por espesamiento de bilis en conductos biliares intra y/o extrahepáticos. El diagnóstico se realiza mediante estudio de iones en sudor ($Cl > 60$ mEq/L). A lo largo de la infancia la fibrosis quística, independientemente de un posible debut colestático neonatal, puede asociarse al desarrollo lento de hipertensión portal que histológicamente se debe a una cirrosis biliar “focal” (zonas de parénquima fibrosado por oclusión de su drenaje biliar, otras normales) o “multifocal”. El tratamiento con ácido ursodeoxicólico (15-20 mg/kg/d) se ha demostrado eficaz para disminuir el riesgo o enlentecer el proceso de evolución a cirrosis. El trasplante hepático puede aplicarse en pacientes con función pulmonar conservada.

Enfermedad de Niemann-Pick (NP)

Una proporción de pacientes afectos de NP tipo C inicia los síntomas con colestasis intrahepática inespecífica neonatal asociada a esplenomegalia. El diagnóstico se confirma con la evidencia de trastorno en la esterificación del colesterol en cultivo de fibroblastos (mientras que la determinación de actividad de esfingomielinasa es baja en los tipos A y B) y por la involución psicomotriz que inician alrededor del año de edad. La biopsia únicamente muestra signos similares a una “hepatitis neonatal” en el lactante; más adelante pueden apreciarse depósitos de esfingomielina en el hígado (PAS+ en hepatocitos y Kupffer). No hay tratamiento eficaz.

HEPATITIS NEONATAL INFECCIOSA

Diversos agentes son capaces de ocasionar inflamación placentaria e infección fetal (citomegalovirus, rubeola, toxoplasma, sífilis...). Ocasionan un síndrome de colestasis neonatal aislado o asociado a manifestaciones de embriopatía (cardiopatías, anomalías oculares y cerebrales) o fetopatía (alteraciones de coagulación y del estado general. La biopsia hepática muestra signos de regeneración hepatocitaria con hepatocitos grandes multinucleados (“transformación gigantocelular”), con posibilidad de identificar lesiones específicas, tales como inclusiones intranucleares o granulosas. La serología (IgM+) o cultivos ayudan en el diagnóstico. El tratamiento es sintomático, junto a la administración de antibióticos o antivirales según la etiología.

COLESTASIS INTRAHEPÁTICAS “SECUNDARIAS”

El hígado del neonato tiene características morfológica y funcionalmente inmaduras. Puede ocurrir disfunción clínica (colestasis) en nacidos pretérmino, en situaciones postquirúrgicas, en infecciones, o con la administración de nutrición parenteral. Histológicamente se manifiestan signos de inmadurez (focos de hemopoyesis, conductos biliares pequeños), colestasis, y algunos hepatocitos multinucleados. La resolución de la enfermedad asociada permite la recuperación en pocos meses de la disfunción hepática.

La administración prolongada de nutrición parenteral, relacionada con tiempo y aporte elevado de proteínas, se asocia a disfunción hepática colestática que puede progresar a cirrosis

SÍNTOMA PRINCIPAL FALLO HEPÁTICO

GALACTOSEMIA

Por déficit de galactosa 1P uridiltransferasa (autosómica recesiva) existe imposibilidad de metabolizar galactosa 1-P a glucosa. Los síntomas se inician en los primeros días de vida con la ingestión de leche materna o fórmula infantil habitual ya que contienen lactosa: vómitos, letargia y diarrea, con ictericia, hepatomegalia y signos analíticos de fallo hepático (coagulopatía, hipoglucemia, con moderado aumento de ALT) y tubulopatía. Desde estadios iniciales pueden apreciarse cataratas. En la mitad de los niños se comprueba sepsis predominantemente originada por *E. coli*, que se atribuye a un trastorno de la capacidad bactericida de los neutrófilos originada por niveles altos de galactosa 1P. El diagnóstico debe sospecharse en todo fallo hepático neonatal y en todos los casos de sepsis por *E. coli*. La confirmación se obtiene cuantificando la actividad del enzima en eritrocitos, aunque este exámen no es válido en niños que han recibido transfusiones. El tratamiento dietético con exclusión definitiva de la lactosa en la dieta es muy eficaz y resuelve rápidamente la alteración funcional. A pesar de la dieta se observa insuficiencia ovárica en algunas niñas y pueden ocurrir déficits intelectuales atribuidos a la exposición intraútero a galactosa 1P. En hijos sucesivos se recomienda la exclusión de la lactosa durante la gestación. Es posible el diagnóstico prenatal.

INTOLERANCIA HEREDITARIA A FRUCTOSA

El déficit de actividad catalítica de aldolasa B (fosfofructoaldolasa) es de herencia autosómica recesiva; la ingesta de fructosa origina síntomas de daño hepático y tubulopatía. Los síntomas se inician en el momento en que se introduce sacarosa o fructosa en la alimentación, con retraso de crecimiento, vómitos, diarrea y hepatomegalia. El niño desarrolla precozmente aversión a los alimentos con fructosa y si no se insiste en su administración la enfermedad puede pasar desapercibida. La ingestión de fructosa origina insuficiencia hepática de inicio agudo o insidioso, con coagulopatía y escasa elevación de transaminasas. El diagnóstico se confirma con cuantificación del enzima en tejido hepático. La biopsia muestra esteatosis y fibrosis que, a menudo, se mantienen a pesar de la exclusión dietética de fructosa, aunque la función hepática se normalice. El tratamiento es dietético con exclusión completa y definitiva de la fructosa de la dieta. A pesar de que en niños mayores puede existir tolerancia digestiva en pequeñas cantidades, debe mantenerse la exclusión total.

A pesar de dieta correcta puede ocurrir mantenimiento de la lesión,

hecho que se atribuye a la coexistencia en algunos pacientes con déficit de otro enzima que bloquea la degradación de fructosa 1-6 difosfato (fructosa 1-6 diP aldolasa), alterando la neoglucogénesis y produciendo depósito de fructosa 1-6 diP (junto con hipoglucemia de ayuno).

TIROSINEMIA TIPO 1

De herencia autosómica recesiva, con posible diagnóstico prenatal, el déficit de fumarilacetoacético hidrolasa (FAAH) impide el catabolismo de tirosina y origina metabolitos tóxicos (succinilacetona) responsables de daño hepático y renal. El comienzo de síntomas ocurre a lo largo del primer año, como fallo hepático agudo con ictericia y coagulopatía en lactantes pequeños, o con signos de raquitismo y hepatomegalia en lactantes más mayores. El diagnóstico se sospecha al detectar niveles séricos elevados de tirosina y fenilalanina, con cifras muy elevadas de alfafetoproteína sérica, y se confirma con la detección de succinilacetona en orina, la inhibición de actividad de la delta-amino levulínico dehidratasa en sangre (por succinilacetona) o comprobando el déficit enzimático de FAAH en fibroblastos.

El tratamiento dietético con restricción de tirosina y fenilalanina a 50 mg/kg/día no impide la evolución a cirrosis, con riesgo de aparición de carcinoma hepatocelular (CHC) >30% a partir de los 5 años. En la actualidad se encuentra en estudio un fármaco (NTBC 1mg/kg/d) que bloquea el metabolismo de la tirosina en un paso anterior al afectado por la enfermedad e impide la formación de succinilacetona. Con NTBC es preciso mantener la dieta limitada en Tyr y Phe y mantener una vigilancia de aparición del CHC. Si el tratamiento con NTBC de un niño con debut agudo (insuficiencia hepática) no consigue mejoría tras 2 semanas debe realizarse trasplante hepático. Tras trasplante no precisan limitación dietética.

FALLO HEPÁTICO VIRAL

Un síndrome de fallo hepático agudo puede observarse en neonatos debido a infección por virus herpes simple, con mal pronóstico a pesar del tratamiento antiviral debido a la afectación encefálica. En lactantes un fallo hepático agudo puede deberse a hepatitis B (transmisión vertical, generalmente a partir de madre HbsAg+ antiHBe+, probablemente por virus con mutación pre-core), a parvovirus B19 o a agentes desconocidos (noC). El pronóstico es bueno en el caso del fallo causado por parvovirus, pero en otras etiologías predomina la necesidad de trasplante urgente.

FALLO HEPÁTICO DE ORIGEN AUTOINMUNE

En niños lactantes, hasta la edad de dos años, un síndrome de fallo hepático superponible al causado por virus puede ser la manifestación de una hepatitis autoinmune (antiLKM+). El tratamiento inmunosupresor (esteroides 2mg/kg, azatioprina 1 mg/kg y ciclosporina iv 1 mg/kg/día) permite la

recuperación de la mitad de los pacientes. El trasplante hepático se indica por la gravedad de los síntomas o por falta de respuesta rápida al tratamiento.

Un cuadro de hepatitis grave puede deberse al síndrome “hepatitis de células gigantes con anemia hemolítica Coombs positivo”, recuperable en un 60% de los casos con esteroides y azatioprina. El trasplante hepático en casos de evolución tórpida puede acompañarse de recidiva de una enfermedad similar en el injerto.

SÍNTOMA PRINCIPAL VISCEROMEGALIA

GLUCOGENOSIS

Son enfermedades de herencia autosómica recesiva, caracterizadas por diversos déficits enzimáticos que impiden algún paso en el proceso de degradación del glucógeno, conduciendo a la imposibilidad de mantener glucemia normal tras períodos cortos de ayuno. En las formas más frecuentes (tipo I y III) la enfermedad hace su presentación en período de lactante manifestándose por hepatomegalia importante debida al depósito de glucógeno y signos de hipoglucemia (crisis convulsivas, hipotermia). Análíticamente presentan elevación de AST, ALT, hipoglucemia, acidosis metabólica con cetosis, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, e hiperuricemia. Las alteraciones son más acusadas según la capacidad de glucogenolisis (las más intensas en tipo I). Los mecanismos hormonales de adaptación a la hipoglucemia conducen al aspecto físico peculiar (facies de muñeca). Evolutivamente ocurre una tolerancia aparente a la hipoglucemia que puede manifestarse únicamente como hiperventilación. El defecto enzimático afecta otros órganos produciendo nefromegalia (tipo I), elevación de enzimas musculares (I, III) y miocardiopatía (tipo III). El diagnóstico requiere la cuantificación del enzima (glucosa-6-fosfatasa en tipo I, amilo-1-6 glucosidasa en tipo III). Antes de realizar biopsia es preciso descartar la presencia de trombopatía, típica del tipo I, pero posible en las demás. El tratamiento es únicamente dietético, acortando el intervalo entre tomas (cada 3 horas, apoyado con enteral nocturna), aportando hidratos de carbono de absorción lenta y añadiendo harina de maíz cruda (MAIZENA 2 g/kg/6h). El trasplante hepático puede estar indicado en pacientes con difícil control, HCC sobre adenomas previos, o para prevenir el daño progresivo de otros órganos (riñón, corazón) derivado de la acidosis, hiperuricemia e hiperlipemia.

ENFERMEDADES POR DEPÓSITO LISOSOMAL

Por déficits de hidrolasas ácidas lisosomales ocurre una acumulación de moléculas de degradación lisosomal, con aumento en el tamaño de lisosomas y visceromegalia. Las características de cada enfermedad derivan de las propiedades del material acumulado y su distribución en el organismo. Con sintomatología de hepatoesplenomegalia cursan la mucopolis-

caridosis, la enfermedad de Niemann-Pick, la enfermedad de Gaucher, la gangliosidosis GM1, la enfermedad de Farber, la enfermedad de Wolman, la enfermedad por acúmulo de esteres de colesterol y la mucopolidosis. Para el diagnóstico es preciso la determinación de la actividad enzimática en fibroblastos de piel. No existe tratamiento específico, salvo la infusión de alglucerasa para la enfermedad de Gaucher (tipo I: 30-60 U/kg/mes; tipo III: 70-120 U/kg/mes). El trasplante beneficia a los pacientes afectados de lipidosis por déficit de lipasa ácida (depósito de ésteres de colesterol) y en casos de Niemann-Pick sin afectación neurológica.

SÍNTOMA PRINCIPAL MANIFESTACIONES DE HIPERAMONIEMIA

TRASTORNOS DEL CICLO DE LA UREA

Se deben al déficit completo o parcial de enzimas implicadas en el proceso de conversión de NH₃ a urea. La sintomatología es más pronunciada en el déficit de ornitín-transcarbamilasa (OTC), y el de carbamil fosfato sintetasa (CPS). La herencia es autosómica recesiva, salvo el OTC que es de herencia dominante ligada al X, con niñas heterocigotas afectadas en menor intensidad. La presentación puede ocurrir en la primera semana de vida (salvo en las primeras 24h) o en cualquier edad posterior, con irritabilidad, vómitos, hipotermia, letargia e hiperventilación que progresa a convulsiones, coma y fallecimiento. Los adolescentes pueden mostrar signos psiquiátricos.

La hiperamoniemia es la alteración analítica más llamativa; la ausencia de acidosis o cetosis sugieren el defecto en el ciclo de la urea. En el déficit de OTC y CPS son muy bajos los niveles de citrulina en plasma. En el déficit de OTC se detecta ácido orótico en orina, ausente en el déficit de CPS. El diagnóstico se confirma mediante la cuantificación de actividad enzimática en hígado (CPS), o en intestino (OTC). El tratamiento incluye benzoato sódico, aporte de arginina, restricción de proteínas y, en situación de encefalopatía grave, es eficaz la realización de hemodiálisis ó exanguinotransfusión. El trasplante hepático debe valorarse por el elevado riesgo de mortalidad en los episodios de descompensación.

SÍNDROME DE REYE

Afecta anualmente a 0.3-0.7 por 100.000 niños. Parece relacionada con una predisposición genética y disparada por infecciones virales (influenza A y B, varicela). La asociación de la administración de acetil-salicílico durante una enfermedad viral aumenta la frecuencia de esta enfermedad. Una lesión mitocondrial hepática de fisiopatología no aclarada explica las características clínicas e histológicas. Tras una enfermedad viral prodromica aparecen vómitos muy frecuentes, no precedidos de náuseas, con sutiles alteraciones de conciencia. El cuadro puede remitir espontáneamente.

te o con aportes intravenosos de glucosa, o progresar con deterioro de conciencia y coma. El hígado aumenta de tamaño por depósito de triglicéridos. Las alteraciones funcionales hepáticas incluyen gran elevación de transaminasas, prolongación de tiempo de protrombina y elevación de CPK. En presencia de coma existe elevación de amonio. Tiene valor pronóstico de progresión de la encefalopatía la presencia de amonio $>100 \mu\text{g}/\text{dl}$, junto con la prolongación del tiempo de protrombina más de 3 segundos respecto al control.

El tratamiento consiste en aporte iv de glucosa y corrección de la deshidratación y de las alteraciones iónicas. En presencia de encefalopatía puede administrarse manitol, y fenobarbital, o practicar exanguinotransfusión.

TRASTORNOS DE LA β -OXIDACIÓN MITOCONDRIAL DE ÁCIDOS GRASOS

Tras ayuno prolongado, cuando se requiere como energía la metabolización de ácidos grasos, diferentes enfermedades con defecto selectivo en alguno de los enzimas de la β oxidación mitocondrial se manifiestan con hipoglucemia sin cetosis con síntomas neurológicos (somnolencia a coma), musculares (rabdomiolisis) o cardíacos (miocardiopatía, muerte súbita). El diagnóstico se realiza en fase de descompensación con analítica sugerente, confirmado con determinación del defecto enzimático en fibroblastos. El tratamiento consiste en la evitación del ayuno. En fase aguda se administra perfusión de glucosa.

ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LA CADENA ENERGÉTICA MITOCONDRIAL

Los defectos del complejo I ó IV de la cadena mitocondrial y el síndrome de depleción de DNA mitocondrial son los más frecuentes; causan falta de producción de ATP a nivel mitocondrial y se manifiestan clínicamente con hipoglucemia, acidosis, fallo hepático y alteraciones neurológicas, cardíacas o renales asociadas. Los síntomas pueden ser desencadenados por uso de anticometicales (valproico) o anestésicos. El diagnóstico se realiza por inmunocitoquímica en el tejido afecto. No existe tratamiento.

RESUMEN

- TRATAMIENTO DE SOSTÉN EN LA COLESTASIS

Alimentación.

Aportar los nutrientes en formas de mejor absorción para solventar el défi-

cit de solubilización de grasas, defecto de activación de enzimas pancreáticos y sobrecrecimiento bacteriano. Precisan un aporte calórico del 120-150% de lo normal para la edad.

Formulas lácteas: hidrolizados de caseína al 15-17% : DAMIRA®, NIEDA®.
Suplementos:

- Graso: aceite MCT (1-2 cc/kg/día)
- Hidratos de carbono: dextrinomaltoza 3-5% en <3 meses, después cereal dextrinado 10%.

Otros alimentos: normales para la edad, hipograsos, preferiblemente triturados y con pocos residuos. Mantener aporte de ácidos grasos esenciales (aceite de oliva o maíz 10 cc/día).

Suplementos.

Suplementos minerales:

- Rutinario: Calcio: 25-100 mg/kg/día (máximo 1 gr)
- Si deficiencia: Fósforo: 25-50 mg/kg/día (máximo 500 mg)

Suplementos vitamínicos :

- Polivitamínico para necesidades diarias en niños según edad.
- Vitaminas liposolubles (regulación de dosis ,preparado y vía según nivel sérico)

a) Vitamina D:

-vitamina D3 :1000 -5000 UI /día oral

Vitamina D3 Berenguer nueva fórmula® 0.5 cc=1000 UI

-25-OH-vitD: 1.5-2 µg/kg/día oral

(HIDROFEROL® 1 gota= 4 µg)

Efectos secundarios: por sobredosificación: hipercalcemia, nefrocalcinosis.

b) Vitamina E: 100 mg /día a 100 mg/semana

(AUXINA E® comp de 50 mg ó 200 mg

c) Vitamina A: 15000 UI oral semanal

(AROVIT® 1 cap= 50.000 U).

Efectos secundarios por sobredosificación: hipertensión intracranial, lesión hepática.

d) vitamina K: 5 mg semanal oral o parenteral

(KONAKION® ampollas de 2mg ó de 10 mg)

Efectos secundarios: rara vez ictericia y hemólisis.

Monitorización de dosis de vitaminas liposolubles: niveles séricos deseados:

- Vitamina D: 25-OHD :14-30 ng/ml
- Vitamina E: ratio VitE/lípidos:>0.6 mg/g
- Vitamina E: 7-15 microg/ml
- Vitamina A: 0.3-0.6 microg/ml
- Cociente vitamina A /RBP: 0.8-1.2

- TRATAMIENTO MÉDICO DEL PRURITO/HIPERCOLESTEROLEMIA

Fenobarbital: 3-5 mg/kg/día repartido en 3 tomas.
(LUMINALETAS ® 1 comp=15 mg).

Mecanismo de acción: estimula la secreción biliar independiente de los ácidos biliares y disminuye ,a través de un efecto inductor de enzimas microsomales, el nivel sérico de bilirrubina ,colesterol y ácidos biliares. Aumenta la síntesis de acidos biliares y la actividad de Na-K-ATPasa.

Efectos secundarios:frecuente: raquitismo, hiperactividad. Raro: empeoramiento funcional hepático.

Resincolesteramina: 0.5-1 gr /kg/día (maximo 8-12 gr/día) repartido en 3 tomas separado de las comidas y otras medicaciones.
(LISMOL® 1 sobre=4 gramos).

Mecanismo de acción: resina de intercambio iónico no absorbible, se une en la luz intestinal a acidos biliares, favoreciendo la síntesis de novo a partir de colesterol. Disminuye el nivel de colesterol y el prurito.

Efectos secundarios: aumento de esteatorrea y malabsorción de vitaminas liposolubles, acidosis metabólica, obstrucción intestinal.

Acido ursodeoxicólico: 15-20 mg/Kg/día.
(URSOCHOL ® 1 cap=150 mg).

Mecanismo de acción: puede aumentar el pool de ácido biliar y ejercer un efecto colerético.

Efectos secundarios: molestias gastrointestinales.

- VACUNACIONES

Todas las correspondientes a niños sanos.
Recomendada vacunación frente a hepatitis B,hepatitis A y *haemofilus influenzae*.

BIBLIOGRAFÍA

Alagille D, Estrada A, Hadchouel M et al. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia). Review of 80 cases. *J Pediatr* 1987, 109: 195-200.

Altman RP, Lilly JR, Greenfeld J et al. A multivariable risk factor analysis of the portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia. Twenty-five years of experience from two centers. *Ann Surg* 1997; 226:348-355.

Bembi B, Zanatta M, Carrozzi M et al. Enzyme replacement treatment in type 1 and type 3 Gaucher's disease. *Lancet* 1994; 344: 1679-82.

Davenport M, Kerkar N, Mieli-Vergani G et al. Biliary atresia: the King's College Hospital experience (1974-1995). *J Pediatr Surg* 1997; 32: 479-485.

Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E et al. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology* 1999; 29: 822- 829.

Lindstedt S, Holme E, Lock E et al. Treatment of hereditary tyrosinemia type I by the inhibition of 4-hydroxy phenyl pyruvate dioxygenase. *Lancet* 1992, 340: 813-7.

Marcus N, Teckman JH, Perlmutter D. Alpha 1 antitrypsin deficiency: from genotype to childhood disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27:65-74.

Otte JB, Ville de Goyet J, Reding R et al. Sequential treatment of biliary atresia with Kasai portoenterostomy and liver transplantation: a review. *Hepatology* 1994, 20: 41S-48S.

Schneider BL. Genetic cholestasis syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 124-131.