

Atresia de vías biliares y síndrome de poliesplenía; evolución y crecimiento postrasplante

J.A. López Espinosa¹, J. Iglesias Berengue¹, J. Ortega López¹, M. Asensio Llorente²,
C. Margarit Creixell², D. Yeste Fernández³, A. Carrascosa Lezcano³

¹Servicio de UCI Pediátrica, ²Grupo de Trasplante Hepático y Cirugía Pediátrica,
³Departamento de Pediatría y Endocrinología. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

RESUMEN: La atresia de vías biliares (AVB) es la causa más común de trasplante hepático (TH) en pediatría. En 7 a 10% de los casos esta asociada al síndrome de poliesplenía (SP). Algunos autores consideran que el pronóstico de los niños con esta asociación es más pobre que el de los niños con AVB.

Todos los niños portadores de TH por AVB y que acuden a la policlínica de TH se incluyeron en el estudio. Se realizó un análisis retrospectivo de la evolución y crecimiento de los pacientes con AVB, y se comparó con el subgrupo de los que tienen asociado el SP.

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en las complicaciones que presentaron, ni en las analíticas de función hepática, función renal y lípidos, ni en las medidas antropométricas.

Concluimos que la asociación de AVB y SP no fue un factor de riesgo pronóstico para el trasplante hepático en nuestros pacientes.

PALABRAS CLAVE: Atresia de vías biliares; Síndrome de poliesplenía; Trasplante hepático.

BILIARY ATRESIA AND POLYSPLENIA SYNDROME; OUTCOME AND GROWTH POST-TRANSPLANTATION

ABSTRACT: Biliary atresia (BA) is the most common indication for liver transplantation in children. Approximately 7-10% of these patients have the associated polysplenism syndrome (PS). The prognosis of patients with BA and PS has been reported to be poorer than that in patients with BA without PS.

All patients who underwent liver transplantation for BA and who still attend periodic controls at the outpatient clinic were considered. A retrospective study of outcome and growth in children with BA was made, and compared with a subgroup of patients with BA and PS.

There were no significant differences on complications, liver and renal function tests, lipids and growth data.

We concluded that BA and PS do not preclude successful liver transplantation.

KEY WORDS: Biliary atresia; Polysplenism syndrome; Liver transplantation.

Correspondencia: Juan Iglesias Berengue, UCI Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119-129, Barcelona, España. C.P. 08035.
e-mail: j.iglesias.hmi@cs.vhebron.es

Recibido: Marzo 2003

Aceptado: Abril 2003

INTRODUCCIÓN

La causa más común de trasplante hepático (TH) en los niños es la atresia de vías biliares (AVB)⁽¹⁾. En 7 a 10% de los casos, se asocia al síndrome de poliesplenía (SP)⁽²⁾. Anteriormente esta asociación era considerada como contraindicación para la portoenteroanastomosis de Kasai y para el TH⁽³⁾. Actualmente la mayoría de los grupos de TH ya no lo consideran así, y describen una evolución postrasplante similar a la de los niños con AVB sin SP^(4,5), sin embargo, algunos autores todavía lo consideran un factor de riesgo con un pobre pronóstico⁽⁶⁾.

Se presenta un análisis retrospectivo de la evolución y crecimiento postrasplante del grupo de pacientes con diagnóstico de AVB que acuden a la policlínica de TH, y se compara con el subgrupo que tiene el diagnóstico de AVB y SP.

PACIENTES Y MÉTODOS

De Junio de 1985 a Diciembre de 2002 se realizaron 164 trasplantes en 143 pacientes en el Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. En 73 pacientes (51%) la AVB fue la causa del TH; 10 de ellos con SP (13%). Actualmente viven 55 (75%) de los cuales 48 acuden a la policlínica de TH (9 de ellos con SP); 7 regresaron a su país de origen. La supervivencia de injerto es de 84%. De los 18 éxitos, uno tenía SP (Tabla I).

Se revisaron las historias clínicas de los 48 pacientes obteniendo los siguientes datos; sexo, edad, tipo de trasplante, inmunosupresor utilizado, episodios de rechazo y otras complicaciones. Además peso y talla al momento del trasplante, a los 6 meses, primero y segundo año postrasplante. También las analíticas de función hepática (bilirrubina total, AST, ALT y GGT), función renal (urea y creatinina), colesterol y triglicéridos al cumplir el primer año postrasplante. El score de peso y talla (z) y el score de desviación estándar (DE) de velocidad de crecimiento (Z vel) se calcularon y se compararon con los de la población pediátrica normal⁽⁷⁾. La recuperación del crecimiento se definió como una Z vel mayor de 0.

Tabla I Hallazgos y resultados de trasplante hepático en 10 niños con atresia de vías biliares y síndrome de poliesplenía

Sexo	Edad meses	Peso kg	P	MI	IVCI	SI	MC	VPPD	AHA	Estado Actual
F	24	8,5	+	+	-	-	+	+	-	Exitus
F	48	14,2	+	+	+	-	+	-	-	Vivo
F	27	7,4	+	+	+	-	-	-	+	Vivo
F	54	14,5	+	-	+	-	+	-	+	Vivo
M	80	22	+	+	+	-	-	-	-	Vivo
M	10	9,3	+	+	-	-	-	+	-	Vivo
F	14	8	+	+	-	-	+	-	-	Vivo
F	8	6,45	+	+	-	-	-	+	-	Vivo
M	14	8,2	+	+	-	+	-	-	-	Vivo
F	13	6,3	+	+	+	-	-	-	-	Vivo

Abreviaciones. Poliesplenía; P. Malrotación intestinal; MI. Interrupción de vena cava inferior; IVCI. Situs inversus; SI. Malformación cardiovascular; MC. Vena porta preduodenal; VPPD. Arteria hepática anómala; AHA.

Tabla II Complicaciones en los pacientes con atresia de vías biliares (AVB) y síndrome de poliesplenía (SP)

Complicación	AVB (n=39)		AVB + SP (n=9)	
	Episodios	Pacientes (%)	Episodios	Pacientes (%)
Rechazo agudo	36	18 (46%)	14	6 (67%)
Alt. Hematológica	11	11 (28%)	3	3 (33%)
TAH	4	3 (7,6%)	1	1 (11%)
IRA	2	2 (2,5%)	1	1 (11%)
Rechazo crónico	2	2 (5%)	1	1 (11%)
TVP	2	2 (5%)	1	1 (11%)
Infección CMV	2	2 (5%)	1	1 (11%)
Infección EBV	2	2 (5%)	-	-
ELPT	1	1 (2,5%)	1	1 (11%)
Colangitis repetición	1	1 (2,5%)	-	-
Colecistitis crónica	1	1 (2,5%)	-	-
Diabetes mellitus	1	1 (2,5%)	-	-
Hepatitis	1	1 (2,5%)	-	-
SHU	1	1 (2,5%)	-	-

Abreviaciones. Trombosis de arteria hepática; TAH. Insuficiencia renal aguda; IRA. Trombosis de vena porta; TVP. Enfermedad linfoproliferativa postrasplante; ELPT. Síndrome hemolítico urémico; SHU. Alteración hematológica; Alt. Hematológica.

Se comparó el grupo de pacientes con AVB con el subgrupo de AVB con SP.

Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de Kolmogorof-Smirnoff para confirmar la distribución normal de los datos. Cuando los datos no estaban normalmente distribuidos, utilizamos prue-

bas no paramétricas. Las diferencias entre grupos fueron determinadas por la prueba de Kruskal-Wallis o la t impar. Los valores de probabilidad menores de 0,05 fueron considerados estadísticamente significativos. Todo el análisis estadístico se realizó con la versión 10,0 del programa SPSS.

RESULTADOS

En el grupo con diagnóstico de AVB (n=39) la edad media fue 3 años 3 meses (rango: 5 meses a 17 años), 22 mujeres y 12 hombres. En 38 de ellos se había realizado el procedimiento de Kasai. Recibieron 43 trasplantes (11 parciales y 32 completos), con 4 retrasplantes en 4 pacientes; dos por trombosis de arteria hepática (TAH), 1 por rechazo crónico y 1 por colangitis esclerosante. Como inmunosupresor 11 reciben ciclosporina y 27 tacrolimus; 12 (30%) con mofetil micofenolato como inmunosupresor secundario, y uno con rapamicina y tacrolimus. Se realizó hepatectomía derecha a un paciente con trombosis parcial de arteria hepática.

El tiempo promedio de seguimiento fue 74,7 meses (rango 3 a 156 meses).

En el grupo con diagnóstico de AVB y SP (n=9) la edad media fue 2 años 5 meses (rango: 8 meses a 6 años 8 meses), 6 mujeres y 3 hombres (Tabla I). En todos se había realizado el procedimiento de Kasai. Recibieron 10 trasplantes completos, con un retrasplante por TAH. La inmunosupresión actual es con tacrolimus en 8 y con rapamicina en 1; 2 (22%) con mofetil micofenolato como inmunosupresor secundario.

El tiempo promedio de seguimiento fue de 62,7 meses (rango 2 a 136 meses).

En la tabla II se describen las complicaciones que presentaron y en la tabla III las analíticas de función hepática, función renal y lípidos de ambos grupos. No existen diferencias significativas.

Tabla III Análíticas de función hepática, función renal, colesterol y triglicéridos al primer año postrasplante, de dos grupos (AVB y AVB con SP). Valores expresados como media y DE

		Bilirrubina mg/dL	AST U/L	ALT U/L	GGT U/L	Colesterol mg/dL	Triglicéridos mg/dL	Urea mg/dL	Creatinina Mg/dL
AVB.	Media	0,94	68,4	66,8	108	149	93,8	47,8	0,48
	DE	± 0,8	± 55,7	± 49,3	± 153	± 52,5	± 41,6	± 15	± 0,16
AVB + SP.	Media	0,81	85,1	86,4	100	153	93,1	39,2	0,43
	DE	± 0,79	± 77,1	± 66,6	± 150	± 27,7	± 43,1	± 13,4	± 0,12

Con respecto a las medidas antropométricas encontramos lo siguiente: en el grupo con AVB, 19 pacientes (48%) tenían un z score de peso menor de -2 DE (media $-2,34$), y 20 (51%) tenían un z score de talla menor de -2 DE (media $-2,19$) al momento del trasplante. La recuperación del crecimiento la presentaron 6 pacientes (15%) en los primeros 6 meses, 6 (15%) al primer año, 16 (41%) al segundo año y 9 (23%) después del segundo año. Dos pacientes aun no cumplen los primeros 6 meses postrasplante. En el grupo con AVB y SP, 2 pacientes (22%) tenían un z score de peso menor de -2 DE y 3 (33%) tenían un z score de talla menor de -2 DE al momento del trasplante. La recuperación del crecimiento la presentaron 2 pacientes (22%) en los primeros 6 meses, 5 (56%) a los 2 años y 1 (11%) después del segundo año. Un paciente aun no cumple los primeros 6 meses postrasplante. No existen diferencias significativas entre ambos grupos (Fig. 1).

DISCUSIÓN

La AVB es la causa más importante de TH en los niños, variando entre 50 y 75%^(1, 8), en nuestro centro es 51%. Sin el procedimiento de Kasai, los niños evolucionarían hacia el fallo hepático crónico con cirrosis, hipertensión portal y malnutrición severa, culminando en la muerte durante los primeros dos años de edad. Sin embargo, aunque se realice el procedimiento de Kasai antes de los tres meses de edad, cerca de un 75% de los niños con AVB terminarán necesitando el TH^(2,8,9). Generalmente la AVB se considera como una lesión aislada, cuya incidencia es de 1 por cada 10.000 a 15.000 nacimientos, pero se asocia a malformaciones congénitas en un 10 a 27% de los casos^(10, 11). El SP es el más comunmente asociado a la AVB, presentándose en un 7 a 10% de los casos^(2, 11). Se caracteriza por poliesplenia, situs inversus, anomalías cardiovasculares, malrotación intestinal, ausencia de vena cava inferior, vena porta preduodenal, drenaje de venas suprahepáticas a la aurícula derecha, origen anómalo de la arteria hepática y pulmón derecho bilobulado^(9, 12). Dichas anomalías probablemente resulten de un insulto teratogénico alrededor de la quinta semana de gestación, cuando el bazo y los conductos biliares extrahepáticos empiezan a desarro-

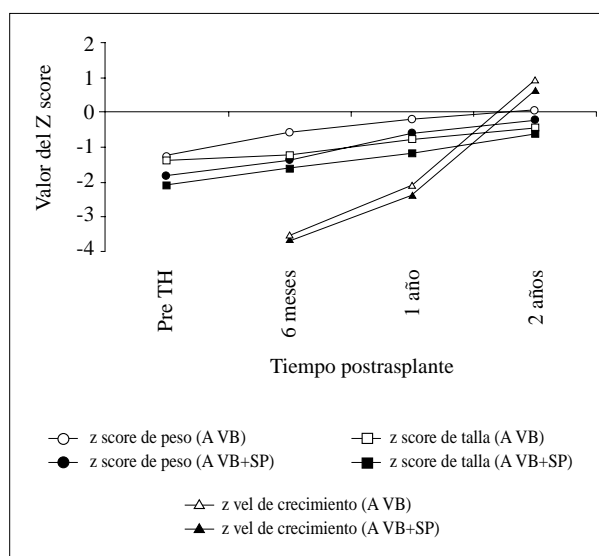


Figura 1. Evolución del z score de peso y talla, además la recuperación del crecimiento (Z vel > 0) de dos grupos: AVB y AVB con SP. (Representadas como Medias).

llarse⁽¹⁰⁾. El SP es más frecuente en las mujeres⁽¹³⁾. En nuestro grupo 7 pacientes (70%) eran mujeres.

Al principio de la década de los setenta, la asociación de AVB y SP se consideraba como contraindicación para el procedimiento de Kasai y para el TH, debido a las complicaciones técnicas fatales, como la TAH^(3, 14). A finales de los ochenta algunos autores consideraron que era técnicamente posible realizar el TH, aun en presencia de AVB y SP^(13,15,16). Actualmente la evolución en el postrasplante de niños con AVB y SP es similar a la de los niños con AVB sin SP. Sin embargo la morbi-mortalidad aún se relaciona con las complicaciones técnicas^(4,5,9,17), por lo que algunos autores consideran que el pronóstico de los niños con AVB y SP es más pobre que el de los niños con AVB^(6, 18).

La ciclosporina y el tacrolimus, tienen el riesgo de causar toxicidad renal, reversible y relacionada con la dosis y la concentración⁽¹⁹⁾. Encontramos insuficiencia renal aguda en 3 pacientes; 2 de ellos con ciclosporina como inmunosupresor primario, que se cambió hacia tacrolimus, y 1 con tacrolimus que se cambio hacia rapamicina más mofetil micofenolato.

En la AVB el retardo del crecimiento es un factor prominente que disminuye la calidad de vida; causado por la mala absorción de grasa y vitaminas liposolubles (A, D, E), además del deterioro en la síntesis de proteínas en el hígado enfermo⁽²⁰⁾. Antes del TH, los niños con AVB crecen menos que los niños con otras formas de enfermedad hepática⁽²¹⁾. Se han descrito valores medios de escore de talla entre -1,22 y -1,58 DE al momento del trasplante para otras etiologías^(20, 22), sin embargo en nuestro grupo este fue de -2,33 DE. La función hepática anormal al año del trasplante se ha asociado con un pobre aumento de peso y talla⁽²³⁾, de ahí la importancia de evaluarla en nuestro grupo. La recuperación del crecimiento se ha descrito como rápido en la AVB, comparada con otras etiologías como el Sd. de Alagille, la cirrosis familiar, etc.⁽²²⁾, presentándose entre los 6 y 24 meses⁽²⁴⁾. En nuestro estudio el 71% y 78% de los pacientes (grupo AVB y AVB con SP respectivamente) presentaron recuperación del crecimiento entre los 6 meses y los 24 meses.

Conclusiones. En nuestro estudio, no encontramos diferencias significativas en la supervivencia, presencia de complicaciones, función hepática y renal, lípidos ni en las medidas antropométricas pretrasplante ni de crecimiento posttrasplante. Concluimos que la asociación de AVB y SP no fue un factor de riesgo pronóstico para el trasplante hepático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beath S, Pearmain G, Kelly D, McMaster P, Mayer A, Buckels J. Liver Transplantation in Babies and Children With Extrahepatic Biliary Atresia. *J Pediatr Surg* 1993;**28**:1044-1047
2. Falchetti D, Brant de Carvalho F, Clapuyt P, Goyet JV, Hemptinne B, Claus D, et al. Liver Transplantation in Children With Biliary Atresia and Polysplenia Syndrome. *J Pediatr Surg* 1991;**26**:528-531.
3. Lilly JR, Starzl TE. Liver transplantation in children with biliary atresia and vascular anomalies. *J Pediatr Surg* 1974;**9**:707-714.
4. Farmer DG, Shaked A, Olthoff KM, Imagawa DK, Millis JM, Busuttil RW. Evaluation, Operative Management, and Outcome After Liver Transplantation in Children with Biliary Atresia and Situs Inversus. *Ann Surg* 1995;**222**:47-50.
5. Mattei P, Wise B, Schwarz K, Klein A, Colombani PM. Orthotopic liver transplantation in patients with biliary atresia and situs inversus. *Pediatr Surg Int* 1998;**14**:104-110.
6. Tanano H, Hasegawa T, Kawahara H. Biliary atresia associated with congenital structural anomalies. *J Pediatr Surg* 1999;**34**:1687-1690.
7. Hernández M, Sánchez E, Sobradillo B. Curvas y tablas de crecimiento. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F (ed). *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. 2ª ed. Barcelona: Ediciones Doyma 2000:1441-1499.
8. McDiarmid SV, Millis MJ, Olthoff KM, So SK. Indications for pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplantation* 1998;**2**:106-116.
9. Maggard MA, Goss JA, Swenson KL, McDiarmid SV, Busuttil RW. Liver transplantation in polysplenia syndrome. *Transplantation* 1999;**68**:1206-1209.
10. Karrer FM, Hall RJ, Lilly JR. Biliary Atresia and the Polysplenia Syndrome. *J Pediatr Surg* 1991;**26**:524-527.
11. Vazquez J, López Gutiérrez JC, Gámez M, López-Santamaría M, Murcia J, Larrauri J, et al. Biliary Atresia and the Polysplenia Syndrome: Its Impact on Final Outcome. *J Pediatr Surg* 1995;**30**:485-487.
12. Chandra RS. Biliary atresia and other structural anomalies in the congenital polysplenia syndrome. *J Pediatr* 1974;**85**:649-655.
13. Raynor SC, Wood RP, Spanta AD, Shaw BW Jr. Liver transplantation in a patient with abdominal situs inversus. *Transplantation* 1988;**45**:661-663.
14. Lilly JR, Chandra RS. Surgical hazards of co-existing anomalies in biliary atresia. *Surg Gynecol Obstet* 1974;**139**:49-54.
15. Hoffman MA, Celli S, Ninkov P, Rolles K, Calne RY. Orthotopic Transplantation of the Liver in Children With Biliary Atresia and Polysplenia Syndrome: Report of Two Cases. *J Pediatr Surg* 1988;**24**:1020-1022.
16. Todo S, Hall R, Tzakis A, Starzl TE. Liver transplantation in patients with situs inversus. *Clin Transpl* 1990;**4**:5-8.
17. Hasegawa T, Kimura T, Sasaki T, Okada A. Living-related liver transplantation for biliary atresia associated with polysplenia syndrome. *Pediatr Transplantation* 2002;**6**:78-81.
18. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Goldmard JL, Auvert B. Prognosis of Biliary Atresia in the Era of Liver Transplantation. French National Study From 1986 to 1996. *Hepatology* 1999;**30**:606-611.
19. Van Mourik ID, Kelly DA. Immunosuppressive Drugs in Paediatric Liver Transplantation. *Paediatr Drugs* 2001;**3**:43-60
20. Orii T, Ohkohchi N, Koyamada N, Kikuchi H, Chubachi S, Kawagishi N, et al. Growth of Pediatric Patients With Biliary Atresia After Liver Transplantation: Influence of Age at Transplantation and Steroid Administration. *Transplant Proc* 2000;**32**:2210-2212.
21. Bartosh SM, Thomas SE, Sutton MM, Brady LM, Whittington PF. Linear growth after pediatric liver transplantation. *J Pediatr* 1999;**135**:624-631.
22. Viner RM, Forton JT, Cole TJ, Clark IH, Noble-Jamieson G, Barnes ND. Growth of long term survivors of liver transplantation. *Arch Dis Child* 1999;**80**:235-240.
23. Holt RI, Broide E, Buchanan CR, Miell JP, Baker AJ, Mowat AP, et al. Orthotopic liver transplantation reverses the adverse nutritional changes of end-stage liver disease in children. *Am J Clin Nutr* 1997;**65**:534-542.
24. Codoner-Franch P, Bernard O, Alvarez F. Long-term follow-up of growth in height after successful liver transplantation. *J Pediatr* 1994;**124**:368-373.