

Hipertensión portal prehepática como complicación tardía del trasplante hepático pediátrico

M. López Santamaría¹, M. Gámez¹, J. Murcia¹, E. Frauca², L. Hierro², C. Camarena², A. de la Vega²,
M. Díaz², P. Jara², C. Prieto³, T. Berrocal³, G. Garzón³, J. Tovar¹

¹Dpto. de Cirugía Pediátrica, Unidad de Trasplantes Digestivos, Hospital Universitario «La Paz», Madrid. ²U. de Hepatología Infantil, Hospital Universitario «La Paz», Madrid. ³S. de Radiología, Hospital Universitario «La Paz», Madrid

RESUMEN: Algunos niños sometidos a trasplante hepático (TH) desarrollan a largo plazo hipertensión portal prehepática (HPP) y plantean problemas hasta ahora poco conocidos; muchas de las lecciones aprendidas con el manejo de estos enfermos pueden tener además aplicación fuera del trasplante.

Objetivos: 1. Analizar la incidencia y factores de riesgo de HPP tras TH. 2. Valorar los resultados con los diferentes tratamientos utilizados.

Material y métodos. Estudio retrospectivo sobre 164 niños que sobrevivieron más de un año tras TH. Análisis univariante de posibles factores de riesgo asociados y multivariante (regresión logística) para aquellos que en el análisis univariante tuvieron significación. Se analizan otros factores asociados y las indicaciones y resultados de dos tipos de tratamiento: dilatación neumática percutánea y shunt quirúrgico (esplenorrenal y meso-portal o shunt de Rex).

Resultados. Nueve niños desarrollaron HPP sintomática (hemorragia en 8, ascitis en 1), asociada en 2 a trastorno linfoproliferativo post-trasplante y a estenosis biliar anastomótica en uno. La edad al primer trasplante (menores de un año), peso (menores de 10 Kg) y necesidad de retransplante fueron en el análisis univariante las variables asociadas con riesgo incrementado de HPP. Fueron casi significativas el diagnóstico (atresia biliar), y el grado de urgencia del TH. En el análisis multivariante, la necesidad de retransplante es la única variable independiente que incrementa el riesgo (riesgo relativo: 4,5 intervalo de confianza 95%: 1,29 - 18,87). Al diagnóstico, tres casos mostraron estenosis portal, y ausencia de permeabilidad con transformación cavernomatosa de la porta en cinco. La HPP fue ocasionada en un caso por desconexión de vena esplénica (que de momento no requiere tratamiento); los tres casos de estenosis portal fueron dilatados con éxito por abordaje percutáneo, y dos de los 5 casos de trombosis portal han sido derivados quirúrgicamente; uno mediante shunt esplenorrenal y otro mediante shunt de Rex (primer caso realizado en España); los restantes tres casos están estables y pendientes de solución quirúrgica. La función hepática es normal en los 9 casos.

Conclusiones. La HPP puede complicar a largo plazo el pronóstico del TH pediátrico. Diagnosticada en fase de estenosis portal, la dilatación neumática es el tratamiento de elección, debiendo ser tratados los restantes quirúrgicamente. En estos casos, el shunt más fisiológico y la mejor opción es el de Rex.

PALABRAS CLAVE: Hipertensión portal prehepática; Trasplante hepático pediátrico; Shunt de Rex; Shunt esplenorrenal proximal.

Correspondencia: Manuel López Santamaría, Dpto. de Cirugía Pediátrica, Unidad de Trasplantes Digestivos y Cirugía Hepatobiliar, Hospital Infantil «La Paz», Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid.

PREHEPATIC PORTAL HYPERTENSION AFTER PEDIATRIC LIVER TRANSPLANTATION

ABSTRACT: In the long-term after liver transplantation (LT), some children develop prehepatic portal hypertension (PPH) and raise problems not very well known yet; many of the lessons learned with the management of these patients may be useful outside the LT.

Aim: 1. To analyze the incidence and risk factors of PPH after LT. 2. To evaluate the results with the different treatments used.

Methods. Retrospective study over 164 children surviving more than 1 year after LT. Univariate analysis of possible risk factors associated and multivariate (logistic regression), for those that had significance in the univariate analysis. Other factors associated are analyzed as well as the indications and results of two types of treatment: percutaneous pneumatic dilatation and surgical shunt (splenorenal and Rex shunt).

Results: 9 children developed symptomatic PPH (hemorrhage in 8, ascites in 1), associated to lymphoproliferative post-LT disease in 2, and to anastomotic biliary stricture in 1. The age at first LT (children under 1 year old), weight (below 10 kg), and need of retransplantation (reLT) were in the univariate analysis the associated variables with increased risk of PPH. The diagnosis (biliary atresia) and the emergency status of the LT were almost significant. In the multivariate analysis, the need of reLT is the only independent variable that increases the risk (relative risk: 4.5, confidence interval 95%: 1.29-18.87). At diagnosis 3 cases showed portal stenosis, and 5 showed absence of permeability with cavernomatous transformation. The PPH was caused in one case because of the splenic vein disconnection (treatment not required at the moment); the three cases of portal stenosis were dilated percutaneously with success, and 2 of the 5 cases with portal thrombosis have been surgically shunted: one by an splenorenal shunt and the other by a Rex shunt (first case done in Spain); the other 3 cases are stable waiting for a surgical solution. The hepatic function is normal in the 9 cases.

Conclusions. The PPH can complicate the prognosis of the pediatric LT in the long term. The treatment depends on the permeability of the portal trunk. Whenever possible, percutaneous dilatation should be attempted; should surgery be required, the Rex shunt is the best option.

KEY WORDS: Prehepatic portal hypertension; Pediatric liver transplantation; Rex's shunt; Splenorenal shunt.

INTRODUCCIÓN

Si a finales de la década de los 70, la causa más frecuente de hipertensión portal (HP) en el niño era de naturaleza ex-

trahepática y presinusoidal⁽¹⁾, el éxito inicial del trasplante hepático (TH) provocó un incremento relativo de las causas asociadas a daño hepatocelular; sin embargo, conforme se incrementa el tiempo de evolución de los niños trasplantados, son cada vez más frecuentes los que desarrollan HP con función hepática preservada, y en ausencia de daño hepatocelular, por lo que el TH, a largo plazo, incrementa también los casos de hipertensión portal prehepática (HPP).

Con excepción de la trombosis portal en el postrasplante inmediato, no existe bibliografía específica relativa al desarrollo de HPP en la evolución a largo plazo del TH, por lo que a pesar de ser la HPP un cuadro bien conocido, esta forma de presentación es absolutamente novedosa, y posiblemente precise de un enfoque terapéutico diferente del que es habitual, fuera del contexto del TH. Estas consideraciones nos han motivado a revisar nuestra serie, haciendo especial énfasis en el análisis de los posibles factores de riesgo asociados al cuadro, así como en la valoración de los diferentes tratamientos utilizados.

MATERIAL Y MÉTODOS

De 164 niños de nuestra serie, trasplantados entre enero de 1986 y diciembre de 1999, caracterizados por haber sobrevivido más de un año a un TH, hemos seleccionado 9 que posteriormente han desarrollado una HPP sintomática. No se incluyen, por tanto, los casos de trombosis de la vena porta en el postrasplante inmediato, aunque esta complicación sí ha sido considerada en el análisis de los posibles factores de riesgo. La HPP se definió como sintomática, cuando motivó el ingreso del enfermo, ya sea para tratamiento o para observar la evolución. Los síntomas al ingreso y que constituyen los criterios de selección de estos 9 enfermos fueron hemorragia gastrointestinal (HGI) en 8 casos y ascitis en uno. Cinco niños mostraron hiperesplenismo, definido por un recuento de plaquetas $< 150.000/\text{ml}$, y leucocitos $< 5.000/\text{ml}$. Los 8 niños con sangrado sufrieron un total de 16 episodios de HGI, que fue clasificada de moderada (requiere ingreso sólo para observación, $n = 6$), grave (requiere de transfusión de hemoderivados, $n = 7$) y muy grave (ingreso en UVI, $n = 3$). Un niño había sufrido previamente una estenosis tardía de la anastomosis biliar (tratada con dilatación percutánea), y otros dos niños tenían antecedentes previos de trastornos linfoproliferativos postrasplante (resuelto en uno en el momento de desarrollar la HPP sintomática, y activo en otro). El primer síntoma apareció alrededor del 4º año postrasplante (mediana 47 meses, rango 14-110 meses), aunque todos ellos mostraban previamente signos evidentes de hipertensión portal en el seguimiento con Eco y Doppler al que rutinariamente se someten los niños trasplantados.

En los 164 niños supervivientes más de un año a un TH se tabuló el tiempo libre de sintomatología, contado desde el

último TH, y considerando como suceso el primer ingreso hospitalario causado por HPP. En un primer análisis univariante se analizó (Kaplan Meier, log-rank) la relación de HPP con las siguientes variables: edad al primer Tx (menores de un año vs mayores de un año), peso (peso al TH $< 10 \text{ Kg}$ vs peso $> 10 \text{ Kg}$), diagnóstico (atresia biliar vs resto de indicaciones), grado de urgencia del TH (urgentes: enfermo en UVI o aquellos que por su situación crítica, precisan estar constantemente hospitalizados antes del TH), tipo de injertos (hígado entero vs reducido), asociación previa a trombosis precoz de la vena porta, necesidad de retrasplante, tiempo de isquemia fría, e incidencia de rechazo celular agudo. Las variables significativamente relacionadas con la aparición de HPP fueron posteriormente incluidas en un modelo logístico de efectos proporcionales, que permitió seleccionar las variables independientes, mediante un proceso de eliminación progresiva.

Se analizan finalmente las indicaciones y resultados de las dos modalidades terapéuticas usadas en estos 9 enfermos, la dilatación neumática y la derivación quirúrgica.

RESULTADOS

1º. Factores de riesgo

En un primer análisis univariante, la incidencia de HPP estuvo sensiblemente incrementada ($p < 0,05$) en los niños trasplantados con menos de 1 año de edad, de peso inferior a 10 kg, los que precisaron de más de un trasplante; y en menor grado ($0,05 < p < 0,10$) en los niños con atresia biliar, y los trasplantados en un contexto de urgencia. No influyeron ni el tipo de injerto recibido (entero vs reducido), antecedente previo de trombosis portal precoz, episodios de rechazo, o tiempo de isquemia fría. En el análisis multivariante la necesidad de retrasplante fue la única variable independiente, con un riesgo relativo 4,5 veces superior (intervalo de confianza del 95% de 1,29-18,87).

2º. Tratamiento

El tratamiento ha estado influenciado por la forma de presentación, y por los hallazgos en las exploraciones complementarias, especialmente en la arteriografía.

Los tres casos en los que el diagnóstico fue de estenosis portal, con permeabilidad del tronco principal de la vena porta, fueron tratados con éxito con dilatación neumática percutánea transhepática, aunque un niño precisó de una segunda sesión de dilatación por recidiva de la hemorragia. Otro niño sufre desconexión de la vena esplénica, por dificultades técnicas ocurridas durante un trasplante. Este niño ha establecido conexiones portosistémicas espontáneas suficientes, ha sufrido un único episodio de hemorragia gastrointestinal leve, y de momento no precisa de tratamiento alguno. Precisamente éste es el único caso asociado a una trombosis precoz de la porta, causa del retrasplante. En los cinco niños restantes, la arteriografía mostró ausencia de permeabi-

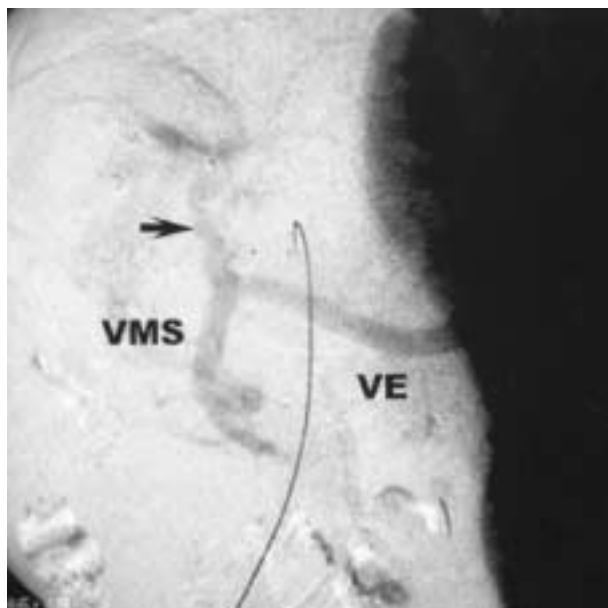


Figura 1. Ausencia de permeabilidad del tronco principal de la porta a los 39 meses del trasplante. Están señaladas la vena mesentérica superior (VMS) y la vena esplénica (VE). El niño desarrolló posteriormente un trastorno linfoproliferativo con resistencia intrahepática elevada, por lo que fue tratado mediante un shunt esplenorenal proximal.

alidad del tronco principal de la porta, con transformación cavernosa de la misma (Fig. 1). Hasta el momento sólo los dos casos más graves han sido derivados quirúrgicamente. Uno fue tratado con un shunt espleno renal proximal; este niño, posteriormente a la aparición de la HPP, desarrolló una componente también de HP intrahepática, secundaria a fibrosis por retirada de inmunosupresión, tras un trastorno linfoproliferativo. El otro niño ha sido tratado con un shunt mesoportal o shunt de Rex, técnica especialmente diseñada para estos casos, pero que puede aplicarse (y nosotros lo estamos haciendo) fuera del contexto del TH en HPP por cavernomatosis portal.

DISCUSIÓN

El TH es actualmente el único tratamiento eficaz en la enfermedad hepática terminal y permite ofrecer a los enfermos que la padecen esperanzas de vida que actualmente superan el 80% a 5 años⁽²⁾ (en nuestra serie la supervivencia a 5 años los últimos cinco años es del 87%). No obstante, el TH continúa siendo un procedimiento peligroso, con una morbilidad que aún hoy en día es relativamente elevada; la experiencia con el TH como procedimiento terapéutico convencional es además inferior a 20 años, por lo que la evolución a largo plazo de los enfermos trasplantados, especialmente los niños, es aún desconocida, y tampoco está actualmente bien precisada la incidencia real, y la influencia que determinadas compli-

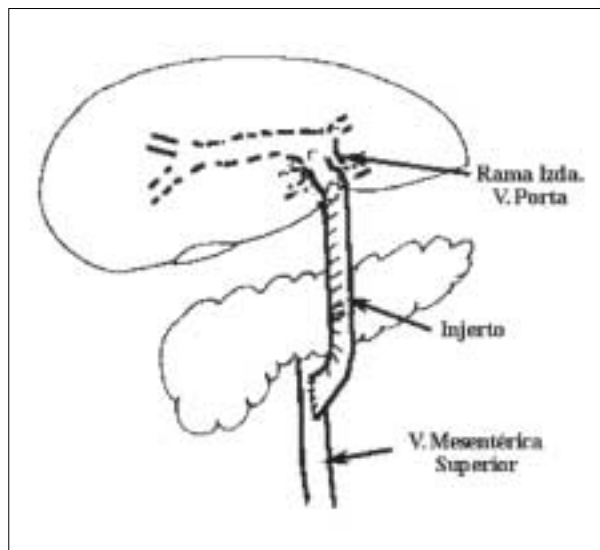


Figura 2. Shunt mesoportal o de Rex. Los mejores resultados se obtienen con injerto autólogo de yugular.

caciones tardías pudieran tener sobre el pronóstico a largo plazo⁽³⁾.

Aunque la HPP es un cuadro conocido⁽⁴⁾, su forma de presentación como complicación tardía del TH es absolutamente novedosa; no existe en la literatura mundial ninguna referencia que la aborde específicamente, y en los escasos trabajos en que se menciona, habitualmente se considera como una variante tardía de la trombosis portal^(5,6). En nuestra experiencia, no obstante, en ningún caso hemos detectado la formación de trombos en algún momento de la evolución, y sí nos ha sido posible comprobar en algunos casos, una transición progresiva desde estenosis de la anastomosis hacia transformación cavernomatosa de la porta, con falta de permeabilidad de la misma como resultante final. En estas observaciones basamos nuestra creencia de que la HPP post-TH, especialmente de aparición tardía, es un cuadro diferente al de la trombosis portal (TP). En nuestra experiencia, además, y a diferencia de lo que observan otros, la HPP tardía no está asociada a un cuadro de TP precoz previo, posiblemente porque todos los niños de nuestra serie que han sufrido esta complicación, o han fallecido, o han sido retrasplantados, o se les ha solucionado con éxito quirúrgicamente la complicación (trombectomía y nueva anastomosis en un caso, injerto heterólogo de íliaca de donante cadáver puentando la vena mesentérica superior del receptor a la vena porta del injerto en otro).

Los factores de riesgo en nuestra serie, que se asocian a un incremento significativo en la incidencia de HPP tardía, son la edad al TH (niños menores de un año), peso (inferior a 10 Kg), niños que precisan de más de un trasplante, los niños con atresia biliar y los trasplantados en un contexto de urgencia. Muchas de estas variables se consideran clásicamen-

te como factores de riesgo de TP⁽⁵⁾, y aunque en nuestra opinión son cuadros diferentes, es lógico que compartan factores de riesgo, pues tanto la TP precoz como la HPP tardía, podrían considerarse como vértices opuestos de una entidad clínica más amplia que las incluye. La necesidad de trasplante en nuestra serie ha sido la única variable independiente en el análisis multivariante, con un riesgo relativo 4,5 veces superior, aunque no encontramos explicación a este resultado, que creemos debe de ser interpretado con reservas, pudiendo ser importante en el análisis la componente de confusión, en una serie de sólo 9 casos sobre 164 enfermos.

El tratamiento de la HPP post-TH está condicionado por los hallazgos en la arteriografía. Cuando aún existe permeabilidad del tronco principal de la porta, el tratamiento de elección es la dilatación neumática⁽⁷⁾; los tres niños de nuestra serie cuya forma de presentación fue la de estenosis portal, fueron tratados con éxito con este procedimiento, aunque uno precisó de una segunda sesión de dilatación por recidiva de la hemorragia, a pesar de que los resultados a largo plazo de esta modalidad terapéutica no son aún bien conocidos.

Cuando la arteriografía demuestra ausencia de permeabilidad del tronco principal de la porta, la única solución es la derivación quirúrgica. En estos casos, el shunt mesoportal o shunt de Rex es la mejor opción⁽⁸⁾, ya que no sólo descomprime el territorio esplácnico sino que además no priva al hígado de factores hepatotróficos, que cuando se cortocircuitan, como ocurre en los restantes shunts quirúrgicos, puede conducir a largo plazo a atrofia de la glándula hepática. Este tipo de derivación está contraindicado en los casos en los que la resistencia intrahepática está incrementada, motivo por el que uno de nuestros pacientes, que tenía un grado leve-moderado de fibrosis hepática, fue tratado con un shunt esplenorenal. Aunque el shunt de Rex es una técnica especialmente diseñada para estos casos, puede también aplicarse, y nosotros lo estamos haciendo, fuera del

TH en casos de HPP por cavernomatosis portal⁽⁹⁾. Hasta donde hemos podido averiguar, el caso aquí referido es la primera descripción en España de este tipo de derivación quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Way Goh D, Myers NA. Portal hypertension in children. The changing spectrum. *J Pediatr Surg* 1994;**29**:688-691.
2. Goss JA, Shackleton CR, McDiarmid SV y cols. Long-term results of pediatric liver transplantation: an analysis of 569 transplants. *Ann Surg* 1998;**228**:411-420.
3. Migliazza L, López-Santamaría M, Murcia J y cols. Long-term survival expectancy after liver transplantation in children. *J Pediatr Surg* 2000;**35**:5-8.
4. Collini F, Barre W, Brener B. Portal hypertension. *Surg Gynecol Obstet* 1990;**170**:177-192.
5. Chardot C, Herrera JM, Debray D y cols. Portal vein complications after liver transplantation for biliary atresia. *Liver Transpl Surg* 1997;**3**:351-358.
6. Reyes J, Mazariegos GV, Bueno J, Cerda J, Towbin RB, Kokoshis S. The role of portosystemic shunting in children in the transplant era. *J Pediatr Surg* 1999;**34**:117-122; Discussion 122-123.
7. Funaki B, Rosenblum JD, Leef JA, Hackworth CA, Szymiski GX, Alonso EM. Angioplasty treatment of portal vein stenosis in children with segmental liver transplants: mid-term results. *AJR Am J Roentgenol* 1997;**169**:551-554.
8. De Ville de Goyet J, Gibbs P, Clapuyt P, Reding R, Sokal EM, Otte JB. Original extrahilar approach for hepatic portal revascularization and relief of extrahepatic portal hypertension related to later portal vein thrombosis after pediatric liver transplantation. Long-term results. *Transplantation* 1996;**62**:71-75.
9. De Ville de Goyet J, Alberti D, Clapuyt P y cols. Direct bypassing of extrahepatic portal venous obstruction in children: a new technique for combined hepatic portal revascularization and treatment of extrahepatic portal hypertension. *J Pediatr Surg* 1998;**33**:597-601.