



Enfermedades hepáticas de origen metabólico

M.L. Moralejo Alonso, M.C. Soler Fernández, H.G. Ternavasio De la Vega y L. González Villarón

Servicio de Medicina Interna II.
Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca.

Esteatohepatitis no alcohólica (enfermedad hepática por depósito de grasa)

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es la complicación necroinflamatoria de una esteatosis hepática persistente, siendo la vía principal por la que la esteatosis puede progresar a cirrosis. Aunque en un principio se creyó que la esteatohepatitis era siempre secundaria al abuso crónico de alcohol, en 1980 Ludwig et al¹ describieron una serie de pacientes que no tomaban alcohol y presentaban una enfermedad hepática indistinguible de la que se veía en pacientes alcohólicos. Muchos autores consideran que el término EHNA no refleja el espectro evolutivo (fig. 1) de este trastorno hepático, pareciendo la denominación enfermedad hepática por depósito de grasa más adecuada para definir el síndrome anatomoclínico.

PUNTOS CLAVE

Concepto. Desde un punto de vista conceptual, es importante diferenciar las hepatopatías metabólicas de las alteraciones metabólicas de las hepatopatías • Este capítulo va a tratar sobre las hepatopatías metabólicas de naturaleza genético-hereditaria más frecuentes como son: la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson, el déficit de alfa 1 antitripsina, y una entidad definida más recientemente y de interés creciente por su frecuencia denominada esteatohepatitis no alcohólica, y que nos inclinamos a denominar enfermedad hepática por depósito de grasa.

Clínica. La expresión clínica de estas entidades es generalmente inespecífica y solapada con otras hepatopatías.

Diagnóstico. El diagnóstico definitivo es esencialmente histológico, aunque algunas pruebas analíticas y de imagen pueden ser sugerentes de la etiología.

Tratamiento. El tratamiento va encaminado a combatir los agentes etiológicos desencadenantes cuando esto es factible • Son una indicación frecuente de trasplante hepático.

Epidemiología

La prevalencia de la EHNA es desconocida, ya que gran parte de los pacientes están asintomáticos. *El hígado graso no alcohólico es probablemente la causa más común de hipertransaminasemia en pacientes adultos*². El diagnóstico es cada vez más frecuente, por el interés creciente en esta enfermedad, y el aumento de la incidencia de los factores etiológicos.

Etiología

La EHNA puede acompañar a múltiples procesos patológicos (tabla 1). Sin embargo, las situaciones a las que con mayor frecuencia, entre el 60-90%, se encuentra asociada son: la obesidad (en especial la

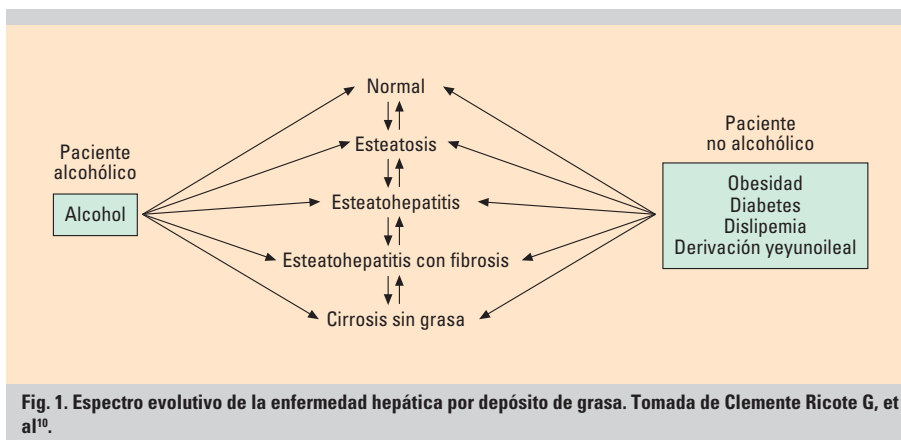


Fig. 1. Espectro evolutivo de la enfermedad hepática por depósito de grasa. Tomada de Clemente Ricote G, et al¹⁰.

TABLA 1

Factores etiológicos de la esteatohepatitis no alcohólica

Factores metabólicos	
Diabetes mellitus	
Hiperlipemia	
Obesidad	
Déficit de colina	
Nutrición parenteral total	
Pérdida de peso rápida	
Tratamiento con fármacos	
Amiodarona	
Antirretrovirales (zidovudina, didanosina)	
Bloqueadores de los canales del calcio	
Cloroquina	
Espironolactona	
Estrógenos sintéticos	
Glucocorticoides	
Maleato de perhexilina	
Metotrexato	
Naproxeno	
Oxacilina	
Sulfasalazina	
Tamoxifeno	
Procedimientos quirúrgicos	
Derivación intestinal	
Gastroplastia por obesidad mórbida	
Resección extensa del intestino delgado	
Miscelánea de factores	
Abetalipoproteinemia	
Diverticulosis yeyunal con sobrecrecimiento bacteriano	
Enfermedad de Weber-Christian	
Exposición ocupacional a hepatotóxicos	
Galactosemia	
Lipodistrofia parcial	
Síndrome del aceite tóxico	
Tirosinemia	

troncular y de localización abdominal), hiperlipemia (tanto la hipercolesterolemia como la hipertrigliceridemia) y diabetes, sobre todo la acompañada de resistencia a la insulina. Es posiblemente este factor el elemento común y más importante en la asociación de los tres anteriores y la esteatosis hepática, de tal forma que esta última puede empezar a contemplarse como un elemento más del denominado síndrome plurimetabólico³.

Patogenia

Inicialmente se produce un aumento de grasa en los hepatocitos en forma de ácidos grasos y de triglicéridos (primer impacto). En la mayoría de los pacientes, en esta alteración interviene la resistencia a la insulina que condicionaría una movilización de los ácidos grasos del tejido adiposo (lipólisis) y un aumento de la síntesis hepática de estos, dando lugar a su acumulación en los hepatocitos⁴. Dicho depósito conllevaría a la activación de la β -oxidación mitocondrial y del citocromo P450, produciéndose un estrés oxidativo con exceso de generación de radicales libres y secundaria peroxidación lipídica de las membranas celulares. Como consecuencia de esto, se activaría la producción de citocinas proinflamatorias (especialmente factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α]) por parte de

las células de Kupffer y de los hepatocitos (segundo impacto)⁵. Las consecuencias son el daño celular, con inflamación, necrosis y fibrosis progresiva. Se desconoce por qué algunos pacientes desarrollan sólo hígado graso, mientras que en otros las lesiones progresan a esteatohepatitis, fibrosis o cirrosis. Probablemente un factor genético o ambiental sea importante para dicho desarrollo.

Manifestaciones

Hallazgos clínicos

Los pacientes suelen estar asintomáticos, siendo un hallazgo casual la elevación de las transaminasas y/o la presencia de hepatomegalia. Cuando presentan síntomas, estos son inespecíficos (astenia, dolor abdominal en hipocondrio derecho, etc.).

TABLA 2

Criterios diagnósticos de la esteatohepatitis no alcohólica

1. Excluir el consumo excesivo de alcohol, considerado como superior a 20 gramos al día en mujeres y 30 g en hombres
2. Excluir otras causas de hepatopatía crónica. Es preciso determinar marcadores víricos, autoanticuerpos, metabolismo del cobre, alfa-1 antitripsina, función tiroidea, anticuerpos antiendomiso y descartar la ingesta de fármacos hepatotóxicos
3. Lesiones histológicas típicas de esteatohepatitis. La biopsia hepática es el mejor método para confirmar el diagnóstico de hígado graso no alcohólico, así como para establecer un pronóstico y determinar la respuesta al tratamiento médico

Exámenes de laboratorio

El hallazgo más frecuente es la elevación leve o moderada de la aspartato aminotransferasa (AST), de la alanino aminotransferasa (ALT) o de ambas. El cociente AST/ALT es inferior a 1, pero aumenta si el paciente presenta fibrosis avanzada⁶. También es frecuente una moderada elevación de la fosfatasa alcalina (FA) y la gammaglutamil transpeptidasa (GGT). La bilirrubina, la albúmina y la tasa de protrombina suelen ser normales, y sólo se alteran en los pacientes con cirrosis. Pueden tener un aumento del hierro en el hígado, que se acompaña de elevación de la ferritina sérica y del índice de saturación de la transferrina. Con frecuencia se asocia una elevada prevalencia de la mutación Cys282Tyr (gen de la hemocromatosis), sin que sepamos su significado.

Estudios de imagen

Mediante ecografía se observa un aumento difuso de la ecogenicidad que confiere al hígado un aspecto brillante. Sólo cuando existe esteatosis focal la resonancia magnética (RM) puede ser de más ayuda, porque puede diferenciar el área de esteatosis de un tumor hepático.

Hallazgos histológicos

Son indistinguibles del daño producido por el abuso de alcohol. La esteatosis es macrovacuolar. Se habla de esteatohepatitis cuando, además de esteatosis, existe inflamación lobulillar, degeneración o balonización de los hepatocitos y/o fibrosis. Los cuerpos hialinos de Mallory se presentan con mucha frecuencia. En los infiltrados inflamatorios predominan los neutrófilos, pudiendo existir linfocitos y macrófagos. En la fase de cirrosis tanto la esteatosis como los cambios inflamatorios pueden haber desaparecido, por lo que es difícil establecer el diagnóstico etiológico. La gravedad de la esteatosis puede clasificarse según las lesiones histológicas.

Diagnóstico

Los hallazgos clínicos, analíticos y radiológicos, en un paciente con los factores de riesgo descritos previamente, deben hacer sospechar el diagnóstico, pero para confirmarlo y saber la gravedad es necesaria la biopsia (tabla 2).

Pronóstico

La evolución clínica y la progresión histológica de la EHNA pueden ser muy variables, sin que existan parámetros clínico-analíticos que permitan evaluar el pronóstico. La esteato-

TABLA 3

Tipos de hemocromatosis hereditaria.

	Hemocromatosis hereditaria ligada a HFE	Hemocromatosis hereditaria juvenil		Hemocromatosis hereditaria ligada a Tfr2	Sobrecarga de hierro ligado a ferroportina
Clasificación OMIM	Tipo 1	Tipo 2 Subtipo A	Tipo 2 Subtipo B	Tipo3	Tipo 4
Gen	HFE	HJV	HAMP	Tfr2	SLC40A1
Proteína	HFE	Hemojuvelina	Hepcidina (<i>hepatic bactericidal protein</i>)	Receptor de transferrina 2	Ferroportina
Función normal	Facilitar absorción de hierro ligado a transferrina	Desconocido (posiblemente modula a expresión de hepcidina)	Disminución de liberación de hierro por enterocitos, macrófagos o célula placentaria	Posiblemente facilitar absorción de hierro en hepatocitos	Salida de hierro de enterocitos, macrófagos, célula placentaria o hepatocito
Patrón de herencia	Autosómico recesivo	Autosómico recesivo	Autosómico recesivo	Autosómico recesivo	Autosómico dominante
Afectación orgánica predominante	Hígado, glándula endocrina, corazón	Hígado, glándula endocrina, corazón	Hígado, glándula endocrina, corazón	Hígado, glándula endocrina, corazón	Hígado, bazo
Depósito de hierro	Parenquimatoso	Parenquimatoso	Parenquimatoso	Parenquimatoso	Retículo-endotelial
Probabilidad de lesión orgánica	Variable	Alta	Alta	Alta	Baja
Inicio enfermedad	4.ª-5.ª década	2.ª-3.ª década	2.ª-3.ª década	4.ª-5.ª década	4.ª-5.ª década

OMIM: *Online mendelian inheritance in man*.
Modificado de Pietrangelo A¹².

sis tiene un buen pronóstico, ya que no suele progresar. La esteatohepatitis no alcohólica tiene mejor pronóstico que la hepatitis alcohólica, aunque también puede progresar a cirrosis e incluso a hepatocarcinoma. Cada vez existen más evidencias que sugieren que la EHNA es uno de los principales precursores de la cirrosis criptogénica.

Tratamiento

Debido a la posible evolución del hígado graso no alcohólico a cirrosis, es necesario controlar los factores etiológicos que se asocian con mayor frecuencia a la EHNA, estos son:

Tratamiento de la obesidad

Mediante una dieta hipocalórica y ejercicio físico para una pérdida progresiva de peso. Excepcionalmente se deben utilizar fármacos específicos.

Tratamiento de la diabetes mellitus

Es imprescindible el control de la glucemia con dieta, anti-diabéticos orales o insulina. Estarían indicadas las biaguaniadas (metformina) solas o asociadas a sulfonilureas y sobre todo a tiazolidindionas (rosiglitazona), que ayudan a disminuir la resistencia periférica a la acción de la insulina. Resultados preliminares parecen demostrar efectos beneficiosos de dichos tratamientos⁷⁻⁹; sin embargo son escasos, siendo necesarios ensayos clínicos adicionales para evaluar la efectividad de estos y posibles efectos secundarios.

Tratamiento de la dislipemia

Con dieta y tratamiento hipolipemiante (estatinas y/o fibratos).

Antioxidantes y hepatoprotectores

La vitamina E, el ácido ursodesoxicólico y la S-adenosil-L-metionina (SAMe) son otros tratamientos ensayados con resultados dispares, por lo que se necesita más experiencia al respecto.

Trasplante hepático

Se debe considerar en fase de cirrosis avanzada, aunque pueden reaparecer las lesiones de esteatohepatitis¹⁰.

Hemocromatosis

La hemocromatosis hereditaria (HH) es una enfermedad genética de carácter autosómico recesivo, en la que se produce un aumento de la absorción intestinal del hierro con depósito anómalo en el parénquima de distintos tejidos, lo que determina una lesión orgánica en los mismos. Existen varias alteraciones genéticas que pueden producir diversos patrones de sobrecarga de hierro con similar expresión clínica, y que determinan las distintas formas de HH (tabla 3). En éste apartado se tratará la forma más frecuente de hemocromatosis, que está ligada a una mutación en el gen HFE situado en el cromosoma 6. Clásicamente fue descrita como la asociación de diabetes, hiperpigmentación cutánea y cirrosis, que traduce el depósito de hierro en páncreas, piel e hígado, respectivamente. Actualmente, gracias a un diagnóstico más precoz, se puede prevenir la aparición de las manifestaciones tardías que determinan el pronóstico de la enfermedad.

Existe una forma secundaria de hemocromatosis que se debe a sobrecarga de hierro y puede ocurrir en situaciones de excesivo aporte oral (hemocromatosis de los Bantu), excesivo aporte parenteral (trasfusiones repetidas) o en situación de anemia con eritropoyesis ineficaz (anemia hemolítica, talasemia)¹¹.

Genética y epidemiología

La mutación del gen HFE se produce por la sustitución de tirosina por cisteína en la posición 282 del cromosoma 6 (C282Y). La prevalencia de esta mutación es alta, pues 1 de cada 200 personas de descendencia norte-europea es homocigoto; 1 de cada 10 es heterocigoto, y por tanto portador. El 82-90% de los casos de HH presentan C282Y/C282Y. Otra

mutación menos frecuente del mismo gen es la sustitución de histidina por ácido aspártico en la posición 63 (H63D). Los homocigotos para H63D presentan una sobrecarga de hierro más leve que los C282Y con escasa traducción clínica, aunque el 4% de los pacientes heterocigotos C282Y/H63D presentan expresión fenotípica de la enfermedad^{12,13}.

La HH se puede definir por criterios genotípicos o por manifestaciones clínico-analíticas. Según la definición del caso cambiará la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas, y por tanto de detección. Por esta razón, y por factores como la raza, el sexo y la edad, la prevalencia de la enfermedad es muy variable¹⁴. Se estima que el 60-80% de los individuos con riesgo genético desarrollarán una expresión bioquímica (elevación de ferritina y saturación de transferrina) y no es conocida la proporción de esta población que desarrollará las manifestaciones clínicas que determinan el pronóstico de la enfermedad (expresión clínica)¹⁵.

Patogenia

La proteína HFE es uno de los pivotes de la homeostasis del hierro. Se une a la beta-2 microglobulina para expresarse en la membrana celular, donde interacciona con el receptor de la transferrina (TfR1), facilitando la introducción del hierro en la célula. Con la mutación C282Y se produce una rotura de enlaces de disulfuro de HFE que impide su unión a beta-2-microglobulina y su asociación con el TfR1¹².

El mecanismo por el que esta alteración lleva a una sobrecarga de hierro no está completamente aclarado. La HFE, presente en todas las células del organismo, se encuentra en mayor proporción en las células de las criptas del intestino delgado (enterocitos nacientes) que se aprovisionan del hierro plasmático ligado a transferrina. Estos son los precursores de los enterocitos de las vellosidades (maduros), los que se encargan de absorber el hierro de la luz intestinal en forma de hierro iónico, siendo regulada dicha absorción por el contenido intracelular del mismo. En este sentido, los enterocitos de las vellosidades se comportarían como verdaderos sensores de las necesidades orgánicas de hierro (fig. 2).

En la HH se rompe este mecanismo, ya la HFE es incapaz de interactuar con la TfR1, y por tanto el hierro permanece persistentemente disminuido en el interior del enterocito naciente. Esto es interpretado como un falso estado de depleción de hierro, por lo que se mantiene un nivel elevado

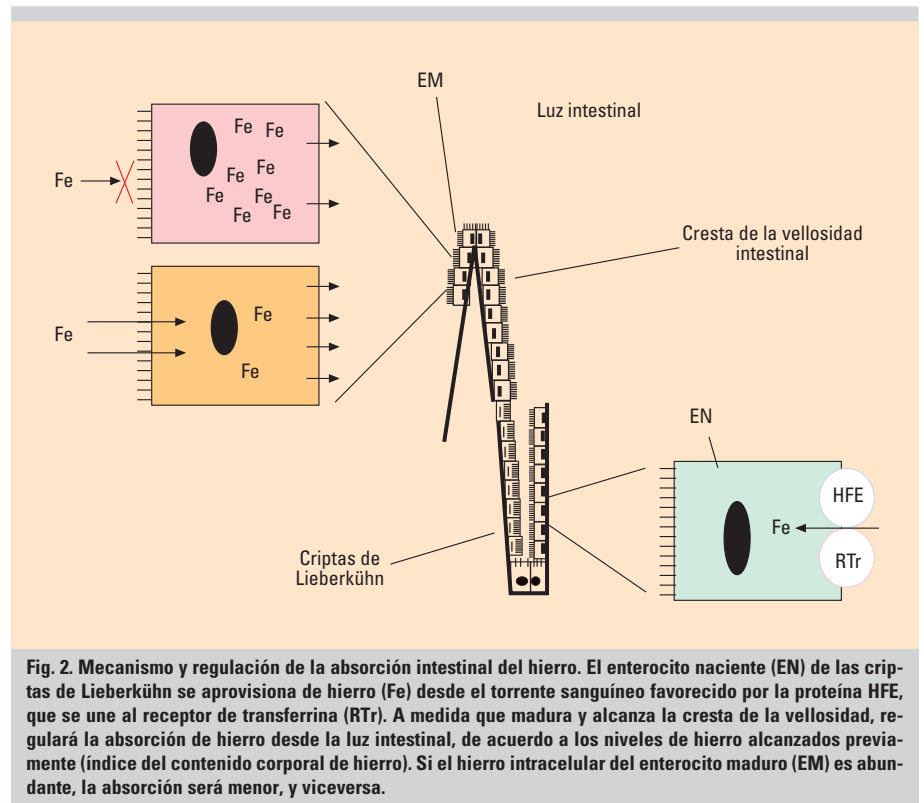


Fig. 2. Mecanismo y regulación de la absorción intestinal del hierro. El enterocito naciente (EN) de las criptas de Lieberkühn se aprovisiona de hierro (Fe) desde el torrente sanguíneo favorecido por la proteína HFE, que se une al receptor de transferrina (RTr). A medida que madura y alcanza la cresta de la vellosidad, regulará la absorción de hierro desde la luz intestinal, de acuerdo a los niveles de hierro alcanzados previamente (índice del contenido corporal de hierro). Si el hierro intracelular del enterocito maduro (EM) es abundante, la absorción será menor, y viceversa.

de absorción de hierro a nivel de las vellosidades intestinales. Secundariamente pasa al torrente sanguíneo, en el que circula en parte ligado a la transferrina (índice de saturación elevada) y en parte como hierro libre con la subsiguiente sobrecarga tisular¹⁶.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes homocigotos para la mutación C282Y están predispuestos a presentar lesión progresiva de diversos órganos diana por depósito excesivo del hierro. No todos los portadores presentan la expresión clínica de la enfermedad, por lo que se intuye que deben existir otros factores no conocidos que participan en el desarrollo de la misma. Es dos veces más frecuente en los varones, y determinados factores ambientales como la dieta, pérdida de sangre (donante de sangre, úlcera péptica, menstruación) o embarazo pueden retrasar las manifestaciones, motivo por el que en las mujeres el comienzo es más tardío.

Las manifestaciones clínicas de HH clásica están resumidas en la tabla 4. Suelen comenzar en la cuarta o quinta década de la vida, con síntomas inespecíficos como fatiga y artralgias. La eritropoyesis no se ve afectada, por lo que no se evidencian alteraciones hematológicas. La afectación hepática es lo que determina la gravedad en la HH, siendo la causa más frecuente de muerte por la posibilidad de degeneración hacia hepatocarcinoma. La insuficiencia cardíaca, que suele ser refractaria a tratamiento, es más frecuente cuanto más precoz es la presentación de la hemocromatosis¹¹⁻¹³.

TABLA 4

Manifestaciones clínicas de la hemocromatosis hereditaria clásica

Órgano diana	Manifestación clínica	Evolución con tratamiento
Hígado	Hepatomegalia	Mejoría, salvo cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular
	Hipertransaminasemia	
	Fibrosis hepática	
	Cirrosis hepática	
	Carcinoma hepatocelular	
Páncreas	Diabetes mellitus	Mejoría
Piel	Hiperpigmentación cutánea	Mejoría
Hipófisis	Hipogonadismo hipogonadotropo	Mejoría
	Impotencia	
	Disminución libido	
Articulación	Amenorrea	Independiente del depósito de hierro
	Artropatía	
	Dolor en pequeñas articulaciones de manos, con predominio de 2.ª-3.ª articulación metacarpofalángica	
	Con menos frecuencia afecta grandes articulaciones (caderas, rodillas)	
	Manifestaciones radiológicas:	
	Osteoartritis hipertrófica (indistinguible de PPCD)	
	Radioluminiscencia subcondral de cabeza femoral	
	Osteofitos en cabeza de metacarpo	
	Quistes de 1-3 mm de diámetro en cabeza de metacarpianos	
	Superficies articulares irregulares	
Corazón	Miocardiopatía dilatada:	Mejoría
	Insuficiencia cardíaca	
	Arritmias	

PPCD: depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado o condrocalcinosis.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante estudios bioquímicos y genéticos. La HH cursa con elevación persistente de la ferritina sérica y del índice de saturación de transferrina. Una ferritina sérica por encima de 1.000 ng/ml es sospechosa de la existencia de cirrosis hepática. El estudio genotípico debe incluir las mutaciones C282Y y H63D. Con la identificación del gen HFE y una clínica compatible, no es necesaria la realización de una biopsia hepática para el diagnóstico e inicio de tratamiento. La biopsia se debe realizar en pacientes heterocigotos o sin alteraciones genéticas que presentan niveles persistentemente elevados de ferritina sérica, para cuantificar el contenido hepático del hierro (índice hepático de hierro superior a 1,9) que confirma el diagnóstico de HH, y/o descartar otras posibles causas de sobrecarga de hierro. La biopsia también es de utilidad para evaluar el momento actual de las lesiones hepáticas¹⁷.

Tratamiento

La mayoría de los pacientes con HH se pueden beneficiar de terapia con flebotomías, con extracción de entorno a 500 cc de sangre, que se traduce en una disminución de 200-250 mg de hierro sérico. La flebotomía se debe realizar semanalmente

hasta observarse datos de agotamiento del hierro sérico (ferritina 10-20 ug/dl, hemoglobina < 11 g/dl, hematocrito < 33%) durante tres semanas seguidas. Posteriormente estos parámetros inician un nuevo ascenso, por lo que las flebotomías deben seguir realizándose indefinidamente, con frecuencia variable, para mantener la ferritina dentro de índices de normalidad. Los pacientes con diagnóstico bioquímico sin afectación orgánica tienen un pronóstico excelente si se inicia este tratamiento que resulta seguro y económico. Los pacientes que no toleren las flebotomías se pueden beneficiar de plasmaféresis con extracción del hierro. Son de escasa utilidad los quelantes de hierro (desferroxamina) por la escasa y limitada eliminación del hierro que produce.

Como medidas generales se recomienda evitar tóxicos hepáticos (bebidas alcohólicas) y alimentos ricos en hierro^{11,12,17}.

Pruebas de detección

Se recomienda realizar un estudio bioquímico en la población general.

Las mujeres con ferritina superior a 200 ug/l, hombres con nivel superior a 300 ug/l, y aquellos con una saturación de transferrina superior al 55% deben someterse a un estudio genotípico. Dado que los síntomas iniciales son inespecíficos, la decisión de realizar la prueba debe basarse en el juicio clínico del médico. También deben realizarse el estudio genotípico los familiares directos de sujetos diagnosticados de HH¹⁸.

No se recomienda el despistaje genético rutinario en la población general, dada la baja penetrancia clínica, incluso en pacientes homocigotos¹³.

En pacientes con fibrosis hepática o cirrosis establecida se debe hacer un seguimiento analítico con alfa-fetoproteína y ecográfico cada 6 meses para vigilar la aparición de malignización¹⁷.

Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno hereditario autosómico recesivo, causado por mutaciones en el gen que codifica a la proteína de la membrana transportadora de cobre ATP7B. Se caracteriza por una acumulación excesiva de cobre en el hígado, sistema nervioso central, ojos, riñones y otros órganos. Tiene una incidencia de 1 caso cada 30.000 habitantes, y existe hasta un 1% de portadores heterocigotos del gen responsable en la población sana¹⁹.

Patogenia

Metabolismo del cobre

El cobre participa en el desarrollo de nervios, huesos, colágeno y melanina de la piel. El 60% del cobre de los alimentos se absorbe en el intestino delgado proximal, se produce su unión a albúmina y se transporta hasta los tejidos, entre ellos el hígado. Aquí la mayor parte del cobre pasa a la bilis y se excreta por las heces. Una pequeña parte se une en los hepatocitos a la apoceruloplasmina para formar ceruloplasmina, que transporta el 90% del cobre en la sangre. Un 10% del cobre se excreta por la orina diariamente^{19,20}.

Defecto genético en la enfermedad de Wilson

La alteración genética en la EW se localiza en el cromosoma 13; se trata de mutaciones que comprometen al gen de la proteína transportadora ATP7B. Ésta tiene dos localizaciones, una perinuclear asociada siempre a ceruloplasmina y que representaría el punto de unión del cobre a apoceruloplasmina, y otra localización en la membrana celular, que contribuiría a la salida del cobre del hepatocito por exocitosis hacia la bilis. La modificación de la proteína lleva a dos alteraciones del metabolismo del cobre en la EW¹⁹: primero, reducción de la unión de cobre a apoceruloplasmina, con el resultado de una disminución de formación y secreción de ceruloplasmina, así como una mayor degradación de la misma, y segundo, disminución de la secreción de cobre hacia la bilis. El efecto neto es un incremento en la concentración hepática de cobre.

Inicialmente, el exceso de cobre se une a metaloproteínas hepáticas formando complejos no tóxicos que se distribuyen por el citoplasma pero, en cuanto se excede esta capacidad, el cobre se deposita en lisosomas y mitocondrias, llevando a un daño hepático progresivo, fibrosis y cirrosis, probablemente en relación con producción de radicales libres. Una vez que la cirrosis se ha desarrollado, el cobre pasa a la sangre y se acumula en otros tejidos, particularmente el cerebro, dañándolos. El incremento del cobre libre (no ligado a ceruloplasmina) sería la causa última del daño¹⁹.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la EW son variables y frecuentemente inespecíficas. Puede presentarse clínicamente como hepatopatía, alteración neurológica progresiva, o enfermedad psiquiátrica (tabla 5). Es raro que se manifieste antes de los 5 años, y casi siempre aparece en adultos jóvenes (segunda a cuarta década de la vida), aunque se ha descrito en edades fuera de estos límites^{19,21}.

En niños y adolescentes la forma de presentación es generalmente hepática, mientras que la forma neuropsiquiátrica suele ser más tardía. Todos los pacientes que se presentan con un cuadro neuropsiquiátrico tienen una cirrosis compensada, la cual no se detecta hasta que se diagnostica la EW¹⁹⁻²⁴. Es característica, aunque no patognomónica, la presencia de anillos de Kayser-Fleischer (AKF) que representan depósitos de cobre en la membrana de Descemet de la cór-

TABLA 5

Patrones clínicos de la enfermedad de Wilson

Hepático

Asintomático

- Transaminasas persistentemente elevadas
- Hepatomegalia asintomática
- Esplenomegalia aislada

Sintomático

- Hepatitis aguda similar a hepatitis viral o autoinmune
- Hepatopatía crónica: hepatitis crónica, cirrosis hepática compensada
- Cirrosis hepática descompensada con hipertensión portal: ascitis, encefalopatía, trombopenia
- Insuficiencia hepática fulminante

Neurológico

- Distonía: lentitud en el habla, posturas grotescas de cuello, torso y miembros, rigidez
- Disartria, torpeza en la marcha, movimientos involuntarios, muecas incontrolables
- Temblo: de cualquier tipo, generalmente parkinsoniano
- Alteraciones autonómicas: urinarias, intestinales, hipotensión ortostática, sudoración
- Parálisis pseudobulbar
- Otras: babeo, cefalea migrañosa, insomnio, crisis epilépticas, micrografía

Psiquiátrico

- Cambios en la personalidad, pérdida del control emocional
- Deterioro del rendimiento escolar
- Depresión
- Neurosis
- Psicosis, paranoia
- Catatonía

Ocular

- Anillo de Kayser-Fleischer
- Cataratas en girasol

Otras manifestaciones

- Renales: acidosis tubular renal proximal con aminoaciduria, glucosuria, fosfatúria (síndrome de Fanconi), nefrolitiasis secundaria a acidosis tubular renal distal
- Osteoarticulares: osteopenia, osteoporosis prematura, condrocalcinosis, artritis prematura
- Cardíacas: miocardiopatías, arritmias cardíacas
- Endocrinológicas: hipoparatiroidismo, intolerancia a la glucosa, ginecomastia
- Esfera sexual: alteraciones menstruales; infertilidad, abortos espontáneos, impotencia

Modificada de Roberts EA, et al²¹.

nea. Se detectan por estudio con lámpara de hendidura, pero pueden ser clínicamente visibles en algunos casos en forma de una banda pigmentada verde o parda cerca del limbo¹⁹. Están presentes en el 95% de los casos que presentan manifestaciones neuropsiquiátricas y en el 30-64% de los que presentan hepatopatía en el momento del diagnóstico^{21,23}, por lo que su ausencia no excluye la enfermedad²¹.

Insuficiencia hepática aguda fulminante en la enfermedad de Wilson

Debe considerarse la posibilidad de EW en niños o adultos jóvenes que presentan deterioro brusco de la función hepática, asociada a anemia hemolítica (intravascular, Coombs negativa), e insuficiencia renal aguda con hemoglobinuria. Característicamente, presenta elevación moderada de transaminasas (< 2.000 U/l), disminución de ceruloplasmina y de fosfatasa alcalina (< 40 U/l), y elevación del cobre sérico libre^{20,21}.

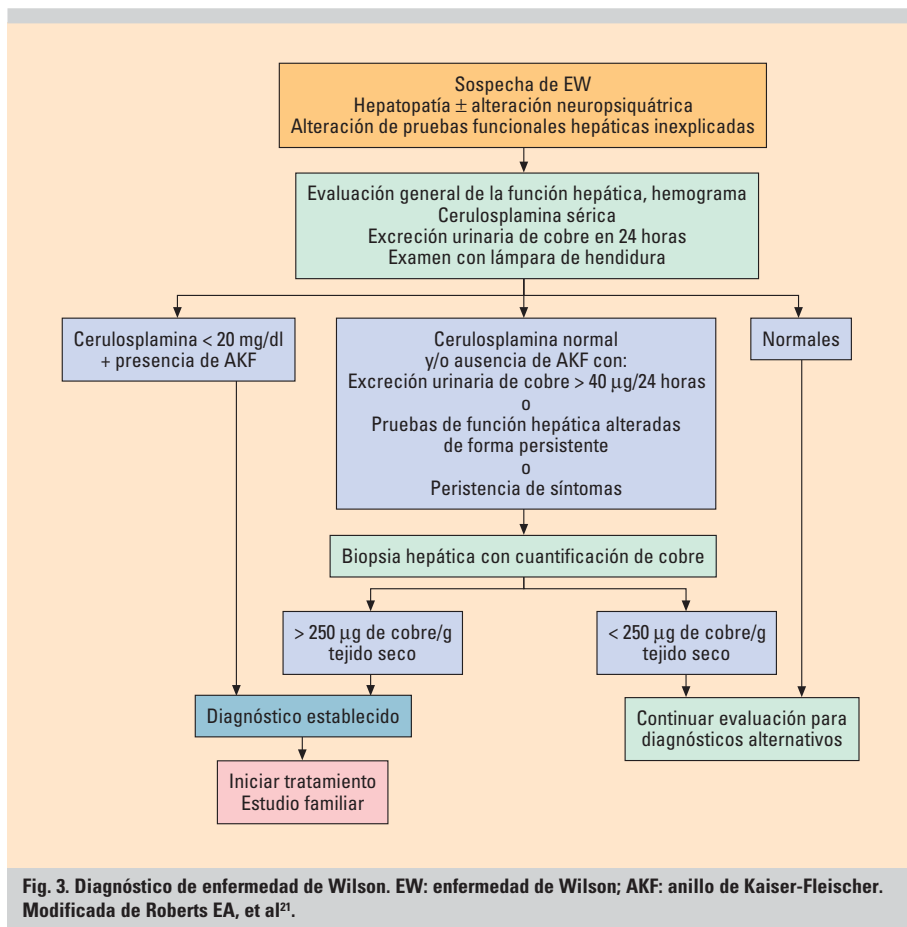


Fig. 3. Diagnóstico de enfermedad de Wilson. EW: enfermedad de Wilson; AKF: anillo de Kaiser-Fleischer. Modificada de Roberts EA, et al²¹.

Diagnóstico

Ninguna prueba por sí sola, ni siquiera el estudio genético, puede diagnosticar la EW. Se precisa una combinación de la clínica, con hallazgos físicos, bioquímicos e histológicos compatibles^{20,21,23} (fig. 3).

El estudio inicial incluye pruebas de función hepática, ceruloplasmina sérica, estudio ocular con lámpara de hendidura, y excreción urinaria de cobre en 24 horas.

Un paciente de entre 5 y 40 años, que presenta manifestaciones clínicas y/o bioquímicas de hepatopatía, ceruloplasmina sérica inferior a 20 mg/dl y AKF en el estudio con lámpara de hendidura es considerado portador de la EW^{19-21,23}.

Si bien los pacientes con EW sintomáticos presentan una excreción urinaria de cobre superior a 100 µg/24 horas, los homocigotos presintomáticos pueden presentar solapamiento en los niveles de cobre excretado en orina con las personas sanas y los heterocigotos. Por lo tanto, la normalidad de la ceruloplasmina y/o la ausencia de AKF, en un paciente con excreción urinaria de cobre por encima del límite normal (hasta 40 µg en 24 horas) o que presente alteración analítica o síntomas persistentes, obliga a la realización de una biopsia hepática con cuantificación de cobre^{20,21}.

Una cuantificación de cobre superior a 250 µg por gramo de tejido seco en una biopsia hepática se considera diagnóstico de EW, siempre que se encuentre en el contexto de

otro criterio diagnóstico²⁰. Las tinciones de cobre tienen una sensibilidad limitada y un resultado negativo no excluye el diagnóstico^{20,23}.

El estudio genético mediante análisis de haplotipo es de utilidad para diagnosticar la EW en hermanos asintomáticos de un paciente²⁰.

Determinación de cobre sérico

Si bien la EW es una enfermedad por alteración del metabolismo del cobre, y la elevación del cobre sérico libre sería la causa del daño en otros órganos diana distintos del hígado, la determinación de la concentración de cobre sérico no es útil para el diagnóstico, aunque puede utilizarse para la evaluación del tratamiento y cumplimiento terapéutico.

Tratamiento

El pilar del tratamiento es farmacológico; el trasplante hepático se reserva para situaciones graves. El tratamiento es por vida, y su abandono presenta riesgo de evolución a fallo hepático grave. Consta de una primera fase de remoción del

cobre acumulado en los tejidos y, posteriormente, de una fase de mantenimiento (tabla 6). Las opciones terapéuticas son:

Dieta pobre en cobre

Está indicada, pero no es suficiente como terapia única^{21,22}.

Quelantes de cobre

La D-penicilamina es el quelante históricamente más utilizado en todo el mundo, pero está limitado por sus efectos secundarios (un 10% de los pacientes empeoran neurológicamente al inicio del tratamiento); trientina, con menos efectos secundarios que la anterior, es una opción razonable como terapia de primera línea^{21,22,24}, aunque en España está indicada solamente para pacientes que no han tolerado el tratamiento con D-penicilamina; por último, actualmente se encuentra en estudio el tetratiomolibdato de amonio, cuyas ventajas serían una rápida reducción en el cobre libre circulante y una reducción en el riesgo de deterioro neurológico²⁵.

Sales de cinc orales

Inducen en los enterocitos una metaloproteína endógena con gran afinidad por el cobre. El complejo formado no se absorbe, y se elimina con las deposiciones durante el recambio normal de enterocitos. El acetato de cinc es el mejor tolerado, siendo el deterioro neurológico poco común^{21,22,24}.

TABLA 6

Recomendaciones terapéuticas y seguimiento en la enfermedad de Wilson

Paciente	Tratamiento	Control de tratamiento
Asintomático	Cinc o quelante (trientina o penicilamina)	Respuesta a tratamiento con cinc
Sintomático	Hepático Inicio: quelante (trientina o penicilamina) Mantenimiento: cinc o quelante a menor dosis	Cinc sérico Cinc urinario
	Neuropsiquiátrico Inicio: quelante (trientina o penicilamina) ^a Mantenimiento: cinc	Respuesta a tratamiento quelante Excreción urinaria de cobre en 24 horas Cobre sérico libre (no ligado a ceruloplasmina)
Embarazo Cirugía	Cinc o quelante (trientina o penicilamina) a 25-50% dosis previa a embarazo o cirugía	Control de efectos secundarios de los quelantes
Intolerancia a quelantes	Cinc	Hemograma Bioquímica Orina

^aTetramolibdato sería una opción cuando se encuentre disponible comercialmente.

Trasplante hepático

Indicado en pacientes con EW hepática sin respuesta a tratamiento médico, y en casos de insuficiencia hepática fulminante. No se recomienda el trasplante hepático como tratamiento inicial para la EW neurológica²¹.

Técnicas de depuración plasmática

El recambio plasmático con plasma fresco es parte del tratamiento de soporte en caso de insuficiencia hepática fulminante²¹.

Pronóstico

El pronóstico en la EW es excelente en todos los pacientes, salvo en aquellos en los que se diagnostica la enfermedad en fase avanzada, y en los que se presentan con insuficiencia hepática rápidamente progresiva y hemólisis^{21,22,24}.

Déficit de α -1 antitripsina

La proteína α -1 antitripsina (AAT) forma parte de la superfamilia de serpinas (inhibidores de proteasas séricas). Su papel fundamental es inhibir la elastasa de los neutrófilos durante la inflamación. El déficit de α -1 antitripsina es un trastorno genético hereditario infrecuente (afecta a 1 entre 3.000-5.000 personas²⁶), asociado con una baja concentración sérica de AAT, y con afectación respiratoria, hepática, y raramente cutánea. El gen de la AAT se transmite de manera autosómica codominante, es decir, que el fenotipo del inhibidor de proteasa (Pi) será el resultado de la expresión independiente de los alelos progenitores. Se han identificado, al menos, 100 variantes del gen²⁷. El alelo normal, presente en más del 90% de la población, es el M. Los individuos homocigotos para el alelo M (PiMM) expresan el 100% de AAT. Los alelos relacionados con déficit de AAT son el S (PiSS expresa 50-60% de AAT) y el Z (PiZZ expresa 10-20% de AAT). Los niveles de AAT en pacientes heterocigotos varían entre los previos. Existen casos raros de ale-

los nulos (Pi--, con niveles indetectables de AAT).

Patogenia

Los mecanismos de lesión hepática y pulmonar difieren²⁶. A diferencia de la lesión pulmonar (que se debe a la destrucción de la elastina por la elastasa de los neutrófilos no contrarrestada por AAT), la hepatopatía se relaciona con polimerización patológica y acumulación de la variante anómala de AAT en el retículo endoplásmico rugoso de los hepatocitos, más que por una acción proteolítica. Esta acumulación causaría un aumento del volumen celular, liberación de enzimas lisosómicas y finalmente daño celular. La mayoría de los pacientes son PiZZ²⁶.

ración de enzimas lisosómicas y finalmente daño celular. La mayoría de los pacientes son PiZZ²⁶.

Clínica

El déficit de AAT tiene manifestaciones hepáticas, respiratorias y cutáneas (tabla 7).

En cuanto a la hepatopatía, puede manifestarse como hepatitis neonatal, cirrosis en niños y adultos, o hepatocarcinoma. Hasta un 15% de los recién nacidos en riesgo (portadores de alelo Z) desarrollará alguna forma de hepatopatía (hepatitis neonatal colestásica, aumento de transaminasas con hepatomegalia, ascitis, hemorragia). En la mayoría, el cuadro se resuelve, pero algunos muestran persistencia de las alteraciones bioquímicas, otros evolucionan a cirrosis y hasta un 5% fallecen en el primer año de vida por complicaciones relacionadas con la cirrosis. El 15% de los adultos PiZZ desarrollarán alguna forma de hepatopatía (hepatitis, cirrosis). Los estudios analíticos en pacientes con cirrosis hepática por déficit de AAT no difieren de los de otras etiologías. El carcinoma hepatocelular es más frecuente en pacientes con déficit de AAT, especialmente los hombres, y puede desarrollarse sin cirrosis acompañante.

Otra manifestación importante es la predisposición a desarrollar enfisema pulmonar panacinar en los pacientes con déficit de AAT grave. La rara afectación cutánea se ha descrito en forma de paniculitis necrotizante.

Diagnóstico**Proteinograma sérico**

La proteína AAT constituye el 90% de la fracción de globulinas α -1, por lo que la disminución de estas sugiere el diagnóstico.

Determinación de niveles de α -1 antitripsina

Facilita el diagnóstico de déficit de AAT y cuantifica el mismo. El déficit grave de AAT (< 50-80 mg/dl) indica los pa-

TABLA 7

Manifestaciones clínicas del déficit de α -1 antitripsina**Hepáticas**

Alteración de pruebas de función hepática

Hepatomegalia

Hepatitis neonatal colestásica

Cirrosis (en niños o en adultos)

Cirrosis descompensada: ascitis, hemorragia digestiva

Carcinoma hepatocelular

Respiratorias

Obstrucción asintomática del flujo aéreo

Aparición precoz de enfisema pulmonar panacinar

Asma y bronquiectasias (asociación discutida)

Asociaciones poco frecuentes y discutidas

Cutánea: paniculitis necrotizante

Vascular: aneurismas abdominales e intracraneales, displasia arterial fibromuscular

Digestivo: enfermedad inflamatoria intestinal

Renal: glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía IgA

cientes en riesgo de desarrollar enfisema.

Estudio de fenotipo mediante enfoque isoelectrico

Es el método de referencia para determinar el fenotipo del paciente con déficit de AAT.

Biopsia hepática

No se realiza con el fin de diagnosticar la enfermedad, sino que se destina a estadificar la hepatopatía. El hallazgo incidental de glóbulos PAS positivos en una biopsia hepática (altamente característico del déficit de AAT) debe orientar a la presencia de alelos asociados con inclusiones intrahepatocitarias.

Tratamiento**Hepatopatía**

Si bien no existe un tratamiento específico, deben realizarse medidas generales como evitar tóxicos hepáticos. El trasplante hepático es el único tratamiento efectivo de

la hepatopatía, ya que el receptor adquiere el fenotipo del donante. Está indicado en caso de cirrosis avanzada, y es una de las indicaciones más frecuentes de trasplante hepático²⁸. Aunque la terapia de aumento con AAT intravenosa es la forma más eficiente de elevar los niveles de AAT en suero y en el intersticio pulmonar en pacientes con enfisema, no está indicada en pacientes con hepatopatía²⁸.

Otras hepatopatías metabólicas

Existen otras alteraciones metabólicas con afectación hepática como las porfirias, la galactosemia, o las enfermedades por depósito de glucógeno o lípidos que escapan al objetivo general de esta revisión.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis

✓ Ensayo clínico controlado

✓ Epidemiología

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55:434-8.

2. ● Caballería J. **Esteatohepatitis no alcohólica.** *Medicine.* 2004;9:459-65.
3. Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology.* 2002;35:367-72.
4. Méndez-Sánchez N, Arrese M, Zamora-Valdes D, Uribe M. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2007;27:423-33.
5. Crespo J, Cayon A, Fernández-Gil P, Hernández-Guerra M, Mayorga M, Domínguez-Diez A, et al. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology.* 2001;34:1158-63.
6. ●● Angulo P. **Nonalcoholic fatty liver disease.** *N Engl J Med.* 2002;346:1221-31.
7. ✓ Angelico F, Burattin M, Alessandri C, Del Ben M, Lirussi F. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007: CD005166.
8. ✓ Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006;355:2297-307.
9. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet.* 2001;358:893-4.
10. ● Clemente Ricote G, García Monzón C. **Estado actual de la esteatohepatitis no alcohólica.** *Med Clin (Bare).* 2003;121:102-8.
11. ● Chung RT, Misraji J, Sahani DV. **Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 33-2006. A 43-year-old man with diabetes, hypogonadism, cirrhosis, arthralgias, and fatigue.** *N Engl J Med.* 2006;355:1812-9.
12. ●● Pietrangelo A. **Hereditary hemochromatosis--a new look at an old disease.** *N Engl J Med.* 2004;350:2383-97.
13. Whitlock EP, Garlitz BA, Harris EL, Beil TL, Smith PR. Screening for hereditary hemochromatosis: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2006;145:209-23.
14. Qaseem A, Aronson M, Fitterman N, Snow V, Weiss KB, Owens DK. Screening for hereditary hemochromatosis: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2005;143:517-21.
15. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med.* 2005;352:1769-78.
16. Schrier SL, Bacon BR. Uptodate. Genetics of hereditary hemochromatosis. [www.uptodate.com/]. Dec 21,2006, Sep 15 2007. Uptodate 15.1 Waltham, Massachusetts. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
17. ● Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, Brissot P, Powell LW, Edwards CQ, et al. **Management of hemochromatosis. Hemochromatosis Management Working Group.** *Ann Intern Med.* 1998;129:932-9.
18. Screening for hemochromatosis: recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2006;145:204-8.
19. Kaplan M. Uptodate. Pathogenesis and clinical manifestations of Wilson's disease. [www.uptodate.com/]. Dec 5,2006 Jul 24 2007. Uptodate 15.1 Waltham, Massachusetts. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
20. Kaplan MM. Uptodate. Diagnosis of Wilson's disease. [www.uptodate.com/]. Jul 11,2006 Jul 24 2007. Uptodate 15.1 Waltham, Massachusetts. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
21. ● Roberts EA, Schilsky ML. **A practice guideline on Wilson disease.** *Hepatology.* 2003;37:1475-92.
22. Kaplan M. UpToDate. Treatment of Wilson's disease. [www.uptodate.com/]. Apr 28,2006 Jul 24 2007. Uptodate 15.1 Waltham, Massachusetts. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
23. Brewer GJ. Recognition, diagnosis, and management of Wilson's disease. *Proc Soc Exp Biol Med.* 2000;223:39-46.
24. Brewer GJ, Askari FK. Wilson's disease: clinical management and therapy. *J Hepatol.* 2005;42Suppl:S13-21.
25. ✓ Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, Carlson M, Schilsky M, Kluin KJ, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch Neurol.* 2006;63:521-7.
26. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet.* 2005;365:2225-36.
27. Stoller JK. UpToDate. Clinical manifestations, diagnosis, and natural history of alpha-1-antitrypsin deficiency. [www.uptodate.com/]. Sep 11,2006, Sep 14 2007. UpToDate 15.1 Waltham, Massachusetts. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
28. ● **American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:818-900.

Páginas web

www.acg.gi.org/
www.thecochranelibrary.com
www.uptodate.com/