

HIPERTRANSAMINASEMIA CASUAL EN NIÑO DE 7 AÑOS: DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LA ENFERMEDAD DE WILSON

Dra. Silvia Izquierdo Álvarez. Sección de Genética Clínica y Reproducción Asistida. Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Dra. María Luisa Calvo Ruata. Sección de Metales. Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Palabras clave: hipertransaminemia, cupruria, ceruloplasmina, cobre sérico, ATP7B

EXPOSICIÓN DEL CASO CLÍNICO

Varón de 7 años de edad que acude a la unidad de gastroenterología y nutrición pediátrica remitido desde su centro de salud por hallazgo casual de elevación de la actividad de las aminotransferasas, objetivada en analítica realizada en mayo de 2012 por epistaxis (hemorragia nasal) de repetición. Cifras iniciales: Aspartato Aminotransferasa, GOT (AST), sérica 89 U/L (V.R. 0-50), Alalina Aminotransferasa, GPT (ALT), sérica 69 U/L (V.R. 0-50), con serologías normales. En un control al mes presentó una GOT 74 U/L, GPT 142 U/L, Gamma-Glutamil Transpeptidasa (GGT) 49 U/L (V.R. 3-22), y Fosfatasa Alcalina (FA) 480 U/L (V.R. 86-315).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La hipertransaminemia (hipertransaminasemia) es un motivo de consulta frecuente en Pediatría, principalmente en Atención Primaria. Ante el hallazgo de la hipertransaminemia se recomienda repetir la analítica al mes, si las transaminasas continúan elevadas, repetir de nuevo al mes o a los dos meses y si las transaminasas siguen aumentadas el paciente debe ser remitido a la consulta de digestivo infantil. Entre las causas de hipertransaminemia aislada se encuentran: hepatitis reactiva, enfermedad de Wilson, enfermedad celiaca, miopatía, esteatosis hepática, enfermedades metabólicas, tóxicos o drogas, hepatitis virales y hepatitis autoinmunes. Ante un niño en edad pediátrica con hipertransaminemia asintomática de etiología desconocida se debe tratar de descartar una hepatopatía crónica, y por tanto la enfermedad de Wilson. Para ello, se debe solicitar la determinación de la concentración de ceruloplasmina (Cp) sérica, cobre sérico, cupruria (cobre en orina de 24

h) y un examen oftalmológico. El paciente no refería antecedentes familiares de enfermedades hepáticas ni neurológicas.

Se efectuó al paciente una primera analítica: Hemograma: leucocitos 8800/ μ L (V.R. 3900-11100), Hemoglobina (Hb) 13,9 g/dL (V.R. 12,2-16,5), Hematocrito (Hto) 43,3 % (V.R. 36,0-48,0). Velocidad de Sedimentación Glomerular (VSG) 49 mm/h (V.R. 0-10). PCR 0,01 mg/dL (V.R. 0,00-0,50). Hemostasia normal. Metabolismo del hierro: Fe 44 μ g/dL (V.R. 50-120), ferritina 19,1 ng/mL (V.R. 12-300), transferrina 363,9 mg/dL (V.R. 203-360), Saturación de la Transferrina (IST) 8,46 % (V.R. 20-50). Bioquímica normal, salvo: FA 480 U/L, GGT 49 U/L, GOT 74U/L, GPT 142 U/L. Cp 16,6 mg/dL (V.R. 22-58). Inmunoglobulinas: IgG 1560 mg/dL (V.R. 650-1600), IgA 467 mg/dL (V.R. 35-250), IgM 156 mg/dL (V.R. 45-200). Autoinmunidad negativa. Ácidos biliares totales en suero 32,8 μ mol/L (V.R. 0,00-10,00). Anticuerpos antitransglutaminasa: negativos. Tras sucesivos controles en los que se objetivaba una hipertransaminemia mantenida se completó el estudio hallándose alteraciones en el metabolismo del cobre sérico y en orina: Cobre (Cu) sérico 55 μ g/dl (V.R. 80-140), Cu orina 24 h 162,5 μ g/24h (V.R. 0-50), cociente Cu/creatinina en orina 308,3 μ g/g creatinina. La determinación de Cu en los diferentes tipos de espécimen se realizó mediante espectrometría de absorción atómica de llama (Equipo Absorción atómica novAA®300). Ante estos hallazgos la sospecha de diagnóstico principal era la enfermedad de Wilson, por lo que se solicitó a los progenitores la realización al niño de biopsia hepática que presentó inflamación portal con hepatitis interfase y necrosis lobulillar moderadas. Fibrosis portal con ocasionales septos. Estos cambios morfológicos eran compatibles con la enfermedad de Wilson. Se determinó el contenido de Cu hepático siendo de 1475 μ g/g de tejido seco (V.R. 15,0-55,0). Se realizó el estudio oftalmológico, con un fondo de ojo normal, no se observó anillo de Kayser-Fleischer (KF).

ENFERMEDAD DE WILSON

La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno hereditario del metabolismo del Cu, caracterizado por un defecto de su excreción biliar que conduce a su acumulación en el organismo, principalmente en el hígado y encéfalo, con efectos tóxicos por daño oxidante.

Actualmente, esta enfermedad sigue siendo un desafío diagnóstico debido a que es una patología poco común, con manifestaciones clínicas inespecíficas y para la que existen diversas pruebas diagnóstica en el laboratorio clínico las cuales pueden dar falsos positivos (FP) o falsos negativos (FN). Cuando un clínico se halla a un paciente con enfermedad hepática y/o neurológica no explicable por otras causas no debe olvidarse de valorar un posible caso de EW.

Es importante realizar un diagnóstico correcto y temprano de la EW como el caso que se presenta.

Fisiopatología: El Cu es un elemento traza esencial que actúa como cofactor de transferen-

cia electrónica de diversas cuproenzimas. Participa en procesos vitales como la oxidación del hierro, respiración celular, eliminación de radicales libres, biosíntesis de catecolaminas y melanina, así como en la formación del tejido conectivo. En situaciones de exceso genera radicales libres altamente tóxicos para el organismo.

El Cu está presente en alimentos diversos como crustáceos (marisco), hígado (vísceras), setas, chocolate y frutos secos. El defecto metabólico responsable de la EW está en la disfunción de la proteína ATP7B que da lugar a la acumulación de Cu, inicialmente en el hígado. La metalotioneína y el glutatión del citoplasma celular desempeñan un papel importante protegiendo a la célula de sus efectos tóxicos, pero cuando se sobrepasa su capacidad, el Cu libre produce un daño oxidativo en el hematocrito junto con la actividad de la apoptosis, liberándose al torrente circulatorio que provoca la elevación de la concentración sérica de Cu libre. Éste será distribuido al resto de los tejidos donde también se podrá acumular y se produce un aumento de la excreción urinaria (elevación de la cupruria). La sobrecarga de Cu en los hematíes conduce a una hemólisis intravascular con prueba de Coombs negativa. La disfunción del enzima ATP7B da lugar a un defecto en la formación de Cp, liberándose a la circulación apoceruloplasmina que carece de actividad ferroxidasa y cuya vida media es más corta que la de la Cp. La Cp contiene > 90 % del Cu presente en la circulación, la concentración de Cu total sanguíneo habitualmente desciende de forma paralela a la de esta proteína.

Presentación clínica: Las manifestaciones clínicas de la EW pueden ser variables. Existen diferencias tanto en la edad de inicio como en la gravedad y tipo de manifestación. Lo más habitual es que sea diagnosticada entre los 5 y los 35 años aunque también se han descrito casos en niños < 5 años y en adultos con > 50 años, por ello no se puede descartar la EW únicamente empleando el criterio de la edad. Clínicamente puede presentarse como una enfermedad hepática o como un trastorno neuropsiquiátrico progresivo en el que la alteración hepática puede estar ausente o no de manifestaciones.

Las manifestaciones hepáticas son las más frecuentes entre los 5 años y la adolescencia. La presentación hepática es la manifestación inicial en el 40-50 % de pacientes. Pueden variar desde cuadros asintomáticos con hepatomegalia, esplenomegalia o elevación de aminotransferasas (GOT, GPT) que se detectan de forma casual, hasta casos de fallo hepático fulminante. En algunos pacientes puede cursar como una hepatitis aguda con marcadores virales negativos y en otros presentar características indistinguibles de una hepatitis autoinmune, pero la forma de presentación más común es una hepatopatía crónica activa. En ocasiones pueden aparecer episodios transitorios de ictericia, asociada a hemólisis de bajo grado. El fallo hepático fulminante es más frecuente en mujeres, en la 2ª década de la vida, y se presenta de forma aguda con ictericia y ascitis que evoluciona a encefalopatía, fallo hepático y con frecuencia fallo renal.

Las manifestaciones neurológicas y neuropsiquiátricas son las primeras en el 40-50 % de

pacientes con EW, presentándose en la 2ª y 3ª década de la vida. Las neurológicas, suelen ser trastornos del movimiento como distonía, incoordinación y temblores. También puede aparecer disartria y disfagia, trastornos del sistema nervioso autónomo, así como pérdida de memoria, cefalalgias y convulsiones. El 50 % de los pacientes con daño neurológico posee algún antecedente de trastornos de la conducta. También pueden presentar depresión, ansiedad y psicosis.

La manifestación oftalmológica es la presencia de anillos de KF. Mediante exploración oftalmológica con lámpara de hendidura se detectan por depósito del Cu en la córnea, en más del 95 % de enfermos con manifestaciones neurológicas o psiquiátricas pero sólo en alrededor del 50 % con clínica hepática. Tras el tratamiento suele observarse su regresión. También puede aparecer una catarata central en girasol por acumulación del Cu en el cristalino. Los anillos de KF pueden estar presentes ocasionalmente en enfermos con colestasis crónicas como la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria, así como en neonatos con colestasis. La no presencia de anillos KF se da en pacientes presintomáticos, y en aquellos con manifestaciones hepáticas únicamente. La ausencia del anillo KF no descarta el diagnóstico de EW, se encuentra ausente en el 2 % de pacientes con síntomas neurológicos. El anillo KF es raro encontrarlo en niños menores de 7 años de edad.

Otras manifestaciones más raras incluyen lesiones renales con síndrome tubular, desmineralización ósea por la hipercalcuria y la hiperfosfatemia que provoca la disfunción tubular, miocardiopatía, pancreatitis, hipoparatiroidismo, abortos espontáneos repetidos e infertilidad.

Diagnóstico: La EW debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de individuos con anomalías de la función hepática y/o trastornos neurológicos inexplicables por otras causas más frecuentes, especialmente en niños en edad pediátrica o adultos jóvenes o cuando aparece hemólisis. Para la ayuda al diagnóstico en aquellos pacientes que no presentan sintomatología neurológica, se ha desarrollado un sistema de puntuación basado en la combinación de datos clínicos (presencia o ausencia de anillos de KF, síntomas neuropsiquiátricos y anemia hemolítica) y de laboratorio (Cupruria, Cu en orina de 24 h, Cp sérica, Cu hepático o tinción de rodamina, si no hay posibilidad de determinar el contenido de Cu hepático, y análisis de mutaciones en el gen ATP7B), ver Tabla 1. Se han establecido diferentes algoritmos diagnósticos para la ayuda al Clínico ante pacientes con sospecha de EW (Figura 1 y Figura 2).

¿Cuándo sospechar la EW?

- a. En pacientes con alteración hepática sin causa conocida: aquellos con: hepatitis (elevación de las transaminasas y serologías para virus hepatotropos negativas; hepatitis crónica); cirrosis (en pacientes con < 50 años sin diagnóstico definitivo, cirrosis alco-

Síntomas y signos clínicos típicos		puntuación	Otras pruebas/tests		puntuación
Anillo KF	Presente	2	Cu hepático (en ausencia de colestasis)	>5 x LSN(>4 μmol/g)	2
	Ausente	0		0,8-4 μmol/g	1
Síntomas neurológicos	Severos	2		Normal (<0,8 μmol/g)	-1
	Moderados	1		Tinción Rodamina +	1
	Ausentes	0		Normal	0
Cp sérica	>0,2 g/L	0		Cu orina 24 h	1-2x LSN
	0,1-0,2 g/L	1	>2x LSN		2
	<0,1 g/L	2	Normal, >5x LSN después D-penicilamina		2
Test Coombs negativo con anemia hemolítica	Presente	1	Estudio genético gen ATP7B	Dos mutaciones	4
	Ausente	0		Una mutación	1
				No mutación	0
Puntuación total		Evaluación			
≥4		Diagnóstico EW			
3		Posible EW, se necesitan mas pruebas/tests			
<2		Diagnóstico muy improbable de EW			

Anillo KF (Anillo Kayser-Fleischer); LSN (Límite Superior Normal)

Tabla 1: Sistema de puntuación "score" desarrollado en la 8ª reunión internacional sobre la EW en Leipzig, 2001.

hólica y hepatitis C en menores de 50 años); fallo hepático (individuos con < 50 años sin diagnóstico definitivo).

- b. En pacientes con síntomas neurológicos (alteraciones del movimiento en paciente joven): Individuos < 50 años con disartria, temblor, distonía, incoordinación, rigidez, disdiacocinesia, micrografía, disfagia, bradiquinesia, y diplopia.

Diagnóstico en el laboratorio clínico: La actividad aminotransferasa en suero (enzimas GOT y GPT) está generalmente aumentada excepto en edades muy tempranas. En muchos pacientes, puede ser que la elevación de las transaminasas sea moderado y no reflejar necesariamente la gravedad de la enfermedad. La descompensación hepática origina la elevación de la concentración de la bilirrubina (BB) sérica y reducción de la capacidad de síntesis proteica que se refleja en una disminución de albúmina (Alb) y de los factores de coagulación con prolongación del tiempo de protrombina. La presencia de anemia hemolítica contribuye a hiperbilirrubinemia. En caso de fallo hepático fulminante la FA sérica

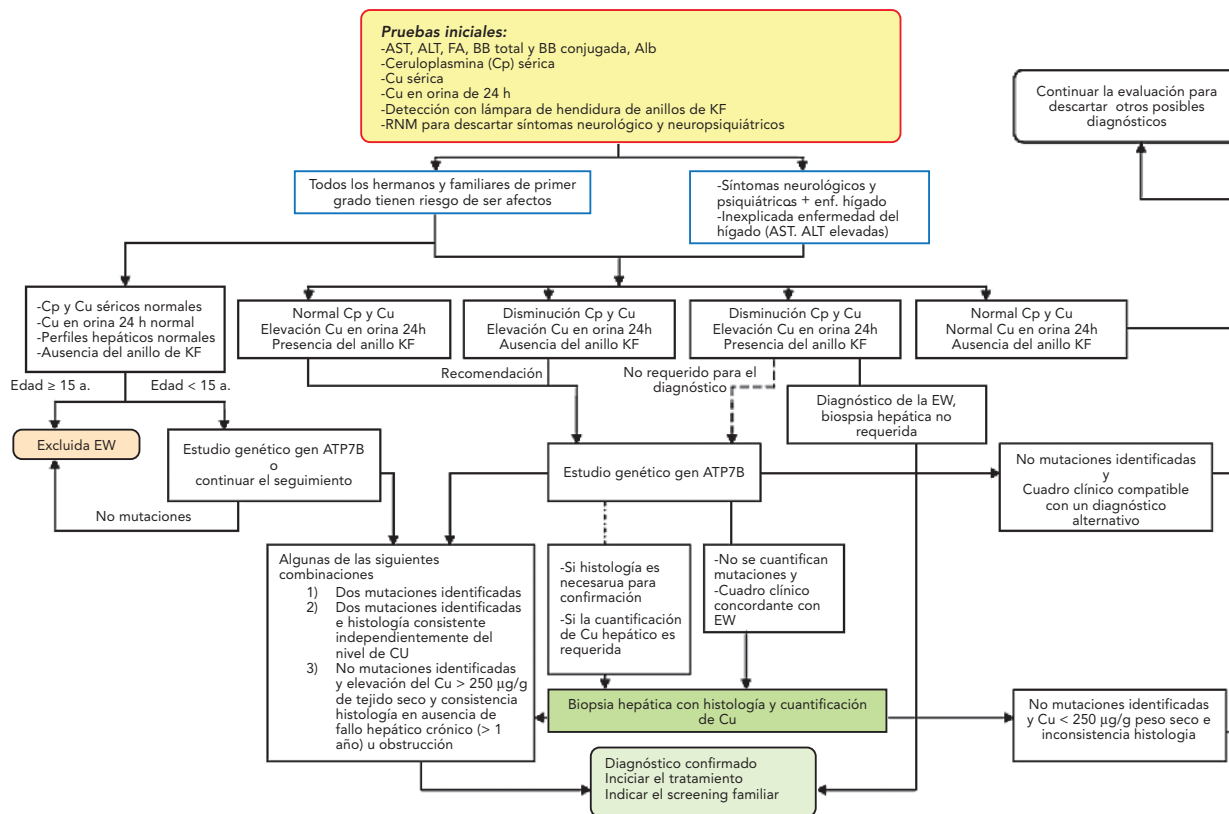
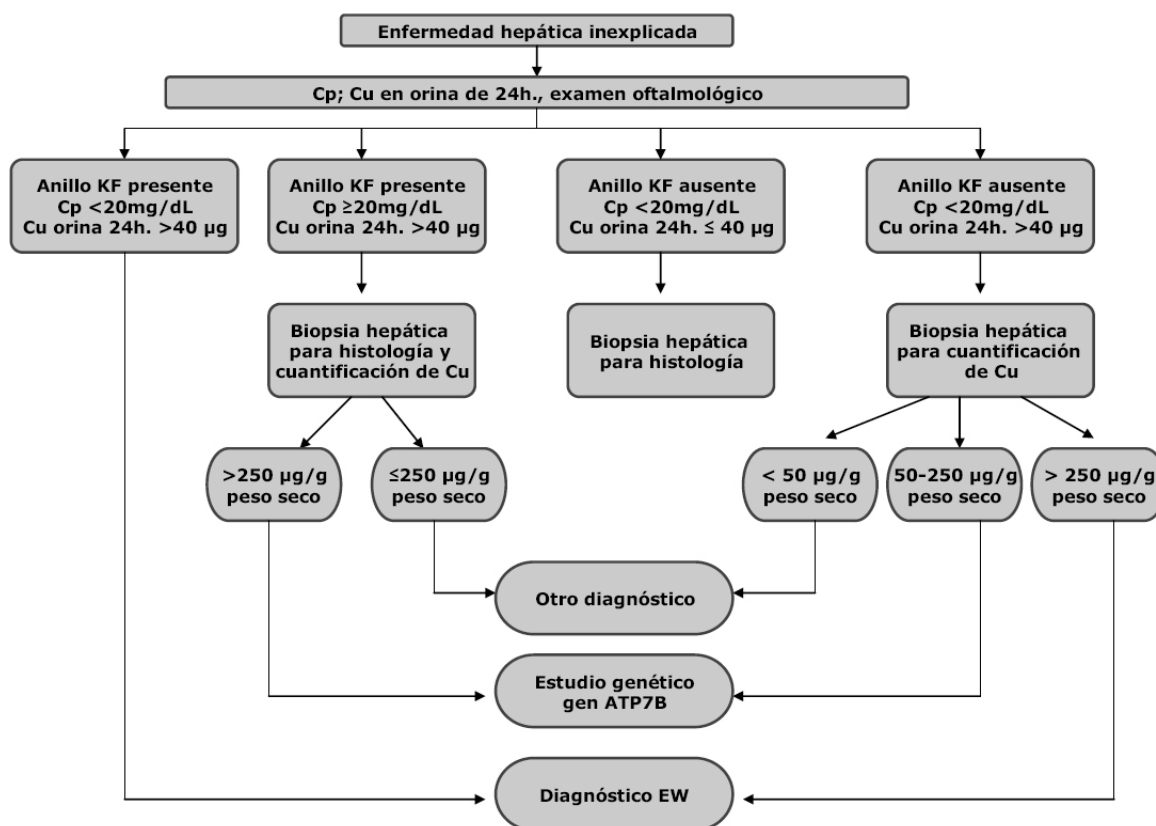


Figura 1: Algoritmo diagnóstico de la enfermedad de Wilson.



Anillo KF: anillo de Kayser-Fleischer, Cp: ceruloplasmina; Cu: cobre

Figura 2: Algoritmo diagnóstico de la enfermedad de Wilson ante patología hepática de etiología desconocida.

es desproporcionadamente baja en contraste con la ictericia, observándose con frecuencia que el cociente [FA sérica (UI/L)/BB total sérica (mg/dL)] < 2.

La Cp es una glicoproteína sintetizada principalmente en el hígado, que dispone de 6 a 8 sitios de fijación de Cu por molécula, y posee actividad ferroxidasa y contiene > 90 % del Cu presente en la circulación. Una concentración de Cp extremadamente baja ([Cp] sérica < 5 mg/dL) debería ser considerada como criterio de sospecha para diagnosticar EW, especialmente en asociación con la presencia de anillos de KF. Es posible encontrar concentraciones de Cp bajas en otras situaciones fisiopatológicas como en cualquier causa de hipoproteine-mia (desnutrición, malabsorción, cirrosis, síndrome nefrótico), en la deficiencia de Cu, en enfermedades muy poco frecuentes como el síndrome de Menkes y la aceruplasminemia, así como en recién nacidos, hepatitis fulminante, en el 20 % de individuos heterocigotos para la EW y en pacientes con alimentación parenteral carente de Cu. Una concentración de Cp sérica dentro del intervalo de referencia (22-58 mg/dL) no excluye el diagnóstico de EW. A veces pacientes con EW con solo manifestaciones hepáticas presentan concentraciones de Cp en el rango de la normalidad. Estos posibles FN (elevación de la concentración de la Cp) puede ser debida a la presencia de inflamación, puesto que la Cp es un reactante de fase aguda (un 25 % de pacientes con presentación hepática presentan valores normales de Cp) o al efecto de los estrógenos, en situaciones de embarazo o el tratamiento con anovulatorios. En ocasiones la metodología empleada puede causar FN. En los niños asintomáticos, con riesgo familiar de padecer EW las cifras de Cp pueden evolucionar a lo largo de los años, descendiendo progresivamente hasta alcanzar niveles correspondientes al diagnóstico, por lo que su investigación periódica es recomendable.

Los pacientes sometidos a tratamientos con quelantes como el CUPRIPEN®, cuyo principio activo es la D-Penicilamina, empleado en el tratamiento de artritis reumatoide, EW, intoxicación por metales pesados, y cistinuria, suelen presentar concentraciones muy bajas de Cp ([Cp] sérica < 10 mg/dL), pero el tratamiento con sales de cinc no produce descensos tan acusados de la Cp, ni del Cu sérico. Ante aquellos pacientes jóvenes con [Cp] sérica ≤ 20 mg/dL y con [Cu] sérico ≤ 60 µg/dL con sospecha de EW es fundamental realizar un diagnóstico diferencial, a través de un análisis cuidadoso de Cu en orina de 24h.

La concentración de Cu sérico total habitualmente evoluciona de forma paralela a la de la Cp sérica, pudiendo verse afectada por las mismas causas de FP y FN. La técnica utilizada habitualmente en el laboratorio clínico es la espectrometría de absorción atómica de llama (AAS). Se recomienda el empleo de suero obtenido en tubos de vacío específicos para elementos traza y evitar los tubos con gel separador. Las extracciones se deberían realizar a la misma hora del día debido al ritmo circadiano que presenta la concentración de Cu en suero. El suero puede conservarse en tubos de polipropileno o poliestireno bien tapados durante 5 días a temperatura ambiente o de manera prácticamente indefinida a -80°C.

La excreción de Cu en orina refleja la concentración de Cu sérico no unido a Cp en la cir-

culación. La determinación de Cu en orina de 24 horas puede ser útil en el diagnóstico como en la monitorización al tratamiento. Los pacientes con EW presentan un valor de Cu en orina: $>100 \mu\text{g}/24\text{h}$. Al interpretar los resultados hay que considerar otras causas que producen elevación del Cu en orina en ausencia de EW, fundamentalmente la lesión hepática grave de cualquier etiología, la ingestión de quelantes de Cu, la contaminación del recipiente de recogida de la orina, y la condición de portador heterocigoto. Las orinas deben recogerse durante 24 h ya que las concentraciones de Cu en muestras de orina aisladas presentan una elevada variabilidad intraindividual. En esencial evitar los errores en la recogida de orina de 24 horas como la contaminación del contenedor de muestra con Cu exógeno. Así mismo, es muy importante obtener una adecuada diuresis para la correcta valoración de la concentración de Cu en orina de 24 horas. En la EW el Cu en orina suele estar por encima de $100 \mu\text{g}/24\text{h}$, sin embargo las concentraciones superiores a $50 \mu\text{g}/24\text{h}$ ya son susceptibles de tenerlas en cuenta en pacientes con criterios sospechosos y diuresis en torno a 1-1,5 litros recogidas correctamente.

La medición cuantitativa de Cu hepático mediante AAS sigue siendo considerada la prueba definitiva en el diagnóstico de la EW, pero debido a su carácter invasivo se reserva para aquellos casos con sospecha de EW en los que otras pruebas no muestran resultados definitivos. El principal problema de la determinación de Cu hepático es que en la EW la distribución del Cu dentro del hígado con frecuencia no es homogénea. Por ello la concentración puede ser infravalorada debido al error de muestreo. Se pueden dar FN en especímenes escasos, los que presentan extensa fibrosis y pocas células parenquimatosas. Es necesario un adecuado tamaño de la muestra (1cm x 1,6 mm) que se seca en un recipiente exento de elementos traza a 90°C hasta masa constante y se somete posteriormente a hidrólisis ácida con HNO_3 ultrapuro. Los valores superiores a $250 \mu\text{g}/\text{de tejido seco}$ se consideran propios de EW. Se establecen como valores de referencia 15,0 a $55,0 \mu\text{g}/\text{de tejido seco}$ ($0,231\text{-}0,846 \mu\text{Mol/g}$ tejido seco).

En el laboratorio clínico se suele emplear como técnica estándar para la determinación de Cu sérico y en orina de 24h, así como en tejido hepático la Espectrometría de Absorción Atómica de Llama (FAAS/AAS).

Otras pruebas complementarias: Las tinciones histoquímicas de Cu como por ejemplo la rodamina, no puede sustituir la determinación cuantitativa de Cu hepático, puesto que presentan una escasa capacidad discriminante. La tinción de rodamina positiva en hepatocitos (sólo cuenta si no hay determinación de Cu en el hígado).

Otras pruebas como la medida de la incorporación de radioisótopos del Cu a la Cp son poco usadas debido a la dificultad para obtener estos isótopos. Una alternativa es el uso de ^{65}Cu , isótopo no radioactivo del Cu que puede ser detectado por espectrometría de masas. Esta última metodología presenta limitaciones para diferenciar entre individuos heterocigotos y enfermos, además de no estar disponible en la mayor parte de laboratorios clínicos.

Pruebas de imagen: la tomografía computarizada y preferentemente la resonancia magnética (RM) cerebral revelan la presencia de enfermedad neurológica, lesiones en los ganglios basales (putamen, globo pálido, núcleo caudado, tálamo, e incluso en corteza cerebral y sustancia blanca) y en ocasiones en otras zonas del encéfalo.

Estudio genético: actualmente el estudio genético es muy importante para el diagnóstico definitivo de determinados pacientes y el screening de familiares. La enfermedad de Wilson presenta un patrón de herencia autosómico recesivo, asociada a la presencia de mutaciones en el gen ATP7B en el 98 % de los pacientes con esta enfermedad, siendo éste el único gen descrito hasta la fecha. Por técnica MLPA, Multiplex ligation-dependent probe amplification, (Amplificación Múltiple de Sondas Dependientes de Ligación) se puede detectar alrededor de un 2 % de deleciones-duplicaciones en el gen ATP7B. El gen ATP7B está localizado en la región cromosómica 13q14.3 y tiene un tamaño aproximado de 78,83 Kb, constando de 21 exones que codifican para la síntesis de una proteína hepática responsable del transporte intracelular de Cu. Hasta la fecha se han descrito > 650 mutaciones en el gen ATP7B relacionadas con la EW, tanto a lo largo de sus 21 exones como en su promotor y en regiones intrónicas. Alrededor de un 60 % son mutaciones missense. La presentación clínica de la enfermedad es muy heterogénea por lo que se sugiere que factores ambientales y variaciones genéticas en otros genes podrían modular la expresión clínica de la enfermedad. Las mutaciones diferentes en el gen ATP7B pueden dar lugar a distintos efectos funcionales en la proteína, y por tanto, es probable que el tipo de mutación también modifique la expresión clínica. Así, mutaciones más graves conllevan un cambio en el marco de lectura o la aparición de un codón de parada, alterando completamente la función de la proteína por lo que sería de esperar un fenotipo más grave. La mutación más común en pacientes del norte, centro y este de Europa es H1069Q y en España la mutación más frecuente es Met645Arg, detectada en el 55 % de los pacientes. Un estudio genético negativo no descarta totalmente la enfermedad, al existir probablemente mutaciones implicadas y no identificadas.

Los hermanos de una persona afecta por la EW tienen un 25 % de probabilidad de estar también afectados por la enfermedad, un 50 % de ser portadores asintomáticos (como sus progenitores) y un 25 % de probabilidad de no haber heredado ninguna de las mutaciones de sus progenitores (Figura 3). Todos los hijos de una persona afecta por la EW serán, obligatoriamente y en el mejor de los casos, portadores asintomáticos. Para descartar que los futuros hijos del paciente afecto de EW puedan estar también afectados sería necesario realizar un estudio genético completo del gen ATP7B a su futura pareja reproductiva para descartar que sea portadora asintomática de alguna mutación patogénica en este gen. Se estima una frecuencia de portadores de mutaciones en el gen ATP7B en la población general es de 1 de cada 90 (1,11 %).

Tratamiento: El objetivo inicial es eliminar el exceso de Cu e impedir su reabsorción (mantenimiento). Esta enfermedad puede tratarse de forma eficiente empleando quelantes de

Cu, que disminuyen la afinidad de las proteínas por Cu, el fármaco se une al Cu para eliminarlo, favoreciéndose la excreción de Cu en la orina.

La administración de zinc (Zn) disminuye la absorción intestinal de Cu. Las sales de Zn bloquean la absorción intestinal del Cu induciendo la síntesis de metalotioneína intestinal que lo secuestra favoreciendo su eliminación en heces. Este es el tratamiento más seguro y simple, y suele usarse en pacientes presintomáticos y como terapia de mantenimiento a largo plazo, aunque también se puede usar como tratamiento inicial en combinación con agentes quelantes. Recientemente, se está empezando a utilizar Wilzin (acetato de zinc dihidrato) 25 mg, indicado para el tratamiento de la EW, ya que bloquea la absorción de Cu del intestino y por lo tanto evita su transferencia a la sangre y su acumulación en el organismo. El Cu no absorbido se elimina después en las heces. Este tratamiento se establecerá de por vida en el paciente.

El tratamiento ha de ser iniciado lo más precozmente posible, incluyendo a los individuos presintomáticos y mantenido durante toda la vida. Se debe recomendar una dieta pobre en Cu y también se ha sugerido la adición de antioxidantes, principalmente la vitamina E.

El trasplante hepático es la terapia recomendada para los casos de pacientes con hepatitis fulminante y para aquellos con una progresión continua de la disfunción hepática sin respuesta a la terapia farmacológica.

Entre las distintas opciones de tratamiento en la EW destacan: a. Penicilamina (600-1800 mg/día), CUPRIPEN®, y si hay intolerancia, se pautaría Trientine (900-2400 mg/día); b. Para combinación o mantenimiento se puede emplear el acetato o sulfato de zinc, se suele usar actualmente Wilzin; c. En casos de fallo hepático se realiza un trasplante de hígado; d. Restricción de alimentos con alto contenido en Cu.

Para monitorizar la eficacia del tratamiento se evalúa si remiten las manifestaciones clínicas (neurológicas, hematológicas, hepáticas), si hay regresión del anillo KF, si el Cu libre circulante es $< 10 \mu\text{g/dL}$; si el Cu en orina de 24h, tras el tratamiento con quelantes está entre 200-500 $\mu\text{g/día}$ y si disminuye el contenido de Cu hepático. Los objetivos de la monitorización del tratamiento incluyen la confirmación de la mejoría clínica y bioquímica, el cumplimiento de la terapia y la identificación de los efectos adversos. Las pruebas de laboratorio deberían incluir parámetros de valoración de la función hepática y del metabolismo del Cu, así como hemograma y análisis de orina en todos los pacientes tratados con quelantes para controlar la posible aparición de efectos secundarios como neutropenia, trombocitopenia y proteinuria.

Existe un registro europeo de los pacientes diagnosticados de EW (Proyecto EUROWILSON, www.eurowilson.org) con el fin de poder disponer de la máxima información disponible

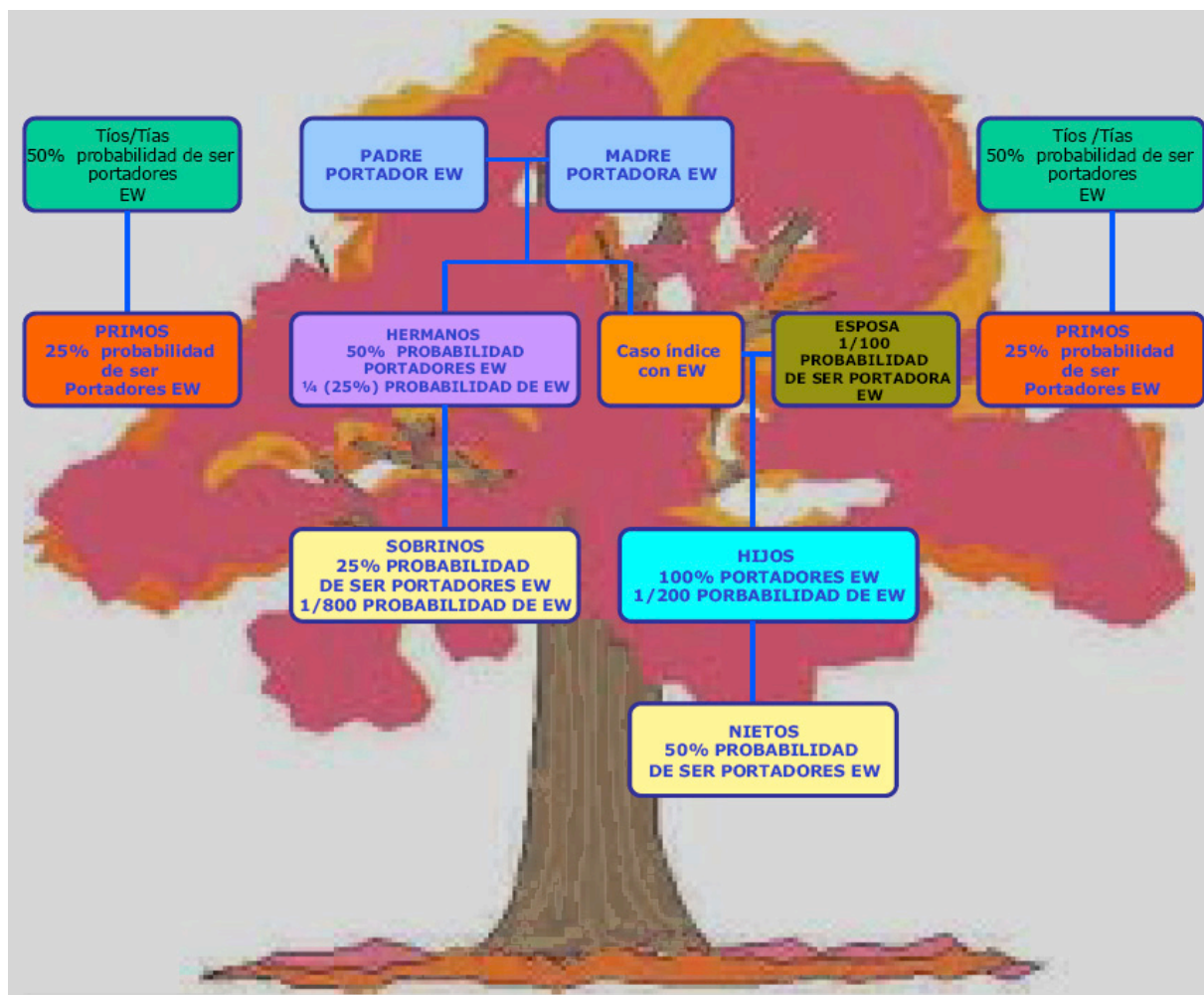


Figura 3: Probabilidad de afectos y portadores de enfermedad de Wilson en familiares de primer y segundo grado de un caso índice con dicha enfermedad.

de la enfermedad, para facilitar el diagnóstico temprano y el tratamiento de pacientes sintomáticos y presintomáticos, como los estudios familiares y consejo genético.

RESOLUCIÓN DEL CASO

En pediatría, hasta el 80 % de los pacientes pueden diagnosticarse en fases presintomáticas de la enfermedad, al estudiarlos cuando presentan elevación no explicada de transaminasas hepáticas. Cuando al iniciar el estudio existe una elevación de las transaminasas, tanto la concentración de la Cp sérica como la de Cu sérico como Cu en orina de 24 h suele ser patológica. Además, en este grupo de pacientes la biopsia hepática muestra hepatitis crónica activa en el 50 % de los casos y cirrosis con esteatosis en el 36 %. La edad media de complicación con cirrosis es de $9,9 \pm 1,9$ años, aunque podría presentarse desde los 5 años de edad.

El diagnóstico principal en el paciente fue EW. Se estableció como tratamiento Wilzin 25 mg 3 veces al día. Se recomendó una dieta con bajo contenido en marisco, chocolate, setas,

vísceras y frutos secos. Así mismo, se estableció una monitorización de Cp sérica, Cu sérico, Cu en orina de 24 h, y transaminasas en el paciente tras pautar el tratamiento así como control en consulta de gastroenterología pediátrica.

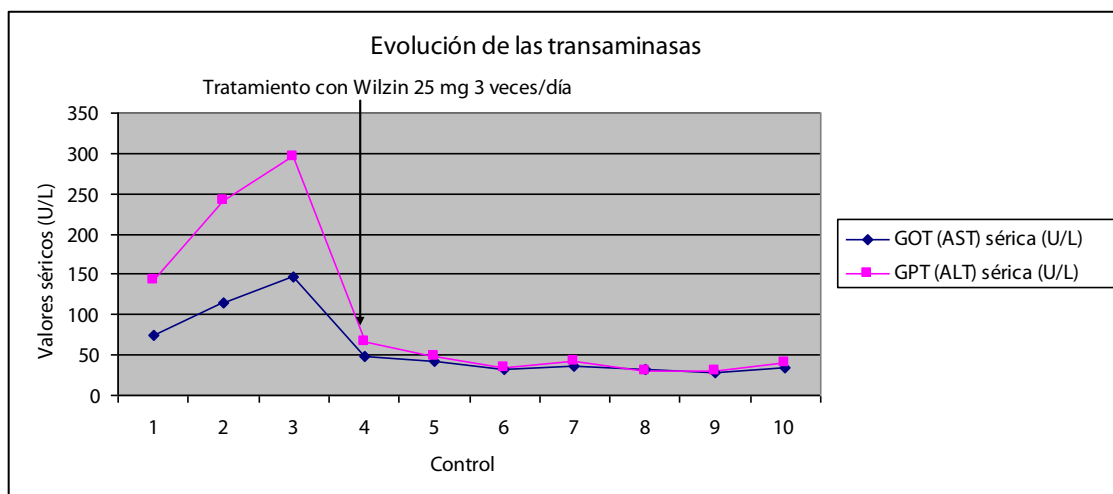


Figura 4: Normalización de los valores de las transaminasas séricas tras la instauración del tratamiento con Wilzin.

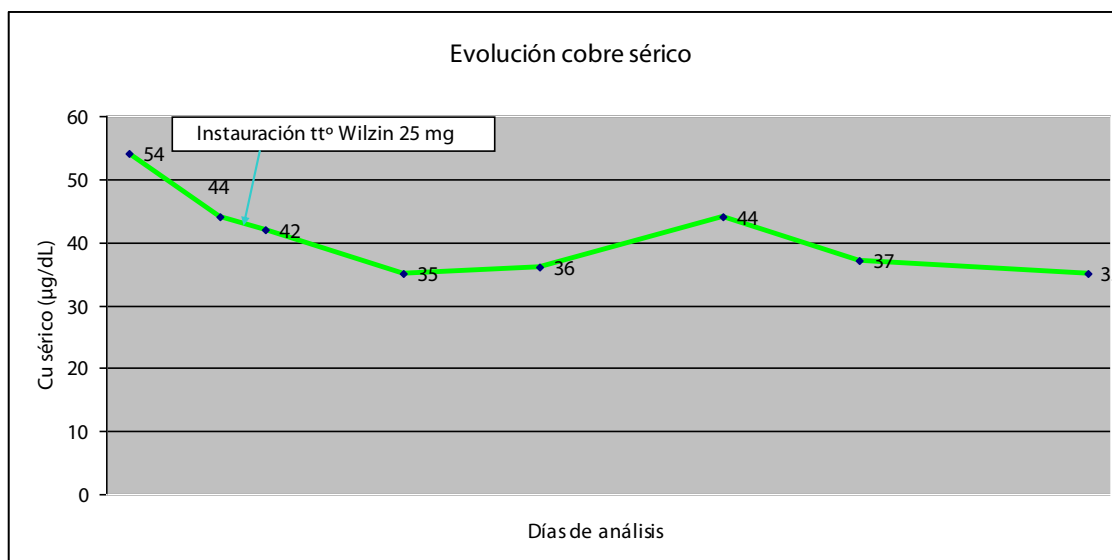


Figura 5: Evolución del Cu sérico a lo largo de los sucesivos controles tras el inicio de tratamiento con Wilzin 25 mg.

Ante el tratamiento se analizó la concentración de Zn sérico 187 µg/dL (V.R. 70-140), Zn en orina de 24 h 3052,0 µg/24h (V.R. 110,0-800,0). La determinación de Zn en los diferentes tipos de espécimen se realizó mediante espectrometría de absorción atómica de llama (Equipo Absorción atómica novAA®300). Se monitorizaron los valores de la FA y GGT séricas, ver Figura 7.

Se solicitó el estudio genético de mutaciones puntuales del gen ATP7B, presentando el paciente 2 mutaciones: p.[Lys1028SerfsX39;[His1069Gln] en el exón 14. La presencia de estas 2

mutaciones en heterocigosis compuesta es diagnóstico para el desarrollo de la EW. Se hizo el estudio a los progenitores y se confirmó su condición de portadores. El paciente tiene un hermano de 14 años asintomático al que se le realizan controles periódicos. La confirmación de la EW mediante el estudio genético permite ofrecer un adecuado asesoramiento genético a familiares de primer grado del caso índice y establecer un diagnóstico precoz de EW en algunos casos.

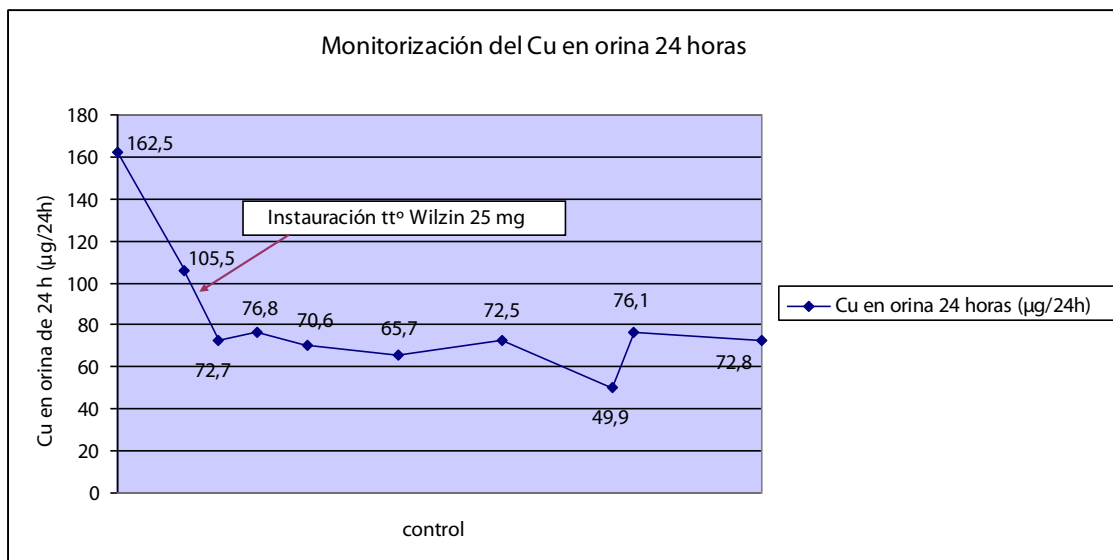


Figura 6: Monitorización de los valores de cupruria tras el inicio de tratamiento con Wilzin 25 mg.

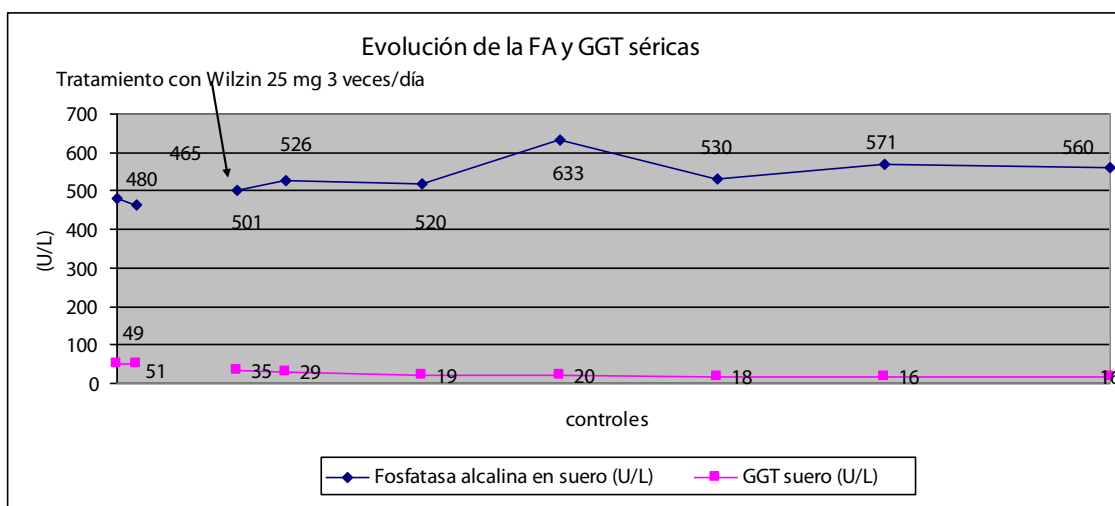


Figura 7: Monitorización de la fosfatasa alcalina y la GGT séricas tras el tratamiento con Wilzin 25 mg.

El diagnóstico de EW temprano en el paciente a los 7 años de edad permitirá un adecuado control del mismo, al instaurar de manera precoz el tratamiento adecuado, que le permita llevar una buena calidad de vida y ayudar a diagnosticar a posibles portadores o afectados de dicha enfermedad en sus familiares directos.

A RECORDAR

- El laboratorio clínico desempeña un rol importante en el diagnóstico precoz de la EW.
- Ante una hipertransaminemia (hipertransaminasemia) mantenida asintomática en edad pediátrica hay que considerar la sospecha de EW.
- El estudio del Cu sérico y del Cu en orina de 24 h así como de la cuantificación de Cu en tejido hepático mediante AAS son claves en el diagnóstico temprano en un paciente con posible EW.
- El estudio genético de mutaciones puntuales en el gen ATP7B es de gran ayuda ante biopsias hepáticas poco concluyentes especialmente en pacientes en edad pediátrica y permite ofrecer un adecuado consejo genético a los familiares de primer grado.
- Personas jóvenes con una concentración sérica de $Cp \leq 20$ mg/dL y de $Cu \leq 60$ μ g/dL, ante sospecha de EW requieren un análisis cuidadoso de Cu en orina de 24 h.

BIBLIOGRAFÍA

Hernández Villén MD, López Martínez S. Enfermedad de Wilson. Rev Lab Clin. 2011;4(2):102-11.

Figus A, Angius A, Loudianos G, Bertini C, Dessi V, Loi A, et al. Molecular pathology and haplotype analysis of Wilson disease in Mediterranean populations. Am J Hum Genet. 1995; 57(6):1318-24.

European Association for the Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol. 2012; 56: 671-85.

Huster D. Wilson disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010; 24: 531-9.

Schilsky ML. Wilson disease: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Clin Liver Dis. 2014; 3(5): 104-7.

Dusek P, Litwin T, Czlonkowska A. Wilson Disease and Other Neurodegenerations with Metal accumulations. Neurol Clin. 2015; 33:175-204.

Jesse M, Dempsey R, Eshelman A, Moonka D. Screening for Wilson's disease: Which tests are good enough?. Liver transpl. 2014; 20(12): 1525-6.

Costaguta A, Álvarez F. El niño con hipertransaminemia: ¿cómo continuar?. Arch Argent Pediatr. 2014; 112(4): 369-74.

Nicastro E, Ranucci G, Vajro P, Vegnente A, Lorio R. Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease. Hepatology. 2010; 52(6):1948-56.

Izquierdo Álvarez S, Escanero Marcén JF. General characteristics of trace elements: - Diagnostic algorithms and methods in clinical laboratory. In: Trace Elements: Action on Health and its Role in the Pathologies. Editors: Silvia Izquierdo Álvarez and Jesús Fernando Escanero Marcén. Research Signpost, T.C. 37/661 (2), Fort P.O., Trivandrum-695 023 Kerala, India. 2012; 1:1-36.

Izquierdo S, Soria M, Guerra M, Escanero JF. Contribución actual de los elementos traza y minerales en medicina. Su papel clínico. Editor: Prensas de la Universidad de Zaragoza. 1ª edición, 2013.

Calvo Ruata ML, Velázquez Belsué C, Llorente Ballesteros MT, Izquierdo Álvarez S. Valores de referencia del cobre en diferentes matrices. Revisión (2013). Documentos de la SEQC. 2013; 47-60.

Enlaces de interés:

www.eurowilson.org

www.wilsons-disease.org

www.mayoreferenceservices.org/communique/

www.enfermedadewilson.org

EDUCACIÓN CONTINUADA EN ELEMENTOS TRAZA

Aranzazu Anadón Ruiz, Pilar Bermejo Barrera, M^a Luisa Calvo Ruata, José Ángel Cocho de Juan, Jesús Fernando Escanero Marcén, M^a Dolores Fernández González, M^a Jesús Gaspar Blázquez, Montserrat González Esteche, Joaquín González Revaldería, Elisa Herrero Huerta, Silvia Izquierdo Álvarez (*Coordinadora*), José Luís López Colón, M^a Teresa Llorente Ballesteros (*Presidenta*), Irene Palazón Bru (*Residente*), Concepción Pintos Virgós, Eloisa Urrechaga Igartua.

ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), N. Rico, M. Rodríguez (*Presidente*), MC. Villà

ISSN 1887-6463 – Octubre 2015 (recibido para publicación Junio 2015).