



Fundación JL Castaño  
**SEQC**

**SEQC<sup>ML</sup>**  
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2017-2018

## CASOS CLÍNICOS DE EDUCACIÓN CONTINUADA

Ed. Cont. Lab. Clin 34: 22 - 25

---

### **MUJER DE 33 AÑOS QUE ACUDE A URGENCIAS POR DOLOR ABDOMINAL DE 8 DÍAS DE EVOLUCIÓN, ACOMPAÑADO DE NÁUSEAS, VÓMITOS POSTPRANDIALES DIARIOS Y ASTENIA.**

#### ***Mercè Torra Santamaría.***

*Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Sección de Farmacología y Toxicología. Centro de Diagnóstico Biomédico. Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona.*

#### ***Rosa M<sup>a</sup> Fernández Bonifacio.***

*Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Centro de Diagnóstico Biomédico. Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona.*

## **EXPOSICIÓN DEL CASO**

Mujer de 33 años que acude a urgencias por dolor abdominal epigástrico de 8 días de evolución acompañado de náuseas, vómitos postprandiales diarios y astenia.

Refiere que hace dos semanas se auto prescribió antibiótico (eritromicina) por odinofagia.

Abandono del tratamiento a los 9 días por resolución de cuadro gripal.

No presenta fiebre aunque explica sensación distérmica.

### **Anamnesis y exploración física inicial**

En la exploración física inicial la paciente se encuentra consciente y orientada. Afebril, y hemodinámicamente estable.

Abdomen blando y depresible, doloroso a la palpación epigástrica y en hipocondrio derecho. Ictericia mucocutánea. No antecedentes familiares de hepatopatía.

Antecedentes de síndrome ansioso y bulimia en la infancia.

Realiza múltiples consultas al centro de atención primaria por epigastralgia y vómitos frecuentes, aparentemente sin diagnóstico.

---

No antecedentes de enolismo o consumo de drogas de abuso. No tratamiento farmacológico.

### Exploraciones complementarias

Se realiza una analítica general en la que se observa una elevación de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), bilirrubina total y lipasa acompañada de una disminución del tiempo de protrombina (TP) (Tabla 1). Serologías virales negativas y coombs directo negativo.

Magnitud	Resultado	Valor de Referencia
Leucocitos	6,40x10 <sup>9</sup> g/L	4,00-11,00x10 <sup>9</sup> g/L
Hematocrito	41,5 %	37-47 %
Hb	13,9 g/dL	12,0-16,0 g/dL
Plaquetas 2	43x10 <sup>9</sup> g/L	130-400x10 <sup>9</sup> g/L
<b>TP</b>	<b>34 %</b>	<b>80-100 %</b>
Glucosa	91,6 mg/dL 6	5-110 mg/dL
Creatinina	0,8 mg/dL	0,8-1,3 mg/dL
Na	136 mEq/L 1	35-145 mEq/L
K	4,1 mEq/L	3,5-4,5 mEq/L
Urea	20,4 mg/dL	15-40 mg/dL
<b>(ALT)</b>	<b>129 U/L</b>	<b>5-55 U/L</b>
<b>(AST)</b>	<b>168 U/L</b>	<b>5-37 U/L</b>
<b>Bilirrubina total</b>	<b>4,3 mg/dL</b>	<b>0,2-1,0 mg/dL</b>
<b>Lipasa</b>	<b>128 U/L</b>	<b>13-60 U/L</b>
<b>Amilasa</b>	<b>55 U/L</b>	<b>20-104 U/L</b>

**Tabla 1:** Resultados analíticos al ingreso.

Se realiza ecografía abdominal de urgencia que sugiere patología inflamatoria vesicular (colecistitis aguda) con barro biliar y posibles microlitiasis. La paciente también presenta leve hepatomegalia y lesión hepática sugestiva de hemangioma, como primera opción diagnóstica.

Se decide ingreso a planta para iniciar cobertura antibiótica pero, a pesar de mantener un buen estado general, presenta empeoramiento analítico (TP= 26 %, Bilirrubina= 24 mg/dL) por lo que se repite ecografía abdominal.

La ecografía muestra acumulación anormal de líquido en vesícula biliar, con contenido

ecogénico en su interior compatible con barro biliar, engrosamiento perivesicular hipoeocogénico de 1 cm de grosor, compatible todo ello con líquido-edema perivesicular +/- abscesificación. Vía biliar de calibre normal.

Dado el empeoramiento analítico (Tabla 2) y radiológico se decide realizar intervención quirúrgica (IQ) urgente.

Magnitud	0 h	24 h	48 h	72 h-1	72 h-2	Valores de Referencia
Hto (%)	41,5	33,5	33,0	25	20,4	37-47
Hb (g/dL)	13,9	11,5	11,2	8,5	7,2	12,0-16,0
ALT (U/L)	129	91	108	79	167	5-55
AST (U/L)	168	145	317	311	449	5-37
Bil. T (mg/dL)	4,3	4,5	24	26	40,4	0,2-1,0
TP (%)	34	41	26		34	80-100
Lactato (mmol/L)				5,3	3,5	0,4-2,0
Proteínas T. (g/L)				38,4		62-82
Creatinina (mg/dL)	0,8	0,8	0,6	1,22	2,53	0,8-1,3
Calcio (mg/dL)					5,8	8,5-10,1



**I. Q. : colecistectomía abierta y colangiografía directa.  
Hígado granular (biopsia)**

**Tabla 2:** Evolución analítica pre y post IQ.

Se realiza colecistectomía abierta y colangiografía directa que no muestra alteraciones. Se evidencia hígado granular y abundante líquido ascítico, se toma biopsia.

El informe anatomopatológico informa de colestasis y cirrosis (aspecto macro) y de hepatopatía crónica precirrótica con aumento de actividad inflamatoria y marcada colestasis. No esteatosis, no núcleos perforados (estudio micro).

Dado el diagnóstico de insuficiencia hepática no filiada, se remiten muestras de sangre, orina de 24 horas y biopsia hepática al laboratorio de bioquímica con la finalidad de dilucidar el diagnóstico definitivo. Existe la sospecha anatomopatológica entre hepatitis autoinmune (HAI) vs enfermedad de Wilson (EW).

También se solicitan anticuerpos antinucleares y anticuerpos hepatopatías inmunitarias que resultaron todos negativos.

## **BIBLIOGRAFÍA**

**Fei Wu , Jing Wang , Chunwen Pu, Liang Qiao, and Chunmeng Jiang.** Wilson's disease: A Comprehensive Review of the Molecular Mechanisms. International Journal of Molecular Science. 2015; 16(3): 6419–6431.

**Ala A, Walker A, Ashkan K., Dooley J., Schilsky M.** Wilson's disease. Lancet 2007; 369:397-408.

**Firneisz G., Lakatos PL.; Szalay F.; Polli C.; Glant TT. Ferenci P.** Common mutations of ATP7B in Wilson disease patients from Hungary. Am. J. Med. Genet 2002; 108: 23-28

**Espinoza Herrera P., Muñoz Ruíz LM., Restrepo Gutierrez JC.** Enfermedad de Wilson: revisión del tema. IATREA 2010; 23: 58-66

---

## **EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN**

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

ISBN 978-84-697-4016-3 – Febrero 2018 (recibido para publicación Junio 2017).

## RESOLUCIÓN DEL CASO

Tras descartar la HAI, la principal sospecha diagnóstica es la enfermedad de Wilson.

### Biomarcadores de la Enfermedad de Wilson (EW)

El diagnóstico de la EW se basa en la sintomatología clínica del paciente y la combinación de diversas pruebas bioquímicas.

Para el diagnóstico bioquímico de la EW, se analizan los siguientes biomarcadores: Ceruloplasmina, cobre (Cu) en suero, excreción de Cu en orina y Cu en tejido procedente de biopsia hepática.

En la Tabla 3 se muestran los valores de referencia de estos parámetros en población de referencia y en pacientes

Magnitud	Valores de referencia	Enfermedad de Wilson (1 <sup>a</sup> fase)
Ceruloplasmina (g/L)	0,17-0,7	< 0,16
Cu suero (µg/dL)	70-140	<65
Cu orina (µg/24 horas)	<40	>100
Cu hepático (µg/g peso seco)	10-35	> 250

**Tabla 3:** Valores de referencia y valores patológicos en enfermedad de Wilson.

La determinación y cuantificación de Cu en muestras biológicas (sangre, orina y tejido hepático) se realiza mediante espectrometría de absorción atómica utilizando un sistema de atomización de llama aire- acetileno (T<sup>a</sup> de atomización 2200-2400 ° C), una lámpara de cátodo hueco de Cu y lantano como modificador de matriz.

Los resultados obtenidos para esta paciente se muestran en la Tabla 4.

Magnitud	Resultados	Valores de referencia	Enfermedad de Wilson (1 <sup>a</sup> fase)
Ceruloplasmina (g/L)	0,15	0,17-0,7	< 0,16
Cu suero (µg/dL)	331	70-140	<65
Cu orina (µg/24 horas)	1510	<40	>100
Cu hepático (µg/g peso seco)	867	10-35	> 250

**Tabla 4:** Resultados de Cu y ceruloplasmina en la paciente

## Los resultados obtenidos fueron compatibles con enfermedad de Wilson en una fase avanzada de la enfermedad.

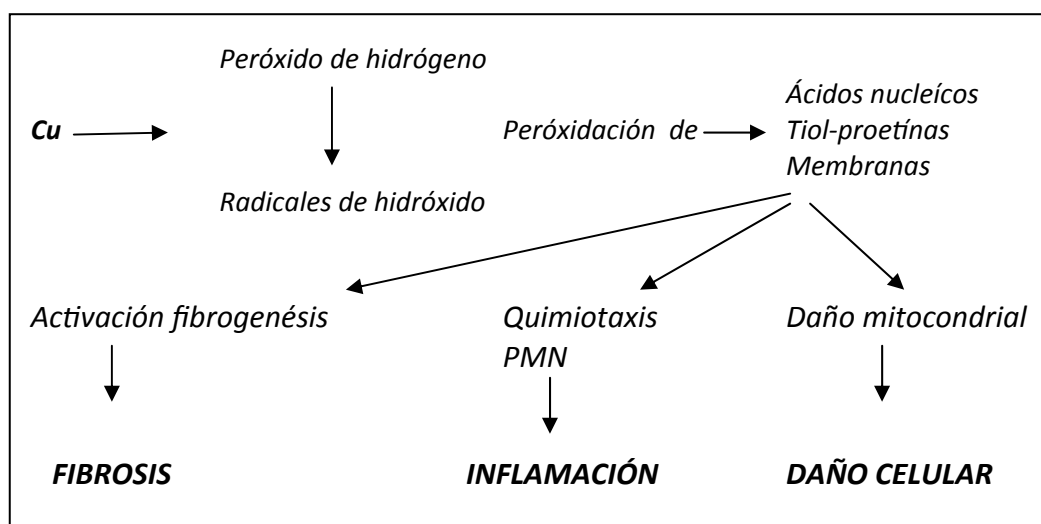
Se observa una disminución de la proteína transportadora del Cu (ceruloplasmina), un aumento de la excreción de Cu en orina y un aumento de la concentración de Cu acumulado en hígado. Resultados, todos ellos, compatibles con enfermedad de Wilson. El único parámetro que, en principio, no seguiría el patrón esperado es la concentración de Cu en sangre que, en este caso, está claramente aumentada.

Este comportamiento bioquímico es característico de la enfermedad de Wilson en fase avanzada.

Cuando la enfermedad se encuentra en la fase final se supera la capacidad acumulativa de Cu en el hepatocito y se produce un aumento de Cu en forma libre y una liberación masiva del Cu acumulado.

El Cu en forma libre es capaz de producir radicales libres responsables de la peroxidación de proteínas- tiol, membranas y ácidos nucleicos (Figura 1).

Este proceso conduce a la inflamación, fibrosis, daño celular, alteración de los parámetros bioquímicos hepáticos: AST, ALT, GOT, GGT, Bilirrubina y liberación masiva del Cu acumulado en los hepatocitos que conlleva a un aumento espectacular de las concentraciones de Cu circulante.



**Figura 1:** Peroxidación oxidativa producida por Cu en forma libre.

Tras diagnóstico clínico y bioquímico, se solicita estudio genético de EW (realizado por la Dra. Cèlia Badenas del Servicio de Bioquímica y Genética Molecular del Hospital Clínic de Barcelona). Se estudia la región codificante así como los límites exón/intrón del gen ATP7B (NM\_000053.3) por PCR y secuenciación directa. Mutaciones de este gen son las causantes de la EW.

Además se han realizado estudios de deleciones/duplicaciones del gen ATP7B mediante técnica Multiplex Ligation-dependent Probe Amplifications (MLPA) utilizando el kit SALSA MLPA P098B2.

En la paciente se detecta la presencia de la mutación c. 1804G>A (IVS4-IG>A) en homocigosis. Esta mutación ha sido previamente descrita como causante de EW.

El resultado confirma la sospecha clínica y el diagnóstico bioquímico. Se aconseja estudio genético en padres y otros familiares de riesgo.

## **Evolución y tratamiento**

En este caso, debido a la gravedad y al estado avanzado en que se encontraba la EW en la paciente, se decide no instaurar el tratamiento de elección para esta enfermedad que consiste en pautar una dieta restrictiva en alimentos ricos en Cu y en la administración de quelantes del cobre, con el fin de movilizar el metal de los órganos de acumulación y promover su excreción por vía renal. La paciente se incluye en lista de trasplante hepático (TOH) con alerta 0 por hepatitis fulminante. A los 3 días post-ingreso, a la paciente se le trasplanta un hígado isogrupo compatible y se le da de alta domiciliaría a los 45 días post ingreso.

EL tratamiento post TOH constó de : Advagraf 5 mg/día, Cell-Cept 1 g/12h y Prednisona 10 mg.

## **Etiopatogenia de la enfermedad**

La enfermedad de Wilson, también conocida como degeneración hepatolenticular, es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica recesiva que se caracteriza por un déficit de la excreción biliar de Cu, lo que origina una acumulación progresiva de este elemento en distintos órganos y tejidos. Está causada por mutaciones en el gen ATP7B localizado en el cromosoma 13q14.3. Este gen codifica para una ATPasa tipo P, implicada en el transporte del cobre en el interior del hepatocito.

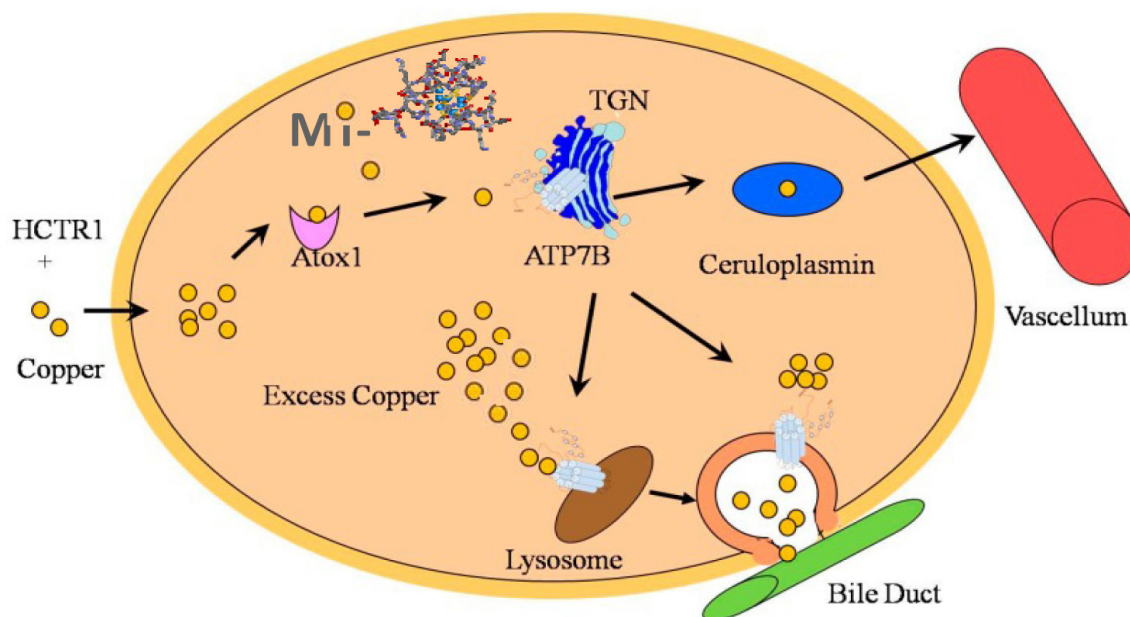
La deficiencia de la proteína ATP7B impide la incorporación del Cu a la ceruloplasmina dentro del hepatocito y la excreción biliar normal del elemento.

El Cu se incorpora a los hepatocitos a través de varias cuproenzimas como CTR1. Una vez en el interior del hepatocito el Cu se une a ligandos de bajo peso molecular como el glutatión, las metalotioneínas (que actúan como reservorio y regulación homeostática de metales esenciales como Cu y Zn) y la chaperona cúprica ATOX1.

ATOX1 transporta el Cu hasta la proteína transmembrana ATP7B que, a su vez, se encarga de transportarlo hacia el interior del aparato de Golgi para su incorporación a la apoceruloplasmina y formación de ceruloplasmina, forma en la cual circula la mayor parte de este elemento.

---

Cuando hay exceso de Cu, ATP7B transporta este exceso de Cu hacia el canalículo biliar para su eliminación por vía biliar evitando la toxicidad del Cu en estado libre (Fig. 2)



**Figura 2:** Transporte del Cu en el hepatocito (Int J Mol Sci. 2015; 16(3): 6419–6431).

Cuando se produce una mutación en la proteína ATP7B se inhibe el paso de apoceruloplasmina a ceruloplasmina, por lo que la concentración de ceruloplasmina (principal transportador del Cu) en sangre será muy baja. Eso explica el por qué en las fases iniciales de la enfermedad, la concentración de Cu sérico también se encuentra a concentraciones muy bajas.

Pero a medida que avanza la edad del paciente afectado éste, debido a que desconoce su patología, sigue con una ingesta normal de Cu a través de la dieta, con lo que empezará a acumularse el metal en el hepatocito.

En las fases iniciales de la enfermedad, el exceso de Cu se une a las metalotioneínas, que actúan como reservorio y regulan homeostáticamente la concentración de Cu libre en el hepatocito. No obstante, en las fases finales de la enfermedad, la capacidad de acumulación de las metalotioneínas queda saturada y consecuentemente el Cu en forma libre, pasará a la circulación sanguínea acumulándose en otros órganos como cerebro, ojos y riñones, apareciendo la sintomatología clínica.,

En algunos casos, como el que nos ocupa, se produce una liberación masiva de Cu que lleva al paciente a desarrollar un fallo hepático fulminante, hemólisis intravascular masiva y disfunción renal.