



CARTA CLÍNICA

Hipertransaminasemia persistente en el adulto: una situación frecuente como presentación de la enfermedad de Wilson



Persistent elevated transaminases in the adult: A common situation like the presentation of Wilson's disease

La enfermedad de Wilson es una afección genética autosómica recesiva, cuya fisiopatología se basa en la alteración del metabolismo del cobre, originando un exceso y depósito de este en el hepatocito, la córnea y los núcleos de la base, de presentación habitual en la infancia.

Presentamos el caso de un varón de 31 años, administrativo de profesión, sin antecedentes personales ni familiares de interés, a excepción de sobrepeso (IMC 28), tabaquismo y enolismo leve de fin de semana; no realizaba tratamiento alguno. Refería que en sus controles de empresa durante 2 años le habían detectado hipertransaminasemia leve, siendo los últimos valores: GOT 39 U/L, GPT 104 U/L y colesterol total 232 mg/dl; el resto era normal. Acude a su médico de atención primaria, quien le recomendó dieta baja en grasas, pérdida de peso y abandono del hábito tabáquico y enólico. Tres meses después, y tras seguir las recomendaciones anteriores, con una pérdida ponderal de 2 Kg, el paciente presentaba, además de una exploración física normal, una analítica con hemograma, hemostasia, función renal, triglicéridos, ferritina, GGT, FA, VHA, VHB, VHC, VIH normales o negativos, con GOT 47 U/L, GPT 118 U/L y colesterol total 201 mg/dl. Por lo tanto, ante la persistencia de la hipertransaminasemia, se derivó a Digestivo para completar el estudio.

En Digestivo se solicitó una ecografía abdominal, que presentaba un hígado de tamaño normal con ecogenicidad aumentada, compatible con esteatosis hepática, y una colangiografía, que fue normal. El estudio analítico presentaba hemograma, hemostasia, perfil renal y ferrocénico normales, GOT 56 U/L, GPT 126 U/L, siendo GGT y FA normales, triglicéridos 167 mg/dl, colesterol 235 mg/dl, VSG primera hora 14 mm y PCR 1,4 mg/dl (VN < 0,3). Ante

la persistencia de la hipertransaminasemia se solicitó autoinmunidad hepática con ANA, AMA, ASMA, anti-LKM-1, así como alfa-1-antitripsina, que fueron negativas/normales, y niveles de ceruloplasmina de 3,2 mg/dl (VN: 22-58 mg/dl, confirmando en 2 determinaciones), cupremia 10 mcg/dl (VN: 80-190 mcg/dl) y cobre en orina de 24 h 86,25 mcg/24 h (VN < 60 mcg/24 h). Se realizó una biopsia hepática percutánea, la cual demostraba un parénquima de estructura conservada, con marcada esteatosis macro-microvesicular sin datos de fibrosis ni depósitos de hierro, siendo el cobre en tejido hepático seco de 470 mcg/dl (VN: 80-190 mcg/dl). Con el diagnóstico confirmado de enfermedad de Wilson, se solicitó una valoración oftalmológica, que fue normal, instaurándose acetato de cinc 50 mg/8 h, dieta pobre en cobre y cribado en familiares de primer grado. Tras 2 años de seguimiento el paciente mantiene un perfil hepático normal, sin presentar complicaciones asociadas.

La enfermedad de Wilson se desarrolla cuando ocurren mutaciones en los 2 alelos del gen ATP7B, localizado en la región q14.3 del cromosoma 13, habiéndose descrito más de 200 mutaciones productoras de enfermedad, así como individuos enfermos en los que no se detectó ninguna mutación. Tiene una prevalencia de 10-30 casos/millón de habitantes, con una tasa de portadores de 1/90 habitantes. Suele ser diagnosticada durante la infancia o la juventud temprana, y no presenta diferencia entre sexos¹. Dichas mutaciones provocan un defecto proteínico en el transporte y fijación del cobre a la ceruloplasmina, lo que provoca un defecto de excreción desde los hepatocitos hasta la vía biliar. El hepatocito queda saturado de cobre hasta perderse los mecanismos de compensación, momento en que el cobre sale del hepatocito aumentando así su fracción libre en plasma y depositándose en los tejidos, con el consiguiente daño tisular. La intensidad de las manifestaciones clínicas dependerá del estadio evolutivo, determinado por la cantidad de cobre depositado con afectación principalmente hepática y neurológica². Las primeras manifestaciones clínicas suelen comenzar en niños o adolescentes a modo de afectación hepática progresiva (hipertransaminasemia, ictericia, dolor abdominal y ascitis) hasta llegar a un estadio de cirrosis, siendo el inicio con fallo hepático agudo o con manifestaciones neurológicas más raro³. La afectación neurológica se presenta en el 50% de los adolescentes afectados, principalmente a modo de temblor, discinesias, movimien-

tos coreiformes y alteraciones psiquiátricas, siendo estas muy sutiles al inicio de la enfermedad, pero con un curso progresivo y limitante⁴. No existe una única prueba diagnóstica para establecer el diagnóstico de esta enfermedad, sino un conjunto de manifestaciones clínicas, laboratorio y estudio genético. Las manifestaciones clínicas se estructuran en una clasificación fenotípica que agrupa los síntomas en función de su predominancia hepática, neurológica o mixta. En cuanto al laboratorio, el aumento de transaminasas con índice AST/ALT < 1, la ceruloplasmina sérica disminuida, la cuantificación de cobre en hígado aumentada, el aumento de cobre en orina de 24 h, la tinción de rodamina positiva y la mutación del gen ATP7B nos orientarán al diagnóstico. Estos parámetros adquieren una puntuación cuantitativa; si esta es igual o mayor de 4 el diagnóstico es seguro, siendo el parámetro principal encontrar la mutación del ATP7B en los 2 alelos. Del mismo modo, encontrar un recuento normal de cobre hepático obliga a plantear otra posibilidad diagnóstica⁵. En familiares de primer grado se debe realizar estudio genético si se conoce el gen afecto del caso índice; en caso contrario se debe realizar estudio de transaminasas, ceruloplasmina y cupruria de 24 h. La terapia, aunque depende de la precocidad del diagnóstico y de la cantidad de depósito de cobre, es eficaz en la mayoría de los pacientes, manteniéndose indefinidamente. Trata de obtener un balance de cobre negativo para disminuir los depósitos en los tejidos afectados. Se emplean quelantes del cobre, siendo la D-penicilamina asociada a vitamina B y la trientina los más usados actualmente, además de una dieta sin productos que contengan cobre, así como disminuir la absorción de este en el sistema digestivo mediante el uso de sales, principalmente acetato de cinc⁶. Cuando la afectación hepática es fulminante o se encuentra en estadio avanzado solo cabe la opción del trasplante hepático, medida que no mejorará la clínica ni el pronóstico neurológico⁷. Este caso refleja una afección y edad de presentación infrecuentes según los datos bibliográficos⁸, de difícil diagnóstico si no se tiene presente en el diferencial, pues se presenta de manera asintomática o inespecífica, siendo su detección vital en el pronóstico del paciente y sus familiares.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Hernández Villén MD, López Martínez S. Enfermedad de Wilson. *Rev Lab Clin.* 2011;4:102–11.
2. Mak CM, Lam CW. Diagnosis of Wilson's disease: A comprehensive review. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2008;45:263–90.
3. Rodrigo Agudo JL, Valdés Mas M, Vargas Acosta AM, Ortiz Sánchez ML, Gil del Castillo ML, Carballo Alvarez LF, et al. Clinical presentation, diagnosis, and long-term outcome of 29 patients with Wilson's disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008;100:456–61.
4. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet.* 2007;369:397–408.
5. Soldevila Bacardit N, Torras Borrell J, Cárdenas Chávez AJ. Enfermedad de Wilson. Sospecha y diagnóstico en la consulta de atención primaria. *FMC.* 2014;21:26–9.
6. Bruguera M, Abalde JG. Problemas frecuentes en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Wilson. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36:316–25.
7. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, de Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005;11:441–8.
8. Jiménez G, Cambronero V, Morales C, Mora A, Guzmán C, Jiménez-Rivera C. Enfermedad de Wilson: experiencia pediátrica en Costa Rica. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32:274–8.

J.J. Carabantes-Rueda^a, A. Ruiz-Serrato^{a,*},
C. Utrilla-Ayala^b, M.C. Almodovar-Pulido^a
y R. Infantes-Ramos^c

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital de Antequera, Antequera, Málaga, España

^b Unidad de Aparato Digestivo, Hospital de Antequera, Antequera, Málaga, España

^c Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ito.ruizserrato@gmail.com
(A. Ruiz-Serrato).