

Manuel Hernández-Guerra, Enrique Quintero  
Hospital Universitario de Canarias. Tenerife

## Introducción

Las enfermedades hepáticas por depósito de metales, proteínas, lípidos y otras sustancias constituyen un amplio espectro de trastornos metabólicos hereditarios o adquiridos, que conducen a distintos grados de insuficiencia hepática aguda o crónica. Entre estas hepatopatías, destacan las inducidas por el depósito de hierro y cobre debido a que se dispone de medidas terapéuticas específicas, capaces de evitar o modificar la evolución de la enfermedad, cuando se aplican con precocidad (tabla 1). El resto de hepatopatías metabólicas no tienen un tratamiento médico eficaz, por lo que el trasplante hepático es la única alternativa terapéutica viable cuando evolucionan hacia una insuficiencia hepática grave e irreversible.

## Hemocromatosis hereditaria

La hemocromatosis hereditaria (HH) es una enfermedad genética autosómica recesiva localizada en el cromosoma 6<sup>1</sup> con mutaciones de al menos 6 genes que hacen susceptibles de padecer la enfermedad a 1:300 individuos<sup>2</sup>.

## Patogenia

En la HH se produce una absorción intestinal aumentada del hierro de la dieta, que no es contrarrestada por un aumento en su eliminación, al no existir fisiológicamente las vías metabólicas eficaces para ello. Específicamente es el enterocito duodenal la célula que modula la homeostasis del hierro en el organismo, mediante un mecanismo complejo de retroalimentación que permite aumentar o disminuir la absorción y el transporte de hierro en función de sus demandas tisulares. En síntesis, la hepcidina, proteína sintetizada en el hígado que esta regulada por 3 moléculas (proteína HFE, la hepcidina y el Tfr2), es la principal reguladora del transporte celular de hierro al actuar inhibiendo la ferroportina. La ferroportina es la proteína

## OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- » Identificar las características clínicas de la hemocromatosis hereditaria, enfermedad de Wilson y déficit de  $\alpha$ -1 antitripsina.
- » Conocer las estrategias para el diagnóstico precoz de la hemocromatosis hereditaria y la enfermedad de Wilson.
- » Proporcionar los conocimientos básicos para realizar el tratamiento inicial y de mantenimiento en pacientes con enfermedades metabólicas del hígado.

## REFERENCIAS CLAVE

1. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010(53)1: 3-22.
2. Whitlock EP *et al.* Screening for hereditary hemochromatosis: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2006;145(3):209-23.
3. Roberts, E. A. and M. L. Schilsky. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008;47(6):2089-111.
4. Wiggelinkhuizen M *et al.* Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(9):947-58.
5. 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(7):818-900.

transportadora de hierro en la membrana basolateral del enterocito y de los macrófagos, encargada de facilitar el transporte del hierro hacia el plasma.

TABLA 1. Clasificación de las enfermedades hepáticas por depósito

Enfermedades hereditarias	Sustancia acumulada	Tratamiento
Hemocromatosis	Hierro	Flebotomías, trasplante
Enfermedad de Wilson	Cobre	Quelantes del cobre, cinc, trasplante hepático
Déficit de $\alpha$ -1-antitripsina	$\alpha$ -1-antitripsina	Sintomático, trasplante hepático
Porfirias hepáticas		
Porfiria aguda intermitente	Ácido $\delta$ -aminolevulínico y porfobilinógeno	Arginato de hematina, glucosa y tratamiento sintomático
Porfiria cutánea tarda	Uroporfirina, hepatocaroxiporfirina, inclusiones aciculares	Flebotomías, cloroquina
Porfiria eritropoyética	Protoporfirina, cristales birrefringentes	Arginato de hematina, ácidos biliares, colestiramina, trasplante hepático
Glucogenosis tipo I, III, IV, VI, IX	Glucógeno	Dietético, trasplante hepático
Mucopolisacaridosis I, II, III, IV y VII	Mucopolisacáridos	Trasplante de médula ósea
Enfermedad de Gaucher	Glucosilceramida	Reposición enzimática
Enfermedad de Niemann-Pick	Esfingomielina, colesterol	Reposición enzimática
Síndrome de Dubin-Johnson	Pigmento similar a melanina	No precisa
<b>Enfermedades adquiridas</b>		
Sobrecarga férrica en enfermedades hematológicas	Hierro	Quelantes del hierro
Sobrecarga en hepatopatías crónicas	Hierro	Flebotomías
Esteatosis hepática	Triglicéridos	Sintomático
Amiloidosis secundaria	Amiloide	Sintomático
Intoxicación por cobre (cirrosis infantil de la India)	Cobre	Quelantes del cobre, retirada de recipientes de latón para preparación de alimentos
Porfirias hepáticas secundarias	Ácido $\delta$ -aminolevulínico porfobilinógeno, protoporfirinógeno, coproporfirinógeno	Sintomático
Glucogenosis hepática diabética	Glucógeno	Sintomático

De este modo, en situaciones de aumento del hierro libre circulante, se estimula la síntesis de hepcidina, con el objeto de inhibir la excreción celular de hierro por el enterocito y los macrófagos. Así, cualquier interrupción en esta secuencia conduce a un marcado aumento en la absorción duodenal de hierro ingerido con la dieta. Por el contrario, la expresión de hepcidina disminuye en estados carenciales de hierro, eritropoyesis ineficaz e hipoxia, lo que conduce a un aumento en la absorción de hierro desde el intestino y a una liberación de hierro por los macrófagos<sup>3</sup>.

En la HH con pérdida de función de la proteína HFE, que representa más del 95% de todas las causas

de HH en población caucásica, existe la sustitución de cisteína por tirosina en la posición 282 (C282Y). Aunque se han descrito otras mutaciones (H63D, S65C, I105T, G93R, G168T y G169A), la homocigotidad para C282Y es responsable de la enfermedad en aproximadamente el 80% de los pacientes de raza caucásica, mientras que los heterocigotos compuestos (C282Y/H63D y C282Y/S65C) representan el resto de casos<sup>4</sup>. Otras formas como los heterocigotos C282Y aunque se pueden asociar con niveles elevados de parámetros del hierro, no se asocian a sobrecarga capaz de provocar enfermedad.

Existen otras HH menos frecuentes, no relacionadas con las mutaciones HFE, como la denominada

hemocromatosis juvenil (HJV) de evolución clínica más agresiva, la hemocromatosis asociada a la mutación del gen que codifica al segundo receptor de transferrina (TfR2), mutación de la hepcidina (HAMP) y de un subtipo de la ferroportina (FPN)<sup>5</sup>.

## Clínica

El depósito progresivo de este metal en los tejidos ocasiona lesión en múltiples órganos, principalmente el hígado, páncreas, corazón y piel. De esta diversa afectación se deriva una larga lista de posibles signos y síntomas (figura 1). Sin embargo, por motivos que se desconocen, la expresión fenotípica más grave ocurre en tan solo el 10-15% de los homocigotos C282Y, aunque puede causar algún grado de morbilidad en hasta en un tercio de los individuos, especialmente en hombres<sup>6</sup>. Así, se distinguirán individuos que padecen la mutación genética pero sin sobrecarga férrica (estadio 1), individuos con sobrecarga leve (estadio 2) y con sobrecarga que ocasiona daño tisular severo (estadio 3)<sup>4</sup>.

Los síntomas relacionados con la sobrecarga férrica suelen aparecer a partir de los 40 años de edad en el hombre y de forma más tardía en la mujer, una vez cesa el efecto protector que supone la gestación y las pérdidas menstruales. Sin embargo, actualmente se diagnostica precozmente en la mayoría de casos. Ello, es debido tanto a un aumento del índice de sospecha de la enfermedad entre los clínicos, como a la generalización de la inclusión de parámetros del metabolismo del hierro en análisis de rutina, la realización de estudio familiar a partir de un caso índice y la puesta en marcha de estudios de cribado en poblaciones de riesgo o en población general. A pesar de esto, es frecuente aún diagnosticar pacientes en estado cirrótico que debutan con las descompensaciones ya conocidas de la cirrosis, por lo que debe descartarse la HH en todo paciente con hepatopatía y sobrecarga férrica. Es de destacar en este ámbito que en la cirrosis debida a HH parece especialmente aumentado el riesgo para el desarrollo de hepatocarcinoma comparado con el observado en las cirrosis de otras etiologías.

## Diagnóstico

El diagnóstico de HH puede venir sugerido por la presencia de síntomas y signos (figura 2). Sin embargo, en la actualidad la sospecha diagnóstica más frecuente se establece por el hallazgo casual de una elevación de los parámetros del hierro —índice de saturación de transferrina (IST) y ferritina

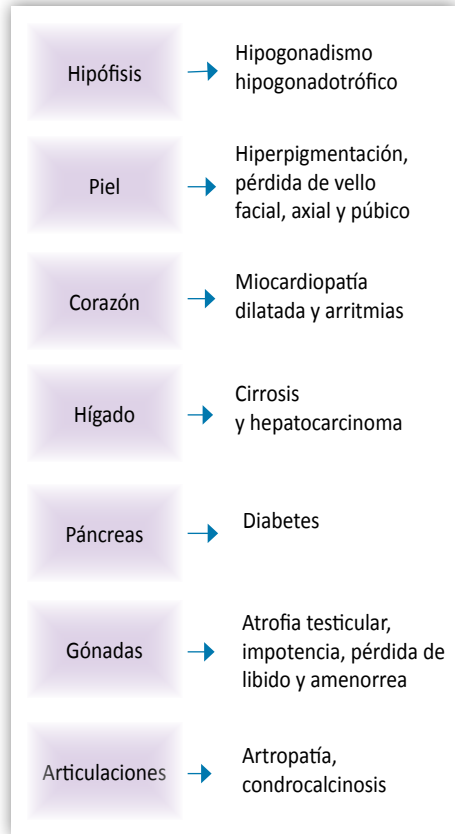


Figura 1. Manifestaciones clínicas avanzadas de la hemocromatosis hereditaria.

sérica— en una analítica de rutina o realizada por otro motivo.

El IST se expresa como porcentaje y refleja hasta qué grado la transferrina del paciente se encuentra saturada de hierro en condiciones basales. La elevación del IST se produce muy pronto en el transcurso de la historia natural de la enfermedad, lo que la convierte en un dato casi universalmente presente en los pacientes con HH, con un valor medio del 70%. Sin embargo, para mejorar la sensibilidad a expensas de la especificidad pero teniendo en cuenta que el test genético aporta una gran especificidad como segunda prueba de confirmación, se ha establecido el umbral en 45%.

La elevación de la ferritina sérica es un dato más tardío en la evolución de la HH y, por tanto, es un marcador menos sensible que el IST. Además es menos específico, ya que se comporta de hecho

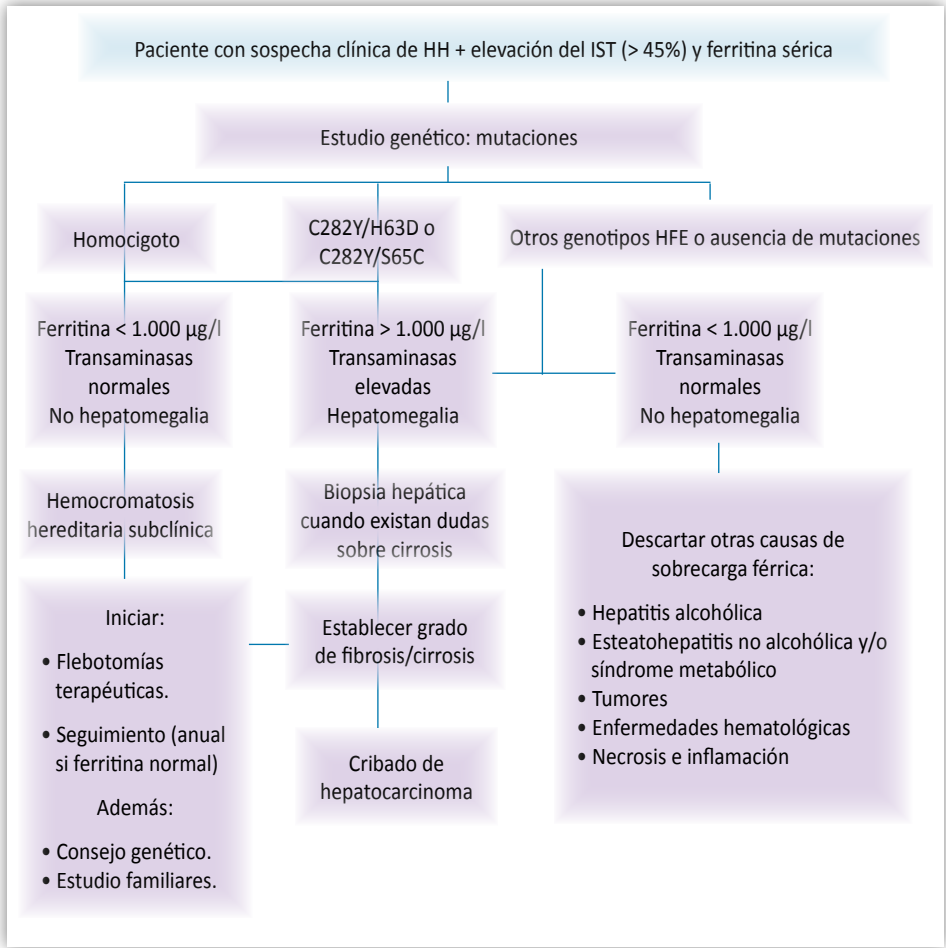


Figura 2. Algoritmo diagnóstico en individuos en los que se sospeche hemocromatosis hereditaria (HH).

como un reactante de fase aguda y puede elevarse en el contexto de numerosas enfermedades infecciosas, inflamatorias, neoplásicas y con el consumo de alcohol. Por tanto, la ferritina sérica no es un buen método para la detección de HH y no debe determinarse aisladamente, sin acompañarse del IST.

Una vez detectada la sobrecarga férrica debe realizarse el diagnóstico diferencial con otras causas de sobrecarga de hierro, especialmente con el que se observa en otras hepatopatías como la alcohólica, la hepatitis por VHC, la porfiria cutánea tarda o la esteatohepatitis no alcohólica. Estas pueden manifestar una expresión clínica, analítica e incluso histológica indistinguible de la HH o bien pueden agravar la expresión clínica del trastorno heredita-

rio acelerando la progresión de la hepatopatía, incluso en formas heterocigotos C282Y y H63D.

Actualmente, es imprescindible para establecer el diagnóstico de HH la presencia de sobrecarga de hierro (demostrada por elevación del IST y de la ferritina sérica) asociada bien a una prueba genética positiva (homocigotos C282Y/C282Y o heterocigotos compuestos C282Y/H63D) o bien a una enfermedad hepática constatada por biopsia hepática. Ésta permite no solamente confirmar o descartar el diagnóstico en casos dudosos, sino que añade un valor pronóstico al determinar la presencia de cirrosis y/o fibrosis significativa, a menudo asociadas con niveles de ferritina superiores a 1.000 µg/l y elevación concomitante de transaminasas (figura 3)<sup>4</sup>.

En la figura 2 se presenta uno de los algoritmos diagnósticos recomendados en la evaluación de un paciente con sospecha de HH. Métodos como la resonancia magnética nuclear (RMN) o la elastografía únicamente son útiles en la práctica clínica cuando la biopsia hepática no es factible y se dispone de estas técnicas.

Una vez establecido el diagnóstico de un caso índice, es pertinente realizar el estudio genético y/o la determinación de parámetros del hierro a sus familiares de primer grado. La primera estrategia permitirá detectar familiares homocigotos para C282Y, y por tanto individuos susceptibles de padecer la enfermedad. En ellos deberá evaluarse la posible expresión fenotípica mediante IST y ferritina, para valorar si son tributarios de tratamiento o seguimiento anual. Los familiares heterocigotos desarrollarán raramente clínica, aunque pueden transmitir la enfermedad (precisan, por tanto, de un adecuado consejo genético), mientras que los no portadores pueden considerarse fuera de riesgo. La segunda estrategia, obvia el test genético en primera instancia y evita los efectos adversos derivados de la estigmatización con sus posibles connotaciones sociales y éticas. En los niños se aconseja realizar el cribado solamente cuando alcancen la pubertad o adolescencia, puesto que con la excepción de la infrecuente hemocromatosis juvenil, no darán síntomas antes. Una estrategia alternativa y más rápida para el estudio de los hijos de un caso índice es determinar el genotipo del cónyuge, ya que si en él está ausente la mutación C282Y, el máximo riesgo para los hijos sería ser heterocigotos<sup>7</sup>.

En la actualidad y en nuestro medio, aunque la HH reúne las características adecuadas para realizar cribado de la población general, no se ha llevado a la práctica de forma generalizada y sistemática. Probablemente, por su baja penetrancia y expresión fenotípica.

## Tratamiento

### TRATAMIENTO DE LA HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

El tratamiento de elección de la HH se basa en la extracción de sangre mediante flebotomías. En los pacientes con sobrecarga férrica (estadio 2) evita el desarrollo de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, mientras que en los pacientes en estadio 3 mejora significativamente la supervivencia. Es importante tener en cuenta que la sangre extraída

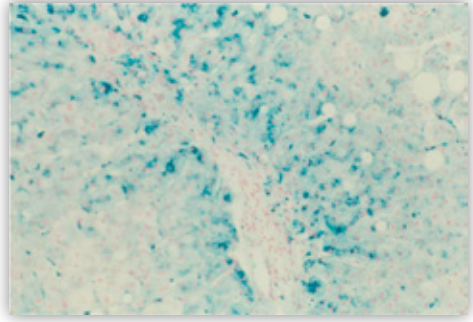


Figura 3. Hemocromatosis. Depósito de pigmento teñido de azul (tinción de Perls) en los hepatocitos periportales. Mínima fibrosis portal (en el centro de la imagen). Cortesía del Dr. Bruguera.

en estos pacientes es válida para la donación sanguínea<sup>8</sup>.

Como norma general, todos los individuos con sobrecarga férrica (IST >45% y ferritina sérica elevada) y un genotipo HFE compatible o con criterios clínico-histológicos de HH, son subsidiarios de recibir tratamiento. Ni la edad ni la presencia de una cirrosis descompensada deben considerarse a priori contraindicaciones para el tratamiento con flebotomías.

Se iniciará el tratamiento con extracciones entre 400 y 500 ml de sangre en cada flebotomía (equivalente a 200-250 mg de hierro), con una periodicidad semanal o quincenal dependiendo de la tolerancia. Así, los casos más avanzados pueden precisar más de 20 flebotomías (más de 5 g). Esta pauta se mantiene hasta que la ferritina sérica desciende normalmente por debajo de 50 µg/l. Como control del tratamiento debe utilizarse la determinación del hematocrito antes de cada flebotomía, de forma que su disminución no supere el 20% respecto al valor inicial. La ferritina sérica debe determinarse cada 10-12 flebotomías. El IST no es un buen parámetro para el control del tratamiento, dado que se modifica mucho más lentamente que la ferritina.

Como tratamiento de mantenimiento deben realizarse flebotomías cada 3-4 meses para mantener los valores de ferritina por debajo de 50 µg/l. En principio, este régimen debe mantenerse durante toda la vida, aunque en algunos pacientes, y por causa no conocida, la acumulación de hierro tras la depleción inicial es muy leve e incluso inexistente.

Como medidas adicionales, no es necesario llevar a cabo una dieta estricta en alimentos ricos en hie-

rro puesto que el hierro que podemos aportar en la dieta es bajo (2-4 mg/día) si lo comparamos con el que eliminamos con las flebotomías. Es aconsejable disminuir o suprimir el consumo de alcohol, evitar el consumo de vitamina C ya que puede movilizar el hierro en exceso y evitar el marisco crudo por haberse descrito casos de infección por *Vibrio vulnificus*. Beber té, por el contrario, es beneficioso, ya que disminuye la absorción intestinal de hierro. De forma reciente, se ha constatado que el uso de inhibidores de la bomba de protones podría disminuir la absorción intestinal del hierro<sup>9</sup>. Por último, es recomendable que a los pacientes con HH y sobrecarga férrica se les vacune frente al virus de hepatitis A y B.

En pacientes con manifestaciones clínicas de la enfermedad (estadio 3) el tratamiento con flebotomías puede mejorar la astenia, la hiperpigmentación cutánea y normalizar la hipertransaminasemia. Sin embargo, no suele modificar el curso de la diabetes, la miocardiopatía, la artropatía y la impotencia. Con respecto a la cirrosis, por su condición de lesión irreversible, no se modifica con las flebotomías, aunque es interesante destacar que dicho tratamiento tiene un efecto beneficioso sobre la hipertensión portal, ya que disminuye el riesgo de hemorragia por varices esofágicas. Sin embargo, dicho tratamiento no previene, el riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma una vez instaurada la cirrosis.

Los quelantes del hierro se consideran sólo como un tratamiento de rescate en pacientes en los que no resulta factible realizar flebotomías periódicas, generalmente debido a anemia, insuficiencia cardíaca avanzada o mal acceso venoso. Recientemente, un estudio controlado multicéntrico ha constatado que el deferasirox, un quelante del hierro de última generación que se administra por vía oral en dosis única (10 mg/día), es eficaz para reducir la sobrecarga férrica en estos pacientes con un aceptable perfil de seguridad<sup>10</sup>. Aunque son necesarios más estudios para confirmar este hallazgo, el tratamiento con deferasirox puede ser una alternativa terapéutica para los pacientes con hemocromatosis hereditaria en los que no es posible la realización de flebotomías.

### TRATAMIENTO DE LA SOBRECARGA FÉRRICA ASOCIADA A HEPATOPATÍAS CRÓNICAS

La sobrecarga férrica se asocia frecuentemente con la hepatitis C crónica, la esteatohepatitis no alcohó-

lica (EHNA) y la cirrosis hepática, preferentemente de origen alcohólico. En estas enfermedades es característica la elevación sostenida de ferritina sérica, generalmente asociada a IST inferior al 45%, sin que ello se asocie con un importante depósito de hierro hepático.

Recientemente, se ha sugerido que en pacientes con hepatitis C crónica la depleción de hierro con flebotomías podría detener la progresión histológica de la enfermedad, aunque no ha demostrado que mejore la tasa de respuesta al tratamiento. Por su parte, en la EHNA puede mejorar la hipertransaminasemia y la resistencia insulínica. Estos datos sugieren que la depleción de hierro puede mejorar el pronóstico de estas hepatopatías, pero se necesitan estudios controlados aleatorizados para poder recomendar el tratamiento de forma sistemática.

### SOBRECARGA FÉRRICA EN ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) y otros trastornos hematológicos con hematopoyesis ineficaz se caracterizan por la presencia de anemia que requiere tratamiento en forma de transfusión de hemoderivados. Cada concentrado de hematías (250-300 mg de hierro) supone el equivalente de absorción de hierro de un año. Este aporte exógeno mantenido de forma regular supone un riesgo de sobrecarga férrica a largo plazo.

Actualmente para el tratamiento de enfermedades hematológicas con sobrecarga férrica son varias las alternativas terapéuticas disponibles, si bien se reducen a un solo fármaco cuando se evalúan no solo la eficacia sino también su efectividad. La experiencia con el uso de la deferoxamina (Desferin®, dispensado con receta médica) administrado por vía subcutánea, mediante la implantación de una minibomba para perfusión continua durante las 24 horas, es muy amplia, especialmente en enfermos con talasemia, y su eficacia está bien contrastada. Sin embargo, sus efectos adversos, como neurotoxicidad (pérdida de visión y sordera) e infecciones (mucormicosis) y su vía de administración dificultan la adherencia al tratamiento y resulta poco práctica. La deferiprona (Ferriprox®, dispensado con receta médica de uso hospitalario) mejora su posología pero tiene el inconveniente de producir con frecuencia síntomas gastrointestinales y, ocasionalmente, artritis erosiva, neutropenia y agranulocitosis por lo que se desaconseja su utilización sobre los SMD. El quelante más recientemente introducido en la práctica clínica es el deferasirox (Exjade®,

dispensado con receta médica de uso hospitalario). Posee la ventaja de una única administración oral diaria y un perfil de seguridad mejorado lo que hace que en el momento actual sea probablemente el quelante de hierro de elección en sobrecargas férricas de origen hematológico.

## Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno del metabolismo del cobre que se hereda con carácter autosómico recesivo. Se caracteriza por un depósito multiorgánico de cobre, que conduce al desarrollo de insuficiencia hepática y deterioro neurológico.

### Patogenia

La EW se origina por la disfunción de una ATPasa (ATP7B) que participa en la excreción biliar del cobre. Se han descrito más de 300 mutaciones (la más frecuente en Europa es la H1069Q) en el gen ATP7B, situado en el cromosoma 13, que codifica la proteína intracelular transportadora de cobre<sup>11</sup>. El déficit de esta proteína impide que el cobre sea excretado al canalículo biliar, así como su incorporación a la apoceruloplasmina (molécula precursora de la ceruloplasmina). Ello condiciona la presencia de concentraciones bajas de ceruloplasmina plasmática. Al no poderse eliminar el cobre se produce su acumulación en el interior de los hepatocitos, donde se liga a la metalotionina. El depósito de cobre primero en el hígado y posteriormente en otros tejidos, condiciona un daño por aumento de radicales libres y estrés oxidativo.

### Clínica

La EW se caracteriza por un amplio espectro de manifestaciones clínicas que van desde una hipertransaminasemia leve hasta una cirrosis hepática o una insuficiencia hepática aguda grave. La edad de presentación suele ser entre los 6 y los 30 años de edad, siendo el hígado el órgano que se afecta inicialmente en la mayoría de casos<sup>12</sup>. Además, es frecuente la asociación de una anemia hemolítica que deriva en hemoglobinuria e insuficiencia renal, por el aumento de cobre en plasma tras la necrosis hepática.

Las manifestaciones neurológicas (presentes en el 35% de los pacientes), pueden constituir a menudo los síntomas principales y generalmente se presentan en pacientes que ya tienen una hepatopatía avanzada, a veces inadvertida. Estas manifestacio-

Sistema neurológico	→	Bradicinesia, rigidez y alteración cognitiva Ataxia y temblor Disquinesia, disartria y trastorno de personalidad
Ojos	→	Anillo de Kayser-Fleischer
Hígado	→	Cirrosis, insuficiencia hepática aguda y hepatitis crónica
Renal	→	Síndrome de Fanconi y nefrolitiasis
Osteomuscular	→	Osteopenia/ osteoporosis
Articulaciones	→	Condrocálcinos

Figura 4. Manifestaciones clínicas avanzadas de la enfermedad de Wilson.

nes incluyen síntomas seudoparkinsonianos, como bradicinesia, rigidez, depresión y afeción cognitiva y formas seudoescleróticas en las que predomina el temblor y la ataxia. Son igualmente comunes las discinesias, la disartria y un conjunto de manifestaciones psiquiátricas que abarcan desde leves conductas antisociales hasta esquizofrenia paranoide (figura 4).

### Diagnóstico

Para el diagnóstico se utilizan los niveles de cupruria de 24 horas (superior o igual a 100 µg en prácticamente todos los pacientes sintomáticos), ceruloplasmina plasmática (menor de 20 mg/dl en el 75% de los enfermos con afectación hepática) y la detección del anillo de Kayser-Fleischer en el examen ocular con lámpara de hendidura (presente en el 50% de los enfermos con afectación hepática). La cupremia suele ser paradójicamente baja en más del 80% de los casos, como consecuencia del déficit de ceruloplasmina, sin embargo tiene escasa sensibilidad y especificidad para el diagnóstico.



## Sección 6. Hígado

La EW tiene un pronóstico excelente si se diagnostica y se inicia el tratamiento precozmente. Para ello, es necesario un alto índice de sospecha, debiendo solicitarse la ceruloplasmina plasmática en todo paciente menor de 40 años de edad con hepatopatía (crónica o aguda) asociada o no a síntomas neurológicos (bradiquinesia, temblor y disartria)<sup>13</sup>.

En caso de duda, especialmente en población pediátrica, cuando la sospecha clínica sea alta pero los parámetros de laboratorio no apoyen el diagnóstico, se puede realizar la estimulación de la excreción urinaria de cobre mediante la administración de 1.000 mg de D-penicilamina, el mismo día en que se hace la recogida de la orina (figura 5). Si el paciente tiene una EW, la cupruria será superior a 1.000 µg/24 h.

La prueba diagnóstica más específica es la biopsia hepática, que permite cuantificar la determinación de la concentración de cobre en tejido hepático seco mediante espectrofotometría de absorción atómica. Unos niveles superiores a 250 µg/g de tejido seco confirman la existencia de la enfermedad. Además la biopsia permite establecer el grado de inflamación y de fibrosis (figura 6).

Actualmente, aunque se conoce el gen responsable, son muchas las mutaciones y combinaciones que pueden presentarse por lo que el análisis genético es complejo en la práctica clínica, si bien puede jugar un papel importante en el estudio de los familiares de primer grado. Mientras tanto, en estos sujetos nos debemos limitar al análisis de la ceruloplasmina sérica y la cupruria de 24 horas.

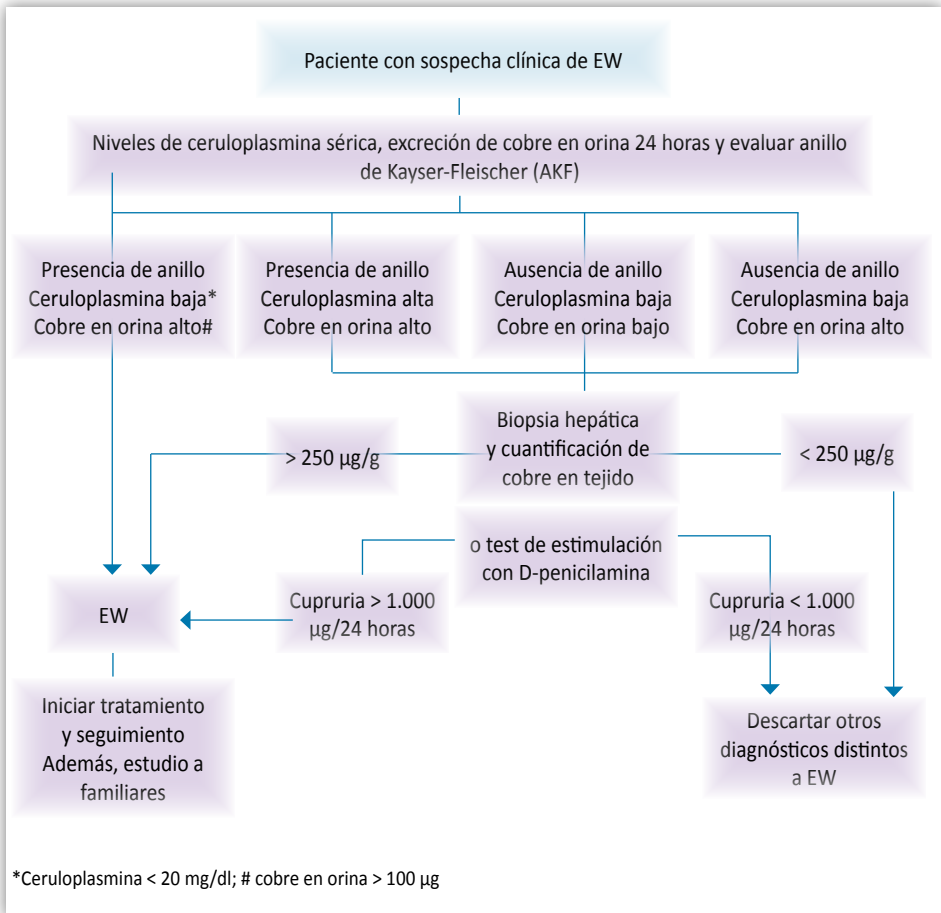


Figura 5. Algoritmo diagnóstico en individuos en los que se sospeche enfermedad de Wilson (EW).



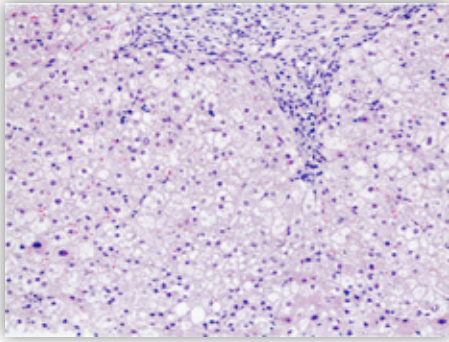


Figura 6. Enfermedad de Wilson. Fibrosis expansiva portal, con escasa inflamación y sin hepatitis de interfase. Algunos hepatocitos con degeneración acidófila y presencia de vacuolas grasas. Cortesía del Dr. Bruguera.

### Tratamiento

El objetivo del tratamiento es eliminar el cobre retenido mediante la utilización de quelantes o evitar sus efectos tóxicos impidiendo su absorción intestinal. Ello puede conseguirse mediante la administración de preparados de cinc o con los propios quelantes a dosis más bajas (tabla 2). Adicionalmente, se debe recomendar una dieta en la que no abunden los alimentos ricos en cobre (marisco, chocolate, avellanas, champiñones, hígado).

Es importante resaltar que si no se trata la enfermedad, tiene un pronóstico fatal falleciendo la mayoría de los pacientes como consecuencia de una insuficiencia hepática. Por el contrario, el tratamiento médico evita la progresión de la enferme-

dad y proporciona una esperanza de vida similar a la de la población general de la misma edad.

### QUELANTES DE COBRE

La D-penicilamina (Cupripen®) se une al cobre y hace que se elimine por la orina, generando un balance negativo. Debe iniciarse el tratamiento con una dosis de 250 mg/día, que se aumenta progresivamente hasta alcanzar 1.000 mg/día distribuida en 2-4 tomas, administradas 1 hora antes de las comidas. Sin embargo, es mal tolerada y produce efectos secundarios graves en el 30% de los pacientes tratados. Concretamente, induce el empeoramiento de los síntomas en la mitad de los pacientes con afectación neurológica, muchos de los cuales quedan con un déficit neurológico permanente. Este efecto se debe a la movilización de los depósitos hepáticos de cobre y su posterior acumulación en el cerebro.

Los efectos secundarios dependientes de la dosis son el déficit de piridoxina y la interferencia con la formación de elastina y colágena. Otros efectos inmunológicos incluyen reacciones de hipersensibilidad, síndrome nefrótico, *miastenia gravis*, síndrome de Goodpasture, neuritis óptica, lupus sistémico y pénfigo. Para evitar el déficit de piridoxina, es conveniente administrar 50 mg a la semana de esta vitamina.

La trientina (Trientine®, dispensada como medicación extranjera), actúa y tiene una eficacia similar a la D-penicilamina, con la ventaja de que produce con menos frecuencia un empeoramiento de los síntomas neurológicos. Se administra a la misma

TABLA 2. Fármacos utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Wilson

	Mecanismo de acción	Efectos adversos	Indicación
D-penicilamina	Favorece eliminación renal	Proteinuria Pancitopenia Reacciones de hipersensibilidad	Afectación sintomática hepática
Trientina	Favorece eliminación renal	Gastritis Anemia sideroblástica	Afectación sintomática hepática y síntomas neurológicos
Tetratiomolibdato	Quelante y bloquea la absorción intestinal	Anemia Hepatotóxico	Alteración neurológica
Cinc	Bloquea la absorción intestinal	Gastritis	Mantenimiento y pacientes asintomáticos

dosis que la D-Penicilamina y produce efectos secundarios similares a ésta.

Tanto la D-penicilamina como la trientina son eficaces para tratar las manifestaciones hepáticas de la EW, normalizándose las cifras de transaminasas antes de un año en la mayoría de los pacientes.

El tetratiomolibdato de amonio actúa interfiriendo la absorción intestinal de cobre. Se administra en dosis de 120 mg/día, repartidos en 3 tomas entre las comidas y otras 3 con las comidas principales. Es bien tolerado y tiene pocos efectos secundarios, entre los que destaca la depresión de la médula ósea, que puede producir anemia y/o leucopenia, y la elevación moderada de las transaminasas, que suelen resolverse al reducir la dosis de tetratiomolibdato. Al compararlo con la trientina, parece que el deterioro neurológico es menor por lo que se considera el fármaco más seguro en pacientes con manifestaciones neurológicas de la EW.

El tratamiento de la EW debe mantenerse toda la vida<sup>12</sup> y su interrupción puede precipitar la aparición de una insuficiencia hepática aguda grave, atribuida a la rotura de los complejos cobre-metalotioneína inducidos por el tratamiento, con depósito hepatocitario de grandes cantidades de cobre tóxico, que produce destrucción de hepatocitos y liberación de cobre a la sangre, lo cual induce hemólisis.

En caso de embarazo, el uso de D-penicilamina o trientina son seguros debiendo bajar de 1 g a 0,5 g/día durante el último trimestre, medida que podría favorecer la cicatrización en caso de cesárea.

A los pacientes que reciben tratamiento con quelantes del cobre se les debe efectuar un seguimiento, inicialmente mensual y posteriormente anual, para verificar que tienen una excreción urinaria elevada de cobre (superior a 2 mg/24 h al inicio, para descender a 0,5 mg/24 h después de tres meses de tratamiento). Ello constituye un buen indicador de cumplimiento terapéutico y permite descartar la presencia de proteinuria, insuficiencia renal o alteración de las series hemáticas en el hemograma.

### CINC

Los preparados de sulfato o acetato de cinc constituyen en la actualidad el tratamiento de mantenimiento de elección en la EW. Administrados por vía oral, aumentan la síntesis de proteínas endógenas intracelulares, como la metalotioneína, que fijan el

cobre en posición atóxica. De esta forma, el cobre ingerido con la dieta se acumula en los enterocitos y se elimina por descamación en el intestino. El cobre presente en los hepatocitos también se combina con la metalotioneína, y permanece en una forma no tóxica. Su máximo efecto terapéutico se consigue a partir de los 6 meses de tratamiento, por lo que se aconseja realizar primero una depleción de cobre con un quelante e iniciar concomitantemente el tratamiento con cinc.

Los preparados de cinc no tienen frecuentes efectos secundarios, pero se debe vigilar el hemograma por el riesgo de aparición de anemia sideroblástica, especialmente cuando se administra junto con quelantes. El acetato de cinc (Wilzin®) tiene una mejor tolerancia gástrica que el sulfato de cinc. Se administra en una pauta de 150 mg/día en 3 dosis, media hora antes de las comidas (separado en el tiempo de los quelantes si se usan de forma concomitante) y durante toda la vida. Su efecto sobre los valores de transaminasas es más lento que el observado con los quelantes.

La selección del fármaco depende de los síntomas de debut<sup>13,14</sup>. Así, en el paciente asintomático se procede a utilizar las sales de cinc de forma aislada; cuando el paciente presenta signos de descompensación hepática se recomienda iniciar el tratamiento con trientina o D-penicilamina, por su rápida capacidad en eliminar el cobre, conjuntamente con las sales cinc, retirando el quelante a los 4-6 meses de iniciado el tratamiento; en las formas neurológicas se asociaría al cinc el tetratiomolibdato, evitando en lo posible la administración de D-penicilamina. En los pacientes que presentan insuficiencia hepática aguda grave, el único tratamiento curativo es el trasplante hepático.

### Déficit de $\alpha$ -1-antitripsina

El déficit de  $\alpha$ -1-antitripsina es la enfermedad metabólica hepática que cursa característicamente con enfermedad pulmonar. Afecta aproximadamente a uno de cada 2.000 nacidos vivos. Se estima que la forma más grave de la enfermedad (PIZZ) afecta a unas 8.000 personas en España y las formas más leves probablemente al menos a 300.000 personas<sup>15</sup>.

### Patogenia

La proteína  $\alpha$ -1-antitripsina se sintetiza en el hígado y se libera a la sangre. Su función es la de inhibir la acción de una enzima de los leucocitos denominada elastasa. La elastasa, cuya actividad puede

aumentar con el tabaco, puede destruir el tejido pulmonar. En los pacientes con déficit de  $\alpha$ -1-antitripsina, la proteína anómala queda retenida en el hígado y tiene menor actividad frente a la elastasa. La falta de actividad antielastasa produce enfermedad pulmonar y el acúmulo en el hígado puede conducir a enfermedad hepática.

El gen codificante se encuentra en el cromosoma 14 (gen SERPINA 1). Los tres tipos más frecuentes de déficit de  $\alpha$ -1-antitripsina son M (normal), S (déficit parcial, es decir, los niveles de  $\alpha$ -1-antitripsina que se alcanzan son un 50% y un 60% de los esperables con la forma M) y Z (déficit prácticamente absoluto, es decir los niveles de  $\alpha$ -1-antitripsina en sangre son prácticamente nulos). Entre un 10-25% de los españoles son portadores de la forma S y aproximadamente un 1,5% lo son de la forma Z. La forma más grave de la enfermedad es la que combina doblemente la forma Z (ZZ); también se puede producir enfermedad hepática y pulmonar en pacientes con MZ y SZ.

### Diagnóstico

El estudio de la  $\alpha$ -1-antitripsina no se basa habitualmente en el genotipo (estudio de las alteraciones genéticas) sino en el fenotipo (análisis de la concentración y de las características de la proteína que se detecta en la sangre). El estudio genético solo es útil cuando existen dudas o en los portadores de alteraciones genéticas raras.

### Clínica

Las manifestaciones más importantes del déficit de  $\alpha$ -1-antitripsina son las pulmonares que incluyen enfisema (característicamente se produce en la cuarta o quinta década de la vida), bronquiectasias y asma en adultos. El riesgo de enfermedad pulmonar es del 80-100% en las personas con ZZ y del 20-50% en las personas con SZ. Las manifestaciones hepáticas del déficit de  $\alpha$ -1-antitripsina incluyen la hepatitis crónica, cirrosis (hasta en un 40% de las personas con ZZ en edad avanzada) y hepatocarcinoma. En niños, se puede producir una hepatitis neonatal (un 50% de los recién nacidos con ZZ tienen alteraciones de las pruebas hepáticas, aunque solo un 16% sufre una hepatitis neonatal). En las personas con fenotipo MZ la hepatitis neonatal es menos frecuente. Otra manifestación hepática en los niños es la cirrosis juvenil, que es más frecuente en aquellos que tuvieron hepatitis neonatal. Menos frecuentemente puede asociarse a paniculitis y vasculitis.

### Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad pulmonar por déficit de  $\alpha$ -1-antitripsina se basa en el tratamiento convencional del enfisema y en evitar el tabaco, que puede aumentar la velocidad a la que se desarrolla el enfisema. La administración de  $\alpha$ -1-antitripsina procedente de plasma de donantes (Prolastina®, Trysone®, dispensación con receta médica de uso hospitalario), puede enlentecer la velocidad de deterioro de la función pulmonar y disminuir la mortalidad en pacientes con afectación grave (FEV<sub>1</sub> entre 35-65%). En algunos pacientes con enfisema avanzado puede estar indicado el trasplante pulmonar<sup>16</sup>.

En cuanto a la enfermedad hepática, debe evitarse el consumo de alcohol porque aumenta la velocidad de desarrollo de la cirrosis. El trasplante hepático puede estar indicado en niños con hepatitis neonatal o cuando se desarrolla una cirrosis o hepatocarcinoma.

### Bibliografía

1. Feder, JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A *et al.* A novel MHC class I like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996(13):4: 399-408.
2. 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 Eng J Med* 2005(352): 17;1769-78.
3. Nemeth E *et al.* Hpcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004(17);306(5704): 2090-3.
4. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010;53:13-22.
5. Pietrangelo A. Non-HFE hemochromatosis. *Hepatology* 2004;39(1):21-29.
6. Whitlock EP *et al.* Screening for hereditary hemochromatosis: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2006;145(3):209-23.
7. El-Serag HB, Inadomi JM, Kowdley KV. Screening for hereditary hemochromatosis in siblings and children of affected patients. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2000; 132(4):261-69.
8. Barton JC *et al.* Hemochromatosis probands as blood donors. *Transfusion* 1999;39(6):578-85.

9. Hutchinson C *et al.* Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut* 2007; 56(9):1291-95.
10. Phatak P, Brissot P, Wurster M, Adams PC, Bonkovsky HL Gross J *et al.* A Phase 1/2, Dose-Escalation Trial of Deferasirox for the Treatment of Iron Overload in HFE-Related Hereditary Hemochromatosis. *Hepatology* 2010; 52(5):1671-9.
11. Bull PC *et al.* The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993;5(4): 327-37.
12. Brewer GJ *et al.* Recognition, diagnosis and management of Wilson's disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 223.1(2000):39-46.
13. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008;47(6):2089-111.
14. Wiggelinkhuizen M *et al.* Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(9):947-58.
15. Lara B *et al.* Development and results of the Spanish registry of patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2(3):393-98.
16. 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(79):818-900.