

FALLO HEPÁTICO AGUDO EN PACIENTE JOVEN

Jesús Castro Poceiro
MIR3 Aparato Digestivo
H. Clinic Barcelona

ANTECEDENTES

- Mujer, 18 años. No alergias medicamentosas conocidas. No hábitos tóxicos.

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

- Dispepsia/Epigastralgia de repetición: H. Pylori positivo erradicado. Probable sobrecrecimiento bacteriano tratamiento con Spiraxin 17.8.14 – 27.8.14.
 - Fibrogastroscoopia Mayo'14: reflujo biliar.
 - Biopsias de duodeno: no celiacua.
 - Test intolerancia a la lactosa negativo.

ANTECEDENTES

- Alteración biología hepática a estudio (1 año de evolución):
 - Analítica Mayo'14:
 - Bilirrubina 0.4 mg/dl
 - GOT/GPT 82/113 U/L
 - FA 149 U/L
 - TP 66%
 - Ferritina 247 ng/ml, SatTransferrina 44%, Hb 13 g/dl
 - Plaquetas $182 \times 10^9/L$
 - Proteinograma normal, autoinmunidad negativa
 - HBsAG y VHC negativos

EPISODIO ACTUAL

- Consulta el 6 de septiembre de 2014 a otro centro por cuadro de 48h de evolución de dolor epigástrico, náuseas y vómitos.
- No toma de medicamentos o productos de herboristería, no viajes, no tatuajes o piercings, no conductas sexuales de riesgo.
- Al examen físico destaca ictericia mucocutánea. Resto anodino.

EPISODIO ACTUAL

- Analítica: Bilirrubina total/directa 13/7.9 mg/dl, GOT/GPT 150/36 U/L, FA 7 U/L, INR 2.3, Hb 5.6 g/dl, reticulocitos 73000, plaquetas 94000. Coombs negativo. VHB, VHC, VIH negativos. IgG VHA positivo.
- TC abdomen: parénquima hepático heterogéneo en relación a esteatosis vs hepatitis, distensión vesicular, resto normal.

HEPATITIS AGUDA GRAVE + ANEMIA HEMOLÍTICA
TRASLADO H. CLINIC

EXPLORACIÓN FÍSICA

- Hemodinámicamente estable. Afebril. Buen estado general.
- Cutáneo: ictericia, no estigmas de hepatopatía crónica (no telangiectasias, no eritema palmar)
- Respiratorio: murmullo vesicular conservado sin ruidos sobreañadidos.
- Cardíaco: rítmico sin soplos.
- Abdomen: blando, depresible, levemente doloroso a la palpación en epigastrio e hipocondrio derecho, no irritación peritoneal. No masas ni megalias. Peristaltismo preservado.
- NRL: Consciente. Orientada. No focalidad neurológica, no flapping.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica:

- Creatinina 1.1 mg/dl, Na/K 140/4 mEq/L; Bilirrubina total/directa 16.2/10.6 mg/dl, Albúmina 27 g/l, GOT/GPT 147/51 U/L, FA/GGT 10/88 U/L, TP 23.4 %. Leucocitos 10060, Hb 6.1 g/dl (LDH 960 U/L, Reticulocitos 123000, Haptoglobina 0.010 g/l) Plaquetas 85000.
- Autoinmunidad: ANA 1/80, AML 1/80.
- Ceruloplasmina 0.05 g/l, Cu 99 mcg/dl, Cu orina24h 8085 mcg
- Proteinograma normal.
- Ferritina 1736 ng/ml, Transferrina 0.8 g/l, Sat Transf. 103%.
- Virus: HBsAG, VIH, VHC, IgM VHA, VEB, CMV, VHS1-2-6, VVZ NEGATIVOS.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Ecografía Abdominal:

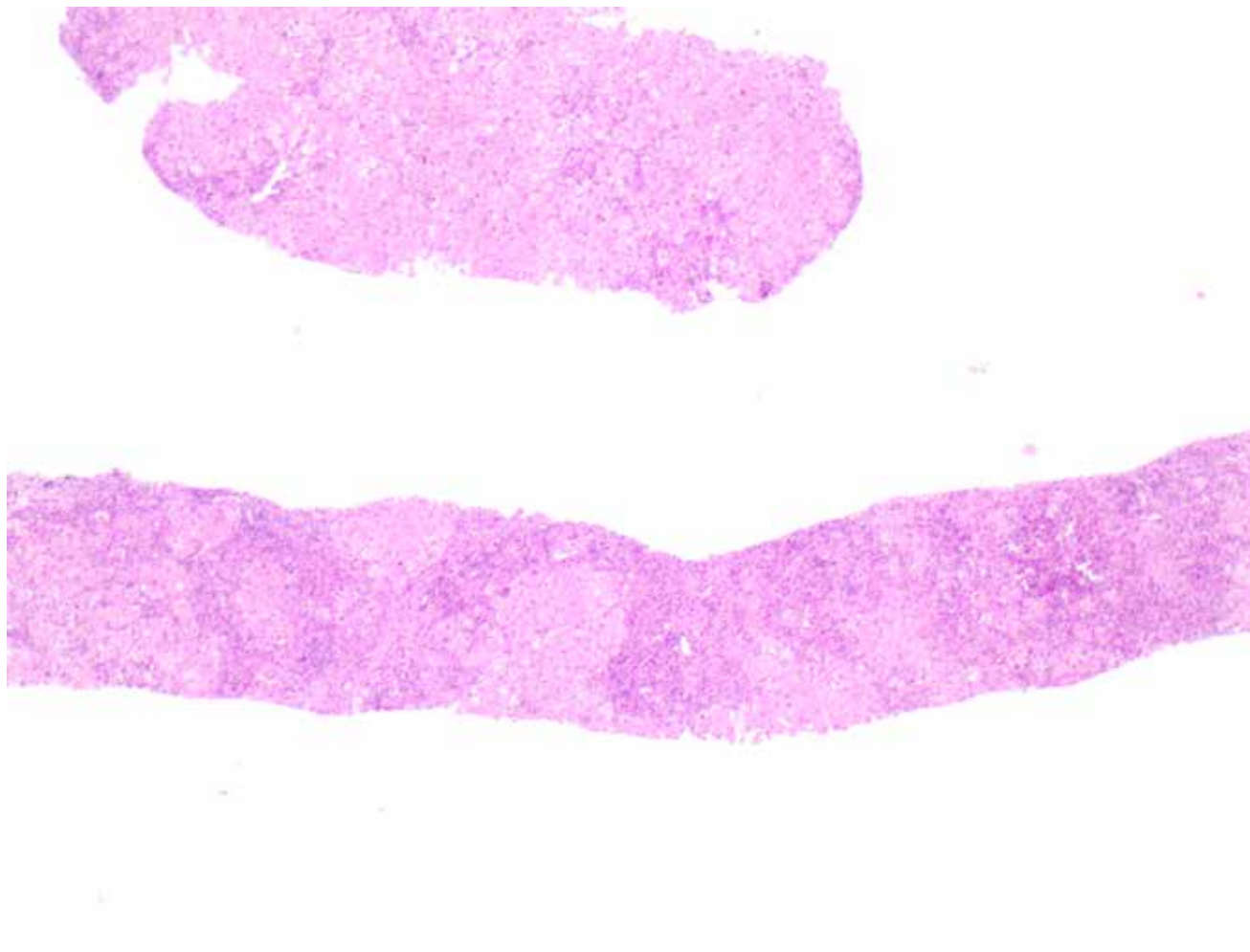
Hígado de tamaño normal, aspecto homogéneo, mínimo aumento difuso de ecogenicidad. No lesiones ocupantes de espacio.

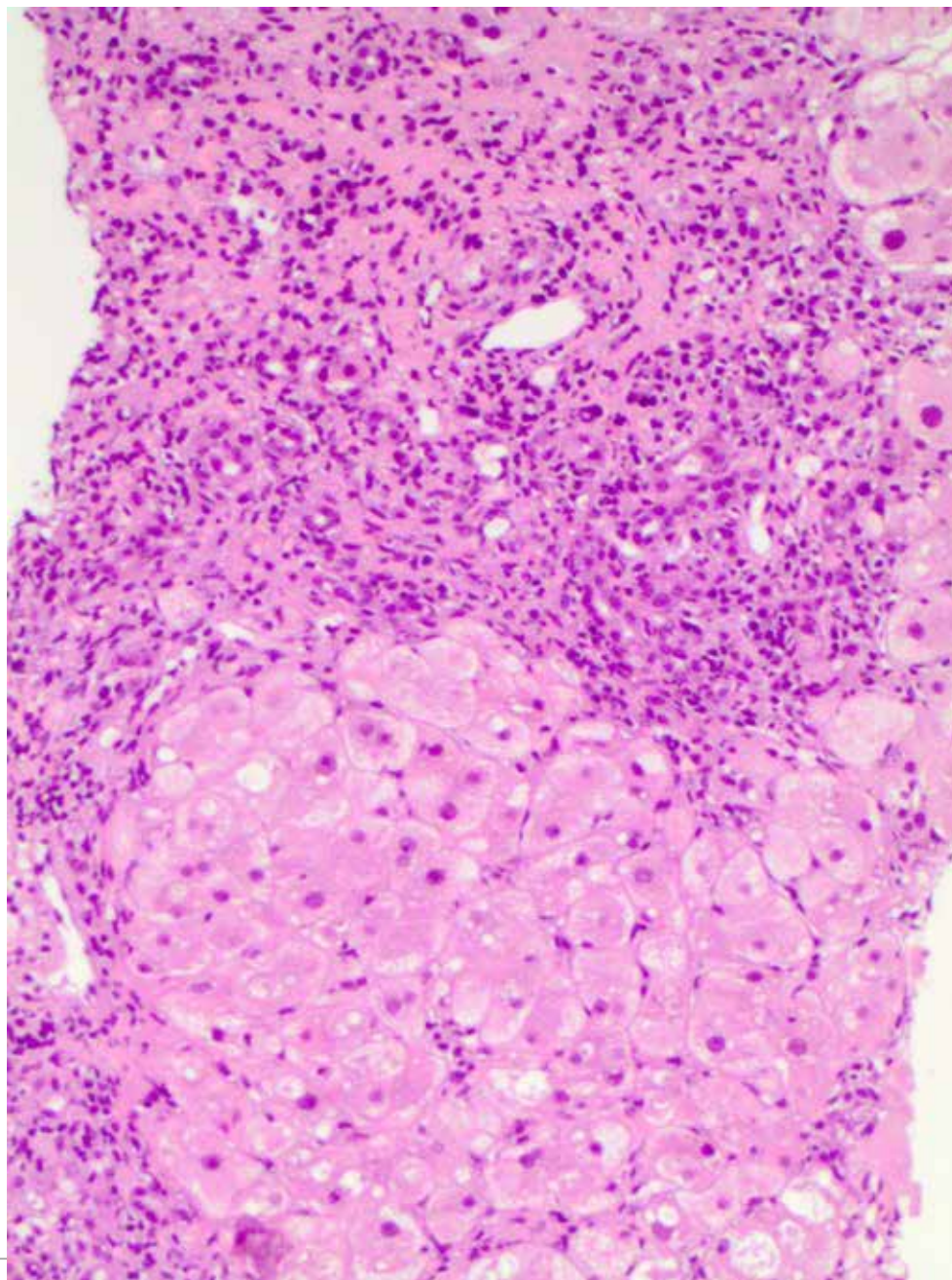
Vesícula mínimamente distendida con barro, vía biliar no dilatada.

Porta permeable flujo petal. Arteria hepática permeable. Venas suprahepáticas permeables.

Bazo homogéneo de tamaño normal.

Mínimo líquido libre en pelvis.





HEPATITIS AGUDA GRAVE POR ENFERMEDAD DE WILSON

- Nazer 15 ptos. King's 14 puntos
- Estable, sin EH, no insuficiencia renal
- Recambios plasmáticos

Evolución

	Inicio	12h	24h	36h	48h
Bt/Bd	16'2/10'6	20'7/-	34'3/30	20'5/-	46'6/33'9
AST/ALT	147/51	72/13	104/36	49/11	110/30
FA/GGT	10/88	16/38	19/46	17/23	25/33
TP	23'4%	29'7%	25'9%	31'8%	22'4%
Creatinina	10'5	0'82	1'02	0'91	1'09
Hb	6'1	6'5	7'9	5'8	8'5
Hcto	19%	20%	24%	17%	24%

↑
Racambio

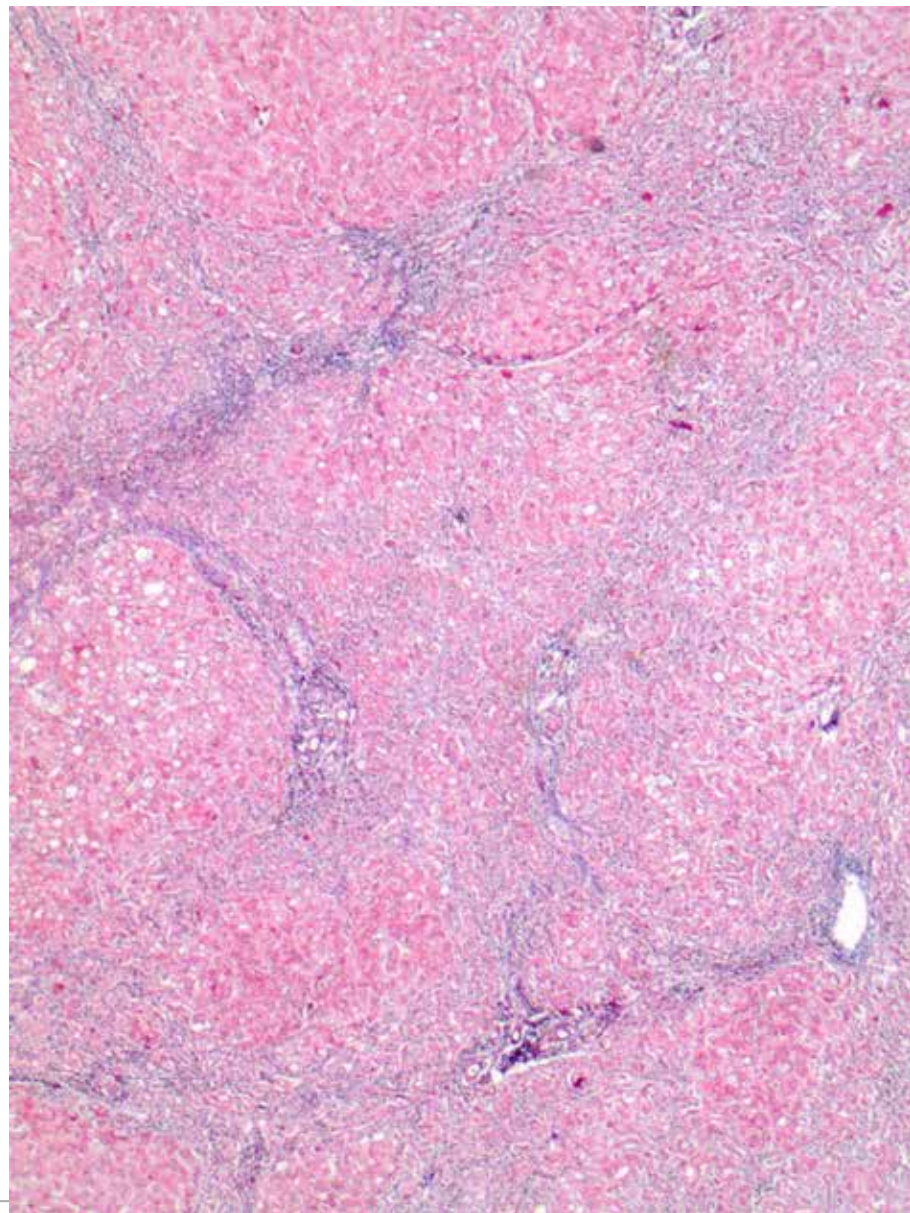
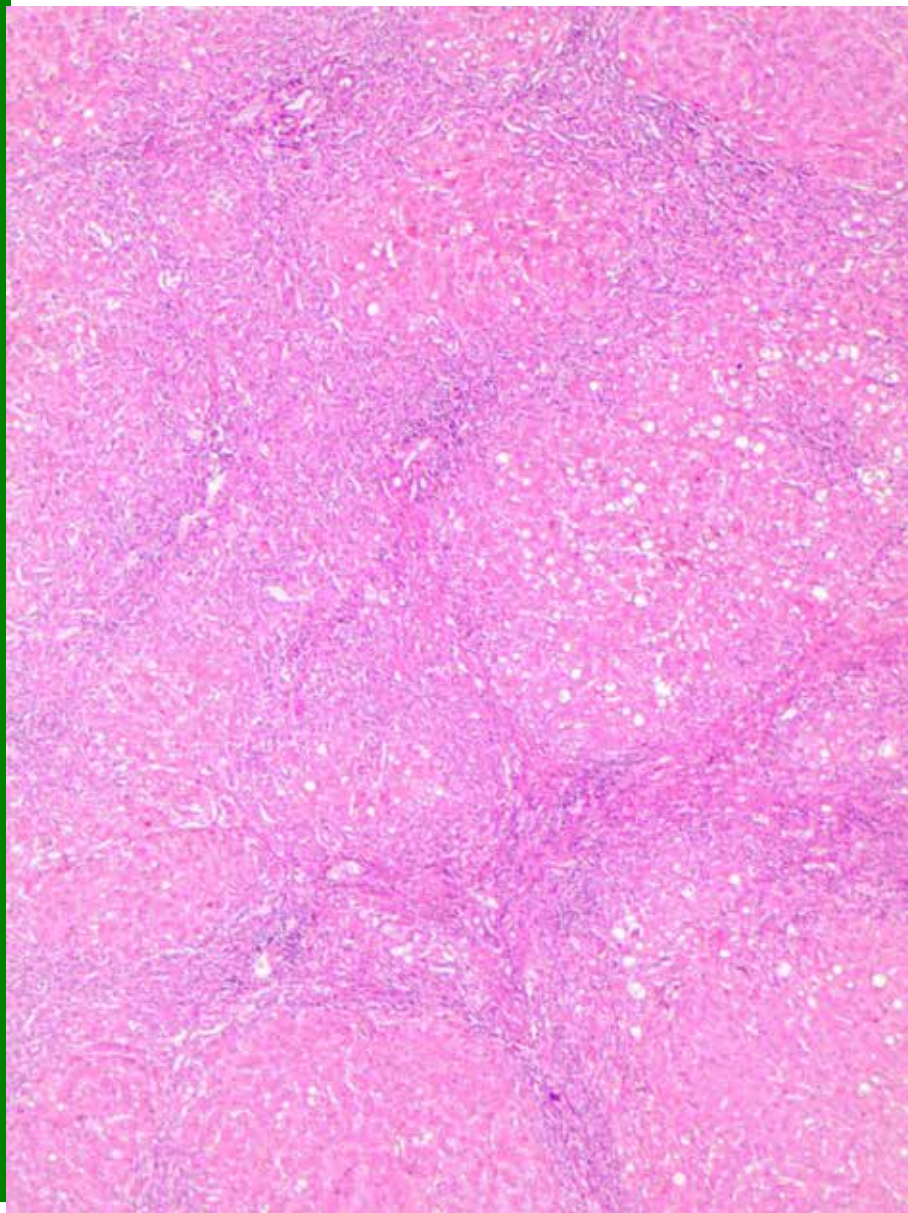
↑
ALERTA 0

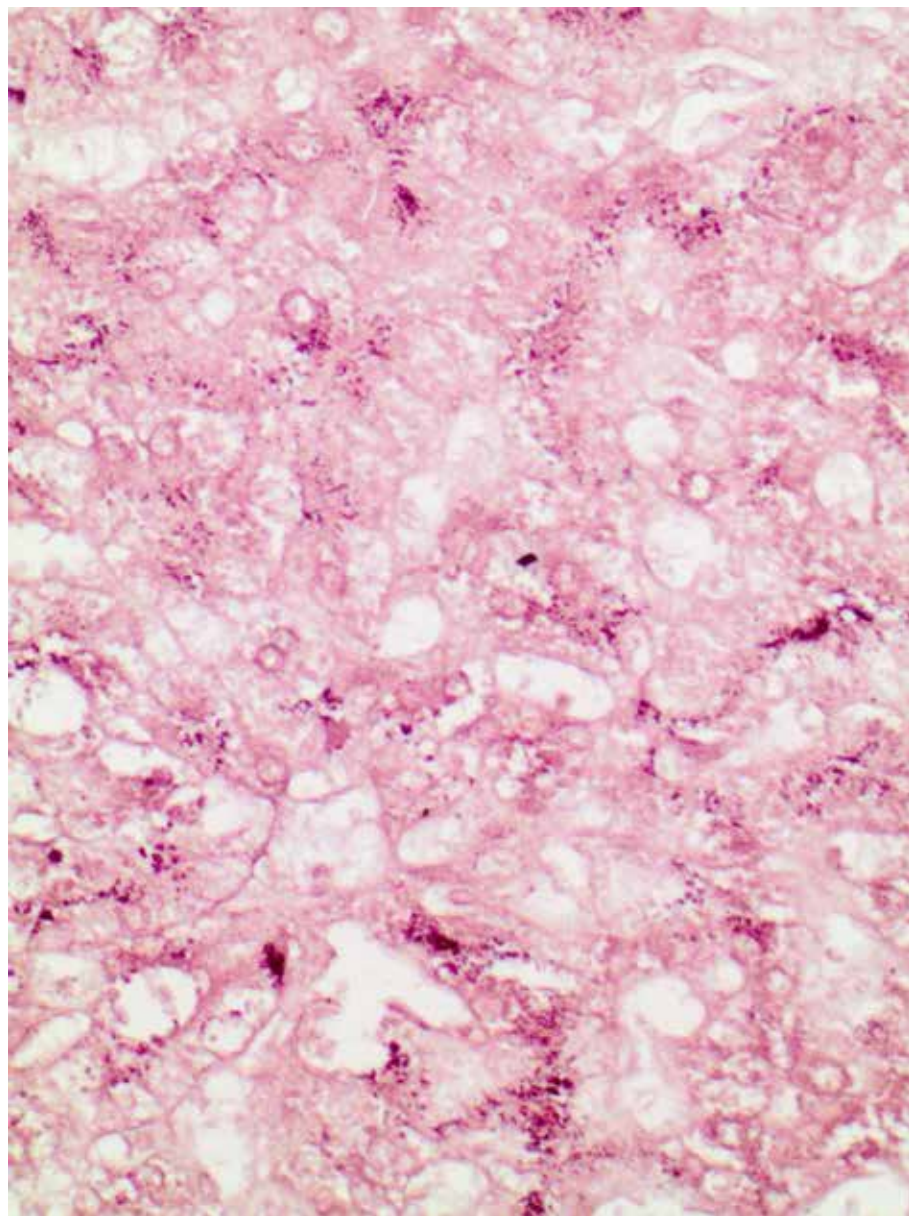
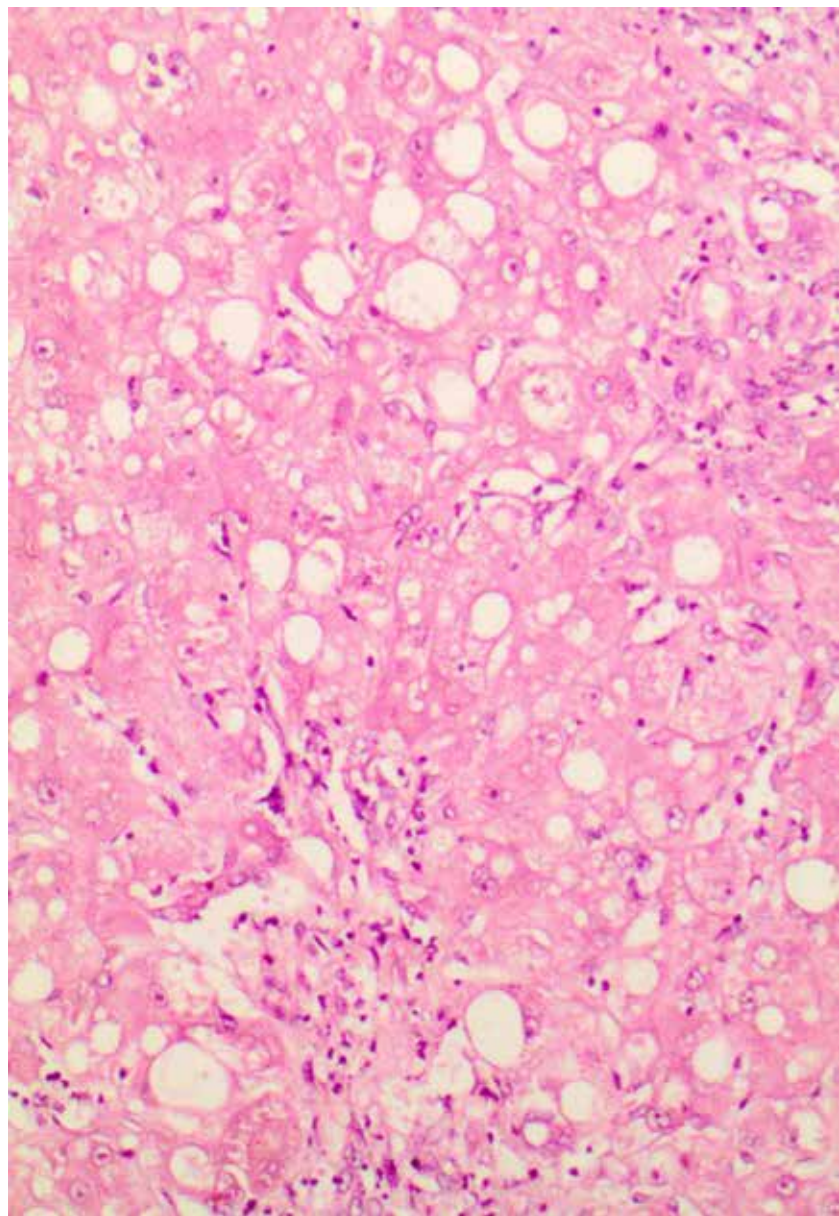
↑
Racambio

↑
SE OFERTA
DONANTE

Trasplante Hepático

- IQ: sin incidencias reseñables. Anastomosis habituales, flujo arterial 150 cc/min, flujo portal 1200 cc/min. Anastomosis biliar TT sin Kehr.
- Inmunosupresión: Basiliximab, Prednisona, MMF y FK.
- ECO 24h: hígado de aspecto normal. Vasos permeables, arteria IR bajos parvus tardus (IR hilio 0.57, LHD 0.56, LHI 0.52)





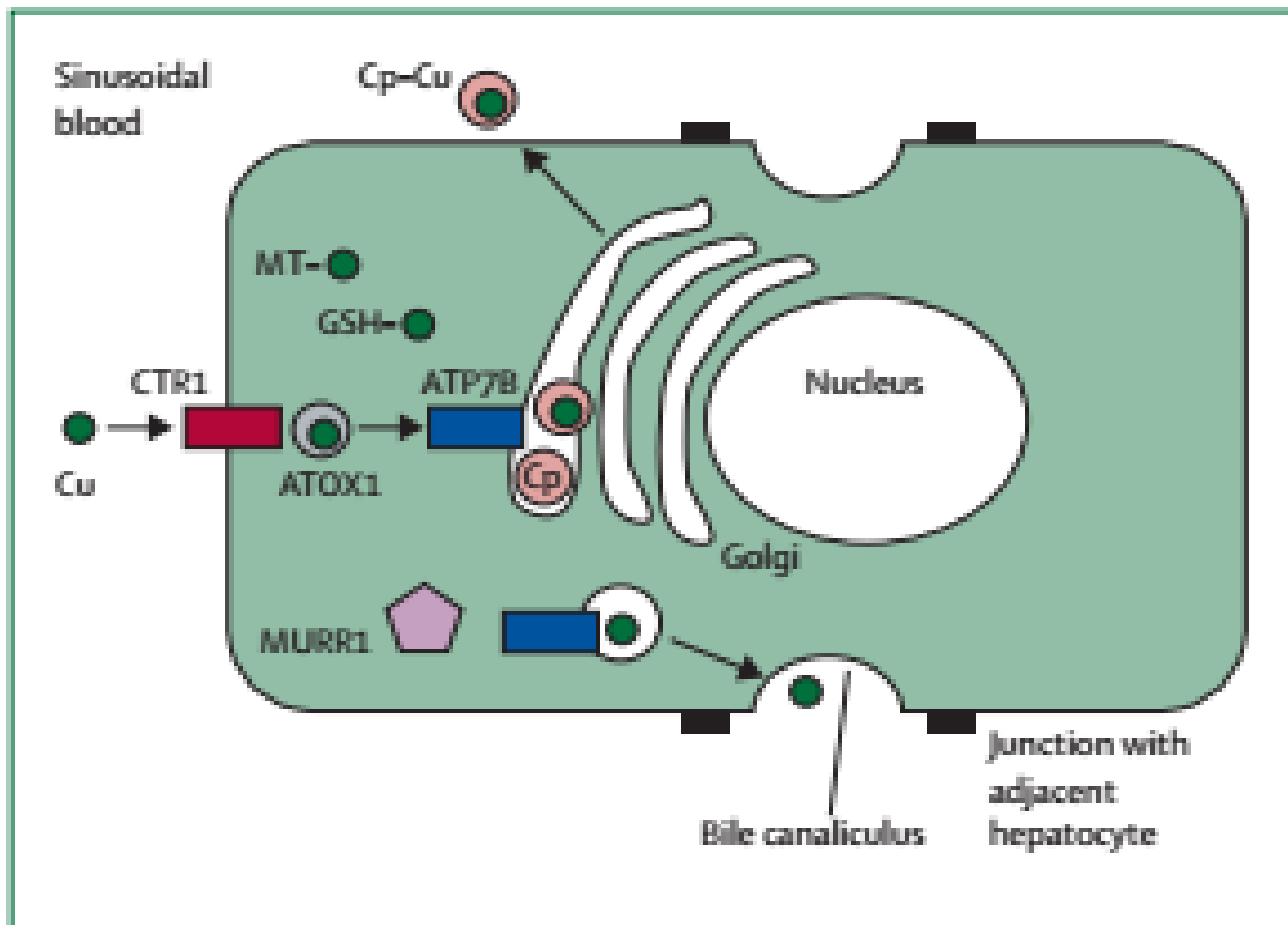
Evolución post TOH

	postTOH	12h	24h	7d	14d
Bt/Bd	36'5/-	37'8/29'9	21'3/16'7	8'7/-	1'9/1'9
AST/ALT	2087/911	981/60	1719/893	92/381	82/170
FA/GGT	32/40	45/60	51/41	297/1582	187/763
TP	26'2%	34'9%	31'5%	89'9%	100%
Crea	1'58	1'60	1'12	0'7	0'55
Hb	10	8'6	8'3	11'2	9'8
Hcto	29%	24%	25%	29%	30%

Evolución

- Estudio Genético: c.1554C>T (p.Ser518Ser) en el exón 4 y c.3235T>C (p.Cys1079Arg) en el exón 14.
- Actualmente:
 - Clínicamente asintomática.
 - Analítica estrictamente normal: Bt/Bd 0.4/0.1 mg/dl, AST/ALT 20/23 U/L, FA/GGT 102/8 U/L, Albúmina 46 g/l, TP 100%. Crea 0.56 mg/dl, Hb 13.1 g/dl.
 - IS: Advagraf 7 mg, MMF 1-1-1.

ENFERMEDAD DE WILSON



Ala et. al. Lancet 2007; 369: 397–408

Epidemiología

- Prevalencia 0.5 casos/100000 habitantes.
- Portadores 1/90.
- Mutación más frecuente H1069Q

Manifestaciones Clínicas

- Hepática
- Neurológica
- Psiquiátrica

- Asintomático à Fulminante

Hepática

- Asintomático
- CH compensada/descompensada
- Fallo Hepático Agudo (5%)
 - 2ª década, mujer
 - Representa el 6-12% de las HAG
 - Cuadro clínico común: ictericia, dolor abdominal
 - $AST/ALT > 2.2$; $FA/Bt < 2$
 - Anemia hemolítica Coombs negativo
 - Insuficiencia renal
 - AP: necrosis masiva + fibrosis en puentes. Cirrosis.

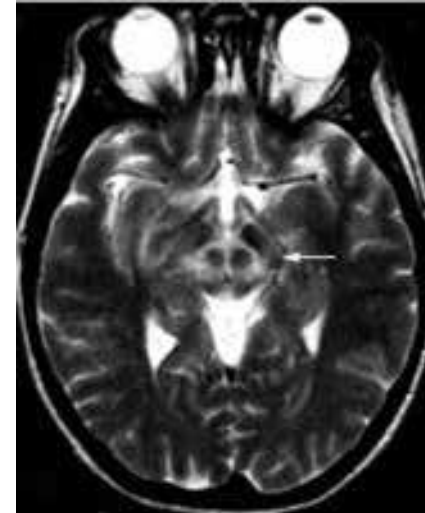
Hepática

- Anatomía Patológica

- Inicialmente: aumento citoplasmático de cobre à esteatosis macro/micro, núcleos glucogenados.
 - Ultraestructural: aumento separación membranas mitocondriales, granularidad, vacuolización.
- E. Intermedio: inflamación periportal, infiltrado mononuclear, erosión de la membrana limitante, necrosis lobulillar y fibrosis. 50% cuerpos de Mallory.
- E. Evolucionado: cirrosis.
- Fulminante: apoptosis parenquimatosa, necrosis y colapso sobre fondo cirrótico.

Neurológica

- Sd. Rígido-Acinético
 - Pseudoesclerosis
 - Ataxia
 - Sd. Distónico
-
- RMN: afectación de gánglios de la base, hiperintensos en T2 e hipointensos en T1.



Psiquiátrica

- Cambios en la personalidad
- Depresión
- Neurosis
- Psicosis

Ocular

- Anillo de Kayser-Fleischer
- Cataratas en Girasol
- Otros: Degeneración Nv de la retina, neuritis óptica, estrabismo.

Otras

Afectación articular, Cardíaca, endocrina....

Typical clinical symptoms and signs		Other tests	
KF rings		Liver copper (in the absence of cholestasis)	
Present	2	>5x ULN (>4 $\mu\text{mol/g}$)	2
Absent	0	0.8-4 $\mu\text{mol/g}$	1
Neurologic symptoms**		Normal (<0.8 $\mu\text{mol/g}$)	-1
Severe	2	Rhodanine-positive granules*	1
Mild	1	Urinary copper (in the absence of acute hepatitis)	
Absent	0	Normal	0
Serum ceruloplasmin		1-2x ULN	1
Normal (>0.2 g/L)	0	>2x ULN	2
0.1-0.2 g/L	1	Normal, but >5x ULN after D-penicillamine	2
<0.1 g/L	2	Mutation analysis	
Coombs-negative hemolytic anemia		On both chromosomes detected	4
Present	1	On 1 chromosome detected	1
Absent	0	No mutations detected	0
TOTAL SCORE		Evaluation:	
4 or more		Diagnosis established	
3		Diagnosis possible, more tests needed	
2 or less		Diagnosis very unlikely	

*if no quantitative liver copper available, **or typical abnormalities at brain magnetic resonance imaging. KF, Kayser-Fleischer; ULN, upper limit of normal.

Journal of Hepatology 2012 vol. 56, 671–685

Tratamiento

- Quelantes
- Inhibidores de la absorción
- Otros
- TOH

Quelantes

- **D-Penicilamina** (+ Piridoxina)
 - Aumento excreción urinaria de Cu, Induce metalotioneina
 - Mejoría hepática 2-6m, NRL 3a (10-50% empeoran al inicio)
 - Monitorización:
 - Cu urinario
 - Normalizació analítica.
 - Efectos adversos:
 - Iniciales: hipersensibilidad, plaquetopenia, leucopenia, linfadenopatías, proteinuria
 - Tardías: nefrotoxicidad, aplasia, LUPUS like, manifestaciones cutáneas.

Quelantes

- Trientina
 - Aumenta excreción urinaria de Cu
 - Monitorizacion
 - Cu en orina
 - Cu libre sérico
 - Efectos adversos
 - Anemia sideroblástica
 - Quelante Fe
 - Dispepsia
 - Calambres

Quelantes

- Tetratiomolibdato de amonio
 - Inhibe absorción intestinal, impide incorporación Cu a la célula
 - Efecto antiangiogénico
 - Efectos secundarios
 - Depresión medular, hepatotoxicidad, deplección rápida de Cu.

Inhibidores Absorción

- Zinc
 - Induce metalotioneina, reduce stres oxidativo
 - Monitorización
 - Mejoría clínica y analítica
 - Cu orina
 - Zn en orina
 - Efectos adversos
 - Molestias gástricas
 - Inhibe quimiotaxis de leucocitos
 - Aumento de amilasa/lipasa sin pancreatitis

Otros

- Antioxidantes: Vit E
- Dieta: chocolate, frutos secos, setas, moluscos, utensilios de cocina

Trasplante Hepático

- Hepatitis fulminante
- Progresión de la enfermedad con tratamiento
- Corrige la causa de la enfermedad
- Logra mejoría NRL

Tratamiento

- Asintomáticos
 - Quelante o Zn
- Sintomáticos
 - Quelante
 - Pacientes NRL: Zn
- Mantenimiento
 - Quelante o Zn

Condiciones especiales

TABLE II. Literature Review Showing the Effects of Plasmapheresis, and MARS on Serum Copper and Clinical Outcome

Author	Age (yr)	Sex	Initial Hgb (g/dL)	Initial hematocrit (%)	Initial total copper (µg/dL)	Number of exchanges	Copper removed (µg)	Post treatment total copper (µg/dL)	WD specific prognostic score ^a	Outcome (recovery/transplant/death)
Plasmapheresis										
Berquist et al. [4]	17	F	n/a	18.1	230	n/a	1,309	89	= > 11	Transplant
Humphreys et al. [5]	17	F	n/a	n/a	407	3	35,000	174	n/a	Transplant/Death
Kiss et al. [6]	19	F	n/a	25.2	370	4	23,188	126	n/a	Transplant
Kiss et al. [6]	16	F	n/a	20.0	230	2	10,496	132	n/a	Transplant
Milovanovitsh et al. [7]	24	M	10.1	n/a	74.7	9	n/a	57	n/a	n/a
Milovanovitsh et al. [7]	23	M	n/a	n/a	43.4	n/a	n/a	39.9	n/a	n/a
Matsumura et al. [8]	17	M	11.9	n/a	72	3	2,300	n/a	n/a	Recovery
Rodriguez Farina et al. [9]	19	F	6.7	n/a	n/a	6	n/a	n/a	n/a	Recovery
Nagata et al. [10]	15	F	4.9	15.5	257	4	24,000	126	= > 11	Transplant
Present case 2005	18	F	6.6	19.1	111.8	7	22,141	91.1	9	Recovery
Molecular adsorbents recirculating system (MARS)/albumin dialysis										
Kreymann et al. [11]	18	M	9.5	n/a	621	n/a	105,000	180 ^b	n/a	Transplant
Sen et al. [12]	32	F	5.6	16	341	n/a	n/a	110.5	n/a	Transplant
Sen et al. [12]	25	F	7.4	n/a	222.3 ^b	n/a	n/a	82.6	n/a	Transplant
Manz et al. [13]	18	F	<5	20	188	n/a	75,000	88	= > 14	Transplant

n/a: not available, yr: years.

^aAccording to Dhawan et al.

^bValue estimated from paper.

Asfaha et al. Journal of Clinical Apheresis 22:295–298 (2007)
Journal of Hepatology 2012 vol. 56, 671–685

Conclusiones

- Causa poco frecuente de disfunción hepática. IMP
Sospecha: paciente joven, etiología no aclarada.
 - Alteración hepática en paciente joven sin etiología
 - Fallo hepático agudo + anemia hemolítica + FA/Bt <4 + AST/ALT >2.2
- Tratamiento al diagnóstico.
- Tratamiento de por vida.
- Screening familiar.
- TOH corrige la causa subyacente.