



# Hepatopatías por enfermedades metabólicas. Hemocromatosis. Enfermedad de Wilson. Déficit de alfa-1 antitripsina

J.I. Herrero Santos\*

Unidad de Hepatología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Madrid. España. Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA). Pamplona. España.

## Palabras Clave:

- Hemocromatosis
- Enfermedad de Wilson
- Déficit de alfa-1-antitripsina

## Keywords:

- Haemochromatosis
- Wilson's disease.
- Alpha-1 antitrypsin deficiency

## Resumen

**Introducción.** Las principales enfermedades metabólicas hepáticas son hemocromatosis, enfermedad de Wilson y déficit de alfa-1-antitripsina.

**Hemocromatosis.** En la hemocromatosis se produce una acumulación progresiva de hierro que conduce a la cirrosis. Su diagnóstico se basa en demostrar la sobrecarga férrica y en el estudio del gen *HFE*. El tratamiento por medio de sangrías evita la progresión a cirrosis.

**Enfermedad de Wilson.** Se debe a mutaciones del gen *ATP7B*. En esta enfermedad se acumula cobre, que da lugar a toxicidad hepática (hepatitis aguda grave o cirrosis hepática) y neurológica. Los fármacos utilizados para su tratamiento son D-penicilamina, trientina y zinc.

**Déficit de alfa-1-antitripsina.** La enzima deficiente se acumula en el hígado y produce daño hepático (hepatitis colestásica neonatal y/o enfermedad hepática crónica) y enfisema. No existe ningún tratamiento específico para la enfermedad hepática por déficit de alfa-1-antitripsina.

## Abstract

**Liver disease resulting from metabolic diseases. Haemochromatosis. Wilson's disease. Alpha-1 antitrypsin deficiency**

**Introduction.** Hemochromatosis, Wilson's disease and alpha-1-antitrypsin deficiency are the main metabolic liver diseases.

**Hemochromatosis.** Patients with hemochromatosis develop a progressive iron overload that leads to liver cirrhosis. Its diagnosis is based in the confirmation of iron overload and the study of mutations of *HFE* gene. Phlebotomy is the treatment of choice for hemochromatosis; it avoids the progression to cirrhosis.

**Wilson's disease.** Wilson's disease is due to mutations in the *ATP7B*. Its main feature is copper overload that causes liver toxicity (fulminant hepatic failure or cirrhosis) and neurotoxicity. Drugs used for treatment of Wilson's disease are D-penicillamine, trientine and zinc.

**Alpha-1-antitrypsin deficiency.** Patients with alpha-1-antitrypsin deficiency develop liver disease (neonatal cholestatic hepatitis and/or chronic liver disease) and emphysema as a consequence of the retention in the liver and the reduction of serum levels of the enzyme. There is no specific treatment for liver disease due to alpha-1-antitrypsin deficiency.

\*Correspondencia  
Correo electrónico: iherrero@unav.es

## Hemocromatosis hereditaria

### Introducción

La hemocromatosis es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la acumulación de hierro en el hígado y otros parénquimas, en ausencia de hemólisis o alteraciones de la hematopoyesis. Se trata de la enfermedad genética más frecuente en las poblaciones de origen europeo. La máxima frecuencia de la enfermedad se localiza en Irlanda, norte de Portugal y oeste de Francia. En las poblaciones de origen nórdico o céltico la prevalencia de la enfermedad es de uno por cada 220-250 individuos<sup>1</sup>.

### Etiopatogenia

#### Manejo del hierro del organismo

El hierro absorbido en los enterocitos pasa a la circulación a través de la membrana basolateral del enterocito gracias a la ferroportina<sup>2</sup>. Si no se produce este transporte, el hierro llega a las heces cuando se descama el enterocito. El hierro pasa desde la circulación a los precursores eritroides a través del TfR1 (receptor 1 de la transferrina) y a los depósitos hepatocitarios a través de TfR1 y TfR2. Por su parte, el hierro de los depósitos hepatocitarios o de las células del sistema reticuloendotelial (procedente de la fagocitosis de eritrocitos senescentes) puede pasar a la circulación transportado por la ferroportina.

#### Regulación de la homeostasis del hierro

El principal regulador de la homeostasis del hierro es la hepcidina<sup>3</sup>. Este péptido hepático responde a señales como los depósitos de hierro, la actividad eritropoyética, los niveles de hemoglobina, el contenido de oxígeno o la inflamación que se transmiten a través de HFE/TfR1, TfR2 y BMP6/hemojuvelina, de forma que cuando aumentan los requerimientos de hierro disminuyen los niveles de hepcidina (y viceversa). La hepcidina se une a la ferroportina y la internaliza, degradándose en el interior de la célula. Esto da como resultado una disminución de la absorción de hierro (porque el hierro absorbido en el enterocito no pasa a la circulación a través de su membrana basolateral) y un descenso de la movilización de los depósitos de hierro de los hepatocitos y del sistema reticuloendotelial.

El 85-90% de las hemocromatosis hereditarias están causadas por mutaciones en el gen HFE, localizado en el cromosoma 6. Los pacientes con hemocromatosis hereditaria ligada a HFE tienen la mutación C282Y en homocigosis o son dobles heterocigotos C282Y/H63D o C282Y/S65C. Sin embargo, hay otros factores que influyen en la homeostasis del hierro, porque el 50% de los homocigotos C282Y no desarrollan la enfermedad. Otras formas hereditarias de hemocromatosis se deben a mutaciones en los genes de TfR2, ferroportina, hemojuvelina y hepcidina.

La consecuencia de estas mutaciones es que los niveles de hepcidina son bajos. En consecuencia, existe una excesiva absorción intestinal de hierro, por no estar adecuadamente regulada. Los macrófagos están relativamente preservados porque el transporte del hierro desde el macrófago a la cir-

culación a través de la ferroportina está conservado, pero en los hepatocitos el exceso de absorción de hierro supera a la actividad de la ferroportina.

En la enfermedad por ferroportina (autosómica dominante) se produce una alteración en el transporte del hierro de los macrófagos y una acumulación de hierro, sobre todo en los macrófagos, junto con un descenso de la disponibilidad del hierro para la hematopoyesis, lo que conduce a un aumento de la absorción intestinal.

### Clínica

La principal causa de mortalidad en pacientes con hemocromatosis hereditaria es la enfermedad hepática. En fases precoces puede detectarse hepatomegalia o un aumento de las transaminasas, pero puede diagnosticarse una cirrosis a partir de la cuarta década de la vida (en las mujeres, a una edad más avanzada). El riesgo de hepatocarcinoma asociado a la cirrosis alcanza el 20%.

#### Enfermedades extrahepáticas

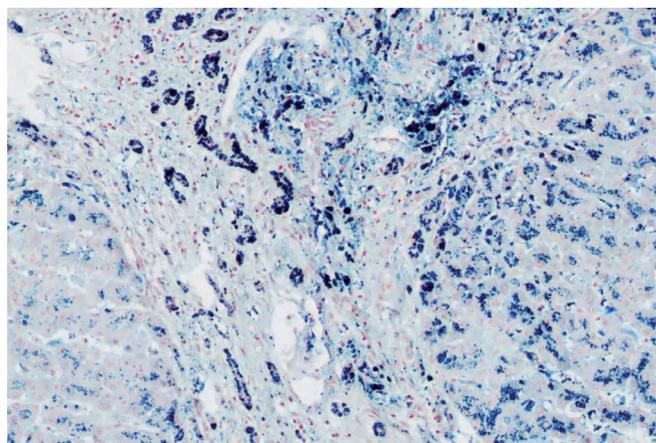
El depósito de hierro en otros parénquimas puede ocasionar diabetes, enfermedad cardíaca (miocardiopatía y arritmias), disfunción sexual, hiperpigmentación cutánea y astenia.

La hemocromatosis juvenil, debida a mutaciones en los genes que codifican la hepcidina y la hemojuvelina, evoluciona a una cirrosis en la segunda o tercera década de la vida. Frecuentemente, la enfermedad cardíaca y el hipogonadismo son más evidentes que la enfermedad hepática.

### Diagnóstico

El perfil bioquímico habitual de un paciente con hemocromatosis hereditaria ligada a HFE incluye hiperferritinemia (mayor de 200 mcg/l en mujeres y mayor de 300 mcg/l en varones) y un aumento en la saturación de la transferrina (mayor del 45%)<sup>4,5</sup>.

La biopsia hepática mostrará una acumulación de hierro localizado preferentemente en las células parenquimatosas hepáticas (fig. 1). Su principal indicación es la de con-



**Fig. 1. Biopsia hepática de un paciente con hemocromatosis (azul de Perls). Se observan depósitos de hierro en las células parenquimatosas hepáticas.**

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3805130>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3805130>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)