

Actividad Indetectable de Fosfatasa Alcalina en Suero en una Paciente con Insuficiencia Hepática Fulminante y Anemia Hemolítica

Nicholette M. Oosthuizen^{1*}

CASO

Se presentó una mujer de 21 años con una historia de cinco días de pérdida de apetito, malestar, náusea y vómito. En el examen, parecía tener dolor agudo, con ictericia y sensibilidad hipocondrial en el lado izquierdo. No se presentó estigma de dolor crónico en el hígado y los resultados de su examen neurológico fueron los característicos. Previamente había estado bien excepto por acometidas de somnolencia con emesis ocasional durante el año anterior. No hay historia de viajes recientes, uso de alcohol o drogas ilegales o enfermedad hepática en su familia. Se consideró que la hepatitis viral era el diagnóstico más probable, pero el deterioro clínico de la paciente requirió de admisión hospitalaria un día después. Los resultados de pruebas serológicas por infección aguda con virus de hepatitis A, hepatitis B o Epstein-Bar fueron negativos, la cuenta de sangre completa reveló una anemia macrocítica. Las pruebas de funcionamiento hepático revelaron lo siguiente: bilirrubina total, 136 $\mu\text{mol/L}$ [límite de referencia mayor (URL),² 26 $\mu\text{mol/L}$; bilirrubina directa 62 $\mu\text{mol/L}$ (URL, 7 $\mu\text{mol/L}$); albúmina, 31 g/L [intervalo de referencia (RI), 35–50 g/L]; γ -glutamyltransferasa, 165 U/L (URL, 44 U/L); aspartato aminotransferasa (AST), 166 U/L (URL, 35 U/L); alanina aminotransferasa (ALT), 24 U/L (URL, 35 U/L). Fue notable que la fosfatasa alcalina en suero (ALP) no se detectó (<5 U/L; RI, 51–117 U/L) en tres días consecutivos. La interferencia metodológica en los análisis de ALP por anticoagulantes, como la EDTA y fluoruro, fueron excluidas con base en las concentraciones de sodio, potasio y calcio que se encontraban dentro de los intervalos de referencia.

PREGUNTAS A CONSIDERAR

1. ¿Cuáles son las causas de la insuficiencia hepática fulminante?
2. ¿Cuáles causas de insuficiencia hepática fulminante se asocian a la hemólisis?
3. ¿Cuáles son las causas de la actividad baja de ALP, y cómo se relacionan con el insuficiencia hepática fulminante?

Existía evidencia de hemólisis por el resultado del lactato deshidrogenasa en suero (786 U/L; RI, 120–230 U/L) y hepatoglobina (<60 mg/L; RI, 300–2000 mg/L). La concentración de hemoglobina bajó de 83 g/L a 35 g/L (IR, 124–167 g/L), requiriendo transfusión de 9 unidades para concentraciones de hematíes. La paciente también recibió 18 unidades de plasma fresco congelado durante cuatro procedimientos de intercambio de plasma. A pesar de la quelación de citrato después de la transfusión de productos sanguíneos puede provocar actividad baja de ALP, ha sido documentada la actividad indetectable de ALP después de transfusiones. Los resultados en la prueba directa de Coombs fueron negativos y el rango normalizado internacional fue de 2.0 (IR, 0–9–1.2). Una concentración inicial de urea en suero de 5.3 mmol/L (IR, 2.1–7.1 mmol/L) y valores de creatinina de 78 (IR, 53–97 $\mu\text{mol/L}$) indicaron que la función renal de la paciente estaba bien preservada (Tabla 1).

DISCUSIÓN

La insuficiencia hepática fulminante (FHF) es un deterioro repentino de la función del hígado en una paciente que se encontraba sana en todo lo demás y que se asocia con ictericia, coagulopatía, cualquier grado de encefalopatía y múltiple disfunción orgánica (incluyendo insuficiencia renal en el 50% de los casos) (1). Las causas pueden clasificarse como: (a) virales (virus de hepatitis A, B y/o D; virus de Epstein-Barr y otros); (b) drogas y toxina inducida (en particular acetaminofén); (c) vascular (“shock hepático”, síndrome de Budd-

¹ Department of Chemical Pathology, University of Pretoria/National Health Laboratory Service, Tshwane Academic Division, Pretoria, South Africa.

* Dirigir correspondencia al autor a: P.O. Box 2034, Department of Chemical Pathology, University of Pretoria, Pretoria, South Africa, 0001. Fax +27-12-328-3600; e-mail nicky.oosthuizen@up.ac.za.

Recibido para publicación Junio 24 de 2010. Aceptado para publicación Septiembre 1 de 2010.

² Abreviaturas no estándar: URL, límite mayor de referencia; IR, intervalo de referencia; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa; ALP, fosfatasa alcalina; FHF, insuficiencia hepática fulminante; HELLP, hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y bajas plaquetas; WD, enfermedad de Wilson; AIH, hepatitis autoinmune; WD-FHF, FHF asociada con WD; dw, peso seco; OLT, trasplante ortóptico de hígado.

Tabla 1. Resultados secuenciales de esta paciente.

	Intervalo de referencia	Antes de la admisión	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Al alta
Sodio (S) ^a , mmol/L	136–145		135		134	138	134		136	136
Potasio(S), mmol/L	3.5–5.1		3.9		4.5	3.7	3.8		3.7	3.9
Urea (S), mmol/L	2.1–7.1				5.3	6.3	7.0		6.1	3.7
Creatinina (S), μmol/L	53–97				78	90	31			48
Calcio (S, corregido), mmol/L	2.20–2.55		2.26			2.28	2.21	2.16	2.19	
Albúmina (S), g/L	35–50	29	31	27		26	25	27	24	19
Bilirrubina total(S), mmol/L	2–26	66	136	89			143	195	271	80
Bilirrubina directa (S), μmol/L	<7	35	62	57						44
ALP (S), U/L	51–117	13	<5	<5	<5	16				58
γ-Glutamiltransferasa (S), U/L	<44	175	165	100	74	56				51
AST (S), U/L	13–35	136	166	115	93	72				68
ALT (S), U/L	<35	25	24	14	7	12				25
Lactato dehidrogenasa (S), U/L	120–230		786							
Hepatoglobina (S), mg/L	300–2000			<60						
Hemoglobina, g/L	124–167	85			35	75	66	85	71	95
Cobre total (S), μmol/L	12.6–24.3			43.6						
Cobre (U), μmol/día	<0.6			29.8			63.5			
Transfusión de unidades de RBCs concentrados					4		3		2	
Unidades PEX (plasma fresco congelado)					5	3		5	5	

^a S, suero; U, orina; RBC, glóbulos rojos; PEX, intercambio de plasma.

Chiari y enfermedad venoclusiva); (d) metabólica [hígado graso agudo del embarazo, síndrome de HELLP (enzimas del hígado incrementadas por hemólisis, baja en plaquetas), síndrome de Reye, Enfermedad de Wilson (WD) y otros desórdenes metabólicos hereditarios]; y (e) diversos [sépsis, hepatitis autoinmune (AIH) e infiltraciones hepáticas] (1). No parece haber ingestión de hepatotoxinas y los resultados de la imagen de autoanticuerpos y pruebas serológicas para el virus de hepatitis común fueron negativos. Una evaluación por tomografía computarizada demostró hepatomegalia pero sin lesiones infiltrantes o vasculares.

Dada la prominencia de hemólisis en este caso, se indicó una consideración de etiologías de FHF asociadas con hemólisis. La hemólisis en FHF puede ser inmuno mediada y/o no inmuno mediada. Los mecanismos inmuno mediados están implicados en la sépsis, hepatitis viral fulminante y la hemólisis autoinmune asociada con AIH (2). Los mecanismos no inmuno mediados pueden estar categorizados como (a) microangiopáticos (síndrome de HEELP, coagulación intravascular diseminada en sépsis, neoplasia diseminada), (b) oxidativos (WD fulminante, hepatitis viral en deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa),

(c) destrucción extravascular (anemia de células cilíndricas, hiperesplenismo) y (d) producción de hemolisina (sépsis de *Clostridium perfringens*) (2–4). Muchas de estas condiciones pueden ser excluidas en nuestra paciente con base en sus características clínicas, las plaquetas y la cuenta de glóbulos blancos que se encontraban dentro de los intervalos de referencia.

La interferencia metodológica en el análisis de ALP por anticoagulantes ha sido discutida. Otras causas para la baja actividad de ALP (EC 3.1.3.1) son hipofosfatemia hereditaria, anemia perniciosa, hipotiroidismo, hipomagnesemia y deficiencia de zinc (5). La anemia perniciosa y el hipotiroidismo pueden estar asociados con FHF debido al AIH en el contexto del síndrome poliglandular autoinmune, pero la FHF es poco probable para las otras causas. La actividad baja de ALP en suero se observa frecuentemente en la FHF asociada con WD (WD-FHF), lo que ha sido llamado patognomónica de WD fulminante debido a que es una presentación poco común de WD (5, 6). Otros hallazgos en FHF que sugieren WD son una alta bilirrubina y bajas concentraciones de hemoglobina así como una baja actividad de aminotransferasa (4, 7). Incorporando estas características en índices, como un rango ALP/bilirrubina

total <4 y un rango AST/ALT >2.2 , ha dado sensibilidades y especificidades cuarta décadas de 86%–100% de WD-FHF (7). Aplicando estos rangos para los resultados iniciales de nuestra paciente pudo haber trascendido a un diagnóstico de WD (rango ALP/bilirrubina total indeterminado y un rango AST/ALT de 6.9). Los rangos de AST/ALT en WD-FHF son altos, debido a la liberación de AST de hepatocitos necróticos (8isoenzimas mitocondriales) y lisis de los eritrocitos.

RESOLUCIÓN DEL CASO

El diagnóstico más probable en este caso fue WD-FHF, lo que fue confirmado subsecuentemente por haber encontrado un incremento en 50 veces de cobre en la excreción urinaria (29.8 $\mu\text{mol/día}$; URL, 0.6 $\mu\text{mol/día}$). La concentración de cobre total en el suero también estaba incrementada (43.6 $\mu\text{mol/L}$; RI, 12.6–24.3 $\mu\text{mol/L}$), pero debido a que la ceruloplasmina no fue medida, la concentración de cobre libre no puede ser estimada. Un análisis histológico de la biopsia de una muestra de hígado demostró cirrosis y depósitos de cobre en hepatocitos. La WD es un desorden recesivo autosomal debido a mutaciones homocigóticas o heterocigóticas compuestas en el gen *ATP7B* (ATPase, transporte $^{++}$ Cu, beta polipéptido) en el cromosoma 13q14.3. El gen codifica una adenosina trifosfato transportadora de cobre requerida para la excreción de cobre biliar y la incorporación de cobre en ceruloplasmina. La acumulación de cobre en los tejidos manifiesta una enfermedad hepática, neurológica, hemolítica o psiquiátrica, generalmente entre la primera y cuarta décadas (8). El diagnóstico está basado en haber encontrado un decremento en ceruloplasmina en suero (<200 mg/L), excreción de cobre en orina >1.57 $\mu\text{mol/día}$ (>100 $\mu\text{g/día}$), y un contenido de cobre en hígado >3.9 $\mu\text{mol/g}$ peso seco (dw) o >250 $\mu\text{g/g}$ dw (URL, 0.8 $\mu\text{mol/g}$ dw o 50 $\mu\text{g/g}$ dw) (8). Los heterocigotos son asintomáticos pero pueden exhibir hipoceruloplasminemia, la excreción incrementada de cobre en orina posterior al tratamiento de penicilamina y el contenido de cobre hepático de 1.6–3.9 $\mu\text{mol/g}$ dw (100–250 $\mu\text{g/g}$ dw) (9). El estatus heterocigótico pudo haber confirmado para prevenir la terapia de quelación a lo largo de la vida sin garantía (9).

La participación hepática manifiesta una hepatitis aguda, hígado graso, “hepatitis crónica autoinmune” y cirrosis (9). Rara vez (como se ve en este caso), la presentación inicial es con hemólisis negativa de FHF y Coombs (10). Sin una intervención pronta para remover el cobre de la circulación el resultado es fatal a menos que se realice un trasplante de hígado ortotópico (OLT) (10). Dado que los agentes de quelación requieren de semanas para reducir apreciablemente la concentración de cobre en el plasma, se han

agregado modalidades como la plasmaferesis (10). Atenuando la hemólisis y estabilizando la condición clínica con una combinación de quelación e intercambio de plasma, el OLT puede ser abortado o pospuesto (10). Por tanto, es esencial un diagnóstico temprano y definitivo de WD-FHF, pero no se logra con dificultad. Los anillos de Kayser-Fleischer, a pesar de que están presentes en $>90\%$ de los individuos con WD neuropsiquiátrico, ocurre solamente en 50% de aquellos con daño en el hígado (7, 9). No hay anillos de Kayser-Fleischer en nuestra paciente, pero no se realizó el examen con la lámpara de hendidura.

La evaluación bioquímica del status del cobre en FHF es poco confiable y las pruebas son subjetivas para tiempos de respuesta largos. Se prefieren los ensayos de ceruloplasmina basados en actividad de la oxidasa para el diagnóstico de WD, debido a que los métodos inmunofelométricos miden tanto holo- como apoceruloplasmina (8, 9). Las concentraciones no patológicas pueden verse en WD-FHF, debido a que la ceruloplasmina en una fase aguda reactiva y no es común encontrar hipoceruloplasminemia en ninguna WD FHF, debido a la síntesis hepática (4, 7). Las concentraciones de cobre total en suero, que son reducidas en WD crónica, se incrementan frecuentemente en WD-FHF debido a que el cobre se libera de hepatocitos necróticos (4, 7). La hipercupremia no ocurre en WD-FHF por la misma razón, pero las concentraciones >31.4 $\mu\text{mol/L}$ (>200 $\mu\text{g/dL}$) son altamente sugerentes de WD (7). La excreción de cobre por orina por lo general se ve dramáticamente incrementada en WD-FHF y no lo es tanto en ningún WD-FHF [media (SD), 56.6 (9.8) $\mu\text{mol/día}$ o 3602 (622) $\mu\text{g/día}$ vs 9.2 (3.6) $\mu\text{mol/día}$ o 584 (231) $\mu\text{g/día}$, en un estudio], pero la evaluación puede ser obstaculizada por oliguria (4). Estimar la concentración de cobre en el tejido tiene un valor limitado debido a que el cobre hepático se incrementa en varias enfermedades hepáticas crónicas. Las concentraciones en WD no son consistentemente altas y pueden variar entre las biopsias debido a la distribución irregular de cobre en la cirrosis (8, 9). En pacientes con FHF, la presencia de coagulopatía puede evitar la biopsia de hígado.

El padecimiento del hígado en WH se hipotetiza como debida al daño oxidativo causado por especies reactivas al oxígeno producidas por el exceso de cobre. Esta hipótesis se sostiene por estudios de tejido hepático de pacientes afectados, lo que muestra rangos decrecientes de reducción a glutatión oxidado, incrementando productos de peroxidación de lípidos, y las actividades más bajas de enzimas antioxidantes (11). Se cree que la FHF en WH puede ser iniciada por una apoptosis extensa de hepatocitos disparados por niveles extremadamente altos de stress oxidante (11). La súbita liberación masiva de cobre hepático precipita la hemólisis directa hacia el daño a las membranas de los

PUNTOS PARA RECORDAR

- La combinación de hemólisis negativa para Coombs y baja actividad de ALP en suero en un paciente con FHF atrae sospecha de WD. Muchas de las otras causas de baja actividad de ALP son fácilmente excluidas y poco probables de ser asociadas con la FHF.
- La hiperbilirubinemia pronunciada, baja actividad de ALP y el incremento relativamente leve en aminotransferasas sugieren WD como la causa de FHF. Los rangos de ALP/bilirrubina total y AST/ALT tienen alta sensibilidad y especificidad para diagnosticar WD-FHF, particularmente en combinación.
- De los indicadores bioquímicos del estatus del cobre, el mejor predictor de WD es el cobre total en suero en el establecimiento de FHF. Un incremento dramático en la excreción de cobre por orina es igualmente sugestivo, pero la evaluación puede ser obstaculizada por la insuficiencia renal. La medición de ceruloplasmina y la estimación de cobre en el tejido siguen siendo útiles en el diagnóstico diferencial de WD crónica.
- Reduciendo rápidamente los niveles de cobre en plasma por plasmaferesis puede ser un salvavidas en WD-FHF, permitiendo que el OLT se aborte o posponga.
- La confirmación del status de los heterocigotos es esencial en un individuo asintomático para prevenir una terapia de quelación inapropiada de por vida.

eritrocitos, inhibiendo las enzimas de eritrocitos y el estrés oxidativo (4, 5). La baja actividad de ALP en WD-FHF también ha sido atribuido al daño oxidativo por radicales libres de hidroxilo generados durante la oxidación por ascorbato del Cu^2 catalizado (6). Otro mecanismo propuesto que trasciende la marcada hipercupremia lleva a la incorporación del Cu^2 en lugar del Zn^2 al sitio activo de ALP, flexibilizando una enzima con actividad reducida; sin embargo, los intentos para estimular este fenómeno in vitro no han tenido éxito (5, 6).

CONCLUSIONES

La paciente se recuperó de manera suficiente después del tratamiento con penicilamina y plasmaferesis para permitir el alta después de 12 días. Ella continúa estando bien en la terapia de quelación y ya no se ha considerado colocarla en la lista de OLT. Las pruebas genéticas se han ofrecido al esposo y sus parientes en primer grado.

los 3 requerimientos: (a) contribuciones significativas para la concepción y diseño, adquisición de datos o análisis e interpretación de éstos; (b) redacción o revisión del artículo en cuanto a su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.

Deslinde de los autores de potenciales conflictos de interés: Ningún autor declaró algún potencial conflicto de interés.

Papel de los patrocinadores: Las organizaciones patrocinadoras no tuvieron ninguna participación en el diseño del estudio, elección de pacientes reclutados, revisión e interpretación de datos o preparación o aprobación del manuscrito.

Reconocimientos: Estoy agradecido con la Dra. Lani Frantzen por presentarme este caso y gracias a los Laboratorios Lancet y los Patólogos Vermaak y Socios por proporcionarme los datos de laboratorio. Agradezco al Dr. Robert Bond, Dr. Theunis Botha y el Prof. Ernie Song por compartir detalles clínicos de este caso.

Referencias

1. Sass DA, Shakil AO. Fulminant hepatic failure. Liver Transplant 2005 (Insuficiencia hepática fulminante. Trasplante de hígado 2005); 11:594–605.
2. Beutler E. Hemolytic anemia resulting from infections with microorganisms (Anemia hemolítica resultado de infecciones con microorganismos). In: MA Lichtman, E Beutler, TJ Kipps, U Seligsohn, K Kaushansky, JT Prchal eds. Williams hematology (Hematología de Williams). 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p 723–7.
3. Baker KR, Moake J. Hemolytic anemia resulting from physical injury to red cells (Anemia hemolítica resultado de lesión física a glóbulos rojos). In: MA Lichtman, E Beutler, TJ Kipps, U Seligsohn, K Kaushansky, JT Prchal eds. Williams hematology. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p 709–16.
4. McCullough AJ, Fleming CR, Thistle JL, Baldus WP, Ludwig J, McCall JT, Dickson ER. Diagnosis of Wilson's disease presenting as fulminant hepatic failure (Diagnóstico de la enfermedad de Wilson presentada como insuficiencia hepática fulminante). Gastroenterology 1983; 84:161–7.
5. Shaver WA, Bhatt H, Combes B. Low serum alkaline phosphatase activity in Wilson's disease (Baja actividad de fosfatasa alcalina en suero en la enfermedad de Wilson). Hepatology 1986; 6:859–63.
6. Hoshino T, Kumasaka K, Kawano K, Yamagishi F, Koyama I, Fujimori-Arai Y, et al. Low serum alkaline phosphatase activity associated with severe Wilson's disease. Is the breakdown of alkaline phosphatase molecules caused by reactive oxygen species? (¿La baja actividad de fosfatasa alcalina asociada con una severa enfermedad de Wilson. Es la ruptura de las moléculas de fosfatasa alcalina causadas por especies reactivas al oxígeno?) J Clin Chim Acta 1995;238:91–100.
7. Korman JD, Vollenberg I, Balko J, Webster J, Schiodt FV, Squires RH, et al. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests (Análisis de la enfermedad de Wilson en insuficiencia aguda del hígado: una comparación de pruebas de diagnóstico disponibles). Hepatology 2008;48:1167–74.
8. Medici V, Rossaro L, Sturmiolo GC. Wilson disease—a practical approach to diagnosis, treatment and follow-up (Enfermedad de Wilson —una práctica aproximación al diagnóstico, tratamiento y seguimiento). Dig Liver Dis 2007;39:601–9.
9. Cox DW, Roberts E. Wilson disease: hepatolenticular degeneration (Enfermedad de Wilson: degeneración hepatolenticular). GeneReviews. NCBI Bookshelf. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1512/> (Accessed May 2010).
10. Asfaha S, Almansori M, Qarni U, Gutfreund KS. Plasmapheresis for hemolytic crisis and impending acute liver failure in Wilson disease (Plasmaferesis para crisis hemolítica e insuficiencia aguda inminente del hígado en la enfermedad de Wilson). J Clin Apher 2007;22:295–8.
11. Nagasaka H, Inoue I, Inui A, Komatsu H, Sogo T, Murayama K, et al. Relationship between oxidative stress and antioxidant systems in the liver of patients with Wilson disease: hepatic manifestation in Wilson disease as a consequence of augmented oxidative stress (Relación entre el stress oxidativo y sistemas antioxidantes en el hígado de pacientes con enfermedad de Wilson: manifestación hepática en la enfermedad de Wilson como consecuencia del estrés oxidativo aumentado). Pediatr Res 2006;60:472–7.

Contribuciones de autor: Todos los autores confirmaron que han contribuido para el contenido intelectual de este documento y han seguido

Comentario

D. Robert Dufour^{1,2*}

La baja actividad indetectable de la fosfatasa alcalina es un hallazgo relativamente poco común. Los decrementos artificiales en la actividad de la fosfatasa alcalina pueden ocurrir en la ausencia de cationes bivalentes que se requieren como cofactores. En una revisión de casi 70 000 resultados de fosfatasa alcalina en adultos, principalmente varones, pacientes, Lum encontró baja actividad en solamente 0.19% (1). En la mitad de los casos revisados, no había una causa explicable de los resultados bajos. La causa más común explicable fue una cirugía cardíaca, desnutrición y deficiencia de magnesio fueron las más cercanas. Todas estas causas pueden estar asociadas ya sea con bajos niveles de cationes como el magnesio y zinc o la presencia de quelatores, como el citrato, en las transfusiones que reducen la actividad de la fosfatasa alcalina. La contaminación de “suero” por EDTA o citrato durante la flebotomía puede causar actividad indetectable de la fosfatasa alcalina. Causas clínicamente aparentes para la baja fosfatasa alcalina incluyen el extraño desorden congénito de hipofosfatasa, uso de contraceptivos que usan estrógenos), e hipotiroidismo severo. Como se observa en el actual caso, la baja actividad de la fosfatasa alcalina también se ha visto en hepatitis fulminante debida a la enfermedad de Wilson. Debido a que ninguna de las otras causas de baja actividad de la fosfatasa alcalina pudo ser asociada con la ictericia o anemia hemolítica, la combinación de estos hallazgos deberá llevar a los laboratoristas astutos a contactar con los médicos para asegurarse de que consideran la enfermedad de Wilson como un proba-

ble diagnóstico. Como se ha descrito aquí, las pruebas más comúnmente usadas para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson son por lo general, poco confiables en el establecimiento de la insuficiencia hepática aguda. En una revisión de casos de insuficiencia aguda de hígado en niños, 54% de aquellos con “inexplicables” causas nunca fueron evaluados para la enfermedad de Wilson.

Contribuciones de autor: Todos los autores confirmaron que han contribuido para el contenido intelectual de este documento y han seguido los 3 requerimientos: (a) contribuciones significativas para la concepción y diseño, adquisición de datos o análisis e interpretación de éstos; (b) redacción o revisión del artículo en cuanto a su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.

Deslinde de los autores de posibles conflictos de interés: En cuanto a la redacción del manuscrito, todos los autores completaron la forma de deslinde de posibles conflictos de interés. Potenciales conflictos de interés:

Empleo o liderazgo: D.R. Dufour, *Clinical Chemistry*, AACC.

Papel del consultor o asesor: D.R. Dufour, Ortho Clinical Diagnostics.

Propiedad: No se declara.

Honorarios: D.R. Dufour, Osler Institute and College of American Pathologists.

Fondos de investigación: No se declara.

Testimonio de expertos: No se declara.

Papel del patrocinador: Las organizaciones patrocinadoras no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio, elección de pacientes reclutados, revisión e interpretación de datos o preparación o aprobación del manuscrito.

Referencias

1. Lum G. Significance of low serum alkaline phosphatase activity in a predominantly adult male population (Significancia de la baja actividad de la fosfatasa alcalina en suero en población adulta predominantemente masculina). *Clin Chem* 1995;41:515–8.
2. Narkewicz MR, Dell Olio D, Karpen SJ, Murray KF, Schwarz K, Yazigi N, et al. Pattern of diagnostic evaluation for the causes of pediatric acute liver failure: an opportunity for quality improvement (Patrón de evaluación diagnóstica para las causas de insuficiencia hepática aguda pediátrica; una oportunidad para mejora cualitativa). *J Pediatr* 2009;155:801–6.

¹ Pathology and Hepatology, Veterans Affairs Medical Center, Washington, DC;

² Department of Pathology, George Washington University, Washington, DC.

* Dirigir correspondencia al autor a: Consultant, Pathology and Hepatology, Veterans Affairs Medical Center, Washington, DC. E-mail chemdoctorbob@earthlink.net.

Recibido para publicación Octubre 21 de 2011. Aceptado para publicación Octubre 28 de 2010

Comentario

Eve A. Roberts^{1,2,3,4*}

En sentido estricto, la insuficiencia hepática fulminante asociada con la enfermedad de Wilson (WD-FHF) no es una “falla aguda del hígado”, debido a que existe una enfermedad crónica del hígado subyacente (aunque no reconocida). Cuando la WD-FHF se reportó en primer lugar en los viejos 1970s, parecía que podría ser extremadamente rara. De hecho, hay alrededor del 5% de los pacientes con insuficiencia falla del hígado. Además de, la coagulopatía y encefalopatía severas, los pacientes con WD-FHF tienen un perfil clínico característico: Anemia hemolítica Coombs negativa con características de hemólisis aguda intravascular, solo incrementos modestos de aminotransferasas en suero, fosfatasa alcalina en suero normal o marcadamente subnormal y una progresión rápida hacia insuficiencia renal. Las mujeres tienen mayor tendencia que los varones en desarrollar WD-FHF. Por lo tanto, el caso presente puede considerarse clásico. La hemólisis intravascular refleja toxicidad por cobre hacia las membranas de los eritrocitos de plasma. La actividad de las aminotransferasas en suero puede ser menor que lo esperado debido a que el hígado se ve sometido a una amplia apoptosis hepatocelular o debido a que ya está cirrótico. La fosfatasa alcalina en suero es típicamente subnormal, aunque no siempre tan baja como en este caso; el mecanismo para esta función permanece desconocido. Las concentraciones de cobre en suero y orina se incrementan fuertemente en WD-FHF, pero estos resultados de laboratorio pueden no estar disponibles a tiempo para tomar una decisión clínica crítica. Mientras que la ceruloplasmina en suero no da información para el diagnóstico de WD-FHF, las fórmulas que usan datos de laboratorio disponibles [un rango de fosfatasa alcalina) en U/L) a bilirrubina total

(en miligramos por decilitro) <4, es útil, correspondientemente un rango aspartato aminotransferasa a alanina aminotransferasa >2.2]

El aprendizaje estándar en el que la WD-FHF es uniformemente fatal, y por lo tanto se requiere de trasplante de hígado. Este concepto debe ser el pensamiento. Requiere de un diagnóstico rápido, transferencia rápida e inmediata a un centro de trasplante de hígado y amplia comunicación con el paciente y su familia. El uso único de quelatores estándar tiene poca eficacia en el tratamiento de WD-FHF; el papel de los antioxidantes como terapia adyuvante se está investigando. Se ha encontrado experiencia reciente de que la plasmaferesis y la hemofiltración, transfusión o diálisis de albúmina pueden estabilizar a los pacientes con WD-FHF hasta el trasplante. Muy ocasionalmente, (como en este caso), dicha intervención puede obviar el trasplante. De cualquier manera se pueden hacer los arreglos para el trasplante de hígado. Si un hermano o hermana es un potencial donador, él o ella necesita ser orientado para la WD, preferiblemente por diagnóstico genético, los transmisores de WD pueden ser donadores (heterocigotos, ag., padres).

Contribuciones de autor: Todos los autores confirmaron que han contribuido para el contenido intelectual de este documento y han seguido los 3 requerimientos: (a) contribuciones significativas para la concepción y diseño, adquisición de datos o análisis e interpretación de éstos; (b) redacción o revisión del artículo en cuanto a su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.

Deslinde de los autores de posibles conflictos de interés: En cuanto a la redacción del manuscrito, todos los autores completaron la forma de deslinde de posibles conflictos de interés. Potenciales conflictos de interés:

Empleo o liderazgo: No se declara.

Papel del asesor o consultor: E.A. Roberts, Bristol-Myers Squibb.

Propiedad: No se declara.

Honorarios: No se declara.

Fondos de investigación: No se declara.

Testimonio de expertos: No se declara.

Papel del patrocinador: Las organizaciones patrocinadoras no tuvieron ninguna participación en el diseño del estudio, elección de pacientes reclutados, revisión e interpretación de datos o preparación y aprobación del manuscrito.

¹ Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada; Departments of ² Paediatrics, ³ Medicine, and ⁴ Pharmacology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada.

* Dirigir correspondencia al autor a: Rm. 8263, Black Family Foundation Wing, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, The Hospital for Sick Children, 555 University Ave., Toronto, Ontario, M5G 1X8 Canada. Fax 416-813-4972; e-mail eve.roberts@utoronto.ca.

Recibido para publicación Noviembre 15 de 2010. Aceptado para publicación Diciembre 3 de 2010.