

## Diarrea crónica, hepatomegalia e hipertransaminemia: a propósito de un caso

M. Aguilar Domingo<sup>a</sup>, MTJ. Hernangómez Cuesta<sup>b</sup>, JM. Escuriet Ojeda<sup>b</sup>  
C. Victoria Jimeno<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Médico de Familia. <sup>b</sup>Pediatra.  
CS San Pedro del Pinatar (Murcia).

Rev Pediatr Aten Primaria. 2007;9: 231-5

Moisés Aguilar Domingo, moises.aguilar@gmail.com

### Resumen

Comentamos el caso clínico de un niño de 2 años de edad con un déficit grave de alfa-1-antitripsina (A1AT), que presentaba diarrea, transaminasas elevadas y hepatomegalia sin otro tipo de manifestaciones clínicas acompañantes.

Durante las dos primeras décadas de la vida, las alteraciones hepáticas son el principal problema de salud de los individuos que padecen un déficit de A1AT, y las manifestaciones pulmonares son más tardías. El déficit de A1AT es aproximadamente tan frecuente como la fibrosis quística y hoy día es prioritario identificar lo antes posible a los individuos afectados debido a la disponibilidad de terapias específicas contra la enfermedad. El diagnóstico del déficit grave se confirma demostrando los niveles séricos por debajo de 80 mg/dL (11  $\mu\text{mol/L}$ ) y llevando a cabo los estudios genéticos.

**Palabras clave:** Diarrea crónica, Enfermedad hepática, Hepatomegalia, Hipertransaminemia, Deficiencia de alfa-1-antitripsina.

### Abstract

We report a case of a 2-year-old girl with severe A1AT (alpha 1 antitrypsin deficiency), who developed diarrhea, elevated serum liver enzymes and hepatomegaly without any other clinical conditions that may accompany A1AT deficiency.

During the first two decades of life, liver dysfunction is the major threat to the health of alpha-1-antitrypsin affected individuals, and pulmonary dysfunction is not a major concern.

A1AT deficiency is approximately as common as cystic fibrosis, and today becomes imperative to identify affected individuals due to the availability of specific therapy for A1AT deficiency.

The diagnosis of severe A1AT deficiency is confirmed by demonstrating a serum level below 80 mg/dL (11  $\mu\text{mol/L}$ ) in combination with a severe deficient genotype.

**Key words:** Chronic diarrhea, Liver disease, Hepatomegaly, Elevated serum transaminases, Alpha-1-antitrypsin deficiency.

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

## Introducción

El déficit de alfa-1-antitripsina (A1AT) es la enfermedad hepática hereditaria más frecuente en la infancia. Presentamos el caso de un niño de 3 años en el que se llega a este diagnóstico al estudiar un episodio de diarrea crónica concomitante con hepatomegalia y aumento de las transaminasas. Nos parece importante que ante una hipertransaminemia se introduzca la determinación de los niveles de A1AT, para poder llegar a este diagnóstico<sup>1-7</sup>.

## Caso clínico

Paciente de 2 años de edad que acude a consulta por deposiciones frecuentes y líquidas, sin sangre, sin vómitos y sin fiebre. Historia de episodios de deposiciones líquidas cada 15 días de 2 a 3 días de evolución desde los 5 meses de edad (cuando tuvo una diarrea por *Campylobacter* sp.), que remiten espontáneamente. Buena curva ponderal.

Exploración física: buen estado general. Peso: 13.050 gramos (percentil 50); talla: 89 centímetros (percentil 50); auscultación cardiopulmonar normal, abdomen blando, se palpa hígado a dos centímetros con resto de exploración física por aparatos normal.

Antecedentes personales: embarazo con metrorragia en el séptimo mes. Ce-

sárea a las 37 semanas; peso de recién nacido: 2.800 gramos; talla de recién nacido: 47,5 centímetros; puntuación de Apgar: 10/10. Pruebas de bioquímica con cistina y lisina aumentadas en orina que se normalizan con posterioridad. Es vacunado correctamente según el calendario de la Comunidad de Murcia y se añade la vacuna conjugada heptavalente frente a neumococo. Enfermedades intercurrentes: bronquiolitis leve a los seis meses. Desde la lactancia, dermatitis atópica a brotes.

Exploraciones complementarias: en el estudio ambulatorio presenta 160 mU/mL de transaminasa glutámico-oxalacética (GOT) y 209 mU/mL de transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), 8,3 g de proteínas totales con resto de bioquímica normal, coprocultivo, parásitos en heces y urocultivo negativos. Ecografía abdominal con hígado aumentado de tamaño con cambios compatibles con hepatitis. Se completa el estudio de hipertransaminemia y se obtienen de nuevo 245 mU/mL de GOT, 393 mU/mL de GPT, 280 UI/L de lactado deshidrogenasa y 153 UI/L de gamaglutamil-transpeptidasa. Serologías para virus de la hepatitis A, B y C negativas. Marcadores de celiaquía negativos. Serología citomegalovirus y virus de Epstein-Barr negativos. Cobre y ceruloplasmina normales. inmu-

noglobulinas séricas normales salvo inmunoglobulina E de 268 UI/mL y A1AT repetida en varias ocasiones entre 0 y 33 mg/dL (valores de referencia 85-210). Eco-Doppler hepática normal.

Evolución: a los 2 años se le recomienda leche de soja y derivados que, ante la mejoría del cuadro diarreico, se mantienen. Aunque en la actualidad el niño tiene 5 años y tolera perfectamente los lácteos, mantiene la curva ponderal en el percentil 50 y las transaminasas normales.

Ante la aparición de la alfa-1-antitripsina baja se inicia el estudio genético del paciente y los familiares. El paciente tiene una mutación homocigota PI\*ZZ, la madre PI\*SZ, el padre PI\*MZ y una hermana PI\*MZ, todos ellos asintomáticos (espirometrías inclusive normales) y con transaminasas normales, salvo la hermana, que presenta una ligera hipertransaminemia con 52 mU/mL de GOT y 81 mU/mL de GPT. Durante el estudio nace una prima hermana del paciente por parte de padre que se manifiesta como una ictericia de predominio directo del recién nacido; es diagnosticada de fenotipo grave PI\*ZZ como el paciente.

## Discusión

El déficit de A1AT es una de las enfermedades genéticas más comunes en la

raza blanca, con una gran variabilidad en su expresión clínica (entre 1 por cada 2.000-6.000 recién nacidos vivos)<sup>1-4</sup>.

El déficit de A1AT es una alteración autosómica codominante debida a un gen defectuoso en el cromosoma 14. Hay más de 75 variables genéticas de las A1AT, denominadas inhibidoras de las proteasas. En un individuo normal, sólo es posible encontrar un máximo de dos alelos para la producción de A1AT en su genoma: uno paterno y otro materno. Los alelos más comunes son los M, que producen una versión de la proteína funcionalmente normal<sup>1</sup>.

El fenotipo PI\*ZZ es el más frecuente entre los patológicos. De los fenotipos hallados en nuestro estudio, el PI\*ZZ se asocia con un déficit grave de A1AT, el PI\*SZ con un déficit moderado y el PI\*MZ con un déficit leve<sup>2-4</sup>.

Las personas con el fenotipo PI\*ZZ tienen sólo un 15-20% de los niveles sanguíneos de A1AT y son los que presentan la enfermedad más grave, aunque recordaremos que incluso personas con el mismo fenotipo presentan expresiones muy variables de la enfermedad, como es el caso de nuestro paciente, que en el momento actual se encuentra asintomático.

El principal inhibidor de las proteasas en sangre es la A1AT y su función prin-

cial es proteger los tejidos de la excesiva actividad de las proteasas. El curso de la enfermedad depende en gran medida del genotipo que determina el déficit. Pero incluso personas con el mismo genotipo presentan expresiones muy variables de la enfermedad. Este déficit afecta fundamentalmente a los pulmones y al hígado.

La enfermedad pulmonar más frecuente es el enfisema precoz en la edad adulta y el hábito de fumar acelera este proceso. Otras manifestaciones respiratorias son: asma que no responde al tratamiento, bronquiectasias y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>7</sup>.

El déficit de A1AT es la enfermedad hepática hereditaria más frecuente en la infancia y parece deberse al acúmulo hepático de las moléculas de A1AT que son defectuosas. Las manifestaciones clínicas oscilan entre un síndrome de hepatitis neonatal con colestasis grave y una elevación mínima de las transaminasas o una cirrosis con hipertensión portal en el adulto<sup>5-6</sup>.

Respecto al tratamiento, a parte de las recomendaciones generales en los hábitos de vida (evitar tóxicos hepáticos o pulmonares), existen tratamientos sustitutivos como la proelastina intravenosa, que parece retrasar el progreso de

la enfermedad pulmonar aunque sin efecto sobre los problemas hepáticos<sup>6-7</sup>.

La familia estudiada por nosotros presenta expresiones clínicas muy variables: una hipertransaminemia en el paciente presentado con genotipo PI\*ZZ, un primo con colestasis neonatal también con el mismo genotipo y el resto de la familia, asintomática.

Queremos hacer hincapié en otra característica del A1AT, que al tratarse de una antiproteasa<sup>6</sup>, durante un proceso inflamatorio-infeccioso agudo, puede hallarse temporalmente algo elevada, dando una falsa sensación de normalidad, por lo que ante la sospecha deberemos repetirla y hacer el fenotipo para identificar los portadores deficientes.

El pronóstico para los pacientes de déficit de A1AT es bueno en general. Muchos pacientes permanecen asintomáticos y no saben que tienen este problema<sup>5</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (reunión de 1996) recomienda que se haga la prueba a todas las personas con EPOC y adolescentes con asma y, en caso de anormalidad, hacer un estudio del fenotipo, siendo fundamental, si se detecta déficit de A1AT, no fumar, pues este hábito<sup>3</sup> aumenta mucho el riesgo de que se produzca daño pulmonar.

## Bibliografía

---

1. Talamo RC, Langley CE, Reed CE, Makino S.  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency: a variant with no detectable  $\alpha$ 1-antitrypsin. *Science*. 1973;181:70-1.
2. Kueppers F, Bearn AG. Inherited variations of human serum  $\alpha$ 1-antitrypsin. *Science*. 1966;154:407-8.
3. Janoff A, Carp H, Lee DK, Drew RT. Cigarette smoke inhalation. Decreases  $\alpha$ 1-antitrypsin activity in rat lung. *Science*. 1979;206:1313-4.
4. Pisonero-Ruiz P. Expresiones clínicas de la deficiencia de alfa 1-antitripsina. *Hepatología Clínica*. 1999;7:163-70.
5. Maxton D, Muñiz Girón J. Déficit de alfa-1 antitripsina. NetDoctor [sitio en Internet] [actualizado el 01/09/2003; consultado el 01/09/2006]. Disponible en [www.netdoctor.es/html/000080.html](http://www.netdoctor.es/html/000080.html)
6. Comité Editorial Saludalia. Déficit de alfa-1 antitripsina. Saludalia. [sitio en Internet] [actualizado el 19/05/2005; consultado el 01/09/2006]. Disponible en [www.saludalia.com/Saludalia/servlets/contenido/jsp/parserurl.jsp?url=web\\_saludalia/enfermedadesRaras/doc/respiratorio/doc/doc\\_deficit\\_alfa.xml](http://www.saludalia.com/Saludalia/servlets/contenido/jsp/parserurl.jsp?url=web_saludalia/enfermedadesRaras/doc/respiratorio/doc/doc_deficit_alfa.xml)
7. De la Roza C, Lara B, Vilà S, Miravittles M. Déficit de alfa-1-antitripsina. Situación en España y desarrollo de un programa de detección de casos. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:290-8.

