

¹Edith Alva-Moncayo,
¹María Castro-Tarín,
²Adolfo González-Serrano

Enfermedad de Wilson.

Caso pediátrico y revisión de la literatura

¹Departamento de Neurología Pediátrica, Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

²Estudiante de medicina, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México

Comunicación con: Edith Alva-Moncayo.

Tel: (55) 5524 1644.

Correo electrónico: puebla302@hotmail.com

Resumen

Introducción: la enfermedad de Wilson es un trastorno del metabolismo del cobre, con transmisión autosómica recesiva; su prevalencia es de uno entre 30 000 habitantes. El cobre es acumulado progresivamente en el hígado y el encéfalo y no se libera a pesar de tratamiento. Los signos neurológicos son temblor, disartria, manifestaciones extrapiramidales y distonía. Se observan los anillos de Kayser-Fleischer en el limbo corneal.

Caso clínico: adolescente de 15 años de edad y con antecedente de dos cuadros de hepatitis en años previos. Durante el último año presentó bradicinesia y temblor en reposo, seguidos por distonía, rigidez, indiferencia al medio e ictericia. En el examen oftalmológico se encontraron anillos de Kayser-Fleischer. La resonancia magnética mostró imágenes hiperintensas en núcleo lenticular, globo pálido, núcleo caudado y sustancia negra, sugestivas de enfermedad de Wilson. Se determinaron niveles de ceruloplasmina sérica, cobre urinario y biopsia hepática con determinación de cobre intrahepático, y se encontraron hallazgos confirmativos de la enfermedad.

Conclusiones : en el caso descrito fue peculiar el inicio, caracterizado por hepatitis crónica y facies inexpressiva, por lo que inicialmente el paciente fue catalogado con trastorno psiquiátrico y valorado por neurología.

Palabras clave

degeneración hepatolenticular
 adolescente
 ceruloplasmina

Summary

Background: Wilson disease is a problem of cuprum metabolism, with recessive autosomic hereditary transmission and a prevalence of one in 30 000 habitants. The cuprum is deposit in a progressive and irreversible way in the liver and encephalus and it is not liberated with quelant treatment. Neurological manifestations are tremor, disartria, extrapiramidal manifestations or distonia. Ophtalmic exploration shows corneal limb with sign of Kayser-Fleischer.

Clinical case: a 15-year-old masculine patient with previous hepatitis outbreak in two times. During the last year he presented distonia, bradicinecios, stiffness and indifference with ictericia. Ophthalmological examination reported Kayser-Fleisher rings. Magnetic resonance of brain showed high dense images in lenticular, pallidus globe and caudate nucleus suggestive of Wilson disease. Ceruloplasmin concentration, cuprum in the liver biopsy confirmed the diagnosis.

Conclusions: the importance of the case was the hepatic initial manifestations and two years after presented with inexpressive face, and it was considered a psychiatric disease, but the neurological evaluation and the liver biopsy confirmed the diagnosis of Wilson disease.

Key words

hepatolenticular degeneration
 adolescent
 ceruloplasmin

Introducción

La enfermedad de Wilson es un trastorno del metabolismo del cobre, con transmisión autosómica recesiva; su prevalencia es de uno entre 30 000 sujetos y la frecuencia de portador es de uno entre 90.¹⁻⁴ El defecto se encuentra en el brazo largo del cromosoma 13:(13q14.3)(11-14).⁵

En 1993 se encontró el gen ATP7B, el cual codifica una ATPasa tipo P transportadora de cobre (ATPasa de Wilson).⁶ Desde entonces, más de 360 mutaciones del gen ATP7B han sido identificadas y la más común es c.3207C > A (p.His1069Gln), aunque existen variaciones según la distribución geográfica.^{7,8}

En la ATPasa de la enfermedad de Wilson se han identificado dos acciones intracelulares principales: al promover la incor-

poración de cobre a apoceruloplasmina y facilitar la excreción de cobre a través de la bilis. El defecto de esta vía conduce a la acumulación de cobre intrahepático, concentraciones séricas bajas de ceruloplasmina enzimáticamente activa y concentraciones proporcionalmente bajas de cobre sérico, excepto cuando existen concentraciones séricas elevadas de ceruloplasmina no unida a cobre. Debido a lo anterior, el cobre se acumula progresivamente y en forma irreversible en el hígado y el encéfalo, a pesar de utilizar tratamientos quelantes.^{9,10}

Estos pacientes desarrollan cirrosis e insuficiencia hepática, y en la exploración física se identifica hepatomegalia, esplenomegalia y ascitis.

Entre los signos neurológicos se encuentran temblor, disartria, manifestaciones extrapiramidales y distonía. A la exploración oftálmica, en 50 % de los casos se identifican los anillos de Kayser-Fleischer en el limbo corneal.^{11,12}

El propósito de la presente descripción es identificar en forma temprana los signos y síntomas neurológicos de esta patología, y los datos clínicos que pueden ser determinantes para diagnóstico oportuno e inicio del tratamiento de las manifestaciones neurológicas que permitan mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Caso clínico

Adolescente masculino de 15 años y cuatro meses de edad, quien inició el padecimiento motivo de envío a neurología pediátrica en enero de 2009, con astenia, adinamia, disestesia de miembros pélvicos, afasia, cefalea occipital, indiferencia al medio e ictericia.



Figura 1 Anillos de Kayser-Fleisher. Se observan los depósitos de cobre en la membrana de Descemet de la córnea

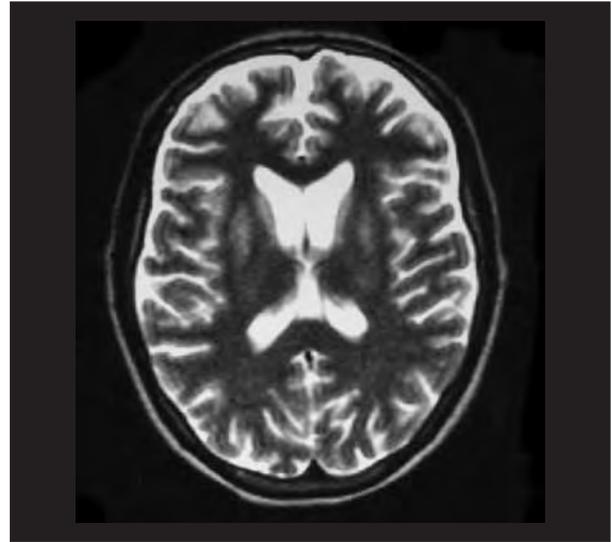


Figura 2 Resonancia magnética de cráneo en fase T2, donde se aprecia hiperintensidad lenticular bilateral y en núcleo caudado

Entre sus antecedentes perinatales se registró que fue producto de la gesta III, obtenido por cesárea debido a hipertensión materna, 3100 g de peso corporal y antecedentes negativos de hipoxia neonatal. En cuanto a sus antecedentes personales patológicos, alérgico a la penicilina y con dos cuadros de hepatitis (2007 y 2008). En diciembre de 2008 presentó inmovilidad, catalogada como crisis de ausencia asociada a bradicinesia, rigidez facial, cefalea y fijación de la mirada. Se decidió iniciar manejo con ácido valproico, sin responder al mismo, por lo que fue enviado a valoración neurológica.

A la exploración física y neurológica se encontró adolescente bien conformado, con actitud forzada por rigidez, facies inexpresiva pero alerta, orientado, reactivo, con tinte icterico de piel y mucosas; funciones mentales anormales, abstracción, con respuesta a estímulos externos, respuesta verbal muy lenta, pero adecuada, bradipsiquia, movilidad facial bilateral disminuida, disfagia, temblor mentoniano, bradicinesia, marcha festinante, tono muscular aumentado, hipotrofia muscular generalizada, reflejos miotáticos exaltados, temblor de reposo asimétrico de predominio derecho, temblor de intención bilateral y signo de Babinski positivo izquierdo.

En la exploración de fondo del ojo se identificaron anillos de Kayser-Fleischer (figura 1).

Por los datos anteriores y los antecedentes del paciente se consideró la posibilidad de enfermedad de Wilson, enfermedad de depósito que se acompaña de ictericia y hallazgos corneales. Se inició el protocolo de estudio para la confirmación diagnóstica.

Los resultados de la biometría hemática y de la química sanguínea fueron normales. Las pruebas de función hepática

indicaron AST de 90 U/L, ALT de 58 U/L, bilirrubinas totales de 2.48 mg/dL, BI 2.09 de mg/dL y BD de 0.39 mg/dL.

El ultrasonido hepático mostró el hígado disminuido de tamaño en forma moderada y difusa, de contornos regulares, ecogenicidad del parénquima aumentada en forma moderada y difusa sin lesiones focales aparentes, y datos de hipertensión portal y esplenomegalia.

Se obtuvo resonancia magnética en secuencias T2 y se observaron imágenes hiperintensas en núcleo lenticular, globo pálido, núcleo caudado y sustancia negra, así como en tubérculos cuadrigéminos. Tras la administración de gadolinio no se evidenció reforzamiento (figura 2).

Los niveles de cobre urinario fueron de 200 $\mu\text{g/L}$ y la ceruloplasmina sérica de 12 % (valores de referencia $> 200 \text{ mg/L}$).

La biopsia hepática reveló fibrosis (figura 3) compatible con cirrosis y niveles de cobre intrahepático de 300 $\mu\text{g/g}$ (valores de referencia $> 50 \mu\text{g/g}$ tejido seco). Una vez establecido el diagnóstico se procedió a iniciar manejo con D-penicilamina en dosis de 1 g, fraccionado en dos tomas diarias. Al momento de este informe no existían cambios de las condiciones previas al inicio del tratamiento.

Por otra parte, el paciente ha persistido con incremento de manifestaciones extrapiramidales caracterizadas por distonía, posturas en opistotonos, signo de rueda dentada y con gran depresión, manifestada con periodos de llanto y agresividad, articulación del lenguaje disártrico y bradipsiquia persistente.

Discusión

Aunque no existen criterios específicos para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson, numerosos estudios han determinado elementos clave de gran utilidad para identificar esta enfermedad.

Roberts y Schilsky¹³ realizaron una revisión de la literatura y emitieron recomendaciones para realizar el diagnóstico de enfermedad de Wilson de acuerdo con los estándares de calidad de evidencia clínica, donde incluyen los siguientes:

- Sospecha en pacientes entre tres y 45 años de edad con afección hepática de causa desconocida.
- Presencia de anillos de Kayser-Fleischer.
- Ceruloplasmina sérica $< 5 \text{ mg/dL}$.
- Excreción urinaria de cobre en orina de 24 h $> 100 \mu\text{g/L}$.
- Determinación de cobre en biopsia hepática $\geq 250 \mu\text{g/g}$ de tejido seco.
- Evidencia de alteraciones en los ganglios de la base en imágenes de resonancia magnética.

Otros estudios, como el realizado por Eisenbach y colaboradores,¹⁴ muestran que existe un valor estadísticamente significativo en cuanto a la actividad de enzimas hepáticas alanino aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, baja actividad de la colinesterasa, concentraciones elevadas de

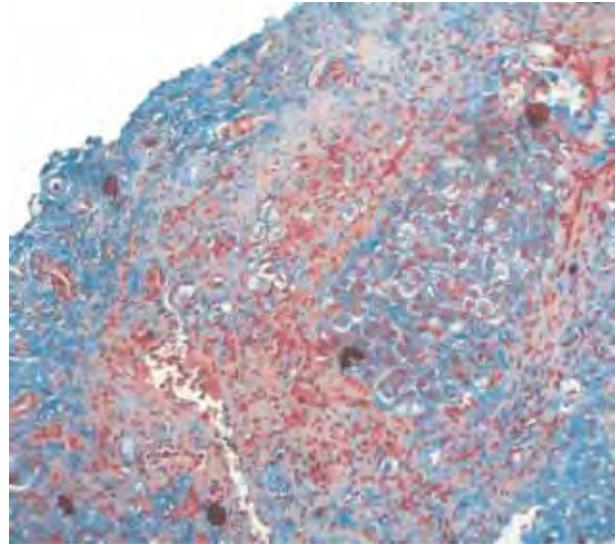


Figura 3 | Biopsia hepática donde se identifican imágenes de fibrosis intrahepática y niveles de cobre de más de 300 $\mu\text{g/g}$ de tejido seco

cobre urinario y hemoglobina baja para el diagnóstico de enfermedad de Wilson.

Los hallazgos en la exploración neurológica que orientan al diagnóstico de enfermedad de Wilson se caracterizan por anomalías motoras de características parkinsonianas como distonía, hipertonía, rigidez, temblor y disartria.¹⁵

Además de todos estos elementos, en el paciente descrito se realizaron los diferentes estudios de laboratorio a nuestro alcance, correlacionándolos con los hallazgos de la exploración física y con los resultados obtenidos en la literatura, con lo que se estableció el diagnóstico de enfermedad de Wilson.¹⁶⁻¹⁸

Por tratarse del primer caso que se presenta en nuestro medio, resulta fundamental considerar esta enfermedad en el diagnóstico diferencial en adolescentes con conductas incongruentes, con irritabilidad y cambios en la personalidad, así como con elevación de transaminasas que nunca se normalizan o episodios de hepatitis de repetición y hepatitis crónicas con marcadores serológicos negativos. Incluso, algunos autores aconsejan realizar pesquisa de Wilson ante nefrolitiasis de causa no conocida y antecedentes de enfermedad hepática familiar en enfermos psiquiátricos.

Lo anterior muestra la gran diversidad de síntomas, sin duda inespecíficos, pero que en los adolescentes deben llevar a considerar enfermedad de Wilson, Si bien el tratamiento no logra eliminar el cobre fijo en los tejidos blanco, su instauración temprana mejora la calidad de vida del paciente.¹⁹

En el presente caso el daño neurológico fue irreversible y la calidad de vida del paciente fue mala, debido a que antes de la valoración neurológica no se pensó en la enfermedad de Wilson.²⁰

Referencias

1. Ye S, Gong L, Shui QX, Zhou LF. Wilson disease: identification of two novel mutations and clinical correlation in Eastern Chinese patients. *World J Gastroenterol* 2007;13(38):5147-5150.
2. Schmidt HH. Introducing single-nucleotide polymorphism markers in the diagnosis of Wilson disease. *Clin Chem* 2007;53(9):1568-9. Disponible en <http://www.clinchem.org/cgi/content/full/53/9/1568>
3. Eisenbach C, Sieg O, Stremmel W, Encke J, Merle U. Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease. *World J Gastroenterol* 2007;13(11):1711-1714. Disponible en <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v13/i11/1711.htm>
4. Kucinskas L, Jeroch J, Vitkauskiene A, Sakalauskas R, Petrenkiene V, Kucinskas V, et al. High prevalence of c.3207C>A(p.H1069Q) mutation in ATP7B gene of Lithuanian patients with hepatic presentation of Wilson's disease. *World J Gastroenterol* 2008;14(38): 5876-5879. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2751898/?tool=pubmed>
5. Solís-Muñoz P, Solís-Herruzo JA. Wilson's disease. A rare thought present condition. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100(8):447-455. Disponible en <http://www.grupoaran.com/mrmUpdate/lecturaPDFfromXML.asp?IdArt=460729&TO=RVN&Eng=1>
6. Santosh S, Shaji RV, Eapen CE, Jayanthi V, Malathi S, Finny P, Thomas N, et al. Genotype phenotype correlation in Wilson's disease within families—a report on four south Indian families. *World J Gastroenterol* 2008;14(29):4672-4676. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2738792/?tool=pubmed>
7. Kucinskas L, Jeroch J, Vitkauskiene A, Sakalauskas R, Petrenkiene V, Kucinskas V, et al. High prevalence of c.3207C>A(p.H1069Q) mutation in ATP7B gene of Lithuanian patients with hepatic presentation of Wilson's disease. *World J Gastroenterol* 2008;14(38): 5876-5879. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2751898/?tool=pubmed>
8. Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. *Hum Genet* 2006;120(2):151-159.
9. Roberts EA, Sarkar B. Liver as a key organ in the supply, storage, and excretion of copper. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(3):851S-854S.
10. Houwen RH. Copper: two sides of the same coin. *Neth J Med* 2008;66(8):325-326.
11. Rodrigo-Agudo JL, Valdés-Mas M, Vargas-Acosta AM, Ortiz-Sánchez ML, Gil-del Castillo ML, Carballo-Álvarez LF. Clinical presentation, diagnosis, and long-term outcome of 29 patients with Wilson's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100(8):456-461. Disponible en <http://www.grupoaran.com/mrmUpdate/lecturaPDFfromXML.asp?IdArt=460730&TO=RVN&Eng=1>
12. Brewer GJ. Recognition, diagnosis, and management of Wilson's disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;223(1):39-46.
13. Roberts E, Schilsky ML; Division of Gastroenterology and Nutrition, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003;37(6):1475-1492.
14. Eisenbach C, Sieg O, Stremmel W, Encke J, Merle U. Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease. *World J Gastroenterol* 2007;13(11):1711-1714. Disponible en <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v13/i11/1711.htm>
15. Brewer GJ. Neurologically presenting Wilson's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs* 2005;19(3):185-192.
16. Eghtesad B, Nezakathou N, Geraci LC, Jabbour N, Irish WD, Marsh W, et al. Liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience. *Liver Transpl Surg* 1999;5(6):467-474.
17. Gollan JL, Gollan TJ. Wilson's disease in 1998: genetic, diagnosis, and therapeutic aspects. *J Hepatol* 1998;28(Supl 1):28-36.
18. Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I. The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *N Engl J Med* 1987;317(4): 2009-2013.
19. Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, Carlson M, Schilsky M, Kluin KJ, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch Neurol* 2006; 63(4):521-527. Disponible en <http://archneur.ama-assn.org/cgi/content/full/63/4/521>
20. Bortolotti F, Calzia R, Vegnente A, Cadrobbi P, Rugge M, Armigliato M, et al. Chronic hepatitis in childhood: the spectrum of the disease. *Gut* 1988;29(5):659-664.