



Enfermedad de Wilson: reporte de un caso y revisión de la literatura

Marco Antonio López Hernández, Marlene Serrano Rufino

RESUMEN

Se reporta un caso de enfermedad de Wilson en una mujer de 22 años de edad con antecedentes de amenorrea primaria y diagnóstico de poliquistosis ovárica a los 17 años. El padecimiento tenía dos años de evolución, con temblor grueso progresivo en la mano derecha, sialorrea, rigidez en el miembro torácico izquierdo y disfagia. En el examen oftalmológico se le encontraron anillos de Kayser-Fleischer. La imagen de resonancia magnética mostró hiperintensidad difusa de ganglios basales y degeneración del núcleo lenticular compatibles con enfermedad de Wilson. La biopsia hepática mostró cirrosis macronodular con datos de regeneración y actividad mínima. Se realizó secuenciación de ADN genómico que demostró una mutación homocigota para la secuencia de aminoácidos H1069Q y c3207C>a en el exón 14 del gen ATP7B. La paciente recibió tratamiento durante ocho semanas con tetratiomolibdato de amonio, acetato de cinc y D-penicilamina, con lo que los síntomas neurológicos disminuyeron.

Palabras clave: enfermedad de Wilson, ceruloplasmina, anillos de Kayser-Fleischer.

ABSTRACT

A case of Wilson disease in a woman of 22 years is reported. There are only antecedents of primary amenorrhea with the diagnose at the 17 years old of polycystic ovarian. The disease has 2 years of evolution with progressive heavy tremor of right hand, sialorrea, rigidity of left arm and dysphagia. In the ophtalmologic examination was found the Kayser-Fleischer ring. The MRI showed diffuse hyperintensity of basal ganglia and degeneration of lenticular nucleus, compatible with Wilson's disease. The liver biopsy shown macronodular cirrhosis with regeneration nodules and minimum activity data. It was made genomic sequence of DNA that showed homozygotic mutation for the amino acids sequence H1069Q, and c3207C>a in the exon 14 of gene ATP7B. The patient received treatment of 8 weeks with ammonium tetratiomolibdate, zinc acetate and D-penicilamine with improvement of the neurologic symptoms.

Key words: Disease of Wilson, ceruloplasmin, ring of Kayser-Fleischer.

La enfermedad de Wilson es un padecimiento autosómico recesivo del metabolismo del cobre. La característica sobresaliente de esta enfermedad es su amplia variabilidad fenotípica y genotípica. Las mutaciones del gen ATP7B, situado en el cromosoma 13, que codifican una proteína encargada del transporte hepático del cobre, dan por resultado esta enfermedad. Se han identificado más de 300 mutaciones de ese gen. Esta proteína asegura el transporte hepático del cobre en el hepatocito, su incorporación a la apoceruloplasmina y su excreción biliar.

Las manifestaciones clínicas son heterogéneas, al igual que su presentación, aunque inicialmente pre-

valecen síntomas neuropsiquiátricos y hepáticos. El reconocimiento temprano e inicio del tratamiento con quelantes del cobre o acetato de cinc son decisivos para el pronóstico de estos pacientes. El trasplante hepático se indica en casos como hepatitis fulminante o cirrosis hepática avanzada, y debe considerarse en las formas neurológicas resistentes al tratamiento.^{1,2}

HISTORIA

La descripción clásica de Wilson, publicada en 1912, es: degeneración lenticular progresiva y enfermedad nerviosa familiar que se acompaña de cirrosis hepática. Gowers describió en 1906 un trastorno neurológico similar al que denominó "corea tetanoide"; antes también lo identificaron Westphal (1883) y Strümpell (1898) como "pseudoesclerosis". Estos autores, sin embargo, no reconocieron la relación de este trastorno con la cirrosis.

Recibido: abril, 2007. Aceptado: agosto, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Los estudios clínicos de Hall (1923) y Spielmeyer (1920), quienes examinaron de nuevo los cortes de hígado y encéfalo de los casos de Westphall y Strümpell, establecieron claramente que la pseudoesclerosis descrita por estos últimos autores era la misma enfermedad descrita por Wilson. Llama la atención que ninguno de estos autores, incluso Wilson, observó el anillo corneal de color pardo dorado (de Kayser-Fleischer), signo patognomónico de la enfermedad. La anomalía corneal la describió por primera vez Kayser, en 1902, y al año siguiente Fleischer la relacionó con la pseudoesclerosis.

Rumpell había demostrado el contenido enormemente aumentado de cobre en el hígado y en el encéfalo en 1913, pero este descubrimiento se ignoró hasta que Mandelbrote (1948) encontró que la excreción urinaria del cobre estaba aumentada en pacientes con enfermedad de Wilson. En 1952, Scheinberg y Gitlin descubrieron que la ceruloplasmina, enzima sérica que fija el cobre, está muy reducida en esta enfermedad.³

GENÉTICA Y EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de un padecimiento autosómico recesivo, que se localiza en el cromosoma 13 por mapeo del gene 13q14.3 11. Suele manifestarse entre los 3 y los 50 años de edad. Su frecuencia en la mayoría de las poblaciones es de casi 1:40,000 y la frecuencia de portadores de la mutación de ATP 7B es de aproximadamente 1%. Según estos datos, el riesgo de padecer la enfermedad de Wilson en hijos de padres afectados es de 1 en 200.⁷

En un estudio efectuado con población francesa se identificaron ocho nuevas mutaciones del gen ATP7B asociadas con manifestaciones neurológicas tardías de la enfermedad de Wilson, lo que demostró que los fenotipos relacionados con mutaciones distintas que p.H1069Q son a menudo de manifestación más tardía.⁸

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

El cobre es un componente esencial de un número importante de reacciones enzimáticas para funciones básicas. Cuando el transporte de cobre se interrumpe

se originan dos enfermedades en los humanos: la de Wilson y la de Menkes; en ambas existen defectos en las proteínas de membrana transportadoras del cobre.^{4,5}

En un estudio de cohorte efectuado con 163 pacientes, Merle y colaboradores no hallaron diferencia significativa en los parámetros clínicos o en la manifestación inicial de la enfermedad en los pacientes, agrupados de acuerdo con su mutación. Concluyeron que los pacientes con enfermedad de Wilson, con síntomas neuropsiquiátricos, tienen un diagnóstico más tardío y un pronóstico más desfavorable que aquellos con presentación hepática.⁷

Los síntomas iniciales pueden ser hepáticos, neurológicos o psiquiátricos. Las manifestaciones neurológicas y hepáticas ocurren, aproximadamente, con igual frecuencia. La enfermedad puede manifestarse como crónica o fulminante del hígado. La forma neurológica tiende a ocurrir en la segunda y tercera décadas de la vida, pero también se ha reportado en niños. Las manifestaciones neurológicas incluyen alteraciones del movimiento, como: tremor, pobre coordinación, rigidez, pérdida del control motor fino, disartria y dificultades para la deglución. Cerca de 20% de los pacientes pueden tener síntomas psiquiátricos, sin otros síntomas clínicos. Se han reportado: depresión, comportamiento anormal e incluso esquizofrenia.^{9,10} El anillo de Kayser-Fleischer, en el limbo de la córnea, resulta del depósito de cobre en la membrana de Descemet; éste puede estar ausente en más de 40% de los pacientes con afectación hepática, aunque suele haberlo en pacientes con manifestaciones neurológicas y psiquiátricas.¹⁰

Un rasgo característico de la enfermedad de Wilson es la excreción reducida de cobre en la bilis, lo que resulta en acumulación tóxica de cobre en el hígado. Otro defecto es la incorporación reducida de cobre dentro de la ceruloplasmina. En el plasma, sin embargo, la ceruloplasmina puede estar dentro de los rangos normales. En estadios avanzados de la enfermedad, la distribución de cobre en el hígado cirrótico puede ser irregular y la biopsia puede no indicar el contenido de cobre en el hígado.

Para el diagnóstico de este trastorno, el marcador más usado son los di o trinucleótidos de repetición, los cuales son altamente variables en cada individuo.

Estos polimorfismos se detectan fácilmente por la proteína C reactiva. Hasta la fecha, se han identificado más de 300 mutaciones para esta enfermedad.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El diagnóstico temprano es decisivo para evitar el daño permanente del hígado o el cerebro. El pronóstico es excelente con tratamiento temprano, incluso después de que los síntomas clínicos se hayan manifestado. Los dos enfoques para el tratamiento son los agentes quelantes (como la penicilamina o trientina) o preventivos de la absorción de cobre mediante altas dosis de cinc. La penicilamina es un agente quelante efectivo (introducido por JM Walshe en 1956), con el cual el cobre excedente se elimina por vía urinaria, pero el cobre acumulado en el hígado no se remueve por completo y los efectos secundarios son frecuentes, algunos interfieren con el sistema inmunitario y favorecen cambios crónicos en la piel. Los quelantes del cobre, como la trientina, forman un complejo estable con el metal y favorecen su excreción por vía urinaria; sus efectos secundarios pueden ser menos comunes que los de la penicilamina.^{11,12}

El tetratiomolibdato de amonio se une al cobre con alta afinidad, aunque inicialmente empeora los síntomas neurológicos. Se sabe poco acerca de la redistribución del cobre removido por estos agentes. Los efectos tóxicos encontrados con el tetratiomolibdato de amonio son: anemia, leucopenia, trombocitopenia y elevación de aminotransferasas. El tetratiomolibdato de amonio es muy eficaz para el tratamiento inicial de pacientes con enfermedad de Wilson y alteraciones del movimiento.¹³⁻¹⁵ El cinc oral se usa desde 1979, particularmente en Europa. Al principio, el cobre puede removerse más rápidamente con un agente quelante que con el cinc; enseguida puede darse algún tratamiento de mantenimiento con cinc. Debido a la producción de radicales libres inducida por el cobre, los pacientes pueden tener concentraciones reducidas de alfa-tocoferol en plasma, por lo que es recomendable el uso de un agente antioxidante.

El trasplante hepático es la opción final en caso de insuficiencia hepática fulminante o estadio final de enfermedad hepática, e inclusive para pacientes

con manifestaciones neurológicas resistentes al tratamiento.¹⁶

Mediante el seguimiento se ha reportado regresión de los nódulos de regeneración hepáticos después de un tratamiento con quelantes del cobre, cuando el diagnóstico se efectúa en etapa temprana;¹⁷ sin embargo, no existen reportes de seguimiento por imagen a largo plazo.

REPORTE DEL CASO

Se trata de una paciente del sexo femenino, de 22 años de edad, con amenorrea primaria diagnosticada a los 17 años, y que recibía tratamiento hormonal. Por ultrasonografía pélvica se descubrió la existencia de ovarios poliquísticos. Un año atrás tuvo disminución del rendimiento escolar, cambios de humor, trastornos del sueño y depresión progresiva. En diciembre de 2004 manifestó temblor grueso de la mano derecha; además, padeció sialorrea, diagnosticada por un neurólogo como enfermedad de Parkinson juvenil y tratada con levodopa-carbidopa, sin obtener mejoría. Un mes después se agregó la rigidez de la extremidad torácica izquierda. En marzo de 2005 se le realizó un electroencefalograma que resultó normal. En ese mes comenzó la disfagia a sólidos.

Durante la exploración física la paciente se encontró alerta, orientada, con pupilas de 3 mm y reflejos normales. Se observó anillo de Kayser Fleischer (figura 1). La exploración cardiopulmonar resultó normal. En el abdomen se le encontró el borde hepático rebasa-



Figura 1. Anillo de Kayser-Fleischer.

do. El borde costal tenía consistencia dura, nodular, indoloro, esplenomegalia, borde liso y firme. En la exploración neurológica las funciones mentales se encontraron conservadas, marcha normal, tono muscular conservado, hipotrofia muscular generalizada, manos con hipotrofia tenar e hipotenar, leuconiquia. Fuerza 5/5 en las cuatro extremidades proximal y distal, reflejos miotáticos ++ en las extremidades izquierdas, en las derechas de +++ y temblor de reposo en la extremidad torácica derecha, que se exacerbaba con el movimiento. La integración sensitiva fue normal en sus modalidades exteroceptiva, propioceptiva y esteroceptiva. No tuvo signos meníngeos ni cerebelosos (figura 2).

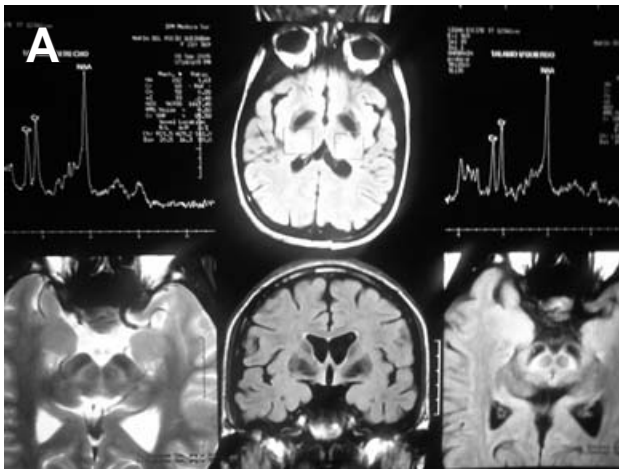
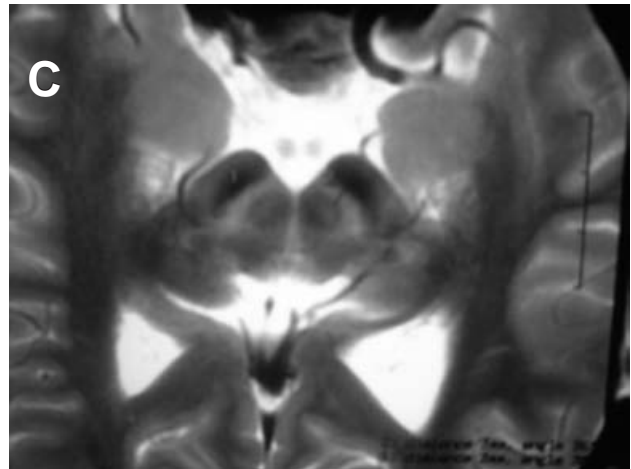
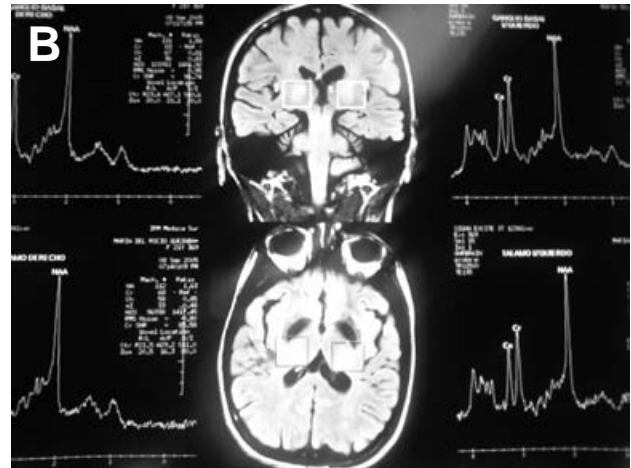


Figura 2. Imagen por resonancia magnética en T1 con cortes axial y coronal, que muestra hiperintensidad difusa de núcleos lentiformes (A, arriba) y tálamos bilaterales (B, derecha arriba). En C (derecha) se muestra un detalle de la imagen por resonancia magnética ponderada en T2, con hiperintensidad de los núcleos lentiformes.

Se le realizaron determinaciones de anticuerpos antinucleares, anti-ADN, ANCA, anti-SM, anti-Ro, anti-La, que resultaron negativas. C3, C4, y CH50 tuvieron concentraciones normales. La biometría hemática, la química sanguínea y las pruebas de función hepática fueron normales. Se obtuvo una imagen del cráneo por resonancia magnética, con secuencias en T1 en fase simple, T2, Flair, neurofuncional de difusión en los tres planos y espectroscopia de ganglios basales, la cual mostró moderada mayor amplitud de los surcos y cisternas con dilatación ventricular proporcional y leve asimetría por mayor volumen del ventrículo izquierdo, así como hiperintensidad difusa en los ganglios basales, a la altura del núcleo



lenticular, de cápsula externa, talámico bilateral y el mesencéfalo (figura 3).

Se obtuvo ultrasonido de hígado y vías biliares que mostró al hígado con irregularidades en los contornos, disminuido en sus dimensiones, con patrón ecográfico heterogéneo por áreas de mayor y menor ecogenicidad, con imágenes pseudonodulares y esplenomegalia. La tomografía axial computada del abdomen mostró imágenes compatibles con fibrosis y cirrosis macronodular (figura 4).

La laparoscopia y la biopsia en cuña del hígado mostraron pérdida de la citoarquitectura hepática por formación de nódulos de gran tamaño, rodeados de tejido conectivo en donde se identificaron conductos biliares de diámetro variable así como inflamación crónica, arterias y en menor cantidad, venas. En el proceso sólo se identificó infiltrado inflamatorio crónico en los espacios porta. El estudio histopatológico

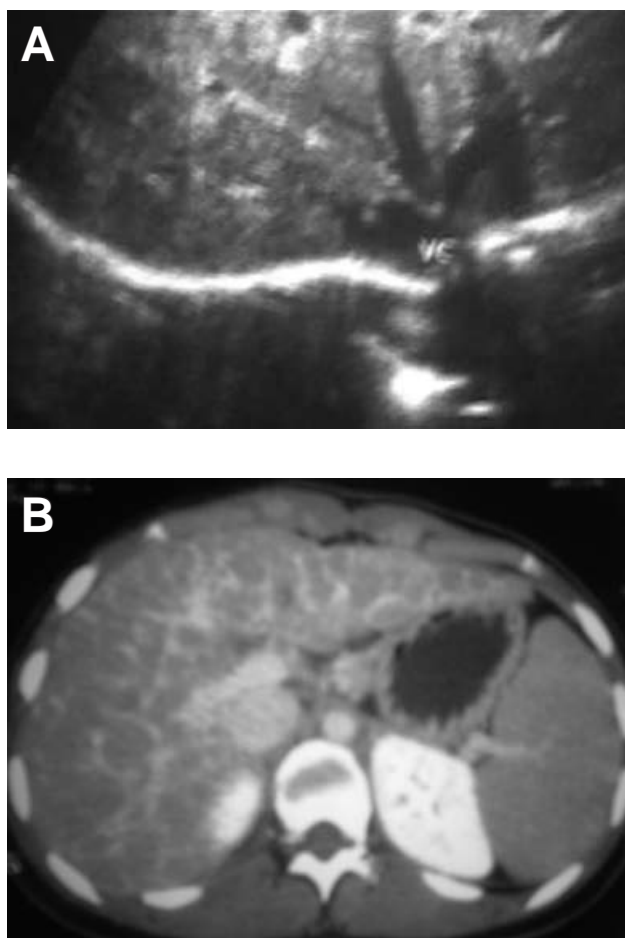


Figura 3. A) Ultrasonografía de hígado (lóbulo derecho) que muestra irregularidad de los contornos y patrón ecográfico heterogéneo relacionado con un proceso hepatocelular difuso del tipo fibrosis o cirrosis. B) Corte de tomografía axial de abdomen que muestra lesiones sugerentes de cirrosis hepática.

determinó fibrosis hepática congénita con nódulos de regeneración subcapsulares (figura 2).

Se determinó la ceruloplasmina de 3mg/dL (17-48 mg/dL) y cobre sérico de 0.0 mg/dL (700-1,750 mg/L). Se realizó secuenciación de ADN genómico que mostró mutación homocigota para la secuencia de aminoácidos H1069Q, y c3207C>a en el exón 14 del gen ATP7B. Se concluyó que se trataba de enfermedad de Wilson.

REFERENCIAS

1. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML Wilson disease. *Lancet* 2007;369(9559):397-408.

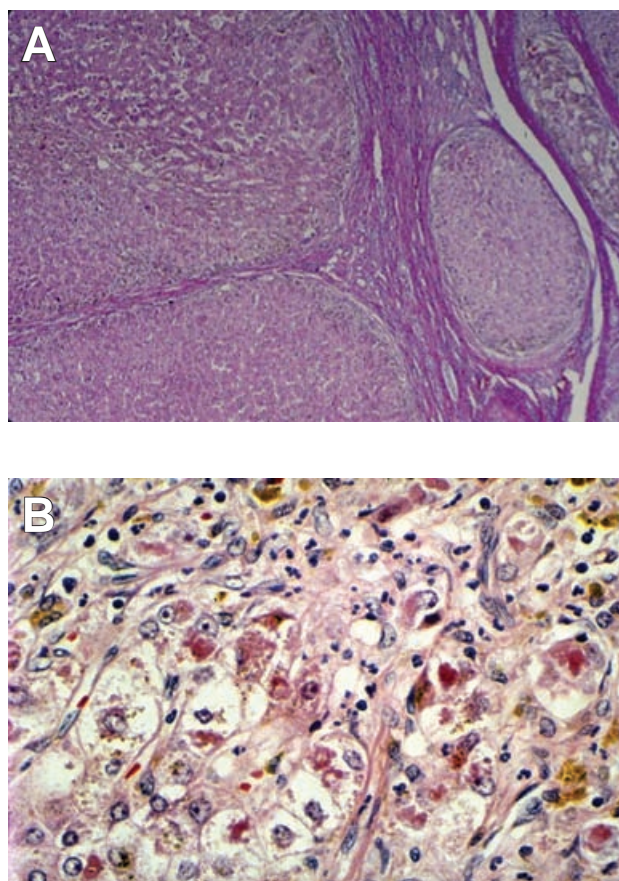


Figura 4. A) Tinción con hematoxilina-eosina que muestra bandas de fibrosis que delimitan los nódulos grandes focalmente, con proliferación de conductos y escaso infiltrado inflamatorio linfocitario. B) Tinción de Masson que muestra fibrosis septal en los espacios porta, retículo con regeneración pericelular, áreas de placa sinusoidal que sugieren regeneración hepatocelular y hepatocitos en apoptosis.

2. Woimant F, Chaine P, Favrole P, Mikol J, Chappuis P. Wilson disease. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162(6-7):773-81.
3. Adams RD. Hereditary hepatocerebral degeneration of Wilson Westphal Strumpell with referents to acquired hepatocerebral degeneration. In: Bammer HG, editor. *Future of neurology*. Stuttgart: Thieme, 1967;pp:45-69.
4. Richardson DR, Suryo Rahmanto Y. Differential regulation of the Menkes and Wilson disease copper transporters by hormones: an integrated model of metal transport in the placenta. *Biochem J* 2007;402(2):e1-3.
5. Bremner I, Meter JA, Philip J, Borysiewicz LK, Walport MJ. Disorders of copper transport. *Br Med Bull* 1999;55(3):544-55.
6. Woimant F, Chaine P, Favrole P, Mikel J, Chappuis P. Wilson disease. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162(6-7):773-81.
7. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson disease: a cohort study. *Gut* 2006;18.

8. Chappuis P, Callebort J, Quignon V, Woimant F, Laplanche JL. Late neurological presentations of Wilson disease patients in French population and identification of 8 novel mutations in the ATP7B gene. *J Trace Elem Med Biol* 2007;21(1):37-42.
9. Cullen LM, Prat L, Cox DW. Genetic variation in the promoter and 5' UTR of the copper transporter, ATP7B, in patients with Wilson disease. *Clinical Genetics* 2003;64(5):429-32.
10. Patel AD. Wilson disease. *Arch Neurol* 2001;119(10):1556-7.
11. Ferenci P. Diagnosis and current therapy of Wilson's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(2):157-65.
12. Komal K, Patil SA, Taly AB, Nirmala M, et al. Effect of d-penicillamine on neuromuscular junction in patients with Wilson disease. *Arch Neurol* 2004;63(5):935-6.
13. Brewer GJ, Hereda M, Kluin KJ, Carlson M, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: III. Initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. *Arch Neurol* 2003;60(3):379-85.
14. Brewer GJ, Hedera M, Kluin KJ, Carlson M, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate. *Arch Neurol* 2003;60:379-85.
15. Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, Carlson M, 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):521-7.
16. Stracciari A, Tempestini A, Borghi A, Guarino M. Effect of liver transplantation on neurological manifestations in Wilson disease. *Arch Neurol* 2000;57(3):384-6.
17. Kozic D, Svetel M, Petrovic I, Sener RN, Kostic VS. Regression of nodular liver lesions in Wilson's disease. *Acta Radiol* 2006;47(7):624-7.