

Degeneración Hepatolenticular de Wilson

Reporte del primer caso en Costa Rica

DR. ARNALDO ANTILLÓN SALAZAR*

DR. J. E. AGUILAR ALVAREZ**

La enfermedad de Wilson es un error innato del metabolismo, caracterizado por la ausencia de ceruloplasmina, metaloproteína a cargo de los procesos oxidativos del cobre. Como consecuencia se acumula el metal en los tejidos produciendo un cuadro clínico variable con respecto a la clínica y evolución.

Su modo de transmisión no es exactamente claro, pero los estudios familiares realizados orientan hacia un gene autosómico recesivo (1).

Se manifiesta por: a) Afección hepática (Cirrosis); b) Afección de los núcleos grises cerebrales; c) Nefropatía (Aminoaciduria y raquitismo renal); d) Trastornos oculares, con la presencia del anillo de Kayser Fleisher. Se distinguen dos formas clínicas bien definidas.

1.—*Forma Pseudoesclerosa*: se presenta en adultos, comienza con trémor y disartria, responde bien al tratamiento con agentes quelantes, desapareciendo el trémor y pudiéndose efectuar movimientos finos; la supervivencia es importante: 10 o más años (2).

2.—*Forma Lenticular*: Aparece en individuos jóvenes aproximadamente entre los cinco y quince años. Hay distonía, trastornos posturales y de la marcha, boca abierta, fácil sonrisa, déficit mental. Evoluciona rápidamente, casi no hay respuesta al tratamiento con agentes quelantes, por lo general no sobreviven más de cuatro años; tiene mal pronóstico.

La forma lenticular puede tener tres modalidades al comienzo de la enfermedad (3):

- a) Hepática: Hepatomegalia con signos de insuficiencia de este órgano;
- b) Neurológica: Distonía, trastornos posturales y deficiencia mental;
- c) Osteomuscular: Debilidad muscular, cambios tróficos musculares, osteoporosis y desmineralización (4). Suele asociarse con acidosis tubular renal (5).

En la mayoría de los pacientes, invariablemente de la forma o del comienzo se encuentra en anillo de Kayser Fleisher, que puede orientar en muchos casos al diagnóstico. Progresivamente en el transcurso de la enfermedad se instala el cuadro neurológico.

* Servicio de Neurología, Hospital San Juan de Dios.

** Interno Universitario, Hospital San Juan de Dios, Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica.

CASO CLINICO

Edad 17 años, sexo masculino, procedente de Santa Ana. Paciente con 8 ingresos al Hospital San Juan de Dios en lapso de 5 años. En 1963 ingresa con un cuadro de mareos, cefalea y vómitos, piel y mucosas moderadamente ictericas, hígado palpable a 3 cms. del borde costal derecho no doloroso. Los exámenes realizados (Tabla 1) revelaron datos que apoyan insuficiencia hepática sin que se hallan elevado las transaminasas que fueron normales en dos controles. El diagnóstico de hepatitis viral no se puede apoyar por el laboratorio y no se obtuvo biopsia. Estancia 10 días, salió mejorado.

Un mes después reingresa con edemas podálicos y faciales, pérdida del apetito abdomen prominente con hígado palpable a cuatro cms. borde costal, tinte icterico moderado y circulación colateral abdominal. El laboratorio en esta ocasión revela daño hepático severo que asociado a la clínica orienta por cirrosis hepática (Tabla 2). Estancia 10 días, salió mejorado.

Diez meses después se presenta de nuevo con coluria, tinte icterico leve, hepatomegalia discreta y esplenomegalia grado 1. Se efectúa biopsia hepática con signos de regeneración.

Siete meses después del último ingreso es recibido con importantes signos neurológicos. Contractura muscular (flexión) de los dedos 2, 3, 4 y 5 pie izquierdo; dificultad en la dorsiflexión de ambos pies especialmente el izquierdo; temblor corporal fino de reposo y movimiento; debilidad con espasticidad de la pierna izquierda; mareos, disartria, marcha atáxica y adormecimiento de la lengua. El examen ocular revela la presencia de anillo de Kayser Fleisher y catarata cortical anterior en ambos ojos. Una biopsia hepática con tinción de ácido rubeánico es positiva para cobre. Con estos datos se hace diagnóstico de Degeneración Hepatolenticular de Wilson. Su estado fue satisfactorio hasta la edad de 12 años.

El lapso de tiempo entre las primeras manifestaciones hepáticas hasta la instalación del cuadro neurológico fue de 16 meses. Esta evolución es demostrativa de un caso de Wilson que se inicia con ataque difuso al hígado y al principio confundió con hepatitis viral. En los datos del laboratorio se demuestra afección hepática que evolucionó con exacerbaciones y remisiones. La biopsia dio reacción positiva para ácido rubeánico, se demostró la presencia del anillo de Kayser Fleisher. Las manifestaciones neurológicas aparecieron tardíamente en forma de síndrome extrapiramidal.

HISTORIA FAMILIAR

Dentro de las limitaciones por todos conocidas en nuestro medio para hacer un estudio familiar adecuado, hemos encontrado que el origen genealógico de la enfermedad procede de la abuela materna, la cual tiene troncos en diferentes lugares como Cartago, San Isidro de El General, Escazú y Santa Ana. En esta familia se han reportado casos extraños de problemas aparentemente neuromusculares con muertes prematuras sin que hayamos podido comprobar los casos fuera de toda duda. Lo que sí estamos seguros es que en los otros tres troncos familiares no ha habido trastornos sospechosos de enfermedad de Wilson.

ASPECTOS BIOQUIMICOS

1.—*Ceruloplasmina*: Es una proteína plasmática de peso molecular 151.000, contiene 0.34% de cobre o sea alrededor de 8 átomos de cobre por mol. In vitro

actúa como una polifenol oxidasa. Esta capacidad oxidativa se mide en captación de micro-moles de oxígeno por ml. y por hora.

Normal: 3-5 micro-moles de O₂/ml./hora.

Wilson: 0.5-2 micro-moles de O₂/ml./hora.

Hay relación directa normalmente entre el cobre sérico y la actividad oxidativa para este metal. En el Wilson la actividad oxidativa del cobre (ceruloplasmina) está muy disminuida (6).

2.—*Balance positivo del Cobre:* El cobre es constituyente de los citocromos, citocromooxidasa, catalasa, tirosinasa y M.A.O. Es necesario para la síntesis de hemoglobina. En los eritrocitos se encuentra una proteína que contiene cobre (eritrocupreína). En el cerebro humano se ha encontrado otra, la cerebrocupreína, no se conoce bien aún la función de ambas.

El adulto normal contiene en su cuerpo de 100 a 150 mlgrs. de cobre. 64 mlgrs. en los músculos, 23 mlgrs. en los huesos, 18 mlgrs. en el hígado y el resto en los diferentes componentes plasmáticos y enzimáticos.

El cobre sérico se presenta en dos fracciones distintas (7): a) Cobre de reacción directa, se encuentra unido a la albúmina y reacciona con el dietiltio-carbamato de sodio; b) Cobre de reacción indirecta que mide la capacidad oxidativa de ceruloplasmina. Puesto que en el Wilson el cobre se deposita en los tejidos la fracción plasmática está disminuida y la fracción urinaria aumentada.

Cobre Sérico: Micro-gramos/100 cc.

Normal: 90-125 micro-gramos/100 cc.

Wilson: 40-80 micro-gramos/100 cc.

Cobre Urinario:

Normal: 25-100 micro-gramos/24 hrs.

Wilson: 250-1400 micro-gramos/24 horas.

TRATAMIENTO

Desde que por la historia clínica como los halazgos neurológicos y de biopsias se comprobó la existencia de la enfermedad, se trató de conseguir por medio de la casa Merck Sharp & Dome la droga hasta el momento de elección, o sea la Penicilamida (Cuprimine) habiéndose recibido ésta a fines de abril de 1965. Se obtuvieron 100 cápsulas de 250 mgs. c/u, y se comenzó la administración de esta droga con grandes precauciones en lo que se refiere a exámenes de sangre a intervalos regulares.

La dosis inicial fue de una cápsula tid, lo que se mantuvo por aproximadamente 15 días. Se bajó la dosis por que se comenzó a observar una franca tendencia a la leucopenia, dándose una cápsula bid. por 15 días más y bajando luego la dosis a una diaria después. A fines de mayo la leucopenia era de menos de 4.000 leucocitos, y a pesar de que para julio ya había dejado de tomar la droga, el recuento seguía bajando manteniéndose entre valores de 2.700 a 2.800 desde agosto de 1965 y durante todo el año de 1966. Sin embargo, el resultado del tratamiento, aunque corto, fue notable habiendo una disminución del espasmo muscular y una disminución del anillo de Kayser Fleisher. Al mismo tiempo que se le comenzó a administrar la Penicilamida, se le comenzó a dar una dieta lo más libre de cobre que se puede, porque desgraciadamente todos los alimentos

contienen cobre en más o menos cantidad. La dieta es básicamente de tallarines 0.04 mgr./100 gr., huevos hervidos 0.03, queso 0.05 y leche 0.02. Las bebidas incluyendo el agua, que no contienen cobre del todo, son la Coca Cola y el "7 up". A la vez el paciente ha estado con drogas antagonistas del extrapi rami-dalismo (akineton) y relajantes musculares tipo central como el Robaxin y Diazepam (Valium). Después de esta primera aplicación de la Penicilamida, mejoró lo suficiente como para que le hicieran una operación correctiva de la contractura de los pies lo que le permitió deambular de nuevo. Al principio de este año comenzó de nuevo con los problemas de contractura muscular severa asociada a la hiperespasticidad, internándose en el hospital para un nuevo curso de Penicilamida de la que se le dieron 200 cápsulas asociados a corticoesteroides y Vit. b-12 para reducir al máximo los problemas hematológicos dando magníficos resultados, puesto no sólo no se presentó la leucopenia, sino que mejoró su cuadro hematológico. Actualmente ya puede deambular de nuevo.

RESUMEN

Se presenta un caso con un diagnóstico relativamente precoz de Degeneración Hepatolenticular de Wilson que se sigue durante varios años con estudios bastante completos para nuestro medio, incluyendo una determinación de Ceruloplasmina cualitativa con control normal. También no sólo es el primer caso comprobado, estudiado, seguido y publicado, sino el primero en que se usó la Penicilamida como tratamiento específico con resultado satisfactorio.

SUMMARY

A case of Wilson disease of early onset, early diagnosis and with a good clinical and Laboratory Work up and Follow up is presented. It is also the first case in this country to receive Penicillamide as an specific treatment of this condition, with fairly good results.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—BEARN, A. G.
Genetical and biochemical aspects of Wilson's Disease. Amer. J. Med. 15:442; 1953.
- 2.—DENNY-BROWN, D.
Hepatolenticular degeneration (Wilson's Disease) two different components. New England, J. Med. 270:1149; 1964.
- 3.—DASTUR, D. K., et. al.
Wilson's Disease in India. Geographic, genetics, and clinical aspects in 16 families. Neurology 18-21-31; 1968.
- 4.—FINKY, N. AND BEARN, A. G.
Roentgenographic abnormalities of the skeletal system in Wilson's Disease. Amer. J. Roentgenol. 79:603; 1958.
- 5.—MORGAN, H. G., et. al.
Wilson's Disease and the fanconi syndrome. Quart. J. Med. 31:361; 1962.
- 6.—HARPER, H. A.
Review of Physiological Chemistry. Lange 1963.
- 7.—OKYNAKA, S., et. al.
Studies on hepatocerebral disease. III Hepatolenticular degeneration in Japan, with studie in copper metabolism. Neurology 11:792; 1961.