

ENFERMEDAD DE WILSON: un estudio familiar

Dr. Gilberto Arrieta, M.Q.C.*
Dra. María del Carmen Bolaños Zamora**

RESUMEN

Se relatan y analizan en el presente trabajo los resultados de un estudio familiar por enfermedad de Wilson realizado en el Hospital Nacional de Niños, San José, Costa Rica. El estudio se originó a raíz de un caso sintomático, el cual nos permitió detectar pacientes asintomáticos y prevenirles, mediante el tratamiento adecuado, los daños tanto hepáticos como de otros órganos y sistemas que puedan ser afectados y que pueden llevarlos a la muerte.

En esta familia compuesta por diez miembros, se detectaron cuatro casos típicos de enfermedad de Wilson, dos de los cuales estaban totalmente asintomáticos desde el punto de vista clínico, pero con alteraciones de tipo bioquímico que indican daño hepático evidente. Otro de los casos diagnosticados (MF) presentó dudas diagnósticas, ya que mostró valores bioquímicos ligeramente alterados, pero basándonos en los hallazgos físicos y el antecedente familiar, se catalogó como portador de la enfermedad. Los otros cinco miembros no presentaban hallazgos físicos ni de laboratorio que hicieran pensar en la enfermedad, descartándose.

SUMMARY

In this article we analyze a study carried out at "Hospital Nacional de Niños". The study is of a family with Wilson's Disease in order to prove or disprove the presence of the disease. This study was initiated due to a very symptomatic case in order to detect, as in this case, asymptomatic patients and thus prevent, through an adequate treatment, both the hepatic damage as well as damage to the other organs and systems which can be affected and which would lead these patients, inevitably, to death. In this family, which consists of ten members, four cases typical of Wilson's Disease were detected. Two of these were totally asymptomatic and had no overt alterations in their physical examinations but did present biochemical alterations which indicate clearly that hepatic damage existed. One of the patients (MF) was classified as having Wilson's Disease due to the fact that his laboratory test values demonstrated slight alteration and he had positive findings upon physical examination. The other five members of the family had normal physical and laboratory findings which allowed us to rule out the presence of the disease state. It was not possible to carry out biopsies on the patients with the disease because these patients had abnormal prothrombin times.

* Laboratorio Clínico
** Residente de Pediatría
Hospital Nacional de Niños
Caja Costarricense del Seguro Social

A ninguno de los pacientes diagnosticados con enfermedad de Wilson fue posible realizarles la biopsia hepática por presentar tiempos de coagulación alterados.

El tratamiento fue a base de d-penicilamina y piridoxina y su seguimiento durante un año demostró franca mejoría clínica como bioquímica.

The patients were treated with d-penicilamine and pyridoxine

The follow up studies which were carried out over a period of one year demonstrated a definitive improvement both clinically and biochemically.

INTRODUCCION

La enfermedad de Wilson (E.W.) es definida como un trastorno innato del metabolismo del cobre, descrito primeramente por Wilson en 1912 (1,6,20,21,22) y que lleva a una cirrosis juvenil del hígado con presencia de ictericia, hipergamaglobulinemia, e hipertensión portal, sin trastornos neurológicos en las primeras etapas (8), los que aparecen varios años más tarde.

Los primeros síntomas clínicos aparecen entre los 9 y 13 años de vida (6,8,14) provocando una lesión en el hígado indistinguible clínicamente de una hepatitis infecciosa aguda, que lleva a una cirrosis postnecrótica del hígado (8,11,13,17,23). Los signos neurológicos aparecen usualmente 2 a 5 años más tarde de la presentación clínica de la enfermedad (8,14) entre los cuales sobresalen el temblor, la ataxia, distonía, disartria (18). Otros autores mencionan una variabilidad de la presentación clínica, refiriéndose a los casos en los cuales no hubo una manifestación hepática primaria durante la niñez o adolescencia, sino casos que presentaron un cuadro neurológico en edad adulta como principal evidencia (2,6,18,21). Se describen otras manifestaciones clínicas aisladas como son: anemia hemolítica (5,11,14,18,21), un defecto tubular renal semejando un síndrome de Fanconi (aminoaciduria, glucosuria, fosfaturia, uricosuria) (1,7,17), osteomalacia, osteoporosis y osteocondritis (1,2,7,21).

El anillo de Kaiser-Fleischer puede estar presente o no, se produce por el depósito de proteína de cobre en la membrana de Descemet en la córnea (6,13,17), y es de color parduzco gris verdoso

(1,14,17,22,23). Se ha descrito también que el depósito de cobre puede ocurrir en forma difusa a nivel de la córnea por lo que el anillo de K-F está ausente (17). Pueden presentarse también cataratas (6,22) y defectos de acomodación.

Los pacientes que padecen de enfermedad de Wilson tienen una mayor absorción intestinal de cobre, así mismo tienen disminuida la excreción de cobre a través de la bilis, de la pared intestinal y en la orina (4,14).

Bioquímicamente la patología de la enfermedad de Wilson se deriva de la deficiencia en la síntesis, por parte del hígado, órgano responsable en la economía del cobre, de la ceruloplasmina. Esta cuproproteína es la responsable del transporte de este metal y pertenece al grupo de las alfa-2 globulinas; fue aislada y caracterizada por Holmberd y Laurell (3), y es la responsable del transporte del 90 al 95% del cobre total conocido como cobre de reacción indirecta.

Se ha dicho que la ceruloplasmina en la enfermedad de Wilson tiene un defecto estructural en la cadena peptídica, sustitución de un aminoácido, lo que lleva a un funcionamiento defectuoso de la enzima, tanto en el grado de síntesis como en el grado de destrucción de la misma (3). Esto lleva a un desequilibrio en el metabolismo del cobre, produciendo un depósito del cobre primero a nivel del hígado, provocando la clásica hepatopatía, y luego en otros órganos como el bazo, los riñones, ojos, para posteriormente, en las etapas más avanzadas de la enfermedad, depositarse en el sistema nervioso central.

Este error innato del metabolismo se hereda con carácter autosómico recesivo (2, 6, 7, 8, 14, 20, 22, 23), con una incidencia mayor en hombres que en mujeres, posiblemente por una penetrancia disminuida en estas últimas (6, 7, 13, 22). Se relaciona también a problemas de consanguinidad (6).

MATERIAL Y METODOS

Material:

En enero de 1982, se estudió en el Hospital Nacional de Niños (HNN) una familia procedente de Liberia, Guanacaste, Costa Rica, compuesta por diez miembros, los padres y ocho hijos, que en el momento de realizar el estudio tenían edades comprendidas entre los 6 y 19 años, cuatro eran sexo femenino y cuatro masculino. El único miembro de la familia que no se estudió fue el padre por encontrarse fuera del país. Se recolectaron orinas de 24 horas y se sangró a los miembros de esta familia para realizar los análisis de laboratorio.

Posteriormente los casos comprobados de la enfermedad (4) fueron tratados a base de d-penicilamina y piridoxina, y seguidos durante un año en la consulta de Enfermedades Metabólicas.

CUADRO 1
DATOS CLINICOS DE LOS CASOS PORTADORES
DE ENFERMEDAD DE WILSON

	M.H.	E.	J.S.	M.F.
Edad (años)	12	8	7	9
Sexo	F	M	M	F
Peso (Kg)	34.2	27.2	22	24
Talla (Mts)	1,47	1,33	1,22	1.28
Ictericia	+	++	-	-
Anillo K-F	+	+	+-	+
Hepatomegalia	++	++	-	-
Ascitis	-	+	-	-
Alt. del tono	-	-	-	-
Mov. anormales	-	-	-	-

Métodos.-

A todos los miembros de la familia se les realizó examen físico completo, determinaciones hematológicas, químicas y electroforesis de proteínas, las cuales se resumen en los cuadros 1, 2, 3 y fotografía. Para la determinación de la ceruloplasmina sérica (5) se utilizó el método de Schosinsky y col. (10,15), tomando como valores normales de 62 U/dl a 140 U/dl.

En todos los exámenes de laboratorio se utilizaron sueros de control para garantizar que

CUADRO 2
HALLAZGOS BIOQUIMICOS

Nom- bre	Sexo	Edad (años)	CS (U/L)	CuS (ug/dl)	CuO (ug/24h)	Prott(g /dl)	Alb (g/dl)	Glob (g/dl)	A/G	BiL.T (mg/dl)	TSGP (U/ml)	TP(%)	TPT (seg)
M.H.	F	12	6,8	43,3	204,	7,4	3,1	4,3	0,7	0,6	250.	47	68
E.	M	10	5,0	47,3	1440	7,2	2,6	4,6	0,6	8,5	86.	37	58
ML.	F	13	73,4	102,0	76,	8,1	4,6	3,5	1,3	0,5	113.	-	-
F.R.	M	9	53,1	74,1	54,	8,4	4,5	3,9	1,1	0,7	114.	-	-
F.M.	F	8	39,4	82,0	73,	7,6	4,6	3,0	1,5	0,3	40.	-	-
J.S.	M	7	1,9	43,6	135,	7,8	4,4	3,4	1,3	0,3	505.	79	49
D.	M	6	126,0	152,0	84,-	8,2	4,5	3,7	1,2	0,3	40.	-	-
L.	F	19	55,0	77,0	-	8,3	4,9	3,4	1,4	0,3	64.	-	-
F.	F	37	79,0	91,0	-	8,1	4,8	3,3	1,5	0,6	24.	-	-

CS=Ceruloplasmina
CuS=sobre sérico
CuO=cobre urinario
--no se hizo

CUADRO 3
ESTUDIO ELECTROFORETICO DE PROTEINAS EN SUERO

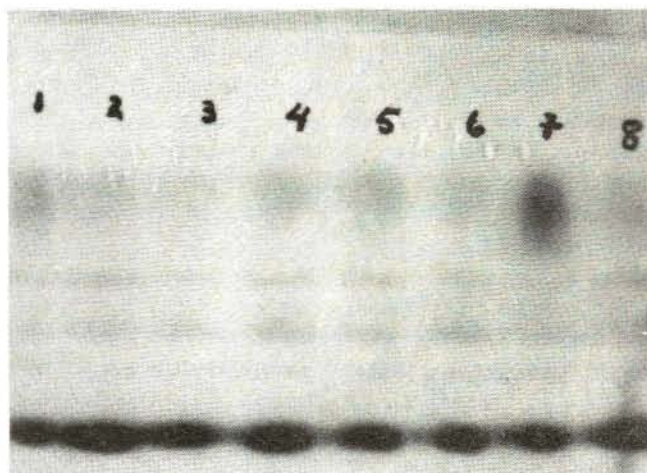
PACIENTE										Suero normal
		E	D	JS	ML	F	FR	FM	MH	
Proteínas totales	g/dl	7,20	8,20	7,85	8,10	7,58	8,46	8,10	8,00	6,00-7,50
Albúmina	g/dl	2,86	5,50	5,24	5,63	4,83	5,80	5,75	3,60	3,00-4,50
Alfa-1-globulinas	g/dl	0,05	0,10	0,10	0,19	0,14	0,17	0,10	0,07	0,17-0,22
Alfa-2-globulinas	g/dl	0,29	0,64	0,34	0,50	0,77	0,68	0,55	0,53	0,65-0,85
Beta globulinas	g/dl	4,00	0,56	0,50	0,53	0,49	0,52	0,45	3,78	0,55-0,75
Gammaglobulinas	g/dl		1,43	1,60	1,20	1,37	1,28	1,25		0,80-1,20
A/G		0,70	2,00	2,00	2,30	1,80	2,20	2,40	0,80	1,20-2,20

tanto los reactivos como los métodos empleados eran confiables.

RESULTADOS

El estudio clínico y bioquímico de los miembros de la familia nos indica que cuatro de los nueve estudiados podían diagnosticarse como E.W., por lo cual los resultados clínicos expuestos a continuación se referirán únicamente a estos cuatro casos (cuadro 1). En relación a la edad todos se encontraban dentro del grupo (de edad) con que mayor frecuencia se observa esta enfermedad. El mismo porcentaje se observó para ambos sexos. Ninguno de los cuatro presentaba alteraciones somatotróficas importantes. La ictericia se observó en dos de los casos. El anillo de Kayser Fleischer estuvo presente en todos; la hepatomegalia, sólo en dos casos, siendo de ambos importante. La ascitis únicamente se presentó en el caso más florido. Ninguno presentaba manifestaciones neurológicas.

Hematológicamente, solamente en uno de los casos (E) se observó disminución importante de su hematocrito (hto=28cc), todos los leucogramas fueron normales. Los hallazgos bioquímicos (cuadro 2) muestran disminución de la ceruloplasmina sérica en seis de los casos, dos de los cuales mostraban una ligera disminución de la proteína; los restantes tres casos se encontraban dentro de límites normales. La medición del cobre sérico y urinario mostraron en tres de los cuatro casos con manifestaciones clínicas E.W., las alteraciones observadas en la enfermedad, o sea un cobre sérico (CuS) bajo con un cobre urinario (CuO) alto. En el cuarto caso los valores estaban ligeramente alterados. Vale la pena destacar



ESTUDIO ELECTROFORETICO DE PROTEINAS

que uno de los casos presentó un valor muy elevado de CuO, siendo éste de 1440 ug/24 hrs. Dos de los casos restantes presentaron valores ligeramente altos de CuO, pero con un examen físico y otros hallazgos bioquímicos normales. A dos de los casos no se les realizó determinación del CuO, presentando ambos valores normales de CuS normal. El último caso mostró valores normales de CuS y CuO.

Solamente un paciente presentó valores alterados de la bilirrubina (E). En cuanto a la transaminaza glutámico pirúvica (TSGP) seis de los pacientes estudiados presentaron elevación de la enzima, uno de los casos se asociaba a un CuO ligeramente elevado, y dos a una ceruloplasmina sérica ligeramente baja, pero con el resto de los exámenes normales. Tres restantes presentaban otras alteraciones asociadas a la E.W. De los tres

que presentaban valores normales de TSGP, uno se clasificó como E.W.

En cuanto a las pruebas de coagulación (TP y TPT) solamente se les realizó a tres de los cuatro casos a los que se le comprobó E.W. dos mostraron alteración, en base a lo cual no se les pudo realizar biopsia hepática para el estudio histológico y/o la determinación de la concentración de cobre hepático.

De acuerdo al resultado del estudio electroforético, que se muestra en el cuadro 3, se puede notar que todos los pacientes tenían valores de proteínas totales normales o ligeramente elevadas, solamente un paciente (E) tenía una baja concentración de albúmina sérica, mientras que seis tenían niveles más altos que lo normal de esta fracción protéica, lo cual no concuerda con algunos otros trabajos que reportan disminución de la misma en la E.W. (17). El paciente restante presentó niveles normales de esta fracción.

En cuanto a las alfa-2-globulinas, cinco casos presentaron disminución de esta fracción, de los cuales cuatro fueron catalogados como pacientes que sufrían E.W., desde el punto de vista clínico y de laboratorio; lo cual no ha de extrañarnos ya que, como se anota anteriormente la CS está clasificada como una alfa-2 globulina. El otro paciente no tenía evidencia para ser encasillado como un caso de E.W. el restante (37.5%) tenía niveles normales.

Cinco de los pacientes cursaron con valores más bajos que los normales de beta-globulina, presentándose dos casos (E y MH) en los cuales la beta y gamma globulina fueron cuantificadas juntas, ya que presentaban un patrón electroforético de tipo cirrótico; los demás pacientes tenían concentraciones de gamma-globulinas normales o más elevadas que los normales. Todos los pacientes, excepto los dos con cirrosis, presentaron A/G normales.

DISCUSION

El estudio familiar realizado nos permitió conocer la presencia de cuatro casos de E.W., dos de ellos completamente asintomáticos, y los

otros dos con datos clínicos de esta enfermedad. Esto nos demuestra la importancia de la realización de estudios familiares para la detección temprana de nuevos casos que podrían pasar desapercibidos, y llegar a desarrollar una o varias de las complicaciones fatales asociadas a la enfermedad, lo cual se puede evitar mediante un tratamiento y seguimiento adecuados.

Como se hace mención en otros trabajos, debemos pensar en la importancia del abordaje clínico y de laboratorio adecuados, utilizando todos los recursos disponibles para la detección de estos casos. Creemos importante realizar otros estudios más finos en aquellos pacientes en los que se presenta duda diagnóstica, como en los casos presentados con una CS ligeramente bajos y con otras determinaciones alteradas. Tales estudios deben incluir la biopsia hepática, para estudiar no sólo los cambios histológicos sino también determinar la concentración hepática del cobre; como también pruebas con radioisótopos (Cu64) (7,14,22), así como otras pruebas que puedan ayudarnos a establecer un diagnóstico más preciso, disminuyendo al mínimo las dudas diagnosticadas, como se presentó en algunos de los casos estudiados (MI,PR,L), pudiendo corresponder a casos tanto homocigotos normales, homocigotos anormales o heterocigotos portadores, debiéndose dar un enfoque diferente en cada caso (20,22).

A todos los pacientes que sufren la enfermedad se les debe de dar mucha importancia, pero sobre todo a aquellos asintomáticos, a los cuales hay que darles un trato especial, proporcionándoles un tratamiento adecuado y un seguimiento riguroso por parte del médico, previniendo de esta manera la sintomatología, y mejorando sus alteraciones bioquímicas.

Debemos recalcar que a pesar de que la literatura mundial se reporta una frecuencia para la E.W. de 1:2000000 (14,21,22), en nuestro país es más alta, habiéndose recopilado a la fecha alrededor de 200 casos (16) para una población cercana a los 2,5 millones de habitantes que tiene Costa Rica, convirtiéndola en una patología importante en nuestro medio; y nos recalca que debemos de pensar más en esta enfermedad, sobre todo teniendo casos de enfermedad hepática, ane-

mia hemolítica, síntomas neurológicos o psiquiátricos, hiperesplenio (14,21,22), así como hallazgos de cupruria, amonoaciduria, disminución del ácido sérico (17) particularmente con una historia familiar de E.W.

En relación al tratamiento, éste debe de ser a base de una dieta apropiada proporcionándole el menor aporte posible de cobre, y el uso de agentes quelantes u otros. El más utilizado es la D-penicilamina, a dosis de 0.5 al 5g diarios, oral, produciendo un aumento en la excreción del cobre urinario; pueden presentarse diversas reacciones adversas, como son erupciones dérmicas, fiebre, linfadenopatía, algunos casos con alteraciones hematológicas (leucopenia, trombocitopenia), hasta lesión renal del tipo nefritis. Se recomienda asociar piridoxina previniendo la neuritis óptica. De presentarse reacciones adversas graves, se puede utilizar el divercaprol (BAL), con el inconveniente de aplicarse intramuscularmente, se menciona últimamente el uso de trietil-tetramindihidroclorida. En nuestros casos se utilizó la D-penicilamina, no observándose reacciones adversas, pero sí una mejoría franca tanto clínica como bioquímica (3,8,18,22).

BIBLIOGRAFIA

1. Aldestein, S.J.; Vallee, B.L.; Cooper Methabolism in man. *N. Engl. J Med.* 265:941-5, 1961.
2. Antillón, A., Aguilar, J.E.: Degeneración hepatolenticular de Wilson. Reporte del primer caso en Costa Rica. *Act. Med. Cost.* (13:19-28, 1970).
3. Blattner, R.J.: Chelating agents in the treatment of hepatolenticular degeneration (Wilson disease). *J. Pediatr.* 758-761.
4. Cartwright, G.E. Wintrobe, M.M.: Cooper metabolism in normal subjects. *Am. J. Clin. N.* 14:224-231, 1964.
5. Doering, E.J. Savage, R.A., Dittner, T.E. Hemolysis coagulation defects, and fulminant hepatic failure as a presentation of Wilson's disease. *Am. J. Dis Child* 133 (440-1) 1979.
6. Duke-Elder. System of ophthalmology. Vol. III Disease of the other eye, part 2, Cornea and esclera. The C.V. Mosby Company, St. Louis. 986-1010. 1965.
7. Ellis, R. Inborn errors of metabolism. Redwood Burn Limited Troubridge and Esher. London 92-94. 1980.
8. Falkmer, S., Samuelson, G., Sjolín, S. Penicillamine-induced normalization of clinical signs, and liver morphology and histochemistry in a case of Wilson's disease. *Pediatrics.* 45:260-8. 1970.
9. Holtzman, N.A., Naughton, M.A., Iber, F.L. Ceruloplasmin in Wilson's disease. *J. Clin. Invest.* 46:996-1001. 1967.
10. Lehmann, H.P., Schosinsky, K., Beeler, M. Standardization of serum ceruloplasmin concentrations in international enzyme units with O-dianisidine dihydrochloride as substrate. *Clin Chemistry.* 20:1664-7. 1974;=.
11. Nazer, H. Ede, R.J., Mowat, A.P. Wilson's disease in childhood. *Clin Pediatr (Phil).* 22:755-7. 1983.
12. Perman, J.A., Werlin, S.L., Grand, R.L.J. Laboratory measures of copper metabolism in the differentiation of chronic active hepatitis and Wilson's disease in children. *J. Pediatr.* 94:564-8. 1979.
13. Robbins, S.: Patología estructural y funcional. Interamericana. México. 1002-1979-1980. 1975.
14. Schosinsky, K. Camacho A., García I. Enfermedad de Wilson experiencia acumulada en cinco años. *Act. Med. Costa Rica.* 21:28-36. 1978.
15. Schosinsky, I. Lehmann, H.P. Buler, M. Measurement of ceruloplasmin from its oxidase activity in serum by use of o-dianisidine dihydrochloride. *Clin. Chemistry.* 20:1556-1562. 1974.
16. Schosinsky, K. Comentario verbal. I Congreso Mesoamericano y II Congreso Nacional de Hepatología. San José, Costa Rica 23-26 de abril de 1985.
17. Silverberg, M. Gellis, S. The liver in juvenile Wilson's disease. *Pediatrics.* Sept. 402-412. 1962.
18. Slovis, T.L. Dubois, R.S. Rodgerson, D.O. The varied manifestations of Wilson's disease. *J. Pediatr.* 78:578-584. 1971.
19. Smallwood, R.A. Williams, H.A. Rosenoer, V.M.: Liver-copper levels in liver disease. Studies using neutron activation analysis. *Lancet.* Dec.: 1310-13. 1968.
20. Spechler, S.J. Koff, R.S. Wilson's disease diagnostic difficulties in the patient with chronic hepatitis and hypoceruloplasminemic. *Gastroenterology.* 78:803-6. 1980.
21. Stambury, J.B. Wyngaarden, J.B. Frederickson: The metabolic basis on inherited disease. McGraw-Hill Book Company. U.S.A. 1033-1048. 1972.
22. Sternlick, I. Scheinberg, H.: Prevention of Wilson's disease in asymptomatic patients. *N. Engl. J. Med.* 278:352-59. 1968.
23. Stromeyer, F.W. Ishah, K.G. Histology of the liver in Wilson's disease. *Am. J. Clin. Pathol.* 73:12-24. 1980.