

HEMATOLOGIA

ANEMIA HEMOLITICA POR DEFICIT DE PIRUVATO-CINASA COMO MANIFESTACION INICIAL DE ENFERMEDAD DE WILSON. (Caso Clínico)

Margarita Marchena Picado *

Ana Leonor Rivera Chavarría **

Mariano Castillo Rojas ***

SUMMARY

We report a 16 year old patient who developed Coomb's negative hemolytic anemia associated to pyruvate kinase deficit as the initial manifestation of Wilson's disease. The diagnosis was established with the presence of Kaiser Fleischer ring, decreased serum ceruloplasmin level, and elevated urine copper level.

Descriptores: Anemia hemolítica, Enfermedad de Wilson, Piruvato-cinasa

Abreviaturas: Hb: Hemoglobina.
PK: Piruvato cinasa.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Wilson fue des-

crita por primera vez por S. A. Kinnier Wilson en 1912. Se trata de un desorden del transporte de cobre en el organismo, transmitido de forma autonómica recesiva. Las principales manifestaciones clínicas son debidas principalmente a afección hepática (42%) y/o neurológica (34%); motivo por el cual se ha denominado degeneración hepatolenticular. La anemia hemolítica no autoinmune es una complicación rara pero reconocida de ésta enfermedad que se puede presentar en un 15% de los casos. El pronóstico de la enfermedad es bueno si el tratamiento es iniciado de forma temprana. Sin embargo dada su heterogenicidad clínica, su diagnóstico puede retrasarse.

Presentación del caso:

Paciente masculino de 16 años de edad, consulta al servicio de emergencias por cuadro de tres días de evolución de astenia, adinamia, sensación febril, mialgias y dolor abdominal en hipocondrio derecho. Sin historia de uso de drogas ilícitas o medicamentos, consumo de licor o transfusiones previas. Al examen físico se encontró afebril, icterico, cardiopulmonar normal y abdomen doloroso a la palpación profunda de hipocondrio derecho. No déficit neurológico presente. Hemograma mostró una hemoglobina (Hb) en 4.2 g/dl, plaquetas en 156000/mm³, leucocitos en 6700/mm³ y contero de reticulocitos corregido en 8.8. La bioquímica sanguínea reveló una bilirrubini-

* (Residente medicina interna HCG)

** Médico General

*** (Médico asistente del Servicio de Hematología HCG).

na total de 12.8 mg/dl (indirecta 7.41 mg/dl), Deshidrogenasa Láctica en 349IU/L. Pruebas serológicas por Hepatitis A, B, C; Cito megalovirus; Epstein Barr y pruebas febriles fueron negativas. Anticuerpos por Parvovirus B 19 IgM positivo e IgG negativo. Anticuerpos anti DNA y anti cardiolipinas normales. Frotis de sangre periférica no mostró formas anormales y frotis de médula ósea con reacción eritrocítica y hemosiderina aumentada (++) . Electroforesis de hemoglobina con patrón AA. Tanto la prueba de Coombs directo como indirecto, inulina, Hartman y hemosidenuria fueron negativas. La actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa fue apropiada (11.5 UI/g, siendo lo normal de 3.6 a 9.4). Sin embargo se encontró deficiencia en la actividad de la enzima piruvato kinasa con un valor de 0.47 UI/g (normal 2.06.4). Ante éstos hallazgos se catalogó como una anemia hemolítica por deficiencia de piruvato cinasa (PK), exacerbada por una infección aguda de Parvovirus B 19; recibió tratamiento con ácido folínico y fue egresado para control en la consulta externa con cifras de Hb de 9.1g/dl. Un mes después consulta al hospital por un nuevo episodio de ictercia y malestar general. Al examen físico no se documentó afección neurológica ni hepatoesplenomegalia. Hemograma mostró una Hb en 6.9 g/di, leucocitos 5100/mm³ y plaquetas en 192000/mm³. Química sanguínea

con: bilirrubina total 3.7 mg/dl (indirecta 2.4 mg/dl); proteínas séricas totales 5.4 g/di, albúmina 2.2 g/di; aspartato aminotransferasa 59 UI/L; alainino aminotransferasa 9 UI/L. Además con tiempo de protrombina prolongado con 46% (21 segundos).

Dada la presencia de afección hepática marcada se consideró el diagnóstico de Enfermedad de Wilson. Evaluación oftalmológica reveló la presencia de anillos de Kayser-Fleischer. Laboratorios mostraron un cobre sérico en 30 µg/dl (rango de 70-140), ceruloplasmina sérica 10 mg/dl (rango de 20-60) y copruria en 880µg/día y segunda muestra con 590 µg/día (normal < 120). Tomografía Axial Computarizada de abdomen reveló un hígado muy heterogéneo, con áreas focales nodulares hiperdensas, resto de los órganos normales. En base a éstos resultados se continuó su manejo como una Enfermedad de Wilson.

DISCUSIÓN

La Enfermedad de Wilson es un desorden hereditario que predominantemente se manifiesta en niños, adolescentes y adultos jóvenes (13). En niños predominan las manifestaciones hepáticas, mientras que en adolescentes y adultos predominan las neuropsiquiátricas. A nivel mundial tiene una prevalencia aproximada de 1 de cada

30000 habitantes y una frecuencia de portadores heterocigoto de la mutación de alrededor de 1 de cada 90 (4). En Costa Rica fue reportada por Herra et al (7) como de 6:100000 habitantes. El defecto genético relacionado fue demostrado a nivel de cromosoma 13 q 14.3 (5). Como consecuencia de éste defecto hay una pérdida de la habilidad para excretar el cobre del hígado a la bilis y de incorporarlo a la ceruloplasmina. Consecuentemente el cobre se acumula en el hígado, cerebro, riñón y córnea; dando de ésta manera sus principales manifestaciones clínicas. En una minoría de los casos, la manifestación inicial de la Enfermedad de Wilson puede tratarse de crisis de anemia hemolítica no autoinmune; lo que causa dificultad en su diagnóstico (3,6,9,11).

En un inicio, este caso fue catalogado como anemia hemolítica por déficit de PK. Dicha afección se debe a una alteración del metabolismo eritrocitario descrito tanto en Costa Rica (2) como a nivel mundial (10). Desde el punto de vista fisiopatológico el déficit de PK limita a los eritrocitos la habilidad para el metabolismo de la glucosa y produce un déficit de ATP. Este déficit produce pérdida de agua y alteración de la Na/K ATPasa, produciéndose un eritrocito rígido, el cual es susceptible a sufrir secuestro esplénico. Generalmente, su presentación clínica se asocia a la ingesta de medica-

mentos, embarazo, infecciones intercurrentes etc. El Parvovirus B 19 es uno de los agentes que puede relacionarse a la exacerbación de éste tipo de enfermedades (14) y ante los hallazgos de anticuerpos IgM positivos por éste virus, se relacionó con la presentación encontrada.

Sin embargo, se ha reportado que la alteración en el cobre presente en la Enfermedad de Wilson puede llevar a la inhibición de la glicólisis eritrocitaria y de las enzimas glicolítica, entre ellas especialmente la glucosa-6fosfato deshidrogenasa y la piruvato kinasa (1,8,12). Esto puede explicar el hallazgo inicial de actividad de PK disminuida y contribuir a la presentación de anemia hemolítica del paciente. Los hallazgos de laboratorio iniciales confundieron en un principio el diagnóstico y es en su segunda consulta cuando al encontrarse evidencia de lesión hepática dada por el aumento de transaminasas, prolongación de los tiempos de coagulación y disminución de la albúmina sérica que se sospechó de la existencia de Enfermedad de Wilson. El diagnóstico se confirma con la presencia de anillo de Kayser

Fleischer, ceruloplasmina baja y cobre urinario elevado, siendo la presentación inicial un cuadro de anemia hemolítica no auto inmune.

CONCLUSIÓN

Con el estudio de éste caso se puede concluir que en pacientes con presentación inicial de anemia hemolítica no auto inmune de etiología no clara, en especial si se tratan de jóvenes y adolescentes debe descartarse la posibilidad de Enfermedad de Wilson de fondo.

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente de 16 años con anemia hemolítica por déficit de piruvato cinasa como manifestación inicial de Enfermedad de Wilson. El diagnóstico se estableció con la presencia de anillo de Kayser Fleischer, niveles bajos de ceruloplasmina sérica y niveles altos de cobre urinario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boularrd M, Blume KG, Beutler E. The effect of copper on red cell enzyme activities. *J Clin Invest* 1972; 51: 459-461.

2. Chaves et al. Anemia crónica no esferocítica por déficit de piruvato quinasa en una familia costarricense portadora de hemoglobinopatía C. *Sangre* 1990; 35(2):128-133.

3. Degenhardt S, Blomhard G, Hefter H, Kreuzpaintner G, Lindemann W, et al. A hemolytic crisis with liver failure as the first manifestation of Wilson's disease.

Dtsch Med Wochenschr. 1994; 119(42):14216.

4. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD et al. *Harrison's Principles of internal medicine*. 15ava edición. McGraw-Hill Health Professions Division. 2001: 2659-61.

5. Frydman M, Bonne-Tamir B, Farrer LA, Connemara PM, et al. Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13: linkage to the esterase D locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 1819-21.

6. Grudeva-Popova JG, Spasova MI, Chepileva KG, Zaprianov ZH. Acute hemolytic anemia as an initial clinical manifestation of Wilson's disease. *Folia Med* 2000; 42(2): 42-6.

7. Herra Sa, Hevia FJ, Vargas M, Schosinsky K. Fulminant Wilson's disease in Costa Rica. Clínico-pathological study of 7 cases. *GEN* 1990; 44(1): 9-14.

8. Lai JC, Blass JP. Neurotoxic effects of capper: inhibition of glycolysis and glycolytic enzymes. *Neurochem Res* 1984; 9(12):1699-710.

9. Lee JJ, Kim HJ, Chung IJ, Kook H, Byun JR, et al. Acute hemolytic crisis with fulminant hepatic failure as the first manifestation of Wilson's disease: a case report

1 Korean Med Sci 1998; 13(5): 548-50.

10. Miwa S y Fuji H. Molecular Basis of entozymopathies Associates with hereditary hemolytic anemia; Tabulation of mutant enzymes. *Is 10umal of Hematology* 1996,51: 122-132?

11. Park JH, Kwon SO, Kang WI, Lee KH, Jeon GJ, Choi SO, Shim YH. Acute hepatic failure and hemolytic anemia associated as a first manifestation of Wilson's disease. *KoreanJ Gastroenterol* 1989; 21: 191-5.

12. Passwell J, Cohen BE, Bassat IB, Ramot B, Shchory M, Lavi U. Hemolysis in Wilson's disease. The role of glucose-6-phosphate dehydrogenase inhibition. *Isr J Med Sci* 1970; 6(4):549-54.

13. Yarse JC, Martín P, Muñoz 51, Friedrnan LS. Wilson's disease: current status. *Am J Med* 1992; 92: 643-54.