

# Enfermedad de Wilson

Juan Nicolás Pulido, Luis Alfonso Medina, Antonio De Castro, Juan Guillermo Tamayo, Santiago Medina, Juan Carlos Restrepo · Medellín

La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno autosómico recesivo, que produce una acumulación anormal de cobre y afecta principalmente el hígado y los ganglios basales del cerebro, por lo que también es llamada degeneración hepatolenticular, y debe sospecharse en menores de 40 años con encefalopatía asociada a signos o síntomas de hepatopatía. Se reporta el caso de un paciente de 38 años, varón, con cuadro de cirrosis e hipertensión portal, sin antecedentes personales ni familiares de importancia a quien se le diagnosticó EW. Se revisa el tema, la fisiopatología, la clínica y la tendencia terapéutica actual. Aunque es una entidad rara, la EW debe sospecharse ya que de no contar con un diagnóstico oportuno, el pronóstico y la calidad de vida del paciente se ensombrece, y la progresión hacia falla hepática fulminante y muerte es inevitable. (*Acta Med Colomb* 2002; 27: 186-188)

**Palabras clave:** enfermedad de Wilson, cobre, encefalopatía, hepatopatía, ganglios basales.

## Introducción

La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno autosómico recesivo, que produce una acumulación excesiva de cobre y afecta principalmente el hígado y los ganglios basales del sistema nervioso central (SNC). Esta entidad también llamada degeneración hepatolenticular debe sospecharse siempre que se presente un paciente menor de 40 años con encefalopatía inexplicable, asociada a signos o síntomas de hepatopatía y/o elevación leve de aminotransferasas.

## Caso clínico

Paciente de sexo masculino, 38 años, residente en Envigado, Antioquia, conductor, casado, dos hijos. Cuadro de dos meses de evolución consistente en edema progresivo de miembros inferiores, disnea y aumento del perímetro abdominal. Sin antecedentes patológicos ni familiares de importancia; consumidor de alcohol de <10 gramos/día, ex fumador de 44 paquetes/año. Al examen clínico: presión arterial: 110/80; frecuencia cardíaca: 85/min regular; afebril, sin déficit neurológico. Como hallazgos positivos al examen físico se encontraron escleras ictericas, nevus en araña en tórax anterior, ginecomastia, ascitis I-II/III, edema de pared abdominal y de miembros inferiores. Sin hepatomegalia ni esplenomegalia.

Con sospecha clínica de cirrosis, se solicitaron los siguientes exámenes complementarios: aminotransferasa del aspartato: 93 UI/lit (0-37); aminotransferasa de la alanina 60 UI/lit (0-40); bilirrubina total: 3.1mg/dL; bilirrubina directa: 1.84 mg/dL; fosfatasas alcalinas: 546 U/lit (78-299); albúmi-

na: 1.7 gr% (3.5-5.0); TP:34.7" (14"); hemoglobina: 11.6 gr%; volumen corpuscular medio: 96; concentración de hemoglobina corpuscular media: 32.7; leucocitos: 7.500; plaquetas: 131.000; VSG:70 mm/hr; reticulocitos: 2.1 %, deshidrogenasa láctica: 245 UI, alfa I antitripsina: 2.800 (936-1.246); ferritina: 445 ngr/ml (18-370); anticuerpos antimitocondriales negativos; anticuerpos antimúsculo liso negativos; anticuerpos anti-virus C (anti-VHC) negativos; antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) negativo; ceruloplasmina: 80 mg/lit (190-500 mg/lit) cobre en orina de 24 hrs: 0.7691 mg/24hrs (0-0.5 mg/24 hrs).

Se realizó además una ecografía abdominal que reportó un hígado con patrón nodular sugestivo de cirrosis y ascitis secundaria; no se encontró esplenomegalia. En la endoscopia digestiva superior se observaron várices esofágicas grado I/IV; gastritis crónica activa y duodenitis bulbar leve. No se realizó biopsia hepática.

El paciente fue evaluado por oftalmología, demostrándose por medio de la lámpara de hendidura el anillo de Kayser-Fleischer.

Confirmado el diagnóstico de EW, se inició tratamiento con 500 mg diarios de D-penicilamina, furosemida 40 mg c/12 hrs, espironolactona 200 mg diarios, además de instruc-

---

Dr. Juan Nicolás Pulido: Médico Cirujano, Facultad de Medicina CES; Dres. Luis Alfonso Medina, Antonio De Castro, Juan Guillermo Tamayo: Profesores Facultad de Medicina CES, Médicos Internistas Hospital Manuel Uribe Angel, Envigado; Dr. Santiago Medina: Oftalmólogo Clínica San Diego, Profesor de Oftalmología UPB; Dr. Juan Carlos Restrepo: Profesor Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Médico Internista-Hepatólogo Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín.

ciones sobre la dieta. El paciente cumplió criterios para incluirse en un programa de trasplante hepático y se remitió al grupo de trasplante hepático del Hospital San Vicente de Paúl de la Universidad de Antioquia en donde se le realizó dicho procedimiento. Actualmente el paciente tiene una sobrevivida mayor de un año sin complicaciones asociadas al trasplante. En el hígado explantado se observó a la descripción macroscópica una cirrosis micronodular y a nivel microscópico la arquitectura distorsionada por presencia de nódulos delimitados por bandas fibrosas con puentes porta-porta y porta-venas centrales. Hay proliferación canalicular, se observa anisocitosis en los hepatocitos y en la zona uno hay células con núcleos glicogenados. La coloración para cobre con técnica de Orseína fue negativa. Esto explica por qué el paciente estaba en tratamiento médico prolongado y por qué al momento del estudio la técnica de Rodanina, la cual es superior, no se había implementado. Otros aspectos relacionados con el trasplante escapan al objetivo de esta descripción y podrán ser informados por las personas responsables de esto en otra publicación.

### Discusión

La EW, descrita en 1912 por Kinnier Wilson, es un trastorno que afecta primariamente el hígado y el cerebro, causado por una acumulación excesiva de cobre en éstos y otros órganos. Es un trastorno autosómico recesivo que compromete el metabolismo del cobre, y su acumulación en los diferentes tejidos es la responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad (1).

Para entender la patología debemos dar un repaso al metabolismo normal de este mineral. El cobre normalmente se obtiene por medio de la dieta. Una vez ingerido es absorbido por las células epiteliales del intestino delgado (principalmente duodeno y yeyuno) y luego es transportado hacia el interior de la célula por medio de proteínas chaperonas donde sigue dos destinos: es exportado de la célula o es incorporado a proteínas captadoras de cobre presentes en la célula intestinal (2, 3). Esta fase de absorción y transporte no está alterada en la EW.

Una vez absorbido, el cobre es transportado vía porta hasta el hígado y sigue uno de tres caminos diferentes (4):

1) permanecer almacenado, unido a la metalotioneína o proteína captadora, compuesto importante para mantener el cobre en forma no tóxica; 2) incorporarse a la proteína cúprica del suero, la ceruloplasmina o 3) excretarse por la bilis, que es la principal vía de eliminación.

Aunque la ceruloplasmina está disminuida en los pacientes con EW, el déficit genético no compromete el gen de esta enzima. El defecto se encuentra en el producto genético responsable de una enzima ATPasa necesaria para la incorporación del cobre a la ceruloplasmina y para la excreción biliar del mismo. Este es el paso del metabolismo del cobre que se afecta en la EW, haciendo que se acumule y cause toxicidad hepática con cambios sugestivos de

esteatosis o hígado graso en primera instancia, que más tarde progresan a necrosis, inflamación reactiva y subsiguiente fibrosis y cirrosis, llevando a una falla hepática fulminante si no es tratada oportunamente.

El cobre también suele acumularse en otros tejidos como los ganglios basales del encéfalo, específicamente en el núcleo lenticular, por lo que esta enfermedad también es conocida como "degeneración hepatolenticular". Otros tejidos afectados por la acumulación de este metal son el riñón, la córnea, el músculo estriado y el hueso (2).

La degeneración hepatolenticular o EW debe sospecharse siempre que se presente un paciente menor de 40 años con encefalopatía inexplicable, asociada a signos o síntomas de hepatopatía, ya sea hepatitis aguda o crónica activa, con elevación persistente de aminotransferasas, anemia hemolítica en presencia de hepatitis o cirrosis inexplicable en un paciente con pariente cercano diagnosticado con la enfermedad (5) o que se encuentre anillo de Kayser-Fleischer en un examen ocasional con lámpara de hendidura con niveles séricos de ceruloplasmina < 200mg/lit (4).

Las manifestaciones hepáticas usualmente preceden a las neurológicas. Los pacientes pueden presentarse con cualquiera de los siguientes cuatro tipos de daño hepático: hepatitis aguda, generalmente confundida con hepatitis viral o mononucleosis infecciosa, enfermedad parenquimatosa hepática, cirrosis o hepatitis fulminante (6).

Las alteraciones neurológicas pueden ser el cuadro de presentación hasta en el 76% de los pacientes, especialmente después de la cuarta década de la vida. El respeto por el sensorio y la fuerza motora muscular es un enigma, al igual que la marcada disfunción cerebelosa y de ganglios basales que tienen estos pacientes por la acumulación cerebral de cobre. La mayoría de los pacientes con sintomatología neurológica tienen cirrosis establecida, y la presencia de anillo de Kayser-Fleischer generalmente se asocia con compromiso neuropsiquiátrico.

Debido a que ningún signo o síntoma hepático o neurológico es patognomónico de esta enfermedad, se debe recurrir al laboratorio para evaluar el metabolismo corporal del cobre. Los hallazgos característicos son la medición de la ceruloplasmina sérica, el cobre urinario y el hepático. El diagnóstico se confirma cuando se encuentran niveles de ceruloplasmina sérica <200 mg/l junto con la presencia del anillo de Kayser-Fleischer corneal o con mediciones de cobre >250 mcg/gr de tejido en la biopsia hepática. Un nivel normal de ceruloplasmina no descarta el diagnóstico y en estos casos se puede medir la capacidad de incorporación de cobre a la ceruloplasmina, la cual siempre estará disminuida en los pacientes con EW (6). Debido a lo poco específica, la ceruloplasmina no es un buen método de tamizaje para pacientes con enfermedad hepática y alto riesgo de tener la enfermedad (5).

La medición de cobre en orina de 24 horas es importante como método diagnóstico, ya que un aumento del cobre en orina de 24 horas indica que obligatoriamente la capacidad

de almacenamiento hepático se ha sobrepasado, y que la medición del cobre en biopsia hepática es  $>250$  mcg/gr de tejido.

El estudio genético se hace difícil por el gran polimorfismo que tiene este trastorno pues se han descrito más de 25 mutaciones diferentes del gen, lo que aunado a los altos costos que implican este tipo de investigaciones, la convierten en un método poco útil para el diagnóstico (7).

En lo que respecta al tratamiento de la EW, el objetivo primordial consiste en remover la mayor parte del cobre depositado en el organismo con el fin de evitar el daño neuronal y hepático principalmente. Esto se logra de varias maneras; la primera es mediante el uso de medicamentos quelantes del mineral como la D-penicilamina, que además promueve la excreción urinaria del cobre (8). La D-penicilamina tiene como efectos secundarios el lupus medicamentoso, el síndrome nefrótico (25% de los pacientes) y raramente trombocitopenia o leucopenia. Si se presenta cualquiera de estas complicaciones, debe suspenderse e iniciar trientine (trienthylene tetramine), que es una droga de segunda elección y actúa principalmente como cupriurético. En pacientes con enfermedad neurológica predominante, la primera opción es el trientine (9).

Un segundo paso en el tratamiento consiste en disminuir la absorción del cobre, para lo cual se dispone de las sales de zinc oral. La dieta también es una parte importante del tratamiento (9).

El trasplante hepático es la única alternativa disponible para el manejo de la falla hepática aguda fulminante o crónica, sin importar que haya o no recibido quelantes previamente (10). El trasplante exitoso resuelve la mayoría de la anomalía genética, debido a que el mayor defecto en la EW está en la incapacidad del hígado para transportar y excretar el cobre (2).

### Conclusión

La EW es una enfermedad relativamente rara, que debemos sospechar en todo paciente joven con signos o síntomas de hepatopatía o encefalopatía sin causa aparente, ya que con un diagnóstico y tratamiento oportuno se obtiene un cambio drástico del pronóstico, mejorando la sobrevida y calidad de vida en una enfermedad que sin tratamiento progresa invariablemente a la insuficiencia hepática y la

muerte, sin contar las incapacidades causadas por el daño neurológico y psiquiátrico.

### Summary

Wilson's disease (WD) is an autosomic recessive disease which produces a copper accumulation affecting mainly the liver and the encephalic basal ganglia. It is also called hepatolenticular degeneration and should always be suspected in patients younger than 40 years with any signs or symptoms of encephalopathy, and/or liver disease. This is the case of a 38 year-old male patient, with cirrhosis and portal hypertension, without any important past medical history who was diagnosed to have WD. The disease, the pathophysiology, the clinical manifestations, and the current therapeutic tendency are reviewed.

Although it is a rare entity, WD should always be in mind, since without an early diagnosis, the prognosis and quality of life is darkened and the progression toward liver failure and death is unavoidable.

**Keywords:** *Wilson's disease, copper, encephalopathy, liver disease, basal ganglia.*

### Referencias

1. Cuthbert JA. Wilson's disease: a new gene and an animal model for an old disease. *J Investig Med* 1995; **43**: 323-336.
2. Cuthbert JA. Wilson's Disease: Update of a systemic disorder with protean manifestations. Gastrointestinal disorders and systemic disease, Part I. *Gastroenterology Clinics of North America* 1998; **27**: 655-677.
3. Zucker SD, Gollan JL. Wilson's disease and hepatic toxicosis. In Zakim D, Boyer TD (Eds): *Hepatology: A text book of Liver Disease*. Philadelphia, WB Saunders, 1996: 1405-1439.
4. Piña RE. Enfermedad de Wilson. En *Gastroenterología y Hepatología: enfermedades del hígado y vías biliares*. Alvarado J, Otero W, Archila PE, Rojas E. (Eds) 1<sup>ra</sup> Ed. Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, Bogotá, 1996: 631-634.
5. Cauza E, Maierdobersberg T, Polli C, Kaserer K, Kramel L, Ferenci P. Screening for Wilson's disease in patients with liver diseases by serum ceruloplasmin. *J Hepatol* 1997; **27**: 358-362.
6. Scheinberg IH. Wilson's disease. In Brawnwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, et al (eds): *Harrison's principles of internal medicine*, 15<sup>th</sup> ed, McGraw-Hill Companies, 2001; Vol 2, Ch 348: 2274-2275.
7. Faa G. The role of the pathologist in the diagnosis and monitoring of Wilson's disease. *Pathologica* 1996; **88**:102-110.
8. Klaassen CD. Heavy metals and heavy-metal antagonists. In Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW (eds): *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*, 9<sup>th</sup> ed, International ed. McGraw Hill Companies, 1996, Ch 66: 1667-1668.
9. Shimizu N, Yamaguchi Y, Aoki T. Treatment and management of Wilson's disease. *Pediatr Int* 1999; **41**:419-422.
10. Shilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson's disease. Indications and outcome. *Hepatology* 1994; **19**: 583-587.