

Enfermedad de Wilson: Reporte de caso. Wilson's disease: case report.

*Vilma Alejandra Gómez Lara, *Néstor Raúl Banegas Mejía, *Mario René Reyes Urrea,
**Allan Alcides Alvarez Corrales

RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad de Wilson, también conocida como degeneración hepatolenticular, fue primeramente descrita por el neurólogo británico Kinnier Wilson en 1912. La prevalencia estimada de la enfermedad de Wilson es de 1 caso en 30,000 nacimientos en la mayoría de las poblaciones. Algunos estudios sugieren que hombres y mujeres son afectados por igual. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Wilson son predominantemente hepáticas, neurológicas y psiquiátricas, y algunos pacientes pueden tener una combinación de ellas. Las Guías de Práctica Clínica de enfermedad de Wilson recomiendan penicilamina, trientina, zinc, tetratiomolibdato y dimercaprol como medicamentos.

Caso clínico: Se presenta un caso clínico de paciente femenina de 32 años de edad que presentó temblor en miembros superiores, progresivo, bilateral de reposo e intención, que llegó a dificultarle la escritura. Dos meses después la paciente nota trastornos de la marcha, con torpeza, lateropulsión, y posición distónica de pie izquierdo, durante la evolución se agrega hipofonía y disfagia, tanto para sólidos como líquidos, dificultando pero no impidiendo alimentación, además lentitud mental y trastorno de estado de ánimo. Se le indicó penicilamina y hubo mejoría en su sintomatología en las siguientes consultas. **Conclusiones:** El pronóstico para los pacientes que tienen buena adherencia al tratamiento es excelente, incluso en algunos que ya tienen enfermedad hepática avanzada por la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Ceruloplasmina, Cobre, Degeneración Hepatolenticular.

ABSTRACT

Background: Wilson's disease, also known as hepatolenticular degeneration, was first described by the British neurologist Kinnier Wilson in 1912. The estimated prevalence of Wilson's disease is 1 case in 30,000 births in most populations. Some studies suggest that men and women are affected equally. The clinical manifestations of Wilson's disease are predominantly hepatic, neurological, and psychiatric, and some patients may have a combination of these. The Clinical Practice Guidelines for Wilson's disease recommend penicillamine, trientine, zinc, tetrathiomolybdate, and dimercaprol as medications.

Clinical case: We present a clinical case of a 32-year-old female patient who presented tremors in the upper limbs, progressive, bilateral at rest and intention, which made writing difficult. Two months later, the patient notes gait disorders, with clumsiness, lateropulsion, and dystonic position of the left foot, during evolution hypophonia and dysphagia, are added, both for solids and liquids, making it difficult but not preventing feeding, as well as mental slowness and disorder of mood. Penicillamine was indicated

*Universidad Nacional Autónoma de Honduras en el Valle de Sula. (UNAH-VS)

vilmaalegomez@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-8169-0001>

nestorbanegas40@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-6853-6181>

mrreyesu1@gmail.com <http://orcid.org/0000-0002-6288-9162>

**UNAH-VS allanalvarez77@gmail.com <http://orcid.org/0000-0001-9893-7077>

Dirigir correspondencia a: vilmaalegomez@gmail.com

Recibido 14 octubre 2019 Aprobado 15 de junio 2020

and there was improvement in her symptoms in the following consultations. **Conclusions:** The prognosis for patients with good adherence to treatment is excellent, even in some who already have advanced liver disease due to the disease.

KEYWORDS: Ceruloplasmine, Copper. Hepatolenticular degeneration.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Wilson, también conocida como degeneración hepatolenticular, fue primeramente descrita por el neurólogo británico Kinnier Wilson en 1912.⁽¹⁾ La enfermedad de Wilson es un desorden hereditario autosómico recesivo en el metabolismo del cobre, causado por mutación en el gen 7B en el cromosoma 13. Este gen codifica una proteína expresada en los hepatocitos, la cual es responsable de transportar el cobre a la bilis para su excreción, y a la sangre unida a ceruloplasmina para su uso. El déficit del polipéptido beta de la ATPasa transportadora de cobre 7 (ATP7B) resulta en una reducción en la incorporación de cobre a la ceruloplasmina a la sangre y como consecuencia el cobre se acumula en el hígado y otros órganos como el cerebro.⁽²⁾

La prevalencia estimada de la enfermedad de Wilson es de 1 caso en 30,000 nacimientos en la mayoría de las poblaciones.⁽³⁾ Algunos estudios sugieren que hombres y mujeres son afectados por igual, pero las mujeres están más propensas a sufrir falla renal aguda por la enfermedad.⁽⁴⁾

No existe un examen específico para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson, por lo que se han usado ciertos criterios clínicos y analíticos para aproximarse a él:

- 1) Síntomas neurológicos (hipertonía, temblor, distonía, ataxia) y anormalidades típicas en la resonancia magnética.
- 2) Disminución en el nivel sérico de ceruloplasmina (< 20 mg/dL).
- 3) Aumento en la excreción urinaria de cobre (> 100 ug/24 h).
- 4) Presencia del anillo de Kayser-Fleischer.
- 5) Anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa.
- 6) Mutación en el gen ATP7B.
- 7) Aumento de la concentración de cobre en el parénquima hepático (> 250 ug/g).⁽²⁾

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Wilson son predominantemente hepáticas, neurológicas y psiquiátricas, y algunos pacientes pueden tener una combinación de ellas. La hemólisis es un hallazgo común en pacientes con daño hepático agudo por enfermedad de Wilson, aunque puede existir aún sin daño hepático.⁽⁵⁾ Las manifestaciones hepáticas son las manifestaciones clínicas iniciales de la enfermedad de Wilson en 40-50% de pacientes. Se presenta una insuficiencia hepática de progresión lenta, con cirrosis, ascitis, várices esofágicas y esplenomegalia. Otras formas de presentación pueden ser crónica, y aguda.

La disfunción neurológica es la manifestación inicial en el 40-60% de individuos. Son característicos los movimientos anormales basados en los ganglios basales, temblor que puede ser proximal o distal, y es evidente en reposo o con el movimiento; distonía, incluida la risa sardónica; parkinsonismos, coreoatetosis; mioclonus; disfunción cerebelosa, caracterizada por disartria que puede progresar hasta anartria; disfagia; alteraciones de la marcha; disfunción autonómica; convulsiones; y cefaleas.⁽⁶⁾ El trastorno psiquiátrico de la enfermedad de Wilson incluye labilidad emocional, trastorno de la personalidad

y manías, y es causado por anomalías en el sistema límbico y los ganglios basales.⁽⁷⁾

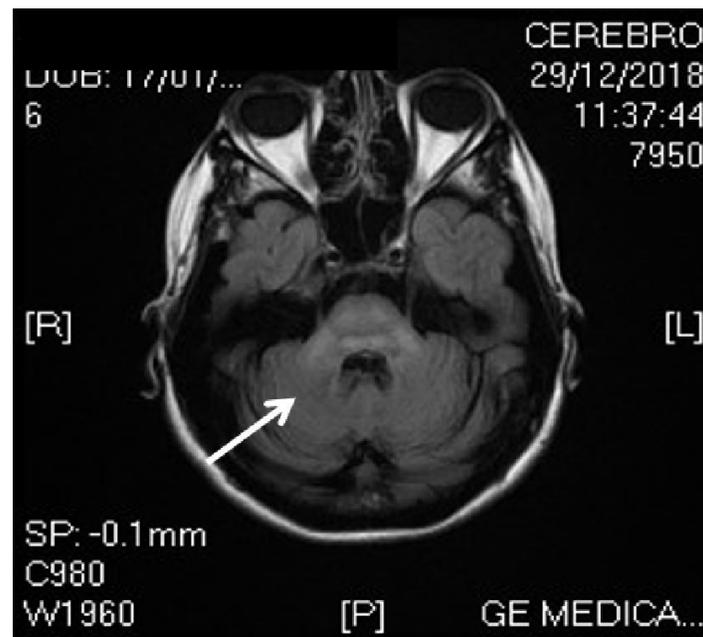
Las Guías de Práctica Clínica de enfermedad de Wilson recomiendan penicilamina, trientina, zinc, tetratiomolibdato y dimercaprol como medicamentos. Sin embargo, muchos efectos adversos como nefrotoxicidad, dermatotoxicidad, afectación de la médula ósea, trombocitopenia severa, y aplasia total han sido observados en pacientes con terapia farmacológica de por vida.⁽⁸⁾ El pronóstico para los pacientes que tienen buena adherencia al tratamiento es excelente, incluso en algunos que ya tienen enfermedad hepática avanzada por la enfermedad. En pacientes sin enfermedad hepática avanzada, la esperanza de vida es normal, aunque el tratamiento puede empeorar los síntomas neurológicos en algunos pacientes.⁽⁹⁾

PRESENTACIÓN DE CASO

Se trata de paciente femenina, de 32 años de edad, soltera, de oficio marinera en crucero, diestra, sin antecedentes personales o familiares patológicos de importancia. Describe que en junio de 2018, nota temblor en miembros superiores, progresivo, bilateral de reposo e intención, que llegó a dificultarle la escritura. Dos meses después nota trastornos de la marcha, con torpeza, lateropulsión, y posición distónica de pie izquierdo, durante la evolución se agrega hipofonía y disfagia, tanto para sólidos como líquidos, dificultando pero no impidiendo alimentación, además lentitud mental y trastorno de estado de ánimo. Por estas manifestaciones, fue evaluada por médicos en varias ocasiones, realizando exámenes de sangre y solo encontrando anemia persistente. En sus últimos dos meses el temblor progresa hasta dificultar realizar su aseo personal y alimentarse.

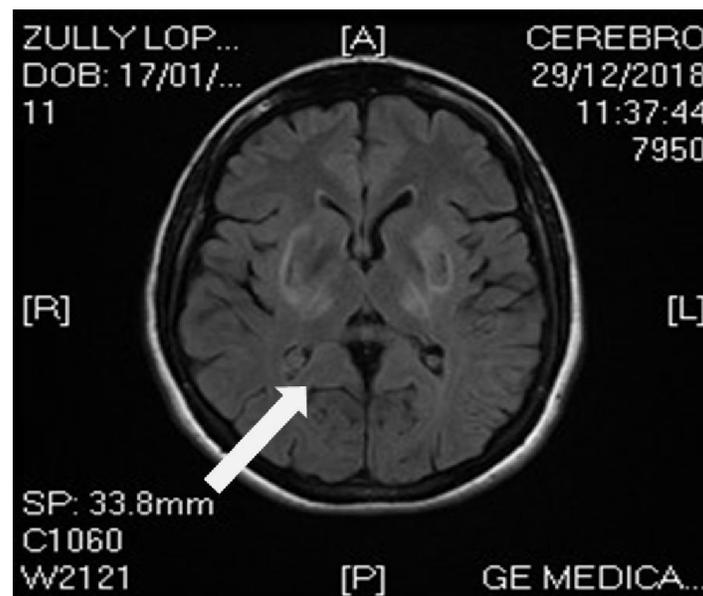
Al examen físico: tenía signos vitales dentro del rango normal, no se encuentra datos de ictericia, ni circulación colateral ni otro hallazgo que sugiera hepatopatía. Lo más sobresaliente es disartria, temblor de predominio de reposo de 4 Hz, más evidente en miembro superior derecho, con rigidez en rueda dentada en miembro superior derecho, disimetría derecha, postura distónica en inversión de pie izquierdo, con dorsiflexión de primer dedo del pie izquierdo.

En la resonancia magnética (FLAIR) muestra lesiones hiperintensas en pedúnculos cerebelosos, núcleo lenticular bilateral y leve hiperintensidad en el cuerpo calloso. La punción lumbar con los siguientes hallazgos: citoquímica normal, PCR negativo para virus y bacterias más frecuentes, VDRL negativo. (Ver Imagen N°1)

Imagen No.1: Resonancia magnética

Fuente: Estudios de imagen solicitados a la paciente.

Imagen No.1: La resonancia magnética (FLAIR) muestra lesiones hiperintensas en los pedúnculos cerebelosos (flecha blanca).

Imagen No.2: Resonancia magnética

Fuente: Estudios de imagen solicitados a la paciente.

Imagen No.2: La resonancia magnética (FLAIR) muestra lesiones hiperintensas en los ganglios basales (flecha blanca).

Tabla No.1: Exámenes de laboratorio

Estudio	Resultado	Valor normal
Plomo sérico	< 1 μ /dL	0-20 μ g/dL
Vitamina B1 sérica	9 nmol/L	0-75 nmol/L
Ceruloplasmina	7.0 mg/dl	20-35 mg/dl
Cobre en orina	324 μ g/24 hr	10-30 μ g/24 hr
Hemograma	Anemia hipocrómica microcítica, trombocitopenia (101,000/mm ³)	Hemoglobina 12-15 g/dL Plaquetas: 150,000 – 400,000/m ³ .

Fuente: Estudios de imagen solicitados a la paciente.

En la evaluación con oftalmología no se encontró anillo de Kayser-Fleischer. Se le indicó ultrasonido de abdomen, el cual tenía hallazgos de hepatopatía crónica, con hiperesplenismo, se tomó biopsia de hígado que demostró datos de cirrosis hepática. La endoscopia digestiva alta sin signos de várices esofágicas. La evaluación neuropsiquiátrica reveló deterioro cognitivo global y depresión leve.

Se inicia carbidopa y levodopa, zinc 50 mg BID, con mejoría parcial del temblor, pero con progresión en el transcurso de los meses. Inició tratamiento con penicilamina con evidente mejoría de los síntomas cuando se presentó a la siguiente consulta.

DISCUSIÓN

En un estudio realizado en Taiwan por Chi-San et al durante doce años se describe que la incidencia de enfermedad de Wilson aumentó de 1.11/100,000 en el año 2000 hasta 2.84/100,000 en el 2011, siendo en este año de 3.43/100,000 para hombres y de 2.25/100,000 para mujeres. En este mismo estudio se especifica que la edad de diagnóstico más común fue entre los 20-24 años con 0.83/100,000 por año y de 0.82/100,000 por año para la edad de 10-14 años. El diagnóstico en personas mayores de 30 años fue raro.⁽¹⁰⁾ Poujois mediante un estudio francés sobre la prevalencia de enfermedad de Wilson encontró una prevalencia de 1.5 por cada 100,000 habitantes que dividida en sexo corresponde a 1.65 por cada 100,000 para los hombres y en 1.45 para las mujeres. Se identificó además que la edad de aparición más común es entre los 20 y 39 años con un descenso regular entre los 40 y los 59 años. En edades menores a los 10 años la prevalencia fue de 3.2% y en mayores de 80 años de 2.33%.⁽¹¹⁾ Concuera con la edad de presentación de la paciente, que fue de 32 años.

En el 40-50% de los casos de enfermedad de Wilson, la presentación clínica inicial es neurológica. Al menos en un tercio de los pacientes con enfermedad de Wilson está presente la distonía. Otros tipos de desórdenes incluyen temblor, parkinsonismo, corea y ataxia.⁽¹²⁾ La primera manifestación clínica

de la paciente del caso fue el temblor de reposo e intención. Un caso en la India en el 2019, sobre el mioclonus como forma de presentación inicial de la enfermedad de Wilson. Sin embargo, no es un hallazgo frecuente.⁽¹³⁾

En un estudio realizado en Uruguay, la enfermedad de Wilson fue la causa del 15% de los pacientes con falla hepática aguda, todas eran mujeres. La falla hepática aguda puede ser la presentación clínica inicial de la enfermedad de Wilson o puede ser una complicación en pacientes que ya han sido diagnosticados y han abandonado tratamiento.⁽²⁾ A diferencia de esta paciente, que no debutó con falla hepática aguda, sino que con una falla hepática crónica por el acúmulo de cobre. Un estudio en China en el 2018, sobre la resonancia magnética de cerebro en pacientes con enfermedad de Wilson, con una muestra de 364 pacientes, en los cuales el 100% tenía señales anormales en el estudio de imagen. Los sitios afectados eran putamen, puente, tálamo y mesencéfalo.⁽¹⁴⁾

En China 2019, se reportaron las características neurológicas de la enfermedad de Wilson con anomalías en el cuerpo calloso, de los 41 casos, 9 tuvieron anomalías en esta área. Estos pacientes tuvieron una disfunción neurológica más severa que aquellos en los cuales no estaba afectado el cuerpo calloso.⁽¹⁾ En la paciente del caso también hubo afectación del cuerpo calloso demostrable por IRM y de los pedúnculos cerebelosos y núcleo lenticular.

Otro estudio sobre los predictores de convulsiones en pacientes con enfermedad de Wilson, de los 110 pacientes estudiados, el 14.5% tuvo convulsiones, focales en el 68.7% y generalizadas en el 31.3%. Los pacientes que convulsionaron tenían mayores niveles séricos de cobre libre, distonía severa y lesiones corticales y subcorticales en resonancia magnética más frecuente que en el grupo que no convulsionó.⁽¹⁵⁾ La paciente no presentó convulsiones.

La D-penicilamina es recomendada para el uso en pacientes sintomáticos durante la fase intensiva inicial de tratamiento y luego como terapia de mantenimiento. La disfunción hepática se estabiliza, la discapacidad neurológica se revierte y los movimientos y el nivel cognitivo se recupera hasta la normalidad⁽¹⁶⁾. La paciente del caso presentado inició el tratamiento con penicilamina con evidente mejoría en la siguiente visita a la consulta.

Un estudio en Taiwan recomienda el inicio con D-penicilamina, seguido por sales de zinc y trientina. El zinc es absorbido en las células intestinales y aumenta la producción de metalotioneínas entre la segunda y tercera semana del tratamiento. El zinc está recomendado como terapia de mantenimiento en pacientes sintomáticos una vez se haya cumplido el tratamiento con quelantes del cobre. La Levodopa/carbidopa se han utilizado para el tratamiento del parkinsonismo. Existen estudios que demuestran la efectividad de estos fármacos utilizando dosis pequeñas a moderadas en la enfermedad de Wilson. El tratamiento de la paciente se complementó con carbidopa/levodopa y zinc.

Conclusión

El pronóstico para los pacientes que tienen buena adherencia al tratamiento es excelente, incluso en algunos que ya tienen enfermedad hepática avanzada por la enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de interés sobre este manuscrito.

Contribución de los autores

Cada uno de los autores contribuyó de manera unánime a la búsqueda de información, elaboración y corrección de éste manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhou Z-H, Wu Y-F, Ju J-Y, Han Y-J, Hong M-F, Wang G-Q, et al. Characteristics of neurological Wilson's disease with corpus callosum abnormalities. *BMC Neurol* [Internet]. 2019[citado 26 Mayo 2019];19:85. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/332855597_Characteristics_of_neurological_Wilson's_disease_with_corpus_callosum_abnormalities. Doi: 10.1186/s12883-019-1313-7.
2. Mainardi V, Rando K, Valverde M, Olivari D, Castelli J, Rey G, et al. Acute Liver Failure due to Wilson Disease: Eight Years of the National Liver Transplant Program in Uruguay. *Ann Hepatol* [Internet]. 2019[citado 26 Mayo 2019];18:187-192. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-annals-hepatology-16-articulo-acute-liver-failure-due-wilson-S1665268119303217>. DOI: 10.5604/01.3001.0012.7911.
3. Huster D. Wilson disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2010[citado 26 Mayo 2019];24:531. Doi: 10.1016/j.bpg.2010.07.014. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20955957>.
4. Emre S, Atillasoy EO, Ozdemir S, Schilsky M, Rathna Varma CV, Thung SN, et al. Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience. *Transplantation* [Internet]. 2001[citado 24 octubre 2019];72(7):1232-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?myncbishare=helsebiblioteket&term=11602847>
5. Schilsky M. Wilson disease: Diagnosis, Treatment, and Follow-up. *Clin Liv Dis J* [Internet]. 2017[citado 26 Mayo 2019];21(4):755-767. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28987261>. Doi: 10.1016/j.cld.2017.06.011.
6. Pfeiffer R. Wilson Disease. *Cont J* [Internet]. 2016[citado 26 Mayo 2019];22(4):1246-1261.. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27495207>. Doi: 10.1212/CON.0000000000000350
7. Zou L, Song Y, Zhou X, Chu J, Tang X. Regional Morphometric Abnormalities and Clinical Relevance in Wilson's Disease. *Mov Dis* [Internet]. 2019[citado 26 Mayo 2019];34:545-554. . Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30817852>. Doi: 10.1002/mds.27641
8. Xu MB, Rong PQ, Jin TY, Zhang PP, Liang HY, Zheng GQ. Chinese Herbal medicine for Wilson's disease: a systematic review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019 [citado 26 mayo 2019];10:277. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6455065/>. Doi: 10.3389/fphar.2019.00277.
9. Bruha R, Marecek Z, Pospisilova L, Nevsimalova S, Vitek L, Martasek P, et al. Long-term follow-up of Wilson disease: natural history, treatment, mutations analysis and phenotypic correlation. *Liver Int* [Internet]. 2011[citado 26 mayo 2019];31(1):83-91. . Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?myncbishare=helsebiblioteket&term=20958917> Doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02354.x

10. Tai CS, Wu JF, Chen HL, Hsu HY, Chang MH, Ni YH. Modality of treatment and potential outcome of Wilson disease in Taiwan: a population-based longitudinal study. *J Formos Med Assoc [Internet]*. 2018[citado 26 mayo 2019];117(5):421-426. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578978> doi: 10.1016/j.jfma.2017.05.008
11. Poujois A, Woimant F, Samson S, Chaine P, Girardot-Tinant N, Tuppin P. Characteristics and prevalence of Wilson's disease: a 2013 observational population-based study in France. *Clin Res Hepatol Gastroenterol [Internet]*. 2018[citado 26 mayo 2019];42(1):57-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28648494>. Doi: 10.1016/j.clinre.2017.05.011.
12. Overdijk MJ, de Bie RMA, Berendse HW, van Rootselaar AF. An unusual dystonic manifestation in Wilson's Disease. *Mov Disord Clin Pract [Internet]*. 2018[citado 26 mayo 2019];5(5):546-547. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mdc3.12639> Doi: 10.1002/mdc3.12639
13. Kumar D. Teaching Video Neurolimages: Myoclonus as the presenting feature of Wilson disease. *Neurology [Internet]*. 2019[citado 26 mayo 2019];92(14):e1667-e1668.. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30936238> Doi: 10.1212/WNL.00000000000007241
14. Yu XE, Gao S, Yang RM, Han YZ. MR imaging of the brain in neurologic Wilson disease. *AJNR Am J Neuroradiol [Internet]*. 2019[citado 26 mayo 2019];40(1):178-183. . Disponible en: <http://www.ajnr.org/content/40/1/178> Doi: 10.3174/ajnr.A5936
15. Kalita J, Misra UK, Kumar V, Parashar V. Predictors of seizure in Wilson disease: a clinico-radiological and biomarkers study. *Neurotoxicology [Internet]*. 2019[citado 26 mayo 2019];71:87-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30583001>. doi: 10.1016/j.neuro.2018.12.005.
16. Aggarwal A, Bhatt M. Advances in treatment of Wilson disease. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y) [Internet]*. 2018[citado 26 mayo 2019];8:525. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5840318/> Doi: 10.7916/D841881D.