

Enfermedad de Wilson: 2 casos en la población pediátrica con distinto grado de afectación hepática

[Wilson's disease: 2 cases in the pediatric population with varying degrees of hepatic involvement]

Jorge Kosmas Costarangos¹, Ricardo Chanis A.², Ecaterina Julio², Jenla Serrano³

1) Programa de Residencia de Pediatría, Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, Panamá, Rep. de Panamá; 2) Sección de Gastroenterólogo, Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, Panamá, Rep. de Panamá; 3) Programa de Residencia de Gastroenterología Pediátrica, Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, Panamá, Rep. de Panamá.

Correspondencia: Jorge Kosmas Costarangos / Email: drjorgekosmas@gmail.com

Recibido: 6 de agosto de 2023

Aceptado: 2 de febrero de 2024

Publicado: 30 de abril de 2024

Palabras clave: Enfermedad de Wilson, cobre, cirrosis, ceruloplasmina.

Keywords: Wilson's disease, copper, cirrhosis, ceruloplasmine.

Aspectos bioéticos: Los autores declaran obtención de consentimiento informado por parte de los participantes. Los autores declaran no tener conflictos de interés asociados a este manuscrito.

Financiamiento: Los autores declaran no haber recibido financiamiento externo para la preparación de este manuscrito.

Reproducción: Artículo de acceso libre para uso personal e individual. Sujeto a derechos de reproducción.

DOI: 10.37980/im.journal.rssp.20242217

Resumen

La Enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo. La incapacidad de conjugarse el cobre con la apoceruloplasmina, por la mutación de la proteína ATP7B, causa la acumulación de cobre a nivel de los hepatocitos y ganglios basales. Secundario a estos depósitos, los pacientes desarrollan alteraciones hepáticas y neurológicas. Esta patología posee una distribución global, sin embargo, en la literatura no se han reportado casos en la República de Panamá. Se presentan dos casos de Enfermedad de Wilson en paciente pediátricos de la Ciudad de Panamá, Panamá, con distinto grado de afectación hepática.

Abstract

Wilson's disease is an autosomal recessive disorder. The inability to conjugate copper with apoceruloplasmin, due to mutation of the ATP7B protein, causes copper accumulation at the level of hepatocytes and basal ganglia. Secondary to these deposits, patients develop hepatic and neurological alterations. This pathology has a global distribution; however, no cases have been reported in the literature in the Republic of Panama. Two cases of Wilson's disease are presented in pediatric patients from Panama City, Panama, with different degrees of hepatic involvement.

INTRODUCCIÓN

Descrita inicialmente por Kinneer Wilson en 1912 [1]. La Enfermedad de Wilson (EW) o Degeneración Hepatolenticular es el resultado de la mutación de la proteína ATP7B, codificada en el cromosoma 13q14. Esta alteración causa un defecto en la incorporación de cobre en la apoceruloplasmina y como consecuencia, la incapacidad del Aparato trans-Golgi del hepatocito en formar ceruloplasmina, el principal transportador de cobre. Esta ausencia de conjugación de los iones de cobre altera la excreción fisiológica de este mineral a través de la bilis, causando acumulación a nivel hepático y cerebral. Se adquiere de forma autosómica recesiva o de manera esporádica.

El hígado es el sitio inicial de acumulación de cobre y las manifestaciones hepáticas varían: desde anomalías bioquímicas asintomáticas, esteatosis, falla hepática aguda o hasta fibrosis con regeneración nodular [2]. Los síntomas neurológicos suelen ser secundarios a la acumulación de cobre a nivel de los ganglios basales, tales como: disartrias, ataxia, distonías, temblor y parkinsonismo (bradicinesia, micrografía y rigidez en rueda dentada). Las manifestaciones psiquiátricas son secundarios al depósito de cobre a nivel de la corteza frontal, manifestándose con trastornos de la conducta.

Caso 1

Paciente femenina, sin antecedentes personales patológicos y sin antecedentes heredofamiliares, que, a los cuatro años, fue referida por elevación persistente de las transaminasas.

Presentó convulsión febril simple, manejado en urgencias de institución privada y referida a la consulta externa de neurología para seguimiento, donde se le realizó electroencefalograma que describía la presencia de brotes de onda aguda, focal y fronto-temporal anterior y se inició manejo con ácido valproico. Al mes de iniciado el tratamiento, se realizaron controles de enzimas hepáticas las cuales estaban elevadas: TGO 149 U/L y TGP 346 U/L. Se suspendió ácido valproico por sospecha de toxicidad hepática medicamentosa, fue citada para evaluación y control con pruebas de función hepática tras un

mes suspendido el anticonvulsivante, las transaminasas con valores de TGO 267 U/L y TGP 543 U/L, por lo cual fue enviada a Gastroenterología Pediátrica para abordaje de hipertransaminasemia, quien al momento de la evaluación, sin síntomas o signos gastrointestinales.

Los paraclínicos solicitados, HbsAG negativo, anti-hepatitis A IgM negativo, hepatitis C negativo, CMV IgM e IgG negativo, ANAs negativo, EBV IgG e IgM negativo, Toxoplasma negativo, Perfil Tiroideo normal, CPK: normal, Aldolasa ligeramente elevada, Anticuerpos Antimúsculo liso y Anticuerpos Antimitocondriales negativos. Perfil de coagulación normal para la edad, Transglutaminasa negativa, Alfa 1 antitripsina: 125mg/dL (90-200). Las pruebas del metabolismo del cobre: cobre en orina en 24 horas en 211 ug/L (menor de 60), ceruloplasmina en 4 mg/dL (20-60) y con prueba de D penicilamina positiva.

El ultrasonido hepatobiliar no mostró alteraciones y la Resonancia magnética cerebral sin alteraciones. La biopsia hepática con datos de esteatosis microvesicular y macrovesicular. Una vez obtenido todos estos resultados se concluye que la paciente tenía la Enfermedad de Wilson basados en los siguientes parámetros como ceruloplasmina sérica disminuida, cobre urinario elevado, prueba de D-Penicilimina positiva y biopsia hepática con esteatosis.

Caso 2

Paciente femenino de 11 años, sin antecedentes personales patológicos, con antecedentes heredofamiliares de hermana de 14 años fallecida por falla hepática aguda, de etiología desconocida y hermano de 18 años en estudio por elevación de las transaminasas. Acudió al cuarto de urgencias del Hospital del Niño José Renán Esquivel, por historia de 48 horas de evolución de edema en miembros inferiores e ictericia generalizada sin otros síntomas como vómito, dolor abdominal, coluria o acolia.

Se realizaron paraclínicos de ingreso: Hb 11. 2mg/dL Htc 33. 1%, leucocitos en 9. 6uL y plaquetas 146uL, TGO 200 U/L, TGP 104 U/L, Bt 4. 4mg/dl, BI 2mg/dl, BD 2. 4mg/dl,

Fosfatasa alcalina 398 UI/L, albúmina 2.2 g/L, HAV IgM negativo, HbsAg negativo, Tiempos de Coagulación: TP 37.6 seg., INR 2.93, TPTa 42.7 seg., Fibrinógeno 262.8mg/dL y amonio 17mcg/dL. El Ultrasonido abdominal fue informado como hígado cirrótico con abundante líquido ascítico.

Fue admitida a la sala de hospitalización con diagnóstico de cirrosis hepática descompensada, en estudio y evaluada por el servicio de Gastroenterología Pediátrica, quien solicitó complementar estudios con los siguientes paraclínicos; panel gastrointestinal: con Adenovirus detectado y PCR por adenovirus en sangre no detectado, Anticuerpos antimúsculo liso y Anticuerpo AntiDNA negativos, PCR por Parvovirus B19 detectado, EBV IgG: positivo e IgM negativo. Cinética de hierro: Hierro Sérico 28. 2ug/dL (37-145) Transferrina 127ug/dL (274-385) Índice de Saturación: 22. 2% (25-55); IgG: mayor de 4600mg/dL (elevado, ANA: 1:180 positivo, Anticuerpo Parietales Gástricos: negativo, Anticuerpo LKM-1: negativo, AntiDNA: negativo.

Se solicitó evaluación por Oftalmología quien descartó la presencia de anillos de Kayser Fleisher a nivel de la membrana de Descemet. La biopsia hepática con hallazgos histológicos compatibles con cirrosis hepática. Se realiza ceruloplasmina sérica en 9 mg/dL (20-60) y cobre en orina en 24 horas en 525. 20 mcg/24hrs (menor de 60).

La Resonancia Magnética Cerebral mostró: leve disminución de la sustancia blanca, no se observó alteración a nivel de los ganglios de la base, ni del mesencéfalo. Ante los hallazgos de ceruloplasmina baja, cobre urinario alto y biopsia hepática compatible con cirrosis hepática, se realiza el diagnóstico de Enfermedad de Wilson por clínica y hallazgos de laboratorio. Además, el panel genético fue realizado, el cual indicó la mutación de la proteína ATP7B en ambos cromosomas 13.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Wilson posee una distribución global, con una incidencia estimada de 1 caso por cada 30 000 nacidos vivos [3]. En Costa Rica se ha descrito una pre-

valencia de 4.9 casos por 100 mil habitantes, duplicando la mundial [4]. Existe un ligero predominio en el sexo masculino (52%). Los pacientes pueden cursar asintomáticos, con datos de falla hepática o con síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo los anillos de Kayser-Fleisher, signo patognomónico de esta entidad. Entre los pacientes sintomáticos, los hombres suelen tener más manifestaciones de enfermedad neuropsiquiátrica en comparación al sexo femenino (75 frente al 58%). Con respecto a la afección hepática, el sexo masculino tiene menos síntomas, si se compara con la población femenina (25 frente al 41%) [5]. La distribución sintomática descrita, concuerda con ambos casos ya que eran de sexo femenino y su cuadro era de una afectación francamente hepática.

La mayoría de los pacientes con enfermedad de Wilson son diagnosticados entre los 5 y los 35 años (edad media de 13 años) [6]. Los pacientes pediátricos debutan con enfermedad hepática, a una edad promedio de 9 a 13 años, como presentado en ambos casos clínicos. La enfermedad de Wilson representa del 8 al 10 por ciento de las hepatitis crónicas activas en niños. En los pacientes adolescentes y adultos se presentan con más frecuencia manifestaciones neurológicas. La edad media de presentación de los pacientes con síntomas neurológicos oscila entre los 15 y los 21 años [7].

El diagnóstico se basa en la búsqueda de los anillos de Kayser-Fleisher por el Oftalmología a través de una lámpara en hendidura, la disminución de la Ceruloplasmina sérica, el aumento del cobre urinario, biopsia hepática y análisis genético del cromosoma 13q14.

El tratamiento médico se enfoca en la disminución de la absorción duodenal de cobre, utilizando sales de zinc y la quelación del cobre libre con D- Penicilamina o Trientina [8]. El trasplante hepático es curativo de la enfermedad, con excelentes resultados a mediano y largo plazo en la población pediátrica [9].

En la República de Panamá no existen casos reportados en la literatura, ambos casos presentan a pacientes con enfermedad hepática, sin enfermedad neuropsiquiátri-

ca. El primer caso presenta el hallazgo de elevación persistente de las transaminasas, sin síntomas o signos clínicos de daño hepático. Al realizar el abordaje, se determinó que existía una disminución de la Ceruloplasmina sérica, con cobre urinario elevado y test de D- Penicilamina positivo, concluyendo que las alteraciones enzimáticas de la paciente eran secundarias a la EW. Por la ausencia de signos clínicos, sin datos de falla hepática en los paraclínicos y con esteatosis micro y macrovesicular, esta paciente no presenta una forma avanzada de daño hepático, por lo cual el manejo sólo con sales de zinc está indicado. El segundo caso hace referencia a una expresión avanzada de la enfermedad ya que a su ingreso presenta signos clínicos y paraclínicos compatible con Cirrosis Hepática descompensada. En este caso es razonable iniciar terapia doble: con sales de zinc y quelante de cobre. Debemos resaltar que, en Panamá, los quelantes más estudiados a nivel mundial: la D-Penicilimina y la Trientina, no están disponibles porque no poseen registro sanitario.

CONCLUSIONES

La Enfermedad de Wilson se debe considerar en todo paciente que se hayan descartado las causas comunes de enfermedad hepática. Hacemos énfasis en una alta sospecha clínica bajo la primicia que probablemente pueden existir más casos no documentados porque las pruebas diagnósticas no se realizan de rutina en los laboratorios del país y requiere el envío de la muestra fuera del país, retrasando el diagnóstico y como consecuencia el manejo. Debemos recalcar que Panamá no cuenta con el medicamento de elección (quelante de cobre) para casos con debut agresivo, como el presentado en el segundo caso.

REFERENCIAS

- [1] Rodríguez-Castro KI, Hevia-Urrutia FJ, Sturniolo GC. Wilson's disease: A review of what we have learned. *World J Hepatol.* 2015 Dec 18;7(29):2859-70. doi: 10.4254/wjh.v7.i29.2859. PMID: 26692151; PMCID: PMC4678372.
- [2] Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Jan; 1184:173-87. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05109.x. PMID: 20146697.
- [3] Ferenci P, Członkowska A, Merle U et al. Late-onset Wilson's disease. *Gastroenterology.* 2007 Apr;132(4):1294-8. doi: 10.1053/j.gastro.2007.02.057. Epub 2007 Feb 25. PMID: 17433323.
- [4] Hevia-Urrutia F, Alvarado-Echeverría I, Sanabria-Castro A et al. National alliance for Wilson's disease: health policy in Costa Rica. *Hepatol Med Policy.* 2016 Jul 25; 2:5. doi: 10.1186/s41124-016-0012-x. PMCID: PMC8044668.
- [5] Litwin T, Gromadzka G, Członkowska A. Gender differences in Wilson's disease. *J Neurol Sci.* 2012 Jan 15;312(1-2):31-5. doi: 10.1016/j.jns.2011.08.028. Epub 2011 Sep 13. PMID: 21917273.
- [6] Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: A 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2018 Dec;42(6):512-520. doi: 10.1016/j.clinre.2018.03.007. Epub 2018 Apr 4. PMID: 29625923.
- [7] Huster D. Wilson disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010 Oct;24(5):531-9. doi: 10.1016/j.bpg.2010.07.014. PMID: 20955957.
- [8] Wiggelinkhuizen M, Tilanus ME, Bollen CW, Houwen RH. Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 May 1;29(9):947-58. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03959.x.
- [9] Arnon R, Annunziato R, Schilsky M et al. Liver transplantation for children with Wilson disease: comparison of outcomes between children and adults. *Clin Transplant.* 2011 Jan-Feb;25(1):E52-60. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01327.x. Epub 2010 Oct 14. PMID: 20946468.