

HOSPITAL PEDIATRICO
"PEDRO AGUSTIN PEREZ"
GUANTANAMO.

ENFERMEDAD DE WILSON. INFORME DE 3 CASOS.

Dra. Eduviges García Soto¹, Dra. Adelaida Gómez Blanco², Lic. Antonio García Soto³, Dra. Caridad Tamayo⁴.

RESUMEN

Se presentan tres pacientes afectados de la enfermedad de Wilson, todos de la provincia de Guantánamo, dos de ellos del mismo núcleo familiar y el tercero no se relaciona. A todos se les realizan los exámenes complementarios que corroboran el diagnóstico clínico. Recibieron tratamiento con D-Penicilamina, presentan reacciones adversas en dos de ellos, que continúan el tratamiento con Trientene. Se observa remisión de signos y síntomas y mejoría de la calidad de vida en todos los pacientes.

Palabras clave: DEGENERACION HEPATOLENTICULAR/ quimioterapia.

INTRODUCCION

La enfermedad de Wilson es una rara dolencia genética autosómica recesiva¹⁻⁴, caracterizada por hepatopatía, presencia de anillo de Kayser-Fleischer en la córnea y cambios degenerativos en el cerebro⁵⁻⁷, asociado a la movilización defectuosa del cobre hacia la bilis, procedente del lisosoma de los hepatocitos, lo cual sin tratamiento conduce a la muerte. Se supone en su patogenia la existencia de una lesión oxidativa de las mitocondrias de los hepatocitos, lo cual permite el escape del cobre, que daña a su paso al cerebro, los riñones, el hígado y la córnea.⁸⁻¹⁰

Recientemente, el gen anormal de la enfermedad de Wilson, situado en el cromosoma 13^{6,7} ha permitido, mediante su clonación, acrecentar las posibilidades de la terapia génica, lo cual abre nuevos horizontes a los afectados por esta entidad.⁸ Las formas

¹ *Especialista de I Grado en Gastroenterología. Hospital Pediátrico 'Pedro Agustín Pérez', Guantánamo.*

² *Especialista de I Grado en Pediatría Hospital Pediátrico 'Pedro Agustín Pérez', Guantánamo.*

³ *Licenciado en Enfermería*

⁴ *Especialista de I Grado en Pediatría Hospital Pediátrico Infantil Sur de Santiago de Cuba.*

de presentación hepáticas en la infancia van desde la hepatomegalia asintomática, hasta la hepatitis aguda, e incluso fulminante, que incluye la hepatitis crónica activa de inicio insidioso, clínicamente indistinguible de una hepatitis viral, puede iniciarse como una cirrosis¹¹⁻¹³, por tanto, el diagnóstico rápido y certero de la enfermedad, ante un paciente con hepatopatía y mayor de 5 años de edad facilita la instauración precoz de la terapia adecuada y el asesoramiento o consejo genético correspondiente.^{14,15}

Con esta premisa nos dimos a la tarea de pesquisar, en nuestra consulta de gastroenterología pediátrica, a todo paciente que acudiera con hepatopatía aguda o crónica, síntoma neural de causa desconocida, anemia, cambio de conducta o trastornos óseos, entre otros elementos; dicho pesquisar arroja como resultado la enfermedad en tres pacientes, cuyos casos exponemos a continuación:

INFORME DE CASOS

Caso # 1: Paciente AEES, femenina, de 6 años de edad, mestiza, que presentó las siguientes características clínicas:

APP de hepatitis aguda a los 10 meses de edad, con ictericia, coluria, acolia y hepatomegalia, TGP 46 UI elevada, fue seguida por su área de salud, se mantiene asintomática, pero con valores de TGP de 40 UI por más de un año, por lo que fue remitida a consulta de Gastroenterología, donde se estudió. Se encontró esteatosis hepática y valores elevados de TGP, por lo que se remitió al Instituto de Gastroenterología a los tres años de edad; se le realiza determinación de cobre en suero, orina y tejido hepático, con resultados elevados, baja ceruloplasmina en suero; se realiza el diagnóstico de la enfermedad.

Se aplica tratamiento con D-penicilamina como agente quelante; sufrió reacción adversa al medicamento, el cual se suspendió y se siguió en consulta en ambos hospitales al mantener valores elevados de TGP y cobre en suero; se le aplicó tratamiento con sulfato de cinc, y mantuvo las mismas características clínicas; actualmente, se encuentra realizando tratamiento con Trientine, con evolución satisfactoria.

Caso # 2: Paciente IES, femenina, de dos años de edad, mestiza, hermana de la anterior, que fue traída a consulta de Gastroenterología por presentar la siguiente situación: APP: una hermana con enfermedad de Wilson

A los 10 meses de edad comenzó con coluria y acolia; se le realizó estudio de marcadores virales de las hepatitis, con resultados negativos, valores de TGP y bilirrubina ligeramente elevados; se le realizó determinación de cobre en suero y

tejido hepático elevada; la ceruloplasmina resultó baja; se le realizó laparoscopia y biopsia hepática, compatibles con esteatosis hepática, con lo que se corroboró el diagnóstico de enfermedad de Wilson. Egresó del Instituto de Gastroenterología con tratamiento de D-penicilamina y, por alergia al producto, fue necesario sustituirlo por Trientene, el cual mantiene hasta hoy con muy buenos resultados.

Caso # 3: Paciente YRH, femenina, de veinte años de edad, de la raza negra, procedente del área urbana, con antecedente de que, a los diez años de edad, acudió a consulta de pediatría de su área de salud con el objetivo de realizarse un chequeo de rutina, durante el cual se comprobó, por el técnico de laboratorio clínico, que al realizar el examen de hemograma, el suero sanguíneo presentó coloración amarilla, por lo que sugirió realizar estudios de bilirrubina y TGP, los cuales arrojaron resultados alterados, por lo que fue remitida a la consulta de Gastroenterología Pediátrica, con el diagnóstico de hepatitis viral. Al examen físico presentó mucosas normocoloreadas y húmedas, discreto tinte icterico de las conjuntivas oculares, abdomen ligeramente globuloso, hepatomegalia que rebasa 4 cm del reborde costal derecho, con bordes romos, no dolorosa, esplenomegalia y maniobra de Tarral, negativa.

La TGP, 46 UI, ligeramente elevada, AgsHB, negativa; el ultrasonido abdominal mostró hígado aumentado de tamaño y esplenomegalia. El coagulograma, plaquetas cuantitativamente normales, con tiempo de protrombina prolongado.

Se valoró en consulta 15 días más tarde, y se mantiene clínicamente estable, aunque humoralmente las TGP se incrementan a 76 UI, por lo que se decidió realizar laparoscopia, que informa las siguientes características macroscópicas: hígado aumentado de tamaño, con aspecto nodular difuso, con nódulos de pequeño y mediano tamaño, separados por tabiques fibrosos. Se concluye como cirrosis hepática.

Se envió al Instituto de Gastroenterología en Ciudad de La Habana, donde se le realizó determinación de cobre en suero y orina, con resultados anómalos, ceruloplasmina disminuida y, en la biomicroscopia, presencia del anillo de Kayser-Fleischer en la córnea.

Se valoró la conveniencia de repetir la laparoscopia y la biopsia hepática para completar el estudio, así como llegar a una descripción histológica de la cirrosis diagnosticada en estudios anteriores, pero el coagulograma alterado hizo imposible este proceder y se le indicó tratamiento con D-penicilamina y Vitamina B6; por su evolución satisfactoria se decidió darle de alta y continuar el tratamiento en nuestra provincia.

Actualmente, transcurridos diez años, se mantiene asintomática, aunque desde el punto de vista laparoscópico se mantiene sin variación y continúa con la presencia de anillo de Kayser-Fleischer al realizarle la biomicroscopia, las TGP normales, cobre

sérico normal y ceruloplasmina ligeramente disminuida; mantiene tratamiento con D-penicilamina y vitamina B6, con seguimiento en consulta de Gastroenterología.

DISCUSION

Se presentan tres casos de pacientes afectas de enfermedad de Wilson. El modo de presentación de más del 50 % de los pacientes es la forma precoz de la lesión hepática. En muchos de ellos hay hemólisis, que puede ser leve, aunque se señala que en el 10 % de los casos ocurre una serie de crisis recidivantes graves.

La combinación de ictericia mixta hepática y hemolítica en un niño o adolescente sugiere esta enfermedad como probabilidad diagnóstica, que presenta, por lo general, ictericia ligera, dolor en el hipocondrio derecho que puede asociarse a inflamación hepática o necrosis y donde es común la esplenomegalia.^{11,12}

Los anillos de Kayser-Fleischer constituyen un signo diagnóstico de esta enfermedad, que resulta imposible en qué momento de la evolución aparecen, aunque en nuestra experiencia parece ser por encima de los 7 años de edad, aunque sabemos que en los pacientes con un proceso hepático, la pigmentación puede ser tan leve que resulte difícil de detectar.

La baja frecuencia de la enfermedad, así como el hecho de contar con la posibilidad de utilizar como medio diagnóstico la biomicroscopia al alcance de nuestros medios, en todo niño con hepatopatía en el que el diagnóstico no sea claro, así como la determinación de cobre y ceruloplasmina en sangre, corroborado por la determinación de cobre en orina, ha marcado un hito importante en el diagnóstico precoz y la supervivencia en estos pacientes, al poder iniciar la terapia específica en cada caso.^{14,15}

Los casos presentados son el resultado del modesto esfuerzo de la Gastroenterología Pediátrica en Guantánamo por mejorar la calidad de vida de la población que atendemos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Sinha S, Jha DK, Sinha KK. Wilson's disease in East India. J Assoc Assoc Physicians India 2001; 49(9): 881-4.
2. Goswami RP, Banerjee D, Shah D. Cholelithiasis in a child. An unusual presentation of Wilson's disease. J Assoc Physicians India 2001; 49(11): 1118-9.

3. Shiono Y, Wakosawa S, Hayashi H, Takikawa T, Yano M, Okada T, *et al.* Iron accumulation in the liver of male patients with Wilson's disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (11): 3055-7.
4. Wu Z, Wang N, Murong S, Lin M. Identification and analysis of mutations of the Wilson's disease gene in Chinese population. *Chin Med J (Engl)* 2000; 113 (1): 40-3.
5. Kobayashi S, Ochiai T, Horis S, Suzuki T, Gunji Y, Shimada H, *et al.* Copper metabolism after living donor liver transplantation for hepatic failure of Wilson's disease from a gene mutated donor. *Hepatogastroenterology* 2001; 48 (41): 1259-61.
6. Najda J, Stella-Holowiecka B, Machalski M. Low-dose zinc administration as an effective Wilson's disease treatment. *Biol Trace Elem Res* 2001; 80(3):281-4.
7. Kozlov AA, Rokhlina ML. Electric stimulation of the brain in patients with hepatocerebral Wilson-degeneration. *Zh Neurol Psikhiatr In SS Korsako Va.* 2001; 101 (5): 21-3.
8. Ren M, Jus, Zhang Z. Curative effect of TCM-WN therapy on Wilson's disease with different clinical phenotypes and polymorphisms of ATP B gene. *Zhongguo Zhongxiyi Jie He Za Zhi* 1998; 18 (11): 652-4.
9. Siordia-Reyes AG, Ferman-Cano F, García GR, Rodríguez-Velazco A. Wilson's disease. Report of case of autopsy with copper tissue quantification and electronic microscopy. *Rev Gastroenterol Mex* 2001; 66 (1): 38-41.
10. Kinoshita Y, Yamakami Y, Mari Y Haruki E, Kikuchi N. Studies of mass infant screening for Wilson's disease by urinary ceruloplasmin. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999; 30 (2): 149-50.
11. Durand F, Bernuau J, Giostra E, Meritha G. Wilson's disease with severe insufficiency: beneficial effects of early administration of D-Penicillamine. *Gut* 2001; 48 (6): 849-52.
12. Michel M, Lafaurie M, Noel V, Pico L, Bastie A, Godeau B, Schaeffer A. Hemolytic anemia disclosing Wilson's disease. Report of 2 cases. *Rev Med Interne* 2001; 22 (3): 280-43.
13. Nicholl DF, Ferenci P, Polli C, Burdon MB, Pall HS. Wilson's disease presenting in a family with an apparent dominant history of tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70 (4): 514-16.
14. Butler P, McIntyre N, Mistry PK. Molecular diagnosis of Wilson's disease. *Mol Genet Metab* 2001; 72 (3): 223-30.
15. Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, Fink JK, Daniels S. Treatment of Wilson's disease with zinc XVI: Treatment during the pediatric years. *J Lab Clin Med* 2001; 137 (3): 191-8.