

Enfermedad de Wilson de manifestación tardía

J. CAMPOS FRANCO, M^a J. DOMÍNGUEZ SANTALLA, S. TOMÉ MARTÍNEZ DE RITUERTO, E. OTERO ANTÓN, A. GONZÁLEZ QUINTELA

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico. Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela

LATE-ONSET WILSON'S DISEASE

RESUMEN

Un varón de 58 años con antecedente de trastornos psiquiátricos fue estudiado por elevación persistente de transaminasas. Se estableció el diagnóstico de enfermedad de Wilson en base a una ceruloplasmina sérica baja (menor de 3 mg/dL), una excreción urinaria de cobre aumentada y una concentración hepática de cobre aumentada (1050 mcg por gramo de tejido seco). No se observó anillo de Kayser-Fleischer en el estudio con lámpara de hendidura. Fue tratado con D-penicilamina, con normalización progresiva de las transaminasas. Los casos similares de enfermedad de Wilson de manifestación tardía son excepcionales, pero confirman la heterogeneidad clínica de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Wilson. Manifestación tardía. Cobre.

ABSTRACT

A 58-year old male with a past history of psychiatric disorders was studied for a persistent serum transaminase increase. Low serum ceruloplasmin level (lower than 3 mg/dL), increased urinary copper excretion, and increased liver tissue copper concentration (1050 mcg/g dry weight) confirmed the diagnosis of Wilson's disease. Slit lamp examination did not show Kayser-Fleischer rings. D-penicilamin therapy was followed by serum transaminase normalization. Similar late-onset cases of Wilson's disease are exceptional, but confirm the clinical heterogeneity of the disease.

KEY WORDS: Wilson's disease. Late-onset. Copper.

Campos Franco J, Domínguez Santalla MJ, Tomé Martínez de Rituerto S, Otero Antón E, González Quintela A. Enfermedad de Wilson de manifestación tardía. An Med Interna (Madrid) 2003; 20: 416-418

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno congénito que se transmite por herencia autosómica recesiva, asociado a un defecto en el transporte de cobre y a un déficit de ceruloplasmina, provocando un acúmulo patológico de cobre en tejidos, especialmente en hígado y cerebro (1-3). El gen responsable, denominado ATP7B, fue descubierto en 1993; se localiza en el cromosoma 13 y codifica una ATPasa transportadora de cobre (4-6). Hasta el momento se han descrito cerca de 200 mutaciones en dicho gen siendo la más frecuente en Europa y América del Norte la His1069Gln (2). La EW se hace sintomática en forma de afectación hepática (típicamente en la infancia o en adultos jóvenes) o neuropsiquiátrica (típicamente en adultos), pero son excepcionales los casos por encima de los 50 años (7-13). Presentamos un caso de EW diagnosticado a los 58 años.

CASO APORTADO

Un paciente varón de 58 años fue remitido a nuestra consulta de Hepatología para estudio de elevación persistente de transaminasas. De sus antecedentes personales destacaba hipertensión arterial, una apendicectomía y un intento autolítico a los 52 años por el que había sido valorado en diversas consultas de psiquiatría y neurología. Se había realizado una tomografía computerizada craneal que demostraba moderada atrofia cortical y un electroencefalograma en el que se observaba enlentecimiento difuso. Había sido diagnosticado sucesivamente de síndrome depresivo, trastorno psiquiátrico y cuadro demencial incipiente. Seguía tratamiento con enalapril (5 mg/día) y atorvastatina (10 mg/día) y no consumía alcohol. En los controles analíticos repetidos se evidenció una elevación de transaminasas (siempre inferior a 2 veces el rango normal) alternando con períodos de transaminasas normales. A la exploración física destacaban únicamente una hepatomegalia a 2 cm de arcada costal y un arco corneal. En la analítica realizada destacaban AST 42 UI/L, ALT 114 UI/L, GGT 55 UI/L, triglicéridos 301 mg/dL, hipergammaglobulinemia

Trabajo aceptado: 23 de diciembre de 2002

Correspondencia: Joaquín Campos Franco. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario. 15706 Santiago de Compostela.
e-mail: xkamos@hotmail.com

(1,8 g/dL), cupremia 14 mcg/dL, ceruloplasmina <3 mg/100 ml y cobre en orina de 24 horas 280 mcg/24h. Las serologías víricas, ecografía abdominal, estudio inmunológico y del hierro y AAT resultaron negativas o normales. Tras una valoración oftalmológica se confirmó un arco lipídico, pero la exploración con lámpara de hendidura descartó la existencia de anillo de Kayser-Fleischer. Con la sospecha de enfermedad de Wilson se realizó una biopsia hepática percutánea con marcado ecográfico para determinación de cobre en tejido hepático. El estudio histológico del cilindro hepático obtenido reveló una fibrosis portal con esteatosis moderada. La cuantificación de cobre en tejido hepático fue de 1050 mcg por gramo de hígado seco (normal hasta 15,5 mcg por gramo de hígado seco). Con el diagnóstico de enfermedad de Wilson se inició tratamiento con D-penicilamina (250 mg/6 horas) y piridoxina (300 mg/día). La evolución posterior de las analíticas demostró una progresiva normalización de las transaminasas y aumento de la excreción urinaria de cobre (Fig. 1). En las visitas posteriores el paciente refirió únicamente astenia y fatiga muscular; permaneciendo por lo demás asintomático y sin presentar ningún efecto adverso grave derivado del tratamiento con D-penicilamina.

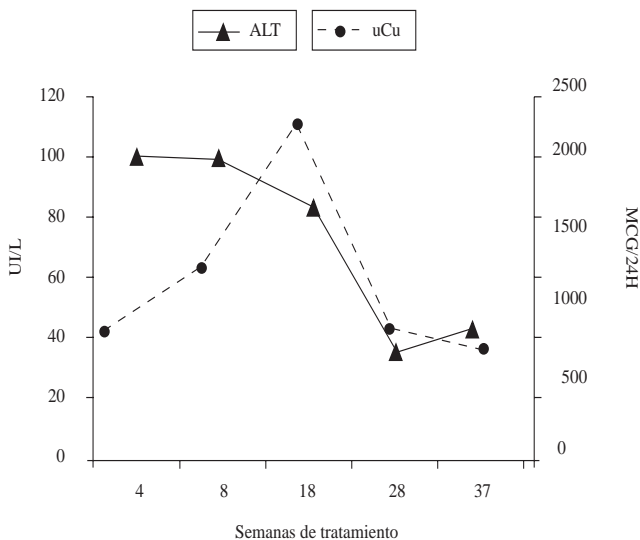


Fig. 1. Evolución de la ALT sérica y de la excreción urinaria de cobre en 24 horas (uCu) tras el inicio de tratamiento con D-penicilamina.

DISCUSIÓN

La presentación clínica de la EW en mayores de 50 años es muy infrecuente (2). La causa de la gran diversidad fenotípica en la expresión clínica de la EW probablemente es genética y actualmente se piensa que la mayoría de los pacientes con EW son en realidad heterocigotos compuestos que portarían alelos con dos mutaciones diferentes (2,3). Esta heterogeneidad alélica explicaría formas de presentación tan diferentes. Sin embargo, el alto número de mutaciones descritas y la elevada prevalencia de heterocigotos compuestos, especialmente en los países del área Mediterránea (14), hacen muy complejo el análisis de correlaciones fenotipo-genotipo. La existencia de mutaciones específicas que afectarían a diferentes pasos intermedios de la cadena de transporte del cobre, de

forma similar a lo que ocurre en los pacientes con fibrosis quística (2,15), también podría justificar las distintas presentaciones clínicas de la EW (16). Algunos estudios han encontrado asociación entre el tipo de mutación y la edad media de aparición de los síntomas (17,18). En los pacientes con la mutación His1069Gln la aparición de los síntomas se retrasó unos 10 años con respecto a los que presentaban otras mutaciones (17) y otros autores han encontrado una asociación entre el desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos y la mutación His1069Gln en homocigosis (19). En contra de la teoría genética estarían los casos de pacientes con idéntica mutación que presentan formas clínicas muy distintas (20); esta variabilidad, que se ha observado incluso entre hermanos afectados por EW, sugiere la existencia de otros factores ambientales (ingesta diaria de cobre, concentración e inducción de la metalotioneína intestinal y de otros quelantes del cobre, capacidad del glutatión para contrarrestar los efectos del exceso de cobre...) que podrían modular la expresión fenotípica de la EW (1,17,21). Por todo ello, el diagnóstico de la EW continúa basándose en criterios clínicos y hallazgos de laboratorio.

Los síntomas neurológicos más habituales en la EW incluyen disartria, temblor, ataxia, dificultad para la escritura y astenia (22,23); otros, menos frecuentes, son: hipersalivación, disfagia, convulsiones y síntomas psiquiátricos (incluyendo alteraciones del comportamiento, depresión y cambios en la personalidad) (24). El intento autolítico que presentó nuestro paciente en un contexto depresivo probablemente puede atribuirse a la afectación neuropsiquiátrica de la EW.

Este caso debe recordarnos que no se puede excluir una EW cuando evaluamos un paciente de edad avanzada con una hepatopatía no filiada. Estudios recientes (3,25) han demostrado que en algunos pacientes con EW, pueden faltar varios criterios diagnósticos típicos (edad <30 años, ceruloplasmina baja, excreción urinaria de cobre elevada, anillo de Kayser-Fleischer) y solo se llega al diagnóstico tras la medición de cobre en tejido o pruebas con Cu^{64} (3,25). En una serie de 55 pacientes con EW dos tenían más de 30 años, un 50% tenían niveles de ceruloplasmina normales y hasta el 10% de pacientes con afectación neurológica no presentaba anillo de Kayser-Fleischer (25). En algunos casos la concentración hepática de cobre en tejido hepático era normal (25) lo que se atribuyó a una distribución heterogénea del cobre en tejido hepático (26). En otra serie de 30 pacientes, seis tenían más de 30 años (54 y 58 años en dos casos), los niveles de ceruloplasmina eran normales en otros seis y el anillo de Kayser-Fleischer faltaba en un 30% (incluidos cuatro pacientes con ceruloplasmina normal) (3). Especial complejidad presenta el diagnóstico en las formas fulminantes de EW en las que la ceruloplasmina se eleva como reactante de fase aguda (3,25), con frecuencia no hay anillo de Kayser-Fleischer e incluso la concentración hepática de cobre puede ser normal a causa de la liberación masiva de cobre por los hepatocitos necrosados (15). Se ha propuesto que en casos dudosos una respuesta favorable al tratamiento con D-penicilamina apoyaría el diagnóstico de EW (25), aunque no todos los autores están de acuerdo (3).

Se han descrito en la literatura cuatro casos bien documentados de EW diagnosticados por encima de los 58 años: un varón con afectación neurológica (9); una mujer que precisó trasplante hepático (ambos carecían de anillo de Kayser-Fleischer) (3); una mujer que falleció por síndrome hepato-renal y sin valoración oftalmológica (10); y al

menos otro paciente (no se especifica sexo ni si presentaba anillo de Kayser-Fleischer) en una serie de nueve pacientes con EW y edades comprendidas entre los 41 y los 58 años (12). Aunque los hallazgos analíticos de nuestro paciente (cupremia y ceruloplasmina bajas, excreción urinaria de cobre elevada) eran sugestivos de EW, la ausencia de anillo de Kayser-Fleischer y especialmente su edad, hacían improbable este diagnóstico. Sólo se confirmó tras la biopsia

hepática con cuantificación de cobre en tejido hepático que sigue siendo el "gold standard" para el diagnóstico (3). La respuesta al tratamiento ha sido muy favorable acompañándose de una rápida normalización de las enzimas hepáticas y con una elevada excreción urinaria de cobre. Creemos que este caso tiene interés por la edad de presentación y porque es una muestra de la heterogeneidad en la expresión clínica de la EW.

Bibliografía

- Loudianos G, Gitlin JD. Wilson's disease. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 353-64.
- Riordan SM, Williams R. The Wilson's disease gene and phenotypic diversity. *J Hepatol* 2001; 34: 165-71.
- Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Smith AL, Wall AJ, Sewell RB. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut* 2000; 46: 415-9.
- Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993; 5: 327-37.
- Petrukhin K, Fischer SG, Pirastu M, Tanzi RE, Chernov I, Devoto M, et al. Mapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene. *Nat Genet* 1993; 5: 338-43.
- Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, Pellequer JL, Wasco W, Ross B, et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet* 1993; 5: 344-50.
- Fitzgerald MA, Gross JB, Goldstein NP, Wahner HW, McCall JT. Wilson's disease (hepatolenticular disease) of late adult onset. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 438-42.
- Czlonkowska A, Rodo M. Late onset of Wilson's disease. Report of a family. *Arch Neurol* 1981; 38: 729-30.
- Ross ME, Jacobson IM, Dienstag JL, Martin JB. Late-onset Wilson's disease with neurological involvement in the absence of Kayser-Fleischer rings. *Ann Neurol* 1985; 17: 411-13.
- Danks DM, Metz G, Sewell R, Prewett EJ. Wilson's disease in adults with cirrhosis but no neurological abnormalities. *BMJ* 1990; 301: 331-2.
- Hefter H, Weiss P, Wesch H, Stremmel W, Feist D, Freund HJ. Late diagnosis of Wilson's disease in a case without onset of symptoms. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 302-5.
- Wang XP. Wilson disease: asymptomatic or late-onset type? *Acta Neurol Scand* 1996; 94: 421-2.
- Pilloni L, Lecca S, Coni P, Demelia L, Pilleri G, Spiga E, et al. Wilson's disease with late onset. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 180.
- Loudianos G, Dessi V, Lovicu M, Angius A, Altuntas B, Giacchino R, et al. Mutations analysis in patients of Mediterranean descent with Wilson disease: identification of 19 novel mutations. *J Med Genet* 1999; 36: 833-6.
- Dufour JF, Kaplan MM. Muddying the water: Wilson's disease challenges will not soon disappear. *Gastroenterology* 1997; 113: 348-50.
- Schaefer M, Hopkins RG, Failla ML, Gitlin JD. Hepatocyte-specific localization and copper-dependent trafficking of the Wilson's disease protein in the liver. *Am J Physiol* 1999; 276: G639-46.
- Thomas GR, Forbes JR, Roberts EA, Walshe JM, Cox DW. The Wilson disease gene: spectrum of mutations and their consequences. *Nat Genet* 1995; 9: 210-7.
- Shah AB, Chernov I, Zang HT, Ross BM, Das K, Lutsenko S, et al. Identification and analysis of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B): population frequencies, genotype-phenotype correlation and functional analysis. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 317-28.
- Czlonkowska A, Rodo M, Gajda J, Ploos van Amstel HK, Juyn J, Houwen RH. Very high frequency of the His1069Gln mutation in Polish Wilson disease patients. *J Neurol* 1997; 244: 591-9.
- Palsson R, Jonasson JG, Kristjansson M, Bodvarsson A, Goldin RD, Cox DW, et al. Genotype-phenotype interactions in Wilson's disease: insight from an Icelandic mutation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 433-6.
- Luza SC, Speisky HC. Liver copper storage and transport during development: implications for cytotoxicity. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 812S-20S.
- Stremmel W, Meyerrose K-W, Niederau C, Hefter H, Kreuzpaintner G, Strohmeyer G. Wilson disease: clinical presentation, treatment and survival. *Ann Intern Med* 1991; 115: 720-6.
- Walshe JM, Yealland M. Not Wilson's disease: a review of misdiagnosed cases. *QJM* 1995; 88: 55-9.
- Dening TR, Berrios GE. Wilson's disease: psychiatric symptoms in 195 cases. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 1126-34.
- Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, Grimm G, Pabinger I, Madl C, et al. Wilson's disease in patient presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997; 113: 212-8.
- Faa G, Nurchi V, Demelia L, Ambu R, Parodo G, Congiu T, et al. Uneven hepatic copper distribution in Wilson's disease. *J Hepatol* 1995; 22: 303-8.