

Enfermedad de Wilson con manifestaciones neuropsiquiátricas

Wilson's disease with neuropsychiatric symptoms

Benigno Ballón-Manrique ^{1,a}

RESUMEN

La enfermedad de Wilson es una patología genética de tipo autosómica recesiva. Es ocasionada por un trastorno del metabolismo del cobre, lo cual origina su acumulación tóxica en órganos importantes como el hígado y el cerebro. Se reporta un paciente varón de 24 años de edad, con una enfermedad progresiva de 1 año de evolución caracterizada por alteraciones de conducta, temblor, parkinsonismo, deterioro cognitivo, distonía, presencia de anillo de Kayser-Fleischer. Sus exámenes auxiliares evidenciaron la disminución de los niveles de ceruloplasmina sérica, el aumento de excreción urinaria de cobre y alteraciones en el estudio de resonancia magnética de encéfalo. El paciente recibió tratamiento con penicilamina con deterioro clínico inicial y luego estabilización de su sintomatología.

Palabras clave: Enfermedad de Wilson, ceruloplasmina, cobre, penicilamina (Fuente:DeCS- BIREME)

ABSTRACT

Wilson's disease is a genetic autosomal recessive disorder caused by a defect in the metabolism of copper that results in its toxic accumulation in important organs such as the brain and liver. We report the case of a 24-years-old male patient with a one-year history of progressive disease characterized by behavioral changes, tremors, parkinsonism, dystonia, cognitive deterioration and the presence of Kayser-Fleischer ring. Additional studies showed a reduction of the levels of plasmatic ceruloplasmin, increased in th urinary excretion of copper and chnges in th MRI of the brain. The patient received treatment with penicillamine with an initial clinical deterioration and posterior stabilization of the symptoms.

Keywords: Wilson disease, ceruloplasmin, copper, penicillamine (Source: Me SH - NLM)

¹ Hospital Regional Lambayeque. Lambayeque, Perú.

^a Médico Neurólogo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2073-4103>

Correspondencia: Benigno Ballón-Manrique

Correo: benibbm@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Wilson (EW) es una patología médica con una herencia de tipo autosómica recesiva, ocasionada por la mutación del gen ATP7B, el cual se encuentra ubicado en el brazo corto del cromosoma 13. Este gen deficiente origina, por déficit en un transportador de cobre, que este mineral se acumule en diversos órganos principalmente el hígado y cerebro ⁽¹⁾. La EW tiene un 100% de penetrancia, pero con un fenotipo variable ⁽²⁾. Se estima una prevalencia de 1:30 000, aunque en algunas regiones aisladas la prevalencia puede ser mucho mayor, debido a la consanguinidad ⁽³⁾.

Las manifestaciones clínicas son variables, habitualmente se presenta con alteraciones hepáticas en las primeras dos décadas de vida y con alteraciones neuropsiquiátricas en la segunda y tercera década. Las manifestaciones neuropsiquiátricas descritas son temblor, corea, parkinsonismo, disartria, alteraciones de la marcha, distonias, convulsiones, migraña, insomnio, depresión, psicosis, cambios de personalidad, deterioro cognitivo ⁽⁴⁾.

Para confirmar el diagnóstico de la EW se realizan pruebas que demuestran niveles bajos de ceruloplasmina sérica y niveles incrementados de cobre en orina. Adicionalmente en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas los estudios de resonancia magnética evidencian distintos tipos de alteraciones en los ganglios basales y mesencéfalo. Si existieran dudas en el diagnóstico se puede realizar estudios de biopsia hepática o de tipo genético ⁽¹⁾.

El tratamiento de la EW se basa en el uso de quelantes de cobre, que aceleren su excreción y eviten su acúmulo en tejidos vitales ⁽⁵⁾.

A continuación, presentamos el caso clínico de un paciente con EW con manifestaciones neuropsiquiátricas atendido en nuestra institución.

REPORTE DE CASO

Varón de 24 años, obrero, sin antecedentes patológicos, procedente de la ciudad de Ferreñafe, que inició su enfermedad 12 meses antes de su primera consulta, con episodios de dolor y distensión abdominal, dos meses después se asoció progresivamente irritabilidad, ansiedad, ideas de daño, que dificultaban sus relaciones familiares y laborales, por ello recibió atención médica y se le indicó el uso de ansiolíticos y antidepresivos sin mejoría. Cuatro meses antes de su evaluación presentó temblor de manos, dificultad para articular las palabras. Dos meses antes de su ingreso se asoció disminución de la memoria a corto plazo, mutismo, falta de reconocimiento de familiares, dificultad para realizar actividades básicas. Un mes antes de su evaluación presentó rigidez generalizada, dificultad para caminar.

Los familiares del paciente no tenían historia de enfermedades hepáticas o neuropsiquiátricas. Su examen físico mostró un paciente despierto, disártrico, orientado en persona, con risa inmotivada, obedecía órdenes simples, bradipsíquico. Examen cardio-pulmonar y abdominal dentro de límites normales; no déficit motor o sensitivo, inestabilidad para la estación de pie y la marcha, rigidez generalizada, temblor postural distal de miembros superiores, no déficit motor, no signos meníngeos, ausencia de signo de Babinski.

Los resultados de sus estudios fueron hemoglobina 14,4g/dl, leucocitos 5 700 (neutrófilos 53 %, linfocitos 38 %), plaquetas 146 000, glucosa 102 mg/dl, bilirrubinas totales 0,51mg/dl, TGO 43U/L, TGP 40U/L, urea 38mg/dL, creatinina 1,14mg/dL, ceruloplasmina 2,0 mg/dL (VN:20-40mg/dL), dosaje de cobre en orina de 24 horas de 124,7ug en 24 horas (VN:2-30ug/24horas). Ecografía abdominal dentro de límites normales.

La evaluación oftalmológica inicial no encontró anillo de Kayser-Fleischer. El estudio de resonancia magnética (Figura 1) mostró lesiones hipointensas en secuencia T1 e hiperintensas en secuencia T2 localizadas en ganglios basales.

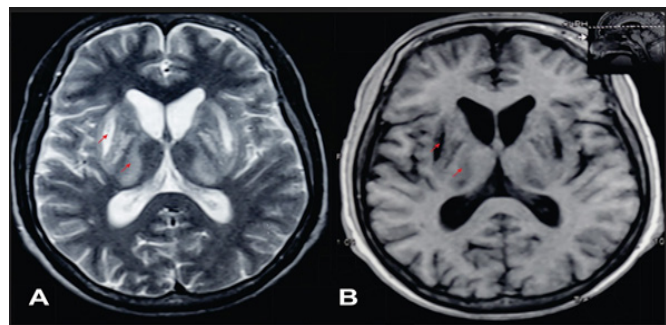


Figura 1. Resonancia magnética de encéfalo que muestran lesiones en ganglios basales y tálamo (flechas rojas). Hiperintensa en secuencia T2 (A), e hipointensa en secuencia T1 (B), debidas al depósito de cobre en el cerebro.

Con los hallazgos se confirmó el diagnóstico de enfermedad de Wilson, con manifestaciones neuropsiquiátricas. Se inició tratamiento con D-penicilamina en dosis progresiva, se inició con 250mg diarios, incrementando la dosis semanalmente, hasta alcanzar una dosis de 875 mg/día. No presentó reacciones adversas al tratamiento.

Luego del inicio del tratamiento, el paciente mostró un deterioro clínico mostrándose despierto, pero indiferente al medio, no habla, no obedece órdenes, rigidez generalizada, posturas distónicas en extremidades.

Al año de control, la sintomatología permaneció estacionaria. Se le realizó una nueva evaluación oftalmológica, la cual reveló la presencia del anillo de Kayser-Fleischer. Cursó tres episodios de infección urinaria y dos episodios de neumonía que respondieron a tratamiento antibiótico. El paciente recibió terapia física y se le colocó una sonda de gastrostomía para alimentación.

Sus exámenes de control de cobre en orina de 24 horas a los 2 meses de tratamiento mostraron valores de 360 ug/día por lo que se mantuvo la dosis de penicilamina en 875 mg/día.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Wilson es una patología infrecuente, ocasionada por el depósito anormal de cobre en órganos como el hígado, encéfalo, córnea y riñones. La acumulación deletérea de este metal está relacionada a una alteración de una proteína transportadora de cobre, para la cual se han descrito más de 500 mutaciones asociadas al gen ATP7B, localizado en el cromosoma 13⁽⁶⁾.

Esta entidad tiene una transmisión autosómica recesiva, por lo que en muchas ocasiones no se encuentran familiares cercanos afectados, tal como ocurrió con el paciente.

La EW suele manifestarse inicialmente en la primera década de la vida afectando el hígado, ocasionando cuadros de hepatitis y cirrosis; pero, en otras ocasiones se inicia en la segunda o tercera década de la vida con manifestaciones neuropsiquiátricas, sin afectación hepática; fue así como se presentó en el paciente, cuya sintomatología inició a los 23 años de edad. Se ha descrito que un 20% de pacientes con EW solo tienen manifestaciones neuropsiquiátricas. Las alteraciones neuropsiquiátricas son ocasionadas por una desafferentación de los lóbulos frontales como consecuencia de la lesión de los ganglios basales⁽⁷⁾.

Los síntomas que presentó el paciente fueron inicialmente de tipo mental como ansiedad, ideas de daño y posteriormente se asociaron síntomas neurológicos como temblor, rigidez, disartria, ataxia y deterioro cognitivo. La EW es infrecuente, y sus síntomas iniciales son inespecíficos, por lo que es muy difícil sospechar de esta enfermedad en las fases iniciales, sobre todo cuando no hay historia de enfermedad hepática previa.

En cuanto a los exámenes auxiliares, el paciente presentó niveles bajos de ceruloplasmina y aumento de excreción de cobre en orina de 24 horas. Las personas con síntomas importantes de EW presentan característicamente valores de ceruloplasmina sérica menores a 10 mg/dL y valores de cobre en orina mayores a 100 ug/día⁽²⁾. Otros exámenes realizados al paciente no mostraron compromiso hepático o hematológico.

La presencia de anillo de Kayser-Fleischer esta reportado en el 90 % de pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas de enfermedad de Wilson. El anillo se origina por el depósito de cobre en la membrana de Descemet ubicada en la periferia de la córnea, en ocasiones, no se detecta inicialmente, la evaluación debe ser realizada por un oftalmólogo con experiencia y utilizando lámpara de hendidura⁽¹⁾.

Los estudios serológicos y la ecografía abdominal no mostraron alteraciones hepáticas, lo que demuestra que la enfermedad puede manifestarse solamente con síntomas neuropsiquiátricos, sobre todo en pacientes que inician su enfermedad entre la segunda y tercera década de la vida.

Los estudios de RM en pacientes con EW con manifestaciones neuropsiquiátricas revelan preferentemente el compromiso de ganglios basales. El hallazgo más común es la hiperseñal de las áreas afectadas en secuencias T2 e hipointensa en T1, aunque también se han descrito otros patrones. El paciente descrito mostró lesiones hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 que afectaban núcleo caudado, núcleo lenticular y tálamo. También se han descrito alteraciones en otras zonas del encéfalo como tronco cerebral, cerebelo, sustancia blanca y corteza cerebral⁽⁸⁾.

El objetivo del tratamiento en pacientes con EW es incrementar la excreción de cobre, utilizando quelantes. El tratamiento en pacientes con síntomas neuropsiquiátricos ocasiona mejoría solamente en el 68% de casos⁽³⁾. En nuestro medio tenemos disponible la D-penicilamina, la que tiene diversos efectos adversos (nefritis, toxicidad de médula ósea, hepatotoxicidad, síndrome miasteniforme, síndrome lupus-like), que deben ser estrechamente vigilados. Se recomienda iniciar el medicamento en dosis progresiva, para mejorar su tolerancia. Al comienzo del tratamiento puede haber un incremento de la sintomatología, tal como se observó en el paciente de este caso. Se suele recomendar que la dosis de penicilamina se regule de acuerdo a los valores de excreción de cobre en orina, alcanzando valores entre 250 y 500 ug/día. En otros países cuentan con otros medicamentos como la trientina, tetratiomolibdato o sales de zinc, que son opciones más seguras de tratamiento⁽⁴⁾.

Concluimos que el caso presentado con enfermedad de Wilson, inició su sintomatología con manifestaciones neuropsiquiátricas y fue estabilizado con un tratamiento con penicilamina.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Conflicto de interés: El autor declara no tener conflicto de interés en esta publicación.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson disease. *Lancet*. 2007 Feb 3;369(9559):397-408.
2. Schilsky ML. Wilson disease: Diagnosis, treatment and follow-up. *Clin Liver Dis*. 2017 Nov;21(4):755-767.
3. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, Rybakowski JK, Weiss KH, Schilsky ML. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Sep 6;4(1):21.
4. European Association for Study of Liver. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. 2012 Mar;56(3):671-85.
5. Li WJ, Chen C, You ZF, Yang RM, Wang XP. Current Drug Managements of Wilson's Disease: From West to East. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(4):322-5.
6. Chang IJ, Hahn SH. The genetic of Wilson disease. *Handb Clin Neurol*. 2017;142:19-34.
7. Castañeda M, Ubilluz R, Avalos C, Escalante D, Nicoll J. Wilson's disease: dominant neuropsychiatric form. Case presentation and its physiopathologic interpretation based upon magnetic resonance of the encephalon. *Rev Gastroenterol Peru*. 2002 Jan-Mar;22(1):74-80.
8. Sinha S, Taly AB, Ravishankar S, Prashanth LK, Venugopal KS, Arunodaya GR, Vasudev MK, Swamy HS. Wilson's disease: cranial MRI observations and clinical correlation. *Neuroradiology*. 2006 Sep;48(9):613-21.