

## PRESENTACIÓN DE CASO

### **Cirrosis hepática y anemia hemolítica por enfermedad de Wilson. Presentación de un caso pediátrico**

#### **Hepatic cirrhosis and hemolytic anemia due to Wilson disease. Presentation of a pediatric case**

**José Ridal González Álvarez<sup>1</sup>, Miguel Ángel Rodríguez Hernández<sup>2</sup>, Zenia Novales Hernández<sup>3</sup>, Emilio Andrés Rodríguez Ramírez<sup>4</sup>, Rosaura Sotolongo Calzadilla<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Especialista de Primer Grado en Pediatría. Máster en atención integral al niño. Asistente. Hospital Provincial Pediátrico Docente "Pepe Portilla". Pinar del Río. Correo electrónico: jridal@princesa.pri.sld.cu

<sup>2</sup>Policlínico Universitario "Hermanos Cruz". Pinar del Río. Correo electrónico: migue@princesa.pri.sld.cu

<sup>3</sup>Licenciada Citohistopatología. Instructora. Hospital Provincial Pediátrico Docente "Pepe Portilla". Pinar del Río. Correo electrónico: zenia\_hn@princesa.pri.sld.cu

<sup>4</sup>Hospital Provincial Pediátrico Docente "Pepe Portilla". Pinar del Río. Correo electrónico: emilio54@princesa.pri.sld.cu

<sup>5</sup>Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Policlínico "Modesto Gómez Rubio". San Juan y Martínez. Correo electrónico: jridal@princesa.pri.sld.cu

**Recibido:** 28 de noviembre del 2013.

**Aprobado:** 18 de febrero del 2014.

---

#### **RESUMEN**

**Introducción:** la enfermedad de Wilson es un desorden autosómico recesivo del metabolismo del cobre.

**Caso clínico:** se reporta un caso de cirrosis hepática y anemia hemolítica por enfermedad de Wilson en una adolescente de 13 años de edad. Debuta con cuadro sugestivo de infección urinaria, leucocituria, hematuria, acompañada de íctero de piel y mucosas, hepatomegalia ligera, vómitos y toma del estado general por lo que requiere cuidados intensivos pediátricos durante 5 días. Se le realizaron análisis

complementarios compatibles con anemia hemolítica severa, Hb. 53 g/L Hto. 0,17 l/L, reticulocitosis de  $180 \times 10^3$ , prueba de Coombs negativa, alteraciones del coagulograma y ligera elevación de las aminotransferasas. El estudio hepático mostró cifras de ceruloplasmina en 0,07 g/L, cobre en orina basal 9,13  $\mu\text{mol}/\text{día}$ , cobre el tejido hepático 9,54  $\mu\text{g}/\text{g}$  de tejido seco, presencia de anillo de Kayser Fleischer en lámpara de hendidura, laparoscopia con aspecto de una cirrosis hepática micronodular y biopsia hepática con una cirrosis micronodular secundaria a una enfermedad de Wilson.

**Conclusiones:** el diagnóstico de enfermedad de Wilson deberá tenerse presente en todos aquellos niños que presenten una enfermedad hepática crónica o de evolución tórpida cuya etiología no aparezca clara, de tal manera de evitar el compromiso neurológico que habitualmente es más tardío.

**DeCS:** Degeneración hepatolenticular; Anemia hemolítica; Ceruloplasmina.

---

## ABSTRACT

Wilson Disease (WD) is a recessive autosomal disorder in copper metabolism. A hepatic cirrhosis and hemolytic anemia is reported due to WD, in an female adolescent of age 13, with family antecedent of a sister with WD. She debuts presenting what seems to be a urinary infection, leukocyturia, hematuria, together with skin and mucosas icterus, mild hepatomegaly, vomits and generalized state of disease, reason why she requires pediatric intensive care for five days.

Complementary analysis were carried out, compatibles with severe hemolytic anemia, HB. 53 g/L, Hto. 0.17i/L, reticulocytosis of  $180 \times 10^3$ , negative Coombs test, coagulogram alterations, and mild elevation of aminotransferases. The hepatic study show ciphers of ceruloplasmin in 0.07 g/L, copper in basal urine 9.13  $\mu\text{mol}$  per day, copper in hepatic tissue 9,54  $\mu\text{g}/\text{g}$  in dry tissue, Kayser Fleischer Ring in slit lamp, laparoscopy with aspect of a micronodular hepatic cirrhosis and liver biopsy with a secondary micronodular cirrhosis to a WD. The WD diagnosis should be taken into account in all children with a crhonic liver disease or torpid evolution whose etiology is not clear, so that the normally later neurologic compromise may be avoided.

**DeCS:** Hepatolenticular degeneration; Hemolytic anemia; Ceruloplasmin.

---

## INTRODUCCIÓN

En 1912 S.A. Kinnier Wilson (1877-1973) describió un grupo de pacientes jóvenes que presentaban cirrosis hepática asociada a alteraciones neurológicas secundarias a degeneración lenticular.<sup>1</sup>

La enfermedad de Wilson (EW) se caracteriza por una alteración en el metabolismo del cobre que ocasiona su depósito en diferentes tejidos, principalmente hígado, núcleos basales y córnea, lo que origina las múltiples manifestaciones clínicas de la enfermedad.<sup>2</sup>

Es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen *ATP7B*, localizado en el cromosoma 13 (13q14.3\_q21.1), que codifica una ATPasa

transportadora de cobre ligada a la membrana de los hepatocitos.<sup>3-4</sup> La mutación genera un trastorno en la excreción de cobre en la bilis y causa acumulación de ese elemento metálico en el hígado, cerebro, riñón y córnea, dando lugar a las manifestaciones clínicas, bioquímicas e histológicas que caracterizan la enfermedad. Se han descrito alrededor de trescientas mutaciones genéticas en diferentes grupos étnicos, la más común de las cuales es la sustitución del aminoácido histidina por glutamato en la posición 1069 del gen *ATP7B*.<sup>5-6-9</sup>

La EW tiene una prevalencia de 10 a 30 por millón de habitantes, con una tasa de portadores de 1/90. El diagnóstico y tratamiento precoz son fundamentales ya que, al ser una enfermedad progresiva, se evitarían las importantes secuelas que pueden llegar a ocasionar la muerte antes de los 50 años.<sup>6</sup> En esta oportunidad se da a conocer un nuevo caso clínico de esta entidad y se muestra la forma hemolítica de presentación rara para este medio.

## **PRESENTACIÓN DEL CASO**

Escolar de 12 años de edad, de piel blanca, femenina, atleta de alto rendimiento en natación con antecedentes de un ingreso anterior hace 9 meses por una glomerulonefritis difusa aguda.

Antecedentes familiares (hermana) con enfermedad de Wilson; ingresa el día 5 de noviembre del 2012 en el Servicio de especialidades pediátricas del Hospital Pediátrico Provincial Docente "Pepe Portilla" de Pinar del Río, Cuba por presentar sintomatología sugestiva de infección urinaria, con leucocitaria, hematuria, íctero de piel y mucosas, hepatomegalia discreta de alrededor de 2 cm, se indica desde el ingreso tratamiento con ceftriaxone e hidratación parenteral por la presencia de vómitos. Al día siguiente persiste el cuadro emético, se constata toma del estado general, se recibe coagulograma con aumento del tiempo de protrombina y hemoglobina de 60 g/L. Es trasladada al servicio de Cuidados Intensivos; se recibe IgM para leptospirosis positivo.

Fueron planteados los siguientes diagnósticos: leptospirosis, infección de tractus urinario, anemia hemolítica asociada a infección y enfermedad de Wilson sospechada.

Se reciben complementarios: función renal ligeramente alterada, hiperbilirrubinemia a predominio de la indirecta; colesterol y triglicéridos normales, albumina ligeramente disminuida, glicemia 5,7mmol/L, ASAT 20 UI/L, ALAT 9 UI/L, Hb 53 g/L Hto. 0,17 l/L, leucocitos  $6 \times 10^9/L$ , velocidad de eritrosedimentación 70 mm/h, conteo de reticulocitos  $180 \times 10^3$ , en el diferencial polimorfos 0,56, linfocitos 0,10, monocitos 0,2, mielocitos 0,2 y stabs 0,4, en la lámina de periferia hipocromía xxx, anisocitosis, macrocitosis, punteado basófilo, policromatófilos, normoblastos ortocromáticos, anillo de Cabot y plaquetas adecuadas en número. Coagulograma: conteo de plaquetas  $210 \times 10^9/L$ , TP C-13 P - 25, INR 2,18, TPT C-30 P-24, TTP 21, fibrinógeno 2,6, dímero D positivo, TDF mayor de 20 mcg/ml, conteo de Addis de 3 horas con leucocituria sin hematuria, Rx de tórax normal, prueba de Coombs directa e indirecta negativas, acidosis metabólica compensada ligera, sin acidemia, ultrasonografía abdominal con ligera hepatomegalia, sin ascitis. Se decide transfundir con glóbulos y mantener el tratamiento con ceftriaxone.

Mantiene estabilidad clínica, con hemoglobinas bajas, sin alteraciones de la conciencia, cifras de glicemia normales y coagulograma con TP prolongado e INR

por debajo de 2, fibrinógeno normal, hemocultivo y urocultivo negativos, proteinuria de 24 horas normal, ceruloplasmina 0,18 g/L VN (0,22-0,61 g/L), fosfatasa alcalina 80 UI/L, perfil renal normal, hiperbilirrubinemia a predominio de la indirecta y ligero aumento de la ASAT.

El día 11 de noviembre por su estabilidad clínica se traslada al servicio de misceláneas, es valorada por gastroenterología, se decide esperar a la normalización de la hemoglobina y el coagulograma, para la confirmación de enfermedad de Wilson, se mantiene con cifras de hemoglobina alrededor de los 80 g/L, es egresada el 16 de noviembre ya que se le había asociado cuadro catarral.

Reingresa el 20 de diciembre con íctero de piel y mucosas, vómitos, orinas oscuras, hepatomegalia con aumento de la consistencia, orinas oscuras y circulación colateral toracoabdominal. Se reciben complementarios con Hb. 65 g/L, Hto. 0,20l/L, polimorfonucleares neutrófilos 0,61, linfocitos 0,21, eosinófilos 0,13, velocidad de eritrosedimentación 70 mm/h, lámina de periferia con hipocromía, anisocitosis, macrocitosis, punteado basófilo, plaquetas adecuadas en número; orina hematúrica, glicemia normal, colesterol y triglicéridos normales, hiperbilirrubinemia con predominio de la indirecta, ASAT 29 UI/L, ALAT 11 UI/L, función renal normal, coagulograma con aumento de tiempo de protrombina y el INR normal así como el fibrinógeno, dosificación de factores de la coagulación con disminución significativa del II, V, VII y X, es valorada en conjunto por las especialidades de Hematología y Gastroenterología, se traslada a Cuidados Intensivos; la velocidad de eritrosedimentación en 100 mm/h, se inicia tratamiento con cefotaxime y vitamina K, el día 22 por su estabilidad clínica es trasladada al Servicio de Gastroenterología se mantiene el cefotaxime por 10 días seguida de ciprofloxacina por 7 días, se recuperan la hemoglobina y la bilirrubina, pero mantiene las alteraciones del coagulograma y la disminución de los factores de la coagulación. A la ultrasonografía se visualiza el hígado con distorsión de su arquitectura, ligera cantidad de líquido ascítico en cavidad abdominal y líquido interasas, eje esplenoportal de 6 mm. Se indica dieta sin sal y espiroonolactona.

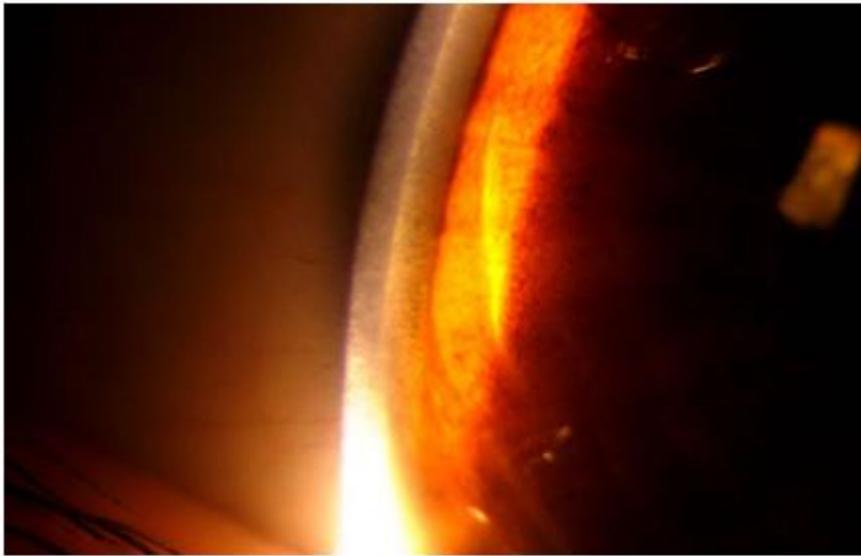
Valoración nutricional: Peso. 41 Kg, talla. 146 cm, edad 13 años.

P/T. 50 - 75 Percentil, P/E. 50-75 Percentil, T/E. 10-25 Percentil.

### **Resultados de otros complementarios realizados**

Ceruloplasmina 0,11 g/L, Proteínas totales 77 g/L, Albúmina 35 g/L, Prueba de Combs Directa e Indirecta negativas, Ceruloplasmina (IGE) 0,07 g/L VN (0,33-0,57 g/L), Cobre en orina Basal (IGE) 9,13  $\mu\text{mol/día}$  CN (0,89-1,1  $\mu\text{mol/día}$ , Cobre el tejido hepático (IGE) 9,54  $\mu\text{g/g}$  de tejido seco CN (0,59-0,87  $\mu\text{g/g}$  de tejido seco)

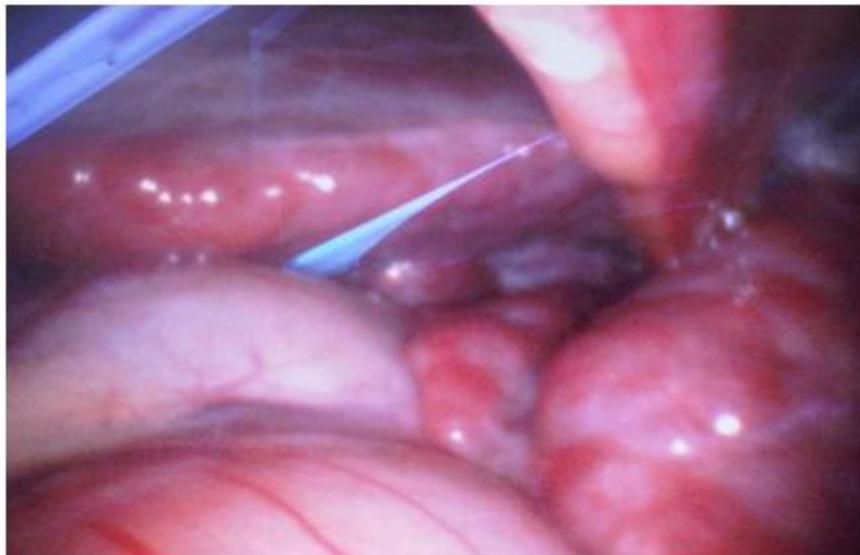
Examen en lámpara de hendidura: (Figura 1).



**Fig.1.** Presencia de Anillo de Kayser Fleischer en cornea.

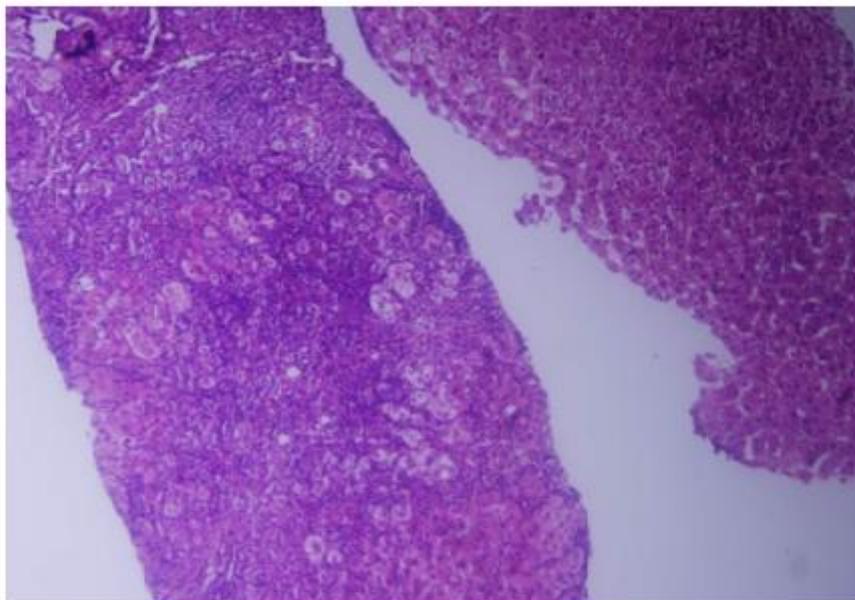
Presencia del anillo de Kayser Fleischer color verdoso más visible en zona temporal y nasal de la periferia corneal y más tenue superior e inferior en la lámpara de hendidura, fondo de ojo normal.

*Panendoscopia alta.* Pangastritis eritematosa asociada a reflujo biliar y várices esofágicas incipientes. *Laparoscopia Nro. 579.* Figura 2.



**Fig. 2.** Cirrosis hepática micronodular y signos incipientes de hipertensión portal.

*Biopsia hepática Nro. 13 B-60. Figura 3. Coloración de Van Gieson. Positiva.*



**Fig. 3.** Fragmento de tejido hepático afecto de extensas áreas de fibrosis con infiltrado inflamatorio crónico y pequeños nódulos de regeneración hepática con abundante pigmento de color amarillo dorado en el citoplasma de los hepatocitos.

Las alteraciones histológicas se pueden corresponder con una cirrosis micronodular secundaria a una enfermedad de Wilson.

De acuerdo al análisis de los complementarios: lesión hepática severa, anillo de Kayser Fleischer, cobre muy elevado en tejido hepático, así como disminución muy significativa de la ceruloplasmina, se concluye que la paciente es portadora de una cirrosis hepática por una enfermedad de Wilson con signos incipientes de hipertensión portal y gastritis biliar, por lo que se inicia tratamiento con 500 mg de D-penicilamina que posteriormente se eleva a 750 mg con 30 mg de vitamina B6, dieta exenta de cobre, hiposódica con 50 mg de aldactone al día y con 40 mg de propanolol.

## **DISCUSIÓN**

En la infancia la EW se comporta como una enfermedad hepática crónica, que cursa con elevación persistente de las aminotransferasas, que puede asociarse a hepatomegalia, o bien por la presencia de manifestaciones neurológicas y anillo de Kayser-Fleischer,<sup>4-5</sup> lo cual puede ocurrir en la adolescencia avanzada o en el adulto joven, con niveles bajos de ceruloplasmina sérica y variada expresión del cobre sérico, a predominio bajo; y niveles elevados de excreción urinaria de cobre basal en 24 horas son elementos que permiten argumentar la EW.<sup>2-8</sup> La prueba de sobrecarga con D-penicilamina para medir la excreción de la cupruria es aceptada en pediatría, a diferencia del adulto, como argumento favorable para el diagnóstico.<sup>4-5</sup>

La dosificación del cobre en tejido hepático, obtenido por biopsia es considerada por muchos la prueba de oro para el diagnóstico definitivo de la enfermedad.<sup>5-8</sup>

La ausencia de anillo de Kayser-Fleischer no excluye el diagnóstico de EW, aún con predominio de manifestaciones neurológicas. No obstante, avances recientes sobre el estudio del gen ATP7B han permitido que se hagan cada vez más diagnósticos mediante análisis genético directo. Esta técnica es particularmente útil cuando otras pruebas son negativas o ambiguas.<sup>7-9</sup>

Se describe una prevalencia de 1 por cada 30,000 individuos. Los hermanos tienen el riesgo de padecer la enfermedad del 25 %, los hijos de 1 en 200, los sobrinos de 1 en 600 y los primos en primer grado de 1 en 800.<sup>1</sup>

El único factor de riesgo conocido para enfermedad de Wilson es un historial familiar de la enfermedad lo que ocurrió en el caso que se presenta.<sup>4</sup>

La anemia hemolítica no autoinmune es una complicación rara que se puede presentar en un 15% de los casos. La alteración en el cobre presente en la enfermedad de Wilson puede llevar a la inhibición de la glicólisis eritrocitaria y de las enzimas glucolíticas, entre ellas especialmente la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y la piruvato quinasa. Esto puede explicar el hallazgo inicial de actividad de piruvato quinasa disminuida y contribuir a la presentación de anemia hemolítica del paciente.<sup>5,6</sup>

El hígado es el primer órgano en que se acumula el cobre porque es el sitio primario del defecto genético.<sup>1</sup> Los cambios histológicos iniciales incluyen el depósito de glucógeno en el núcleo de los hepatocitos y la infiltración grasa periportal. Luego hay progreso a la fibrosis y, finalmente, a la cirrosis hepatocelular en pacientes que no reciben el tratamiento oportuno. La paciente reportada presentó una EW asociada a anemia hemolítica y cirrosis hepática.<sup>10</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prudencio RB, Betancourt FM, Lanain FB, Danus OV. Enfermedad de Wilson. Revista Chilena de Pediatría [revista en la Internet]. 2007 Ene [citado 2013; Abr; 19]; 54(6).
2. Foruny Olcina JR, Boixeda de MD. Enfermedad de Wilson. Rev. esp. enferm. dig. [revista en la Internet]. 2010 Ene [citado 2013 Abr; 19]; 102(1): 53-54.
3. Jiménez AM, Ruiz Moreno M. Enfermedad de Wilson. En: Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Madrid: SEGHNPAEP; 2010: 189-197.
4. Duarte Tencio T. Enfermedad de Wilson (Revisión Bibliográfica. Revista medica de Costa Rica y Centroamérica[revista en la Internet]. 2009 Ene [citado 2013 Abr 19]; 67(590): 373-375.
5. Forun Olcina R, Boixeda de Mique D. Enfermedad de Wilson. Rev. esp. enferm. dig. [revista en la Internet]. 2010 ene[citado 2013 Abr 19]; 102(1).
6. Vergara M, Jara P, Bruguera M. El proyecto Euro-Wilson: un proyecto europeo para el estudio de la enfermedad de Wilson 2008 Gastroenterol Hepatol. [revista en la Internet]. 2008[citado 2013 Abr 19]; 31(3):117-9.

7. Clark Y, Collazo T, Ruenes C, García E, Robaina Z, Fragoso T, et al . Detection of conformational shifts and mutations in exon 8 from the atp7b gene in Cuban Wilson's disease patients. *Biotechnol Apl* [revista en la Internet]. 2011 Jun [citado 2013 Nov 29]; 28(2): 87-90.
8. Rodrigo Agudo JL, Valdés Mas M, Vargas Acosta AM, Ortiz Sánchez ML, Gil del Castillo ML, Carballo Álvarez LF, et al . Presentación clínica, diagnóstico y evolución a largo plazo en 29 pacientes con enfermedad de Wilson. *Rev. esp. enferm. dig.* [revista en la Internet]. 2008 Ago [citado 2013 Nov 29]; 100(8): 456-461.
9. Clark Feoktistova Y, Ruenes C, García Bacallao EF, Collazo Mesa T, Robaina Jiménez Z, Castañeda C, et al. Identificación del polimorfismo k832r en pacientes cubanos con diagnóstico clínico de la enfermedad de Wilson. *Rev haban cienc méd;* [revista en la Internet]. 2013; Jun [citado 2013 Nov; 29]; 12(2): 197-202.
10. Foruny Olcina JR, Boixeda de MD. Enfermedad de Wilson. *Rev. esp. enferm. dig.*[revista en la Internet]. 2010, Ene [citado; 2013; Nov; 29]; 102(1): 53-54.

---

**Dr. José Ridal González Álvarez.** Especialista de Primer Grado en Pediatría. Máster en Atención Integral al Niño. Asistente. Hospital Provincial Pediátrico Docente "Pepe Portilla". Pinar del Río. Correo electrónico: jridal@princesa.pri.sld.cu Dirección. Km 18 ½ Carretera a San Juan y Martínez, Río Seco, La Nilda, San Juan y Martínez, Pinar del Río, Cuba.