

# Degeneración hepatolenticular (enfermedad de Wilson).

## Estudio de 7 casos

Por los Dres.:

JORGE GARCIA TIGERA<sup>18</sup>, JUAN GARCIA ORTEGA\*, JULIO BIENTZ SAAP<sup>19</sup> y EDUARDO IBARRA SANCHEZ\*\*

García Tigera, J. y otros. *Degeneración hepatolenticular (enfermedad de Wilson). Estudio de 7 casos. Rev Cub Med* 19: 2, 1980.

Se realiza un estudio de siete pacientes con el diagnóstico de degeneración hepatolenticular (enfermedad de Wilson). La edad de comienzo de los síntomas en todos los casos siempre fue por debajo de los 30 años. En 5 de los pacientes se recogen antecedentes familiares de enfermedad similar y en dos de ellos había consanguinidad entre los padres. El síntoma inicial más frecuente fue el temblor, en tres casos. Se encontraron alteraciones del sistema extrapiramidal en todos los casos y el patognomónico anillo corneal de Kayser-Fleischer en 6 casos. En 3 casos se detectan signos y síntomas de hepatopatía. La inteligencia estaba disminuida en tres casos. Los valores de la cerulo- plasmína estuvieron por debajo de los 10 mg en 5 casos. Las pruebas funcionales hepáticas fueron normales o débilmente positivas en la mayoría de los casos. Se considera que la laparoscopia y la biopsia hepática constituyen pruebas más específicas de las alteraciones hepáticas. A tres pacientes se les puso tratamiento con penicilamina; se obtuvo marcada mejoría de los síntomas y signos neurológicos.

### Reseña histórica

En el año 1912, *Kinnier Wilson*<sup>1</sup> publica un artículo en la revista *Brain* titulado "Degeneración lenticular progresiva: una enfermedad familiar del sistema nervioso, asociada con cirrosis hepática"; y es el primero en definir claramente esta enfermedad, que actualmente lleva su nombre.

Previamente *Westphal*, (enero de ) 1883, había llamado la atención acerca de la existencia de una enfermedad bipolar hepatoencefálica, que denominó "seudoesclerosis", porque sus síntomas remedaban a los de la esclerosis en placa. Cinco años después, *Gowers* (1888), describe una enfermedad similar con el nombre de "corea tetánica asociada a cirrosis hepática", en dos hermanos. En 1890, *Osmerod* hace una observación semejante en un muchacho; y en 1898, *Striimpell* publica observaciones similares con el nombre de "seudoesclerosis", las que no están exentas de objeciones (*citados por Martin*<sup>2</sup>).

<sup>18</sup> Especialista de I grado en neurología. Instituto de Neurología y Neurocirugía de La Habana.  
<sup>19</sup> Residente de neurología. Instituto de Neurología y Neurocirugía de La Habana.

En 1901, *Kayser* describe el anillo corneal, pero erróneamente piensa que estuviera relacionado con una anomalía congénita o con la esclerosis múltiple.

Al año siguiente *Fleischer* publica 2 casos con anillos corneales y en 1912 describe un paciente con anillo corneal y cirrosis hepática asociada (citados por *Goldstein*<sup>3</sup>).

Al año siguiente de la célebre monografía de *Wilson, Rumpel* (1913), señala la posible alteración del metabolismo del cobre en esta enfermedad. '(Un año después *Bostroem* y *Spielmeier* (1914), establecen la unidad anatómica y patogénica de la pseudoesclerosis y la enfermedad de Wilson, basándose en estudios histopatológicos, revelaron la existencia en ambas de las células gliales gigantes de *Alzheimer* de lesiones de cirrosis hepática (citados por *Goldstein*<sup>3</sup>. A

En 1921, *Hall* señala su carácter hereditario autosómico recesivo y la denomina "degeneración hepatolenticular".

En 1930, *Haurowitz* y *Lüthy*, un año después demostraron que esta enfermedad estaba originada por una alteración en el metabolismo del cobre (citados por *Goldstein*<sup>3</sup>).

*Glazebrook*<sup>5</sup> en 1945, y *Cumings*<sup>a</sup> en 1948, encuentran aumento en la concentración del cobre en el hígado y cerebro de pacientes que habían fallecido con esta enfermedad.

*Mandelbrote* y *colaboradores*<sup>7</sup> en 1948, comunican un paciente con la enfermedad de Wilson que tenía aumento del cobre en la sangre y orina; así como una mayor eliminación urinaria del cobre después de la inyección de BAL; pero no determinaron el posible significado terapéutico de este medicamento.

*Scheinberg*<sup>8</sup> en 1952, demuestra que la concentración de la ceruloplasmina sérica estaba disminuida en estos pacientes, y posteriormente *Bearn* y *Kunkel*<sup>9</sup>, en 1954, utilizando la administración oral de cobre radiactivo ( $Co^{64}$ ), demuestran la no incorporación de este elemento a la ceruloplasmina. En ese mismo año, *Earl*<sup>10</sup>, utilizando la administra

ción endovenosa del cobre radiactivo ( $Co^{64}$ ), demuestra que su eliminación urinaria estaba aumentada. *Cartwright* y *colaboradores* (1954)<sup>11</sup>, y señalan que en estos pacientes estaba disminuida la concentración total del cobre plasmático, había aumento de la reacción directa del cobre (Cu libre) y disminución de la reacción indirecta (Cu unido a la ceruloplasmina), aumento de la concentración del Cu en el LCR y balance positivo del Cu a pesar de la excreción urinaria aumentada de éste. A

En 1955, *Busch* y *colaboradores*<sup>12</sup> comunican que los pacientes con esta enfermedad tienen una absorción intestinal del Cu<sup>14</sup> aumentada. Al año siguiente *Walshe*<sup>13</sup> (1956), introduce la penicilamina como agente terapéutico capaz de lograr una pérdida importante del Cu almacenada en los tejidos.

*O'Reilly* y *colaboradores*<sup>14</sup> en 1971 y *Frommer*<sup>15</sup>, en 1972, señalan disminución del Cu en la bilis y en las heces fecales, así como absorción intestinal aumentada en esta enfermedad

#### INTRODUCCION

El diagnóstico de esta entidad está basado en una combinación de hallazgos clínicos y de laboratorio. Clínicamente se manifiesta por alteraciones neurológicas que pertenecen fundamentalmente al sistema extrapiramidal, por manifestaciones de disfunción hepática y por la existencia de un signo patognomónico, el anillo corneal de Kayser-Fleischer; por su carácter hereditario autosómico recesivo y por la edad del paciente al comienzo de los síntomas, generalmente en la segunda o tercera década de la vida. Los hallazgos de laboratorio están dados fundamentalmente por la hipoceruloplasminemia, la hipocupremia, la hipercupruria, la aminoaciduria y la alteración en las pruebas funcionales hepáticas.

Actualmente se considera que el defecto básico de esta enfermedad es un error metabólico determinado genéticamente, que consiste en la disminución o imposibilidad para la síntesis de la ceruloplasmina por el hepatocito o, como señala *Maytum*<sup>R</sup>, a una inhabilidad del hígado para conjugar el cobre con la apoceruloplasmina, más bien que a la simple falta de la ceroplasmina. Esto conlleva al acúmulo del cobre en el cerebro, hígado, córnea y riñón, y da lugar a las manifestaciones clínicas y de laboratorio características de esta enfermedad.

Según las diferentes estadísticas consultadas, por ejemplo, *Maytum*<sup>16</sup> señala que la frecuencia de esta enfermedad es de 1 X 250 000 personas y *Bearn*<sup>U</sup> de 1 X 1 000 000.

#### MATERIAL Y METODO

Se analiza la casuística del Instituto de Neurología y Neurocirugía de la Habana, durante un período de 16 años, se encuentra que entre 20 300 pacientes ingresados, había 7 con el diagnóstico de degeneración hepatolenticular, para una frecuencia del 0,034%.

En todos nuestros casos el diagnóstico se realizó por los hallazgos clínicos y de laboratorio y a dos de ellos se les realizó la necropsia.

#### RESULTADOS

Como podemos observar en el cuadro I, la edad del paciente al comienzo de los síntomas en todos los casos fue siempre por debajo de los 30 años; en 3 de ellos los síntomas comenzaron en la segunda década de la vida y en los restantes en la tercera.

Cuatro pacientes pertenecían al sexo masculino y tres al femenino. Cinco eran de la raza blanca y dos de la negra. En 5 casos se recogen antecedentes familiares de enfermedad similar y en dos de ellos había consanguinidad entre los padres.

En el cuadro II podemos ver que el síntoma inicial en 3 de los casos fue el

temblor; en otros 3 las alteraciones en el lenguaje y en el caso restante, la ictericia.

En el cuadro III observamos que se encontraron alteraciones del sistema extrapiramidal en todos los casos, cuyas características aparecen señaladas en ésta.

Podemos observar en el cuadro IV que el anillo corneal de Kayser-Fleischer se detectó en 6 de los pacientes; en el restante, en quien este signo no se detectó, al practicársele la necropsia se encontraron las otras lesiones características de esta enfermedad.

En 3 casos se detectaron signos y síntomas de hepatopatía; en uno de ellos, estos estaban dados por la presencia de una hepatoesplenomegalla; en otro por ascitis, tinte icterico y una maniobra de Tarral positiva, y en el restante por el antecedente de ictericia y de coluria.

En 3 casos había disminución de la inteligencia. En uno de ellos se recoge el antecedente de retraso en su desarrollo psicomotor, al parecer en relación con traumatismo obstétrico y en el otro el de un parto demorado con cianosis y oxigenoterapia.

Fueron detectadas alteraciones psíquicas en 6 pacientes; en 4 de ellos había crisis de risa o de llanto inmotivados y en los otros dos, depresión y ansiedad, con intentos suicidas en uno de ellos.

En dos casos encontramos signos cerebelosos, en forma de dismetría y de ataxia para la marcha.

Detectamos disminución global de la fuerza muscular en dos casos, y en ninguno de los 7 casos presentados, signos de piramidalismo o de alteraciones de la sensibilidad.

En el cuadro V vemos que en 5 de los casos había valores de la ceruloplasmina por debajo de lo normal, siempre inferiores a 10 mg. En un solo caso la ceruloplasmina fue de valor normal; se trataba de un paciente de 15 años, con

**CUADRO I**

**DEGENERACION HEPATOLENTICULAR. CASOS ESTUDIADOS SEGUN EDAD. SEXO. RAZA Y HERENCIA**

E d a d		Actual Sexo	Raza	Antecedentes familiares
Al comenzar síntomas	los			
25		26 F	B	Padres primos. 1 hermano +/a 20 años con enfermedad similar
23		30 M	B	8 hermanos 3+/ de enfermedades hepáticas. 1 T/ con temblor
18		27 F	N	1 primo no camina con temblores.
30		40 M	B	Padres primos. 2 hermanos +/ de hidropesía 1 v/con temblor. Madre v/con temblores.
14		15 F	B	6 hermanos. 1-f/ con enfermedad similar y cirrosis hepática.
14		14 M	B	Padre padece de crisis convulsivas
24		27 M	N	Fallece sin poderle recoger datos.

Instituto de Neurología y Neurocirugía. Ciudad de La Habana, 1979.

un año de evolución de los síntomas de la enfermedad y en el que las otras pruebas de laboratorio fueron también normales, exceptuando un ligero aumento en la prueba de Me Lagan; a este mismo paciente se le realizó laparoscopia y biopsia, y se detectó cirrosis hepática posnecrótica y esplenomegalia.

Encontramos elevación del cobre en la orina en 3 pacientes; en uno sólo la prueba de la bromosulfaleína fue anormal; en cuatro casos, en los que mediante la laparoscopia se pudo detectar

que tenían cirrosis hepática y esplenomegalia, en uno de ellos las pruebas funcionales hepáticas fueron completamente normales y en los 3 restantes débilmente positivas. De estas pruebas funcionales hepáticas, la que mayor número de resultados positivos tuvo fue el Hanger en 3 casos; el timolfo- culación, en dos; y el Me Lagan en dos.

En todos los casos el líquido cefalorraquídeo fue normal y el electroencefalograma resultó anormal en tres casos.

CUADRO II

DEGENERACION HEPATOLENTICULAR. SINTOMAS Y SIGNOS EXTRAPIRAMIDALES DETECTADOS

DEGENERACION HEPATOLENTICULAR. CASOS ESTUDIADOS SEGUN SINTOMA INICIAL PRINCIPAL

Síntoma inicial principal	No.
Temblores	3
Bradilalia	2
Ictericia	1
Disartria	1

Instituto de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de La Habana, 1979.

Síntoma o signo extrapiramidal	Sí	No	Total
Temblores	6	1	7
Trastornos del lenguaje	6	1	7
Hipertonía muscular	4	3	7
Hipocinesia	3	4	7
Trastornos de la marcha	3	4	7
Movimientos anormales	2	5	7
Sialorrea	2	5	7
Distonía torsión	1	6	7
Rueda dentada	1	6	7
Disminución de la fuerza muscular		2	5
Signos de piramidalismo		—	7
Alteraciones sensitivas		—	7

S Y SINTOMAS ESTUDIADOS. Instituto de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de La Habana, 1979.

CUADRO IV

Instituto de Neurología y Neurocirugía. Ciudad de La Habana. 1979.

En un solo paciente se detectó anemia y en otro elevación de la bilirrubina.

Dos de nuestros pacientes fallecieron, uno en *shock* hipovolémico por ruptura de vena porta, y el otro en *status* epiléptico con trastornos vegetativos.

A tres de los casos se les puso tratamiento con penicilamina; en todos se observó marcada mejoría de los síntomas y signos neurológicos y uno de ellos pudo reincorporarse a su trabajo.

#### DISCUSION Y COMENTARIOS

A pesar de la función prominente atribuida al hígado en esta enfermedad<sup>1</sup> los síntomas y signos de enfermedad hepática son escasos o están ausentes, sin embargo, pueden anteceder a los neurológicos como sucedió en uno de nuestros casos, aunque esto no es lo más frecuente.

En nuestra casuística pudimos observar que los primeros síntomas generalmente fueron de disfunción del sistema extrapiramidal, el más característico fue el temblor, que en esta entidad tiene algunas particularidades que permiten diferenciarlo del que se ve en la enfermedad de Parkinson-<sup>1,20</sup>; aparece durante el mantenimiento de una postura o con los movimientos activos y mejora o cesa cuando los miembros están en reposo; puede alcanzar gran amplitud y se le compara con el "batir de las alas de las aves", es rítmico, regular y de 2 a 3 oscilaciones por segundo. Otros signos también precoces y de gran importancia son la bradilalia, la hipocinesia y la disartria, en forma de lenguaje farfullante o escandido.

Creemos, al igual que otros autores-<sup>1,23</sup>, que el diagnóstico de enfermedad de Wilson siempre debe ser considerado en toda persona joven que presente alteraciones extrapiramidales.

La presencia del anillo corneal de Kayser-Fleischer es patognomónico de esta enfermedad, pero su ausencia no la excluye si los otros hallazgos clínicos y de laboratorio están presentes.

Los desórdenes afectivos son bastante comunes en estos pacientes, lloran y sonríen sin causa que lo justifique. La expresión facial es la de personas tontas o débiles mentales; sin embargo, su inteligencia está bastante bien conservada.

La presencia de crisis convulsiva en esta entidad es poco frecuente; sin embargo, *Martin*, comunica que se pueden observar en algunos pacientes. Uno de nuestros casos presentó un *status* convulsivo focal, que fue la causa del fallecimiento.

Los signos de disfunción piramidal de alteración de la sensibilidad y de trastornos del control esfinteriano son muy raros en esta entidad, según ha sido señalado por

algunos autores<sup>2,20,22</sup> y que coincide con nuestros hallazgos.

Las pruebas funcionales hepáticas fueron normales o débilmente positivas en la mayoría de nuestros casos en los que la laparoscopia o la necropsia demostraron una cirrosis hepática, por lo que creemos al igual que otros autores<sup>18,20,24</sup>, que estas pruebas no son de gran valor en el diagnóstico del funcionamiento hepático en estos pacientes. Opinamos pues, que la laparoscopia y la biopsia hepática con tinción histoquímica del cobre mediante ácido rubeánico constituyen pruebas más específicas de las alteraciones hepáticas.

Consideramos además, que la hipoceruloplasminemia es uno de los signos de laboratorio más constante y característico de esta entidad, aunque en algunos pacientes con un corto período de evolución de la enfermedad, la ceruloplasmina puede ser de valor normal, como pudimos observar en uno de nuestros casos.

XA la luz de nuestros conocimientos actuales sobre la patogenia de esta enfermedad, la terapéutica de estos pacientes debe estar encaminada a producir un balance negativo del cobre, lo que puede lograrse suprimiendo la ingestión de alimentos con alto contenido en cobre, como son: el hígado, chocolate, nueces, setas, mariscos, cereales, miel de abeja, melado, ciruelas pasas<sup>23</sup>, y removiendo los depósitos de cobre y facilitando su eliminación con el uso de la penicilamina<sup>13,25-28</sup>, lo que creemos debe hacerse precozmente, antes de que ocurra el daño irreversible.<sup>^</sup>

Consideramos además, que todo el esfuerzo debe encaminarse hacia el estudio genético lo más completo posible de todos estos pacientes, con vista a detectar precozmente a los familiares que presentan esta enfermedad, con el objetivo de aplicarles un tratamiento adecuado.<sup>^</sup> Este estudio se llevará a cabo próximamente en nuestro centro.

## SUMMARY

García Tigera, J. et al. *Hepatolenticular degeneration (Wilson s disease). A report of seven cases. Rev Cub Med 19: 2, 1980*

Seven patients with a diagnosis of hepatolenticular disease (Wilson s disease) were studied. In all cases the age at the beginning of symptoms was under 30 years. Five patients had a familial history of a similar disease; in two out of them a consanguinity of parents was found. Most frequent initial symptom was tremor (three cases). All patients had extrapyramidal system disorders, and six had the pathognomonic Kayser- Fleischer corneal ring. Signs and symptoms of hepatopathy were present in three patients. Intelligence was diminished in three patients. Ceruloplasmin values were under 10 mg in five patients. Liver function tests were normal or slightly positive in most cases. Laparoscopy and liver biopsy are considered more specific tests for hepatic changes. Three patients underwent penicillamine treatment; a marked improvement of neurological symptoms and signs was found.

## R6SUME

Garcia Tigera, J. et al. *Dégénérescence hépato-lenticulaire (maladie de Wilson). Etude de 7 cas. Rev Cub Med 19: 2, 1980.*

Le travail porte sur l'étude de sept patients avec le diagnostic de dégénérescence hépato-lenticulaire (maladie de Wilson). Dans tous les cas les symptômes ont débuté avant l'âge de 30 ans. Cinq patients avaient des antécédents familiaux de maladie similaire, et chez deux il y avait consanguinité entre les parents. Le symptôme initial le plus fréquent a été le tremblement (3 cas). Nous avons trouvé des altérations du système extra-pyramidal dans tous les cas et le symptôme pathognomonique d'anneau cornéen de Kayser-Fleischer dans 6 cas. Chez 3 patients nous avons détecté des signes et des symptômes d'hépatopathie. L'Intelligence était diminuée dans 3 cas. Les valeurs de la céruléoplasmine se trouvaient au-dessous les 10 mg chez 5 patients. Les épreuves fonctionnelles hépatiques ont été normales ou faiblement positives dans presque tous les cas. Nous considérons que la coelioscopie et la biopsie hépatique sont les épreuves les plus spécifiques des altérations hépatiques. Trois patients ont été soumis à un traitement avec de la pénicillamine; il y a eu une amélioration marquée des symptômes et des signes neurologiques.



## BIBLIOGRAFIA

1. *Wilson, S. K.* Progressive lenticular degeneration: A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 34 : 295-309, 1912.
2. *Martin, J. P.* Wilson disease. In: *Disease of the basal ganglia. Handbook of clinical neurology*, pp. 267. Vol 6. Vinken and Bruyn Editors. New York, 1968.
3. *Goldstein, N. P.* Introduction: Symposium on Copper Metabolism and Wilson's Disease. *Mayo Clin Proceed* 49: 363-367, 1974.
4. *Hall, H. C.* La dégénérescence hépatolenticulaire: *Maladie de Wilson pseudo-sclérose*. Paris, France, Masson and Cie, 1921.
5. *Glazebrook, A. J.* Wilson's disease. *Edinburgh Med J* 52: 83-87, 1945.
6. *Cummings, J. N.* The copper and iron content of the brain and liver in normal and in hepatolenticular degeneration. *Brain* 71: 410-415, 1948.
7. *Mandelbrote, B. M. et al.* Studies on copper metabolism in demyelinating disease of central nervous system. *Brain* 71: 212-228, 1948.
8. *Scheinberg, I. H.; D. Gittin.* Deficiency of ceruloplasmin in patients with hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *Science* 116: 484-485, 1952.
9. *Bearn, A. G.; H. G. Kunkel.* Localization of Cu<sup>64</sup> in serum fractions following oral administration: An alteration in Wilson's disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 85: 44-48, 1954.
10. *Earl, C. J. et al.* Metabolism of copper in Wilson's disease and in normal subjects: Studies with Cu<sup>64</sup>. *Am J Med* 17: 205-213, 1954.
11. *Cartwright, G. E. et al.* Studies on copper metabolism. Hepatolenticular degeneration. *J Clin Invest* 33: 1487-1501, 1954.
12. *Bush, J. A. et al.* Studies on copper metabolism. Radioactive copper studies in normal subjects and in patients with hepatolenticular degeneration. *J Clin Invest* 34: 1766-1778, 1955.
13. *Walsh, J. M.* Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. *Am J Med* 21: 487-495, 1956.
14. *O'Reilly, S. et al.* Abnormalities of the physiology of copper in Wilson's disease. The excretion of copper. *Arch Neurol* 25: 28-32, 1971.
15. *Frommer, D. J.* The measurement of biliary copper secretion in humans (demonstrations and communications). *Clin Sci* 42: 26-28, 1972.
16. *Maytum, W. J. et al.* Copper metabolism in Wilson's disease. Laennec's cirrhosis and hemochromatosis. Studies with radiocopper (Cu<sup>64</sup>). *Proc Staff Meet Mayo Clin* 36: 641-660, 1961.
17. *Beam, A. G.* A genetical analysis of thirty families with Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Ann Hum Genet* 24: 33-43, 1960.
18. *Sweei, W. N. et al.* Clinical detection of hepatic disease in hepatolenticular degeneration: Report of 9 cases. *JAMA* 117: 1613-1619, 1941.
19. *Denny-Brown, D.* Hepatolenticular degeneration (Wilson's disease): Two different components. *New Engl J Med* 270: 1149-1156, 1964.
20. *Herz, E.; A. L. Dre.v.* Hepatolenticular degeneration. *Arch Neurol Psychiat* 63: 843- 374, 1950.
21. *Bientz, J. A. et al.* Degeneration hepatolenticular. *Rev 16 de Abril* 14: 29-39, 1975.
22. *Homburger, F.; H. L. Kozol.* Hepatolenticular degeneration. *JAMA* 150: 6-14, 1946.
23. *Scheinberg, I. H.; I. Sternlieb.* The long term management of hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *Am J Med* 29: 317-333, 1960.
24. *Wollaeger, E. E.; H. C. Shands.* Hepatolenticular degeneration: Report of two cases with predominantly hepatogenic symptoms associated with the Cruveilhier-Baumgarten Syndrome. *Arch Intern Med (Chicago)* 75: 151-154, 1945.
25. *Goldstein, N. P. et al.* Treatment of Wilson's disease (hepato-lenticular degeneration) with D-L penicillamine. *Neurology (Minneap)* 12: 231-244, 1962.
26. *Richmond, J. et al.* Hepatolenticular degeneration (Wilson's disease) treated by penicillamine. *Brain* 87: 619-638, 1964.
27. *Litin, R. B. et al.* Effect of DL penicillamine on the urinary excretion of copper and calcium in hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *Neurology (Minneap)* 10: 123-126, 1960.
28. *Smith, D. B.; B. B. Gallagher.* The effect of penicillamine on seizure threshold. The role of pyridoxine. *Arch Neurol* 23: 59-62, 1970.