

Enfermedad de Wilson en adolescente con hipertransaminasemia asintomática

R. Plácido Paías¹, M. Pérez Vera¹, M. Fernández-Burriel², A. Romero Albillos³, M.ªJ. Garrido Cañadas⁴
¹Especialista de Área de Pediatría y sus Áreas Específicas. Servicio de Pediatría. ²Unidad de Genética. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital de Mérida. Badajoz. ³Especialista de Área de Pediatría y sus Áreas Específicas. Unidad de Digestivo Infantil. Hospital Materno Infantil de Badajoz. ⁴Pediatra. Centro de Salud San Roque de Almendralejo. Badajoz

Resumen

La hipertransaminasemia en la edad pediátrica es un hallazgo relativamente frecuente en niños asintomáticos; suele ser un indicador sensible de daño hepático, aunque poco específico.

Se considera crónica cuando persiste más de 6 meses. En esos casos puede ser el primer indicador de enfermedades que requieren tratamiento precoz para mejorar el pronóstico.

Presentamos el caso de una niña preadolescente que presenta hipertransaminasemia crónica en el contexto de un estudio inicial de dolor abdominal inespecífico, cuyo diagnóstico final fue enfermedad de Wilson.

Palabras clave

Hipertransaminasemia, enfermedad de Wilson, degeneración hepatolenticular

Abstract

Title: Wilson's disease in adolescent with asymptomatic hypertransaminasemia

Hypertransaminasemia in the pediatric age is a relatively common finding in asymptomatic children, which is usually a sensitive indicator of liver damage, although not very specific.

It is considered prolonged when hypertransaminasemia persists for more than 6 months. In those cases, it may be the first indicator of diseases that require early treatment to improve prognosis.

We present the case of a preadolescent girl who presented hypertransaminasemia detected during the study of nonspecific abdominal pain, whose final diagnosis was Wilson's disease.

Keywords

Hipertransaminasemia, Wilson's disease, hepatolenticular degeneration

Introducción

La hipertransaminasemia es un motivo frecuente de consulta en pediatría; suele ser un marcador de daño hepático y a veces se encuentra como hallazgo casual al realizar una analítica por otro motivo. Debe ser confirmada y seguida hasta su normalización o diagnóstico de la causa que la motiva. Una de las causas, aunque rara, de hipertransaminasemia en la infancia es la enfermedad de Wilson (EW), cuyo diagnóstico precoz condiciona su pronóstico.



Figura 1. Evolución sérica de GPT

Caso clínico

Niña de 11 años sin antecedentes personales de interés, remitida desde Atención Primaria por hipertransaminasemia de un año de evolución, detectada tras estudio realizado por dolor abdominal en ambas fosas ilíacas e hipogastrio de un año de evolución, sin signos de alarma. No temblores, movimientos anormales ni cambios de comportamiento. Buen rendimiento escolar.

Hija de padres separados. Padres de origen brasileño, no consanguíneos, y hermanos mayores son sanos. Vive con su madre. El padre biológico vive en Sudamérica.

Dieta reglada. Vacunación correcta según calendario. Desarrollo psicomotor normal. No enfermedades previas ni intervenciones quirúrgicas.

En el estudio, hipertransaminasemia persistente hasta 2-3 veces los valores normales (GOT 59/84/49/50; GPT 102/165/106/120 (figura 1); GGT 41/54/42/44 (figura 2). Eosinofilia leve en el hemograma.

Resto del estudio (virus hepatotropos, CMV, VEB, celiaquía, bilirrubina, albúmina, glucemia, coagulación, hormonas tiroideas, sedimento urinario, urocultivo, coprocultivo, parásitos en heces y el Ag *Helicobacter pylori* en heces) sin alteraciones.

Exploración física por aparatos normal. Peso: 46,2 kg (p69); talla: 155,5 cm (p92); Tanner A2S3P2.

En estudios de segundo nivel (Ionotest, ecografía abdominal, alfa-1-antitripsina, inmunoglobulinas, serologías *Brucella* y *Toxoplasma*, y ceruloplasmina) destaca disminución de los niveles de esta última (<10 mg/dL) que se confirma en control.

Con la sospecha de enfermedad de Wilson se completa estudio: cupremia 19 µg/dL; cobre (Cu) en orina de 24 horas elevado (145,6 µg/24 h); estudio oftalmológico anodino; RMN cerebral: sin alteraciones en ganglios basales, y estudio genético donde informan de las siguientes alteraciones: heterocigota compuesta de una delección que incluye el exón 1 del gen *ATP7B* (c.-157-?_51+?del) y del cambio patogénico ya descrito c.2123T>C (p.Leu708Pro)¹ en la secuencia analizada del gen *ATP7B*. La delección del exón 1, aunque no está descrita anteriormente, se ha de considerar patogénica porque produce una pérdida del inicio de traslación, y por tanto una falta de producción de proteína por parte de ese alelo.

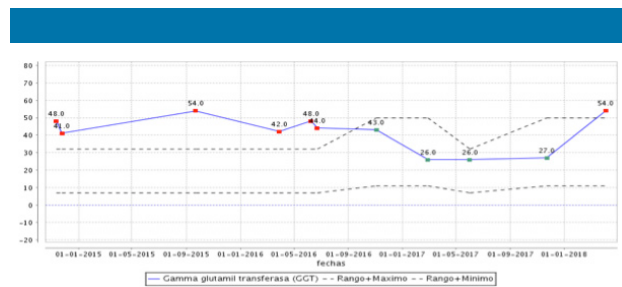


Figura 2. Evolución de GGT



Figura 3. Evolución de Cu urinario

TABLA 1	Diagnóstico de la enfermedad de Wilson. Sistema de puntuación (score de Leipzig, 2001)	
	Síntomas	Puntos
Anillo de Kayser-Fleischer (lámpara de hendidura)		
Presente	2	
Ausente	0	
Síntomas neuropsiquiátricos sugerentes (o una RMN típica)		
Ausentes	2	
Presentes	0	
Anemia hemolítica Coombs negativa (+Cu sérico elevado)		
Presente	1	
Ausente	0	
Pruebas de laboratorio		
Cu en orina de 24 horas (sin síntomas de hepatitis aguda)		
Normal	0	
1-2 VN	1	
>2 VN	2	
Normal, pero más de 5 VN tras 2 dosis de 0,5 g de penicilamina	2	
Ceruloplasmina sérica (nefelometría VN >20 mg/dL)		
Normal	0	
10-20	1	
<10	2	

continúa

Se asignan 6 puntos según *score* de Leipzig 2001 (tabla 1), lo que permite el diagnóstico de enfermedad de Wilson.

Inicia tratamiento con D-penicilamina (100 mg/día con aumentos progresivos semanales hasta 750 mg/día) y dieta baja en Cu. No presenta reacciones adversas significativas, con respuesta adecuada a D-penicilamina que se traduce en un aumento de la cupruria (figura 3); se mantiene 10 meses y se suspende tras la normalización de la misma.

Se asocia acetato de Zinc (Zn) a los 6 meses de iniciar el tratamiento (2 mg/kg/día), con el cual continúa en la actualidad.

Tres años después del diagnóstico mantiene función hepática y eliminación de cobre en orina normales.

Discusión

La enfermedad de Wilson (OMIM#277900, EW) es un trastorno genético del metabolismo del cobre de herencia autosómica recesiva y con una prevalencia media estimada de 1/30.000 y que varía de 1/2.600-1/55.000 según las distintas poblaciones analizadas²⁻⁶. Se caracteriza por una alteración en el metabolismo del Cu con acúmulo en diferentes tejidos, sobre todo hígado, cerebro y córnea^{2,4,7-9}. Está causada por mutaciones en el gen *ATP7B* (OMIM#606882) localizado en la región cromosómica 13q14.3, que codifica una ATPasa transportadora de Cu que se expresa principalmente, aunque no exclusivamente, en los hepatocitos e interviene en la excreción biliar de Cu y en la incorporación de éste a la ceruloplasmina^{2,3,6-9}.

Las manifestaciones son diversas y dependen de la evolución de los depósitos de Cu^{7,9}.

En nuestra paciente la enfermedad se presenta en forma de hipertransaminasemia asintomática detectada casualmente, forma más frecuente de presentación clínica en la infancia (hasta el 80% de los pacientes pediátricos), sin afectación neurológica (40-50% de los pacientes adolescentes) o psiquiátrica (10-20% de los pacientes adolescentes y adultos) en el momento del diagnóstico. Tampoco se detecta al inicio anillo corneal de Kayser-Fleischer, hallazgo raro en la infancia y presente en la mayoría de los pacientes con afectación neurológica. La afectación renal también se descartó durante el estudio, no estudiándose la afectación a otros niveles dado lo inusual de otras manifestaciones al inicio de la enfermedad, como artritis, miocardiopatías y endocrinopatías (hipoparatiroidismo)^{2,4,7,9}.

La anemia hemolítica con Coombs negativo puede ser una manifestación inicial y puede ser fatal si no se realiza trasplante^{2,3}.

El diagnóstico se establece por la combinación de características clínicas, pruebas de laboratorio y estudio genético^{2,4,7}.

La mejor prueba de cribado es la determinación del nivel de ceruloplasmina sérico, que suele estar disminuido (<20 mg/dL), lo cual se pudo comprobar en nuestra paciente en las dos determinaciones realizadas al diagnóstico. Las cifras de ceruloplasmina pueden ser normales en un 10-20% de los pacientes con EW o estar alteradas en diferentes procesos: elevados en inflamaciones/infecciones agudas, estados de aumento de estrógenos (embarazo o uso de anticonceptivos orales) o colestasis^{2,3} y disminuidos en la hipoceruloplasminemia familiar o en desnutrición severa^{2,8,9}.

El nivel sérico de Cu en nuestra paciente estaba disminuido desde la primera determinación, aunque puede estar elevado al comienzo de la enfermedad, bajando progresivamente (<40 µg/dL), y la excreción de Cu en orina de 24 h está aumentada (>100 µg) debido a la eliminación aumentada de la fracción libre del Cu sérico que no se puede unir a la ceruloplasmina^{3-5,8}, hecho que también se pudo comprobar en nuestro caso. En casos dudosos, en la fase presintomática de la enfermedad, durante la recogida de orina de 24 horas se administran dos dosis de 500 mg de D-penicilamina, con un intervalo de 12 horas entre ellas, y se consideran pacientes afectados los que excreten 1.200-2.000 µg/24 h de Cu^{3,8,9}.

El estudio genético permite la confirmación del diagnóstico de EW en pacientes con clínica, el diagnóstico precoz de pacientes asintomáticos y el consejo genético familiar^{2-4,8}. Su negatividad no puede excluir esta entidad, ya que pueden existir mutaciones implicadas no descritas³. Hasta el momento están publicadas aproximadamente 500 mutaciones diferentes descritas dentro del gen *ATP7B*^{8,7}. En

TABLA 1 (continuación)

Diagnóstico de la enfermedad de Wilson. Sistema de puntuación (*score* de Leipzig, 2001)

Pruebas de laboratorio	Puntos
Cuantificación del Cu en el hígado	
Normal	-1
Hasta 5 VN	1
>5 VN	2
Tinción de rodanina + en hepatocitos (sólo cuenta si no hay determinación de Cu en el hígado)	
Ausente	0
Presente	1
Análisis mutacional <i>ATP7B</i>	
Mutación en los 2 cromosomas	4
Mutación en 1 cromosoma	1
No detectada mutación	0
Total	
4 o más: diagnóstico establecido	
3: diagnóstico posible (se requieren más estudios)	
2 o menos: diagnóstico improbable	

Este sistema de puntuación permite valorar de forma cuantitativa aspectos clínicos y analíticos y la presencia o no de mutaciones, siendo una puntuación ≥ 4 puntos diagnóstico de EW. RMN: resonancia magnética nuclear; VN: valor normal. *Sólo si la cuantificación no está disponible. Fuente: Ferenci P, et al. *Liver Int.* 2003; 23: 139-142.

España la mutación p.Met645Arg es la más frecuente (55% de los pacientes)^{3,4,7}. La mutación p.Leu708Pro, una de las detectadas en nuestra paciente, es frecuente en la población canaria^{4,10} y es la segunda más prevalente en la población brasileña¹¹, país de origen de nuestro caso (la madre de la paciente es la portadora de dicha mutación). La otra mutación, la delección del exón 1, debe provenir del padre biológico, que no está disponible para el análisis, pero al no estar presente en el ADN de la madre podemos confirmar que ambas mutaciones están en trans (en alelos distintos) y son, por tanto, responsables de la enfermedad. Cabe destacar que la mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos, es decir, tienen una mutación distinta en cada alelo, como es nuestro caso⁹.

En 2001, se propuso un sistema de puntuación (*score* de Leipzig) que valora de forma cuantitativa aspectos clínicos y analíticos y la presencia o no de mutaciones, siendo una puntuación ≥ 4 puntos diagnóstico de EW^{3,7}. Nuestra paciente presenta 5 puntos en el *score* de Leipzig (cupruria >100 $\mu\text{g}/24$ h; ceruloplasmina sérica <10 mg/dL y mutación en heterocigosis), por lo que se podría establecer el diagnóstico de EW, sin necesidad de biopsia hepática³, que en la EW supera los 250 $\mu\text{g}/\text{g}$ de peso seco^{2,4} y en los heterocigotos sanos el nivel puede ser intermedio⁹.

El diagnóstico precoz es fundamental para instaurar el tratamiento y evitar complicaciones hepáticas, neurológicas, renales o hematológicas graves e incluso fatales^{2-4,7,8}.

La terapia está dirigida a homocigotos o heterocigotos compuestos (pacientes con mutaciones en ambos alelos del gen) con o sin clínica, dado el carácter recesivo de la enfermedad⁴.

El tratamiento pretende reducir la acumulación del Cu mediante quelantes (D-penicilamina o trientina) o impidiendo su absorción mediante la administración de Zn y la restricción de alimentos ricos en Cu (hígado, marisco, nueces y chocolate)^{2,3,5,9}.

La D-penicilamina a 20 mg/kg/día en 2-3 dosis, comenzando a mitad de dosis, aumenta la cupruria^{2,3}. Se administra vía oral antes de las comidas^{4,9}. Es muy eficaz, observándose mejoría clínica y analítica progresiva entre el 1.^{er} y el 6.^o mes de terapia, hecho que también se objetiva en nuestro caso (figura 3)⁴.

Para prevenir la deficiencia de vitamina B₆ inducida por la penicilamina se puede administrar piridoxina a dosis de 50 mg/semana⁹. No obstante, no existe suficiente evidencia sobre si existe un déficit de piridoxina en pacientes que toman D-penicilamina, por lo que hay una amplia variabilidad en la práctica clínica a la hora de recomendar suplementos³. No obstante, multitud de alimentos contienen niveles relativamente altos y a numerosos productos alimenticios se les añaden vitaminas hidrosolubles³. A nuestra paciente, en concreto, no se le suplementó con piridoxina mientras realizó el tratamiento con D-penicilamina. Los efectos tóxicos se dan en el 20-30% de los pacientes y consisten en reacciones de hipersensibilidad, interacción con el colágeno y elastina, deficiencia de Zn y piridoxina, anemia aplásica y nefrosis^{3,4}.

La trientina en niños a dosis de 20 mg/kg/día, repartido en dos o tres dosis, o 1.000 mg (máximo 1.500 mg) en adultos jóvenes (separadas de las comidas), también mejora la excreción urinaria del Cu, se administra a la misma dosis y de igual manera que la D penicilamina, y parece ser tan eficaz como ésta^{3,4,9}. Se puede utilizar como fármaco de primera línea en pacientes con clínica neurológica^{3-5,9}. Los efectos secundarios son similares a los de D-penicilamina aunque con menor frecuencia^{3,4,9}.

El tetratiomolibdato de amonio forma complejos con el Cu en el tracto gastrointestinal, evita su absorción y parece ser útil como tratamiento inicial de los pacientes que presentan síntomas neurológicos². Existe poca experiencia^{4,9}.

El acetato, gluconato o sulfato de Zn, tomados oralmente, inducen la síntesis de metalotioneína en los hepatocitos y la unión del Cu a la misma, protegiendo a los hepatocitos de la toxicidad del Cu y dificultando la absorción intestinal^{2,4,9}. Se recomienda en niños mayores de 2-3 años, aunque estén asintomáticos^{2,3}, 50 mg al día dividido en 2 tomas; en niños mayores de 5 años y hasta los 50 kg, la dosis es de 75 mg/día, dividido en 3 tomas; en los de más de 50 kg de peso se pauta 150 mg/día, también en tres tomas^{3,4}. Puede medirse la excreción urinaria del mismo para comprobar el cumplimiento terapéutico del paciente⁹. Los efectos adversos relacionados con la formulación de sulfato de zinc son gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor epigástrico o úlceras gastrointestinales) y pueden afectar la calidad de vida de los niños, conllevando una falta de adherencia terapéutica. Estos efectos se pueden minimizar si se sustituye la formulación de sulfato por acetato de zinc³. En nuestro caso, al asociar acetato de zinc a D-penicilamina la paciente presentó astenia, caída de cabello y dolor abdominal de intensidad variable, que mejoró tras modificar la hora de la toma.

El trasplante hepático es el tratamiento de elección en casos de hepatitis fulminante y en pacientes con cirrosis descompensada después del tratamiento con algún agente quelante, y cuando la enfermedad progresa por mal cumplimiento terapéutico^{2-4,9}. El índice de King's Wilson se debe usar para evaluar el pronóstico y estimar la necesidad de trasplante hepático³.

El tratamiento debe seguirse de por vida con una dosis de mantenimiento mínima eficaz para reducir la toxicidad medicamentosa. La interrupción del tratamiento puede seguirse, al cabo de un tiempo variable, de un empeoramiento súbito de la enfermedad hepática, generalmente en forma de hepatitis fulminante^{4,9}. Los pacientes deben evitar el consumo de alcohol y el consumo de fármacos potencialmente hepatotóxicos³. Estos hechos hacen necesaria una monitorización estricta del tratamiento durante la adolescencia.

La EW sin tratar y sintomática progresa hasta la muerte en todos los pacientes³. El tratamiento debe mantenerse durante toda la vida para que no aparezcan complicaciones vinculadas al metabolismo del Cu. ■

Bibliografía

1. National Center for Biotechnology Information. ClinVar [VCV000003865.2]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000003865.2> (acceso 4 febrero, 2020).
2. Capone K, Azzam RK. Wilson's disease: a review for the general pediatrician. *Pediatr Ann.* 2018; 47(11): e440-e444.
3. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, et al. Wilson's disease in children: a position paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN.* 2018; 66: 334-344.
4. Peña Quintana L, De la Vega Bueno A. Enfermedad de Wilson. En: Junta Directiva 2012-2018 (coords.). Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica de la SEGHP. 4.ª ed. Madrid: Ergon; 2016. p. 485-498.
5. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut.* 2007; 56: 115-120.
6. Online Mendelian Inheritance in Man. #277900. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/277900> (acceso 4 febrero, 2020).
7. Naorniakowska M, Dądański M, Kamińska D, Jańczyk W, Lebensztejn D, Fyderek K, et al. Clinical presentations Of Wilson disease among polish children. *Dev Period Med.* 2016; 20(3): 216-221.
8. Yu H, Xie J-J, Chen Y-C, Dong Q-Y, Dong Y, Ni W, et al. Clinical features and outcome in patients with osseomuscular type of Wilson's disease. *BMC Neurol.* 2017; 17(1): 34.
9. Bruguera M. Enfermedad de Wilson. *Gastroenterol Hepatol.* 2006; 29(1): 29-33.
10. García-Villarreal L, Daniels S, Shaw SH, Cotton D, Galvin M, Geskes J, et al. High prevalence of the very rare Wilson disease gene mutation Leu708Pro in the island of Gran Canaria (Canary Islands, Spain): a genetic and clinical study. *Hepatology.* 2000; 32(6): 1.329-1.336.
11. Deguti MM, Genschel J, Cancado EL, Barbosa ER, Bochow B, Mucenic M, et al. Wilson disease: novel mutations in the ATP7B gene and clinical correlation in Brazilian patients. *Hum Mutat.* 2004; 23(4): 398.