

CLINICA DE MEDICINA INTERNA
DEL HOSPITAL PROVINCIAL DE JAEN

JEFE: DR. JOSE MARIA SILLERO F. DE CAÑETE

**Consideraciones en torno a un caso
de enfermedad de Wilson**

Dres. José María Sillero F. de Cañete y J. Solís Rostaing

La historia que sirve de base a nuestro comentario es la siguiente:

Enfermo varón M. M. C., de quince años, soltero, natural de Fuenteovejuna (Córdoba).

Refiere que, hace cuatro años, estando previamente bien, comenza a notar un abombamiento abdominal progresivo que llegó a ser muy neto. Más adelante, surgen hematemesis y melenas de mediada intensidad, repetida esta última con cierta frecuencia. También tuvo epístaxis y quizá febrícula. Explorado convenientemente, descubrieron una esplenomegalia responsable, que fué luego extirpada. El bazo pesaba unos 2 kilos, y el cirujano que le intervino expresó que el hígado, endurecido, participaba del mismo proceso. Al cabo de un mes de la intervención apareció ictericia

afebril, indolora y no pruriginosa, que cedió aproximadamente en un mes.

Después el enfermo se ha encontrado bien, hasta hace un año, en que se inicia una sintomatología nueva y llamativa: el chico empieza a adoptar una actitud parada, como bobalicona e inexpresiva; la saliva escapa frecuentemente de la boca por comisuras; aparece un temblor de manos, cada vez más marcado, que se hace particularmente ostensible al escribir; hay parquedad de movimientos, sin actitudes ni posturas patológicas.

Sigue sufriendo de vez en cuando alguna epístaxis; por lo demás, no han vuelto a repetirse las pérdidas sanguíneas de aparato digestivo.

La anamnesis por aparatos no revela ningún dato digno de mención.

En sus antecedentes personales figuran: hernia inguinal intervenida. Escarlatina. Amigdalitis de repetición por las que fué amigdalectomizado.

Antecedentes familiares: Padres viven sanos (madre histerectomizada). Un hermano murió por gastrorragia. Otro, muerto no sabe de qué, aunque refiere que tenía edemas intensos de extremidades inferiores. No abortos.

Exploración clínica: Enfermo de hábito asténico, nutrición deficiente, color moreno de piel, normal en conjuntivas. Facies inexpresiva con boca entreabierta casi constantemente. Retrognatia. Piel seborreica, con lesiones de acné. Discreto exoftalmos, sin signos oculares ni aumento de tiroides. Lengua bien papilada, ligeramente saburral. Ausencia de arañas vasculares. Factor típicamente hepático. Dientes de borde libre irregular, estriados longitudinalmente. Reflejos pupilares normales. No adenopatías. Respiratorio normal. Circulatorio, soplo sistólico suave polifocal. Pulso, 72/m. rítmicas. T. A., 115/65. Abdomen: Se palpa hígado en epigastrio, de consistencia aumentada, borde fino, indoloro. Cicatrices residuales a intervenciones por hernia y esplenectomía. Resto normal. Sistema nervioso: tono normal en reposo, aumentando algo con la flexoextensión repetida y apareciendo entonces signo de Negro. Fuerza y trefismo muscular conservados. Reflejos algo vivos. Plan-

tar en flexión. Pares craneales normales. Pruebas cerebelosas negativas, salvo cierta disdiadococinesia. Romberg negativo. Temblor estático evidente en ambas manos, con refuerzo emocional e intencional.

Exploración radiológica: Cor y pulmón normales. La ingestión bariada no evidenció la presencia de varices esofágicas (no se hizo radiografía).

Datos complementarios: Bromotaleína, sin retención de colorante a los 45 minutos. Hanger (+). McLagan, 3 u. Kunkel, 7 u. Reacción de Wallace-Diamond: urobilinógeno positivo hasta la dilución 1/40.

El examen oftalmológico dice textualmente (doctor VENA): "He explorado al enfermo Manuel Merino Castilla en el sentido solicitado. Existe anillo de Kayser-Fleischer en ambos ojos. Es discreto, se sitúa en el limbo escleral, y su color es verdoso claro. La imagen biomicroscópica sitúa la opacidad en las capas profundas de la córnea, pues las medias y superficiales se dejan atravesar por la hendidura luminosa."

En resumen, nos encontramos ante un enfermo que presentó, en el espacio de cuatro años, un cuadro hepatoesplénico cirrótico y responsable de hemorragias digestivas; con posterioridad ha surgido una sintomatología neurológica típicamente extrapiramidal, en la que destaca la pobreza motora y el temblor estático de

refuerzo intencional. Existe anillo corneal de Kayser y una ligera alteración de las pruebas de funcionalismo hepático. El conjunto depona, sin discusión, al diagnóstico de enfermedad de Wilson o degeneración hepatolenticular. Lo sugerente de los antecedentes familiares (gastrorragias en un hermano, edema en otro —ambos fallecidos—) hace que no podamos considerar el caso como estrictamente esporádico.

* * *

La enfermedad que lleva el nombre de Kinnier Wilson fué ya conocida por WESTPHAL como pseudoesclerosis, bien que la monografía de aquél, incluyendo el estudio anatomopatológico de los casos observados, representa la primera y más importante aportación al conocimiento de la degeneración hepato-lenticular (DHL).

Afección de carácter familiar (como sugiere el estudio de nuestro caso), se transmite recesivamente. Su base anatomopatológica, como la clínica, está compuesta por un complejo bipolar cuyos extremos son hígado y cerebro. En aquél, el hallazgo habitual es una cirrosis de tipo macronodular que por sus características recuerda a la de Marchand-Mallory. En el encéfalo, las lesiones más prominentes —no únicas— se ubican en la fracción putaminal del núcleo lenticular, que aparece como carco-

mido —status spongiosus—; microscópicamente, hay una progresiva desaparición del parenquima noble neuronal con paralela hiperplasia glial. Aparecen las células gigantes de Alzheimer y los astrocitos vacuolados de Opalski, elementos muy característicos, mas no exclusivos, del Wilson.

Clínicamente, la afectación hepática se manifiesta en grado diverso: reducida ordinariamente a una expresión mínima o discreta, desvelada sólo por las pruebas de funcionalismo hepático; otras veces, por contra, se encuentra en primer plano, con síntomas cirróticos netos que marcan el porvenir del enfermo, pasando casi inadvertida la sintomatología neurológica. Son las formas denominadas de Wilson abdominal a las que, como dice MATTEWS, es muy posible pertenezcan bastantes casos de cirrosis juvenil.

No obstante, la mayor parte de las veces, el síndrome neurológico se evidencia más y más precozmente. De modo esquemático, pueden estimarse dos grupos de enfermos bajo este ángulo: los de comienzo más precoz y evolución acelerada en que priman la rigidez y trastornos posturales, con disfagia y expresión facial característica —formas tipo Wilson—, y aquellos otros en que el temblor estático con refuerzo intencional es lo más sobresaliente del cuadro clínico, justamente considerados como pseudoesclerosis de Westphal-Strümpel y en-

tre los que debemos incluir nuestro caso.

* * *

Vamos a detenernos ahora en la patogenia de la DHL, tema de palpitante interés que nos acerca al estudio de las relaciones, conocidas aún de modo fragmentario, entre hígado y cerebro. Porque no es éste el único caso en que ambos órganos enferman de un modo simultáneo o consecutivo. Recuérdese la semiología neurológica que, conocida como tríada de Adams y Foley, preludia el coma hepático o complica las secuencias de la anastomosis porto-cava —encefalopatía exógena de Mac Dermott—; en ella, el temblor —flapping tremor— representa un signo prominente.

El primer indicio acerca del trastorno metabólico subyacente en la DHL se debe a RUMPEL, quien, en 1913, observó el acúmulo considerable de cobre en hígado y riñón. Este hallazgo fué posteriormente confirmado por CUMMINGS en 1948, concluyendo que el tenor en cobre de hígado y ganglios basales era diez veces superior al normal. Más recientemente se ha demostrado que el anillo corneal de Fleischer da intensamente las reacciones características de este metal.

El cobre forma parte de los oligoelementos imprescindibles para la vi-

da. Las necesidades diarias del mismo son mínimas, inferiores a 2 miligramos. El contenido en cobre del organismo puede cifrarse en unos 150 miligramos, del cual buena parte se encuentra en el hígado. El cobre absorbido a través del tubo digestivo lo es en cantidades limitadas a las necesidades de la economía, quizá por un mecanismo de seguridad semejante al del hierro, con la apoferritina descubierta por GRANICK. Una vez atravesada la barrera intestinal, el metal se fija a la albúmina plasmática, de la que rápidamente pasa a su vector habitual en sangre: la ceruloplasmina. La ceruloplasmina, que actúa como enzima con actividad oxidante, es una alfa-2-globulina encargada del transporte de la gran mayoría del cobre plasmático. De los 100 microgramos por 100 centímetro cúbico del metal, que representa la cuantía normal, sólo un 4 por ciento marcha desligado de la ceruloplasmina, unido laxamente a otras proteínas y representando la fracción filtrable, capaz de eliminarse por el riñón. De ahí que la excreción renal de cobre sea mínima, unos 100 microgramos en 24 horas. El resto se pierde por la bilis y a través de la pared intestinal. Los estudios con radiocobre han colaborado decisivamente al conocimiento del turn-over cúprico, todavía, sin embargo, incompleto.

Los hallazgos más importantes en

este campo de la DHL pueden resumirse así:

1.—Demostración de un gran incremento en la eliminación de cobre por la orina, específico de la DHL, en detrimento del cobre fecal. A pesar de la hipercupriuria, y sin que la ingesta sea necesariamente mayor, el balance resulta positivo.

2.—SCHEINBERG y GITTLIN indican el notable déficit de ceruloplasmina, que conlleva vinculación del cobre a la albúmina en su mayor parte. En estas circunstancias, los valores plasmáticos de cobre quedan por bajo de la cifra normal.

3.—UZMAN y DENNY-BROWN nos hicieron conocer en 1948 la hiperaminoaciduria característica de la DHL. No se debe, como en principio podría suponerse, a hiperaminoacidemia subsiguiente al déficit en la síntesis proteica que la cirrosis condiciona, ya que el nivel de aminoácidos en sangre se conserva normal. Se encuentran en orina grandes cantidades de treonina y cistina, detectándose además prolina y citrulina, que habitualmente no están presentes en la orina normal. Aunque en nuestro caso no ha sido posible practicar cromatografía urinaria, nos prometemos llevarla a cabo en breve plazo con la inestimable colaboración del doctor MORENO QUESADA. La hiperaminoaciduria obedece ciertamente a un defecto de reabsorción túbulo-proximal, similar al de la enfermedad

de De Toni-Franconi, y, como en ésta, ocasionalmente puede haber glucosuria de origen renal.

4.—UZMAN y HOOD, por último, han demostrado la presencia en orina de oligopéptidos dicarboxílicos que vehiculan el cobre excretado en exceso. Existe una competencia por la reabsorción entre oligopéptidos y aminoácidos: la ingesta de glicina (MATTEWS), elevando la aminoaciduria, aumenta la eliminación de cobre. La cortisona, con el mismo efecto —por antianabólica—, consigue idénticos resultados.

Expuestos en estos términos los hallazgos más característicos de la DHL, podemos estructurar ahora el siguiente esquema fisiopatológico, no exento de crítica:

El *primum movens* de la enfermedad puede radicar en una insuficiencia de la síntesis de ceruloplasmina, la que trae consigo aumento en el suero de la fracción de cobre filtrable unida laxamente a la albúmina. En esta forma, el cobre abandona rápidamente el plasma para fijarse en los tejidos y eliminarse por el riñón. La fijación tisular excesiva determina —quizá perturbando enzimas hísticas responsables de los procesos de oxidoreducción— daño orgánico progresivo e irreparable. De la hipereliminación del cobre por el riñón existe prueba fehaciente. A su través se explica la hiperaminoaciduria por estas dos alternativas: efecto tóxico del

metal sobre el túbulo proximal o competencia en la reabsorción a ese nivel con los aminoácidos.

Quedan puntos oscuros por explicar, pero el avance de nuestros conocimientos sobre el substrato íntimo de esta enfermedad en el último decenio ha sido notable, según lo que se ha indicado.

Una palabra en el tratamiento de la DHL: La posibilidad de obtener remisiones clínicas más o menos completas en los casos menos agudos, y cuando la administración se realiza precozmente, mediante el uso de agentes quelantes. Ya se conocen bien los esperanzadores resultados obtenidos con BAL (MATTHEWS) y se tiene confianza en avanzar más con el empleo de EDTA endovenoso, como hemos iniciado en nuestro caso y especialmente con la penicilamina (Walshe). En efecto, la evidente acción del dimercaprol como excretor del Cu, no es constante, ni tampoco existe un paralelismo entre la acción bioquímica del medicamento y las modificaciones clínicas que determina, algunas veces escasas o nulas. La penicilamina (B-B—dimetil—cisteína) ha sido ensayada en 22 en-

fermos de DHL acogidos en 16 Hospitales de Inglaterra, Escocia, Canadá, Alemania e Israel. Se han utilizado dosis que oscilaban alrededor de 1 gramo al día. En conjunto, los resultados obtenidos han sido mucho más alentadores que con el BAL: la hipercupriuria se alcanza con más lentitud, pero de un modo más sostenido, sin aparecer además resistencias a la droga; clínicamente, de los 22 enfermos 3 no mostraron respuestas, en 11 la mejoría fué evidente, pero limitada, 6 se encuentran libres de todo síntoma y en 2 no se pudo calibrar el efecto de la penicilamina al encontrarse la enfermedad en fase de latencia. Ante la falta de correspondencia que muchas veces se ofrece entre clínica y bioquímica, Walshe se pregunta si acaso otro mecanismo, quelación aparte, no sería capaz de influir beneficiosamente en los tratados con penicilamina y BAL, apuntando la posibilidad de una acción suplementaria como donadores de grupos sulfhidrilos.

También puede ser útil la aplicación de resinas de cambio de iones. En lo demás, el tratamiento de la DHL se reduce al correspondiente al cuadro cirrótico y extrapiramidal.