

# Enfermedad de Wilson.

## Informe de un caso de autopsia con cuantificación tisular de cobre y microscopia electrónica

Dra. Alicia Georgina Siordia-Reyes,\* Dra. Floribel Ferman-Cano,\* Dr. Guillermo-Ramón García,\*  
Dra. Alicia Rodríguez-Velasco\*

\* Departamento de Patología. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia: Dra. Floribel Ferman Cano. Servicio de Patología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional. "Siglo XXI", IMSS. Av. Cuauhtémoc No. 3301. Col. Doctores. C.P. 06720. México, D.F. Tel: 56-27-69-00 Ext. 3033. Fax: 55-36-17-32

Recibido para publicación: 27 de agosto de 1999.

Aceptado para publicación: 28 de agosto de 2000.

**RESUMEN.** La enfermedad de Wilson (EW) es una alteración autosómica recesiva del metabolismo del cobre, fue descrita en 1912 por Kinnear Wilson como un trastorno degenerativo del sistema nervioso central asociado a cirrosis. El análisis genético ha localizado el defecto en el cromosoma 13. **Caso clínico:** mujer de 15 años con antecedente de ocho meses de amenorrea. Inició su padecimiento final un mes antes de su fallecimiento con acolia y hepatoesplenomegalia que evolucionó a insuficiencia hepática grave. El panel viral para hepatitis A, B, C y CMV fue negativo. La cuantificación de cobre en tejido hepático postmortem mediante el método de espectroscopia de absorción atómica de horno de grafito, fue de 250.57 mg/g. La microscopia electrónica mostró depósitos densos en las mitocondrias. Los pacientes adolescentes frecuentemente desarrollan insuficiencia hepática como primera manifestación de la enfermedad, histológicamente hay algunos cambios que ayudan al patólogo a sospechar la enfermedad como son la presencia de núcleos desnudos glucogenizados, esteatosis microvesicular, cuerpos de Mallory, regeneración de hepatocitos, sin embargo, es la disminución intensa de ceruloplasmina en suero, la cuantificación tisular de tejido hepático, la microscopia electrónica y más recientemente las alteraciones genéticas o biología molecular lo que da el diagnóstico definitivo.

**Palabras clave:** enfermedad de Wilson, cirrosis infantil, hepatitis crónica activa.

**SUMMARY.** Wilson's disease is a rare autosomal recessive disorder of copper metabolism. Kinnear Wilson described the entity in 1912 and considered it to be a degenerative disorder of the central nervous system associated with asymptomatic cirrhosis. Gene linkage analysis has localized the genetic defect on chromosome 13. **Clinical case:** Woman of 15 years of age. She began with amenorrhea at 8 months of evolution, and acholia and hepatomegaly 1 month before her death. The viral serology panel was negative. She evolved with severe hepatic insufficiency and died. The quantitation of copper dose postmortem in hepatic tissue by atomic absorption spectrophotometry resulted in 250.57 mg/g. Electronic microscopy showed dense bodies in the mitochondria. Young adolescents frequently develop hepatic insufficiency as a first manifestation of Wilson's disease. Histologically, some morphology data such as the glucogenized naked nuclei, microvesicular fatty change, Mallory bodies, and hepatic regeneration, but the definitive diagnosis was decreased serum ceruloplasmin level, quantitation of copper in tissue, electron microscopy, and more recently, the molecular biology or genetic alterations.

**Key words:** Wilson's disease, childhood cirrhosis, chronic active hepatitis.

### INTRODUCCIÓN

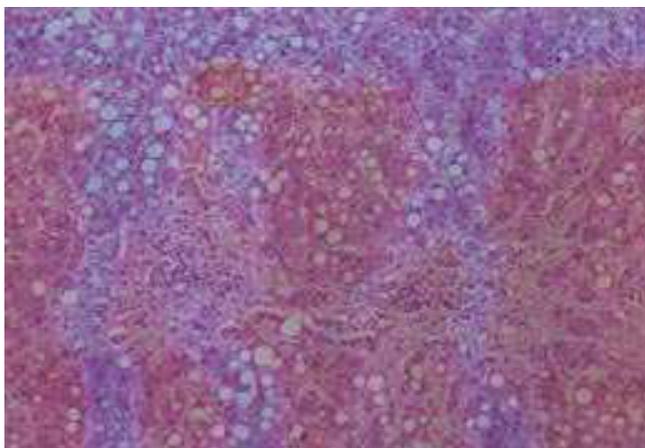
La enfermedad de Wilson (EW) es una entidad de herencia autosómica recesiva que se manifiesta a partir de

la segunda década de vida y que afecta primariamente el hígado.<sup>1</sup> Fue descrita en 1912 por Samuel Kinnear Wilson como un trastorno del sistema nervioso central asociado con cirrosis. En la actualidad se conoce que el tras-

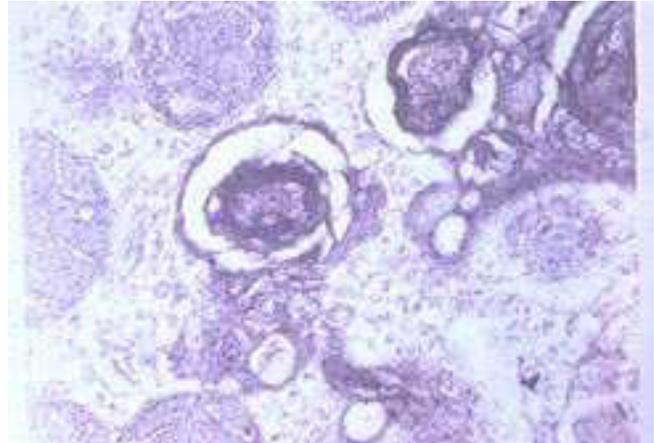
torno fundamental reside en una alteración genética del metabolismo del cobre que produce disminución de la ceruloplasmina plasmática (que sirve como proteína de depósito); los niveles de cobre plasmático también disminuyen, en cambio, la fracción directa del cobre unida a la albúmina está aumentada. Esta unión es muy laxa y fácilmente se disocia pasando con facilidad el cobre a tejidos y orina. La acumulación de éste en múltiples órganos causa trastornos hepáticos, oculares, neuropsiquiátricos, hematológicos y musculoesqueléticos. Aunque es una enfermedad de distribución mundial, en nuestro país son aislados los casos documentados.<sup>2</sup> Su curso letal a mediano plazo puede ser revertido con el tratamiento adecuado. Se informa un caso en que la muerte se debió a insuficiencia hepática fulminante secundaria a necrosis hepática submasiva, manifestación rara en la EW pero frecuente cuando se presenta en adolescentes.

### CASO CLÍNICO

Mujer de 15 años 6 meses de edad, sin antecedentes hereditarios, familiares y perinatales de importancia, con menarca a los 14 años. **Antecedentes patológicos:** dos años con fiebre intermitente multitratada y con ocho meses de amenorrea. Su padecimiento final un mes antes de su fallecimiento se caracterizó por fiebre no cuantificada sin predominio de horario, astenia, adinamia, vómito e ictericia, así como hepatoesplenomegalia y nefromegalia, corroborado con ultrasonido abdominal. Su serología fue negativa para hepatitis A, B y C y CMV. El diagnóstico clínico fue de hepatitis autoinmune. Se tomó biopsia hepática que mostró microscópicamente



**Figura 1.** Microfotografía de luz que muestra esteatosis de gota gruesa difusa y ensanchamiento de los espacios porta por infiltrado inflamatorio mononuclear (H y E 40x).



**Figura 2.** Microfotografía electrónica que muestra depósitos electrodensos en las mitocondrias (30,000x).

patrón lobulillar parcialmente conservado con esteatosis difusa de gota gruesa e infiltrado periportal moderado, necrosis de los hepatocitos en forma aislada y cuerpos apoptóticos por lo que se emitió diagnóstico de hepatitis crónica activa, sugestiva de EW (*Figura 1*), cursó con anemia, TP y TPT alargados. Los niveles séricos de cobre fueron de 56 mg/100 mL (normal 70-140 mg /100 mL) cobre urinario 104 mg/L (normal 40 mg /L). Evolucionó con insuficiencia hepática grave, coagulación intravascular diseminada, sin datos de encefalopatía y falleció un mes después. La autopsia fue parcial (no se extrajo encéfalo), la cual mostró hígado aumentado de tamaño con peso de 3,650 g, superficie de aspecto granular, amarillo verdoso y de consistencia blanda. Microscópicamente las alteraciones fueron semejantes a las de la biopsia previamente descrita, aunado a necrosis hepática submasiva. En el resto de los órganos se encontró neumonía lobar bilateral, pielonefritis abscedada y gastritis crónica. Se realizó estudio de microscopia electrónica de hígado que mostró a nivel de mitocondrias depósitos electrodensos y degeneración microquística (*Figura 2*). También se cuantificó cobre en tejido hepático mediante el método de espectroscopia de absorción atómica de horno de grafito con resultado de 250.57 mg/g de peso seco (normal de 0-50 mg/g).

### DISCUSIÓN

La EW se caracteriza por una expresión clínica muy variada. Muchos de los síntomas iniciales son inespecíficos e incluyen dolor abdominal, cefalea y adinamia por lo que una evaluación de una biopsia sin datos clínicos y serológicos tiene dificultades en la interpretación debi-

do a que los hallazgos histológicos de rutina no son característicos.<sup>3</sup> En pacientes sintomáticos que manifiestan disartria, ataxia, hepatoesplenomegalia, y en revisión oftalmológica el anillo de Kayser–Fleischer, que es la pigmentación café alrededor de la cornea en la membrana de Descemet, se establece el diagnóstico hasta en 70% de los casos, sin embargo, aquellos que se asocian únicamente con sintomatología primaria de hígado es frecuente que no manifieste este signo como ocurrió en el presente caso, el que debutó con amenorrea secundaria, síntoma reportado en la literatura hasta en 12% de presentación inicial.<sup>4-5</sup> Los pacientes adolescentes frecuentemente desarrollan insuficiencia hepática como primera manifestación de la enfermedad.<sup>6-7</sup>

En el servicio se revisaron 678 autopsias durante un periodo de años (1989-1998), se encontraron 11 casos de autopsias (1.6%), cuya muerte se debió a necrosis hepática submasiva, dos casos (0.2 del total de autopsias) con enfermedad metabólica, uno de ellos corresponden al caso presentado.

En un estudio europeo de 55 pacientes, los autores concluyen que los parámetros clínicos y de laboratorio son suficientes para excluir EW en pacientes con enfermedad hepática de origen oscuro.<sup>8</sup>

Microscópicamente no se observaron núcleos desnudos glucogenizados en tinciones de rutina que se refiere por otros autores, que aunado a globos hialinos, necrosis de los hepatocitos y cuerpos de Mallory sugiere la entidad, aunque la demostración de cobre es útil para el diagnóstico.<sup>9</sup> Nosotros utilizamos la tinción de rodamina, la cual fue focal y aisladamente positiva. El diagnóstico de certeza se puede hacer con microscopía electrónica ante los hallazgos de depósitos electrodensos y degeneración quística de las mitocondrias y la cuantificación tisular de cobre en tejido hepático, así como por la disminución intensa de ceruloplasmina en suero más el aumento de cobre en hígado.

Su prevalencia es de 1:30,000 recién nacidos vivos con transmisión de herencia autosómica recesiva, en nuestro caso no se refiere enfermedad hepática familiar. Con el análisis genético se ha localizado el defecto en el cromosoma 13 específicamente en la región 13q14-q21, y con biología molecular se ha implementado metodología a nivel molecular para su diagnóstico, sin embargo, como se han localizado más de 40 mutaciones en el gen no ha sido posible desarrollar un único examen molecular para el diagnóstico de certeza.<sup>10-12</sup>

El diagnóstico diferencial con toxicosis idiopática de cobre (ICT) también llamada cirrosis infantil de la

India, se basa en antecedentes clínicos relacionados con ingesta de cobre en agua o en la dieta. Aunque ambas entidades se desarrollan sólo en pacientes con defecto genético, clínicamente ICT se presenta en niños menores de 2 años y mueren antes de los 5 años de edad, a diferencia de la EW que se caracteriza por falla hepática progresiva, cirrosis macro y micronodular, en la microscopía electrónica también hay los depósitos de cobre y su concentración de cobre en hígado es mucho mayor, que llega a ser hasta de 2,000 mg/g de peso.<sup>13-15</sup> Con relación a la variabilidad de las cantidades tisulares de cobre reportados, existen informes en los que hay distintos niveles de cobre encontrados en diferentes áreas del hígado e incluso cifras normales en aquellos que tienen necrosis hepática submasiva, debido a la liberación del cobre de los hepatocitos necróticos.<sup>16</sup>

En los últimos años, la aplicación de quelantes como la D-penicilamina han demostrado ser una terapia efectiva que revierte incluso los cambios microscópicamente, la restricción de cobre en dieta se usa en conjunto con el tratamiento farmacológico,<sup>17,18</sup> así como el uso de zinc que reduce la absorción de cobre e incrementa la excreción de este en la materia fecal.<sup>19</sup> Otro de los tratamientos propuestos es el trasplante hepático,<sup>20</sup> desafortunadamente la paciente evolucionó con necrosis hepática submasiva y falleció antes de recibir tratamiento específico.

## REFERENCIAS

1. Sokol RJ. Wilson's disease and Indian childhood cirrhosis. In: Cravel L, (Editor.). Liver disease in children. St Louis 1994: 747-772.
2. Gómez MP, Sánchez MA, Juárez JA, Dehesa M, Cabrera ML. Enfermedad de Wilson de curso fulminante. Presentación de un caso. *Rev Gastroenterol Mex* 1997; 62(4): (ssupl. 1): S-79
3. Stromeyer FW, Isahak KG. Histology of liver in Wilson's disease. *Am J Clin Pathol* 1980; 73: 12-24.
4. Finner D, Morris J, Sherlock S. Kayser-Fleischer like rings in patients without Wilson's disease. *Gastroenterology* 1975; 1: 1331-1335.
5. Randi GP, Grand RJ. Wilson's disease. In : Cravel L, Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis management. St Louis, MO, USA 1996: p. 1232-1242.
6. McCullough AJ, Fleming CR, Thistle JL, Bardus WP, Ludwig J, McCall JT, et al. Diagnosis of Wilson's disease presenting as fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1983; 84: 161-167.
7. Roche SJ, Benhamou JP. Acute intravascular hemolysis and acute liver failure associated as a first manifestation of Wilson's disease. *Ann Intern Med* 1977; 86: 301-303.
8. Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, Grimm G, Pabinger I, Madl C, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997; 113: 212-218.
9. Ridaura S, Carrillo F, Piza E, Cabrera M, De León B, Ortíz P, Texeira F. Patología de la enfermedad metabólica. *Patología (Mexico)* 1995: 33: 49-61.
10. Harris ZL, Gitlin JD. Genetic and molecular basis for copper toxicity. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 836S-41S.

11. Dufour JF, Kaplan MM. Muddying the water: Wilson's disease challenges will not soon disappear. Editorial. *Gastroenterology* 1997; 113: 348-349.
12. Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C, Hefter H, Kreuzpaintner G, Strohmeyer G. Wilson's disease clinical presentation, treatment and survival. *Ann Intern Med* 1991; 115: 720-26.
13. Sheinberg IH, Sternlieb I. Wilson's disease and idiopathic cooper toxicosis. *Am Nutr* 1996; 63: 842s-845s.
14. Pandit A, Bhave S. Present interpretation of the role of copper in Indian childhood cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 803S-5S.
15. Mc Donald JA, Snitch P, Painter D, Hensle W, Gallagher ND, Mc Gaughan GW. Striking variability of hepatic copper levels in fulminant hepatic failure *J Gastroenterology Hepatology* 1992; 7:396-398.
16. Randall GL. Storage and metabolic disorders. In: Gay SM (editor). *Diagnostic liver pathology*. St Louis, MO, USA 1994: p. 237-28; 7: p. 396-398.
17. Sternlieb I, Feldman G. Effects of anti-cooper therapy in hepatolenticular mitochondria in patients with Wilson's disease. *Gastroenterology* 1976; 457-461.
18. Grand RJ, Vawter GF. Histology and functional studies during penicillamine therapy. *J Pediatr* 1975; 87: 1161-1170.
19. Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, Brunberg JA, Kluin KJ, Fink JK. Treatment of Wilson's disease with zinc : XV long-term follow-up studies. *J Lab Med* 1998; 132: 264-78.
20. Shilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome. *Hepatology* 1994; 19: 583-587.