

Anemia hemolítica como presentación inicial de enfermedad de Wilson: un caso pediátrico

Hemolytic anemia as the first clinical presentation of Wilson disease: a pediatric case

Dr. José A. Henao C.^a, Dra. Kathia Valverde M.^b y Dra. María L. Ávila A.^c

RESUMEN

La enfermedad de Wilson es una enfermedad hereditaria de tipo autosómico recesivo del metabolismo del cobre; produce toxicidad por la acumulación de este. La anemia hemolítica en la enfermedad de Wilson ocurre hasta en un 17% en algún momento de la enfermedad; sin embargo, es inusual como presentación inicial.

Se expone un caso de enfermedad de Wilson en un niño de 11 años con anemia hemolítica, prueba de Coombs negativa y elevación de enzimas hepáticas. Se realizó un fondo de ojo, que mostró anillos de Kayser-Fleischer, junto con niveles bajos de ceruloplasmina y elevación en la excreción del cobre urinario. El paciente se trató con D-penicilamina y piridoxina.

Palabras clave: enfermedad de Wilson, anemia hemolítica, prueba de Coombs.

ABSTRACT

Wilson disease is an autosomal recessive disorder of the copper's hepatic metabolism; it results in toxicity due to accumulation of the mineral. The hemolytic anemia is present in 17% at some point of the disease, although it is a rare initial clinical presentation. Case report: 11 years old boy who presented with negative Coombs hemolytic anemia and elevation of liver enzymes. The possibility of Wilson disease was considered, which was confirmed with the finding of a Kayser-Fleischer ring in the eye exam. He also had a low ceruloplasmin level in plasma and a high urinary copper excretion. He was treated with D-penicillamine and pyridoxine.

Key words: Wilson disease, hemolytic anemia, Coombs test.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e436>

a. Universidad Escuela Autónoma de Ciencias Médicas de Centroamérica.

b. Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, San José, Costa Rica.

c. Servicio de Infectología, Hospital Nacional de Niños, San José, Costa Rica.

Correspondencia:

Dra. Kathia Valverde Muñoz, kathyvalverdem@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 17-3-2016

Aceptado: 11-7-2016

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Wilson (EW) se caracteriza por una alteración en el metabolismo del cobre que ocasiona su acumulación en diferentes tejidos, principalmente, hígado, núcleos basales y córnea, origina daños en ellos y lleva a las múltiples manifestaciones clínicas de la enfermedad. Los síntomas suelen manifestarse, en su mayoría, entre los 5 y los 35 años, aunque hay casos reportados en la literatura de presentación más temprana o más tardía.¹⁻⁶ La EW debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de individuos con anormalidades de la función hepática y/o trastornos neurológicos inexplicables por otras causas más frecuentes, pero también en presencia de hemólisis sin causa clara.^{1-3,5} Ninguna prueba, de forma aislada, tiene suficiente sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la EW, por lo que se requiere de diversos datos clínicos, bioquímicos y genéticos, y es esencial la sospecha clínica.⁷⁻⁹ Las consecuencias fatales de esta enfermedad hacen que el diagnóstico y tratamiento precoces sean fundamentales para evitar la progresión.

El diagnóstico diferencial de la anemia hemolítica en el paciente pediátrico es extenso, dentro del cual debe considerarse la EW (del 1% al 12%) como presentación inicial.¹⁻⁵

La herencia de la enfermedad es autosómica recesiva ligada al gen ATP7B, en el brazo largo del cromosoma 13 (13q14.3).⁵ Se han descrito alrededor de trescientas mutaciones genéticas en diferentes grupos étnicos.^{5,7,8} En un estudio realizado en Costa Rica, la mutación más frecuente corresponde a la alteración N1270S, presente en 57,5%, una prevalencia de 10 a 30 casos por millón de habitantes y una tasa de portadores de 1/90.¹⁰

CASO CLÍNICO

Niño de 11 años, hijo de padres no consanguíneos, previamente sano, con desarrollo psicomotor adecuado, sin déficits neurológicos y buen rendimiento escolar. Se presentó con historia

de un mes de evolución de astenia, anorexia, dolor abdominal, ictericia y sin sintomatología neurológica. Recibió dos transfusiones de glóbulos rojos en una clínica periférica por hemoglobina en 8,4 g/dl e hiperbilirrubinemia total de 8,4 mg/dl. Fue referido al Hospital Nacional de Niños de San José, Costa Rica, para estudios por sospecha de anemia hemolítica. Al momento del ingreso, se documentó palidez mucocutánea con ictericia conjuntival, linfadenopatías cervicales y esplenomegalia de 3 cm confirmada por ultrasonografía. Los análisis de laboratorio iniciales presentaban hemoglobina: 8,1 g/dl; volumen corpuscular medio (VCM): 90 fl; deshidrogenasa láctica (DHL): 546 U/L; haptoglobina: 7 mg/dl; reticulocitos: 8,4%. Además, asoció alteración de la función hepática con aspartato transaminasa (AST): 150 U/L; alanina transaminasa (ALT): 16 U/L; bilirrubina total: 10 mg/dL; bilirrubina directa: 4,2 mg/dl; albúmina: 3,3 g/dL; gamma glutamil transpeptidasa (GGT): 204 IU/L. Las pruebas de coagulación se encontraban alteradas con un tiempo de protrombina (TP) 59% de

actividad y un tiempo parcial de tromboplastina (TPT) de 38,9 s. Coombs directa, reportada negativa. Como parte del diagnóstico diferencial, se le realizaron serologías para hepatitis A, B y C, citomegalovirus, Epstein Barr, *Toxoplasma*, parvovirus B19, prueba serológica para la sífilis (*Venereal Disease Research Laboratory*; VDRL, por sus siglas en inglés) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que fueron todas negativas. Se descartaron posibles causas infecciosas que pudieran justificar el cuadro de hemólisis. Se efectuó una biopsia por aspiración de una de las linfadenopatías cervicales, que resultó normal, y aspirado de médula ósea, reportada como reactiva. Debido a la alteración de las pruebas hepáticas, se sospechó EW y se determinaron niveles séricos de ceruloplasmina que estaban disminuidos (ceruloplasmina plasma: 11 UI/L) y cupruria en orina de 24 horas que estaba aumentada (160 Ug/24 h) (Tabla 1). Se realizó un fondo de ojo con lámpara de hendidura y se encontró anillo de Kayser-Fleischer (KF), lo que confirmó el diagnóstico de EW. Se inició tratamiento con D-penicilamina y piridoxina.

TABLA 1. Valores de laboratorio del paciente

Examen	Valor al momento del diagnóstico	Valor de referencia
Hemoglobina	8,8	14-17 g/dl
Hematocrito	27,3	41%-51%
Eritrocitos	2,47x10 ⁶	5x10 ⁶
VCM	110,5	85-100 fl
HCM	35,6	21-31 pg
Reticulocitos (%)	8,8	0,2%-2%
RDW-CV	17,2	11,5%-14,5%
Haptoglobina	7	30-200 mg/dl
Plaquetas	299000	150000-500000 ml
Actividad TP (%)	55	70%-100%
TPT	40,3	24-35 segundos
Proteína C reactiva	8,16	0-20 mg/L
AST	124	8-20 UI/L
ALT	16	10-40 UI/L
GGT	180	7-64 UI/L
Bilirrubina total	9,4	0,3-1,2 mg/dl
Bilirrubina directa	3,8	0-0,2 mg/dl
Bilirrubina indirecta	5,6	0-1,1 mg/dl
Amonio	30	21-50 Umol/L
Albúmina	3,8	3,8-5,4 g/dl
DHL	575	100-190 UI/L
Cobre en orina de 24 h	160	0-120 Ug/24 h
Ceruloplasmina	11	55-150 UI/L

VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; RWD-CV: coeficiente de variación de la amplitud de la distribución eritrocitaria; TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo parcial de tromboplastina; AST: aspartato transaminasa; ALT: alanina transaminasa; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; DHL: deshidrogenasa láctica.

Tras el diagnóstico, la madre reportó que una tía paterna del paciente había fallecido por EW. Se realizaron pruebas genéticas al paciente y a sus hermanos. La metodología del estudio genético consistió en amplificar por la reacción de cadena polimerasa de los exones del gen ATP7B y, posteriormente, secuenciados mediante secuenciación capilar automatizada fluorescente. El análisis de secuenciación de los exones 17, 18, 19 y 21 del ATP7B, que codifica por la proteína transportadora de cobre ATPasa, se realizó en el paciente y se detectó la presencia de la mutación c.3809A>G (p.N1270S) en estado homocigoto. Esta mutación produce el cambio de una asparagina por una serina en el aminoácido 1270 y está reportada en la base de datos HGMD (The Human Gene Mutation Database) y en la base de mutaciones asociadas a EW de la Universidad de Alberta, Canadá. En la madre, el padre, un hermano y una hermana, se detectó la presencia de la mutación c.3809A>G (p.N1270S) en estado heterocigoto, lo que indicó estadios de portadores. Con dichos resultados, se dio consejo genético a la familia. Actualmente, el paciente se encuentra en excelente estado general, en control en Gastroenterología y recibiendo penicilamina, vitamina K y zinc oral.

DISCUSIÓN

En la EW, existe un defecto en la proteína ATP7B, lo que lleva a la acumulación de cobre a nivel del hepatocito. La metalotioneína y el glutatión del citoplasma celular juegan un papel importante al proteger a la célula de sus efectos tóxicos, pero, cuando sobrepasa su capacidad, el metal libre produce daño oxidativo en el hepatocito y se libera al torrente circulatorio, lo que provoca la elevación de la concentración sérica de cobre, que se acumula en los tejidos y se excreta a nivel urinario.^{3,11} La sobrecarga de cobre en los hematíes conduce a hemólisis intravascular con test de Coombs negativo.⁴ Se producen episodios de hemólisis cada vez que se liberan grandes cantidades de cobre por necrosis de los hepatocitos, como el caso del paciente en cuestión. La afectación hepática es la manifestación inicial hasta en 50% de los pacientes y abarca desde cuadros asintomáticos con hepatoesplenomegalia o elevación de transaminasas hasta casos de hepatitis fulminante en, aproximadamente, 5% de los pacientes.¹² La historia natural de la enfermedad es, por lo general, progresiva hasta una hepatopatía crónica y cirrosis. También pueden aparecer episodios

transitorios de ictericia, asociada a hemólisis de bajo grado cuando la enfermedad hepática no es aún evidente, como el caso aquí presentado.^{1-3,5,6}

Algunos datos que tienen que hacer pensar en EW son los siguientes:

- anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa,
- concentración de cobre total en suero normal o alta, a expensas del aumento de cobre libre, y/o disminución de la ceruloplasmina, junto con la elevación marcada de la concentración de cobre en orina,
- síntomas neurológicos y/o psiquiátricos: distonía, incoordinación, temblores, disartria, disfagia, trastornos del sistema nervioso autónomo, pérdida de memoria, cefaleas, convulsiones, depresión, ansiedad y psicosis,
- anillo de KF por depósito de cobre en la membrana de Descemet de la córnea.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la unión de varios criterios clínicos, historia familiar y parámetros bioquímicos. El anillo de KF es un signo casi patognomónico; se puede observar en el 50%-100% de los pacientes y es más común en aquellos que presentan síntomas neurológicos.⁴ Los niveles bajos de ceruloplasmina pueden encontrarse hasta en un 84% de los pacientes y pueden descender en otras enfermedades hepáticas, con las que se debe establecer el diagnóstico diferencial.⁸ La biopsia hepática puede ser un complemento útil para el diagnóstico y para determinar la presencia de fibrosis.^{12,13} La copruria elevada en 24 horas también puede ser útil. El Raziky et al., reportaron que, de 20 casos pediátricos analizados con EW, solo el 12% presentaron manifestaciones neurológicas, contrario a lo que ocurre en adultos y reportado en la literatura.¹ Una vez establecido el diagnóstico, debe realizarse un estudio genético en los familiares de primer grado en busca de defectos en el gen ATP7B^{8,10,12} y poner al paciente en tratamiento, el cual consiste en quelantes de cobre, como la penicilamina y la trientina; zinc, que reduce la absorción oral de cobre; y una dieta baja en cobre. En el caso presentado, el diagnóstico se sospechó por los criterios clínicos del paciente, pero la confirmación definitiva del diagnóstico se realizó al detectar la mutación c.3809A>G (p.N1270S) en estado homocigoto.

El diagnóstico y tratamiento precoces en la EW son fundamentales para evitar la progresión de la enfermedad, que puede conducir a la muerte antes de los 50 años. Por ello, es de vital importancia conocer la fisiopatología y clínica con

el fin de diagnosticarla, aun cuando se presente con sus manifestaciones menos usuales, como es la anemia hemolítica.

En pacientes con anemia hemolítica, Coombs negativa y elevación de las enzimas hepáticas, en pediatría, se debe tener presente el diagnóstico de EW. A partir de un diagnóstico certero y temprano generado por la sospecha clínica, se logró poner en tratamiento al paciente antes de que desarrollase daño hepático o neurológico y, además, se pesquisó en los hermanos la misma enfermedad. ■

REFERENCIAS

1. El Raziky MS, Ali A, El Shahawy A, Hamdy MM. Acute hemolytic anemia as an initial presentation of Wilson disease in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36(3):173-8.
2. Iser JH, Stevens BJ, Stening GF, Hurley TH, et al. Hemolytic anemia of Wilson's disease. *Gastroenterol* 1974;67(2):290-3.
3. González Álvarez JR, Rodríguez Hernández MA, Novales Hernández Z, Rodríguez Ramírez EA, et al. Cirrosis hepática y anemia hemolítica por enfermedad de Wilson. Presentación de un caso pediátrico. *Rev Ciencias Médicas* 2014;18(3):525-34.
4. Balkema S, Hamaker ME, Visser HP, Heine GD, et al. Haemolytic anaemia as a first sign of Wilson's disease. *Neth J Med* 2008;66(8):344-7.
5. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012;56(3):671-85.
6. Agrawal AK, Haddad FG, Matsunaga A. Acute nonimmune hemolytic anemia without fulminant hepatitis in Wilson disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33(4):e163-5.
7. Hernández Villén MD, López Martínez S. Enfermedad de Wilson. *Rev Lab Clin* 2011;4(2):102-11.
8. Walshe JM. The acute haemolytic syndrome in Wilson's disease—a review of 22 patients. *QJM* 2013;106(11):1003-8.
9. Beyersdorff A, Findeisen A. Morbus Wilson: Case report of a two year-old child as first manifestation. *Scand J Gastroenterol* 2006;41(4):496-7.
10. Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social. Bioética en la Caja Costarricense de Seguro Social. Boletín Nro. 14:4-5. San José: CENDEISS; 2009. [Acceso: 11 de julio de 2016]. Disponible en: <http://www.cendeiss.sa.cr/etica/BOL-No.-14-2009.pdf>.
11. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Metodología recomendada para la medición del contenido de cobre en especímenes biológicos. *Quim Clin* 2002;21(2):62-6.
12. Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, Grimm G, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterol* 1997;113(1):212-8.
13. Patil M, Sheth KA, Krishnamurthy AC, Devarbhavi H. A review and current perspective on Wilson disease. *J Clin Exp Hepatol* 2013;3(4):321-36.