

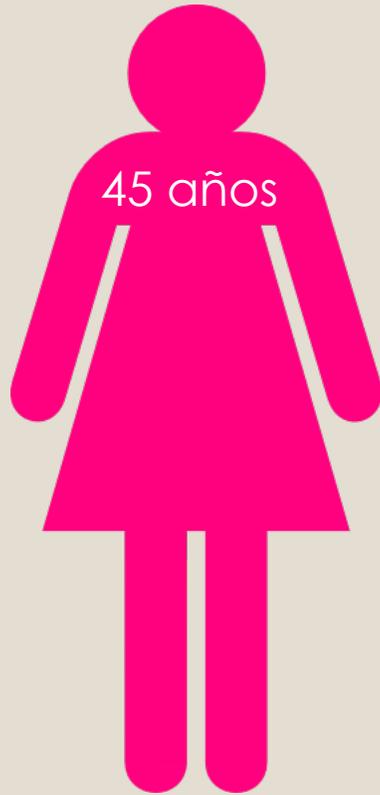


# SESIÓN CLÍNICA

## 18/10/2023

Dra. Lara Victoria Calvo Rubio – MIR R3.  
Dra. Rosario Pérez Simón – Med. Adjunta.

# MOTIVO DE CONSULTA

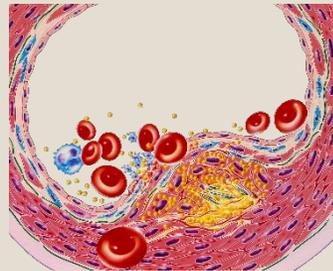


Episodio de **desorientación** temporo-espacial + **disartria** + '**hormigueo doloroso**' en ESD.

De unos 20 minutos de duración con recuperación completa posterior.

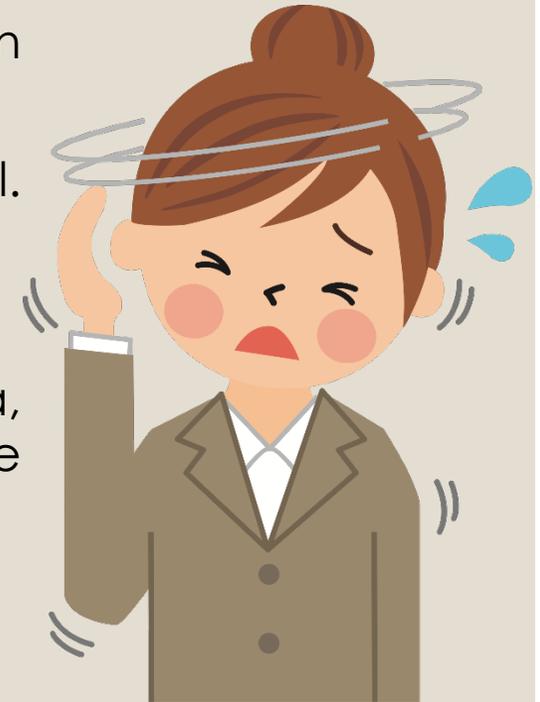
# ANTECEDENTES PERSONALES

- Alérgica a tetraciclinas.
- Fumadora de 20 cigarrillos día de los 18 a los 39 años.
- No bebedora. No otros hábitos tóxicos.
- FRCV: Dislipemia.
- Sin medicación crónica.
- Casada. 2 hijos sanos.



# ANAMNESIS POR APARATOS

- Miopía corregida. Audición correcta.
- 1 proceso bronquial anual. Asintomático el resto del año.
- Faringitis frecuentes.
- Cefalea hemicraneal izquierda, de tipo 'pinchazos' desde hace años.
- Hábito estreñado.



# EXPLORACIÓN FÍSICA

- Afebril, TA 135/90mmHg.
- Eupneica en reposo.
- NH, NP, NC.
- Latidos carotídeos simétricos, sin bocio, ni ingurgitación yugular.
- NO adenopatías periféricas palpables.
- ACP: Rítmica a 76lpm, sin soplos, ni rones.
- Abdomen: depresible, no doloroso, no masas, ni megalias. Matidez hepática de 5cm. RHAЕ presentes.
- Tacto rectal con hemorroides internas y externas, con fisura a las 6.
- MMII: sin edema, ni signos de TVP.
- Consciente, orientada y colaboradora.
- NO rigidez nuchal. Signos meníngeos -.
- Barré y Mingazzini negativos -.
- ROTs simétricos. Reflejos plantares flexores.
- No disimetrías, ni disdiadococinedias.
- Marcha sin alteraciones.

# PRUEBAS COMPLEMENTARIAS



## Hemograma

7600 leucocitos, con fórmula normal. Hb 14.9. 302 000 plaquetas.

## Bioquímica

Glucemia 94, Urea 46.7, Cr 0.77 (FG 84), GOT/GPT 46/68, FA 198, GGT 56, CPK 72, LDH 337, cTotal 222, cHDL 59, cLDL 132, TG 155. Ca 9,3, P 3,14, BRT 0,44, Mg 2,55. Ferritina 160, Na 143, K 4,57, Cl 99. PCR 2,7. Hormonas tiroideas T4 1,08, TSH 1,7.

## Coagulación:

TP 88%, INR 1.08. Fibrinógeno 493.

**Sistemático y sedimento** de orina negativos. No proteinuria.

## Proteinograma

Prots. Totales 7.8, albúmina 4,02, alfa1 0.62, alfa2 0.92, beta 1.18, gammaglobulina 1.06.

# PRUBAS COMPLEMENTARIAS



## Radiografía de tórax 2P

Sin alteraciones.

## ECG

Ritmo sinusal, eje QRS a  $60^\circ$ , trazado normal.



## Ecografía abdominal

Páncreas, riñones y vía urinaria, sin alteraciones. Hígado de tamaño normal, con aumento difuso de la ecogenicidad compatible con **esteatosis**, sin LOEs. **Colelitiasis**. No dilatación de vía biliar intra, ni extrahepática. Bazo pequeño. Vena porta permeable. Aorta abdominal de calibre normal. No líquido libre intraperitoneal.

## TC cerebral

Sin alteraciones patológicas significativas.

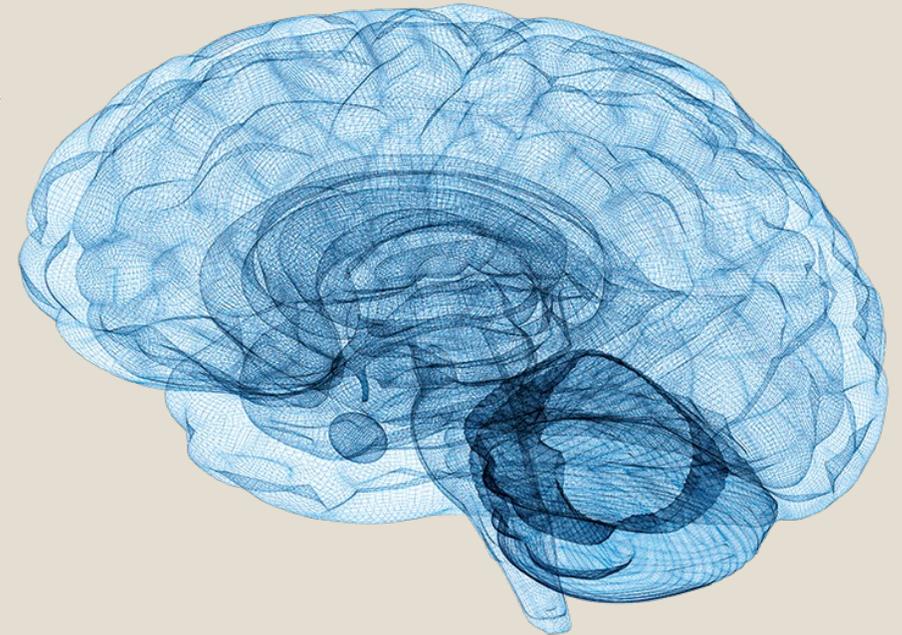
# EN RESUMEN

1. Clínica neurológica: desorientación temporo-espacial + disartria + hormigueo doloroso.
2. Elevación de enzimas hepáticas (GPT/GPT/FA/GGT) y ferritina ligeramente elevada.
3. Hemograma, Coagulación, SyS de orina, Radiografía, ECG y TC craneal: normales.
4. Hígado hiperecogénico de forma difusa. Resto de ecografía normal.



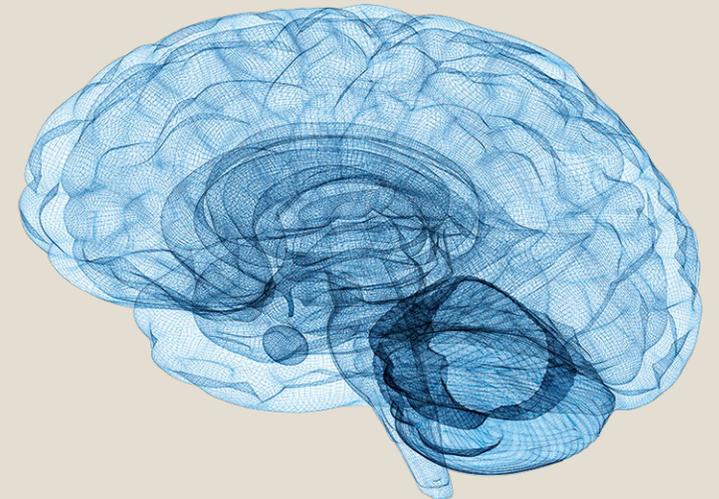
# DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL FOCALIDAD NEUROLÓGICA

1. Accidente isquémico transitorio (AIT).
2. Aura/migraña
3. Epilepsia focal (parcial) transitoria.
4. Esclerosis múltiples (EM).
5. Tr. Psicógeno.



# DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL FOCALIDAD NEUROLÓGICA

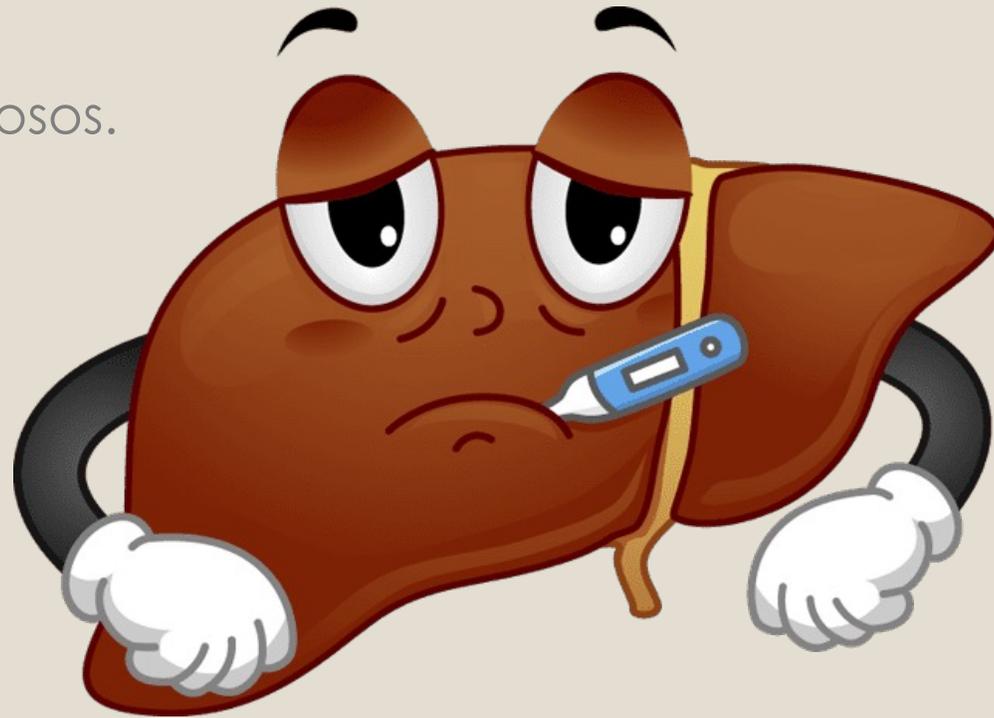
1. AIT: Focalidad neurológica autolimitada.
2. Aura/migraña: Antecedente de cefalea hemicraneal. ¿Aura migrañosa o aura sin migraña?
3. Epilepsia focal (parcial) transitoria: la desorientación y la sensación de 'hormigueo doloroso' podrían ser debidos a actividad epileptiforme focal.
4. EM, como forma de presentación inicial?
5. Tr. Psicógeno: por ej. tr. de conversión o ataque de pánico.



# DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ALTERACIÓN DE ENZIMAS HEPÁTICAS

Hipertransaminasemia transitoria:

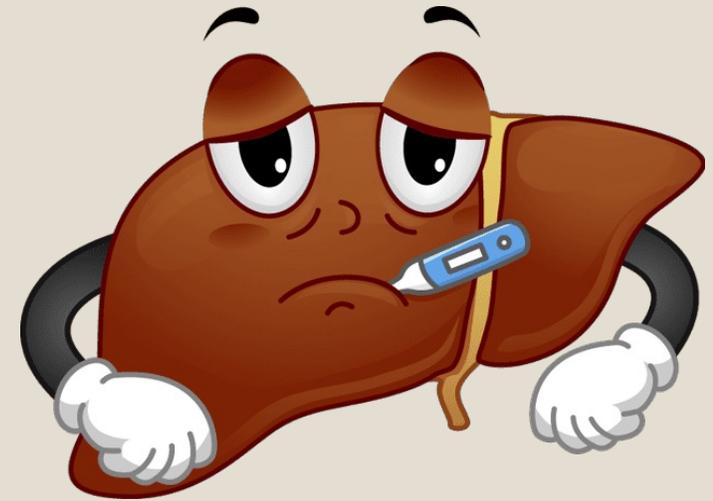
1. Hepatitis vírica aguda.
2. Hepatitis por otros agentes infecciosos.
3. Hepatitis tóxica.
4. Esfuerzos físicos intensos.



# DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ALTERACIÓN DE ENZIMAS HEPÁTICAS

Hipertransaminasemia sostenida (no colestásica):

1. Obesidad y sd metabólico: HTA, DL, hígado hiperecogénico.
2. Infecciones víricas.
3. Alcoholismo.
4. Medicamentos/productos herbolario.
5. Hemocromatosis.
6. Enfermedad celiaca.
7. Enfermedades musculares.
8. Enfermedad de Wilson: alt. Conductuales, disartria.
9. Hepatitis autoinmunes.
10. Granulomas.



11. Déficit de alfa1AT: asociada a EPOC.
12. Disfunción tiroidea.
13. Insuficiencia suprarrenal.
14. Glucogenosis.
15. Anemia hemolítica.
16. Enfermedad ocupacional.

¿¿¿ ???

**Enf.  
Wilson**

Disartria

Hepatopatía no  
colestásica

**AIT**

Disartria  
Desorientación

FRCV

**Déficit  
A1AT**

Bronquitis de  
repetición

Hepatopatía no  
colestásica

# PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

1. RMN cerebral.
2. Ecocardiograma.
3. Ecodoppler de TSA y TC.
4. Holter ECG.
5. Fibroscan  $\pm$  RMN hepática.
6. Ceruloplasmina y cupruria 24h.
7. Alfa1AT.



# OTROS FRENTES A ABORDAR

Se trata de una paciente con:

- Dislipemia sin tratamiento.
- HTA grado I (TAD 90).
- Faringitis frecuentes.
- Un episodio bronquial anual.



Medidas  
higiénico-dietéticas

Valorar inicio de  
tratamiento farmacológico.



Valorar remitir a ORL si cumple:

- 7 en un año.
- 5/año 2 años.
- 3/año 3 años.



Valorar probabilidad de EPOC,  
en una paciente exfumadora  
con bronquitis de repetición.

# GRACIAS



# SESIÓN CLÍNICA

## 18-10-2023

Dra. Lara Victoria Calvo Rubio

Dra. Charo Pérez Simón



*Fig.1 Samuel Kinnier Wilson*

## BRAIN [MARCH, 1912.]

PART IV., VOL. 34.

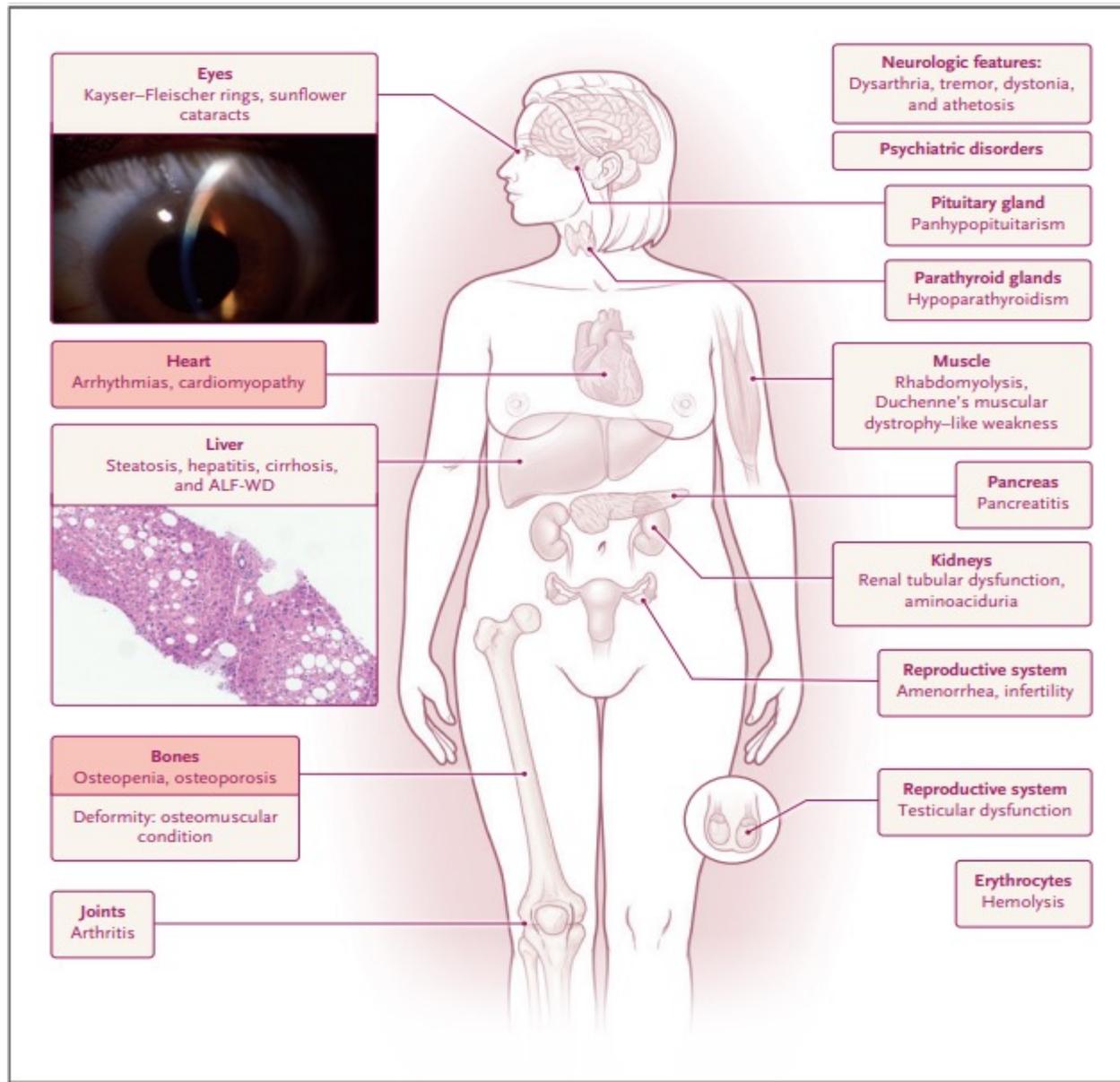
*Original Articles and Clinical Cases.*

PROGRESSIVE LENTICULAR DEGENERATION:  
A FAMILIAL NERVOUS DISEASE ASSOCIATED WITH  
CIRRHOSIS OF THE LIVER.<sup>1</sup>

BY B. A. KINNIER WILSON, M.D., B.Sc. EDIN., M.B.C.P. LOND.

*Registrar to the National Hospital, Queen Square, London.*

*(From the Laboratory of the National Hospital, Queen Square.)*

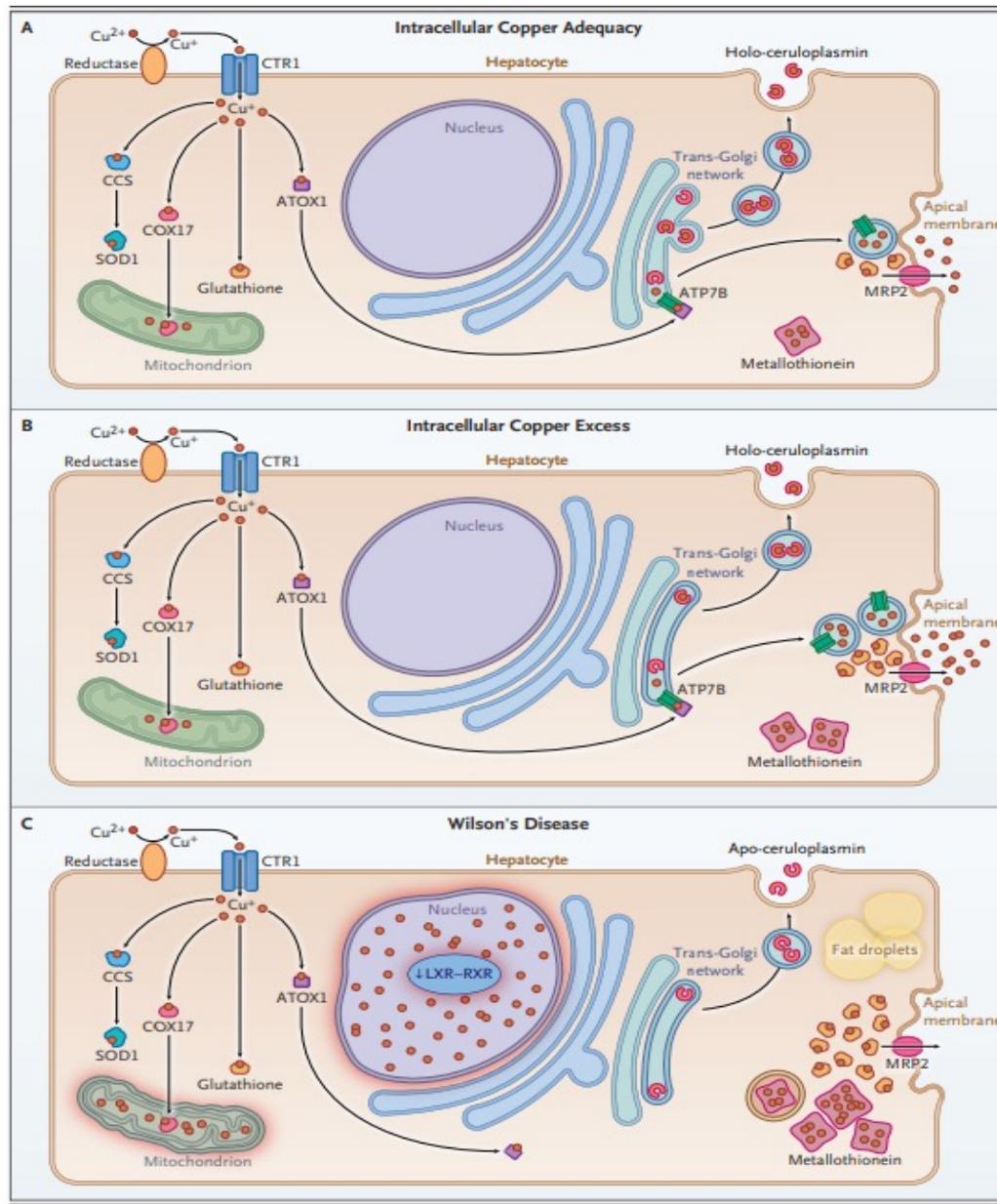


## Current and Emerging Issues in Wilson's Disease

Eve A. Roberts, M.D., Ph.D., and Michael L. Schilsky, M.D.

*The* NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

N ENGL J MED 389:10 NEJM.ORG SEPTEMBER 7, 2023



## Current and Emerging Issues in Wilson's Disease

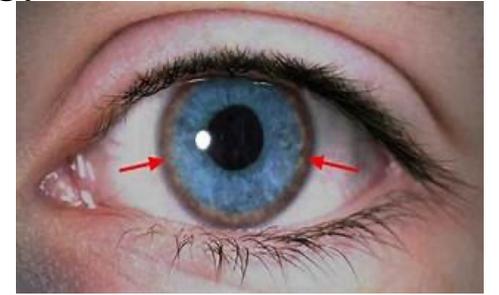
Eve A. Roberts, M.D., Ph.D., and Michael L. Schilsky, M.D.

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

N ENGL J MED 389:10 NEJM.ORG SEPTEMBER 7, 2023

# DIAGNÓSTICO

1. **Historia clínica:** alteraciones hepáticas/neurológicas/psiquiátricas.
2. **Anillo de Kaiser Fleischer:** ausente en jóvenes y en el 50% de los pacientes con hepatopatía.
3. **Ceruloplasmina sérica** < 5mg/dl.
4. **Cobre en orina de 24 horas** > 40 mcg
5. **Biopsia hepática** > 250 mcg/g tj. hepático seco.



- Evaluation of patients with suspected Wilson disease but no Kayser-Fleischer rings

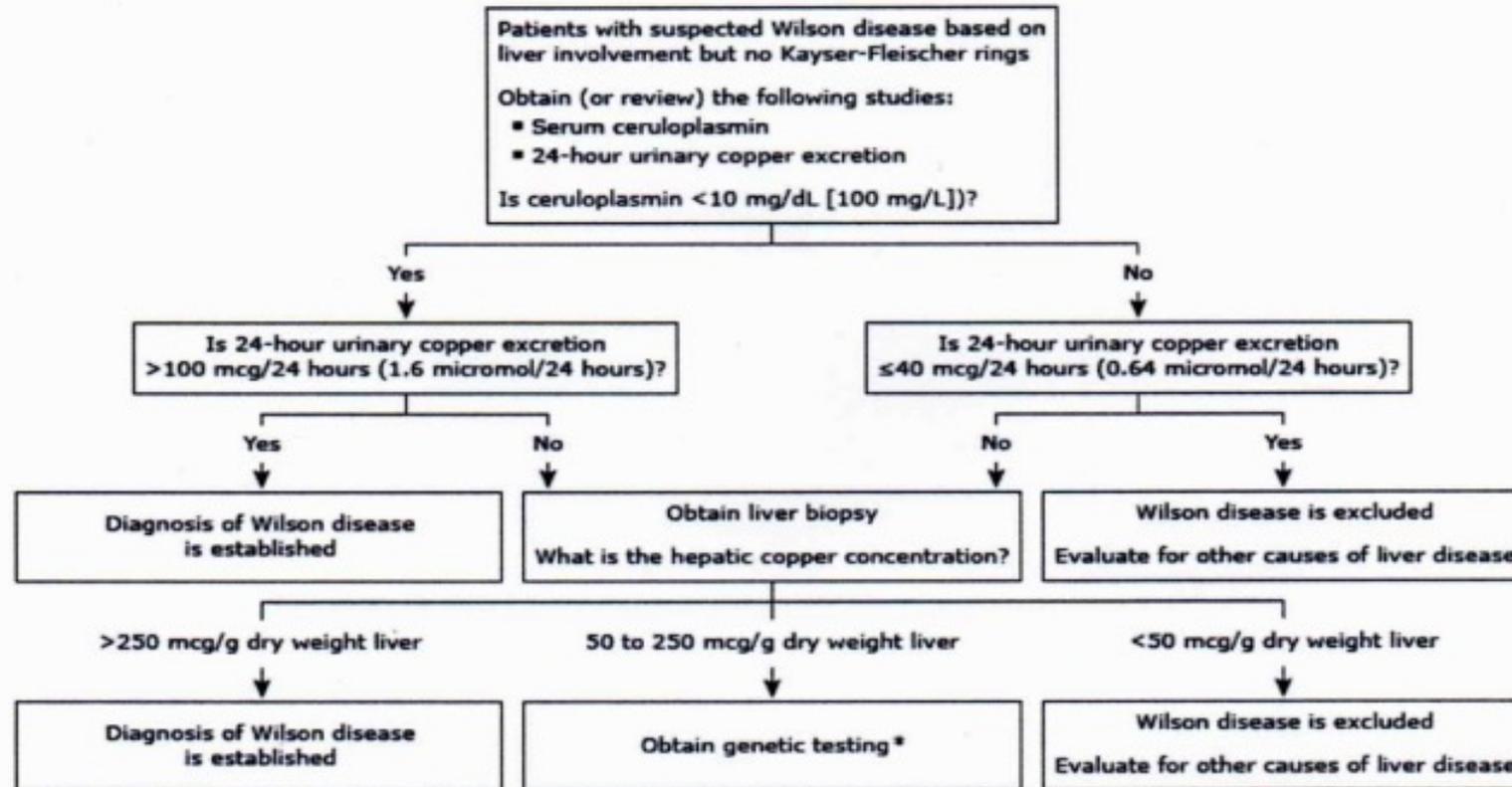


Tabla 4. Test rutinarios para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson.

Test	Valores típicos en la enfermedad de Wilson	Falsos "negativos"	Falsos "positivos"
Ceruloplasmina sérica	Disminución del 50% respecto al rango inferior de los valores normales	Niveles normales en pacientes con inflamación hepática Sobreestimación por ensayo inmunológico Embarazo y terapia estrogénica	Niveles bajos en: - malabsorción - aceruloplasminemia - heterocigotos
Cobre en orina de 24 horas	>1,6 $\mu$ mol/24h >0,64 $\mu$ mol/24h en niños	Normal: - recogida incorrecta - niños sin enfermedad hepática	Aumentado en: - Necrosis hepatocelular - Colestasis - Contaminación muestra
Cobre sérico libre	>1,6 $\mu$ mol/L	Normal si la ceruloplasmina está sobreestimada por ensayo inmunológico	
Cobre hepático	>4 $\mu$ mol/g peso en seco	Debido a variación regional - En pacientes con enfermedad hepática activa - En pacientes con nódulos de regeneración	Síndromes colestáticos
Anillos de Kayser-Fleischer (examen con lámpara de hendidura)	Presentes	Ausentes - En hasta el 50% de los pacientes con enfermedad hepática de Wilson - En la mayoría de hermanos asintomáticos	Cirrosis biliar primaria

Tabla 5. Sistema de puntuación desarrollado en la 8ª Reunión Internacional sobre la enfermedad de Wilson, Leipzig 2001 [44].

Síntomas y signos clínicos típicos		Otros tests	
<b>Anillos de Kayser-Fleischer</b>		<b>Cobre hepático (en ausencia de colestasis)</b>	
Presentes	2	>5x LSN (>4μmol/g)	2
Ausentes	0	0,8-4μmol/g	1
<b>Síntomas neurológicos**</b>		Normal (<0,8μmol/g)	-1
Severos	2	Gránulos Rodanina-positivos*	1
Moderados	1	<b>Cobre urinario (en ausencia de hepatitis aguda)</b>	
Ausentes	0	Normal	0
<b>Ceruloplasmina sérica</b>		1-2xLSN	1
Normal (>0,2g/L)	0	>2xLSN	2
0,1-0,2g/L	1	Normal, pero >5xLSN después de la D-penicilamina	2
<0,1g/L	2	<b>Análisis de mutaciones</b>	
<b>Anemia hemolítica Coombs-negativa</b>		Detectadas en ambos cromosomas	4
Presente	1	Detectadas en 1 cromosoma	1
Ausente	0	Sin mutaciones detectadas	0
<b>PUNTUACIÓN TOTAL</b>		<b>Resultado evaluación:</b>	
4 o más		Diagnóstico confirmado	
3		Diagnóstico posible, se necesitan más tests	
2 o menos		Diagnóstico poco probable	

\*Si no hay cobre hepático disponible cuantitativamente; \*\* O anomalías típicas en imágenes de resonancia magnética del cerebro. LSN, límite superior de la normalidad.

## Volviendo a nuestra paciente

- **RMN Cerebral:** Leve hipodensidad de señal en secuencias T2 afectando a ambos núcleos pálidos y núcleos rojos mesencefálicos. Estos hallazgos podrían estar en relación con depósito de cobre en estas localizaciones.
- **Ceruloplasmina sérica:** 3,8 mg/dl (VN : 15-60).
- **Cupremia:** 11 mcg/dl (VN : 80-150).
- **Cobre en orina de 24 horas :** 429 mcg (VN < 60).
- **Cobre en tejido hepático :** 74,04 mcg/g (VN : < 50).

**Tabla 3. Estado de las terapias actuales y futuras para la enfermedad de Wilson.\***

Terapia	Estado	Comentarios
<b>Terapia medica</b>		
Quelantes: penicilamina, trientina, zinc (acetato, gluconato, sulfato u otra sal); trientina termoestable	Disponible	Se requiere administración de por vida; reversión de El daño hepático puede ocurrir con el tiempo.
<b>Nuevos quelantes</b>		
Bis-colina TTM	Desarrollo interrumpido	Se requiere administración de por vida
metanobactina	En desarrollo	Puede ser adecuado para terapia intermitente; California-capaz de disminuir el cobre parenquimatoso hepático a través de la excreción biliar
Rehabilitación farmacológica de ATP7B mutado.	En desarrollo	
Aumento de las respuestas protectoras de las células.	En desarrollo	
<b>Trasplante de hígado</b>		
Donante fallecido; donante vivo (trasplante segmentario) ción)	Disponible	El metabolismo del cobre se restableció a la normalidad; requiere inmunosupresión de por vida con sus posibles complicaciones; El donante puede ser heterocigoto simple (un <i>ATP7B</i> mutación)
Trasplante auxiliar	Disponible	Desarrollado para pacientes con insuficiencia hepática aguda; puede ser posible una inmunosupresión limitada
Trasplante de hepatocitos de una persona no afectada	En desarrollo	Requiere inmunosupresión de por vida; puede requieren células de más de un donante; puede ser necesario repetirlo si la supervivencia celular no es adecuada o si la población celular no se expande; Es necesario desarrollar técnicas seguras para la expansión selectiva de la población de células de donantes.
<b>Trasplante de hepatocitos más reparación genética (mediante Tecnología CRISPR) o reemplazo de genes.</b>		
Las células madre pluripotentes inducidas del paciente tratadas para recuperar par <i>ATP7B</i> mutación o reemplazo con tipo salvaje <i>ATP7B</i> , luego transformado en hepatocitos y reintroducido	En desarrollo	La inmunosupresión de por vida probablemente no necesario; Se deben desarrollar técnicas seguras para la expansión selectiva de la población de células reparadas.
Los hepatocitos del paciente se reprogramaron en progenitores hepáticos. células tor, tratadas para reparar <i>ATP7B</i> mutación o reemplazo con tipo salvaje <i>ATP7B</i> , luego transformado en hepatocitos y reintroducido	En desarrollo	La inmunosupresión de por vida probablemente no necesario; Se deben desarrollar técnicas seguras para la expansión selectiva de la población de células reparadas.
Reemplazo de genes: tipo salvaje <i>ATP7B</i> expresado en el paciente hepatocitos después de ser introducidos in vivo	En desarrollo	La transfección de todos los hepatocitos probablemente no necesaria, pero deseable una alta tasa de transfección; la seguridad de integrar el virus de la entrega en el genoma del receptor no está clara; potencial para el desarrollo de anticuerpos contra proteínas virales o transfectadas en el receptor; Se desconoce si se requerirán múltiples transfecciones.

\*Los datos son de Schilsky.<sup>34</sup> CRISPR denota repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente espaciadas y tetratiomolibdato TTM.

## Current and Emerging Issues in Wilson's Disease

Eve A. Roberts, M.D., Ph.D., and Michael L. Schilsky, M.D.

*The* NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

N ENGL J MED 389:10 NEJM.ORG SEPTEMBER 7, 2023



# CRIBADO EN FAMILIARES

- Herencia autosómica recesiva.
- Cromosoma 13q14. > 500 mutaciones del gen ATP7B.
- Heterocigotos compuestos.
- 25% de los hermanos.
- 0,5% de los hijos.
- **Nuestra paciente: 13 hermanos, 5 diagnosticados de Enf. De Wilson ( 3 varones y 2 mujeres). Una sobrina de 12 años. Un tío paterno, fallecido a los 60 años, con cirrosis hepática ( no bebedor).**

# BIBLIOGRAFÍA

- Eve A. Roberts, M.D., Ph.D., and Michael L. Schilsky, M.D. Current and Emerging Issues in Wilson's Disease. N Engl J Med Sept 2023;389:922-38
- UpToDate.
- Martínez-Morillo et al.: Actualización en el diagnóstico bioquímico de la enfermedad de Wilson. Adv Lab Med 2022;3(2):114-125
- Guías de Práctica Clínica de la EASL: Enfermedad de Wilson. Journal of Hepatology 2012 vol. 56 | 671–685
- M. Brugueda. Enfermedad de Wilson. Gastroenterol Hepatol. 2006;29 (1): 29-33