

11242

25



Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

ENFERMEDAD DE WILSON

Hallazgos neurorradiológicos

Tesis de Postgrado
Para obtener el título en

RADIOLOGÍA E IMAGEN

Presenta
DR. RUBÉN LÓPEZ BENÍTEZ

Asesor:
Dr Joel Ceballos Ceballos
Revisor:
Dr. José Liborio Ulloa Gómez



México 2000

286177



Universidad Nacional
Autónoma de México

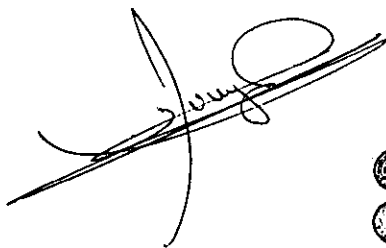


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.



ENFERMEDAD DE WILSON
Hallazgos neurorradiológicos

Dr. Joel Ceballos Ceballos

Profesor Titular del Curso de Especialización en Radiología e Imagen
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Asesor de Tesis

Dr. José Liborio Ulloa Gómez

Médico Adscrito al Departamento de Radiología E Imagen
INCMNSZ
Revisor de Tesis

Dedicatoria

Índice

Introducción	11
Marco teórico	11
Historia	
Genética	
Patogénesis	
Características Clínicas	14
Manifestaciones Hepáticas	
Manifestaciones Neurológicas	
Manifestaciones Psiquiátricas	
Manifestaciones Oftalmológicas	
Manifestaciones Hematológicas	
Manifestaciones Renales	
Manifestaciones Cardiovasculares	
Manifestaciones Musculoesqueléticas	
Manifestaciones Gastrointestinales	
Manifestaciones Endocrinológicas	
Manifestaciones Dermatológicas	
Historia Natural	20
Patología	21
Hígado	
Neuropatología	
Diagnóstico	24
Ceruloplasmina sérica	
Cobre sérico no ligado a ceruloplasmina	
Excreción urinaria de cobre	
Concentraciones de cobre hepático	
Otras pruebas de laboratorio	

Aproximaciones diagnósticas	26
Tratamiento	27
Manejo Dietético	
Terapia Farmacológica	
Manejo a largo plazo	
Transplante hepático	31
Justificación	31
Objetivo	33
Marco de referencia	33
Resonancia magnética (IRM)	
Tomografía computada (TC)	
Hallazgos radiológicos intraabdominales	
Planteamiento del problema	36
Materiales y métodos	37
Diseño	
Periodo de estudio	
Población de estudio	
Abordaje del paciente con enfermedad de Wilson	
Especificaciones técnicas del equipo de resonancia magnética	
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
Resultados	41
Conclusiones	53

Introducción

Hallazgos neurorradiológicos en la enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson es una enfermedad hereditaria de tipo autosómico recesivo caracterizada por una alteración en el metabolismo del cobre ⁽²¹⁾. Antiguamente llamada degeneración hepatolenticular esta enfermedad es más conocida en la actualidad debido a que se cuenta con mejores estrategias de diagnóstico desde el punto de vista bioquímico y de imagen.

Es a partir de este último punto que este trabajo pretende mostrar un análisis del comportamiento por resonancia magnética de las lesiones que afectan el cerebro en los pacientes con esta enfermedad.

El número de pacientes que se conocen en el INCMNSZ es pequeño, aproximadamente 10 pacientes, de los cuales tan sólo seis han sido candidatos a ser estudiados de una forma más meticulosa por el Departamento de Radiología e Imagen.

Marco Teórico

Historia

En 1912 el neurólogo Samuel Alexander Kinnier Wilson definió el síndrome de degeneración hepatolenticular progresiva familiar asociada con cirrosis hepática, enfermedad que hoy lleva su nombre.

Sin embargo, el papel que desempeña el cobre para la fisiopatología de ésta entidad no fue descubierto sino hasta 1948 por Cumings al demostrar que existían niveles elevados de cobre en los encéfalos de personas con este padecimiento.

Introducción

Hallazgos neurorradiológicos en la enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson es una enfermedad hereditaria de tipo autosómico recesivo caracterizada por una alteración en el metabolismo del cobre ⁽²¹⁾. Antiguamente llamada degeneración hepatolenticular esta enfermedad es más conocida en la actualidad debido a que se cuenta con mejores estrategias de diagnóstico desde el punto de vista bioquímico y de imagen.

Es a partir de este último punto que este trabajo pretende mostrar un análisis del comportamiento por resonancia magnética de las lesiones que afectan el cerebro en los pacientes con esta enfermedad.

El número de pacientes que se conocen en el INCMNSZ es pequeño, aproximadamente 10 pacientes, de los cuales tan sólo seis han sido candidatos a ser estudiados de una forma más meticulosa por el Departamento de Radiología e Imagen.

Marco Teórico

Historia

En 1912 el neurólogo Samuel Alexander Kinnier Wilson definió el síndrome de degeneración hepatolenticular progresiva familiar asociada con cirrosis hepática, enfermedad que hoy lleva su nombre.

Sin embargo, el papel que desempeña el cobre para la fisiopatología de ésta entidad no fue descubierto sino hasta 1948 por Cumings al demostrar que existían niveles elevados de cobre en los encéfalos de personas con este padecimiento.

Genética

Estudios genéticos realizados en poblaciones árabes e israelíes demostraron que la mutación responsable en la enfermedad de Wilson se localiza en el cromosoma 13. Análisis del DNA en pacientes con esta enfermedad confirmaron más tarde que la anomalía asentaba en específicamente en la posición 13q14-q22. Este gen en la enfermedad de Wilson consiste en una transcripción de aproximadamente 7.5 kilobases que se expresa primariamente en el hígado, riñón, placenta y en menor grado en corazón, cerebro, pulmón, músculo y páncreas.

Existe un gen muy similar al de la enfermedad de Wilson responsable de la alteración en el transporte de cobre en la enfermedad de Menke. Este codifica la creación de ATP7B que es una molécula expresada en el hígado y cerebro predominantemente, necesaria para el transporte de cobre fuera de la célula. El ATP7B comparte un 80% de los aminoácidos de la ATP7A y desempeña una función transportadora de cobre en la enfermedad de Menke ⁽¹⁶⁾.

El hecho de que la enfermedad de Wilson se halla ligado con alteración en el cromosoma 13 en todas las poblaciones estudiadas (japoneses, árabes, israelíes, australianos, alemanes, norteamericanos, suizos, japoneses, irlandeses) sugiere que existe un solo locus genético para el desarrollo de esta enfermedad. La variabilidad que existe clínicamente parece estar basada en diversas mutaciones ubicadas en el mismo locus, sin embargo esta puede afectar múltiples localizaciones dentro de las células que pueden inhibir el transporte de cobre.

Patogénesis

El cobre es el metal implicado en los procesos patológicos de la enfermedad de Wilson. Este metal constituye un componente integral en múltiples sistemas enzimáticos del organismo. Sin embargo, el acumulo excesivo de este en los tejidos del organismo les ocasiona un severo y progresivo deterioro.

Se ha implicado un mecanismo a través de la formación de radicales libres para la lesión de los tejidos que invariablemente registran niveles elevados de cobre. A nivel celular se han estudiado los daños producidos por el cobre y se ha comprobado lesión en múltiples organelos tales como mitocondria, retículo endoplásmico, peroxisomas, núcleo, microtubulos, membranas organelares y DNA.

Todos estos cambios junto con disminución en la actividad enzimática mitocondrial condicionan peroxidación y acumulación de triglicéridos dentro de los hepatocitos, que junto con el cerebro son los dos órganos más afectados.

La excreción biliar de cobre se encuentra disminuida en los pacientes con enfermedad de Wilson factor condicionante para que este metal se acumule en el hígado. El éxito del trasplante hepático ortotópico en el funcionamiento normal del hígado y particularmente en el metabolismo del cobre confirman que el defecto primario reside en el hígado.

Existen defectos en la producción de una glicoproteína alfa₂ sintetizada en hígado, la Ceruloplasmina, cuya función principal es la de ligar el cobre sérico. El hallazgo de que en más del 90% de los pacientes con enfermedad de Wilson se encuentran niveles séricos de ceruloplasmina disminuidos ha llevado a concluir que este puede ser el defecto más importante en esta enfermedad, sin embargo aún existen dudas debido a que el gen codificador de la ceruloplasmina se localiza en el cromosoma 3 y el gen para la codificación de la enfermedad de Wilson se localiza en el cromosoma 13.

En pacientes transplantados por enfermedad de Wilson con datos de rechazo hepático resistente a esteroides se han aislado autoanticuerpos LKM1 en títulos elevados los cuales desempeñan papel preponderante en la hepatitis autoinmune. Tal hallazgo presupone quizá una fisiopatología autoinmune en esta enfermedad ⁽²⁾.

Características Clínicas

El defecto bioquímico que conduce a la acumulación de cobre en la enfermedad de Wilson se encuentra presente desde el nacimiento, sin embargo los síntomas clínicos raramente se manifiestan antes de los 5 años ⁽³⁾.

La edad media de presentación varía de los 12 a los 23 años dependiendo la población estudiada. El paciente típico se presenta con hepatopatía y/o con déficit neurológico o psiquiátrico. Menos común es que el paciente se presente con sintomatología en otros órganos en estadios tempranos.

Manifestaciones Hepáticas

Inicia generalmente antes que las manifestaciones neurológicas.

Se han identificado tres patrones clínicos principales de enfermedad hepática: cirrosis, hepatitis activa crónica y falla hepática fulminante.

En el estadio inicial el paciente puede estar totalmente asintomático tanto clínica como laboratorialmente. Conforme progresa la enfermedad se presentan datos de daño hepático crónico y en la mayoría de los casos la presentación del paciente es en fase avanzada de daño hepático irreversible con signos clínicos de hipertensión portal (varices esofágicas, ascitis, esplenomegalia) y cirrosis.

En el 5 a 30% de los pacientes su presentación clínica es una hepatitis crónica activa que característicamente presenta elevaciones discretas de las aminotransferasas séricas en presencia de daño hepatocelular severo.

Cuando le enfermedad de Wilson se presenta como falla hepática fulminante los pacientes son prácticamente indistinguibles de los que

presentan necrosis hepática inducida por virus. Lo que puede llegar a hacer la diferencia es la presencia de niveles séricos de cobre elevados y la presencia de anillo de Kayser-Fleischer. Los datos bioquímicos muestran también niveles discretos de aminotransferasas predominantemente la aspartato aminotransferasa (AST) secundario a hemólisis.

Los pacientes con falla hepática aguda por enfermedad de Wilson usualmente son personas jóvenes con un curso clínico fulminante y sobrevida corta a menos que sea realizado trasplante hepático. El tratamiento médico en estos casos es insuficiente particularmente si existe insuficiencia renal y hemólisis.

Manifestaciones Neurológicas

La primera manifestación neurológica usualmente es la aparición de temblor en una extremidad o en la cabeza y enlentecimiento generalizado de los movimientos. El enlentecimiento puede localizarse en lengua, labios, faringe, laringe y quijadas que pueden expresarse como disartria, disfagia o ronquera.

Puede existir enlentecimiento en los dedos o aparición de movimientos tipo coreiforme y distonias.

Excepcionalmente alteraciones en el comportamiento predominantemente de tipo emocional o deterioro en las funciones intelectuales pueden preceder a otros signos neurológicos. Conforme la enfermedad avanza se presenta un cuadro típico caracterizado por disfagia, salivación, rigidez y enlentecimiento de los movimientos de las extremidades, posiciones en flexión, rigidez de los músculos faciales, anartria y temblor fino. Pueden existir movimientos oculares sacádicos.

Gradualmente el paciente desarrolla mayor rigidez, se torna inmóvil, extremadamente rígido, distónico y con enlentecimiento mental. Aproximadamente el seis por ciento de los pacientes desarrollan crisis convulsivas ⁽⁴⁾.

Manifestaciones Psiquiátricas

Los trastornos psiquiátricos se manifiestan como síntoma inicial hasta en un tercio de los casos y se presentan hasta en la mitad de todos los pacientes en alguna etapa de la enfermedad. Se han reconocido cuatro patrones de afección psiquiátrica: afectivo, esquizofrénico, cognoscitivo y de comportamiento. Lo más común es que los pacientes presenten cambios de la personalidad con labilidad emocional, impulsividad o comportamiento antisocial. En los pacientes con enfermedad de Wilson las fenotiacinas tienden a empeorar los cuadros psiquiátricos por lo que su utilidad está limitada. La mejoría clínica se observa al mejorar los cambios bioquímicos.

Manifestaciones Oftalmológicas

El anillo de Kayser-Fleischer es una decoloración café o dorada de la región límbica de la córnea causada por la deposición de cobre en la membrana de Descemet. Este anillo se observa en más del 90% de los pacientes

con enfermedad de Wilson, sobre todo en los sintomáticos. Este hallazgo no debe considerarse patognomónico de enfermedad de Wilson ya que puede observarse en otras entidades tales como colestasis de la infancia, atresia biliar, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa con cirrosis y cirrosis criptogénica. Sin embargo su valor aumenta en presencia de deterioro neurológico en un paciente con enfermedad hepática crónica.



Fig. 1
Anillo Kayser-Fleischer

El anillo de Kayser-Fleischer consiste en un acumulo de gránulos de cobre y sulfuro. Aparecen paulatinamente en el polo superior de la córnea y se extienden

progresivamente hasta ocuparla en su totalidad en forma circunferencial, desapareciendo paulatinamente con adecuada terapia quelante.

Las cataratas en forma de girasol (sunflower cataracts) o cataratas estelares son una manifestación ocular menos común en enfermedad de Wilson, y se presentan concomitantemente con el anillo de Kayser-Fleischer. Su presencia no se asocia a déficit visual significativo y resuelven en menor tiempo que los anillos de Kayser-Fleischer.

Manifestaciones Hematológicas

En 15% de los casos la enfermedad de Wilson puede debutar con un episodio de hemólisis intravascular aguda. Se presume que este fenómeno puede ser ocasionado por salida de cobre al espacio intravascular procedente del hígado lo cual desencadena un fenómeno hemolítico por oxidación dentro de los eritrocitos. Así también parece existir pérdida de la elasticidad normal en la membrana eritrocitaria por el depósito de cobre .

El pronóstico de pacientes que desarrollan hemólisis intravascular es peor cuando esta se presenta junto con falla hepática aguda.

También existe alteración en la función coagulante resultado de anomalía en la síntesis de factores de coagulación por daño hepático así como disfunción plaquetaria.

Manifestaciones Renales

El efecto tóxico del cobre sobre los túbulos contorneados proximales ocasiona manifestaciones tales como glucosuria, aminoaciduria, uricosuria, hiperfosfaturia e hipercalciuria. Aunque el tratamiento con D-penicilamina mejora los datos de laboratorio en pacientes con enfermedad de Wilson, se ha asociado a síndrome nefrótico y menos frecuentemente a síndrome de Goodpasture.

Manifestaciones Cardiovasculares

Poco se conoce de las manifestaciones cardiovasculares en la enfermedad de Wilson, sin embargo estas se han descrito en estudios y series de casos en los cuales habitualmente los hallazgos incluyen hipertrofia ventricular izquierda o biventricular, repolarización temprana, depresión del segmento ST e inversión de la onda T⁽⁵⁾. Se han observado algunos trastornos de la conducción. Las autopsias en otras series demuestran hipertrofia cardíaca en pacientes jóvenes (promedio 29 años). No se ha logrado establecer una relación directa de la intoxicación por cobre y el daño cardíaca, pero en los especímenes de corazón se han observado cambios por fibrosis y miocarditis⁽⁶⁾.

Manifestaciones Musculoesqueléticas

Las alteraciones óseas observadas en las radiografías de los pacientes con enfermedad de Wilson incluyen osteopenia, osteomalacia o ambas secundarias a hipercalciuria e hiperfosfaturia por daño renal. En 1978 se describió una osteoartropatía en pacientes con degeneración hepatolenticular la cual era difícil de distinguir de la osteoartritis temprana⁽⁷⁾.

Las manifestaciones articulares se presentan hasta en un 25-50% de los pacientes con enfermedad de larga evolución y preferentemente afectan columna vertebral, grandes articulaciones de las extremidades, muñecas, rodillas y caderas. Se han descrito presencia de cambios osteodegenerativos que incluyen la presencia de osteofitos, esclerosis yuxtaarticular, quistes subcondrales y fracturas óseas. A nivel de discos intervertebrales se ha observado disminución del espacio intersomático por degeneración discal⁽⁸⁾.

Manifestaciones Gastrointestinales

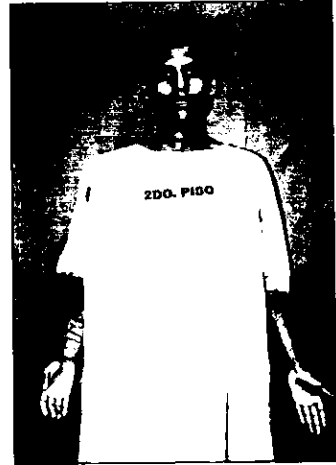
La hemólisis es una complicación frecuente en los pacientes con enfermedad de Wilson, y debido a esto desarrollan con más frecuencia litiasis vesicular. Los litos generalmente son una mezcla de bilirrubina y colesterol,

por lo que todo paciente con enfermedad de Wilson y dolor abdominal debe de ser considerado portador de coledocitis. Lo mismo puede decirse en caso de que se presenten episodios de pancreatitis por la conocida relación entre ésta y litiasis en vesícula y vías biliares ⁽⁹⁾.

Otra complicación derivada de la insuficiencia hepática es el desarrollo de ascitis que eventualmente puede infectarse desarrollando cuadros de peritonitis bacteriana.

Manifestaciones Endocrinas

En pacientes masculinos se han documentado pubertad retardada y ginecomastia. En mujeres se presentan amenorrea y mayor incidencia de abortos por disfunción ovárica. Otras manifestaciones endocrinas incluyen hipoparatiroidismo, intolerancia a la glucosa y alteraciones en la regulación humoral y celular de la inmunidad.



Manifestaciones Dermatológicas

Los pacientes con enfermedad de Wilson comúnmente desarrollan hiperpigmentación cutánea y acantosis nígricans. Este hallazgo es tan conocido que existen reportes desde 1957 en que se describen estos cambios cutáneos en pacientes con degeneración hepatolenticular ⁽¹⁰⁾.

También es conocida la aparición de una pigmentación azulosa de la lúnula, que aunque es poco frecuente es muy característico de la enfermedad.



Fig. 2 y 3. Hiperpigmentación cutánea generalizada. Se aprecian estigmas faciales de hepatopatía crónica caracterizados por ictericia escleral y atrofia máseterina.

Historia Natural

Deiss y colaboradores propusieron 4 estadios para la enfermedad de Wilson. El estadio 1, considerado como periodo inicial, caracterizado por una acumulación de cobre en receptores hepáticos; el estadio 2 caracterizado por una redistribución aguda del cobre dentro del hígado y su liberación en la circulación; el estadio 3 se considera una acumulación crónica de cobre en el cerebro y en otros tejidos extrahepáticos con una enfermedad progresiva y eventualmente fatal. Finalmente, el estadio 4 caracterizado por un balance en los niveles de cobre con la terapia quelante.

Estadio 1: Pacientes generalmente asintomáticos a pesar de la acumulación de cobre en los hepatocitos. Progresivamente el cobre pasa de ser acumulado en el citoplasma celular, a los lisosomas, constituyendo el estadio 2.

Estadio 2: En esta fase el cobre se libera también a la circulación sistémica, el cual puede ser medido en suero en títulos significativamente altos. Aunque el paciente puede estar asintomático, puede sobrevenir hemólisis por una liberación sistémica masiva de cobre. Los niveles elevados de cobre en hígado pueden propiciar necrosis hepática y falla hepática fulminante.

Estadio 3: El cobre continua acumulándose tanto en el hígado como en otros tejidos extrahepáticos, particularmente cerebro, cornea, corazón y riñones. La presentación clínica varía dependiendo la tasa de acumulación de cobre en estos órganos. Es aquí cuando se desarrollan fibrosis hepática y cirrosis, hepatitis crónica activa, trastornos neurológicos y psiquiátricos, entre otros.

Estadio 4: Cuando el diagnóstico de la enfermedad se establece y el tratamiento es iniciado, eventualmente se alcanza un estado de balance normal del cobre y el paciente se muestra asintomático. Sin embargo, en muchos casos, el daño hepático y cerebral es irreversible.

Patología

Hígado

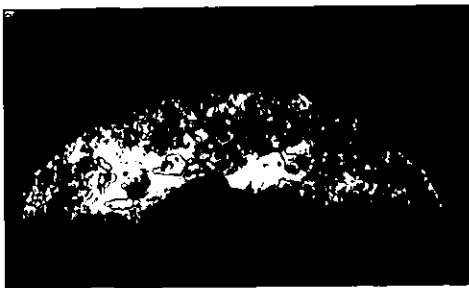
Los cambios tempranos detectados en hígado incluyen depósitos de glucógeno en el núcleo de los hepatocitos y espacios periportales. También se observa moderada infiltración grasa.

Las mitocondrias del hepatocito muestran uniformidad en tamaño y forma, así como separación de sus membranas interna y externa e inclusiones vacuoladas en su matriz. Por estos cambios muestran regresión después de algunos años en tratamiento con D-penicilamina.

Se observan lipolisosomas los cuales demuestran la infiltración grasa del hígado. También se observan cambios en la apariencia de los peroxisomas del hepatocito que exhiben una morfología granular.

Conforme pasa el tiempo estas alteraciones ultraestructurales encontradas en la enfermedad de Wilson temprana, muestran regresión al tiempo que la fibrosis hepática progresa y finalmente conlleva a la cirrosis.

Cabe mencionar que en el estadio inicial de la enfermedad el cobre se tiñe pobremente con rodamina debido a que éste se localiza dentro del citoplasma por lo que el diagnóstico temprano en biopsias hepáticas puede ser difi-



*Fig.4 y 5.
Macrocópico: hígado sustituido por múltiples nódulos. amarillo grisáceo.*

cil debido a la poca tinción. Conforme la enfermedad avanza el cobre se deposita dentro de los lisosomas y es más fácilmente detectable por técnicas de histoquímica.

La progresión histológica de la infiltración grasa del hígado a la cirrosis es variable. Algunos pacientes desarrollan cambios histológicos indistinguibles de la hepatitis crónica activa, con infiltrados mononucleares de linfocitos y células plasmáticas, necrosis, colapso del parénquima y fibrosis. Esto puede progresar a cirrosis macronodular o bien a una hepatitis fulminante.

Los cambios histológicos de la cirrosis por enfermedad de Wilson son de tipo macronodular o mezclas micro-macronodular con septos fibrosos, proliferación de conductos biliares y frecuentemente aparición de cuerpos de Mallory.

A diferencia de la hemocromatosis, en la enfermedad de Wilson es poco frecuente la asociación con carcinoma hepatocelular.

Neuropatología

Los casos estudiados en necropsias de pacientes con enfermedad de Wilson macroscópicamente muestran cambios

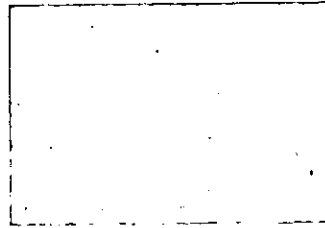


FIG. 6. Cirrosis Macro/micronodular. Hígado cirrótico, se identifican múltiples nódulos, algunos miden menos de 3mm.

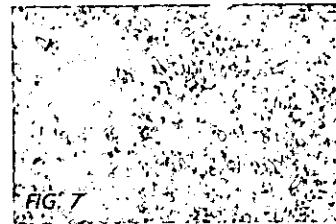


FIG. 7, 8 Y 9. Biopsias. Hematoxilina y eosina (7). Se observan nódulos de regeneración delimitados por gruesas bandas de tejido fibroconectivo en el cual hay infiltrado inflamatorio. Estos nódulos se hacen más evidentes con tinción de Másson (8) y PAS (9). Aumento de un nódulo cirrótico donde se identifican hepatocitos binucleados, infiltración linfocitaria y colangitis intracitoplasmática e intracanalicular.

anatómicos que incluyen degeneración y cavitación predominantemente en putámen, globo pálido, núcleo caudado, tálamo y menos frecuentemente en tallo cerebral y corteza frontal. Los cambios de atrofia en el tálamo, núcleo subtalámico, sustancia negra, núcleo rojo y cerebelo también se han reportado ⁽¹⁾.

El putámen y el núcleo caudado aparecen café y disminuidos de tamaño, particularmente el tercio medio del putámen. Menor afección de globo pálido, núcleos subtalámicos, tálamo y tallo cerebral.

Histológicamente se aprecia pérdida neuronal y macrófagos llenos de lípidos y pigmento así como algunos astrocitos fibrilares.

Una característica distintiva más no específica observada en la encefalopatía hepática adquirida son las células de Opalsky, células redondas con núcleo central y abundante citoplasma eosinófilo y granular; particularmente se observan en el globo pálido ⁽¹⁶⁾.

Otras alteraciones incluyen focos de degeneración esponjosa en corteza cerebral y sustancia blanca ⁽¹⁶⁾.



FIG. 10.
Célula de Opalsky inmersa en tejido cerebral con importante componente inflamatorio. (tomada de referencia 16).

Diagnóstico

El diagnóstico en la enfermedad de Wilson se sustenta en análisis químicos y bioquímicos.

El escrutinio más simple en la evaluación de estos pacientes consiste en la examinación del fondo de ojo, medición sérica de ceruloplasmina y concentraciones de aminotransferasas. Si el anillo de Kayser-Fleischer está presente y los niveles de ceruloplasmina sérica se encuentran por debajo de 20mg/dl en un paciente con signos y síntomas neurológicos puede diagnosticarse con seguridad enfermedad de Wilson. En un paciente asintomático o que muestre únicamente enfermedad hepática, la coexistencia de una concentración de cobre hepático mayor de 250 μ g/g en peso seco y niveles bajos de ceruloplasmina también son suficientes para establecer el diagnóstico.

Ceruloplasmina sérica

La concentración normal es de 20 a 40mg/dl. Aproximadamente el 90% de los pacientes con manifestaciones hepáticas por enfermedad de Wilson presentan disminución de esta glicoproteína. Los niveles por debajo de 20mg/dl de ceruloplasmina también pueden ser vistos en hipoceruloplasminemia hereditaria, en hepatitis fulminante de otra etiología, como en pacientes con síndrome nefrótico, enteropatía pierde proteínas, mala absorción y desnutrición severa.

Un 10% de los pacientes con el gen para la enfermedad de Wilson nunca desarrollan signos o síntomas clínicos a pesar de tener niveles bajos de ceruloplasmina. Contrariamente hay un 15% con enfermedad de Wilson activa y concentraciones normales de ceruloplasmina; este efecto parece ser secundario a una respuesta inflamatoria que incrementa la síntesis de ceruloplasmina como reactante de fase aguda.

Otro factor que puede elevar los niveles séricos de ceruloplasmina es la administración de estrógenos exógenos o el embarazo.

Cobre sérico no ligado a ceruloplasmina

En adultos normales la concentración de cobre ligado a albumina, aminoácidos o a transcuperina es de 5 a 12 μ g/dl. Los pacientes con enfermedad de Wilson pueden mostrar niveles elevados de esta forma de cobre tan altos como 50 μ g/dl. Esto parece ser el resultado de una liberación excesiva de cobre hepático a la circulación sistémica.

Excreción urinaria de cobre

En sujetos normales el valor de excreción urinaria de cobre es menor a 40 μ g/24 horas. Los pacientes con enfermedad de Wilson reflejan un aumento de los niveles séricos de cobre a través de una elevada eliminación urinaria del mismo que usualmente es mayor a 60 μ g/24 horas.

Los niveles de cobre urinario pueden elevarse en otras enfermedades tales como cirrosis, colestasis crónica, hepatitis crónica activa, síndrome nefrótico y tratamiento con D-penicilamina. Particularmente cuando se inicia el tratamiento quelante la excreción de cobre urinario puede aumentar dramáticamente hasta 5000 μ g/24 horas.

Concentración de cobre hepático

Una biopsia hepática para la determinación cuantitativa del cobre es esencial para establecer diagnóstico de enfermedad de Wilson sobretudo en aquellos casos en que los signos clínicos no están presentes.

La concentración normal de cobre hepático medida por espectrofotometría varía de 15 a 55 μ g/g de hígado seco.

Casi todos los pacientes con enfermedad de Wilson muestran niveles elevados de cobre hepático en rangos de 250 a 3000 μ g/g en hígado seco.

Diagnósticos diferenciales que pueden elevar los niveles de cobre intrahepático incluyen cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, obstrucción biliar extrahepática, atresia de vías biliares, hepatitis crónica activa, colestasis intrahepática del infante, o inhalación de sales de cobre.

Otras pruebas de laboratorio

En raras ocasiones es necesario administrar cobre radioactivo por vía oral para evaluar su concentración plasmática la cual alcanza una concentración máxima en las primeras 2 horas con un segundo pico a las 48 horas conforme se va sintetizando ceruloplasmina en sujetos normales.

Aproximación Diagnóstica

En el contexto clínico de un paciente con manifestaciones neurológicas o psiquiátricas estos deben ser evaluados físicamente en primera instancia en búsqueda de el anillo de Kayser-Fleischer en exploración ocular así como determinación sérica de ceruloplasmina. De encontrarse positivos estos criterios son suficientes para establecer el diagnóstico de enfermedad de Wilson.

La confirmación puede realizarse mediante la determinación de la excreción urinaria de cobre en 24 horas.

La cuantificación de cobre en peso seco de hígado será necesaria si el anillo de Kayser-Fleischer está ausente o bien si la determinación de ceruloplasmina es normal, situación que como se ha mencionado ocurre hasta en un 15% de los casos.

En los pacientes que se presentan con disfunción hepática el diagnóstico puede ser más complejo debido a que muchas otras enfermeda-

des del hígado pueden ocasionar elevaciones de los niveles séricos de ceruloplasmina. También es frecuente que no se presente el anillo de Kayser-Fleischer. Es en estas situaciones en las que la aproximación al diagnóstico se sustentará en las pruebas de laboratorio complementarias e incluso la determinación de niveles de cobre con medicina nuclear.

En todos los casos diagnosticados será necesario realizar una investigación en los familiares de primera línea pues la enfermedad puede ser clínicamente silente incluso en presencia de daño orgánico avanzado.

En recién nacidos normales pueden observarse perfiles serológicos de cobre semejantes a aquellos de niños con enfermedad de Wilson homocigótica. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Wilson no se presentan usualmente antes de los 5 años, por lo que la evaluación diagnóstica no deberá de realizarse antes de los 4 años de edad con las pruebas descritas. Una vez realizado el diagnóstico presintomático deberá establecerse terapia quelante de por vida en forma inmediata.

Tratamiento

Manejo Dietético

El cobre se encuentra presente en prácticamente todos los alimentos por lo que la restricción dietética resulta difícil e impráctica. Sin embargo se sugiere que los pacientes restrinjan de su dieta alimentos con el más alto contenido de cobre entre los que se destacan el hígado, chocolate, nueces, hongos, legumbres y ostiones.

Será deseable restringir sales yodadas y agua cuyo contenido exceda los 0.2ppm de contenido de cobre.

Terapia Farmacológica

D-Penicilamina

Descubierta en 1955, este aminoácido derivado de la penicilina es actualmente el medicamento de elección en el manejo de los pacientes con enfermedad de Wilson.

El mecanismo exacto de acción de la D-penicilamina es controversial. Se sabe que funciona principalmente como agente desintoxicante del cobre en la sangre aumentando de manera dramática la diuresis de este metal. Sin embargo parece que también ejerce una acción de movilización del cobre de los tejidos pues existen evidencias en biopsias hepáticas de reducciones en la cantidad de cobre posterior al tratamiento con este agente.

La dosis estándar de D-penicilamina es de 1 a 2g al día por vía oral, dividida en cuatro tomas 30 minutos antes de los alimentos. Los paciente más graves pueden recibir hasta 4g al día.

La mayor parte del cobre intrahepáticos es movilizada dentro del primer año de terapia quelante; la excreción urinaria también es mayor al inicio del tratamiento.

Se ha descrito un síndrome de deterioro clínico agudo en los pacientes que inician manejo con D-penicilamina, principalmente en aquellos que manifiestan síntomas neurológicos. Se postula que este deterioro clínico es secundario a un aumento transitorio de los niveles séricos de cobre al ser movilizado en grandes cantidades a partir del hígado. En estos pacientes la dosis de D-penicilamina debe ser reducida a 250mg/día e incrementarse paulatinamente conforme mejora el deterioro clínico.

Se mencionan múltiples efectos indeseables de la D-penicilamina, pero la mayoría de ellos no es tan serio como para discontinuar el

medicamento. Entre los efectos indeseables más graves están supresión de la médula ósea, proteinuria, síndrome nefrótico, síndrome de Goodpasture, neuritis, anemia aplásica, trastornos dermatológicos y síndrome miasteniforme.

Trientine (triethylene tertamina dihidroclorido)

Medicamento introducido en 1969, es un agente quelante alternativo empleado en aquellos casos en que se presentan reacciones adversas severas a la D-penicilamina. Su mecanismo de acción es incierto y parece estar en relación a una disminución de la absorción intestinal de cobre así como un aumento en la excreción urinaria del mismo. La dosis empleada habitualmente es de 1 a 2g al día dividida en tres dosis antes de los alimentos. De los efectos adversos reportados en pacientes con tratamiento con trientine encontramos rash cutáneo, malestar gastrointestinal y rabdomiolisis.

Zinc

El principal modo de acción del zinc consiste en la síntesis intestinal de metalotioneína que inhibe la absorción de cobre por esta vía. El efecto del zinc es el mismo a nivel de las células hepáticas por lo que también ejerce efecto protector.

La administración de 50 a 75mg de sulfato o acetato de zinc en dos dosis al día son suficientes para mantener niveles estables de cobre en el organismo. De los efectos secundarios por el empleo de zinc, los más frecuentes son malestares gastrointestinales y cefalea.

Se recomienda que este medicamento sea empleado en pacientes previamente tratados con D-penicilamina como medicamento de mantenimiento así como en pacientes asintomáticos o mujeres embarazadas.

Tiomolibdato

El molibdeno ejerce un efecto negativo en la absorción intestinal del cobre al formar complejos con éste. Su mayor afinidad por el cobre lo hace un medicamento altamente efectivo tanto a nivel sanguíneo como a nivel celular. Su utilización es de reciente aparición y se han reportado casos en los que pacientes desarrollan supresión de médula ósea y en estudios experimentales ha inducido anomalías musculoesqueléticas.

Este medicamento (tetrahiomolibdato) ha demostrado en algunos casos ser mejor que la D-penicilamina en forma inicial en pacientes con síntomas neurológicos ya que reduce el riesgo de que se presente deterioro neurológico irreversible ⁽²⁰⁾.

Manejo a Largo plazo

Una terapia adecuada debe ser capaz de mantener niveles séricos de cobre por debajo de 0.1mg/L y excreción urinaria de cobre en 24 horas de 0.5 a 2.0mg.

En los pacientes con anillo de Kayser-Fleischer este signo debe desaparecer paulatinamente en el transcurso de un año aproximadamente.

Los niveles laboratoriales por encima de lo referido o la persistencia de este signo son indicativos de un manejo por debajo de los límites terapéuticos por lo que es necesario ajustar las dosis.

La terapia quelante en los pacientes con enfermedad de Wilson es necesaria de por vida debido a que su suspensión resulta en una rápida e irreversible aparición de manifestaciones neurológicas y de insuficiencia hepática. La supervivencia sin tratamiento en estos pacientes no es mayor a 3 años.

Transplante Hepático

Los pacientes que presentan falla hepática fulminante asociada a hemólisis e hipercuprinemia, así como aquellos pacientes que desarrollaron cirrosis aún con adecuado tratamiento quelante son los mejores candidatos para realización de transplante hepático ortotópico. La selección de los pacientes se facilita por medio de la utilización de un índice pronóstico que se basa en el grado de anormalidad del AST sérico, bilirrubinas y tiempo de protrombina. No se recomienda realizar transplante hepático en aquellos pacientes con signos neurológicos graves a pesar de que el daño hepático sea menor que en aquellos menos sintomáticos desde el punto de vista neurológico.

En series revisadas se reportan sobrevividas del 79% a un año y hasta del 72% a 20 años.

Los pacientes transplantados presentan regresión total del defecto en el metabolismo del cobre ⁽¹¹⁾

Justificación

El instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) concentra un gran número de pacientes con enfermedades gastrointestinales, endocrinológicas y reumatológicas.

Dentro del primer grupo son atendidos un alto número de enfermos con trastornos hepáticos, motivo por el cual este instituto concentra una de las más grandes poblaciones de enfermos con hepatopatías de tipo crónico y del tipo de la cirrosis.

Es así como nuestro instituto ha captado a la mayoría de los pacientes con Enfermedad de Wilson que desafortunadamente acuden en

estadios avanzados de su enfermedad siendo jóvenes y adultos la mayoría de ellos y en algunas ocasiones con trastornos psiquiátricos concomitantes.

Cabe mencionar que en el INCMNSZ no se atiende a pacientes pediátricos por lo que este también es motivo por lo que la población de enfermos con Enfermedad de Wilson oscile entre los adolescentes y adultos jóvenes.

Además, el INCMNSZ cuenta con una infraestructura completa que le permite manejar en forma total a los pacientes con esta enfermedad, desde el momento de su ingreso al realizarles diagnóstico en las ramas clínica, bioquímica e imagenológica, así como proporcionar seguimiento estrecho a través de su consulta externa.

Particularmente el INCMNSZ cuenta con uno de los más modernos y equipados departamentos de radiología e imagen de México en el cual se realizan estudios de radiología general, doppler y ultrasonido, tomografía computada, resonancia magnética, mastografía, angiografía e intervencionismo.

Habiendo hecho las consideraciones anteriores parece de gran utilidad el obtener una casuística institucional de los hallazgos por resonancia magnética cerebral en los pacientes con enfermedad de Wilson pues por las características de concentración de población de estos pacientes en nuestro instituto es posible hacerlo.

Así mismo es posible el establecer una correlación de los hallazgos de neuroimagen en un caso particular del paciente sometido a trasplante hepático, el primero y único hasta el momento realizado en nuestro país.

Objetivo

A través de esta revisión se pretende conocer la localización y características por resonancia magnética de las lesiones cerebrales en los pacientes con enfermedad de Wilson que son atendidos dentro del INCMNSZ. Se abarcará una detallada revisión de los conceptos esenciales de esta enfermedad y se incluirán también las descripciones de aquellos casos en que el trasplante hepático ha modificado el curso de la enfermedad.

Un tercer objetivo es conocer el tipo de secuencia de resonancia magnética que ofrece la mayor sensibilidad para la detección de las lesiones.

En conclusión, pretendo que a través de este trabajo de tesis se pueda conocer en forma más detallada las características neurorradiológicas de la enfermedad de Wilson en una población mexicana.

Marco de Referencia

En la enfermedad de Wilson es posible identificar un amplio espectro de anomalías por neuroimagen. Cabe mencionar que ninguna de estas anomalías es patognomónica de enfermedad de Wilson, y aunque en la literatura se ha mencionado que con frecuencia las lesiones en esta enfermedad se manifiestan en forma de hiperintensidades simétricas en los ganglios basales en secuencias T2, podemos decir que prácticamente cualquier área de sustancia gris y/o blanca pueden afectarse.

Resonancia Magnética (IRM)

El cobre es un metal que tiene un mínimo efecto paramagnético y por lo tanto no contribuye en forma significativa en los cambios de intensidad de señal que se observan en la IRM ⁽¹⁵⁾.

La IRM es más sensible para determinar la existencia de lesiones por enfermedad de Wilson en cerebro y son bien conocidos algunos hallazgos inespecíficos tales como atrofia generalizada; anomalías en la sustancia gris de los núcleos lenticulares, caudados y núcleos talámicos; anomalías en la sustancia blanca infratentorial.

Los hallazgos de hiperintensidades en secuencias T2 de neuroimagen representan el espectro patológico de la degeneración esponjosa a quística de los núcleos de sustancia gris; mielínolisis pontina central; gliosis, necrosis o edema y desmielinización de las fibras nerviosas ⁽¹⁹⁾.

En las secuencias ponderadas en T2 se pueden apreciar hiperintensidades focales en putámen, núcleo caudado, núcleo dentado, tálamo y núcleos rojos en mesencéfalo. Los cambios a menudo son simétricos y bilaterales ^(14,15).

Pueden apreciarse áreas asimétricas de hiperintensidad en sustancia blanca predominantemente en los lóbulos frontales en la secuencia T2 ⁽¹⁵⁾.

Algunos autores han dividido los hallazgos de neuroimagen en los pacientes con enfermedad de Wilson encontrando hiperintensidad en secuencias T2 con cualquier tipo de intensidad de señal en la secuencia T1 (tipo 1). Lesiones hiperintensas en secuencia T1 con cualquier tipo de intensidad de señal en secuencia T2 (tipo 2) y lesiones hipointensas en secuencia T2 con intensidad de señal normal en secuencia T1 (tipo 3) ⁽¹⁹⁾.

También es posible determinar el tamaño de los espacios de Virchow Robins en los núcleos basales y establecer grados; espacios no visibles (grado 0); espacios menores a 2mm (grado 1); espacios de 2 a 3mm (grado 2); espacios mayores a 3mm (grado 3) ⁽¹⁹⁾.

Existen series que han tratado de correlacionar los hallazgos de imagen con la gravedad clínica. Quizá la única relación conocida son las alteraciones del globo pálido en forma de hiperintensidades en las imágenes ponderadas en T1 en pacientes con shunt´s portosistémicos ^(17,18).

Otro estudio mostró hiperintensidades localizadas en el globo pálido en secuencias T1 e hiperintensidades en el claustrum y sustancia blanca de los lóbulos frontales en secuencias T2 en los pacientes con mayor severidad de daño hepático ⁽¹⁹⁾.

Tomografía computada (TC)

La TC sin medio de contraste puede mostrar atrofia focal o generalizada. Existe atrofia del núcleo caudado y/o del tallo mesencéfalo. Es posible encontrar hipodensidad dentro del núcleo caudado, mesencéfalo, núcleo dentado y sustancia blanca cerebelosa.

Estos hallazgos no refuerzan con la administración de contraste intravenoso ⁽¹⁴⁾.

Hallazgos Radiológicos Intraabdominales

Ultrasonido y Doppler

En las fases iniciales en las que el hígado presenta cambios de infiltración grasa, el hígado puede mostrar incremento en la ecogenicidad en forma generalizada. En fases más avanzadas en donde los cambios regenerativos predominan es posible observar heterogeneidad del parénquima hepático con múltiples imágenes hiperecoicas que generalmente circundan a la vena porta. En los casos graves de cirrosis se aprecian además de estos cambios signos de hipertensión portal tales como esplenomegalia, ascitis y circulación colateral ⁽¹³⁾.

Un estudio realizado en pacientes pediátricos en Japón mostró cambios por ultrasonido y doppler en niños con enfermedad de Wilson en los que describen marcada hepatoesplenomegalia, vasculatura

colateral, adelgazamiento de la vasculatura intrahepática, ecotextura nodular del parénquima hepático con múltiples focos hiperecogénicos periportales ⁽¹³⁾. En este caso particular los pacientes se encontraban en estado grave.

La enfermedad de Wilson puede manifestarse por hiperdensidad del parénquima hepático, aunque este hallazgo no es específico de la enfermedad ya que también puede encontrarse en hemocromatosis, enfermedades con depósito de glucógeno, pacientes tratados con antiarrítmicos y amiodarona y administración de dióxido de torio (Thorotrast) ⁽¹²⁾.

Planteamiento del problema

En la literatura mundial se pueden encontrar un gran número de publicaciones referentes a las características de imagen en pacientes con enfermedad de Wilson. Tanto de su afección hepática como de la cerebral. Sin embargo pocas son las referencias de origen nacional en este tema, muy probablemente debido a que nuestro sistema de salud pocas veces permite captar un número significativo de pacientes para emprender una correlación con datos de valor estadísticamente significativos.

Si a esto le agregamos que la mayoría de las instituciones que pudieran ser capaces de captar a estos pacientes no cuentan con la infraestructura necesaria para emprender una evaluación satisfactoria de estos casos, las posibilidades de que estas investigaciones se puedan llevar a cabo se tornan mínimas.

Materiales y Métodos

Diseño

Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal de todos los pacientes con enfermedad de Wilson atendidos en el INCMNSZ en el último año. Se realizó una correlación de los hallazgos por resonancia magnética en cerebro de pacientes con manifestaciones hepáticas o neurológicas por esta enfermedad.

Se obtuvieron los registros de los pacientes manejados en el INCMNSZ por enfermedad de Wilson (o alteración en el metabolismo del cobre) a través del departamento de estadística.

Se realizó la búsqueda de acuerdo a la asistencia de los pacientes con esta enfermedad a las distintas áreas del hospital. La base de datos localizó a los pacientes por camas censables, no censables y consulta externa.

Período de estudio

La base de datos proporcionó 10 registros en los años 1999 y 2000 (1 de enero de 1999 a 15 de noviembre del 2000) atendidos por trastornos del metabolismo del cobre, de los cuales únicamente 6 correspondieron a enfermos con Wilson. Dos de ellos eran hermanos de pacientes con la enfermedad y que solamente se presentaron a consulta para su estudio, los otros dos no correspondieron con el diagnóstico. Estos cuatro registros no fueron incluidos.

El archivo clínico proporcionó los expedientes que fueron revisados y resumidos en base a manifestaciones clínicas, pruebas de funcionamiento hepático, pruebas bioquímicas del metabolismo del cobre y tratamiento instaurado. No fue posible revisar todos los expedientes clíni-

cos debido a que algunos se encontraban extraviados, por lo que en estos casos se recurrió a la revisión de las notas clínicas del expediente radiológico. Considero que esta no es una limitante para la realización del estudio puesto que el principal objetivo del mismo es la revisión de hallazgos de imagen.

En el departamento de radiología se obtuvieron los expedientes radiológicos de cada uno de los pacientes, los cuales fueron revisados en forma retrospectiva por 2 médicos radiólogos distintos. Todos los expedientes radiológicos estuvieron presentes y fueron revisados, marcando los hallazgos en hojas de tabulación.

Finalmente se revisaron los registros del departamento de patología de aquellos pacientes que en sus internamientos habían sido sometidos a biopsias o procedimientos quirúrgicos. Se obtuvieron los diagnósticos macroscópicos e histopatológicos en base a laminillas y diapositivas.

Población del estudio

Un total de 6 pacientes con enfermedad de Wilson y estudios de laboratorio y gabinete completos fueron incluidos en esta investigación.

Abordaje del paciente con enfermedad de Wilson

El protocolo de estudio de un paciente con enfermedad de Wilson en el INCMNSZ inicia con una completa valoración clínica. Cabe mencionar que en la gran mayoría de los casos el motivo del ingreso al hospital es por hepatopatía en estudio y en menor número por trastornos neurológicos en estudio.

La minoría de los pacientes acuden referidos con diagnóstico confirmado.

A su ingreso se solicitan estudios de imagen iniciales que incluyen placa de tórax y en algunos casos ultrasonido de hígado y vías biliares.

Posteriormente se realizan pruebas de laboratorio, al tiempo que son practicados estudios de imagen más sofisticados para la valoración de la glándula hepática así como de la posible afección a sistema nervioso central que pudiera existir. Para tales fines se realizan generalmente estudios de resonancia magnética de hígado y de cerebro respectivamente, obviando en la gran mayoría de los casos la tomografía computada.

En el departamento también se realizan los marcajes ultrasonográficos para la realización de biopsias hepáticas en caso de que estas se requieran.

Una vez establecido el diagnóstico y el estadio de la enfermedad de Wilson se procede a dar manejo al paciente, realizando controles por resonancia magnética y laboratorio clínico para la evaluación de la efectividad del tratamiento.

Especificaciones técnicas del equipo de resonancia magnética

Marca: PICKER

Modelo: Edge

Capacidad: 1.5 Tesla

El protocolo para la realización de resonancia magnética cerebral para pacientes con enfermedad de Wilson en el INCMNSZ incluye las siguientes secuencias:

1. Coronal FSE

TR (3000Ms) TE (80Ms), grosor (6mm), Interv.(1mm), Matriz (192x256)

2. Sagital T1

TR (500Ms) TE (16Ms), grosor (7mm), Interv.(1mm), Matriz (192x256)

3. Axial FSE (2 ecos)

TR (4000Ms) TE (16/80Ms), grosor (6mm), Interv.(1mm), Matriz (192x256)

4. Axial T1

TR (500Ms) TE (16Ms), grosor (6mm), Interv.(1mm), Matriz (192x256)

5. Axial FLAIR

TR (13716Ms) TE (112Ms), T.Inversión (1800Ms) grosor (6mm), Interv.(1mm), Matriz (192x256)

(Opcionalmente se realizan secuencias con gadolinio)

Tiempo estimado de realización del estudio: 35 minutos.

Numero de placas impresas: 7

Criterios de inclusión

1. Pacientes con enfermedad de Wilson que cumplieron los criterios diagnósticos en base a:

- A. Signos clínicos de hepatopatía.
- B. Signos clínicos de afección a sistema nervioso.
- C. Presencia de anillo de Kayser-Fleischer.
- D. Ceruloplasmina sérica menor de 20mg/dc.

- E. Excreción urinaria de cobre mayor de $40\mu\text{g}/24\text{hr}$.
 - F. Concentración de cobre hepático mayor de $55\mu\text{g}/\text{g}$ de biopsia de hígado seco.
2. Pacientes con los criterios anteriores y con estudios de resonancia magnética de cráneo realizadas tanto dentro como fuera del Instituto.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con hepatopatías crónicas no relacionadas con trastorno de metabolismo de cobre.
2. Pacientes con degeneración lenticular no wilsoniana.
3. Familiares de primera línea de enfermos con Wilson sin confirmación diagnóstica.
4. Pacientes con enfermedad de Wilson sin estudios de resonancia magnética cerebral.
5. Pacientes sin expediente radiológico y/o extraviado.

Resultados

Se logró la revisión de estudios de resonancia magnética cerebral en 6 pacientes que constituyeron el 100% de nuestra muestra.

El hallazgo mas frecuentemente observado en las secuencias de resonancia magnética cerebral en los seis pacientes fue la atrofia. De

todos los casos, 4 la presentaron únicamente de tipo cortical y dos de tipo corticosubcortical.

En lo que respecta a los sitios de afección por Enfermedad de Wilson las lesiones se distribuyeron de la siguiente forma.

Putámen 5 pacientes (83.3%) , núcleo caudado 4 pacientes (66.6%), mesencéfalo 4 pacientes (66.6%), puente 3 pacientes (50%) , globo pálido 2 pacientes (33.3%) y tálamo 1 paciente (16.6%).

En ningún caso se observó afección cerebelosa ni en sustancia gris cortical o blanca. Cabe mencionar que existió un caso en el que se encontraron hiperintensidades en las olivas bulbares , sin embargo dicho hallazgo se consideró como inespecífico.

En cuanto a la utilidad de cada secuencia para la mejor caracterización de las lesiones se observaron un mayor número de lesiones en la secuencia FLAIR (n=19), seguido por la secuencia T2 (n=18), densidad protónica (n=17) y finalmente la secuencia T1 (n=4).

Las secuencias en T1 mostraron las lesiones en forma de hipointensidades (n=9).

Las secuencias ponderadas en T2, densidad protónica y FLAIR mostraron las lesiones en forma de hiperintensidades (n=39).

Finalmente se hace mención del caso 172831 que hasta el momento es el único paciente que ha sido sometido a trasplante hepático ortotópico por enfermedad de Wilson. En este caso se observaron 15 lesiones en total en todas las secuencias. El paciente fue sometido a trasplante hepático el día 16 de Diciembre de 1999 y posteriormente se obtuvieron estudios de resonancia magnética de control el día 29 de Junio del 2000 observando la total resolución de las lesiones previamente observadas.



FIG. 11.
Caso 186911.
Tomografía simple de cráneo.
Cambios moderados de atrofia
cortical; no se observan lesiones
en núcleos basales.



FIG. 12.
Caso 172831.
Tomografía Computada de
Cráneo Axial.
No se observan lesiones por este
método de estudio.



FIG. 13 y 14.
Caso 196140.
Resonancia Magnética Cerebral.
Secuencia T1 Axial.
Importante atrofia cortical y subcortical; Nótese el gran ensanchamiento del tercer ventrículo en paciente de 25 años.



*FIG. 15.
Caso 196140.
Resonancia Magnética Cerebral.
Secuencia T1 Axial.
Importante atrofia cortical y subcortical; Nótese el gran
ensanchamiento del tercer ventrículo en paciente de 25 años.*

**Sitios de Afección Cerebral en Enfermedad de Wilson
Seis Casos INCMNSZ**

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	TOTAL
Globo Pálido		E			E		2
Putamen	E	E	E		E	E	5
Caudado	E	E			E	E	4
Tálamo		E					1
Mesencéfalo (tectum)		E	E		E	E	4
Puente		E	E		E		3
Bulbo							0
Cerebelo							0
Sust. Gris Cortical							0
Sust. Blanca							0
Atrofia	E	E	E	E	E	E	6
Normal							

**Secuencias de IRM que Muestran Lesiones Cerebrales
por Enfermedad de Wilson**

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	TOTAL
T1	0	1	0	0	2	1	4
Densidad protónica	2	6	1	0	6	2	17
T2	2	6	3	0	5	2	18
FLAIR	2	6	3	0	5	3	19



FIG. 16.
Caso 196140.
Resonancia Magnética Cerebral.
Secuencia T2 Axial.
Hiperintensidad heterogénea en
núcleos lenticulares.



FIG. 17.
Caso 196140.
Resonancia Magnética
Cerebral.
Secuencia FLAIR, Axial.
Lesiones hiperintensas que
afectan núcleos lenticulares,
principalmente al putamen. Se
advierte atrofia
corticocortical severa.



*FIG. 18 Y 19.
Caso 196140.
Resonancia magnética
Cerebral.
Secuencia FALIR, Coronal.
Lesiones hiperintensas en
cabeza del núcleo caudado y
núcleos lenticulares. Nótese
la afección del mesencéfalo y
puente.*





FIG. 20.
Caso 196140.
Resonancia Magnética
Cerebral.
Secuencia FLAIR, Axial.
Hiperintensidad en unión
pontomesencefálica.



FIG. 21.
Caso 196140.
Resonancia Magnética
Cerebral.
Secuencia densidad
protónica Axial.
Hiperintensidad heterogénea
en bulbo raquídeo.

*FIG. 22.
Caso 172831.
Resonancia Magnética
Cerebral.
Secuencia FLAIR Axial.
Pretransplante.
Lesiones hiperintensas que
afectan cabeza de los núcleos
caudados y núcleos
lenticulares con mayor
afección del putámen.*



*FIG. 23.
Caso 172831.
Resonancia Magnética Cerebral.
Secuencia T2 Axial.
Pretransplante.
Lesiones hiperintensas que
afectan cabeza de los núcleos
caudados y núcleos
lenticulares con mayor
afección del
putámen.*



*FIG. 24.
Caso 172831.
Resonancia Magnética
Cerebral.
Secuencia T2, Axial.
Resolución total de las lesiones
post-transplante hepático.*



*FIG. 25.
Caso 172831.
Resonancia Magnética
Cerebral.
Secuencia FLAIR, Axial.
Resolución total de las
lesiones post-transplante
hepático.*



*FIG. 26.
Caso 196140.
Resonancia Magnética Abdominal.
Secuencia T2 Axial.
Se observa al hígado multilobulado con numerosos nódulos
de regeneración.*

Conclusiones

1. A pesar de que el número de pacientes que incluye este trabajo puede ser considerado pequeño, es importante recalcar que en México es difícil encontrar series que incluyan a pacientes con enfermedad de Wilson en la forma tan acusada en que se incluyen en este trabajo. Esto es debido a que la mayor parte de las instituciones no cuentan con el sistema de concentración de pacientes como el que se da en el INCMNSZ y además la infraestructura y los recursos tecnológicos no permiten el adecuado y completo estudio de este tipo de pacientes. Es por eso que considerar que esta serie de casos puede ser de gran utilidad para comenzar a realizar algunas comparaciones en relación con la distribución y carácter de las lesiones que se observan en la enfermedad de Wilson.

2. Al igual que en lo reportado en otras series, el hallazgo más frecuentemente encontrado fue la atrofia, que como es referido, puede considerarse como una anomalía de tipo inespecífico.

3. En nuestra serie de casos el sitio que demostró mayor número de veces intensidades de señal anormales fue el putámen seguido por el núcleo caudado en la región de la cabeza. En cuanto a la lesión mesencefálica podemos señalar que aunque es un hallazgo que se describe en la literatura, en nuestro caso en particular se repitió con mayor frecuencia que en otras series. Como se mencionó anteriormente, en ningún caso se observó afección cerebelosa ni en sustancia gris cortical o blanca. Cabe mencionar que existió un caso en el que se encontraron hiperintensidades en las olivas bulbares, sin embargo dicho hallazgo se consideró como inespecífico.

4. En la literatura consultada se encontró una gran utilidad de la secuencia T2 para la localización de las lesiones cerebrales en los pacientes con enfermedad de Wilson.

En nuestro caso también resultó de utilidad dicha secuencia, sin embargo la que mayor número de lesiones mostró fue la secuencia FLAIR, por lo que puede ser considerada de mayor sensibilidad en la localización de las lesiones por enfermedad de Wilson, al menos en la serie de casos del INCMNSZ.

5. Al igual que en lo reportado en la literatura encontramos mayor número de lesiones que se manifestaron en forma de hiperintensidad. Las lesiones hipointensas fueron observadas en menor cantidad y en todos los casos correlacionaron con las hiperintensidades observadas en otras secuencias.

6. Aunque solo algunos pacientes presentaron estudios de tomografía cerebral junto con los estudios de resonancia magnética, estos resultaron poco o prácticamente inespecíficos para la demostración de las lesiones cerebrales por enfermedad de Wilson, por lo que no fueron incluidos dentro del apartado de resultados.

7. El trasplante hepático realizado en el INCMNSZ al paciente con enfermedad de Wilson es el primero y único hasta la fecha realizado en México.

En este, se logró resolución total de las lesiones cerebrales en todas las secuencias de resonancia magnética, al igual que se resolvieron en su totalidad todos los síntomas clínicos. Actualmente el paciente se encuentra desarrollando una vida normal y se evalúa periódicamente a través de la consulta externa.

Bibliografía

1. Zakim D, Boyer T. Hepatology. A textbook of liver disease. 3rd edition 1996:1405-1439
2. Lohse A, Obermayer P, Gerken G, Brunner S, Altes U, et al. Development of cytochrome P450 2D6-specific LKM-autoantibodies following liver transplantation for Wilson's Disease-Possible association with a steroid-resistant transplant rejection episode. *J Hepatol* 1999;31:149-155.
3. Sternlieb I. Perspectives on Wilson's Disease. *Hepatology* 1990;12:1234.
4. Adams R, Victor M, Ropper A. Principles of Neurology. 6th edition; 1997:970.
5. Kuhan P. Cardiac Wilson's Disease. *Chest* 1987;91:579.
6. Factor SM, Cho S, Sternlieb I, et al. The cardiomyopathy of Wilson's Disease: myocardial alterations in nine cases. *Virchow's arch A Pathol Anat*. 1982;397:301.
7. Canelas HM, Carvalho N, Scaff M, et al. Osteoarthropathy of hepatolenticular degeneration. *Acta Neurol Scand*. 1978;57:481.
8. Hu H. Severe spinal degeneration in Wilson's Disease. *Spine* 1994; 19:372.
9. Rosenfeld N, Grand RJ, Watkins JB, et al. Cholelithiasis and Wilson's Disease. *J Pediatr*. 1978;92:210.

10. Ezzo JA, Rowley JF, Finnegin JV. Hepatolenticular degeneration associated with acanthosis nigricans. Arch Intern Med. 1957;100:827.
11. Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome. Hepatology 1994; 19:583
12. Lee JK, Stanley RJ, Sagel SS, Heyken JP. Computed body tomography with MRI correlation. 3rd edition. 1999; 756
13. Uno A, Ishida H, Konno K, Ohnami Y, Naganuma H, et.al. Portal hypertension in children and young adults: sonographic and color doppler findings. Abdom Imaging. 1997; 22:72-78
14. Lee H, Rao K, Zimmerman R. Cranial MRI and CT. 4th edition. 1999; 223-224
15. Zee Ch. Neuroradiology. A study guide. 1st edition. 1996; 327-328.
16. Ellison D, Love S, Chimelli L, Harding B, Lowe J, et.al. Neuropathology. A reference text of CNS pathology. 1st edition 1996; 22.8-22.10
17. Inoue E, Hori S, Narumi Y, et.al. Portal systemic encephalopathy: presence of basal ganglia lesions with high signal intensity on MR images. Radiology 1991; 179:551-555
18. Kulisevsky J, Pujol J, Balanzo J, et.al. Pallidal hyperintensity on magnetic resonance imaging in cirrhotic patients: clinical correlations. Hepatology 1992; 16:1382-1388

19. VanWassenaer-vanHall H, Van den Heuvel A, Alegra A, Hoogenraad T, Mali W. Wilson Disease:findings at MRI imaging and CT of the brain with clinical correlation. *Radiology* 1996; 198:531-536
20. Brewer G, Johnson V, Dick R, Kluin K, Fink J, et.al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate. *Arch Neurol* 1996; 53: 1017-1026
21. Van Den Heuvel A, Van der Grond J, Van Rooij L, Van Wassenaer H, Hoogenraad T, et.al. Differentiation between portal-systemic encephalopathy and neurodegenerative disorders in patients with Wilson Disease:H1 MR spectroscopy. *Radiology* 1997; 203:539-543