

# Anemia hemolítica como presentación inicial de la enfermedad de Wilson

## A propósito de una enfermedad rara con una presentación infrecuente

### Hemolytic anemia as the initial presentation of Wilson's disease

#### Regarding a rare disease with an infrequent presentation

KENNY MAURICIO GALVEZ-CÁRDENAS, ÓSCAR MAURICIO SANTOS-SÁNCHEZ • MEDELLÍN (COLOMBIA)  
DIEGO ALEJANDRO MEDINA-MORALES • PEREIRA (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2020.1459>

### Resumen

La enfermedad de Wilson es un raro trastorno genético que afecta la capacidad de excreción del cobre. Su distribución es mundial, con una prevalencia estimada en 30 casos por millón de habitantes. Aunque los síntomas más frecuentes son los de origen hepático y neuropsiquiátricos, la anemia hemolítica con Coombs negativo puede ser la única manifestación de la enfermedad y su presentación suele preceder por meses a la enfermedad hepática clínicamente evidente o las manifestaciones neurológicas. Se presenta el caso de una paciente joven con anemia hemolítica Coombs negativo y relación fosfatasa alcalina/bilirrubina total  $<4$  y  $AST/ALT >2,2$ , en quien terminó por establecerse como diagnóstico una enfermedad de Wilson. (*Acta Med Colomb 2020; 45*. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2020.1459>).

**Palabras clave:** hemólisis, anemia hemolítica, degeneración hepatolenticular, prueba de Coombs.

### Abstract

Wilson's disease is a rare genetic disorder that affects the excretion capacity of copper. Its distribution is worldwide, with an estimated prevalence in 30 cases per million inhabitants. Although the most frequent symptoms are those of hepatic and neuropsychiatric origin, hemolytic anemia with negative Coombs may be the only manifestation of the disease and its presentation usually precedes for months to clinically evident liver disease or neurological manifestations. The case of a young patient with negative Coombs hemolytic anemia and an alkaline phosphatase / total bilirubin ratio  $<4$  and  $AST / ALT > 2.2$  is presented, establishing Wilson's disease as a diagnosis. (*Acta Med Colomb 2020; 45*. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2020.1459>).

**Key words:** hemolysis, anemia, hemolytic, hepatolenticular degeneration, Coombs test

Dr. Kenny Mauricio Gálvez-Cárdenas: Especialista en Medicina Interna y Hematología; Dr. Óscar Mauricio Santos-Sánchez: Especialista en Medicina Interna y Hepatología. Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín (Colombia). Dr. Diego Alejandro Medina-Morales: Grupo de Investigación en Medicina Interna, Universidad Tecnológica de Pereira, Grupo de investigación Biomedicina, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Pereira (Colombia).

Correspondencia: Diego Alejandro Medina Morales. Pereira (Colombia).

E-mail: [dialmedina@gmail.com](mailto:dialmedina@gmail.com)

Recibido: 7/VIII/2019 Aceptado: 5/II/2020

### Introducción

La enfermedad de Wilson o degeneración lenticular, es un raro trastorno genético que afecta el metabolismo del cobre y se caracteriza por su acumulación anormal en hígado, cerebro, cornea y riñón (1, 2). Su distribución es mundial con una incidencia estimada en 30 casos por millón de habitantes, presentándose típicamente entre la primera y cuarta década de la vida, aunque varía incluso entre los dos y 70 años de edad (3, 4). Aunque los principales síntomas de la enfermedad son hepáticos y neurológicos, la anemia hemolítica con Coombs negativo puede ser la

única manifestación, y su presentación suele preceder por meses a la enfermedad hepática clínicamente evidente o las manifestaciones neurológicas (5). Se presenta el caso de una paciente joven, sin antecedentes de importancia, quien es admitida al servicio de urgencias con anemia hemolítica Coombs negativo y después de varios análisis se establece el diagnóstico de enfermedad de Wilson.

### Descripción del caso clínico

Paciente de 16 años de edad, tres semanas previas al ingreso recibió tratamiento antiparasitario con metronidazol,

secnidazol y albendazol. Ingresó por cuadro clínico de dos semanas de evolución que inicia con astenia, adinamia y fatiga, síntomas progresivos en intensidad, no acompañados por otras alteraciones o signos. Acudientes manifiestan que después de una semana presenta palidez progresiva y los síntomas iniciales se hacen más severos, asociándose a cefalea pulsátil, global, intensidad 6/10, desencadenada por los esfuerzos, no asociada a náuseas, emesis, fobia ni otros síntomas. Refiere que concomitante con la palidez advirtió la presencia de cambios en coloración de la orina, inicialmente amarilla y posteriormente color naranja. Durante los dos días previos al ingreso, presentó progresión de los síntomas que obligó a la paciente a permanecer en casa. Ante esto, deciden asistir a nuestro hospital. Niega dolor torácico, disnea, fiebre, pérdida de peso, lesiones en piel y otros síntomas. El actual es el primer episodio de la enfermedad y previamente no ha tenido otros eventos de importancia que pudieran estar en relación al cuadro clínico.

Los laboratorios de ingreso revelaron la presencia de anemia severa macrocítica, trombocitopenia e hiperbilirrubinemia con aumento de las fracciones directa e indirecta. Se realizó extendido de sangre periférica mostrando macrocitos y policromatofilia, sin otros hallazgos relevantes. Los estudios para determinar hemólisis evidenciaron LDH elevada, haptoglobina disminuida y test de Coombs fraccionado negativo. También se observó elevación de la aspartato transaminasa (AST) con niveles de alanina transaminasa (ALT) normales, fosfatasa alcalina disminuida, prolongación del INR, de los tiempos de coagulación e hipoalbuminemia. No se encontró alteración en pruebas de función renal, electrolitos y el perfil para patologías infecciosas fue negativo (Tabla 1). Se realizaron estudios de imagen con ecografía abdominal y resonancia magnética de abdomen los cuales mostraron el hígado de tamaño normal y contornos nodulares, sugiriendo cirrosis hepática. Durante la evolución los hallazgos de laboratorio persistieron y hacia el día tres de admisión hospitalaria la paciente presenta disminución en la capacidad de atención y alteración del sueño, sin asterixis, lo que asociado a un INR >1.5 estableció el diagnóstico de falla hepática aguda en paciente con cirrosis.

Ante la presencia de anemia hemolítica no autoinmune en una mujer joven que presenta cirrosis de origen no determinado y en consideración de la relación fosfatasa alcalina/bilirrubina total <4 y AST/ALT >2.2 se decidió realizar pruebas diagnósticas por sospecha de enfermedad de Wilson, las cuales mostraron niveles de ceruloplasmina disminuidos, cobre en orina de 24 horas aumentado y el examen con cámara de hendidura reveló la presencia de anillo de Kayser-Fleisher (Tabla 2), lo que permitió establecer el diagnóstico de falla hepática aguda secundaria a enfermedad de Wilson.

## Discusión

El presente caso muestra a una mujer adolescente sin antecedentes médicos ni historia de enfermedad previa. La

enfermedad de Wilson es un raro trastorno que típicamente se presenta entre la primera y cuarta década de la vida y no suele manifestarse clínicamente antes de los cinco años debido a que la acumulación de cobre requiere tiempo (6). El trastorno es causado por mutaciones autosómicas recesivas en el gen ATP7B localizado en el cromosoma 13. Este gen codifica una proteína transmembrana en el hepatocito que asegura el transporte de cobre en el compartimento trans-Golgi para su incorporación en apoceruloplasmina, posterior formación de ceruloplasmina y la eliminación del exceso de cobre a través del sistema biliar (7, 8). Un defecto en este gen conduce a la acumulación de cobre en hígado y en tejidos extrahepáticos (7).

La presentación clínica de la enfermedad de Wilson es amplia y el conocimiento de sus manifestaciones es de especial importancia (9), reconociendo que los síntomas más frecuentes incluyen principalmente los hepáticos y neuropsiquiátricos (10). En términos generales, la presentación clínica del caso mostrado corresponde a un cuadro agudo de la enfermedad, el cual se caracteriza por compromiso hepático, hemólisis o ambos, mientras la forma crónica conlleva hepatopatía crónica, manifestaciones neuropsiquiátricas o la asociación de éstas (9). En 40-70% de pacientes el compromiso inicial es hepático y las manifestaciones pueden incluir elevación asintomática de las transaminasas, hepatopatía crónica, cirrosis o falla hepática aguda (10). Por su parte, las alteraciones neurológicas y neuropsiquiátricas pueden ser los síntomas de presentación en 40-50% de los pacientes, mientras la anemia hemolítica es infrecuente y se ha descrito como síntoma inicial en <10-15% de afectados (4, 6, 9).

La anemia hemolítica como en el caso presentado, suele ser Coombs negativo, a menudo remite y ocasionalmente puede recurrir (9, 10). Durante la evolución intrahospitalaria se estableció el diagnóstico de insuficiencia hepática aguda simultáneo a la anemia hemolítica, lo que ha sido reconocido como el rasgo característico de la insuficiencia hepática aguda debida a enfermedad de Wilson y puede representar la primera manifestación clínica de la enfermedad en alrededor de 5% de pacientes (9, 10). Aunque no se conoce el mecanismo exacto de la hemólisis, se presume que se debe al efecto tóxico directo del exceso de cobre sobre la superficie de los eritrocitos produciendo daño de la membrana celular, oxidación de la hemoglobina e inactivación de las vías enzimáticas de pentosa fosfato y otras involucradas en la glucólisis (3, 5-8, 10).

En esta paciente y como se reconoce en la literatura, una ictericia profunda, hemoglobina baja, leve aumento

Tabla 2. Laboratorio y clínica para enfermedad de Wilson.

Prueba diagnóstica	Resultado
Ceruloplasmina (mg/dL; VR: 15-60)	9.4
Cobre en orina (mcg/24 horas; VR:3-50)	976.9
Anillo de Kayser-Fleisher	Presente

Tabla 1. Estudios de laboratorio de ingreso y seguimiento.

Examen de laboratorio	Al ingreso	Día 1-3	Día 4-5
<b>Hemograma</b>			
• Hemoglobina (g/ dL)	6.1	6.5	9.7
• Hematocrito (%)	19.1	20.4	29.4
• VCM (fL)	126.5	122.9	114.6
• HCM (pg)	40.3	39.5	38.0
• RDW	16.2	21.6	26.5
• Leucocitos (cel/ uL)	5300	5900	5500
• Neutrófilos (cel/ uL, %)	3300	3400	2800
• Linfocitos (cel/ uL, %)	1500	1800	1900
• Monocitos (cel/ uL, %)	300	500	500
• Eosinófilos (cel/ uL, %)	200	200	300
• Basófilos (cel/ uL, %)	10	0	0
• Plaquetas (cel/ uL)	142000	116000	140000
<b>Función renal</b>			
• Creatinina (mg/dL)	0.76		0.73
• BUN (mg/dL)	14.5		
<b>Electrolitos</b>			
• Sodio mmol/L	138		140
• Potasio mmol/L	4.32		4.1
• Cloro mmol/L	112.9		110.1
<b>Función hepática (U/L)</b>			
• TGP/ALT	19	24	45
• TGO/AST	76	68	78
• Bilirrubinas:			
✓ Total	7.56	6.07	4.59
✓ Directa	3.08	2.31	2.13
✓ Indirecta	4.48	3.76	2.46
• Fosfatasa alcalina	11	13	17
• TP/INR	22.8/2.11	23.4/2.17	20.0/1.86
• TPT	41	42.4	38.5
• Albúmina		2.1	
<b>Otros</b>			
• VIH	Negativa		
• VDRL	No reactiva		
• Ag superficie HB	No reactiva		
• Anticuerpos anti-HC	No reactiva		
• IgM anti- <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (VR: <0.9)		0.26	
<b>Estudio de anemia</b>			
• LDH (VR: 125-243)		381	
• Índice corregido de reticulocitos (%)		13.8	
• Índice de maduración de reticulocitos (%)		6.9	
• Haptoglobina (VR: 16-199)		<8	
• Test de Coombs fraccionado		Negativo	
• Vitamina B12		1560	
• Ácido fólico		6.1	
• Hierro sérico		110	
• Saturación de transferrina (%)		115	
• Ferritina		1252	
• TSH		3.08	
• Extendido de sangre periférica	Anisocitosis: ++; Microcitosis: +; Macrocitosis: ++; Hipocromia: ++; Policromatofilia: +; Poiquilocitos: +; Dacriocitos: + Plaquetas: trombocitopenia morfología y distribución normales		

de transaminasas y bajo nivel sérico de fosfatasa alcalina sugirieron fuertemente el diagnóstico de enfermedad de Wilson fulminante (11). En este sentido, la relación fosfatasa alcalina/bilirrubina total  $<4$  y  $AST/ALT >2.2$  muestran una sensibilidad de 94%, especificidad 86% y un likelihood ratio (LR) de 7 para el diagnóstico de falla hepática aguda debida a enfermedad de Wilson, lo cual apoyó este diagnóstico en nuestra paciente. En este escenario clínico, la excreción urinaria de cobre es considerablemente elevada, mientras la ceruloplasmina y el cobre sérico son menos sensibles y específicos (3, 11).

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la combinación de hallazgos clínicos y de laboratorio. La presencia del anillo de Kayser-Fleisher se encuentra en 50-60% de pacientes con enfermedad hepática aislada y en hasta el 90% de pacientes con compromiso neurológico, explicándose por el depósito de cobre en la membrana de Descemet en la córnea. El examen con lámpara de hendidura es diagnóstico y aunque se consideran casi siempre patognomónico de la enfermedad, también puede observarse en otras enfermedades colestásicas crónicas (3, 4, 7, 11). Los niveles de ceruloplasmina se encuentran disminuidos en  $>85\%$  de pacientes y se explica por el defecto en la incorporación del cobre a la proteína, lo que produce su más rápida eliminación, no obstante, un nivel bajo de ceruloplasmina no establece por sí solo el diagnóstico de enfermedad de Wilson, ya que también puede verse alterado en casos de malnutrición y otras enfermedades (3, 7). La liberación de cobre desde los hepatocitos aumentan su excreción en orina de 24 horas y en algunos pacientes puede alcanzar niveles entre 600 y 1600 nmol/día (3, 7, 11).

Un nivel de ceruloplasmina  $<20$  mg/dL asociado a la presencia de anillo de Kayser-Fleisher o un nivel de cobre en

orina  $>100$  microgramos/día se consideran diagnósticos de la enfermedad, sin embargo, la excreción de cobre en orina de 24 horas puede ser normal en cerca de 25% de pacientes (3, 4, 11). En el caso mostrado el diagnóstico de la enfermedad se estableció a partir de la combinación de hallazgos clínicos y de laboratorio e imágenes, como presencia del anillo de Kayser-Fleisher, falla hepática aguda, cirrosis de origen no determinado, anemia hemolítica no autoinmune asociados a nivel de ceruloplasmina  $<20$  mg/dL y elevada excreción de cobre en orina. En conclusión, puede sugerirse que en pacientes jóvenes que presentan enfermedad hepática aguda asociada a hemólisis Coombs negativo, debe plantearse la posibilidad de enfermedad de Wilson y realizar los análisis o pruebas que permitan establecer el diagnóstico tempranamente.

## Referencias

1. **Roberts EA, Schilsky ML.** Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*. 2008;47(6):2089-111.
2. **Poujois A, Woimant F.** Wilson's disease: A 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(6):512-20.
3. **Kelly C, Pericleous M.** Wilson disease: more than meets the eye. *Postgrad Med J*. 2018;94(1112):335-47.
4. **Medici V, Rossaro L, Sturniolo GC.** Wilson disease--a practical approach to diagnosis, treatment and follow-up. *Dig Liver Dis*. 2007;39(7):601-9.
5. **Liapis K, Charitaki E, Delimpasi S.** Hemolysis in Wilson's disease. *Ann Hematol*. 2011;90(4):477-8.
6. **V Padma HK.** Coomb's Negative Hemolytic Anemia in Wilson's Disease. *Indian Journal of Clinical Practice*. 2014;24(10):941-3.
7. **Balkema S, Hamaker ME, Visser HP, Heine GD, Beuers U.** Haemolytic anaemia as a first sign of Wilson's disease. *Neth J Med*. 2008;66(8):344-7.
8. **Sharma S, Toppo A, Rath B, Harbhajanka A, Lalita Jyotsna P.** Hemolytic Anemia as a Presenting Feature of Wilson's Disease: A Case Report. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2010;26(3):101-2.
9. **Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML.** Wilson's disease. *Lancet*. 2007;369(9559):397-408.
10. **Czlonkowska A, Gromadzka G, Buttner J, Chabik G.** Clinical features of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome in undiagnosed Wilson disease: report of two cases. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281(1):129-34.
11. **Ferenc P.** Diagnosis of Wilson disease. *Handb Clin Neurol*. 2017;142:171-80.

