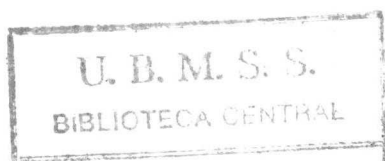


## CONTENIDO

- I. INTRODUCCION.
- II. REVISION DE LITERATURA.  
(Historia de la Enfermedad de Wilson)
- III. MATERIAL Y METODOS.
- IV. RESULTADOS Y DISCUSION.
- V. CONCLUSIONES.
- VI. RESUMEN
- VII. APENDICE (Casuística).
- VIII. BIBLIOGRAFIA.





## I— INTRODUCCION

En una época como fue la segunda mitad del siglo XIX donde la medicina en general estaba dominada por “la sífilis” y los recientes descubrimientos de *Pasteur*, y la neurología en particular, estaba sumisa al poder hegemónico y al genio indiscutible de *Charcot*, quien había descrito la esclerosis en placas y la “neurosis histérica”, entre otras; era muy difícil abandonar los moldes clásicos, individualizar formas clínicas, desdibujar los conceptos ortodoxos de la época y, menos aún, abrir nuevos caminos hacia nuevas etiologías.

El caso de la enfermedad de *Wilson* es un ejemplo claro y luminoso del talento anglosajón en la búsqueda de nuevos derroteros y en el desarrollo de una medicina profundamente científica que desde fines del siglo XIX alcanza hasta nuestros tiempos caracterizando el “siglo de la razón y de la ciencia”. Muchos pasos y esfuerzos se tuvieron que dar para dilucidar la clínica, la patología, la fisiopatología, y la etiología de esta enfermedad. Les cupo a los neurólogos alemanes dar los primeros y a un inglés, *Kinnier Wilson*, su descubridor, los definitivos. Posteriormente trabajos aclaratorios, siendo los más importantes los de las escuelas norteamericana e inglesa, nos han permitido un conocimiento avanzado de la enfermedad de *Wilson*.

En un puesto de honor, más o menos cronológico, figuran los nombres de *Westphal*, *Strümpell*, *Kayser*, *Fleischer* y *Voelsch* hasta llegar a la figura central y epónima de *Kinnier Wilson*. Tiempo después otros nombres se sumaron: *Hall*, *Siemerling* y *Oloff*, *Haurowitz*, *Glazebrook*, *Holmberg* y *Laurell*, *Mandelbrote*, *Uzman*, *Denny-Brown*, *Scheinberg*, *Walshe* y otros.

Esta enfermedad ha sido descrita a través del tiempo como “seudo esclerosis en placas” por *Westphal*, “degeneración lenticular progresiva” por *Wilson*, “degeneración hepatolenticular” por *Hall*, “degeneración hepatoes-triada”, por *Lhermitte*, etc. Sin embargo, para otros maestros de la neurología se trataba de una neurosis y no de una entidad clínica independiente y en la escuela de la *Salpetriere* a fines del siglo XIX y principios del XX, se pensaba que se trataba de una histeria que no había sido reconocida, pensamiento avalado por la ausencia de hallazgos patológicos, en pacientes con grosera y variada sintomatología. Finalmente *Kinnier Wilson* hace el descubrimiento definitivo barriendo la polémica de la época y describe esta enfermedad que lleva su nombre, en su famosa obra aparecida en 1912 intitulada D.L.P.: “Una enfermedad nerviosa familiar asociada con cirrosis del hígado”. En ella nos dice: “Es una enfermedad que afecta sobre todo a los sujetos jóvenes, frecuentemente de la misma familia. La afección está esencialmente ligada a perturbaciones del sistema extrapiramidal y se caracteriza por movimientos involuntarios que, casi siempre, afectan la forma del temblor rítmico, al que se añade disartria, disfagia, disminución de la fuerza muscular, contracturas acompañadas de adelgazamiento, en fin, disturbios de la afectividad y de la esfera intelectual. La enfermedad es progresiva y, des-

pués de una evolución más o menos larga, concluye con la muerte. Las lesiones anatómicas características consisten en la degeneración de los núcleos lenticulares y la cirrosis del hígado. Esta que es constante, no se traduce por ningún síntoma aparente”.

Resumiendo los conocimientos que hoy poseemos podemos definir la enfermedad de *Wilson* o Degeneración Hepato Lenticular como una enfermedad metabólica hereditaria autosómica recesiva, que ocurre usualmente en gente joven y se caracteriza por lesiones patológicas en el hígado (cirrosis post-necrótica); en el cerebro, particularmente en los ganglios basales; en la córnea y en el riñón; producidas por depósitos patológicos de cobre, y en los cuales existe un balance positivo de cobre tisular, deficiencia de la ceruloplasmina sérica, que es la proteína de enlace, incremento de la cupruria y algunas veces aminoaciduria.

Es nuestro propósito, presentar en este trabajo el fruto de una acuciosa investigación de algo más de tres años, en los cuales hemos reconocido y reunido un grupo de pacientes portadores de la Enfermedad de *Wilson*.

Tratándose de una enfermedad que requiere estudios seriados, clínicos, bioquímicos, patológicos e histoquímicos especiales, ha sido necesario el concurso y la colaboración de otros médicos especialistas del Hospital Obrero de Lima, sin cuyo aporte este trabajo no hubiera podido realizarse.

La ausencia en nuestro país, de publicaciones de pacientes portadores de esta enfermedad nos estimuló a realizar la presente investigación.

## II.— REVISION DE LITERATURA

### (Historia de la Enfermedad de *Wilson*)

Ochenta y ocho años de investigaciones esforzadas sobre esta enfermedad han transcurrido, hasta la actualidad, sin haberse agotado en forma definitiva el secreto íntimo de ella. Su antigüedad entronca con los albores del saber neurológico y de la historia de la Neurología, lo cual obliga a hacer una reseña de los innumerables logros y descubrimientos, y la mención de los científicos ligados a ellos como ejemplo de la habilidad y el ingenio humanos. Las proyecciones bioquímicas y genéticas de la moderna medicina que hoy tanto sorprenden, mucho le deben al estudio y a la historia de la Enfermedad de *Wilson*.

El primer caso de enfermedad de *Wilson* reconocido, fue probablemente descrito por *Frerichs* en su clásico “Tratado de la Enfermedad del Hígado” en 1861, (24) en el cual describe el caso de un niño que murió a los 10 años y que padecía de severa enfermedad hepática asociada a temores y convulsiones. A la autopsia se encontró cirrosis hepática.

En 1883 *Westphal* (76) publica bajo el título “Notas sobre una enfermedad del Sistema Nervioso Central, sin localización anatómica, semejante a la degeneración gris cerebro-espinal (esclerosis en placas), con algunas observaciones sobre las contradicciones paradójicas”, dos historias anatomoclínicas. El primer caso es el de un joven que muere a los 27 años de edad, después de nueve años de enfermedad, caracterizada por diplopía al comienzo, paresia, rigidez y temblor marcado en los miembros, cabeza,

lengua y músculos peribucales durante los movimientos, y trastornos mentales. El segundo caso es el de un hombre fallecido a los 40 años, después de 10 años de enfermedad, que comienza con dolores fulgurantes en miembros y articulaciones, temblor marcado, paresias, disartria, ataques convulsivos, rigidez, contracturas, flexibilidad, cérea, vértigos, trastornos mentales, alucinaciones y a la oftalmoscopia anillo esclereal ancho y en el borde una franja pigmentada. La autopsia y el examen histológico en ambos casos, son negativos en todas las vísceras y en el cerebro. *Westphal* vá más allá en su observación y señala los antecedentes familiares. En el primer caso encuentra corea en el padre y en cuatro tíos, y en el segundo caso, epilepsia en la madre y melancolía en una hermana. Y concluye, dada la dificultad de diferenciar a estos pacientes de la enfermedad de la Esclerosis en Placas, en llamarla "*Pseudo Esclerosis*".

En 1885 *Babinski* (4) relata en su tesis, un caso en el que insiste sobre el temblor y su aumento con las emociones y que a la autopsia no se encontró lesión alguna, y lo relaciona con los casos de *Westphal* apoyando el término usado por éste.

En 1888 *Gowers* (29) bajo el nombre de Corea Tetanoide, asociada con Cirrosis del hígado" publica dos casos similares, el de un joven y su hermana, y que *Wilson* en su famosa tesis de Julio de 1911 menciona en forma especial, junto con los casos de *Ormerod* (51) quien en 1890 publica un caso de un muchacho con cirrosis hepática y síntomas nerviosos oscuros y fatales, y de *Homen* (37), el mismo año, quien observa "una enfermedad peculiar" en tres miembros de una familia (dos hermanos y una hermana), bajo la forma de demencia progresiva y probable lúes hereditaria tardía.

*R. Izac*, (40) en su tesis de 1936 recuerda cómo en aquella época el grupo de la Sapetriere combatió vivamente los casos diagnosticados de Pseudo-Esclerosis, los cuales para *Rendu*, *Souques* y *Pierre Marie* eran casos indiscutibles de histeria.

En 1898 y 1899 *Strumpell* (63) (64) publica tres casos anátomo clínicos: el de un muchacho fallecido a los 18 años después de 4 años de enfermedad con temblor marcado, llanto y risa espasmódicos, marcha vacilante, trastornos de la palabra y severos ataques convulsivos seguidos de hemiplejía derecha transitoria, con autopsia negativa; el de una niña de 10 años, heredo luética con ataxia, paresia, temblores y contracturas, que fallece en 6 semanas, con autopsia igualmente negativa; y el de un joven muerto a los 24 años de edad, después de 6 años de enfermedad, sifilítico, con temblor generalizado "colosal", lentitud de movimientos, alucinaciones y demencia. La autopsia fue negativa para el cerebro, en tanto que el hígado mostró "un comienzo de cirrosis hepática probablemente de naturaleza sifilítica". Para estos casos *Strumpell* utilizó el término de Pseudo Esclerosis, soportando los conceptos de *Westphal*, dada la ausencia de hallazgos anatómicos.

En 1902 *Kayser* (43), en un enfermo de esclerosis en placas, encontró un círculo coloreado verde amarillento pericorneal, parecido al gerontoxon.

En 1903 *Fleischer* (21), encuentra caracteres iguales pericorneales en otro enfermo diagnosticado de Pseudo Esclerosis y piensa que hay relación entre este anillo pigmentado y ciertas enfermedades nerviosas.

En 1909 fallece el enfermo de *Kayser*, y *Fleischer* que lo había examinado, encontró a la necropsia una cirrosis hepática y establece por primera vez una relación entre cirrosis, el anillo corneal y la Pseudo-Esclerosis, y lo presenta en un trabajo "Sobre una enfermedad todavía desconocida, parecida a la Pseudo Esclerosis, con temblor, trastornos psíquicos, pigmentación de ciertos tejidos, en particular de la periferia de la córnea y cirrosis del hígado". (22).

En 1908 *Antón* (1), publicó un caso de "Demencia coreoasténica con cirrosis nodular juvenil del hígado", del cual *Wilson*, con escepticismo, comentó: "con toda probabilidad éste caso fué de sífilis congénita".

En 1911 *Voelsch* (73), encontró cirrosis hepática nodular en pacientes con temblor y movimientos anormales sin signos piramidales.

En Julio de 1911 S. A. *Kinnier Wilson* (76), en su tesis "Progressive Lenticular Degeneration: A Familial Nervous Disease Associated with Cirrhosis of the Liver", para optar el grado de Doctor en Medicina en la Universidad de Edinburgo (por lo cual mereció una medalla de oro) presenta cuatro casos personalmente observados por él, en tres de los cuales, se pudo realizar examen postmortem. El primer paciente fue observado por primera vez en 1905 y murió en 1908. En la autopsia se encontró degeneración bilateral de los núcleos lenticulares y cirrosis del hígado. Los otros casos mostraron iguales hallazgos que el primero, pero sin llegar a la magnitud de aquel.

Tal era el interés de *Wilson* por estos pacientes que se cuenta de él la siguiente anécdota (68): habiendo observado en Suiza un enfermo que padecía de Pseudo Esclerosis, a quien examinó minuciosamente, pidió a su médico tratante que le permitiera hacer el estudio necrópsico tan pronto falleciera, para lo cual debía comunicárselo a Inglaterra inmediatamente. Un día recibió por cable la comunicación de su colega suizo. Viajó a Suiza y practicó la necropsia. Dominando sus nervios comenzó por el cerebro y la médula espinal. Conocedor ya, por intuición, de que la víscera más importante a examinar en estos enfermos era el hígado, abrió enseguida la cavidad abdominal y deslizando su mano por la superficie hepática encontró un hígado groseramente irregular y sembrado de nódulos duros. El descubrimiento estaba hecho y nacía una nueva entidad que hasta hoy lleva su nombre.

En 1911 *Raymond*, *Lhermitte* y *Lejonne* observaron un caso de parálisis Pseudo Bulbar en un niño, que al año siguiente es reconocido por *Lhermitt* (47) como un caso de "Hepatitis familiar juvenil de evolución rápida con degeneración del cuerpo estriado".

En 1912 *Hosslin* y *Alzheimer* (38), se encuentran el substratum anatómico de los casos de Pseudo Esclerosis: degeneración electiva de las células del cuerpo estriado, proliferación intensa de la glía con células polinucleadas enormes y monstruosas; cerrándose así el anillo anatómico clínico de esta entidad.

Desde este momento, gracias a *Wilson* (77) (78), nace para la Neurología el conocimiento de la función de los ganglios basales, que hace decir a *Froment* (25) que 1912 es el gran año de la patología estriada.

En 1912 *Fleischer* (23), en una tercera comunicación insiste en lo patognomónico del anillo y en su relación con la Pseudo Esclerosis.

Es interesante recordar como *Wilson* (76) discutió y combatió los casos descritos por *Westphal* y *Strumpell*, a los que consideró más bien: Esclerosis difusa, sífilis cerebral tardía o congénita. En ninguno de aquellos casos se encontró cirrosis hepática, salvo en el último que describió *Strumpell*. En cambio en los casos que él estudió, las manifestaciones hepáticas eran un elemento dominante al lado de las indiscutibles lesiones estriadas. *Wilson* consideraba que sus casos constituían una nueva entidad y no le faltaba razón.

En 1913 *Rumpel* (54), describió un aumento del contenido de cobre en el hígado y riñones de pacientes con Pseudo Esclerosis, pero el hallazgo pasó desapercibido.

En 1918 *Thomalia* (66) y en 1921 *Wimmer* (79) describieron en esta enfermedad casos con espasmo de torsión que constituía un nuevo elemento semiológico.

En 1920 *Spielmeier* y *Pollak* (58) estudiaron desde el punto de vista histopatológico, casos de enfermos de *Wilson* y casos de Pseudo Esclerosis, encontrando identidad del cuadro anatómico en ambos procesos y de la localización de las lesiones, variando solamente la intensidad y el grado de distribución.

En 1921 H. C. *Hall* (31) realizó un estudio completo de la Pseudo-Esclerosis de *Westphal-Strumpell* y de la Degeneración Lenticular Progresiva de *Wilson* y estableció finalmente la identidad completa de las dos enfermedades, reuniéndolas en una, bajo el término de "DEGENERACION HEPATO LENTICULAR", que persiste hasta la actualidad. Correspondería la primera a la forma adulta y la segunda a la forma juvenil.

En 1922 *Siemerling* y *Oloff* (57) basándose en la similitud de las cataratas que presentaban los enfermos wilsonianos con las producidas por cuerpos extraños conteniendo cobre, sugirieron audazmente que este metal podía encontrarse en el hígado y cerebro, así como en la córnea, y ser el cobre el responsable de esta enfermedad.

Es interesante anotar que entre 1920 y 1930 (68) se aplica el nombre de *Wilson*, para designar cuadros de otras etiologías, pero similares en el aspecto clínico a la DHL, tal fue el caso de las secuelas post-encefálicas de la famosa Encefalitis Epidémica que asoló a Europa y al mundo a partir de 1918. Así se habla de "Wilsonismos post-encefálicos", por la riqueza de secuelas tónico musculares y de movimientos anormales. En ese mismo período se precisó con refinamiento, formas clínicas mono-sintomáticas y pluri-sintomáticas, cerebrales y viscerales de la Enfermedad de *Wilson*. Se descubrió posteriormente formas clínicas portales, en casos muy aislados, donde la sintomatología es única o preferentemente dependiente de la enfermedad hepática que *Van Bogaert* (6), describió con el término de "Formas Portales de la Enfermedad de *Wilson*".

En 1930 *Haurowitz* (32) reveló incremento de depósitos de cobre en los tejidos, especialmente en el hígado, núcleos de la base y membrana de

Descemet, lo que explicaría las manifestaciones fundamentales de esta enfermedad: la cirrosis hepática, los disturbios extrapiramidales y la presencia de anillo corneal de *Kayser* y *Fleischer*.

Los descubrimientos de *Rumpel* y *Haurowitz* fueron reactualizados en 1945 por *Glazebrook* (26) quien verificó el aumento de cobre en el hígado de pacientes con enfermedad de *Wilson* y demostró, equivocadamente, que el cobre sérico estaba elevado. Este trabajo tuvo la virtud de no pasar desapercibido, iniciándose en el mundo científico una serie de investigaciones sobre el metabolismo del cobre en relación con la DHL.

En 1947 y 1948 *Holmberg* y *Laurell* (35) (36) investigando otros problemas, descubrieron la existencia de una alfa globulina ligada al cobre plasmático, que por su coloración azul denominaron: CERULOPLASMINA.

En 1948 *Mandelbrote* (49) y col. descubrieron incremento de la excreción de cobre en la orina de pacientes con enfermedad de *Wilson*.

En el mismo año, *Uzman* y *Denny Brown* (70) encontraron aminociduria en pacientes portadores de esta enfermedad.

En 1951 *Denny Brown* y *Porter* (15) y *Cumings* (13) describieron por primera vez la utilización de terapia quelante, introduciendo exitosamente el BAL en el tratamiento de estos pacientes.

En 1952 simultáneamente e independientemente *Scheinberg* y *Gitlin* (55) y *Bearn* y *Kunkel* (5) demostraron que la Ceruloplasmina no está presente o está muy disminuída en los pacientes con enfermedad de *Wilson*.

En 1953 *Zimdhal*, *Hyman* y *Cook* (80) encontraron que la absorción de cobre a nivel intestinal estaba aumentada en la DHL, y que podía ser bloqueada esta absorción por el cloruro de potasio administrado oralmente.

En 1956 *Walshe* (75) introduce la Penicilamina en el tratamiento de esta enfermedad, facilitando enormemente la acción terapéutica de estos enfermos y desplazando en gran medida al BAL, por ser mejor quelante y de más fácil manejo.

En 1963 *Sunderman* (65) y col. informan de otro quelante útil en esta enfermedad metabólica: el Dietilditiocarbamato, que no ha alcanzado el éxito de la Penicilamina (39).

En 1963 y 1964 *Denny Brown* (16) (17) basándose en diferencias clínicas, etiopatogénicas, y de respuesta a los quelantes propone diferenciar esta enfermedad en dos entidades clínicas diferentes: La forma Juvenil o de *Wilson* y la forma adulta o de Pseudo Esclerosis de *Westphal-Srumpell*, rompiendo la unidad de *Hall*, y dando pronósticos diferentes para ambas formas clínicas.

En 1968 *Sternlieb* y *Scheinberg* (59) (61) (62) (7) (19) (20) abren en el mundo científico una gran polémica, aún no concluída, en relación a la utilización de la Penicilamina como profiláctico en familiares de pacientes con enfermedad de *Wilson*, en sujetos de carga genética o con alteraciones bioquímicas similares, clínicamente asintomáticos.

Tales son en síntesis apretada, los pasos más significativos en el estudio de la enfermedad que nos ocupa.