



ORIGINAL

Dificultades en el diagnóstico de los pacientes con enfermedad de Wilson en la práctica clínica: experiencia de 15 casos



María Pilar Huarte-Muniesa^{a,*}, Esther Lacalle-Fabo^b, Juan Uriz-Otano^a,
Silvia Berisa-Prado^b, Sira Moreno-Laguna^c y María Jesús Burusco-Paternáin^a

^a Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

^b Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

^c Servicio de Genética, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 20 de noviembre de 2013; aceptado el 18 de febrero de 2014

Disponible en Internet el 12 de abril de 2014

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Wilson;
Estudio Genético;
Score de Leipzig;
Sales de Cinc;
Gen *ATP7B*

Resumen

Introducción: La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno hereditario que cursa con depósito de cobre (Cu), provocando principalmente clínica hepática, neurológica y/o psiquiátrica. Ante la ausencia de algunos de sus rasgos típicos, el diagnóstico de la EW es difícil y se basa en la combinación de pruebas clínicas, analíticas y genéticas.

El objetivo del estudio fue reflejar la complejidad del diagnóstico de la EW en la práctica clínica.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de la historia clínica de los pacientes diagnosticados de EW, describiendo la presentación clínica, hallazgos histológicos, analíticos y evolución tras tratamiento. Además se hizo estudio genético y se aplicó el «score» diagnóstico de Leipzig.

Resultados: Incluimos un total de 15 pacientes, 4 sintomáticos: clínica hepática (1), neurológica (1), psiquiátrica (1) y mixta (1) y 11 pacientes presintomáticos: hipertransaminasemia (8) y estudio familiar (3).

Se objetivó anillo Kayser-Fleischer en 2 pacientes, ambos sin clínica neurológica. El 73% presentaba ceruloplasmina ≤ 5 mg/dL y el 40% Cuo 24h > 100 μ g. El Cu hepático superaba los 250 μ g/g t.s. en el 85% de los pacientes. El estudio genético (mutaciones gen *ATP7B*) permitió el diagnóstico final en 5 pacientes con mínimos rasgos de la enfermedad, uno de ellos sintomático (clínica psiquiátrica). Se identificaron 5 mutaciones previamente descritas (p.M645R, p.R827W, p.H1069Q, p.P768L y p.G869R) y 3 inéditas (p.L1313R, p.I1311T y p.A1179D), siendo p.M645R la mutación más frecuentemente encontrada.

Tras el tratamiento se objetivó una mejoría de los parámetros analíticos (transaminasas, cupruria) y de la sintomatología, excepto en los pacientes con clínica neuropsiquiátrica.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: phuartem@cfnavarra.es, phuartem@gmail.com (M.P. Huarte-Muniesa).

KEYWORDS

Wilson Disease;
Genetic testing;
Leipzig score;
Zinc salts;
ATP7B gene

Conclusiones: Nuestra serie refleja el papel relevante del estudio genético en el diagnóstico de EW. La identificación en nuestro medio de la mutación p.M645R en la mayoría de nuestros pacientes debe tenerse en cuenta en la estrategia para el análisis molecular del gen *ATP7B* en nuestra población.

© 2013 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Complexity of the diagnosis of Wilson disease in clinical practice: Our experience in 15 patients

Abstract

Background: Wilson disease (WD) is an inherited disorder that causes copper (Cu) accumulation, leading to mainly liver, neurological and/or psychiatric manifestations. In the absence of some of the typical features, diagnosis of WD is difficult and is based on the combination of clinical, biochemical and genetic testing. The aim of this study was to illustrate the complexity of the approach to WD in daily clinical practice.

Methods: We retrospectively analyzed the medical records of patients with WD, including the clinical presentation, histological and biochemical findings, and follow up after treatment. We also carried out genetic testing, and the Leipzig diagnostic score was applied.

Results: We included 15 patients. Four were symptomatic, with liver (n = 1), neurological (n = 1), psychiatric (n = 1) and mixed clinical manifestations (n = 1), and 11 were presymptomatic, with elevated transaminases (n = 8) and family study (n = 3).

We observed Kayser-Fleischer ring in 2 patients, both without neurologic symptoms.

Ceruloplasmin ≤ 5 mg/dL was present in 73%, and 24-hour urinary Cu > 100 μ g in 40%. Liver Cu was > 250 μ g/g.d.t. in 85% of the patients. The final diagnosis of WD was given by genetic testing (*ATP7B* gene mutations) in 5 patients with minimal disease features, including one symptomatic patient (psychiatric symptoms). We identified 5 previously reported mutations (p.M645R, p.R827W, p.H1069Q, p.P768L and p.G869R) and 3 unpublished mutations (p.L1313R, p.I1311T and p.A1179D); the most frequent mutation was p.M645R.

After treatment, biochemical parameters (transaminases, urinary copper) and symptoms improved, except in patients with neurological and psychiatric manifestations.

Conclusions: Our series illustrates the important role of genetic testing in the diagnosis of WD. The identification of the p.M645R mutation in most of our patients should be kept in mind in the molecular analysis of the *ATP7B* gene in our region.

© 2013 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno hereditario que cursa con depósito de cobre (Cu) en diferentes tejidos, provocando daño hepático, neurológico y/o psiquiátrico. Fue descrita por primera vez en 1912 por Kinnier Wilson. Está clasificada dentro del grupo de las enfermedades raras con una prevalencia variable según las áreas geográficas de aproximadamente 30 pacientes por cada millón de habitantes^{1,2}.

En la práctica clínica diaria y ante la ausencia de algunos de sus rasgos típicos, el diagnóstico de esta entidad es difícil y se basa, generalmente, en una combinación de pruebas clínicas (detección anillo Kayser Fleischer [KF], resonancia cerebral, biopsia hepática), analíticas (ceruloplasmina y Cu sérico y hepático, cupruria) y genéticas (detección de diferentes mutaciones del gen *ATP7B*), muchas de ellas recogidas en el «score» diagnóstico de EW de Leipzig^{3,4}. Su diagnóstico precoz es importante para la instauración de un tratamiento adecuado, que conlleva en muchos casos, la desaparición de los síntomas y una supervivencia similar a la de la población general.

El tratamiento de la EW se basa en la administración de agentes quelantes de Cu (D-penicilamina, trientina) y/o fármacos que inhiben su absorción intestinal (acetato de cinc). En la actualidad algunos autores desaconsejan el tratamiento con D-penicilamina por su alta toxicidad⁵.

El objetivo del presente estudio es reflejar la complejidad del diagnóstico de la EW en la práctica clínica habitual, describiendo la presentación clínica y la utilidad del estudio genético y del sistema de puntuación de Leipzig para el diagnóstico de esta enfermedad, en una serie consecutiva de pacientes diagnosticados de EW.

Material y métodos

Estudio retrospectivo, descriptivo de una cohorte de pacientes diagnosticados de EW en nuestro medio (hospital terciario). Se revisaron sus historias clínicas recogiendo datos analíticos, clínicos y genéticos.

Como pruebas analíticas, se recogieron hemograma, parámetros hepáticos y de función renal (bilirrubina total, AST, ALT, GGT, FA, albúmina, creatinina), Cu sérico, niveles de ceruloplasmina (en EW habitualmente < 20 mg/dL), y

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3287889>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3287889>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)