

Manifestaciones osteoarticulares en tres hermanos con enfermedad de Wilson

N. Rodríguez Nieva^a, A. Febrer Rotger^a, M. Meléndez Plumed^a y A. Vernet Borri^b

^aServicio de Rehabilitación y Medicina Física. ^bServicio de Neuropediatría.
Hospital Universitario Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.

Las alteraciones osteoarticulares son una de las manifestaciones menos frecuentes en la enfermedad de Wilson. Su presentación es muy variable en forma de osteoporosis, osteomalacia, cambios inflamatorios de pequeñas articulaciones, artrosis en edades tempranas, osteocondrosis espinal, fracturas y calcificaciones heterotópicas.

El objetivo de este trabajo es presentar las diferentes manifestaciones osteoarticulares observadas en 3 hermanos con enfermedad de Wilson que se manifestó en edades muy tempranas con una gravísima afección neurológica. Con el tratamiento farmacológico y un intenso programa de rehabilitación integral se estabilizaron. Durante la evolución, los 3 pacientes presentaron fracturas de cúbito y radio, tras traumatismo de baja energía; múltiples calcificaciones heterotópicas, algunas de ellas asintomáticas; procesos inflamatorios en forma de sinovitis de cadera y disminución de la densidad mineral ósea (DMO). La etiología de estas manifestaciones todavía está poco esclarecida, aunque lo más aceptado es la alteración del metabolismo fosfocálcico.

Palabras clave:

Enfermedad de Wilson. Calcificaciones heterotópicas. Osteoporosis. Fracturas. Sinovitis. Contracturas.

OSTEOARTHROPATHY IN THREE SIBLINGS WITH WILSON'S DISEASE

Osteoarthropathies are one of the less usual manifestations of Wilson's disease. They appear in different forms such as osteoporosis (the most frequent), inflammatory changes in small joints, osteomalacia, osteoarthritis in younger ages, spine osteochondritis, fractures and heterotopic ossification.

This article describes the different osteoarthropathies in three children: two brothers and one sister with Wilson's disease that first manifested in early childhood with severe neurological signs. After drug treatment and an intense rehabilitation program, the clinical signs stabilized. Du-

ring the course of the disease, all three children presented fractures of the ulna and radius after low energy trauma, several heterotopic ossifications, some of which were asymptomatic, and inflammatory processes such as hip synovitis and reduction in mineral bone density. The etiology of this kind of manifestation is not yet clear, although the most widely accepted explanation is alteration in calcium and phosphate metabolism.

Key words:

Wilson's disease. Heterotopic ossification. Osteoporosis. Fractures. Synovitis. Contractures.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Wilson es un trastorno hereditario (autosómico recesivo) del metabolismo del cobre producido por mutaciones o deleciones de la proteína ATP7B¹, cuyo gen se localiza en el cromosoma 13 (13q 14.3-q21.1). Su defecto es la reducción de la capacidad para incorporar el cobre a la ceruloplasmina y la dificultad en su excreción por la vía biliar, que produce una degeneración hepatolenticular. Su prevalencia es muy variable²⁻⁴.

Las principales manifestaciones son las hepáticas, en forma de hepatitis o cirrosis, y neurológicas, combinando un cuadro extrapiramidal, cerebeloso y pseudobulbar, si bien estas formas pueden presentarse aisladamente. También puede manifestarse con trastornos psiquiátricos desde cambios de comportamiento hasta depresión o psicosis⁵. Es típico de esta enfermedad, aunque no patognomónico, el anillo corneal de Kayser-Fleischer siempre asociado a la afección neurológica. Menos frecuentes son las alteraciones hematológicas, renales y los cambios osteoarticulares cuya patogenia no está bien esclarecida.

El objeto de este artículo es presentar las diferentes manifestaciones osteoarticulares observadas en 3 hermanos con enfermedad de Wilson.

Correspondencia: Dra. A. Febrer Rotger.
Servicio de Rehabilitación. Hospital Sant Joan de Déu.
Pº Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: afebrer@hsjdbcn.org

Recibido en octubre de 2003.

Aceptado para su publicación en marzo de 2004.

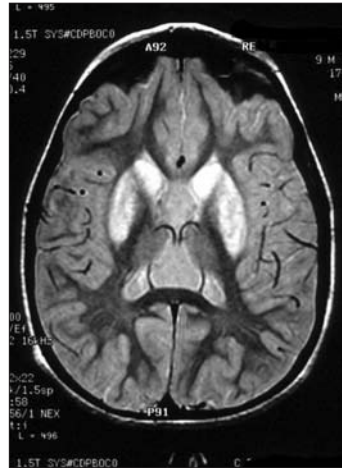


Figura 1. Imagen de RM que muestra una importante afectación de los núcleos lenticular y caudado por los depósitos de cobre característica de la enfermedad de Wilson.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Recogimos los casos de 3 hermanos con enfermedad de Wilson, 2 varones, gemelos monovitelinos de 14 años de edad (casos 1 y 2), y una mujer (caso 3) de 18 años. La enfermedad se manifestó primero en los niños, a los 9 años de edad con una gravísima afección neurológica con pérdida de las habilidades motoras y del habla. El diagnóstico de los gemelos obligó al estudio de su hermana que, a pesar de estar asintomática, presentó las mismas alteraciones bioquímicas. No se recogieron antecedentes patológicos de interés, salvo un cuadro de anemia hemolítica en la niña 2 años atrás.

Los tres coincidían en las pruebas diagnósticas. Una resonancia magnética (RM) con alteraciones de la señal en los núcleos lenticular y caudado (fig. 1), una biopsia hepática con signos de cirrosis y cambios indicativos de enfermedad de Wilson y la presencia del anillo corneal de Kayser-Fleisher. La alteración de los valores del cobre, tanto en sangre como en orina, y de la ceruloplasmina no fueron constantes. Asimismo se objetivó una leve pancitopenia. La función renal se conservaba en la niña mientras que en los 2 niños aparecían discretas alteraciones del filtrado renal.

Se instauró tratamiento con D-penicilamina en los 3 casos en dosis decrecientes que se retiró a los 10 días por empeoramiento de la sintomatología neurológica, en particular por aumento de las distonías. Se sustituyó por sulfato de cinc y se asoció tratamiento sintomático con benzodiazepinas, trihexifenidilo, L-dopa y baclofeno. Debido a que el cuadro siguió empeorando hasta la pérdida total de la capacidad de la marcha y la distonía progresaba, se ensayó con tetrahidromolibdenato de amonio, que 4 meses después se suspendió en los varones, por estabilización del cuadro neurológico, por lo que de nuevo se volvió al sulfato de cinc. En la niña, sólo pudo administrarse durante 3 semanas por intolerancia gástrica. Tanto el tetrahidromolibdenato como el cinc actúan disminuyendo la absorción intestinal de cobre por formación de sulfuro

de cobre; el cinc induce también la formación de metalotieneína en las células intestinales, que se une al cobre dietético facilitando su eliminación por esta vía.

Desde el punto de vista osteoarticular las manifestaciones fueron muy variadas:

Caso 1

El gemelo A, 2 años después del diagnóstico, presentó una fractura de cúbito y radio derechos tras un traumatismo de baja energía. Fue tratado practicando osteosíntesis y yeso. Tres meses después, tras otra caída, se volvió a fracturar y se trató de nuevo conservadoramente. Por la reincidencia de fracturas se solicitó una densitometría ósea que fue informada como osteopenia con una *z-score* de $-1,64$ DE.

Caso 2

El gemelo B, 6 meses después del diagnóstico, sufrió rotura del bíceps braquial, tras un mínimo traumatismo, que se trató conservadoramente con una férula dorsal. Por la persistencia de los síntomas se solicitaron radiografías, objetivándose una calcificación extensa en el antebrazo derecho. Cuatro meses después, refirió dolor en muslo izquierdo, que se orientó como contractura muscular sin que se apreciara ninguna alteración radiológica. Poco después el paciente refirió dolor en el brazo izquierdo que limitaba la abducción y la rotación externa y presentaba además una tumefacción dura que se tradujo en el estudio radiológico como una reacción perióstica diafisaria en húmero izquierdo compatible con calcificación heterotópica (fig. 2) por lo que se inició también tratamiento con etidronato sódico en dosis de 20 mg/kg/día durante 2 meses. En este caso no se asoció a elevación de las fosfatasas alcalinas. Recientemente, presentó dolor en la cadera izquierda con limitación de la movilidad que se orientó gammagráficamente como una sinovitis de cadera (fig. 3), descartándose nuevas calcificaciones y que se resolvió con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y reposo. Este niño requirió además cirugía correctora del pie derecho por equinovaro irreducible.

Caso 3

A los 2 años del diagnóstico, la niña presentó un cuadro de dolor agudo en el hombro izquierdo, tras un movimiento brusco, y se palpó una tumefacción dura que la tomografía computarizada (TC) informó de formación fusiforme subperióstica indicativa de calcificación heterotópica. Ante la sospecha de otras calcificaciones se solicitó una gammagrafía ósea que constató la presencia de éstas en la cortical del húmero izquierdo, del derecho, en el occipital y en la cara interna del tercio proximal de la diáfisis del fémur (fig. 4). Coincidiendo con un aumento de las fosfatasas alcalinas en ese momento (562 mU/ml) se inició tratamiento con etidronato sódico, que se mantuvo durante un mes y medio, hasta la normalización de éstas



Figura 2. Calcificación heterotópica localizada en húmero izquierdo.

(314 mU/ml). Ocasionalmente ha referido otras algias musculares orientadas como contracturas musculares.

En la actualidad, los 3 niños presentan marcha libre, están escolarizados y su rendimiento académico es correcto, con adaptación curricular.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Wilson suele manifestarse en la preadolescencia y habitualmente con síntomas hepáticos. La afección neurológica es raro que aparezca antes de los 12 años⁶. Sin embargo, los casos que presentamos tienen un interés añadido, ya que se comenzaron con una gravísima alteración neurológica y a una edad más temprana.

La bibliografía referente a las manifestaciones osteoarticulares de esta enfermedad es escasa y poco clara en cuanto a su etiología. Se han descrito alteraciones del tipo de osteoporosis, osteomalacia (raquitismo, fracturas y deformidades), cambios inflamatorios de pequeñas articulaciones, artrosis en pacientes jóvenes, osteocondrosis



Figura 3. Estudio gammagráfico con imagen compatible con sinovitis inflamatoria de cadera.

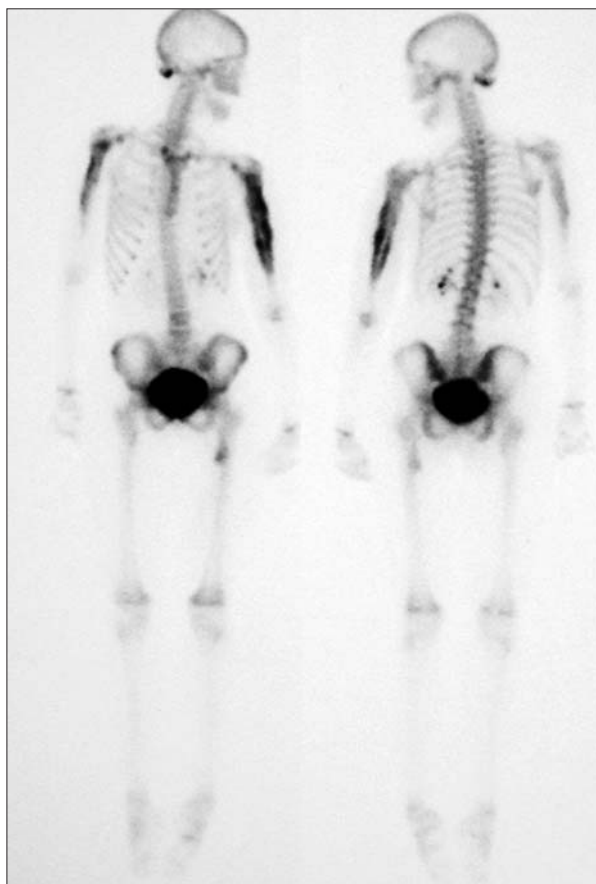


Figura 4. Gammagrafía ósea que evidencia la presencia de múltiples calcificaciones heterotópicas localizadas en: húmero izquierdo, del derecho, en el occipital y en la cara interna del tercio proximal de la diáfisis del fémur.

espinal, calcificaciones capsulotendinosas^{7,8}, hiperlaxitud articular y roturas musculotendinosas⁹.

De todas ellas, la osteoporosis es la manifestación más frecuente⁷, que relacionan con un aumento del aclaramiento renal de los fosfatos¹⁰. Además, no están establecidos los criterios densitométricos de osteoporosis y de osteopenia para este grupo de población, y sólo puede hablarse de disminución de la densidad mineral ósea (DMO), según los valores de la *z-score*. Solamente en uno de los gemelos se observó esta característica pero sin incremento de la fosfatúria.

La osteomalacia en los niños se debe a la acidosis tubular renal distal que en consecuencia produce hipercalcemia¹¹ e hipoparatiroidismo secundario¹². Para algunos, esta alteración del metabolismo fosfocálcico es consecuencia de la propia alteración del metabolismo del cobre. De cualquier modo, en los 3 casos, únicamente la hipercalcemia fue una constante al principio del diagnóstico. El resto de iones (en sangre y orina) presentaron valores muy variables en ambos sentidos, aunque hay que decir que no se dispone de un registro completo del filtrado renal. La hormona paratiroidea no estaba alterada.

Hay estudios que demuestran la presencia de depósitos de cobre en los cartílagos y sinoviales¹³, que producirían la reacción bioquímica causante de la artropatía. También encuentran que en pacientes en tratamiento con quelantes, estas alteraciones articulares son menores¹⁴.

En ocasiones, la afección osteoarticular precede a la sintomatología neurológica y puede ser asintomática¹⁵. En la niña sólo una de las calcificaciones fue sintomática y se desconoce el momento de aparición del resto. En los varones aparecieron tras el diagnóstico.

La artrosis precoz la explican como secundaria a fracturas o a lesiones del cartílago, en relación a pequeños traumatismos producidos en el contexto de la espasticidad y las distonías de estos pacientes¹⁴. Sin embargo, estas alteraciones no son frecuentes en otras enfermedades con trastornos del movimiento.

Las calcificaciones heterotópicas son transformaciones de tejido mesenquimatoso en hueso normal. Se han descrito con más frecuencia en los traumatismos craneoencefálicos y se postula que la inmovilización, los microtraumatismos, la espasticidad, las alteraciones de las proteínas y los electrolitos, la estasis circulatoria, la isquemia tisular o las alteraciones vasomotoras son tipos de estímulos que se relacionan con su aparición^{16,17}, aunque todavía no están bien definidos. En el gemelo B solamente existía el antecedente de una rotura del bíceps braquial previa a la aparición de la calcificación en ese nivel, pero no existe esta evidencia para las otras calcificaciones. Se podría pensar también en la distonía o en la inmovilización como posibles estímulos o en las alteraciones de las proteínas por la afectación hepática y de los electrolitos secundarias a la enfermedad. Todo ello es de difícil demostración, y en la literatura especializada no se

refleja una causa evidente. Sin embargo, la rotura musculotendinosa se podría explicar por la alteración estructural de las fibras debido a la presencia del metal a este nivel⁹.

En conclusión, los casos que nos ocupan presentan una gran variedad de manifestaciones osteoarticulares, aunque para mejor comprensión de su mecanismo de producción se requiere un estudio del metabolismo fosfocálcico más completo. En cuanto a las calcificaciones heterotópicas, creemos que probablemente aparezcan más relacionados con la afección neurológica que con la propia enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fatemi N, Sarkar B. Structural and functional insights of Wilson disease copper-transporting ATPase. *J Bioenerg Biomembr* 2002;34:339-49.
2. Jimenez FJ, Molina JA, Orti M, Luquin MR. Trastornos del movimiento (III). Síndromes coreicos y distonía. *Medicine* 1998;7:4383-7.
3. Kaklamanis P, Spengos M. Osteoarticular changes and synovial biopsy findings in Wilson's disease. *Ann Rheum Dis* 1973;32:422-7.
4. Wilson DC, Phillips MJ, Cox DW, Roberts EA. Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children. *J Pediatr* 2000;137:719-22.
5. Denning TR. The neuropsychiatry of Wilson's disease: A review. *Int J Psychiatry Med* 1991;21:135-48.
6. Chang CH, Luzzio CC, Talavera F, Gálvez-Jiménez N, Baker MJ, Lorenzo N. Wilson Disease. *Medicine Journal* 2001;2.
7. Canelas HM, Carvalho N, Scaff M, Vitule A, Barbosa ER, Azevedo EM. Osteoarthropathy of hepatolenticular degeneration. *Acta Neurol Scand* 1978;57:481-7.
8. Xie YZ, Zhang XZ, Xu XH, Zhang ZX, Feng YK. Radiologic study of 42 cases of Wilson disease. *Skeletal Radiol* 1985;13:114-9.
9. Stein V, Petersen W, Laprell H. Bilateral spontaneous rupture of the quadriceps tendon in a patient with Wilson disease. A case report. *Unfallchirurg* 1999;102:733-6.
10. Strickland GT, Leu ML. Wilson's disease. Clinical and laboratory manifestations in 40 patients. *Medicine (Baltimore)* 1975;54:113-37.
11. Hoppe B, Neuhaus T, Superti-Furga A, Forster I, Leumann E. Hypercalcemia and nephrocalcinosis, a feature of Wilson's disease. *Nephron* 1993;65:460-2.
12. Carpenter TO, Carnes DL Jr, Anast CS. Hypoparathyroidism in Wilson's disease. *N Engl J Med* 1983;309:873-7.
13. Kramer U, Weinberger A, Yarom R, Zoldan J, Bahar A, Godoth N. Synovial copper deposition as a possible explanation of arthropathy in Wilson's disease. *Bull Hosp Jt Dis* 1993;52:46-9.
14. Menerey KA, Eider W, Brewer GJ, Braunstein EM, Schumacher HR, Fox IH. The arthropathy of Wilson's disease: Clinical and pathologic features. *J Rheumatol* 1988;15:331-7.
15. Aksoy M, Camli N, Dilsen G, Kocak N, Erdem S, Ozdogan E, et al. Osteoarticular pains and changes in Wilson's disease: A radiological study in fourteen patients in nine Turkish families. *Acta Hepatogastroenterol (Stuttg)* 1975;22:164-70.
16. Hurvitz EA, Mandac BR, Davidoff G, Johnson JH, Nelson VS. Risk factors for heterotopic ossification in children and adolescents with severe traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73:459-62.
17. Kluger G, Kochs A, Holthausen H. Heterotopic ossification in childhood and adolescence. *J Child Neurol* 2000;15:406-13.