

PACIENTE CON DISARTRIA

Dres. Virginia Vázquez y Pablo Barvosa

CASO CLINICO

Paciente masculino de 15 años, vegetariano, con antecedente de púrpura de Schönlein Henoch a los 10 años, con disartria y enlentecimiento de la deglución de aproximadamente 3 semanas de evolución; refiere haber presentado 3 meses antes parestesias en ambas manos de 2 semanas de duración que cedieron espontáneamente, y hace un año trastorno leve en el habla.

En la consulta el paciente presentaba como únicas alteraciones al examen físico, mioclonus lingual con disartria y déficit leve de la convergencia ocular.

Debido a que también tenía enlentecimiento para la deglución se realizó una videodeglución que informó alteración del primer y segundo tiempo, y evaluación con el Servicio de Endoscopía Respiratoria que fue no patológica. Se decidió su internación para control clínico, diagnóstico y tratamiento.

■ ¿En qué diagnósticos piensa inicialmente?

El paciente presenta disartria y se piensa en etiología neurológica, se plantean los siguientes diagnósticos diferenciales:

Etiología Vascular	Accidente Cerebro-Vascular Vasculitis SNC Vasculitis Lúpica
Etiología Infecciosa	Difteria Botulismo Enfermedad de Lyme

Etiología Neurológica	Miastenia Gravis Síndrome de Guillain Barré (Variante Millet Fisher)
Etiología Tumoral	Enfermedad desmielinizante post infecciosa Glioma de Tronco Encefálico
Etiología Metabólica	Enfermedades Mitocondriales: Enfermedad de Leigh, Kerns-Sayre Enfermedad de Wilson

Si bien el paciente refería síntomas de doce meses de evolución, eran leves y surgieron retrospectivamente, por lo cual nos encontramos ante un cuadro de evolución relativamente agudo-subagudo (menos de un mes de evolución). Esto nos obliga a descartar la patología tumoral en forma rápida.

No surgían antecedentes infecciosos previos ni actuales por los cuales los diagnósticos de difteria, botulismo y enfermedad desmielinizante post infecciosa (ADDEM) perdían fuerza. Además para difteria no tenía clínica de faringitis, miocarditis u oftalmoplejía, aparte de ser una enfermedad rara, aun en pacientes que no han sido vacunados.

Para botulismo, no tenía ningún antecedente de ingestión de productos en mal estado, ni constipación, ni parálisis de miembros u ocular, además de ser un paciente de edad más grande, en el cual se asume que la acidez gástrica es suficiente para destruir las esporas del *Clostridium botulinum*.

Los pacientes con ADDEM presentan una semiología neurológica más variada y en general no

queda limitada a pares craneales bajos sino que tienen mayor compromiso de vías largas, tanto motoras como sensitivas por compromiso de la vaina de mielina. Si bien no parecía tener un patrón de modificación diario como la miastenia, había que descartarla, lo mismo que el Síndrome de Millet Fisher. Para miastenia gravis, no tenía un patrón de distribución generalizado, sino que la debilidad era solo de los músculos orolingüofaciales lo que le condicionaba disartria y los trastornos deglutorios, y como ya se refirió no iba aumentando progresivamente con el correr de las horas. Para síndrome de Millet Fischer, el paciente no tenía pérdida de reflejos, ni trastornos sensitivos o parestesias, ni trastornos disautonómicos.

Para accidente cerebrovascular, la instalación fue progresiva y no de tipo ictal, quedó limitado al territorio del bulbo como por compromiso de la arteria basilar pero sin afectar la vía córtico-espinal contralateral como en los síndromes alternos tipo Foville superior o inferior.

Para vasculitis lúpica, no tenía otros signos de la enfermedad, pero había que descartar compromiso vasculítico de sistema nervioso central en un paciente varón sin artritis, nefritis, fotosensibilidad, eritema malar, lupus discoideo fijo, ni poliserositis, por lo que había un único criterio clínico de compromiso del SNC, lo que alejaba el diagnóstico.

La enfermedad de Lyme no existe en Argentina, pues la transmite la garrapata de ciervos del norte de EE.UU o del sur de Canadá, de la zona boscosa de los grandes lagos.

Queda descartar enfermedades metabólicas. Para Kerns-Sayre el paciente no presentaba blo-

queo cardiaco ni oftalmoplejía. Para enfermedad de Leigh había tenido buen desarrollo y no estaba tan deteriorado. Y finalmente queda la enfermedad de Wilson, pero no tiene compromiso hepático sino solo de sistema nervioso.

■ ¿Qué estudios orientarían su diagnóstico?

Se solicitó laboratorio con hemograma, eritrosedimentación, hepatograma completo, urea, creatinina, amonio, láctico, CPK, ionograma, calcemia, fosfate-mia, factor antinuclear (FAN), anticuerpos antineutrófilos centrales (ANCAc) y periféricos (ANCAp) y factor reumatoideo (FR) que fueron todos normales; cupremia, cupruria y ceruloplasmina plasmática que continuaban pendientes.

Estos análisis permitirían descartar tanto la patología infecciosa como el lupus eritematoso sistémico.

Se realizó electromiograma que fue informado como normal, por lo que también se pudieron descartar la miastenia gravis y el Síndrome de Millet Fisher.

Se realizó una resonancia magnética de cerebro (RMI) que permitió descartar tanto tumor de tronco encefálico como accidente cerebrovascular o vasculitis. (Figura 1).

El informe de resonancia es el siguiente: observamos la alteración en la intensidad de la señal en los núcleos grises de la base observándose hiperintensidad en FLAIR a nivel de ambos lentículos con extensión hacia pulvinar y también lemniscos en protuberancia e incluso bulbo, existe también hipointensidad a nivel de los pálidos internos, anormal para la edad del paciente.

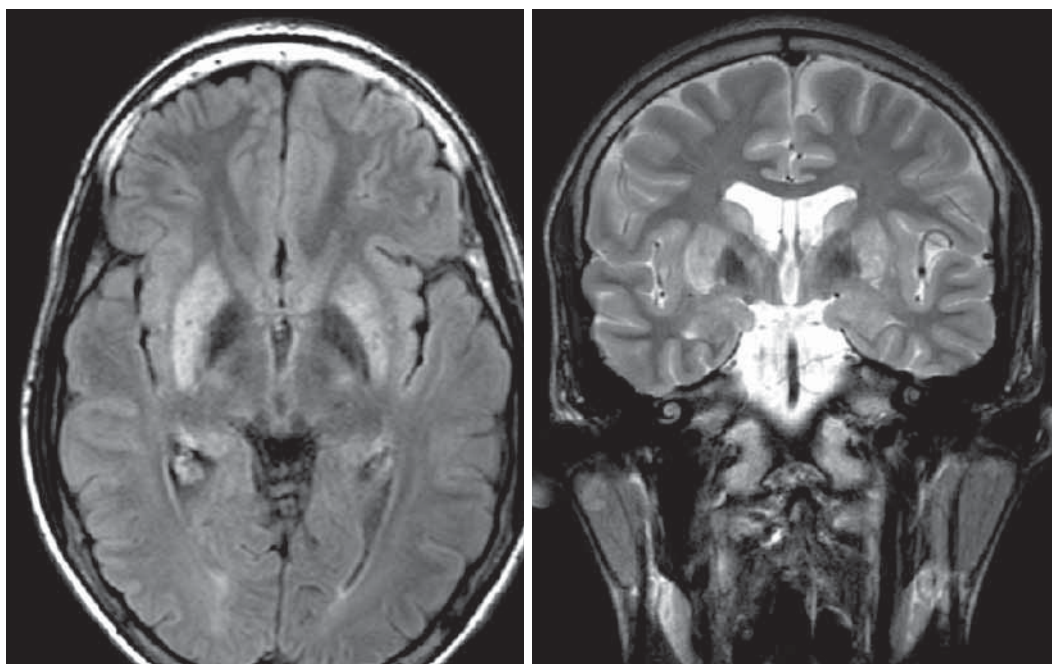


Figura 1: RMI cerebro, cortes axial, FLAIR y coronal T2, lesiones hiperintensas en ambos putámenes y señal hipointensa simétrica en ambos globos pálidos.

Estas imágenes sugieren la posibilidad de enfermedad neurometabólica por lo cual se sugiere valorar en el cuadro del contexto clínico y eventualmente estudio neurometabólico. La espectroscopía podría agregar algún dato ya que a veces en algunos pacientes y enfermedades suele estar aumentado el ácido láctico.

Secundariamente se observa la presencia de un quiste aracnoideo retrocerebeloso izquierdo y cavum septum vergae.

Resto del examen sin otros hallazgos significativos.

■ **¿Qué interconsultas realizaría en este momento?**

Entonces se decidió realizar interconsulta con oftalmología a fin de evaluar posibles manifestaciones oculares de las enfermedades sospechadas; en la misma se hallaron depósitos de pigmentos en córnea a nivel periférico compatibles con anillos de Kayser-Fleischer.

Posteriormente se obtuvieron resultados de laboratorio de metabolismo del cobre, presentando cupremia normal (64.4 ug/dl; valor normal 70 a 140 ug/dl), cupruria elevada (562 ug en 24hs, para un valor normal de 26 a 64 ug/d), y ceruloplasmina plasmática disminuida (8 mg/dl; valor normal entre 15 y 54 mg/dl), realizándose entonces diagnóstico de Enfermedad de Wilson.

Durante la internación se realizó una nueva RMI de cerebro sin cambios.

También se realizó interconsulta con los servicios de Hepatología (a pesar de no presentar compromiso hepático), Genética, Cardiología (evaluación

normal con electrocardiograma y ecocardiograma), Nefrología por presentar hematuria leve y proteinuria mixta tubular, no requiriendo ningún tratamiento.

Se decidió comenzar tratamiento con trientine dado que éste presenta menores efectos adversos y menor riesgo de empeoramiento de la clínica que la penicilamina en los casos de manifestación neurológica.

Durante la internación el paciente se alimentó inicialmente con sonda nasogástrica, hasta realización de nueva videodeglución a las 2 semanas de inicio del tratamiento que no mostraba alteraciones, por lo que reinició alimentación oral.

Se realizaron frecuentemente controles de cupruria, con valores que continuaba aumentados (mayor a 1000 ug en 24 hs).

Luego de un mes de tratamiento con trientine a dosis habituales (500 mg/día) el paciente comenzó a empeorar las manifestaciones neurológicas, presentando aumento de la disartria, hemiparesia leve izquierda, descendiendo la dosis de trientine a la mitad. Actualmente el paciente presenta hemiparesia izquierda a predominio de miembro superior y disartria severa.

Se efectuó una nueva resonancia magnética cerebro, sin y con gadolinio, con difusión y espectroscopía. (Figura 2). Se comparó con la resonancia previa. Persiste la hiperintensidad a nivel de los núcleos caudados y de ambos putámenes y en forma mínima a nivel de los lemniscos en protuberancia y bulbo. Acentuada hipointensidad de los globos pálidos.

Estos datos son coincidentes con el diagnóstico clínico de enfermedad de Wilson, que era el planteo diagnóstico.

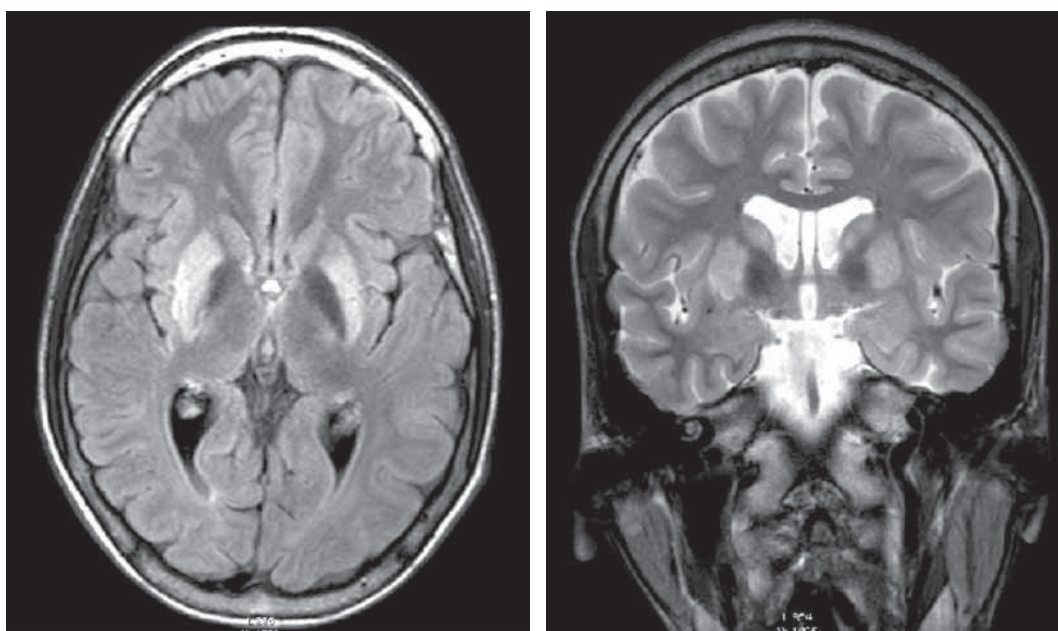


Figura 2: RMI cerebro, cortes axial FLAIR y coronal T2, persisten las anomalías descritas en la Figura 1.

ENFERMEDAD DE WILSON CON COMPROMISO NEUROLÓGICO PURO

La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por hepatopatía, cambios degenerativos en cerebro y anillos de Kayser-Fleischer a nivel ocular. Tiene una incidencia de 1/500.000 a 1/1.000.000 nacimientos. Sin tratamiento es progresiva y fatal.

En esta enfermedad existe una anomalía en el gen que codifica la ATPasa7B, transportadora de cationes necesaria para la excreción biliar de cobre y la incorporación de este a la ceruloplasmina reduciendo su vida media y por lo tanto su concentración plasmática. La falla en la excreción de este catión provoca una acumulación difusa de cobre en el citosol de los hepatocitos y posteriormente también en otros tejidos como cerebro, riñones y córneas.

Las formas de manifestación de la enfermedad son muy variables, incluyendo hepatomegalia asintomática, hepatitis subaguda o crónica, insuficiencia hepática fulminante, cirrosis criptogénica, hipertensión portal, ascitis; retraso de la pubertad, amenorrea; anemia hemolítica con Coombs negativa; trastornos neurológicos (disartria, distonía, ausencia de coordinación motora, deterioro del rendimiento escolar); y trastornos psiquiátricos (alteraciones en la conducta, depresión). Cuanto más joven sea el paciente, más probable es que la manifestación hepática sea la predominante; y luego de los 20 años de edad predominan los síntomas neurológicos.

Es más frecuente encontrar anillos de Kayser-Fleischer en aquellos pacientes con compromiso neurológico que en los que presentan compromiso hepático únicamente.

Ante la sospecha de enfermedad de Wilson se confirma el diagnóstico estudiando los indicadores del metabolismo del cobre: la ceruloplasmina sérica baja (aunque puede ser normal en situaciones de inflamación aguda o de aumento estrogénico), nivel sérico de cobre que puede estar elevado y la excreción urinaria en 24 hs de cobre aumentada. Aún si estos indicadores se encuentran normales, si la sospecha de enfermedad de Wilson es alta es posible confirmarla con dosaje tisular de cobre a través de biopsia hepática o el estudio molecular para la detección de la mutación del gen de la ATPasa7B.

Para el diagnóstico de esta enfermedad existen las siguientes pruebas:

- **Orina de 24 horas:** arroja valores superiores a 100 microgramos / 24hs, (los valores para una persona sana son entre 20 y 50 microgramos / 24hs), excepto para aquellos con fallo hepático o enfermedad obstructiva del hígado por más de un año. Los portadores sanos arrojan en un 90% de los casos entre 65 y 100 microgramos/24 hs.
- **Anillo de Kayser-Fleischer:** Lo presentan el 90% de los afectados neurológicamente y/o con síntomas psiquiátricos.
- **Cobre sérico:** VN 70 - 140 mg/dl es variable en EW y los esteroides o anticonceptivos orales alteran la fiabilidad de la prueba.

Finalmente y sólo cuando sea necesario para la confirmación del diagnóstico y cuando las pruebas anteriores no sean concluyentes, entonces se relizaría:

- **Biopsia hepática:** en la EW aparecen valores superiores a 200 microgramos/gramo tejido hepático seco. Para los portadores sanos heterocigotos nunca puede ser superior a los 125 microgramos/gramo.

En el tratamiento es importante la reducción de cobre en la dieta y puede utilizarse mantenimiento con zinc como quelante del cobre de los alimentos. El tratamiento farmacológico se basa en la administración de quelantes de cobre, entre los que se encuentran la penicilamina, el dihidrocloruro de trietilenotetramina (trientine) y el tetratiomolibdato (que se encuentra en investigación y no se consigue en Argentina). En pacientes con manifestaciones neurológicas la penicilamina tiene un riesgo de 50% de empeoramiento de la clínica debido a que la liberación importante de cobre a nivel hepático generaría niveles plasmáticos altos de cobre con mayor llegada al cerebro. El trientine presenta menor tasa de empeoramiento de los síntomas, alrededor de un 25%, y el tetratiomolibdato entre 2 a 4%.

Los pacientes con enfermedad de Wilson no tratado mueren a causa de las complicaciones hepáticas, neurológicas, renales o hematológicas. Debiéndose considerar la posibilidad de realizar trasplante hepático en pacientes con hepatopatía fulminante, cirrosis descompensada o enfermedad neurológica progresiva.

LECTURA RECOMENDADA

- Behrman R., Kliegman R, Jenson H. Nelson. Tratado de Pediatría 17a edición, Madrid. Ed. Elsevier; 2006: 1321-1323.
- Roberts EA, Schilsky MI. A practice guideline on Wilson disease. Hepatology. 2003; 37: 1475-92.
- Brewer G. J., Askari F., Lorincz M. T. et al. Treatment of Wilson Disease With Ammonium TetrathiomolybdateIV: Comparison of Tetrathiomolybdate and Trientine in a Double-blind Study of Treatment of the Neurologic Presentation of Wilson Disease. Arch Neurol. 2006; 63(4): 521-527.
- Brewer G. J. Wilson's Disease: A clinician's guide to Recognition, Diagnosis and Management.
- Actualizaciones temáticas en gastroenterología: Enfermedad de Wilson. Laboratorio Madaus. Unidad de Hepatología. Hospital Universitario de Valme, Sevilla. 2007.