

Anemia hemolítica Coomb's negativo y trastornos en la coagulación en la enfermedad de Wilson

Clark-Feoktistova Y¹, Ruenes-Domech C², García- Bacallao E², Theodor T³, Roblejo-Balbuena H⁴, Maragoto-Rizo C⁵, Collazo- Mesa T⁴, Esperón-Álvarez AA⁴, Castañeda-Guillot C².

¹Universidad de Guantánamo, Guantánamo, Cuba; ²Instituto Nacional de Gastroenterología, La Habana, Cuba; ³University Hospital for Active Treatment "Lozenets", Sofia, Bulgaria; ⁴Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, ⁵Centro Internacional de Restauración Neurológica, La Habana, Cuba

Email: yuliacf@cug.co.cu

RESUMEN

La enfermedad de Wilson constituye un problema de salud mundial. Se transmite con un patrón de herencia autosómico recesivo. Las manifestaciones clínicas presentes en los pacientes con la misma son muy variables, lo cual contribuye a las dificultades en el diagnóstico. La presencia de anemia hemolítica Coomb's negativo y trastornos en la coagulación no es común en la enfermedad de Wilson, pero se han informado casos en la literatura como inicial manifestación de la misma y hay que prestar especial atención. La búsqueda de anemia hemolítica Coomb's negativo constituye un criterio diagnóstico establecido mundialmente. Objetivo: Identificar anemia hemolítica Coomb's negativo y trastornos de la coagulación en pacientes cubanos con la enfermedad de Wilson. Se estudiaron 50 pacientes cubanos de diversas provincias del país (las más representadas: La Habana y Pinar Río). Se realizó la prueba Coomb's negativo. Se extrajo el ADN de los pacientes por precipitación salina. Se realizó la búsqueda de mutaciones en los exones: 2, 3, 6, 8, 10 y 14 del gen *atp7b* mediante las técnicas SSCP, digestión enzimática y secuenciación. Se identificó un paciente con anemia hemolítica (mutación p.H1049Q) y otro con trastorno de coagulación, (presenta la mutación p.L708P), en edades pediátricas, la frecuencia fue de 2 %. El paciente con trastorno en los factores de la coagulación fue candidata a trasplante hepático pues presentaba encefalopatía hepática, entre otras complicaciones. En estos pacientes se personalizó el tratamiento. Aunque la enfermedad de Wilson no es una enfermedad hematológica hay que pensar en su presencia y redireccionar el tratamiento, en beneficio del

paciente. De acuerdo a nuestra experiencia y a otras a nivel internacional hay que incluir en el equipo de trabajo al hematólogo.



Palabras clave: anemia hemolítica Coombs negativo, trastornos en la coagulación, enfermedad de Wilson

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Wilson (EW) constituye un problema de salud mundial. Es un trastorno hereditario descrito por primera vez por Samuel Alexander Kinnear Wilson en 1912. Si no se atiende de forma adecuada, esta enfermedad provoca lesiones irreversibles en el hígado y en el cerebro que puede conducir a la muerte en edad pediátrica. Se caracteriza por la acumulación de cobre en hígado, cerebro, cornea y otros tejidos. Las manifestaciones clínicas presentes en los pacientes con esta enfermedad son muy variables, lo cual contribuye a las dificultades en el diagnóstico clínico.¹ Se han informado casos con presencia de anemia hemolítica y trastornos en la coagulación en la enfermedad de Wilson²⁻⁴. Algunas veces la anemia hemolítica va acompañada a una necrosis hepática fulminante.³ En estudios realizados pacientes brasileños se informó que más del 10 % presentó anemia hemolítica. La causa molecular que provoca la EW son las mutaciones en el gen *atp7b*. Se han informado en la actualidad más de 500 mutaciones en el gen *atp7b* causantes de la EW.⁵

OBJETIVOS

- 1) Identificar la presencia de anemia hemolítica Coombs negativo y trastornos de la coagulación en pacientes cubanos con la enfermedad de Wilson.
- 2) Identificar la causa molecular en los pacientes con la enfermedad de Wilson que presentan anemia hemolítica Coombs negativo y trastornos de la coagulación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron 50 pacientes cubanos de diferentes provincias del país (las más representadas fueron: La Habana y Pinar Río). Se realizó la prueba Coombs a todos los pacientes. Se extrajo el ADN de los pacientes por el método de precipitación salina. La amplificación de los fragmentos de interés se realizó mediante la técnica PCR (reacción en cadena de la polimerasa). Se realizó la búsqueda de mutaciones en los exones 2, 3, 6, 8, 10 y 14 del gen *atp7b* mediante las técnicas: SSCP, digestión enzimática y secuenciación. Se utilizó el programa bioinformático Blast para la identificación de las mutaciones. El hematólogo identificó al paciente con trastorno en la coagulación y anemia hemolítica Coombs negativo. Este estudio fue aprobado por el comité de ética y consejo científico de las instituciones involucradas. Los pacientes dieron su consentimiento por escrito de participar en la investigación, mediante un documento elaborado para tal fin, de acuerdo con los principios éticos de la declaración de Helsinki y Edimburgo de Octubre del 2000 para las investigaciones médicas en seres humanos.

Cada caso fue identificado con la letra P con una numeración consecutiva y se conformó el registro nacional de los pacientes que presentan la EW, el código correspondiente a las muestras solo lo conocían los investigadores que trabajaron en esta investigación.

RESULTADOS

Se analizaron 50 individuos con sospecha de la presencia de la enfermedad de Wilson, de ellos 18 de sexo femenino (36 %) y 32 de sexo masculino (64 %). La edad de inicio de la EW fue de $12 \pm 7,9$ años.

Se identificó un paciente con anemia hemolítica, el cual presentó la mutación p.H1049Q (mutación más frecuente en Europa) y otro con trastorno de coagulación que presentó la mutación p.L708P (mutación más frecuente en Islas Canarias) en edades pediátricas, la frecuencia fue de 2 %. Es válido destacar que en los pacientes con estas complicaciones se identificó la causa molecular de su enfermedad, que son las mutaciones en el gen *atp7b*, lo cual es muy importante para la identificación de portadores y pacientes asintomáticos en su familia y hacer la prevención de la misma.

El paciente con trastorno en los factores de la coagulación fue candidato a trasplante hepático pues además presentaba encefalopatía hepática, entre otras complicaciones y estaba en estado crítico. En estos pacientes se personalizó el tratamiento donde participaron un conjunto de especialistas tales como: gastroenterólogos, hematólogos, genetistas, neurólogos, hepatólogos, bioquímicos, entre otros. Aunque la EW no es una enfermedad hematológica hay que pensar en su presencia en algunos casos y redireccionar el tratamiento, en beneficio del paciente.

La presencia de trastornos de la coagulación y anemia Coomb's negativo en la EW es bajo, pero está presente, por lo hay que realizar las pruebas necesarias para su confirmación.

CONCLUSIONES

De acuerdo a nuestra experiencia y a otras de nivel internacional, hay que incluir al hematólogo en el equipo de trabajo para el diagnóstico clínico de la EW.

RECOMENDACIONES

Continuar el trabajo en conjunto de varios especialistas en función del diagnóstico del paciente con la EW y en los casos que sean necesarios redireccionar el tratamiento. Realizar la correlación genotipo-fenotipo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wu F, Wan J, Pu Ch, Qiao L, Jiang C. Wilson's disease: A comprehensive review of the molecular mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16: 6419-31.
2. Seth B, Gavhane J, Revathi N, Setia MS. Haemolytic anaemia – Initial presentation of Wilson Disease. *Indian J Basic App Med Res.* 2015; 4(3): 498-500.
3. Kumar E, Radhakrishnan A. Coombs Negative Hemolytic Anaemia in Wilsons Disease. *World J Med Sci.* 2014;10 (1): 41-2.
4. Schaefer M, Weber L, Gotthardt D, Seessle J, Stremmel W, Pfeiffenberger J, et al. [Coagulation Parameters in Wilson Disease.](#) *J Gastro Liver Dis.* 2015; 24(2): 183-8.
5. Gomes A, Dedoussis G. Geographic distribution of ATP7B mutations in Wilson disease. *Ann Human Biol.* 2016; 43(1): 1-8.