

## DEGENERACION HEPATOLENTICULAR

V. GILSANZ, J. M.<sup>a</sup> SEGOVIA, H. J. CASTRO-MENDOZA y A. GOYTRE.Clínica Médica Universitaria. Prof.: V. GILSANZ.  
Madrid.

Desde que en 1912 KINNIER WILSON<sup>1</sup> describió la enfermedad que actualmente conocemos con su nombre, han sido muchos los intentos hechos para conocer mejor los caracteres clínicos de este proceso y para aclarar su naturaleza y mecanismo de producción.

Considerada en un principio como una curiosa afección neurológica de tipo degenerativo, que se presentaba asociada a una cirrosis hepática, el problema se planteó en primer término en intentar saber si las lesiones cerebrales eran consecutivas al trastorno de la función hepática o si la afectación de ambos órganos, hígado y cerebro, eran simultáneas y debidas al mismo agente. En realidad, este problema aún no ha sido resuelto satisfactoriamente, a pesar de las investigaciones acumuladas. No obstante, en los últimos años, se han logrado avances notables que nos permiten estudiar la degeneración hepatolenticular desde puntos de vista nuevos, llenos de extraordinario interés, que acaso resuelvan no solo la secuencia de las lesiones hepáticas y cerebrales, sino también la etiopatogenia de la enfermedad. Estos aspectos nuevos son los que nos proponemos revisar y discutir en el presente trabajo, con motivo de la observación de dos casos típicos de degeneración hepatolenticular.

La enfermedad de Wilson es un claro ejemplo de la tendencia de la Medicina moderna a superar el concepto morgagniano, localista, de alteración anatómo-patológica de órganos, para reemplazarlo por el de lesión bioquímica como causa primaria del proceso.

## CUADRO CLÍNICO.

La degeneración hepatolenticular es una enfermedad de presentación familiar, que afecta a casi todos los individuos de una misma generación, sin que casi nunca existan lesiones hepáticas o cerebrales en los padres ni en el resto de los familiares de la generación precedente. Comienza casi siempre a manifestarse en la adolescencia. El caso más precoz de los descritos tenía cuatro años. La enfermedad puede evolucionar en una forma aguda, que cursa con fiebre alta, grave afectación del estado general y lleva a la muerte en el término de pocos meses. Otras veces, la evolución es más lenta, en forma progresiva, aunque se observan períodos en que la enfermedad parece estacionaria. Estas formas crónicas permiten en ocasiones una vida prolongada. JIMÉNEZ DÍAZ<sup>2</sup> refiere un caso en el que los primeros síntomas aparecieron a

los treinta años, muriendo el enfermo a los setenta. Seguramente, tales casos de aparición ya en la edad adulta, son los que tienen una evolución más crónica y pertenecen a lo que se ha denominado en la literatura alemana "pseudo-esclerosis de Westphal-Strümpell", considerándola como un proceso distinto de la enfermedad de Wilson. Hoy se admite la identidad de ambas afecciones desde los puntos de vista clínico y bioquímico, aunque persisten algunas peculiaridades que permitirían la distinción, fundamentalmente la edad de comienzo y el curso de la enfermedad: iniciación más precoz y evolución fatal en uno o dos años en el tipo Wilson.

## CUADRO NEUROLÓGICO.

Casi siempre la enfermedad comienza a manifestarse por síntomas neurológicos, siendo más tardíos los debidos a la cirrosis hepática. No obstante, en algunos casos, estos últimos preceden a las alteraciones nerviosas e, incluso, cabe la posibilidad de que el enfermo muera como consecuencia de la cirrosis sin haber presentado trastornos neurológicos (UZMAN y DENNY-BROWN<sup>3</sup>). En tales casos, la enfermedad solo puede reconocerse por la aparición completa en los hermanos y por la existencia del cuadro bioquímico, que después describiremos.

Por lo general, los primeros síntomas consisten en una dificultad progresiva para la marcha y para los movimientos finos de las extremidades superiores, dificultad debida a la hipertonía que se va estableciendo paulatinamente. Más tarde, aparecen crisis hipertónicas dolorosas, con movimientos involuntarios de las extremidades del tipo coreo-atetósico y más raramente en forma de espasmo de torsión. La expresión mímica de la cara se hace cada vez más pobre, aparece una disartria que va progresando hasta que el enfermo solo puede emitir sonidos ininteligibles. Hay también disfagia por hipertonía de los músculos de la base de la lengua que dificultan el primer tiempo de la deglución. Se presenta risa y llanto espasmódicos, que unidos a la disfagia hacen recordar a los enfermos seudobulbares. En esta fase, el enfermo presenta gran rigidez, el tronco está semiencorvado, la marcha se hace a pequeños pasos, la boca, entreabierta, deja al descubierto las encías superiores (uno de nuestros enfermos presentaba una gingivitis hemorrágica por la exposición reiterada de las encías al aire). De las comisuras cae abundante saliva y el enfermo sonríe de una manera vacía, sin sentido, todo lo cual le da un aspecto característico que, una vez conocido, hace difícil la confusión de este cuadro con otros síndromes neurológicos similares.

Un síntoma muy importante es el temblor. En la variedad pseudo-esclerótica, es a veces la única manifestación neurológica. Aumenta con los movimientos voluntarios, de tal manera, que

una de las primeras molestias que los enfermos perciben es la imposibilidad de llevar un vaso o una cuchara llenos de líquidos a la boca. El temblor consiste principalmente en movimientos de flexión y extensión de la mano sobre la muñeca a razón de tres a cinco por segundo. A veces participa en el temblor toda la extremidad superior. Como hemos dicho, es de carácter intencional, parecido al de la incoordinación cerebelosa, pero en las fases avanzadas de la enfermedad, o cuando el sujeto está emocionado, puede aparecer también en reposo, como en los parkinsonianos. DENNY-BROWN cree que el carácter principalmente cerebeloso del temblor, indica que es debido a las lesiones degenerativas en los núcleos dentados y rojo más bien que a las lesiones degenerativas de los ganglios de la base. No hay trastornos piramidales ni de la sensibilidad.

Mentalmente, los enfermos están poco afectados, aunque la amimia, la sonrisa vacía y la disartria, les dan un aspecto de oligofrénicos. En las fases finales, y por la progresión de las lesiones neurológicas, existe un auténtico déficit mental.

#### ALTERACIONES HEPÁTICAS.

En la mayoría de los casos en los que la degeneración hepatolenticular está bien desarrollada, los síntomas debidos directamente a la cirrosis son poco evidentes o faltan por completo. En una gran revisión hecha por ANDRÉ<sup>4</sup> sobre 145 casos recogidos de la literatura mundial y en los que el diagnóstico se basaba sobre la presencia del anillo corneal de Kayser-Fleischer o por la positividad de la historia familiar en los hermanos, 110 sujetos pertenecían al grupo de la "cirrosis latente" desde el punto de vista clínico. En cambio, en 27 casos de esta misma serie, es decir, en el 18,5 por 100, la sintomatología hepática era evidente, y en siete enfermos (5 por 100), la cirrosis se presentó sin alteraciones neurológicas. Pero aunque falte clínicamente, la cirrosis está siempre presente como se demuestra en la autopsia o en la biopsia hepática. Solo hay un caso publicado por WIMMER<sup>5</sup> en 1921, que presentaba todo el cuadro neurológico sin alteraciones cirróticas del hígado macroscópicas ni microscópicas.

Los síntomas digestivos, cuando aparecen, son vagos e inespecíficos: trastornos dispépticos, tendencia a la diarrea o al estreñimiento, pesadez post-prandial, etc., que evolucionan en forma recurrente. A veces, en alguno de estos episodios de agudización, puede aparecer una ligera ictericia. LUTHY<sup>6</sup> dice haber observado que cuando este estadio hepático de la enfermedad se hace evidente, los síntomas se atenúan o desaparecen por completo en el momento en que se inician las manifestaciones neurológicas.

A pesar de existir un hígado duro, intensamente cirrótico y una evidente esplenomegalia,

es difícil demostrar en la clínica tales alteraciones, ya que la palpación abdominal está muy dificultada por la hipertonia de los músculos de la pared del abdomen. Tal ocurrió en uno de nuestros casos, en el que las reiteradas exploraciones no permitieron palpar nunca el hígado duro ni el bazo aumentado de tamaño, que estaban intensamente alterados, como pudimos ver en una laparotomía exploradora que nos permitió al mismo tiempo hacer biopsias hepática y esplénica.

Las pruebas de laboratorio, encaminadas a demostrar la insuficiencia hepática, son por lo general negativas o muestran alteraciones poco marcadas. Ciertamente, asombra un poco esta negatividad, cuando macroscópica y microscópicamente, el hígado se nos muestra tan alterado en su estructura. ANDRÉ, en la copiosa revisión antes citada, encuentra que las antiguas pruebas de tolerancia a la glucosa y a la galactosa, eran negativas y que las cifras de bilirrubina en sangre estaban dentro de límites normales. Solamente la cantidad de urobilina y urobilinógeno en la orina se mostraban a veces algo aumentadas, aunque no de una manera constante. Nosotros, como otros autores (HOMBURGER y KOZOL<sup>7</sup>), hemos realizado las pruebas de floculación de Hanger y las de turbidez de MacLagan y Kunkel, repetidas varias veces, encontrando siempre resultados normales. El estudio electroforético de las proteínas plasmáticas en nuestros casos ha dado curvas normales.

#### ANILLO DE KAYSER-FLEISCHER.

Consiste en una pigmentación pardo-amari-llenta y a veces dorada, dispuesta en forma anular a nivel del margen más externo del iris, en la confluencia de la esclerótica y la córnea. Es un anillo casi siempre completo, aunque suele ser más ancho en la parte inferior. No obstante, a veces está reducido a una media luna en el borde corneal inferior. Con la lámpara de hendidura, se aprecian numerosas granulaciones doradas, situadas en la lámina de Descemet, sobre la superficie posterior de la córnea. En ocasiones, el anillo es tan tenue, que solo puede ponerse de manifiesto con la lámpara de hendidura. Según WALSHE, en algunos casos, pueden aparecer los mismos gránulos dorados en la cápsula anterior del cristalino.

El anillo de Kayser-Fleischer fué interpretado por VOGT y RUMPEL<sup>8</sup> como debido a la infiltración de la córnea por pigmentos derivados de la hemoglobina. En la actualidad se admite que se produce por acúmulo en esta zona de compuestos de cobre.

La pigmentación pericorneal es uno de los síntomas más precoces y más importantes de la degeneración hepatolenticular, aunque no siempre aparece. Es más constante en las formas pseudo-escleróticas de la enfermedad, aunque también se manifiesta en la forma juvenil. Nuestros dos enfermos lo presentan muy evidente.



## ANATOMÍA PATOLÓGICA.

En el sistema nervioso, las lesiones se localizan preferentemente y de forma típica en ambos putámenes, los cuales, en los primeros momentos de la enfermedad, disminuyen de tamaño y se decoloran. Más tarde, comienzan a aparecer en su interior pequeñas cavidades ("status spongiosus"), que aumentan de tamaño hasta producirse quistes muy evidentes. También se puede ver, a veces macroscópicamente, la afectación del globus pallidus y del

y superficie llena de nódulos de desigual tamaño, todo lo cual le confiere un aspecto semejante al de la cirrosis nodular de Marchand-Mallory. Microscópicamente, se ven células hepáticas degeneradas y signos de regeneración parenquimatosas; las bandas fibrosas proliferadas surcan el interior del hígado, delimitando grandes nódulos, que en parte son los que hacen relieve en la superficie. Nosotros hemos hecho el estudio histológico del hígado de uno de nuestros casos (pieza obtenida por biopsia). El aspecto macroscópico era el descrito y completa-

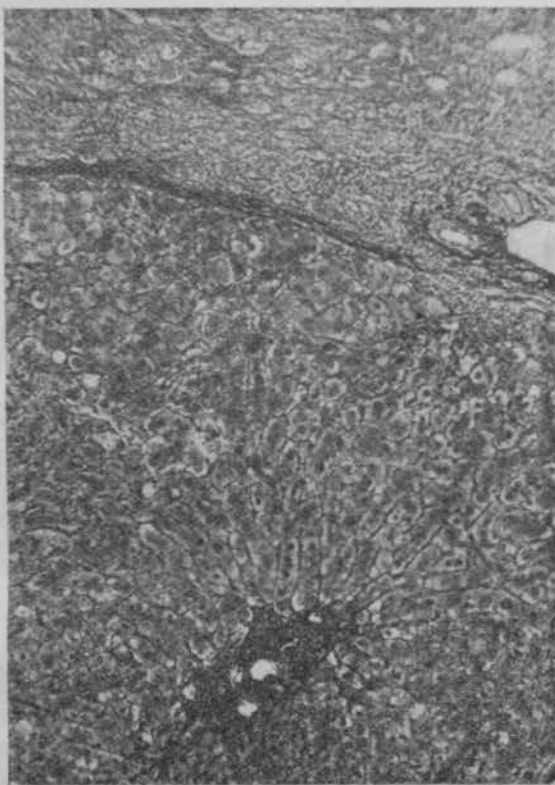


Fig. 1.—Fibrosis intersticial y que invade los lobulillos.

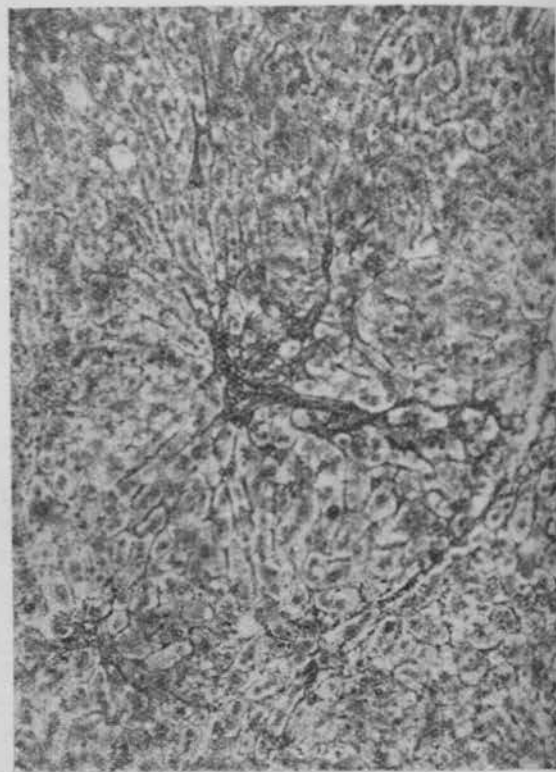


Fig. 2.—Aumento difuso de reticulina.

núcleo caudado. Esta degeneración quística es característica de la forma tipo Wilson o juvenil de la enfermedad. En la pseudo-esclerosis no aparecen cavidades. Microscópicamente, existe un edema con degeneración neuronal que al progresar lleva a la cavitación del parénquima. Al mismo tiempo, hay hiperplasia de la glia, que da lugar a una cápsula densa que rodea las lesiones más graves. Se ha descrito por ALZHEIMER<sup>9</sup> la aparición en esta enfermedad de unas células gliales gigantes, con núcleo grande de contorno irregular y rico en cromatina, rodeado de un amplio protoplasma. Se creyó que estas células eran específicas de la enfermedad, pero no son constantes y, por otra parte, se han encontrado en otros procesos. Las alteraciones histológicas se encuentran principalmente en el putamen, pero también existen, aunque más discretas, en el núcleo rojo, núcleos dentados del cerebelo, sustancia negra, corteza cerebral, etc.

El hígado aparece macroscópicamente de menor tamaño que lo normal, de color gris pálido

mente característico de la cirrosis nodular. En las microfotografías adjuntas (figs. 1 a 5) puede verse el aspecto histológico (Dr. Pérez Lista).

*Caso 1.*—Justo Rod. Quij. Veinte años. Labrador de la provincia de Toledo (figs. 6 y 7). En enero de 1952 comienza a sentir flojedad y gran cansancio en las piernas. Dos meses más tarde, temblor en extremidades inferiores, tanto sentado como de pie. Al mismo tiempo comenzó a tener sacudidas en los brazos, más en el lado derecho, bruscas, que le hacían tirar lo que tenía en la mano. Le repetían varias veces al día, sin que nunca perdiera el conocimiento. Poco a poco, iba notando mucha dificultad para los movimientos, pues sentía las extremidades y el tronco como "envarados". En mayo del mismo año, comenzó a sentir dificultad para hablar y para deglutir los alimentos; las palabras, que al principio pronunciaba más lentamente, se fueron haciendo luego más escasas, hasta no poder apenas hablar. Actualmente solo emite algunos monosílabos ininteligibles. Desde julio, tiene abundante salivación que se le cae de la boca continuamente entreabierto. Desde el comienzo de su enfermedad le sangran con mucha facilidad las encías superiores, que quedan al descubierto permanentemente.

Antecedentes personales: Sin interés. Antecedentes familiares: Sus padres están completamente sanos, sin que en los antecedentes existan casos de enfermedad similar. Son cinco hermanos, el enfermo es el mayor de todos. El que le sigue en edad, tiene un cuadro más atenuado. Los otros tres, al parecer, están sanos.

En la exploración destaca: Facies amimica, con piel grasienta y brillante, la boca está semiabierta, quedando al descubierto las encías correspondientes a los incisivos superiores; estas encías están algo hipertrofiadas y sangran con facilidad. Abundante sialorrea. Temblor fibrilar de la lengua. Pupilas normales, con buena reacción; no hay nistagmus. Los pares craneales, normales. Tono muscular muy aumentado en todas las extremidades con fenómeno de rueda dentada. No hay signos piramidales ni cerebelosos. No signo de Romberg. Tórax: Pulmones y corazón normales a la percusión y auscultación. Abdomen: la hipertonia de

tratamiento (Dr. Castro Mendoza, método de Eden y Green): 125 gammas en veinticuatro horas. Nitrógeno total en orina (Kjeldhal): 21 g. en veinticuatro horas.

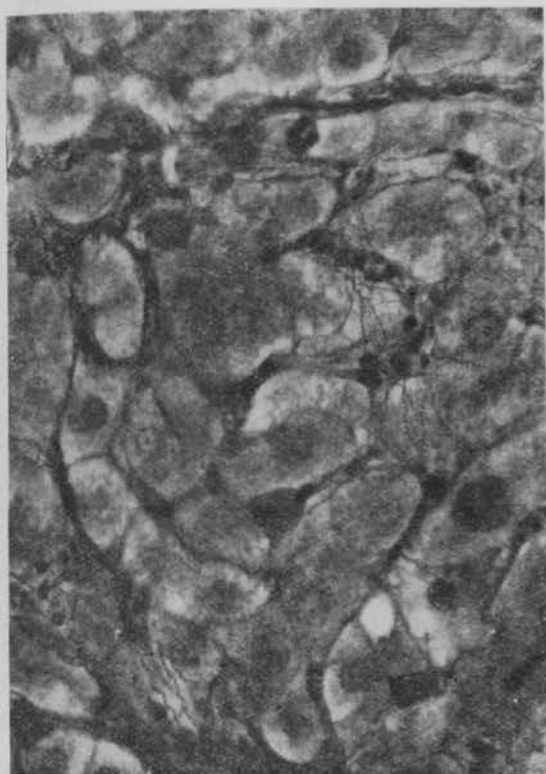


Fig. 3.—Penetración de la reticulina en el interior de los lobulillos.

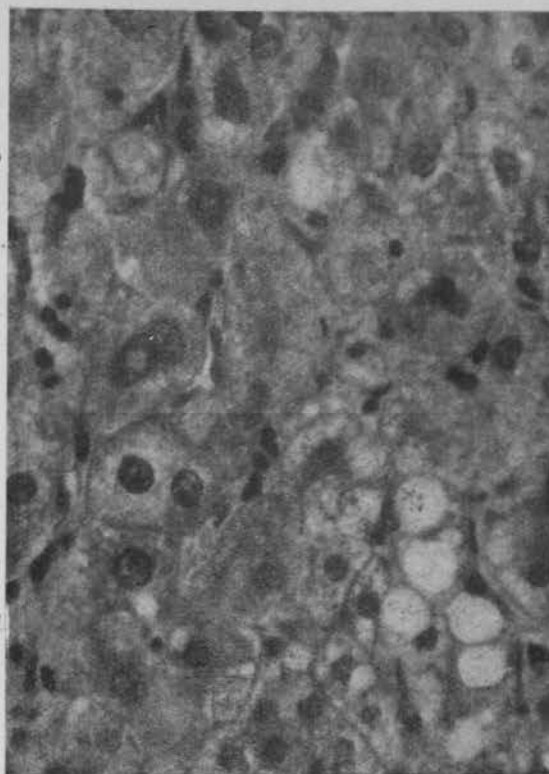


Fig. 4.—Hiperplasia de las células de Kupfer. Esteatosis en grandes gotas.

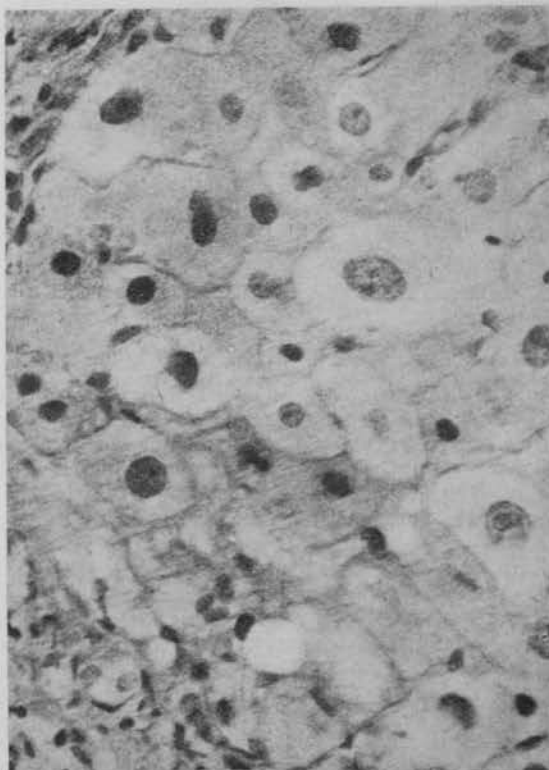


Fig. 5.—Células grandes, claras, con anisocitosis y desigual tamaño de los núcleos.

las masas musculares de la pared anterior impide la palpación profunda. Tensión arterial: 12-8,5. Sangre: hematies, 4.540.000; leucocitos, 5.700. Fórmula, 63 neutrófilos, 1 eosinófilo, 33 linfocitos y 3 monocitos. V. de S. índice 6. Varios análisis de sangre repetidos son semejantes. Plaquetas, 136.000. Constantes de coagulación, normales. Orina: Densidad, 1023, no hay albúmina ni glucosa. Colemia: directa 0,25 mg. por 100, indirecta 0,45 mg. por 100, total 0,70 mg. por 100. Hanger negativa. Mac Lagan 3,6 u. Kunkel, 12 u. Resultados similares en análisis posteriores. Electroforesis del suero: Proteínas totales 6,4 g. por 100, concentración de los componentes: albúmina 57,9 por 100; globulina alfa., 3,1 por 100; alfa., 3,9 por 100; beta, 11,9 por 100; gamma, 21,7 por 100, y delta, 1,3 por 100. En examen de la médula ósea (Dr. Paniagua) existe ligera hiperplasia reticular y eritropoyética, con disminución de elementos mieloides granulocíticos. Curva de glucemia: 1,23 g. por 100, sobrecarga con 50 g. de glucosa y determinaciones cada 30': 1,42, 1,47, 1,30. No aparece glucosuria en ninguna de las muestras de orina recogidas durante la prueba. Calcemia: 10,3 mg. por 100. Fosfatasa alcalina: 48,6 u. Fosf. ácida: 2 u. Cobre en orina antes del

Nitrógeno amínico en orina (método de Bournigault-Philibert): 0,7 g. en veinticuatro horas. El día 3 de marzo de 1953 se hace laparotomía exploradora, encontrán-



dose un hígado de superficie nodular, color grisáceo, muy duro y tamaño menor de lo normal. El bazo aumentado de tamaño (unas tres veces), de consistencia blanda. Se tomaron piezas para estudio histológico. Examen oftalmológico: fondo de ojo y agudeza visual normales; existe típico anillo de Kayser-Fleischer. EEG normal.

**Caso 2.º**—Pedro Rod. Quij. Diecinueve años. Labrador de la provincia de Toledo (fig. 8). A mediados de agosto de 1952 comenzó a notar temblor en la pierna izquierda cuando estaba sentado y le desaparecía al andar. Un mes más tarde, calambres en la pantorrilla derecha. En octubre, sensación de adormecimiento en las manos con dificultad para hacer movimientos finos, tirantez en todas las extremidades. Abundante salivación desde diciembre, en que también comenzó a notar dificultad para hablar, sobre todo para pronunciar la erre. En marzo de este año (1953) notó dificultad para

Análisis posteriores dan cifras semejantes. Orina: Densidad, 1.015; indicios de albúmina; no glucosa; Hanger negativo; Mac Lagan, 3,5 u. Kunkel, 15,5 u. Colemia di-



Fig. 6.

deglutir los alimentos sólidos. Desde los primeros días de abril tiene tendencia a mantener la boca entreabierta. No ha tenido fiebre; se ha hecho más sensible a los estímulos afectivos, pues ríe o llora con más facilidad que antes. Bien del resto de órganos y aparatos.

Antecedentes personales sin interés. Los familiares ya consignados en la historia de su hermano.

Exploración: Bien constituido, coloración morena de la piel con zonas de pigmentación oscura en frente, dorso de nariz y manos, piel seborreica. Facies inexpresiva, de mímica lenta y tendencia a la sonrisa, boca entreabierta, lengua con temblor fibrilar, no hay apenas sialorrea. Pupilas normales, no nistagmus. Anillo corneal de Kayser-Fleischer. Hipertonía muscular en rueda dentada en todas las extremidades. No hay signos piramidales ni cerebelosos. Reflejos superficiales y profundos conservados. Tórax: Corazón y pulmones normales a la percusión y auscultación. T. A. 12-8. Abdomen: A pesar de la hipertonía muscular, se palpa en epigastrio el borde hepático, de consistencia muy dura e irregular; no se percibe esplenomegalia. Sangre: Hematíes, 4.200.000; leucocitos, 7.300; neutrófilos, 56; eosinófilos, 7; linfocitos, 29, y monocitos, 8. V. de S. índice, 3.

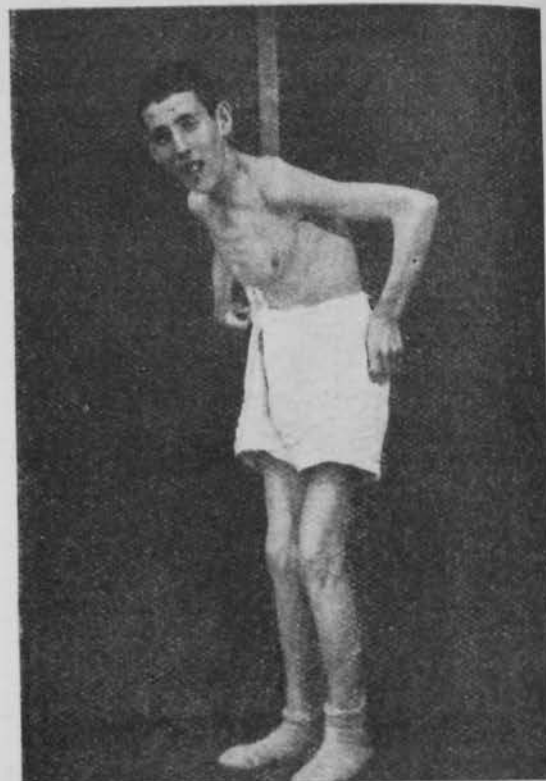


Fig. 7.

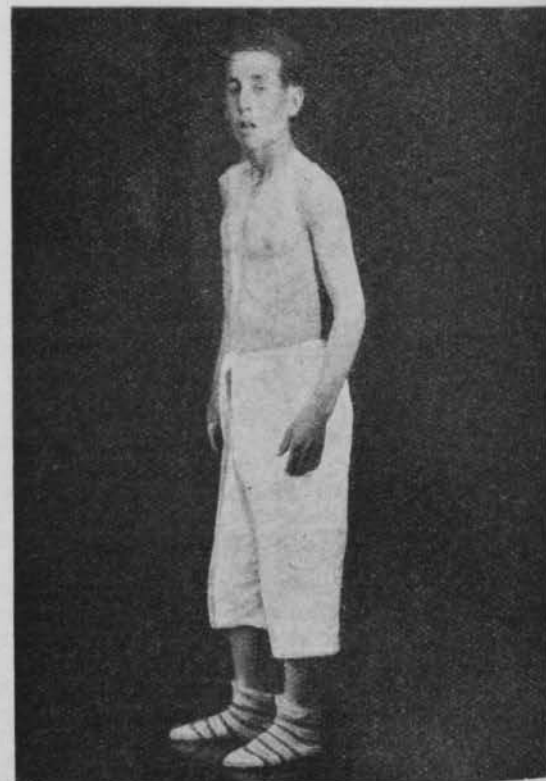


Fig. 8.

recta, 0,30 mg. por 100; indirecta, 0,50 mg. Total, 0,80 mg. por 100. Curva de glucemia: 0,83 g. por 100, sobrecarga con 50 gr. de glucosa y determinaciones cada 30': 1,40, 1,47, 1,28, 1,20, 1,07 g. por 100. En ninguna

de las muestras de orina recogida durante la prueba aparece glucosuria. Calcemia, 9,8 mg. por 100. Fosfatasas: alcalina, 62 u.; ácida, 3,2 u. Cobre en orina de veinticuatro horas, 250 gammas (Eden y Green). Nitrógeno total en orina en veinticuatro horas, 15,95 g. Nitrógeno amínico: 0,272 g. Punción esternal (doctor Paniagua): Nada anormal. Examen de fondo de ojo, normal; visión en ambos ojos = 1. E. E. G., normal.

#### PATOGENIA.

La naturaleza de la enfermedad de Wilson está aún sin aclarar, aunque ha sido en este terreno donde en los últimos años se han conseguido aportaciones valiosas.

BAKER<sup>10</sup>, en una revisión publicada en 1948, resumía las teorías propuestas para explicar la enfermedad en la siguiente forma: 1.º Es un proceso degenerativo que afecta al hígado y al cerebro. 2.º Es una enfermedad adquirida y ambos órganos son dañados simultáneamente por una toxina endógena. 3.º La lesión principal, producida por una toxina exógena, radica en el hígado y secundariamente se afectaría el cerebro.

Esta última posibilidad, la lesión hepática precediendo a la neurológica, ha sido la más aceptada y es la que analizamos a continuación. El propio WILSON, en sus primeras descripciones, ya pensaba que la cirrosis del hígado precedía siempre a la lesión lenticular. En tres de los casos por él descritos, un ataque de ictericia había precedido en algunos años al comienzo de los síntomas neurológicos. Otros casos publicados muestran también de manera evidente cómo los síntomas hepáticos anteceden a los neurológicos. Así HERZ y DREW<sup>11</sup> comunican un enfermo en el que hubo ictericia, dolorimiento en región hepática, astenia y febrícula cinco años antes de comenzar las manifestaciones neurológicas. Pero, como ya hemos dicho, no es lo corriente que la cirrosis, que prácticamente existe en el 100 por 100 de los casos, dé síntomas, no ya en el período pre-neurológico de la enfermedad, sino tampoco en el curso de la enfermedad plenamente desarrollada. No obstante, esto no invalida la posibilidad de que el hígado enfermo, a pesar de no producir manifestaciones clínicas ni humores de insuficiencia, influya de alguna manera sobre el cerebro.

Existen en la literatura observaciones sobre la aparición de síntomas neurológicos, incluso del tipo concreto de la degeneración lenticular, en el curso de enfermedades hepáticas del más variado origen. ALEXANDER<sup>12</sup> encontró síntomas extrapiramidales, que se desarrollaban en el curso de una cirrosis de Laennec, en un alcohólico de cincuenta y un años. Las lesiones anatomopatológicas del cerebro consistían fundamentalmente en degeneración y cavitación del pálido. WAGGONER y MALAMUD<sup>13</sup> describen también cinco casos de procesos hepáticos con manifestaciones clínicas y anatomopatológicas similares a las lesiones neurológicas de la

enfermedad de Wilson. De estos cinco enfermos, dos tenían una cirrosis alcohólica, otros dos eran diabéticos y el restante era una hepatitis. STADLER<sup>14</sup> ha reunido de la literatura 15 casos de procesos hepáticos diversos, principalmente cirróticos, en los que aparecieron síntomas neurológicos predominantemente extrapiramidales, y en cuyo análisis histológico se encontraron lesiones degenerativas de los ganglios de la base del cerebro o hiperplasia de la glia con células de Alzheimer. También SCHALTENBRAND<sup>15</sup> y SCHERER<sup>16</sup> han encontrado hiperplasia de la glia en casos de cirrosis hepática, que clínicamente presentaban un cuadro de corea senil. Por otra parte, es habitual en el coma hepático de las más diversas etiologías, observar la aparición de síntomas psíquicos y neurológicos, consistentes estos últimos en signos piramidales (Babinski, exaltación de reflejos) y extrapiramidales en forma de un fino temblor de las extremidades. Entre nosotros, JIMÉNEZ DÍAZ<sup>17</sup> ha llamado la atención sobre estos signos neurológicos del coma hepático, que explica por un fracaso de los sistemas fermentativos que regulan la actividad neuronal y que dependen de la normalidad de la célula hepática. ADAMS y FOLEY<sup>18</sup> estudian varios casos de coma hepático en el Boston City Hospital, y encuentran en todos ellos un fino temblor de las muñecas cuando el enfermo extiende los brazos. En algunos de estos casos, en los que pudieron hacer autopsia, hallaron en el cerebro una activación de los grandes astrocitos, semejantes a las células de Alzheimer de la enfermedad de Wilson. Recientemente pudimos estudiar en nuestra clínica un enfermo con una cirrosis icterica que tenía una rica sintomatología neurológica en la que predominaban la hipertonía y el temblor extrapiramidales, que se hicieron más marcados en los momentos finales. En otra ocasión observamos un cirrótico con manifestaciones clínicas idénticas a las de un tumor del lóbulo frontal.

Es curioso señalar que en algunos animales afectos de cirrosis hepática, aparecen en los últimos estadios de la enfermedad manifestaciones neurológicas, que son denominadas "vértigos hepáticos". En la enfermedad de Schweinsberg, de los caballos, y en la de Dunsiekte, de los gatos, estos síntomas consisten en vértigos, trastornos de la marcha, estupor y letargo. KALKUS y colaboradores<sup>19</sup>, al describir la cirrosis hepática de los caballos, resaltan la marcha vacilante y la boca entreabiada de estos animales, similar al aspecto típico de la facies de los enfermos de Wilson. DOBBERSTEIN<sup>20</sup>, al hacer la autopsia de caballos con cirrosis hepática, encuentra lesiones degenerativas de la corteza cerebral y del núcleo caudado, muy semejantes a las de la degeneración hepatolenticular humana, incluso con aparición de células gliales de Alzheimer.

No cabe duda, por tanto, que el hígado influye sobre el sistema nervioso y que las lesiones de los ganglios de la base pueden aparecer en determinados casos en los que el hígado está alterado, independientemente de la naturaleza etiológica de la lesión hepática. Según esto, la



enfermedad de Wilson no sería sino un caso particular de un fenómeno más general de la influencia del hígado sobre el cerebro. Pero ¿cuál es la naturaleza de esta influencia? El hecho de que la afectación hepática y cerebral sea constante en el Wilson y, en cambio, poco frecuente en otras cirrosis, y por otra parte, la presentación habitualmente familiar del proceso, nos hacen pensar que el mecanismo patogénico de la enfermedad que nos ocupa debe tener peculiaridades especiales.

**Papel del cobre.**—Observaciones de distintos autores (HAUROWITZ<sup>21</sup>, CUMMINGS<sup>22</sup>, MANDELBROTE<sup>23</sup>, etc.) nos han permitido saber que en la degeneración hepatolenticular existe un aumento considerable del contenido de cobre del hígado y del cerebro. También se ha descubierto que está aumentado el cobre en la sangre y en la orina de estos enfermos. La aparición del anillo corneal de Kayser-Fleischer se sabe actualmente que es debida a un depósito de cobre en la lámina de Descemet de la córnea.

Según CUNNINGHAM, la cantidad de cobre ingerida habitualmente es unas cinco veces superior a los requerimientos metabólicos del organismo humano. El cobre en el plasma, no se encuentra libre, sino unido a las proteínas en forma de un complejo metalo-proteico. Si se coloca suero en el interior de un saco de colodion se ve que no hay dialisis del cobre (ABDERHALDEN y MOLLER, BOYDEN y POTTER<sup>24</sup>). La mayor parte, o todo el cobre del suero, está contenido en una proteína pura que HOLMBERG y LAURELL<sup>25</sup> han podido aislar del suero de embarazada, y también del suero del cerdo. Esta proteína, denominada ceruloplasmina, es una globulina de peso molecular alrededor de 151.000, cada una de cuyas moléculas contiene ocho átomos de cobre. Electroforéticamente es una alfa-globulina. El exceso de cobre se elimina principalmente por la bilis, razón por la cual, en la enfermedad de Wilson, al estar alterado el hígado, se produciría la retención de cobre en el organismo, sobre todo en los órganos citados (hígado, ganglios de la base, córnea). La cantidad de cobre encontrado en el hígado de la degeneración hepatolenticular llega a ser hasta 50 veces superior a lo normal (GLAZEBROOK<sup>26</sup>). También hay un aumento en la eliminación urinaria. Nosotros hemos encontrado en nuestros enfermos una eliminación aumentada del cobre en orina del orden de 348 gammas en las veinticuatro horas en uno de los enfermos y de 210 gammas en otro, en tanto que en sujetos normales no pasa de las 100 gammas.

Se han pretendido explicar las manifestaciones de la enfermedad de Wilson por este acúmulo de cobre en los tejidos. El cobre, lo mismo que otros metales pesados, es un poderoso inhibidor de la actividad enzimática, incluso a grandes diluciones. LIPMANN<sup>26</sup> ha observado que una dilución de cobre del orden de 0,636 mg. por 100

inhibe la glicolisis en el músculo y si se tiene en cuenta que a veces la concentración de cobre en los ganglios basales es superior a un mg. por 100 g., se comprende fácilmente que este metal pueda impedir la respiración de los tejidos por parálisis de los sistemas fermentativos, todo lo cual conduce a la necrosis y cavitación posterior de los ganglios de la base.

Tanto clínica como experimentalmente, se conocen procesos en los que hay también un depósito de algún metal pesado en los tejidos. Así, en la hemocromatosis, con acúmulo de hierro en hígado, páncreas, piel, etc., existe también cirrosis y, aunque no hay signos neurológicos característicos, no son infrecuentes estados de somnolencia y torpor. La hemocromatosis, igual que la degeneración hepatolenticular, es una enfermedad de presentación familiar. Incluso se ha descrito algún caso en que ambos procesos coexistían en el mismo enfermo (KNIPERS). En los pocos casos observados de intoxicación por el manganeso (GAYLE<sup>27</sup>), aparece cirrosis, disartria y temblor de las manos. Se ha demostrado que tanto el cobre como el manganeso pueden producir cirrosis experimentales (MALLORY y PARKER, HURST<sup>28</sup>), pero ciertamente no es este el problema patogénico de la enfermedad de Wilson, ya que nadie piensa que sea simplemente una intoxicación exógena por el cobre la causa de la enfermedad. Lo importante es saber por qué se retiene el cobre y se va depositando en el organismo. La explicación más simple es la que antes señalábamos de que la lesión hepática previa en la enfermedad de Wilson, interfería la eliminación por la bilis de este metal. Pero llama en seguida la atención que en otras formas de cirrosis más intensas y en las que la excreción de la bilis está más afectada, no haya en cambio retención de cobre. Por otra parte, DENNY-BROWN y PORTER<sup>29</sup> han determinado en tres enfermos con degeneración hepatolenticular la eliminación de cobre por la bilis, encontrando cifras normales en lugar de la disminución esperada. Hay que suponer que el trastorno en el metabolismo del cobre, sea secundario a otras alteraciones más profundas en estos enfermos.

**Aminoaciduria.**—En 1948 UZMAN y DENNY-BROWN<sup>3</sup> encontraron en un enfermo con degeneración hepatolenticular que eliminaba por la orina una gran cantidad de aminoácidos. Desde entonces, observaciones de otros autores (PORTER<sup>30</sup>; COOPER, ECKART, FALSON y DAVIDSON<sup>31</sup>; DENT<sup>32</sup>; HIMSWORTH<sup>33</sup>; SPILLARE, KEYSER y PARKER<sup>34</sup>; DE VERDIER<sup>35</sup>) han confirmado la constante presencia de aminoaciduria en esta enfermedad.

Es sabido que en los momentos finales de las graves insuficiencias hepáticas, aparecen aminoácidos en la orina, especialmente leucina y tirosina. Cuando el hígado fracasa, deja de cumplir su función deaminadora y ésta es la principal causa del aumento de aminoácidos en

plasma y de la consiguiente aminoaciduria. Precisamente UZMAN y DENNY-BROWN partieron de la idea de que acaso en la cirrosis de la enfermedad de Wilson, pudiera existir algún trastorno en el metabolismo de los aminoácidos, debido a la disfunción provocada por la cirrosis. Pero una biopsia hepática demostró en su primer enfermo (era de la variedad pseudo-esclerótica), que no existía cirrosis, luego la aminoaciduria no podía ser secundaria a un déficit hepático. Esta aminoaciduria elevada en la enfermedad de Wilson, es un hallazgo constantemente comprobado por todos los autores que se han ocupado de este proceso. También nosotros hemos confirmado en nuestros enfermos una eliminación permanente por orina de una gran cantidad de aminoácidos, como puede verse por los cuadros adjuntos. Según UZMAN y DENNY-BROWN, en sujetos normales pueden encontrarse cifras de 100 a 200 mg. de N. amínico en veinticuatro horas. En nuestros casos hemos podido ver eliminaciones diarias que se acercaban al gramo. Por otra parte, y debido a las investigaciones de COOPER, se sabe que en la fase de estado de la cirrosis de Laennec, esto es, fuera de las fases terminales, no hay eliminación excesiva de aminoácidos y que en la degeneración hepatolenticular, el nivel de aminoácidos en plasma es normal (entre 3,3 a 5,7 mgs. por 100 c. c., datos que concuerdan con los nuestros). Todo esto indica que la aminoaciduria de la enfermedad de Wilson es primaria y que su causa no está en una mala función hepática, ni tampoco en un catabolismo proteico aumentado que elevase el nivel de aminoácidos en el plasma. Tal aminoaciduria precede en el tiempo a las alteraciones del hígado y del cerebro, como se ha demostrado fácilmente al comprobarse que en los hermanos de sujetos con enfermedad de Wilson existe esta aminoaciduria como única anomalía, sin ninguna alteración hepática o neurológica concomitante. Así, en un estudio de UZMAN y HOOD<sup>37</sup> hecho sobre una familia en la cual cuatro de nueve hermanos fallecieron con enfermedad de Wilson, había aminoaciduria persistente en los cinco hermanos restantes, por lo demás asintomáticos. Igualmente DENT y HARRIS<sup>32</sup> encuentran aminoaciduria elevada en dos hermanos, asintomáticos, de dos enfermos con degeneración hepatolenticular. También DE VERDIER<sup>35</sup> y HOOD y FAGERBERG<sup>40</sup> hacen observaciones semejantes. Nosotros hemos investigado la aminoaciduria de los tres hermanos que en edad seguían a nuestros dos enfermos (cuadro 1), observando un aumento notable (341 mg. en las veinticuatro horas), en el tercero de los hermanos, que aún no tiene síntomas y cifras normales en los dos hermanos más pequeños.

A nuestro juicio, todas las hipótesis patogénicas de la degeneración hepatolenticular, tienen que arrancar de la explicación de esta aminoaciduria primaria que precede a la aparición clínica de la enfermedad y que en la fase de es-

CUADRO I

Cromatografía de aminoácidos en orina



tado, constituye el trastorno metabólico más importante.

A continuación, y basándonos en los estudios efectuados en nuestros enfermos, nos proponemos discutir los dos puntos siguientes:

1.º ¿Cuál es la causa de la aminoaciduria en la degeneración hepatolenticular?

2.º ¿Qué relación tiene la aminoaciduria con la retención de cobre en los tejidos y con su eliminación aumentada por la orina?

1.º *Significación y causa de la aminoaciduria.*—Desde los primeros momentos de conocida, se ha pretendido comparar la aminoaciduria de la enfermedad de Wilson, con la aminoaciduria del síndrome de Toni-Fanconi.

El *síndrome de Toni-Fanconi* es un curioso trastorno metabólico, de naturaleza al parecer congénita y caracterizado por una excreción urinaria muy aumentada de aminoácidos, glucosa, fósforo inorgánico, potasio y bicarbonato. Clínicamente, estos enfermos, casi siempre niños, presentan raquitismo o bien osteomalacia resistentes a la vitamina D, aumento de la fosfatasa alcalina del suero y, en algunos casos, disminución de la reserva alcalina. La persistente eliminación de glucosa por la orina, conduce a un estado de adelgazamiento e incluso episodios transitorios de hipoglucemia, sobre todo por las mañanas, en ayunas. Hay también poliuria, que en un primer momento puede ser confundida con la poliuria de la diabetes insípida. A veces, la excesiva cistinuria origina el depósito de cálculos de cistina en el riñón. Pero acaso lo más interesante ahora para nosotros, es el hecho de que en muchos enfermos con síndrome de Fanconi, aparece a la larga una cirrosis hepática nodular (HIMSWORTH<sup>33</sup>, DENT<sup>36</sup>) exactamente igual que la de la enfermedad de Wilson. Esta cirrosis se explicaría por la pérdida continuada de aminoácidos y sería similar a la cirrosis experimental por carencia proteica. Creemos que este hecho es un eslabón fundamental en la patogenia de la cirrosis de la degeneración hepatolenticular.

DARMADY y col.<sup>41</sup> han pretendido explicar el síndrome de Fanconi por una alteración anatómica de la nefrona. En dos casos, hicieron una microdissección cuidadosa aislando las ne-



fronales y encontraron que el tubo contorneado proximal era más corto que normalmente y, además, estaba unido al glomérulo por un cuello angosto, como un cuello de cisne (swan-like). Pero BICKEL<sup>42</sup> critica estos hallazgos y afirma que las lesiones renales encontradas por DARMADY y col. no son constantes; no explican, por ejemplo, la retención de cistina que con frecuencia acompaña a este síndrome y que, por otra parte, tales lesiones pueden ser adquiridas. HOTTINGER<sup>43</sup> y DRABLÖS<sup>44</sup> no encontraron ninguna lesión renal anatómica, en dos casos infantiles del síndrome de Fanconi.

Si no existe alteración histológica tendríamos entonces que admitir que en el síndrome de Toni-Fanconi hay una alteración primaria de las funciones metabólicas del riñón, esto es, una "disnefria", según la denominación de JIMÉNEZ DÍAZ<sup>45</sup>. Tal error bioquímico, acaso debido a una mutación constitucional, podría residir en un trastorno del sistema deaminasa del riñón, ya que según FERGUSON y col. existe un estrecho paralelismo entre la intensidad de la deaminación renal y la reabsorción tubular de los

aminoácidos. STOWENS y DENT<sup>46</sup> por una parte, y COOKE, BARCLAY, GOVAN y NAGLEY<sup>47</sup> por otra, sostienen que en el síndrome de Fanconi hay una ausencia de fosfatasa en el túbulo contorneado proximal, lo que explicaría el aumento de la eliminación renal de fosfatos, glucosa y algunos aminoácidos que normalmente son reabsorbidos como esteres fosfóricos.

Uno de los primeros puntos que quisimos aclarar, era ver si en nuestros enfermos con degeneración hepatolenticular había alguna alteración de la función renal comparable a la que se observa en el síndrome de Fanconi. En el cuadro núm. 2 vemos que el dintel renal de glucosa es normal en los dos hermanos y que la función amoniopoyética del riñón está aumentada en los dos, como un índice del mayor sustrato que la aminoaciduria elevada proporciona al riñón. En el cuadro siguiente (núm. 3) se recogen los datos de sangre y orina más importantes para su comparación con el síndrome de Fanconi. En sangre, las cifras de fósforo, calcio, potasio, reserva alcalina y fosfatasa ácida, son normales. Únicamente, la cifra de fos-

CUADRO II  
ESTUDIO DE LA FUNCION RENAL

Dintel renal de glucosa:	Basal	30'	60'	90'	120'	150'
Justo Rod.						
Glucemia g. <sup>o</sup> / <sub>100</sub> .....	0,98	1,42	1,47	1,54	1,40	
Glucosuria .....	no	no	no	no	no	no
Pedro Rod.						
Glucemia g. <sup>o</sup> / <sub>100</sub> .....	0,83	1,40	1,48	1,28	1,20	1,07
Glucosuria .....	no	no	no	no	no	no

Sobrecarga  
50 g. de glucosa.

Aclaramiento ureico (Van Slyke):	1. <sup>a</sup> hora	V. M.	2. <sup>a</sup> hora	V. M.	Urea en sangre
Pedro Rod.					
Cantidad de orina .....	183 c. c.	2,9 c. c.	221 c. c.	3,68 c. c.	0,40 g. <sup>o</sup> / <sub>100</sub>
Urea en orina .....	7,85 g. %		7,25 g. %		
M. B. C. % .....	75,69 u.		84,65		
Justo Rod.					
Cantidad de orina .....	204 c. c.	3,4 c. c.	280 c. c.	4,6 c. c.	0,40 g. <sup>o</sup> / <sub>100</sub>
Urea en orina .....	7,50 g. %		9 g. %		
M. B. C. % .....	86,06		62,10		

Función amoniopoyética:					
Orina de 24 h. diuresis	p.H.	Acidez titulable en c. c. de NaOHN/10	N. amoniacal mg. en 24 h. (1).	Amoniaco mg. en 24 h.	Aminoaciduria mg. en 24 h.
Justo Rod.					
1800 c. c.	5-6	20 c. c.	1,302	1,584	321
Pedro Rod.					
1900 c. c.	6	19 c. c.	1,936	2,159	530

(1) N. amoniacal normal hasta 320 mg. en 24 h. (método de Sørensen).

CUADRO III  
COMPARACION CON EL SINDROME DE TONI-FANCONI

	Valores normales	S. de Toni-Fanconi	Justo Rod.	Pedro Rod.
<b>Sangre:</b>				
Calcio .....	8,2 - 11,6 mg. %	Disminuido	9,9 mg. %	9,8 mg. %
Fósforo inorgánico .....	2,4 - 4,4 mg. %	Disminuido	4,2 mg. %	4,6 mg. %
Potasio .....	16 - 21 mg. %	Disminuido	20 mg. %	19 mg. %
Fosfatasa ácida .....	0 - 1 u. %	Normal	1,4 u. %	2,6 u. %
Fosfatasa alcalina .....	2,2 - 8,6 u. %	Aumentada	48,6 u. %	62 u. %
Reserva alcalina .....	54 - 66 vol.Co <sub>2</sub> %	Disminuida	54 vol.Co <sub>2</sub> %	57 vol.Co <sub>2</sub> %
Glucemia .....	0,690 - 1,30 g. %	Normal	0,98 g. %	0,83 g. %
<b>Orina (valores en 24 h.):</b>				
Glucosuria .....	No	Si	No	No
Fosfaturia .....	0,320 - 1,600 g.	Aumentado	0,298 g.	0,199 g. en 24 h.
(expresado en Ph inorgánico)				
Aminoaciduria .....	0 - 200 mg.	Aumentado	Aumentado	Aumentado
(en N-aminico)				
N-amoniocal .....	0,410 - 0,820 g.	Aumentado	1,584 g.	2,159 g.
Calciuria .....	0,010 - 0,300 g.	Aumentado	0,188 g.	0,094 g.
<b>Alteraciones:</b>				
Radiológicas óseas .....		Gran decalcificación Raquitismo Osteomalacia	Ligera decalcificación	Ninguna

fatasa alcalina está muy aumentada (48,6 unidades en el mayor de los hermanos y 62 u. en el otro).

La aminoaciduria, el aumento de la formación de amoníaco y las fosfatasas alcalinas elevadas, son, hasta ahora, los únicos puntos de contacto de nuestros enfermos con el síndrome de Fanconi. La aminoaciduria y la consiguiente amoniopoyesis aumentada, pueden explicarse por otras vías, como luego veremos. La fosfatasa alcalina podría ser índice de un trastorno raquítico en nuestros enfermos, un raquitismo renal similar al del síndrome de Fanconi. VON ECONOMO y LÜTHY<sup>6</sup> han descrito en la enfermedad de Wilson, tendencia a la osteoporosis. Pero llama la atención que las cifras de calcio y fósforo en sangre sean normales, que falten otras alteraciones metabólicas y, además, la no existencia de lesiones óseas radiológicas. (Solo en el mayor, Justo, hay un cierto grado de decalcificación ósea en pelvis). La calciuria, en estudios de balance de calcio, es normal.

Por otra parte, en el raquitismo simple existe también aminoaciduria elevada. Recientemente JONXIS y HUISMAN<sup>48</sup>, han confirmado este hallazgo en sus enfermos, y ven que los aminoácidos eliminados por la orina en exceso (que no son distintos de los que normalmente aparecen en la orina) disminuyen o desaparecen después de la sobrecarga masiva con vitamina D. Nosotros hemos dado a nuestros enfermos choques de vitamina D (600.000 u.) y hemos visto que no se modifican paralelamente las fosfatasas alcalinas del plasma y que se producía un aumento de la aminoaciduria. Es cierto que en el síndrome de Fanconi, el raquitismo es resistente a la vitamina D y que la aminoaciduria no se modifica. Pero casi siempre, en este pro-

ceso, los aminoácidos que aparecen en la orina son distintos cualitativamente de los que un sujeto normal elimina (cuando aparece cistina se habla del síndrome de Lignac-Fanconi) y en nuestros enfermos no hay alteración cualitativa, sino simplemente cuantitativa, como puede observarse en el cuadro núm. 1, en el que vemos la eliminación de hisfidina, alanina, glicina y serina casi exclusivamente.

Si la elevación de la fosfatasa alcalina del suero no es imputable a un raquitismo larvado, ni a la insuficiencia hepática (la colemia es normal), podremos entonces explicarla como un signo más de la existencia de un proceso degenerativo del sistema nervioso central, de la misma manera que ocurre en la ataxia de Friedreich y en el latirismo, donde se ha observado igualmente un aumento, a veces considerable, de las fosfatasas alcalinas.

Otro conjunto de experiencias en curso, que nos pueden suministrar datos sobre la posible existencia de alteraciones renales tubulares en nuestros enfermos, consisten en el tratamiento prolongado de los mismos con metil-testosterona y observación simultánea de la aminoaciduria, calcio, fósforo y potasio en plasma y función amoniopoyética. Nos fundamos para ello en las observaciones de ANDERSON, MILLER y KENNY<sup>49</sup>, que han tratado de esta manera algunos casos de síndrome de Fanconi, observando que la metil-testosterona reduce la excreción de amoníaco y de nitrógeno amínico por el riñón y favorece la retención de calcio, fósforo y nitrógeno, produciendo una hipertrofia de los túbulos contorneados proximales.

Por los datos de que hasta ahora disponemos, creemos que no es aventurado suponer que la degeneración hepatolenticular solo se parece su-



perforialmente al síndrome de Fanconi en lo que a trastornos propiamente dichos de la función renal se refiere, y que la causa de la aminoaciduria de la enfermedad de Wilson, no reside primariamente en el riñón.

2.º *Relación de la aminoaciduria con la retención de cobre.*—Según el estado actual de nuestros conocimientos, parece indudable que el aumento del depósito de cobre en algunas estructuras del organismo, principalmente en los ganglios de la base del cerebro, es la causa directa de los síntomas y signos de la enfermedad. Un argumento importante a favor, es la mejoría clínica evidente que se consigue al aumentar la eliminación urinaria de cobre mediante el tratamiento con BAL (2-3-dimercaptopropanol), según observaron primeramente CUMMINGS<sup>22</sup>, DENNY-BROWN y PORTER<sup>23</sup>, y posteriormente otros muchos. Nosotros hemos confirmado también estos efectos favorables del BAL sobre los síntomas neurológicos de nuestros dos enfermos. Como es lógico, el grado de mejoría depende de que existan o no lesiones orgánicas avanzadas, pues si la cavitación característica del putamen se ha producido ya, cabe esperar poco del BAL. La mejoría ha sido siempre más acentuada en el menor de los dos hermanos, menos afectado que el otro. Pero en ambos, tenemos la impresión que el curso fatalmente progresivo de la enfermedad, se ha detenido mucho.

Por algunos se ha supuesto que el cobre se eliminaría por la orina unido a los aminoácidos. MATTHEWS, MILNE y BELL<sup>24</sup> afirman que la sobrecarga por vía oral de glicina y alanina produce, al tiempo que una gran eliminación por orina de estos aminoácidos, un aumento considerable de la eliminación de cobre (de dos a cinco veces la cifra habitual de los enfermos), parecida a la movilización que se obtiene por el BAL.

Pero hay una serie de hechos que no se com-

paginan con este supuesto. Por una parte, está el dato de que la aminoaciduria precede, a veces durante años, a la aparición clínica de la enfermedad y al aumento en la eliminación urinaria de cobre. En los hermanos de nuestros enfermos, que no tienen ningún síntoma de enfermedad neurológica o hepática, hemos investigado las cifras de cobre eliminadas en la orina de veinticuatro horas, hallando cifras dentro de lo normal a pesar que en uno de ellos, la aminoaciduria era elevada (341 mg.) Por otra parte, en el síndrome de Fanconi, no hay aumento de la eliminación urinaria de cobre.

Las investigaciones hechas en nuestros enfermos nos dan argumentos para excluir que la movilización del cobre en el organismo (bien al depositarse en los tejidos o al eliminarse por el riñón), marche paralela a la de los aminoácidos.

En el cuadro núm. 4 recogemos las cifras de nitrógeno amínico en sangre, nitrógeno amínico en orina, nitrógeno total y cobre en orina, antes y durante el tratamiento con BAL, en el primero de los enfermos. En tanto que el cobre en la orina de veinticuatro horas aumenta desde 164 gammas (cifra promedio de las basales) a 270 gammas (cifra promedio durante el tratamiento), las cifras de nitrógeno amínico en sangre y en orina no experimentan cambios significativos. En el cuadro siguiente (núm. 5) tenemos recogidos datos similares correspondientes al segundo enfermo. Observamos que durante el tratamiento con ACTH aumenta notablemente el N-amínico en sangre y en orina, así como el N total en orina (los enfermos estaban sometidos constantemente a la misma dieta proteica con unos 60 g. de proteínas al día), en tanto que no se modifica la eliminación de cobre urinario. Es decir, el catabolismo proteico inducido por la corticotropina, moviliza los aminoácidos tisulares, que aumentan su concentración en san-

#### CUADRO IV

ELIMINACION URINARIA DE AMINOACIDOS Y COBRE EN LA ENFERMEDAD DE WILSON. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO CON BAL

Enfermo: Justo Rod.

	Antes del BAL			Durante el trat. con BAL 400 mg. diarios durante 10 días				
	Media			Media				
N. amínico en sangre g. por 1.000 (1) ....	0,04	0,042	0,041	0,06	0,042			0,051
N. amínico en orina de 24 h. gramos (2).	0,7	0,82	0,76	0,78	1,0			0,89
N. total en orina de 24 h. (3) .....	22	20	21	17,6	17			17,3
Cobre en orina de 24 h. gammas (4) .....	153	175	164	256	193	308	325	270

(1) Método de Bournigault-Philibert. Cifra normal en sangre = 0,05 g. por 1.000.

(2) Idem. N-amínico normal en orina hasta 0,3 g. en 24 h.

(3) Idem de Kjeldahl. Dieta proteica constante en los enfermos. (60 g. de proteínas).

(4) Idem de Eden y Green. Cifra normal en orina hasta 100 gammas en 24 h.

El tratamiento con BAL aumenta la eliminación urinaria de cobre, pero no afecta apenas a la eliminación de N-amínico ni del N-total urinario. Tampoco afecta a la cifra de N-amínico en sangre.

## CUADRO V

ELIMINACION URINARIA DE AMINOACIDOS Y COBRE EN LA ENFERMEDAD DE WILSON. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO CON ACTH Y BAL

Enfermo: Pedro Rod.

	Antes del tratamiento				Tratamiento con ACTH 50 mg. diarios. Total 250			Tratamiento con BAL 400 mg. diarios × 10 días			
	Medias				Medias			Medias			
N. amínico en sangre g. × 1.000 (1) .....	0,05	0,06		0,055	0,081	0,094	0,087	0,052			0,052
N. amínico en orina de 24 h. g. × 24 ho- ras (2) .....	0,64	0,70	0,68	0,67	1,84	1,268	1,554	0,74	0,86	0,64	0,67
N. total en orina de 24 h. gramos (3).	15,4	16	17	164	19,50	33,62	26,51	20	18,3		19,1
Cobre en orina de 24 horas gammas (4).	225	198	113-348	304-294 247	225	315-210	249	345	312	298	318

(1) Método de Bournigault-Philibert. Cifra normal en sangre = 0,05 g. por 1.000.

(2) Idem N-amínico normal en orina hasta 0,3 g. en 24 h.

(3) Idem de Kjeldahl. Dieta proteica constante en los enfermos. (60 g. de proteínas.)

(4) Idem de Eden y Green. Cifra normal en orina hasta 100 gammas en 24 h.

El tratamiento con ACTH aumenta el N-amínico en sangre, el N-amínico en orina, así como el N-total. En cambio, no aumenta la eliminación de cobre por la orina.

El tratamiento posterior de BAL aumenta la eliminación de cobre y no modifica sensiblemente la eliminación urinaria del N-amínico.

gre y en orina, pero, en cambio, el cobre se sigue eliminando con el ritmo de antes (el enfermo no mejoró nada clínicamente durante este tratamiento con ACTH). Posteriormente, la administración de BAL produjo cambios similares a los observados en el hermano: aumento de la eliminación urinaria de cobre, de 247 gammas de promedio antes del tratamiento, sube a 318 gammas de promedio durante el tratamiento con BAL, sin que aumente entonces la movilización de aminoácidos.

## DISCUSIÓN.

Por los datos que hemos obtenido hasta ahora (y en espera de los datos definitivos de las experiencias actualmente en marcha), creemos disponer de argumentos para poder afirmar que en la degeneración hepatolenticular (al menos en nuestros casos), no existe una alteración de la función renal en el sentido del síndrome de Fanconi. La amoniopoyesis aumentada, dependería de la mayor aminoaciduria. Esta, a su vez, precede en varios años a la aparición clínica de la enfermedad y, aunque puede explicar la cirrosis hepática de la degeneración hepatolenticular, no es la causa directa del aumento de la eliminación urinaria de cobre, tan típica de este proceso, ni tampoco probablemente de la retención del cobre en el organismo. En el síndrome de Fanconi, no se producen signos neurológicos ni alteraciones en el metabolismo del cobre. Por otra parte, y según las observaciones que hemos referido, las movilizaciones de cobre y aminoácidos provocadas con BAL y ACTH respectivamente, no son paralelas.

UZMAN y HOOD<sup>37</sup> encuentran que en la enfermedad de Wilson, junto a la aminoaciduria,

existe una excreción urinaria muy aumentada de péptidos. Esta peptiduria produciría una sobrecarga en la función reabsortiva del túbulo, el cual, teniendo que atender en primer término a la reabsorción de tales péptidos, no podría reabsorber completamente los aminoácidos filtrados por el glomérulo. La aminoaciduria sería entonces el resultado de una competición reabsortiva en el túbulo, con predominio de la reabsorción de los péptidos. Según UZMAN<sup>31</sup>, y posteriormente también BRICK<sup>32</sup>, la causa de la enfermedad de Wilson hay que buscarla en una alteración congénita de tipo familiar, de los tejidos de estos enfermos en los que faltarían fermentos necesarios para desdoblar completamente los péptidos hasta el estado de aminoácidos. La escisión proteica, por falta de tales enzimas proteolíticos, quedaría detenida parcialmente en la fase de oligopéptidos dicarboxílicos, los cuales se depositarían en los tejidos, especialmente hígado, núcleos de la base del cerebro y en la córnea. Tales péptidos tienen una gran apetencia por el cobre, lo que explica el aumento de este metal en las referidas estructuras. El cobre eliminado por la orina, va unido a estos oligopéptidos y no a los aminoácidos, como ha observado UZMAN<sup>31</sup> por cromatografía después de hidrólisis ácida.

En la actualidad, estamos estudiando la peptiduria de nuestros casos, lo que esperamos nos proporcione datos interesantes para el mejor conocimiento de esta enfermedad.

## RESUMEN.

Estudian detenidamente los autores dos casos de degeneración hepatolenticular en dos hermanos, en uno de los cuales hacen biopsia



hepática y estudio histológico del hígado. Confirman la aminoaciduria elevada en estos enfermos, así como en un tercer hermano, que no tiene aún síntomas neurológicos. Igualmente comprueban también la eliminación urinaria de plomo, en cantidades superiores a las normales. Hacen un estudio de la función renal de ambos enfermos para su comparación con el síndrome de Fanconi y solo encuentran semejanza con éste en lo que se refiere a la aminoaciduria, al aumento de la función amoniopoyética y al aumento de la fosfatasa alcalina del suero. Los autores no creen que en sus casos exista lesión renal que explique la aminoaciduria. El cobre, probablemente no se elimina unido a los aminoácidos, ya que el tratamiento con BAL, que produce una evidente mejoría clínica en los enfermos, aumenta la eliminación urinaria de cobre, pero no en cambio la de aminoácidos. Por el contrario, la administración de ACTH, que no tiene repercusión sobre el estado clínico, no aumenta la eliminación de cobre y sí la de aminoácidos.

## BIBLIOGRAFIA

1. WILSON, S. A. K.—Brain, 34, 295, 1912.
2. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Rev. Clin. Esp., 39, 92, 1950.
3. UZMAN, L. y DENNY-BROWN, D.—Amer. Jour. Med. Sci., 215, 589, 1948.
4. ANDRÉ, M. J.—Revue Belge des Scien. Med., 17, 185, 1946.
5. WIMMER, A.—Revue Neurol., 37, 1,106, 1921.
6. LUTHY, F.—Deutsche Ztschr. f. Nervenheilk., 123, 101, 1931.
7. HOMBURGER, F. y KOZOL, H. L.—Jour. Am. Med. Ass., 130, 6, 1945.
8. VOLT y RUMPEL.—CH. UZMAN.
9. ALZEMER.—CH. LUTHY.
10. BAKER, A. B.—Arch. Path., 46, 268, 1948.
11. HERZ y DREW, A. L.—Arch. Neurol. and Psychiat., 63, 843, 1950.
12. ALEXANDER, L.—Proc. Assoc. Res. Nerv. and Mental Dis., 21, 384, 1946.
13. WAGGONER, R. W. y MALAMUD, N.—Jour. Neurol. and Mental Dis., 739, 410, 1942.
14. STADLER, H.—Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat., 154, 626, 1935.
15. SCHALTENBRAND, G.—Deutsche Ztschr. f. Nervenheilk., 21, 174, 1926.
16. SCHERER, H. J.—Virchow's Arch. f. path. Anat., 288, 333, 1933.
17. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Lecciones de Patología Médica, Tomo VI.
18. ADAMS, R. D. y FOLEY, J. M.—Jour. Am. Neurol. A., 74, 217, 1949.
19. KALKUS, J. W., TRIPPER, H. A. y FULLER, J. R.—Jour. Am. Vet. Med. Ass., 68, 285, 1925.
20. DOBERSTEIN, J.—Cit. Glazebrook.
21. HAUROWITZ, H.—Ztschr. physiol. chem., 190, 72, 1930.
22. CUMMINGS, J. N.—Brain, 71, 410, 1948.
23. MANDELROTE, B. M. y col.—Brain, 71, 212, 1948.
24. CUNNINGHAM, I. J.—Bioch. Jour., 25, 1,267, 1931.
25. GLAZEBROOK, A. J.—Edinburgh Med. Jour., 52, 83, 1945.
26. LIPMANN.—Biochem. Z., 268, 314, 1934.
27. GAYLE, R. F.—Jour. Am. Med. Ass., 85, 2,008, 1925.
28. HURST, E. W. y HURST, P. E.—Jour. Path. and Bact., 31, 303, 1928.
29. DENNY-BROWN, D. y PORTER, H.—New England Jour. Med., 245, 917, 1951.
30. PORTER, H.—Jour. Lab. Clin. Med., 34, 1,623, 1949.
31. COOPER, A. M. y col.—Jour. Clin. Inv., 29, 265, 1950.
32. DENT, C. E. y HARRIS, H.—Ann. Eugen., 16, 60, 1951.
33. HIMS WORTH, H. P.—The Liver and its Diseases, 2ª ed. Harvard University Press, 1950.
34. SPILLANE, J. D., KEYSER, J. W. y PARKER, R. A.—Jour. clin. Path., 5, 16, 1952.
35. DE VERDIER, C. H.—Acta Med. Scand., 138, 344, 1950.
36. DENT, C. E.—Clin. Proc., 8, 21, 1949.
37. UZMAN, L. y HOOD, B.—Am. Jour. Med. Sci., 223, 392, 1952.
38. BOYDEN, R. y POTTER, V. R.—Jour. Biol. Chem., 122, 285, 1938.
39. HOLMBERG, C. G. y LAURELL, C. B.—Acta chem. scand., 1, 944, 1947.
40. HOOD, B. y FAGERBERG, S. E.—Acta med. scand., 140, 374, 1951.
41. CLAY, R. D., DARMADY, E. M. y HAWKINS, M.—J. Path. Bact., 65, 551, 1953.

42. BICKEL, H.—Lancet, 2, 403, 1953.
43. HOTTINGER, A.—Ann. Poediat., 277, 169, 1947.
44. DRABLÖS, A.—Acta Poediatr. Stockn., 438, 40, 1951.
45. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Lecciones de Patología Médica, Tomo VI. Rev. Clin. Esp., 39, 92, 1950.
46. STOWENS, J. M. y DENT, C. E.—Quart. J. Med., 16, 275, 1947.
47. COOKE, W. T., BARCLAY, J. A., GOWAN, A. D. T. y NAGLEY, L.—Arch. Int. Med., 80, 147, 1947.
48. JONKIS, J. H. P. y HUISMAN, T. H. J.—Lancet, 2, 428, 1953.
49. ANDERSON, I. A., MILLER, A. y KENNY, A. P.—Quart. J. Med., 21, 33, 1952.
50. MATTHEWS, W. B., MILNE, M. D. y BELL, M.—Quart. J. Med., 21, 425, 1952.
51. UZMAN, L.—Am. J. Med. Sci., 226, 645, 1953.
52. BRICK, I. B.—New England J. Med., 247, 635, 1952.

## SUMMARY

The writers carried out an exhaustive study on two cases of hepatolenticular degeneration in two brothers. In a case hepatic biopsy and histologic study of the liver were undertaken. High amino-aciduria was confirmed in both patients, as well as in a brother of theirs that has no neurological symptoms as yet. Likewise an output of urinary lead higher than normal was also demonstrated. A study of renal function was carried out in both patients in order to compare their condition with Fanconi syndrome. The resemblance was limited only to increased amino-aciduria, to increase in the aminopoietic function and to increase in serum alkaline phosphatase. Probably copper is not eliminated linked to amino acids, since treatment with BAL, which gave rise to a manifest clinical improvement in the patients, increased the excretion of urinary copper but not that of amino acids. On the other hand, the administration of ACTH, which had no effect on the clinical condition, increased excretion of amino acids, but not that of copper.

## ZUSAMMENFASSUNG

Die Verfasser untersuchten eingehend zwei Fälle mit hepatolenticulärer Degenerierung bei 2 Brüdern; bei einem derselben wurde eine Leberbiopsie mit anschliessendem histologischem Studium der Leber vorgenommen. Bestätigt wird die erhöhte Aminosäureausscheidung durch den Urin bei diesen Patienten, die auch bei einem dritten Bruder beobachtet werden konnte, der noch keine neurologischen Symptome aufwies. Ebenso liess sich eine erhöhte Bleiausscheidung im Urin feststellen. Es wurde die Nierenfunktion bei beiden Kranken untersucht, um sie mit dem Syndrom von Fanconi zu vergleichen. Dabei wurde eine Ähnlichkeit festgestellt in Bezug auf die Aminosäurenausscheidung im Urin, die ammoniopoietische Funktion—die erhöht war—und die Zunahme der alkalischen Phosphatase im Serum. Die Autoren glauben nicht, dass in ihren Fällen eine Nierenlaesion vorliegt, die die Aminosäurenausscheidung erklären könnte. Das Kupfer wird wahrscheinlich nicht zusammen mit den Aminosäuren ausgeschieden; denn die Behandlung mit BAL, die eine bedeutende Besserung

der Patienten herbeiführt, erhöht zwar die Kupferausscheidung im Urin, aber nicht die der Aminosäuren. Dagegen führt die Verabreichung von ACTH, die keinerlei klinische Veränderung hervorruft, zu einer vermehrten Aminosäurenausscheidung, nicht aber des Kupfers.

### RÉSUMÉ

Les auteurs étudient soigneusement deux cas de dégénération hépatolenticulaire chez deux frères; chez un des deux on fait; biopsie hépatique et étude histologique du foie. Les AA. confirment l'amminoacidurie élevée chez ces malades, ainsi que chez un troisième, frère, qui n'a pas encore de symptômes neurologiques. Ils observent également l'élimination urinaire de plomb, en quantités supérieures aux normales. Ils étudient la fonction rénale de ces deux malades pour faire la comparaison avec le syndrome de Fanconi ne trouvant qu'une ressemblance avec celui-ci, en ce qui concerne l'amminoacidurie, augmentation de la fonction ammoniopoïétique et augmentation de la phosphatase alcaline du sérum.

Les auteurs ne croient pas que dans leurs cas il existe une lésion rénale qui expliquerait l'amminoacidurie. Probablement le cuivre ne s'élimine pas avec les amminoacides puisque le traitement avec BAL, qui produit une évidente amélioration clinique chez les malades, augmente l'élimination urinaire de cuivre et non celle des amminoacides. Par contre, l'administration de ACTH qui n'a pas de répercussion sur l'état clinique, n'augmente pas l'élimination de cuivre mais oui celle des amminoacides.

del cuerpo humano y sobre ella asientan las otras dos capas restantes. En la época fisiológico-anatómica y elementalista se la consideraba como una suma de tejidos y órganos con sus correspondientes funciones, tomándose en cuenta tan sólo los sumandos con exclusión de interrelación; correspondía esta tesis a la Patología celular de VIRCHOW, según la cual el rendimiento biológico era el producto de la función de un substrato anatómico. Para la moderna biología, a esta división en órganos y funciones debe preceder el concepto de totalidad, siendo, por consiguiente, el rendimiento biológico de un órgano función del rendimiento de todo el organismo. El modo de ocurrir los fenómenos en este estrato está sujeto a leyes deterministas, de forma que iguales causas, en igualdad de circunstancias, conducen a los mismos efectos.

*Capa anímica.*—En ella incluimos la vida afectivo-instintiva, los impulsos y los sentimientos; esta capa se entronca, por una parte, con la capa corporal; por otra, con la espiritual; las características que determinan el temperamento también asientan en esta capa anímica. En ella los fenómenos ya no se desarrollan con arreglo a leyes deterministas, sino que deben comprenderse a través de leyes o modos de hacer instintivo.

*Capa espiritual.*—Solamente la posee el hombre y es la más elevada de las tres; se incluyen en ella los fenómenos senso-perceptivos, la razón y la voluntad; constituye, en resumen, el yo personal. Todo cuanto acontece en esta capa se rige por las leyes racionales y lógicas; los efectos tienen una independencia absoluta; no operan las leyes deterministas ni las afectivo-instintivas.

Es preciso decir que estas capas no se hallan aisladas, sino que constituyen siempre una unidad, armónica en el sano y disarmónica en el enfermo; cada una de ellas funciona sobre la potencia que le proporciona la inferior dirigida por la superior. Teniendo en cuenta que todos los estratos están al servicio de la vida, es fácil comprender que predominará uno u otro, según sea la actividad que se desarrolle. Y si, en un momento dado, lleva la primacía una capa que no debiera llevarla, se originan alteraciones típicas, verbigracia, la deformación de la lógica por razonar a través de la capa anímica cuando debiera hacerlo la espiritual. En el caso inverso, tenemos una conducta afectivamente fría cuando la situación emocional se interpreta a través de la espiritual, inhibiéndose lo anímico. Ocurre lo mismo cuando la razón, por deducciones erróneas, impone al soma actividades no adecuadas al estado del mismo.

*Mundo circundante.*—El hombre no está solo, no vive aislado, se halla rodeado de un "medio externo", transcurre su vida inmerso en el mundo; a este mundo circundante, al establecer con el hombre relaciones de influencia mutua, he-

## MEDICINA PSICOSOMATICA

### Generalidades.

V. PLANAS HEVIA y R. HEVIA MOLL.

Internista.

Neuropsiquiatra.

Palma de Mallorca.

Antes de adentrarnos en el estudio de los problemas que encierra la Medicina psicosomática (M. P.), es preciso aclarar algunas cuestiones previas.

Siguiendo a MONTSERRAT, al hombre (en sentido psicológico, no metafísico) se le puede considerar constituido por tres capas: la primera, es la somática o corporal; la segunda, la anímica, que comprende cuanto se refiere a afectividad e instinto; la tercera, la capa espiritual, donde operan la razón y la voluntad.

*Capa somática.*—Comprende todo el conjunto