

## HALLAZGOS DE LABORATORIO EN 61 CASOS DE ENFERMEDAD DE WILSON EN COSTA RICA

Karl Schosinsky\*\*, Marianela Vargas\*\*, Alba Luz Esquivel\*\*\*, Sonia Grant\*\*\*\*, Alfredo Artavia\*, y Miguel Chavarría\*.

### RESUMEN

*Se analizan 61 casos de enfermedad de Wilson con edades comprendidas entre cinco meses y 39 años, 35 varones y 26 mujeres, atendidos en diferentes hospitales del país. Veintidós de los casos se detectaron por estudios familiares siendo la mayoría de ellos asintomáticos. Doce pacientes fallecieron en edades de 10 a 39 años. Todos los pacientes mostraron niveles bajos de ceruloplasmina. La mayoría presentó niveles elevados de cobre urinario, a excepción de cuatro con valores normales. La concentración de cobre sérico fue baja a excepción de un paciente con nivel normal y seis con niveles elevados, falleciendo estos últimos. Las biopsias y autopsias de hígado efectuadas a los pacientes con enfermedad de Wilson mostraron valores elevados de cobre. Se observó un incremento de bilirrubina total en el 33 por ciento de los pacientes, de los cuales falleció el 57 por ciento, con valores entre 2 y 55 mg/dl. El tiempo de protrombina mostró actividades inferiores al 80 por ciento en el 71 por ciento de los pacientes. La fosfatasa alcalina y las transaminasas presentaron elevaciones en el 46 y 60 por ciento respectivamente. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1989; 10(3):11-21].*

\* Departamento de Análisis Clínicos, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica.

\*\* CIHATA, Universidad de Costa Rica.

\*\*\* Clínica Bíblica

\*\*\*\* Hospital Tony Facio, Limón.

### INTRODUCCION

La enfermedad de Wilson (E.W.) o degeneración hepatolenticular es un trastorno del metabolismo del cobre, que se hereda en forma autosómica recesiva (29). Se ha reportado que la prevalencia de pacientes homocigotas con E.W. en el mundo es aproximadamente de 1:30 000 (29), siendo mayor en áreas con alto grado de consanguinidad (3,22). La patogénesis de la E.W. se debe a una alteración del almacenamiento y movilización del cobre de los lisosomas hepatocelulares para su excreción biliar (16,18). La acumulación excesiva de cobre en los diferentes tejidos es responsable de la disfunción hepática, de la alteración renal, de los trastornos neurológicos y de la formación de los anillos de Kayser-Fleischer (2,28). Estos últimos, cuando están presentes, son muy sugestivos de la E.W. (6). También se han reportado cambios esqueléticos en los pacientes que sufren esta enfermedad (25). Entre las alteraciones menos frecuentes se incluyen las crisis hemolíticas, los trastornos psicológicos y la esplenomegalia aislada (40). El daño hepático se caracteriza clínicamente por hallazgos indistinguibles de los que se observan en la hepatitis infecciosa aguda, e histológicamente en la cirrosis posnecrótica (39). Se considera que en E.W. hay una conjugación deficiente de cobre con la apoceruloplasmina (27), resultante de un defecto en la síntesis de ceruloplasmina (21,32), o de la presencia de una

proteína anormal con gran afinidad por el cobre que impide la unión de este catión a la apoceruloplasmina (15). Por lo tanto en la mayoría de pacientes con E.W. se observa niveles disminuí-dos de ceruloplasmina, a excepción de un cinco por ciento que se reporta en la literatura con valores normales (17,29). Por otra parte, se ha reportado que 10-20 por ciento de los heterocigotos presentan valores disminuídos de esta cuproproteína (17).

El presente trabajo es un estudio retrospectivo (1975-1982) sobre algunos hallazgos bioquímicos en 61 pacientes con E.W. en Costa Rica. Tiene por objeto determinar los hallazgos de laboratorio más importantes para el diagnóstico de E.W. y cuáles de estos análisis son de importancia pronóstica.

## **MATERIALES Y METODOS**

Se estudiaron 61 pacientes con E.W. 35 varones y 26 mujeres, diagnosticados durante un período de 7 años y procedentes de diversas regiones de Costa Rica. Cuarenta y seis de ellos se presentaron en la fase sintomática de la enfermedad y 15 no mostraron sintomatología aparente, 22 de los casos se detectaron por estudios familiares, al analizar aproximadamente 500 parientes de los casos propositus. La mayoría de los pacientes sintomáticos fueron detectados en diversos centros hospitalarios y referidos al laboratorio del Departamento de Análisis Clínicos de la Facultad de Microbiología de la Universidad de Costa Rica, para su diagnóstico definitivo. A todos los casos que bioquímicamente presentaron las características de la E.W. se complementó su diagnóstico mediante el estudio de la historia familiar.

Tanto a pacientes como a familiares se les realizó análisis de ceruloplas-

mina sérica. En aquellos con actividad disminuida de ceruloplasmina (<55U/L), característica de la E.W., se realizó análisis de cobre sérico, y en algunos de ellos cobre urinario y cobre en biopsia hepática.

Los análisis de la actividad enzimática de la ceruloplasmina se realizaron mediante el método de Schosinsky et al. (31) y en algunas muestras se realizó el análisis por inmunodifusión radial, usando inmunoplasmas comerciales (Hyland Diagnostics Div. of Cooper Diagnostics, Inc. Round Lake, Illinois 60073, USA). El cobre sérico, el urinario y el hepático se analizaron mediante modificaciones al método de Giorgio et al. (19).

Además se recabó información de algunos de los pacientes en los expedientes clínicos, sobre las siguientes pruebas bioquímicas en suero para evaluar funcionalidad hepática: proteínas totales, albúmina, globulinas, tiempo de protrombina, bilirrubina total y directa, fosfatasa alcalina, aspartato y alanina aminotransferasas.

## **RESULTADOS Y DISCUSION**

De los 61 casos estudiados, 15 se diagnosticaron en la fase asintomática, de ellos se recabó información sobre la edad solamente a ocho. Estos últimos mostraron edades entre cinco meses y menos de 25 años, predominando edades entre seis y 15 años (Fig. 1).

El grupo de pacientes sintomáticos no fallecidos fue de 34, siete de ellos con edad desconocida, el resto con edades superiores a seis e inferiores a 40 años, observándose un predominio de casos entre 11 y 25 años (Fig. 1).

De los 61 pacientes estudiados 12 fallecieron, la edad se precisó en 10 de ellos, mostrando una distribución se-

mejante a la de los pacientes sintomáticos (Fig 1).

Estos hallazgos concuerdan con lo reportado por otros investigadores (38), donde los pacientes manifiestan clínicamente la enfermedad después del primer quinquenio y la mayoría antes de la tercer década. Además los fallecimientos en pacientes con E.W. no tratada se producen en todas las edades del grupo estudiado a excepción del primer quinquenio de vida donde casi no se presentan pacientes sintomáticos.

Los 61 pacientes mostraron niveles bajos de ceruloplasmina con valores interiores de 35 U/L por el método de Schosinsky et al. (31), siendo el intervalo de referencia de 55 a 150 U/L. De ellos, 43 pacientes mostraron niveles de 0 U/L. A 23 pacientes se les analizó ceruloplasmina sérica por el método de inmunodifusión radial, mostrando todos ellos valores inferiores a 13 mg/dl, siendo el intervalo de referencia de 23 a 48 mg/dl (23). Por este método ningún paciente mostró niveles de 0 mg/dl de ceruloplasmina (Fig. 2).

Se reporta en la literatura niveles normales de ceruloplasmina en algunos casos de pacientes con E.W. (17,29), sin embargo, ninguno de nuestros pacientes mostró este patrón por cualquiera de los dos métodos utilizados. Los niveles de ceruloplasmina no mantienen una relación directa con el estado o pronóstico del paciente, ya que los fallecidos no necesariamente presentaron los niveles más bajos de ceruloplasmina y muchos pacientes asintomáticos mostraron valores de 0 U/L. Se ha reportado un 50 por ciento de reducción en la actividad oxidasa de la ceruloplasmina aislada de pacientes con E.W., con respecto a la actividad inmunoquímica (17,20). Por lo tanto una de las ventajas del método enzi-

mático es que cuantifica ceruloplasmina fisiológicamente activa, mientras que el método inmunológico cuantifica holo y apoceruloplasmina.

De los 61 pacientes estudiados, 54 mostraron niveles disminuidos de cobre sérico, uno nivel normal y seis niveles elevados, siendo el intervalo de referencia de 70 a 155  $\mu\text{g/dl}$ . Los seis pacientes con valores de cobre sérico superiores a 155  $\mu\text{g/dl}$  fallecieron (Cuadro 1); mostrando valores entre 211 y 409  $\mu\text{g/dl}$ .

De los 47 pacientes a los cuales se cuantificó el cobre urinario, solamente cuatro mostraron valores dentro del intervalo de referencia, el cual se reporta de 0 a 50  $\mu\text{g/d}$  (19), el resto de los pacientes mostró valores entre 100 y 1975  $\mu\text{g/d}$ .

La biopsia o necropsia hepática se practicó a 21 pacientes, mostrando todos ellos valores entre 20 y 147 mg/ 100 g de tejido seco, siendo el intervalo de referencia de 0 a 6 mg/100 g de tejido seco. Este intervalo se determinó con base en el análisis de 25 biopsias y necropsias de pacientes que no mostraron alteración hepática y coincide con valores reportados en la literatura (13, 24).

Debido a que la anormalidad del metabolismo del cobre es la base de la fisiología de la E.W, el análisis de ceruloplasmina sérica en unión a los de cobre sérico, urinario y hepático, constituyen la base diagnóstica para la enfermedad. El cobre sérico se reporta generalmente disminuido en pacientes con E.W. (38) y así se corroboró en el presente trabajo. Sin embargo, pueden encontrarse valores aumentados que invariablemente en nuestra casuística se asocian con fallecimiento (Cuadro 1), por lo tanto el cobre sérico tiene además de un importante valor diagnóstico gran valor pronósti-

co. La acumulación excesiva de cobre en el hígado que se puede presentar en pacientes con E.W. origina necrosis hepática, con liberación masiva de cobre, produciéndose lesión de los eritrocitos y acumulación en el cerebro (13). La excreción urinaria de cobre se encuentra elevada en E.W. debido a que estos pacientes presentan aumentos de cobre débilmente unido a albúmina y a aminoácidos (5,7). En caso de encontrarse el cobre urinario normal acompañado de niveles disminuidos de ceruloplasmina sérica, se hace necesario el análisis de cobre en biopsia hepática para lograr un diagnóstico definitivo (37). El análisis de cobre hepático en el presente estudio concuerda con lo reportado por otros autores en cuanto a su gran sensibilidad diagnóstica (29). Sin embargo, su especificidad diagnóstica es limitada por cuanto se han descrito niveles elevados de cobre hepático en otras patologías tales como hepatitis crónica activa (34), cirrosis biliar primaria, obstrucción crónica de conductos biliares y atresia biliar (18). No obstante estos padecimientos muestran niveles elevados de ceruloplasmina sérica y de cobre urinario (4, 8), además no hay dificultad de diferenciar esos trastornos de la E.W. desde el punto de vista clínico e histológico (26).

De 42 pacientes a los que se les realizó albúmina sérica, el 48 por ciento presentó niveles disminuidos y el resto valores normales. El 45 por ciento mostró niveles elevados de globulinas, solamente el 2 por ciento niveles bajos y el resto dentro del intervalo normal. Las proteínas totales en estos pacientes presentaron niveles normales en el 83 por ciento de los casos y disminuidos en el 15 por ciento (Cuadro 1). El hecho de que la mayoría de los pacientes con E.W. presentan valores

normales de proteínas totales se debe al efecto correctivo de la tendencia hacia valores bajos de la albúmina con valores altos de globulinas.

Al evaluar el tiempo de protrombina a 38 pacientes, se encontró que el 71 por ciento mostró una actividad enzimática disminuida y la mayoría de estos últimos fueron pacientes sintomáticos y fallecidos (Cuadro 1). La prueba de funcionalidad hepática que más se altera en E.W. es el tiempo de protrombina. Se observó tiempos de protrombina disminuidos mientras otras pruebas para evaluar función hepática permanecían normales, lo cual coincide con lo reportado por Strickland y Leu (38). Debido a la alta frecuencia con que se presentan trastornos de coagulación en estos pacientes (33, 38), se dificulta la cuantificación de cobre en biopsia hepática en casos donde se requiere confirmar el diagnóstico. Por lo tanto, el análisis de ceruloplasmina es la prueba de tamizaje más utilizada para el diagnóstico de la enfermedad (37).

De los 43 pacientes a los que se analizó bilirrubina total, 67 por ciento presentó niveles normales y de ellos el 69 por ciento fueron pacientes sintomáticos y el 31 por ciento restante asintomáticos. Se observó niveles elevados de bilirrubina tanto en el grupo de pacientes sintomáticos como en el de los fallecidos. Todos los fallecidos mostraron niveles elevados de bilirrubina (Cuadro 1) y en su mayoría las elevaciones fueron considerables (28 - 55 mg/dl); este aumento se produjo por elevaciones tanto en la bilirrubina conjugada como en la no conjugada. Por lo tanto, la ictericia marcada asociada a anemia hemolítica generalmente es un evento terminal en pacientes con E.W.

El análisis de fosfatasa alcalina en 37 pacientes mostró niveles normales en el 54 por ciento de los casos y elevados en el 46 por ciento (Cuadro 1). Aproximadamente el 40 por ciento de los pacientes con E.W. mostraron niveles normales de transaminasas (alanina-aminotransferasa y aspartatoaminotransferasa) y el 60 por ciento niveles elevados. Con respecto a las tres enzimas analizadas, los tres grupos de pacientes (asintomáticos, sintomáticos y fallecidos) presentaron indistintamente tanto niveles normales como alterados, por lo que estos parámetros tienen escaso valor diagnóstico o pronóstico y no muestran patrones específicos. Estos datos concuerdan con reportes en la literatura, en donde se ha observado que pacientes con E.W. pueden presentar actividades relativamente bajas de transaminasas y de fosfatasa alcalina no acordes con la intensidad de la lesión hepática que presentan (33, 35). Aunque la transaminasemia no es una prueba diagnóstica en sí, el hallazgo de transaminasemia persistente en un individuo asintomático, justifica un estudio por E.W. (37).

La E.W. es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo del cobre, caracterizado por acumulación excesiva de este metal en el hígado, sistema nervioso central, riñones, ojos y otros órganos (2, 28). En Costa Rica habían sido reportados tres casos de la enfermedad hasta 1978 (1, 12, 14). En 1974 se inició un estudio para buscar la enfermedad en pacientes con sintomatología característica y en los familiares de pacientes diagnosticados. Para 1978 habían sido diagnosticados 17 casos adicionales (30). Este reporte fomentó el interés en el ambiente médico por lo que aumentó considerablemente el número de casos

diagnosticados siendo la prevalencia actual en Costa Rica aproximadamente 5:100000 (22). Estudios interfamiliares revelaron alto grado de consanguinidad (10).

Se desea dejar clara la importancia de un diagnóstico precoz y el uso de métodos de laboratorio fidedignos debido a que esta enfermedad no es insólita en Costa Rica. Tenemos la certeza de que en el pasado muchos casos de E.W., especialmente los de la variedad hepática, no se clasificaron debido a que estos pacientes pueden mostrar inicialmente un cuadro compatible con hepatitis (36). Además, la estadística de mortalidad y morbilidad no reflejaba la realidad, por ser una enfermedad relativamente rara y porque el laboratorio hace algunos años no ofrecía la metodología que hoy tiene a disposición. Basados en nuestra experiencia recomendamos el análisis de ceruloplasmina sérica por el método de Schosinky (31) como prueba de tamizaje para el diagnóstico de la E.W. Sin embargo, vale la pena aclarar que se reporta en la literatura un cinco por ciento de pacientes con E.W. que presentan niveles normales de ceruloplasmina (17, 29). Por otro lado, se reporta niveles disminuidos de ceruloplasmina en trastornos que no son E.W., como los portadores heterocigotos de E.W., niños menores de seis meses, enfermedad de Menkes, fallo hepático agudo, lesión intestinal severa o renal por pérdida de proteínas y en pacientes con hipoceruloplasminemia hereditaria (9, 11, 13, 29). Hasta la fecha, se han diagnosticado en Costa Rica no menos de 187 casos de los cuales 74 son mujeres y 113 varones.

La E.W. es invariablemente fatal si no se trata; puede ser incidiosa y progresiva, por lo que un diagnóstico y un

tratamiento temprano previenen la acumulación de cobre en los órganos, al restringirlo de la dieta y remover el que se ha depositado excesivamente en los tejidos mediante la administración de agentes quelantes de cobre, facilitando su rápida excreción.

### ABSTRACT

*Sixty one patients with Wilson's disease from several hospitals in Costa Rica were evaluated. Their ages were between five months and 39 years. Thirty five were males and 26 females. Twelve patients died between the ages of 10 and 39 years old. All 61 patients showed low levels of ceruloplasmin by the enzymatic method of Schosinsky et al. The serum copper concentration was low in most, except one case with normal value and six who died, with very high levels. The levels of urinary copper were elevated in 43 patients and normal in four. The liver biopsies and autopsies contained high copper concentration. Serum bilirubin, alkaline phosphatase and aminotransferases were elevated in 33, 46 and 60 percent of cases respectively. Prothrombin time was prolonged in 71 percent of patients.*

### BIBLIOGRAFIA

1. Antillón A. y Aguilar J. Degeneración hepatolenticular de Wilson. Reporte del primer caso en Costa Rica. *Act Med Cost* 1970; 31(1):19-22.
2. Bearn AG. Wilson's disease an inborn error of metabolism with multiple manifestations. *Ann J. Med.* 1957; 22:747-757.
3. Bearn AG. A genetical analysis of thirty families with Wilson's disease (Hepatolenticular degeneration). *Ann Hunt Genet.* 1960; 24:33-43.
4. Bearn AG y Kunkel HG. Abnormalities of copper metabolism in Wilson's disease and their relationship to the aminoaciduria. *Clin. Invest.* 1954; 33:400-409.
5. Bickel H, Neale FC y Hall C. A clinical and biochemical study of hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *Quart J. Med.* 1957; 26:527-540.
6. Cairns JE y Walshe JM. The Kayser-Fleischer ring. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1970; 90:187-190.
7. Cartwright GE, Hodger RE, Gubler CJ et al. Studies on copper metabolism. XIII: hepatolenticular degeneration. *J. Clin. Invest.* 1954; 33:1487-1501.
8. Cumings JN. Inborn errors of metabolism in neurology (Wilson's disease, Refsum's disease and lipidoses). *Proc. Roy Soc. Med.* 1971; 64:313-350.
9. Danks DM. Copper transport and utilization in Menkes syndrome and in mottled mice. *Inorg Perpect Biol Med* 1977; 1:73-100.
10. Deliyore J, Schosinsky K, Alfaro R, Jiménez K, Aguilar AL y Alpizar D. Epidemiología en el área de atracción del Hospital San Juan de Dios. En: *Memorias del LXIX Congreso Médico Nacional.* San José, Costa Rica 1986:47.
11. Edwards CQ, Williams DM y Cartwright GE. Hereditary hipoceruloplasminemia. *Clin. Gen.* 1979; 15:311-316.
12. Elizondo J y Soto M. Anemia hemolítica intravascular episódica en un paciente con enfermedad de Wilson. *Act Méd Cost* 1972; 15(1):25-31.
13. Elkeles RS y Tavill AS. *Biochemical aspects of human disease.* Londres. Blackwell Scientific Publ. 1983:346-349.
14. Esquivel E, Jiménez JM, Gómez Ma. y Rojas LF. La enfermedad de Wilson. Primer caso costarricense de Enfermedad de Wilson diagnosticado en vida mediante localización de la ceruloplasmina en el electrofo-regrama. *Rev. UCR* 1971; 32:7-16.

15. Evans GW, Dubois RS y Hambidge KM. Wilson's Disease: identification of an abnormal copper-binding protein. *Science* 1973; 181 :1175-1176.
16. Frommer DJ. Defective biliary excretion of copper in Wilson's Disease. *Gut* 1974; 15:125-129.
17. Gibbs K and Walsh JM. A study of ceruloplasmin concentrations found in 75 patients with Wilson's Disease, their kinships and various control groups. *Quart J. Med.* 1979; 48:447-463.
18. Gibbs K and Walshe JM. Biliary excretion of copper in Wilson's Disease. *Lancet* 1980; 11:538-539.
19. Giorgio AJ, Cartwright GE y Wintrove MM. Determination of urinary copper by mean of direct extraction with zinc dibenzil dithiocarbamate. *Am. J. Clin. Path* 1964; 41:22-26.
20. Golland JL, Stocks J, Dormany TL y Sherlock S. Reduced oxidase activity in the ceruloplasmin of two families with Wilson's Disease. *J. Clin. Pathol* 1977; 30:81-83.
21. Graul RS, Epstein O, Sherlock S y Scheuer PJ. Immunocytochemical identification of caeruloplasmin in hepatocytes of patients with Witson's disease. *Liver.* 1982; 2:207-211.
22. Hevia F. y Miranda M. The special problem of Wilson's disease in Costa Rica. An unexpected high prevalence. *Gastroenterology* 1989; 2(4):228.
23. Hyland Diag. (Instructivo Comercial). *Irrnunoplate III Radial Immunodiffusion Test Kits*. Human Ceruloplasmin N° 085-634. Diagnostic Div, Cooper Biomedical. Inc. Malvern, Pennsylvania 19355, USA.
24. Mc Cullough AJ, Fleming RC, Thistle JL, Baldus WP et al. Diagnosis of Wilson's Disease presenting as fulminat hepatic failure. *Gastroenterology* 1983; 84: 161 –167.
25. Midelzum R, Elkim M, Sheinberg H y Sternlieb I. Skeletal changes in Wilson's disease. *Radiology* 1970; 34:127-132.
26. Ozsoylu S. Diagnosis of Wilson's disease. *New Eng. J. Med.* 1977; 284:1159-1160.
27. Scheinberg H. Wilson's disease. En: Isselbacher KJ, Adams RD, Braunwald E, Petersdorf A y Wilson JP (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 9ª ed. New York. Mc Graw-Hill Book Co. 1980; 491-494.
28. Scheinberg IH y Sternlieb I. Wilson's disease. *Ann Rev. Med.* 1965; 16:119-134.
29. Scheinberg IH y Sternlieb I. Wilson's disease. En: *Major Problems in Internal Medicine*. Volumen XXIII. Philadelphia, WB Saunders Company, 1984: 9-16.
30. Schosinsky K, Camacho A, García I et al. Enfermedad de Wilson. Experiencia acumulada en 5 años. *Act. Méd. Cost.* 1978; 2(1 ):23-36.
31. Schosinky K, Jiménez M. Vargas M., Brilla E., Gutiérrez A y Vinocour E. *Manual de Técnicas de Laboratorio en Química Clínica VIII Ed.* Editorial Universidad de Costa Rica 1988; 67-69.
32. Shasposhnikov AM, Zubzitski YN y Shulman VS. Identification of ceruloplasmin in human liver cell by fluorescent antibodies and absence of this protein in Wilson's Disease. *Experientia* 1969; 25:424-426.
33. Shaver WA, Bhatt H y Combes B. Low serum alkaline phosphatase activity in Wilson's disease. *Hepatology* 1986; 6(5):859-863.
34. Smallwood RA, Williams HA, Rosenoer WM y Sherlock S. Liver copper levels in liver disease. Studies using copper activation analysis. *Lancet* 1968; 2:1310-1313.
35. Sternlieb I. Wilson's disease: indications for liver transplants. *Hepatology* 1984; 4(1):156-175.
36. Sternlieb I y Scheinberg IH. Chronic hepatitis as a first manifestation of Wilson's disease. *Ann. Int. Med.* 1972; 76:59-64.
37. Stillman A y Rohr R. Persistent transaminasemia and fatty liver. *Am. J. Dis. Child.* 1982; 136:242-244.
38. Strickland GT and Leu ML. Wilson's disease. Clinical and Laboratory manifestations in 40 patients. *Medicine* 1975; 54 (2):113- 137.

39. Walshe JM. The physiology of copper in man and its relation to Wilson's Disease. *Brain* 1967; 90:149-176.
40. Walshe JM. Wilson's Disease (hepatolenticular degeneration). En Handbook of Clinical Neurology. Metabolic and Deficiency Diseases of the Nervous System. Vol. 27, Parte I. Ed. Vinken PJ, Bruyn GW y Klawans HL. American Elsevier Publishing Co, New York, 1976; 379-414.

**CUADRO 1**  
**RESUMEN DE ALGUNOS HALLAZGOS DE LABORATORIO**  
**EN 61 PACIENTES CON ENFERMEDAD DE WILSON**

Número de pruebas	Tipo de prueba	NUMERO DE PACIENTES								
		Valores Bajos			Valores Normales			Valores Altos		
		A	S	F	A	S	F	A	S	F
61	Ceruloplasmina	15	34	12	0	0	0	0	0	0
61	Cobre sérico	15	33	6	0	1	0	0	0	6
47	Cobre urinario	0	0	0	1	3	0	14	22	7
21	Cobre en hígado	0	0	0	0	0	0	6	8	7
48	Proteínas totales	0	5	2	11	23	6	0	0	1
42	Albúmina	4	10	6	7	12	3	0	0	0
42	Globulinas	1	0	0	7	13	2	3	9	7
38	Activ. protrombina	4	15	8	7	4	0	0	0	0
43	Bilirrubina total	0	0	0	9	20	0	0	6	8
37	Fosfatasa alcalina	0	0	0	6	11	3	3	9	5
45	TGO	0	0	0	5	12	2	4	15	7
43	TGP	0	0	0	2	12	2	6	14	7

A: asintomáticos

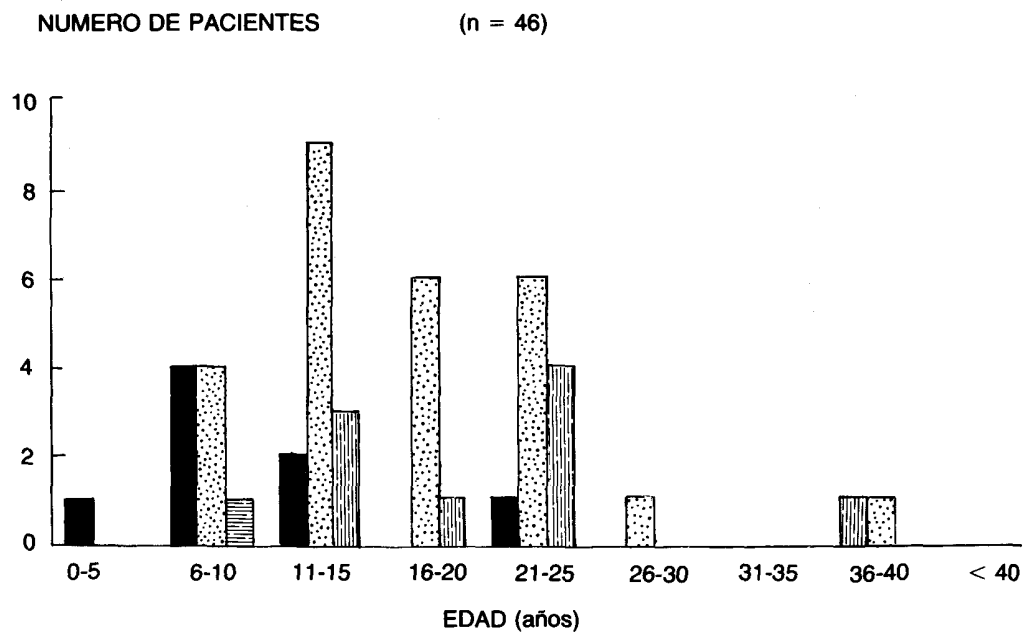
S: sintomáticos

F: fallecidos

---

**FIGURA 1**

**EDADES AL DIAGNOSTICO  
DE ENFERMEDAD DE WILSON**



---

**FIGURA 2**  
**CERULOPLASMINA EN PACIENTES**  
**CON ENFERMEDAD DE WILSON**

