Síndrome Colestásico por Enfermedad de Wilson: Desafío Diagnóstico y Terapéutico. A propósito de un caso.

Pedro Sivira Herrera, Palmira González Jiménez

Autor de Correspondencia: Palmira González Jiménez Correo Electrónico: gastroped.palmira@gmail.com Afiliación

Resumen

Introducción: La enfermedad de Wilson de forma no usual debuta como colestasis con árbol biliar anatómicamente sano en pediatría. **Presentación del Caso:** Escolar femenina con hiperbilirrubinemia directa y elevación de parámetros con presominio de patrón colestásico. Los estudios de imagen confirmaron permeabilidad biliar. Se descartó etiología autoinmune por negatividad de autoanticuerpos (ANA, ASMA, anti-LKM-1, anti-LC-1, anti-SLA/LP, p-ANCA) e IgG normal. Aunque la ceruloplasmina sérica fue normal, por comportamiento de reactante de fase aguda en inflamación activa, la excreción de cobre urinario otorgó una Puntuación de Leipzig de 4 puntos, confirmando diagnostico, sin requerir biopsia ni análisis genético. Ante la indisponibilidad de quelantes sintéticos, se instauró monoterapia con sales de zinc y dieta hipocúprica, logrando la remisión clínica completa, resolución de la colestasis y normalización de la función hepática. **Discusión y Conclusiones:** El caso ratifica la precisión de la Puntuación de Leipzig frente a discordancias paraclínicas como la ceruloplasmina normal. La respuesta favorable consolida a las sales de zinc como una alternativa de primera línea, segura y efectiva en entornos con acceso restringido a quelantes.

Palabras clave: Enfermedad de Wilson, colestasis intrahepática, ceruloplasmina, Puntuación de Leipzig, sales de zinc, pediatría.

Cholestatic Syndrome Secondary to Wilson's Disease: Diagnostic and Therapeutic Challenge. A Case Report

Abstract

Introduction: Unusually, Wilson's disease can present in pediatric patients as cholestasis with an anatomically normal biliary tree. **Case Presentation:** A female school-aged patient presenting with direct hyperbilirubinemia and elevated liver parameters with a predominantly cholestatic pattern. Imaging studies confirmed biliary tract patency. Autoimmune etiology was ruled out by negative autoantibodies (ANA, ASMA, anti-LKM-1, anti-LC-1, anti-SLA/LP, p-ANCA) and normal IgG levels. Although serum ceruloplasmin was within normal limits - behaving as an acute-phase reactant due to active inflammation - urinary copper excretion yielded a Leipzig Score of 4 points, confirming the diagnosis without requiring liver biopsy or genetic testing. Given the unavailability of synthetic chelating agents, monotherapy with zinc salts and a low-copper diet was initiated, achieving complete clinical remission, resolution of cholestasis, and normalization of liver function. **Discussion and Conclusions**: This case confirms the accuracy of the Leipzig Score when facing paraclinical discordances, such as a normal ceruloplasmin level. The favorable clinical response consolidates zinc salts as a safe, effective, and viable first-line alternative in settings with restricted access to chelators.

Keywords: Wilson disease, intrahepatic cholestasis, ceruloplasmin, Leipzig score, zinc, pediatrics.

Introducción

La Enfermedad de Wilson constituye un error congénito del metabolismo del cobre con patrón de herencia autosómico recesivo, secundario a mutaciones en el gen ATP7B, responsable de codificar la ATPasa transportadora de cobre de tipo P.

En la población pediátrica, el compromiso del parénquima hepático representa la manifestación clínica inicial más prevalente, sin embargo un patrón colestásico no es lo frecuente, desplegando así un espectro fenotípico altamente heterogéneo que comprende desde hipertransaminasemia asintomática hasta cirrosis hepática o falla hepática aguda y manifestaciones neulorogicas.[1,2]

No obstante, la presentación como un síndrome colestásico con integridad anatómica del árbol biliar verificada mediante Colangioresonancia constituye un debut atípico en la infancia. Esta atipicidad clínica genera un desafío diagnóstico significativo, al simular patologías autoinmunes, infecciosas o anomalías anatomicas de la vía biliar, lo que con frecuencia retrasa la sospecha oportuna de una hepatopatía metabólica.[3]

El abordaje diagnóstico inicial aunque la hipoceruloplasminemia constituye un hallazgo clásico, la concentración de ceruloplasmina sérica puede mantenerse falsamente en rangos de referencia debido a su comportamiento como proteína reactante de fase aguda en contextos de inflamación parenquimatosa o colestasis activa. Por ende, la normalidad de la ceruloplasmina no permite excluir la EW en presencia de lesión hepática sintomática.[4]

Cómo citar este artículo: Sivira Herrera P, González Jiménez P. Síndrome Colestásico por Enfermedad de Wilson: Desafío Diagnóstico y Terapéutico. A propósito de un caso. Rev Gen. 2026;80(4): 209-213. doi: 10.61155/gen.v80i4.837.

Adicionalmente, aunque la cuantificación de cobre tisular mediante biopsia hepática y la caracterización molecular del gen ATP7B han sido consideradas pruebas confirmatorias tradicionales, las guías clínicas internacionales de la ESPGHAN y la EASL reconocen que la biopsia es un procedimiento invasivo prescindible cuando se alcanzan criterios no invasivos concluyentes. mientras que el estudio genético presenta un acceso limitado en la práctica asistencial habitual.[1,2]

Ante este escenario, el Consenso de Leipzig establece un sistema de puntuación cuantitativo que valida el diagnóstico con elevada rigidez científica, evitando la necesidad de biopsia o estudio genético cuando el puntaje es positivo.

Frente a la imposibilidad de realizar la caracterización genética y acceder a esquemas quelantes sintéticos convencionales, la Puntuación de Leipzig combinada con la administración de sales de zinc y la restricción dietética de cobre representa una estrategia de diagnóstico y tratamiento de rescate altamente eficaz, orientada a inducir la síntesis de metalotioneínas enterocitarias para bloquear la absorción intestinal del metal.[5]

El objetivo de este reporte es documentar y analizar el caso de una escolar con un síndrome colestásico atípico por Enfermedad de Wilson en quien se confirmó el diagnóstico mediante la Puntuación de Leipzig , prescindiendo del estudio genético y de la biopsia hepática, alcanzando la remisión clínica y bioquímica mediante el uso exclusivo de sales de zinc.

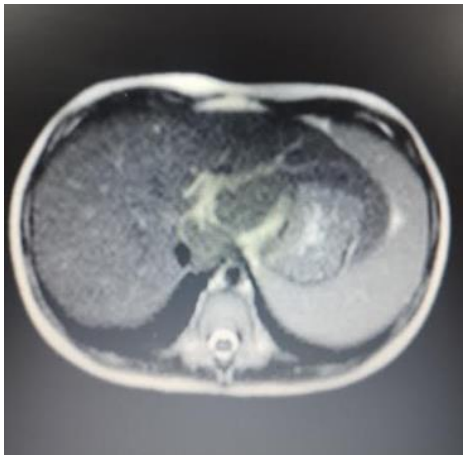
Presentación del caso clínico

Escolar femenina de 8 años y 11 meses de edad, natural y procedente de la localidad de El Tigre, estado Anzoátegui siendo la zona caracterizada por actividad minera e industrial relevante, quien fue referida a la consulta de hepatología por presentar cuadro de ictericia cutáneo mucosa progresiva de 8 meses de evolución, asociado a coluria y acolia. En la anamnesis no se documentaron antecedentes familiares de hepatopatía de inicio precoz ni consanguinidad.

A la exploración física de ingreso, la paciente se encontró hemodinámicamente estable, afebril, con acentuada ictericia en piel y mucosas. El examen abdominal reveló hepatomegalia no dolorosa, sin esplenomegalia palpable ni signos clínicos de hipertensión portal o ascitis. No se evidenciaron manifestaciones neurológicas ni asterixis.

Los exámenes de laboratorio iniciales mostraron un patrón de injuria hepática mixto a predominio colestásico con hallazgos de bilirrubina total en 10.5 mg/dL a expensas de la fracción directa 9.mg/dL, bilirrubina indirecta 1.5 mg/, gammaglutamil transpeptidasa 250 U/L, fosfatasa alcalina 268 U/L, alanina aminotransferasa 269 U/L y aspartato aminotransferasa 365U/L. Ante el síndrome colestásico, se solicitó colangioresonancia, la cual reportó un árbol biliar intra y extrahepático de calibre y morfología conservados, sin evidencia de coledocolitiasis ni alteración estructural (**Figura 1A, B y C**).

Figura 1A. A Secuencia colangiográfica T2. Corte Axial Parénquima hepático abarcando los lóbulos derecho e izquierdo, con contornos lisos, volumen conservado y señal homogénea. Región Hiliar: Vía biliar principal (conducto hepático común / colédoco) y bifurcación de los conductos hepáticos derecho e izquierdo sin dilatación.



La elastografía de transición realizada en mayo de 2025 evidenció valores de rigidez hepática de 25.2 kPa, compatibles con fibrosis avanzada grado F4 (cirrosis) según la escala Metavir. El parámetro de

Figura 1B. Corte Sagital. Hilio hepático sin dilataciones aneurismáticas ni ectasias de la vía biliar principal.



Figura 1 C. Corte Coronal (reconstrucción tridimensional: Muestra la anatomía del árbol biliar intra y extrahepático sin signos de dilatación, estenosis ni defectos de repleción en su luz. La ausencia de hallazgos obstructivos en la vía biliar ratifica la etiología intrahepatocanalicular del patrón colestásico.

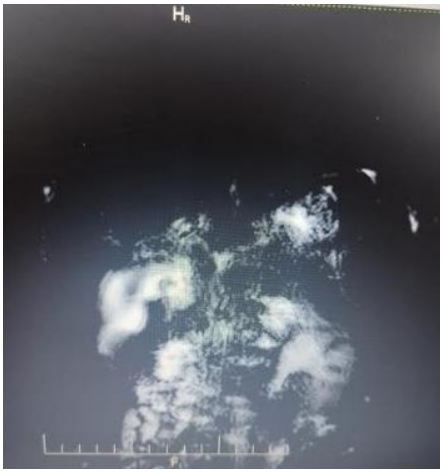
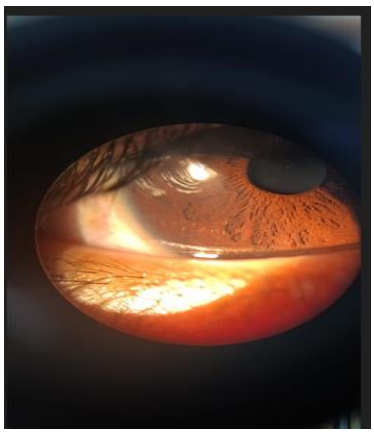


Figura 2. Biomicroscopía con lámpara de hendidura que demuestra la presencia del anillo de Kayser-Fleischer. Se aprecia una banda de pigmentación pardoverdosa - dorada localizada en el limbo corneal periférico (membrana de Descemet), hallazgo patognomónico del depósito tisular de cobre en la Enfermedad de Wilson.



Con la finalidad de descartar etiologías secundarias de disfunción parenquimatosa, se amplió el perfil diagnóstico. Las serologías para virus hepatotrópicos resultando negativos, así como las determinaciones de anticuerpos antinucleares, anticuerpos Anti-Músculo Liso, anticuerpos Anti-Microsomas de Hígado y Riñón Tipo 1, anticuerpos Anti-Citosol Hepático Tipo 1, anticuerpos Anti-Antígeno Soluble Hepático / Hígado-Páncreas, anticuerpos Anti-Citoplasma de Neutrófilo A Típicos y atípico, anticuerpos Antimitocondriales con resultados negativos, cuantificación de alfa 1 antitripsina, Inmunoglobulinas séricas IgM IgA IgG IgE resultaron dentro de límites normales. De manera notable, la ceruloplasmina sérica se cuantificó en 0.58 g/L, valor ubicado dentro del rango de referencia (0.19 g/dL – 0.62g/L).

Ante la procedencia geográfica y la persistencia de la colestasis no obstructiva, se profundizó en el estudio del metabolismo del cobre y la evaluación oftalmológica.

El examen en lámpara de hendidura reveló la presencia clara de un anillo de Kayser-Fleischer en la periferia corneal (**Figura 2**).

Los estudios bioquímicos confirmaron la sobrecarga sistémica de cobre 208.9ug/dL (VR: 64.09ug/dL – 150ug/dL) y en Orina de 24 horas elevada 71.4 mcg/24 h (VR: 15.0 - 60. mcg/24 h) por lo que, al aplicar la Puntuación de Leipzig para la Enfermedad de Wilson, la paciente acumulo 4 puntos.

Tras la confirmación diagnóstica, se instauró un esquema terapéutico basado en la exclusión estricta de cobre en la dieta y la administración de sales de zinc como inductor de metalotioneínas intestinales.

La paciente a los 3 meses mostró una evolución clínica satisfactoria, con resolución completa del síndrome colestásico, negativización de la acolia y la coluria, así como un descenso progresivo de aminotransferasas, normalización de la bilirrubina y reducción de los niveles de cobre en sangre y orina durante sus controles.

Discusión

El debut de la Enfermedad de Wilson como un síndrome colestásico con permeabilidad y normalidad anatómica del árbol biliar constituye una presentación atípica y de baja frecuencia en la infancia que exige un alto índice de sospecha clínica.[1,2,6]

Ante este patrón fenotípico, el primer reto diagnóstico radica en descartar hepatopatías autoinmunes y síndromes de superposición; la negatividad del panel ampliado de autoanticuerpos, junto a la cuantificación normal de IgG sérica permitió excluir la etiología autoinmune.[7]

En el abordaje metabólico, la normalidad de la ceruloplasmina sérica no descarta la Enfermedad de Wilson. En contextos de inflamación parenquimatosa o colestasis activa, esta proteína actúa como un reactante de fase aguda positivo, alcanzando concentraciones falsamente normales en el 15-20% de las formas hepáticas pediátricas.[3,5]

Ante esta discordancia paraclínica y la imposibilidad de realizar pruebas moleculares inmediatas, la combinación de los hallazgos clínicos logrando establecer diagnóstico certero de enfermedad de Wilson en ausencia de biopsia hepática posterior a cuantificación la cantidad de cobre en orina de 24 horas aunado a detección de anillos de Kayser-Fleischer reportados en el 50 al 60% de los pacientes con enfermedad hepática de Wilson confirmando el diagnóstico con elevada rigidez científica.[8]

Las recomendaciones vigentes de la ESPGHAN y la EASL sostienen que, al alcanzar un puntaje confirmatorio en Leipzig, la biopsia hepática y el estudio genético del gen ATP7B resultan procedimientos prescindibles.[1-2]

Frente a la falta de disponibilidad de quelantes sintéticos de primera línea en entornos con restricciones de acceso, la monoterapia con sales de zinc representa un esquema de inducción y mantenimiento altamente eficaz y seguro.[9-10]

El tratamiento es de por vida y es importante mantener una quelación adecuada mientras se controlan sus efectos adversos, el zinc induce la síntesis de metalotioneína enterocitaria, bloqueando la absorción intestinal del cobre y promoviendo su excreción fecal.[9-10]

La remisión clínica, la resolución de la colestasis y la normalización de la función hepática alcanzadas reafirman el valor del zinc como estrategia terapéutica de rescate efectiva en la edad pediátrica.[11-12]

Conclusiones

La presentación de la Enfermedad de Wilson bajo un patrón de colestasis intrahepática en la infancia constituye una variante fenotípica poco frecuente que desafía los esquemas diagnósticos convencionales. Ante un cuadro de colestasis sin dilatación de la vía biliar, la exclusión rigurosa de etiologías autoinmunes representa el primer paso fundamental para evitar retrasos terapéuticos o conductas farmacológicas inadecuadas.

Este caso evidencia que la concentración sérica de ceruloplasmina dentro de límites de normalidad no excluye el diagnóstico en contextos de inflamación parenquimatosa o colestasis activa.

En tales escenarios, la aplicación sistemática de la Puntuación de Leipzig se reafirma como una herramienta no invasiva de elevada precisión científica, capaz de sustentar el diagnóstico categórico y prescindir de procedimientos invasivos o de estudios genéticos de alto costo y limitada disponibilidad local.

Finalmente, ante la poca disponibilidad asistencial local de acceder a agentes quelantes sintéticos tradicionales, la monoterapia con sales de zinc asociada a la restricción dietética de cobre demuestra ser una alternativa de inducción y mantenimiento altamente efectiva, segura y accesible. La resolución completa de la colestasis y la normalización de la función hepática alcanzadas en esta paciente respaldan el valor pragmático del zinc como estrategia terapéutica de rescate de primera línea en la práctica pediátrica

Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflicto de interés. Se cuenta con consentimiento informado de la paciente, y aprobación por comité de Biótica del Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Militar Dr. Vicente Salías Sanoja, para publicación de Casos Clínicos con fines netamente académicos.

Fuente de financiamiento

Esta investigación no contó con apoyo financiero de ninguna entidad pública, comercial o sin fines de lucro.

Este es un artículo de acceso abierto.

Fecha de recepción: 24/08/2026
Fecha de revisión: 27/08/2026
Fecha de aprobación: 23/09/2026

Referencias

1. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, et al. Wilson's disease in children: a position paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;66(2):334-344. doi:10.1097/MPG.0000000000001787.

2. Pop TL, Grama A. New developments in the management of Wilson's disease in children. Glob Pediatr. 2024;8:100142. doi:10.1016/j.gpeds.2024.100142.

3. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol. 2012;56(3):671-685. doi:10.1016/j.jhep.2011.11.007.

4. Mulligan C, Bronstein JM. Wilson disease: an overview and approach to management. Neurol Clin. 2020;38(2):417-432. doi:10.1016/j.ncl.2020.01.005.

5. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. Liver Int. 2003;23(3):139-142. doi:10.1034/j.1600-0676.2003.00824.x.

6. Nagral A, Sarma MS, Matthai J, Kukkle PL, Devarbhavi H, Sinha S, et al. Corrigendum to "Wilson's Disease: Clinical Practice Guidelines of the Indian National Association for Study of the Liver (INASL), The Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ISPGHAN) and

the Movement Disorders Society of India (MDSI)" [J Clin Exp Hepatol 9 (2019) 74-98]. J Clin Exp Hepatol. 2020;10(1):99. doi:10.1016/j.jceh.2019.12.001.

7. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Autoimmune hepatitis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18017. doi:10.1038/nrdp.2018.17.

8. Basan NM, Sheikh Hassan M, Gökhan Z, Nur Alper S, Yaşar SŞ, Gür T, et al. Usefulness of the Leipzig Score in the diagnosis of Wilson's disease: a diagnostically challenging case report. Int Med Case Rep J. 2024;17:819-822. doi:10.2147/IMCRJ.S491888.

9. Stremmel W, Weiskirchen R. Therapeutic strategies in Wilson disease: pathophysiology and mode of action. Ann Transl Med. 2021;9(8):732. doi:10.21037/atm-20-3090.

10. Haftu H, Mustefa M, Gebrehiwot T. Zinc monotherapy as an alternative treatment option for decompensated liver disease due to Wilson disease? Case Rep Hepatol. 2020;2020:1275940. doi:10.1155/2020/1275940.

11. Liang C, Hou W, Duan ZP, Zheng SJ. Application of zinc agents in Wilson's disease. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2024;32(9):850-853. Chinese. doi:10.3760/cma.j.cn501113-20231116-00197.

12. Ghosh U, Sen Sarma M, Samanta A. Challenges and dilemmas in pediatric hepatic Wilson's disease. World J Hepatol. 2023;15(10):1109-1126. doi:10.4254/wjh.v15.i10.1109.

© Revista Gen. Caracas, Venezuela - ISSN 2477-975X