

Enfermedad de Wilson

M. Bruguera

Servicio de Hepatología. Hospital Clínic. Departamento de Medicina. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 50% del cobre de la dieta (1,5 a 5 mg/día) es absorbido en el intestino delgado y transportado hasta el hígado con la albúmina. El cobre es extraído del plasma por los hepatocitos; el que no es utilizado en el metabolismo celular, en parte, es exportado de nuevo a la sangre en forma de ceruloplasmina y el resto se excreta en la bilis. La enfermedad de Wilson (EW) es una enfermedad congénita que se caracteriza por la acumulación de cobre en el hígado primero y más tarde en el cerebro, donde ejerce un efecto tóxico, causada por una reducción de la excreción biliar de cobre¹.

La enfermedad se debe a un déficit de la proteína que interviene en el transporte intrahepatocitario del cobre, hecho que impide que el cobre sea excretado al canalículo biliar, y en un 90% de los casos también impide la incorporación del cobre a la apoceruloplasmina, por lo que la concentración plasmática de ceruloplasmina está reducida. El gen *ATP7B*, que codifica la proteína intracelular transportadora del cobre, está localizado en el cromosoma 13. Se han identificado más de 200 mutaciones del gen asociadas a la aparición de EW, que se transmite por herencia autosómica recesiva. La mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos, es decir que tienen una mutación distinta en cada alelo².

CLÍNICA

La enfermedad puede presentarse como una afección hepática o neurológica, generalmente después de los 5 años. La enfermedad hepática tiene un espectro amplio de expresión que va desde una elevación asintomática de las transaminasas hasta una cirrosis hepática descompensada o una insuficiencia hepática aguda grave. La enfermedad

neurológica generalmente se manifiesta en pacientes con hepatopatía histológicamente avanzada, aunque a veces sin síntomas, y se caracteriza por trastornos del movimiento, disartria, disfagia, temblor y distonía en varias combinaciones. A menudo existe una alteración de la conducta antes de la aparición de los síntomas neurológicos, como depresión, pérdida del control emocional, desinhibición o mal rendimiento escolar. Los pacientes con EW pueden presentar otros síntomas y signos como consecuencia de la alteración de otros órganos (tabla I)³⁻⁵.

La mayoría de los pacientes tiene entre 5 y 25 años en el momento del diagnóstico, pero la enfermedad se puede reconocer en edades más avanzadas, incluso en la quinta década de la vida o más tarde⁶. Sin tratamiento la enfermedad tiene una evolución fatal, generalmente por fallo hepático, pero los pacientes tratados tienen una expectativa igual a la de las personas sanas de su edad.

¿CUÁNDO SOSPECHAR UNA ENFERMEDAD DE WILSON?

En las siguientes circunstancias:

- Niños, jóvenes y adultos con elevación de las transaminasas, sin ninguna otra anomalía bioquímica que permita reconocer la causa de esta alteración enzimática.
- Cirrosis hepática criptogénica a cualquier edad.
- Pacientes jóvenes con temblor o trastornos del movimiento, disartria o disfagia de causa no aclarada.
- Adolescentes con trastornos del comportamiento o con problemas escolares que presenten una elevación de las transaminasas.
- Hepatitis fulminante sin causa aparente, especialmente si se asocia con hemólisis.

DIAGNÓSTICO

En los pacientes con clínica neurológica es suficiente para el diagnóstico de EW constatar la presencia de anillo de Kayser-Fleischer en el examen ocular con lámpara de

Correspondencia: Dr. M. Bruguera.
Servicio de Hepatología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: bruguera@clinic.ub.es

Recibido el 24-5-2005; aceptado para su publicación el 24-5-2005.

TABLA I. Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Wilson

Hepáticas	Esteatosis, hepatitis, cirrosis, fallo hepático agudo
Neurológicas	Disartria, temblor, discinesia, rigidez, ataxia
Psiquiátricas	Irritabilidad, depresión, déficit cognitivo
Oculares	Anillo de Kayser-Fleischer, cataratas en girasol
Renales	Acidosis tubular renal, nefrolitiasis
Hematológicas	Hemólisis
Osteoarticulares	Osteomalacia, osteoporosis, artralgias

TABLA II. Efectos secundarios de la D penicilamina

Directos (dependientes de la dosis)
Déficit de piridoxina
Interferencia con la formación de elastina y colágena (cutis laxa, elastosis <i>perforans</i> serpigínea)
Inmunológicos
Reacción de hipersensibilidad
Síndrome nefrótico
Miastenia gravis
Síndrome de Goodpasture
Neuritis óptica
Lupus sistémico
Pénfigo

hendidura⁷. Este anillo casi invariablemente está presente en los enfermos con clínica neurológica, pero en menos del 50% de los que tienen sólo clínica de enfermedad hepática⁸.

En los pacientes hepáticos, el diagnóstico se puede establecer sin recurrir a otras pruebas si se detecta anillo de Kayser-Fleischer y ceruloplasmina sérica baja (< 20 mg/dl). Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que en más del 50% de los pacientes no hay anillo y que la ceruloplasmina es normal en el 10-20% de los pacientes con EW⁵.

Cuando falla uno o los dos criterios mencionados en un caso con sospecha de EW, presencia de anillo de Kayser-Fleische y ceruloplasmina baja, se debe recurrir a otras pruebas, como la excreción urinaria de cobre en 24 h, que es superior a 100 µg/24 h en la mayoría de los pacientes⁹. Si la cupruria es normal, pero la sospecha de enfermedad de Wilson está bien fundamentada y no existe un diagnóstico alternativo a la alteración de las pruebas hepáticas, se debe hacer la prueba de excreción urinaria de cobre, después de administrar 1.000 mg de D penicilamina (500 mg antes del desayuno y antes de la cena) el mismo día en que se hace la recogida de la orina. En los pacientes con EW suele ser superior a 1.000 µg/24 h.

La prueba más específica es la determinación de la concentración de cobre en tejido hepático seco mediante espectrofotometría de absorción atómica¹⁰. En la EW es superior a 250 µg/g de tejido seco, mientras que en las personas sin esta enfermedad es inferior a 50 µg/g. Algunos pacientes con EW y cirrosis pueden tener valores entre 50 y 250 µg/g ya que el tejido conectivo no contiene cobre. Un falso positivo de esta prueba son las colestasis crónicas, ya que en estas condiciones se acumula cobre en los hepatocitos como consecuencia de la obstrucción biliar.

El estudio genético todavía no es utilizable debido a las dificultades que supone la existencia de un número tan elevado de mutaciones.

TRATAMIENTO

Pretende eliminar el cobre retenido (con quelantes del cobre) o reducir los efectos tóxicos de la acumulación del cobre impidiendo su absorción, mediante la administración de cinc.

Medicamentos quelantes del cobre

Son la D penicilamina y la trientina¹¹. Ambos se combinan con el cobre y se eliminan por la orina, generando un balance negativo de cobre. La excreción urinaria de cobre aumenta mucho en los pacientes tratados, lo que permite comprobar el cumplimiento del tratamiento. La D penicilamina (Cupripen) se administra a dosis de 1.000 mg/día en 2 o 4 tomas 1 h antes de las comidas. Es muy efectiva, pero adolece del inconveniente de causar efectos secundarios en al menos el 20% de los pacientes tratados¹² (tabla II). Es especialmente preocupante el empeoramiento de los síntomas neurológicos, a menudo irreversible, que afecta al 50% de los pacientes con clínica neurológica, y que se atribuye a la movilización del cobre intrahepático, que accede al tejido cerebral¹³.

En los casos en que no es necesario sustituir el tratamiento con D penicilamina por otro fármaco debido a su buena tolerancia, puede reducirse la dosis de D penicilamina a 0,5 mg/día cuando han desaparecido los síntomas o signos de la EW, lo que suele ocurrir después de un año de tratamiento. Cuando se administra D penicilamina conviene prescribir 50 mg/semana de piridoxina para evitar un déficit de esta vitamina.

Con la trientina, que se administra a la misma dosis y de la misma manera que la D penicilamina, y que es igualmente potente que la D penicilamina, sólo el 20% de los pacientes neurológicos empeoran¹¹. La trientina no está comercializada en España, pero puede conseguirse como tratamiento de uso compasivo para los que intoleran la D penicilamina. En EE.UU. está registrada con el nombre de Syprine.

Se puede utilizar como medicamento de primera línea para los enfermos neurológicos, para reducir el riesgo de empeoramiento. Debe monitorizarse el tratamiento con trientina ya que puede causar iguales efectos secundarios que la D penicilamina, es decir daño renal, inhibición de la médula ósea y trastornos inmunológicos (tabla II), aunque con menor frecuencia.

Cualquiera de los dos fármacos es útil para tratar la EW con expresividad hepática. Con ellos la normalización de la elevación de las enzimas séricas se observa a los 6-12 meses de iniciado el tratamiento, aunque en algunos pacientes tarda más meses, y en otros las enzimas no llegan a normalizarse nunca¹⁴. El tratamiento debe seguirse de por vida. Su interrupción puede seguirse, al cabo de un tiempo variable, de un empeoramiento súbito de la enfermedad hepática, generalmente en forma de hepatitis fulminante¹⁵, que se atribuye a la rotura de los complejos cobre-metalotioneína inducidos por el tratamiento, con aparición de grandes cantidades de cobre tóxico en el citoplasma de los hepatocitos, que causa destrucción de las células hepáticas

y paso de cobre a la sangre, causante de la hemólisis. Los pacientes en tratamiento deben ser visitados periódicamente para comprobar que hay una excreción urinaria de cobre elevada, lo que indica buen cumplimiento del tratamiento, y para examinar periódicamente si aparecen efectos adversos, como proteinuria, que traduciría un daño renal, o reducción de alguna de las series hemáticas en el hemograma. El más común es una reacción de hipersensibilidad, que aparece en los primeros días de iniciado el tratamiento, en forma de fiebre, rash cutáneo y adenopatías. Debe suprimirse la penicilamina y administrar corticoides. Cuando han desaparecido los síntomas, se puede reintroducir la penicilamina (250 mg/día los primeros 10 días y luego aumentar 250 mg/día cada 10 días hasta alcanzar la dosis de 1 g/día), con cobertura de corticoides.

Cinc

Los preparados de acetato o sulfato de cinc, tomados por vía oral, aumentan la síntesis de proteínas endógenas intracelulares, como la metalotioneína, que tienen la propiedad de fijar el cobre en posición atóxica. Así el cobre de la dieta se retiene en las células intestinales, lo que impide su absorción, y se elimina por las heces cuando se desecan las células que lo contienen. El cobre presente en las células hepáticas también se combina con la metalotioneína, cuya síntesis ha sido estimulada por el cinc, quedando en una forma no tóxica. Los preparados de acetato tienen una mejor tolerancia gástrica que los de sulfato, pero ambos son igualmente eficaces¹⁶.

Es un medicamento desprovisto de efectos secundarios, que se administra a la dosis de 150 mg/día en 3 dosis, media hora antes de las comidas y durante toda la vida. En niños menores de 16 años, la dosis es de 25 mg de cinc cada 8 h.

La excreción urinaria de cobre no aumenta en los pacientes que toman cinc, ya que el cinc no actúa como un quelante. El cobre presente en la orina es un reflejo del cobre acumulado en el organismo. Cuando los pacientes que tenían la cupruria basal elevada llevan tiempo en tratamiento, presentan una cupruria normal, es decir por debajo de 70 µg/24 h, lo cual traduciría un efecto beneficioso del tratamiento. Si la cupruria se eleva nuevamente, debe pensarse en un fallo en el cumplimiento. Las transaminasas tardan mucho más tiempo en normalizarse con el cinc que con el tratamiento con D penicilamina¹⁷.

Puede medirse la excreción urinaria de cinc para comprobar el cumplimiento terapéutico del paciente. La excreción urinaria de cinc de los pacientes que no toman este metal es de 0,3 a 0,5 mg/24 h. Los pacientes tratados deben excretar más de 2 mg. Si excretan menos significa que no hacen bien el tratamiento.

En EE.UU. se autorizó inicialmente el cinc como tratamiento de mantenimiento de la EW, después de un período de tratamiento con agentes quelantes¹⁷. Para pasar de un tratamiento a otro, basta interrumpir los quelantes un día y empezar al otro día con cinc. Actualmente también se utiliza como primer tratamiento en los pacientes asintomáticos. En España está disponible sólo en forma de preparado galénico.

Combinación de cinc y trientina

En los pacientes con enfermedad hepática descompensada o con enfermedad neurológica se ha ensayado con éxito la administración de cinc con trientina, de forma que no coincidan las horas de la toma de cada producto, evitando de esta manera tener que recurrir al trasplante hepático en los primeros y reduciendo el riesgo de empeoramiento de los síntomas en los segundos, en comparación con el riesgo de la D penicilamina¹⁸.

Cirugía

La terapia quirúrgica incluye los procedimientos derivativos en caso de hipertensión portal descompensada, por ejemplo en caso de varices esofágicas sangrantes, y el trasplante hepático. Este último está justificado en los pacientes que inician con un cuadro de insuficiencia hepática aguda grave y en los que presentan alguna complicación de su cirrosis, como ascitis o hemorragia digestiva, después de haber iniciado el tratamiento con algún agente quelante, y cuando la enfermedad progresa por mal cumplimiento terapéutico¹⁹⁻²¹. No está justificado en los pacientes neurológicos, a pesar de que algunos han mejorado después del trasplante²².

El trasplante hepático da un resultado excelente, con supervivencias al año del 79%. La supervivencia al año es más elevada en los pacientes trasplantados por una cirrosis avanzada (90%) que en los que lo fueron por un fallo hepático fulminante (60%). Los pacientes trasplantados no precisan seguir el tratamiento de la EW, ya que el trasplante permite corregir el fenotipo de la EW.

Dieta

No es necesaria, únicamente debe recomendarse que los pacientes no coman hígado crudo, cocido o en forma de paté, ni crustáceos, que son los alimentos con contenido en cobre más elevado¹².

TRATAMIENTO EN DIVERSAS SITUACIONES CLÍNICAS

Pacientes asintomáticos

Incluye a pacientes en quienes la primera manifestación fue el hallazgo de una elevación de las transaminasas y los que se han descubierto en un examen de familiares de pacientes ya diagnosticados. Es preferible utilizar cinc, 50 mg 1 h antes de desayunar, comer y cenar, ya que el riesgo de complicaciones de la penicilamina no justifica su empleo en estos pacientes.

Hepatopatía avanzada

En los pacientes con hepatopatía avanzada, por ejemplo una cirrosis hepática que no presente ningún signo de descompensación se recomienda la D penicilamina, por su capacidad de eliminar cobre²³, pero otros autores su-

gieren la utilización simultánea de trientina con cinc¹¹. Los pacientes con una cirrosis descompensada, por ejemplo ascitis y hemorragia digestiva, deben incluirse en lista de espera de trasplante hepático, pero al mismo tiempo deben aplicarse los tratamientos sintomáticos que se considere necesario, como diuréticos o propranolol, e iniciar lo antes posible tratamiento quelante con D penicilamina o trientina. Es recomendable que los pacientes eviten factores que puedan dañar al hígado, como es el consumo de alcohol, incluso en cantidades moderadas.

Insuficiencia hepática aguda

Si el paciente presenta encefalopatía, existe indicación de trasplante hepático urgente. Si no existe encefalopatía hepática, se puede ensayar un tratamiento farmacológico con dosis crecientes de D penicilamina, que fueron eficaces en algunos de los pacientes atendidos en el hospital Beaujon de París²⁴, o con sesiones de diálisis de albúmina (MARS)²⁵.

Pacientes con clínica neuropsiquiátrica

En los pacientes con clínica neurológica, la administración de D penicilamina comporta un elevado riesgo de empeorar la enfermedad y la de cinc quizá requiera demasiado tiempo para que sea beneficiosa, de modo que la enfermedad podría empeorar a pesar del tratamiento. Una opción sería dar de entrada trientina, que tiene mucho menor riesgo que la D penicilamina de agravar el cuadro clínico, posiblemente asociada a cinc, con objeto de bloquear la llegada de más cobre en el organismo²⁶. Si no se dispone de trientina y sólo de D penicilamina, ésta se debe administrar, aumentando de modo lento la dosis administrada, en 250 mg/día cada semana, de modo que se tarde 1 mes para alcanzar la dosis adecuada. Conviene asociar el tratamiento farmacológico a medidas de rehabilitación.

La mejoría de los pacientes tratados se observa a partir del sexto mes, y prosigue en los 18 meses siguientes. Las alteraciones que quedan a los 2 años de iniciado el tratamiento deben considerarse permanentes²⁷.

Se está ensayando el tetratiomolibdato, producto utilizado en veterinaria para tratar la intoxicación por cobre, en los pacientes con EW y síntomas neurológicos, pero todavía este fármaco no está disponible fuera de ensayos clínicos²⁷. El tetratiomolibdato forma complejos con el cobre en el tracto gastrointestinal y evita la absorción de cobre. El fármaco absorbido se une al cobre de la sangre e impide su penetración en las células.

Embarazadas

Las enfermas de EW con una hepatopatía poco avanzada no presentan ninguna deficiencia en su fertilidad, por lo que pueden quedar embarazadas. Es preferible que sustituyan la D penicilamina, si estaban tomando este fármaco, por un preparado de cinc, a las mismas dosis que en las pacientes no embarazadas, con objeto de evitar por

una parte que una terapéutica demasiado agresiva pueda causar una deficiencia de cobre en el feto, y por otra que la D penicilamina cause un cuadro de hiperlaxitud de la piel en el recién nacido²⁸. No debe suprimirse el tratamiento después del parto si desean seguir lactancia materna, ya que la presencia de cinc en la leche es muy escasa. Las pacientes embarazadas con una EW deben estar atentas a no tomar suplementos vitamínicos con minerales que puedan contener cobre.

El riesgo de que una gestante con EW tenga un hijo con la misma enfermedad, cuando no existe consanguinidad con el padre, es de 1 por 200.

BIBLIOGRAFÍA

1. El-Youssef M. Wilson disease. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:1126-36.
2. Riordan SM, Williams R. The Wilson's disease gene and phenotypic diversity. *J Hepatol.* 2001;34:165-71.
3. Ferenci P. Review article: diagnosis and current therapy of Wilson's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:157-65.
4. Roberts EA, Schilsky ML. AASLD practice guideline on Wilson disease. *Hepatology.* 2000;37:1475-92.
5. Pfeil SA, Lynn DJ. Wilson's disease: copper unfettered. *J Clin Gastroenterol.* 1999;29:22-31.
6. Ala A, Borjigin J, Rochwarger A, Schilsky M. Wilson disease in septuagenarian siblings: raising the bar for diagnosis. *Hepatology.* 2005;41:668-70.
7. Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Smith AL, Wall AJ, Sewell RB. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut.* 2000;46:415-9.
8. Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology.* 1997;113:212-8.
9. Martins da Costa C, Baldwin D, Portmann B, Lolin Y, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. *Hepatology.* 1992;15:609-15.
10. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver.* 2003;123:139-42.
11. Brewer GJ, Askari FK. Wilson's disease: clinical management and therapy. *J Hepatol.* 2005;42 Suppl 1:513-21.
12. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilson disease. *Medicine.* 1992;71:139-64.
13. Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM, Hill GM. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol.* 1987;44:490-3.
14. Iorio R, D'Ambrosi M, Marcellini M, Barbera C, Maggiore G, Zancan L, et al. Serum transaminases in children with Wilson's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:331-6.
15. Walshe JM. Dangers of non-compliance in Wilson's disease. *Lancet.* 1986;1:845-7.
16. Brewer GJ, Dick RD, Jonson VD, Brunberg JA, Kluin KJ, Fink JK. The treatment of Wilson's disease with cinc. *J Lab Clin Med.* 1999;134:322-4.
17. Brewer GJ, Hill GM, Prasad AS, Cossack ZT, Rabbani P. Oral cinc therapy for Wilson's disease. *Ann Intern Med.* 1983;99:314-9.
18. Shilsky ML, Shneider B. Trientine and cinc combination therapy for the treatment of Wilson's disease. *Hepatology.* 2001;34:210A.
19. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transplant.* 2005;11:441-8.

20. Emre S, Atillasoy EO, Ozdemir S, et al. Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease: a single centre experience. *Liver Transpl.* 2001;72:1232-6.
21. Sutcliffe RP, Maguire DD, Muiesan P, Dhawan A, Mieli-Vergani G, O'Grady JG, et al. Liver transplantation for Wilson's disease: long term results and quality-of-life assessment. *Transplantation.* 2003;75:1003-6.
22. Bax RT, Hassler A, Luck W, et al. Cerebral manifestations of Wilson's disease successfully treated with liver transplantation. *Neurology.* 1998;51:863-5.
23. Ferenci P. Wilson's disease. En: Bacon BR, Di Bisceglie AM, editors. *Liver Disease. Diagnosis and management.* Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000.
24. Durand F, Bernuau J, Giostra E, Mentha G, Shouval D, Degott C, et al. Wilson's disease with severe hepatic insufficiency: beneficial effects of early administration of D-penicillamine. *Gut.* 2001;48:849-52.
25. Sen S, Felldin M, Steiner C, Larsson B, Gillett GT, Olausson M, et al. Albumin dialysis and molecular adsorbents recirculating system (MARS) for acute Wilson's disease. *Liver Transpl.* 2002;8:962-7.
26. Brewer GJ, Hedera P, Kluin KJ, Carlson M, Askari F, Dick RB, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate. III. Initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with cinc therapy. *Arch Neurol.* 2003;60:379-85.
27. Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, Fink JK, Kluin KJ, Hedera P. Treatment of Wilson's disease with cinc XVII. Treatment during pregnancy. *Hepatology.* 2000;31:364-70.
28. Solomon L, Abrams G, Dinner M, Berman JL. Neonatal abnormalities associated with D-penicillamine treatment during pregnancy. *N Engl J Med.* 1977;296:54-5.