

Enfermedad de Wilson

Dra. Adriana Afazani

En 1912 Samuel Alex Kinnier Wilson, neurólogo inglés, definió un síndrome familiar caracterizado por degeneración lenticular progresiva asociado a cirrosis. Desde entonces a la fecha numerosos avances han tenido lugar tanto en la esfera clínica, bioquímica, genética, como en el manejo de estos pacientes. Si bien se ha demostrado que el defecto primario del metabolismo del cobre se encuentra en el hígado y que responde a la alteración en la excreción del cobre a la bilis, no ha podido aún establecerse el defecto patogénico que lleva a esta enfermedad.

Genética

Autosómica recesiva, el gen de la E.W. tiene una distribución mundial, afectando a todas las razas, con una prevalencia de 1 en 30.000 nacidos vivos y con una incidencia entre 15 a 30 por millón. El gen responsable fue localizado en el cromosoma 13 (1986), la proteína mutada es una ATPasa tipo P (la ATP7B), posee 1411 AA, han sido detectados más de 100 mutaciones de la proteína (la más común es: His 1069 Glu, responsable del 40% aprox. de casos). Se ha especulado que la variabilidad de las mutaciones identificadas pueden potencialmente afectar el transporte del Cu en diferentes grados y en diferentes sitios celulares; se ha tratado de correlacionar estas mutaciones con las variadas formas de presentación fenotípicas de la EW (edad de comienzo, curso de la enfermedad) sin embargo las mismas no han podido ser corroboradas (diferencias en familiares con idénticas mutaciones en sus alelos). Para que la enfermedad se exprese, es necesario que ambos alelos se encuentren afectados; con la mutación de un simple alelo (heterocigotas), la enfermedad no se pone de manifiesto aunque pueden hallarse mínimas anomalías en el metabolismo del Cu.

Patogenia

El defecto primario reside en el hígado, como lo demuestra la rápida resolución de las alteraciones del metabolismo del Cu en pacientes con EW trasplantados. Se cree, que la alteración en la excreción biliar es la causa fundamental que lleva a la acumulación del Cu en el hígado, posteriormente lo hará en el cerebro, especialmente en los ganglios de la base, y en otros órganos. La localización celular de la ATPasa de tipo P de la EW ha sido hallada hasta el momento en: el aparato de Golgi, las mitocondrias y últimamente ha sido identificada la presencia de la proteína aunque en escasa cantidad, en la membrana canalicular; siendo necesario mayores estudios para identificar el principal blanco celular de la toxicidad del Cu.

Clinica

Si bien el defecto que permite la acumulación del Cu, se halla presente desde el nacimiento, los síntomas clínicos son detectados en niños mayores (>5 años), adolescentes y adultos jóvenes. Las formas típicas de presentación son hepáticas y/o neurológicas, en menor frecuencia pueden presentarse con síntomas óseos, cardíacos, oftalmológicos, endocrinológicos o dermatológicos.

Manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Wilson

Hepáticas	Cirrosis, HCA, falla hepática fulminante
Neurológica	Distonía, hipertonía, Ataxia, disartria, convulsiones, temblores,
Psiquiátricas	Apatía, lasitud, alteraciones cognitivas, afectivas, psicosis.
Oftalmológicas	Anillos de Kayser Fleicher, cataratas

Hematológicas	Hemólisis, coagulopatía
Renal	Tubulopatía, disminución del filtrado glomerular, nefrolitiasis
Cardiovascular	Cardiomiopatías, arritmias, alteraciones de la conducción, disfunción
Musculoesqueléticas	autonómica
Gastrointestinal	Osteomalasia, osteoporosis, enf. articular degenerativa
Endocrinológica	Colelitiasis, pancreatitis, peritonitis bacteriana espontánea
Dermatológica	Amenorrea, abortos espontáneos, retraso de la pubertad, ginecomastia
	Hiperpigmentación, acantosis nigricans lunulae azure

Manifestaciones Hepáticas

En pediatría son las formas más frecuentes de presentación variando desde una hipertransaminasemia sostenida, a hepatitis crónica activa, cirrosis o hepatitis fulminante; debiendo considerarse su diagnóstico descartadas las causas infecciosas y tóxicas. En un 5 a 30% de casos su presentación es indistinguible tanto clínica, bioquímica e incluso histológicamente de la HCA (especialmente en aquellos pacientes en que no se encuentren anillos de Kayser Fleicher, con ceruloplasmina normal); más aún se ha considerado que el 5% de pacientes con HCA idiopática menores de 35 años la EW es la etiología subyacente. Ocasionalmente puede presentarse como falla hepática fulminante indistinguible de otras etiologías, el hallazgo más sugestible de EW incluye: anemia hemolítica no inmune, esplenomegalia, anillos de KF, elevación moderada de transaminasas, hiperbilirrubinemia con fosfatasa alcalina normal o baja y cupremia marcadamente elevada. En la FHF en general el tratamiento médico fracasa, el curso es rápido, especialmente si se acompaña de hemólisis e insuficiencia renal llevando rápidamente a la muerte (días o semanas) a menos que se practique un trasplante hepático.

El compromiso neurológico, que resulta del depósito de Cu en los ganglios de la base, alteraciones que pueden ser identificadas mediante la RNM de cerebro, sigue cronológicamente al compromiso hepático, siendo sus manifestaciones más frecuentes: distonía, hipertonía, temblores, disartria. Las alteraciones psiquiátricas son inespecíficas, el reconocimiento de un problema hepático subyacente puede ser dificultoso.

La EW puede presentarse ocasionalmente con manifestaciones renales como hematuria y aminoaciduria.

Diagnóstico

El paso más importante en la EW es la precocidad del diagnóstico lo que permitiría la instauración del tratamiento en etapas tempranas de la vida previniendo el daño tisular correspondiente; siendo entonces importante considerar esta enfermedad como causa posible de enfermedad hepática.

La metodología de estudio en la EW comprende: estudios oftalmológicos con lámpara de hendidura en busca de los anillos de Kayser Fleicher (pigmento verde amarronado en la periferia de la córnea, debido al depósito de Cu en la membrana de Descemet); dosaje sérico de ceruloplasmina (<20 mg/dl) y de cobre (cupremia <100 µg/dl), excreción urinaria del Cu elevada como resultado de un clearance renal aumentado del Cu libre plasmático no unido a la ceruloplasmina (cupruria > 100 µg/24h); determinación del Cu en tejido hepático (>250 µg/g de tejido seco); determinación de la tasa de incorporación de Cu radioactivo a la ceruloplasmina, test útil pero raramente utilizado; determinación del cobre urinario pre y post penicilamina. Los cambios histológicos a la MO, coloraciones para cobre como la orceína y el ácido rubeánico si bien no son específicos para EW, son de valor tanto en el diagnóstico de la enfermedad como en el grado de afectación hepática.

✓El diagnóstico definitivo de la EW, puede establecerse sin dificultad ante la presencia de anillos de Kayser Fleicher(KF) y bajos niveles séricos de ceruloplasmina (<20 mg/dl) en un paciente con signos y síntomas neurológicos.

✓En el paciente con manifestaciones solamente hepáticas los anillos de KF suelen estar ausentes; por otro lado estos anillos no son patognomónicos de la EW ya que pueden hallarse en otras enfermedades hepáticas colestáticas (Atresia de Vías Biliares, Colangitis esclerosante, Cirrosis Biliar Primaria, etc).

✓ La ceruloplasmina también tiene sus limitaciones ya que pueden hallarse niveles bajos en RN (hasta los 2 años), en deficiencias proteicas: desnutridos, SMA, S.Nefrótico, enteropatía perdedora de proteínas; por otro lado entre el 5%-10% de pacientes con EW homocigotas tienen niveles normales (cuando existe afectación hepática activa esta cifra se eleva al 15%-por aumento de la síntesis hepática en respuesta a la inflamación ya que es un reactante de fase aguda-) asimismo sujetos heterocigotas asintomáticos sin acumulación de Cu en los tejidos pueden tener niveles bajos (20%).

✓El Cu urinario puede hallarse elevado en otras afectaciones hepáticas incluyendo cirrosis, hepatitis crónica activa, colestasis. Los pacientes con EW asintomáticos no tienen necesariamente la cupruria elevada.

✓El cobre en tejido hepático, si bien es el test más definitivo para establecer el diagnóstico, tiene algunos inconvenientes en su interpretación. Además de los recaudos técnicos que deben tenerse en la obtención del material; se ha postulado que su distribución en el hígado no es homogéneo por lo que valores elevados aunque por debajo de 250 µg/g pueden ser hallados en EW; valores elevados por encima de 250 µg/g pueden hallarse en otras hepatopatías crónicas en su mayoría colestáticas

✓En pacientes con FHA el diagnóstico puede ser dificultoso ya que el perfil serológico de estos pacientes puede ser engañoso: ceruloplasmina falsamente normal y los anillos de KF ausentes. A menudo en estos pacientes puede hallarse anemia hemolítica no inmune, cupremia y cupruria elevados, se ha sugerido que un nivel bajo de fosfatasa alcalina es de utilidad en el diagnóstico diferencial.

Las anteriores son razones que deben tenerse en cuenta al momento de la confirmación diagnóstica de la EW, ya que uno de estos test positivo aisladamente no es suficiente para hacer el diagnóstico. En los pacientes que se presentan con manifestaciones neurológicas o psiquiátricas, la presencia de anillos de KF y ceruloplasmina baja son suficientes para realizar el diagnóstico, que puede ser confirmado con determinación de cupruria elevada. En tanto que la biopsia hepática con cuantificación del Cu es esencial en pacientes con anillos de KF ausentes y niveles de ceruloplasmina normal.

En algunos casos el diagnóstico de EW es extremadamente difícil, especialmente en la distinción entre enfermos (homocigotas) y portadores (heterocigotas) estos últimos pueden presentar niveles de ceruloplasmina bajos. La posibilidad del estudio genético mediante el análisis del DNA, es de gran importancia ya que posibilitaría el diagnóstico precóz de los homocigotas y por ende el tratamiento quelante en etapas presintomáticas previniendo el daño tisular ; en etapas muy precoces cuando aún la acumulación de cobre es baja puede no mostrar anormalidades clínicas y/o bioquímicas. Por el contrario el diagnóstico errado de un heterocigota como "enfermo" y la consecuente medicación innecesaria de por vida con el potencial riesgo de serios efectos adversos. Ha sido

comunicado también su utilidad en el diagn. prenatal, mediante la biopsia de las vellosidades coriónica a las 9 semanas de gestación.

Tratamiento

La clave de un tratamiento exitoso reside en el diagnóstico precóz, lo que permitirá instaurar el tratamiento farmacológico temprano evitando el daño tisular por acumulación de cobre. El fármaco de primera línea es la D-penicillamina, administrado a una dosis de 20 mg/Kg/día, en 4 dosis diarias (máx.1gr/día), 30 minutos antes de las comidas ya que los alimentos reducen la absorción; el tratamiento es de por vida. Se han descrito efectos adversos al fármaco incluyendo depresión de la médula ósea, síndrome nefrótico, reacciones de hipersensibilidad como rash y fiebre de allí la importancia de realizar un correcto diagnóstico de la enfermedad.

La mayoría del Cu hepático parece ser movilizado dentro del año de instalado el tratamiento, acompañado de un aumento de la excreción renal que alcanza los 2 a 5 mg/día; luego de varios años la cupruria disminuye a 0.5-1.0 mg diarios mientras que el Cu hepático se normaliza. La función hepática puede permanecer alterada durante largo tiempo (1 año o más). En pacientes con síntomas neurológicos pueden exacerbarse los mismos al iniciar el tratamiento, en estos casos debe disminuirse la dosis a 250 mg/día con su paulatino aumento a razón de 250 mg cada 4 a 7 días hasta que la cupruria alcance cifras entre 1 a 2 mg/día. Resulta también prudente iniciar el tratamiento con dosis bajas en pacientes asintomáticos o con enfermedad leve.

En pacientes que no toleren la d-penicillamina, un tratamiento alternativo es el uso de otro agente quelante como el trientine a una dosis de 25 mg/Kg/día en tres dosis diarias, previo a las comidas. Tiene menor efecto cupriurético que la d-penicillamina por lo que su uso no es de primera línea, el efecto adverso más importante es la anemia sideroblástica, también se ha comunicado neutropenia, nefritis.

Otra modalidad terapéutica es el uso de Zinc, el cual actúa disminuyendo la absorción de Cu en el intestino (induce la síntesis de metalothioneína intestinal, la que capta el Cu en la célula intestinal evitando el pasaje a la circulación portal). Debe administrarse como sulfato de Zn a una dosis mínima de 75 mg /día, en 2 dosis entre las comidas. Los efectos colaterales incluyen: cefaleas, trastornos gastrointestinales (en estos casos puede utilizarse como acetato). El efecto es más lento comparados con los agentes quelantes, se ha postulado su utilidad en los presintomáticos, en las embarazadas, como tratamiento de mantenimiento luego del uso de agentes quelantes. Su uso debe ser considerado como de tercer línea.

Ultimamente , aunque requiere mayores estudios, ha sido utilizado el Thiomolybdato que actuaría disminuyendo la absorción de Cu mediante la formación de complejos en la luz intestinal, no obstante se ha comunicado como efecto adverso la depresión medular.

El trasplante hepático como medida terapéutica debe considerarse solo en pacientes que se presentan con falla hepática fulminante asociada con hemólisis e hipercupremia (de inicio o siguiendo a una mala respuesta al tratamiento con quelantes) o en pacientes con cirrosis avanzada e insuficiencia hepática que no responden al tratamiento quelante. La sobrevida al año es de 79%.

Debe prescribirse una dieta que excluya alimentos ricos en cobre tal como: chocolate, hígado, nueces, hongos, legumbres, bivalvos, cacao, brócoli.

Suplementar con vitamina B6 (Biotina)

Controles:

Semanalmente durante las primeras 4 a 6 semanas de tratamiento: clínico y cupruria de 24 hs., recuento de glóbulos blancos, orina completa, función renal y hepática.

Bimensuales durante el 1 año y posteriormente 1 vez al año.

Estudio de Fliares (hermanos)

Deben ser controlados clínicamente en busca de manifestaciones hepáticas o neurológicas relacionadas con EW; estudio oftalmológico con lámpara de hendidura presencia de anillos de KF; estudio bioquímico de función hepático y renal; dosaje sérico de ceruloplasmina; cobre urinario (cupruria de 24 horas). Si estos estudios son normales, puede considerarse que el sujeto no tiene Enf. De Wilson; si por el contrario alguno de estos estudios fuera anormal deberá realizarse biopsia hepática con dosaje del cobre en el tejido.

BIBLIOGRAFIA

1. Cauza E., Maier-Dobersberger T., Polli C., Kaserer K., Kramer L., Ferenci P. : Screening for Wilson's disease in patients with liver diseases by serum ceruloplasmin. *J of Hepatology* 1997; 27:358-362
2. Chen CL., Chen YS., Lui CC., Hsu SP: Neurological Improvement of Wilson's Disease After Liver Transplantation . *Transplant Proc* 1997; 29: 497-498
3. Cossu P., Pirastu M., Nucaro DB., et al: Prenatal Diagnosis of Wilson's Disease by Analysis of DNA Polymorphism. *N Engl J Med* 1992; 327:57
4. Dubois RS., Rodgerson DO., Hambidge MK: Treatment of Wilson's Disease with Triethylene Tetramine Hydrochloride (Trientine). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 1:77-81.
5. Dufour JF., Kaplan MM.: Muddying the Water: Wilson's Disease Challenges Will Not Soon Disappear. *Gastroenterology* 1997; 113:348.
6. Ferenci P., Gilliam C., Gitlin JD., Packman S., Schilsky ML., Sokol RJ., Sternlieb I.: An International Symposium on Wilson's and Menkes' Diseases. *Hepatology* 1996; 24:952-958.
7. Gollan JL., Gollan TJ.: Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects. *J Hepatol* 1998; 28: 28-36.
8. Houwen RHJ., Roberts EA., Thomas GR., Cox DW.: DNA markers for diagnosis of Wilson disease. *J Hepatol* 1993; 17: 269-276.
9. Mansouri A., Gaou I., Fromenty B., et al: Premature Oxidative Aging of Hepatic Mitochondrial DNA in Wilson's Disease. *Gastroenterology* 1997; 113: 599-605.
10. 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: 609-615.
11. Mowat AP. Wilson's disease In: *Liver Disorders in Childhood*. 3rd ed. London: Butterworths, 1994; 317-329.
12. Sanchez-Albisua I., Garde T., Hierro L., Camarena C., Frauca E., de la Vega A., Díaz MC., Larrauri J., Jara P.: A High Index of Suspicion: The Key to an Early Diagnosis of Wilson's Disease in Childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 186-190.
13. Scheinberg IH., Jaffe ME., Sternlieb I.: The Use of Trientine in Preventing the Effects of Interrupting Penicillamine Therapy in Wilson's Disease. *N Engl J Med*1987;317: 209-213.
14. Schilsky MI., Sternlieb I.: Overcoming Obstacles to the Diagnosis of Wilson's Disease. *Gastroenterology* 1997; 113: 350-352.
15. Sokol RJ. Wilson's Disease and Indian Childhood Cirrhosis In: Suchy FJ. Ed. *Liver Disease in Children*. St Louis: Mosby, 1994: 747-772.
16. Sozeri E., Feist D., Ruder H., Schärer K.: Proteinuria and other renal functions in Wilson's disease. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 307-311.

17. Steindl P., Ferenci P., Dienes HP., Grimm G., Pabinger I., et al: Wilson's Disease in Patients Presenting with Liver Disease: A Diagnostic Challenge. *Gastroenterology* 1997; 113: 212-218.
18. Sternlieb I.: The outlook for the diagnosis of Wilson's disease. *J Hepatol* 1993; 263-264.
19. Sternlieb I.: Perspectives on Wilson's Disease. *Hepatology* 1990; 12: 1234-1239.
20. Sternlieb I., Scheinberg H.: The Role of Radiocopper in the Diagnosis of Wilson's Disease. *Gastroenterology* 1979; 77: 138-142.
21. Sternlieb I., Scheinberg IH. *Wilson's Disease* In: Schiff L. Ed. *Disease of the Liver*. Philadelphia: Lippincott, 1993: 659-668.
22. Schaefer M., Roelofsen H., Wolters H., Hofmann WJ., et al : Localization of the Wilson's Disease Protein in Human Liver. *Gastroenterology* 1999; 117: 1380-1385.