



Enfermedad de Wilson

Dra. Marina Berenguer Haym^{1,3}, Dr. Miguel Bruguera Cortada²

¹Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Universidad de Valencia

²Servicio de Hepatología. Hospital Clínic. Barcelona

³CIBERehd

Editores:

Dra. Marina Berenguer Haym

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. CIBERehd

Prof. Manuel Romero-Gómez

Director UCM Digestive Diseases and CIBERehd. Hospital Universitario de Valme. Universidad de Sevilla

Dr. Gregorio Castellano Tortajada

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

SUMARIO

- Introducción
- Diagnóstico
- Historia natural
- Cribado
- Tratamiento
- Trasplante hepático
- Embarazo
- Referencias bibliográficas

RESUMEN

La enfermedad de Wilson (EW) es una enfermedad rara autosómica recesiva en la que se produce un acúmulo excesivo de cobre en el organismo debido a mutaciones en el gen ATP7B, gen responsable de la codificación de una proteína transportadora del cobre, necesaria tanto para la excreción biliar de este metal como para su incorporación en la apoceruloplasmina y formación de ceruloplasmina. El cobre se acumula fundamentalmente en el hígado y cerebro, dando lugar a un cuadro muy variado, en que predominan las manifestaciones neuropsiquiátricas y hepáticas. La baja prevalencia, la expresividad clínica variada y la ausencia de un marcador diagnóstico sensible y específico hacen que la EW sea una enfermedad de difícil diagnóstico. Por otra parte, por su baja prevalencia, no se han hecho apenas estudios aleatorizados que determinen el papel de los diferentes agentes terapéuticos. El tratamiento se fundamenta en fármacos cupriuréticos o quelantes del cobre (D-penicilamina, trientina), dirigidos sobre todo a pacientes sintomáticos, y en fármacos que dificultan la absorción del cobre (sales de zinc), utilizados sobre todo como tratamiento de mantenimiento, para pacientes asintomáticos o para pacientes neurológicos. Es imprescindible realizar un cribado a los familiares de primer grado de un paciente con EW.

Introducción

La enfermedad de Wilson (EW) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por una acumulación progresiva de cobre en el organismo, debida a un fallo en la excreción biliar de este metal y en su incorporación a la apoceruloplasmina para formar ceruloplasmina⁽¹⁾. Estos defectos son la consecuencia de una alteración estructural y funcional de la proteína transportadora del cobre, localizada en el citoplasma de los hepatocitos, causada por la mutación en los dos alelos del gen ATP7B, que es el gen que codifica para la síntesis de esta proteína, ya sea en forma homocigótica o heterocigótica compuesta⁽²⁻⁵⁾. El cobre acumulado causa un daño en el hígado y en el cerebro, el cual posee una expresividad clínica muy variada.

Es más frecuente la afectación hepática que la neurológica, aunque en algunos pacientes se presentan las dos. La afectación hepática puede manifestarse como una hipertransaminasemia asintomática, con alguna de las manifestaciones de la cirrosis hepática, o como una insuficiencia hepática aguda grave. La forma neurológica se caracteriza por distonía, disartria, temblor, disfagia y cambios de personalidad, y es causada por la acumulación de cobre en los núcleos de la base: caudado y putamen. El pronóstico de los pacientes con EW depende del grado de afectación hepática y

neurológica en el momento del diagnóstico y de la cumplimentación terapéutica. Cabe destacar que el principal impedimento para un buen pronóstico vital es el fracaso en realizar un diagnóstico a tiempo, generalmente condicionado por el escaso conocimiento de esta enfermedad debido a la baja prevalencia, la sintomatología inicial heterogénea y la ausencia de una prueba que permita el diagnóstico de forma irrefutable.

Debe pensarse en el diagnóstico de EW en cualquier persona con alteraciones hepáticas sin causa reconocida, especialmente en personas jóvenes o en las que simultáneamente presenten alteraciones motoras. No existe ninguna prueba específica para el diagnóstico de EW salvo la prueba genética, cuando se encuentra una mutación homocigótica o una heterocigosis compuesta del gen ATP7B. En la práctica, el diagnóstico se basa en la combinación de manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio (ceruloplasmina baja y cupruria elevada). Ninguna de ellas individualmente permite confirmar o excluir el diagnóstico. En una reunión de expertos en Leipzig en 2001⁽⁶⁾ se propuso un sistema de puntuación que ha facilitado notablemente el diagnóstico de EW (**Tabla 1**). Este sistema ha sido validado en población adulta, pero no en niños⁽⁷⁾. A pesar de ello, en la práctica clínica se plantean a menudo problemas de interpretación que se intentan resolver en este capítulo.



Tabla 1. Sistema de puntuación para el diagnóstico de enfermedad de Wilson, presentado en la 8.ª Reunión Internacional sobre Enfermedad de Wilson (Leipzig 2001)⁽⁶⁾

Manifestación	Puntuación
Anillo de Kayser-Fleischer	
Presente	2
Ausente	0
Síntomas neurológicos	
Graves	2
Moderados	1
Ausentes	0
Ceruloplasmina	
Normal (> 20 mg/dl)	0
10-20	1
< 10	2
Cupruria	
Normal	0
1-2 × N	1
> 2 × N	2
Cobre intrahepático	
Normal (< 50 µg/g)	0
Entre 50 y 250 µg/g	1
> 250 µg/g	2
Anemia hemolítica Coombs negativa	
Ausente	0
Presente	1
Estudio molecular	
Mutación en 2 cromosomas	4
Mutación en 1 cromosoma	1
Ausencia de mutación	0

Puntos totales:

4 o más: diagnóstico de EW; 3 puntos: diagnóstico posible; 2 puntos o menos: diagnóstico de EW improbable.

Diagnóstico

¿Qué síntomas neurológicos nos deben hacer sospechar una enfermedad de Wilson?

Las manifestaciones neurológicas de la EW son muy variadas y reflejan una disfunción cerebelosa o extrapiramidal. Se observan en el 40-60% de los pacientes y se clasifican en tres grupos: (1) el

síndrome rígido-acinético, similar a la enfermedad de Parkinson; (2) el síndrome pseudoesclerótico, en el que predomina el temblor; y (3) el síndrome distónico. Las más frecuentes son temblor –intencional y de reposo–, rigidez, ataxia y distonía, pudiendo coincidir en el mismo paciente^(8,9). Algunos pacientes se quejan de disfagia y de salivación excesiva⁽⁸⁾. La disartria es una manifestación común, y a veces la inicial. No hay anomalías sensitivas. Los temblores y la rigidez pueden inducir a confusión con la enfermedad de Parkinson.

En ocasiones, los padres aprecian mal rendimiento escolar o cambios de carácter como la primera manifestación de la enfermedad. Se ha descrito un signo característico, aunque infrecuente, que es la micrografía⁽¹⁰⁾ y una escritura temblorosa al hacer líneas rectas. Las lesiones más avanzadas incluyen una rigidez excesiva, ataxia y movimientos coreico-atetósicos.

¿Cuándo sospechar una enfermedad de Wilson en un paciente con hepatopatía crónica?

Se debe sospechar siempre que nos hallemos frente a un paciente con alguna manifestación de hepatopatía, ya sea una hipertransaminasemia persistente y asintomática o una cirrosis de las que no conozcamos su etiología, especialmente si se trata de un niño, adolescente o adulto joven, y muy especialmente si las manifestaciones de enfermedad se asocian a signos de enfermedad neurológica.

Sólo el 3,5% de los pacientes con EW son diagnosticados después de los 45 años de edad, mientras que más de la mitad de los casos se manifiestan por algún síntoma o alteración bioquímica en la infancia (después de los 3-4 años) y en la adolescencia⁽¹¹⁾.

Cuando la presentación es neurológica, ¿hay siempre una cirrosis subyacente? ¿Y anillo de Kayser-Fleischer?

Habitualmente hay signos de enfermedad hepática en los pacientes con EW neurológica, aunque a menudo se halla asintomática. No obstante, se han descrito observaciones aisladas de pacientes con hígado prácticamente normal⁽¹²⁾. Por consiguiente, la ausencia de enfermedad hepática no

excluye el diagnóstico de EW en pacientes con síntomas neurológicos sugestivos de esta enfermedad.

La presencia de anillo de Kayser-Fleischer (KF) es prácticamente constante en los pacientes con clínica neurológica, de modo que, en un paciente con alguna manifestación que sugiera EW pero que no tenga anillo, hay que dudar de este diagnóstico o de la experiencia del oftalmólogo que haya hecho el examen con lámpara de hendidura.

¿Cuándo pensar que una hepatitis fulminante puede tratarse de una enfermedad de Wilson?

El fallo hepático fulminante puede ser la manifestación inicial de una EW que había permanecido latente hasta aquel momento, o puede aparecer semanas o meses después de que un paciente ya diagnosticado de EW haya abandonado el tratamiento que seguía⁽¹³⁾. Se da en el 5% de los pacientes con EW y es más frecuente en mujeres⁽¹⁴⁾. La EW representa el 6-12% de los casos de insuficiencia hepática aguda grave remitidos para trasplante hepático^(14,15).

Si bien la mayoría de pacientes tienen una cirrosis subyacente, el cuadro clínico no se distingue del que se observa en el curso de una infección por virus de la hepatitis o de una hepatitis tóxica. Es una complicación grave que se sigue casi invariablemente de la muerte si no se efectúa un trasplante hepático urgente⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Por esta razón, es fundamental conseguir el diagnóstico con la máxima prontitud y la máxima seguridad.

Argumentos a favor del diagnóstico de EW en un paciente con insuficiencia hepática aguda grave son⁽¹⁷⁻²⁰⁾:

1. La presencia de una hemólisis Coombs negativa, aunque no se halla presente en todos los pacientes.
2. La presencia de anillo de KF, aunque sólo está presente en un 50% de los pacientes; por otra parte, es difícil de valorar en el examen en lámpara de hendidura en un paciente que no colabora o que no puede ser trasladado al servicio de oftalmología para someterse a este examen.
3. Un cociente AST/ALT > 2, que tiene una sensibilidad del 94% y una especificidad del 86%.

4. Un cociente fosfatasas alcalinas/bilirrubinemia < 4, con una sensibilidad del 94% y una especificidad del 96%.

¿Es siempre fiable un nivel bajo de ceruloplasmina en suero para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson?

No, ya que también se observan valores discretamente bajos de ceruloplasmina (entre 10 y 20 mg/dL) en las siguientes circunstancias⁽²¹⁾:

1. En el 10-20% de los sujetos heterocigóticos para el defecto genético de la EW.
2. En la aceruloplasminemia, enfermedad muy rara caracterizada por la asociación de diabetes, degeneración retiniana, distonía, disartria y ferritina en sangre elevada⁽²²⁾.
3. También, aunque muy infrecuentemente, puede estar levemente descendido en las hepatopatías avanzadas por déficit de síntesis o en casos de malabsorción.

No obstante, valores inferiores a 10 mg/dL sugieren fuertemente que se trata de una EW.

¿Puede haber algún paciente con enfermedad de Wilson con niveles normales de ceruloplasmina en sangre? En estos casos, ¿en qué se debe basar el diagnóstico?

Sí, puede suceder cuando la determinación de la ceruloplasmina se ha hecho por el método de inmunoprecipitación, que detecta a la vez ceruloplasmina y apoceruloplasmina. Tiene más fiabilidad para diagnosticar EW la determinación de ceruloplasmina por el método enzimático, que mide la actividad oxidasa de la ceruloplasmina^(23,24). No obstante, incluso con esta prueba, el 15% de los pacientes con EW tienen valores de ceruloplasmina en el rango bajo de la normalidad. Los valores normales oscilan entre 20 y 40 mg/dL.

En algunos pacientes asintomáticos con EW, pero sin disfunción hepática, se alternan resultados normales y valores ligeramente bajos de ceruloplasmina, cuando se efectúan exámenes seriados. También se encuentran valores normales en mujeres con EW que toman contraceptivos orales o están embarazadas. El 15-36% de los niños con EW tienen igualmente valores normales de ceruloplasmina.



Por consiguiente, si la hipótesis diagnóstica de EW es fuerte en un determinado paciente pero la ceruloplasmina no es baja, deben valorarse otros exámenes para establecer el diagnóstico, como la cupruria y el cobre plasmático libre, y eventualmente medir la concentración hepática de cobre.

¿Está siempre elevada la cupremia en los pacientes con enfermedad de Wilson?

No, la cupremia es baja en los pacientes con EW que tienen una ceruloplasmina baja, ya que la cupremia total refleja mayoritariamente el cobre de la ceruloplasmina. Es normal sólo en los pacientes con EW que cursan con una ceruloplasmina normal. Por tanto, en los pacientes con EW con ceruloplasmina muy baja nos encontramos con una cupremia total baja, aunque el cobre libre esté elevado. Por esta razón, en los casos con sospecha de EW no debe hacerse la determinación de la cupremia total, sino la de cobre libre, que está elevado en los pacientes con EW no tratados, como consecuencia del paso a la sangre del cobre de los hepatocitos que no ha podido ser eliminado a la bilis ni incorporado a la apoceruloplasmina⁽²⁵⁾.

¿Cómo se calcula el cobre libre en estos pacientes?

Para calcular el cobre libre se ha de restar del cobre plasmático total (en $\mu\text{g}/\text{dL}$) el valor de la ceruloplasmina (medida por el método enzimático) multiplicado por 3, ya que cada molécula de ceruloplasmina aporta 3 μg de cobre. La cupremia libre normal es $< 10 \mu\text{g}/\text{dL}$. Los pacientes con EW presintomáticos tienen entre 10 y 20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ y los pacientes sintomáticos $> 20 \mu\text{g}/\text{dL}$.

Debe tenerse en cuenta que la determinación de la ceruloplasmina debe haberse efectuado por el método enzimático, ya que el inmunológico sobrestima la cantidad de ceruloplasmina, dado que también detecta la apoceruloplasmina⁽¹⁾. La concentración de cobre libre se puede calcular fácilmente en la siguiente página web: <http://www.wilsonsdisease.org/wilson-disease-patients/wilsondisease-calculator.php>.

La medición del cobre libre tiene sobre todo utilidad en el seguimiento de los pacientes tratados, ya que el tratamiento se considera eficaz si

es capaz de reducir los valores de cupremia libre a menos de 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$.

¿En qué circunstancias es útil la medición del cobre en orina? ¿Puede haber resultados falsamente negativos?

El cobre de la orina procede del cobre plasmático no unido a la ceruloplasmina (cobre libre). El examen de la cupruria de 24 horas es muy útil para el diagnóstico, ya que los pacientes con EW excretan más cobre que los sujetos sanos, puesto que tienen cobre libre en exceso. Este cobre procede de los hepatocitos y es el que no se ha podido incorporar a la apoceruloplasmina para formar ceruloplasmina.

El examen de la cupruria de 24 horas forma parte de las pruebas que siempre deben efectuarse en un paciente con sospecha de EW. En los niños debe considerarse sospechoso de EW un valor superior a 40 $\mu\text{g}/24 \text{ horas}$ ^(1,21,26), mientras que en los pacientes adultos es preferible utilizar un nivel de corte de 100 $\mu\text{g}/24 \text{ horas}$.

Es una prueba de difícil valoración porque requiere una buena recogida de la orina, y que la muestra de orina a examinar sea exactamente de 24 horas, pero no de más o menos tiempo. Los pacientes con EW que han recogido menos orina de la que han emitido en 24 horas pueden tener un resultado falsamente negativo de la cupruria. También se halla un valor falsamente negativo en cerca del 5% de los pacientes con EW (hasta en el 23% en niños o hermanos asintomáticos), aunque la recogida de la orina haya sido hecha de forma correcta.

¿Cuál es el valor de la prueba de la D-penicilamina? ¿Debe utilizarse en algún caso?

Esta prueba consiste en la medición de la cupruria de 24 horas el mismo día en que el paciente toma 1.000 mg de D-penicilamina con 12 horas de intervalo (500 mg por la mañana y 500 mg por la noche), recogiendo orina a partir de la toma de la primera dosis.

Aunque en niños el estudio del King's College Hospital mostró que una cupruria $> 1.690 \mu\text{g}/24 \text{ horas}$ es diagnóstica de EW⁽²⁷⁾,

en estudios posteriores se observaron valores de excreción forzada de cobre urinario en pacientes con EW confirmada mucho más bajos^[26,28]. En adultos la prueba no está validada, y es normal en muchos pacientes asintomáticos, por lo que no parece necesario efectuarla^[26].

¿En qué pacientes/circunstancias debe realizarse hoy en día una biopsia hepática?

Cuando hay una sospecha de EW motivada por hallazgos clínicos o bioquímicos, pero no tenemos la seguridad diagnóstica, la biopsia hepática es útil, a pesar de que no existe ningún cambio histológico específico de EW^[29]. La biopsia hepática es útil porque permite cuantificar el cobre hepático mediante espectrofotometría de absorción atómica^[30]. Si la determinación de cobre en tejido hepático seco supera los 250 µg/g, el diagnóstico de EW es seguro siempre que se hayan descartado otras causas de acumulación hepática de cobre, como son las colestasis crónicas y la cirrosis infantil de la India. Si es inferior a 50 µg/g, que es el límite superior de la normalidad, el diagnóstico de EW es altamente improbable. Si el cobre se halla entre 50 y 250 µg/g de tejido hepático seco, el diagnóstico de EW es probable. Valores superiores a los normales, pero inferiores a 250 µg/g se pueden explicar porque el depósito de cobre acumulado en el hígado no es homogéneo, o porque haya mucho tejido fibroso en el espécimen de biopsia examinado, ya que el tejido fibroso no contiene cobre.

Es importante que el fragmento de biopsia que se destine a la determinación del cobre intrahepático tenga una longitud > 1 cm, con objeto de no subestimar el valor obtenido. Para la medición del cobre intrahepático se puede utilizar el bloque de parafina del que se han obtenido los cortes para el examen histológico. No es necesario hacer una segunda biopsia para medir la concentración de cobre en tejido fresco.

¿Cuándo no hay que hacer una biopsia hepática?

No debe hacerse en los pacientes ya diagnosticados, porque la biopsia no aportará información

útil. Tampoco en los que están en tratamiento, ya que en la mayoría de biopsias hepáticas de pacientes tratados sigue habiendo elevadas concentraciones de cobre, aunque estén con pruebas hepáticas normales^[12]. Esto es debido a que tanto los quelantes como el zinc estimulan la producción de metalotioneína –que fija el cobre citoplasmático en un estado atóxico–, pero no eliminan el cobre en exceso.

Es importante recalcar que un porcentaje relevante de pacientes tiene ya una cirrosis establecida en el momento del diagnóstico, incluso en pacientes asintomáticos. La presencia de cirrosis es una de las circunstancias que más fuertemente se asocia con pronóstico desfavorable y necesidad de trasplante hepático. Es por ello que, si bien la biopsia no es necesaria para el diagnóstico de la EW, en ausencia de técnicas no invasivas puede ser útil para diagnosticar una cirrosis subyacente.

¿Cuál es la fiabilidad del FibroScan® en estos pacientes?

Igual que en los pacientes con hepatitis crónica de cualquier etiología, el FibroScan® puede medir el grado de fibrosis hepática. Un valor inferior a 6,6 kPa identifica pacientes sin fibrosis o con fibrosis mínima, mientras que los valores superiores a 8,4 kPa se observan cuando ya existe una fibrosis significativa^[31].

¿En qué pacientes objetivaremos un anillo de Kayser-Fleischer? ¿Desaparece siempre con el tratamiento?

Si el examen lo efectúa un oftalmólogo experto, se observa la presencia de anillo de KF en el 90-95% de los casos neurológicos, pero sólo en la mitad de los pacientes hepáticos, por lo que la ausencia del anillo no excluye el diagnóstico de EW^[20,32]. Debe tenerse en cuenta que se han descrito raros casos de anillo de KF en pacientes con colestasis crónica, ya que en esta situación también se retiene cobre que no puede ser eliminado debido a la obstrucción biliar. En los casos con anillo es útil examinar al paciente a los 6 meses de iniciado el tratamiento de la EW para comprobar si ha desaparecido, lo que indicaría eficacia del tratamiento^[9].



¿Cuál es la utilidad de las pruebas genéticas? ¿Cuándo debemos solicitarlas hoy en día? ¿Cómo interpretarlas?

El examen genético es poco útil, porque es laborioso, caro y no permite reconocer una mutación en los dos alelos en todos los pacientes. La mayoría de pacientes con EW son heterocigóticos compuestos; en un 30% sólo se detecta una mutación causante de la enfermedad, y en cerca del 17% de los pacientes con diagnóstico seguro de EW no se detecta ninguna mutación^(5,15). La mutación más frecuente en Europa es la H1069Q (Wilson disease mutation database. Disponible en: www.wilsondisease.med.ualberta.ca/database.asp).

Sólo se debe efectuar la prueba genética si no se ha conseguido llegar al diagnóstico de seguridad de EW mediante las pruebas clínicas y de laboratorio, y no se ha podido efectuar una biopsia hepática o no se ha medido la concentración de cobre en tejido hepático. En las regiones donde predomina una mutación concreta, conviene hacer inicialmente el examen directo de esta mutación, ya que puede simplificar el trabajo y abaratar el coste⁽²⁾.

En caso de disponer de un resultado de homocigosis para una mutación del gen ATP7B o la demostración de un estado de heterocigosis compuesta, el diagnóstico de EW es seguro⁽⁴⁾. Cuando sólo se detecta una mutación en un único alelo, deberá considerarse que se trata de una EW si existen evidencias de enfermedad hepática o neurológica compatible con este diagnóstico, considerando que en el otro alelo tiene probablemente una mutación no identificada o está localizada en un exón no estudiado, pero en los sujetos asintomáticos debe interpretarse que se trata de un sujeto heterocigótico.

Historia natural

El pronóstico de los pacientes diagnosticados en fases presintomáticas o con escasa afectación hepática y neurológica y que cumplen adecuadamente con el tratamiento es excelente. El pronóstico se relaciona sobre todo con el grado de afectación hepática y neurológica en el momento del diagnóstico y con la cumplimentación terapéutica a largo plazo⁽¹⁵⁾.

¿Cuál es la prevalencia real de la enfermedad de Wilson?

La frecuencia de la mutación genética en la población general es de 1 por cada 90-150 individuos, y la incidencia de la EW alcanza en algunas series a 1 por cada 30.000 individuos⁽³³⁾.

¿Cuál es la edad de presentación de las manifestaciones clínicas en la enfermedad de Wilson?

Si bien puede presentarse a cualquier edad (hay descritos casos de pacientes con meses hasta diagnósticos en octogenarios), lo más frecuente es que se presente entre los 5 y los 35 años^(11,34).

¿Cuál es el pronóstico en pacientes tratados en comparación con la población general?

En ausencia de tratamiento, la EW es mortal. La mayoría fallece a causa de la enfermedad hepática, y una minoría por las complicaciones neurológicas^(15,35,36). Con el tratamiento adecuado (y adecuada cumplimentación terapéutica) el pronóstico es excelente y similar al de la población de la misma edad, siempre y cuando no exista una cirrosis subyacente en el momento del diagnóstico. En estos casos, el pronóstico vital es discretamente inferior al de la población general. Los estudios con seguimiento amplio muestran una mortalidad tras 11-16 años que se sitúa en torno al 8%, con un rango de entre 1,8% y 21%. Diversos factores, tales como la edad en el momento del diagnóstico, los recursos económicos, el tipo de seguimiento en un departamento de pediatría, hepatología o neurología y, sobre todo, el grado de cumplimentación terapéutica permiten explicar las diferencias entre los estudios^(15,36-39).

¿De qué fallecen los pacientes con enfermedad de Wilson?

Las complicaciones de la enfermedad hepática son la principal causa de fallecimiento en pacientes tratados⁽¹⁵⁾. Tras 1-2 años de terapia quelante, las pruebas de función hepática de pacientes diagnosticados

en estadio de hepatitis crónica o cirrosis compensada suelen normalizarse, y mantenerse estables si persiste la cumplimentación terapéutica. El pronóstico de los pacientes con presentación neurológica suele ser mejor desde el punto de vista de la supervivencia, si bien las manifestaciones neurológicas no siempre revierten completamente, e incluso empeoran con el tratamiento. El pronóstico es generalmente sombrío en aquellos enfermos que no han recibido un trasplante hepático, en los que se presenta en forma de hepatitis fulminante, incluso si se inicia la terapia quelante⁽²¹⁾.

¿Cuál es el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular en estos pacientes?

El riesgo de desarrollar un carcinoma hepatocelular es muy bajo en pacientes con EW⁽¹⁵⁾, incluso en presencia de cirrosis, circunstancia que se ha atribuido a un posible efecto protector del cobre⁽⁴⁰⁾.

¿Se debe hacer ecografía como cribado de carcinoma hepatocelular en todos los pacientes?

La ecografía es el procedimiento más útil para el cribado de un carcinoma hepatocelular inicial en los pacientes cirróticos. Por consiguiente, sería razonable recomendarla en los pacientes con EW diagnosticados en fase de cirrosis. Sin embargo, la incidencia de esta complicación es tan baja en esta enfermedad que no se puede considerar que el hecho de no solicitar ecografías periódicas fuera una práctica incorrecta, en términos de coste-beneficio. No obstante, algunos autores la recomiendan para poder efectuar tratamientos radicales en caso de desarrollo de un tumor⁽⁴¹⁾.

Cribado

Al tratarse de una enfermedad autosómica recesiva con consecuencias nefastas en ausencia de tratamiento, el cribado es esencial⁽⁴²⁾.

¿A quién debe realizarse el cribado?

Se debe realizar un cribado a los familiares de primer grado de pacientes con EW. El riesgo de

tener la mutación de la EW en homocigosis y, por tanto, de desarrollar una EW es del 25% entre hermanos y, por lo tanto, son los primeros a los que se debería realizar el cribado⁽⁴³⁾. Si bien el riesgo es menor en los hijos de pacientes con EW (en torno al 0,5%), el cribado está justificado por las probables consecuencias nefastas en ausencia de tratamiento⁽⁴⁴⁾.

¿A partir de qué edad?

Generalmente se indica a partir de los 3 años de edad. En el recién nacido, los niveles de ceruloplasmina son la mitad de los valores del adulto, por lo que la determinación de ceruloplasmina antes de los 3 años puede dar lugar a una alta tasa de falsos positivos.

Si se conoce la mutación del gen ATP7B en el paciente diagnosticado de EW es razonable efectuar el cribado de los hijos, buscando la existencia de la mutación del progenitor, sin esperar a que cumplan 3 años para iniciar precozmente tratamiento con zinc y evitar así que se desarrolle daño hepático de instauración rápida, que aunque es excepcional sucede en algunos casos.

En ausencia de cribado mediante pruebas genéticas y tras comprobar la normalidad de las pruebas de función hepática y del metabolismo del cobre, es importante seguir a los hermanos mediante visitas periódicas (el intervalo entre visita no está absolutamente establecido; algunos expertos recomiendan cada 5 años) hasta la edad adulta para descartar con toda fiabilidad el desarrollo de EW.

¿Cómo efectuar el cribado?

El cribado suele realizarse mediante las determinaciones bioquímicas características (ceruloplasmina, cupremia y cupruria), examen oftalmológico y cuantificación de cobre intrahepático en los supuestos previamente expuestos. Cada vez con mayor frecuencia se indica el estudio genético, con fines diagnósticos y, sobre todo, como método para el cribado de familiares directos, especialmente en caso de mutación conocida en el caso índice. Desafortunadamente, existen más de 600 mutaciones descritas, casos claros de EW no asociados a ninguna mutación descrita y ausencia de correlación clara entre el genotipo y el fenotipo



Tabla 2. Recomendaciones generales relacionadas con el tratamiento de la enfermedad de Wilson

Tratamiento con quelantes o sales de zinc de por vida	Necesario
Inicio del tratamiento quelante con dosis máximas	Desaconsejado
Inicio del tratamiento quelante a dosis bajas con aumento lento y gradual	Aconsejable
Combinación de quelantes con sales de zinc	No necesario
Dieta pobre en alimentos ricos en cobre + agua envasada	No necesario
Administración de los quelantes junto a la comida	Desaconsejado
Suplementos de calcio y hierro concomitantemente con los quelantes	Desaconsejado
Dosificación cada 8 horas	Recomendado
Dosificación cada 12 horas	Posible

en la EW^(2-5,45-47). Todo esto dificulta el diagnóstico precoz por análisis de ADN. Este análisis puede realizarse mediante análisis mutacional directo del gen ATP7B –técnica costosa por el gran número de mutaciones y polimorfismos descritos– o por análisis de haplotipos adyacentes a dicho gen. Es interesante destacar que, pese al elevado número de mutaciones, parece que en cada región predominan unas pocas, que son las que deben analizarse en primer lugar (en España predomina la mutación H1069Q)⁽⁵⁾.

En pacientes diagnosticados por cribado que estén completamente asintomáticos, ¿qué pruebas es necesario realizar para valorar una posible afectación subclínica?

La existencia de cirrosis subyacente es muy frecuente en pacientes con presentación hepática (en torno al 65%), pero también en aquellos con presentación neurológica (35-50%). Si bien es poco frecuente en individuos asintomáticos (<10%)⁽¹⁵⁾, la presencia de cirrosis es el factor que más fuertemente se asocia con necesidad de trasplante y peor supervivencia a largo plazo, por lo que es importante establecer su presencia. Parece suficiente la realización de pruebas no invasivas, tales como la elastografía y la ecografía para el diagnóstico de cirrosis.

De igual forma, hasta en un 18% de pacientes asintomáticos, se detecta el anillo de KF mediante el examen ocular con lámpara de hendidura⁽²⁰⁾. Es conveniente efectuar sistemáticamente este examen, ya que la desaparición del anillo es un método indirecto que nos permite comprobar la eficacia y cumplimentación terapéutica. En ausencia de

simptomatología neurológica o psiquiátrica no es útil efectuar una resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral.

Tratamiento

Para el tratamiento de la EW disponemos de quelantes del cobre, la D-penicilamina y la trientina⁽⁴⁸⁾, que son promotores de la excreción renal de cobre, y de un bloqueador de la absorción intestinal del cobre, las sales de zinc^(48,49). El tratamiento con zinc determina, por una parte, un balance negativo de cobre de <1 mg/día, y también estimula la producción citoplasmática de metalotioneína, proteína que fija el cobre en el citoplasma de los hepatocitos en forma no tóxica y actúa, por tanto, como un quelante endógeno. El empleo de un cuarto fármaco, el tetratiomolibdato, utilizado por los veterinarios para tratar la intoxicación por cobre en los animales, podría ser adecuado para las formas de expresión neurológica, pero su comercialización todavía no ha sido autorizada, y existe muy poca literatura al respecto^(50,51) (Tabla 2).

Los quelantes del cobre son productos con más afinidad para el cobre que las proteínas que lo transportan. La D-penicilamina fue el primer fármaco utilizado en esta enfermedad^(21,48) y el más potente, pero puede causar efectos secundarios (Tabla 3), algunos de ellos graves, que obligan a su sustitución^(21,48,52). La trientina fue introducida en 1969 por Walshe⁽⁴⁸⁾, el mismo que descubrió la utilidad de la penicilamina, para tratar a un paciente que no toleró la penicilamina. Tiene menos efectos adversos que esta última.

Las sales de zinc fueron utilizadas por primera vez en la EW por investigadores holandeses⁽⁴⁹⁾.

Tabla 3. Efectos adversos de los tratamientos utilizados en la enfermedad de Wilson

Fármaco	Efecto adverso	Características	Tratamiento
Penicilamina o trientina	Reacción de hipersensibilidad	Reacción precoz (primeras semanas a meses). Relación con la dosis. Infrecuente con bajas dosis y/o con trientina	Prednisolona 10-30 mg/día + interrupción del quelante. Reintroducción del quelante a bajas dosis y aumento muy gradual. Puede sustituirse D-penicilamina por trientina
	Citopenias	Generalmente por el hiperesplenismo asociado a cirrosis. Ocasionalmente por toxicidad medicamentosa	Puede precisar una pauta corta de corticoides y reducción (e incluso interrupción del quelante) con reintroducción a dosis bajas y aumento muy gradual
	Aplasia medular	Infrecuente. Riesgo menor con trientina	Suspensión inmediata del quelante
	Deterioro neurológico	Menos frecuente con trientina	Reducir dosis a dosis iniciales y aumento gradual. Puede cambiarse a trientina o sales de zinc
	Reacciones tardías (tras años de terapia)	Lupus medicamentoso, síndrome nefrótico, hemorragia subcutánea (inhibición del colágeno por la D-penicilamina). Poco frecuente con trientina y con dosis bajas de D-penicilamina. Elastosis perforans serpiginosa. Lesiones cutáneas focales	Interrupción del tratamiento quelante y sustitución por sales de zinc. Esteroides y tratamiento sintomático. En algunos casos, puede mantenerse el tratamiento quelante a dosis bajas (<0,5 g/día). Crioterapia
Sales de zinc	Gastritis	El acetato de zinc se tolera mejor que el sulfato de zinc	Tratamiento sintomático. Tomar la primera dosis a media mañana en vez de "a primera hora". Puede darse ocasionalmente con un poco de proteína (gelatina o jamón de York), pues la proteína interfiere menos con el zinc
	Deterioro neurológico	Por progresión de enfermedad secundaria a eliminación inadecuada de cobre	Interrumpir zinc y reiniciar quelantes a dosis muy bajas con aumento gradual
	Deterioro función hepática	Por progresión de enfermedad secundaria a eliminación inadecuada de cobre	Interrumpir zinc y reiniciar quelantes a dosis muy bajas con aumento gradual
Tetramolibdato de amonio	Anemia/leucopenia	10-15%. En las primeras 3-4 semanas	Reducir dosis (y si fuera necesario interrumpir tratamiento)
	Elevación de transaminasas	10-15%. No suele asociarse con descompensación hepática, pero ocasionalmente aumento también de la bilirrubina	Reducir dosis



Carecen de efectos secundarios importantes, pero poseen menor eficacia que los agentes quelantes^[52,53]. Se pueden prescribir como acetato o sulfato de zinc, en forma de preparados oficinales o Wilzin®, que es un preparado comercial que contiene acetato de zinc.

El tratamiento debe mantenerse toda la vida, y en la mayoría de los pacientes tratados determina una respuesta satisfactoria. La supervivencia de la gran mayoría de los pacientes tratados coincide con la de la población general^[15]. En los pacientes descompensados con fallo hepático fulminante el tratamiento es el trasplante hepático.

¿Cuál es el tratamiento de elección?

La elección del fármaco depende de la forma de expresión clínica de la enfermedad –hepática o neurológica– y, en el caso de forma hepática, si existe expresividad clínica o no. También depende del centro, reembolso del tratamiento y experiencia con los distintos tratamientos^[54].

Pacientes con enfermedad hepática sintomática

Se recomienda la D-penicilamina porque es el fármaco más potente. Existen algunos estudios en los que el tratamiento con sales de zinc de pacientes con enfermedad hepática ha resultado menos satisfactorio que los quelantes, habiéndose descrito casos de progresión y descompensación hepática^[52,53].

Pacientes con enfermedad neurológica

Se recomiendan las sales de zinc, pues comportan menos riesgos para el paciente^[54,55], ya que existe una elevada tasa de empeoramiento de los síntomas neurológicos, con frecuencia irreversible, a las pocas semanas de iniciado el tratamiento con D-penicilamina, mientras que con zinc mejoran el 90% de los casos tratados^[54,56].

Pacientes asintomáticos

Deben ser tratados inicialmente con zinc.

Estas recomendaciones no deben ser tomadas de forma axiomática, ya que se han descrito pacientes con enfermedad hepática descompensada que entraron en remisión después de un tratamiento con zinc^[57,58] e, inversamente, casos tratados con sales de zinc porque estaban en fase asintomática

que experimentaron un empeoramiento de la enfermedad^[59], lo que obligó al uso de quelantes^[54]. Igualmente, existen series de pacientes con presentación neurológica que han respondido de forma satisfactoria al tratamiento quelante administrado a dosis bajas con aumentos muy graduales, sin observarse complicaciones del mismo^[9]. Cada vez más existe la creencia entre los expertos de que no existe un remedio “único” para todos, sino más bien que se debe individualizar el tipo y dosis del tratamiento para lograr los máximos beneficios del mismo.

¿Cuándo usar la trientina?

Los pacientes que no toleran la penicilamina debido a la aparición de efectos secundarios, que son por lo menos el 25% de los que lo inician, deben ser tratados con trientina. Algunos autores prefieren utilizar la trientina como primera opción en los pacientes con hepatopatía descompensada, por su menor tasa de efectos adversos^[57], o en pacientes con manifestaciones neurológicas, pero en España sólo puede usarse como tratamiento comparativo.

La penicilamina puede desencadenar la aparición de manifestaciones neurológicas en pacientes que no los tenían, tratados por enfermedad hepática, aunque afortunadamente ésta es una circunstancia que ocurre bastante raramente, generalmente cuando se usan los quelantes a dosis máximas. No existen datos que predigan esta complicación. La trientina posee menor toxicidad que la penicilamina, pero también puede causar un empeoramiento en los pacientes neurológicos, sobre todo si se inicia con dosis máximas^[9,54,57].

¿Tiene sentido usar un quelante y zinc simultáneamente?

Desde el punto de vista teórico, los pacientes con enfermedad hepática descompensada se podrían beneficiar de atacar a la enfermedad simultáneamente con un agente quelante, que eliminaría cobre, y con zinc, que impediría la absorción intestinal de cobre, y ambos fijarían el cobre en situación atóxica en los hepatocitos al estimular la producción de metalotioneína, que se combinaría con el cobre citoplasmático. Sin embargo, esta pauta se

ha usado excepcionalmente, ya que es difícil su aceptación por el paciente. Ambos fármacos deberían tomarse con unos intervalos de separación de las comidas y entre sí de al menos una hora, lo que la hace muy poco práctica.

¿Es la posología la misma para todo tipo de pacientes?

D-penicilamina

Se recomienda empezar con 250 mg/día, aumentando cada semana 250 mg hasta alcanzar una dosis de 1.000 (en las formas asintomáticas) o 1.500 mg/día (en los casos sintomáticos). Siempre las tomas deben estar separadas por un intervalo de una o dos horas de las comidas, ya que la presencia de alimentos en el tubo intestinal impide la absorción del fármaco. La administración cada 12 horas favorece el cumplimiento del tratamiento. Cuando el paciente está asintomático se puede pasar a dosis de mantenimiento (500 mg/12 horas). Conviene que los pacientes en tratamiento con penicilamina tomen piridoxina (25 mg/día), ya que la penicilamina impide la disponibilidad de la piridoxina.

Trientina

Dosis de 750-1.500 mg/día, separado de las comidas, empezando con 250 mg/día, y también subiendo la dosis de semana en semana^(60,61). Se ha descrito una breve serie de cinco pacientes que por decisión propia tomaron 1.000 mg/día de trientina en una sola toma y consiguieron la remisión de la enfermedad, sin efectos adversos⁽⁶²⁾. La administración de una sola toma aumenta el cumplimiento del tratamiento, pero no existe ningún estudio que justifique esta pauta con la trientina.

Sales de zinc

Dosis de 50 mg/8 horas, en los adultos, separadas de las comidas al menos una hora. Si el paciente nota molestias epigástricas, especialmente después de la dosis de la mañana, se puede recomendar que se haga la toma del medicamento con un poco de proteínas, como gelatina o un poco de jamón de York^(48,54,55,58). En los niños menores de 16 años se recomienda una dosis de 25 mg/8 horas. En los pacientes que tienen difícil adherencia se puede autorizar tratamientos

cada 12 horas, manteniendo la separación entre la toma del zinc y las comidas. En algún estudio, se ha observado una menor cumplimentación terapéutica en los pacientes tratados con sales de zinc, frente a aquellos tratados con quelantes, sobre todo entre los pacientes con presentación hepática, posiblemente por una menor consciencia de enfermedad grave entre los que son tratados con zinc⁽⁵⁴⁾.

¿Qué no debe hacerse bajo ninguna circunstancia en pacientes con presentación neurológica?

En pacientes con presentación neurológica, una gran mayoría considera que no se debe empezar con quelantes del cobre bajo ningún concepto, por el riesgo elevado de empeoramiento de la clínica neurológica, y recomienda utilizar en su lugar las sales de zinc^(49,54). Otra corriente, no obstante, considera que el tratamiento quelante obtiene resultados excelentes, siempre y cuando se sigan unas normas básicas, que se resumen en "inicio a dosis mínimas y aumento de dosis lento y gradual". En estos pacientes se debería comenzar con 125-250 mg/día de D-penicilamina, con aumento progresivo (125-250 mg) cada 2-3 semanas, hasta alcanzar la dosis de 1-2 g/día. Nunca se debe iniciar el tratamiento a dosis máximas de 1-3 g/día de D-penicilamina o de 750-1.000 mg de trientina⁽⁹⁾.

¿Qué hacer en caso de deterioro neurológico tras el inicio de quelantes del cobre?

El deterioro neurológico puede deberse a la toxicidad medicamentosa de los quelantes (liberación a la sangre de cantidades importante de cobre desde el hígado, que se depositan en el cerebro), progresión de la enfermedad de base (pobre respuesta al tratamiento), evento intercurrente (como infecciones), o falta de cumplimentación terapéutica. El empeoramiento neurológico inducido por el tratamiento quelante suele manifestarse por un deterioro neurológico abrupto en días o pocas semanas. Existen dos alternativas. La más utilizada es la suspensión de los quelantes y su sustitución por sales de zinc o tetratiomolibdato



de amonio. La segunda alternativa es la reducción de los quelantes a dosis de inicio muy bajas (preferentemente trientina) y aumento muy lento y gradual^[49,54,56,58].

¿Cuándo debemos esperar ver resultados positivos del tratamiento?

En pacientes con presentación hepática, la mejoría clínica y analítica (pruebas de función hepática) suele observarse en los primeros 2-6 meses de tratamiento. Se puede esperar beneficio incluso tras un año de tratamiento. Cabe destacar que hasta en un 20% de los pacientes no se produce una normalización absoluta de las transaminasas, sin que ello indique progresión de la enfermedad. No debe olvidarse que pueden coexistir patologías asociadas, tales como la esteatohepatitis no alcohólica, que expliquen estas alteraciones analíticas^[63].

En los pacientes con presentación neurológica, la mejoría clínica es más lenta y puede incluso observarse tras 2-3 años de tratamiento. La mejoría clínica se asocia con mejoría en las imágenes de RMN y desaparición del anillo de KF (suele precisarse 12-18 meses de tratamiento).

¿Qué se entiende por fase de mantenimiento?

Una vez se ha eliminado el exceso de cobre del organismo, proceso que requiere en general de uno a tres años de tratamiento quelante, y que se comprueba por la mejoría clínica neurológica, la desaparición del anillo de KF y la normalización de las pruebas de función hepática, se puede pasar a una fase de mantenimiento cuyo objetivo es prevenir el reacúmulo de cobre en el organismo. En esta fase, los pacientes pueden continuar con quelantes a dosis bajas, o bien cambiar a sales de zinc^[21,49,54].

Es especialmente relevante que en esta fase se reitera al paciente la importancia de la cumplimentación terapéutica. Es frecuente que en estas fases los pacientes olviden tomas y, si ello no conlleva problemas, vayan progresivamente abandonando el tratamiento, sobre todo aquellos cuya presentación de inicio fue indolente. Si bien en la fase de mantenimiento las visitas pueden espaciarse a

6-12 meses, es preferible en algunos pacientes de cumplimentación dudosa continuar con visitas más frecuentes cada 3-4 meses. Una dosificación cada 12 horas es factible en la fase de mantenimiento, y puede ayudar para una buena adherencia al tratamiento.

¿Cuáles son los efectos secundarios precoces y tardíos de los fármacos utilizados en la enfermedad de Wilson? (Tabla 3)

El listado de efectos secundarios es elevado, y algunas de estas complicaciones son potencialmente muy graves. Incluye:

- Empeoramiento neurológico
- Aparición de clínica neurológica
- Hipersensibilidad
- Síndrome nefrótico
- Anemia
- Laxitud articular
- Ginecomastia dolorosa
- Fibrosis pulmonar

Los efectos adversos graves de la D-penicilamina que obligan a interrumpir el tratamiento ocurren hasta en un 30% de casos. Durante el primer mes, los efectos adversos más frecuentes incluyen reacciones de hipersensibilidad, linfadenopatías, neutropenia y trombocitopenia, e incluso aplasia y proteinuria. Las reacciones de hipersensibilidad ocurren hasta en el 10-20% de casos durante las primeras semanas o meses de tratamiento, sobre todo si se ha iniciado el tratamiento con dosis máximas. Estas reacciones se caracterizan por fiebre, *rash* y linfadenopatía y, por lo general, se resuelven con un tratamiento corto de esteroides y la suspensión de la D-penicilamina. Una vez resuelto, se puede reiniciar la D-penicilamina a dosis bajas y con incrementos muy graduales, o preferiblemente cambiar a trientina—quelante menos inmunógeno— o a sales de zinc^[9].

Los efectos adversos más tardíos incluyen nefrotoxicidad, sobre todo en forma de síndrome nefrótico, síndrome *lupus-like* (hematuria, proteinuria y positividad de los anticuerpos antinucleares), y toxicidad dermatológica (*elastosis perforans*, líquen plano, estomatitis aftosa).

Los efectos adversos de la trientina son similares, pero aparecen con menor frecuencia y menor intensidad. En general, cuando se sustituye la

Tabla 4. Interpretación de la cumplimentación terapéutica de los pacientes con enfermedad de Wilson según los valores de la cupruria

Cupruria ($\mu\text{g}/24\text{ h}$)	Tratados con D-penicilamina	Tratados con zinc
Entre 50 y 100	No cumplimiento terapéutico	Óptimo
Entre 100 y 250	Mala recogida de orina o cumplimiento terapéutico irregular	No cumplimiento terapéutico (si zinc en orina de 24 horas es $< 2\text{ mg}/24\text{ h}$)
> 250	Óptimo	No cumplimiento terapéutico
< 20	–	Poco cobre (Cu libre en sangre $< 10\text{ }\mu\text{g}/\text{dL}$)

Tabla 5. Valores de la cupruria y cobre sérico libre en diferentes situaciones de la enfermedad de Wilson

	Cupruria en 24 horas (normal: $20\text{-}50\text{ }\mu\text{g}/\text{día}$)	Cobre libre en sangre (normal: $10\text{-}15\text{ }\mu\text{g}/\text{dL}$)
Enfermedad de Wilson no tratada	> 100	$30\text{-}50$
Tratamiento inicial con quelantes	> 250 (generalmente $5\text{-}10\text{ mg}/\text{día}$)	< 25
Tratamiento de mantenimiento con quelantes	> 250 (generalmente $750\text{-}2.000$)	Poco cobre (Cu libre en sangre < 10)
Tratamiento con sales de zinc	$50\text{-}100$ a 125	–

D-penicilamina por trientina o por sales de zinc, desaparecen los efectos secundarios que motivaron el cambio.

Las sales de zinc suelen tolerarse relativamente bien. Pueden provocar irritación gástrica y elevaciones de lipasa y/o amilasa sin evidencia clínica de pancreatitis.

Los efectos adversos más frecuentes del tetratio-molibdato de amonio incluyen la depresión medular y la hepatotoxicidad.

¿Es necesario que los pacientes tratados sigan una dieta estricta pobre en cobre?

Algunos alimentos, como el chocolate, el hígado, los mariscos y las setas, contienen elevadas concentraciones de cobre, por lo que es mejor abstenerse de comerlos, pero es improbable que un consumo ocasional comporte algún perjuicio, especialmente en los pacientes tratados con zinc, ya que éste impedirá la absorción intestinal del cobre contenido en estos alimentos.

Algunos estudios experimentales sugieren que las proteínas de soja pueden estimular el daño hepático de las ratas con un modelo de EW.

¿Cómo debemos monitorizar la respuesta y toxicidad del tratamiento con cada fármaco? (Tablas 3-6)

La mayoría del cobre en exceso se moviliza en el primer año de tratamiento. Al inicio del tratamiento quelante, se debe controlar al paciente por el riesgo de efectos adversos de la medicación, en concreto leucopenia y trombocitopenia. Posteriormente, la monitorización se centra sobre todo en comprobar la cumplimentación terapéutica. Ésta se controla con los niveles urinarios de cobre, que deben estar elevados en los tratamientos quelantes, sobre todo al inicio del mismo, y normales si se utiliza zinc⁽⁶⁴⁾. En este último caso, debe cuantificarse el zinc en orina de 24 horas para comprobar que el paciente esté tomando adecuadamente el fármaco. Con cualquiera de los tratamientos debe normalizarse el cobre libre plasmático.

¿Puede provocar el tratamiento de la enfermedad de Wilson un síndrome de depleción de cobre?

Se han descrito casos de depleción de cobre en pacientes tratados con quelantes, sobre todo en


Tabla 6. Pautas de monitorización terapéutica en la enfermedad de Wilson

	Control de eficacia	Control de toxicidad
D-penicilamina o trientina	Cupruria en 24 horas + cobre libre plasmático a los 1, 3, 6, 12, 18 y 24 meses, y anualmente después	Hemograma, pruebas función hepática, creatinina y orina elemental cada semana durante el primer mes, cada 2 semanas hasta el 2.º mes, mensual hasta el 6.º mes, cada 6 meses después, y anualmente a partir del 2.º año de tratamiento
Zinc	Cupruria y zincuria en 24 horas a los 1, 3, 6, 12, 18 y 24 meses, y anualmente después	No precisa controles analíticos
Tetramolibdato de amonio	Evaluación clínica semanal. Utilización de scores específicos neurológicos	Hemograma y pruebas de función hepática cada 2 semanas

aquellos tratados durante largos periodos de tiempo (> 10 años), que generalmente se manifiestan en forma de anemia sideroblástica reversible. Las manifestaciones clínicas asociadas a este síndrome incluyen cuadro de polineuropatía sensitiva y motora, síndrome mielodisplásico, anemia macrocítica, leucopenia, trombocitopenia y hemostasis hepática. Se debe sospechar ante estas manifestaciones, y confirmarse al detectar niveles muy bajos de cobre en orina (< 20 µg/24 horas), ceruloplasmina muy baja y alteraciones hematológicas⁽⁶⁵⁾.

¿Con qué frecuencia deberemos realizar los controles analíticos y clínicos del paciente en tratamiento?

Se recomienda determinar la cupruria de 24 horas, el cobre libre en sangre y vigilar los efectos secundarios (hemograma, función renal y hepática) aproximadamente cada semana en las primeras 4-6 semanas, cada dos meses durante los primeros 6-12 meses, y luego anualmente.

¿Cómo comprobar la cumplimentación terapéutica?

La cumplimentación terapéutica suele disminuir con el tiempo, fundamentalmente en pacientes paucisintomáticos. Es por ello esencial comprobar la adherencia mediante controles de cobre en orina de 24 horas, zincuria de 24 horas y cobre libre plasmático (Tablas 4 y 5).

¿Cuándo está indicado el tetramolibdato de amonio?

Se trata de un tratamiento aún experimental. Se ha utilizado principalmente en pacientes con presentación neurológica durante tratamientos cortos de ocho semanas, seguido de sales de zinc de mantenimiento. Se administra con una dosis total diaria de en torno a 120 mg/día, en forma de comprimidos de 20 mg con las comidas (1/8 horas) junto a comprimidos entra las comidas (1/8 horas)^(50,51).

Trasplante hepático

Los resultados del trasplante hepático son excelentes, con tasas de supervivencia a los cinco años del mismo de en torno al 90%. Los resultados son inferiores en pacientes que se trasplantan por insuficiencia hepática aguda grave por la mortalidad precoz postrasplante (supervivencia en torno al 75%)^(15-17,66). El trasplante hepático de donante vivo usando injertos hepáticos de donantes heterocigóticos para el defecto de la enfermedad es posible, y se asocia con resultados excelentes.

¿En qué situaciones está indicado?

El trasplante está indicado en pacientes con presentación en forma de hepatitis fulminante y en aquellos con cirrosis descompensada que no responden al tratamiento. En aquellos casos en que esta falta de mejoría se deba a una mala cumplimentación

terapéutica, es necesaria una adecuada valoración social y psiquiátrica para asegurarse de que la cumplimentación terapéutica del tratamiento inmunosupresor tras el trasplante sea adecuada. Al residir el problema en el hígado, el trasplante hepático normaliza el metabolismo del cobre y elimina la necesidad de seguir tomando medicación quelante del cobre.

¿Cuándo está contraindicado?

El trasplante hepático no está indicado como tratamiento del síndrome neurológico, ya que, aunque algunos pacientes trasplantados han experimentado mejoría, la mayoría no lo ha hecho^(15-17,66). El trasplante de donante vivo está contraindicado si el donante es homocigótico para el defecto de la enfermedad.

Embarazo

Con terapia adecuada, la supervivencia de las mujeres afectas de EW es excelente y, por tanto, el embarazo es totalmente factible. La EW no reduce la fertilidad, y no hay que poner ninguna limitación a que las pacientes con una EW tratada queden embarazadas, aunque deben ser advertidas de que el riesgo de tener un hijo homocigótico es del 0,5%.

¿Cuál es el riesgo para el feto/recién nacido de una madre con enfermedad de Wilson?

El riesgo es muy pequeño, ya que la tasa de aborto espontáneo o de malformación fetal en los hijos de pacientes con EW que están siendo tratadas con D-penicilamina, trientina o zinc es muy baja⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾. De ahí que muchos médicos no modifiquen el tratamiento de la paciente en caso de embarazo. Otros, sin embargo, prefieren no administrar D-penicilamina, y sustituirla por zinc, en caso de embarazo. La D-penicilamina retrasa la cicatrización de las heridas y, por tanto, no administrarla en las gestantes tiene sentido por si deben recibir una cesárea o una episiotomía⁽⁶⁸⁾. Además, en mujeres tratadas durante largos periodos de tiempo con quelantes, puede darse el

caso de que los niveles de cobre sean bajos, por lo que es preferible reducir las dosis de quelante en las mujeres que quieran quedarse embarazadas.

¿Deben tomarse medidas especiales si una paciente con enfermedad de Wilson quiere quedarse embarazada? ¿Debe modificarse la medicación?

Algunos autores recomiendan reducir la dosis de D-penicilamina durante el primer trimestre por el temor de que pueda ocasionar teratogenicidad. Por contra, otros autores recomiendan reducir las dosis a la mitad (500 mg/día) en el último trimestre para evitar un aporte insuficiente de cobre al feto y problemas de cicatrización de la episiotomía o cesárea⁽⁶⁸⁾.

¿Son teratógenos los fármacos indicados en la enfermedad de Wilson?

Si bien existe alguna duda sobre la teratogenicidad de los tres fármacos utilizados en la EW^(67,69), el riesgo de interrumpirlos es claramente superior al riesgo de mantenerlos durante el embarazo.

¿Cuál es el mejor método de anticoncepción en la enfermedad de Wilson?

Probablemente los espermicidas y los métodos de barrera, así como los preparados de progesterona, que no interfieren con el metabolismo del cobre. Por el contrario, los estrógenos pueden reducir la excreción biliar de cobre, lo cual facilitaría la acumulación de cobre en los hepatocitos, mientras que los dispositivos intrauterinos pueden contener cobre, por lo que no se recomiendan⁽²¹⁾.

¿Está contraindicada la lactancia materna?

Si bien se han publicado casos de recién nacidos alimentados mediante lactancia materna que no han desarrollado ningún problema, de forma general no se recomienda⁽²¹⁾.



Referencias bibliográficas

1. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008; 47 (6): 2089-111.
2. Schilsky ML, Ala A. Genetic testing for Wilson disease: availability and utility. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12 (1): 57-61.
3. Badenas Orquin C. Advances in the molecular diagnosis of Wilson's disease. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34 (6): 428-33.
4. Bennett J, Hahn SH. Clinical molecular diagnosis of Wilson disease. *Semin Liver Dis* 2011; 31 (3): 233-8.
5. Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. *Hum Genet* 2006; 120 (2): 151-9.
6. 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): 139-42.
7. Müller T, Koppikar S, Taylor RM, Carragher F, Schlenck B, Heinz-Erian P, et al. Re-evaluation of the penicillamine challenge test in the diagnosis of Wilson's disease in children. *J Hepatol* 2007; 47 (2): 270-6.
8. Pellecchia MT, Criscuolo C, Longo K, Campanella G, Filla A, Barone P. Clinical presentation and treatment of Wilson's disease: a single-centre experience. *Eur Neurol* 2003; 50 (1): 48-52.
9. Aggarwal A, Bhatt M. Update on Wilson disease. *Int Rev Neurobiol* 2013; 110: 313-48.
10. Oder W, Grimm G, Kollegger H, Ferenci P, Schneider B, Deecke L. Neurological and neuropsychiatric spectrum of Wilson's disease: a prospective study of 45 cases. *J Neurol* 1991; 238 (5): 281-7.
11. Ferenci P, Czlonkowska A, Merle U, Ferenc S, Gromadzka G, Yurdaydin C, Vogel W, Bruha R, Schmidt HT, Stremmel W. Late-onset Wilson's disease. *Gastroenterology* 2007; 132 (4): 1294-8.
12. Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W, Jessner W, Gschwantler M, Stauber R, et al. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 811-8.
13. Walshe JM, Dixon AK. Dangers of non-compliance in Wilson's disease. *Lancet* 1986; 1 (8485): 845-7.
14. Beinhardt S, Leiss W, Stättermayer AF, Graziadei I, Zoller H, Stauber R, et al. Long-term outcomes of patients with Wilson disease in a large Austrian cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12 (4): 683-9.
15. Guillaud O, Dumortier J, Sobesky R, Debray D, Wolf P, Vanlemmens C, et al. Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: experience in France. *J Hepatol* 2014; 60 (3): 579-89.
16. Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome. *Hepatology* 1994; 19 (3): 583-7.
17. Berman DH, Leventhal RI, Gavalier JS, Cadoff EM, Van Thiel DH. Clinical differentiation of fulminant Wilsonian hepatitis from other causes of hepatic failure. *Gastroenterology* 1991; 100 (4): 1129-34.
18. Eisenbach C, Sieg O, Stremmel W, Encke J, Merle U. Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease. *World J Gastroenterol*. 2007; 13 (11): 1711-4.
19. Korman JD, Volenberg I, Balko J, Webster J, Schiodt FV, Squires RH Jr, et al.; Pediatric and Adult Acute Liver Failure Study Groups. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology* 2008; 48 (4): 1167-74.
20. Walshe JM. The Kayser-Fleischer ring. *Br J Hosp Med (Lond)* 2014; 75 (3): C38-9.
21. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012; 56 (3): 671-85.
22. Pérez-Aguilar F, Burguera JA, Benlloch S, Berenguer M, Rayón JM. Aceruloplasminemia in an asymptomatic patient with a new mutation. Diagnosis and family genetic analysis. *J Hepatol* 2005; 42 (6): 947-9.
23. Walshe JM; Clinical Investigations Standing Committee of the Association of Clinical Biochemists. Wilson's disease: the importance of measuring serum caeruloplasmin non-immunologically. *Ann Clin Biochem* 2003; 40 (Pt 2): 115-21.
24. Merle U, Eisenbach C, Weiss KH, Tuma S, Stremmel W. Serum ceruloplasmin oxidase activity is a sensitive and highly specific diagnostic marker for Wilson's disease. *J Hepatol* 2009; 51 (5): 925-30.
25. Walshe JM. Serum 'free' copper in Wilson disease. *QJM* 2012; 105 (5): 419-23.
26. Schilsky ML. Non-invasive testing for Wilson disease: revisiting the d-penicillamine challenge test. *J Hepatol* 2007; 47 (2): 172-3.
27. 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 (4): 609-15.
28. Nicastro E, Ranucci G, Vajro P, Vegnente A, Iorio R. Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease. *Hepatology* 2010; 52 (6): 1948-56.
29. Johncilla M, Mitchell KA. Pathology of the liver in copper overload. *Semin Liver Dis* 2011; 31 (3): 239-44.
30. Ludwig J, Moyer TP, Rakela J. The liver biopsy diagnosis of Wilson's disease. *Methods in pathology*. *Am J Clin Pathol* 1994; 102 (4): 443-6.

31. Sini M, Sorbello O, Civolani A, Liggi M, Demelia L. Non-invasive assessment of hepatic fibrosis in a series of patients with Wilson's Disease. *Dig Liver Dis* 2012; 44 (6): 487-91.
32. Youn J, Kim JS, Kim HT, Lee JY, Lee PH, Ki CS, Cho JW. Characteristics of neurological Wilson's disease without Kayser-Fleischer ring. *J Neurol Sci* 2012; 323 (1-2): 183-6.
33. Coffey AJ, Durkie M, Hague S, McLay K, Emmerson J, Lo C, et al. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. *Brain* 2013; 136: 1476-87.
34. Ala A, Borjigin J, Rochwarger A, Schilsky M. Wilson disease in septuagenarian siblings: Raising the bar for diagnosis. *Hepatology* 2005; 41 (3): 668-70.
35. Walshe JM. The conquest of Wilson's disease. *Brain* 2009; 132: 2289-95.
36. Członkowska A, Tarnacka B, Litwin T, Gajda J, Rodo M. Wilson's disease-cause of mortality in 164 patients during 1992-2003 observation period. *J Neurol* 2005; 252: 698-703.
37. Bruha R, Marecek Z, Pospisilova L, Nevsimalova S, Vittek L, Martasek P, et al. Long-term follow-up of Wilson disease: natural history, treatment, mutations analysis and phenotypic correlation. *Liver Int* 2011; 31 (1): 83-91.
38. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut* 2007; 56 (1): 115-20.
39. Svetel M, Pekmezović T, Petrović I, Tomić A, Kresojević N, Jesić R, et al. Long-term outcome in Serbian patients with Wilson disease. *Eur J Neurol* 2009; 16 (7): 852-7.
40. Wilkinson ML, Portmann B, Williams R. Wilson's disease and hepatocellular carcinoma: possible protective role of copper. *Gut* 1983; 24 (8): 767-71.
41. Ikegawa S, Hiraoka A, Shimizu Y. Hepatocellular carcinoma in a case of Wilson's disease treated with radio-frequency ablation therapy. *Intern Med* 2011; 50 (13): 1433-7.
42. Ferenci P. Whom and how to screen for Wilson disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014 Mar 20. [Epub ahead of print].
43. Schilsky ML. Identification of the Wilson's disease gene: clues for disease pathogenesis and the potential for molecular diagnosis. *Hepatology* 1994; 20 (2): 529-33.
44. Brunet AS, Marotte S, Guillaud O, Lachaux A. Familial screening in Wilson's disease: think at the previous generation! *J Hepatol* 2012; 57 (6): 1394-5.
45. Ferenci P, Roberts EA. Defining Wilson disease phenotypes: from the patient to the bench and back again. *Gastroenterology* 2012; 142 (4): 692-6.
46. Lee BH, Kim JH, Lee SY, Jin HY, Kim KJ, Lee JJ, et al. Distinct clinical courses according to presenting phenotypes and their correlations to ATP7B mutations in a large Wilson's disease cohort. *Liver Int* 2011; 31 (6): 831-9.
47. Ferenci P. Phenotype-genotype correlations in patients with Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2014 Feb 12. [Epub ahead of print].
48. Walshe JM. Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369 (9565): 902.
49. Hoogenraad TU. Paradigm shift in treatment of Wilson's disease: zinc therapy now treatment of choice. *Brain Dev* 2006; 28 (3): 141-6.
50. Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, Carlson M, Schilsky M, Kluin KJ, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate. IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch Neurol* 2006; 63 (4): 521-7.
51. Walshe JM. Thiomolybdates in the treatment of Wilson's disease. *Arch Neurol* 1992; 49 (2): 132-3.
52. Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, Schäfer M, Teufel U, Wiegand F, et al.; EuroWilson Consortium. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (8): 1028-35.
53. Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, Merle U, Ferenci-Foerster D, Schaefer M, et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology* 2011; 140 (4): 1189-98.
54. Członkowska A, Litwin T, Karlinski M, Dziezyc K, Chabik G, Czerska M. D-penicillamine versus zinc sulfate as first-line therapy for Wilson's disease. *Eur J Neurol* 2014; 21 (4): 599-606.
55. Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with zinc sulphate. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289 (6444): 558-9.
56. Rosencrantz R, Schilsky M. Wilson disease: pathogenesis and clinical considerations in diagnosis and treatment. *Semin Liver Dis* 2011; 31 (3): 245-59.
57. Lee VD, Northup PG, Berg CL. Resolution of decompensated cirrhosis from Wilson's disease with zinc monotherapy: a potential therapeutic option? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 (8): 1069-71.
58. Schilsky M. Zinc treatment for symptomatic Wilson disease: moving forward by looking back. *Hepatology* 2009; 50 (5): 1341-3.
59. Walshe JM, Munro NA. Zinc-induced deterioration in Wilson's disease aborted by treatment with penicillamine, dimercaprol, and a novel zero copper diet. *Arch Neurol* 1995; 52 (1): 10-1.



60. Taylor RM, Chen Y, Dhawan A; EuroWilson Consortium. Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: experience at King's College Hospital and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2009; 168 (9): 1061-8.
61. 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 (4): 209-13.
62. Fox AN, Schilsky M. Once daily trientine for maintenance therapy of Wilson disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (2): 494-5.
63. Rodríguez B, Burguera J, Berenguer M. Response to different therapeutic approaches in Wilson disease. A long-term follow up study. *Ann Hepatol* 2012; 11 (6): 907-14.
64. Walshe JM. The pattern of urinary copper excretion and its response to treatment in patients with Wilson's disease. *QJM* 2011; 104 (9): 775-8.
65. Cortese A, Zangaglia R, Lozza A, Piccolo G, Pacchetti C. Copper deficiency in Wilson's disease: peripheral neuropathy and myelodysplastic syndrome complicating zinc treatment. *Mov Disord* 2011; 26 (7): 1361-2.
66. Arnon R, Annunziato R, Schilsky M, Miloh T, Willis A, Sturdevant M, et al. Liver transplantation for children with Wilson disease: comparison of outcomes between children and adults. *Clin Transplant* 2011; 25 (1): E52-60.
67. Walshe JM. The management of pregnancy in Wilson's disease treated with trientine. *QJM* 1986; 58 (225): 81-7.
68. Linares A, Zarranz JJ, Rodríguez-Alarcón J, Díaz-Pérez JL. Reversible cutis laxa due to maternal D-penicillamine treatment. *Lancet* 1979; 2 (8132): 43.
69. Rosa FW. Teratogen update: penicillamine. *Teratology* 1986; 33 (1): 127-31.