

Enfermedad de Wilson

Ángela de la Vega Bueno⁽¹⁾, Jesús Carnicer de la Pardina⁽²⁾

⁽¹⁾Hospital Universitario La Paz. Madrid

⁽²⁾Emérito. Hospital Sant Pau. Barcelona

de la Vega Bueno A, Carnicer de la Pardina J. Enfermedad de Wilson.

Protoc diagn ter pediatr. 2023;1:305-316



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
GASTROENTEROLOGÍA,
HEPATOLOGÍA Y
NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA

RESUMEN

La EW es una enfermedad autosómica recesiva cuyo defecto se debe a una mutación en el gen *ATP7B* en el brazo largo del cromosoma 13. La alteración favorece el acúmulo anómalo de cobre en hígado, cerebro, riñón y otros órganos, produciendo un efecto tóxico y alteraciones en grado variable. La edad de presentación suele ser en niños mayores de tres o cinco años o adultos jóvenes; la clínica puede ir desde afectación hepática aislada con disfunción asintomática, hepatitis crónica o cirrosis y, con menos frecuencia, insuficiencia hepática grave. En niños mayores y adultos, además de la afectación hepática, que puede pasar inadvertida, se encuentra afectación neurológica de grado variable.

Las pruebas diagnósticas consisten en análisis bioquímicos de función hepática, ceruloplasmina, cobre sérico total, excreción urinaria de cobre; si estas no determinan el diagnóstico, puede ser necesario medir la concentración de cobre en tejido hepático. La presencia de anillo de Kayser-Fleischer será más frecuente en niños mayores y adultos. Se debe realizar el estudio genético para una mayor certeza diagnóstica. Una vez confirmado el diagnóstico, es necesario hacer estudio familiar para descartar pacientes asintomáticos.

El tratamiento farmacológico se basa en agentes quelantes como la D-penicilamina o el trientine y otros que impiden la absorción intestinal como el zinc. El trasplante hepático se recomienda en los casos asociados a insuficiencia hepática grave y a cirrosis descompensada sin respuesta al tratamiento médico.

Los portadores heterocigotos no precisan tratamiento, ya que no desarrollan la enfermedad.

En febrero de 2018 la ESPGHAN publica un artículo de posicionamiento en cuanto a criterios diagnósticos y detección temprana de la enfermedad de Wilson. También describe sus recomendaciones terapéuticas dependiendo de la edad y severidad del daño hepático.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Wilson (EW) es consecuencia de un trastorno del metabolismo del cobre y su depósito en el hígado, cerebro, riñón y otros órganos, en los que produce un efecto tóxico y una alteración de intensidad variable. De herencia autosómica recesiva, su prevalencia se estima en 1 por cada 30.000-50.000 habitantes, según las regiones. La incidencia de portadores heterocigotos es de aproximadamente 1 por cada 90 individuos.

La primera descripción data de 1912, ampliándose el conocimiento sobre esta enfermedad en los años siguientes, siendo en 1990 cuando se localiza el gen que se relaciona con la enfermedad en la región q del cromosoma 13 y posteriormente es identificado, designándole como *ATP7B*. Este gen codifica un transportador expresado fundamentalmente en los hepatocitos y cuya función principal es la de transporte transmembrana del cobre y su excreción hacia el canalículo biliar. Su ausencia produce el acúmulo de cobre en el hígado y el consiguiente daño celular. La proteína *ATP7B* también interviene en la incorporación del cobre a la ceruloplasmina para su secreción a la sangre y, por tanto, también estará disminuida, produciéndose aún mayor acúmulo del cobre hepatocitario. Algunas veces el cobre puede pasar al torrente sanguíneo y depositarse en otros órganos, sobre todo cerebro, riñón, hematíes y córnea.

2. FISIOPATOLOGÍA

El cobre facilita y permite la transferencia de electrones en muchas reacciones como la respiración mitocondrial, síntesis de melanina,

metabolismo de la dopamina y del hierro, formación de tejido conectivo y otras. Esta facilidad para intervenir en reacciones de oxidación hace que en determinadas circunstancias pueda producir daño celular.

El cobre de la dieta se absorbe en estómago y duodeno y es rápidamente transportado al hígado, principal órgano que interviene en su homeostasis. La excreción biliar se incrementa si hay depósitos aumentados en los hepatocitos. Otra forma de regulación es disminuir la absorción intestinal, pero no es suficiente si falla la excreción biliar. La absorción intestinal del cobre se realiza con la entrada en el enterocito (transportador *CTR1*) y paso a la sangre mediante el transportador *ATP7A*. Es absorbido un 10-50% del cobre alimentario, en sangre circula unido a albúmina y aminoácidos. En todas las células del organismo, con excepción del hígado, la eliminación del cobre en exceso tiene lugar por transportadores *ATP7A* hacia la circulación. En el hígado el sistema es diferente; la entrada mediante *CTR1* es seguida de una vehiculación del cobre mediante chaperonas hacia las enzimas que lo precisan. Un transportador, *ATP7B*, está localizado en la red tras-Golgi y su función es transportar cobre a través de esa membrana subcelular desde el citoplasma al interior de las cisternas. Ese cobre es cedido a apoceruloplasmina y esta será secretada como holoceruloplasmina (con 6 moléculas de cobre) a la circulación. La ceruloplasmina tiene una función esencial en el metabolismo del hierro y contiene el 95% del cobre plasmático. El cobre del citoplasma hepatocitario no utilizado queda fijado por metalotioneína y glutatión para evitar su acción oxidante. El cobre excesivo es eliminado por excreción biliar, en su mayor parte contenido en endosomas que se vierten al polo canalicular. La proteína *ATP7B* es esencial para

el transporte del cobre excesivo al interior de los endosomas. Otra proteína (*murr1*) es necesaria para el movimiento de vesículas y excreción en la membrana canalicular.

La enfermedad de Wilson es causada por mutación en el cromosoma 13, en los dos alelos del gen *ATP7B*, que determina alteraciones en la función doble de la proteína (cesión de cobre a la ceruloplasmina y eliminación biliar del exceso de cobre). Las mutaciones en el gen *ATP7B* pueden truncar la síntesis de la proteína, o alterar sitios clave para su función, su configuración terciaria o su localización dentro del hepatocito. Se han descrito más de 500 mutaciones de diversos tipos (deleciones, inserciones, *missense*, *nonsense*, *splice site*). Hay una elevada tasa de individuos en los que no se identifican alteraciones en los 21 exones, y por eso se sospecha que otras mutaciones hasta ahora no identificadas se localicen en regiones reguladoras del gen.

El fracaso de función de *ATP7B* determina dos consecuencias, la principal es la retención de cobre en exceso dentro del hepatocito, lo que origina un daño oxidativo en las organelas subcelulares, más precoz en las mitocondrias, que sufren trastornos en la cadena respiratoria y en la fosforilación oxidativa por el exceso de radicales libres; además, la síntesis de ceruloplasmina completa está disminuida y la proteína defectuosa en cobre (apoceruloplasmina) se detecta de forma incompleta por las técnicas habituales y tiene una vida media acortada, por lo que el nivel sérico es bajo. Los mecanismos para compensar el exceso de cobre son el descenso de su absorción intestinal y el aumento de fijación del metal en el citoplasma de manera no tóxica, incrementando la tasa de saturación en cobre de la metalotioneína.

El daño causado por el cobre en el hepatocito permite su salida a la circulación, lo que aumenta la fracción de cobre libre en suero y su llegada a otros tejidos, que son dañados. El tejido cerebral, y dentro de él los núcleos de la base, lenticular y putamen, son los más sensibles a su toxicidad. El depósito en la membrana de Descemet corneal origina una imagen peculiar, el anillo de Kayser-Fleischer, normalmente visible solo mediante exploración con lámpara de hendidura y característico de los pacientes que ya tienen lesiones en los núcleos de la base. Además, el cobre libre sérico elevado origina manifestaciones de daño en las células tubulares renales, articulaciones y membrana del hematíe.

No se conocen bien los factores que influyen en el momento de la presentación y el tipo de síntomas de los pacientes. Pueden en parte depender de la cantidad de cobre en la dieta o radicar en diferencias genéticas en la capacidad para inducir metalotioneína o enzimas protectores de oxidación. La enfermedad tiene penetrancia casi completa, los individuos con dos mutaciones del gen *ATP7B* tienen casi un 100% de riesgo de desarrollar enfermedad.

3. CLÍNICA

La edad de presentación suele ser en niños mayores de tres a cinco años o adultos jóvenes, aunque se puede observar elevación de aminotransferasas en niños menores.

La expresión clínica varía desde afectación hepática aislada (presentación habitual en niños) con disfunción asintomática, hepatitis crónica, cirrosis (compensada o descompensada) y menos frecuentemente insuficiencia hepática aguda grave.

En niños mayores, adolescentes y adultos predomina la afectación neurológica (sobre la disfunción hepática), con síntomas extrapiramidales o cerebelosos que afectan sobre todo a la escritura, habla, temblor, distonía, rigidez (“Parkinson juvenil”), ataxia y manifestaciones psiquiátricas (depresión, alucinaciones, trastornos del comportamiento, etc.). Esta forma de presentación suele acompañarse de depósito de cobre en la membrana corneal de Descemet: anillo de Kayser-Fleischer, visible con lámpara de hendidura por oftalmólogos experimentados. Aunque es típico, no es específico de esta patología y puede presentarse en otras, como en enfermedades crónicas colestáticas. Los enfermos con EW pueden presentar otras manifestaciones como la afectación renal derivada del depósito de cobre en el túbulo con aminoaciduria, hipouricemia, hipofosforemia y fosfatúria. A veces presentan nefrolitiasis.

Otro dato ocasional son las alteraciones esqueléticas en forma de osteoporosis y artritis, pancreatitis, cardiomiopatía y, sobre todo, por depósito de cobre en los hematíes con anemia hemolítica aguda o crónica, Coombs negativa, que puede preceder a la clínica hepática y muy frecuentemente acompaña a la presentación como insuficiencia hepática grave.

4. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

4.1. Test bioquímicos hepáticos

4.1.1. Aminotransferasas

Habitualmente están elevadas de forma moderada y no siempre expresan la gravedad de la afectación hepática. Generalmente están invertidas, siendo más elevada la apartato

aminotransferasa (AST) que la alanina aminotransferasa (ALT) (más de cuatro veces), como expresión de un daño profundo mitocondrial.

4.1.2. Fosfatasa alcalina

Puede estar normal o descendida. La relación entre la cifra de fosfatasa alcalina y la bilirrubina tiene valor pronóstico en las formas fulminantes, siendo peor si esta relación es inferior a dos. Esto tiene valor en pacientes adultos, no así en niños, en los que el valor se artefacta por el crecimiento.

4.1.3. Ácido úrico y fósforo

Suelen estar disminuidos, tanto en la presentación hepática como en la neurológica, como expresión de la disfunción tubular renal.

4.1.4. Zinc sérico

En los pacientes con fallo hepático agudo muestra valores disminuidos, frente a las formas de presentación menos graves y al fallo hepático agudo de causa indeterminada.

4.1.5. Ceruloplasmina

Es un reactante de fase aguda de síntesis hepática, secretada a la circulación desde los hepatocitos. Es un transportador de cobre (seis átomos de cobre por molécula): holoceruloplasmina. También puede cuantificarse la forma no unida a cobre: apoceruloplasmina. En individuos sanos transporta el 90% del cobre circulante. En la mayoría de los laboratorios se considera normal una cifra de ceruloplasmina superior a 20 mg/dl.

Los niveles de ceruloplasmina son fisiológicamente bajos en los primeros seis meses de vida;

posteriormente se elevan hasta normalizarse al final del primer año. En la EW es típico encontrar niveles bajos, aunque también puede verse en pacientes con pérdida renal o entérica de proteínas, fase final de otras hepatopatías, hipo y aceruloplasminemia (“falsos positivos”).

Las cifras de ceruloplasmina pueden ser normales (“falsos negativos”) en pacientes con EW durante estados inflamatorios o infecciosos intercurrentes (como reactante de fase aguda), si ingieren anovulatorios o si existe colestasis. Aproximadamente entre un 5 y un 10% de los pacientes con EW presentan cifras normales. Los heterocigotos suelen presentar cifras ligeramente inferiores al rango de normalidad.

4.1.6. Cobre sérico total

Es usualmente bajo en estos enfermos (<60 µg/dl), pero en pacientes con insuficiencia hepática aguda puede estar elevado por liberación desde los hepatocitos necrosados. Incluso en fallo hepático agudo de otra causa y colestasis crónicas, el cobre total puede presentar valores por encima de la normalidad.

4.1.7. Cobre libre en suero

El cobre en plasma está en forma libre y su determinación no es posible, habitualmente se realiza una estimación en función de la fórmula: $\text{cobre libre} = \text{cobre total sérico} - (\text{ceruloplasmina} \times 3)$. Generalmente está elevado (>20 µg/dl) en EW (valores normales <15 µg/dl).

4.1.8. Excreción urinaria de cobre

El aumento de la excreción urinaria de cobre en un periodo de 24 horas es uno de los datos fundamentales, tanto para el diagnóstico como

para el control del tratamiento. Una determinación urinaria de cobre de 100 µg/día en pacientes con disfunción hepática aportará una elevada sospecha diagnóstica.

En pacientes pediátricos, cifras superiores a 40 µg/día se consideran patológicas. En algunos enfermos puede no detectarse cobre en orina basal o eliminar una pequeña cantidad; en estos, puede resultar de gran ayuda el “test de sobrecarga con penicilamina” con administración oral de dos dosis de penicilamina (250-500 mg/ dosis) en las 24 horas previas a la recogida de orina; si la excreción de cobre, tras esta sobrecarga, se eleva de forma significativa (5-15 veces la cifra basal) la prueba es positiva y será probable que el paciente presente EW. Esta prueba es eficaz en niños sintomáticos, pero parece tener una escasa sensibilidad en pacientes presintomáticos y, por tanto, no debe ser recomendada para detección en estudio familiar de EW.

4.1.9. Concentración de cobre en tejido hepático

La cuantificación de cobre en tejido hepático se realiza mediante biopsia hepática con tejido en fresco desecada, de al menos 1 cm de longitud, siendo patológico si es superior a 250 µg/g por cualquiera de las técnicas de medición, confirmando EW. En la actualidad, se discuten como patológicas cifras superiores a 200 µg/g de tejido seco. En casos de cirrosis avanzada y según la zona de extracción de la muestra, las cifras pueden ser inferiores, ya que en los nódulos de regeneración el contenido de cobre puede ser prácticamente nulo (“falsos negativos”). Niveles elevados se pueden encontrar también en enfermedades hepáticas colestásicas como cirrosis biliar primaria, obstrucción

biliar extrahepática, cirrosis criptogenética y hepatitis (“falsos positivos”). Los heterocigotos pueden presentar cifras entre 50-250 µg/g de tejido seco.

Cuando el diagnóstico está claro con la clínica y las pruebas analíticas previas, la cuantificación no es imprescindible y la biopsia solo nos aportará información sobre el grado de lesión hepática, que puede variar desde esteatosis macro o microvacuolar, hepatitis crónica, fibrosis o cirrosis micro o macronodular.

La tinción específica de cobre (rodamina) es positiva menos del 10% de los pacientes con EW y no sustituye a la determinación cuantitativa.

La determinación de cobre en tejido no siempre es posible, sobre todo en casos de insuficiencia hepática o cirrosis descompensada, por la dificultad técnica que conlleva la realización de una biopsia hepática en estos pacientes con graves alteraciones de la coagulación.

4.2. Estudios genéticos

La utilidad de los análisis de las mutaciones del gen *ATP7B* queda limitada a las situaciones que obliguen a distinguir entre heterocigotos frente a pacientes presintomáticos, sobre todo en edades tempranas. Si conocemos la mutación que presenta el enfermo, podemos buscar entre sus familiares dicha mutación, de tal modo que si se presenta en ambos alelos será enfermo presintomático; si la mutación está presente en un único alelo, será heterocigoto para EW.

La mutación más frecuente en Europa Central y del Este es His106Glu (H1069Q), presente entre el 50 y el 80% de los pacientes. En nuestro país la mutación Met645Arg se aísla en cerca

de la mitad de los enfermos. En la isla de Gran Canaria la mutación más frecuente es la L708P. Un análisis de mutaciones negativo (aproximadamente en un 17% de casos) no excluye la EW. No se ha podido demostrar correlación entre la mutación y la forma de presentación clínica.

4.3. Otros exámenes

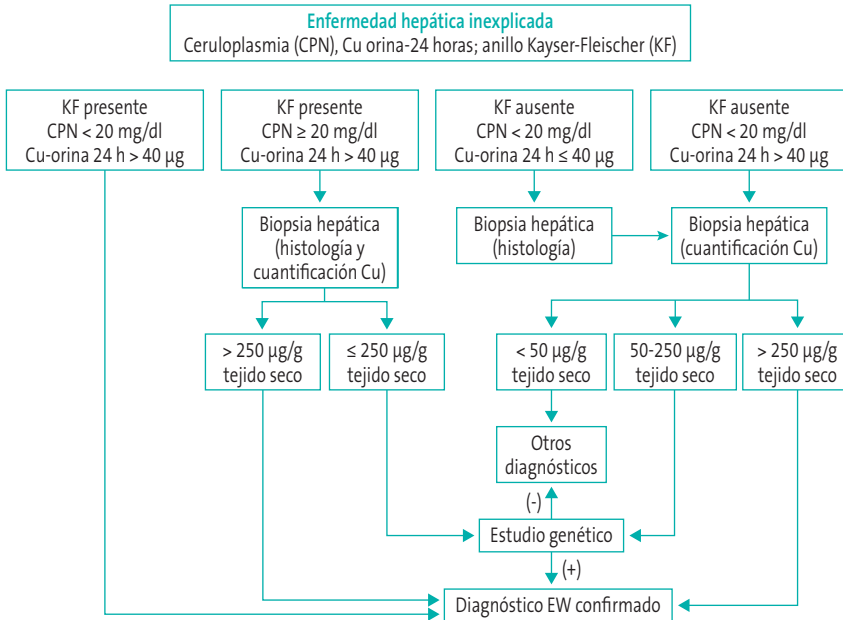
- En pacientes con clínica neurológica la resonancia magnética mostrará las lesiones fundamentalmente en ganglios basales.
- El anillo de Kayser-Fleischer se encuentra en más del 90% de los pacientes con clínica neurológica, no así en pacientes con afectación exclusivamente hepática. Por ello, su hallazgo es excepcional en niños menores de siete años de edad.

5. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En el paciente pediátrico con disfunción hepática, a veces, ante el único hallazgo de una hiperbilirrubinemia indirecta (expresión de hemólisis subclínica), habrá que sospechar la existencia de una EW; las alteraciones típicas son: disminución de ceruloplasmina en sangre (normal hasta en un tercio de enfermos), generalmente con excreción urinaria de cobre (espontánea o tras sobrecarga), y en menos del 50% anillo de Kayser-Fleischer.

En el paciente de más edad y con predominio de síntomas neurológicos, la sospecha será ante dicho cuadro extrapiramidal acompañado de disfunción hepática, que muchas veces es asintomática. Las pruebas serán similares y el porcentaje de pacientes con anillo de Kayser-Fleischer se eleva al 90%.

Figura 1. Esquema diagnóstico para la EW



Traducido de: Roberts EA, Schilsky ML, American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: on update. Hepatology. 2008; 47: 2089-111

En enfermos con alto índice de sospecha clínica, pero sin descenso de ceruloplasmina, disminución del cobre en sangre, ni excreción de cobre urinario, se deberá demostrar la elevación de cobre en tejido hepático.

El diagnóstico de pacientes asintomáticos o familiares, en los que las pruebas diagnósticas pueden no estar alteradas, será útil el diagnóstico genético y la cuantificación de cobre en tejido.

En la **Figura 1** se expone el esquema diagnóstico de la enfermedad.

En abril de 2003 se publicó un estudio desarrollado por los grupos europeos y americanos

estableciendo una serie de parámetros diagnósticos, clínicos y analíticos a los que se asigna una puntuación de 0 a 4 puntos. Si el resultado obtenido es superior a 4 puntos el diagnóstico es altamente probable; si es menor y la sospecha clínica es elevada pueden ser necesarias otras pruebas para descartar la EW (**Tabla 1**).

6. TRATAMIENTO

6.1. Dieta

Es recomendable evitar, sobre todo al inicio del tratamiento, los alimentos con alto contenido en cobre: chocolate, nueces y otros frutos secos,

Tabla 1. Diagnóstico y clasificación fenotípica de la enfermedad de Wilson. Un sistema de evaluación para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson

Síntomas	Escala
Anillo de Kayser-Fleischer (examen con lámpara de hendidura)	
Presente	2
Ausente	0
Neuropsiquiátricos sugerentes de EW (o imagen típica cerebral en resonancia)	
Presente	2
Ausente	0
Anemia hemolítica con Coombs negativo (cobre sérico más alto)	
Presente	1
Ausente	0
Exámenes de laboratorio	
Cobre urinario (en ausencia de hepatitis aguda)	
Normal	0
1-2 × VN	1
> 2 × VN	2
> 5 × VN (tras sobrecarga de penicilamina)	2
Tinción con rodamina positiva (solo si no se puede cuantificar el cobre)	
Ausente	0
Presente	1
Ceruloplasmina sérica (VN > 20 mg/dl)	
Normal	0
10 a 20 mg/dl	1
< 10 mg/dl	2
Análisis de mutaciones	
Mutación en ambos cromosomas	4
Mutación en un cromosoma	1
No detección de mutaciones	0

Puntuación total:

- 4 o más: altamente sugerente de enfermedad de Wilson.
- 2 a 3: diagnóstico probable (se requieren más estudios).
- 0 a 1: diagnóstico de Wilson improbable.

Tomado de: Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int.* 2003; 23: 139-42.

setas, moluscos, mariscos, vísceras y brócoli. Estas indicaciones deberán ir siempre acompañadas de tratamiento médico.

6.2. Tratamiento farmacológico

Los primeros tratamientos de la EW datan de aproximadamente 50 años, cuando se comienzan a utilizar quelantes intravenosos (BAL); unos años después se inicia el uso de quelantes orales que producen una eliminación urinaria del cobre. El primero y principal es la D-penicilamina (Tabla 2).

6.2.1. D-penicilamina

Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y su excreción es en el 80% renal, con una vida media de 1,7 a 7 horas. La dosis en niños es de 20 mg/kg/día (máxima 1 g al día), comenzando a mitad de la dosis. Su administración se divide en 2-3 dosis y la absorción mejora si se administra separada de las comidas y de otras medicaciones. Además de formar complejos con el cobre que facilita su eliminación urinaria, induce la síntesis de metalotioneína, con lo que disminuye la toxicidad hepática.

Tras el inicio del tratamiento se observa una mejoría de la alteración hepática entre el segundo y sexto mes, con normalización en torno al año. La monitorización y eficacia del tratamiento se realiza cuantificando la excreción urinaria de cobre, la determinación de cobre libre (< 15 µg/dl) y, por supuesto, la mejoría clínica y analítica.

Los síntomas neurológicos pueden empeorar hasta en la mitad de los pacientes tras el inicio del tratamiento. Sus efectos secundarios, que en el 20 al 30% son graves, con frecuencia obli-

Tabla 2. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Wilson

Fármaco	Mecanismo de acción	Efectos secundarios	Observaciones
D-penicilamina	Quelante. Induce cupruria	Precoces: fiebre, exantema, linfadenopatías, neutropenia Tardíos: renales, cutáneos, hematológicos, oculares, etc.	Reducir dosis tras cirugía y embarazo
Trientine	Quelante. Induce cupruria	Gastritis. Anemia aplásica (rara)	Reducir dosis tras cirugía y embarazo
Sales de zinc	Bloquea absorción intestinal de cobre	Gastritis y pancreatitis química	No reducir dosis en cirugía ni embarazo
Tetratiomolibdato	Quelante. Induce pérdida intestinal y urinaria de cobre	Anemia y neutropenia	Experimental en EEUU. y Canadá

gan a suspender el tratamiento. Las reacciones de hipersensibilidad tempranas (primeras semanas desde el inicio) son sobre todo dermatológicas, con erupciones cutáneas, así como linfadenopatías y neutropenia. Las reacciones tardías incluyen nefrotoxicidad (proteinuria, hematuria), alteraciones dermatológicas (lupus-like, pénfigo, liquen), toxicidad medular, incluso aplasia, miastenia, colitis. Todas ellas son indicación para cambiar la pauta de tratamiento, lo que permite que en la mayoría de los casos desaparezcan dichas complicaciones.

6.2.2. Trientine

Introducido en el año 1989 como quelante de cobre, es un tratamiento alternativo a la D-penicilamina. No está claro si la eficacia es mayor o no, pero sí se ha comprobado que tiene menos efectos secundarios (anemia, erupción cutánea...) y que el empeoramiento de los síntomas neurológicos es menor con esta medicación. La dosis es de 20 mg/kg/día repartido en dos o tres dosis y mejora la absorción administrándose separado de las comidas. Debe indicarse en los casos de intolerancia a la D-penicilamina.

6.2.3. Sales de zinc

Las sales de zinc tienen menor acción quelante del cobre y su mecanismo de acción se expresa induciendo la síntesis de metalotioneína del enterocito e interfiriendo en su absorción intestinal. La metalotioneína liga al cobre presente en el enterocito e impide su paso a la circulación portal. La dosis de zinc elemental en niños hasta 50 kilos es de 50 a 75 mg al día dividido en tres dosis; a partir de este peso y en adultos la dosis es de 150 mg repartido igualmente en tres dosis.

Tiene pocos efectos secundarios, salvo irritación gástrica y a veces pancreatitis química asintomática. No empeora el cuadro neurológico al inicio del tratamiento. Su indicación es generalmente como tratamiento de mantenimiento o se puede utilizar como primera línea de tratamiento en pacientes presintomáticos.

6.2.4. Tetratiomolibdato

Es un agente quelante aún no comercializado, cuyo uso actualmente está restringido al tratamiento de pacientes con síntomas neurológicos graves y bajo ensayo clínico.

6.3. Nuevas expectativas de terapia

Estudios experimentales en ratas con déficit de ATP7B con amitriptilina parecen reducir la apoptosis celular y los datos de fallo hepático.

Las chaperonas farmacológicas, como el fenilbutirato y la curcumina, mejoran la función de la proteína ATP7B residual.

En el año 2016 se publica por un grupo de investigadores de Navarra, en cooperación con otros grupos extranjeros, la utilización de un vector viral (VTX801) en ratones con enfermedad de Wilson, para introducir en las células dañadas la versión correcta del gen afecto y corregir la afectación originada por esta enfermedad; los resultados suponen un gran avance experimental y la posibilidad de su utilización en un futuro en terapia en humanos.

6.4. Situaciones especiales

El tratamiento en esta enfermedad debe iniciarse precozmente y nunca debe ser suspendido, porque puede provocar una descompensación hepática grave e incluso fallecimiento en los años siguientes. En determinadas situaciones, como ante un embarazo, la actitud puede plantear dudas, pero, aunque hay casos publicados de embarazos durante el tratamiento con quelantes a dosis plena que han concluido sin complicaciones y con niños sanos, estos fármacos son potencialmente teratogénos y pueden complicar este periodo. Se han descrito abortos, preeclampsia, desprendimiento placentario y otras. También los niños pueden presentar alteraciones, sobre todo endocrinológicas como hipotiroidismos y a veces cardiopatías. Parece razonable, si la paciente está estable, cambiar el tratamiento a sales de zinc, que no presen-

tan efectos teratogénos, o disminuir, en lo posible, la dosis del quelante durante la gestación. No está indicada la lactancia materna en estas pacientes.

7. RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO

EASL Clinical Practice guidelines: Wilson disease (*European Association for the Study of the liver*) (*Journal of Hepatology* 2012):

1. El tratamiento inicial en un paciente sintomático debe realizarse con un agente quelante (penicilamina o trientine), solo o asociado a sales de zinc.
2. El tratamiento de mantenimiento puede realizarse con fármaco quelante, si la tolerancia es buena, o con sales de zinc.
3. Las sales de zinc como primera línea de tratamiento pueden ser utilizadas en pacientes presintomáticos o en pacientes con clínica neurológica severa.
4. En las formas con hepatopatía avanzada y descompensada, solo el 50% responden al tratamiento médico, y en el resto es necesario el trasplante ortotópico de hígado.
5. Cuando la EW se presenta como fallo hepático agudo grave, es importante establecer unos parámetros que nos indiquen la posibilidad de respuesta a tratamiento médico. En este sentido, se han descrito por Nazer (1986) una serie de parámetros para evaluar la gravedad en el momento del diagnóstico: la cifra de bilirrubina, la AST y la prolongación del tiempo de protrombina. Se les asigna una puntuación de 0 a 4 y según el

Tabla 3. Nuevo índice de Wilson para predicción de mortalidad (King's College)

Puntuación	Bilirrubina (μmol/L)	INR	AST (IU/L)	Leucocitos	Albúmina (g/L)
0	0-100	0-1,29	0-100	0-6,7	>45
1	101-150	1,3-1,6	101-150	6,8-8,3	34-44
2	151-200	1,7-1,9	151-300	8,4-10,3	25-33
3	201-300	2,0-2,4	301-400	10,4-15,3	21-24
4	>300	>2,5	>401	>15,4	<20

*Si la puntuación es igual o mayor de 11: elevado riesgo de mortalidad sin trasplante.

resultado de esta se establece un pronóstico evolutivo. Si la suma de estos valores es superior a 6-7 puntos y, sobre todo, cercana a 12 puntos, dicho pronóstico se ensombrece, siendo fatal si no se realiza un trasplante hepático. En el año 2005 se ha publicado por el grupo del King's College, tras revisar los anteriores, un nuevo índice valorando cinco factores: AST, bilirrubina, INR, albúmina y recuento de leucocitos. Se les asigna una puntuación de 0 a 4, y si el resultado es de 11 o superior, la posibilidad de recuperación con tratamiento médico es escasa, siendo necesario incluir al paciente en lista de espera para trasplante hepático, obteniendo elevada especificidad (97%) y algo menor sensibilidad (93%) (Tabla 3). En una publicación del año 2011 por el Grupo de Pittsburg sobre seis niños con EW grave, obtienen resultados algo distintos, y mientras un paciente con una puntuación al ingreso de 13 se recupera sin trasplante, otro con 10 puntos debe ser trasplantado, y un tercero al que corresponden 10 puntos al ingreso evoluciona con una hepatopatía crónica grave y permanece en lista de espera de trasplante.

La presentación como insuficiencia hepática grave suele ocurrir en pacientes jóvenes y excepcionalmente en adultos tras la suspen-

sión del tratamiento médico. Casi el 90% de pacientes deben ser sometidos a trasplante hepático urgente y los resultados son similares a otras indicaciones por insuficiencia hepática aguda.

No existe experiencia en cuanto a la eficacia del trasplante hepático cuando predominan los síntomas neurológicos o estos son la única manifestación de la enfermedad; existen escasas publicaciones sobre la mejoría del cuadro neurológico tras el trasplante realizado como consecuencia de una enfermedad hepática grave, pero también se han descrito casos de empeoramiento.

En un estudio multicéntrico se planteó la posibilidad de realizar el trasplante hepático como tratamiento de los pacientes con síntomas neurológicos graves y escasas expectativas vitales, pero los autores recomiendan ensayos prospectivos que evidencien buenos resultados antes de realizar este tipo de tratamiento, y no se acepta actualmente el trasplante hepático como alternativa terapéutica en las formas con alteración neurológica importante.

- Los heterocigotos no precisan tratamiento, ya que no desarrollan la enfermedad.

8. CONTROLES DE TRATAMIENTO

Se recomiendan revisiones frecuentes hasta llegar a la dosis completa y para vigilar la presencia de efectos secundarios. Debe realizarse examen físico y analítica completa con hemograma, coagulación, función hepática y sedimento urinario (informan sobre respuesta y posibles efectos secundarios), cuantificación de cobre en orina y cobre libre en sangre que nos orientarán sobre el cumplimiento del tratamiento. Posteriormente se irán espaciando las revisiones hasta un mínimo de dos veces al año. Si aparecen efectos secundarios tardíos es obligado plantearse una terapia alternativa.

9. PRONÓSTICO

En las formas con afectación hepática leve o moderada que responden al tratamiento el pronóstico vital es excelente siempre que este se mantenga indefinidamente y la función hepática se normaliza en el primer o segundo año de tratamiento.

En las formas de insuficiencia hepática grave y cirrosis hepática descompensada que precisan trasplante el pronóstico es similar al resto de patologías que requieren trasplante. Los pacientes no precisan tratamiento específico posterior dado que el trasplante corrige el defecto.

BIBLIOGRAFÍA

- Ala A, Aliu E, Schilsky M. Prospective pilot study of a single daily dosage of trientine for the treatment of Wilson disease. *Dig Dis Sci.* 2015; 60: 1433-9.
- Bruha R, Marecek Z, Pospisilova L, Nevsimaliva S, Vitek L, Martasek P, et al. Long-term follow-up of

Wilson disease: natural history, treatment, mutations análisis and phenotypic correlation. *Liver Int.* 2011; 31: 83-91.

- Dhawan A, Taylor R, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis K, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's Score for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005; 11: 441-4.
- Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb Y, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int.* 2003; 23: 139-42.
- Fischer R, Soltys K, Squires R, Jaffe R, Mazariegos G, Shneider BL. Prognostic scoring Indices in Wilson disease: A case series and cautionary tale. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52: 466-9.
- Murillo O, Luqui DM, Gazquez C, Martínez-Espartera D, Navarro-Blasco I, Monreal JJ, et al. Long-term metabolic correction of Wilson's disease in a murine model by gene therapy. *J Hepatol.* 2016; 64(2): 419-26.
- Peña Quintana L, García-Luzardo MR, García-Villareal, Arias-Santos MD, Garay-Sánchez P, Santana A, et al. Manifestations and evolution of Wilson disease in paediatric patients carrying the very rare ATP7B mutation L708P. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54: 48-54.
- Sintusek P, Kyra E, Dhawan A. Value of serum zinc in diagnosing and assessing severity of liver disease in children with Wilson disease. *JPGN.* 2018; 67: 377-82.
- Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, et al. Wilson's disease in children: A position paper by the Hepatology Committee of European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN.* 2018; 66: 334-44.
- Wiernicka A, Dadalski M, Janczyk W, Kaminska D, Naorniakowska A, Husing-Kabar A et al. Early onset of Wilson disease: diagnostic challenges. *JPGN.* 2017; 65: 555-60.