



# Enfermedad de Wilson

**Dra. Marina Berenguer Haym<sup>1,3</sup>, Dr. Miguel Bruguera Cortada<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Universidad de Valencia

<sup>2</sup>Servicio de Hepatología. Hospital Clínic. Barcelona

<sup>3</sup>CIBERehd

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<sup>(1)</sup>. 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<sup>(2-5)</sup>. 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<sup>(6)</sup> 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<sup>(7)</sup>. 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)<sup>(6)</sup>**

Manifestación	Puntuación
<b>Anillo de Kayser-Fleischer</b>	
Presente	2
Ausente	0
<b>Síntomas neurológicos</b>	
Graves	2
Moderados	1
Ausentes	0
<b>Ceruloplasmina</b>	
Normal (> 20 mg/dl)	0
10-20	1
< 10	2
<b>Cupruria</b>	
Normal	0
1-2 × N	1
> 2 × N	2
<b>Cobre intrahepático</b>	
Normal (< 50 µg/g)	0
Entre 50 y 250 µg/g	1
> 250 µg/g	2
<b>Anemia hemolítica Coombs negativa</b>	
Ausente	0
Presente	1
<b>Estudio molecular</b>	
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<sup>(8,9)</sup>. Algunos pacientes se quejan de disfagia y de salivación excesiva<sup>(8)</sup>. 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<sup>(10)</sup> 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<sup>(11)</sup>.

### 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<sup>(12)</sup>. Por consiguiente, la ausencia de enfermedad hepática no