

## ENFERMEDAD DE WILSON

### ¿QUÉ ES?

La enfermedad de Wilson es una enfermedad congénita, transmitida por herencia autonómica recesiva (es preciso por tanto haberla a la vez del padre y de la madre). Se caracteriza por la acumulación tóxica en el organismo de cobre procedente de la dieta, y esto ocurre especialmente en el hígado y en el cerebro. En condiciones normales la mayor parte del cobre ingerido (2-5 mg/día) se elimina por la bilis y sólo una pequeña cantidad por la orina. Los pacientes con enfermedad de Wilson presentan mutaciones en el gen ATP7B, localizado en el cromosoma 13, que codifica una proteína necesaria para eliminar el cobre sobrante desde el interior de la célula hepática a la bilis. Se han descrito más de 300 mutaciones del gen ATP7B implicadas en el desarrollo de la enfermedad.

Se trata de una entidad poco frecuente, con una prevalencia que se sitúa entre 10 y 30 casos por cada millón de habitantes. En la mayoría de los pacientes los síntomas aparecen entre los 5 y los 40 años, pero se han identificado algunos casos en menores de 5 años y mayores de 60.

### SÍNTOMAS

Puede manifestarse como enfermedad hepática, neurológica o psiquiátrica. La forma de afectación hepática, más frecuente en niños y adolescentes, presenta un espectro que va de la hepatitis crónica a la cirrosis. Suele cursar con síntomas inespecíficos como cansancio, pérdida de apetito o molestias abdominales, y el diagnóstico en estos casos se debe sospechar en cualquier paciente de edad inferior a 40 años que presente elevación persistente de transaminasas, una vez descartadas otras causas de enfermedad hepática. En ocasiones el debut de la enfermedad se produce en forma de fallo hepático agudo grave, con ictericia, alteración de la coagulación y encefalopatía hepática (alteración de la consciencia). En estos casos, suele existir también anemia por destrucción intravascular de glóbulos rojos e insuficiencia renal.

La presentación neurológica se observa generalmente en adolescentes de mayor edad o adultos jóvenes, predominando los síntomas del tipo de alteraciones del habla, tartamudeo, temblores, dificultad para tragar, para andar y falta de coordinación motora. También pueden presentar rigidez, espasmos musculares y pérdida de expresión facial. No se produce afectación del intelecto. La mayoría de los pacientes con síntomas neurológicos tiene además afectación hepática, que a menudo es asintomática, y depósitos de cobre en la córnea detectables con una exploración oftalmológica (anillo de Kayser-Fleischer). En un 10-20% de los pacientes con manifestaciones neurológicas se detectan trastornos psiquiátricos como depresión, alteraciones conductuales compulsivas y fobias.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico precoz de la enfermedad de Wilson es fundamental, debido a la elevada morbimortalidad asociada a esta entidad y a la existencia de un tratamiento específico muy eficaz. Dada la escasa especificidad de los síntomas presentados por los pacientes, para llegar al diagnóstico es esencial un alto índice de sospecha clínica, así como la información aportada por las pruebas de laboratorio. No existe ninguna prueba aislada con la adecuada sensibilidad y especificidad para establecer el diagnóstico de enfermedad de Wilson en todos los casos, y será necesaria la correcta interpretación combinada de la información obtenida en las diferentes pruebas complementarias. La exploración oftalmológica con lámpara de hendidura permite detectar el anillo de

Kayser-Fleischer. Aparte de las alteraciones inespecíficas en las pruebas habituales de función hepática como la elevación de las transaminasas, que suele motivar el inicio del estudio del paciente, los parámetros bioquímicos anormales que se pueden encontrar más específicamente en un paciente con enfermedad de Wilson son: niveles de cobre y ceruloplasmina plasmática bajos, excreción urinaria de cobre basal y tras estimulación con D-penicilamina aumentada y concentración de cobre intrahepática aumentada. Esta última determinación se considera el procedimiento diagnóstico más específico, pero requiere la realización de una biopsia hepática. Al tratarse de un procedimiento invasivo se considera indicado en casos en los que no ha sido posible llegar al diagnóstico mediante otras pruebas menos agresivas. Actualmente, en la práctica clínica diaria, el estudio genético para detectar alguna de las mutaciones conocidas del gen ATP7B está indicado, antes de instaurar un tratamiento para toda la vida, en casos dudosos tras haber analizado los resultados de los estudios clínicos y bioquímicos clásicos.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad de Wilson debe iniciarse lo antes posible y mantenerse de por vida, incluso durante los embarazos. La suspensión del tratamiento puede precipitar un empeoramiento del paciente en forma de fallo hepático agudo grave con necesidad de trasplante hepático. Con el tratamiento actual, los pacientes asintomáticos nunca desarrollarán síntomas y la mayoría de los sintomáticos experimentarán mejoría o resolución de sus síntomas. La D-penicilamina, un agente quelante del cobre que estimula su eliminación por la orina, es el fármaco más utilizado. Es muy eficaz, pero presenta con cierta frecuencia efectos secundarios, algunos de los cuales pueden ser graves. Por este motivo, es indispensable una estrecha monitorización del mismo, especialmente en las primeras fases del tratamiento. Los pacientes que no toleran el tratamiento con D-penicilamina pueden ser tratados con trientina, otro fármaco quelante con menos efectos secundarios (debe importarse del extranjero al no distribuirse en nuestro país). En los pacientes asintomáticos o en aquellos que han recibido tratamiento con D-penicilamina o trientina inicialmente con buena respuesta, se puede instaurar un tratamiento de mantenimiento con sales de zinc. Estas actúan inhibiendo la absorción intestinal del cobre, han demostrado su eficacia como tratamiento de mantenimiento y tienen menos efectos adversos que los quelantes. Habitualmente se emplea sulfato o acetato de zinc.

Además del tratamiento farmacológico, los pacientes deben evitar alimentos ricos en cobre, como vísceras animales, marisco, cacao, chocolate, gelatinas, nueces, setas y soja.

## CRIBADO DE FAMILIARES ASINTOMÁTICOS

Los hermanos de un paciente con Wilson tienen un riesgo de padecer la enfermedad del 40% y los hijos del 0,5%. En general, se recomienda estudiar a los familiares de primer grado con edades comprendidas entre los 3 y los 40 años, mediante pruebas de función hepática, niveles de ceruloplasmina plasmática y excreción de cobre urinaria en 24 horas. Sin embargo, si se conoce la mutación del paciente diagnosticado de enfermedad de Wilson, el estudio genético es el método más fiable para identificar a los familiares afectados.

J. R. Foruny Olcina y D. Boixeda de Miquel. Revista Española de Enfermedades Digestivas. 2010; 102: 55