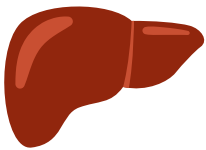


# ENFERMEDAD DE WILSON

## Generalidades

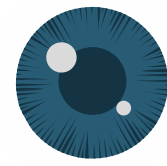
- Alteración del **metabolismo** del **cobre** que ocasiona su acúmulo en diferentes tejidos:



Hígado



Ganglios basales

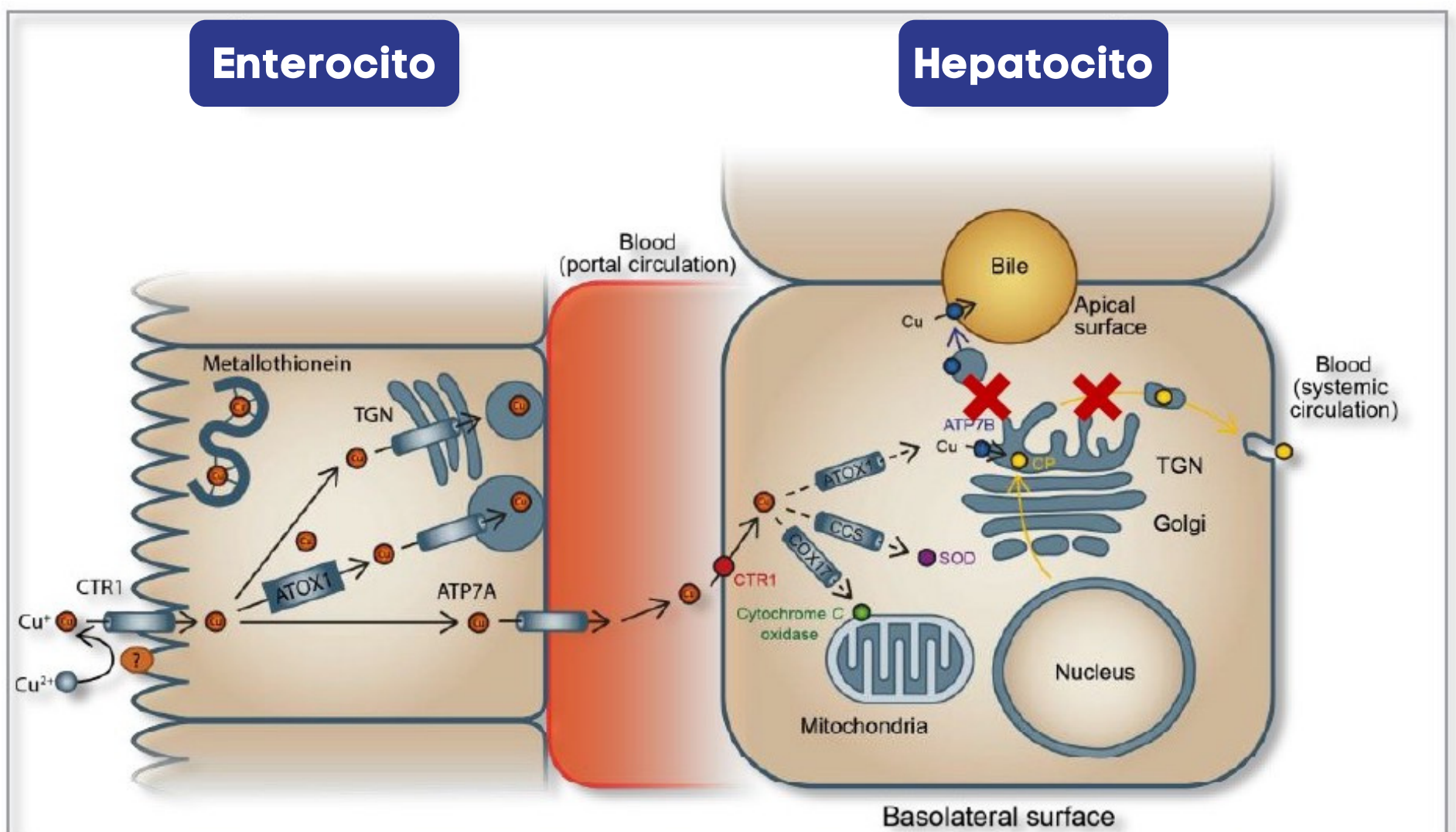


Córnea

- Autosómica **recesiva**.
- Tiene una prevalencia de **1 en 10 mil** a **30 mil** nacidos vivos, con una tasa de portador de **1/90**.
- Cobre se absorbe a nivel intestinal, proviene de alimentos como **mariscos, vísceras, champiñones, chocolate**, frutos secos y cereales integrales. Se excreta por **vía biliar** en su mayoría.
- El **diagnóstico** y **tratamiento precoz** son fundamentales, la historia natural de la enfermedad es una progresión rápida con complicaciones que pueden llevar a **incapacidad severa** y muerte temprana.

Schilsky, M. (2023) Wilson disease: Clinical manifestations, diagnosis, and natural history. En E. Rand, B. Runyon, M. Aminoff, K. Robson (Ed.), UpToDate. Recuperado 15 agosto, 2023.

## Fisiopatología



Modified after Nishito Y, et al. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2018 and Polishchuk RS. Et al. Clinical and Translational Perspectives on WILSON DISEASE. 2019

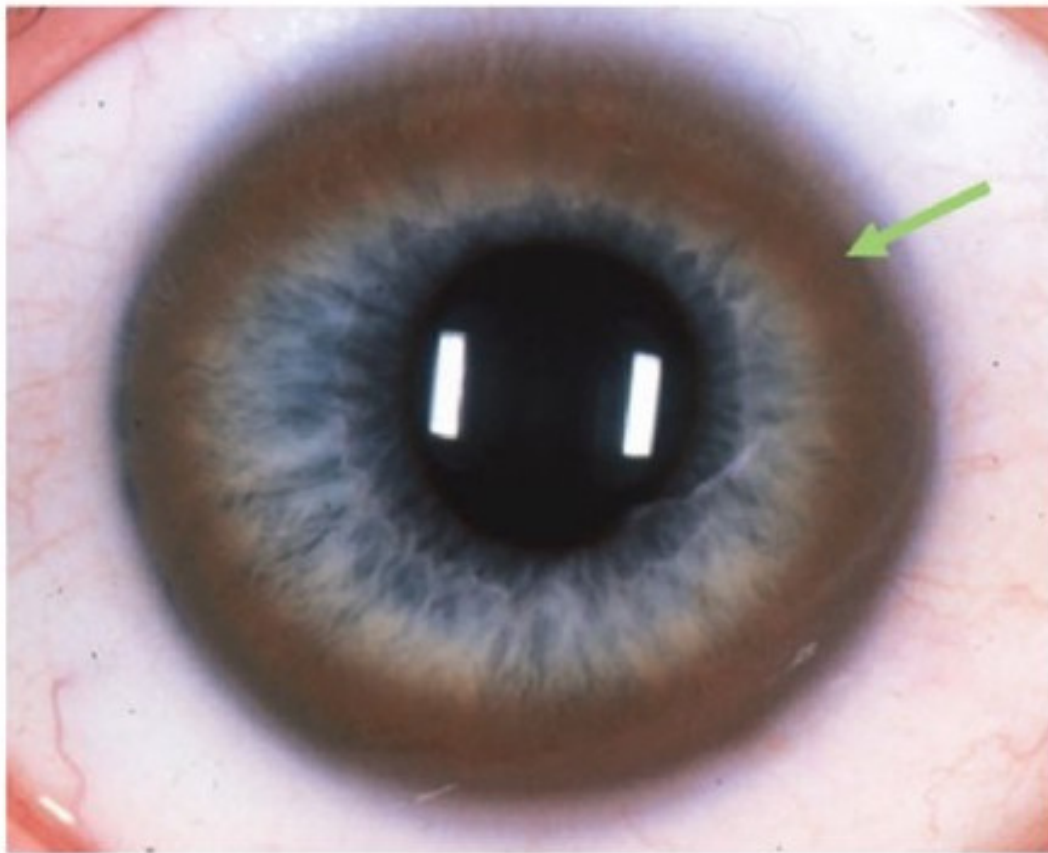
La EW se desarrolla cuando ocurren **mutaciones** en los **dos alelos** del **transportador ATP7B**. En esta situación no se fija el cobre a la **apoceruloplasmina**, no se excreta por la **bilis** y se **acumula** en el **hígado**.

- Se ha descrito más de **1100 mutaciones** del gen **ATP7B**, causante de la EW. Incluso con el **análisis genético** más completo, el diagnóstico es **complejo**.
- El **cobre** no excretado se acumula a nivel **hepático**, una vez que sobrepasa su capacidad es liberado a la **circulación sistémica**. Los órganos afectados con mayor frecuencia son el **hígado**, **ganglios basales** y **córnea**, pero su depósito se da a nivel **multiorgánico**, ocasionando a una **clínica florida**.

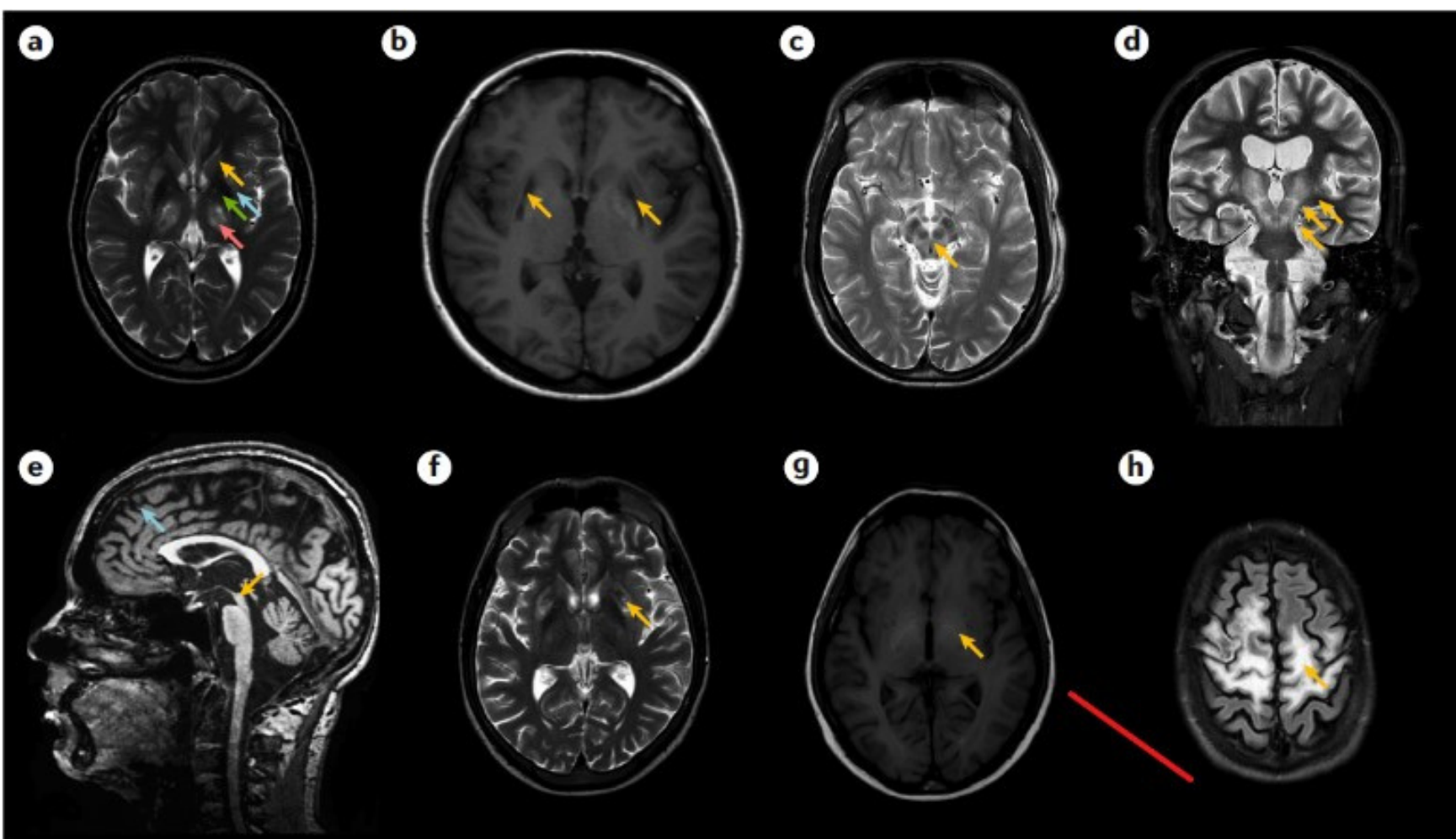
The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff. ATP7B gene review. Recuperado 15 agosto, 2023.

## Clínica

- El **inicio** de los **síntomas** ocurre en **promedio** a los **13 años**.
- En la edad **pediátrica** predomina la **clínica hepática**, que va desde pacientes **asintomáticos** con **hepatomegalia** o **transaminasas** elevadas y **esteatosis hepática** a **cirrosis** progresiva y **falla hepática aguda**; los síntomas neurológicos en esta población pueden ser leves y difíciles de reconocer como **rendimiento escolar bajo** y cambios de **humor** repentinos.
- En adolescentes y adultos, especialmente entre los **20 y 30 años**, predomina la **clínica neurológica** y **psiquiátrica**; cursa con **disartria**, **desordenes del movimiento**, **disfagia**, **distonía**, al igual que **depresión**, **trastorno bipolar**, cambios en la **personalidad** y el comportamiento y **psicosis**.
- Los hallazgos en **resonancia magnética** cerebral típicos incluyen cambios **hiperintensos simétricos** en secuencia **T2** localizadas en los **ganglios basales** (principalmente los núcleos putamen y caudado), **tálamos**, **punto de Varolio** y la denominada "**cara de oso panda gigante**" a nivel mesencefálico. En casos avanzados se puede visualizar una **atrofia cortical** generalizada.
- A nivel **ocular** podemos observar los característicos anillos de **Kayser-Fleischer**, un halo de **coloración** amarillo-marrón-verdoso localizado en la periferia de la **córnea**, dado por el depósito del **cobre** en la membrana de **Descemet**.



**FIGURE 415-01** Kayser-Fleischer ring in Wilson's disease, representing copper deposition in Descemet membrane of the cornea. (Image courtesy of Tjaard U. Hoogenraad MD, PhD, Department of Neurology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands.)



Los anillos de **Kaiser-Fleischer**, es raro encontrarlos en **niños** menores de **7 años** de edad. Está presente en más del **95% de los pacientes** que tienen manifestaciones **neurológicas** y en el **50% de pacientes** con clínica **hepática**. Su diagnóstico es mediante **lámpara de hendidura**.

# Diagnóstico

La clínica característica junto a los exámenes complementarios son la base de un **correcto diagnóstico**, realizado a través de los criterios de **Leipzig**; una **puntuación de 4 o más confirma** la enfermedad de Wilson. Cabe recalcar que en cada prueba existen **situaciones clínicas** que pueden **influir sobre resultado**, dando un **falso negativo o positivo**.

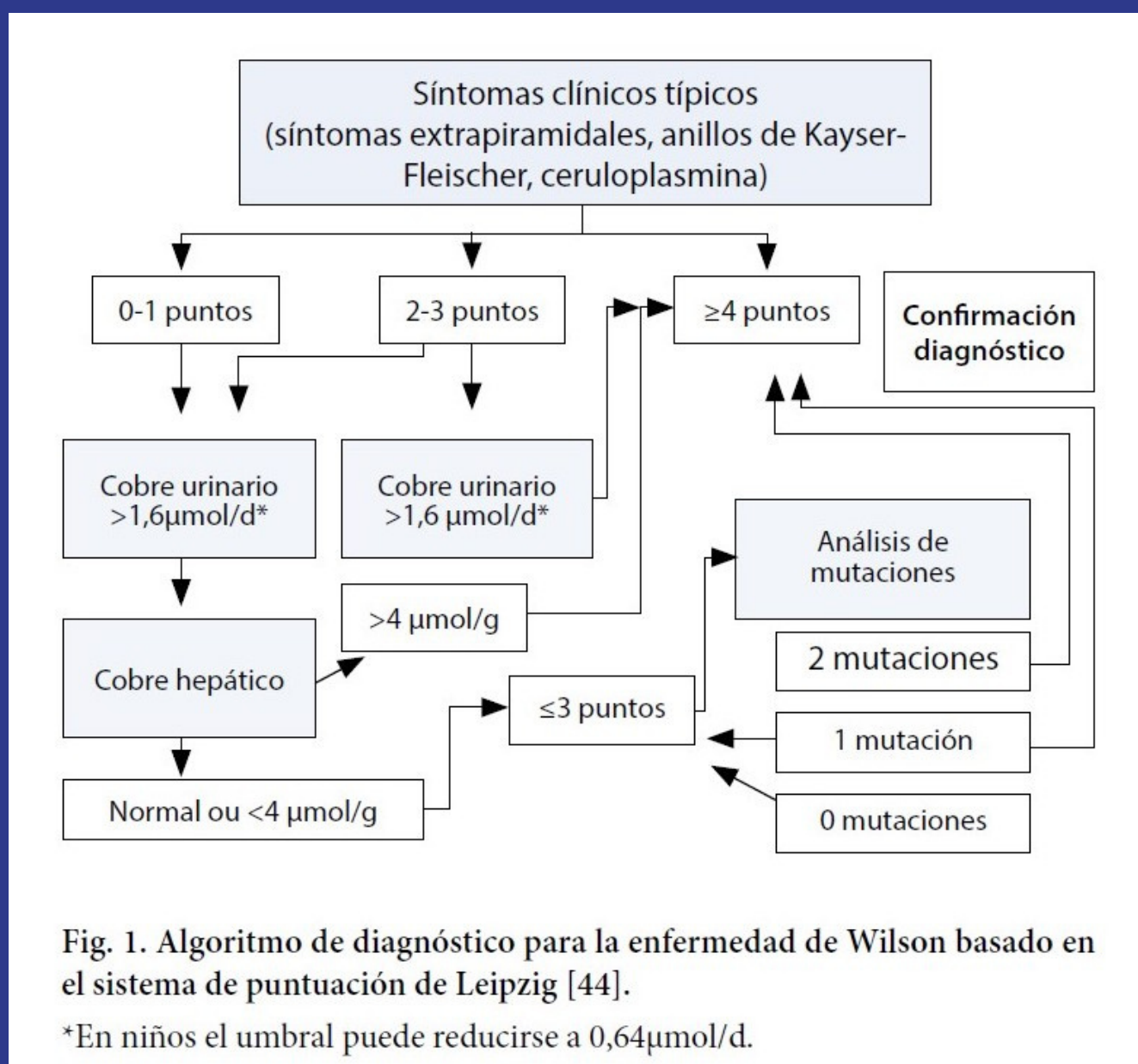
Síntomas y signos clínicos típicos		Otros tests	
Anillos de Kayser-Fleischer		Cobre hepático (en ausencia de colestasis)	
Presentes	2	>5xLSN (>4µmol/g)	2
Ausentes	0	0,8-4µmol/g	1
Síntomas neurológicos**		Normal (<0,8µmol/g)	-1
Severos	2	Gránulos Rodanina-positivos*	1
Moderados	1	Cobre urinario (en ausencia de hepatitis aguda)	
Ausentes	0	Normal	0
Ceruloplasmina sérica		1-2xLSN	1
Normal (>0,2g/L)	0	>2xLSN	2
0,1-0,2g/L	1	Normal, pero >5xLSN después de la D-penicilmamina	2
<0,1g/L	2	Análisis de mutaciones	
Anemia hemolítica Coombs-negativa		Detectadas en ambos cromosomas	4
Presente	1	Detectadas en 1 cromosoma	1
Ausente	0	Sin mutaciones detectadas	0
<b>PUNTUACIÓN TOTAL</b>	<b>Resultado evaluación:</b>		
4 o más	Diagnóstico confirmado		
3	Diagnóstico posible, se necesitan más tests		
2 o menos	Diagnóstico poco probable		

\*Si no hay cobre hepático disponible cuantitativamente; \*\* O anomalías típicas en imágenes de resonancia magnética del cerebro. LSN, límite superior de la normalidad.

## Sistema de puntuación desarrollado en la 8va Reunión Internacional sobre la enfermedad de Wilson, Leipzig 2001

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;23:139–142.

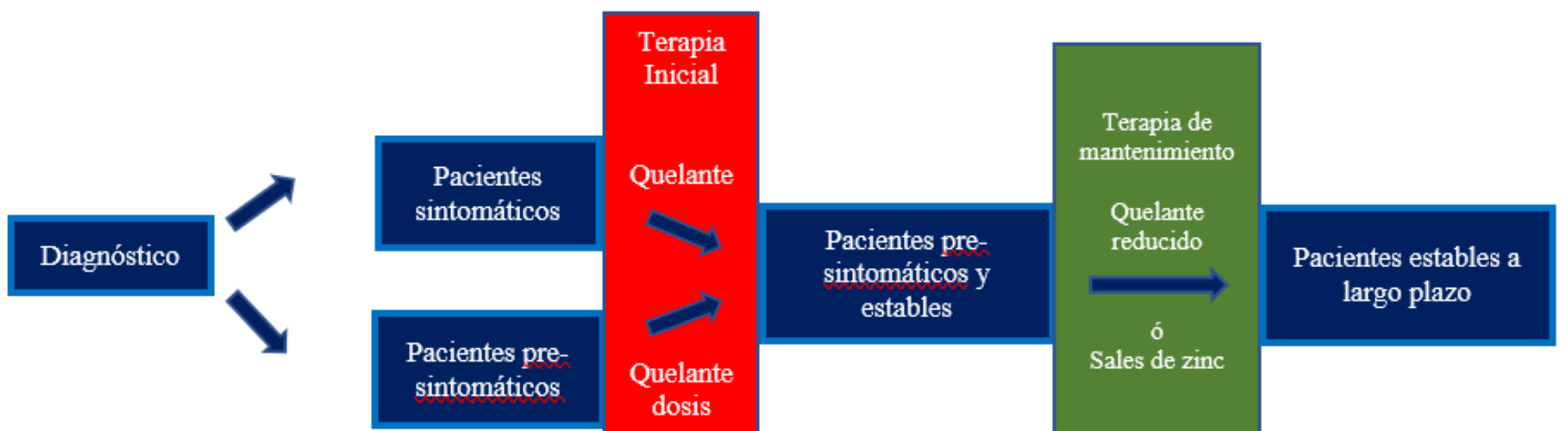
## Flujo de Diagnóstico



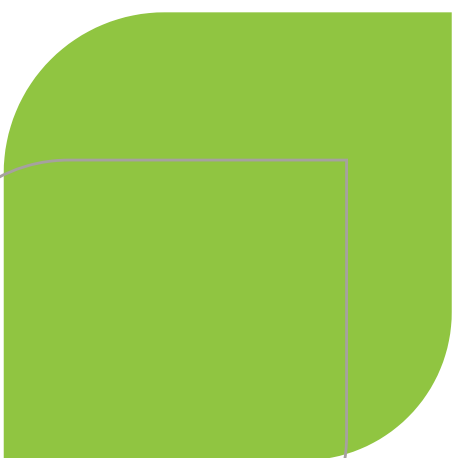
## Manejo de la enfermedad

Los **objetivos** del tratamiento son:

- Prevenir la acumulación** continuada del **cobre**, tanto en tejido como en sangre:
  - Terapia quelante** de cobre inicial y de mantenimiento
  - Casos graves o que cursen con falla hepática aguda (ALF): **diálisis**, hemofiltración, exanguinotransfusión y **trasplante**.
- Disminuir el depósito de cobre tisular** existente
  - Evitar el **consumo** de alimentos **ricos** en cobre
  - Controlar su **absorción intestinal**: utilizar sales de zinc como gluconato, sulfato y acetato (más eficaz y mejor tolerada)
- Reducir** o tratar eficazmente las **complicaciones** derivadas de la enfermedad
  - Trasplante hepático**: afectación hepática severa o fulminante
  - Rehabilitación muscular**, ayuda técnicas, **terapia** psicológica al paciente y a su familia, asistencia social
  - Seguimiento** y **control** multidisciplinario



La **terapia quelante** es un pilar **fundamental** para el **tratamiento** de la enfermedad de Wilson.



**Tabla 1. Tratamientos orales disponibles actualmente para enfermedad de Wilson**

Fármaco	Mecanismo de acción	Efectos adversos	Ventajas	Desventajas	Comentario
D-penicilamina (DPA)	Quelante, induce excreción renal de cobre	<p>Aproximadamente 30%</p> <p>Empeoramiento neurológico: 10-20% durante la fase inicial de tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Fiebre, rash, proteinuria</li> <li>-Síndrome similar a lupus</li> <li>-Anemia aplásica</li> <li>-Supresión de médula ósea: Leucopenia, trombocitopenia</li> <li>-Alteración del sentido del gusto y olfato</li> <li>-Síndrome nefrótico</li> <li>-Cambios degenerativos en la piel</li> <li>-Elastosis perforans serpiginosa</li> <li>-Retinitis serosa</li> <li>-Hepatotoxicidad</li> <li>-Colitis</li> <li>-Síndrome de Goodpasture</li> <li>-Mala cicatrización de heridas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Efectividad</li> <li>-Estabilidad de la enfermedad en pacientes tolerantes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Terapia en desuso</li> <li>-Desabastecimiento</li> <li>-Efectos adversos frecuentes</li> <li>-Menor adherencia</li> <li>-Riesgos de intermitencia en el tratamiento: progresión a ALF, sintomatología neurológica irreversible, requerimiento o inminente de trasplante hepático, muerte temprana (sobrevivida de 2.6 años).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Se debe reducir la dosis en caso de cirugía para promover la cicatrización de heridas y durante embarazo</li> </ul>
Trientina	Quelante, induce excreción renal de cobre	<p>-Empeoramiento neurológico: 10-15% durante la fase inicial de tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Gastritis</li> <li>-Anemia aplásica (raro)</li> <li>-Anemia sideroblástica</li> <li>-Urticaria, otros tipos de rash</li> <li>-Artralgia, mialgia</li> <li>-Proteinuria, hematuria</li> <li>-Colitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Tratamiento eficaz inicial y de mantenimiento, incluso en enfermedad hepática avanzada descompensada</li> <li>-Menos efectos adversos que DPA</li> <li>-Mejor adherencia</li> <li>-Mayor biodisponibilidad</li> <li>-Avalado por guías internacionales</li> <li>-Efectiva estabilización de la enfermedad</li> <li>-Sobrevivida similar a población sana</li> <li>-Uso en primera línea en caso de presentar daño del sistema nervioso central</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Interacciones con Fe<sup>+</sup> (Anemia sideroblástica reversible)</li> <li>-Déficit de Cu (sobredosificación)</li> <li>-Síndrome similar a lupus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Se debe reducir la dosis en caso de cirugía para promover la cicatrización de heridas y durante embarazo.</li> <li>-Existen 2 tipos de sales de trientina: <ul style="list-style-type: none"> <li>1.Tetrahidrocloruro: presentación oral, no requiere refrigeración, mayor biodisponibilidad</li> <li>2.Dihidrocloruro: presentación en viales, requiere refrigeración, menor biodisponibilidad</li> </ul> </li> </ul>

Tabla 1. **Tratamientos** orales **disponibles actualmente** para enfermedad de Wilson

Fármaco	Mecanismo de acción	Efectos adversos	Ventajas	Desventajas	Comentario
Sales de zinc	Inductor de metalotioneína, bloquea absorción intestinal de cobre	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Empeoramiento neurológico: Puede ocurrir durante la fase inicial de tratamiento</li> <li>-Gastritis</li> <li>-Náusea, vómito, dolor abdominal</li> <li>-Pancreatitis bioquímica</li> <li>-Acumulación de zinc</li> <li>-Posibles cambios en la función inmune</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menos efectos adversos</li> <li>Uso combinado quelante de cobre + sales de zinc en casos de enfermedad severa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reportes de deterioro hepático ocasional con zinc en monoterapia y muerte en un caso.</li> <li>Uso en monoterapia controversial, efectivo únicamente en ciertas cohortes y en otras no.</li> <li>No recomendado en monoterapia en paciente cirróticos a menos que otros tratamientos estén contraindicados.</li> <li>Consideradas como tercera línea de tratamiento para adultos en el Reino Unido.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No requiere reducción de dosis en caso de cirugía o embarazo</li> <li>Para evitar la neutralización del zinc por el tratamiento quelante, este se debe tomar espaciado.</li> </ul>

Modificado y tomado de:

-Schilsky et al. (2022) A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases.

-Shribman et al. (2022) Investigation and management of Wilson's disease: a practical guide from the British Association for the Study of the Liver.

Para mayor información visite:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36183738/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35429442/>

<https://www.aasld.org/practice-guidelines/diagnosis-and-treatment-wilson-disease>

[https://www.researchgate.net/publication/327468173\\_Wilson\\_disease](https://www.researchgate.net/publication/327468173_Wilson_disease)