

ORIGINALES

Enfermedad de Wilson y gestación

M.A. Barber, I. Eguiluz, W. Plasencia y O. Ramírez

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria. España.

SUMMARY

Wilson's disease is an autosomal recessive disorder. It is characterized by the accumulation of large quantities of copper in the organism, especially in the liver and the brain. The disease appears as a consequence of a deficit in biliary excretion of copper. The defective gene responsible for the disease is located on the 13th chromosome. It usually manifests in childhood, although never before 5 years of age, or during adolescence. More rarely in young adults it appears in the form of hepatic, neurological or psychiatric disease. A retrospective analysis was made of all cases of Wilson's disease during pregnancy registered in our hospital from 1993 to 2003.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Wilson es un raro trastorno hereditario del metabolismo del cobre que se caracteriza por su lenta acumulación sistémica, inicialmente en el hígado, con posterior liberación y captación en diferentes órganos. Produce diferentes manifestaciones dependiendo del órgano afectado: al penetrar el cobre en los hematíes se produce anemia hemolítica, y su acumulación en el cerebro destruye ciertos tejidos y ocasiona la aparición de temblores, rigidez muscular, disartria y demencia. La función renal disminuye y su depósito hepático desemboca en cirrosis hepática. El tratamiento de la enfermedad de Wilson consiste en reducir la ingesta de cobre en la dieta y administrar agentes quelantes del cobre como es la D-penicilamina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de las historias clínicas de las pacientes que tenían registrado como antecedente personal en el momento de su ingreso la enfermedad de Wilson. Se escogió el decenio de 1993 hasta el presente año (el mes de agosto inclusive). Se recogieron 6 casos de esta enfermedad de 114.757 partos y se obtuvo una incidencia del 0,005%. En una de las historias fue imposible encontrar los datos del parto y el puerperio. A estos casos se añade uno más (7 en total) ya que de una de las pacientes constaban 2 ingresos: uno por trabajo de parto y otro por un aborto más legrado. Esta paciente tenía un parto previo a estos 2 acontecimientos, pero aún no había sido diagnosticada de enfermedad de Wilson. Todos los casos ocurrieron en años diferentes incluyendo el aborto (1993, 1995, 1996, 1999, 2001 y 2003), un 16,67% en cada caso.

Los embarazos fueron controlados en la consulta de alto riesgo de nuestro hospital, llegando a término en 6 de los 7 casos registrados, dando a luz sin complicaciones y con el resultado de un recién nacido sano en todos los casos. En cuanto a la finalización del parto, ésta fue por vía vaginal en todos los casos: 4 partos fueron eutócicos, uno mediante fórceps y en otro no consta la vía, lo que corresponde al 66,7, el 16,67 y el 16,67%, respectivamente. En cuanto a los neonatos, éstos fueron mayoritariamente del sexo masculino (4 casos), lo que representa un 66,67%; hubo una mujer y en otro caso no constaba el sexo (16,67% en cada caso). El peso fue bueno en todos los casos, con una media de 2.910 g y un rango entre 2.900 y 3.895 g. Los recién nacidos presentaron una adaptación cardiorrespiratoria a la vida extrauterina excelente, con un test de Apgar a los 5 min de 10 en 4 casos y de 9 en uno.

Aceptado para su publicación el 23 de septiembre de 2003.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Wilson, también llamada degeneración hepatolenticular, es un trastorno hereditario poco común, con herencia autosómica recesiva con localización del *locus* en el brazo largo del cromosoma 13, cuyas manifestaciones clínicas se deben al depósito excesivo de cobre en el organismo, produciendo típicamente, entre otros, enfermedad hepática y daño al sistema nervioso¹. Debido a su patrón de herencia, en caso de que ambos padres sean portadores del gen anómalo para la enfermedad de Wilson, hay un 25% de posibilidades de que cada uno de los hijos desarrolle la enfermedad. Generalmente afecta a personas jóvenes, normalmente a menores de 40 años, y en los niños la enfermedad comienza a manifestarse alrededor de los 5-6 años de edad. Es más común en ciertos países de Europa Oriental, en la isla de Sicilia y en parte de Italia.

Su etiopatogenia consiste en una alteración del metabolismo del cobre. El organismo absorbe y retiene cantidades excesivas de cobre, que seguidamente se deposita en el hígado, el cerebro, los riñones y el tejido ocular². Estos depósitos ocasionan necrosis tisular con afección del funcionamiento de los órganos. Los efectos predominantes en la enfermedad de Wilson son: insuficiencia hepática y daño al sistema nervioso central. La afección hepática aparece en la mitad de los casos, presentando un espectro que va de la hepatitis crónica a la cirrosis hepática. Excepcionalmente comienza como una insuficiencia hepática aguda grave asociada a hemólisis intravascular. Las manifestaciones neurológicas incluyen temblor de reposo e intencional, disartria, sialorrea, incoordinación de movimientos y ataxia. La mayoría de pacientes con síntomas neurológicos presenta cirrosis subclínica y anillo corneal de Kayser-Fleischer, visibles en la exploración ocular con lámpara de hendidura^{2,3}.

La sospecha clínica es fundamental para su diagnóstico. La presencia de anillo de Kayser-Fleischer asociada a alguna manifestación neuropsiquiátrica permite el diagnóstico de esta enfermedad, pero muchos pacientes que únicamente presentan signos de daño hepático no tienen anillo de Kayser-Fleischer. Para el diagnóstico son fundamentales los valores de ceruloplasminemia y cupruria. Más del 90% de pacientes tienen valores bajos de ceruloplasmina sérica (< 20 mg/dl) y, por consiguiente, cupremia baja (< 80 mg/dl)⁴. En los pacientes con enfermedad de Wilson es común el hallazgo de una excreción urinaria aumentada de cobre, cupruria > 100 mg/dl/24 h⁴. El procedimiento diagnóstico más específico es la determinación de la concentración hepática de cobre, que en individuos sanos oscila entre 15 y 55 mg/g, y en la enfermedad de Wilson supera los 250 mg/g⁵.

Complicaciones de la enfermedad de Wilson

Hepatitis aguda
Hepatitis crónica
Cirrosis
Disfunción esplénica
Anemia hemolítica
Infecciones
Lesiones producidas por caídas: incremento de la incidencia de fracturas óseas
Contracturas articulares u otras deformidades
Pérdida de la capacidad para interactuar con otras personas
Pérdida de la capacidad para desenvolverse en el hogar y en el trabajo
Pérdida de la capacidad de autocuidado
Atrofia muscular
Efectos secundarios de medicamentos utilizados para tratar la enfermedad: D-penicilamina

Manifestaciones que presentan los pacientes afectados de enfermedad de Wilson

Síntomas
Distensión abdominal
Ictericia
Hematemesis
Debilidad
Debilidad en la cabeza, cuello, cara o brazos
Temblor distal
Rigidez
Distonía
Bradicinesia
Lentitud o disminución de los movimientos faciales y de la expresión
Dificultad para la deambulación
Movimientos espasmódicos o incontrolables
Disartria
Cambios emocionales o de comportamiento: confusión o delirio
Demencia, pérdida de la memoria
Signos
Anillo de Kayser Fleischer
Restricción en el movimiento ocular
Hepatomegalia
Analítica
Ceruloplasmina sérica baja
Cupremia baja
Cupruria elevada
Anemia hemolítica
Leucopenia
Valores de ácido úrico sérico bajos
Analítica en una insuficiencia hepática
Aumento del tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina
Aumento de transaminasas
Disminución de los valores de albúmina
Aumento de los valores de bilirrubina

Otras pruebas complementarias, como la resonancia magnética nuclear (RMN) o la tomografía axial computarizada (TAC) craneal, pueden mostrar afección de los ganglios basales. La RMN o la TAC abdominal pueden indicar enfermedad del hígado u otra

anomalía. Puede ser necesario, asimismo, realizar una biopsia hepática o renal.

Los objetivos del tratamiento son reducir la cantidad de cobre en los tejidos y tratar los síntomas de la enfermedad. El tratamiento se debe continuar durante toda la vida⁶. El fármaco más utilizado para llevar a cabo el tratamiento es la D-penicilamina, fármaco quelante del cobre que actúa induciendo la síntesis de metalotioneina, que fija el cobre de una forma no tóxica, y como un agente cupriurético, aumentando su eliminación. Con un tratamiento adecuado, los pacientes asintomáticos nunca desarrollan síntomas y la gran mayoría de los sintomáticos experimenta una mejoría o la resolución de éstos. La dosis inicial es de 1 o 1,5 g al día. Si se ha conseguido una mejoría satisfactoria de la sintomatología al cabo del año se puede reducir la dosis diaria de D-penicilamina a 750 mg diarios, que se deberá mantener durante toda la vida. La interrupción del tratamiento en los pacientes que se han compensado puede seguirse de una súbita y catastrófica descompensación de la enfermedad hepática⁶.

Otras medidas coadyuvantes son: añadir soporte oral de 25 mg al día de piridoxina y dieta estricta, encaminada a eliminar o reducir el consumo de alimentos con alto contenido en cobre, como son las vísceras, el marisco, las setas, el chocolate, los frutos secos y el brócoli. Se recomienda el consumo de agua destilada y evitar el uso de utensilios de cocina fabricados con cobre^{5,6}.

Algunos pacientes presentan una mejoría de los síntomas y de las alteraciones de las pruebas hepáticas después de las primeras semanas de tratamiento, pero en otros no se aprecia este efecto beneficioso hasta pasados unos meses. Entre los efectos secundarios de la D-penicilamina destacan las reacciones de hipersensibilidad, caracterizadas por fiebre, erupción maculopapulosa pruriginosa y adenopatías. En algunos casos a estos síntomas se añaden leucopenia y trombopenia. Ante estos síntomas, debe suprimirse la medicación hasta su resolución y reintroducir más tarde el tratamiento de forma gradual hasta alcanzar la dosis completa al cabo de 2 semanas, asociándolo a 20-30 mg/día de prednisona. También pueden producirse efectos secundarios tardíos, como síndrome de Goodpasture, lupus eritematoso sistémico, síndrome nefrótico, pénfigo, miastenia grave, polimiositis o ginecomastia. Si reaparecen los síntomas de hipersensibilidad u otros efectos secundarios la D-penicilamina deberá sustituirse por otro agente cupriurético, como la trientina o el sulfato de cinc. Debe realizarse un control analítico estricto de las cifras de leucocitos y plaquetas, para comprobar que no aparezca un efecto tóxico, así como la excreción urinaria de cobre para comprobar que se cumple el tratamiento. Las visitas

deben efectuarse regularmente, incluso en los pacientes que han entrado en remisión y en los que siempre han estado asintomáticos, para recordarles la necesidad de proseguir el tratamiento de por vida para evitar la aparición de complicaciones graves.

El trasplante hepático está indicado en la enfermedad de Wilson en las siguientes circunstancias:

1. Pacientes cuya manifestación inicial de la enfermedad es una insuficiencia hepática aguda grave. El tratamiento con D-penicilamina es ineficaz en esta situación.
2. Cuando aparece insuficiencia hepática aguda grave en pacientes compensados que han abandonado el tratamiento.
3. Pacientes con cirrosis hepática descompensada. En algunos pacientes con enfermedad neurológica que no mejora o que empeora a pesar del tratamiento farmacológico se ha efectuado un trasplante que no ha inducido mejoría alguna. Los pacientes trasplantados no precisan tratamiento de la enfermedad de Wilson.

Desde el punto de vista obstétrico la enfermedad de Wilson se caracteriza por su relación con amenorrea e infertilidad en la mujer, así como con la producción de hipogonadismo en varones⁷. Tarnacka et al⁷ describen, como complicaciones durante el embarazo, el aumento de la tasa de abortos, la gestosis, la muerte fetal anteparto y el parto prematuro. La tasa de abortos en las pacientes afectadas de enfermedad de Wilson es del 26%; si bien la mayoría de los autores describen que en la mayor parte de los casos los partos llegan a término sin problemas, con buenos resultados perinatales y con ausencia de malformaciones fetales⁸. De hecho, la enfermedad de Wilson con buen control metabólico y un tratamiento adecuado no es contraindicación del embarazo⁹; en cambio, la existencia de un mal control de la enfermedad sí se relaciona con malos resultados materno-fetales⁹. En las mujeres con cirrosis existe un riesgo, impredecible y no prevenible, de hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas durante el embarazo. En este sentido, Haimov et al¹⁰ han descrito un caso de una paciente con cirrosis, hipertensión portal grave y varices esofágicas a la que se le recomendó interrumpir la gestación. No obstante, como hemos comentado, no se desaconseja el embarazo en las pacientes con enfermedad de Wilson y buen control de la enfermedad^{8,9,11,12}. El control debe ser estricto, con visitas mensuales y vigilancia de la función hepática, la coagulación y el valor de cobre¹³. Cuando se desaconseja el embarazo, se debe de instaurar anticoncepción con medroxiprogesterona por vía intramuscular, evitando

los anticonceptivos hormonales orales y los dispositivos intrauterinos de cobre¹⁰.

Es primordial mantener el tratamiento con quelantes del cobre durante toda la gestación¹⁴. A las pacientes gestantes debe informárseles de la ausencia de efectos teratogénicos de la medicación¹⁵, insistiendo en la necesidad de mantenerla durante la gestación. Morimoto et al¹⁶ recomiendan administrar 500 mg al día de D-penicilamina, aunque la dosis se ajustará dependiendo de la paciente y el control de los valores de cobre. Si bien está del todo claro que en pacientes con enfermedad de Wilson se debe de mantener el tratamiento con D-penicilamina, no se debe de realizar en otras enfermedades subsidiarias de su uso como podría ser la artritis reumatoide¹⁷, pudiendo relacionarse su empleo con la aparición de diferentes cardiopatías y de microcefalia fetal. Según Soong et al¹⁸, los buenos resultados de la enfermedad de Wilson en pacientes gestantes se relacionan no sólo con un buen control previo a la gestación, sino también con un correcto tratamiento durante la misma. En los pacientes con intolerancia a la D-penicilamina debe prescribirse trientina¹⁹, que es otro agente quelante del cobre con escasos efectos secundarios, con una eficacia prácticamente igual a la de la D-penicilamina y que se administra a la dosis de 1-2 g al día. En caso de no poder recurrir a la trientina, puede utilizarse sulfato de cinc a la dosis de 150-200 mg/día²⁰. Pilishegi et al²¹ describen que, pese a los buenos resultados de los embarazos en pacientes con enfermedad de Wilson, se debe realizar consejo preconcepcional y genético.

Después de efectuado el diagnóstico de enfermedad de Wilson en un paciente, debe estudiarse a sus familiares menores de 40 años (padres y hermanos) para identificar los casos asintomáticos, con la determinación de ceruloplasmina sérica y la realización de las pruebas hepáticas. Si se descubren valores de ceruloplasmina inferiores a 20 mg/dl hay que efectuar una punción biopsia hepática para determinar la concentración de cobre tisular. Incluso hay autores que recomiendan el estudio y descartar la existencia de la enfermedad de Wilson en el caso de pacientes que presentan abortos recurrentes inexplicables e historia familiar de enfermedad neurológica, psiquiátrica o hepática²². Loudinos et al²³ son partidarios de la realización de un examen genético para detectar la mutación en el gen de la enfermedad de Wilson, *ATP7B*, en pacientes de riesgo.

En general, los resultados maternos-fetales de la enfermedad de Wilson son realmente buenos²⁴, valorándose la vía del parto únicamente bajo criterios obstétricos. Tarmacka et al⁷ recomiendan la oportunidad de terminar los partos por vía vaginal, sin necesitar medida adi-

cional alguna en el momento del parto. Si es previsible que deba efectuarse una cesárea, conviene reducir la dosis de D-penicilamina a 250 mg/día como tope, para evitar el efecto anticicatrizante del fármaco durante las 6 semanas anteriores a su programación. Igual actitud es recomendable para cualquier otra intervención quirúrgica. Es conveniente evitar la lactancia materna en las pacientes en tratamiento con D-penicilamina²⁰.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Wilson o degeneración hepatolenticular presenta unos resultados perinatales buenos en pacientes con buen control de la enfermedad previo al embarazo, condición fundamental para permitir el embarazo. Los resultados en nuestro centro, con respecto a la vía del parto, pH fetal postparto, test de Apgar y peso al nacimiento, son excelentes. Las pacientes con enfermedad de Wilson deben seguir un control estricto con valoración de la función hepática, la coagulación y el metabolismo del cobre de forma periódica durante todo el embarazo. Esto, junto con el mantenimiento del tratamiento adecuado con quelantes del cobre durante el embarazo, son los 2 factores principales para asegurar un buen resultado perinatal. En ningún caso el tratamiento se debe retirar durante el embarazo, recomendándose de 500 a 750 mg al día de D-penicilamina por vía oral. La vía del parto se decidirá únicamente bajo criterios obstétricos, solicitándose una valoración de la coagulación en el momento del inicio del trabajo de parto, para descartar posibles alteraciones hemorrágicas. En estas pacientes, al estar en tratamiento con D-penicilamina, se recomienda evitar la lactancia materna, y se aconseja su inhibición.

RESUMEN

La enfermedad de Wilson es una afección congénita, transmitida por herencia autosómica recesiva, caracterizada por la acumulación de grandes cantidades de cobre en el organismo, especialmente en el hígado y en el cerebro. La enfermedad aparece como consecuencia de un déficit en la excreción biliar de cobre. El gen defectuoso responsable de la enfermedad se localiza en el cromosoma 13. Suele manifestarse en la infancia, nunca antes de los 5 años, o en la adolescencia, y más raramente en adultos jóvenes, en forma de enfermedad hepática, neurológica o psiquiátrica. Se han analizado de forma retrospectiva los casos de enfermedad de Wilson y embarazo registrados en el Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias durante el decenio de 1993-2003.

BIBLIOGRAFÍA

- Moreno JM, Broseta L, Herrero C, Calbo JM, García M, Pérez F. Wilson's disease and pregnancy. *Rev Esp Enferm Dig* 2002;94:227-8.
- Sternlieb I. Wilson's disease. *Clin Liver Dis* 2000;4:229-39.
- Sternlieb I. Wilson's disease and pregnancy. *Hepatology* 2000;31:531-2.
- Cox DW. Disorders of copper transport. *Br Med Bull* 1999; 55:544-55.
- Herbert Scheinberg I. Enfermedad de Wilson. En: Harrison. Principios de medicina interna. 14.^a ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2000; p. 2464-7.
- Pérez-Aguilar F. Wilson's disease: physiopathological, clinical and therapeutic considerations. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:42-51.
- Tarnacka B, Rodo M, Cichy S, Czlonkowska A. Procreation ability in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand*, 2000;101: 395-8.
- Hlinst'ak K, Borovsky M, Hlinst'akova S. Pregnancy, labor and early puerperium in a patient with Wilson's disease [abstract]. *Ceska Gynekol* 1999;64:198-200.
- Pierzchala W, Zamylnski J, Rzempoluch J. Pregnancy and delivery in a woman with Wilson's disease (degeneratio hepatoleuticularis) [abstract]. *Pol Tyg Lek* 1994;49:200-1.
- Haimov R, Ackerman Z, Anteby EY. The contraceptive choice for a Wilson's disease patient with chronic liver disease. *Contraception* 1997;56:241-4.
- Walshe JM. Pregnancy in Wilson's disease. *Q J Med*. 1977; 46:73-83.
- Toulouse R, Poirier PY, De Villartay A, Kerisit J. Wilson's disease and pregnancy [abstract]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1974;3:1057-62.
- Nunns D, Hawthorne B, Goulding P, Maresh M. Wilson's disease in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;62:141-3.
- Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, Hedera P, Fink JK, Kluin KJ. Treatment of Wilson's disease with zinc. Treatment during pregnancy. *Hepatology* 2000;31:364-70.
- Miranda M, Villagar R. Pregnancy and Wilson's disease: safety of penicillamine use. *Rev Med Chil* 1997;125: 497-8.
- Morimoto I, Ninomiya H, Komatsu K, Satho M. Pregnancy and penicillamine treatment in a patient with Wilson's disease [abstract]. *Jpn J Med* 1986;25:59-62.
- Miehle W. Current aspects of D-penicillamine and pregnancy [abstract]. *Z Rheumatol* 1988;47(Suppl 1):20-3.
- Soong YK, Huang HY, Huang CC, Chu NS. Successful pregnancy after D-penicillamine therapy in a patient with Wilson's disease. *J Formos Med Assoc* 1991;90:693-6.
- Devesa R, Álvarez A, De las Heras G, Ramón de Miguel J. Wilson's disease treated with trientine during pregnancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;20:102-3.
- Hartard C, Kunze K. Pregnancy in a patient with Wilson's disease treated with D-penicillamine and zinc sulfate. A case report and review of the literature. *Eur Neurol* 1994; 34:337-40.
- Pilishegyi J, Lacza T, Kazy Z, Czeizel E. Genetic counseling and successful pregnancy in patient with Wilson disease [abstract]. *Orv Hetil* 1993;134:1813-6.
- Schagen van Leeuwen JH, Christiaens GC, Hoogenraad TU. Recurrent abortion and the diagnosis of Wilson disease. *Obstet Gynecol* 1991;78:547-9.
- Loudianos G, Figus AL, Loi A, Angius A, Dessi V, Deiana M, et al. Improvement of prenatal diagnosis of Wilson disease using microsatellite markers. *Prenat Diagn* 1994;14: 999-1002.
- Dupont P, Irion O, Beguin F. Pregnancy in a patient with treated Wilson's disease: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1527-8.