



REVISIÓN

Enfermedad de Wilson: consideraciones para optimizar el seguimiento a largo plazo



Gilberto Herrera-Quiñones^{a,b}, Angella María Da Fieno^c, Yaroslau Compta^{e,f},
Xavier Forns^{c,d,e} y Zoe Mariño^{c,d,e,g,h,*}

^a Departamento de Endoscopia, Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona N.º 30, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Mexicali, Baja California, México

^b Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California (UABC), Mexicali. Baja California, México

^c Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España

^d Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd)

^e Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^f Unidad de Parkinson y Trastornos de Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España

^g Xarxa d'unitat d'expertesa clínica (XUEC) en enfermedades metabólicas, Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, España

^h European Reference Network on Rare Liver Disorders (ERN-Liver), Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 20 de enero de 2021; aceptado el 29 de marzo de 2021

Disponible en Internet el 28 de mayo de 2021

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Wilson;
Fibrosis hepática;
Elastografía hepática;
Biopsia hepática

Resumen La enfermedad de Wilson es una patología genética multiorgánica causada por la acumulación excesiva de cobre en el organismo. La afectación hepática es la inicial y principal, y puede suponer desde una hepatitis leve y transitoria, hasta el debut en forma de cirrosis o insuficiencia hepática aguda grave. En el seguimiento, hasta un 20-30% de estos pacientes evolucionan a cirrosis hepática. En la práctica clínica, la monitorización de la fibrosis hepática se realiza mayoritariamente mediante métodos indirectos y no invasivos (analíticas, elastografía hepática, ecografías) a semejanza de otras hepatopatías crónicas más prevalentes. No obstante, a pesar de que la elastografía constituye una herramienta de gran valor, la evidencia de su utilidad en Wilson es muy limitada. En esta revisión se repasa la información disponible y sus limitaciones para el seguimiento de la enfermedad de Wilson.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Wilson's Disease;
Liver fibrosis;
Transient elastography;
Liver biopsy

Considerations for optimizing Wilson's disease patients' long-term follow-up

Abstract Wilson's disease is a systemic genetic disease caused by the excessive accumulation of copper. The first and main involvement is in the liver, which can range from mild and transient elevation of transaminases to the onset of an overt cirrhosis or acute liver failure. It is known that up to 20-30% of these patients may evolve to liver cirrhosis during follow-up. In clinical

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: zmariño@clinic.cat (Z. Mariño).

practice, liver fibrosis is assessed mainly by using indirect and non-invasive tools (laboratory tests, liver elastography, ultrasound), similar to other prevalent chronic liver diseases. However, despite the fact that liver elastography is a valuable tool in general hepatology, the evidence of its usefulness and accuracy in Wilson's disease is scarce. This review summarizes the available scientific data and their limitations in Wilson's disease.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno del metabolismo del cobre, de herencia autosómica recesiva, caracterizado por el depósito anormal de cobre en los tejidos, y con manifestaciones principalmente hepáticas, neuropsiquiátricas, corneales y hematológicas. La prevalencia poblacional estimada de la EW es globalmente baja (1/30.000), por lo que se la considera una enfermedad rara (<https://www.orpha.net>). No obstante, la prevalencia genética de portadores de alguna mutación patogénica en la población es aproximadamente de 1/90, sugiriendo que la enfermedad podría estar infradiagnosticada debido a una penetrancia clínica variable¹. La EW está causada por mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta del gen *ATP7B* (cromosoma 13), que codifica para la proteína transportadora de cobre *ATP7B*². Hasta la fecha se han descrito más de 1.000 mutaciones patogénicas distintas (*HGMD Professional vs. 2020.2*), lo que refleja la gran complejidad genética de esta enfermedad.

La proteína *ATP7B* es ubicua, pero su principal expresión es a nivel de las células hepáticas. Su función es el secuestro del cobre intracelular para proveer el sustrato en la síntesis de la ceruloplasmina (principal proteína transportadora del cobre sérico), así como participar en la excreción biliar del cobre. Así, en condiciones fisiológicas de un individuo normal, el cobre sobrante no unido a ceruloplasmina será eliminado por las heces. La disfunción de este transportador *ATP7B* en la EW condiciona alteraciones en la síntesis de la ceruloplasmina (que es altamente inestable y degradada de forma rápida), así como imposibilidad para excretar adecuadamente el cobre por la bilis, lo que en última instancia lleva al acúmulo de cobre en dosis tóxicas^{3–5}, con gran potencial de oxidación y daño celular en los tejidos⁶.

El órgano con alteraciones más frecuentes y tempranas en la EW es el hígado: la EW debe considerarse en el diagnóstico diferencial de cualquier hepatopatía, tanto en formas agudas como crónicas⁷. La forma de presentación hepática es muy heterogénea: desde la detección casual de hepatomegalia, hígado graso, alteraciones moderadas de las transaminasas o cirrosis, hasta casos de hepatitis aguda grave o fulminante. La edad de presentación también es muy variable; si bien la EW se ha considerado clásicamente una enfermedad de pacientes jóvenes (<40 años), algunos pacientes han sido diagnosticados en edades habitualmente impropias de la enfermedad (>70 años) sugiriendo la existencia de formas clínicas de menor penetrancia^{8,9}.

La presencia de alteraciones hepáticas asociadas a síntomas psiquiátricos y/o neurológicos, anemia hemolítica no inmune o los antecedentes en familiares de primer grado facilitan el diagnóstico o sospecha de EW. Los parámetros más usados para el diagnóstico son: niveles de ceruloplasmina sérica (típicamente baja ≤ 20 mg/dl), cobre en orina de 24h (típicamente alta, ≥ 100 mcg), y cobre en tejido hepático seco (típicamente elevado, ≥ 250 mcg/g)^{7,10}. No obstante, ninguno de estos parámetros es suficientemente potente para asegurar el diagnóstico de forma aislada, con S/Esp variables¹¹. En los últimos años, se ha propuesto la medición directa del cobre intercambiable (CuEXC o fracción de cobre «libre» no unido a ceruloplasmina), como un marcador diagnóstico de gran potencia, si bien no se utiliza de forma generalizada (a excepción de Francia)^{12–14}. En la práctica clínica, en especial en pacientes con presentación hepática y datos analíticos no concluyentes, se sugiere la combinación de diferentes parámetros clínicos y analíticos recogidos en los criterios de Leipzig de 2001¹⁵ y avalados por las guías europeas de 2012⁷. Actualmente, el único marcador con suficiente capacidad diagnóstica de EW es un estudio genético positivo. La histología hepática de la EW es inespecífica, pudiendo ser indistinguible de otros tipos de hepatopatía aguda o crónica^{2,16}. Es frecuente observar esteatosis micro/macrovésicular. La única alteración patognomónica propia de la EW es el patrón de «hoja» de las crestas mitocondriales (microscopía electrónica), secundario al efecto tóxico del cobre sobre estas organelas¹⁶. La alteración en la integridad y función de las mitocondrias puede detectarse en estadios tempranos de la enfermedad pero no se realiza en la práctica clínica habitual¹⁷. La histoquímica para visualizar directa o indirectamente el exceso de cobre hepático (rodanina, orceína o tinción de plata) son técnicas con baja sensibilidad, especialmente en etapas iniciales, dada la distribución no homogénea del cobre hepático^{16,18}.

Tras el diagnóstico de EW, el tratamiento está indicado de forma temprana, aún en ausencia de daño tisular demostrado, y está enfocado en conseguir un balance negativo del cobre para prevenir el desarrollo o progresión de las lesiones de órgano. El inicio temprano de tratamiento se asocia con un mejor pronóstico de los pacientes con EW⁷. Se basa en forzar la excreción urinaria de cobre por medio de agentes quelantes (D-penicilamina, trientina) o en evitar su absorción intestinal con sales de zinc⁷. En aquellos casos de fallo hepático agudo o cirrosis descompensada sin respuesta al tratamiento, está indicado el tratamiento definitivo

mediante trasplante hepático². En aquellos pacientes con manifestaciones predominantemente neurológicas, el tratamiento se basa en la combinación del tratamiento de la EW (priorizando dosis bajas de quelantes y/o sales de zinc) y el tratamiento sintomático. En relación con este último, se utilizan desde relajantes orales (benzodiazepinas, baclofén), intramusculares (toxina botulínica) o sistémicos (dantroleno), a agentes dopaminérgicos (levodopa, agonistas dopaminérgicos), así como neurolépticos ya sea para las manifestaciones hiperkinéticas o las psiquiátricas, pero optando siempre por los neurolépticos por menor riesgo de efectos adversos extrapiramidales. En casos de distonía generalizada grave o tormenta distónica así como temblor refractario se puede considerar la estimulación cerebral profunda del globo pálido interno. Aquellos síntomas neurológicos que no mejoran tras 12 meses de tratamiento se deben considerar irreversibles. Recientemente se ha propuesto el trasplante hepático como alternativa de tratamiento de la EW con presentación neurológica refractaria¹⁹.

Seguimiento de la hepatopatía en pacientes con enfermedad de Wilson

A pesar de ser una enfermedad descrita hace muchos años (1912)²⁰, la EW sigue constituyendo una enfermedad rara con enormes retos en el diagnóstico, seguimiento y monitorización del tratamiento^{7,21,22}. En lo que respecta a las manifestaciones hepáticas, a día de hoy, no existe estandarización ni consenso en el seguimiento prospectivo a medio/largo plazo de los pacientes con EW, por lo que cada centro actúa de acuerdo a su experiencia previa y en ocasiones se adaptan protocolos validados para otras hepatopatías más prevalentes. Generalmente los pacientes con EW se siguen en las consultas de Hepatología cada 6-12 meses. Las series publicadas de pacientes con EW estiman que en torno a un 20-30% de los pacientes evolucionarán a cirrosis hepática a lo largo del tiempo^{7,22}. Los factores asociados a dicha progresión no están bien establecidos, pero podría asumirse que la falta de adherencia a la medicación, la realización de un tratamiento subóptimo o la presencia de comorbilidades, podrían influir en esta evolución desfavorable.

Seguimiento terapéutico y confirmación de la adherencia

Una de las principales dificultades en el seguimiento de los pacientes con EW pasa por la monitorización de la adherencia terapéutica. Como en otras enfermedades crónicas, la adherencia a los tratamientos a largo plazo es difícil de mantener, más aún en enfermedades con diagnósticos en edad pediátrica y/o juvenil (WHO report:<https://www.who.int/home>). La posología de los fármacos indicados para EW no es sencilla (varias tomas al día, necesidad de ayunas para garantizar absorción), hay con frecuencia problemas de seguridad y esto hace que la adherencia constituya un problema en muchos casos. No obstante, es sabido que una adherencia adecuada es clave para evitar la progresión de la enfermedad^{23,24}. La falta de adherencia puede provocar empeoramientos rápidos de la enfermedad con consecuencias graves. La monitorización de

la adherencia es compleja, pero pueden usarse los valores de zinc y cobre en orina de 24h. Así, en los pacientes en tratamiento con sales de zinc, una zincuria inferior a 2 g o niveles de cobre de >100mcg/24h sugerirían mala adherencia; entre pacientes en tratamiento con quelantes, la cupruria debería mantenerse entre 200-500mcg/24h. Cifras mucho más altas o fluctuantes (fuera de la fase inicial de tratamiento) sugerirían deficiencias en la adherencia¹⁰ y mal control por tanto de los niveles del cobre sistémico.

El objetivo teórico de un buen tratamiento en la EW es alcanzar la remisión clínica (reversibilidad de síntomas/signos previos) y la respuesta bioquímica (normalización de las transaminasas). No obstante, estos objetivos no suelen ocurrir antes de los 6-12 meses de tratamiento, y pueden ser más tardíos en pacientes con clínica neurológica. Las guías clínicas^{7,21,25} de adultos y edad pediátrica recomiendan disminuir las dosis de los fármacos una vez alcanzada la respuesta clínica y bioquímica, para no inducir una depleción excesiva de cobre con efectos iatrogénicos. Algunos pacientes, a pesar del tratamiento, pueden no obstante, no normalizar totalmente las transaminasas durante el seguimiento². No existe consenso claro acerca de cuál debe ser el momento y el algoritmo de descenso de la medicación en la fase de mantenimiento de la EW, pero las fichas técnicas de los fármacos sugieren no exceder los 450 mg de acetato de zinc, los 750 mg de D-penicilamina o los 1250 mg de trientina al día (fichas técnicas: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>).

Desde el punto de vista bioquímico, el seguimiento de los pacientes está dirigido a garantizar que los tratamientos mantengan un equilibrio adecuado en la homeostasis del cobre: a saber, niveles de cobre en orina 24h <75-100 µg (en pacientes tratados con zinc) o entre 200-500 µg/día (en pacientes en tratamiento con quelantes), o unos niveles de «cobre libre» inferiores a 50-75 µg/l (en todos). El cálculo del cobre libre (NCC, de non-ceruloplasmin bound copper por sus cifras en inglés) es un cálculo indirecto realizado a partir de los niveles de ceruloplasmina ($NCC = \text{cobre total}[\mu\text{g/dl}] - 3,15 \times \text{ceruloplasmina}[\text{mg/dl}]$); el NCC es un marcador bioquímico de cálculo complejo, de gran variabilidad, y con resultados no valorables o incluso negativos hasta en el 25% de los pacientes¹⁰. Conociendo sus limitaciones, podría ser complementario al resto de los marcadores, pero no un marcador único que guíe nuestro seguimiento clínico.

En los últimos años, se ha propuesto la medición del cobre intercambiable (CuEXC) como un marcador de interés^{12,13}. Esta fracción representaría el cobre circulante libre, el cobre unido a otras proteínas transportadoras minoritarias (albúmina, transcurreína) o aquel unido de forma lábil a la ceruloplasmina, (y fácilmente intercambiable en presencia de quelantes como el EDTA), y que tendría potencial para generar toxicidad. Este marcador experimental ha demostrado ser útil en el diagnóstico de la EW, así como en la diferenciación fenotípica de pacientes sintomáticos, presintomáticos y portadores¹³. Los niveles de CuEXC son mayores en pacientes con enfermedad extrahepática que en pacientes con enfermedad hepática aislada¹⁴. Sin embargo, su utilidad en el seguimiento de los pacientes con EW no ha sido validado hasta la fecha¹⁰.

Así pues, la monitorización bioquímica durante el seguimiento se basa actualmente en la combinación de cobre en

orina de 24h, transaminasas y eventualmente NCC, y debería ser útil para:

- Determinar con fiabilidad si un paciente es adherente.
- Evaluar si la dosis de fármaco es la adecuada, y ajustarla convenientemente.
- En caso de adherencia y dosis adecuada, valorar modificar el tratamiento si los objetivos bioquímicos y clínicos no se alcanzan.

Seguimiento de la enfermedad hepática

Valor de las transaminasas y pruebas de función hepática en el seguimiento

En un paciente con EW, uno de los objetivos del tratamiento pasa por la normalización de las transaminasas. No obstante, dicho objetivo bioquímico no suele ocurrir antes de los 6-12 meses de iniciado el tratamiento. Es importante recordar que en pacientes en los que existe afectación hepática, los quelantes deberían constituir la primera línea de tratamiento²⁶. La alteración de las transaminasas una vez normalizadas bajo tratamiento debe instarnos a estudiar si la dosis y adherencia a la terapia en nuestro paciente sigue siendo adecuada, o pueden haberse sumado comorbilidades o noxas hepáticas a la EW. La misma recomendación aplicaría para aquellos pacientes en los que las transaminasas no estaban alteradas de inicio y en los que observamos cambios durante el seguimiento.

No existe, sin embargo, correlación significativa entre los parámetros analíticos (transaminasas) y la gravedad de la enfermedad^{27,28}. Un ejemplo típico lo constituiría el fallo hepático agudo por EW, que se encuentra frecuentemente asociado a niveles solo moderadamente elevados de transaminasas², que contrastan con el incremento marcado de la bilirrubina y una coagulopatía severa, asociadas o no a anemia hemolítica Coombs negativa. En pacientes con cirrosis hepática o insuficiencia hepática, la monitorización de la función hepatocelular es fundamental. El índice pronóstico de EW modificado de Dhawan²⁹ se basa en marcadores de función hepática como albúmina, AST, INR, bilirrubina y leucocitos; un score > 11 puntos se relaciona con alta probabilidad de fallecimiento a corto plazo y es indicación para trasplante hepático. En aquellos pacientes que no tengan indicación de trasplante hepático y en los que esté indicado el tratamiento médico se deben realizar diversas medidas: tratamiento con quelantes de cobre, restricción dietética, evitar hepatotóxicos y realizar el despistaje de posibles complicaciones derivadas de hipertensión portal (varices esofágicas y/o hepatocarcinoma).

Evaluación no invasiva de la fibrosis hepática

Desde hace una década, el desarrollo de los métodos no invasivos y su validación en las enfermedades hepáticas crónicas ha permitido reducir el número de procedimientos invasivos para el seguimiento de los pacientes. Un ejemplo es la elastografía hepática (ET) o fibroscan, que estima la fibrosis hepática mediante la detección de la velocidad de propagación de ondas^{30,31}. El fibroscan ha sido validado para la monitorización de la fibrosis y el diagnóstico de cirrosis en la mayoría de las hepatopatías prevalentes: hepatitis c: 12,5-14 kPa³², hepatitis B: 12.4 kPa^{28,33} o enfermedad por hígado

graso no alcohólico: 8,7 kPa³². Sin embargo, el uso de la elastografía hepática en la EW es más limitado y hay pocos estudios longitudinales al respecto, en consonancia con la baja prevalencia de la enfermedad (resumidos en la [tabla 1](#)). Un reciente estudio multicéntrico centroeuropeo³⁴ evaluó el valor de la elastografía hepática en 188 pacientes con EW y biopsia hepática al diagnóstico (o como estudio en explante). En este trabajo, el punto de corte de 9,9 kPa fue capaz de detectar cirrosis con precisión (S: 100%, Esp: 83%) entre aquellos pacientes con diagnóstico reciente (seguimiento < 1 año) (n = 44, 23%). Sin embargo, en los 144 pacientes con mayor tiempo de seguimiento (entre 1-10 años desde el diagnóstico al fibroscan), su precisión fue significativamente inferior (S: 46% Esp: 86%). Otros estudios con tamaño muestral más reducido³¹, y heterogeneidad en el comparador *gold standard*, han intentado validar la ET como método de seguimiento en los pacientes con EW, sin que hayan sido capaces de establecerse puntos de corte óptimos para la monitorización de la progresión de la fibrosis. Si bien es cierto que el fibroscan parece ser mayor cuanto mayor es el grado de fibrosis hepática también en estos pacientes, la tendencia es a observar valores inferiores a los observados en otras hepatopatías crónicas.

Otros marcadores serológicos desarrollados para evaluar la fibrosis hepática de forma no invasiva (como el APRI, FIB-4, índice de Forns) han demostrado su utilidad en otras hepatopatías para descartar la presencia de cirrosis, debido a su alta especificidad, con puntos de corte de 1,5 y 3,25 para APRI y FIB-4 respectivamente³². Sin embargo, la utilidad de estos marcadores no invasivos de fibrosis en pacientes con EW no ha sido tampoco establecida con fiabilidad hasta la fecha. En el estudio de Paternostro et al.³⁴, se describe la asociación de APRI y FIB-4 con cirrosis histológica, pero solo en aquellos pacientes con diagnóstico reciente (< 1 año), en los que la elastografía ya detectaba adecuadamente la cirrosis. Otros estudios³⁵ describen la asociación entre estos marcadores y la elastografía, pero sin que exista aproximación comparativa mediante biopsia hepática, por lo que queda limitado el valor de estas observaciones.

Evaluación invasiva de la fibrosis hepática

La cuantificación directa de la fibrosis hepática se ha realizado clásicamente mediante biopsia hepática, que constituye el estándar oro de comparación. La biopsia hepática, de acceso transparietohepático o transyugular, es un procedimiento invasivo no exento de riesgos, en el que se obtiene un fragmento de parénquima hepático por punción³⁶. En los últimos años, el desarrollo de estrategias no invasivas ha reducido en gran medida la necesidad de realizar biopsias hepáticas en la mayoría de los pacientes.

Si bien la biopsia hepática está firmemente aceptada como parte del algoritmo diagnóstico en la EW tanto en edad pediátrica como adulta^{7,21,25,37}, la utilidad de las biopsias de seguimiento es menor. Como ha ocurrido con muchas otras hepatopatías crónicas, la invasividad inherente a la biopsia ha hecho que quede restringida a casos con empeoramiento clínico inexplicable o casos con dudas diagnósticas. Sin embargo, en el caso de la EW, teniendo en cuenta la ausencia de especificidad de la afectación histológica, y las limitaciones de las técnicas no invasivas mencionadas,

Tabla 1 Revisión de estudios con evaluación no invasiva de la fibrosis hepática en la EW

Número de pacientes	Tipo de estudio	Características principales de la población incluida	Objetivos	Comparador	Resultados / conclusiones	Limitaciones
Ref (30) N= 188 Cohortes: A: Dx reciente (<1 año): n= 44 (cirrosis 31,8%) B: Dx previo (> 1 año): n= 144 (cirrosis 25,7%)	Retrospectivo Multicéntrico Internacional	Adultos Edad mediana: 35 años Mujer: 54,8% Síntomas neurológicos: 18,8% Cirrosis en biopsia inicial: 27,1%	Establecer el valor de la elastografía hepática, FIB-4 y APRI para la detección de cirrosis hepática en EW	Biopsia hepática	en la cohorte global Cohorte global ET $\geq 9,9$ kPa (AUC 0.76 Sen: 61%, Esp: 85%) APRI $\geq 1,5$ (AUC 0.67, Sen: 24%, Esp: 93%) FIB-4 $\geq 3,25$ (AUC 0.71 Sen: 26%, Esp: 95%) Cohorte A (<1 año) ET $\geq 9,9$ kPa (AUC 0.96 Sen: 100%, Esp: 83,3%) APRI $\geq 1,5$ (AUC 0.79 Sen: 43%, Esp: 82%) FIB-4 $\geq 3,25$ (AUC 0.84 Sen: 43%, Esp: 93%) Cohorte B: ET $\geq 9,9$ kPa (AUC 0.70 AUC 0.70 Sen: 46%, Esp: 86%) APRI $\geq 1,5$ (AUC 0.61 Sen: 17%, Esp: 96%) FIB-4 $\geq 3,25$ (AUC 0.65 Sen: 19%, Esp: 95%)	-Biopsia realizada al diagnóstico. - Hallazgos solo significativos en pacientes con Dx reciente. - Peor resultado cuanto más tiempo desde biopsia.
Ref (31) N= 50	Unicéntrico. Prospectivo.	Adultos Edad media: 43,1 años Mujer: 58% Tiempo medio desde Dx: 19,5 años Cirrosis al Dx: 34%	Evaluar el valor de la elastografía, ARFI, APRI, FIB-4 y Forns index en la EW	Clasificación de gravedad que incluye el fenotipo, las alteraciones clínicas y los hallazgos de ultrasonidos (estadio 0-IV). No compara con biopsia hepática.	Mejor punto de corte para Dx de Cirrosis (estadios III-IV, n= 17): ET: 6,1 kPa (AUC 0,77; Sen 83%, Esp 62%) ARFI: 1,29m/s (AUC 0,81; Sen 76%; Esp 85%) FIB-4: 0,58 (AUC 0,79; Sen 59%; Esp 90%) APRI: 0,4 (AUC 0,65; Sen 65%; Esp 72%) Forns index: 3,93 (AUC 0,72; Sen 75%; Esp 63%)	Cirrosis establecida por hallazgos indirectos de analíticas y ecografía. No permite evaluar estadios intermedios.

Tabla 1 (continuación)

Número de pacientes	Tipo de estudio	Características principales de la población incluida	Objetivos	Comparador	Resultados / conclusiones	Limitaciones
Ref (43) N = 9	Unicéntrico. Prospectivo. Descriptivo.	Población pediátrica Edad mediana 13 años. Varón 55% Sin afectación neurológica. 7/9 (78%) con $ET \geq 12,5$ Kpa al diagnóstico. Solo 2 (22%) pacientes con Dx de cirrosis. Seguimiento: 24 meses.	Describir los cambios elastográficos durante el seguimiento de la enfermedad de Wilson (2 puntos de temporales evaluación)	Sin comparador histológico. Elastografías comparadas con la ET basal (al Dx)	Disminución progresiva en la rigidez hepática (KPa) con el tiempo bajo tratamiento. Disminución de ET más importante entre preadolescentes (<13 años, n = 4).	No compara con biopsia hepática. Dx de grados de fibrosis mediante ET basal (equivalentes de Metavir, extrapolados de otras hepatopatías)
Ref (44) N = 35 (solo 28 pacientes con biopsia)	Unicéntrico Retrospectivo	Adultos Edad media 25 años. Mujer: 52% Síntomas neurológicos: ND Cirrosis en biopsia inicial (n = 2): 7,1%	Validar las pruebas no invasivas (elastografía, APRI, FIB4) en pacientes con enfermedad de Wilson	Biopsia Tiempo entre biopsia y ET inferior a 6 meses	Mejor punto de corte para Dx de F2 ET 6,6 kPa (AUC 0,79; Sens 67%; Esp 81%) APRI $\geq 0,39$, (AUC 0,67; Sen 73,7%; Esp 76,6%) FIB-4 $\geq 0,69$ (AUC 0,75; Sen 73,7%; Esp 66,7%) Mejor punto de corte para Dx de F3 ET: 8,4 kPa (AUC 0,91; Sens 89,5%; Esp 89%) APRI $\geq 0,78$ (AUC 0,67; Sen 66,7%; Esp 62,5%) FIB-4 $\geq 0,85$, (AUC 0,69; Sen 66,7%; Esp 62,5%)	Número muy reducido de pacientes por grupo
Ref (45) N = 90 (solo 20 con EW)		Población pediátrica Edad mediana 12 años. Varones: 65% Síntomas neurológicos: no se indican Fibrosis (Ishak): F2-3: 30%; F4-6: 70%	Valorar la utilidad de la elastografía en distintas etiologías de hepatopatía (VHC, HAI y EW)	Biopsia	Asociación significativa de valores de ET con grados de fibrosis para pacientes con EW	Dado el tamaño muestral no se dan datos de AUC, Sensibilidad o especificidad para el Dx de F2, F3 o CH

AUC: área bajo la curva; CH: cirrosis hepática; DX: diagnóstico; Esp: especificidad; ET: elastografía de transición; EW: enfermedad de Wilson; F: grado de fibrosis; HAI; enfermedad autoinmune; Ref: referencia; Sen: sensibilidad; VHC: virus de la hepatitis C.

las biopsias de seguimiento en la EW podrían tener varios objetivos:

- a) Cuantificar el cobre en tejido tras un tiempo variable de tratamiento.
- b) Estadiar la enfermedad y evaluar la progresión histológica bajo tratamiento.
- c) Descartar la coexistencia de otras hepatopatías añadidas.

En lo que respecta al valor de la cuantificación de cobre intrahepático en pacientes con EW bajo tratamiento, la evidencia disponible es limitada y en muchos casos antigua. Gibbs et al.³⁸ reportaron en 1990 una asociación entre el tratamiento con tetratiomolibdato y la disminución hepática de cobre en tejido, mientras que otros estudios más recientes de series pequeñas seguidas histológicamente en el tiempo^{27,39} no fueron capaces de detectar asociación entre los niveles de cobre intrahepático y la progresión o no de la enfermedad histológica, o el tipo de tratamiento recibido. Algunas explicaciones a la falta de normalización del cobre o la falta de asociación de los niveles intrahepáticos con la mejoría o empeoramiento histológico, podrían ser la gran heterogeneidad del depósito de cobre en el parénquima, sumado a la variabilidad de la muestra, el tiempo variable de seguimiento y a que algunos tratamientos (especialmente las sales de zinc) podrían llevar a la acumulación de formas no tóxicas de cobre, que quedarían igualmente depositadas en el hígado. No obstante, el pequeño tamaño muestral de estos estudios que evalúan longitudinalmente la EW mediante biopsia hace que sea complicado poder sacar conclusiones al respecto³⁵.

La evaluación de la fibrosis hepática mediante biopsia a lo largo del tiempo en pacientes con EW se ha evaluado en pocos estudios, con resultados heterogéneos y con descripciones histopatológicas variables. Cope-Yokoyama et al.²⁷ incluyeron 12 pacientes con EW seguidos durante una media de 5 años (rango 1-12 años), en los que realizaban biopsias percutáneas de seguimiento (al menos dos, una al diagnóstico y otra tras una media de tiempo de 4 años). La mayoría de los casos (n=11) fueron tratados con el mismo tratamiento durante todo el tiempo del estudio. Tras el examen ciego de las biopsias por parte de 2 patólogos con experiencia, los autores reportaron estabilidad o mejoría de las lesiones en 6 casos (mejoría de la esteatosis en 3, mejoría de la fibrosis en 1), mientras que observaron progresión de las lesiones histológicas (inflamación y/o fibrosis) en el resto (n=6). Con estos datos, los autores reportaron una tasa de fibrosis de 0 al año durante los primeros 4 años (entre la primera y segunda biopsia), que aumentaba a 0,25 unidades de fibrosis en 3 años entre la segunda y tercera biopsia (realizada a solo 4 pacientes), sin que pudieran determinarse los factores predictivos de progresión histológica. Dados los resultados, los autores sugerían la realización de biopsia hepática a los 3 años como aproximación asistencial justificable, aun a falta de estudios longitudinales con mayor tamaño muestral. Otros estudios que han evaluado la progresión histológica de los pacientes con EW⁴⁰⁻⁴⁵ y que incluyen conjuntamente a 42 pacientes, muestran resultados variables, con mejoría global en los parámetros de fibrosis, inflamación y esteatosis a lo largo del tiempo, en

biopsias separadas entre 2-10 años. En conjunto, podríamos afirmar que actualmente no hay evidencia suficiente para recomendar la biopsia hepática de seguimiento, especialmente en aquellos pacientes con estabilidad analítica, terapéutica y clínica. No obstante, las limitaciones de todas estas formas de seguimiento no invasivas son indiscutibles, por lo que la biopsia hepática no debería descartarse a lo largo del tiempo.

Por último, hay que tener en cuenta que los pacientes con EW pueden tener a lo largo de la vida otros problemas hepáticos. La coexistencia en estos pacientes de un síndrome metabólico no es infrecuente, y el consumo de alcohol puede ser relevante. La biopsia hepática podría ayudar a detectar rasgos histológicos de otras comorbilidades y servir de ayuda para el ajuste de los tratamientos.

Seguimiento neurológico de los pacientes con enfermedad de Wilson

Teniendo en cuenta que las manifestaciones neurológicas en la EW pueden ir desde alteraciones sutiles e intermitentes a formas agudas y extremadamente graves, es aconsejable que todo paciente con EW sea valorado por Neurología.

En los casos asintomáticos o paucisintomáticos se puede realizar seguimiento ambulatorio electivo basado en la historia y el examen clínico, siendo aconsejable realizar una resonancia magnética cerebral inicial, con posterior seguimiento de imagen en función de la evolución clínica y el seguimiento metabólico.

En los casos sintomáticos, aparte del tratamiento metabólico (quelantes, sales de zinc), hay que emplear los tratamientos sintomáticos que corresponda dependiendo de las manifestaciones neurológicas y se monitorizarán de forma más estrecha con resonancia magnética, que puede mostrar desde lesiones reversibles (signo del ojo panda en el mesencéfalo, alteraciones de señal en núcleos lenticulares) hasta daño irreversible (lesiones necrótico-quísticas en ganglios basales, tronco del encéfalo, cerebelo). Un estudio reciente ha propuesto los niveles plasmáticos de neurofilamento como biomarcador de afectación neurológica en la EW lo que podría incluir utilidad potencial en el seguimiento de la terapia quelante⁴⁶.

Conclusiones

La EW es una enfermedad rara con grandes retos actuales para el seguimiento clínico. La escasa literatura, las limitaciones de las técnicas no invasivas para la monitorización de la fibrosis, la dificultad para monitorizar el tratamiento y la adherencia por marcadores imperfectos, la escasez de opciones terapéuticas, o la coexistencia de otras enfermedades hepáticas, hacen difícil tratar de forma óptima a muchos de estos pacientes. En este contexto, la biopsia hepática podría seguir constituyendo una herramienta de utilidad tanto en el diagnóstico como en el seguimiento, especialmente en aquellos casos con evolución atípica o variable.

Conflicto de intereses

ZM es consultora de Alexion®, Orphanan®, DeepGenomics®. YC es consultor de Alexion®. GHQ, AD y XF declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Coffey AJ, Durkie M, Hague S, McLay K, Emmerson J, Lo C, et al. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. *Brain*. 2013;136:1476–87.
- Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4:1–20.
- Wu F, Wang J, Pu C, Qiao L, Jiang C. Wilson's disease: A comprehensive review of the molecular mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2015;16:6419–31.
- Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol*. 2015;14:103–13.
- Gomes A, Dedoussis GV. Geographic distribution of ATP7B mutations in Wilson disease. *Ann Hum Biol*. 2016;43:1–8.
- Borchard S, Bork F, Rieder T, Eberhagen C, Popper B, Lichtmannegger J, et al. Toxicology in Vitro The exceptional sensitivity of brain mitochondria to copper. *Toxicol Vitro*. 2018;51:11–22.
- Ferenci P, Członkowska A, Stremmel W, Houwen R, Rosenberg W, Schilsky M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. 2012;56:671–85.
- Wallace DF, Dooley JS. ATP7B variant penetrance explains differences between genetic and clinical prevalence estimates for Wilson disease. *Hum Genet*. 2020;139:1065–75.
- Sandahl TD, Laursen TL, Munk DE, Vilstrup H, Weiss KH, Ott P. The Prevalence of Wilson's Disease: An Update. *Hepatology*. 2020;71:722–32.
- Mohr I, Weiss KH. Biochemical markers for the diagnosis and monitoring of Wilson Disease. *Clin Biochem Rev*. 2019;40:59–77.
- Ryan A, Nevitt SJ, Tuohy O, Cook P. Biomarkers for diagnosis of Wilson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019:2019.
- El Balkhi S, Poupon J, Trocetto JM, Leyendecker A, Massicot F, Galliot-Guilley M, et al. Determination of ultrafiltrable and exchangeable copper in plasma: Stability and reference values in healthy subjects. *Anal Bioanal Chem*. 2009;394:1477–84.
- El Balkhi S, Trocetto JM, Poupon J, Chappuis P, Massicot F, Girardot-Tinant N, et al. Relative exchangeable copper: A new highly sensitive and highly specific biomarker for Wilson's disease diagnosis. *Clin Chim Acta*. 2011;412:2254–60.
- Poujois A, Trocetto JM, Djebrani-Oussedik N, Poupon J, Collet C, Girardot-Tinant N, et al. Exchangeable copper: a reflection of the neurological severity in Wilson's disease. *Eur J Neurol*. 2017;24:154–60.
- 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;23:139–42.
- Gerosa C, Fanni D, Congiu T, Piras G, Cau F, Moi M, et al. Liver pathology in Wilson's disease: From copper overload to cirrhosis. *J Inorg Biochem*. 2019;193:106–11.
- Zischka H, Lichtmannegger J. Pathological mitochondrial copper overload in livers of Wilson's disease patients and related animal models. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1315:6–15.
- Johncilla M, Mitchell KA. Pathology of the liver in copper overload. *Semin Liver Dis*. 2011;31:239–44.
- Poujois A, Sobesky R, Meissner WG, Brunet AS, Broussolle E, Laurencin C, et al. Liver transplantation as a rescue therapy for severe neurologic forms of Wilson disease. *Neurology*. 2020;94:e2189–202.
- Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain*. 1912;34:295–507.
- Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update. *Hepatology*. 2008;47:2089–111.
- Palumbo CS, Schilsky ML. Clinical practice guidelines in Wilson disease. *Ann Transl Med*. 2019;7: S65–S65.
- Maselbas W, Członkowska A, Litwin T, Niewada M. Persistence with treatment for Wilson disease: A retrospective study. *BMC Neurol*. 2019;19:5–7.
- Dziedzic K, Karliński M, Litwin T, Członkowska A. Compliant treatment with anti-copper agents prevents clinically overt Wilson's disease in pre-symptomatic patients. *Eur J Neurol*. 2014;21:332–7.
- 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 the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66:334–44.
- Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, Merle U, Ferencioerster D, Schaefer M, et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology*. 2011;140:1189–98, e1.
- Cope-Yokoyama S, Finegold MJ, Sturniolo GC, Kim K, Mescoli C, Rugge M, et al. Wilson disease: Histopathological correlations with treatment on follow-up liver biopsies. *World J Gastroenterol*. 2010;16:1487–94.
- Sini M, Sorbello O, Civolani A, Liggi M, Demelia L. Non-invasive assessment of hepatic fibrosis in a series of patients with Wilson's Disease. *Dig Liver Dis*. 2012;44:487–91.
- Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's for liver transplantation. *Liver Transplant*. 2005;11:441–8.
- Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*. 2008;48:835–47.
- Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: A new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29:1705–13.
- Castera L, Yuen Chan HL, Arrese M, Afdhal N, Bedossa P, Friedrich-Rust M, et al. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015;63:237–64.
- Qi X, An M, Wu T, Jiang D, Peng M, Wang W, et al. Transient elastography for significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: A meta-analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018:2018.
- Paternostro R, Pfeifferberger J, Ferenci P, Stättermayer AF, Stauber RE, Wrba F, et al. Non-invasive diagnosis of cirrhosis and long-term disease monitoring by transient elastography in patients with Wilson disease. *Liver Int*. 2020;40: 894–904.
- Karlas T, Hempel M, Tröltzsch M, Huster D, Günther P, Tenckhoff H, et al. Non-invasive evaluation of hepatic manifestation in Wilson disease with transient elastography ARFI, and different fibrosis scores. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47:1353–61.
- Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49:1017–44.
- Nagral A, Sarma MS, Matthai J, Kukkle PL, Devarbavi H, Sinha S, et al. Wilson's Disease: Clinical Practice Guidelines of the Indian National Association for Study of the Liver, the Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, and the Movement Disorders Society of India. *J Clin Exp Hepatol*. 2019;9:74–98.
- Gibbs K, Walshe JM. Liver copper concentration in Wilson's disease: Effect of treatment with 'anti-copper' agents. *J Gastroenterol Hepatol*. 1990;5:420–4.
- Medici V, Trevisan CP, D'Incà R, Barollo M, Zancan L, Fagioli S, et al. Diagnosis and management of Wilson's disease:

- Results of a single center experience. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:936–41.
40. Grand RJ, Vawter GF. Studies during penicillamine therapy. 1975;87:1161–70.
41. Sternlieb I, Feldmann G. Effects of anticopper therapy on hepatocellular mitochondria in patients with Wilson's disease: An ultrastructural and stereological study. *Gastroenterology*. 1976;71:457–61.
42. Shiono Y, Wakusawa S, Hayashi H, Takikawa T, Yano M, Okada T, et al. Iron accumulation in the liver of male patients with Wilson's disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:3147–51.
43. Marcellini M, Di Ciommo V, Callea F, Devito R, Comparcola D, Sartorelli MR, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc from the time of diagnosis in pediatric patients: A single-hospital, 10-year follow-up study. *J Lab Clin Med*. 2005;145:139–43.
44. Askari FK, Greenson J, Dick RD, Johnson VD, Brewer GJ. Treatment of Wilson's disease with zinc XVIII. Initial treatment of the hepatic decompensation presentation with trientine and zinc. *J Lab Clin Med*. 2003;142:385–90.
45. Linn FHH, Houwen RHJ, Van Hattum J, Van Der Kleij S, Van Erpecum KJ. Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: Experience in 17 patients. *Hepatology*. 2009;50:1442–52.
46. Shribman S, Warner TT, Dooley JS. Clinical presentations of Wilson disease. *Ann Transl Med*. 2019;7. S60-S60.