

Enfermedades metabólicas

ENFERMEDAD DE WILSON

JOSÉ ANTONIO SOLÍS
Servicio de Medicina de Aparato Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Puntos clave

La enfermedad de Wilson rara vez se manifiesta clínicamente antes de los 5 años de edad; entre esta edad y los 10 años, su expresión es predominantemente hepática; entre los 10 y los 20 años, la frecuencia de las presentaciones hepática y neurológica es similar, y a partir de los 20 años predomina la presentación neuropsiquiátrica.

En la insuficiencia hepática fulminante, la presencia de anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa, el ascenso de los valores de transaminasas y las tasas bajas de fosfatasa alcalina deben sugerir enfermedad de Wilson.

Ante cualquier niño, joven o adulto de edad media con enfermedad hepática inexplicada se debe sospechar enfermedad de Wilson.

A los pacientes diagnosticados de enfermedad de Wilson se les debe recomendar una dieta pobre en cobre asociada con D-penicilamina. Este tratamiento deben seguirlo, sin interrupción, durante toda la vida.

HEMOCROMATOSIS pág. 200

DÉFICIT DE ALFA-1 ANTITRIPSINA pág. 206

PORFIRIAS pág. 210

Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno del metabolismo del cobre que se hereda de forma autosómica recesiva y se origina por la disfunción de una ATPasa (ATP7B) implicada en la excreción biliar de cobre¹⁻⁵. Consecuencia de ello es la acumulación de cantidades tóxicas de este metal, primero en el hígado y más tarde en otros órganos. La EW tiene una distribución mundial, con una prevalencia de heterocigotos no enfermos de 1/90 habitantes y de enfermos homocigotos o heterocigotos dobles de 1/30.000 habitantes⁶. Se han descrito más de 200 mutaciones en el gen de la ATP7B causantes de la EW, pero la más frecuente es la H1069Q (fig. 1). En todos esos casos, la actividad de la ATP7B disminuye y la secreción biliar de cobre se reduce.

Manifestaciones clínicas

La manifestación clínica de la EW rara vez se produce antes de los 5 años de edad⁷. Entre esta edad y los 10 años su expresión es predominantemente hepática (83%); entre los 10 y los 20 años la frecuencia de las presentaciones hepática y neurológica es similar, y a partir de los 20 años predomina la presentación neuropsiquiátrica (74%)^{7,8}. En estos casos suele haber afectación renal, ósea, oftalmológica o hemólisis intravascular, etcétera.

Presentación hepática

Es raro que se hallen manifestaciones clínicas hepáticas antes de los 5 años de edad, aunque es frecuente la hipertransaminasemia. Durante la segunda y tercera décadas de la vida, la EW se presenta con uno de los siguientes síndromes:

- En el 25% de los casos se presenta como una hepatitis aguda⁸ en la que faltan los marcadores virales. En estos casos se debe considerar la

EW, especialmente si se detecta anemia hemolítica o descenso del ácido úrico en sangre.

- El fracaso hepático agudo es más raro. El cuadro de hepatitis aguda evoluciona en pocos días o semanas a insuficiencia hepática grave, ictericia intensa, insuficiencia renal y fallecimiento si antes no se realiza un trasplante hepático. La presencia de anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa⁹, el relativamente escaso aumento de las transaminasas (2-10 veces el límite superior normal) y los valores bajos de fosfatasa alcalina¹⁰ sugieren que la causa del fracaso hepático es una EW. Aunque no todos los autores lo confirman, se ha señalado que el cociente de ASAT/ALAT mayor de 4 y el de fosfatasa alcalina (U/l)/bilirrubina (mg/dl) menor de 2 sugieren el diagnóstico de EW¹¹ (tabla 1). El anillo de Kayser-Fleischer (AK-F) falta en los adolescentes en ausencia de síntomas neurológicos. El pronóstico de estos pacientes es muy grave, ya que suelen fallecer si antes no se realiza un trasplante hepático. Los pacientes asintomáticos que abando-

Tabla 1. Casos en los que se debe sospechar enfermedad de Wilson en insuficiencia hepática fulminante

Anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa

Transaminasas < 2.000 U/l

Fosfatasa alcalina descendida (< 40 U/l)

Cociente fosfatasa alcalina/bilirrubina total < 2

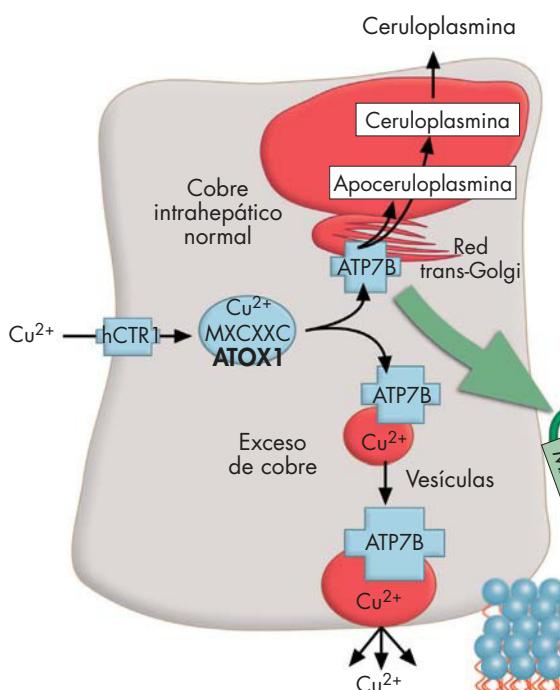
Presencia de anillo de Keyser-Fleischer

Ceruloplasmina descendida

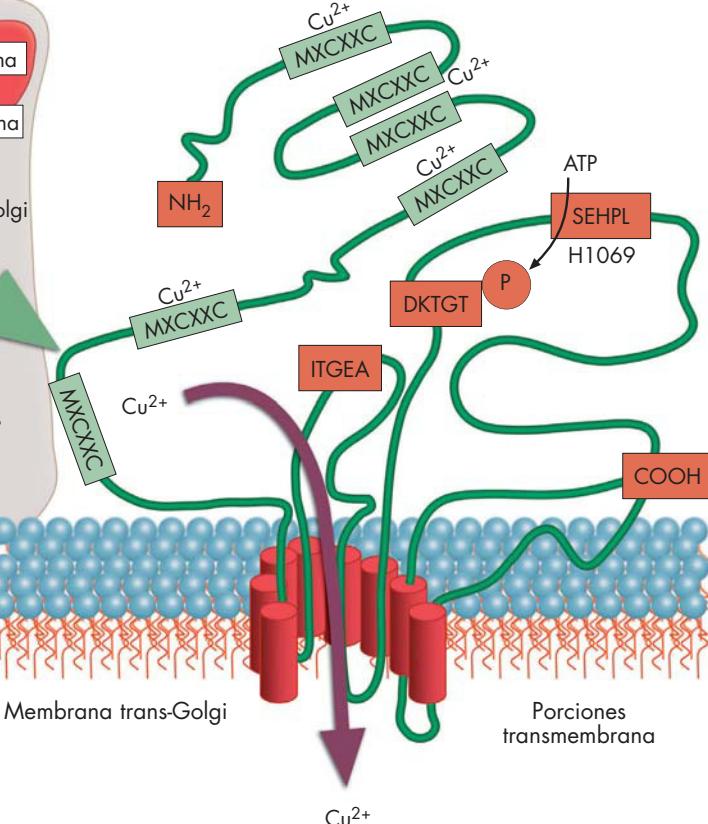
Cobre urinario > 100 g/24 horas

Cobre sérico libre > 25 g/dl

A



B



(A) El cobre es captado por las células hepáticas mediante la proteína de membrana hCTR1, la cual se cede a la proteína ATOX1 que lo transporta a la red trans-Golgi (RTG). En la membrana de esta red se encuentra la ATP7B que toma el cobre del transportador ATOX1 y lo envía al sistema excretor.

Cuando la célula tiene una cantidad normal de cobre, la ATP7B lo cede a determinadas cuproenzimas (tirosinasa, apoceruloplasmina) presentes en la RTG. La incorporación del cobre a la apoceruloplasmina determina la formación de ceruloplasmina, una proteína que participa en la movilización del hierro intracelular.

Si el cobre no llega a la RTG, como ocurre en la enfermedad de Wilson (EW), no se forma ceruloplasmina, la vida media de la apoceruloplasmina es más corta y, en consecuencia, desciende la tasa de ceruloplasmina en sangre.

Cuando la cantidad de cobre hepatocitario es alta, la ATP7B saturada de cobre se desplaza desde la RTG a vesículas citoplasmáticas que se dirigen hacia la vecindad del polo biliar de las células hepáticas. Desde estas vesículas el cobre es excretado en la bilis.

(B) La ATP7B es una enzima de la familia de las denominadas ATPasas del tipo P que está implicada en el transporte del cobre a través de las membranas celulares. Estructuralmente consta de 8 porciones transmembrana que forman un canal para el paso del cobre y de 2 extremos (terminales NH₂ y COOH) intracitoplasmáticos. En el extremo NH₂, esta enzima posee 6 regiones MXCXXC a las que se unen hasta 6 átomos de Cu²⁺. Además, las porciones intracitoplasmáticas poseen (a) una región ITGEA con actividad fosfatasa, (b) otra DKTGT en la que hay un ácido

aspártico (D) para la aceptación del fósforo activo liberado por la hidrólisis del ATP y (c) otra región SEHPL con una histidina (H) esencial para la unión del ATP a la ATP7B.

El transporte de cobre es un proceso activo que requiere la energía liberada durante la hidrólisis del ATP fijo a la histidina 1069 de la región SEHPL. En la forma de EW más frecuente en la población de origen europeo, la histidina 1069 está sustituida por una glutamina (H1069Q), lo que impide la fijación del ATP y, con ello, la activación de esta bomba de cobre.

Se han descrito más de 200 mutaciones distribuidas por todo el gen de esta proteína, que afectan a su conformación molecular, su localización intracelular, sus dominios transmembranosos, los sitios de unión del cobre o a sus relaciones con la proteína transportadora ATOX1⁴⁶⁻⁴⁸.

Figura 1.

nan el tratamiento durante unos pocos meses pueden presentar un cuadro similar¹²; es por esto que se les debe recordar continuamente la importancia de seguir el tratamiento aunque no presenten síntomas.

- La forma de presentación más frecuente es la de hepatitis crónica activa¹³. En ausencia de síntomas neurológicos, el AK-F suele faltar en el 50% de los casos. En algunas ocasiones, los pacientes presentan hipergammaglobulinemia y positividad de los autoanticuerpos inespecíficos, por lo que la enfermedad se puede confundir con una hepatitis autoinmunitaria. La falta de respuesta a la inmunosupresión hará sospechar el diagnóstico correcto¹⁴.

- También es frecuente que la EW se presente, incluso en la infancia o la adolescencia, en fase de cirrosis hepática. No son raros los episodios de ictericia por hemólisis⁸. La presencia de hemólisis, AK-F, historia familiar o síntomas neuropsiquiátricos obligan a considerar el diagnóstico de EW.

- La colelitiasis es frecuente en estos pacientes debido a la presencia de cirrosis hepática y hemólisis, pero el hepatocarcinoma es raro en pacientes con cirrosis hepática¹⁵.

La biopsia hepática tiene las características de las lesiones mencionadas. Se puede sugerir el diagnóstico de EW si se encuentran esteatosis micro o macrovesicular periportal, núcleos glucogénicos¹⁶, hialina de Mallory o depósitos de cobre o de proteínas ligadas al cobre mediante tinciones especiales (ácido rubeánico, orceína, plata Timm, etc.). La negatividad de estas tinciones no excluye el diagnóstico de EW, mientras que pueden ser positivas en los casos de colestasis crónica. La presencia de lesiones mitocondriales es muy característica de la EW.

Presentación neuropsiquiátrica

En el 40-45% de los pacientes con EW, los primeros síntomas son neurológicos, originados por lesiones en los núcleos de la base o en el cerebro⁷. En estas zonas hay pérdida de neuronas, astrocitosis y astrocitos anormales. Los síntomas son principalmente motores extrapiramidales o cerebelosos¹⁷⁻¹⁹ y suelen presentarse durante la segunda o tercera décadas de la vida. Inicialmente pueden consistir en cambios de comportamiento, bajo rendimiento escolar, dificultad para la escritura, micrografía o cualquier otro síntoma neurológico aislado (temblor, hipersalivación, babeo, disartria, corea, distonía, atetosis, ataxia, migraña, convulsiones), pero con el tiempo progresan hasta desarrollar cuadros más complejos. Los estudios con resonancia magnética han permitido diferenciar 3 grupos anatómico-clínicos²⁰: *a)* la dilatación del tercer ventrículo

se asociaba al síndrome seudoparkinsoniano; *b)* las lesiones talámicas, con la seudoesclerosis y *c)* las lesiones en el pálido y putamen, con las discinesias. La sensibilidad y la capacidad intelectual suelen conservarse intactas.

En el 10-15% de los pacientes, los primeros síntomas son psiquiátricos (ciclotimia, esquizofrenia, demencia, neurosis, agresividad, etc.).

La utilización de la tomografía computarizada o la resonancia magnética en el estudio de los pacientes con síndromes neuropsiquiátricos muestra dilatación ventricular, atrofia cortical del tronco del encéfalo y del cerebro y áreas hipodensas en los ganglios basales²¹. Aunque ninguno de estos cambios es específico de la EW, sí lo es la combinación de todos ellos²².

Manifestaciones oftalmológicas

En más del 95% de los pacientes con manifestaciones neurológicas o psiquiátricas y en el 50-60% de los que únicamente tenían manifestaciones hepáticas se descubre el AK-F mediante exploración oftalmológica con lámpara de hendidura^{17,23-25}. Este anillo consiste en una banda de color marrón amarillento situada en la periferia de la córnea, más marcada en los bordes superior a inferior, que se origina por el depósito de cobre en la membrana de Descemet de la cara posterior de la córnea. Suele faltar en los niños con afectación exclusiva hepática y de manera excepcional puede estar presente en los síndromes colestásicos crónicos. Su ausencia no excluye el diagnóstico de EW, aun en los pacientes con manifestaciones neurológicas. La exploración oftalmológica puede descubrir también la presencia de una catarata central, en girasol y asintomática provocada por el depósito de cobre en el cristalino.

Otras manifestaciones

Aunque es muy raro que las lesiones renales sean las primeras en manifestarse, es muy frecuente que se produzcan cuando la enfermedad está bien establecida. Es habitual que se manifiesten por un síndrome tubular. También es frecuente la desmineralización ósea como consecuencia de la hipercalciuria e hiperfosfaturia que provoca la disfunción tubular⁷.

Diagnóstico

Presentación hepática

Se debe sospechar EW en cualquier niño, joven o adulto de edad media con enfermedad hepática inexplicada. También se debe sospechar en cualquier caso de hepatitis autoinmunitaria que no responda adecuadamente a los corticoides. En estos casos se debe determinar

Lectura rápida



La enfermedad de Wilson se debe a la disfunción de una ATPasa implicada en la excreción biliar de cobre. La acumulación de este metal provoca lesiones en diferentes órganos, incluido el hígado, el sistema nervioso central y el riñón.

La manifestación clínica de la enfermedad de Wilson se presenta a partir de los 5 años, simulando hepatitis aguda, insuficiencia hepática fulminante, hepatitis crónica, hepatitis crónica autoinmunitaria o cirrosis hepática.

Se debe sospechar enfermedad de Wilson en los cuadros de insuficiencia hepática fulminante que cursan con anemia hemolítica y prueba de Coombs negativa, escasa elevación de las transaminasas y concentraciones séricas bajas de fosfatasa alcalina o ácido úrico.



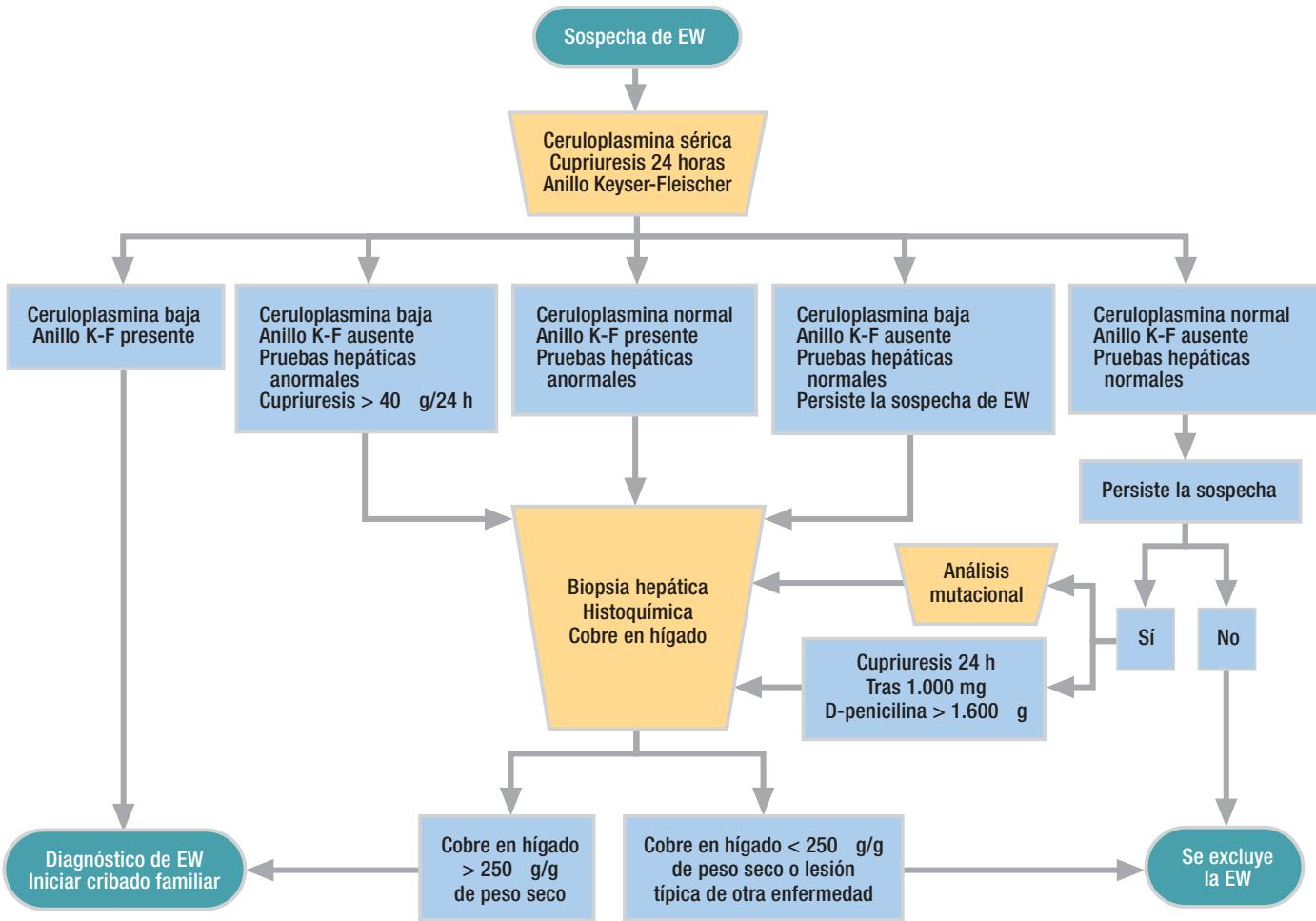


Figura 2. Algoritmo diagnóstico ante la sospecha de enfermedad de Wilson (EW). Basado en Solkol y Narkewicz⁴⁹ y Robert y Schilsky⁵⁰.

Lectura rápida

En ausencia de síndrome neurológico, el anillo de Keyser-Fleischer falta en el 50% de los casos. Si hay síndrome neuropsiquiátrico, rara vez falta este anillo. La ausencia de este anillo no excluye la enfermedad de Wilson.

la tasa sérica de ceruloplasmina, la cupremia, el cobre en suero no unido a la ceruloplasmina (cobre libre), la cupriuresis de 24 horas y se debe buscar el AK-F. Si cualquiera de estas pruebas es anormal, se refuerza la sospecha de EW; no obstante, para todas ellas existen falsos positivos y falsos negativos (tabla 2).

Ocasionalmente, el AK-F puede estar presente en las colestasis crónicas y en los neonatos con colestasis.

En la EW, la ceruloplasmina sérica medida por el método clásico enzimático²⁶ es inferior a 20 mg/dl, pero el 5-15% de los casos presenta tasas de ceruloplasmina superiores. Esto es posible principalmente cuando hay una inflamación aguda, embarazo o toma de estrógenos o de anovulatorios. Si la determinación se realiza por radioinmunoanálisis, inmunodifusión o nefelometría, el porcentaje de falsos positivos asciende a más del 40%. Una tasa de ceruloplasmina inferior a 5 mg/dl es prácticamente diagnóstica de EW. También lo es la asociación de ceruloplasminemia inferior a 20 mg/dl con la presencia de AK-F.

La excreción urinaria normal de cobre es inferior a 40 µg/24 horas^{25,27}. En la EW supera

los 100 µg/24 horas, pero esto también puede ocurrir en otras circunstancias (tabla 2). Por otro lado, el 15-25% de los pacientes con EW excretan por orina menos de 100 µg/24 horas. En la EW, la concentración sérica total de cobre ha descendido en la misma proporción que la ceruloplasmina sérica. Por el contrario, el cobre libre (cobre total en µg/dl - 3 [ceruloplasmina en mg/dl])²⁸ supera los 25 µg/dl²⁹. Su valor diagnóstico disminuye por el hecho de que también puede estar elevado en casos de insuficiencia hepática grave³⁰, colestasis crónica e intoxicación por cobre.

Cuando cualquiera de estas pruebas es anormal, está justificada la realización de una biopsia hepática con aguja carente de cobre. En ella se deben buscar lesiones histológicas y ultraestructurales de EW, descartar otras enfermedades hepáticas, depósitos de cobre y medir el contenido hepático de cobre. Si éste es menor de 100 µg/g de tejido seco y el paciente no ha sido tratado con quelantes de cobre, se puede descartar la EW. En esta enfermedad, la concentración hepática de cobre supera los 250 µg/g de peso seco; sin embargo, cuando existe una cirrosis hepática y la biopsia

es pequeña, pueden no alcanzarse esos valores, ya que el cobre en los nódulos cirróticos se distribuye de forma heterogénea.

En los casos en que se sospeche una EW pero las concentraciones séricas de ceruloplasmina sean normales se puede recurrir a la medición de la incorporación de ^{64}Cu o de ^{65}Cu a la ceruloplasmina, pero se trata de pruebas muy poco utilizadas en la actualidad.

Si persiste la sospecha de EW pero la ceruloplasmina sérica y la cupriuresis son normales y falta el AK-F, se debe determinar la eliminación urinaria de cobre en 24 horas tras administrar D-penicilamina³⁰ o bien realizar un estudio mutacional del gen *ATP7B*. En la EW, la cupriuresis tras la administración de D-penicilamina supera, en los niños, los 1.600 $\mu\text{g}/24$ horas³⁰. El análisis genético es de gran utilidad, ya que permite detectar los pacientes heterocigotos, heterocigotos dobles y los normales y se puede realizar en fase prenatal. El problema radica en el gran número de mutaciones identificadas³¹, en la dificultad para analizarlas todas y en que con mucha frecuencia hay pacientes con dobles mutaciones. Es por esto que estos estudios se realizan para identificar los portadores de mutaciones en familias o comunidades con mutaciones dominantes conocidas (H1069Q en europeos).

La figura 2 muestra el algoritmo diagnóstico ante la sospecha de enfermedad de Wilson.

Presentación neurológica

En los pacientes con presentación clínica neuropsiquiátrica, la ausencia de AK-F prácticamente excluye la EW; no obstante, algún estudio ha referido un 20% de falsos negativos para esta prueba³². En los pacientes con síntomas neurológicos, la evaluación diagnóstica se debe completar con las pruebas indicadas y con un estudio de resonancia magnética.

Cribado de familiares

Se debe estudiar a todos los familiares de primer grado de un paciente con EW para detectar la presencia de una enfermedad subclínica. Para ello se deben determinar las concentraciones séricas de ceruloplasmina, la excreción urinaria de cobre en 24 horas, las pruebas de función hepática y se debe buscar el AK-F. Si todo ello es normal, la EW es improbable. Si persiste la sospecha se debe realizar el análisis genético. Si alguna de las pruebas es anormal se debe realizar una biopsia hepática y medir en ella el cobre hepático; si es menor de 100 $\mu\text{g}/\text{g}$ de peso seco, el diagnóstico de EW es muy improbable; si es mayor de 250 $\mu\text{g}/\text{g}$ de peso seco, se puede aceptar el diagnóstico de EW e iniciar el tratamiento. Si se dispone de medios y se conocen los ha-

plotipos o mutaciones presentes en la familia, se debe realizar el estudio genético en todos los familiares de primer grado. Los homocigotos deben recibir consejo genético y, eventualmente, se les debe realizar biopsia hepática.

Tratamiento

A los pacientes diagnosticados de EW se les debe recomendar una dieta pobre en cobre (retirar las nueces, el chocolate, las setas y legumbres, el marisco, el hígado), asociada con algún quelante de cobre (D-penicilamina, trientina) o sales de cinc.

La D-penicilamina se absorbe bien por vía digestiva, forma complejos inactivos con el cobre, aumenta su excreción por vía urinaria y la síntesis de metaloproteína. La dosis habitual es de 1 g/día (20 mg/kg/día en niños) repartidos en 4 tomas, media hora antes o 2 horas después de las comidas⁷. Se recomienda empezar con 250 mg/día e ir aumentando la dosis paulatinamente hasta llegar a la dosis plena. Con este tratamiento debe producirse una mejoría de las manifestaciones hepáticas en

Lectura rápida



En la enfermedad de Wilson, la cupriuresis es mayor de 100 $\mu\text{g}/24$ horas, pero cuando supera los 40 $\mu\text{g}/24$ horas se debe investigar esta enfermedad. Si persiste la sospecha, se debe repetir el estudio durante una sobrecarga con 1.000 mg de D-penicilamina.

Concentraciones hepáticas de cobre mayores de 250 $\mu\text{g}/\text{g}$ de peso seco apoyan el diagnóstico de enfermedad de Wilson, mientras que las menores de 40 $\mu\text{g}/\text{g}$ de peso seco lo excluyen.

A todos los familiares de primer grado de un paciente con enfermedad de Wilson se les debe realizar un estudio que incluya la determinación de las pruebas de función hepática, las concentraciones séricas de ceruloplasmina, el anillo de Keyser-Fleischer, la cupriuresis de 24 horas y la determinación del genotipo o del haplotipo.

Ceruloplasmina en plasma menor de 20 mg/dl

- Desnutrición (Kwashiorkor)
- Pérdida proteica renal o digestiva
- Deficiencia de cobre
- Hepatitis fulminantes
- Aceruloplasmina hereditaria
- Síndrome de Menke
- Heterocigotos de enfermedad de Wilson
- Recién nacidos (< 6 meses)
- Nutrición parenteral total

Excreción de cobre elevada por orina (> 100 $\mu\text{g}/24$ horas)

- Hepatitis crónica activa
- Colestasis crónica
- Insuficiencia hepática
- Toma de quelantes de cobre
- Contaminación por cobre de los recipientes de recogida de orina
- Heterocigotos de enfermedad de Wilson

Concentración hepática de cobre > 250 $\mu\text{g}/\text{g}$ de peso seco

- Colestasis crónica
- Cirrosis infantil de la India
- Síndrome de Alagille
- Tumores hepáticos
- Recién nacido



Lectura rápida



Las concentraciones séricas de ceruloplasmina menores de 5 mg/dl son diagnósticas de enfermedad de Wilson. Si los valores de ceruloplasmina han descendido, aunque en menor grado, se debe sospechar enfermedad de Wilson y se deben realizar más estudios.

Los pacientes deben ser tratados con un quelante del cobre, preferentemente con D-penicilamina. Si no se tolera, se puede emplear trientina.

El tratamiento con quelantes se debe mantener durante toda la vida y no se debe interrumpir, excepto tras el trasplante hepático.

Las sales de cinc se reservan para los pacientes asintomáticos y para los tratados con quelantes que han normalizado la cupriuresis y el cobre sérico libre y se encuentran asintomáticos tras varios años de tratamiento.

los primeros 2-6 meses de tratamiento³³ e incluso una lenta regresión de las lesiones histológicas. Los valores de cobre hepático suelen descender de forma llamativa, si bien tras años de tratamiento pueden seguir elevados. En el 10-50% de los pacientes se produce un empeoramiento de la sintomatología neurológica³⁴. En estos casos se recomienda reducir la dosis a 250 mg/día e ir aumentándola lentamente cada 4-7 días, hasta que la cupriuresis supere los 2.000 µg/24 horas. Deben administrarse 25-50 mg/día de piridoxina, ya que la D-penicilamina produce su depleción⁷. Inicialmente se debe realizar un control semanal de los pacientes para detectar la aparición de urticaria, fiebre, adenopatías o toxicidad medular o renal. En estos casos, se debe suspender la medicación y continuar con trientina. Si los pacientes toleran la D-penicilamina, los controles se harán cada 3 meses y a partir del segundo año, cada 6-12 meses. En cada control se recordará al paciente que debe seguir el tratamiento, sin interrupción, durante toda la vida y que no puede suspenderlo, ya que existe la posibilidad de que presente un cuadro de insuficiencia hepática aguda grave mortal en los próximos meses³⁵. Se debe sospechar que el paciente no está siguiendo correctamente el tratamiento cuando la cupriuresis es menor de 300 µg/día o excesivamente elevada, el cobre libre en suero es mayor de 20 µg/dl, no desaparece el AK-F o reaparece tras haber desaparecido⁷. Tras años de tratamiento, si el paciente se encuentra estable, se puede reducir la dosis de D-penicilamina a 0,75 g/día^{7,8}. En el 3-7% de los pacientes aparecen signos de toxicidad tras años de tratamiento³⁶. En estos casos se debe suspender la administración de D-penicilamina y sustituirla por trientina.

Tan eficaz como la D-penicilamina, aunque menos tóxico, es el dihidrocloruro de trietilene tetramina (trentina), fármaco no comercializado en España, por lo que su empleo se reserva para cuando ha fracasado o no se tolera la D-penicilamina. Las dosis recomendadas son de 750-

1.500 mg/día repartidas durante el día, media hora antes o 2 horas después de las comidas. El tetratiomolibdato amónico administrado por vía oral forma complejos con el cobre de los alimentos e impide su absorción. También los forma con el cobre circulante e impide su paso a las células. Se ha empleado con éxito y buena tolerancia principalmente en el tratamiento de pacientes con sintomatología neurológica³⁷; a pesar de ello sigue siendo un fármaco experimental.

Las sales de cinc impiden la absorción intestinal de cobre³⁸ y aumentan la síntesis de metaproteína intestinal³⁹. Su efecto terapéutico no es tan rápido como el de los quelantes, por lo que está indicado preferentemente en familiares asintomáticos, como tratamiento de mantenimiento en pacientes a quienes previamente se han administrado quelantes⁴⁰ o cuando no toleran otros fármacos. Se ha considerado su empleo combinado con un quelante e incluso como tratamiento de primera línea. El trasplante hepático está indicado en los pacientes con cirrosis hepática terminal que no responden al tratamiento con quelantes y en caso de insuficiencia hepática fulminante espontánea o secundaria a la suspensión de la administración de D-penicilamina. Este tratamiento, además de que permite superar la insuficiencia hepática grave, corrige el defecto metabólico, normaliza las concentraciones séricas de ceruloplasmina, inicia la depleción del cobre extrahepático y hace innecesario el tratamiento con quelantes del cobre. Cuando existe síndrome neuropsiquiátrico, la sintomatología también suele mejorar⁴¹. La supervivencia los 5 años del trasplante oscila entre el 70 y el 90%⁴². Aunque la mayoría de los trasplantes se han realizado con hígados de cadáveres, también se han utilizado con éxito los de donantes vivos, incluso de familiares heterocigotos⁴³. Para ayudar a establecer la indicación de trasplante hepático en la insuficiencia hepática fulminante, Nazer et al⁴⁴ propusieron un índice basado en las tasas de bilirrubina y ASAT séri-

Tabla 3. Índice modificado de Nazer et al para indicar el trasplante hepático en la enfermedad de Wilson

Prueba analítica	Puntos				
	0	1	2	3	4
Bilirrubina sérica (mg/dl)	< 5,9	5,9-8,8	8,9-11,8	11,9-17,5	> 17,5
ASAT sérica (U/l) (normal, 7-20 U/l)	< 100	100-150	151-200	201-300	> 300
Prolongación del tiempo de protrombina (segundos)	< 4	4-8	9-12	13-20	> 20

cas y en la prolongación del tiempo de protrombina (tabla 3). Cuando el índice es de 7 o más puntos, de un máximo de 12 puntos, está indicado el trasplante, ya que el pronóstico del paciente es fatal. Cuando este índice es de 6 o menos puntos, se puede proseguir con el tratamiento médico (plasmaférésis, exanguinotransfusión, hemofiltración, diálisis, MARS⁴⁵).

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

Epidemiología

1. Thomas GR, Forbes JR, Roberts EA, Walshe JM, Cox DW. The Wilson disease gene: spectrum of mutations and their consequences. *Nat Genet* 1995;9:210-6.
2. Huster D, Hoppert M, Lutsenko S, Zinke J, Lehmann C, Mössner J, et al. Defective cellular localization of mutant ATP7B in Wilson's disease patients and hepatoma cell lines. *Gastroenterology* 2003;124:335-45.
3. Voskoboinik I, Greenough M, La Fontaine S, Mercer JF, Camakaris J. Functional studies on the Wilson copper P-type ATPase and toxic milk mouse mutant. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;281:966-70.
4. ● Mercer JF. The molecular basis of copper-transport diseases. *Trends Mol Med* 2001;7:64-9.
5. Forbes JR, Cox DW. Copper-dependent trafficking of Wilson disease mutant ATP7B protein. *Hum Mol Genet* 2000;9:1927-35.
6. Loudianos G, Gitlin JD. Wilson's disease. *Semin Liver Dis* 2000;20:353-64.
7. ●● Scheinberg IH, Sternlieb I, editors. *Wilson's disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1984.
8. Walshe JM. The liver in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). En: Schiff L, Schiff ER, editors. *Diseases of the liver*. Philadelphia: JP Lippincott, 1982; p. 1037-50.
9. Kraut JR, Yoger V. Fatal fulminant hepatitis with hemolysis in Wilson's disease. *Clin Pediatr* 1984;23:637-40.
10. Wilson RA, Clayton KJ, Leon S. Unmeasurable serum alkaline phosphatase activity in Wilson's disease associated with fulminant hepatic failure and hemolysis. *Hepatology* 1987;7:613-8.
11. Berman DH, Leventhal RI, Gavaler JS, et al. Clinical differentiation of fulminant wilsonian hepatitis from other causes of hepatic failure. *Gastroenterology* 1991;100:1129-34.
12. Walshe JM, Dixon AK. Dangers of non-compliance in Wilson's disease. *Lancet* 1986;1:845-7.
13. Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Prognosis of Wilsonian chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1991;100:762-7.
14. Milkiewicz P, Saksena S, Hubscher SG, Elias E. Wilson's disease with superimposed autoimmune features: report of two cases and review. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:570-4.
15. Buffet C, Sevett L, Pelletier G, et al. Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 1984;8:681.
16. Ludwig J, Moyer TP, Rakela J. The liver biopsy diagnosis of Wilson's disease. Methods in Pathology. *Am J Clin Pathol* 1994;102:443-6.
17. Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C, et al. Wilson's disease: clinical presentation, treatment, and survival. *Ann Intern Med* 1991;115:720-6.
18. Oder W, Grimm G, Kollegger H, et al. Neurological and neuropsychiatric spectrum of Wilson's disease: a prospective study of 45 cases. *J Neurol* 1991;238:281-7.
19. Lau JYN, Lai CL, Wu PC, et al. Wilson's disease; 35 years' experience. *Q J Med* 1990;75:597-605.
20. Oder W, Prayer L, Grimm G, et al. Wilson's disease: evidence of subgroups derived from clinical findings and brain lesions. *Nature* 1993;43:120.
21. Starosta-Rubinstein S, Young A, Kluin K, et al. Clinical assessment of 31 patients with Wilson's disease. Correlations with structural changes on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1987;44:365-70.
22. ● Williams FJB, Walshe JM. Wilson's disease. An analysis of the cranial computerized tomographic appearance found in 60 patients and the changes in response to treatment with chelating agents. *Brain* 1981;104:735-52.
23. Kozic D, Svetel M, Petrovic B, Dragasevic N, Semnic R, Kostic VS. MR imaging of the brain in patients with hepatic form of Wilson's disease. *Eur J Neurol* 2003;10:587-92.
24. Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, Grimm G, Pabinger I, Madl C, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997;113:212-8.
25. Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Smith AL, Wall AJ, Sewell RB. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut* 2000;46:415-9.
26. Walshe JM. Wilson's disease: the importance of measuring serum caeruloplasmin non-immunologically. *Ann Clin Biochem* 2003;40:115-21.
27. García-Villarreal L, Daniels S, Shaw SH, Cotton D, Galvin M, Geskes J, et al. High prevalence of the very rare Wilson disease gene mutation Leu708Pro in the island of Gran Canaria (Canary Islands, Spain): a genetic and clinical study. *Hepatology* 2000;32:1329-36.
28. ● Robert EA, Cox DW. Wilson disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1998;12:237-56.
29. Gaffney D, Fell GS, O'Reilly DS. ACP Best Practice No 163. Wilson's disease: acute and presymptomatic laboratory diagnosis and monitoring. *J Clin Pathol* 2000;53:807-12.
30. Martins da Costa C, Baldwin D, Portmann B, Lolin Y, Mowat AP, Mieli-vergani G. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. *Hepatology* 1992;15:609-15.
31. Thomas GR, Roberts EA, Walshe JM, Cox DW. Haplotypes and mutations in Wilson disease. *Am J Hum Genet* 1995;56:1315-9.
32. Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997;113:212-8.
33. Tarnacka B, Rodo M, Cichy S, Czonkowska A. Procreation ability in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 2000;101:395-8.
34. Walshe JM, Yealland M. Chelation treatment of neurological Wilson's disease. *Q J Med* 1993;86:197-204.
35. Pellecchia MT, Crisicuolo C, Longo K, Campanella G, Filla A, Barone P. Clinical presentation and treatment of Wilson's disease: a single-centre experience. *Eur Neurol* 2003;50:48-52.
36. Deutscher J, Kiess W, Scheerschmidt G, Willgerod H. Potential hepatotoxicity of penicillamine treatment in three patients with Wilson's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:628.
37. Brewer GJ, Hedera P, Kluin KJ, Carlson M, Askari F, Dick RB, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: III. Initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. *Arch Neurol* 2003;60:379-85.
38. Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, Fink JK, Kluin KJ, Daniels S. Treatment of Wilson's disease with zinc XVI: treatment during the pediatric years. *J Lab Clin Med* 2001;137:191-8.
39. Brewer GJ. Zinc acetate for the treatment of Wilson's disease. *Expert Opin Pharmacol* 2001;2:1473-7.
40. Schilsky ML. Treatment of Wilson's disease: what are the relative roles of penicillamine, trientine, and zinc supplementation? *Curr Gastroenterol* 2001;3:54-9.
41. Stracciari A, Tempestini A, Borghi A, Guarino M. Effect of liver transplantation on neurological manifestations in Wilson disease. *Arch Neurol* 2000;57:384-6.
42. Sutcliffe RP, Maguire DD, Muiresan P, Dhawan A, Mieli-Vergani G, O'Grady JG, et al. Liver transplantation for Wilson's disease: long-term results and quality-of-life assessment. *Transplantation* 2003;75:1003-6.
43. Kobayashi S, Ochiai T, Hori S, Suzuki T, Shimizu T, Gunji Y, et al. Copper metabolism after living donor transplantation for hepatic failure of Wilson's disease from a gene mutated donor. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1259-61.
44. Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, Williams R. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. *Gut* 1986;27:1377-81.
45. Sen S, Feldlin M, Steiner C, Larsson B, Gillett GT, Olausson M, et al. Albumin dialysis and Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) for acute Wilson's disease. *Liver Transpl* 2002;8:962-7.
46. ●● Lutsenko S, Petris MJ. Function and regulation of the mammalian copper-transporting ATPases: insights from biochemical and cell biological approaches. *J Membr Biol* 2003;191:1-12.
47. Schaffer M, Gitlin J. Genetic disorders of membrane transport. IV. Wilson's disease and Menkes disease. *Am J Physiol* 1999;276:G311-4.
48. Mercer JFB, Llanos RM. Molecular and cellular aspects of copper transport in developing mammals. *J Nutr* 2003;133:1481S-4S.
49. Sokol RJ, Narkewicz MB. Copper and iron storage disorders. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. *Liver disease in children*. 2.ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p. 595-640.
50. ●● Roberts EA, Schilsky ML. A practical guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003;37:1475-92.

Bibliografía recomendada

Lutsenko S, Petris MJ. Function and regulation of the mammalian copper-transporting ATPases: insights from biochemical and cell biological approaches. *J Membr Biol* 2003;191:1-12.

Este artículo es un trabajo de revisión sobre los avances en la estructura, función y regulación de las proteínas de la enfermedad de Wilson y de la enfermedad de Menkes.

Mercer JFB, Llanos RM. Molecular and cellular aspects of copper transport in developing mammals. *J Nutr* 2003;133:1481S-4S.

En este artículo, los autores hacen una revisión de la fisiología del cobre y las enfermedades por defectos del metabolismo de cobre determinadas genéticamente.

Roberts EA, Schilsky ML. A practical guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003;37:1475-92.

Se trata de una guía de práctica clínica avalada por la American Association for the Study of Liver Disease.

Scheinberg IH, Sternlieb I, editors. *Wilson's disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1984.

Monografía clásica sobre la enfermedad de Wilson en la que los autores recogen todos los aspectos de la enfermedad basados en su amplia experiencia personal.

Sokol RJ, Narkewicz MB. Copper and iron storage disorders. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. *Liver disease in children*. 2.ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p. 595-640.

Magnífico capítulo sobre las enfermedades por depósito de cobre y hierro. Incluye, además de la enfermedad de Wilson, la cirrosis infantil de la India, la toxicosis idiopática por cobre, la hemocromatosis hereditaria, la hemocromatosis infantil y las sobrecargas secundarias de hierro.