



## ORIGINAL

# Dificultades en el diagnóstico de los pacientes con enfermedad de Wilson en la práctica clínica: experiencia de 15 casos



María Pilar Huarte-Muniesa<sup>a,\*</sup>, Esther Lacalle-Fabo<sup>b</sup>, Juan Uriz-Otano<sup>a</sup>,  
Silvia Berisa-Prado<sup>b</sup>, Sira Moreno-Laguna<sup>c</sup> y María Jesús Burusco-Paternáin<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

<sup>b</sup> Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

<sup>c</sup> Servicio de Genética, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 20 de noviembre de 2013; aceptado el 18 de febrero de 2014

Disponible en Internet el 12 de abril de 2014

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Wilson;  
Estudio Genético;  
Score de Leipzig;  
Sales de Cinc;  
Gen *ATP7B*

### Resumen

**Introducción:** La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno hereditario que cursa con depósito de cobre (Cu), provocando principalmente clínica hepática, neurológica y/o psiquiátrica. Ante la ausencia de algunos de sus rasgos típicos, el diagnóstico de la EW es difícil y se basa en la combinación de pruebas clínicas, analíticas y genéticas.

El objetivo del estudio fue reflejar la complejidad del diagnóstico de la EW en la práctica clínica.

**Métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo de la historia clínica de los pacientes diagnosticados de EW, describiendo la presentación clínica, hallazgos histológicos, analíticos y evolución tras tratamiento. Además se hizo estudio genético y se aplicó el «score» diagnóstico de Leipzig.

**Resultados:** Incluimos un total de 15 pacientes, 4 sintomáticos: clínica hepática (1), neurológica (1), psiquiátrica (1) y mixta (1) y 11 pacientes presintomáticos: hipertransaminasemia (8) y estudio familiar (3).

Se objetivó anillo Kayser-Fleischer en 2 pacientes, ambos sin clínica neurológica. El 73% presentaba ceruloplasmina  $\leq 5$  mg/dL y el 40% Cuo 24 h  $> 100$   $\mu$ g. El Cu hepático superaba los 250  $\mu$ g/g t.s. en el 85% de los pacientes. El estudio genético (mutaciones gen *ATP7B*) permitió el diagnóstico final en 5 pacientes con mínimos rasgos de la enfermedad, uno de ellos sintomático (clínica psiquiátrica). Se identificaron 5 mutaciones previamente descritas (p.M645R, p.R827W, p.H1069Q, p.P768L y p.G869R) y 3 inéditas (p.L1313R, p.I1311T y p.A1179D), siendo p.M645R la mutación más frecuentemente encontrada.

Tras el tratamiento se objetivó una mejoría de los parámetros analíticos (transaminasas, cupruria) y de la sintomatología, excepto en los pacientes con clínica neuropsiquiátrica.

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [phuartem@cfnavarra.es](mailto:phuartem@cfnavarra.es), [phuartem@gmail.com](mailto:phuartem@gmail.com) (M.P. Huarte-Muniesa).

**KEYWORDS**

Wilson Disease;  
Genetic testing;  
Leipzig score;  
Zinc salts;  
ATP7B gene

**Conclusiones:** Nuestra serie refleja el papel relevante del estudio genético en el diagnóstico de EW. La identificación en nuestro medio de la mutación p.M645R en la mayoría de nuestros pacientes debe tenerse en cuenta en la estrategia para el análisis molecular del gen *ATP7B* en nuestra población.

© 2013 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

### Complexity of the diagnosis of Wilson disease in clinical practice: Our experience in 15 patients

**Abstract**

**Background:** Wilson disease (WD) is an inherited disorder that causes copper (Cu) accumulation, leading to mainly liver, neurological and/or psychiatric manifestations. In the absence of some of the typical features, diagnosis of WD is difficult and is based on the combination of clinical, biochemical and genetic testing. The aim of this study was to illustrate the complexity of the approach to WD in daily clinical practice.

**Methods:** We retrospectively analyzed the medical records of patients with WD, including the clinical presentation, histological and biochemical findings, and follow up after treatment. We also carried out genetic testing, and the Leipzig diagnostic score was applied.

**Results:** We included 15 patients. Four were symptomatic, with liver (n = 1), neurological (n = 1), psychiatric (n = 1) and mixed clinical manifestations (n = 1), and 11 were presymptomatic, with elevated transaminases (n = 8) and family study (n = 3).

We observed Kayser-Fleischer ring in 2 patients, both without neurologic symptoms.

Ceruloplasmin  $\leq 5$  mg/dL was present in 73%, and 24-hour urinary Cu  $> 100$   $\mu$ g in 40%. Liver Cu was  $> 250$   $\mu$ g/g.d.t. in 85% of the patients. The final diagnosis of WD was given by genetic testing (*ATP7B* gene mutations) in 5 patients with minimal disease features, including one symptomatic patient (psychiatric symptoms). We identified 5 previously reported mutations (p.M645R, p.R827W, p.H1069Q, p.P768L and p.G869R) and 3 unpublished mutations (p.L1313R, p.I1311T and p.A1179D); the most frequent mutation was p.M645R.

After treatment, biochemical parameters (transaminases, urinary copper) and symptoms improved, except in patients with neurological and psychiatric manifestations.

**Conclusions:** Our series illustrates the important role of genetic testing in the diagnosis of WD. The identification of the p.M645R mutation in most of our patients should be kept in mind in the molecular analysis of the *ATP7B* gene in our region.

© 2013 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

**Introducción**

La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno hereditario que cursa con depósito de cobre (Cu) en diferentes tejidos, provocando daño hepático, neurológico y/o psiquiátrico. Fue descrita por primera vez en 1912 por Kinnier Wilson. Está clasificada dentro del grupo de las enfermedades raras con una prevalencia variable según las áreas geográficas de aproximadamente 30 pacientes por cada millón de habitantes<sup>1,2</sup>.

En la práctica clínica diaria y ante la ausencia de algunos de sus rasgos típicos, el diagnóstico de esta entidad es difícil y se basa, generalmente, en una combinación de pruebas clínicas (detección anillo Kayser Fleischer [KF], resonancia cerebral, biopsia hepática), analíticas (ceruloplasmina y Cu sérico y hepático, cupruria) y genéticas (detección de diferentes mutaciones del gen *ATP7B*), muchas de ellas recogidas en el «score» diagnóstico de EW de Leipzig<sup>3,4</sup>. Su diagnóstico precoz es importante para la instauración de un tratamiento adecuado, que conlleva en muchos casos, la desaparición de los síntomas y una supervivencia similar a la de la población general.

El tratamiento de la EW se basa en la administración de agentes quelantes de Cu (D-penicilamina, trientina) y/o fármacos que inhiben su absorción intestinal (acetato de cinc). En la actualidad algunos autores desaconsejan el tratamiento con D-penicilamina por su alta toxicidad<sup>5</sup>.

El objetivo del presente estudio es reflejar la complejidad del diagnóstico de la EW en la práctica clínica habitual, describiendo la presentación clínica y la utilidad del estudio genético y del sistema de puntuación de Leipzig para el diagnóstico de esta enfermedad, en una serie consecutiva de pacientes diagnosticados de EW.

**Material y métodos**

Estudio retrospectivo, descriptivo de una cohorte de pacientes diagnosticados de EW en nuestro medio (hospital terciario). Se revisaron sus historias clínicas recogiendo datos analíticos, clínicos y genéticos.

Como pruebas analíticas, se recogieron hemograma, parámetros hepáticos y de función renal (bilirrubina total, AST, ALT, GGT, FA, albúmina, creatinina), Cu sérico, niveles de ceruloplasmina (en EW habitualmente  $< 20$  mg/dL), y

**Tabla 1** «Scoring system» adaptado para el diagnóstico de la EW<sup>3</sup>

Anillo de Kayser-Fleischer	No: 0	Sí: 2		
Síntomas neuropsiquiátricos	No: 0	Sí: 2		
Anemia hemolítica Coombs negativo	No: 0	Sí: 1		
Niveles de ceruloplasmina sérica (mg/dL): Normal > 20 mg/dL	Normal: 0	10-20: 1	< 10: 2	
Niveles de Cu orina 24 h ULN: 80 µg/24h	Normal: 0	1-2 x ULN: 1	> 2 x ULN: 2	Normal pero > 5 x ULN tras D-penicilamina: 2
Cu en tejido hepático ULN: 50 g t.s.	Normal: -1	< 5 x ULN: 1	> 5 x ULN: 2	
Mutaciones causantes de enfermedad	Ninguna: 0	Una mutación: 1	Dos mutaciones: 4	
Resultado del score: Diagnóstico de la enfermedad de Wilson	0-1: improbable	2-3: probable, necesita más pruebas	≥ 4: diagnóstico establecido	

t.s: tejido seco; ULN: límite superior de la normalidad.

excreción de Cu en orina de 24 h (en EW habitualmente > 100 µg/24 h, en nuestro laboratorio valor normal < 80 µg/24 h). Además se realizó estudio oftalmológico para detectar la presencia de anillo de KF, resonancia magnética (RMN) cerebral para descartar la afectación de ganglios basales y biopsia hepática con cuantificación de Cu en tejido hepático (límite superior de la normalidad [ULN]: 50 µg/g tejido seco [t.s.]), en la EW suele ser > 250 µg/g t.s.

Por último, también se hizo un estudio genético con búsqueda de mutaciones germinales de los exones 2-21 y regiones intrónicas flanqueantes mediante amplificación por PCR y secuenciación automática, y análisis cuantitativo de grandes reordenamientos mediante *Multiple Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA) con la salsa P098 que contiene sondas para cada uno de los 21 exones y las mutaciones recurrentes (R778L, N1270S, A874 V, H1069Q), del gen *ATP7B* (NM 000053.3).

El diagnóstico se realizó con la combinación de pruebas clínicas, analíticas y genéticas. A posteriori, se aplicó el «score» diagnóstico propuesto por «The Working Party at the 8th International Meeting on Wilson' disease», Leipzig 2001<sup>3,6</sup> (tabla 1).

Según la presentación clínica de la enfermedad, los pacientes se clasificaron como sintomáticos o presintomáticos (estudio familiar, hipertransaminasemia asintomática). Los pacientes sintomáticos se diferenciaron a su vez, según la presencia de clínica hepática, neurológica, psiquiátrica o una combinación de ellas.

Los pacientes fueron seguidos en la consulta de hepatología, con control de la sintomatología y monitorización de los parámetros analíticos hepáticos y niveles de Cu en sangre y en orina de 24 h. A los pacientes en tratamiento con acetato de cinc se les midieron regularmente los niveles de cinc en sangre y en orina de 24 h. Por último, los enfermos con sintomatología neurológica, psiquiátrica y mixta, fueron controlados también por las especialidades de neurología, psiquiatría y medicina interna, respectivamente.

## Resultados

Se incluyeron un total de 15 pacientes, 73% mujeres, diagnosticados de EW entre junio 1985 y septiembre 2013 con un seguimiento mediano (rango) de 7,6 años (2,3-28,3). La mediana de edad al diagnóstico fue de 35 años (6-54). La mayoría de los diagnósticos se realizaron en la fase presintomática de la enfermedad, en el contexto de una hipertransaminasemia asintomática. Cuatro pacientes presentaban sintomatología en el momento del diagnóstico: cirrosis y ascitis (P12), parkinsonismo (P13), cuadro psicótico depresivo (P14) y clínica mixta con mialgias-artralgias, astenia, cefalea, cambios de carácter y concentración (P15) (tablas 2 y 3).

Todos los pacientes presentaban niveles disminuidos de ceruloplasmina, 11 (73%) por debajo o igual a 5 mg/dl (tabla 2). La mediana de la excreción urinaria de Cu en 24 h fue de 91 µg/24 h. En 6 pacientes (40%) fue > 100 µg/24 h y en 7 (47%) entre 40-100 µg/24 h. Dos pacientes (13%) presentaron un excreción urinaria de Cu normal (< 40 µg/24 h) (tablas 2 y 3).

La presencia de anillo de KF se observó en 2 pacientes, uno diagnosticado por hipertransaminasemia asintomática y otro con cirrosis con ascitis. A 11 pacientes (73%) (uno con anillo de KF) se les realizó RMN cerebral, siendo normal en todos ellos.

Se realizó biopsia hepática y cuantificación de Cu hepático a 13 (87%) pacientes. Los hallazgos histológicos más relevantes fueron la presencia de esteatosis y/o fibrosis leve-moderada (tabla 3). El Cu en tejido hepático (mediana-rango) fue de 639 (46-1.458) µg/g t.s., siendo en un 85% superior a 250 µg/g t.s (tabla 2).

Se realizó el estudio genético (mutaciones y grandes reordenamientos del gen *ATP7B*) en los 15 pacientes. Doce (80%) pacientes presentan mutaciones bialélicas, 2 pacientes mutación monoalélica y en un paciente no se identificó alteraciones en la secuencia del gen. Las

**Tabla 2** Características basales de la población

<b>Edad de diagnóstico: mediana (rango)</b>	35 años	(6-54)
<b>Sexo: n (%)</b>		
Mujeres	11	73%
Hombres	4	27%
<b>Tiempo de seguimiento (años): mediana (rango)</b>	7,6	(2,3-28,3)
<b>Presentación clínica al diagnóstico: n (%)</b>		
<b>Presintomática:</b>	11	73%
Hipertransaminasemia asintomática	8	
Estudio familiar	3	
Hallazgo casual de anillo de KF	0	
<b>Sintomática:</b>	4	27%
Clínica hepática	1	
Clínica neurológica	1	
Clínica psiquiátrica	1	
Clínica mixta	1	
<b>Presencia de anillo de KF: n (%)</b>	2 Ambos sin clínica neurológica	13%
<b>Realización de biopsia hepática: n (%)</b>	13	87%
<b>Cu en tejido hepático: mediana (rango)</b>	639 $\mu\text{g/g}$ t.s.	(46-1.458)
$\geq 250 \mu\text{g/g}$ t.s: n (%)	11	85%
<b>ALT/ULN: mediana (rango)</b>	1,57	(0,26-16,53)
<b>Bilirrubina: mediana (rango)</b>	0,6 mg/dL	(0,2-1,7)
<b>Ceruloplasmina: mediana (rango)</b>	5 mg/dL	(3-15)
$\leq 5\text{mg/dL}$ : n (%)	11	73%
<b>Cu en orina 24 h: mediana (rango)</b>	91 $\mu\text{g}/24\text{h}$	(31-476)
$> 100 \mu\text{g}/24\text{h}$ : n (%)	6	40%
40-100 $\mu\text{g}/24\text{h}$	7	47%
$< 40 \mu\text{g}/24\text{h}$	2	13%

KF: Kayser-Fleischer; t.s: tejido seco; ULN: límite superior de la normalidad.

mutaciones halladas incluyeron 5 cambios previamente descritos (p.M645R, p.R827W, p.H1069Q, p.P768L y p.G869R) y 3 inéditos (p.L1313R, p.I1311T y p.A1179D), con una alta frecuencia de la mutación p.M645R, que fue identificada en el 73% de los pacientes. En la [tabla 3](#) se describen las mutaciones de cada paciente.

Todos los pacientes presentaron un «score» diagnóstico mayor de 4 puntos, límite fijado para establecer el diagnóstico de EW ([tablas 1 y 3](#))<sup>3</sup>.

La mediana (rango) del «score» de los 15 pacientes fue de 7 (5-12) puntos; 7 (5-11) en pacientes presintomáticos y 11,5 (7-12) en los 4 pacientes sintomáticos en el momento del diagnóstico.

Diez pacientes fueron tratados inicialmente con D-penicilamina y/o trientina ([tabla 4](#)). De ellos, 4 pacientes cambiaron el tratamiento a acetato de cinc (cinc) por efectos adversos: intolerancia digestiva (P2), exantema cutáneo (P9), úlceras orales (P11) y hematuria-proteinuria (P12). En los 6 pacientes restantes (2 con suspensión previa voluntaria del tratamiento: P1 y P15) se cambió a tratamiento con cinc por su mejor perfil de seguridad. Al final del seguimiento todos los pacientes seguían tratamiento solo con acetato de cinc. Tres pacientes presentaron en algún momento del seguimiento una excreción urinaria de cinc por debajo

2.000  $\mu\text{g}/24\text{h}$ , reflejando posiblemente un pobre cumplimiento terapéutico y menos probable una dosis insuficiente de la medicación prescrita ([tabla 4](#)). De los 8 pacientes con hipertransaminasemia asintomática, en 6 pacientes (75%) se objetivó una disminución y/o normalización de transaminasas (uno y 5 pacientes respectivamente). De las formas sintomáticas, en una paciente se observó una resolución completa de su sintomatología con normalización de la función hepática tras tratamiento y en los otros 3 pacientes con clínica mixta y/o neurológica –psiquiátrica no se observaron cambios notables en su sintomatología.

## Discusión

En nuestro país existen varias series de pacientes de EW publicadas<sup>1,7-13</sup>. La mayor parte incluyen un número reducido de pacientes y no se acompañan de un estudio genético y/o de la aplicación de un sistema de puntuación («score») que confirme la enfermedad.

En nuestro estudio se describe la presentación clínica, diagnóstico (estudio genético, aplicación de sistemas de puntuación) y evolución tras tratamiento de 15 pacientes con EW tratados en nuestro hospital. La discreta expresividad

**Tabla 3** Características clínicas, analíticas y genéticas de los pacientes incluidos en este estudio

Pac/sexo	Edad dx/ año dx	Fase de la enfermedad en el momento de dx	Motivo de dx/clinic	Resultado de la biopsia hepática	RMN/afectación ganglios	ALT/ULN (U/L)	Bil (mg/dL)	A/B/C anillo KF/síntomas N-P/ A. H. Coombs neg	D Cer (mg/dL)	E Cu o 24h (µg)	F Cu tej hepatico (µg/gts)	G Genótipo	A+B+C+D+E+F+G Score (tabla 2)
P1/M	6/1987	Presintomático	Estudio familiar	Esteatosis y hepatitis crónica activa leve, no fibrosis	Sí/No	221/30	0,3	No/no/no	3	254	1350	M645R/WT	7
P2/M	35/2005	Presintomático	Estudio familiar	No realizada	Sí/No	11/31	0,5	No/no/no	15	50	No realizado	R827W/R827W	5
P3/M	43/1985	Presintomático	Estudio familiar	Esteatosis + núcleos vacíos	Sí/No	22/31	0,6	No/no/no	11	65	1075	M645R/P768L	7
P4/H	54/2010	Presintomático	Hipertransaminasemia asintomática	Esteatosis + núcleos vacíos	No/-	67/40	0,9	No/no/no	5	59	232	M645R/M645R	7
P5/H	49/2009	Presintomático	Hipertransaminasemia asintomática	Esteatosis	No/-	61/41	0,9	No/no/no	13	91	46	M645R/G869R	5
P6/M	37/1995	Presintomático	Hipertransaminasemia asintomática	Fibrosis leve-moderada	No/-	28/22	1,5	Sí/no/no	4	31	639	M645R/A1179D	10
P7/M	10/1987	Presintomático	Hipertransaminasemia asintomática	Precirrosis	Sí/No	496/30	0,2	No/no/no	3	130	1458	M645R/WT	6
P8/M	53/2010	Prsintomático	Hipertransaminasemia asintomática	Esteatosis + núcleos vacíos	Sí/No	70/31	0,5	No/no/no	4	194	819	M645R/M645R	10
P9/M	9/2006	Presintomático	Hipertransaminasemia asintomática	Fibrosis moderada	Sí/No	238/21	0,9	No/sí/no	3	88	887	M645R/L1313R	11
P10/M	19/2011	Presintomático	Hipertransaminasemia asintomática	Fibrosis leve-moderada + esteatosis	Sí/No	191/31	0,6	No/sí/no	5	95	416	WT/WT	7
P11/H	18/2008	Presintomático	Hipertransaminasemia asintomática	Fibrosis leve + esteatosis hepática	Sí/No	113/41	0,6	No/ Sí /No	4	118	704	H1069Q/M645R	11
P12/M	31/2008	Sintomático	Clínica hepática: ascitis	Fibrosis moderada-severa	Sí/No	33/21	1,7	Sí/no/no	5	476	397	H1069Q/H1069Q	12
P13/M	41/1985	Sintomático	Clínica neurológica: parkinsonismo	Mínimas alteraciones degenerativas	No/-	25/31	0,6	No/sí/no	5	90	587	M645R/P768L	11
P14/M	22/2004	Sintomático	Clínica psiquiátrica: trastorno psiquiátrico severo	No realizada	Sí/No	8/31	0,5	No/sí/no	13	33	No realizado	R827W/R827W	7
P15/H	51/2006	Sintomático	Clínica mixta	Esteatosis + fibrosis leve-moderada	Sí/No	29/22	0,8	No/sí/no	4	188	627	M645R/I1311T	12

A.H: anemia hemolítica; Bil: bilirrubina; dx: diagnóstico; Cer: ceruloplasmina; Cu o 24h: cobre en orina 24h previo a cualquier tratamiento; gts: gramo de tejido seco; H: hombre; KF: Kayser Fleischer M: mujer; N-P: neuropsiquiátricos; ULN: límite superior normalidad; WT: «wildtype», secuencia *ATP7B* nativa sin mutaciones.

Tabla 4 Datos de tratamiento y evolución de los valores analíticos

Pac	Años seguimiento	Tratamientos previos	Años de tratamiento con Zn	Dosis actual de Zn (mg por toma)	Zn orina último valor	ALT(ULN) en el Dx	ALT(ULN) último valor	Cu orina (µg/24h) en el Dx	Cu orina (µg/24h) último valor
P1	26,3	T y P	0,8	25-25-25	249	221 (30)	17 (31)	254	67
P2	8,7	P	6,3	25-25-25	569	11 (31)	11 (55)	50	26
P3	28,3	P	2,4	50-0-50	5.022	22 (31)	21 (55)	65	48
P4	2,8	-	2,8	25-25-25	5.627	67 (40)	110 (55)	59	69
P5	3,7	-	3,7	25-0-25	3.496	61 (41)	68 (55)	91	43
P6	18,3	P y T	6,5	50-0-50	2.433	28 (22)	25 (55)	31	47
P7	26,3	P	1,3	25-25-25	2.882	496 (30)	22 (55)	130	34
P8	3,3	-	3,3	50-50-50	10.642	70 (31)	14 (31)	194	86
P9	7,6	P	6,3	50-50-50	2.100	238 (21)	42 (55)	88	56
P10	2,3	-	2,3	50-50-50	1.879	191 (31)	33 (31)	95	32
P11	5,3	P	3,3	50-50-50	3.830	113 (41)	40 (41)	118	57
P12	5,5	P y T	3,4	50-50-50	6.187	33 (21)	13 (31)	476	43
P13	28,3	P	1,0	50-0-50	ND	25 (31)	12 (31)	90	41
P14	9,7	-	6,3	25-25-25	367	8 (31)	7 (55)	33	46
P15	7,3	P	1,2	50-50-50	2.486	29 (22)	36 (41)	188	131

Dx: diagnóstico; P: penicilamina; Pac: paciente; T: trientina; ULN: límite superior normalidad.

clínica y analítica de la EW en algunos de ellos, muestra la dificultad del diagnóstico de esta entidad en la práctica clínica diaria.

La EW es una enfermedad poco frecuente que debe ser descartada en presencia de una enfermedad hepática inexplicada y/o enfermedad neurológica-psiquiátrica sobre todo en pacientes jóvenes (menores de 50 años) y en sujetos con historia familiar de EW (familiares de primer grado)<sup>14</sup>.

La escasa sospecha de la EW por parte del clínico y su limitada sintomatología, a menudo inespecífica, hace que en muchos casos, esta entidad pase desapercibida y/o se diagnostique tardíamente. En nuestra cohorte, la presentación clínica «asintomática» ha sido la más frecuente siendo iniciado el proceso diagnóstico en su mayor parte tras estudio de una hipertransaminasemia. Además, en algunos casos, el diagnóstico de la enfermedad permitió atribuir a la propia EW sintomatología inespecífica trascendente que mejoró con el tratamiento: retraso estatura-ponderal, dolor abdominal y astenia (P9), y alteraciones en el comportamiento-fracaso escolar (P10 y P11).

Por otra parte, la ausencia de un único marcador fiable que permita por sí solo confirmar o excluir la EW, hace que su diagnóstico constituya un reto en la práctica clínica diaria, sobre todo en aquellos pacientes asintomáticos con o sin antecedentes familiares de la enfermedad. Para facilitar el diagnóstico de la EW, diferentes guías clínicas<sup>6,15</sup> recomiendan el estudio genético (mutaciones en el *gen ATP7B*) y la aplicación de «scores» o sistemas de puntuación, que combinan diferentes pruebas clínicas y analíticas<sup>3</sup>.

En la EW se han descrito más de 500 mutaciones distintas, algunas de ellas población-específicas, de las cuales 380 tienen un papel confirmado en la patogénesis de la enfermedad<sup>16</sup>. Por otro lado, más de un 50% de las mutaciones descritas en la EW son del tipo «missense» (con sentido erróneo) con dudas respecto a su implicación en el desarrollo real de la enfermedad<sup>17</sup>.

La mayoría de los pacientes con EW son heterocigotos compuestos de distintas mutaciones en el *gen ATP7B*. Además, los datos de la literatura no muestran una correlación entre el tipo de mutación *ATP7B* (genotipo) y el espectro clínico de la enfermedad (fenotipo)<sup>18</sup>. La presencia de mutaciones asociadas a la EW en ambos alelos (una mutación en homocigosis o 2 mutaciones distintas en heterocigosis) permite el diagnóstico de EW<sup>19</sup>. Por otra parte, la presencia de una única mutación en uno de los alelos no es concluyente de EW si no se acompaña de otros datos de la enfermedad o de antecedentes familiares de EW con dicha mutación. En nuestra cohorte, el estudio genético permitió el diagnóstico definitivo de EW en un familiar asintomático (P2) de una paciente con EW sintomática (P14). Por último, hasta en un 15% de los pacientes diagnosticados de la forma clásica de EW no se identifica ninguna mutación conocida en el *gen ATP7B*<sup>20</sup>. En nuestra serie, en un paciente con datos claros de EW no se identificaron alteraciones en la secuencia del *gen* (P10). Dos pacientes con datos clínicos y analíticos marcados de EW presentaron solo una mutación monoalélica (P1 y P7).

La mutación más frecuente en pacientes europeos con EW es la sustitución de una histidina por glutamato en la posición 1.069 (p.H1069Q), la cual se encuentra en el 40-60% de todos los casos<sup>21</sup>. En España, un estudio anterior demostró que

la mutación más frecuente era la p.M645R<sup>10</sup>, presente en el 55% de las 40 familias estudiadas, aunque otros trabajos posteriores con series más cortas no han podido demostrar esta prevalencia<sup>7</sup>. En nuestro estudio la mutación p.M645R está presente en 8 de 11 (72%) de los sujetos índices de las familias ( $X^2 p=0,29$ ), pudiendo esta diferencia indicar un posible efecto fundador de esta mutación en nuestro medio. La frecuencia de las restantes mutaciones en la población nacional es menor, aunque en Canarias se ha descrito una alta frecuencia de la p.L708P<sup>22</sup>. Sin embargo, en nuestra serie, la mutación p.H1069Q, descrita como frecuente en otras poblaciones, solo está presente en 2 de 11 sujetos índices, uno de ellos con ascendencia centro-europea (P12).

Desde el año 2001 disponemos de un «score» diagnóstico de la EW, basado en datos clínicos, analíticos y genéticos<sup>3</sup>. Este sistema de puntuación, aunque escasamente validado en series amplias de enfermos adultos con EW, facilita el diagnóstico de la enfermedad incluso en pacientes asintomáticos, con escasos datos analíticos sugestivos de la enfermedad<sup>23</sup>. Tal es el caso de los pacientes P2 y P5, con estudio genético positivo y una ceruloplasmina discretamente disminuida, donde el «score» permitió el diagnóstico de la enfermedad y el establecimiento del tratamiento, en ausencia de realización de una biopsia hepática (P2) e incluso en presencia de una cuantificación de cobre intrahepático normal (P5). Ello remarca el papel relevante del estudio genético en este «score» diagnóstico de EW<sup>3,16,23</sup>.

La presencia de un Cu en orina  $>100 \mu\text{g}/24\text{h}$  es un hallazgo frecuente en la EW, aunque valores entre  $40-100 \mu\text{g}/24\text{h}$  se pueden observar en pacientes pediátricos y en adultos presintomáticos con EW<sup>14,24</sup>. En nuestro estudio, 2 pacientes (13%) presentaron una excreción urinaria de Cu normal ( $<40 \mu\text{g}/24\text{h}$ ) (P6 y P14). La prueba de provocación con D-penicilamina se ha utilizado en el diagnóstico de la EW en población pediátrica<sup>25</sup>. Aunque está incluida en el «score» diagnóstico de la enfermedad, no se ha demostrado su utilidad en la población adulta<sup>6,24</sup>. En nuestra serie, debido al acceso del estudio genético, no se planteó la realización de la prueba de provocación con D-penicilamina para el diagnóstico de la EW.

Un 85% de nuestros pacientes tenían un contenido de Cu hepático mayor de  $250 \mu\text{g}/\text{g}$  t.s. Esta medida se considera como la mejor evidencia bioquímica para el diagnóstico de EW. Sin embargo, la presencia de un Cu intrahepático normal no excluye el diagnóstico de la enfermedad si el paciente presenta estudio genético compatible<sup>5,22,26</sup>.

El anillo de KF solo estuvo presente en 2 pacientes (13%), una con hipertransaminasemia asintomática (P6) y otra con cirrosis hepática-ascítica (P12). Ninguno de los casos con clínica neurológica o psiquiátrica presentaba anillo de KF (P13, P14 y P15). Clásicamente se ha considerado el anillo de KF como el sello clínico de la EW, estando presente en el 95% de los pacientes con síntomas neurológicos y alrededor del 50% de aquellos sin síntomas neurológicos<sup>6,21,24</sup>. Probablemente el alto número de pacientes que hemos diagnosticado en la fase precoz de la enfermedad haya influido en los pocos casos de anillo de KF observados.

Los tratamientos aprobados en la actualidad en la EW incluyen agentes quelantes del Cu (D-penicilamina y trientina) que favorecen su excreción urinaria y fármacos que inhiben su absorción intestinal (acetato de cinc).

En la actualidad y debido a su eficacia y mejor tolerancia, se recomienda el cinc como tratamiento de elección en sujetos con EW especialmente en pacientes asintomáticos y en aquellos con sintomatología neurológica, reservándose los agentes quelantes D-penicilamina y trientina para el manejo inicial de los pacientes con enfermedad hepática sintomática donde el cinc podría ser menos seguro<sup>6,13,27</sup>. El tratamiento debe ser iniciado en el momento del diagnóstico, incluso en la fase presintomática, y mantenido de por vida<sup>6,24</sup>.

En nuestra serie, aunque inicialmente un porcentaje importante de pacientes fueron tratados con agentes quelantes, al final del estudio todos seguían tratamiento de mantenimiento con cinc. En los pacientes con afectación hepática, el tratamiento se asoció a una mejoría-normalización de la hipertransaminasemia y a una recuperación de la función hepática. Sin embargo, y probablemente debido a la instauración tardía del tratamiento, no se observaron cambios sustanciales en la evolución de los pacientes con sintomatología neurológica-psiquiátrica.

En conclusión, nuestra serie refleja la complejidad de la EW en la práctica clínica habitual, mostrando el papel relevante del estudio genético en el diagnóstico de la enfermedad. La identificación en nuestro medio de una mutación (p.M645R) en la mayoría de nuestros pacientes debe tenerse en cuenta en la estrategia para el análisis molecular del gen *ATP7B* en nuestra población<sup>28</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Rodrigo Agudo JL, Valdés Mas M, Vargas Acosta AM, Ortiz Sánchez ML, Gil del Castillo ML, Carballo Alvarez LF, et al. Presentación clínica, diagnóstico y evolución a largo plazo en 29 pacientes con enfermedad de Wilson. *Rev Esp Enferm Dig* (Madrid). 2008;100:456-61.
- Kaplan MM. Pathogenesis and clinical manifestations of Wilson disease. En: Rand EB, Runyon BA, editores. *UpToDate*. UpToDate; 2012.
- 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.
- Weiss KH, Stremmel W. Evolving perspectives in Wilson disease: Diagnosis. Treatment and monitoring. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14:1-7.
- Brewer GJ. Wilson's disease: A clinician's guide to recognition, diagnosis and management. 1ª ed. Boston/Dordrecht/London: Kluwer Academic Publishers; 2001.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. 2012;56:671-85.
- Brage A, Tomé S, Garcia A, Carracedo A, Salas A. Enfermedad de Wilson. Clinical and molecular characterization of Wilson disease in Spanish patients. *Hepatol Res*. 2007;37:18-26.
- Castellano G, Blasco A, Ballesta F, Colina F, Moreno D, Franch P, et al. Enfermedad de Wilson. Análisis retrospectivo de doce casos. *Rev Clin Esp*. 1992;190:223-8.
- Sempere E, Pérez-Aguilar F, Burguera JA, Berenguer J. Enfermedad de Wilson: dificultades en el diagnóstico y manejo terapéutico en nuestro país. *Rev Clin Esp*. 1989;185:348-53.

10. Margarit E, Bach V, Gómez D, Bruguera M, Jara P, Queralt R, et al. Mutation analysis of Wilson disease in the Spanish population – identification of a prevalent substitution and eight novel mutations in the ATP7B gene. *Clin Genet*. 2005;68:61–8.
11. Sanchez A, Suqueia B, Martinez J, Querol R, Chimpén V, Sánchez LM. Enfermedad de Wilson. Estudio clínico de 10 pacientes. *Rev Clin Esp*. 1982;166:23–8.
12. Pigrau C, Pahissa A, Clotet B, Guardia J. Enfermedad de Wilson de inicio exclusivamente hepático: presentación de siete casos. *Med Clin (Barc)*. 1981;77:367–70.
13. Ochoa Palominos A, Ibáñez Samaniego L, Catalina Rodríguez MV, Pajares Diaz J, Clemente Ricote G. Enfermedad de Wilson: espectro clínico de la enfermedad hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:86–91.
14. Médici V, Rossaro L. Wilson' disease: A genetic but treatable liver disorder; 2006, [www.hcvadvocate.org](http://www.hcvadvocate.org).
15. Roberts EA, Schilsky ML. AASLD practice guidelines. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology*. 2003;37:1475–92.
16. Bennett J, Hahn SH. Clinical molecular diagnosis of Wilson disease. *Semin Liver Dis*. 2011;31:233–8.
17. Badenas C. Avances en el diagnóstico molecular de la enfermedad de Wilson. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34:428–33.
18. Manolaki N, Nikolopoulou G, Daikos GL, Panagiotakaki E, Tzetzis M, Roma E, et al. Wilson disease in children: Analysis of 57 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:72–7.
19. Schilsky ML, Ala A. Genetic testing for wilson disease: Availability an utility. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12:57–61.
20. Merte U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson' disease: A cohort study. *Gut*. 2007;56:115–20.
21. Solís-Muñoz P, Solís-Herruzo JA. Enfermedad de Wilson. Una enfermedad rara pero presente, [editorial]. *Rev Esp Enferm Dig*, (Madrid). 2008;100:447–55.
22. García-Villarreal L, Daniels S, Shaw SH, Cotton D, Galván M, Gestes 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.
23. Xuan A, Bookman I, Cox DW, Heathcote J. Three atypical cases of Wilson disease: Assessment of the Leipzig scoring system in making a diagnosis. *J Hepatol*. 2007;47:428–33.
24. Bruguera M, Abalde JG. Problemas frecuentes en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Wilson. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:316–25.
25. Müller T, Koppikar S, Taylor RM, Carragher F, Schlenck B, Heinz Erian P, et al. Re-evaluation of the penicillamine challenge test in the diagnosis of Wilson' disease in children. *J Hepatol*. 2007;47:270–6.
26. Bruguera M. Enfermedad de Wilson. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29:29–33.
27. 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.
28. P. Chappuis, M. Bost, M. Misrahi, D. Debray, JC Duclos-Vallée, A. Lachaux, JM Trocello, F. Woimant Association des Praticiens De Genetique Moleculaire (ANPGM). ANPGM. 083. Validated 9/12/2010.