



Servicio de Pediatría
Hospital Clínico Universitario de Valencia

**SECCIÓN DE GASTROENTEROLOGÍA Y
NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**

ENFERMEDAD DE WILSON: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno genético autosómico recesivo del metabolismo del cobre con una prevalencia estimada de aproximadamente 1:30.000. Es causada por mutaciones en el gen *ATP7B* que codifica un transportador de cobre ATPasa de tipo P necesario para la excreción de cobre en la bilis. Este defecto produce una acumulación tóxica progresiva de cobre en el hígado que comienza en la infancia, cuando se introducen en la dieta sólidos que contienen cobre. Con el aumento de la sobrecarga de cobre a lo largo del tiempo, el depósito de cobre en otros órganos, como el sistema nervioso, las córneas, los riñones y el corazón, ocurre generalmente durante la segunda década o más tarde. Si la EW no se reconoce y no se trata adecuadamente, la enfermedad hepática puede progresar a cirrosis e insuficiencia hepática de forma rápida, o puede producirse un daño cerebral irreversible.

La EW no suele ser sintomática por debajo de los 5 años de edad. La mayoría de los niños presentan enfermedad hepática que va desde el hallazgo incidental de un aumento de las transaminasas séricas, hepatitis aguda, hepatomegalia, hipercogenicidad hepática en la ecografía hasta insuficiencia hepática aguda (IHA) o cirrosis. Los síntomas neurológicos suelen aparecer en la segunda o tercera década de la vida, aunque ocasionalmente pueden aparecer por debajo de los 10 años.

1. DIAGNÓSTICO

Es esencial que no exista un retraso en el diagnóstico de la enfermedad ya que esto conlleva, una demora en la aplicación del tratamiento, tan necesario para evitar las consecuencias irreversibles de la misma.

El diagnóstico se basa en la combinación de datos clínicos, análisis bioquímicos (en sangre y orina) y del gen *ATP7B*; ningún parámetro de laboratorio aislado permite el diagnóstico de la EW. En la actualidad, la realización de una biopsia hepática (para estudiar el “daño” producido en las células del hígado pero sobre todo para comprobar si hay acúmulo de cobre) se reserva para los casos de EW en que no ha sido posible su diagnóstico con los análisis realizados o si se sospecha otra enfermedad asociada.

El diagnóstico se plantea ante una alteración de las pruebas hepáticas de causa no filiada o en niños o personas jóvenes con temblor u otros movimientos involuntarios, dificultades del lenguaje, alteraciones en la postura o en la marcha o deterioro cognitivo, en especial si se asocia a manifestaciones de enfermedad hepática. Ante la sospecha bien sea por síntomas neuropsiquiátricos o por afectación hepática, se debe solicitar alguna de las siguientes pruebas, según las manifestaciones y gravedad del afectado:

1.1 Estudio bioquímico: ceruloplasmina en sangre y cobre en sangre y orina

La EW cursa típicamente con una disminución de los niveles de ceruloplasmina (una proteína que actúa como transportadora de cobre en el plasma), estando elevados el cobre libre (no unido a ceruloplasmina) en plasma y la cantidad de cobre en orina (ver tabla 1).

Un test de valor diagnóstico para los niños, pero no para adultos, es la prueba de la penicilamina, esta sustancia química se une al cobre en los tejidos y, unida al cobre, pasa a sangre y de ahí a la orina, promoviendo un aumento del cobre urinario. La penicilamina se administra por vía oral y tras su ingesta se mide la cantidad de cobre en la orina de 24 horas. Los pacientes con EW presentan un ascenso muy marcado del cobre urinario tras la toma de penicilamina.

	Normal values	High suspicion of WD
Serum ceruloplasmin	20–40 mg/dL	<10 mg/dL
24-Hour urinary copper excretion	<40 µg (<0.65 µmol)	>100 µg (1.6 µmol)
Liver copper content	<50 µg/g dry weight	>250 µg/g dry weight (>4 µmol/g dry weight)

WD = Wilson's disease.

Tabla 1. Valores normales del metabolismo del cobre y valores sugestivos de EW (tomado de Socha et al. JPGN 2018;66: 334–344)

1.2 Exploración oftalmológica con lámpara de hendidura

Una alteración característica de la EW es el anillo de Kayser-Fleischer, consistente en la presencia de un halo verdoso en el margen externo de la córnea, detectable en ocasiones a simple vista y más claramente mediante esta prueba. La presencia del anillo se detecta en el 60-95% de los pacientes con clínica hepática crónica, solo en el 30% de los niños con síntomas hepáticos agudos y casi en el 100% de pacientes con síntomas neurológicos.

1.3 Biopsia hepática

En los pacientes con EW, la concentración de cobre en hígado está marcadamente elevada. Su cuantificación implica la realización de una biopsia hepática. Es una prueba con una especificidad muy alta para el diagnóstico, aunque es una prueba invasiva y con riesgos asociados.

En casos dudosos, se recomienda la medición del contenido de cobre en el hígado como el siguiente paso para el diagnóstico de EW. Un contenido de cobre >250 mg/g de peso seco (normal <50 mg/g de peso seco) en pacientes no colestásicos se considera diagnóstico de EW en series de adultos.

La precisión de la medición del cobre en el hígado se mejora con una muestra de tamaño adecuado (preferiblemente > 1 cm de largo, mínimo 0,5 cm) que debe colocarse en papel secante y en un recipiente de plástico seco sin cobre para el análisis de absorción atómica en tejido fresco.

La histología hepática por sí sola no puede utilizarse para establecer el diagnóstico de EW. Los principales hallazgos son inespecíficos e incluyen esteatosis

microvesicular y macrovesicular, vacuolas de Mallory que contienen glucógeno hialino en los núcleos, fibrosis portal e inflamación que se asemeja a la HAI con puente fibroso interportal o cirrosis. El depósito de cobre puede demostrarse mediante tinción con rodanina, orceína o ácido rubeánico, pero tiene un valor diagnóstico limitado: la tinción negativa no excluye el aumento del contenido de cobre en el hígado, mientras que la tinción positiva se observa en muchas enfermedades hepáticas asociadas con alteración de la secreción biliar.

1.4 Resonancia Magnética cerebral

Es útil para valorar alteraciones que apoyen el diagnóstico de la EW u otras patologías alternativas.

1.5 Estudio genético

El estudio genético no es estrictamente necesario, pero sí conveniente realizarlo, para tener una confirmación diagnóstica. Se analiza la secuencia del gen *ATP7B* lo que permite la caracterización de las mutaciones causantes de la enfermedad. Es una técnica esencial para hacer el cribado de los familiares una vez diagnosticado el caso índice.

1.6 Score de Ferenci

En niños, el score de Ferenci proporciona una buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de EW.

TABLE 4. Diagnostic score in Wilson's disease, agreed at a consensus meeting (64)

Score	-1	0	1	2	4
Kayser-Fleischer rings		Absent		Present	
Neuropsychiatric symptoms suggestive of WD (or typical brain MRI)		Absent		Present	
Coombs negative hemolytic anemia + high serum copper		Absent	Present		
Urinary copper (in the absence of acute hepatitis)		Normal	1–2 × ULN	>2 × ULN, or normal but >5 × ULN 1 day after challenge with 2 × 0.5 g D-penicillamine	
Liver copper quantitative	Normal		<5 × ULN (<250 µg/g)	>5 × ULN (>250 µg/g)	
Rhodanine positive hepatocytes (only if quantitative Cu measurement is not available)		Absent	Present		
Serum ceruloplasmin (nephelometric assay)		>0.2 g/L	0.1–0.2 g/L	<0.1 g/L	
Disease-causing mutations detected		None	1		2

Assessment of the Wilson's disease diagnostic score

0–1: Unlikely	2–3: Probable	4 or more: highly likely
---------------	---------------	--------------------------

MRI = magnetic resonance imaging; ULN = upper limit of normal; WD = Wilson's disease.

Tabla 2. Score diagnóstico de EW (tomado de Socha et al. JPGN 2018;66: 334–344)

ENFERMEDAD DE WILSON: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

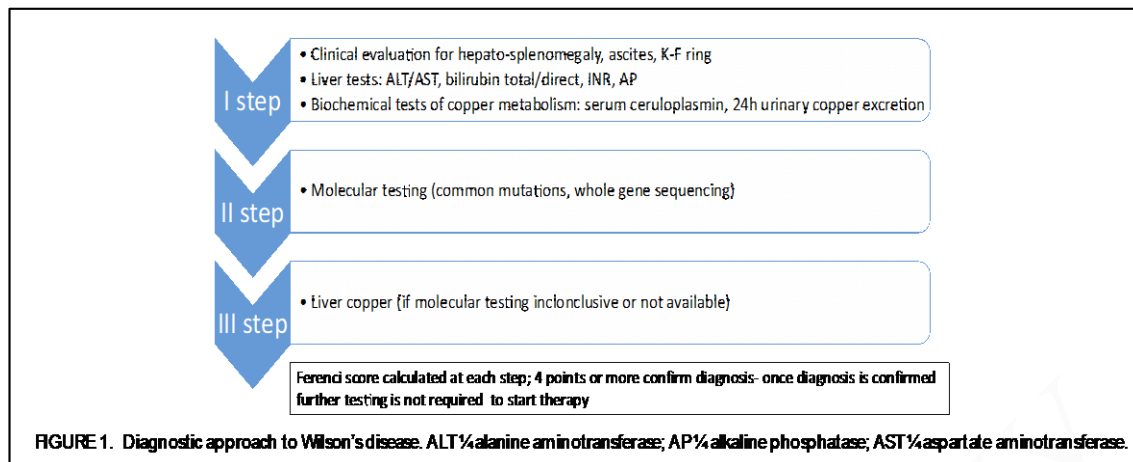


Figura 1. Aproximación diagnóstica de la EW (tomado de Socha et al. JPGN 2018;66: 334–344)

1.7 Estudio a familiares

Es muy importante estudiar a los familiares directos (hermanos, hijos) de un paciente con EW. Aunque el riesgo de transmisión es bajo, el análisis del gen *ATP7B* buscando las mismas mutaciones que el caso índice, está justificado.

2. TRATAMIENTO

2.1 ALIMENTACIÓN

-Agua potable:

Puede contener cobre. Deberá comprobarse la composición con el servicio de aguas municipales de su ayuntamiento (norma: <1 mg / litro)

-Agua de manantial:

Su contenido en cobre puede variar (norma: <1 mg / litro)

-Evitar:

***Todos los hígados**

***Chocolate negro:** El contenido en cobre de los alimentos chocolateados dependerá del porcentaje de cacao. Cuanto más alto sea el porcentaje de cacao, más importante será el contenido de cobre del producto. El cacao en polvo y el chocolate negro (con más de 60%) están desaconsejados)

***Algunos mariscos y crustáceos**

***Cacahuets, almendras, avellanas y nueces**

2.2 FÁRMACOS

Existen diversos fármacos disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Wilson, incluyendo la D-penicilamina, trientina, zinc, tetratiomolibdato y dimercaprol. Una vez que se ha hecho el diagnóstico, el tratamiento debe durar toda la vida.

2.2.1. D-PENICILAMINA

2.2.1.1 Mecanismo de acción

El principal efecto de la D-penicilamina en la enfermedad de Wilson es promover la excreción urinaria de cobre.

2.2.1.2 Dosificación

La dosis en niños es de 20 mg/kg/día administrada en dos o tres dosis. La D-penicilamina se administra mejor 1 hora antes de las comidas, ya que los alimentos inhiben su absorción. La tolerabilidad de la D-penicilamina puede mejorarse comenzando con dosis crecientes.

Puesto que la D-penicilamina tiende a interferir con la acción de la piridoxina, debe proporcionarse una suplementación de piridoxina (vitamina B6) 25mg/día. La D-penicilamina también interfiere con el entrecruzamiento del colágeno y tiene algunas acciones inmunosupresoras.

2.2.1.3 Monitorización del tratamiento

La adecuación del tratamiento se puede controlar mediante la medición de la excreción urinaria de 24h de cobre durante el tratamiento. Será más alta inmediatamente después de iniciar el tratamiento y puede exceder los 16 μmol (1000 μg) en 24h en ese momento. Para el tratamiento a largo plazo, la señal más importante de eficacia es una mejoría clínica y en las analíticas mantenida. La ceruloplasmina sérica puede disminuir después del inicio del tratamiento. Durante el tratamiento, la excreción urinaria de cobre debe encontrarse sobre los 3-8 μmol por 24h.

En los pacientes con enfermedad neurológica de Wilson, la mejoría de los síntomas es más lenta y puede observarse incluso después de tres años. El empeoramiento de los síntomas neurológicos ha sido reportado entre el 10 y el 50% de los pacientes tratados con D-penicilamina durante la fase inicial del tratamiento.

2.2.1.4 Efectos adversos penicilamina

La D-penicilamina está asociada a numerosos efectos secundarios. Los efectos secundarios graves que requieren su interrupción ocurren en aproximadamente el 30% de los pacientes. Las primeras reacciones son fiebre y erupciones cutáneas, linfadenopatía, neutropenia o trombocitopenia, y la proteinuria, que pueden ocurrir en las primeras 1-3 semanas.

Una toxicidad significativa de la médula ósea incluye trombocitopenia grave o aplasia total. En estas condiciones, la D-penicilamina debe interrumpirse inmediatamente. Reacciones tardías incluyen nefrotoxicidad, por lo general anunciada por proteinuria o la aparición de otros elementos celulares en la orina, donde el cese de la D-penicilamina debe ser inmediato. Otras reacciones tardías incluyen un síndrome similar al lupus marcado por hematuria, proteinuria y anticuerpos anti-nucleares positivos, y con dosis más altas de D-penicilamina, que no se suelen utilizar para el tratamiento del síndrome de Goodpasture de la enfermedad de Wilson. Las

toxicidades dermatológicas reportadas incluyen cambios progéricos en la piel y elastosis perforante serpiginosa, y pénfigo o lesiones penfigoides, liquen plano y estomatitis aftosa. Los efectos secundarios tardíos son poco frecuentes e incluyen nefrotoxicidad, miastenia gravis, polimiositis, pérdida del gusto, disminución de la inmunoglobulina A y retinitis serosa.

2.2.2. TRIENTINA

2.2.2.1 Mecanismo de acción

La trientina (dihidrocloruro trietilentetramina o 2,2,2-tetramina) se introdujo en 1969 como una alternativa a la D-penicilamina. La trientina es un quelante con una estructura parecida a la poliamina, químicamente distinta a la de la D-penicilamina. La trientina es un tratamiento eficaz para la enfermedad de Wilson. La trientina, además de utilizarse en pacientes que no toleran la penicilamina, también ha demostrado ser un tratamiento inicial eficaz, incluso en pacientes con enfermedad hepática descompensada desde el principio. En general, los efectos adversos debidos a la D-pe- nicilamina se resuelven cuando es sustituida por la trientina y no vuelven a producirse durante el tratamiento prolongado con trientina.

2.2.2.2 Dosificación

En los niños, no se ha establecido una dosis en función del peso, pero la dosis utilizada generalmente es de 20 mg/kg/día administrada en dos o tres dosis. La trientina debe administrarse 1 h antes o 3 h después de las comidas. Tomarla más cerca de las comidas es aceptable si esto asegura el cumplimiento.

2.2.2.3 Monitorización del tratamiento

La adecuación del tratamiento se controla mediante la medición de la excreción de cobre en orina de 24 horas (después de 2 días de cese del tratamiento) midiendo el cobre no unido a ceruloplasmina.

2.2.2.4 Efectos adversos

El empeoramiento neurológico después del inicio del tratamiento con trientina ha sido reportado, pero parece menos frecuente que con la D-penicilamina.

2.2.3. ZINC

2.2.3.1 Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción es diferente al de la penicilamina y la trientina: el zinc interfiere con la absorción de cobre desde el tracto gastrointestinal. El zinc es probablemente menos eficaz que los agentes quelantes en el tratamiento de la enfermedad establecida de Wilson, aunque los datos son limitados y no controlados. Aunque el zinc está actualmente reservado como tratamiento de mantenimiento, también se ha usado como terapia de primera línea, más comúnmente en pacientes asintomáticos o presintomáticos. Mientras que la monoterapia de zinc parece ser eficaz y segura en la enfermedad neurológica de Wilson y en los hermanos asintomáticos, se necesita mucha precaución en pacientes con enfermedad de Wilson.

hepática. Se ha visto deterioro hepático ocasional. Por lo tanto, la monoterapia sólo con zinc para la enfermedad hepática sintomática de Wilson es controvertida.

En los casos de enfermedad neurológica el resultado del tratamiento sólo con zinc, en general, es bueno.

Las guías actuales recomiendan que todos los pacientes sintomáticos con enfermedad de Wilson reciban un agente quelante (penicilamina o trientina). El zinc puede tener un papel como terapia de primera línea en pacientes neurológicos.

2.2.3.2 Dosificación

Se utilizan diferentes sales de zinc (sulfato, acetato, gluconato). No existen diferencias con respecto a la eficacia entre las diferentes sales de zinc, pero sí respecto a la tolerabilidad (se toleran mejor las sales de acetato).

La dosis recomendada es de 25 mg dos veces al día de zinc elemental en niños menores de 5 años, 75 mg/día (si el peso corporal <50 kg) o 150 mg/día (si el peso corporal > 50 kg) divididas en 3 dosis en niños mayores de 5 años. El zinc no debe tomarse con los alimentos porque interfiere con su absorción (tomar 30 minutos antes de las comidas), y no se recomienda la restricción de cobre en la dieta porque el zinc bloquea la absorción de cobre desde el tracto gastrointestinal.

2.2.3.3 Monitorización del tratamiento

La adecuación del tratamiento con zinc es juzgado por la mejora clínica y bioquímica y midiendo la excreción urinaria de cobre en 24 horas, que debe ser inferior a 1,6 $\mu\text{mol}/24\text{h}$ en tratamiento estable. Además, el cobre no unido a ceruloplasmina debe descender con un tratamiento eficaz. La excreción urinaria de zinc puede medirse de vez en cuando para comprobar el cumplimiento.

2.2.3.4 Efectos adversos

El zinc tiene pocos efectos secundarios. La irritación gástrica es un problema común y dependerá de la sal empleada. El zinc puede tener efectos inmunosupresores y reducir la quimiotaxis de los leucocitos. Las elevaciones en la lipasa sérica y/o amilasa se pueden producir sin evidencia clínica o radiológica de pancreatitis. El deterioro neurológico es raro con el uso de zinc.

ENFERMEDAD DE WILSON: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

	Zinc salts	D-penicillamine	Trientine
Dosage in children	Zinc acetate, zinc sulphate Age >16 years and body weight >50 kg: 150 mg* day in 3 divided doses. Age 6–16 years and body weight <50 kg: 75 mg* day in 3 divided doses younger than 6 years of age: 50 mg* day in 2 divided doses	Starting dose: 150–300 mg/day, gradually increasing once a week up to 20 mg/kg/day given in 2 or 3 divided doses or 1000 mg (max 1500 mg) in young adults given in 2 or 4 divided doses. Maintenance dose: 10–20 mg/kg/day up to 750 mg–1000 mg/day in 2 divided doses	Starting dose: 20 mg/kg/day or 1000 mg (max 1500 mg) in young adults given in 2 or 3 divided doses. Maintenance dose: 900–1500 mg/day in 2 or 3 divided doses.
Administration	1 hour before meal or 2 hours after meal	1 hour before meal or 2 hours after meal	1 hour before meal or 3 hours after meal
Adequacy of treatment parameters	Urinary copper excretion: 30–75 µg (0.5–1.2 µmol/L) /24 hours on maintenance treatment Serum zinc level >125 µg/dL Urinary zinc >2 mg/24 h on maintenance treatment	Urinary copper excretion: 200–500 µg (3–8 µmol/L)/24 hours on maintenance treatment	Urinary copper excretion: 200–500 µg (3–8 µmol/L)/24 hours on maintenance treatment
Liver function improvement	Usually 2–6 months, ALT normalization within 1 year	Usually 2–6 months	Usually 2–6 months
Indication for a drug change	Persistent ALT >3× upper limit of normal and/or INR >1.5 Poor tolerance, for example, nausea, abdominal pain, gastric ulcerations	Poor tolerance or side effects, for example, hypersensitivity reactions, fever, neutropenia, thrombocytopenia, lymphadenopathy or proteinuria	Poor tolerance or side effects, for example, allergic reactions, arthralgia, sideroblastic anemia

ALT = alanine aminotransferase.
* - elemental zinc.

Tabla 3. Dosificación de los fármacos y monitorización del tratamiento (tomado de Socha et al. JPGN 2018;66: 334–344)

2.3 ESTRATEGIA A SEGUIR

El tratamiento debe individualizarse según las condiciones clínicas del niño, definidas por el tipo y la gravedad de la afectación de órganos.

En niños asintomáticos o con solo síntomas hepáticos leves, todos los tratamientos disponibles han demostrado su eficacia. En pacientes sintomáticos con EW, las guías actuales recomiendan el uso de agentes quelantes (D-1 penicilamina, trientina) como terapia de primera línea.

Existe la posibilidad de hacer un tratamiento secuencial o combinado (quelantes + zinc), pero existen pocos estudios.

2.4 MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

El tratamiento de la EW debe llevar a una exploración clínica normal y pruebas de función hepática normales. Los pacientes deben evitar el consumo de alcohol y los fármacos hepatotóxicos.

La monitorización debe realizarse una vez a la semana al inicio del tratamiento, especialmente mientras se aumentan las dosis de penicilamina, cada 1 a 3 meses hasta la remisión y cada 3 a 6 meses después.

El seguimiento incluye exploración clínica (búsqueda de nuevos síntomas de EW o relacionados con eventos adversos del tratamiento) y pruebas de función hepática, que deben normalizarse progresivamente en un plazo de 3 a 12 meses. La excreción de cobre en orina de veinticuatro horas debe aumentar después del inicio de

ENFERMEDAD DE WILSON: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

la terapia con D-penicilamina o trientina, seguida de una disminución una vez que las pruebas de función hepática vuelven a la normalidad, lo que indica una reducción en la carga corporal de cobre. En general, los niños presintomáticos excretan menos cobre que aquellos con enfermedad sintomática. La excreción urinaria de cobre debe estar entre 200 y 500 mg / 24 horas durante la terapia de mantenimiento con D-penicilamina o trientina. La monitorización de los pacientes en tratamiento con zinc debe garantizar una reducción de la excreción urinaria de cobre (inicialmente <100 mg / 24 h, y entre 30 y 75 mg / 24 h en el tratamiento de mantenimiento); niveles bajos por debajo de 30 mg / 24 h sugieren una sobredosis de zinc. Además, los niveles séricos de zinc y la excreción urinaria de zinc deben mantenerse por encima de 125 mg/dl y 1,5 a 2 g/día, respectivamente; niveles más bajos generalmente indican un cumplimiento deficiente de la terapia.

También es importante controlar el recuento de células sanguíneas y detectar cualquier evento adverso relacionado con el tratamiento (como la proteinuria). La neutropenia y la anemia pueden deberse a una falta de movilización del hierro, con una elevación de las transaminasas debido al aumento del hierro hepático acompañado de un aumento de la ferritina que indica un exceso de tratamiento. Esto justificaría la interrupción temporal del tratamiento, con una estrecha observación, seguida de la reintroducción del tratamiento a una dosis reducida.

BIBLIOGRAFÍA:

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. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2018;66(2):334-44.

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. Journal of Hepatology. 2012;56(3):671-85.

FISABIO-UVEG. Guía de la Enfermedad de Wilson.

Asociación Enfermedad de Wilson

Dirección postal:
C/Avenida de la Constitución 82- 5º- 11º A
C.P. 46009 – VALENCIA
Correo electrónico: asociaciondewilson@gmail.com
Teléfono: 634 582 680