

ENFERMEDAD DE WILSON: PUESTA AL DÍA

CARLOS CASTAÑEDA GUILLOT, M.D.¹

RESUMEN

La Enfermedad de Wilson (EW), es una afección autosómica recesiva provocando una alteración en el transporte del cobre, produciendo una sistémica acumulación en múltiples órganos del mismo, particularmente en el cerebro y el hígado. La EW es considerada una rara enfermedad. La enfermedad comienza usualmente en la infancia y en el adulto joven. Se han argumentado distintos estadios de la enfermedad que explican su diversidad clínica. Las manifestaciones clínicas pueden ser considerablemente variables. La EW al ser una afección multiórgano, en su curso pueden presentarse otras manifestaciones extrahepáticas, aparte de las neurológicas y psiquiátricas.

Palabras claves: Enfermedad de Wilson, Actualización, Niños

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Wilson (EW) fue descrita inicialmente en 1912 por el neurólogo Samuel Alejandro Kinnier Wilson. Fue definida como una rara enfermedad, familiar, progresiva e invariablemente fatal, caracterizada principalmente por alteraciones neurológicas y cirrosis hepática. En 1921, Hall describió los síntomas hepáticos e introdujo el nombre de degeneración hepatolenticular. También fue conocida en el pasado como pseudoesclerosis de Westphal-Strumpel.

En el transcurso de los años consecutivos a su descripción inicial se identificó inicialmente el acumulo de cobre en el hígado y posteriormente la asociación con la acumulación del metal en el cerebro de los pacientes con la enfermedad. Kayser describió un anillo en la córnea de color verde-carmelita en un paciente que padecía una pseudoesclerosis. Es en 1936, que Policard et al., confirman el depósito de cobre en el anillo. Bearn

SUMMARY

Wilson's Disease (WD) is an autosomal recessive condition causing a disturbance in the transport of copper, producing a systemic accumulation thereof in multiple organs, particularly in the brain and liver. The WD is considered a rare disease. The disease usually begins in childhood and young adulthood. Have argued different stages of the disease to explain its clinical diversity. Clinical manifestations may be considerably variables. The WD to be a multi-organ disease, its course may be other extrahepatic manifestations, apart from neurological and psychiatric disorders.

Key words: Wilson's Disease, Update, Children

reveló en 1953, la condición de su herencia y el gen causante de la enfermedad ATP7B fue identificado y clonado en 1993^{1,2}.

La EW es una afección autosómica recesiva provocando una alteración en el transporte del cobre, produciendo una sistémica acumulación en múltiples órganos del mismo, particularmente en el cerebro y el hígado. La afectación permanente de éstos órganos puede ser prevenida, si se realiza el diagnóstico precoz de la enfermedad y se inicia tratamiento para descuprificar al paciente. El diagnóstico puede variar desde las manifestaciones hepáticas a las neurológicas, en ocasiones asociado al anillo de Kayser-Fleischer, producido por la acumulación de cobre en la córnea, que junto a la disminución de la concentración de ceruloplasmina orienta la posibilidad de establecer la presencia de la enfermedad.

El reconocimiento de la enfermedad incluye el anillo de Kayser-Fleischer, reducidas concentraciones de ceruloplasmina en la circulación de la sangre, la capacidad de cuantificar elevadas concentraciones de cobre en orina durante 24 horas y en muestras de tejido hepático obtenido por biopsia percutánea. Más recientemente los estudios para el diagnóstico molecular han permitido definir los patrones de haplotipos o polimorfismos de ADN relacionado con

¹Profesor Consultante de Gastroenterología Pediátrica. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto Nacional de Gastroenterología. Sección de Gastroenterología Pediátrica. La Habana, Cuba

Recibido para publicación: septiembre 15, 2012
Aceptado para publicación: noviembre 15, 2012

ATP7B, el cual es útil para la identificación de los familiares de primer grado diagnosticados o para examinar directamente la mutación ATP7B específica de la enfermedad en ambos alelos del cromosoma 13¹⁻⁴.

PATOGENIA

El cobre es un mineral esencial para el organismo humano, es necesario para complejas y precisas interacciones que ocurren entre algunas proteínas para mantener un apropiado balance del metal en la célula. El cobre por su potencial de oxidación-reducción (redox) participa en muchos procesos fisiológicos y como importante cofactor para el metabolismo enzimático, como citocromo c oxidasa (oxidación mitocondrial), superóxido dismutasa cobre-cinc (defensa antioxidativa), lisil oxidasa (entrecruzamiento de colágeno), entre otras. La proporción de cobre aportado en la dieta es de un promedio de 2,5 g; lo recomendado a ser ingerido es de 0,9 g/día. El fin de mucho del cobre ingerido en la dieta es ser excretado^{1,2,4}.

El cobre tras ser ingerido en distintos alimentos es absorbido por los enterocitos, principalmente en el duodeno y porciones proximales del yeyuno y transportado en la sangre por la circulación portal al hígado y otros tejidos, en asociación a amino ácidos (histidina) o proteína (albúmina). El hígado juega un importante papel al utilizar el cobre para sus necesidades metabólicas; sintetiza, secreta y distribuye el metal contenido en una proteína, la ceruloplasmina en el organismo humano; y excreta el exceso del cobre a la bilis cuando la concentración celular del metal está elevada. En la actualidad es reconocido una excreción reducida por la bilis, como resultado de una disfunción de la ATPasa transportadora del cobre, la ATP7B, la cual juega un papel principal en la acumulación del metal en el hígado y otros órganos. La incorporación del cobre en la proteína ceruloplasmina es también afectada por daño en la función de ATP7B, determinando una reducción en los niveles de circulación de la holoproteína⁵⁻¹⁰.

PREVALENCIA

La EW es considerada una rara enfermedad. Se describe una prevalencia de 1 por 30,000, con un estado de portador de 1 en 90 y un rango de incidencia de 15 a 30 por millón, aunque estos datos corresponden a cifras entre 1968 y 1981. Estos resultados pueden variar por países. En Alemania Oriental se ha reportado una incidencia de 29 por un millón, mientras en Japón de 1

por 33 por millón, por lo que la prevalencia puede estar en relación a la ocurrencia diagnóstica, debido a que no siempre la enfermedad es determinada, por lo que ocurre un subregistro de la misma. El advenimiento de nuevas técnicas ha permitido considerar una mayor prevalencia, por ejemplo 1 en 2000 en Islas Canarias (España), coincidiendo con recientes estudios realizados en Japón, que informan en niños una relación de 1 en 1400 a 1 en 8000 usando determinación de ceruloplasmina por método de ELISA. El riesgo de padecer la enfermedad entre los hermanos es de 25%, los hijos de 1 en 200, los sobrinos de 1 en 600 y los primos de primer grado de 1 en 800¹⁻⁴.

EDAD DE PRESENTACIÓN

La enfermedad comienza usualmente en la infancia y en el adulto joven. Se ha reportado en la literatura pacientes desde los 3 hasta los 72 años de edad. A temprana edad se han descrito manifestaciones clínicas de la enfermedad con hepatomegalia o elevación persistente de las aminotransferasas en niños asintomáticos. La mayoría de los pacientes se presentan entre 5 a 35 años. El diagnóstico se ha incrementado en la infancia por encima de los 5 años de edad y con manifestaciones atípicas por encima de los 2 años y excepcionalmente con cirrosis con edad de 3 años y con insuficiencia hepática aguda con 5 años de edad. En general, la edad promedio considerada es generalmente menor de 40 años. La EW abarca otros síntomas, como neurológicos o psiquiátricos^{1,2,4,11}.

La mitad de los pacientes no tratados se mantienen asintomáticos durante la adolescencia y puede manifestarse la enfermedad en ellos por encima de los 40 años de edad. La posibilidad de ser diagnosticada la EW después de los 60 años ha sido reportada en el curso de cirrosis hepática. El paciente de mayor edad descrito (72 años) sufría de desequilibrio neurológico progresivo asociado a insuficiencia hepática. Los estudios genéticos no han permitido establecer una significativa correlación fenotipo-genotipo y no se han identificado otras mutaciones ATP7B que puedan contribuir en la expresión tardía de fenotipos de la enfermedad^{1-4,11}.

HISTORIA NATURAL

Se han argumentado distintos estadios de la enfermedad que explican su diversidad clínica. En un estadio 1 se ha descrito una acumulación progresiva de

cobre en el citosol del hepatocito. El proceso continua en todos los sitios de unión para saturarlo de cobre. Este estadio es asintomático y habitualmente ocurre antes de los 5 años de edad. En el estadio II el cobre en el hepatocito es redistribuido del citosol a los lisosomas, y al mismo tiempo es liberado al hígado. Si esta descarga ocurre gradualmente el paciente se mantiene asintomático. Si la redistribución es rápida sobreviene necrosis hepática y comienzan a aparecer síntomas del órgano debido a la enfermedad. Por otra parte una rápida liberación del cobre en la sangre produce anemia hemolítica. Este estadio frecuentemente desencadena insuficiencia hepática fulminante y requiere de trasplante del órgano. En otras ocasiones no se arriba a este último estadio y se mantiene asintomático con evolución silente de la enfermedad. En un estadio III, el cobre se continúa acumulando en los lisosomas y se desarrolla diferentes grados de fibrosis con la consiguiente cirrosis. En este estadio el acumulo del cobre también puede ocurrir en otros tejidos, como el cerebro córnea, riñón y esqueleto. Los enfermos consiguen mantenerse asintomáticos por años si el progresivo depósito de cobre es lento, pero si el acumulo ocurre rápidamente, pasa al estadio IV al desarrollar en un aparente corto tiempo manifestaciones en el hígado y el cerebro. El estadio V está en relación al inicio del tratamiento antes que se desencadene el fallo hepático agudo, que conlleva a la muerte del paciente o daño cerebral irreversible. En este estadio la excreción de cobre por el efecto quelante del medicamento tiende a reducir el acumulo de metal, la reparación de los tejidos dañados y mejoría en el estadio clínico del paciente¹².

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas pueden ser considerablemente variables. La presentación típica es representada principalmente por manifestaciones hepáticas, neurológicas o neuropsiquiátricas (Tabla 1). En la edad pediátrica puede ser de curso asintomático, en otras ocasiones de forma hepática predominante con hepatomegalia y elevación de aminotransferasas séricas halladas incidentalmente. La presencia de esplenomegalia es expresión de hipertensión portal por una inaparente cirrosis. Otros síntomas dependientes del hígado incluyen, ictericia y manifestaciones de hepatitis aguda, que asemejan una hepatitis viral o indistinguible de hepatitis autoinmune. Algunos pacientes cursan con anormalidades bioquímicas o hallazgos histológicos de esteatosis hepática en la biopsia. Otros se muestran como enfermedad hepática crónica con evidencia de

cirrosis compensada o descompensada y puede también presentarse como una insuficiencia hepática aguda asociada con anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa y fallo renal agudo. En ocasiones la presencia de episodios transitorios de ictericia puede ser detectada debido a la hemólisis, en estos casos generalmente la afección del hígado no ha sido establecida previamente¹⁻⁴

Las manifestaciones neurológicas en la EW se presentan más tardíamente en relación a la afección del hígado, hasta en la tercera década de la vida, aunque puede aparecer en edades tempranas o en el transcurso de la adolescencia. Entre ellas se distinguen en la infancia trastornos de conducta, deterioro de la actividad escolar o incapacidad para realizar actividades que requieren de una buena coordinación visión-mano. La escritura manual puede afectarse y pequeños calambres al escribir pueden ser referidos, como en la enfermedad de Parkinson (micrografía). Otras manifestaciones ocurren como expresión de enfermedad neurológica, incluye temblores, carencia de coordinación motora, babeo, disartria, distonia y espasticidad. La posibilidad de disfagia puede producirse por afectación de parálisis pseudo bulbar con aspiración, si es severa. La disautonomía puede estar presente. La cefalea migrañosa e insomnio ha sido reportada, sin embargo el comienzo brusco de estos síntomas es infrecuente^{1,2,13,14}.

El 20% de los pacientes debuta como una enfermedad psiquiátrica pura con síntomas de neurosis con manifestaciones de depresión, ansiedad, delirio o franca psicosis asemejando esquizofrenia o psicosis maniaco-depresiva^{1,12,13}.

Anillo de Kayser-Fleischer. Es un signo ocular cardinal de la EW causado por depósito de cobre en la córnea (lámina o membrana corneal de Descemet). Se ha reportado en la infancia por encima de los 5 años de edad, aunque se estima su presencia generalmente en los niños mayores de 8 años de edad. En los pacientes con manifestaciones neurológicas y/o psiquiátricas se informa entre 85% a 100%, pero sólo entre 33% a 89% con manifestaciones hepáticas y entre 0% a 59% en los asintomáticos; estos resultados se han obtenido en amplios estudios. El anillo de Kayser-Fleischer puede no estar necesariamente presente junto a síntomas neurológicos bien establecidos. Cuando es visible por inspección directa el anillo corneal aparece como una

Tabla 1
Síntomas y signos en la enfermedad de Wilson

Localización	Expresión clínica	Manifestaciones clínicas
HÍGADO	Subclínica	Hepatomegalia asintomática Esplenomegalia aislada
	Aguda	Elevación persistente enzimas hepáticas Hepatitis aguda ligera limitada Fallo hepático agudo/fulminante con/sin hemólisis
	Crónica	Esteatosis hepática Similar hepatitis autoinmune Hepatitis crónica severa con fibrosis progresiva Cirrosis hepática compensada o descompensada
NEUROLÓGICAS	Movimiento y coordinación	Temblores / movimientos involuntarios Disartria, disfagia Ataxia, distonía, corea atetosis (movimientos anormales localizados o generalizados)
	Otros	Rigidez, bradiquinesia, parkinsonismo Micro/macrografía Trastornos cognitivos y de concentración Hipersalivación Cefalea migrañosa Epilepsia (rara, pero más frecuente que en la población general).
PSIQUIÁTRICOS	Generales	Cambios en la personalidad Depresión Insomnio Ansiedad
	Psicóticos (poco frecuentes)	Alucinaciones Catatonia Ilusiones
OTROS ÓRGANOS	Ojos	Anillo de Kayser-Fleischer (frecuente) Catarata en girasol
	Renal	Disfunción tubular, aminoaciduria, Sínd. Fanconi
	Hematológicos	Anemia, trombocitopenia, (en relación a la terapia
	Vesícula biliar	Litiasis biliar)
	Piel	Síndrome Stevens-Johnson (A veces relación con terapia con D-penicilamina))
	Otros	Pancreatitis, hipoparatiroidismo, otros trastornos endocrinos,

banda de pigmento de color oro-carmelita próximo al limbo. En el examen en lámpara de hendidura realizado por un observador experto se identifican los anillos en muchos pacientes. Es importante destacar que el anillo de KF no es patognomónico de la EW y aunque raro, puede ser visto en otras enfermedades hepáticas por acumulo secundario del cobre, como la cirrosis biliar primaria, cirrosis criptogénica, hepatitis crónica y hepatitis neonatal^{1,2,4}.

Otro hallazgo oftalmológico son las cataratas en girasol, apreciable en lámpara de hendidura por depósito de cobre en el cristalino. Estas alteraciones no obstruyen la visión. Ambos, el anillo el Kayser-Fleischer y las cataratas en girasol desaparecen gradualmente con el tratamiento médico descuprificante o el trasplante hepático, aunque el rango de desaparición no se correlaciona con la resolución de los síntomas clínicos de la enfermedad. La reaparición de estas alteraciones oftalmológicas en quienes habían desaparecido previamente sugieren incumplimiento del tratamiento^{13,14}.

Hemólisis. La hemólisis es reconocida en la EW, puede preceder otras manifestaciones clínicas de la enfermedad y ser causa en corto plazo o progresar a anemia, y ser la primera manifestación clínica de la enfermedad. La hemólisis puede ser consecuencia de un daño oxidativo a la membrana de los glóbulos rojos por un exceso de cobre, pero este mecanismo persiste desconocido. Como consecuencia de la hemólisis y asociado a cirrosis, resulta litiasis vesicular como complicación. Los cálculos son de tipo mixto, conteniendo colesterol y pigmentos biliares. La litiasis vesicular puede ser expresión clínica de presentación de la EW. En la infancia su presencia hace necesario a descartar la enfermedad y tener presente en el diagnóstico diferencial^{1-4,12}.

OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La EW al ser una afección multiórgano, en su curso pueden presentarse otras manifestaciones extrahepáticas, aparte de las neurológicas y psiquiátricas. El daño renal es la complicación más reconocida, caracterizado por disfunción tubular proximal, se acompaña de aminoaciduria, hiperfosfaturia e hiper calciuria: La misma y una inadecuada acidificación de la orina pueden contribuir a la formación de litiasis renal; a veces es común la

nefrolitiasis, que puede predecir la enfermedad. Además glomerulonefritis membrana proliferativa ha sido descrita relacionada por la presencia de enfermedad hepática, más que de la propia EW por sí misma. Elevadas concentraciones de cobre se ha reportado en pacientes no tratados. La coloración con ácido rubeánico ha demostrado la presencia de gránulos presumiblemente de cobre en el interior del epitelio tubular. La función renal mejora por el tratamiento con D-penicilamina¹⁻⁴.

Una amplia variedad de anomalías esqueléticas ha sido observada en pacientes con EW. Esto incluye osteoporosis prematura, raquitismo, osteomalacia, fracturas espontáneas, osteocondritis disecante y osteoartritis. La desmineralización ósea es común. A consecuencia del daño renal productor de la hiperfosfaturia e hiper calciuria se origina hipofosfatemia e hipocalcemia principales causas de la desmineralización. En la infancia es raro la presencia de dichas alteraciones en los exámenes radiológicos. El daño crónico del hígado por sí mismo puede ser causa de las alteraciones esqueléticas. Elevados niveles de cobre ha sido reportado en biopsia de los cartílagos realizada en algunos pacientes^{2,3}.

Otras complicaciones descritas comprende cardiomiopatía, hiperparatiroidismo, pancreatitis, infertilidad y abortos a repetición. La afección cardíaca incluye alteraciones electrocardiográficas, arritmia, reportada presumiblemente en algunos casos como causa de muerte súbita, e hipotensión ortostática asintomática. Los hallazgos patológicos del corazón no se correlacionan con el contenido de cobre en el miocardio, que puede ser bajo o elevado^{2,3,12}.

FORMAS CLÍNICAS

Clásicamente se han postulado cinco formas clínicas: 1) asintomática, 2) hepática pura, 3) neurológica, 4) mixta (hepática y neurológica) y 5) hemolítica. Algunos autores incorporan la forma psiquiátrica a la neurológica, bajo el término de neuropsiquiátrica y otros la exponen como independiente o sexta forma^{2,4}.

EXÁMENES DE LABORATORIO

Enzimas hepáticas. Los exámenes bioquímicos de función del hígado son generalmente anormales. La alanina de aminotransferasa sérica está aumentada,

excepto en una temprana edad. El grado de elevación puede ser ligero y no reflejar la severidad de la enfermedad hepática. La fosfatasa alcalina puede estar normal o descendida. La relación entre la cifra de esta enzima y la bilirrubina tiene valor pronóstico en las formas fulminantes, siendo más acentuado si esta relación es inferior a dos^{1,4}.

Ceruloplasmina. La ceruloplasmina sérica es una α -2-globulina azul con actividad oxidasa. Es principalmente sintetizada en las células hepáticas y es secretada a la circulación como holoceruloplasmina. Ella transporta más del 95% del cobre plasmático, el cual es liberado a los tejidos. Cualquier fallo durante la síntesis, por lo cual el cobre no puede ser incorporado a la ceruloplasmina, resulta en la secreción de apoceruloplasmina, y moderadas cantidades son liberadas a la circulación. La ceruloplasmina puede ser medida por métodos inmunoquímicos y por actividad enzimática y expresada en unidades de masa (g/l) y unidades de actividad respectivamente^{1,2,4}.

La apoceruloplasmina tiene una vida media corta, de alrededor 5 horas comparada con la holoceruloplasmina de 5,5 días. En la EW el defecto en la proteína ATP7B falla para incorporar el cobre a la apoceruloplasmina, entonces más moléculas de ceruloplasmina están presentes en la circulación, resultan en la forma de apo y son más rápidamente metabolizadas, con reducción significativa en la circulación de los niveles de ceruloplasmina en muchos pacientes^{5,6}.

La concentración sérica de la ceruloplasmina es dependiente de la edad. Es muy baja fisiológicamente en el recién nacido y hasta la edad de 6 meses. Picos de elevación mayores a los niveles del adulto pueden ocurrir en etapas tempranas de la infancia, alcanzando un máximo entre los dos a tres años de edad. Después descende lentamente hasta los 12 años de edad, cuando alcanza de manera definitiva los niveles del adulto. El valor tradicional menor de 0,20 g/l (20 mg/dL) no es aplicable a los niños pequeños, la mujer embarazada y las mujeres que reciben tratamiento con estrógenos. Otros factores han sido ampliamente evaluados en los sujetos normales, como la menstruación, y el referido embarazo, los que pueden influenciar en su concentración. No se ha reportado correlación entre la misma y el genotipo ATP7B. En general el intervalo de referencia de la ceruloplasmina sérica es entre 0,20 a 0,40 g/l en adultos normales. Los niveles menores de

0,20 g/l son tradicionalmente evaluados como diagnósticos para EW^{1,3,4}.

La deficiencia de ceruloplasmina puede presentarse en otras condiciones patológicas como la enfermedad de Menkes, la malnutrición proteíno-calórica, síndrome nefrótico, enteropatía perdedora de proteínas, deficiencia adquirida de cobre, en severa alteración de la función de síntesis del hígado y en la aceruloplasminemia. El 10-20% de los pacientes heterocigotos de EW tienen reducida la concentración de ceruloplasmina, mientras puede ser normal hasta en más del 35% de los pacientes de EW con forma hepática de presentación y en un 60% de los pacientes con insuficiencia hepática fulminante. En consideración a estos criterios la ceruloplasmina no resulta un método ideal para el diagnóstico de la EW, al no ser siempre fidedigno en los pacientes sintomáticos y con un riesgo particular de seguridad en los asintomáticos, que no excluye el diagnóstico. Por lo que se puede afirmar que un nivel sérico bajo de ceruloplasmina no necesariamente indica la presencia de EW, aunque niveles muy bajos (<5 mg/dL) pueden ser considerado como fuerte evidencia para el diagnóstico de EW^{7,12,14,15}.

Cobre sérico total y cobre no unido a la ceruloplasmina. El cobre sérico total está bajo en la EW, independientemente que se trata de una enfermedad por acumulo del metal. La ceruloplasmina conduce seis átomos de cobre, y las concentraciones de cobre sérico y ceruloplasmina son posiblemente correlacionadas. En las personas normales (90-95%) el cobre sérico total (μ mol/l) es aproximadamente equivalente a la cantidad obtenida de la multiplicación de la concentración de ceruloplasmina (g/l) por 47. En muchos pacientes con EW la holoceruloplasminemia está ausente y la concentración de cobre total está entonces marcadamente reducida. En la EW el cobre incorporado a la ceruloplasmina está usualmente disminuido en proporción a la disminución de la ceruloplasmina en la circulación. En pacientes con severo daño del hígado el cobre sérico puede estar normal a pesar de presentar una disminución de la ceruloplasmina. En el caso de insuficiencia hepática aguda por EW el cobre sérico puede estar marcadamente elevado debido a una súbita liberación abundante del metal de los tejidos acumulados. Niveles de cobre sérico normal o elevado ante una disminución de la ceruloplasmina indica un incremento en la

concentración de cobre no unido a la ceruloplasmina en sangre o cobre libre^{1-4,15}.

Las concentraciones de cobre no unidas a la ceruloplasmina han sido propuestas como diagnóstico para EW. Está elevada en cantidad superior a 25 µg/dL (250 µg/L) en casi todos los pacientes no tratados (normal <15 µg/dL o <150 µg/L). El cobre no unido a la ceruloplasmina se estima del cobre total y la ceruloplasmina. La cantidad de cobre aproximadamente asociado es 3,15 µg de cobre por miligramo de ceruloplasmina. Por lo que el cobre no unido a la ceruloplasmina es la diferencia entre la concentración del cobre sérico total en microgramos por decilitro y 3 veces la concentración de ceruloplasmina en miligramos por decilitro. El cobre libre o no unido a la ceruloplasmina puede estar elevado en la insuficiencia hepática aguda de cualquier causa, no sólo por EW; en la colestasis crónica y en casos de intoxicación de cobre por ingestión o envenenamiento¹⁻³.

La interpretación de los valores del cobre libre o no unido a la ceruloplasmina es dependiente de un adecuado método para medir ambos, el cobre sérico y la ceruloplasmina. Si la medida del cobre sérico es inadecuada o más comúnmente, si la medida de la ceruloplasmina sobrestima la holoceruloplasmina, entonces la medición del cobre libre o no unido a la ceruloplasmina puede no ser interpretada por ser un número negativo. Dicha determinación puede ser de más valor para el control del tratamiento que para el diagnóstico de la EW. En muchos pacientes con tratamientos prolongados la concentración de cobre libre puede ser señal de depleción sistémica de cobre por los efectos de la terapia quelante. La fórmula postulada para calcular el cobre libre ha sido criticada fuertemente. Y desechado por distintos autores. La determinación del cobre libre puede no ayudar y por tanto no ser de utilidad para el diagnóstico, resultando en un elemento de confusión para precisar la EW.

Cuantificación de cobre urinario y prueba de sobrecarga con D-penicilamina. La excreción de cobre urinaria en 24 horas es casi invariablemente elevada (>100 µg/día o >1,0 µmol/día), en los pacientes con EW. Su utilidad para el diagnóstico es subóptima, siendo también usado para el control evolutivo del tratamiento. La excreción de cobre urinario refleja la cantidad de cobre libre o no unido a la ceruloplasmina en la circulación. La posibilidad de su recolección durante 24 horas en la infancia puede resultar difícil. Las

limitaciones en el método, por insuficiencia o exceso, sobreestiman los niveles de cobre. La contaminación por cobre exógeno es otro aspecto que ha sido referido^{1-4,12,13}.

Los niveles convencionales para el diagnóstico de EW es >100 µg/24 horas (>1,6 µmol/24 horas) en pacientes sintomáticos. Recientes estudios indican que la excreción urinaria basal de 24 horas de cobre puede ser <100 µg como presentación en el 16% al 23% de pacientes diagnosticados con EW. Los límites para la excreción normal de 24 horas varían según los laboratorios clínicos. Muchos laboratorios consideran 40 µg/24 horas (0,6 µmol/24 horas) como límite superior normal. La determinación de la excreción del cobre basal urinario, aunque forma parte del estudio para pesquisar la EW en hermanos, no ha sido aceptada de manera aislada como método de pesquisa^{1-4,14-16}.

En la infancia se ha validado la determinación de cobre urinario de 24 horas después de sobrecarga con D-penicilamina y re-evaluado recientemente su utilidad, especialmente en niños, lo cual no es así para el adulto. Valores de excreción superior a 25 µmol/24 horas es admitida como prueba diagnóstica para la EW. Este examen se debe indicar cuando los valores del cobre urinario estén entre 0,6 y 1,6 µmol/24 horas, ante la posibilidad de paciente heterocigótico^{3,4,16}.

La prueba de sobrecarga consiste en la administración inicial de D-penicilamina, a dosis de 500 mg y repetir la misma a las 12 horas, independiente del peso corporal, por 1 o 2 días previos a la recolección de 24 horas de la muestra de orina. La elevación de la cupruria por encima del máximo del valor basal es diagnóstica para EW. En ocasiones los valores de excreción pueden resultar muy altos, hasta >1600 µg de cobre en 24 horas (>25 µmoles/24 horas). Se ha postulado que la prueba de excreción de cupruria de 24 horas con sobrecarga de D-penicilamina es válida para el diagnóstico de EW en pacientes con enfermedad hepática activa (sensibilidad de 92%), pero de pobre valor para excluir el diagnóstico en los hermanos asintomáticos (sensibilidad sólo de 40%). Esta prueba puede ser indicada en adultos, pero mucho de los estudios muestran dosis diferentes y en el tiempo de administración del medicamento quelante^{1,2,16}.

Cuantificación de cobre en hígado. El contenido de cobre hepático >250µg/g de tejido seco en ausencia de

colestasis es considerado diagnóstico para la EW. Para estas cifras se ha reportado una sensibilidad de 83,3% y especificidad de 98,5%, lo que sugiere que valores <75µg/g de tejido seco no es característico de la enfermedad, con sensibilidad de 96,5% y especificidad de 95.4%. Los valores entre 75 y 250µg/g de tejido seco no son concluyentes. Es de interés considerar los errores en la muestra y la distribución heterogénea de cobre en el hígado, lo que puede contribuir a un contenido diferencial en valores superiores a 500 veces. Es importante tener presente el riesgo de la biopsia hepática y la coagulopatía que puede cursar de manera prolongada, fiel expresión de complicación de la severidad del daño hepático. La cuantificación de cobre en tejido es útil cuando el diagnóstico no es concluyente y en los pacientes jóvenes^{2,4,13,15}.

Biopsia hepática (examen histológico). Un examen temprano del hígado incluye en un primer estadio esteatosis (ambas microvacuolar y macrovacuolar), núcleos glucogenados en los hepatocitos y necrosis focal hepatocelular. En ocasiones puede mostrar los clásicos hallazgos de la hepatitis autoinmune, con daño progresivo del parénquima y fibrosis, con desarrollo de cirrosis. La cirrosis es frecuentemente hallada en pacientes en la segunda década de la vida, aunque en la adolescencia puede estar ya desarrollada; es usualmente macronodular, aunque ocasionalmente puede resultar micronodular. Hay pacientes de mayor edad en que no aparece el hígado dañado por cirrosis, sin embargo, en el transcurso del tiempo han desarrollado enfermedad neurológica y en algunos el aspecto del hígado es normal. En la insuficiencia hepática aguda hay marcada degeneración hepatocelular y colapso del parénquima, como expresión del antecedente de cirrosis. La apoptosis de los hepatocitos es un hallazgo prominente cuando el fallo hepático agudo es producido por EW. La detección de cobre en los hepatocitos por las coloraciones histoquímicas de rutina es variable. En estadios tempranos de la enfermedad el cobre está principalmente en el citoplasma confinado a la metalotioneína y distribuido en forma difusa en el citoplasma, por lo que no es detectable. El cobre es variable de un nódulo a otro en el hígado cirrótico y puede fluctuar de célula a célula en los estadios precirróticos: La ausencia de identificación del cobre por las coloraciones histoquímicas no excluye la EW, por lo que este método es interpretado de pobre valor predictivo para la enfermedad. Los métodos más utilizados son las coloraciones con rodanina y la

orceína. El más sensible es la coloración sulfuro Timms para la unión del cobre a la proteína, pero no está establecido como rutinario^{2,4}.

El examen al microscopio electrónico en el estadio de esteatosis revela alteraciones en las mitocondrias, característica importante en la EW. Los hallazgos típicos incluyen variabilidad en el tamaño y estructura, incremento en la densidad del material de la matriz, numerosas inclusiones de lípido y material granular fino que pudiera ser cobre. La más significativa alteración es el aumento del espacio de las puntas de las crestas mitocondriales como resultado de la separación de las membranas interna y externa de dichas crestas, produciendo un aumento en el espacio entre ellas, creando una apariencia quística irregular. Si sólo está dilatada la punta de la cresta, su aspecto es similar a una raqueta de tenis. En ausencia de colestasis estos cambios son evaluados como patognomónicos de EW^{2,4,15}.

REFERENCIAS

1. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008; 47: 2089-2111
2. Das SK, Ray K. Wilson's disease: an update. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2: 482-493
3. Huster D. Wilson disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2010; 24: 531-539
4. Castañeda C. Enfermedad de Wilson. En: *Pediatría Tomo V. Autores Cubanos. Eds. De la Torre E y Pelayo E. La Habana, Editorial Ciencias Médicas (ECIMED) 2010: 1873-1879*
5. Lovicu M, Lepori MB, Incollu S, Dessi V, Zappu A, Iorio R, et al. RNA analysis of consensus sequence splicing mutations: implications for the diagnosis of Wilson disease. *Genet Test Mol Biomarkers* 2009; 13: 185-191
6. Clark Y, Ruenes C. Cambios conformacionales y mutaciones en el gen *atp7b* 84 *Biotecnología Aplicada* 2011; 28: 2
7. 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: 61-68
8. Ha-Hao D, Hefter H, Stremmel W, Castañeda C, Hernández A, Cox DW, et al. His 1069G In and six novel Wilson disease mutations: análisis de relevante for early diagnosis and phenotype. *European J Human Genetics* 1998; 6: 616-623
9. Davies LP, Macintyre G, Cox DW. New mutation in Wilson disease gene. *ATP7B*. Implications for molecular testing. *Genet Test* 2008; 12: 139-145
10. Kenney SM, Cox DW. Sequence variation database for the Wilson disease copper transporter, *ATP7B*. *Hum Mutat* 2007; 28: 1171-1177
11. Ala A, Borjginn J, Rochwarger A, Schusky M. Wilson disease in septuagenarian siblings raising the bar for the diagnosis. *Hepatology* 2005; 41: 668-670

Tabla 2
Exámenes bioquímicos en la Enfermedad de Wilson

Indicadores	Resultados
Ceruloplasmina	disminuído
elevado/normal	elevado/normal
Cobre urinario consecutiva D-penicilamina	elevado en relación al basal
Cobre sérico total	bajo*
Cobre libre	elevado
Cobre en tejido hepático	elevado

*Cobre sérico total: en ocasiones normal o elevado en pacientes con insuficiencia hepática aguda

- | | |
|--|--|
| <p>12. Chitkara DK, Pleskow RG, Grand RJ, Wilson disease. In: Walker WA, Durie P, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, editors. Pediatric Gastrointestinal Disease. Third edition. Ontario: DC Decker 2000: 1171-1184</p> <p>13. Mak CM, Lam C-W. Diagnosis of Wilson's disease: A comprehensive review. Clinical Laboratories Sciences 2008; 45: 263-290</p> | <p>14. Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. Ann N Y Acad Sci 2010; 1184: 173-187</p> <p>15. Durand F. Wilson's disease: an old disease keeps its old secrets. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007; 19: 97-99</p> <p>16. Müller T, Koppiikat S, Taylor RM, Carragher F, Schlenk R, Heinz-Eriam P, et al. Re-evaluation of the penicillamine challenge test in the diagnosis of Wilson disease in children. J Hepatol 2007; 47: 270-276</p> |
|--|--|