

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE WILSON

CARLOS CASTAÑEDA GUILLOT, M.D.¹

RESUMEN

La presencia de una enfermedad hepática crónica, temblores o distonía asociado a anillos de Kayser Fleischer permiten fácilmente orientar el diagnóstico clínico, pero esto no ocurre generalmente así. En la infancia a los pacientes con manifestaciones clínicas de hepatitis autoinmune debe investigarse la Enfermedad de Wilson (EW). Después que el diagnóstico de EW es establecido, el tratamiento descuprificante debe ser indicado indefinidamente.

Palabras claves: Enfermedad de Wilson, Diagnóstico, Tratamiento, Niños

INTRODUCCIÓN

La presencia de una enfermedad hepática crónica, temblores o distonía asociado a anillos de Kayser Fleischer permiten fácilmente orientar el diagnóstico clínico, pero esto no ocurre generalmente así. El reconocimiento de EW incluye reducidas concentraciones de ceruloplasmina en la circulación de la sangre y la capacidad de cuantificar concentraciones de cobre en muestras de tejido hepático obtenido por biopsia percutánea. Más recientemente los estudios para el diagnóstico molecular han permitido la posibilidad de confirmar por identificación directa las mutaciones y ampliar el espectro de las manifestaciones de la EW a lo previamente establecido. Es importante tener en consideración que una prueba bioquímica aislada no resulta confiable para el diagnóstico. A veces incluso, las combinaciones de todas son insuficientes para definir si se trata de EW. El estudio genético a la luz de los conocimientos actuales es decisivo para identificar los haplotipos o mutación específica por medio de la identificación del gen *ATP7B* (figura 1)¹⁻⁸.

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

SUMMARY

The presence of chronic liver disease, tremors or dystonia associated with Kayser Fleischer rings easily allow to clinical diagnosis, but this usually does not happen that way. In childhood patients with clinical manifestations of autoimmune hepatitis Wilson's Disease (WD) should be investigated. After WD diagnosis is established, treatment should be indicated descuprificante indefinitely.

Key words: Wilson's Disease, Diagnosis, Treatment, Children

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la infancia a los pacientes con manifestaciones clínicas de hepatitis autoinmune debe investigarse la EW. La hepatitis aguda en ocasiones puede resultar una expresión de presentación clínica de la enfermedad. Por otra parte cualquier paciente que curse con moderada elevación en el suero de aminotransferasa o bajo nivel de fosfatasa alcalina y relación de fosfatasa alcalina con bilirrubina de <2; (nivel de evidencia I-B). Debe indicarse ceruloplasmina sérica y valorar la cuantificación del cobre urinario de 24 horas. Además en la insuficiencia hepática aguda con hemólisis intravascular Coombs negativo^{4-6,9}.

TRATAMIENTO

Después que el diagnóstico de EW es establecido, el tratamiento descuprificante debe ser indicado indefinidamente. Los agentes quelantes D-penicilamina y trientina son los más usados y una terapia de mantenimiento con sales de cinc sola, puede ser usada. El tetramolibdato de amonio es otro quelante de cobre investigado, y parece podrá tener un papel importante en el futuro en las formas clínicas de presentación neurológicas de la enfermedad (Tabla 1). Hoy día hay controversias en relación al uso de D-penicilamina como medicamento de primera línea por el efecto tóxico potencial representado por los efectos adversos, especialmente en los pacientes con manifestaciones neurológicas. La terapia quelante o el tratamiento inicial con cinc puede resultar adecuado para algunos pacientes. No hay datos que reportan la

ventaja de trientina en pacientes con enfermedad neurológica o hepática descompensada^{1,2,4,10}.

La terapia génica y/o el tratamiento con células madres para la EW promueve un futuro promisorio basado en modelos experimentales desarrollados, donde se ha evaluado la efectividad de la transferencia génica, aunque el efecto ha sido transitorio, usando adenoviral y lentiviral para alcanzar la introducción del virus en el interior del genoma. Por otra parte el trasplante celular de hepatocitos requiere una larga inmunodepresión y puede necesitar células de más de un donante y en ocasiones la necesidad de repetir el trasplante si la célula no sobrevive o no se desarrolla una adecuada población celular, lo que requiere el desarrollo de técnicas que aseguren estos criterios para lograr una selectiva expansión de la población de las células donadas. Estudios en animales usando terapia génica y el trasplante hepático muestran la efectividad terapéutica con la reversibilidad de los síntomas, sin embargo, aún nuevas investigaciones deben ser desarrolladas en el futuro con dichas terapias^{7,9}.

DIETA

Los alimentos con altas concentraciones de cobre como vísceras de animales (hígado, corazón, riñón, entre otros), mariscos, frutos secos (nuez, aceituna) chocolate, setas, deben ser excluidos, en especial en el transcurso del primer año de tratamiento. El agua que se ingiere debe precisarse su contenido en cobre, y contener menos de 2 miligramos del metal por litro; en ocasiones es necesario filtrarla. La dieta deficiente en cobre se mantiene al comienzo de la enfermedad y en el control de su progresión, pero la misma no debe ser por sí el único tratamiento para la EW, sino adyuvante al seleccionado^{1-4,10}.

MEDICAMENTOS USADOS PARA EL TRATAMIENTO

D-Penicilamina. La D-penicilamina es el primer medicamento oral utilizado para la EW. Inicialmente fue identificado como un producto de la penicilina, pero actualmente es reconocido como el aminoácido cisteína que contiene sulfidrilos sustituido con dos grupos metilo, y usado por su mayor efecto de acción quelante, al producir una enorme eliminación de cobre urinario, mediante lo cual se mide el efecto del tratamiento. El medicamento puede inducir la metalotioneína, en

particular en el hígado en individuos con EW. La penicilamina también interfiere el entrecruzamiento del colágeno y tiene algunas acciones inmunosupresoras. Es utilizado también en el tratamiento de la cistinosis y en la artritis reumatoide como inmunosupresor. Este medicamento fue introducido a la terapia de la EW por Walsh en 1956 e identificado como el primer tratamiento oral, pues previamente se usaba BAL por vía intramuscular^{1-3,10}.

La D-penicilamina es absorbida rápidamente por el tracto gastrointestinal con un doble pico para la absorción intestinal. Puede ser captada por un inusual mecanismo de unión del disulfido a la membrana enterocitaria seguido de picnocitosis. Si la D-penicilamina es ingerida con alimentos la absorción disminuye alrededor del 50%. Una vez absorbida, el 80% de la D-penicilamina circula unido a la proteína plasmática, en forma de dímero inactivo o unido a la cisterna. Más del 80% de la D-penicilamina es eliminado por el riñón. La vida media de excreción es entre 1,7 a 7 horas, pero hay una considerable variación interindividual y la D-penicilamina o sus metabolitos pueden ser hallados en la orina aún meses después de interrumpir el medicamento¹¹⁻¹⁴.

El uso inicial del tratamiento con D-penicilamina fue establecido para los pacientes sintomáticos. Numerosos estudios han sido realizados que avalan su efectividad. El empeoramiento de los síntomas neurológicos ha sido reportado en el 10% al 50% de los pacientes tratados durante la fase inicial. En los pacientes con la forma sintomática hepática, el tiempo de evidencia para la recuperación de las funciones de síntesis y mejoría de los signos clínicos como la ictericia y la ascitis, se produce entre los 2 a 6 meses del tratamiento, pero la recuperación puede ocurrir más tardía, durante el primer año de iniciado el medicamento. Cuando se ha presentado incumplimiento de la terapia, significativa progresión de la enfermedad hepática ocurre y el fallo del hígado puede presentarse en 1 a 2 meses, debido a la discontinuación del medicamento, resultando en evolución fatal, con la muerte o necesidad de trasplante del hígado.

La D-penicilamina está asociada con numerosos efectos adversos. En el 30% de los pacientes se requiere discontinuar el tratamiento por la severidad del daño producido por el medicamento. Entre las acciones

Tabla 1

Medicamentos para el tratamiento de la Enfermedad de Wilson

Medicamentos	Mecanismos	Ventajas	Desventajas	Dosis
D-Penicilamina	<p>Quelante</p> <p>Incremento renal de eliminación del cobre. Induce cupruria</p>	<p>Muy efectivo</p> <p>Rápida respuesta, larga experiencia clínica.</p>	<p>Efectos adversos numerosos (algunos severos). Riesgo fatal si al inicio se evidencia deterioro neurológico. (25%),</p>	<p>20 mg/kg/día. Inicio mitad de dosis (2-3 v/día)</p> <p>Dosis máxima 1g/día. separado de alimentos</p> <p>Asociar Vit B6 25 mg (prevenir deficiencia).</p>
Trientina	<p>Quelante</p> <p>Incremento renal de eliminación del cobre. (cupruria) Inhibición de absorción de cobre</p>	<p>Efectivo, menos efectos adversos</p>	<p>Costoso, no disponible en muchos países.</p> <p>¿Teratogénico?</p> <p>Deterioro neurológico al comienzo tratamiento (10-20%)</p>	<p>20 mg/kg /día, Administrar separado de los alimentos. Iniciar tratamiento con dosis bajas (2-3 veces/día)</p>
Sales de Cinc (Acetato /sulfato)	<p>Inducción de metalotioneina en eritrocitos. Bloquea absorción intestinal de cobre</p> <p>Quelante fuerte Bloquea absorción intestinal de cobre</p>	<p>No tóxico</p> <p>Efectos adversos:</p> <p>Efectivo para sustituir precoz a D-penicilamina o de inicio</p> <p>Uso experimental en EUA-Canadá.</p>	<p>Respuesta lenta</p> <p>Dispepsia.</p> <p>Irritación gástrica</p> <p>Efectos adversos escasos</p> <p>Deterioro neurológico en fase inicial tratamiento</p> <p>Anemia, neutropenia</p> <p>Hepatotoxicidad</p> <p>Deterioro neurológico raro en fase inicial del tratamiento</p>	<p>Hasta 50 kg de peso:</p> <p>50-75 mg/día</p> <p>Mayor peso: 150 mg/día en 3 subdosis. Administrar separado de alimentos. Iniciar tratamiento con la dosis total.</p> <p>No experiencia en pediatría.</p>

tempranas se describe fiebre y erupciones cutáneas, linfadenopatías, neutropenia y trombocitopenia, y también puede ocurrir proteinuria en el curso de las tres primeras semanas. En estos casos debe ser interrumpida de inmediato, para evitar la administración de esteroides como adyuvante. Reacciones tardías incluye nefrotoxicidad, usualmente caracterizada por proteinuria o la presencia de otros elementos celulares en la orina, que determina sea descontinuado en seguida. Otras reacciones tardías incluye síndrome similar al lupus con hematuria, proteinuria y anticuerpo antinuclear positivo asociado con altas dosis del medicamento. El síndrome de Goodpasture puede aparecer como expresión del daño renal. Es de significación la toxicidad de la médula ósea, manifestada por trombocitopenia severa y aplasia medular. La toxicidad dermatológica comprende cambios piógenos en la piel y elastosis perforante serpingosa, pénfigo o lesiones penfigoides, liquen plano; además presencia de estomatitis aftosa. Más tardíamente se puede presentar como efectos adversos nefrotoxicidad, respuestas alérgicas severas consecutivas a la reintroducción del medicamento después de haber sido descontinuado, miastenia gravis, polimiositis, depresión de la inmunoglobulina A sérica y retinitis serosa. Entre las afecciones de toxicidad hepática se ha reportado siderosis del hígado en pacientes con niveles reducidos de ceruloplasmina y de cobre libre o no unido a la ceruloplasmina^{1-3,10}.

La tolerabilidad de la D-penicilamina debe ser precisada con el incremento de las dosis. De inicio 250-500 mg/día, incrementando 250 mg cada 4 a 7 días hasta un máximo de 1000-1500 mg/día, subdividido en 2 a 4 subdosis. La dosis de mantenimiento es usualmente de 750-1000 mg/día, administrada en dos subdosis. En la infancia la dosis es de 20 mg/kg de peso corporal/día, e ingerida en dos o tres subdosis. La D-penicilamina es mejor administrarla 1 hora previo o dos horas después de las comidas, debido a que los alimentos inhiben su absorción. A más de los efectos adversos enumerados con anterioridad, otro efecto de interés provocado por la D-penicilamina es la disminución de los niveles de ceruloplasmina después de iniciado el tratamiento. Los pacientes sometidos a prolongada terapéutica, pueden presentar niveles bajos o elevados, esto último ocurre en algunos con severa insuficiencia hepática, como respuesta a la recuperación de la función de síntesis del hígado determinada por el tratamiento. Sin embargo, en aquellos con disminución de los niveles de ceruloplasmina sérica con tratamiento prolongado, la

medicación con D-penicilamina puede ser signo de excesiva depleción del cobre, lo que está asociado con neutropenia, anemia sideroblástica y hemosiderosis^{1,4,11}.

Un adecuado control del tratamiento es la cuantificación de la excreción urinaria de cobre de 24 horas en el curso del mismo. Este es excesivamente alto después de iniciado el tratamiento y puede exceder de 1000 µg (16 µmol) por día por la acción quelante. En el tratamiento de mantenimiento puede fluctuar la excreción urinaria de 24 horas entre 200-500 µg (3-8 µmol) por día. Además la estimación del cobre no unido a la ceruloplasmina o cobre libre muestra normalización de dichas concentraciones como expresión de un efectivo tratamiento^{1,4,10}.

Valores de cobre urinario de 24 horas inferior a 200 µg/día (3,2 µmol/día) puede indicar no adherencia al tratamiento o sobre dosis de tratamiento con el consiguiente exceso de remoción del cobre. En aquellos que no cumplen la terapia establecida el cobre no unido a la ceruloplasmina es elevado (>15 µg/dL o >150 µg/L), pues con sobre dosis de tratamiento los valores son muy bajos (<5 µg/dL ó 50 µg/L). Para prevenir la excesiva quelación de cobre, la concentración de cobre libre o no unido a la ceruloplasmina puede no estar baja en relación al rango del límite inferior de referencia específico para la edad^{1,2,4,10}.

La embriopatía es una rara complicación de recién nacidos hijos de mujeres tratadas con D-penicilamina durante el embarazo, aunque el uso del medicamento es generalmente seguro para la embarazada. Sin embargo, se ha reportado un niño con difusa cutis laxa congénita, micrognatia severa, contracturas del limbo corneal y anomalías del sistema nervioso central, esto último sea probablemente relacionado a deficiencia de cobre.

Trientina. Este medicamento fue introducido en 1969 como una alternativa a los pacientes que no toleran la D-penicilamina. Conocido como dihidrocloruro de trietilen tetramina (2,2,2-tetramina). Es constituido químicamente por una estructura similar a poliamina, distinta a la penicilamina. El cobre es quelado formando un complejo estable. Los estudios acerca la farmacodinamia son limitados. Es pobremente absorbido por el tracto gastrointestinal, y después es

metabolizado e inactivado. Alrededor del 1% de trientina administrado y cerca del 8% de su metabolito biotransformado, el acetiltrien, aparecen finalmente en la orina. El acetiltrien es un quelante menos efectivo que la trientina. Las cantidades de cobre urinario, cinc y de hierro se incrementan paralelamente con la cantidad de trientina excretado en la orina. Similar a la penicilamina, el trientine promueve excreción de cobre por los riñones. La trientina y la penicilamina pueden movilizar diferentes cantidades de cobre del cuerpo. La trientina es considerada efectiva para el tratamiento de la EW e indicado especialmente en pacientes con intolerancia a la penicilamina o que presentan cuadro clínico indicativo de potencial intolerancia, como historia de enfermedad renal de cualquier índole, esplenomegalia congestiva causante de trombocitopenia severa, tendencia a trastornos de autoinmunidad, entre otros. También ha mostrado su efectividad como tratamiento inicial de pacientes con comienzo descompensado de la enfermedad^{1-4,10,11}.

La trientina tiene escasos efectos adversos, como tal se ha reportado empeoramiento de las manifestaciones neurológicas después de iniciado el tratamiento, pero es mucho menos común que con la D-penicilamina. Reacciones de hipersensibilidad no han sido reportadas, aunque reacciones cutáneas esporádicas se han observado, al igual que es rara la pancitopenia. Es también quelante del hierro y su administración junto con éste, puede provocar un complejo, con el hierro que es tóxico. Una reversible anemia sideroblástica puede ser consecuencia de sobredosis de tratamiento y resultar en una deficiencia de cobre. Reacciones similares al lupus han sido reportadas en algunos pacientes con EW tratados con trientina, aunque estos pacientes habían sido tratados previamente con D-penicilamina, desconociéndose la verdadera frecuencia de reacción con la terapia inicial con trientina. En general, los efectos adversos producidos por D-penicilamina que obligan a su suspensión, al ser sustituido por trientina, se reporta no se produce recurrencia con su tratamiento prolongado. Hay evidencias recientes que sugieren que la deficiencia de cobre inducida por trientina puede resultar en una sobrecarga de hierro hepático en pacientes con EW similar a la observada con D-penicilamina^{1,2,4,9,11-15}.

La dosis inicial establecida es 750-1500 mg/día dividida en dos o tres subdosis, con dosis de mantenimiento de 750 a 1000 mg. En la infancia, no está instituida la dosis

del medicamento, pero generalmente se usa a razón de 20 mg/kg/día, no sobrepasando 250 mg, ingerida en dos o tres subdosis. El medicamento debe ser administrado una hora antes o dos horas después de los alimentos y no resulta estable en medio ambiente sometido a altas temperaturas, lo que representa un problema para los que viven en climas cálidos^{1-4,10-14}.

El tratamiento debe ser controlado con la excreción de cobre urinario durante 24 horas. El valor puede fluctuar en un rango de 200-500 µg (3-8 µmoles) por día en tratamiento de mantenimiento, pero puede ser mayor cuando es establecido por primera vez. Por otra parte se estima que el cobre no unido a la ceruloplasmina o cobre libre puede mostrar su normalización como exponente de la efectividad del tratamiento. Valores de excreción de cobre urinario de 24 horas inferior a 200 µg por día (3-8 µmoles por día) puede indicar no adherencia al tratamiento o sobredosis con un exceso de remoción del metal. En los pacientes que no han continuado el tratamiento el valor de cobre libre o no unido a la ceruloplasmina está elevado (>15 µg/día ó 150 µg/L), considerando que con sobredosis de tratamiento los valores son muy bajos (<5 µg/dl o <50 µg/L)^{1-4,10}.

Cinc. Fue usado primera vez al inicio de la década de los años 1960s del pasado siglo en Holanda para el tratamiento de la EW. La acción de este medicamento es diferente al efecto quelante de la penicilamina y trientina al interferir el paso del cobre por el tracto gastrointestinal. El Cinc induce metalotioneina enterocitaria, una proteína rica en cisteína que resulta en un quelante endógeno de metales. La metalotioneina tiene una mayor afinidad por el cobre que el cinc y es preferentemente unido al cobre presente en el enterocito e inhibe su paso a la circulación portal. El cobre no es absorbido y es excretado en las heces en relación a la eliminación de los enterocitos por su recambio normal. El cinc puede tener efecto inmunosupresor y reducir la quimiotaxia leucocitaria, aunque se ha reportado durante su administración buen funcionamiento de los linfocitos. El cinc tiene escasos efectos adversos. La irritación gástrica es el principal problema y puede ser dependiente de la sal empleada. El deterioro hepático ha sido ocasionalmente reportado cuando se inicia el tratamiento y se reportó evolución fatal en una ocasión. La elevación de la amilasa y lipasa puede ocurrir sin evidencia clínica ni radiológica de pancreatitis. El deterioro neurológico es poco frecuente con el uso del cinc^{1,2,8}.

Aunque el tratamiento con cinc es reservado para mantenimiento, puede ser utilizado como inicio de la terapia en la EW, muchos de los cuales han sido pacientes asintomáticos o presintomáticos. Todo parece indicar que tiene igual efecto que la D-penicilamina, pero es mejor tolerado. Su eficacia ha sido demostrada en estudios en adultos y en la infancia.

La dosis de cinc elemental es de 150 mg/día, subdividida en tres subdosis. Es necesario la administración tres veces al día para que resulte efectivo. En relación a la tolerancia, el acetato y el glutamato son mejor aceptados que el sulfato, en particular al efecto gastrointestinal para minimizar la gastritis. En la infancia de <50 kg de peso corporal, la dosis es 75 mg/día, divididas en tres dosis; y en niños menores de 5 años de edad la dosis no está bien definida. La ingestión de cinc con alimentos interfiere su absorción y resulta efectiva para el tratamiento^{1,4,8}.

El resultado del tratamiento es controlado por la respuesta clínica y bioquímica, y la cuantificación de la excreción del cobre urinario de 24 horas, el cual puede ser menos de 75 µg (1,2 µmol) por 24 horas en el curso de tratamiento estable. Adicionalmente se estima que la normalización de la concentración del cobre libre o no unido a la ceruloplasmina es expresión de la efectividad del tratamiento^{1,2,8,10}.

Tetramolibdato de amonio. Es un fuerte agente descuprificante que actúa por dos mecanismos: interfiriendo la absorción intestinal (si se administra con alimentos) y por unión al plasma (cuando se toma entre alimentos). Es especialmente adecuado para la forma neurológica, muy ventajoso en relación a la D-penicilamina, pues al inicio de su administración no se asocia con deterioro neurológico. A bajas dosis remueve el cobre formando metalotioneína, pero a altas dosis forma un complejo insoluble, el cual se deposita en el hígado. Hasta el presente es una terapia experimental en Norteamérica (EUA y Canadá) y no está disponible comercialmente. Tiene la ventaja que no causa deterioro neurológico. Como efectos adversos potenciales se incluye la depresión medular, hepatotoxicidad y la acción agresiva de remoción del cobre puede causar disfunción neurológica. También tiene efecto antiangiogénico por la amplia acción descuprificante^{1,2,4,10,11}.

Antioxidantes. Los antioxidantes, principalmente la Vitamina E pueden tener una participación adyuvante en

el tratamiento al proteger las células contra el daño oxidativo producido por las altas concentraciones de cobre. Niveles séricos y hepáticos de Vitamina E han sido hallados bajos en la EW: Se ha considerado expresiones clínicas de la enfermedad con relación a dicha vitamina, pero no hay argumentos suficientes que avalen un acuerdo a favor de estos criterios^{4,11}.

EMBARAZO

El tratamiento médico puede ser mantenido durante el embarazo. Los agentes quelantes d-penicilamina, trientina y sales de cinc han sido usados con resultados satisfactorios para todas las pacientes con EW en relación a la madre y el feto. La interrupción del tratamiento se realiza si manifestaciones de insuficiencia hepática aguda. Es prudente la disminución de las dosis de D-penicilamina y trientina. La dosis de cinc se debe mantener sin variación a través del embarazo, aunque puede disminuirse un mínimo necesario, especialmente en el último trimestre para promover una adecuada salud si una cesárea fuese decidida. La reducción puede ser en el orden del 25% al 50% de la dosis establecida durante el embarazo, debiendo efectuarse un frecuente y estricto control en el transcurso del mismo. La madre que esté con tratamiento de D-penicilamina no debe someter al hijo a lactancia materna, pues el medicamento puede ser excretado por la leche materna y podría afectar al niño. Es limitado el conocimiento acerca la seguridad de trientina y cinc en lactancia materna^{1,4,11}.

TRANSPLANTE HEPÁTICO

El transplante hepático ha logrado ser efectivo para curar la EW, con un buen valor predictivo, pero no es utilizado rutinariamente. Aporta una forma de terapia génica cambiando el fenotipo del paciente y es reservado para la insuficiencia hepática aguda, así como para insuficiencia hepática crónica que no responde al tratamiento médico, en este caso cirrosis descompensada en estadio terminal. En ocasiones en aquellos con fallo hepático agudo, la plasmaféresis y la hemofiltración u otros métodos que permitan intercambio de diálisis de albúmina, pueden servir de sostén al enfermo para el transplante. Estos tratamientos rápidamente disminuyen los niveles de cobre circulante que se presenta con marcado exceso durante el daño hepático agudo y ayudan a reducir la hemólisis, aunque en ocasiones otro segundo

transplante de órgano, debido al cobre y sus complejos en el riñón puede ser necesario. El transplante de hígado es usado también para la enfermedad neurológica como una indicación primaria, aunque puede resultar menos certero con respecto a la recuperación de los síntomas y posiblemente con menor supervivencia en los pacientes transplantados. Muchos de estos pacientes pueden ser tratados con quelantes hasta que se disponga del órgano apropiado. Sin embargo, no hay datos disponibles que sean convincentes para establecer el transplante de hígado como una indicación general para las formas neurológicas resistentes a la terapia quelante. El pronóstico del transplante es similar al resto de las patologías que requieren de dicha elección terapéutica (supone según las series entre 1% y el 5% de las indicaciones) y los pacientes no precisan de tratamiento específico posterior^{1,2,4,10,16,17}.

PRONÓSTICO

Si la EW es diagnosticada tempranamente y establecido el tratamiento para toda la vida, el pronóstico será favorable, incluyendo el control de los síntomas y una expectativa de vida normal en especial si la manifestación clínica corresponde a la forma hepática pura leve o moderada y la respuesta al medicamento es satisfactoria, siempre que se mantenga en forma adecuada la terapia indefinidamente¹⁻³. En la insuficiencia hepática aguda y cirrosis descompensada que precisan trasplante del hígado el pronóstico es similar al resto de las afecciones que requieren de esta terapéutica^{4,16}.

NUEVAS PERSPECTIVAS

La posibilidad del diagnóstico al nacimiento de ceruloplasmina mediante una gota de sangre o una muestra de orina permitirá promover la detección de la EW en los sujetos afectados. Es necesario purificar la metodología, incluidos los requerimientos inmunológicos para lograr su introducción como pesquisa en el recién nacido^{18,19}.

CONSIDERACIONES FINALES

La EW puede ser considerada en cualquier niño mayor de 3 años de edad o adolescente con alteración hepática de causa desconocida o síntomas neurológicos inexplicados. La edad por sí misma no es un elemento básico para eliminar el diagnóstico.

La EW debe ser valorada ante cualquier paciente con enfermedad solo del hígado, con alteraciones neurológicas o neuropsiquiátricas (ésta última forma de aparición a partir de la adolescencia).

La sospecha de la EW obliga a la búsqueda del anillo de Kayser Fleischer (KF) en lámpara de hendidura por personal experto. La ausencia del anillo no excluye el diagnóstico de EW en pacientes con predominio de enfermedad neurológica.

Los niveles muy bajos de ceruloplasmina son una fuerte evidencia para el diagnóstico de EW. Niveles subnormales sugieren una necesaria evaluación. Niveles en rango normal no excluyen totalmente el diagnóstico.

La cuantificación de los niveles urinarios de cobre de 24 horas (nivel basal) debe ser obtenida en todos los pacientes en que el diagnóstico de EW es considerado. La cantidad basal de cobre excretado en 24 horas es habitualmente de $>100 \mu\text{g}$ ($1,6 \mu\text{mol}$) en pacientes sintomáticos, pero hallazgos de $>40 \mu\text{g}$ ($>0,6 \mu\text{mol}$) o $>600 \text{nmol}$ puede indicar EW y requerir nuevas investigaciones especializadas.

La sobrecarga con D-penicilamina debe ser realizada con el propósito de precisar evidencias para el diagnóstico de EW en los niños sintomáticos si la excreción de cobre urinario basal es $<100 \mu\text{g}/24$ horas. Valores de sobrecarga mayor de $1000 \mu\text{g}$ de cobre/24 horas ($>25 \mu\text{mol}/24$ horas) seguidos de la administración de 500mg de D-penicilamina al inicio y luego 12 horas más tarde durante 24 horas para la recolección urinaria son hallados en pacientes con EW. El valor predictivo de este método ha sido avalado en pediatría, pero no en el adulto.

El contenido de cobre en tejido hepático $>250 \mu\text{g}/\text{g}$ de peso seco aporta una información diagnóstica decisiva y debe ser obtenido en la edad infantil y en los casos en que el diagnóstico es dudoso. En pacientes no tratados, el contenido de cobre hepático ($<40-50 \mu\text{g}/\text{g}$ de peso seco) casi siempre excluye el diagnóstico de EW. En los casos en que los niveles de concentración de cobre son intermedio ($70-250 \mu\text{g}/\text{g}$ de peso seco) hay que considerar si hay enfermedad hepática activa u otros síntomas de EW.

La evaluación neurológica y el estudio del cerebro con imágenes radiológicas por resonancia magnética debe ser considerado previo al tratamiento en todos los pacientes con manifestaciones del sistema nervioso central relacionadas con la posibilidad de EW.

El análisis de la mutación por secuencia genética es posible de realizar y es una indicación en individuos quiénes el diagnóstico es difícil de establecer por las manifestaciones clínicas y los exámenes bioquímicos. El estudio del haplotipo u otro método específico para conocer las mutaciones puede ser usado también en la pesquisa familiar de los parientes de primer grado de los pacientes con EW. La evaluación clínica por un experto en genética puede resultar necesaria para la interpretación de los resultados.

En los niños y adolescentes con cuadro clínico de hepatitis autoinmune la EW debe ser investigada. En cualquier paciente con insuficiencia hepática aguda con hemólisis intravascular Coombs negativo debe ser también sospechada la EW.

Es obligada la pesquisa de la enfermedad en los familiares de primer grado de cualquier nuevo paciente diagnosticado con EW.

REFERENCIAS

1. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008; 47: 2089-2111
2. Huster D. Wilson disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2010; 24: 531-539
3. 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*
4. De la Vega A, Martínez-Ibañez M. Enfermedad de Wilson. En: *Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Soc. Esp. Gastr. Hep Nutr Pediatr (SEGHNP): Madrid: Editorial Ergos 2004: 345-361*
5. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation diagnosis and long-term outcome of Wilson disease. A cohort study. *Gut* 2007; 56: 115-120
6. Ferenci P, Czlonkoska A, Merle U, Ferenc S, Gromadzka C, et al. Late-onset Wilson's disease. *Gastroenterology* 2007; 132: 1294-1298
7. Schlisky ML. Wilson disease: Current status and the future. *Biochimie* 2009; 91: 1278-1281
8. Linn FH, Houwen J, van der Kleij S, van der Erpecum KL. Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease experience in 17 patients. *Hepatology* 2009; 50: 1442-1452
9. Merle H, Stremmel W, Encke J. Perspectives for gene therapy of Wilson disease. *Curr Gene Ther* 2007; 217: 20
10. Das SK, Ray K. Wilson's disease: an update. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2: 482-493
11. 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*
12. Mak CM, Lam C-W. Diagnosis of Wilson's disease: A comprehensive review. *Clinical Laboratory Sciences* 2008; 45: 263-290
13. Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1184: 173-187
14. Durand F. Wilson's disease: an old disease keeps its old secrets. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 97-99
15. 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
16. Gersker I, Henemann K, Rohn S, Hauss J, Lameschi P. Liver transplantation for hepatic and neurologic Wilson's disease. *Transpl Proc* 2003; 35: 1445-1446
17. Ala A, Walker AP, Ashlan K, Dooley JS, Shisky ML. Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369: 397-408
18. Kroll CA, Ferber MJ, Dawson RD, Jacobson RN, Mensink KA, Lorey F, et al. Retrospective determination of ceruloplasmin in newborn screening blood spots of patients with Wilson disease. *Mol Genet Metabol* 2006; 89: 134-138
19. Schlisky ML, Shneider B. Population screening for Wilson's disease. *J Pediatr* 2002; 140: 499-501