

## EMFERMEDAD DE WILSON

M Bruguera

La enfermedad de Wilson es una enfermedad congénita, transmitida por herencia autosómica recesiva, caracterizada por la acumulación de grandes cantidades de cobre en el organismo, especialmente en el hígado y en el cerebro. La enfermedad aparece como consecuencia de un déficit en la excreción biliar de cobre. El gen defectuoso responsable de la enfermedad se localiza en el cromosoma 13.

Suele manifestarse en la infancia, nunca antes de los 5 años, o en la adolescencia, y más raramente en adultos jóvenes, en forma de enfermedad hepática, neurológica o psiquiátrica.

La afectación hepática presenta un espectro que va de la hepatitis crónica a la cirrosis hepática. Excepcionalmente debuta como una insuficiencia hepática aguda grave asociada a hemolisis intravascular.

Las manifestaciones neurológicas incluyen temblor de reposo e intencional, disartria, sialorrea, incoordinación de movimientos y ataxia. La mayoría de pacientes con síntomas neurológicos presenta una cirrosis subclínica y anillos corneales de Kayser-Fleischer, visibles en la exploración ocular con lámpara de hendidura.

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

**Anillo de Kayser-Fleischer.** La presencia de anillo de Kayser-Fleischer asociada a alguna manifestación neuropsiquiátrica permite el diagnóstico de enfermedad de Wilson, pero muchos pacientes que únicamente presentan signos de daño hepático no tienen anillo de Kayser-Fleischer.

**Ceruloplasminemia y cupruria.** Más del 90% de pacientes tienen niveles bajos de ceruloplasmina sérica (<20 mg/dl) y consiguientemente cupremia baja (<80 mg/dl), pero también presentan valores bajos del 10 al 20% de los heterocigotos para la enfermedad de Wilson, algunos pacientes con hepatopatías avanzadas de cualquier etiología, y los que presentan malabsorción intestinal o malnutrición. Es común el hallazgo en los pacientes con enfermedad de Wilson de una excreción urinaria aumentada de cobre (>100 mg/dl/24 horas).

**Concentración hepática de cobre.** El procedimiento diagnóstico más específico es la determinación de la concentración hepática de cobre. En los

individuos sanos oscila entre 15 y 55 mg/g y en la enfermedad de Wilson supera los 250 mg/g. La concentración hepática de cobre es también elevada en las colestasis y en la cirrosis infantil de la India, pero estas enfermedades se distinguen fácilmente de la enfermedad de Wilson por criterios clínicos.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad de Wilson va dirigido a la expoliación del cobre acumulado en el organismo. El fármaco más activo es la D-penicilamina, que actúa en parte como un agente detoxicante, estimulando la síntesis de una proteína celular, la metalotioneína que fija el cobre de una forma no tóxica, y en parte como un agente cupriurético. Con un tratamiento adecuado, los pacientes asintomáticos nunca desarrollan síntomas y la gran mayoría de los sintomáticos experimentan una mejoría o la resolución de sus síntomas.

**Pauta de tratamiento.** La dosis inicial es de 1 o 1.5 g/d, dividida en cuatro tomas, media hora antes de cada comida y antes de acostarse. Si se ha conseguido una mejoría satisfactoria de la sintomatología al cabo del año se puede reducir la dosis diaria de D-penicilamina a 750 mg / d, que se deberá mantener durante toda la vida. La interrupción del tratamiento en los pacientes que se han compensado puede seguirse de una súbita y catastrófica descompensación de la enfermedad hepática.

**Medidas asociadas.** Conviene administrar por vía oral pequeñas dosis de piridoxina (25 mg/d) para neutralizar el efecto antipiridoxina de la D-penicilamina.

Asimismo conviene eliminar o reducir el consumo de alimentos con alto contenido en cobre, como las vísceras, el marisco, las setas, el chocolate, los frutos secos y el brócoli.

**Resultados esperados.** Algunos pacientes presentan una mejoría de los síntomas y de las alteraciones de las pruebas hepáticas después de las primeras semanas de tratamiento, pero en otros no se aprecia este efecto beneficioso hasta pasados unos meses. En alrededor del 10-20% de los pacientes con manifestaciones neurológicas se observa un empeoramiento transitorio de los síntomas, durante las primeras cuatro semanas de tratamiento, que puede durar varios meses. No justifica este comportamiento de la enfermedad la interrupción del tratamiento, a pesar de que en algún paciente no se observa recuperación. También se ha observado excepcionalmente el desarrollo de alteraciones neurológicas en pacientes asintomáticos después de iniciada la medicación. Esta posibilidad debe ser advertida a los pacientes y a sus padres antes de iniciar el tratamiento. Cuando ocurre debe reducirse la dosis de D-penicilamina a 250 mg/d e ir aumentándola en 250 mg/d cada semana.

**Efectos secundarios.** Aproximadamente el 10% de los pacientes presentan una reacción de hipersensibilidad a la D-penicilamina entre los días 7 y 12 iniciado el tratamiento, caracterizada por fiebre, erupción maculopapular pruriginosa y adenopatías. En algunos casos se añaden a estos síntomas leucopenia y trombopenia. Ante estos síntomas, debe suprimirse la medicación hasta su resolución y reintroducir más tarde el tratamiento de forma gradual (250 mg/día) hasta alcanzar la dosis completa al cabo de dos semanas, asociándolo a 20-30 mg /d de prednisona. La dosis de esteroides se irá disminuyendo gradualmente a partir de las 2 semanas. Si reaparecen los síntomas de hipersensibilidad deberá substituirse la D-penicilamina por otro agente cupriurético.

En aproximadamente el 3-7% de los pacientes aparecen efectos secundarios tardíos a la D-penicilamina, del tipo del síndrome de Goodpasture, lupus eritematoso, síndrome nefrótico, pénfigo, miastenia gravis, polimiositis o gigantismo mamario. En estos casos debe substituirse la D-penicilamina por trientina o sulfato de zinc.

Efectos secundarios de la D-penicilamina que no obligan a suprimirla son la disgeusia, las lesiones aftosas de la boca y la elastosis perforans serpiginosa.

**Monitorización del tratamiento.** Durante los dos primeros meses deben examinarse semanalmente las cifras de leucocitos y plaquetas, para comprobar que no aparezca un efecto tóxico, así como la excreción urinaria de cobre para comprobar que se cumple el tratamiento. Los controles clínicos y de laboratorio deben efectuarse una vez al mes durante los 6 primeros meses, y luego a intervalos superiores. Al cabo de varios meses de tratamiento se reduce la excreción urinaria de cobre de 24 horas a pesar del buen cumplimiento.

Las visitas deben efectuarse regularmente, incluso en los pacientes que han entrado en remisión y en los que siempre han estado asintomáticos, para recordarles la necesidad de proseguir el tratamiento de por vida para evitar la aparición de complicaciones graves. A las pacientes que deseen quedar embarazadas debe informárseles de la ausencia de riesgos de la medicación para el feto. Sin embargo, en las mujeres con cirrosis existe un riesgo impredecible y no prevenible, de hemorragia digestiva por ruptura de varices esofágicas durante el embarazo. Si es previsible que deba efectuarse una cesárea conviene reducir la dosis de penicilamina a 250 mg/d para evitar el efecto anticicatrizante del fármaco durante los 6 semanas anteriores. Igual actitud es recomendable en los pacientes que deban ser intervenidos quirúrgicamente por cualquier tipo de indicación. Es conveniente evitar la lactancia materna.

**Alternativa al tratamiento con D-penicilamina.** En los pacientes con intolerancia a la D-penicilamina debe prescribirse trientina, que es otro agente quelante del cobre con escasos efectos secundarios. Su eficacia es

prácticamente igual a la D-penicilamina. Se administra a la dosis de 1-2 g/d en tomas fraccionadas media hora antes de las comidas. No está comercializado en España y debe solicitarse como medicamento extranjero. En caso de no poder recurrir a la trientina puede utilizarse acetato/sulfato de zinc a la dosis de 150 - 200 mg/d (en 3 tomas antes de las comidas). El zinc no actúa como cupriurético, sino como inductor de la síntesis de metalotio-neina e impide la absorción intestinal de cobre.

**Trasplante hepático.** Está indicado en las siguientes circunstancias: 1) pacientes cuya manifestación inicial de la enfermedad es una insuficiencia hepática aguda grave. El tratamiento con D-penicilamina es ineficaz en esta situación; 2) cuando aparece insuficiencia hepática aguda grave en pacientes compensados que han abandonado el tratamiento. 3) pacientes con cirrosis hepática descompensada; En algunos pacientes con enfermedad neurológica que no mejora o que empeora a pesar del tratamiento farmacológico se ha efectuado un trasplante que no ha inducido mejoría alguna. Los pacientes trasplantados no precisan tratamiento de la enfermedad de Wilson.

## DETECCIÓN DE FAMILIARES ASINTOMÁTICOS

Después de efectuado el diagnóstico de enfermedad de Wilson en un paciente deben examinarse sus padres y hermanos para identificar casos asintomáticos. La investigación debería hacerse sólo en personas de menos de 40 años, porque es excepcional que alcancen esta edad los pacientes no tratados.

El examen comporta la determinación de ceruloplasmina sérica y la realización de las pruebas hepáticas. Si se descubren valores de ceruloplasmina inferiores a 20 mg/dl hay que efectuar una punción biopsia hepática para determinar la concentración de cobre en el tejido y poder así diferenciar los homocigotos (valores superiores a 250 mg/g). Si se descubre alguna alteración de las pruebas hepáticas para las que no se halla otra etiología estará también justificada la práctica de la biopsia hepática, aunque la ceruloplasmina fuese normal, para medir la concentración hepática de cobre.

Los heterocigotos no precisan tratamiento ya que nunca desarrollan la enfermedad, pero los homocigotos asintomáticos deben ser tratados del modo indicado en la sección anterior.

## RESUMEN

### D-penicilamina

- 1-1,5 g/d en 4 tomas 30 min antes de las comidas.
- Reducir a 750 mg/d a partir del año.
- Mantener el tratamiento de por vida.

### Investigación de familiares asintomáticos (especialmente hermanos).

- Determinación de ceruloplasmina sérica.
- En caso de valores inferiores a 20 mg/dl efectuar biopsia hepática para determinar concentración intrahepática de cobre.

## BIBLIOGRAFÍA

Brewer GJ. Zinc therapy induction of intestinal metallothionein in Wilson's disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:301-302.

Eghtesad B, Nezakathou N, Geraci LC et al. Liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience. *Liver Transplant Surg*. 1999;5:467-474.

Gollan JL, Gollan TJ. Wilson's disease in 1998: genetic, diagnosis, and therapeutic aspects. *J Hepatol* 1998;28:28-36.

Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I. The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *N Engl J Med* 1987; 317:2009-2013.