

## HEPATOLOGIA

# ENFERMEDAD DE WILSON (Revisión Bibliográfica)

Tatiana Duarte Tencio\*

### ABSTRACT

**Wilson disease is an autosomal recessive disorder of copper metabolism. The Wilson disease protein is a copper transporting P-type ATPase, ATP7B, whose malfunction results in the toxic accumulation of copper in the liver and brain, causing the hepatic and or neurological symptoms accompanying this disease. Chelation and zinc therapy are two treatments used for Wilson disease.**

**Key words: chelation, atp asa, penicillamine**

### INTRODUCCION

La Enfermedad de Wilson es una entidad nosológica de

origen congénito determinada por una alteración metabólica del hepatocito que condiciona una disminución significativa y permanente de la ceruloplasmina, una alfa-2-globulina, que actúa como principal transportadora del cobre. (8). Debido a este déficit se produce un acumulo progresivo de cobre en el hígado, cornea, túbulo renal, cerebro y otros que determinan las modalidades clínicas de la enfermedad. (4).

Se ha reportado que la prevalencia de pacientes homocigotos con Enfermedad de Wilson en el mundo es aproximadamente de 1:30 000, siendo mayor en áreas con alto grado de consanguinidad. (6).

Las principales manifestaciones clínicas son debidas principalmente a afección hepática (42%) y/o neurológica (34%); motivo por el cual se ha denominado degeneración hepatolenticular. La anemia hemolítica no autoinmune es una complicación rara pero reconocida de ésta enfermedad que se puede presentar en un 15% de los casos. (5).

### FISIOPATOLOGIA

El cobre es un metal esencial para el funcionamiento de una cantidad de enzimas. Alimentos ricos en cobre incluyen el chocolate, nueces, y mariscos. El promedio diario de absorción de cobre es 1.5

\*Médica asistente general área de salud Paraíso Cervantes, CCSS,

a 5 mg, con la mayor absorción en estómago y duodeno. El cobre es tomado por la albúmina, el hígado tiene una alta afinidad por la albúmina enlazada al cobre, más del 90% del cobre unido a albúmina está presente en el hígado. También es incorporado a la apoceruloplasmina, este proceso depende de la acción de una ATPasa tipo P, que se encuentra en el aparato de golgi denominada ATP7B. Mutaciones en esta proteína resultan en una acumulación anormal de cobre en los hepatocitos y una incapacidad de la célula para metabolizar el metal. (7). La acumulación excesiva de cobre en los diferentes tejidos es responsable de la disfunción hepática, de la alteración renal, de los trastornos neurológicos y de la formación de los anillos de Kayser-Fleischer. Estos últimos, cuando están presentes, son muy sugestivos de la patología. (8). Un alto índice de sospecha para enfermedad de Wilson debe de considerarse en los siguientes casos, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes: (1) Pacientes con elevación de enzimas hepáticas encontradas incidentalmente ó bajo el contexto de un episodio de hepatitis aguda (2) Pacientes con disfagia y disartria no explicada por otros desórdenes neurológicos (3) Pacientes con tremor u otros desórdenes del movimiento; (4) Pacientes con síntomas psiquiátricos

y enfermedad hepática; (5) Adolescentes con cambios de humor y elevaciones menores en las pruebas de función hepática; (6) Pacientes con Coombs-negativo y anemia hemolítica; (6-7) pacientes diagnosticados con cirrosis; y (8) pacientes con fallo hepático fulminante. (3,4).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### 1. Hepáticas

Las manifestaciones hepáticas de la enfermedad de Wilson ocurren a una edad menor que el resto de las manifestaciones.

Dentro de las características que se presentan en la enfermedad de Wilson se incluyen: (4) elevación asintomática de las enzimas hepáticas, que pueden ser una elevación menor de 1 o 2 veces el límite superior normal; (5) diátesis hemorrágica; (6) hipertensión portal con hipersplenismo; (4) hepatitis crónica asociada a ictericia; (8) hepatitis aguda asociada a aparición súbita de ictericia, hemólisis, anorexia, y fatiga; (6) hepatitis fulminante con coagulopatía severa y encefalopatía. (6, 4, 8).

### 2. Neurológicas

La presentación tipo pseudo esclerosis es más frecuente en la edad adulta. En niños las manifestaciones de la enfermedad son raras antes de los 10 años la distonía es la manifestación más

común. Disartria, tremor disfagia y trastornos psiquiátricos ocurren en la segunda década de la vida. (6,8).

### 3. Oculares

Una decoloración café amarillenta en el área límbica de la cornea, llamada anillo de Kayser-Fleischer ocurre en el 98% de los pacientes con daño neurológico y en el 80% de todos los casos de enfermedad de Wilson. (8).

### 4. Hematológicos

Se ha reportado que la alteración en el cobre presente en la Enfermedad de Wilson puede llevar a la inhibición de la glicólisis eritrocitaria y de las enzimas glicolítica, entre ellas especialmente la glucosa-6fosfato deshidrogenasa y la piruvato kinasa. Esto puede explicar el hallazgo inicial de actividad de piruvato kinasa, disminuida y contribuir a la presentación de anemia hemolítica del paciente. (6,8).

### 5. Renales

Grados variables de azotemia ocurren en al menos 20% de los pacientes. Reducción de la filtración glomerular, ocurre en el 10% al 14% de los casos. (6,8).

## DIAGNÓSTICO

La ceruloplasmina, reactante de fase aguda, puede encontrarse elevada únicamente en el 20% de los pacientes con enfermedad de Wilson. Por lo tanto los niveles

de ceruloplasmina, como único hallazgo no son adecuados para realizar diagnóstico. La excreción de cobre en orina de 24 horas se encuentra aumentada en casi todos los pacientes portadores de la enfermedad, sin embargo la acumulación de cobre en orina puede presentarse también en otros desórdenes colestásicos, por lo tanto, a menos que los niveles de cobre sean sustancialmente elevados como 1600 microgramos, ese indicador no debe utilizarse como único hallazgo para hacer diagnóstico. La medida de cobre hepático es la mejor herramienta para realizar diagnóstico, en pacientes que cursan con la enfermedad, el cobre excede los 250 microgramos/g de tejido seco. (6, 4).

## TRATAMIENTO

### *Penicilamina*

La D- Penicilamina es considerada el medicamento básico (gold Standard) para la terapia.

El régimen terapéutico de D- penicilamina 1 to 2 g/d en 4 dosis, 30 minutos antes de las comidas, el mecanismo de acción es la rápida movilización y excreción de cobre en la orina. (4, 6)

### *Treintina*

Es utilizada como terapia en

aquellos pacientes intolerantes a la penicilamina.

### *Zinc*

Puede ser utilizado junto con otros agentes quelantes o como única terapia. El régimen diario de sulfato de zinc es 50 a 75 mg en 2 o 3 dosis, debe ser administrado entre comidas. Este régimen favorece el mantenimiento de un balance negativo de cobre. El zinc se utiliza para prevenir la recaptura de cobre en el intestino y con ello se evita el paso del metal a la circulación portal. (4,6).

### *Trasplante hepático.*

El trasplante de hígado se reserva para pacientes con daño hepático fulminante. También es recomendado para pacientes con cirrosis en estado avanzado de la enfermedad. No se recomienda en aquellos pacientes con enfermedad neurológica sin daño hepático grave que respondan a la terapia quelante. (6).

## RESUMEN

La enfermedad de Wilson (EW) es un desorden autosómico recesivo del metabolismo del cobre. La proteína relacionada con la enfermedad de Wilson es una transportadora ATP asa tipo P (ATP 7B), cuyo mal funcionamiento resulta en la

acumulación tóxica de cobre en el hígado y cerebro, causando los síntomas hepáticos y neurológicos típicos de la enfermedad. La quelación y la terapia con zinc son dos tratamientos usados para el manejo de la enfermedad.

Palabras clave: quelación, atp asa, penicilamina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Huster D, Finegold M, Morgan C. Consequences of copper accumulation in the livers of the ATP7B. American Journal of Pathology.2006; 168: 423-34.
2. Marchena M, Rivera A, Castillo M. Anemia hemolítica por déficit de piruvato cinasa como manifestación inicial de enfermedad de Wilson. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. 2005; 571:79-81.
3. Mounif El-Youssef. Wilson disease. Mayo Clinic Proc. 2003; 78: 1126-36.
4. Nazer Hisham, Ede RJ, Mowat AP. Wilson`s disease: clinical presentation and use of prognostic index. Gut .1986; 27: 1377-81.
5. Prudencio R, Betancourt M, Larraín F. Enfermedad de Wilson. Revista chilena de pediatría. 2000; 83: 422-24.
6. Roberts E, Shilsky M. A practice guide on Wilson disease. Hapatology. 2003; 37: 1475-92.
7. Shaefer M, Schellenberg M, Merle Uta et al. Wilson protein expression, copper excretion and sweat production in sweat glands of Wilson disease patients and controls. BMC Gastroenterology. 2008; 29: 1-9.
8. Sullivan Ch, Chopdar A, Shun –Shin G. Dense Kayser Fleischer ring in asymptomatic Wilson disease. Br J Ophthalmol. 2002; 86: 114-123.