

# Enfermedad de Wilson

GUERRER-FERNANDEZ, J.  
Hospital infantil La Paz, Madrid.

Fecha de publicación: junio de 2002

Varias situaciones, habitualmente patológicas, pueden ser responsables de un acumulo de cobre a nivel hepático. Destacan la enfermedad de Wilson y cualquier entidad que curse con colestasis prolongada. También la inmadurez hepática del neonato condiciona un estado transitorio de sobrecarga cúprica que desaparece entre los 3 y 6 meses de edad y que hasta entonces hace imposible, salvo por estudio genético, el diagnóstico de enfermedad de Wilson; no solo encontraremos exceso de cobre en hígado, sino también una cupremia y ceruloplasminemia bajas. La intoxicación por cobre, aunque rara, es otra posibilidad. Para el entendimiento de esta enfermedad y las múltiples posibilidades que podemos encontrarnos en el estudio del metabolismo del cobre, es preciso conocer bien su fisiopatología.

## METABOLISMO DEL COBRE

1. Alimentos ricos en cobre: fundamentalmente carnes animales y crustáceos.

2. La absorción de cobre a nivel intestinal corre a cargo de un transportador activo que lo reduce a Cu<sup>++</sup> y lo mete dentro del enterocito. A este nivel es captado por la metalotioneina donde queda almacenado para más tarde ser enviado a sangre portal por la proteína de Menkes. En este proceso interfiere el Zinc, que estimula la síntesis de metalotioneina y, secundariamente, reduce su paso posterior a sangre. En la enfermedad de Menkes existe un déficit congénito de la proteína que lleva el mismo nombre; esto supone un acumulo de cobre en enterocito (diarrea malabsortiva) y un descenso de la cupremia (anemia, neutropenia y anomalías óseas).

3. En el transporte sanguíneo de cobre a hígado intervienen la albúmina y la transcupreina.

4. La entrada de cobre en hepatocito también requiere de un transportador activo. A nivel citoplasmático tres transportadores del

cobre (chaperonas) lo envían a tres lugares que requieren de su presencia:

- a) Super-Oxido-Dismutasa (SOD) citoplasmática.
- b) Citocromo-C-Oxidasa mitocondrial.
- c) Proteína de la enfermedad de Wilson (EW). Aunque de función no bien conocida, se piensa que actúa a dos niveles:

- requerida para que dicho metal pueda unirse a la ceruloplasmina (aparato de Golgi) y, a su vez, ésta pueda pasar a sangre donde ejercerá sus funciones: transporte plasmático de cobre, oxidación del hierro almacenado en tejidos. De esta forma, el hierro puede salir a sangre y evitarse un acumulo excesivo. La aceruloplasminemia, enfermedad autosómica recesiva, determina un acumulo lento y progresivo de hierro en los tejidos (fundamentalmente hígado, páncreas y cerebro) y la aparición de clínica a partir de la cuarta década (demencia, disartria, distonía, diabetes mellitus...).

- eliminación del cobre sobrante a través de los canalículos biliares.

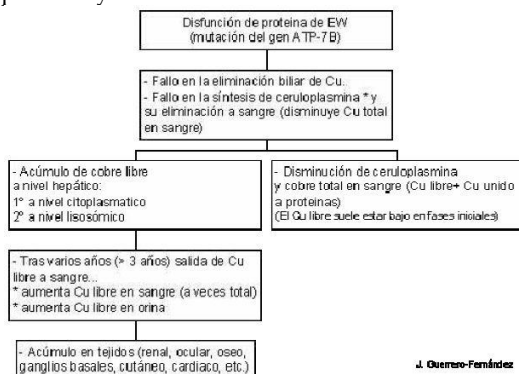
Así pues y a modo de resumen, la eliminación hepática de cobre tiene lugar a través de canalículos biliares y hacia sangre a través de ceruloplasmina; en ambos casos por mediación de la proteína de la EW. Cuando este mecanismo falla, el acumulo de cobre tiene lugar inicialmente a nivel citoplasmático y posteriormente lisosómico.

5. El cobre que se encuentra en sangre se liga fundamentalmente a proteínas (ceruloplasmina) mientras que una pequeña proporción está libre. El cobre que habitualmente puede medirse en laboratorios convencionales es el Cu total (Cu libre + Cu ligado a proteínas) de modo que si se desea conocer Cu libre deben hacerse las siguientes determinaciones:

**Cu ligado a proteínas = 3 x Ceruloplasmina.** De este modo, **Cu Total = Cu libre + (3 x Ceruloplasmina)** y, consecuentemente, que **Cu libre = Cu Total - (3 x Ceruloplasmina).**

## ETIOPATOGENIA

Mutación del gen que codifica la proteína de la EW, localizado en cromosoma 14 (gen ATP-7B). Dicha proteína se expresa en hígado, riñón, placenta y cerebro. Su alteración determina:



\* La ceruloplasmina solo puede liberarse a sangre si llega cobre. No obstante, puede encontrarse normal en sangre en fases iniciales.

## CLÍNICA

Habitualmente asintomático y sin lesión hepática los 3 primeros años de la vida. A partir de este periodo, el momento en que comienzan los síntomas es variable habiéndose descrito un intervalo que va entre los 3 y los 60 años con una mayor prevalencia entre los 6 y 12.

**1º Hepatopatía.** La expresividad clínica de dicha afectación es variable; posibilidades:

- Hepatopatía insidiosa seguida de ictericia y posteriormente cirrosis con hipertensión portal (en fases iniciales el cobre total es bajo aunque puede ser normal; en cobre libre tanto en sangre como orina suele ser bajo)
- Hepatitis aguda asociada o no a anemia hemolítica. Se piensa que esto sucedería cuando un proceso intercurrente determina un acúmulo masivo de cobre en hígado y su liberación (cobre libre) a sangre.
- Hepatitis fulminante + anemia hemolítica (idem antes).

**2º** Cuando el cobre libre empieza a **liberarse a sangre** (suele aumentar Cu libre en sangre y orina y, a veces, el total si es masivo) éste se acumula en los tejidos. El debut suele tener lugar en la adolescencia como un cuadro neurológico/psiquiátrico.

- SNC (sobre todo, ganglios basales). Cuando existe afectación neurológica siempre podrá detectarse anillo de Kayser-Fleisher.

. Alteraciones del movimiento (temblor, rigidez, corea, disartria, disfagia). Puede haber Babinsky +.

. Cefaleas.

. Alteraciones psiquiátricas: esquizofrenia, psicosis maniaco-depresiva, neurosis.

- Ocular:

. Anillo de Kayser-Fleisher (por depósito en membrana de Descemet). No suele detectarse antes de los 10 años de edad. Siempre existirá hepatopatía de base.

. Cataratas en girasol (raras)

- Renal

. Acidosis tubular

. Nefrolitiasis

. Tubulopatía proximal

- Otros: Cutánea (acantosis nigricans e hiperpigmentación), cardíaca (arritmias, hTA ortostática, insuficiencia cardíaca), osea (osteomalacia, osteoporosis, osteocondrosis), endocrina (ginecomastia, retraso puberal, intolerancia a la glucosa, insuficiencia paratiroidea).

## DIAGNÓSTICO:

1. Clínico: Pensar en enfermedad de Wilson en las siguientes circunstancias:

- hepatopatía de causa desconocida
- hepatitis aguda + hemólisis
- hepatitis aguda + bilirrubina > 30
- hepatitis aguda con fosfatasa alcalina baja y aumento importante de bilirrubina (FA/Bili\_T < 2)
- Anillo de Kayser-Fleisher (puede aparecer también en las colestasis): Difícil de visualizar en ojos con iris de color verde o marrón oscuro.
- Trastorno neurológico o psiquiátrico en un adolescente
- Historia familiar de enfermedad de Wilson

2. Bioquímico: En fases avanzadas el patrón bioquímico típico es el de ceruloplasmina baja, cobre total sérico bajo, cobre sérico libre alto y cobre urinario alto. No obstante, son varias las posibilidades según la fase de la enfermedad o la forma de manifestarse desde un punto de vista hepático:

- *Ceruloplasmina*: Disminuida en un 85-90%. Puede estar normal en un 10-15% de los casos. Sus niveles pueden variar en otras circunstancias:

. Como reactante de fase aguda se puede elevar en un proceso inflamatorio.

. Puede bajar en la insuficiencia hepática grave, en heterocigotos para la enfermedad de Wilson y en la aceruloplasminemia.

- *Cobre sérico Total*: Habitualmente bajo al no poder ser liberado por la ceruloplasmina.

- *Cobre sérico libre*: No medible si no es de forma indirecta (ver metabolismo del cobre). En fases iniciales puede estar bajo si las reservas de cobre todavía no se rebasan.

- *Cobre libre urinario* (orina 24 horas): Poco sensible y poco específico. Suele aumentar cuando aumenta el cobre libre en sangre y, por tanto, cuando empieza a rebasarse la capacidad de almacenamiento. La administración de D-Penicilamina como prueba diagnóstica (0,5 gramos cada 12 horas en 2 dosis) suele elevar los niveles en un alto porcentaje de los casos.

(véase tabla comparativa más abajo)

3. Histológico: Los hallazgos son inespecíficos: inicialmente aparece infiltración grasa y de glucógeno con alteraciones mitocondriales (microscopia electrónica) y posteriormente necrosis e infiltrado inflamatorio con proliferación de conductos biliares. Por este motivo deben solicitarse dos pruebas extras:

- *Tinción con Rodamina y Rubeánico*: Detectan el cobre depositado en lisosomas (fases tardías)
- *Cuantificación de cobre por gramos de tejido seco*: Supera los 250 ug/gr.

4. Genético: Detección de la mutación ATP-7B (existen varias decenas de mutaciones diferentes).

## TRATAMIENTO

El tratamiento modifica espectacularmente el pronóstico de la enfermedad. De un modo resumido, el tratamiento empleado es el siguiente:

1. **D- Penicilamina** (20 mg/kg/día) asociado a piridoxina (25 mg/día): Su acción no es bien conocida a pesar de que se usa el término incorrecto de "quelante de cobre". Produce efectos secundarios en un 5-10% de los casos (rash urticarial, anafilaxia, proteinuria, plaquetopenia, etc). Como alternativa en estos casos se emplea *Trientina*.

2. **Zinc** (sulfato o acetato) a 100-150 mg 30' antes de las comidas. Inhibe indirectamente el paso de cobre a sangre desde el enterocito (véase metabolismo del cobre)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tanner, S. Disorders of copper metabolism. En: Deirdre, AD. Disease of the liver and biliary system in children. Edt. Blackwell Science. 2001: 167-184.
2. Yarce, JC. Martín, P. Muñoz, SJ. Friedman, LS. Wilson's disease: Current status. Am J Med 1992; 92:643-4
3. Baker, A. et al. Copper associated liver disease in childhood. Journal of hepatology. 1995; 23: 538-43

	Normalidad	Enf. de Wilson	Coolestasis
<i>Ceruloplasmina</i> (mg/dL)	20-40	< 20 (85-90%)	Normal o > 40
<i>Cu sérico total</i> (uM)	80-120	< 80 (puede aumentar)	Normal o > 120
<i>Cu sérico libre</i> (uM)	11-24	Variable	Normal o alto
<i>Cu urinario 24 h.</i> (uM)	< 1,25	Variable (<3 en 65%)	40-150
<i>Cu urinario 24 h. tras D-Penicilamina</i> (uM)	<25	> 25 en 90%	-
<i>Cu hepático</i> (ug/gr)	20-50	>250	40-100