

Enfermedad de Wilson: de la clínica a la genética

Rafael Lobos U.⁽¹⁾, Rosa Pardo V.^(1,2)

⁽¹⁾Sección Genética, Departamento de Medicina, HCUCH

⁽²⁾Unidad de Neonatología, Departamento de Ginecología y Obstetricia, HCUCH

SUMMARY

Wilson's disease is a rare, autosomal recessive disorder caused by excess copper stored in the body. Mutations in the ATP7B gene are associated with Wilson's Disease. It encodes the ATP7B protein responsible for maintaining normal levels of systemic copper. Intracellular copper overload leads to stress and subsequent oxidative damage to cellular proteins, lipids, DNA, RNA and mitochondria. Wilson's disease has a wide clinical spectrum, mainly affecting the liver, nervous system, eye and mental health. The diagnosis requires clinical, biochemical, histological and genetic criteria. Treatment should be started early and if followed properly it can prevent clinical deterioration and improve life expectancy and quality of life. Treatment includes dietary measures, pharmacological treatments such as copper chelators and zinc salts, and in certain cases, liver transplantation. Some gene therapies are in the clinical trial phase and could become curative treatments for this disease.

Fecha recepción: 16 enero 2024 | Fecha aceptación: 16 febrero 2024

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Wilson (EW) es una enfermedad donde el metabolismo del cobre se altera, originando su acumulación en varios órganos, particularmente en el hígado y el cerebro, y provocando un amplio rango de síntomas^(1,2).

Esta enfermedad fue descrita por primera vez el año 1912 por el Dr. Samuel Alexander Kinnier Wilson, bajo la denominación de degeneración

lenticular progresiva, dada la presencia de daño necrótico en los núcleos lenticulares del cerebro y cirrosis hepática^(3,4).

EPIDEMIOLOGÍA

La EW tiene una prevalencia descrita entre 1:7.000 a 1:66.000 individuos⁽⁵⁻⁹⁾, siendo la frecuencia mayor descrita en Reino Unido y la menor, en Francia. Destaca a nivel de Latinoamérica que Costa Rica tiene una prevalencia de 1:20.000⁽⁹⁾. En Chile no existen datos de prevalencia publicados.

ETIOPATOGENIA

La EW es una enfermedad genética, autosómica recesiva, asociada a mutaciones en el gen *ATP7B*. El gen *ATP7B*, ubicado en el cromosoma 13q14, codifica para el polipéptido beta de la ATPasa transportadora de cobre (ATP7B). La ATP7B es una proteína de membrana cuya estructura general consiste en un extremo citosólico aminoterminal, ocho hélices transmembrana, un dominio de unión a ATP, un dominio actuador y un extremo citosólico carboxiloterminale (Figura 1). El extremo aminoterminal de ATP7B alberga seis dominios de unión a metales, cada uno capaz de unirse a un ion de cobre (Cu⁺)^(2,10).

El cobre es un oligoelemento esencial, especialmente para la respiración mitocondrial. Se obtiene de los alimentos y se absorbe a través de la mucosa intestinal mediante el transportador ATP7A y se transporta a través del sistema portal hasta el hígado. Una minoría se excreta a través de la orina y el sudor. El cobre ingresa a los hepatocitos a través del transportador de cobre 1 (CTR1) para llegar a la red trans Golgi a través de ATP7B, donde se

incorpora a la apoceruloplasmina para formar holoceruloplasmina, la que es excretada a la circulación. Cuando los niveles de cobre son excesivos, ATP7B se redistribuye a un compartimento vesicular cerca de las membranas canaliculares biliares para eliminar el exceso de cobre a través de la bilis^(11,12).

Las mutaciones del gen *ATP7B* dan como resultado la reducción de los niveles de la proteína ATP7B y un aumento en la degradación de ésta, lo que lleva a una acumulación tóxica de cobre en el hígado y posteriormente, a un exceso de cobre no unido a ceruloplasmina en el torrente sanguíneo. El exceso de cobre también es absorbido por otros tejidos (cerebro, ojos, corazón, entre otros) a través de CTR1 y el transportador de metales divalentes (DMT), incluso cuando hay exceso intracelular. El efecto tóxico del exceso de cobre es considerado la causa primaria de los síntomas en la EW. La sobrecarga de cobre intracelular conduce al estrés oxidativo y al posterior daño oxidativo a las proteínas celulares, lípidos, ADN, ARN y mitocondrias^(2,10,11).

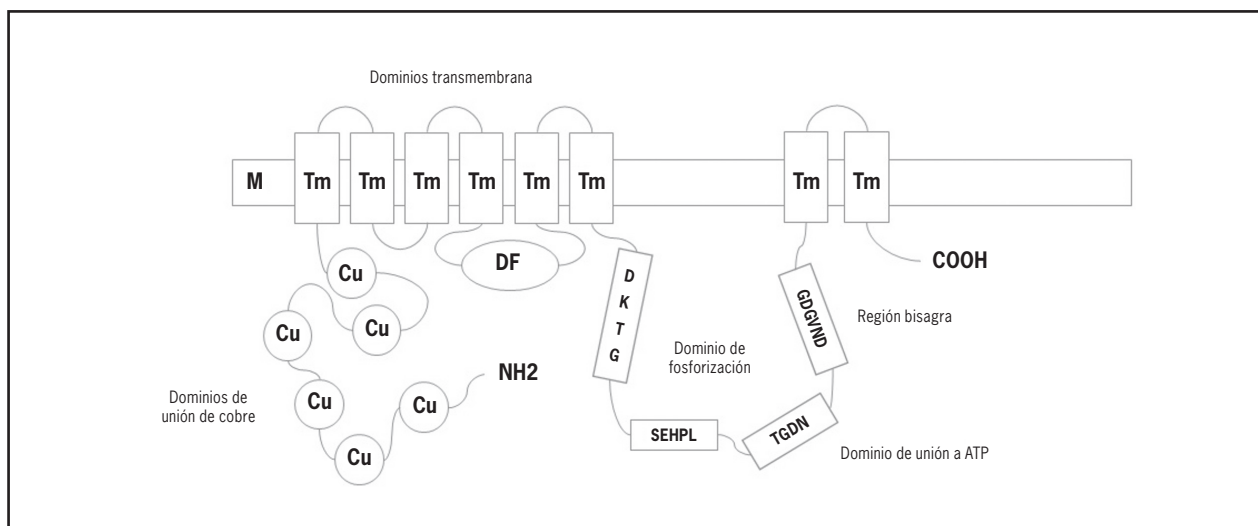


Figura 1. Diagrama de la proteína ATP7B

M: membrana citoplasmática; Tm: dominio transmembrana; Cu: dominio de unión a cobre; DF: Dominio fosfatasa; DKTG, SEHPL, TGDN, GDGVND: secuencias de aminoácidos de los dominios funcionales; NH2: región aminoterminal; COOH: región carboxiloterminale.

CLÍNICA

La EW tiene una gran variedad de presentaciones clínicas, siendo las principales las hepáticas, neurológicas, oftalmológicas y psiquiátricas. La edad de inicio es variable, entre los 5 y 35 años, aunque existen algunos casos de inicio muy precoz (desde los 3 años) o tardío (en la octava década de vida)^(13,14). En general, cuando la enfermedad inicia a edades tempranas predominan los síntomas hepáticos, mientras que, si inicia a edades más tardías, suele presentarse con síntomas psiquiátricos⁽¹⁶⁾.

a. Síntomas hepáticos

El hígado tiene la mayor expresión tisular de ATP7B y es el órgano central que regula el equilibrio sistémico del cobre. La alteración de la excreción biliar de cobre causada por la disfunción de ATP7B conduce a la acumulación de cobre en el hígado. Por tanto, la lesión hepática es la manifestación más temprana y frecuente de la EW⁽²⁾.

Las manifestaciones hepáticas varían desde hallazgos asintomáticos o incidentales como pruebas hepáticas anormales, complicaciones típicas de enfermedad hepática crónica, hasta falla hepática aguda con necesidad de trasplante⁽¹¹⁾. En una etapa temprana, los pacientes pueden estar asintomáticos, pero se les puede encontrar incidentalmente una enzima hepática elevada o hallazgos anormales en la ecografía hepática. Una vez que la enfermedad progresa, los pacientes pueden presentar signos y síntomas de enfermedad hepática crónica (por ejemplo, hepatoesplenomegalia) o complicaciones de la cirrosis (por ejemplo, ascitis y sangrado por várices esofágicas)^(16,17).

Los síntomas suelen empezar en la primera y segunda década de vida, con un promedio de edad de 10 a 13 años, siendo los síntomas más frecuentes la ictericia, anorexia y vómitos, seguido por ascitis,

edema y hepatoesplenomegalia. Algunos pacientes pueden presentar episodios transitorios de ictericia debido a hemólisis. En estadios avanzados de enfermedad hepática crónica pueden observarse fatiga y confusión, dada la encefalopatía hepática y signos clínicos de cirrosis como angiomas aracniformes, ginecomastia, eritema palmar, epistaxis, sangrado gingival y fatiga muscular^(16,17).

El paciente con cirrosis secundaria a EW desarrolla hipertensión portal y varices esofágicas, pudiendo complicarse con hemorragia digestiva alta (por sangrado de varices esofágicas), o bien, con ascitis y encefalopatía hepática⁽¹⁶⁾.

b. Síntomas oftalmológicos

Uno de los signos más sugerentes de EW corresponde al anillo de Kayser-Fleischer, el cual puede ser observado hasta en el 95% de los pacientes⁽¹⁸⁾ y es causado por el depósito de cobre en la membrana de Descemet. Suele verse como un anillo marrón dorado en la periferia de la córnea, casi siempre es bilateral y aparece primero en la parte superior; luego, en la inferior y finalmente se vuelve circunferencial. Su grosor se puede correlacionar con los niveles de cobre sistémico por lo que en etapas iniciales solo es visible al examen con lámpara de hendidura, pudiendo observarse al ojo desnudo, si la enfermedad progresa, y viéndose en la mayoría de los pacientes con compromiso neurológico⁽¹⁹⁾. Este anillo no provoca problemas de visión y puede desaparecer con un tratamiento exitoso de la enfermedad, siendo un proceso lento que puede llevar años: se ha observado su desaparición hasta en un 80% de los pacientes con una terapia adecuada de 3 a 5 años^(19,20).

Un segundo signo oftalmológico sugerente de EW es la catarata en girasol, que consiste en una opacificación delgada y centralizada que se ubica directamente debajo de la cápsula anterior y abarca

entre un tercio y la mitad del área de la superficie del polo anterior del cristalino. En todos los casos, la opacificación central está rodeada por opacificaciones secundarias adicionales dispuestas en estructuras en forma de rayos a su alrededor. Puede observarse entre 1 a 17% de los pacientes, y al igual que el anillo de Kayser-Fleischer no produce problemas de visión y es reversible con un tratamiento adecuado de la patología de base⁽²¹⁾.

c. Síntomas neurológicos

Los astrocitos impiden que el cobre se infiltre en el cerebro y dañe los oligodendrocitos⁽²²⁾. Pero en la EW, dado el aumento dramático del cobre extrahepático, se sobrepasa su capacidad de regulación, lo que permite que el cobre genere inflamación de las vainas de mielina y posteriormente, la aparición de desmielinización. Además, se producen depósitos de cobre en ciertas regiones del cerebro como los ganglios basales, el tálamo, el cerebelo, la parte superior del tronco encefálico, el putamen y el lóbulo frontal. Estos depósitos de cobre generan daño mitocondrial, generación de radicales libres, daño a la sustancia blanca y al tracto espinal extracortical^(22,23).

En cuanto a síntomas, a nivel neurológico los dos más frecuentes son: 1) temblor, el cual puede estar presente hasta en el 55% de los pacientes al diagnóstico y se observa hasta en el 90% de los pacientes a lo largo de la enfermedad⁽²²⁾. El temblor puede ser en reposo, postural tipo aleteo o kinético y progresa de proximal a distal, uni o bilateral⁽²⁴⁾, y 2) distonía, presente en hasta el 65% de los pacientes, que inicia en forma focal, siendo la afectación más habitual en el rostro, donde se observa una sonrisa con la boca abierta, mandíbula caída o sonrisa fija. A medida que la enfermedad avanza la distonía puede generalizarse, involucrando distintos segmentos corporales, lo que se asocia a una alta mortalidad^(14,24).

Otros síntomas neurológicos menos frecuentes son el parkinsonismo, que se presenta con rigidez, temblor de reposo, bradicinesia y desequilibrio, disartria, disfagia, ataxia cerebelar, lo que conduce a pérdida del equilibrio y la marcha, y el deterioro de los movimientos motores finos, coreoatetosis y convulsiones⁽²²⁾.

Además, el estudio imagenológico con resonancia nuclear magnética (RNM) puede mostrar alteraciones hasta en el 90% de pacientes con síntomas neurológicos, en el 70% con síntomas hepáticos y hasta en el 20% de pacientes asintomáticos, siendo lo más característico la presencia de hiperintensidad simétrica en los núcleos de la sustancia gris profunda, así como en la sustancia blanca mesencefálica y pontina⁽²³⁾.

d. Síntomas psiquiátricos

Hasta el 25% de los pacientes pueden debutar con síntomas psiquiátricos, pudiendo estos llegar incluso a manifestarse hasta casi en el 100% de los casos. Dado el amplio espectro de síntomas psiquiátricos, resulta difícil efectuar un diagnóstico precoz, cuando ésta es la primera manifestación clínica⁽²⁵⁾.

La primera manifestación psiquiátrica puede ocurrir durante la niñez, como una disminución del rendimiento escolar, comportamiento inapropiado o impulsividad. En la adultez temprana es común observar cambios de personalidad, ansiedad, depresión, síndrome maníaco o hipomaníaco, déficit cognitivo, disomnias y disfunciones sexuales⁽²⁵⁾. Hasta en el 25% de los pacientes con EW se ha reportado déficit cognitivo, principalmente en aquellos con síntomas neurológicos, siendo los dominios que más se comprometen la atención, la percepción visuoespacial, la memoria y el razonamiento verbal y abstracto^(25,26). Generalmente, el déficit cognitivo es leve y potencialmente reversible al inicio de la enfermedad, pero puede empeorar si no se da tratamiento^(25,37).

e. Otros síntomas

Otras manifestaciones de la EW pueden incluir anomalías renales como hiper calciuria, nefrocalcinosis, nefrolitiasis y aminoaciduria, miocardiopatía con arritmias, alteraciones nerviosas autónomas, gigantismo, hipoparatiroidismo, pancreatitis, osteoartritis y fracturas patológicas⁽³⁸⁾.

Los pacientes con EW tienen una menor densidad mineral ósea y son propensos a sufrir osteoporosis y fracturas. Los hallazgos óseos incluyen osteoporosis (la más común), inflamación de las articulaciones facetarias, osteomalacia, osteoartritis juvenil, osteocondritis espinal, fracturas y osificación heterotópica^(39,30).

A nivel cardíaco, la acumulación de cobre en el miocardio puede provocar miocardiopatía y arritmias. Estudios anatomopatológicos han mostrado fibrosis intersticial y de reemplazo, esclerosis de pequeños vasos intramiocárdicos e infiltración focal de células inflamatorias^(2,31).

DIAGNÓSTICO

Al ser una enfermedad con gran variedad de presentaciones clínicas, para establecer el diagnóstico son necesarios, además de los criterios clínicos, criterios bioquímicos, histológicos y genéticos^(2,11,28).

Dentro del estudio bioquímico se recomienda solicitar ceruloplasmina sérica, cobre sérico total y no unido a ceruloplasmina, y cobre urinario en 24 horas.

La ceruloplasmina sérica suele estar disminuida en pacientes con EW de presentación neurológica; sin embargo, ésta puede estar en el límite normal inferior hasta en la mitad de los pacientes con compromiso hepático⁽³²⁾.

El cobre sérico total suele disminuir en proporción a la reducción de la ceruloplasmina en la circulación. Los niveles de cobre sérico normales o elevados

frente a niveles reducidos de ceruloplasmina indican un aumento en la concentración de cobre que no está unido a la ceruloplasmina en la sangre, lo que sugiere EW⁽²⁾.

El cobre urinario en 24 horas es útil, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento. Se considera diagnóstico en pacientes sintomáticos, si éste es $>100\mu\text{g}/24\text{h}$, pudiendo ser menor a este valor en pacientes asintomáticos o en niños^(2,33). En estos casos es útil el estudio de cobre urinario posterior a una ingesta de D-penicilamina, el cual incrementa más de 5 veces el valor basal de cupruria en pacientes con EW⁽²⁾.

La biopsia hepática con medición de la concentración de cobre parenquimatoso es necesaria en los casos en que los hallazgos clínicos y en los exámenes no invasivos no sean suficientes para realizar el diagnóstico o para descartar otros posibles diagnósticos⁽²⁾. Un cobre hepático $>250\mu\text{g}/\text{g}$ de peso seco se considera uno de los mejores biomarcadores para EW. Las tinciones de rodamina u orceína se utilizan para evidenciar gránulos intrahepáticos de cobre, aunque pueden estar ausentes en estadios iniciales⁽³⁴⁾.

El estudio de secuenciación del gen *ATP7B* se ha vuelto una herramienta cada vez más accesible y rápida para el diagnóstico molecular de la enfermedad. Existen más de 700 variantes patogénicas descritas en este gen y la mayoría son heterocigotos compuestos para esta patología.

Una de las mutaciones más frecuentes corresponde a H1069Q, presente en hasta el 80% de la población europea y americana en al menos un alelo. En España la mutación M645R es predominante. En Costa Rica se ha observado una predominancia de la mutación N1270S, debido probablemente a un efecto fundador^(2,28).

El año 2001, durante la octava reunión internacional de EW, se propuso un sistema de criterios diagnósticos, vigente hasta la fecha, en el que resalta que basta la presencia de dos variantes bialélicas patogénicas en el gen *ATP7B* para establecer el diagnóstico (Tabla 1)⁽³⁵⁾.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la EW debe iniciarse idealmente tras el diagnóstico en personas asintomáticas (al realizar pruebas de tamizaje por el antecedente familiar de la enfermedad) para prevenir la aparición de síntomas,

o bien, en personas sintomáticas inmediatamente después del diagnóstico para prevenir su deterioro⁽²⁸⁾.

Si el tratamiento se inicia oportunamente y se cumple adecuadamente, se puede prevenir el deterioro clínico del paciente y mejorar su esperanza de vida, pudiendo incluso llegar a ser similares a la población general⁽²⁸⁾.

Por el contrario, si no se realiza tratamiento, el curso natural de la enfermedad se caracteriza por un deterioro progresivo que conduce a la muerte temprana por enfermedad hepática o neurológica⁽²⁸⁾.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de enfermedad de Wilson

Criterio diagnóstico		Puntaje
Anillo de Kayser-Fleischer (con lámpara de hendidura)	Presente	2
	Ausente	0
Síntomas neuropsiquiátricos sugerentes de EW (o hallazgos a la RNM cerebral)	Presentes	2
	Ausentes	0
Anemia hemolítica con Coombs negativo	Presente	1
	Ausente	0
Cobre urinario en 24 horas (en ausencia de hepatitis aguda)	Normal	0
	1-2x VNA*	1
	>2x VNA*	2
	Normal, pero >5x con prueba de D-penicilamina	2
Cobre hepático	Normal	-1
	Hasta x5 VNA*	1
	>5x VNA*	2
Rodamina positiva en hepatocitos (si no está disponible la medición de cobre hepático cuantitativo)	Presente	1
	Ausente	0
Ceruloplasmina sérica	Normal	0
	10-20 mg/dl	1
	<10mg/dl	2
Estudio de secuenciación ATP7B	Sin variantes patológicas detectadas	0
	Variante patogénica monoalélica detectada	1
	Variantes patogénicas bialélicas detectadas	4
<p>- 4 o más puntos: enfermedad de Wilson altamente probable - 2-3 puntos: diagnóstico probable, realizar más estudios - 0-1 puntos: diagnóstico poco probable *VNA: Valor de referencia normal alto</p>		

Modificado de Ferenci P et al.⁽³⁵⁾

En ese sentido, el tratamiento de esta enfermedad va dirigido a reducir los niveles de cobre, mediante una disminución de la ingesta de la dieta, el bloqueo de la absorción o el aumento de la excreción de este, y así prevenir su acumulación en el hígado y otros órganos, especialmente en el sistema nervioso central^(11,36).

Aunque no existe un consenso sobre cuán estrictamente se debe limitar el cobre en la dieta, se recomienda evitar el consumo de alimentos ricos en este mineral, como las nueces, el chocolate, la mayoría de los mariscos, productos a base de soja, hongos y vísceras. No obstante, la EW no se puede tratar exclusivamente mediante medidas dietéticas, requiriendo el uso de fármacos^(16,37).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

a. Quelantes de cobre:

Los quelantes de cobre van dirigidos a promover la excreción del exceso del cobre sistémico a través de la orina. El primer quelante de administración oral indicado para la EW fue la D-penicilamina⁽³⁸⁾, el cual sigue siendo el tratamiento de primera línea. Además de unirse al cobre plasmático para excretarse por la orina, la D-penicilamina puede inducir la liberación de metalotioneína, un quelante de cobre endógeno^(36,39). Se ha observado intolerancia hasta en el 30% de los pacientes. Durante las primeras semanas de uso los pacientes pueden presentar fiebre, eritema, linfadenopatías y citopenias. El uso crónico puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad, que si bien son infrecuentes pueden ser potencialmente fatales. El lupus inducido por drogas o el síndrome nefrótico aislado pueden provocar una falla renal progresiva que puede llevar a estadios terminales de enfermedad renal. Otras manifestaciones incluyen neuropatía óptica, artropatía y miastenia inducida por drogas. En

estos casos la indicación es suspender el uso de D-penicilamina e iniciar tratamiento con trientina⁽⁴⁰⁾.

La trientina surge en 1969 como alternativa a la D-penicilamina como quelante de cobre (y otros metales como zinc y hierro)⁽⁴¹⁾, al igual que la D-penicilamina se une al cobre plasmático para ser excretado por la orina, logrando un balance negativo de este mineral. Los efectos adversos son menos frecuentes a los observados con D-penicilamina e incluyen dispepsia, anemia ferropénica, calambres, espasmos musculares y distonía. Además, se ha reportado la progresión de síntomas neurológicos al inicio del tratamiento^(32,46). Se debe evitar el uso concomitante de hierro, ya que la formación del complejo trientina-hierro es nefrotóxico⁽¹¹⁾.

Por otra parte, el 2008 fue aprobado en Europa el uso de tetratiomolibdato de amonio, el cual, además de provocar excreción urinaria de cobre, induce la expresión de metaloproteínas intestinales, incrementando la excreción de cobre también en las heces. Si se administra con las comidas, este fármaco forma un complejo con el cobre y proteínas, disminuyendo su absorción⁽⁴³⁾. Como efectos adversos asociados a su uso se han descrito elevación de transaminasas y supresión de médula ósea^(28,44).

b. Sales de zinc

Las sales de zinc (sulfato de zinc o gluconato de zinc) actúan disminuyendo la absorción del cobre dietético en el intestino. El zinc induce la metalotioneína en los enterocitos, la que se une al cobre ingerido y lo atrapa dentro de las células, excretándolo posteriormente en las heces^(22,36). Las sales de zinc se utilizan como tratamiento de mantención posterior al uso de quelantes de cobre.

Tabla 2. Índice pronóstico de EW

	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos	4 puntos
Bilirrubina sérica (µmol/l)	0-100	101-150	151-200	201-300	>301
Aspartato aminotransferasa (U/l)	0-100	101-150	151-300	301-400	>401
Razón normalizada internacional	0-1.29	1.3-1.6	1.7-1.9	2.0-2.4	>2.5
Conteo de glóbulos blancos (10 ⁹ /l)	0-6.7	6.8-8.3	8.4-10.3	10.4-15.3	>15.4
Albúmina (g/l)	>45	34-44	25-33	21-24	<20

Un puntaje ≥11 se asocia a alta mortalidad sin trasplante hepático.

Modificado de Członkowska A et al.⁽²⁾

Si bien en algunos casos se utiliza como terapia concomitante, algunos quelantes pueden unirse al zinc, disminuyendo su efectividad. Los efectos adversos son leves e incluyen irritación gástrica, intolerancia al alcohol, cefalea, hiperhidrosis y con su uso prolongado, deficiencia de cobre^(28,36).

TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático está indicado en pacientes con EW y falla hepática aguda, definida como un desarrollo rápido de insuficiencia hepática con coagulopatía y encefalopatía hepática, en aquellos con progresión de la disfunción hepática a pesar de la terapia farmacológica y en pacientes con falla hepática aguda sobre un daño hepático crónico debido a su patología de base^(2,11,28). El trasplante hepático corrige el defecto metabólico hepático subyacente en la EW y es una de las pocas indicaciones de trasplante en las que no existe riesgo de recurrencia, a menos que se reciba un injerto de una persona con EW no diagnosticada^(28,45). La indicación de un trasplante en el contexto de insuficiencia hepática aguda debe basarse en una escala clínica específica de EW, siendo la más utilizada el índice pronóstico de EW de King

(Tabla 2)^(2,46). Se ha descrito que los pacientes trasplantados de hígado pueden presentar un deterioro neurológico paradójico; sin embargo, el mecanismo de este no está claro⁽²⁾.

NUEVAS TERAPIAS

a. Trasplante de hepatocitos humanos

El tratamiento con trasplante de hepatocitos para enfermedades hepáticas terminales ha demostrado ser eficaz y seguro en el corto plazo en modelos animales; sin embargo, aún es necesario superar algunos obstáculos para ampliar sus aplicaciones clínicas, principalmente los referentes al aislamiento de células hepáticas de alta calidad, efectos a largo plazo e identificación óptima del régimen de inmunosupresión⁽⁴⁷⁾.

b. Terapia génica

La terapia génica es un tratamiento que implica la introducción de genes en células específicas para reemplazar genes defectuosos o faltantes, o complementar genes existentes con copias funcionales adicionales⁽²²⁾, proceso que se realiza a través de vectores y en el caso particular de la EW,

hay dos estudios clínicos en curso empleando virus adenoasociados^(22,49,50).

SEGUIMIENTO

El seguimiento de estos pacientes debe ser llevado a cabo por un equipo multidisciplinario que incluya especialistas en Gastroenterología, Neurología, Psiquiatría, Oftalmología, Genética Clínica y, según la aparición de nuevas manifestaciones, otras especialidades afines⁽¹⁵⁾. Se recomienda evaluar al menos dos veces al año cobre y ceruloplasmina sérica, marcadores bioquímicos hepáticos, hemograma completo, uroanálisis y un examen físico exhaustivo dirigido a la pesquisa de manifestaciones de la EW, con énfasis en manifestaciones neurológicas y psiquiátricas. Al menos una vez al año se recomienda el monitoreo con cobre excretado en orina en 24 horas^(15,37).

CONCLUSIONES

La EW es un trastorno poco frecuente dado por la acumulación de cobre en el organismo, provocando una amplia variedad de síntomas, por lo que se requiere de una alta sospecha para su diagnóstico.

Un diagnóstico precoz permite iniciar un tratamiento oportuno lo que evita el deterioro clínico de estos pacientes, mejorando la esperanza y calidad de vida. El tratamiento se basa en medidas dietarias, terapia farmacológica orientada a la disminución de la concentración de cobre y en algunos casos, el trasplante hepático. Si bien la EW actualmente no tiene cura, nuevas terapias se encuentran en fase de estudio, las que, dado su mecanismo de acción, pueden potencialmente otorgar una cura para esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Shribman S, Poujois A, Bandmann O, Czlonkowska A, Warner TT. Wilson's disease: update on pathogenesis, biomarkers and treatments. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2021;92:1053-61.
2. Czlonkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V *et al.* Wilson disease. *Nature Reviews. Disease Primers* 2018;4:21.
3. S. A. Kinnier Wilson. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912;34:295-507.
4. Broussolle E, Trocello JM, Woimant F, Lachaux A, Quinn, N. Samuel Alexander Kinnier Wilson. Wilson's disease, Queen Square and neurology. *Revue Neurologique* 2013;169:927-35.
5. Mulligan C, Bronstein JM. Wilson disease: an overview and approach to management. *Neurologic Clinics* 2020;38:417-32.
6. Cheung KS, Seto WK, Fung J, Mak LY, Lai CL, Yuen MF. Epidemiology and natural history of Wilson's disease in the Chinese: A territory-based study in Hong Kong between 2000 and 2016. *World Journal of Gastroenterology* 2017;23:7716-26.
7. Poujois A, Woimant F, Samson S, Chainé P, Girardot-Tinant N, Tuppin P. Characteristics and prevalence of Wilson's disease: A 2013 observational population-based study in France. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2018;42:57-63.
8. Coffey AJ, Durkie M, Hague S, McLay K, Emmerson J, Lo C *et al.* A genetic study

- of Wilson's disease in the United Kingdom. *Brain* 2013;136(Pt 5):1476-87.
9. Penon-Portmann M, Lotz-Esquivel S, Chavez Carrera A, Jiménez-Hernández M, Alvarado-Romero D, Segura-Cordero S *et al.* Wilson disease in Costa Rica: Pediatric phenotype and genotype characterization. *JIMD Reports* 2020;52:55-62.
 10. Scheiber IF, Brůha R, Dušek P. Pathogenesis of Wilson disease. *Handbook of Clinical Neurology* 2017;142:43-55.
 11. Chanpong A, Dhawan A. Wilson disease in children and young adults - State of the art. *Saudi Journal of Gastroenterology* 2022;28:21-31.
 12. Lim CM, Cater MA, Mercer JF, La Fontaine S. Copper-dependent interaction of dynactin subunit p62 with the N terminus of ATP7B but not ATP7A. *The Journal of Biological Chemistry* 2006;281:14006-14.
 13. Guindi M. Wilson disease. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2019;36:415-42.
 14. Członkowska A, Rodo M, Gromadzka G. Late onset Wilson's disease: therapeutic implications. *Movement Disorders* 2008;23:896-8.
 15. Weiss KH, Schilsky M. Wilson Disease. 1999 Oct 22 [Updated 2023 Jan 12]. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM *et al.*, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1512/>
 16. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut* 2007;56:115-20.
 17. Boga S, Ala A, Schilsky ML. Hepatic features of Wilson disease. *Handbook of Clinical Neurology* 2017;142:91-9.
 18. Sullivan CA, Chopdar A, Shun-Shin GA. Dense Kayser-Fleischer ring in asymptomatic Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *The British Journal of Ophthalmology* 2002;86:114.
 19. Pandey N, John S. Kayser-Fleischer Ring. [Updated 2022 Jun 21]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459187/>
 20. Sethi M, Madan S, Beri S. Fading Kayser-Fleischer ring revisited. *Saudi Journal of Ophthalmology* 2022;35:146-8.
 21. Langwińska-Wośko E, Litwin T, Dzieżyc K, Członkowska A. The sunflower cataract in Wilson's disease: pathognomonic sign or rare finding? *Acta Neurologica Belgica* 2016;116:325-8.
 22. Kipker N, Alessi K, Bojkovic M, Padda I, Parmar MS. Neurological-type Wilson disease: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Cureus* 2023;15:e38170.
 23. Dusek P, Litwin T, Członkowska A. Neurologic impairment in Wilson disease. *Annals of Translational Medicine* 2019;7(Suppl 2):S64.
 24. Członkowska A, Litwin T, Chabik G. Wilson disease: neurologic features. *Handbook of Clinical Neurology* 2017;142:101-19.
 25. Litwin T, Dusek P, Szafranski T, Dzieżyc K, Członkowska A, Rybakowski JK. Psychiatric manifestations in Wilson's disease: possibilities and difficulties for treatment. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 2018;8:199-211.
 26. Iwański S, Seniów J, Leśniak M, Litwin T, Członkowska A. Diverse attention deficits in patients with neurologically symptomatic and asymptomatic Wilson's disease. *Neuropsychology* 2015;29:25-30.

27. Cummings JL. Subcortical dementia. Neuropsychology, neuropsychiatry, and pathophysiology. *The British Journal of Psychiatry* 1986;149:682-97.
28. Rodriguez-Castro KI, Hevia-Urrutia FJ, Sturniolo GC. Wilson's disease: A review of what we have learned. *World Journal of Hepatology* 2015;7:2859-70.
29. Liu J, Luan J, Zhou X, Cui Y, Han J. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Wilson's disease. *Intractable & Rare Diseases Research* 2017;6:249-55.
30. Quemeneur AS, Trocello JM, Ea HK, Ostertag A, Leyendecker A, Duclos-Vallée JC *et al.* Bone status and fractures in 85 adults with Wilson's disease. *Osteoporosis International* 2014;25:2573-80.
31. Buksińska-Lisik M, Litwin T, Pasierski T, Członkowska A. Cardiac assessment in Wilson's disease patients based on electrocardiography and echocardiography examination. *AMS* 2019;15:857-64.
32. Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, Grimm G, Pabinger I, Madl C *et al.* Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997;113:212-8.
33. Roberts EA, Schilsky ML, American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008;47:2089-111.
34. Guerra Montero L, Ortega Álvarez F, Sumire Umeres J, Cok García J. Enfermedad de Wilson: forma hepática. *Revista de Gastroenterología del Perú* 2015;35:361-5.
35. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I *et al.* Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver International* 2003;23:139-42.
36. Moini M, To U, Schilsky ML. Recent advances in Wilson disease. *Translational Gastroenterology and Hepatology* 2021;6:21.
37. Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM, Dhawan A, Hamilton JP, Rivard AM *et al.* A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2022; 10.1002/hep.32801.
38. Walshe JM. Wilson's disease; new oral therapy. *Lancet* 1956;270:25-6.
39. McQuaid A, Lamand M, Mason, J. The interactions of penicillamine with copper in vivo and the effect on hepatic metallothionein levels and copper/zinc distribution: the implications for Wilson's disease and arthritis therapy. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1992;119:744-50.
40. Aggarwal A, Bhatt, M. Advances in treatment of Wilson Disease. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* 2018;8:525.
41. Walshe JM. Management of penicillamine nephropathy in Wilson's disease: a new chelating agent. *Lancet* 1969;2:1401-2.
42. Kim B, Chung SJ, Shin HW. Trientine-induced neurological deterioration in a patient with Wilson's disease. *Journal of Clinical Neuroscience* 2013;20:606-8.
43. Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, Carlson M, Schilsky M, Kluin KJ *et al.* Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Archives of Neurology* 2006;63:521-7.

44. Medici V, Trevisan CP, Bigotto MA, D'Inca R, Martines D, Dal Pont E *et al.* Adverse reaction after tetrathiomolybdate treatment for Wilson's disease: a case report. *Movement Disorders* 2006;21:2030-2.
45. Growth CG, Dubois RS, Corman J, Gustafsson A, Iwatsuki S, Rodgerson DO *et al.* Metabolic effects of hepatic replacement in Wilson's disease. *Transplantation Proceedings* 1973;5:829-33.
46. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyannakis L, Mieli-Vergani, G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transplantation* 2005;11:441-8.
47. Iansante V, Mitry RR, Filippi C, Fitzpatrick E, Dhawan A. Human hepatocyte transplantation for liver disease: current status and future perspectives. *Pediatric Research* 2018;83:232-40.
48. Roy-Chowdhury J, Schilsky M. L. Gene therapy of Wilson disease: A "golden" opportunity using rAAV on the 50th anniversary of the discovery of the virus. *Journal of Hepatology* 2016;64:265-7.
49. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Seamless, Adaptive, Safety, Dose-Finding, and Phase 3 Clinical Study of UX701 AAV-Mediated Gene Transfer for the Treatment of Wilson Disease. NCT04884815. 2021-05-07. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04884815>. Consultado en enero 6, 2024.
50. A Phase I/II, Multicenter, Non-randomized, Open Label, Adaptive Design, 5-year Follow-up, Single Dose-escalation Study of VTX-801 in Adult Patients with Wilson's Disease. NCT04537377. 2020-08-28. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04884815>. Consultado en enero 6, 2024.

CORRESPONDENCIA



Dr. Rafael Lobos Urbina
 Sección Genética, Departamento de Medicina
 Hospital Clínico Universidad de Chile
 Dr. Carlos Lorca Tobar 999
 Independencia, Santiago
 E-mail: rafael.lobosurbina@gmail.com
 Fono: 569 7940 4168