

La Enfermedad de Wilson

Leo Meléndez

Estudiante de Bachillerato en Terapia Física
Universidad Americana, San José. Costa Rica
Setiembre, 2011

Resumen

La Enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo del cobre caracterizado por la acumulación de concentraciones tóxicas de este metal en muchos tejidos y órganos, especialmente el hígado, cerebro y ojo. También es conocida como degeneración hepatolenticular y su fisiopatología está ligada a una mutación del gen ATP7B localizado en el cromosoma 13q14.

Las características clínicas de la enfermedad incluyen cirrosis, hepatomegalia, tremor, distonía, disartría, rigidez y disfagia, así como síntomas psiquiátricos tales como depresión, irritabilidad y agresividad.

Costa Rica tiene una incidencia mayor de esta enfermedad comparada al resto del mundo, lo que significa que los profesionales en salud deben estar muy bien informados para poder diagnosticar, tratar y rehabilitar pacientes con este trastorno.

Palabras clave: trastorno autosómico recesivo, metabolismo del cobre, ceruloplasmina,

Abstract

Wilson's disease is an autosomal recessive disorder of copper metabolism that results in the toxic accumulation of this metal in several tissues and organs, including the liver, brain and eyes. It is also known as hepatolenticular degeneration and the physiopathology has been linked to a mutation of the gene ATP7B located in the 13q14 chromosome.

Clinic characteristics of the disease include cirrhosis, hepatomegaly, tremor, dystonia, dysarthria, rigidity, dysphagia, as well as psychiatric symptoms such as depression, irritability and aggressiveness.

Costa Rica has a higher incidence of this disease compared to the rest of the world, which means that health care professionals must be very well informed in order to diagnose, treat and rehabilitate patients with this disorder.

Keywords: autosomal recessive disorder ,copper metabolism, ceruloplasmin

Introducción

El cobre es una sustancia esencial para el funcionamiento celular, sin embargo, su acumulación en los tejidos es extremadamente tóxica y puede producir daño celular irreversible⁸. Existen muchas enfermedades relacionadas con la acumulación del cobre en el organismo y entre ellas destaca la Enfermedad de Wilson, un trastorno metabólico hereditario^{5,6} que lesiona en forma insidiosa y progresiva^{9,10} el hígado, los ganglios basales, las córneas y los riñones entre otros órganos^{1,4,5,6,7,8,9}.

Fue publicada como una degeneración lenticular progresiva y enfermedad nerviosa familiar acompañada de cirrosis hepática⁶ por **Kinnier Wilson** en **1912**^{8,9}. Otros científicos como Westphal (1883), Strumpell (1898) y Gowers (1906) ya habían documentado casos con características clínicas similares bajo el nombre de pseudoesclerosis o como una corea tetanoide⁶. Incluso los anillos corneales de color pardo, que algunos consideran como un signo patognómico de la enfermedad, fueron descritos antes de la tesis doctoral de Wilson^{6,8}. Los investigadores Kayser (1902) y Fleischer (1903) fueron quienes documentaron este signo clínico y lo asociaron a la pseudoesclerosis descrita por Westphal y Strumpell en años anteriores^{6,8}.



Figura #1: Kinnier Wilson (1878-1937)
Tomado de <http://www.uic.edu>

Pero fue Kinnier Wilson el primer investigador en hacer referencia a la relación que existía entre la cirrosis y los trastornos neurológicos^{6,8}, haciendo una descripción clínica y patológica mucho más completa que sus antecesores^{7,8}. Su estudio estuvo basado en cuatro pacientes que sufrían de la misma enfermedad y ocho casos similares que había encontrado en la literatura existente hasta ese momento³. Hizo referencia a la corta edad de inicio y a la afectación del sistema extrapiramidal⁷. Sus conclusiones contenían la hipótesis que las anomalías en el cerebro que causaban los movimientos involuntarios tenían que estar asociadas a una toxina generada en el hígado con cirrosis⁷.

En 1913 Rumpell descubrió que el contenido de cobre en el hígado y en el encéfalo estaba aumentado, pero este hallazgo se ignora hasta que Mandelbrote (1948) lo asocia también a la excreción urinaria aumentada del cobre^{6,8}. Estudios clínicos de Hall (1923) y Spielmeyer (1920), basados en los cortes de hígado y encéfalo de Westphal y Strumpell, establecen que la pseudoesclerosis es en realidad la enfermedad descrita por Wilson en 1912⁶. En este momento es cuando se hace la relación entre los Anillos de Kayser-Fleischer y la Enfermedad de Wilson. Luego, en 1953, Scheinberg y Gitlin descubren que la ceruloplasmina está muy reducida en la enfermedad⁶, lo cual constituye un hallazgo que hoy en día permite sospechar la existencia de la enfermedad en ciertos pacientes.

La Enfermedad de Wilson también es conocida también como **degeneración hepatolenticular**^{1,9,10} y es invariablemente fatal si no es tratada a tiempo^{4,7,10}. Actualmente se calcula una incidencia de 1:30,000^{1,4,5,8,10} siendo mayor en áreas con alto grado de consanguinidad^{1,10}. Japón tiene la proporción más alta a nivel mundial, pues alcanza un valor de 1:10,000⁴. Cuando ambos padres son portadores de los genes afectados, el riesgo de padecer la enfermedad se calcula en 1:200^{6,10}.

La prevalencia en Costa Rica estaba calculada en 1:25,000 habitantes en 1989¹⁰, pero según estudios recientes actualmente se estima en 1:15,000⁴. Según la Asociación Costarricense de Pacientes con Enfermedad de Wilson (http://acopaw-cr.org/ficha_tecnica.html), la mayoría de los casos están ubicados en Puriscal, Acosta, Aserrí y Santa María de Dota.

Genética

La Enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo^{1,4,5,6,10} que provoca una mutación del gen ATP7B^{1,4,7,8}, localizado en el cromosoma 13q14^{4,5,6,9}. Se han detectado más de 300 mutaciones^{6,8,9} y hasta ahora no se ha demostrado si la cantidad de variaciones existentes tiene relación con la diversidad de formas en que la enfermedad se manifiesta⁸.

Al igual que otras enfermedades autosómicas recesivas, la expresión del defecto tiende a ser más uniforme que en las autosómicas dominantes⁵. La penetrancia completa es frecuente y el inicio de la enfermedad es temprano⁵. En los heterocigotos no muestran el fenotipo de la enfermedad pues sintetizan enzimas normales y defectuosas, siendo las enzimas normales las utilizadas por el organismo⁵.

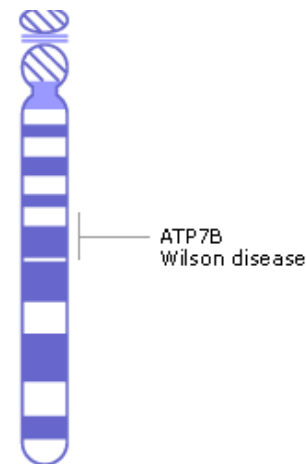


Figura #2: Cromosoma 13
Tomado de <http://www.herenow4u.net/>

La mutación H1069Q es la más frecuente en Estados Unidos y Europa⁸ y al menos un estudio lo relaciona con las manifestaciones tardías (6). En los estudios realizados por Duarte en el 2009¹ y por Schoskinski en 1989¹⁰ no se mencionan si esta u otra variación de la enfermedad predomina en Costa Rica, sin embargo en la investigación de Jiménez del 2008⁴ se menciona la presencia de una mutación que es común en Sardinia, Italia y que puede ser correlacionada con inmigrantes de ese país según los registros históricos.

Se calcula que un 1% de la población es portadora de alguna de las mutaciones del gen ATP7B⁸.

Fisiopatología

El cobre es esencial para el funcionamiento de una cantidad de enzimas^{1,2,8}. El promedio normal de absorción es de 1,5 a 5 mg^{1,5} y se realiza principalmente en el estómago y duodeno^{1,7} en donde se une a la albúmina para ser transportado al hígado⁵, pues las células hepáticas tienen gran afinidad por esta proteína unida al cobre¹.

Una vez que el cobre ingresa al hígado, el metal se incorpora con una globulina para formar la ceruloplasmina¹, un proceso que depende de una ATPasa tipo P de iones metálicos llamada ATP7B¹. Esta proteína está codificada a partir del gen que lleva el mismo nombre^{1,7,8} y como transportador está localizado en la región de Golgi de los hepatocitos^{5,8}. Tanto la proteína ATP7B como la ceruloplasmina son considerados elementos claves en la movilización de cobre en el organismo⁸.

La ceruloplasmina se secreta al plasma sanguíneo transportando aproximadamente el 90 % a 95% del cobre total⁵. Esto significa que las cantidades libres del metal en condiciones normales deben ser sumamente bajas. La parte final del proceso se lleva a cabo en el hígado, en donde la ceruloplasmina es degradada por lisosomas y el cobre es secretado en la bilis⁵.

En la Enfermedad de Wilson, la absorción y transporte del cobre al hígado son normales^{5,10} sin embargo el cobre absorbido no consigue entrar en la circulación en forma de ceruloplasmina pues la proteína ATP7B mutada no realiza su función en forma adecuada. Esto provoca que la secreción biliar de cobre desde los lisosomas hepatocelulares sea marcadamente disminuida^{5,10}.

En resumen, la función defectuosa del ATP7B conlleva a un fallo en la secreción de cobre en la bilis⁸ que es la principal vía de eliminación del cobre corporal⁵. La acumulación excesiva de cobre en los diferentes tejidos es la responsable de la disfunción hepática, la alteración renal, los trastornos neurológicos y de la formación de los anillos de Kayser-Fleischer^{1,4,5,10}. También se han reportado cambios a nivel óseo^{2,10}, articular⁵, en las glándulas paratiroides⁵ y de la piel². En forma menos frecuente se observan trastornos psicológicos, esplenomegalia aislada y crisis hemolíticas causadas por la lesión de los eritrocitos^{1,7,10}. En el caso particular del tejido cerebral, el daño tóxico afecta principalmente a los ganglios basales (putamen), los cuales muestran atrofia y cavitación⁵.

Existen un 5% de casos donde una proteína anormal con alta afinidad por el cobre impide la unión del catión con la apoceruloplasmina¹⁰ y algunos autores asocian la Enfermedad de Wilson con un déficit de dopamina a nivel cerebral⁹.

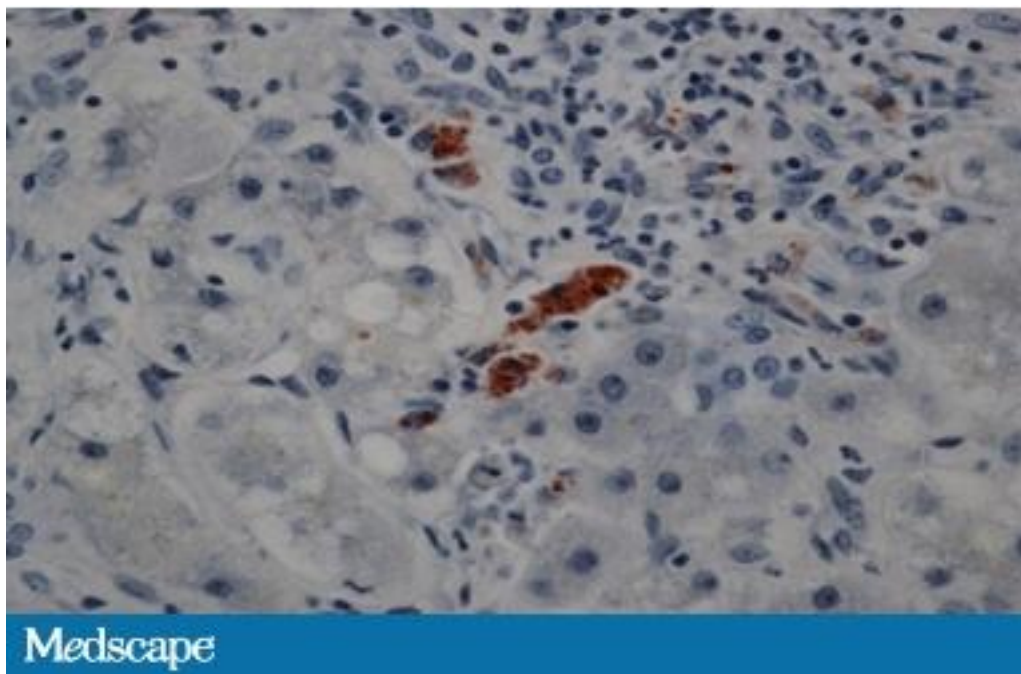


Figura #3: Acumulación de cobre en el tejido hepático de un paciente con Enfermedad de Wilson
Tomado de <http://www.medscape.com/>

Clínica

Los síntomas iniciales de la enfermedad suelen ser hepáticos, neurológicos o psiquiátricos^{4,6}. El grado de afectación de cada uno de ellos varía, sin embargo algunos autores coinciden en que las lesiones hepáticas y neurológicas son predominantes^{1,4,6}. Rara vez son detectados antes de los 6 años^{5,7,8}, pues antes de esa edad el cobre libre no ha producido cambios patológicos significativos⁵.

Las **manifestaciones hepáticas** tienden a ocurrir primero^{1,7,8} en un 40 a 50% de los casos⁸, con la edad de inicio promedio para los pacientes con alteraciones de este tipo de problemas es de 11 años⁸. Su aparición luego de la cuarta década es poco frecuente⁸.

Entre las principales manifestaciones hepáticas se encuentran:

- Hepatitis aguda o crónica^{1,4,5,7,8,10}
- Hepatomegalia por elevación de las enzimas hepáticas^{1,8}
- Hipertensión portal con hiperesplenismo¹
- Diátesis hemorrágica¹
- Ictericia^{1,7}

Las **manifestaciones neurológicas** de tipo pseudoesclerosis¹ tienden a ocurrir primero en un 50 a 60% de los casos, pero en este caso la edad de inicio promedio es de 18 años⁹. Algunos autores también establecen que la aparición de la disfunción neurológica es rara luego de la cuarta década^{5,6,10}, sin embargo existen reportes donde los signos y síntomas de este tipo han aparecido luego de los 60 años de edad⁸.

Entre las principales manifestaciones neurológicas se encuentran:

- Temblor/Tremor^{1,4,6,7,8,9}
- Distonía^{1,7,8,9}
- Disartría^{1,4,6,7,8,9}
- Alteración de la marcha⁹
- Risa sardónica^{7,9}
- Rigidez^{6,7,9}
- Disfagia^{1,6,9}
- Problemas de coordinación^{1,6,7}
- Sialorrea^{7,8}
- Ataxia⁷
- Corea y atetosis^{8,9}.

El temblor y la distonía son comúnmente citados como los síntomas iniciales cuando las manifestaciones neurológicas hacen su debut¹ y también tiende a ser catalogado como un síndrome parkinsoniano^{5,7}. En los pacientes mayores con alteraciones neurológicas, suele ser ligero en reposo y se intensifica con los movimientos voluntarios⁷.

Las **manifestaciones psiquiátricas** se presentan en forma aislada en un 20% de los casos, lo cual hace muy difícil su diagnóstico^{4,6}. Los cambios de personalidad son de inicio muy sutil y tienden a aparecer en la segunda década de vida^{1,5,7}.

Entre las principales manifestaciones psiquiátricas se encuentran:

- Depresión^{6,7,8,9}
- Irritabilidad^{1,9}
- Agresividad⁹
- Esquizofrenia^{6,9}
- Inhibición Sexual^{7,8}
- Psicosis⁹
- Deterioro en el rendimiento escolar y laboral^{4,7,8}
- Ansiedad y angustia⁷
- Psiconeurosis⁷

La depresión tiene una incidencia de 27%^{6,9} y aunque no está claro el mecanismo implicado, se mencionan dos causas principales: una de tipo reactivo por los efectos de la enfermedad y otra de tipo directo por las alteraciones en las estructuras cerebrales⁹. Los síntomas psicóticos son poco frecuentes y se asemejan más bien a una esquizofrenia paranoide típica⁹.

Se menciona la necesidad de tener un cuidado especial al diagnosticar psicosis. Existen casos descritos en la literatura médica donde se determina en forma errónea la esquizofrenia es la enfermedad de fondo y se cree que los signos extrapiramidales son consecuencia del uso de antipsicóticos⁹.

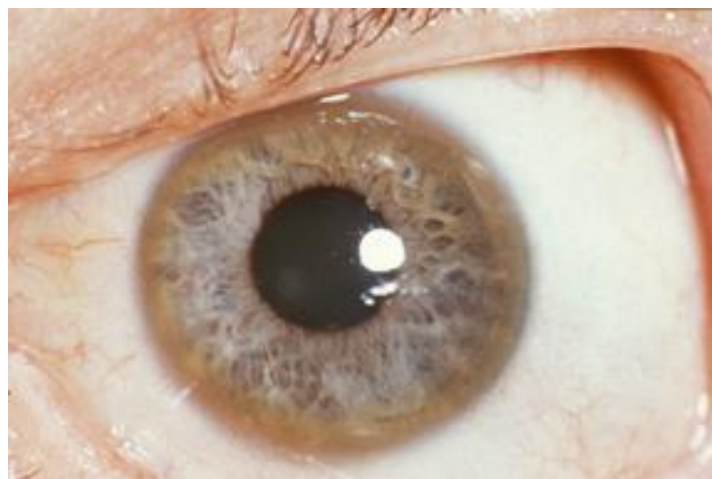


Figura #4: Anillo de Kayser-Fleischer
Tomado de <http://ocularis.es/>

Los **anillos de Kayser Fleischer** son signos comunes de la enfermedad^{1,4,5,7,8,9,10} sin embargo no pueden ser catalogados como signo patognómico de la enfermedad¹⁰. Están formados por depósitos verdes a marrones de cobre en la membrana de Descemet en el limbo de la córnea^{5,6,7,8}. Ocurren en un 98% de los pacientes con daño neurológico⁹ y en un 80% de todos los casos de Enfermedad de Wilson¹. Usualmente son bilaterales, sin embargo se han reportado casos donde solo una de las córneas está afectada⁸. A nivel oftalmológico, también aparecen las cataratas en girasol, sin embargo éstas se consideran un signo poco frecuente⁷.

Se mencionan también otras manifestaciones sin que haya realmente un consenso respecto a las estadísticas de aparición, por ejemplo:

- Anemia Hemolítica^{1,4,8,10}
- Trombocitopenia⁴
- Disfunción de los túbulos renales^{1,4,7,8}
- Esplenomegalia^{4,8}
- Hiperpigmentación⁸
- Irregularidad menstrual^{6,7,8}
- Anorexia¹
- Fatiga^{1,7}
- Problemas osteoarticulares^{7,8}
- Cardiopatías y arritmias⁷

Diagnóstico

La sospecha de la Enfermedad de Wilson debe ser apoyada por un diagnóstico bioquímico basado principalmente en^{5,9,10}:

1. Disminución de ceruloplasmina sérica
2. Aumento hepático de cobre
3. Incremento en la secreción urinaria de cobre

La ceruloplasmina, reactante de fase aguda, puede encontrarse elevada únicamente en el 20% de los pacientes con enfermedad de Wilson⁴. Por lo tanto los niveles de esta proteína como único hallazgo no son adecuados para realizar diagnóstico^{1,8}. Lo mismo ocurre con la secreción urinaria de cobre, aún cuando está marcadamente aumentada no debe ser utilizada como factor determinante⁵.

Dado que la distribución de cobre en el hígado es irregular y que podrían existir problemas de coagulación, la biopsia hepática podría no indicar un contenido anormal de ese metal en los tejidos^{6,10}. Sin embargo, encontrar cobre en la prueba se considera un método relativamente confiable para detectar la enfermedad⁸.

La cantidad de mutaciones documentadas hacen que las pruebas genéticas sean imprácticas⁸, mientras que reportes recientes han demostrado la presencia de anomalías a nivel de los ganglios basales en un 100% de los pacientes con afectación neurológica. Es por ello que se favorece el uso de la resonancia magnética (MRI) para apoyar el diagnóstico especialmente cuando hay manifestaciones neurológicas tempranas⁸.

A nivel pediátrico, la triada de ceruloplasmina disminuida, anillos de Kayser-Fleischer y hepatitis se presenta en el 30 a 50% de los casos⁴.

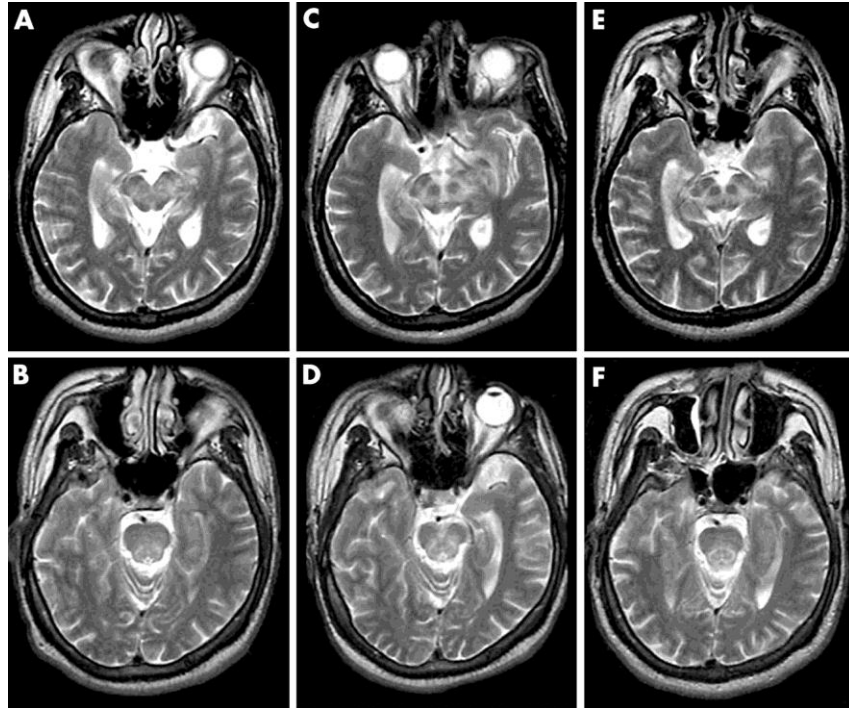


Figura #5: MRI de un paciente con afectación neurológica
Tomado de <http://ocularis.es/>

En **Costa Rica** se realizó un estudio entre 1975 y 1982 con 61 pacientes con el objetivo de determinar los hallazgos de laboratorio más importantes para el diagnóstico¹⁰. La mayoría se manifestaron clínicamente antes de la tercera década. Todos los pacientes mostraron un nivel de ceruloplasmina inferior al intervalo de referencia (55 a 150 U/L) y 43 de ellos mostraron ausencia total de la proteína. El cobre sérico se mostraba disminuido en la mayoría de los pacientes mientras que el cobre urinario se encontraba aumentado en la mayoría de los casos. A 21 pacientes se les practicó una biopsia o necropsia hepática, mostrando todos ellos valores entre 20 y 147 mg/100g lo cual representa valores altos respecto al intervalo de referencia de 0-6 mg/100g¹⁰.

Entre 1992 y el 2006, se realizó una revisión retrospectiva de 35 expedientes de menores costarricenses diagnosticados en el Hospital Nacional de Niños⁴. El objetivo era compilar las características demográficas y su presentación clínica⁴. Un 70% correspondía a varones y la edad promedio de presentación de los síntomas de 10 años de edad. La afectación hepática se detectó en 69% de los pacientes, 11% presentaron afectaciones hematológicas y solamente uno de los niños presentó problemas neurológicos. La historia clínica de este paciente reveló una regresión de la motora gruesa, un escaso desarrollo escolar y un progreso rápido hacia la espasticidad y disartria⁴.

El **diagnóstico diferencial** de la Enfermedad de Wilson se realiza contra cualquier enfermedad que provoque un aumento en el cobre sérico, por ejemplo la colestasis obstructiva crónica^{1,5,10}, cirrosis biliar primaria¹⁰, atresia biliar¹⁰, Enfermedad de Menkes^{2,6,10} y sobre todo las hepatitis agudas o crónicas de origen viral^{1,5,10}. También es necesario descartar la hepatitis autoinmune⁸, la distonía de torsión idiopática⁷, el parkinsonismo juvenil⁷ y la coreocantocitosis⁷.

Tratamiento, rehabilitación y pronóstico

El diagnóstico y tratamiento temprano es decisivo para evitar el daño permanente al hígado y al cerebro^{6,7}. Los pacientes con síntomas neuropsiquiátricos tienen un diagnóstico más tardío y por lo tanto su pronóstico es más desfavorable que aquellos que tienen sólo presentación hepática⁶.

Los dos enfoques para el tratamiento son los agentes quelantes como Penicilamina y la Treintina^{1,4,6,8} o la prevención de la absorción de cobre mediante el uso de altas dosis de zinc^{1,4,6,8}. Los primeros ayudan a eliminar el excedente de cobre por la vía urinaria sin embargo el cobre acumulado en el hígado no se remueve por completo⁶. También se sugiere disminuir la ingesta de alimentos ricos en cobre como el chocolate, nueces y mariscos¹. El trasplante hepático es la opción final en caso de insuficiencia fulminante de ese órgano o con manifestaciones neurológicas resistentes al tratamiento^{4,6}.

La rehabilitación de los pacientes con afecciones neurológicas busca que estos logren desenvolverse lo mejor posible en su medio social. Para ello su atención debe darse de forma integral, que incluya tanto especialistas médicos, terapeutas físicos, ocupacionales y psicólogos⁷. La práctica y la repetición de los ejercicios en patrones de movimiento normales son los dos principios en los que debe basarse la rehabilitación de trastornos del sistema nervioso. El paciente debe ser estimulado en coordinación y control para desempeñar una marcha normal⁷.

Conclusiones

La Enfermedad de Wilson, al igual que muchos trastornos metabólicos, requiere que los especialistas en salud sean sumamente cuidados en el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de los pacientes. Las manifestaciones hepáticas, neurológicas y psiquiátricas pueden ser fácilmente confundidas con otras patologías consideradas más comunes en ciertas áreas geográficas. Aunque existen signos muy característicos de la enfermedad, la cantidad de variaciones existentes hace obligatorio el análisis a profundidad de la historia clínica, signos y síntomas y por supuesto los hallazgos de laboratorio.

En Costa Rica, la incidencia de la enfermedad es mayor que en otras partes del mundo. Esto significa que todo profesional está en la obligación de sospechar esta enfermedad cuando existan trastornos hepáticos a edades tempranas especialmente si no hay antecedentes de alcoholismo. También es sumamente importante realizar los análisis bioquímicos sugeridos cuando existen afectaciones neurológicas o psiquiátricas sin causa aparente.

Principalmente en niños y adultos jóvenes, la probabilidad de mantener la enfermedad controlada y llevar una vida normal es bastante alta si se diagnostica el trastorno en sus primeras etapas. Estudios disponibles actualmente señalan la eficacia de los tratamientos farmacológicos y las ventajas de la rehabilitación física, que combinada con un apoyo multidisciplinario pueden mejorar considerablemente la calidad de vida de las personas que padecen la enfermedad.

Proveer información correcta y confiable a los pacientes y sus familiares es de vital importancia. Esto obliga a todo profesional a actualizarse constantemente y sobre todo buscar datos recientes sobre incidencia y tratamientos disponibles que podrían ayudar a los pacientes a mejorar su calidad de vida aun cuando su enfermedad se considere incurable.

Referencias Bibliográficas

- (1) Duarte, Tatiana. 2009. **Enfermedad de Wilson**. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. LXVII (590) 373-375 2009. San José, Costa Rica.
- (2) González, J. Cocho, J.A. 2002. **Metodología Recomendada para la medición del contenido de cobre en especímenes biológicos**. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. 2002; 21 (2) 62-66. Barcelona, España.
- (3) Hoogenraad, T.U. 2001. **Pionners in Neurology: S.A. Kinnier Wilson**. Journal of Neurology. Volume 248. Number 1. 71-72. VD Doorn. Netherlands.
- (4) Jiménez, Gabriela. Cambroner, Víctor. Morales, Carlos. Mora, Alfredo. Guzmán, Celina. Jiménez, Carolina. 2008. **Enfermedad de Wilson: Experiencia Pediátrica en Costa Rica**. Gastroenterología y Hepatología. 2009;32:274-8. - vol.32 núm 04. San José, Costa Rica.
- (5) Kumar, Vinay. Abbas, Abul. Fausto, Nelson. Mitchell, Richard. 2008. **Robbins Patología Humana**. Octava Edición. Capítulo 7: Enfermedades Genéticas y Pediátricas. Editorial Saunders. Barcelona, España.
- (6) López Hernández, Marco A. Serrano, Rufino. Marlene. 2007. **Enfermedad de Wilson: reporte de un caso y revisión de la literatura**. Revista Medicina Interna de México. Volumen 23, Número 5. México.
- (7) Madrigal Salas, Andrea. Zumbado Delgado, Carolina. 2009. **Propuesta de Abordaje Fisioterapéutico para Pacientes con la Enfermedad de Wilson**. Universidad Santa Paula. San José, Costa Rica.
- (8) Pfeiffer, Ronald. 2007. **Wilson's Disease**. Theme Medical Publishers. April 27(2):123-132. New York, USA.
- (9) Restrepo B, Diana. Calle B, Jorge J. 2007. **Aspectos Neuropsiquiátricos de la Enfermedad de Wilson y la Esclerosis Múltiple**. Revista Colombiana de Psiquiatría. Vol XXXVI. Suplemento 1. Bogotá, Colombia.
- (10) Schoskinski, Kari. Vargas, Marianella. Esquivel, Alba Luz. Grant, Sonia. Artavia, Alfredo. Chavarría, Miguel. 1989. **Hallazgos de Laboratorio en 61 Casos de Enfermedad de Wilson en Costa Rica**. Revista Costarricense de Ciencias Médicas. Volumen 10, número 3. San José, Costa Rica.
- (11) Tortora, Gerald. Derrickson, Bryan. 2006. **Principios de Anatomía y Fisiología**. 11ª. Edición. Editorial Médica Panamericana. México DF. México. Cap 6.