

TRABAJOS ORIGINALES

Presentación clínica, diagnóstico y evolución a largo plazo en 29 pacientes con enfermedad de Wilson

J. L. Rodrigo Agudo, M. Valdés Mas, A. M. Vargas Acosta, M. L. Ortiz Sánchez, M. L. Gil del Castillo¹, L. F. Carballo Álvarez y J. A. Pons Miñano

Servicio de Aparato Digestivo. ¹Laboratorio de Bioquímica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar, Murcia

RESUMEN

Objetivo: analizar las características clínicas, el tratamiento y evolución de los pacientes diagnosticados de enfermedad de Wilson (EW) en la región de Murcia.

Pacientes y método: se realizó un análisis retrospectivo de las historias clínicas de los 29 pacientes (edad media \pm DE, 20,3 \pm 13,4 años) con EW diagnosticados en los últimos 16 años.

Resultados: el motivo de consulta más frecuente fue el descubrimiento de transaminasas elevadas, en casi la mitad de los pacientes, seguido de temblor o distonía en el 17% respectivamente. El anillo de Kayser-Fleischer se objetivó en 17 de los 29 (58,6%) pacientes (100% de los pacientes con afectación neurológica pura y en el 35,3% de los pacientes con clínica hepática pura; $p < 0,001$). Los niveles de cobre total en sangre y no unido a ceruloplasmina, así como los niveles de cupruria fueron significativamente superiores en los pacientes con síntomas neurológicos y en aquellos con cirrosis hepática, en el momento del diagnóstico. Con D-penicilamina o trientina permanecieron estables o mejoraron durante el periodo de seguimiento 18 pacientes (62%), mientras que 11 pacientes (38%) empeoraron. Diez pacientes fueron sometidos a trasplante hepático.

Conclusiones: en nuestra región, los pacientes con EW fueron diagnosticados en edades jóvenes y en la mayoría de casos por enfermedad predominantemente hepática. Los pacientes con enfermedad neurológica o con cirrosis hepática tuvieron cifras más elevadas de cobre libre no unido a ceruloplasmina y de cupruria. La enfermedad evolucionó favorablemente en todos los pacientes excepto en aquellos que fueron diagnosticados con enfermedad hepática o neurológica avanzada.

Palabras clave: Enfermedad de Wilson. Presentación clínica. Evolución. Cobre.

ABSTRACT

Objective: to analyze the clinical characteristics, treatment, and follow-up of a cohort of 29 patients with Wilson's disease (WD) within the region of Murcia.

Patients and method: we reviewed the medical records of 29 cases of WD (mean age, 20.3 \pm 13.4 years) diagnosed during the last 16 years.

Results: the most frequent reason for consultation was upon discovering a high transaminase level in almost half the patients, followed by tremors or dystonia in 17% of patients, respectively. A Kayser-Fleischer ring was observed in 17/29 (58.6%) of patients (100% of patients with pure neurological involvement and 35% of patients with pure clinical hepatic disease; $p < 0.001$). Blood copper levels not associated with ceruloplasmin as well as cupruria were notably superior in patients with neurological symptoms and in those with liver cirrhosis at the time of diagnosis. Patient clinical symptoms remained stable with D-penicillamine or trientine, or improved during the observation period, for 18 out of 29 patients (62%), while 11 out of 29 patients (38%) got worse.

Conclusions: in our region patients with WD are diagnosed at a younger age, and in most cases for hepatic disease. Patients with neurological disease or liver cirrhosis had a high level of free copper not associated to ceruloplasmin and cupruria. The disease had a favorable evolution in all patients but those diagnosed with hepatic disease or advanced neurological disease.

Key words: Wilson's disease. Clinical presentation. Long-term outcome. Copper.

Rodrigo Agudo JL, Valdés Mas M, Vargas Acosta AM, Ortiz Sánchez ML, Gil del Castillo ML, Carballo Álvarez LF, Pons Miñano JA. Presentación clínica, diagnóstico y evolución a largo plazo en 29 pacientes con enfermedad de Wilson. Rev Esp Enferm Dig 2008; 100: 456-461.

Recibido: 02-04-08.
Aceptado: 29-04-08.

Correspondencia: José Antonio Pons Miñano. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Ctra. Madrid-Cartagena, s/n. 30120 El Palmar, Murcia. e-mail: joseapons@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Wilson (EW) o degeneración hepato-lenticular fue descrita por primera vez en 1912 por Samuel Alexander Kinnier Wilson como una degeneración

lenticular progresiva, acompañada de enfermedad hepática crónica que degeneraba en cirrosis hepática (1). La prevalencia media de la EW en el mundo es de 30 pacientes por cada millón de habitantes (2), siendo variable según distintas áreas geográficas (3). La asociación del depósito corneal de cobre ya había sido descrita unos años antes por Kayser (4) y Fleischer (5). La EW se caracteriza por un depósito anormal de cobre en distintos tejidos, como consecuencia de una alteración en la excreción biliar de cobre. Actualmente se conoce que la EW se transmite de forma autosómica recesiva (6) y dicha enfermedad es la consecuencia de mutaciones del gen ATP7B. Como consecuencia de la mutación, se produce una alteración en la proteína codificada, la ATPasa7B, transportadora transmembrana del cobre a nivel hepatocitario hacia el polo biliar (7). El defecto de la incorporación de cobre a la ceruloplasmina es una consecuencia adicional de la pérdida de la proteína ATP7B. La producción hepática y la secreción de la ceruloplasmina sin cobre dan como resultado una disminución de los niveles de ceruloplasmina en sangre en la mayoría de los pacientes con EW debido a la reducción de la vida media de la apoproteína (8).

El diagnóstico de la EW está basado en los resultados de múltiples estudios clínicos, analíticos y genéticos. Cada una de las pruebas diagnósticas tiene sus limitaciones y la combinación de todas ellas nos permite realizar un diagnóstico de certeza de la EW (9-11).

La EW es progresiva sin tratamiento, dando lugar a cirrosis hepática y/o lesiones neurológicas severas e irreversibles. El tratamiento actual de la EW se basa en la utilización de quelantes del cobre como la D-penicilamina y la trientina y las sales de zinc para impedir la absorción intestinal de cobre (3). En los pacientes con cirrosis hepática descompensada o con enfermedad neurológica precoz, está indicado el trasplante hepático (3).

En nuestro país son escasas las series de pacientes de EW publicadas. El objetivo del presente estudio es describir nuestra experiencia en una serie amplia de pacientes con EW. Para ello hemos analizado las características clínicas, los datos histológicos y de laboratorio, el tratamiento y la evolución en 29 pacientes con EW estudiados en la región de Murcia.

PACIENTES Y MÉTODOS

Hemos realizado un estudio retrospectivo, descriptivo, diseñado para evaluar la enfermedad de Wilson (EW) en la región de Murcia. Para ello se revisaron las historias clínicas de los pacientes con EW en los distintos hospitales de la región de Murcia, entre los años 1990 y 2006. Previamente el estudio fue aprobado por el comité ético local.

La EW se diagnosticó basándose en los síntomas típicos y en los parámetros analíticos clásicos (ceruloplasmina < 20 mg/dl; cobre urinario > 100 µg/día y en algunos casos por la concentración de cobre hepático > 250 µg/g

de peso seco). La presencia de anillo de Kayser-Fleischer se exploró mediante examen con lámpara de pequeña hendidura. Se realizó biopsia hepática a criterio del médico responsable de cada paciente y se analizaron los hígados extraídos después del trasplante hepático.

Los datos recogidos se registraron en el programa SPSS con los siguientes aspectos: a) datos basales: edad, sexo, antecedentes familiares, médico identificador, tiempo de seguimiento y edad del diagnóstico; b) características clínicas; c) datos de exploración física; d) datos de laboratorio; e) exploraciones complementarias; f) tratamiento; y g) trasplante hepático.

Análisis estadístico

Los resultados se analizaron mediante el empleo del programa estadístico SPSS, versión 13.0. Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar y las cualitativas, como porcentajes. Se analizaron las posibles diferencias para porcentajes entre ambos grupos con el test de la χ^2 . Las variables cuantitativas se compararon mediante la t de Student para datos independientes y mediante ANOVA con corrección de Bonferroni para medidas repetidas. Se consideró una $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Datos de la población

Se incluyeron un total de 29 pacientes diagnosticados de EW seguidos durante una media de $9,68 \pm 8,64$ años (rango, 1-34 años). La edad media en el momento del diagnóstico fue de $20,3 \pm 13,4$ años (rango, 5-56 años) con un discreto predominio de los hombres sobre las mujeres. El diagnóstico fue realizado en 26 pacientes por la presencia de síntomas o signos de la enfermedad y en 3 como estudio dirigido a los familiares. De los 29 pacientes, 26 (89,6%) fueron diagnosticados en nuestro hospital. Más de la mitad de los pacientes presentó antecedentes familiares de EW, fundamentalmente entre los hermanos. Los médicos que diagnosticaron a los pacientes fueron sobre todo gastroenterólogos, seguidos de pediatras y neurólogos (Tabla I).

Características clínicas

Para el estudio de las manifestaciones clínicas, dividimos los síntomas o signos en hepáticos, neurológicos y combinados hepáticos y neurológicos. Los síntomas o signos más frecuentes en nuestra población de pacientes con EW fueron de origen hepático en más de la mitad de casos, seguidos de síntomas combinados y neurológicos (Tabla II).

Tabla I. Datos basales de la población

Edad: media \pm DE (rango): 20,3 \pm 13,4 (5-59)		
Sexo		
Mujeres: 13 (44,82%)		
Hombres: 16 (55,17%)		
Antecedentes familiares		
Sí: 17 (58,5%)		
Hermanos: 8 (47%)		
Padres: 2 (11,7%)		
Hijos: 3 (17,6%)		
Padres + hermanos: 4 (23,5%)		
No: 12 (41,5%)		
Médico identificador	<i>n</i>	%
Pediatra	8	27,59%
Neurólogo	5	17,24%
Gastroenterólogo	12	41,38%
Internista	3	10,34%
Otros	1	3,45%
Tiempo seguimiento en meses (media \pm DE): rango	116,2 \pm 103,7	12-408
Edad según clínica		
Digestiva	21,1 \pm 15	
Neurológica	19,1 \pm 10,7	

El motivo de consulta más frecuente fue el descubrimiento de transaminasas elevadas, en casi la mitad de los pacientes, seguido de temblor o distonía en el 17% respectivamente. Los síntomas neurológicos asociados a signos o síntomas hepáticos, fundamentalmente elevación de transaminasas, fueron el motivo de consulta en una quinta parte de los casos (Tabla II). No hubo ningún caso de presentación clínica como hepatitis fulminante.

Entre los síntomas hepáticos, la presencia de ascitis (3 pacientes) y hemorragia digestiva alta (2 pacientes) se asoció, en el 100% de los casos, a la necesidad de trasplante hepático. De los 10 pacientes que requirieron trasplante hepático presentaron clínica hepática pura 4 (40%),

Tabla II. Características clínicas de los pacientes con enfermedad de Wilson

Motivo de consulta	<i>n</i>	Porcentaje del total de pacientes (<i>n</i> = 29)
Hepáticos		
Aumento transaminasas	14	59%
Ictericia	0	0,0%
Ascitis	3	10,3%
HDA	2	6,9%
Encefalopatía	0	0,0%
Neurológicos		
Temblor	5	17,2%
Distonía	4	13,8%
Disartria	5	17,2%
Combinados		
Hepático + neurológico	6	20,7%
Neurológico + psiquiátrico	5	17,2%
Asintomático	1	3,4%
Asintomático	1	3,4%

neurológica pura 2 (20%) y hepática más neurológica 4 (40%). No se encontraron diferencias en el sexo ni en la edad de los pacientes en función de los datos clínicos que motivaron el diagnóstico de EW (Tabla I).

Exploración física

En los pacientes con clínica de origen hepático el signo predominante de la exploración física fue la hepatomegalia, seguida de la esplenomegalia y de la ascitis. El signo clínico más común en los pacientes con afectación neurológica fue el temblor seguido de disartria, alteraciones del movimiento y distonía. Sólo un paciente presentó alteraciones del comportamiento que además se acompañaron de alteraciones neurológicas. El 31,8% (7 de 22 pacientes) de los pacientes con clínica hepática (5 pacientes con síntomas neurológicos asociados) presentó hepatomegalia frente a ningún caso de los pacientes con clínica neurológica pura ($p = ns$). La presencia de distonía, alteración del movimiento, disartria y temblor no apareció en ningún paciente con clínica hepática pura (Tabla III). El anillo de Kayser-Fleischer se objetivó en 17/29 (58,6%) de los pacientes. Los 11 (100%) pacientes con afectación neurológica pura o combinada con hepática o psiquiátrica presentaron anillo de Kayser-Fleischer y solamente 6 de 17 (35,3%) de los pacientes con clínica hepática ($p = 0,001$). La distribución de cada uno de los signos clínicos dentro de los distintos subgrupos se muestra en la tabla III.

Tabla III. Datos de exploración física

	Síntomas hepáticos (<i>n</i> = 17)		Síntomas neurológicos (<i>n</i> = 5)		Hepáticos + neurológicos (<i>n</i> = 5)		Neurológicos + psiquiátricos (<i>n</i> = 1)	
	<i>n</i>	%*	<i>n</i>	%*	<i>n</i>	%*	<i>n</i>	%*
Hepatomegalia	6	35,30			1	20		
Esplenomegalia	4	23,50			1	20		
Ictericia								
Circulación colateral	2	11,80						
Ascitis	3	17,60			1	20		
Encefalopatía								
Alt. movimiento			4	80	2	40		
Disartria			4	80	3	60		
Disfagia			2	40				
Distonía			4	80	2	40		
Temblor			5	100	3	75	1	100
Alt. comportamiento							1	100
Anillo de KF	6	35,30	5	100	5	100	1	100

Un paciente no tuvo ni síntomas ni signos de enfermedad; *% sobre el número parcial de pacientes con cada tipo de síntomas.

Datos de laboratorio

El diagnóstico de EW se realizó mediante las pruebas diagnósticas que se expresan en la tabla IV. En 27/29 pacientes (93%) los niveles de ceruloplasmina estaban por debajo de 20 mg/dl en el momento del diagnóstico. En

Tabla IV. Datos de laboratorio

	Total Media ± DE	Hepáticos Media ± DE	Neurológicos Media ± DE	p	Cirrosis Media ± DE	No cirrosis Media ± DE	p
Cobre orina 24 h, µg/24 h	645 ± 756	422,12 ± 552,15	1.046,9 ± 45,49	0,03	962,7 ± 835,31	139,5 ± 107,28	0,006
Cobre sérico, µg/dl	65 ± 46	41,96 ± 27,78	103,45 ± 45,49	0,0001	81,87 ± 50,45	29,5 ± 18,30	0,005
Ceruloplasmina, g/l	7 ± 5,8	6,82 ± 6,04	6,93 ± 5,92	0,96	6,2 ± 4,75	5,86 ± 3,81	0,85
Cobre no unido a ceruloplasmina*, µg/dl	44,2 ± 46,3	21,49 ± 21,05	82,64 ± 51,75	0,0001	63,25 ± 55,4	11,89 ± 10,9	0,009
Cobre hepático, µg/dl	339 ± 52						
Hemoglobina	13,5 ± 1,4	13,47 ± 1,57	13,49 ± 1,3	0,98	13,07 ± 1,77	14,14 ± 1,17	0,11
VCM	88 ± 6	88,18 ± 6,84	88,23 ± 4,8	0,98	89,58 ± 7,15	84,91 ± 3,48	0,07
Plaquetas (x 10 ³)	225 ± 93	245,29 ± 98	188 ± 79	0,122	161 ± 77	302 ± 73	0,001
Ácido úrico	4,3 ± 1,2	4,3 ± 1,23	4,11 ± 1,22	0,73	3,9 ± 1,02	4,62 ± 1,01	0,2
Bilirrubina total	1 ± 0,8	1,2 ± 0,95	0,78 ± 0,46	0,18	1,26 ± 1	0,89 ± 0,66	0,32
GOT	72 ± 68	90,65 ± 78,32	48,27 ± 40,04	0,11	72 ± 44,02	100 ± 96,53	0,35
GPT	87 ± 88	107,7 ± 96,53	60,9 ± 70,14	0,177	77,54 ± 60,79	136,8 ± 116,28	0,12
GGT	100 ± 113	113,82 ± 125,6	84,44 ± 90,8	0,541	157 ± 135,5	81,4 ± 92,42	0,15
Albúmina	4,2 ± 0,7	4,27 ± 0,74	4,16 ± 0,57	0,693	3,87 ± 0,76	4,59 ± 0,35	0,01
Creatinina	0,78 ± 0,2	0,75 ± 0,20	0,78 ± 0,19	0,71	0,75 ± 0,17	0,75 ± 0,24	0,93
Actividad de protrombina (%)	83 ± 22	88,54 ± 19,15	72,87 ± 23,34	0,063	71,83 ± 26,88	94,98 ± 5,5	0,01
INR	1,1 ± 0,18	1,03 ± 0,11	1,11 ± 0,27	0,35	1,03 ± 0,15	1,04 ± 0,06	0,88
Anillo de KF		35,30%	100%	0,001	84,60%	15,40%	0,003

*Cobre sérico en µg/dl - 3x ceruloplasmina en mg/dl.

más de la mitad de los pacientes (62%) los niveles de cobre no unido a ceruloplasmina fueron superiores a 25 µg/l. Los valores de cobre hepático estuvieron por encima de 250 µg/dl en los cuatro pacientes a los que se les realizó biopsia hepática para estudio del cobre en tejido. El cobre en orina de 24 horas fue superior a 50 µg/24 h en el 89,66% de los pacientes. Analizamos los distintos parámetros bioquímicos hepáticos y del metabolismo del cobre en función de la presentación clínica predominantemente hepática o neurológica y en función de la presencia de cirrosis hepática o no. Los niveles de cobre total en sangre y no unido a ceruloplasmina, así como los de cupruria, fueron significativamente superiores en los pacientes con síntomas neurológicos y en aquellos con cirrosis hepática, en el momento del diagnóstico (Tabla IV). Además, los pacientes con cirrosis hepática tuvieron cifras de plaquetas, albúmina y un índice de Quick significativamente menores que los pacientes sin cirrosis (Tabla IV).

La disponibilidad de tejido hepático (biopsia hepática o hígado explantado por trasplante hepático) para estudio histológico fue posible en 24 pacientes (82,76%). En el momento del diagnóstico el 58,3% de los pacientes presentaba signos de hepatopatía crónica con fibrosis (un 4,17% de los casos con fibrosis sin cirrosis y un 54,17% con cirrosis hepática). Un 20,83% de los pacientes presentaba hepatitis crónica sin fibrosis y en un 8,33% se apreció esteatosis hepática. Un 12,5% de los pacientes presentó un estudio histológico dentro de la normalidad.

Tratamiento

Los pacientes fueron tratados con D-penicilamina (500-1.500 mg/día) o trientina (750-1.000 mg/día) aso-

ciado o no a sales de zinc (acexamato) (150-250 mg/día). Inicialmente 26 pacientes (89%) fueron tratados con D-penicilamina y 3 pacientes con afectación neurológica severa con trientina (10,5%), 2 de ellos asociando trientina a sales de zinc. Al final del estudio, 23 de los pacientes recibieron D-penicilamina y 6 trientina (5 de ellos con acexamato de zinc).

Tres de los pacientes tratados con D-penicilamina (10%) necesitaron realizar un cambio de tratamiento. Dos de ellos debido a exantema cutáneo y poliartritis y el otro como consecuencia de debilidad generalizada tras el tratamiento con D-penicilamina. Además de los efectos secundarios apreciados, dos pacientes precisaron reducción de dosis.

Se realizó trasplante hepático en 10 de los 29 pacientes (35,7%). De los 10 pacientes trasplantados, 6 presentaban clínica hepática (4 por encefalopatía y ascitis y 2 por ascitis refractaria) frente a 4 pacientes que presentaron clínica neurológica (distonía progresiva y disartria en 3 y temblor, disartria y disfagia en 1). El estudio histológico del hígado de los diez pacientes trasplantados demostró una cirrosis hepática.

Evolución

Comparamos los datos analíticos en el momento del diagnóstico de la EW y los parámetros bioquímicos en el momento de la última visita médica, tras un periodo de seguimiento de 9,68 ± 8,64 años (rango: 1-34 años), independientemente del tratamiento recibido (médico o trasplante hepático). Los niveles de cobre sérico total disminuyeron de forma significativa, a expensas de una disminución del cobre libre no unido a ceruloplasmina,

tanto en la población total como en el subgrupo de pacientes cirróticos o con afectación neurológica o hepática (Tabla V). Asimismo, se produjo una normalización significativa de los parámetros bioquímicos hepáticos, con una disminución de los niveles de GOT, GPT y GGT. Los niveles de plaquetas disminuyeron, sobre todo en los pacientes con cirrosis hepática sometidos a trasplante hepático. Los síntomas clínicos de los pacientes permanecieron estables o mejoraron durante el periodo de seguimiento en 18 de los 29 pacientes (62%), mientras que 11 de los 29 pacientes (38%) empeoraron, todos ellos diagnosticados en fase de cirrosis hepática con o sin afectación neurológica. Diez de los 11 pacientes (91%) que evolucionaron mal fueron sometidos a trasplante hepático. Después del trasplante hepático y tras un seguimiento de $94,8 \pm 92$ meses (rango, 25-288 meses) falleció un paciente con afectación neurológica por neumonía por citomegalovirus al cuarto mes postrasplante.

Tabla V. Evolución analítica

	Inicial Media \pm DE	Final Media \pm DE	<i>p</i>
Cu sérico $\mu\text{g/dl}$	64,97 \pm 46,04	34,41 \pm 26,75	0,002
Cupruria 24 h $\mu\text{g}/24$ h	645,8 \pm 755,87	592,65 \pm 486,64	0,69
Ceruloplasmina, g/l	6,9 \pm 5,78	7,65 \pm 7,27	0,5
Cobre libre $\mu\text{g/dl}$	44,25 \pm 46,34	11,44 \pm 21,14	0,002
Hb	13,51 \pm 1,41	17,9 \pm 24,29	0,3
Plaquetas ($\times 10^3$)	225 \pm 93	174 \pm 95	0,009
Ácido úrico	4,29 \pm 1,2	4,48 \pm 1,33	0,41
Bilirrubina T	1,02 \pm 0,80	1,2 \pm 0,99	0,29
GOT	71,97 \pm 68,02	40,75 \pm 27,65	0,02
GPT	86,62 \pm 88,4	47,44 \pm 34,34	0,1
GGT	100,48 \pm 112,74	64,81 \pm 69,58	0,007
Albúmina	4,23 \pm 0,66	4,15 \pm 0,66	0,53
Creatinina	0,77 \pm 0,20	0,85 \pm 0,15	0,02
Quick (%)	82,95 \pm 21,72	83,88 \pm 18,96	0,79
INR	1,06 \pm 0,17	1,14 \pm 0,22	0,02

DISCUSIÓN

La degeneración hepatolenticular progresiva o EW es una alteración genética del metabolismo del cobre. Invariablemente puede degenerar a una enfermedad severa o a la muerte si no es tratada (3). Es una de las primeras enfermedades hepáticas en las que se ha descubierto un tratamiento farmacológico efectivo (12,13), por lo que es eficaz un programa de detección precoz.

No existen muchas series de pacientes con EW publicadas en nuestro país y las más recientes se han centrado básicamente en análisis genéticos de la población (14-16), mientras que las series más antiguas describían las características clínicas (17,18). Nuestro estudio comprende una de las series de pacientes con EW más amplias descritas en España. Hemos analizado las características

clínicas de 29 pacientes con EW diagnosticados en la región de Murcia durante un periodo de 16 años. Para ello estudiamos los síntomas, pruebas diagnósticas, evolución y tratamiento de dichos pacientes.

En la EW nos encontramos con una gran variabilidad clínica y en edad de aparición de los síntomas en los pacientes. Los datos clínicos predominantes en nuestros pacientes con EW fueron de origen hepático, suponiendo más de la mitad de los pacientes, como se ha publicado en series amplias de enfermos con EW (19) y a diferencia de otras series, donde predominaron los síntomas neurológicos porque los pacientes fueron diagnosticados en departamentos de neurología (20). De hecho, la mayoría de nuestros pacientes fueron diagnosticados en departamentos de gastroenterología y pediatría. Hemos de destacar que el hallazgo más frecuente por el que se diagnosticaron las EW fue el aumento de transaminasas. Por esta razón la mayoría de nuestros pacientes estaban asintomáticos y fue la sospecha de la enfermedad la que dio lugar al diagnóstico. Un alto porcentaje de pacientes (58%) tenía antecedentes familiares de EW, como se ha descrito en otras series (19,20). En nuestra serie, la edad joven en el momento del diagnóstico fue similar independientemente del tipo de sintomatología predominante (digestiva, neurológica o mixta) o de la presencia o ausencia de cirrosis hepática. La detección precoz en los pacientes más jóvenes supuso que tuvieran menos síntomas y un mejor control de la enfermedad con tratamiento médico convencional. Los pacientes de mayor edad presentaron síntomas de enfermedad más avanzada, llegando a precisar 10 de ellos trasplante de hígado. En nuestro país desde 1984 hasta 2005 se han realizado 51 trasplantes hepáticos a pacientes con EW de un total de 11.529 trasplantes (21). A nivel europeo un 6% de los pacientes adultos fueron trasplantados por causas metabólicas. Un 9% de pacientes pediátricos trasplantados lo fueron por dichas causas (22).

El diagnóstico de enfermedad de Wilson se basa en el análisis del cobre en orina de 24 horas, ceruloplasmina sérica, cobre sérico no unido a ceruloplasmina, cobre hepático y el anillo de Kayser-Fleischer (19) (Tabla IV). El 90% de los pacientes presentó un cobre urinario elevado, un 93% de los pacientes tenía una ceruloplasmina muy disminuida y el 62% de los pacientes tuvo niveles de cobre sérico y cobre no unido a ceruloplasmina fuera de los niveles normales. Más de la mitad de los pacientes presentó anillo de Kayser-Fleischer, objetivándose en todos los pacientes con enfermedad neurológica y sólo en la tercera parte de los pacientes con enfermedad hepática pura, como se ha descrito previamente (23). Un hallazgo que no hemos encontrado reflejado en la literatura médica fue un aumento significativamente mayor de cobre libre y cupruria en el momento del diagnóstico en aquellos pacientes con afectación neurológica y aquellos con cirrosis hepática. Este aumento significativo de cobre ha sido descrito en los pacientes con EW que debutan con hepatitis fulminante (24), mientras que en nuestra serie se asoció a enfermedad más grave. Si estos datos se confir-

maran en otras series, la presencia de niveles de cobre libre y cupruria elevados podría tener un significado de mal pronóstico.

La mayoría de nuestros pacientes fueron tratados con D-penicilamina, precisando un cambio a trientina en el 10% de casos por efectos secundarios de la D-penicilamina, porcentaje significativamente menor al descrito en otras series (19,24). En tres pacientes utilizamos trientina como primer tratamiento, debido a que presentaban síntomas neurológicos más graves y a que con D-penicilamina se había descrito un empeoramiento de los síntomas neurológicos (3,25). La eficacia clínica fue similar en los 6 pacientes tratados con trientina. Durante el tratamiento médico disminuyó de forma significativa el cobre libre en sangre y se normalizaron las cifras de transaminasas. Con el tratamiento médico y con el trasplante hepático mejoraron clínicamente todos los pacientes y sólo hubo un deterioro clínico en aquellos pacientes que consultaron inicialmente con enfermedad evolucionada hepática (ascitis y/o encefalopatía) o neurológica (disonía, disfagia severa y/o disartria progresiva), precisando trasplante hepático en todos los casos. Por esta razón es importante el diagnóstico precoz de la EW cuando el tratamiento médico puede estabilizar la enfermedad y mejorar el pronóstico (26-28).

En conclusión, en nuestra región los pacientes con EW fueron diagnosticados en edades jóvenes y en la mayoría de los casos por enfermedad predominantemente hepática. Los pacientes con enfermedad neurológica o con cirrosis hepática tuvieron cifras más elevadas de cobre libre no unido a ceruloplasmina y de cupruria. La enfermedad evolucionó favorablemente en todos los pacientes excepto en aquellos que fueron diagnosticados inicialmente de EW con afectación hepática o neurológica avanzada.

BIBLIOGRAFÍA

- Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912; 34: 295-507.
- Frydman M. Genetic aspects of Wilson's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1990; 5: 483-90.
- Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369: 397-408.
- Kayser B. Über einen Fälle von grünliche Verfärbung der Cornea. *Klin Mbl Augenheilk* 1902; 40: 22-5.
- Fleischer B. Zwei weitere Fälle von grünliche Verfärbung der Cornea. *Klin Mbl Augenheilk* 2003; 41: 489-91.
- Bearn AG. A genetical analysis of thirty families with Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Ann Hum Genet* 1960; 24: 33-43.
- Cater MA, La Fontaine S, Shield K, Deal Y, Mercer JF. ATP7B mediated vesicular sequestration of copper: insight into biliary copper excretion. *Gastroenterology* 2006; 130: 493-506.
- Holtzman NA, Gaumnitz BM. Studies on the rate of release and turnover of ceruloplasmin and apoceruloplasmin in rat plasma. *J Biol Chem* 1970; 245: 2354-8.
- Schilsky ML. Wilson disease: genetic basis of copper toxicity and natural history. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 83-95.
- Brewer GJ. Recognition, diagnosis, and management of Wilson's disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 223: 39-46.
- Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003; 23: 139-42.
- Cumings JN. The effect of BAL in hepatolenticular degeneration. *Brain* 1951; 74: 10-22.
- Walshe JM. Wilson's disease. New oral therapy. *Lancet* 1956; i: 25-6.
- Margarit E, Bach V, Gómez D, et al. Mutation analysis of Wilson disease in the Spanish population -identification of a prevalent substitution and eight novel mutations in the ATP7B gene. *Clin Genet* 2005; 68: 61-8.
- García-Villarreal L, Daniels S, Shaw SH, et al. High prevalence of the very rare Wilson disease gene mutation Leu708Pro in the Island of Gran Canaria (Canary Islands, Spain): a genetic and clinical study. *Hepatology* 2000; 32: 1329-36.
- Brague A, Tomé S, García A, Carracedo A, Salas A. Clinical and molecular characterization of Wilson disease in Spanish patients. *Hepatol Res* 2007; 37: 18-26.
- Castellano G, Blasco A, Ballesta F, et al. Enfermedad de Wilson. Un análisis retrospectivo de 12 casos. *Rev Clin Esp* 1992; 190: 223-8.
- Sempere E, Pérez-Aguilar F, Burguera JA, Berenguer J. Enfermedad de Wilson: dificultades en el diagnóstico y manejo terapéutico en nuestro país. *Rev Clin Esp* 1989; 185: 348-53.
- Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson disease: a cohort study. *Gut* 2007; 56: 115-20.
- Tary AB, Meenakshi-Sundaram S, Sanjib S, Swamy HS, Arunodaya GA. Wilson disease. Description of 282 patients evaluated over 3 decades. *Medicine* 2008; 82: 112-21.
- Memoria de 1984-2005 del Registro español de trasplante hepático español. Disponible en: http://www.ont.es/RETHMemGeneral?id_nodo=276&accion=0&&keyword=&auditoria=F.
- European Liver Transplant Registry. Available at: http://www.eltr.org/publish/results.php?id_rubrique=44.
- Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997; 113: 212-8.
- Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003; 37 (6): 1475-92.
- Bruguera M. Enfermedad de Wilson. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29: 29-33.
- Sternlieb I, Scheinberg IH. Prevention of Wilson's in asymptomatic patients: prophylaxis of Wilson's disease. *N Engl J Med* 1968; 278: 352-5.
- Brewer GJ, Askari FK. Wilson's disease: clinical management and therapy. *J Hepatol* 2005; 42 (Supl. 1): 513-21.
- Iorio R, D'Ambrosi M, Marcellini M, Barbera C, Maggiore G, et al. Serum transaminases in children with Wilson's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 331-6.