

REPORTE DE CASOS

Variante del Gen ATP7B como causa de enfermedad de Wilson en paciente pediátrica

Variant of the ATP7B Gene as a cause of Wilson's disease in a pediatric patient

Luis Felipe Muñoz Rozo,¹ Liliana María Mejía de Beldjenna,²
José David Mejía,³ José Fernando Gómez Urrego⁴

-
1. Pediatra. Fundación Clínica Infantil Club Noel. UNILIBRE GRINPED.
 2. Endocrinóloga Pediatra, Fundación Clínica Infantil Club Noel. UNILIBRE GRINPED.
 3. Médico, Salud Ocupacional ICESI.
 4. Pediatra. Fundación Clínica Infantil Club Noel. UNILIBRE GRINPED. Cali Colombia.

Resumen

La enfermedad de Wilson (EW), descrita en 1912 por el Dr. Samuel Wilson, caracterizada por una alteración en el metabolismo del cobre, genera un acumulo de este en hígado, núcleos de la base y córnea, de allí su expresión clínica. El exceso de cobre en el citoplasma es regulado por el transportador ATP7B que facilita la eliminación de vesículas con alto contenido de cobre al flujo biliar donde no se recupera y es excretado. Su alteración pone de manifiesto la enfermedad. Se presenta con enfermedad hepática, neurológica o psiquiátrica, siendo en niños y adolescentes la afectación hepática la presentación más frecuente. Presenta síntomas inespecíficos, molestias abdominales, pérdida de apetito, cansancio, y se debe sospechar en pacientes <40 años con elevación de transaminasas sin otras enfermedades hepáticas que lo expliquen. Los hallazgos típicos y exámenes de abordaje son: elevación de aminotransferasas y niveles de cobre, ceruloplasmina plasmática baja, la exploración oftalmológica, los anillos de Kayser-Fleischer y Alteración hepática. Se confirma por alteración del gen ATP7B. En el tratamiento se utilizan agentes quelantes del cobre como la D-penicilamina y en el mantenimiento o en pacientes asintomáticos sales de zinc. El objetivo es describir el caso clínico de una paciente femenina de 10 años de edad, con pérdida de peso, anictérica, hepatomegalia, enzimas hepáticas alteradas: AST: 63 U/L, ALT 135 U/L (VN >18), Fosfatasa Alkalina: 500 U/L (normal (n) <720), ecografía hígado: esteatosis difusa hepática grado 2, con múltiples estudios de afectación hepática: autoinmunidad negativa, Ag hepatitis B negativo, niveles de ceruloplasmina

Recibido:
Agosto 08, 2023

Aceptado:
Agosto 24, 2023

Correspondencia:
Lmameza2@yahoo.com

DOI: 10.56050/01205498.2281

5 (n >20mg/dl), cobre en suero <20 (85-180 mcg dl), cobre urinario: 84,7 (n:10-30-mc/24hr), triglicéridos >403 mg/dl y biopsia de hígado: fibrosis portal y peri sinusoidal y esteatohepatitis. Anillos de Kayser-Fleischer negativo. Sin alteración en SNC. Estudio molecular del gen ATP7B con dos variantes patogénicas. Importante el diagnóstico y tratamiento oportuno y multidisciplinario para evitar progresión y daño neurológico y ocular.

Palabras clave: Enfermedad de Wilson; Cobre; ceruloplasmina; Transaminasas anillos de Kayser-Fleischer; Gen ATP7B.

Abstract

Wilson's disease (WD), described in 1912, by Dr. Samuel Wilson. Characterized by an alteration in copper metabolism, it generates an accumulation of copper in the liver, nuclei of the base and cornea, hence its clinical expression. The excess of copper in the cytoplasm is regulated by the ATP7B transporter that facilitates the elimination of vesicles with high copper content to the biliary flow where it is not recovered and is excreted. Its alteration reveals the disease. It presents with hepatic, neurological or psychiatric disease, with liver involvement being the most frequent presentation in children and adolescents. It presents with non-specific symptoms, abdominal discomfort, loss of appetite, fatigue, and should be suspected in patients < 40 years old with elevated transaminases without other explaining liver diseases. Typical findings and approach examinations are: elevated aminotransferases and copper levels, low plasma ceruloplasmin, ophthalmologic examination Kayser-Fleischer ring and hepatic alteration. It is confirmed by alteration of the ATP7B gene. Copper chelating agents such as D-penicillamine are used in the treatment and zinc salts in maintenance or asymptomatic patients. The aim of this paper is to describe the clinical case of a 10-year-old female patient with weight loss, anicteric, hepatomegaly, altered liver enzymes: AST: 63 U/L, ALT 135 U/L (VN >18), Alkaline Phosphatase: 500 U/L (normal (n) <720), liver ultrasound: diffuse hepatic steatosis grade 2, with multiple studies of liver involvement: negative autoimmunity, Ag hepatitis B negative, ceruloplasmin levels 5 (n >20mg/dl), serum copper < 20 (85-180mcg dl), urinary copper: 84. 7(n :10-30-mc/24hr), triglycerides >403mg/ dl. and liver biopsy: portal and perisinusoidal fibrosis and steatohepatitis. Negative Kayser-Fleischer rings. No alteration in CNS. Molecular study of the ATP7B gene with two pathogenic variants. Timely and multidisciplinary diagnosis and treatment is important to avoid progression and neurological and ocular damage.

Keywords: Wilson's disease; Copper; ceruloplasmin; Kayser-Fleischer ring transaminases; ATP7B gene.

Introducción

La enfermedad de Wilson (EW), descrita en 1912, cuando el Dr. Samuel Alexander Kinnier Wilson, describió un grupo de pacientes con hallazgos de cirrosis hepática, alteraciones neurológicas que posteriormente se demostraba debido a degeneración lenticular **(1)**.

Se caracteriza por una clara alteración en el metabolismo del cobre, llevándolo a su acumulo principalmente en hígado, núcleos de la base y córnea, lo que explica las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Se encuentra una prevalencia de 10 a 30 casos por millón de personas, entre quienes se reporta una tasa de 1/90 para los portadores de mutaciones que codifican para la enfermedad **(1)**.

Es de herencia autosómica recesiva debido a la presencia de dos variantes en el gen ATP7B, localizado en el cromosoma 13, el cual codifica para la producción de la enzima encargada de la eliminación del cobre en exceso. Hasta el momento se han identificado más de 500 mutaciones en el gen ATP7B (locus13q14.3.) y la mayoría de los individuos afectados son heterocigotos compuestos **(2)**. En el presente artículo se discute la revisión de la literatura, el abordaje diagnóstico y manejo de la enfermedad de Wilson y un caso clínico de una adolescente colombiana con la enfermedad debida a una alteración en el gen ATP7B en heterocigosis compuesta. En este caso, cada variante es un cambio genético distinto, pero al estar en el mismo gen genera una alteración clínica y es clasificada como patológica. Ya han sido reportadas previamente en la literatura mundial, pero no existe una clara estadística genética de la enfermedad en Colombia por lo que consideramos importante su publicación.

Dentro de la fisiología del metabolismo del cobre (Cu) en el organismo, se sabe que este es un oligoelemento y cofactor esencial en la movilización del hierro, desintoxicación de radicales libres y adyuvante en la creación de uniones celulares, y en exceso genera toxicidad, dada por su capacidad de oxidación dentro de las células. De 50 a 100 mg es la cantidad total de cobre en el organismo **(1)**.

Se reporta un consumo habitual de 1-3 mg, con un 10-50% de absorción del mismo por el organismo. Se encuentra en semillas como nueces, chocolate, mariscos, champiñones, mariscos y viseras (hígado), crustáceos y las leguminosas.

El transporte del cobre en el intestino delgado está dado por el transportador CTR1 (*transportador de cobre en los enterocitos*) y el paso al torrente sanguíneo lo realiza la proteína ATP7A que pertenece a la familia de ATPasas de tipo P donde se une a la albúmina. En el hígado se une a ligandos de bajo peso molecular, como almacenamiento, una vez pasa del citoplasma al interior del aparato de Golgi, se une a la molécula de apoceruloplasmina, transformándola en holoceruloplasmina, forma activa en el plasma.

El exceso de cobre en el citoplasma es regulado por el transportados ATP7B, por modificación de su estructura lo que facilita la eliminación de vesículas con alto contenido de cobre al flujo biliar donde no se recupera y es excretado **(3)**.

La ceruloplasmina es una glicoproteína sintetizada en el hígado principalmente. Codificada por un gen ubicado en el cromosoma 3 con una formación independiente de niveles de cobre. Sin embargo, la no transferencia adecuada del cobre durante sus síntesis genera de esta una apoproteína inestable.

La ceruloplasmina también hace parte de la movilización del hierro desde su absorción intestinal como su unión a ferritina para depósito **(1)**.

Cuando se encuentran las variantes genéticas que alteran el cotransportador llevan a la expresión clínica de la enfermedad de Wilson, no hay fijación del cobre en la apo-ceruloplasmina, dejándola inestable y evitando la eliminación del exceso de cobre en la bilis. Esto se representa como una disminución en plasma de ceruloplasmina.

El exceso de cobre en las células hepáticas presenta un efecto oxidativo y de compromiso mitocondrial, proceso que se intenta revertir por parte del organismo mediante la fijación de metalotioneína

que disminuyen su potencial tóxico y así minimiza los daños.

Sin embargo, al no ser eliminado por vía intestinal o urinaria, se incorpora a otros tejidos como núcleos de la base y putamen en el sistema nervioso central, siendo estas las áreas más sensibles a la oxidación, también en riñón, articulaciones y membrana de glóbulos rojos. En tejido corneal genera depósitos conocidos como anillos de Kayser Fleischer (1-3).

Sintomas

Se manifiesta como enfermedad hepática, neurológica o psiquiátrica. Siendo en niños y adolescentes la afectación hepática la presentación más frecuente, desde la hepatitis crónica hasta la cirrosis.

Los síntomas son inespecíficos encontrándose:

- ◆ Desde molestias abdominales, pérdida de apetito, cansancio y se debe sospechar en pacientes generalmente menores de 40 años con elevación de transaminasas sin otras enfermedades hepáticas que lo expliquen.
- ◆ Podría presentar un debut como fallo hepático agudo grave con ictericia, alteración de la coagulación y alteraciones de la conciencia conocido como encefalopatía hepática. Además, pueden presentar esplenomegalia aislada debido a la cirrosis clínicamente inaparente con hipertensión portal.
- ◆ Anemia hemolítica Coombs negativa por destrucción intravascular de glóbulos rojos incluso la destrucción de las células del hígado puede llegar a producir la liberación de grandes cantidades de cobre almacenado empeorando el cuadro de hemolisis.
- ◆ La insuficiencia renal puede también ser un efecto secundario hallado.
- ◆ Las alteraciones neurológicas difíciles de clasificar por su presentación y nivel de gravedad variable, de mayor presentación en adolescentes y adultos jóvenes, son las alteraciones del habla, muecas faciales, la mandíbula abierta y la retracción del labio y babeo a menudo son los primeros síntomas neurológicos, disfemia, temblores, trastornos de deglución, alteraciones de la marcha y falta de coordinación motora, pero pueden encontrarse también con espasmos musculares, rigidez y alteraciones de expresión facial sin presentar afectación del intelecto.

La clasificación de las anomalías neurológicas en enfermedad de Wilson se enumeran en la **tabla 1**.

Los síntomas conductuales y psiquiátricos son comunes y pueden preceder a los síntomas neurológicos o hepáticos en un tercio de los pacientes. Pueden debutar los niños con bajo rendimiento escolar, en un 10% se presentan como depresión impulsividad, cambios en la personalidad labilidad emocional, exhibicionismo sexual y comportamientos inapropiados

CLASIFICACIÓN DE LAS ANORMALIDADES NEUROLÓGICAS
Síndrome rígido-acinético similar a la enfermedad de Parkinson
Pseudoesclerosis dominada por temblor tosco proximal irregular con apariencia de "batimiento de alas".
Ataxia
Distonía: focal, segmentaria o muy grave,
Deficiencias motoras craneales como la: Disartria cerebelosa o extrapiramidal generando afonía, El babeo o la distonía orofaríngea

Tabla 1. Clasificación de las anomalías neurológicas en enfermedad de Wilson.

Fuente: elaboración propia.

compulsividad y fobias que a veces se confunden o interpretan solo como diagnósticos psiquiátricos. En pacientes mayores podemos observar rasgos psicóticos semejantes a paranoia, esquizofrenia o depresión. Se estima que los pacientes con síntomas neurológicos, en su mayoría presentan afectación hepática, y anillos de Kayser Fleischer por acumulación de cobre en la membrana de Descemet de la córnea y que se presentan en el 95% de los casos, al examen físico (5).

Por su alta morbi-mortalidad es importante un diagnóstico precoz y la administración de tratamiento específico muy eficaz (2). En el caso de las anomalías neurológicas son sólo parcialmente reversibles con el tratamiento e incluso se ha descrito que pueden empeorar después de iniciarlo.

Diagnóstico

Se realiza con criterios clínicos, análisis sanguíneos y resultados histológicos (6). Se han introducido para el diagnóstico la necesidad de pruebas genéticas, en el estudio familiar o en pacientes que no presenta criterios clínicos y analíticos concluyentes.

El grupo de trabajo de la octava reunión internacional sobre Enfermedad de Wilson propuso utilizar un sistema de puntuación para facilitar el diagnóstico. Llamado sistema de puntuación de Criterios de Leipzig (incluye una combinación de criterios clínicos, pruebas bioquímicas y genéticas. Componentes individuales: presencia o ausencia de anillos KF,- síntomas neurológicos, niveles de ceruloplasmina sérica, presencia o ausencia de anemia hemolítica Coombs negativa, Medición de niveles de cobre hepático, excreción urinaria de cobre durante 24 horas (espontánea o después de la provocación con penicilamina) y análisis de mutaciones ATP7B (8). **Ver tabla 2.**

Los estudios que se deberán solicitar en el abordaje de los pacientes con sospecha clínica de enfermedad de Wilson son:

- ◆ Las pruebas de evaluación de función hepática (elevación de aminotransferasas) siendo alteraciones inespecíficas pero que orientan a

la sospecha clínica y deberán ser el diagnóstico diferencial de cualquier paciente joven que presenta hepatitis aguda.

- ◆ Niveles de cobre elevados y ceruloplasmina plasmática baja. Aunque se sabe que los niveles de ceruloplasmina en sangre no siempre son fiables, pudiéndose encontrar bajos por otras causas como hepatitis autoinmune, insuficiencia hepática severa, enfermedad celíaca, aceruloplasminemia familiar, o en los portadores heterocigotos de mutaciones ATP7B que no muestran enfermedad por acumulación de cobre. Siendo usada como una proteína de fase aguda porque las inflamaciones hepáticas pueden elevar su concentración.
- ◆ Al igual que la biopsia hepática que es una de las pruebas más específicas debido a su característica invasiva se reserva a los pacientes en quienes no es posible determinar el diagnóstico de otras formas menos invasivas.
- ◆ La exploración oftalmológica utilizada para la evaluación del anillo de Kayser-Fleischer (hallazgos típicos de la patología).
- ◆ Y previo a iniciar el tratamiento que deberá ser de por vida se realiza el estudio genético para detectar alguna de las mutaciones conocidas del gen ATP7B (4,7,9).

Es muy importante realizar un diagnóstico oportuno a fin de administrar un tratamiento precoz, frente a la progresividad de esta enfermedad y así evitar secuelas importantes que desencadenen en desenlace fatal previo a los 50 años.

Tratamiento

Debe iniciarse de forma precoz y se mantendrá de por vida, incluso durante los embarazos. Su elección dependerá de la individualización de cada paciente, recomendando la no suspensión del mismo ya que puede precipitar un empeoramiento (fallo hepático agudo grave) de la enfermedad.

Síntomas y Signos	Puntuación	Otras pruebas	Puntuación
Anillo de Kayser-Fleischer		Cobre intrahepático	
Presente	2	>250 ug/g peso seco	2
Ausente	0	50 - 250 ug/g peso seco	1
		Normal	-1
Síntomas neurológicos		Orceína +	1
Graves	2		
Leves	1	Cobre Urinario	
Ausentes	0	<100ug/24h	0
		100 - 200 ug/24h	1
Ceruloplasmina sérica		>200 ug/24h	2
Normal (>20mg/dl)	0	>1000 ug/24 post D-penicilamina	2
10-20 mg/dl	1		
<10 mg/dl	2	Análisis Genético	
		Mutación de 2 alelos	4
Anemia hemolítica		Mutación de 1 alelo	1
Presente	1	Ninguna Mutación	0
Ausente	0		
Puntuación Total			
2	Diagnóstico de enfermedad de Wilson poco probable		
3	Diagnostico posible. Se necesitan más pruebas		
4	Diagnóstico de enfermedad de Wilson		

Tabla 2. Sistema de puntuación Leipzig propuesto para el diagnóstico de Enfermedad de Wilson.

Fuente: Sistema de puntuación desarrollado en la 8.a Reunión Internacional Sobre la Enfermedad de Wilson, Leipzig, 2001).

La terapia de manejo médico incluye una fase inicial y de mantenimiento. La presencia o ausencia de síntomas clínicos impacta sobre la elección de la misma.

Primera medida: DIETA: evitando el consumo de alimentos con alta carga de cobre, entre ellos setas, gelatinas, chocolate, cacao, nueces, vísceras y mariscos.

El tratamiento farmacológico propuesto se enumera en la **tabla 3**.

Seguida de la utilización de agentes QUELANTES DEL COBRE.

Las tres guías sobre el manejo de la enfermedad de Wilson, de las sociedades de Hepatología (La American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), *the European Association for the Study of the Liver* (EASL) y la *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) (AASLD y ESPGHAN y EASL) respaldan la opinión de que la terapia inicial en un paciente sintomático debe ser un agente quelante siendo el más utilizado la **D-penicilamina**, que estimula su eliminación por la orina. Se considera muy eficaz, pero presenta efectos secundarios importantes y graves (anorexia, náusea, vómito, prurito, urtica-

Medicamento	Mecanismo de Acción	Dosis	Efectos adversos
D-penicilamina	Quelante de cobre, permite la excreción urinaria	20 mg/kg/día (niños) 0,75-1,5 g/día	Empeoramiento neurológico, hipersensibilidad, proteinuria, polimiositis, síndrome de Steven Johnson, supresión medular
Trientina	Quelante de cobre, permite la excreción urinaria	1 g/día en 3 dosis	Anemia sideroblástica, desordenes autoinmunitarios
Sales de Zinc	Bloqueo de absorción intestinal de Cobre, inducción de unión a metalonineinas	150mg/día en 3 dosis	Leve disconfort abdominal en el 10 % de los pacientes
Tetratiomolibdato	Quelante. Induce pérdida intestinal y urinaria de cobre	No aprobado comercialización. Solo bajo ensayo clínicos y pacientes graves	Anemia y neutropenia

Tabla 3. Tratamiento farmacológico de la Enfermedad de Wilson.

Fuente:Modificación de: Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Ántiga L, Tanner S, et al. Wilson's disease in children:A position paper by the Hepatology Committee of European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. JPGN. 2018; 66: 334-44.

ria, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia y proteinuria que puede progresar a glomerulonefritis o síndrome nefrótico), esto requiere de monitorización constante. De no ser tolerado o presentar demasiados efectos adversos se recomienda **Trientina**, como quelante de cobre, pero con menos efectos secundarios reportados (10,11,13). **Ver tabla 2.**

En las guías pediátricas de manejo se destaca la importancia en este grupo etéreo del zinc en el tratamiento; incluso en cirrosis avanzada y en estadios con afección neurológica se prefiere el **mantenimiento con sales de zinc**, como sulfato de o acetato de zinc, se recomienda su uso en pacientes asintomáticos o quienes posterior a recibir manejo con D-penicilamina o trientina, no han respondido adecuadamente. Las sales de zinc actúan bloqueando la absorción intestinal de cobre; por su menor cantidad de efectos adversos se recomienda

adicionalmente en casos de enfermedad neurológica exclusiva, para evitar empeoramiento de la misma por los quelantes de cobre (11,13,14).

El Tetratiomolibdato sugerido por la AASLD y la EASL (agente todavía investigación) (13) es un quelante que induce pérdida intestinal y urinaria de cobre. Está solo en experimentación y restringido al tratamiento de pacientes con síntomas neurológicos graves y bajo ensayo clínico. También citan la vitamina E como posible terapia complementaria, aunque sin pruebas de su eficacia.

La monitorización y eficacia del tratamiento en general se debe realizar para verificar la mejoría, cuando se logra cuantificar la disminución de la excreción urinaria de cobre y la determinación de cobre libre (< 15 µg/dl) además de la mejoría clínica y laboratorial (1) **tabla 3.**

Tratamiento farmacológico de la Enfermedad de Wilson

El propósito del tratamiento médico tiene como pilares controlar los síntomas y prevenir la progresión, y esto de por vida. Se puede considerar el trasplante hepático, y se estima que con este se logra corrección del defecto metabólico (12).

El monitoreo y seguimiento familiar se debe realizar, ya que existe un 40% de probabilidad de padecer en hermanos la enfermedad y 0,5% de probabilidad en los hijos. se debe realizar estudios de tamizaje en familiares entre los 3 y los 40 años, que incluyan pruebas de función hepática, niveles de ceruloplasmina plasmática y excreción de cobre urinaria en 24 horas. Y en caso de tener conocimiento de la mutación genética del paciente se realizará estudio genético como método más fiable para identificar a los familiares afectados (12).

Se sugiere para el monitoreo, además del seguimiento clínico, los laboratorios como hemograma, coagulación, función hepática y sedimento urinario, cuantificación de cobre en orina y cobre libre en sangre; también mostrarán no solo la respuesta sino el apego al cumplimiento del tratamiento. Si aparecen efectos secundarios tardíos o no se evidencia respuesta se sugiere plantear una terapia alternativa.

Objetivo

Describir el caso clínico de un paciente con variante del Gen ATP7B como causa de enfermedad de Wilson.

Materiales y Métodos

Describir historia de paciente con hiperlipidemia a quien se le detecta, aminotransferasas elevadas, ceruloplasmina baja y sospecha de enfermedad de Wilson confirmada con estudio genético doble variante del gen ATP7B.

Presentación del caso clínico

Se trata de una paciente femenina de 15 años 7 meses, producto del segundo embarazo a término, padres sin consanguinidad, peso y talla al nacer normales, madre con hiperlipidemia, quien a la edad de 10 años de vida se encuentra con dispepsia en examen general hallan alteración de enzimas hepáticas, inicialmente reportadas:

AST: 70U/L (0-37 unidades por litro (U/L) ALT: 135U/L (vn 0-41 U/L) Fosfatasa Alcalina: 500 UI/L (vn 44 a 147 UI/L), bilirrubinas total 0,805, directa 0.273, indirecta 0,530 normales, colesterol total 209,9 mg/ dl (vn <200mg /d), triglicéridos 222,9 mg /dl (vn 100-150) mg/dl, adicionalmente con reporte ecográfico de abdomen con resultado de aumento ecogenicidad hepática, con signos de esteatosis hepática difusa grado 2, Doppler normal, sin signos indirectos de hipertensión portal, por lo cual requirió múltiples estudios de afectación hepática, dentro de estos tiene -por no claridad en la etiología de su transaminitis- reporte de biopsia de hígado: presencia de escaso infiltrado inflamatorio de tipo linfoplasmocitario en todos los espacios porta sin actividad de unión. Con adecuada relación vena arteria, conducto en los espacios porta sin colangitis. Los hepatocitos de manera diseminada muestran balonamiento con esteatosis de gota gruesa en el 30% y edema con ocasionales cuerpos de Mallory Desk, con escasas células inflamatorias diseminadas. Y fibrosis en los espacios porta con septos delgados que se prolongan en el parénquima que se realzan con las coloraciones de hierro, orceína y tricromico. La coloración de PAS muestra macrófagos seroides periportales. La coloración de hierro es negativa para depósitos. Gradación de esteatohepatitis no alcohólica (10) (Grado de esteatosis: 2: 40% Inflamación Lobular 1: menor de 2 focos por 20CAP Balonamiento hepatocelular Leve TOTAL 4/9. Fibrosis 2: Fibrosis perisinusoidal y periportal. Se trata de una biopsia hepática con fibrosis septal formando un puente que se extiende al espacio porta vecino con esteatohepatitis del 30%. Sin etiología conocida. Al descartar compromiso autoinmune

y otras patologías se encontraron los siguientes resultados: niveles de ceruloplasmina 5 mg /dl (vn 20 a 35 mg/dL), cobre en suero < 20 mcg/dl (vn 62 a 140 mcg/dl), cobre urinario: 84,7 mcg /24 h (vn: 10 a 30 microgramos por 24 h), lo que llevó a la sospecha diagnóstica de enfermedad de Wilson no existen muchos caso descritos en Colombia, por lo que se pidió el estudio molecular de secuenciación completa del gen ATP7B para confirmar y tipificar la posible variante genética de la paciente, donde se observaron dos variantes patogénicas, variantes de tipo missense en heterocigosis compuesta el gen ATP7B siendo la variante 1: ATP7B c.3809A>G; p.Asn1270Ser y la variante 2 :ATP7B c.1934 T>G; p.Mett>G. lo que confirma la enfermedad de Wilson, además con resonancia magnética de cerebro normal y valoración oftalmológica que reportó anillos de Kayser-Fleischer negativos.

Se encuentra en seguimiento multidisciplinario por gastroenterología, endocrinología y genética, actualmente cursando aparentemente en la fase pre sintomática, sin compromiso ocular, ni de Sistema Nervioso Central, mejoría de transaminasas con el uso de sales de zinc, según la recomendación por la edad la dosis es 6 a 16 años < 50 kg: 300 mg/día, dándole a la paciente dosis de 50 cc cada 8 h. Adicionalmente, requirió inicio de inhibidor de bomba de protones por sintomatología gastrointestinal, y en último control se realizó cambio a tabletas el cual ha tolerado y sin existencia de nuevos síntomas. Fue valorada por endocrinología pediátrica para manejo de hiperlipidemia secundaria asociada.

Discusión

La enfermedad de Wilson se caracteriza por la aparición de enfermedad hepática, neurológica o psiquiátrica.

Esta paciente se encontraba asintomática, solamente con síntomas de dispepsia, con estudios de aminotransferasas alteradas y enfermedad hepática sin repercusión en SNC (5). Por tratarse de una menor asintomática, inicialmente no se pensó en el diag-

nóstico, pero al saberse que la afectación hepática es la forma de presentación más frecuente de la enfermedad de Wilson en niños y adolescentes, desde la hepatitis crónica hasta la cirrosis, se sospechó y enfatizo su búsqueda, se aplicaron los criterios del score diagnóstico de la octava reunión internacional sobre Enfermedad de Wilson, hallándose que la paciente presentó un puntaje de 6, dado por resultado de ceruloplasmina <10 (2 puntos) y por la variante genética encontrada (4 puntos) (8), por lo que hacemos énfasis en la importancia de aplicar este score en los pacientes en quienes tienen alta sospecha de la enfermedad para orientar el abordaje, diagnóstico y el manejo preciso y adecuado.

La literatura abarca el uso de las sales de Zinc como tratamiento oportuno en los pacientes en quienes se diagnostica a tiempo, en la paciente presentada se corroboró que el inicio temprano de sales de Zinc evidencia una posterior mejoría de la afectación hepática, y hasta el momento sin presentar nueva sintomatología (2,11,13).

Hacemos énfasis para el abordaje diagnóstico y el manejo recomendadas en las guías de las sociedades de hepatología: La American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), the European Association for the Study of the Liver (EASL) y la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). **Ver tabla 3 (2,9,13).**

En nuestra paciente se pidió el estudio genético para confirmar la enfermedad y establecer las posibles variantes genéticas de nuestra población y contribuir a la estadística nacional. Se encontraron dos variantes de tipo missense en heterocigosis compuesta el gen ATP7B. La primera variante, ATP7B c.3809A>G, localizada en el exón 18 del gen, altera un aminoácido conservado (p.Asn1270Ser) y se sabe que altera el dominio de unión a ATP a nivel de la proteína ATP7B, dando como resultado un nivel reducido de transporte de cobre; se encuentra clasificada como patogénica (PP5, PM1, PP3, PM5, PM2) según criterios de la American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology (ACMG/AMP) (14) y ya ha

Recomendaciones por Sociedad	Abordaje Diagnóstico	Manejo y seguimiento
American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)	<p>Examen oftálmico para anillos de Kayser-Fleischer (KF), ceruloplasmina sérica y cobre en orina de 24 h.</p> <p>Biopsia hepática y cuantificación de cobre si la prueba inicial no es concordante. Pruebas moleculares para casos en los que la biopsia no es diagnóstica.</p> <p>Valoran si la presentación es de enfermedad hepática inexplicable versus trastorno neuropsiquiátrico con o sin enfermedad hepática.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta baja en cobre • Quelante +/- zinc. <p>Mantenimiento y asintomáticos: quelante o zinc</p> <p>Seguimiento: Niveles de cobre en 24 h</p> <p>Indicación de trasplante hepático: Cirrosis descompensada y no principalmente para enfermedades neuropsiquiátricas</p>
European Association for the Study of the Liver (EASL)	Uso de la puntuación de Leipzig	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta baja en cobre • Quelante de Mantenimiento y asintomáticos: quelante o zinc <p>Trasplante en cirrosis descompensada, no principalmente para enfermedades neuropsiquiátricas.</p> <p>Pronóstico: según la escala de King's Wilson</p>
European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)	<p>Clínica y algoritmo laboratorial y criterios de Leipzig (sistema de puntuación incluye una combinación de criterios clínicos, pruebas bioquímicas y genéticas.</p> <p>Componentes individuales: presencia o ausencia de anillos KF.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas neurológicos, niveles de ceruloplasmina sérica, presencia o ausencia de anemia hemolítica Coombs negativa, Medición de niveles de cobre hepático, Excreción urinaria de cobre durante 24 horas (espontánea o después de la provocación con penicilamina) y análisis de mutaciones ATP7B 	<p>Dieta baja en cobre Iniciar con: quelante +/- zinc. Mantenimiento y asintomáticos: zinc</p> <p>Seguimiento: Cobre en orina de 4 h. Si la terapia es con zinc: zinc sérico y en orina de 24 h.</p> <p>Trasplante: Cirrosis descompensada, descartar enfermedad neuropsiquiátrica grave.</p> <p>Pronóstico: según escala de King Wilson.</p>

Tabla 3. Recomendaciones de sociedades mundiales de hepatología del abordaje y manejo de enfermedad de Wilson. Modificado de Saroli Palumbo C, Schilsky ML.(9). Clinical practice guidelines in Wilson disease. Ann Transl Med 2019;7(suppl 2): s65.

sido reportada previamente en las bases de datos ExAC, 1000Genomas, ClinVar (base de datos clínicos genéticos) y HGMD (Human Gene Mutation Database). El primer paciente descrito fue en Italia (15) y se reporta en varias series como una de las más comunes en poblaciones diversas, en donde la mayoría de los pacientes portadores de la variante son heterocigotos compuestos, como en el caso de nuestro paciente (16).

Por su parte, la segunda variante *ATP7B*: c.1934T>G, localizada en el exón 6 del gen, da como resultado un cambio de un residuo neutro no polar a un residuo básico (p.Met645Arg). La variante está ubicada en la región transmembrana 1, por lo que se espera que dicha sustitución altere la estructura del dominio transmembrana; sin embargo, los estudios funcionales muestran que existe sólo una hiperfosforilación de ATP7B con una actividad de absorción de cobre indistinguible del *wildtype* (17,18) por lo tanto, el mecanismo causante de la enfermedad de esta variante no está claro. Sin embargo, dado la frecuencia poblacional y la vigencia clínica de la literatura se clasifica como patogénica (PP5,PS3, PM1, PM2, BP4) según ACMG/AMP (14) y ya ha sido reportada previamente en las bases de datos ExAC, 1000Genomas, ClinVar y HGMD, además de varias series de casos con individuos con enfermedad de Wilson que eran heterocigotos compuestos, como en el caso de nuestro paciente (19).

Esta determinación genética ayudó a confirmar la sospecha clínica, garantizar la seguridad de dar un manejo apropiado y certero, ayudar a la paciente y la familia a aclarar su diagnóstico, establecer procesos, manejos y vigilancia clínica además de dar consejería genética para su futuro clínico y reproductivo. Además de contribuir a la casuística Colombiana sobre la enfermedad de Wilson.

Conclusión

Se trata de una paciente de 15 años quien dentro de estudios de abordaje de dispepsia se encontró que presentaba alteración en función hepática y al evaluar las posibles causas de enfermedad hepática se llevó a confirmar la sospecha clínica por medio de biología molecular de dos variantes genéticas patológicas positivas para la enfermedad de Wilson, adicionalmente con niveles de ceruloplasmina disminuidos, de esta forma se observa que la afectación inicial de la enfermedad de Wilson era de tipo hepática. Sin embargo el adecuado y oportuno diagnóstico, sumado a un tratamiento exitoso con sales de Zinc tienen a la paciente con mejor estado general, mejoría de pruebas hepáticas y completamente asintomática hasta el momento.

La importancia de este artículo radica en sensibilizar al personal de salud ante esta patología en pacientes con afección hepática de etiología no clara, con hiperlipidemias asociadas, para recordar el abordaje diagnóstico, además de reafirmar la importancia del uso de los score de puntuación establecidos para la sospecha de la enfermedad de Wilson y el apoyo en el estudio genético molecular para confirmarla, antes de que la enfermedad genere alteraciones neurológicas y hepáticas irreversibles dado que existe un tratamiento adecuado para estos pacientes.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de interés.

Financiación

No se obtuvo ninguna fuente de apoyo o subsidio financiero para el trabajo.

Agradecimientos

Se agradece a la Fundación Clínica Infantil Club Noel por el apoyo académico y permiso del comité de ética e investigación Institucional y a la paciente y familiar por la autorización para realizar el reporte de caso.

Se tiene el asentimiento y el consentimiento informado previamente evaluados por el comité de ética de la Institución para obtener la autorización del reporte de caso.

Referencias

1. De La V, Bueno A, De La Pardina C, Enfermedad De Wilson J. *Protoc diagn ter pediatr*. 2023;1:305–16.
2. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, Antiga D, Tanner L. Wilson's disease in children: A position paper by the Hepatology Committee of European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. *JPGN*. 2018;66:334–44.
3. Wiernicka A, Dądalski M, Jańczyk W, Kamińska D, Naorniakowska M, Hüsing-Kabar A, et al. Early onset of Wilson disease: Diagnostic challenges. *J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]*. 2017;65(5):555–60.
4. Vega J, Llanillo H. La enfermedad de Wilson: formas de presentación en la infancia. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29:560–7.
5. Palomnos A Ibalez L, Cols Enfermedad De W. Rodríguez, et cols Enfermedad de Wilson: espectro clínico de la enfermedad Hepática. *Gastroenterol. hepatol*. (Ed. impr.) ; 36(2): 86-91, feb. 2013.
6. Rodríguez C, Cañizares B, Metabolismo Del Cobre R. *Metabolismo del cobre. Enfermedad de Wilson*. 2011;1129–38.
7. Roberts EA, Schilsky ML, American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). *Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. Hepatology [Internet]*. 2008;47(6):2089–111. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.22261>.
8. Kaler SG, Enfermedad De Wilson Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, et al. *Enfermedad de Wilson. Harrison. Principios de Medicina Interna*, editor. 2022.
9. Palumbo CS, Schilsky ML. *Clinical practice guidelines in Wilson disease. Ann Transl Med [Internet]*. 2019;7(S2):S65–S65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2018.12.53>.
10. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. *Design and validation of a histological scoring system for non-alcoholic fatty liver disease. Hepatology [Internet]*. 2005;41(6):1313–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.20701>.
11. Sintusek P, Kyrana E, Dhawan A. *Value of serumzinc in diagnosing and assessing severity of liverdisease in children with Wilson disease. JPGN*. 2018;67:377–82.
12. Stremmel MU, *Wilson's Disease W. Clinical Hepatology: Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases*. Dancygier H, editor. Vol. 2. Nueva York: Springer; 2010.
13. Friedman LS. *Enfermedad de Wilson*. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, McQuaid KR. eds. *Diagnóstico clínico y tratamiento 2023*. McGraw Hill; 2023
14. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. *Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genetics in Medicine*. 2015;17(5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30.
15. Thomas, G. R., Forbes, J. R., Roberts, E. A., Walshe, J. M., & Cox, D. W. (1995). *The Wilson disease gene: spectrum of mutations and their consequences. Nature genetics*, 9(2), 210–217.
16. Yoo H. W. (2002). *Identification of novel mutations and the three most common mutations in the human ATP7B gene of Korean patients with Wilson disease. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 4(6 Suppl), 43S–48S.
17. Huster, D., Kühne, A., Bhattacharjee, A., Raines, L., Jantsch, V., Noe, J., Schirrmeister, W., Sommerer, I., Sabri, O., Berr, F., Mössner, J., Stieger, B., Caca, K., & Lutsenko, S. (2012). *Diverse functional properties of Wilson disease ATP7B variants. Gastroenterology*, 142(4), 947–956.e5.
18. Braiterman, L. T., Murthy, A., Jayakanthan, S., Nyasaee, L., Tzeng, E., Gromadzka, G., Woolf, T. B., Lutsenko, S., & Hubbard, A. L. (2014). *Distinct phenotype of a Wilson disease mutation reveals a novel trafficking determinant in the copper transporter ATP7B. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(14), E1364–E1373.
19. Coffey, A. J., Durkie, M., Hague, S., McLay, K., Emmerson, J., Lo, C., Klaffke, S., Joyce, C. J., Dhawan, A., Hadzic, N., Mieli-Vergani, G., Kirk, R., Elizabeth Allen, K., Nicholl, D., Wong, S., Griffiths, W., Smithson, S., Giffin, N., Taha, A., Connolly, S., Bandmann, O. (2013). *A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. Brain : a journal of neurology*, 136(Pt 5), 1476–1487