

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON TETRATIOMOLIBDATO DE AMONIO DE LA ENFERMEDAD DE WILSON CON AFECTACIÓN NEUROLÓGICA

Antonio Palasí Franco

Directores: Francesc Miquel Rodríguez

José Álvarez Sabín

Treball de Recerca del Programa de Doctorat

Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona

*"Never give an untried compound to a patient
that you are not prepared to take yourself"*
Charles Dent

*Dedicado a los pioneros en la investigación
de la Enfermedad de Wilson*

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El tratamiento de la Enfermedad de Wilson (EW) con afectación neurológica progresiva es controvertido. Los tratamientos existentes en la actualidad se han visto asociados a un riesgo de empeoramiento de los síntomas neurológicos tras su inicio (50% con penicilamina y 26% con trientine). El tercer fármaco existente, las sales de zinc tiene un inicio de acción demasiado corto (4-6 meses) para darlo en pacientes que están empeorando neurológicamente de forma aguda.

En la actualidad se está estudiando un nuevo medicamento, el tetratiomolibdato de amonio (TTMo), que parece tener una menor tasa de empeoramiento neurológico tras su inicio. Se asocia a frecuentes reacciones adversas (anemia, leucopenia o elevación de enzimas hepáticas), pero en general suelen ser leves y reversibles tras un periodo de descanso del fármaco.

MATERIAL Y MÉTODOS: Presentamos una serie de cinco pacientes afectos de EW y clínica neurológica en que se administró TTMo bajo uso compasivo. Se evaluó su eficacia clínica mediante escalas de valoración específicas para la EW (escala GAS for WD, UWDRS y escala de Brewer) y radiológica por RMN craneal, antes y después del tratamiento, y se recogieron los efectos adversos.

RESULTADOS: Todos los pacientes experimentaron una mejoría de la clínica neurológica que fue estadísticamente significativa en todas las escalas evaluadas ($p < 0,05$). Ningún caso presentó deterioro neurológico. En dos pacientes (40%) hubo una mejoría de las lesiones de la RMN craneal. Un paciente (20%) presentó una leve anemia, leucopenia y elevación de las transaminasas, que fue reversible tras un periodo de descanso del fármaco.

CONCLUSIONES: El TTMo es una buena opción de tratamiento en pacientes con EW y síntomas neurológicos, con menor tasa de empeoramiento neurológico tras su inicio. En ocasiones presenta efectos secundarios que son leves y reversibles.

ÍNDICE

1. Introducción

- 1.1 Definición y revisión histórica de la Enfermedad de Wilson
- 1.2 Epidemiología
- 1.3 Fisiopatología
- 1.4 Manifestaciones clínicas
- 1.5 Diagnóstico
- 1.6 Manejo terapéutico y fármacos disponibles actualmente

2. Objetivos

3. Material y métodos

- 3.1 Diseño del estudio y criterios de selección de pacientes
- 3.2 Pacientes incluidos
- 3.3 Escalas de valoración
- 3.4 Análisis estadístico

4. Resultados

- 4.1 Evaluación de la eficacia clínica del tetratiomolibdato
- 4.2 Evaluación de la mejoría radiológica tras el tratamiento
- 4.3 Evaluación de la seguridad y del perfil de efectos adversos

5. Discusión

6. Conclusiones

7. Bibliografía

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición y revisión histórica de la Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno del metabolismo del cobre producido por una alteración genética que se transmite de forma autosómica recesiva¹. El gen alterado responsable de la enfermedad (conocido como ATP7B) se encuentra en el cromosoma 13² y codifica una proteína transmembrana ligada a una ATPasa (llamada proteína ATP7B). Esta proteína es expresada sobre todo en el hígado y tiene una importante función en el metabolismo y excreción del exceso de cobre del organismo^{3,4}.

El defecto en la función de la proteína ATP7B produce inicialmente una acumulación de cobre hepático. Si el trastorno progresa y no se inicia el tratamiento adecuado puede empezar a producirse un depósito de cobre en otros órganos, como en el sistema nervioso central o en la córnea, dando lugar a las manifestaciones clínicas características de la enfermedad. Los síntomas hepáticos, neurológicos y psiquiátricos son los que más frecuentemente presentan los pacientes con EW¹.

En la mayoría de los pacientes la enfermedad produce los síntomas iniciales en la segunda y tercera décadas de la vida. Si pasan desapercibidos o se dejan sin tratamiento, suelen progresar lentamente hasta llegar a provocar el fallecimiento del paciente, a menos que se instaure un tratamiento oportuno.

Debido a que la acumulación de cobre empieza en el hígado, lo más característico es que las primeras manifestaciones sean hepáticas. En ocasiones, la presentación clínica inicial de la EW

puede ser también una afectación neurológica o psiquiátrica (hasta en un 40-50% de los casos)⁵. No obstante en la mayoría estos pacientes, a pesar de iniciar la enfermedad con estos síntomas, se ha observado que ya presentan alteraciones hepáticas subclínicas en el momento de la presentación neurológica o psiquiátrica que han pasado inadvertidas hasta el momento del diagnóstico¹.

En la actualidad existe una controversia sobre cuál debe ser el tratamiento inicial de la EW cuando tiene una presentación primariamente neurológica. El agente quelante penicilamina, usado de manera clásica para el tratamiento de la EW, se asocia a una alta tasa de efectos secundarios y recientemente se ha demostrado que puede producir un empeoramiento neurológico asociado al inicio del tratamiento cuando se trata de una EW de presentación neurológica^{6,7}. Por ello cada vez más autores recomiendan el uso de otros fármacos quelantes del cobre como el trientine o el más recientemente introducido tetratiomolibdato de amonio, debido a una menor cantidad de efectos secundarios, mayor tolerabilidad y menor frecuencia de empeoramiento neurológico asociado al inicio del tratamiento⁷.

En el diagnóstico es imprescindible mantener una alta sospecha clínica. Las formas iniciales, cuando todavía no se han desarrollado todos los síntomas característicos de la enfermedad, pueden presentar dificultades diagnósticas debido a la presencia de cuadros clínicos incompletos o de manifestaciones inespecíficas. Por ello, aún en la actualidad, esta enfermedad suele presentar una demora diagnóstica media de 12 meses⁷ desde el inicio de los síntomas cuando puede pasar frecuentemente inadvertida, a pesar de tener una larga historia y conocerse descripciones de ella desde el siglo XIX.

En efecto, algunos autores atribuyen a FT Frierichs el primer caso descrito de EW en 1861⁸. El paciente descrito era un varón de nueve años de edad que desarrolló sintomatología neurológica consistente en, según la descripción original, trastornos del habla y dificultades para controlar los movimientos de las extremidades. Más tarde desarrolló temblor de acción, disfagia y falleció a los diez años de edad. La autopsia reveló alteraciones hepáticas compatibles con cirrosis.

Más tarde Whestphall en 1883 y Strümpell en 1898 observaron diferentes pacientes cuyas manifestaciones neurológicas principales eran temblores similares a los que habían observado previamente en la esclerosis múltiple^{9,10}. En algunas de sus autopsias hallaron signos de cirrosis hepática, pero ninguno presentaba las típicas lesiones en placas de la sustancia blanca, bien conocidas entonces como características de la esclerosis múltiple. Por esta razón acuñaron el término “pseudoesclerosis” para referirse a esa nueva entidad.

Gowers, en 1888, fue el primer autor en percibir una posible asociación familiar en este trastorno describiendo el caso de dos hermanos que desarrollaron movimientos anormales consistentes en espasmos tónicos en ambas manos que cambiaban de postura de una manera lenta que el autor bautizó como “corea tetanoide”¹¹. En la actualidad se considera que el trastorno descrito por Gowers consistía en posturas y movimientos distónicos.

En 1902, Kayser observó la presencia de un anillo pigmentado de color verde-marrón alrededor de la córnea en un varón de 23 años que había recibido el diagnóstico de esclerosis múltiple¹².

El año siguiente Fleischer (1903) describió el mismo anillo pigmentado en un caso de los considerados entonces como “pseudoesclerosis” y en otro diagnosticado de esclerosis múltiple¹³. No fue hasta 1912 cuando S.A. Kinnier Wilson realizó las primeras observaciones detalladas de la enfermedad en una serie de casos¹⁴. En su monografía *“Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver”* describió cuatro casos personales (tres de ellos con estudio neuropatológico), dos referidos por otros neurólogos y los seis que existían hasta ese momento en la literatura. Este autor sugirió que este trastorno podría ser muy similar al que era conocido entonces como “pseudoesclerosis” y puso énfasis en el carácter familiar de la enfermedad y en su frecuente afectación hepática, observando que en algunos casos podía ser asintomática. No obstante, pensaba que la afectación hepática no tenía una contribución significativa en la progresión clínica de la enfermedad, responsabilizando de su evolución a la degeneración progresiva de los ganglios basales. Por ello le dio el nombre de “Degeneración lenticular progresiva”, obviando la afectación hepática como una parte importante de la enfermedad.

Fue en 1916 cuando Bramwell refirió la importancia de la afectación del hígado al describir a cuatro gemelos que fallecieron de fallo hepático agudo hallando en la necropsia signos de la enfermedad descrita por Wilson.

Más tarde Hall, en 1921, realizó un estudio de 64 casos de EW y “pseudoesclerosis” concluyendo que ambas entidades eran idénticas y las unió bajo el término “Degeneración hepatolenticular” para referirse a este trastorno¹⁵.

Una vez estuvieron bien descritas las características clínicas, los diferentes estudios empezaron a dirigirse a esclarecer la etiopatogenia de la enfermedad.

La demostración anatomopatológica definitiva de la acumulación de cobre en el hígado y ganglios basales en los pacientes con EW se le debe a Cumings en 1948¹⁶. En el mismo año Mandelbrote observó una excreción urinaria de cobre anormalmente elevada en estos pacientes en comparación con la población sana¹⁷.

A lo largo de la década de 1950 las investigaciones se concentraron en el estudio del metabolismo del cobre y en el tratamiento de la enfermedad mediante la reducción de la acumulación del cobre. En 1952, Scheinberg y Gitlin demostraron que en la EW se encuentran unos niveles reducidos de ceruloplasmina y en 1954, Cartwright describió los niveles anormalmente elevados de cobre libre (no unido a la proteína ceruloplasmina) en estos pacientes.

La enfermedad de Wilson seguía siendo un trastorno progresivo, fatal y sin tratamiento hasta 1951, cuando se ensayó el primer agente quelante del cobre dimercaprol administrado por vía intramuscular. Pronto se observó que este tratamiento iba perdiendo efecto a medida que se iba usando en las semanas sucesivas y se relacionaba con una alta incidencia de efectos tóxicos¹⁸. Las diferentes tentativas posteriores de realizar un tratamiento de la enfermedad mediante otros quelantes resultaron sin éxito hasta la introducción de la penicilamina por Walshe en 1956¹⁹, que permitió ofrecer una terapia de mantenimiento de una enfermedad que hasta entonces resultaba mortal en la mayoría de los casos. A medida que un número mayor de pacientes iba siendo tratado se observó que algunos de ellos no toleraban el tratamiento

con penicilamina y en 1969 se introdujo el trientine como un quelante alternativo²⁰.

Estos dos quelantes han sido la base principal del tratamiento de la EW hasta la actualidad.

En la década de 1960 el uso de las sales de Zinc empezó a ser introducido para el tratamiento de la EW¹⁸. Esta sustancia actúa bloqueando la absorción del cobre a nivel intestinal sin tener ningún efecto quelante del cobre presente en el interior del organismo. Por ello presenta un efecto reductor del cobre más lento que los anteriores compuestos y en la actualidad su uso solamente está aprobado en las formas presintomáticas de la EW o como tratamiento de mantenimiento después de un periodo inicial de tratamiento con un quelante.

Recientemente un nuevo fármaco ha sido propuesto para el tratamiento de la EW. Se trata del tetratiomolibdato de amonio que había sido utilizado por los veterinarios para el tratamiento del envenenamiento por cobre en los animales. Ha sido probado en los pacientes con EW con afectación neurológica en diferentes estudios ofreciendo buenos resultados en cuanto a eficacia y presentando menores tasas de empeoramiento neurológico asociado al inicio del tratamiento y menor número de efectos secundarios que la penicilamina y el trientine^{21,22}. En la actualidad este fármaco está en fase experimental, siendo evaluado en diferentes ensayos clínicos. No está disponible comercialmente y todavía no ha sido aprobado por las Agencias Europea del Medicamento (EMA) ni por la Agencia Americana (*US Food and Drug Administration*, FDA). En nuestro país debe usarse bajo uso compasivo, previo consentimiento informado por parte del paciente.

El último capítulo de la historia de la EW, fue el descubrimiento en 1993 del gen responsable de la enfermedad (gen ATP7B) por tres grupos independientes^{3,4,23}. Desde entonces se han descrito más de 300 mutaciones a lo largo de este gen abriendo la posibilidad de realizar una terapia genética de la enfermedad en el futuro.

1.2 Epidemiología

Se trata de una enfermedad poco frecuente de transmisión autosómica recesiva. Su prevalencia estimada oscila entre 1/30000 y 1/100000 individuos y la de portadores asintomáticos de mutaciones en forma heterocigota de aproximadamente 1 entre 122. No existe diferencia entre géneros en cuanto a la prevalencia²⁴. Como en la mayoría de enfermedades autosómicas recesivas, pueden encontrarse regiones donde haya una alta prevalencia de la enfermedad, particularmente en aquellas zonas donde la consanguinidad haya sido común en la población.

La edad más frecuente de inicio de la enfermedad es en la segunda década de vida. No obstante se han descrito casos de inicio desde los 3 años hasta otros de aparición muy tardía (hasta la séptima década de vida)²⁵.

Los pacientes que se presentan con síntomas psiquiátricos o neurológicos tienden a ser de edad más avanzada (edad media de presentación 20 años)²⁶ que aquellos que se presentan con sintomatología hepática (edad media 15 años).

1.3 Fisiopatología

El cobre es un elemento esencial que tiene un importante papel en el metabolismo humano interviniendo como cofactor de numerosas enzimas implicadas en múltiples procesos celulares, como por

ejemplo reacciones energéticas mitocondriales, la homeostasis del hierro, detoxificación de radicales libres o en la formación de melanina, entre otros²⁷.

Se calcula que del total de cobre ingerido en la dieta (unos 2-5 mg/d), aproximadamente un 25-50% es absorbido en el estómago y duodeno y llega al hígado a través de la vena porta. Una vez allí es captada en su totalidad de la circulación. Una pequeña parte va a ser usada para procesos metabólicos hepáticos y el resto se une a la proteína ceruloplasmina y se secreta de nuevo al torrente sanguíneo. El exceso de cobre es excretado por los hepatocitos hacia la bilis. Los procesos que alteran la excreción biliar del cobre van a provocar un aumento de la cantidad de cobre hepático.

La proteína transportadora conocida como CTR1 (proteína transportadora de cobre tipo 1) es la encargada de introducir el cobre desde el torrente sanguíneo al interior del hepatocito. Dentro del citoplasma, las moléculas de glutatión y de metalotieninas protegen a la célula de los posibles efectos tóxicos del cobre. Una proteína chaperona específica, ATOX1, capta el cobre libre del citoplasma y lo entrega a la proteína cuya mutación es la responsable de la EW (conocida como ATP7B). Esta última es una proteína transportadora localizada en la membrana del aparato de Golgi que tiene una doble función: sintética y excretora, interviniendo tanto en el transporte de cobre al interior del aparato de Golgi, donde el cobre se unirá a la proteína ceruloplasmina y retornará a la circulación sanguínea, como en la excreción del exceso de cobre a través de la bilis^{1,28}.

El equilibrio entre estas dos funciones depende de la cantidad de cobre del organismo. En estados de baja concentración de cobre ATP7B se encuentra localizada en la membrana del aparato de

Golgi, donde va a favorecer la unión del cobre con la proteína ceruloplasmina, convirtiéndose en holoceruloplasmina, que saldrá al torrente circulatorio para intervenir como cofactor en los tejidos periféricos en diferentes reacciones bioquímicas. Cuando existe un exceso de cobre, la proteína ATP7B se separa del aparato de Golgi mediante la formación de vesículas que captarán en su interior el excedente de cobre citoplasmático para excretarlo posteriormente a la bilis.

Cuando la función de ATP7B es defectuosa se produce una alteración en todo este metabolismo del cobre provocando como resultado un acúmulo del mismo en el hígado. La acumulación de cobre puede producirse varios años antes de la aparición de las primeras manifestaciones clínicas, afectando normalmente al hígado de manera inicial. Más tarde, a medida que va aumentando el cobre en el organismo, se va produciendo su depósito en órganos extra-hepáticos produciendo el resto de síntomas, entre los que se encuentran los síntomas neurológicos.

El gen responsable de la EW fue identificado en el cromosoma 13 casi simultáneamente por tres laboratorios diferentes. Conocido como gen ATP7B, se han descrito más de 300 mutaciones diferentes²⁹. Aunque la mayoría de las mutaciones son muy poco frecuentes y muchas de ellas han sido descritas en una sola familia, en la gran mayoría de casos de EW se encuentran unas pocas mutaciones determinadas. Debido al elevado número de mutaciones descritas y a la escasa frecuencia de presentación de cada una de ellas, la mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos (es decir, en cada alelo poseen una mutación diferente). La frecuencia de presentación de estas mutaciones varía en función de la raza estudiada, así la mutación más frecuente en

los europeos de raza blanca es la sustitución de histidina por glutamato en la posición 1069 (H1069Q), mientras que la más habitual en asiáticos es R778L⁷. Es importante conocer la frecuencia de las mutaciones en las diferentes razas para rentabilizar el estudio genético de la enfermedad ya que éste debe ir encaminado a la búsqueda de aquellas mutaciones determinadas más prevalentes en la población a la que pertenece cada paciente.

1.4. Manifestaciones clínicas

Durante los primeros años de vida, el paciente se encuentra en el estado presintomático, durante el que se va produciendo una progresiva acumulación de cobre en el organismo, la cual provoca de manera invariable una afectación hepática subclínica.

Tras esta primera etapa, entre la primera infancia y la quinta o sexta década de la vida (aunque con un pico de incidencia alrededor de los 17 años), el paciente desarrollará los primeros síntomas característicos de la enfermedad.

El espectro clínico de la EW es muy amplio (tabla 1)¹. Puede presentarse de diferentes maneras, pero de manera general, se podrían diferenciar dos formas de presentación. La primera sería de una manera aguda una insuficiencia hepática aguda y/o signos de hemólisis y la segunda, de una manera más crónica, con síntomas neuropsiquiátricos con o sin clínica hepática. Se ha sugerido que la forma de presentación hepática ocurriría en una proporción aproximadamente igual a la presentación neuropsiquiátrica (40-50%)^{1,7}.

No obstante, la mayoría de pacientes con afectación neurológica inicial suelen tener afectación hepática en el momento de la presentación de la enfermedad, que la mayoría de veces es

asintomática y ha pasado inadvertida hasta el momento del diagnóstico.

Otras manifestaciones de la enfermedad, como la demostración del depósito de cobre en la córnea (anillo de Kayser-Fleischer) pueden ayudar a establecer el diagnóstico de la enfermedad.

- Manifestaciones hepáticas

La afectación hepática en la EW es muy variable, pudiendo ir desde una leve elevación asintomática de las enzimas hepáticas hasta un fallo hepático agudo.

Cuando se presenta como una insuficiencia hepática aguda fulminante suele cursar con una coagulopatía progresiva, encefalopatía, anemia hemolítica Coombs negativa, fallo renal y niveles progresivamente elevados de cobre en sangre y orina.

Alrededor del 5% de los pacientes tienen esta presentación³⁰, que suele darse en la segunda década de la vida, cuando aún no ha habido tiempo para existir un gran depósito de cobre en otros organismos, por lo que el anillo de Kayser-Fletcher suele estar ausente.

En otros casos el cuadro hepático puede manifestarse como una hepatitis crónica, a veces asintomática, particularmente en aquellos que tendrán una afectación neurológica. Se calcula que las manifestaciones neurológicas, cuando se desarrollan, se inician unos 2-5 años más tarde que las hepáticas^{26,31}.

Casi todos los pacientes que se presentan con fallo hepático agudo presentan una cirrosis hepática, aunque en unos pocos casos, el análisis histológico muestra la presencia de una necrosis masiva aguda con fibrosis que acabará progresando a cirrosis hepática con el tiempo. Los casos que tienen una presentación hepática más crónica pueden llegar a desarrollar una cirrosis hepática de una

manera más insidiosa, con manifestaciones clínicas progresivas como telangectasias vasculares, esplenomegalia, hipertensión portal y ascitis. En algunos de ellos la insuficiencia hepática o la cirrosis puede estar bien compensada.

Actualmente se recomienda realizar un screening de EW en todos aquellos pacientes jóvenes con una enfermedad hepática crónica no explicable por otras causas.

- Manifestaciones oculares:

Las manifestaciones oftalmológicas incluyen el anillo de Kayser-Fleischer y las cataratas en girasol³². Ambos hallazgos son reversibles tras el inicio de tratamiento médico o después del trasplante hepático. La reaparición de cualquiera de estos signos en un paciente que está recibiendo un tratamiento adecuado sugiere una falta de cumplimiento de dicho tratamiento³³.

El anillo de Kayser-Fleischer es más evidente en la periferia de la córnea, en su unión con la esclerótica. Está causado por el depósito granular de cobre en la superficie interna de la córnea (membrana de Desçemet). Tienen una coloración amarilla-marronácea y empieza afectando al polo superior de la córnea para luego ir progresando al resto. Se observa en prácticamente en el 95% de las EW con afectación neurológica⁷.

Aunque en algunas ocasiones se observa a simple vista, para su diagnóstico se recomienda el uso de la lámpara de hendidura.

Se ha descrito la presencia de anillos indistinguibles de los de Kayser-Fleischer en otras hepatopatías crónicas, especialmente las formas colostásicas de larga evolución y en cirrosis criptogénicas³⁴.

Las cataratas en girasol son menos comunes (17%) y tienen un aspecto brillante y de varios colores. Sólo son visibles mediante lámpara de hendidura y no afectan a la agudeza visual.

Oras manifestaciones menos comunes incluyen ceguera nocturna, estrabismo, neuritis óptica y palidez de la papila óptica.

- Manifestaciones neurológicas y neuropsiquiátricas:

Los síntomas neurológicos y neuropsiquiátricos son la forma de presentación en hasta el 40-50% de la EW⁵.

Clásicamente, según el síntoma neurológico inicial predominante se han clasificado los pacientes con EW y afectación neurológica en cinco categorías diferentes^{7,35,36}

- Síndrome distónico
- Disártrico
- Temblor
- Pseudoesclerótico (disartria + temblor)
- Síndrome parkinsoniano (rígido-acinético)

Lo más común es que de manera inicial solamente se observe una de estas alteraciones de manera aislada y a medida que va progresando la enfermedad se formen combinaciones complejas de varios de estos síntomas o signos dentro de un mismo paciente.

En series de casos, se ha visto que cada una de estas formas iniciales de presentación se asocia a un diferente pronóstico a largo plazo³⁷. Así, la forma pseudoesclerótica (temblor con disartria) se cree asociada a una mejor respuesta al tratamiento (82% de posibilidades de quedar asintomático o con mínimos síntomas tras tratamiento), en comparación con las formas disártrica o tremóricas aisladas y la parkinsoniana. La forma distónica es la que peor respuesta terapéutica se ha visto que ofrece (53% libre de síntomas o con mínimos síntomas).

El síntoma neurológico más frecuentemente encontrado en la EW es probablemente la disartria. En series largas de pacientes se ha estimado su prevalencia entorno al 85-97%³⁶. Suele ser una

disartria mixta con una combinación variable de componentes espástico, atáxico - escándido, hipofónico -hipoquinético y distónico, predominando un tipo u otro según el síndrome clínico que predomine en cada paciente.

Los síndromes distónicos son también frecuentes (hasta en el 65%), pudiendo ser focales, segmentarios o generalizados^{7,36,38}. Una manifestación común de distonía focal en la enfermedad es la expresión facial distónica que condiciona una sonrisa forzada, a menudo dando la apariencia de risa exagerada, conocida como risa sardónica³⁸. Otras manifestaciones de distonía focal son la tortícolis espasmódica o la afectación de la musculatura de la deglución y las cuerdas vocales produciendo disartria, disfonía o disfagia. La presencia de distonía se ha demostrado que se correlaciona con la presencia de alteraciones radiológicas en la RMN craneal en el putamen³⁸.

El temblor está presente en el 22-55% y puede ser tanto de reposo, como de actitud o de acción^{35,36}. Existe un temblor característico de la EW, aunque de presentación infrecuente, conocido como “temblor de batir alas”. Se trata de un temblor de gran amplitud y baja frecuencia a nivel proximal de las extremidades superiores y que se pone de manifiesto al mantener los brazos extendidos lateralmente o hacia delante. En este temblor se observa un incremento progresivo de la amplitud a medida que va aumentando la duración de la extensión de los brazos.

Durante el curso de la enfermedad pueden aparecer otras manifestaciones neurológicas como corea, atetosis, mioclonías, crisis convulsivas, cefalea, ataxia, signos piramidales, aumento de salivación y alteraciones en la motilidad ocular³⁵. La escritura tiende

a deteriorarse y a hacerse más pequeña (micrografía) como en la enfermedad de Parkinson.

Las formas coreicas son más comunes cuando la enfermedad se inicia en pacientes jóvenes (inferior a 16 años), donde se encuentra hasta en el 20% de los casos³⁵. En casos de inicio adulto solamente se halla en el 3%.

Antes de aparecer los síntomas neurológicos característicos, puede existir una serie de manifestaciones neurológicas sutiles previas como cambios en el carácter y en el comportamiento, deterioro en el rendimiento escolar o laboral o dificultad en realizar tareas que requieran una buena coordinación manos-ojos.

Las manifestaciones psiquiátricas pueden estar presentes antes del diagnóstico en un 30-50% de casos⁷. La clínica psiquiátrica es más común en los pacientes con afectación neurológica y son menos frecuentes cuando existe alteración hepática aislada. Los síntomas más frecuentes al inicio de la EW son cambios de personalidad, comportamiento incongruente, irritabilidad y depresión. Durante el desarrollo de la enfermedad, pueden aparecer también impulsividad, desinhibición, irritabilidad, ansiedad y manía. La clínica psicótica es menos frecuente en esta enfermedad.

La función cognitiva puede verse también alterada en los pacientes con EW acompañando a los otros déficits de la enfermedad, a menudo en ausencia de afectación cortical o de encefalopatía hepática, lo cual apoya la importancia que tienen los cambios patológicos de los ganglios basales como causa primaria de los déficits cognitivos asociados a esta enfermedad. Los patrones de alteración cognitiva más frecuentemente encontrados son dos: síndrome frontal o demencia subcortical.

Todos los pacientes afectados de EW deben seguir una evaluación periódica de sus funciones neurológicas. Diversas escalas específicas (basadas en las utilizadas para la enfermedad de Huntington, en la enfermedad de Parkinson y en escalas de medición de ataxias y de distonías) han sido utilizadas para valorar la función neurológica de estos pacientes^{21,22,39-41}.

- Otras alteraciones:

La EW puede presentar alteraciones en otros órganos de manera más infrecuente como en el sistema osteoarticular, donde puede producir cambios similares a la osteoporosis, con fracturas espontáneas, osteoartritis, osteocondritis, condrocalcinosis o formación de quistes subcondrales. Las articulaciones de la rodilla y la columna vertebral son las localizaciones más frecuentes para estas anomalías⁴².

La acumulación de cobre en el corazón puede llegar a causar miocardiopatías o incluso arritmias, aunque son manifestaciones muy infrecuentes. Otras manifestaciones raras de la EW incluyen hipoparatiroidismo, infertilidad, abortos de repetición y alteraciones renales, como aminoaciduria y nefrolitiasis.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Wilson¹

- Hepáticas
 - Enzimas hepáticos persistentemente elevados
 - Hepatitis crónica
 - Cirrosis (compensada o descompensada)
 - Fallo hepático fulminante (con o sin anemia hemolítica asociada)
- Neurológicas
 - Temblor

- Movimientos coreiformes
- Parkinsonismo o síndrome rígido-acinético
- Alteraciones de la marcha
- Disartria
- Parálisis pseudobulbar
- Disonía
- Crisis convulsivas
- Oftálmicas
 - Anillo de Kayser-Fleischer
 - Cataratas
- Psiquiátricas
 - Depresión
 - Psicosis
 - Cambios de carácter y trastornos de personalidad
- Otros órganos (poco frecuentes)
 - Alteraciones renales: aminoaciduria y nefrolitiasis
 - Alteraciones óseas y articulares (osteoporosis, fracturas espontáneas, artritis, condrocalcinosis...)
 - Miocardiopatía, arritmias.
 - Hipoparatiroidismo
 - Infertilidad
 - Abortos de repetición

1.5. Diagnóstico

No existe en la actualidad ningún test lo suficientemente específico para que dé el diagnóstico de la enfermedad por sí sólo⁴³.

La EW debe tenerse en cuenta en cualquier paciente que presente alteraciones hepáticas de causa desconocida o ante cualquier trastorno de movimiento que se inicie en una persona joven²⁴.

Es muy importante el mantener una alta sospecha clínica de este trastorno, ya que en ocasiones se puede presentar con unos síntomas inespecíficos, sobre todo al inicio de la enfermedad, que pueden llevar a que esta enfermedad sea frecuentemente infradiagnosticada en su inicio. Se ha calculado que existe una demora diagnóstica media desde el inicio de los síntomas de unos 12 meses^{7,35,36}. Este retraso en el diagnóstico puede tener una relevancia clínica, ya que se ha visto que aquellos pacientes que van a responder mejor al tratamiento son los que han tenido un menor intervalo entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento, con una mayor probabilidad de quedar asintomáticos o con síntomas menores de la enfermedad³⁷. En el mismo estudio se demostró que a medida que iba aumentando el retraso en hacer el diagnóstico e iniciar el tratamiento, mayor era la probabilidad de que el tratamiento fuera inefectivo o con una pobre respuesta, dejando al paciente con una grave discapacidad³⁷.

Clásicamente los criterios diagnósticos de la enfermedad se han basado en los criterios de Sternlieb, siendo necesarios al menos dos de los tres siguientes hallazgos: presencia de anillo de Kayser-Fleischer confirmado mediante lámpara de hendidura, síntomas y signos neurológicos típicos de la enfermedad y concentraciones bajas de ceruloplasmina en plasma ($< 20\text{g/l}$)⁴⁴.

Estos criterios permiten realizar el diagnóstico en la mayoría de pacientes. No obstante, su utilidad está limitada a aquellos casos que presentan el cuadro clínico completo de la enfermedad. En aquellos pacientes que se encuentran en estadios iniciales o en ausencia de los síntomas típicos de la enfermedad estos criterios pueden fallar para realizar el diagnóstico precoz de la enfermedad.

Esto es particularmente evidente en los pacientes que presentan un inicio hepático de la enfermedad, donde se ha calculado que aproximadamente la mitad de los pacientes no van a cumplir 2 de los 3 criterios⁴⁵.

Así, la presencia del anillo de Kayser-Fleischer de la EW se encuentra presente solamente en un 44-62% de los pacientes con clínica predominantemente hepática, pudiendo hacer el diagnóstico dificultoso^{45,46}. Cuando la clínica inicial es neurológica este anillo se encuentra en prácticamente en todos los casos pero su ausencia tampoco descarta la enfermedad (se encuentra ausente en un 5% de casos).

De igual manera la presencia de unos niveles bajos de ceruloplasmina pueden hallarse en otros trastornos diferentes a la EW y en pacientes portadores de una mutación en uno de los dos alelos en forma heterocigota. Por otra parte, pacientes afectados de EW pueden presentar niveles normales de ceruloplasmina ya que es una proteína que actúa como reactante de fase aguda y puede verse elevada en estados inflamatorios.

Debido a las dificultades diagnósticas comentadas, cuando existen dudas respecto al diagnóstico, en última instancia debe recurrirse a la biopsia hepática con medición de la cantidad de cobre hepático y al análisis genético de las mutaciones conocidas del gen ATP7B. Ambas pruebas no se realizan de manera rutinaria en la práctica clínica debido a las potenciales complicaciones de la primera de ellas y del elevado coste económico y de su limitada disponibilidad de la segunda, debiendo reservarse a los casos dudosos.

Para ayudar al diagnóstico precoz de la enfermedad, Ferenci et al han propuesto un sistema diagnóstico basado en una serie de ítems basados en hallazgos clínicos y bioquímicos característicos de la

enfermedad que son puntuados dependiendo de su presencia y gravedad⁴⁷. También incluye los resultados del test genético, si es que se ha realizado. Esta escala está siendo validada en la actualidad por otros autores.

Recientemente, la *American Association for the Study of Liver Disease* (AASLD) ha propuesto una guía clínica para el diagnóstico y manejo de la EW⁴⁶. Esta guía hace mención al sistema de puntuación diagnóstico de Ferenci et al y sugerencias de cómo ir incorporando los tests genéticos a la práctica clínica rutinaria. Como regla general, se han establecido unas recomendaciones generales a la hora de tener en cuenta el diagnóstico de la EW (Tabla 2)

Tabla 2: Recomendaciones diagnósticas en la Enfermedad de Wilson⁴⁶

- La EW debe ser considerada en todo paciente con una alteración hepática de causa desconocida y en aquellos adultos jóvenes en los que aparecen movimientos anormales.
- La evaluación inicial debe incluir una historia clínica, exploración neurológica, tests analíticos de función hepática, hemograma, niveles de cobre séricos y en orina de 24 horas, determinación de ceruloplasmina, y un examen con lámpara de hendidura para buscar el anillo de Kayser-Fleischer. La ausencia del anillo no excluye el diagnóstico de EW, incluso en aquellas formas con clínica neurológica predominante.
- Cuando existen dudas diagnósticas, la biopsia hepática con cuantificación de la concentración de cobre constituye la mejor evidencia bioquímica de la EW.

- Debe realizarse un consejo genético con screening de la enfermedad en los familiares de primer grado. En estos casos, el análisis genético debe ser usado, especialmente en aquellos familiares con características bioquímicas y clínicas no concluyentes.

- Niveles de ceruloplasmina en plasma

La ceruloplasmina es una proteína sintetizada principalmente en los hepatocitos. Allí se une al cobre hepático y es liberada a la circulación (este estado unido al cobre se conoce como holoceruloplasmina). En el torrente sanguíneo es la encargada de transportar el 90-95% de cobre plasmático hacia los tejidos periféricos^{43,46}.

Si se produce un fallo en la incorporación del cobre a la ceruloplasmina, esta proteína pasa a su forma conocida como apoceruloplasmina que es degradada en parte dentro de los hepatocitos y el resto es liberada a la circulación sanguínea.

La apoceruloplasmina tiene una vida media plasmática corta (5h) comparada con holoceruloplasmina (5,5 días).

En la EW se produce un defecto en la función de la proteína ATP7B, responsable de la incorporación de cobre en la ceruloplasmina. De esta forma, la mayoría de moléculas de ceruloplasmina presentes en la circulación son en forma de apoceruloplasmina que, al ser rápidamente metabolizadas, da lugar a una detección de niveles anormalmente reducidos de ceruloplasmina total en plasma en los pacientes afectados de EW.

En general, el intervalo de normalidad de referencia de ceruloplasmina sérica en adultos sanos es de entre 0,20-0,40 g/l.

Unos niveles séricos inferiores a 0,20 g/l son considerados

tradicionalmente consistentes con el diagnóstico de EW⁴⁶. Debe tenerse presente que estos valores de referencia están sujetos a variaciones dependiendo de una serie de factores: método analítico usado por los diferentes laboratorios, edad del paciente (sus concentraciones son bajas en neonatos y van aumentando a medida que se va haciendo mayor), de las patologías concomitantes (la ceruloplasmina aumenta como reactante de fase aguda) y en estados de hiperestrogenismo como el embarazo o la toma de anticonceptivos orales.

La determinación de ceruloplasmina sérica constituye el método de screening para la EW más comunmente usado. Posee una sensibilidad elevada, aunque, como se ha comentado su especificidad es baja, por lo que no sirve para descartar o confirmar la enfermedad. Se calcula que en aproximadamente el 10% de los portadores heterocigotos de la mutación, que permanecerán asintomáticos durante toda la vida, pueden tener concentraciones de ceruloplasmina sérica disminuidas. Además, niveles bajos de esta proteína pueden verse también en otras patologías como en la enfermedad de Menkes, malnutrición proteico-calórica, hepatopatías, síndromes nefróticos y en la aceruloplasminemia hereditaria⁴³.

- Anillo de Kayser-Fleischer

Constituye un signo altamente sugestivo de EW. Es causado por el depósito de cobre en la córnea.

La inspección visual es insuficiente para descartar su presencia y siempre debe ser evaluada mediante examen con lámpara de hendidura.

De manera casi invariable aparece asociado a la EW con presentaciones neurológicas y/o psiquiátricas (95%), aunque está

solamente presente en el 44-62% de los pacientes con presentaciones hepáticas⁴⁶ y del 0-59% de pacientes asintomáticos o en fase presintomática, según diferentes series de pacientes con un tiempo largo de seguimiento.

No obstante, no son específicos de la EW, pudiendo aparecer en otros trastornos hepáticos, probablemente reflejando un acúmulo de cobre en el organismo de manera secundaria, como en cirrosis biliar primaria, cirrosis criptogénica, hepatitis crónica activa y en la hepatitis neonatal⁴³.

- Niveles de Cobre sérico

Aunque se trata de una enfermedad en la que existe un exceso de cobre, en la EW suelen existir unos niveles de cobre sérico bajos (debido a la disminución de ceruloplasmina sérica, que es el principal transportador de cobre en la sangre)⁴⁶.

No obstante, se pueden encontrar niveles elevados cuando se produce un fallo hepático agudo por la enfermedad, debido a la liberación rápida del cobre almacenado en el hígado hacia el torrente sanguíneo producida por la necrosis hepática.

Para apoyar el diagnóstico de EW se ha propuesto la medición de cobre sérico libre (es decir, no unido a ceruloplasmina). El cobre libre debe calcularse de la diferencia entre el cobre total y el cobre asociado a ceruloplasmina. Como se sabe que cada miligramo de ceruloplasmina es capaz de transportar 3,15µg de cobre, la fórmula para calcular el cobre libre es la siguiente:

$$\text{Cu libre } (\mu\text{g/L}) = \text{Cu total } (\mu\text{g/L}) - \text{Cu-Cp } (\mu\text{g/L})$$

$$\text{Cu-Cp } (\mu\text{g/L}) = \text{Concentración Cp (mg/L)} \times 3,15 \text{ } (\mu\text{gCu/mgCp})$$

Donde Cu es cobre, Cp es ceruloplasmina y Cu-Cp significa cobre unido a ceruloplasmina.

Si el valor de cobre libre en plasma se encuentra elevado por encima de $250\mu\text{g/L}$ es sugestivo de EW (valor normal $< 150\mu\text{g/L}$). Esta determinación es de utilidad para monitorizar la efectividad del tratamiento de la EW a largo plazo, en la que debe existir valores normales de cobre libre, indicando la efectividad del tratamiento en depleccionar la cantidad de cobre corporal.

El principal problema de esta determinación es que se encuentra sujeta a la exactitud de dos métodos de medición de tanto el cobre total plasmático como de ceruloplasmina en plasma, pudiendo llevar a errores en su estimación, por lo que algunos autores consideran que puede ser más útil en monitorizar la eficacia de tratamiento que en el diagnóstico, ya que puede aportar confusión⁴³.

- Excreción urinaria de cobre y test de penicilamina

El cobre urinario (cupruria) excretado en 24 horas es un reflejo indirecto de la cantidad de cobre circulante libre (no unido a ceruloplasmina) en plasma.

En la EW, la cupruria en 24 horas está, casi invariablemente, elevada. Los niveles considerados sugestivos de EW son los superiores a $100\mu\text{g}/24\text{h}$ ($>1,6\mu\text{mol}/24\text{h}$)⁷. Los valores de referencia pueden variar entre diferentes laboratorios.

En condiciones de recogida de la muestra ideales este test podría ser usado como screening de la enfermedad. No obstante, la interpretación de los resultados es, en ocasiones, difícil debido a que la fiabilidad de la prueba puede ser subóptima. Existe, por un lado, la dificultad técnica de recoger este tipo de muestra de una manera precisa en gente joven. La recogida de la orina durante un tiempo inferior o superior a 24h puede llevar a sobrestimar o subestimar, respectivamente, la cantidad de cobre eliminado en 24h^{1,43,46}. La contaminación de la muestra con cobre exógeno es

otro factor que puede falsear el resultado. Además, pueden existir valores anormalmente elevados en pacientes con hepatopatías de otras causas y en portadores asintomáticos en heterocigosis de la mutación genética⁴⁶.

La medida de la cupruria en 24 horas ha sido incorporada como parte de las pruebas diagnósticas a realizar en los familiares de primer grado de los pacientes con EW. No obstante, su valor como test de screening aislado en estos pacientes no ha sido validado. La cuantificación de la excreción de cobre urinaria después de la administración de penicilamina (test de penicilamina) ha sido usado también como ayuda al diagnóstico^{1,43}. Los valores de referencia de este test solamente han sido estandarizados para la población pediátrica, en la que, tras la administración de D-penicilamina 500mg/12h, una excreción de cobre urinario superior a 25 $\mu\text{mol}/24\text{h}$ ($>1600 \mu\text{g}/24\text{h}$) ha sido sugerido como sugestiva de EW pediátrico, con una sensibilidad de 88% y una especificidad del 98%⁴⁸.

- Análisis cuantitativo de la cantidad de cobre hepático

Este test se considera la mejor evidencia bioquímica para realizar el diagnóstico de EW.

El contenido normal de cobre hepático es menor de 55 $\mu\text{g}/\text{g}$ de peso seco. Una concentración hepática de cobre superior a 250 $\mu\text{g}/\text{g}$ seco se considera diagnóstica de la enfermedad⁴⁹. En el mismo estudio, se vio que el diagnóstico de EW es muy improbable con unos valores inferiores a 75 $\mu\text{g}/\text{g}$, mientras que niveles de cobre hepático de entre 75 y 250 $\mu\text{g}/\text{g}$ de peso seco son inconcluyentes. Un análisis preciso de la cantidad de cobre hepático necesita una muestra adecuada de hígado. Se conoce que en estadios avanzados de EW la distribución de cobre dentro del hígado puede ser de una manera heterogénea. Por ello, la precisión diagnóstica

aumenta con el tamaño de la muestra⁴⁶. Las muestras insuficientes o de mala calidad son la principal causa de error de este test.

La realización de una biopsia hepática puede ser potencialmente peligrosa y debe ser valorada con cautela en aquellos pacientes que por su hepatopatía presentan coagulopatías severas.

Este test se considera el gold standard desde el punto de vista diagnóstico de la enfermedad, pero debido al riesgo asociado a la realización de una biopsia hepática se reserva para aquellos casos dudosos en que existen datos sugestivos pero no concluyentes de la enfermedad.

- Pruebas de neuroimagen cerebral

Se recomienda la realización de una RMN craneal en todos los pacientes con sospecha de EW. En pacientes con afectación hepática exclusiva puede ser normal pero suele demostrar anomalías en los pacientes con alteración neurológica o psiquiátrica.

Las alteraciones más comunes son hiperintensidad en las secuencias potenciadas en T2 diseminadas en el núcleo lenticular, caudado, tálamo, tronco cerebral (mesencéfalo y protuberancia), cerebelo y sustancia blanca subcortical, así como atrofia cortical. Estas lesiones suelen mostrarse como hipointensas en las secuencias potenciadas en T1^{1,46}.

Aunque los cambios están presentes en muchos pacientes con EW, incluso en pacientes asintomáticos desde el punto de vista neurológico, estos cambios tienden a ser más severos y extendidos en los pacientes afectados de EW con afectación neurológica.

- Estudio genético y consejo genético de familiares

El estudio genético de la EW puede tener dos utilidades. La primera es ayudar al diagnóstico en aquellos pacientes cuyas características

clínicas y bioquímicas no sean concluyentes para el diagnóstico y la segunda como técnica de screening de la enfermedad de aquellos familiares de primer grado de los afectados de EW.

En actualidad se conocen más de 300 mutaciones diferentes en la EW, distribuidas a lo largo de todo el gen ATP7B, la mayoría de ellas raras y poco frecuentes. Debido a sus numerosas mutaciones y a la extensa longitud de este gen (21 exones), el análisis de todas las mutaciones genéticas no se utiliza en la práctica clínica rutinaria. Además muchos pacientes son heterocigotos compuestos (esto es, portadores de dos mutaciones diferentes del gen ATP7B, una en cada alelo)¹, lo que lo hace aún más dificultoso.

Se han realizado numerosos estudios mutacionales del gen de la EW en diferentes poblaciones. Estos estudios han revelado que las diferentes mutaciones encontradas a lo largo del mundo son población-dependiente, hallando unas pocas mutaciones predominantemente responsables de la enfermedad dependiendo de la población estudiada. Así, la mutación más frecuente del gen ATP7B en la población caucásica es H1069Q, representando hasta 72% de las mutaciones en la raza blanca⁵⁰. Dicha mutación no ha sido descrita aún en la población asiática afecta de EW. La mutación más frecuentemente encontrada en asiáticos es R778L presente en el 44% de los pacientes con EW. En cambio, ninguna de estas dos mutaciones han sido descritas en población natural de la India, lo que pone de manifiesto la variabilidad de las mutaciones más prevalentes en función del grupo poblacional estudiado.

El análisis mutacional aplicado a la práctica clínica diaria tiene especial valor diagnóstico cuando las características clínicas y bioquímicas del paciente hacen difícil realizar el diagnóstico y el paciente pertenece a una población muy bien definida en la que

predomina un número limitado de mutaciones del gen ATP7B.

Algunas poblaciones en las que se han descrito una mutación única predominante de este gen incluyen la sarda, islándica, coreana, japonesa, taiwanesa, española y en las Islas Canarias^{46,51}.

Por ello, es importante seleccionar para cada paciente unos exones determinados de acuerdo con la población a la que pertenezca para realizar un cribado genético inicial con mayor probabilidad de éxito.

Por otra parte, la identificación y el tratamiento de los afectos de EW en fase presintomática puede prevenir el desarrollo de los síntomas de la enfermedad. Por dicho motivo, debe realizarse un screening exhaustivo en aquellas personas que se encuentren en riesgo de desarrollar la enfermedad. Una importante población diana para recibir estas medidas son los hermanos de los pacientes diagnosticados recientemente de EW. Al tratarse de un trastorno de transmisión autosómica recesiva, cada hermano sano tiene un 25% de probabilidades de encontrarse en un estadio presintomático de la enfermedad. Debido a que la instauración de un tratamiento profiláctico en fase presintomática puede prevenir el desarrollo de unos síntomas que a menudo son discapacitantes, es muy importante en ellos el cribado de la enfermedad para determinar si se encuentran en ese estado presintomático.

Se recomienda realizar una determinación de ceruloplasmina sérica y de excreción urinaria de cobre en 24 horas y una exploración oftalmológica con lámpara de hendidura en busca del anillo de Kayser-Fleischer a todos los hermanos de los afectos de EW. Una excreción urinaria de cobre en 24 horas superior a 100 µg es diagnóstica de EW. Si es menor a 50 µg en un paciente adulto, prácticamente excluye el diagnóstico y si se encuentra en unos niveles intermedios, puede tratarse de una persona portadora de

una mutación en uno de los dos alelos en forma heterocigota (debido a que este estado puede producir una elevación discreta de los valores de cobre urinario) o que se encuentre en una fase presintomática de la enfermedad, dado que en este estado algunos sujetos no llegan a tener niveles de cobre en orina por encima de los diagnósticos de la enfermedad.

Los pacientes en esta franja intermedia de cupruria en 24 horas deben ser sometidos a una biopsia hepática para llegar al diagnóstico.

Debido a que el riesgo de EW es también elevado de una manera significativa respecto a la población general en sobrinos (1/600) y primos (1/800), debe realizarse el screening también en estos familiares.

El análisis genético está cobrando un especial interés en los últimos años en el screening de los familiares de los pacientes recientemente diagnosticados. A medida que se ha ido introduciendo cada vez en la práctica diaria, se han ido diagnosticando más mutaciones en los pacientes. Una vez la mutación concreta ha sido hallada en el caso índice, la búsqueda de dicha mutación en los familiares es de gran utilidad para saber si se trata de enfermos en fase presintomática⁴⁶.

En la actualidad se encuentra comercializado un sistema de análisis del pedigrí usando los marcadores de haplotipo (polimorfismos que rodean el gen ATP7B en el cromosoma 13)⁵². Se usa en familiares para determinar si los hermanos de un paciente afectado han heredado el mismo par de cromosomas. Este método permite realizar una aproximación en aquellos casos en los que no ha sido posible la detección de las mutaciones en el caso índice. Se basa en determinar la secuencia de repeticiones de nucleótidos alrededor

del gen del paciente diagnosticado (marcadores de haplotipo), y buscar dichos patrones en los genes de los familiares para determinar si tienen dichos marcadores en sus dos genes (pacientes presintomáticos), en uno sólo (portadores heterocigotos) o en ninguno de ellos (sanos).

1.6. Manejo terapéutico y fármacos disponibles en la actualidad:

La EW es un trastorno progresivo y potencialmente letal si se deja evolucionar sin tratamiento. Si se instaura un tratamiento adecuado y efectivo antes de que haya producido un daño permanente e irreversible, puede llegar a tener un buen pronóstico evolutivo.

El tratamiento farmacológico de la EW disponible en la actualidad está basado en el uso de quelantes del cobre que promueven la excreción de este elemento del organismo (como la penicilamina o el trientine) o en sustancias que reduzcan la absorción del cobre al interior del organismo, como el zinc. Algunos fármacos que se usan para tratar la enfermedad tienen ambos mecanismos de acción (como el tetratiomolibdato de amonio).

El trasplante hepático está indicado en pacientes con fracaso hepático fulminante que no responde al tratamiento médico.

El objetivo del tratamiento farmacológico es reducir la concentración de cobre libre plasmático (no unido a la ceruloplasmina), que se considera tóxico, mientras que el cobre unido a ceruloplasmina no lo es.

Según el momento en que se halle el paciente respecto al diagnóstico de su enfermedad, distinguimos tres tipos de tratamientos: tratamiento inicial, de mantenimiento y tratamiento del paciente presintomático.

Históricamente, la penicilamina ha sido el tratamiento inicial de elección de la EW, en base a los datos clínicos acumulados en diferentes estudios y a la larga experiencia acumulada de su uso⁴⁶. No obstante, la elevada tasa de efectos secundarios y la posibilidad de aparición de un empeoramiento neurológico inicial tras el comienzo de tratamiento con este fármaco han hecho que diversos autores recomienden en el caso de la EW con síntomas neurológicos otros agentes quelantes de inicio. Así, el trientine o el tetratiomolibdato de amonio son considerados, cada vez por más autores, de elección para el tratamiento inicial de estos casos, dado que son igualmente efectivos y más seguros (con menor tasa de efectos secundarios, incluido el empeoramiento de la función neurológica) que la penicilamina^{1,6,7,53}. En un estudio retrospectivo, Brewer et al hallaron que aproximadamente existía un riesgo inicial de empeoramiento neurológico del 50% cuando se usaba la penicilamina como tratamiento inicial de la EW y que el 50% de los pacientes que sufrían este empeoramiento nunca llegaban a recuperar su función neurológica como estaba antes de iniciar la penicilamina⁶. Dado que la mayoría de pacientes que padecieron este empeoramiento lo hacían en las primeras cuatro semanas de tratamiento, se ha sugerido que la movilización de grandes cantidades de cobre hepático producidas por este fármaco llevan a un aumento de la cantidad de cobre libre plasmático y consecuentemente a un aumento de la exposición tóxica de cobre en el cerebro con mayor posibilidad de depósito de este material a nivel cerebral y por tanto de producirse un empeoramiento neurológico⁶.

Es por dicho empeoramiento neurológico tras el inicio de penicilamina y por la mala tolerancia debido a los efectos

secundarios que en la actualidad algunos autores recomienden el uso de otros agentes, como el trientine o el tetratiomolibdato de amonio, para el tratamiento inicial de la EW¹.

En la literatura solamente existe un estudio randomizado a doble ciego, en el que se incluyeron 48 pacientes, comparando trientine con tetratiomolibdato de amonio para el tratamiento inicial de pacientes con presentación neurológica²². Se encontró que 6 de 23 pacientes que habían recibido trientine (26%) habían sufrido un empeoramiento neurológico tras el inicio del tratamiento comparado con 1 de 25 pacientes (4%) que había recibido tetratiomolibdato²².

En cuanto a efectos secundarios fueron más frecuentes en los que habían recibido tetratiomolibdato de amonio (3 tuvieron anemia o leucopenia y 4 de ellos elevación de las transaminasas) comparado con 1 paciente de los que recibieron trientine que desarrolló anemia. Estos efectos adversos fueron leves y revertidos al parar el tratamiento con tetratiomolibdato unos días y reintroducirlo a la mitad de dosis. Los autores concluyeron que el tetratiomolibdato era mejor como tratamiento inicial de la EW con presentación neurológica que el trientine.

El tratamiento inicial con el quelante debería ser mantenido hasta que se note una mejoría clínica. Entonces debe plantearse el cambio a un tratamiento de mantenimiento, que puede ser el mismo quelante a una dosis menor a la usada en tratamiento inicial o monoterapia con sales de zinc^{1,7,55-57}. El tratamiento con zinc dificulta la absorción intestinal de cobre pero no induce el metabolismo y eliminación del cobre ya acumulado dentro del organismo. Por ello su uso se recomienda como tratamiento de mantenimiento de la enfermedad, después de haber realizado un periodo de tratamiento con otro agente quelante⁷.

Como tratamiento en fase presintomática de familiares de pacientes afectados de EW, diagnosticados mediante estudios genéticos o exploraciones complementarias, se ha propuesto el uso de sales de zinc⁵⁵, aunque algunos autores prefieren el uso de algún quelante⁴⁶. En la actualidad es controvertido cuál es el mejor régimen terapéutico y no hay ninguno que esté aceptado universalmente, aunque existen una serie de recomendaciones generales para el tratamiento de la EW (Tabla 3)¹.

En el seguimiento a largo plazo de estos enfermos deben tenerse en cuenta dos factores que van a mejorar el pronóstico de estos enfermos: el primero, que es importante llevar a cabo una monitorización estrecha tanto de la clínica como de los parámetros analíticos al inicio de un tratamiento para detectar posibles efectos adversos de la medicación o la posibilidad de progresión clínica. Si tal empeoramiento clínico o analítico se detecta tras el inicio de un agente quelante, se recomienda el cambio de tratamiento a otro quelante. El segundo, que es necesario asegurarse un correcto cumplimiento del régimen terapéutico por parte del paciente que, en ocasiones, puede ser un problema si se trata de pacientes jóvenes con escasos síntomas. La falta de cumplimiento de tratamiento en esta población es una causa importante de deterioro clínico de esta enfermedad.

Durante todo el tratamiento los pacientes deben ser monitorizados con determinaciones periódicas de cupruria en 24 horas y de niveles de cobre libre en plasma.

En el tratamiento inicial con un quelante, la cupruria en 24 horas debe estar entre 200-500 µg/24h, indicando una eliminación elevada de cobre en orina y, por tanto, siendo un indicador de efectividad del tratamiento. Durante el tratamiento de mantenimiento

la cupruria debe ser inferior a 125 µg/d sugiriendo un tratamiento satisfactorio. En cuanto a los niveles de cobre libre en plasma, el objetivo es 50-150 µg/L durante todo el periodo de tratamiento.

- Dieta

Se recomienda evitar alimentos con elevadas concentraciones de cobre como chocolate, nueces, setas, hígado de animales y marisco¹, especialmente durante el periodo de tratamiento inicial con un quelante (habitualmente 4 semanas). Después de ese periodo pequeñas cantidades de esos alimentos están permitidas⁷.

- Penicilamina

La penicilamina está compuesta del aminoácido cisteína doblemente sustituido con grupos metilo. Un grupo sulfidrilo presente en su estructura actúa como quelante del cobre.

Su biodisponibilidad oral es del 40-70% y su excreción es urinaria (con cobre quelado) en el 80%.

Su efecto principal sobre el metabolismo del cobre es promover la excreción de este metal por la orina. La penicilamina también induce la producción de metalotienina una proteína endógena intracelular hepática que actúa como quelante natural del cobre protegiendo de sus efectos deletéreos.

Se trata de una molécula que moviliza el cobre de una manera rápida y en grandes cantidades (puede provocar balances negativos de cobre de 5-10mg/día durante las fases iniciales de tratamiento).

Principalmente moviliza el cobre del compartimento hepático, que pasa a la circulación sanguínea para luego ser eliminado por la orina.

Es el primer quelante desarrollado para su uso por vía oral y se disponen de numerosos estudios que muestran su eficacia en el tratamiento de la EW^{1,18,19,37,46}. No obstante, cada vez hay más

evidencia en la literatura que tras el inicio de su uso en pacientes con afectación neurológica puede producir un empeoramiento neurológico ^{6,7} en un 10-50% de casos, por lo que en estos pacientes es importante una monitorización estrecha de los síntomas las semanas siguientes al inicio del tratamiento. La razón de dicho empeoramiento se cree que es la gran movilización hepática de cobre hacia el plasma, que provoca una elevación temporal de cobre circulante en plasma, habiendo entonces más posibilidades de producirse un depósito de cobre cerebral y haciendo empeorar el síndrome neurológico. Por ello, muchos autores lo consideran contraindicado como tratamiento inicial de la EW de presentación neurológica.

La dosis inicial es de 1000-1500mg/d dividida en varias tomas (de 2 a 4 por día). Se recomienda tomar el tratamiento una hora antes de la comida, dado que su absorción puede disminuir hasta el 50% si se toma con las comidas⁴⁶.

El uso de dosis iniciales más bajas (250-500mg/d) y posteriormente incrementadas de manera paulatina se ha visto asociado a un aumento de tolerancia del fármaco, ya que debido a los efectos secundarios se produce una mala tolerancia hasta en un 20%³⁷ que requiere su discontinuación.

Los efectos secundarios más habituales de la medicación que se producen de manera temprana son fiebre, erupciones cutáneas, linfadenopatía, neutropenia, trombocitopenia y proteinuria, que pueden ocurrir en las primeras 3 semanas. Si estas reacciones de sensibilidad a la medicación aparecen de manera temprana debe pararse el tratamiento inmediatamente e instaurarse otro quelante. Otras reacciones adversas de aparición más subaguda incluyen nefrotoxicidad, normalmente marcada por la aparición de proteinura

o la aparición de elementos celulares en la orina, síndromes “lupus eritematoso-like” con hematuria, proteinuria y aparición de ANA positivos. En casos de usar dosis elevadas de penicilamina puede observarse también la aparición de un síndrome de Goodpasture. Reacciones adversas más tardías incluyen toxicidad de la médula ósea con trombocitopenia severa o aplasia total, toxicidades dermatológicas con reacciones penfigoides, liquien plano, estomatitis aftosa o la aparición de una *elastosis perforans serpiginosa*. Estos efectos adversos pueden ocurrir los primeros meses de tratamiento.

Efectos mucho más tardíos que los anteriores son la aparición de una miastenia gravis, polimiositis, ageusia, reacciones alérgicas severas, retinitis y hepatotoxicidad⁴⁶.

La efectividad del tratamiento debe ser monitorizada clínicamente y mediante la medición del cobre eliminado en orina de 24 h. Este debe aumentar inmediatamente tras el inicio del tratamiento, hasta alcanzar cifras superiores a 1000 µg al día. Cuando se está en la fase de tratamiento de mantenimiento este valor desciende hasta situarse entre 200-500 µg de cobre excretado al día. Los niveles de cobre plasmático no unido a ceruloplasmina también se normalizan tras el tratamiento efectivo con penicilamina.

Valores de cupremia en orina < 200 µg/d indican no cumplimiento del tratamiento o sobretratamiento habiendo realizado anteriormente un exceso de eliminación de cobre. Para diferenciar estos dos grupos debe determinarse la concentración de cobre libre en plasma (no unido a ceruloplasmina) en el que valores elevados (>150 µg/L) indican no adherencia al tratamiento, mientras que niveles disminuidos < 50 µg/L) indican exceso de tratamiento.

El exceso de quelación de cobre debe ser cuidadosamente vigilado ya que puede llegar a producir neutropenia, anemia sideroblástica y hemosiderosis. También puede producir un descenso en los niveles de ceruloplasmina sérica, marcador que debe alertar sobre la posible toxicidad del defecto de cobre en el organismo^{43,46}.

Generalmente se considera que la penicilamina es segura durante el embarazo⁴³, no obstante, dada la presencia de malformaciones fetales en algún caso puntual⁵⁸, se recomienda el paso a sales de zinc o trientine en las mujeres embarazadas que están tomando penicilamina⁵⁹.

- Trientine

El trientine pertenece a una familia de quelantes con una estructura poliamina, diferente químicamente de la penicilamina. Carece de grupos sulfidrilo y el cobre es quelado mediante la unión con sus cuatro átomos de nitrógeno formando un anillo.

Las evidencias existentes en la literatura apuntan que el trientine puede ser eficaz para el tratamiento de la EW, con menor tasa de efectos secundarios que la penicilamina (incluido el deterioro neurológico inicial), por lo que en la actualidad se considera una buena alternativa a la penicilamina como tratamiento inicial de la EW.

El trientine promueve la excreción urinaria de cobre^{7,59}. Está especialmente indicado en aquellos casos que no toleran la penicilamina o que tienen determinadas características clínicas que pueden indicar una potencial intolerancia (historia de enfermedad renal, trombocitopenia, enfermedades autoinmunes). Su uso está oficialmente aprobado para aquellos pacientes que no toleren la penicilamina, pero debido a que tiene menos efectos secundarios cada vez se usa más como primera línea de tratamiento en la EW⁵⁹.

El deterioro neurológico tras su inicio en pacientes con EW y afectación neurológica también ha sido descrito aunque parece que es menos frecuente que con penicilamina (ocurre solamente en un 25% de los casos)^{22,46}.

Tradicionalmente se ha pensado que tiene un efecto quelante menor que la penicilamina, aunque este aspecto está todavía bajo discusión^{1,46}. En la actualidad se cree que estas diferencias entre ambos agentes quelantes podrían ser debidas a que producen una movilización de diferentes pools de cobre del organismo..

Tiene una menor tasa de efectos secundarios comparado con penicilamina. No se han descrito reacciones de hipersensibilidad y la pancitopenia se produce en muy raros casos. Se han descrito algunos pacientes que desarrollaron reacciones lupus-like con trientine⁴⁶. Ocasionalmente puede producir proteinuria, depresión de la función de la médula ósea y reacciones autoinmunes, aunque su frecuencia es mucho menor que con penicilamina⁵⁹.

El trientine también produce una quelación del hierro. No se recomienda administrar hierro junto con trientine, ya que el complejo resultante puede ser tóxico. Como resultado del exceso de tratamiento con trientine puede producirse una anemia sideroblástica, que suele ser reversible al reducir la dosis, y depósito de hierro hepático.

La dosis habitual de inicio es de 750-1500mg/día repartida en dos o tres tomas. Para el tratamiento de mantenimiento se recomiendan dosis entre 750-1000mg/d. El trientine debería ser administrado una hora antes o dos horas después de las comidas. Su toma más cercana a las comidas puede ser aceptable si así se asegura un cumplimiento terapéutico mayor.

La efectividad del tratamiento debe monitorizarse mediante la determinación de la cupruria en 24h y el cobre libre plasmático no unido a ceruloplasmina. Valores de cobre en orina $< 200 \mu\text{g/d}$ pueden indicar mala adherencia al tratamiento o exceso de tratamiento. En aquellos con mal cumplimiento terapéutico el cobre libre plasmático estará elevado ($>150 \mu\text{g/L}$), mientras que si se ha producido un exceso de tratamiento estará bajo ($<50 \mu\text{g/L}$).

- Sales de Zinc

El zinc se empezó a usar como tratamiento de la EW en Holanda a principios de la década de los 60 por Schouwink⁵⁶. Tiene un mecanismo de acción diferente de la penicilamina y del trientine, ya que interfiere con la absorción del cobre en el tracto gastrointestinal. Este mecanismo de acción lo consigue induciendo la acción de la metalotienina del enterocito (una proteína rica en cistina que actúa como quelante endógeno de metales). Una vez unido el cobre a la metalotienina dentro del enterocito, el cobre no es absorbido a la circulación sanguínea y es perdido cuando el enterocito es eliminado por las heces mediante el mecanismo de recambio celular de la pared intestinal. De esta manera se produce un balance negativo de cobre en el organismo.

La dosis habitual en el adulto es de 150mg/día de zinc elemental repartida en tres dosis. La administración junto con las comidas puede reducir su absorción y la efectividad del tratamiento, por lo que se recomienda separar su administración 1 hora después de las ingestas⁵⁹.

Los efectos secundarios más frecuentes son molestias de tipo hinchazón gástrica, dispepsia y náuseas en un 10% de los pacientes, habitualmente presentándose en la primera toma matutina^{59,43}. Estos efectos pueden disminuir si se cambia del tipo

de sal utilizada (acetato, sulfato o gluconato). También se ha observado algún caso de elevaciones de lipasa o amilasa sérica sin evidencia clínica ni radiológica de pancreatitis⁴⁶. El deterioro neurológico es muy infrecuente en pacientes tratados con zinc^{46,60}. Debido a que la eliminación que produce de cobre es más lenta que la que se puede observar con penicilamina, trientine o tetratiomolibdato^{59,61}, no se aconseja este fármaco como tratamiento inicial de la EW. No obstante, al ser muy bien tolerado, con escasos efectos secundarios poco nocivos, se ha propuesto este medicamento para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo de estos pacientes y en aquellos pacientes afectados de EW presintomáticos (es decir, en los familiares de afectados de EW diagnosticados mediante exploraciones complementarias). Los estudios a largo plazo de pacientes tratados con zinc muestran buenos resultados^{46,55} como tratamiento de mantenimiento. El tratamiento adecuado con zinc se valora con la determinación del cobre eliminado en orina de 24 horas, que debe ser inferior a 75µg/24 horas durante el tratamiento de mantenimiento. La excreción urinaria de zinc puede determinarse periódicamente para asegurarse del cumplimiento terapéutico⁵⁹.

- Tetratiomolibdato de amonio

El tetratiomolibdato de amonio (TTMo) tiene una estructura química simple consistente en una molécula de molibdeno rodeada de cuatro grupos sulfidrido. El TTMo es un potente agente quelante del cobre con un doble mecanismo de acción: si se administra con las comidas se une al cobre presente en los alimentos evitando su absorción intestinal y si se administra entre las comidas el TTMo es absorbido a la circulación sanguínea donde forma complejos triples (uniéndose el TTMo con cobre y proteínas)⁶¹, que son finalmente

metabolizados por el hígado y excretados por la bilis^{7,62,63}. El cobre plasmático libre está en equilibrio con el cobre tisular, por tanto, la unión del cobre sérico al TTMo moviliza el equilibrio hacia el paso del cobre de los tejidos al plasma, donde es quelado por el TTMo, resultando en una rápida eliminación del cobre tisular. Al ser quelado de una manera muy rápida por el TTMo, el cobre sérico tiene menos riesgo de toxicidad (y por tanto de deterioro clínico) que el trientine o la penicilamina^{7,22}.

Los primeros ensayos del molibdato como quelante del cobre en humanos datan de 1957⁶⁴ y se basaron en el hecho, bien conocido entonces por los veterinarios, de que las ovejas que pastoreaban prados contaminados con molibdeno desarrollaban deficiencia de cobre. No obstante, estos primeros trabajos encontraron que el molibdato no tenía efectos clínicos ni bioquímicos, sobre los seres humanos. La razón del error fue obviar el hecho de que las ovejas afectadas estaban pastando en terrenos ricos también en sulfuros y, en las condiciones reductoras de un abomaso (segundo estómago de la oveja), el molibdato era reducido a tetratiomolibdato, que es un poderoso agente quelante del cobre.

El primero en percatarse de ello fue el neurólogo británico J. Walshe quien, al no existir datos sobre toxicidad del tetratiomolibdato en humanos, decidió probarlo él mismo durante cuatro días antes de administrárselo al primer paciente^{18,65}.

Desde entonces se ha venido administrado TTMo a varios pacientes, habiéndose comprobando su eficacia en diferentes series^{66,67}. El porcentaje de pacientes que sufren un deterioro neurológico tras el inicio de este tratamiento se ha visto que es mucho inferior que el que se produce con penicilamina e, incluso, con trientine^{22,68}. En un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego en

el que los pacientes eran randomizados a trientine o TTMO para el tratamiento inicial de EW con resentación neurológica, se encontró que seis de los 23 pacientes que habían recibido tratamiento con trientine (26%) habían sufrido deterioro neurológico tras el inicio del tratamiento, mientras que sólo lo hicieron uno de 25 pacientes (4%) que habían recibido TTMO²².

La causa de estas diferencias puede estar en la gran avidéz que presenta el TTMO para quelar el cobre plasmático libre (no unido a ceruloplasmina), que puede ser superior al trientine²¹. Se ha hipotetizado que es el cobre libre plasmático el que podría producir un aumento de cobre a nivel cerebral, produciendo un efecto tóxico en forma de deterioro neurológico. En un reciente estudio se ha confirmado que el TTMO produce un mejor y más rápido control de los niveles de cobre libre plasmático que el trientine durante todo el periodo de tratamiento, lo que podría traducirse en una menor tasa de deterioro neurológico²¹.

Debido a los resultados obtenidos en estos recientes estudios cada vez se tiende a pensar que el TTMO puede ser una buena opción para el tratamiento inicial de la EW de debut neurológico, existiendo algunos indicios de que podría ser mejor incluso que los tratamientos hasta ahora disponibles, produciendo un menor deterioro neurológico.

No se han observado reacciones adversas graves con este tratamiento. Los efectos secundarios más frecuentes fueron incrementos reversibles de los niveles de transaminasas y anemia/leucopenia (atribuida a un posible déficit de cobre por exceso de tratamiento⁶¹), en un 15-20% de los casos^{22,68}.

Estos efectos secundarios fueron reversibles tras una suspensión temporal del TTMo durante unas semanas y posterior reintroducción del fármaco a mitad de dosis^{22,68}.

Actualmente este fármaco no está comercializado, permanece como un tratamiento experimental de uso compasivo. No está aprobado por la agencia europea del medicamento (EMA), ni aprobado por la FDA, pero se están realizando estudios para su reciente aprobación⁷.

El TTMo posee también efectos antiangiogénicos, a través de la inhibición de ciertas citoquinas cuya actividad depende del cobre disponible en plasma, por lo que ha sido probado para tratar diferentes tipos de cáncer⁶⁹.

- Transplante hepático

El transplante ortotópico hepático está claramente indicado en los casos de EW con fallo hepático fulminante, en los cuales puede resultar providencial para salvar la vida del paciente y en aquellos casos en que el tratamiento médico es incapaz de prevenir un deterioro hepático progresivo.

En los casos de EW con afectación neurológica progresiva no está indicado el transplante hepático ya que no ha demostrado un beneficio en diferentes estudios^{1,7}.

A pesar de todos los avances terapéuticos de los últimos tiempos todavía existe un grupo pequeño de pacientes que no responde a ningún tratamiento ensayado. En ese caso, algunos autores recomiendan realizar un periodo de tratamiento con dimercaptol. Éste es el primer quelante ensayado para la EW, con una administración intramuscular y efectos secundarios frecuentes y graves, como fiebre, rash, reacciones alérgicas. Tras este periodo

de tratamiento, algunos pacientes con formas severas distónicas de EW parecen entrar en remisión y producirse una mejoría^{1,18}, y en ese caso se recomienda pasar a un tratamiento de mantenimiento convencional.

Las causas principales de muerte en la EW son demoras en el diagnóstico, seguido por mal cumplimiento terapéutico, enfermedades malignas y accidentes¹⁸.

Tabla 3. Recomendaciones generales para el tratamiento médico de la Enfermedad de Wilson^{1,46}

- En el tratamiento inicial de la EW con afectación neurológica cada vez existe más evidencia que el trientine o el tetratiomolibdato podrían ser más recomendable que la penicilamina (por producir una menor tasa de deterioro neurológico)
- Para el tratamiento de mantenimiento o los pacientes en fase presintomática o asintomáticos la monoterapia con zinc es el régimen más recomendable, aunque algunos autores prefieren el uso de algún quelante a dosis bajas..
- Se necesita un seguimiento a largo plazo en una unidad especializada donde sea posible una realizar una monitorización de progresión clínica de la enfermedad (síntomas, signos, hallazgos analíticos) y para detectar de manera precoz los efectos adversos unidos a los medicamentos y alentar el cumplimiento terapéutico.
- Se recomienda realizar una dieta evitando los alimentos que tengan un elevado contenido en cobre como chocolate, nueces, marisco o hígado de animales, especialmente en la fase inicial de tratamiento con un quelante.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

1. El tetratiomolibdato de amonio produce una tasa de deterioro neurológico en pacientes con enfermedad de Wilson y síntomas neurológicos inferior a los tratamientos disponibles en la actualidad
2. Es un fármaco seguro como tratamiento de elección de la EW con síntomas neurológicos con efectos secundarios leves y reversibles

OBJETIVOS

1. Evaluar mediante escalas clínicas el nivel de eficacia clínica del tratamiento con tetratiomolibdato de amonio en pacientes afectados de Enfermedad de Wilson con manifestaciones clínicas neurológicas
2. Evaluar los cambios radiológicos producidos en la RMN craneal de los pacientes tratados con tetratiomolibdato de amonio en la EW con manifestaciones clínicas radiológicas
3. Evaluar el perfil y frecuencia de reacciones adversas secundarias de los pacientes afectados de Enfermedad de Wilson con manifestaciones clínicas neurológicas que han sido tratados con este fármaco.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio y criterios de selección de pacientes

Se realizó una revisión retrospectiva de todos los pacientes diagnosticados de enfermedad de Wilson con afectación neurológica en nuestro hospital en los últimos 5 años. De ellos, se seleccionaron los que habían recibido tratamiento con tetratiomolibdato de amonio (TTMo) durante algún periodo de la evolución de su enfermedad y cuya sintomatología neurológica estuviera documentada mediante videofilmación justo antes de empezar el tratamiento y a los 2-3 meses de haberlo iniciado. Se realizó una búsqueda de pacientes afectados de EW con afectación neurológica que hubieran recibido tratamiento con TTMo en otros hospitales de Cataluña también documentados de esta manera mediante videofilmación.

Todos los pacientes incluidos debían ser mayores de edad y tenían que haber recibido el diagnóstico de enfermedad de Wilson usando los criterios diagnósticos estándar utilizados rutinariamente en la práctica clínica habitual y publicados en la literatura^{1,43,44}.

Además de haber sido diagnosticados de enfermedad de Wilson era necesario que hubieran desarrollado algún tipo de manifestación neurológica (habitualmente un trastorno del movimiento) que fuese atribuible a la enfermedad de Wilson. Dicha manifestación neurológica tenía que haber sido necesariamente documentada mediante videofilmación, que es una práctica realizada de manera rutinaria en las Unidades de Trastornos del Movimiento de los servicios de Neurología para monitorizar la respuesta al tratamiento de los síntomas motores de pacientes afectados de enfermedades

poco comunes. Con dicha filmación se pretendía obtener una valoración de la función neurológica en su estado basal, justo antes de haber iniciado el tratamiento con TTMo. Cada paciente debía haber dado su consentimiento informado por escrito para la obtención de dicha videofilmación.

Los pacientes debían haber iniciado, en un periodo inferior a dos semanas después de la filmación, tratamiento con TTMo. El motivo de iniciar este tratamiento podía ser tanto un cambio de otro fármaco quelante al TTMo debido a escasa eficacia o intolerancia a los quelantes probados anteriormente como a la decisión del neurólogo de iniciar el tratamiento desde el principio con este fármaco debido a la evidencia creciente de que tiene menor tasa de empeoramiento clínico neurológico inicial^{1,7,22,59}.

El TTMo es un fármaco que aún no está disponible para ser comercializado en ningún país. Todavía se están llevando a cabo estudios para evaluar su eficacia y seguridad previo a aprobación por la FDA y EMEA^{59,61}. En todos los casos el fármaco tuvo que ser pedido como de uso compasivo y el paciente tuvo q firmar un consentimiento informado para el inicio del tratamiento.

Las dosis y la posología usadas de TTMo en estos pacientes fueron las publicadas en los diferentes ensayos clínicos de la literatura^{21,22,59,66-68}. Estas consisten en administrar 20mg de TTMo tres veces al día con cada comida y 20mg de TTMo entre comidas tres veces al día durante 8 semanas. Después de haber completado el periodo de tratamiento inicial con TTMo de 8 semanas el paciente es cambiado a otro tratamiento de mantenimiento (usualmente terapia con sales de zinc vía oral).

Todos los pacientes siguieron revisiones periódicas semanales tras el inicio de tratamiento con TTMo para evaluar su eficacia tanto

clínica como analíticamente mediante la medición de la excreción de cobre urinario en 24h y los niveles de cobre plasmático durante las semanas siguientes al inicio del tratamiento.

Durante este periodo, cada paciente fue monitorizado semanalmente en estos controles para detectar también posibles efectos secundarios tóxicos del medicamento (como parte del protocolo habitual de tratamiento con este fármaco), tanto clínicamente mediante una anamnesis y exploración física dirigida a su detección como analíticamente (prestando especial atención al desarrollo de alteraciones de la función hepática, anemia o leucopenia, que son los descritos más frecuentemente).

En el seguimiento del paciente, además, debía existir una visita de control rutinaria a los 2-3 meses de haber iniciado el tratamiento en la que se debía haber recogido la clínica neurológica mediante una nueva videofilmación.

De la misma manera, debía existir pruebas de imagen (RMN craneal) de cada paciente antes del inicio del tratamiento con TTMO y a los 2-3 meses de haberlo iniciado.

En resumen, los criterios de inclusión de los pacientes fueron los siguientes:

- Sujetos mayores de 18 años
- Haber recibido el diagnóstico de Enfermedad de Wilson con afectación neurológica
- Haber recibido tratamiento con tetratiomolibdato de amonio en algún momento de la evolución de su enfermedad
- Existir una documentación de los síntomas neurológicos mediante videofilmación de los 15 días previos al inicio del tratamiento y otra filmación a los 2-3 meses de haberlo iniciado

- Haberse realizado una RMN craneal antes de iniciar el tratamiento y otra a los 2-3 meses del tratamiento
- Consentimiento informado por escrito del paciente para realizar las videofilmaciones
- Consentimiento informado por escrito del paciente para iniciar este tratamiento previo uso compasivo y consentimiento del paciente para utilizar los datos del estudio para fines científicos.

Todos los pacientes que incumplían uno o más de los puntos anteriores eran excluidos del estudio.

Se revisaron las videofilmaciones basales y a los 2-3 meses de haber iniciado el tratamiento y se evaluó la clínica neurológica de estos dos momentos mediante escalas de valoración propuestas para la enfermedad de Wilson.

Las escalas usadas han sido tres. Dos de ellas han sido recientemente propuestas para evaluar los síntomas de la enfermedad de Wilson: *Global Assessment Scale for Wilson's Disease* (GAS for WD)⁴⁰ y la *Unified Wilson's Disease Rating Scale* (UWDRS)⁴¹. Otra de las escalas usadas para valorar los síntomas neurológicos de la EW ha sido la utilizada en los diferentes ensayos clínicos por Brewer et al, para evaluar la eficacia del tratamiento inicial con tetratiomolibdato de amonio^{21,22,66-68}. Esta escala consiste en una adaptación acortada de la escala motora usada en la enfermedad de Huntington (UHDRS)³⁹.

La escala GAS for WD fue propuesta en 2009⁴⁰ y tiene dos partes.

- Subescala GAS I que evalúa la discapacidad global debido a la afectación hepática, cognitiva/conductual, motora y

osteoarticular. Cada ítem se puntúa según su severidad del 0 al 5.

- Subescala GAS II evalúa de una manera fina las manifestaciones neurológica y psiquiátricas a través de 14 ítems característicos de la enfermedad, que deben ser puntuados dependiendo de su severidad del 0 al 4.

La escala UWDRS fue introducida en 2007⁴¹ y consta de 3 subescalas. Cada subescala valora un aspecto del espectro total de la enfermedad. En total consta de 35 ítems.

- Subescala UWDRS I: hace una valoración del estado del nivel de conciencia (subescala UWDRS I).
- Subescala UWDRS II, evalúa el impacto de los síntomas neurológicos sobre las actividades de la vida diaria
- Subescala UWDRS III se basa en los signos neurológicos hallados en la exploración neurológica.

Cada ítem debe ser evaluado usando una escala graduada de 5 puntos, desde 0 (no síntomas) hasta 4 (afectación severa), excepto el primer ítem (nivel de conciencia), cuya máxima puntuación es 3. Para usar adecuadamente estas escalas se recomienda utilizar tanto la puntuación obtenida en cada subescala como la puntuación global, obtenida por la suma de las puntuaciones de cada subescala.

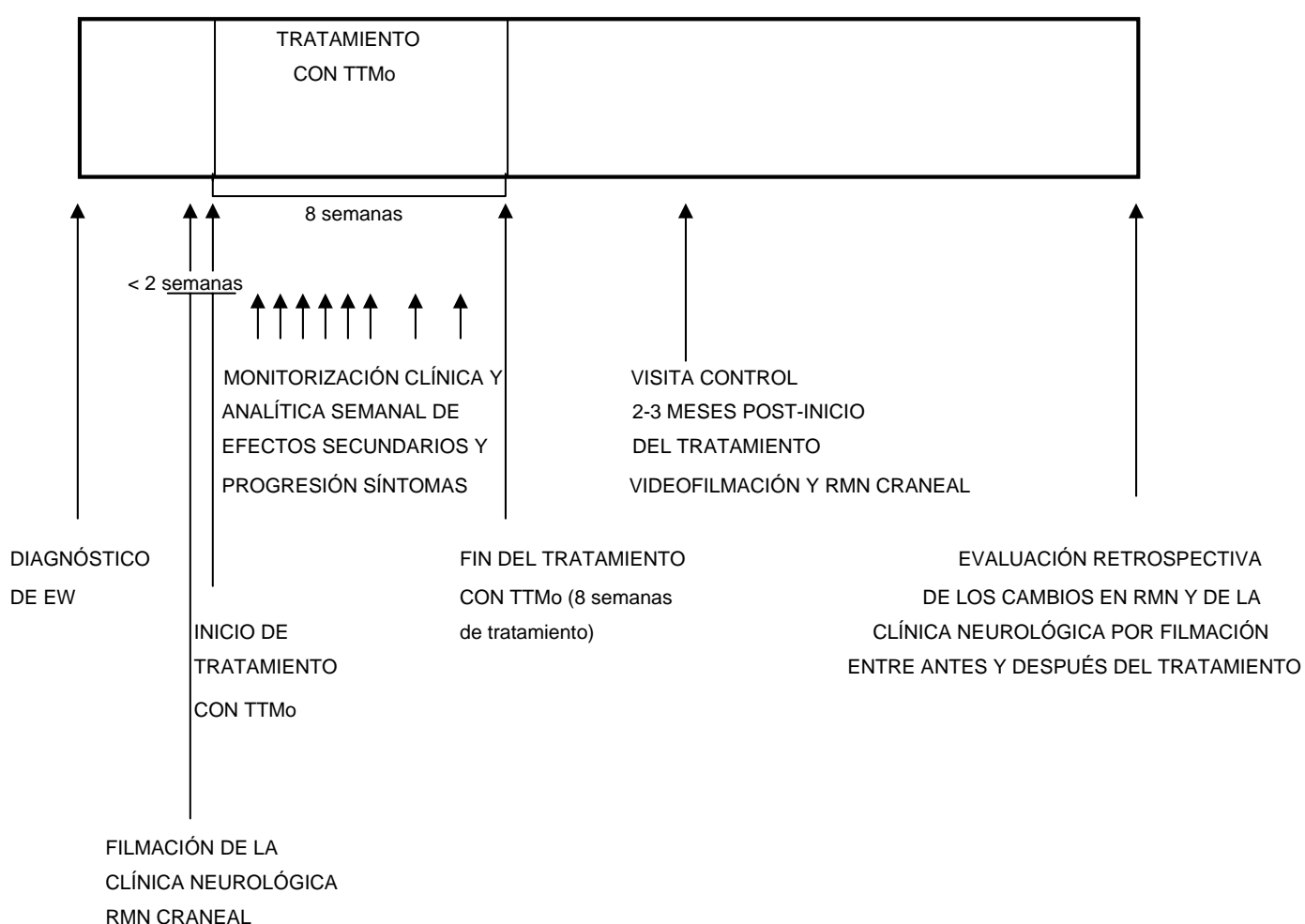
Para más información de las escalas usadas en la evaluación se encuentran detalladas en el apartado 3.3

Revisando las videofilmaciones y la información retrospectiva recogida en las historias clínicas, se obtuvieron para cada paciente dos puntuaciones de estas escalas (una de antes de iniciar el tratamiento y la otra a los 2-3 meses de su inicio).

En resumen, las escalas pasadas fueron:

- GAS for WD
parte I, parte II y puntuación total
- UWDRS
parte I, parte II, parte III y puntuación total
- Escala de Brewer

El esquema que se siguió en el estudio fue el siguiente



3.2 Pacientes incluidos

Finalmente se reclutaron cinco pacientes. Las características demográficas y clínicas basales de los pacientes están resumidas en la Tabla 4.

PACIENTE 1: Varón de 21 años diagnosticado a los 12 años de EW a raíz de un episodio de hepatitis aguda. Fue tratado con penicilamina, con una buena evolución posterior, hasta quedar asintomático de su enfermedad hepática en los siguientes meses. No tenía otros antecedentes personales ni familiares de interés. A los 18 años de edad decidió abandonar por su cuenta propia la medicación al encontrarse asintomático y dos años después inició sintomatología depresiva e ideación paranoide. Un año más tarde de una manera progresiva se añadieron tics motores y vocales, junto con disartria, bradicinesia generalizada y posturas distónicas en la extremidad superior izquierda. Se reinició el tratamiento con D-penicilamina con una mejoría clínica inicial seguida, un mes después de haber iniciado dicho tratamiento, de un empeoramiento de los tics, del síndrome parkinsoniano y de los síntomas psiquiátricos. Debido a la progresión de los síntomas, a pesar de estar en tratamiento con un fármaco quelante (D-penicilamina), se decidió sustituir este último fármaco por tetratiomolibdato de amonio.

PACIENTE 2: Mujer de 39 años, que había sido diagnosticada de EW a los 15 años de edad por una hepatopatía crónica. Como antecedentes familiares destacaba la existencia de una hermana dos años mayor que ella diagnosticada de EW con afectación hepática exclusiva.

Siguió tratamiento con penicilamina hasta los 21 años cuando desarrolló un lupus eritematoso sistémico atribuido a dicho fármaco, por lo que se decidió su sustitución por trientine.

Se mantuvo asintomática con este fármaco hasta los 37 años cuando inicia una clínica progresiva de disartria, bradicinesia y ánimo depresivo.

Se decidió cambiar el trientine por tetratiomolibdato de amonio debido a la progresión de los síntomas pese a estar bajo tratamiento quelante con trientine.

PACIENTE 3: Mujer de 19 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés. Había consultado un año antes de su diagnóstico por una disartria progresiva a la que se había añadido en las últimas semanas posturas distónicas en las extremidades izquierdas a nivel distal (postura en flexión en los dedos de la mano izquierda y torsión interna del pie izquierdo al caminar). La exploración neurológica mostró además un síndrome rígido-bradicinético bilateral de predominio izquierdo. Se realizó un examen oftalmológico con lámpara de hendidura que mostró la presencia de un anillo de Kayser-Fleischer. La RMN craneal evidenció lesiones hiperintensas en T2 a nivel centropontino y en ambos núcleos lenticulares, compatibles con EW de debut neurológico.

Se decidió iniciar tratamiento con tetratiomolibdato de amonio debido al inicio neurológico de la enfermedad.

PACIENTE 4: Mujer de 24 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, diagnosticada de EW con manifestaciones neurológicas a los 10 años de edad. El diagnóstico había sido realizado por un cuadro de un año de evolución de disartria progresiva, junto con posturas distónicas en la mano izquierda y

torpeza motora progresiva con dificultades y poca agilidad para realizar deportes en el colegio.

Tras el diagnóstico había iniciado tratamiento con penicilamina, presentando a los pocos meses un empeoramiento severo de la clínica neurológica, por lo que se había cambiado el tratamiento a acetato de zinc.

En los meses siguientes la clínica neurológica fue mejorando progresivamente, persistiendo como secuelas una leve torpeza con la mano izquierda para realizar movimientos finos, como la escritura y leves posturas distónicas de dicha extremidad. No obstante, la clínica no le interfería significativamente cuando inició la vida adulta, hasta el punto que empezó a trabajar como maestra.

Consultó a los 24 años de edad porque los tres meses antes se había agravado la clínica neurológica con aumento de la disartria y había aparecido inestabilidad de la marcha y algún movimiento coreico-distónico en ambas manos.

Se inició tetratiomolibdato de amonio debido a progresión de los síntomas pese a estar bajo tratamiento con zinc.

PACIENTE 5: Varón de 34 años, con antecedentes de una hepatopatía crónica encontrada dos años antes en una analítica rutinaria, que no había sido filiada hasta entonces.

Un año antes de su diagnóstico había iniciado un leve temblor de acción en ambas manos, sin otros síntomas añadidos, por lo que había recibido tratamiento con propanolol.

Dos meses antes del diagnóstico había iniciado un síndrome ansioso-depresivo, junto con una alteración conductual, que le había causado problemas laborales. Un mes más tarde de manera lenta y progresiva había desarrollado una disartria, inestabilidad en

la marcha y torpeza motora en extremidades derechas, por lo que había consultado.

La exploración neurológica había mostrado una labilidad emocional, junto con disartria y una marcha mínimamente atáxica.

Se realizó una RMN craneal que evidenció cambios atribuibles a la enfermedad de Wilson y el examen oftalmoscópico con lámpara de hendidura mostró la presencia de un anillo de Kayser-Fleischer. Los niveles de ceruloplasmina plasmática eran bajos, por lo que fue diagnosticado de Enfermedad de Wilson de inicio clínico neurológico.

Se decidió iniciar tratamiento con tetratiomolibdato de amonio debido al inicio neurológico de la enfermedad.

Tabla 4. Características demográficas y clínicas basales de los pacientes

<i>Paciente</i>	<i>Sexo</i>	<i>Edad</i>	<i>Edad inicio Clínica</i>	<i>Forma de presentación</i>	<i>Motivo de inicio TTMo</i>
1	Varón	21	12	Hepática	Progresión de síntomas pese tratamiento con penicilamina
2	Mujer	39	15	Hepática	Intolerancia a penicilamina (lupus) Progresión de síntomas pese tratamiento con trientine
3	Mujer	19	18	Neurológica	EW de debut neurológico
4	Varón	24	10	Neurológica	Progresión de síntomas pese tratamiento con Zinc
5	Mujer	34	33	Neurológica / Psiquiátrica	EW de debut neurológico

3.3 Escalas de valoración

- Escala Global Assessment Scale for Wilson's Disease (GAS for WD)

- SUBESCALA GAS-I: DISFUNCIÓN GLOBAL

- **Ítem 1: Alteración hepática**

- 0: no historia de enfermedad hepática activa

- 1: enfermedad hepática en el pasado, pero no actual

- 2: enfermedad activa hepática pero sin evidencia de cirrosis

- 3: cirrosis compensada

- 4: cirrosis descompensada

- 5: enfermedad hepática potencialmente letal

- **Ítem 2: Cognición y conducta**

- 0: normal

- 1: paciente funcionalmente normal, pero síntomas mínimos notados por familiares, cuidadores o en el trabajo

- 2: Dificultades obvias en casa, escuela o trabajo pero funcionalmente adaptado

- 3: problemática importante en casa, escuela o trabajo, funcionalmente inadaptado, pero independiente para las actividades diarias

- 4: requiere supervisión para las actividades diarias, excepto las ABVD y necesita ayuda considerable con ansiolíticos, antidepresivos o antipsicóticos

- 5: dependiente para las ABVD, institucionalizado o confinado en su domicilio, requiriendo psicofármacos de manera continua.

- **Ítem 3: Síntomas motores**

- 0: Asintomático o normal

- 1: Signos clínicos sutiles

- 2: Dificultades en las actividades diarias, pero independiente

- 3: Requiere ayuda en las actividades diarias

- 4: Dependiente de otros para las actividades diarias

- 5: Confinado en cama

- **Ítem 4: Alteraciones osteomusculares**

- 0: Normal

- 1: Asintomático, con alteraciones en la Rx ósea

- 2: Dificultades en las actividades de la vida diaria, pero independiente

- 3: Requiere ayuda para las actividades de la vida diaria

- 4: Dependiente de otros para las actividades diarias

- 5: Fractura o confinado en cama

➤ SUBESCALA GAS-II: VALORACIÓN NEUROPSIQUIÁTRICA

▪ **Ítem 1: Facies**

- 0: Normal. 1: Hipomimia o risa sardónica
2: Hipomimia y risa sardónica
3: Hipomimia moderada (cara de jugador de póker)
4: Hipomimia severa (cara de máscara)

▪ **Ítem 2: Rendimiento escolar**

- 0: Normal
1: Leve alteración intelectual (requiere ayuda para pasar cursos en escuela o para realizar el trabajo)
2: Clara alteración intelectual. Deterioro intelectual franco (no pasa los cursos o trabajo con fallos)
3: Fracaso escolar. Incapaz de continuar en la escuela o trabajo
4: Requiere supervisión continua en actividades intelectuales

▪ **Ítem 3: Depresión**

- 0: Ausente 1: Síntomas sutiles que no le interfieren en su vida
2: Interferencia leve con vida familiar, escuela o trabajo
3: Vida familiar, escolar o laboral severamente interferida
4: Tentativas autolisis, requiere hospitalización

▪ **Ítem 4: Psicosis**

- 0: Ausente 1: Síntomas sutiles que no le interfieren en su vida
2: Interferencia leve con vida familiar, escuela o trabajo
3: Vida familiar, escolar o laboral severamente interferida
4: Tentativas autolisis o asesinato, requiere hospitalización

▪ **Ítem 5: Disonía**

- 0: Ausente 1: Disonía que no restringe sus actividades diarias
2: Restringe sus actividades diarias pero es independiente
3: Dependiente debido a la disonía
4: Confinado en cama

▪ **Ítem 6: Temblor (reposo, postural o de acción)**

- 0: Ausente 1: No limita ninguna actividad
2: Limita ligeramente actividades diarias pero es independiente
3: limita sus actividades, precisa ayuda
4: Confinado en cama

▪ **Ítem 7: Corea**

- 0: Ausente 1: No limita ninguna actividad
2: Limita ligeramente actividades diarias pero es independiente
3: limita sus actividades, precisa ayuda
4: Confinado en cama

- **Ítem 8: Parkinsonismo**
 - 0: Ausente 1: No limita ninguna actividad
 - 2: Limita ligeramente actividades diarias pero es independiente
 - 3: limita sus actividades, precisa ayuda
 - 4: Confinado en cama
- **Ítem 9: Habla**
 - 0: Normal 1: Susurrada pero inteligible
 - 2: Susurrada, se entiende con dificultad
 - 3: Ininteligible
 - 4: Mutismo o anártrico
- **Ítem 10: Deglución**
 - 0: Normal 1: Ocasionales atragantamientos
 - 2: Frecuentes atragantamientos
 - 3: Se atraganta con cada comida
 - 4: Neumonías por aspiración o precisa sonda nasogástrica
- **Ítem 11: salivación**
 - 0: Normal
 - 1: Normal durante el día, humedece el cojín por la noche
 - 2: Labios y ángulo de la boca húmedos la mayor parte del tiempo, requiere limpiarse frecuentemente
 - 3: Babeo intermitente
 - 4: Constante babeo.
- **Ítem 12: postura y marcha**
 - 0: Normal 1: Postura anormal pero se aguanta de pie y camina normal
 - 2: Postura normal, precisa ayuda de bastón o de una persona para caminar
 - 3: No puede caminar ni aguantarse de pie sin ayuda.
 - 4: Confinado en cama
- **Ítem 13: Anillo de Kayser-Fleischer**
 - 0: Ausente 1: Visible sólo con lámpara de hendidura
 - 2: Anillo incompleto visible a simple vista
 - 3: Anillo completo delgado visible a simple vista
 - 4: Anillo grueso completo visible a simple vista
- **Otras alteraciones (debe puntuarse 1 punto por cada una que esté presente):**
 - labilidad emocional - crisis convulsivas - mioclonias
 - estereotipias -tics -signos piramidales
 - alteraciones de la motilidad ocular

- Escala *Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS)*

- UWDRS I: NIVEL DE CONCIENCIA

- Nivel de conciencia (0: normal, 1: somnoliento; 2: estuporoso; 3: coma)

- UWDRS II: ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA

- Movilidad

(0: independiente; 1: ligeramente anormal pero no requiere ayuda; 2: camina con ayuda de una persona; 3: dependiente de silla de ruedas; 4: confinado en cama)

- Caídas

(0: ausentes; 1: raramente; 2: ocasionalmente <1 al día; 3: en promedio 1 al día; 4: caídas > 1 al día o imposible para ponerse de pie)

- Transferencia de cama a silla

(0: independiente; 1: ayuda mínima; 2: ayuda moderada (requiere una persona); 3: ayuda considerable (dos personas); 4: incapaz de realizar la transferencia)

- Salivación

(0: normal, 1: leve aumento de la saliva, puede haber babeo nocturno; 2: moderado aumento de saliva, puede haber mínimo babeo diurno; 3: marcada hipersalivación con babeo frecuente; 4: babeo marcado y frecuente)

- Deglución

(0: normal; 1: disfagia muy rara; 2: disfagia ocasional; 3: requiere dieta blanda; 4: requiere sonda nasogástrica)

- Alimentación

(0: normal, 1: ligeramente interferido, pero no requiere ayuda; 2: moderadamente interferido, puede cortar la mayoría de alimentos, requiere alguna ayuda; 3: precisa ayuda para cortar alimentos pero puede alimentarse por sí mismo; 4: precisa ser alimentado)

- Vestirse

(0: normal; 1: leve interferencia pero no requiere ayuda; 2: ocasional ayuda para abotonarse, ponerse las mangas; 3: requiere ayuda considerable; 4: totalmente dependiente)

- Higiene en baño o ducha

(0: Normal; 1: Lento, pero no requiere ayuda; 2: precisa ayuda ocasionalmente; 3: requiere ayuda constantemente; 4: completamente dependiente)

- Aseo

(0: Normal; 1: Lento, pero no requiere ayuda; 2: precisa ayuda ocasionalmente; 3: requiere ayuda constantemente; 4: completamente dependiente)

- Uso del lavabo

(0: Normal; 1: Lento, pero no requiere ayuda; 2: precisa ayuda ocasionalmente; 3: requiere ayuda constantemente; 4: completamente dependiente)

➤ UWDRS III: SIGNOS NEUROLÓGICOS A LA EXPLORACIÓN

Puntúa en una escala de 5 puntos (del 0 al 4) los siguientes ítems dependiendo de su severidad

- Habla
- Expresión facial
- Distonía oromandibular
- Hipomimia
- Función oculomotora
- Temblor de reposo
- Temblor cefálico
- Rigidez
- Movimientos alternantes de las manos
- Escritura
- Temblor de acción
- Dismetrias
- Distonía cervical
- Distonía en extremidades
- Levantarse de una silla
- Postura
- Marcha
- Ataxia
- Parkinsonismo
- Corea

3.4 Análisis estadístico

De cada escala de valoración se obtuvieron los valores de la media y de la desviación estándar de los cinco pacientes en los dos momentos de valoración (un valor para antes del inicio del tratamiento y el segundo valor a los 2-3 meses de haberlo iniciado). Para ver si existían diferencias para los valores de cada escala entre antes y después del tratamiento se utilizó el *Wilcoxon Signed Ranked Test*. Se asumió que los valores eran estadísticamente significativos si $p < 0,05$.

Para realizar los análisis estadísticos se utilizó el programa informático SPSS versión 17.0.

4. RESULTADOS

4.1 Evaluación de la eficacia clínica del tetratiomolibdato

Todos los pacientes experimentaron una mejoría en las puntuaciones medias de las diferentes escalas objetivas de valoración de los síntomas neurológicos de la EW entre antes del inicio del tratamiento y a los 2-3 meses de haberlo iniciado (escalas GAS, UWDRS y escala de Brewer).

Las diferencias fueron estadísticamente significativas en todas las puntuaciones obtenidas, excepto en la subescala UWDRS I

Las medias y las desviaciones estándar de las puntuaciones en cada subescala antes y después de cada tratamiento están representadas en la Tabla 5. En las figuras 4, 5 y 6 se representa la tendencia a la mejoría de las puntuaciones en estas subescalas entre antes y después del tratamiento.

Tabla 5. Resultados obtenidos en las diferentes escalas de valoración de los síntomas neurológicos de la EW. Los valores de cada escala están representados como la media \pm desviación estándar.

GAS: Escala Global Assessment Scale.

UWDRS: escala Unified Wilson's Disease Rating Scale.

GAS total se obtiene mediante la suma de las puntuaciones de las subescalas GAS I y GAS II.

UWDRS total se obtiene de la suma de las puntuaciones de las subescalas UWDRS I, II y III.

	<i>Puntuaciones PRETRATAMIENTO</i>	<i>Puntuaciones POSTRATAMIENTO</i>	P
GAS I	5,4 \pm 1,7	3 \pm 1	0,034
GAS II	21,8 \pm 4,9	12 \pm 1,9	0,043
GAS total	27,2 \pm 6,5	15 \pm 2	0,043
UWDRS I	0,2 \pm 0,5	0 \pm 0	0,317
UWDRS II	10,2 \pm 8,4	4,2 \pm 2,8	0,043
UWDRS III	34,4 \pm 17,3	16,2 \pm 5,7	0,043
UWDRS total	44,8 \pm 25,8	20,4 \pm 7,2	0,043
Escala de Brewer	10,8 \pm 2,3	7 \pm 2	0,041

Figura 4. Gráfico que muestra una mejoría estadísticamente significativa en los 5 pacientes en las puntuaciones de las subescalas GAS I, GAS II y en la puntuación total de la escala GAS entre antes y después del tratamiento con tetratiomolibdato.

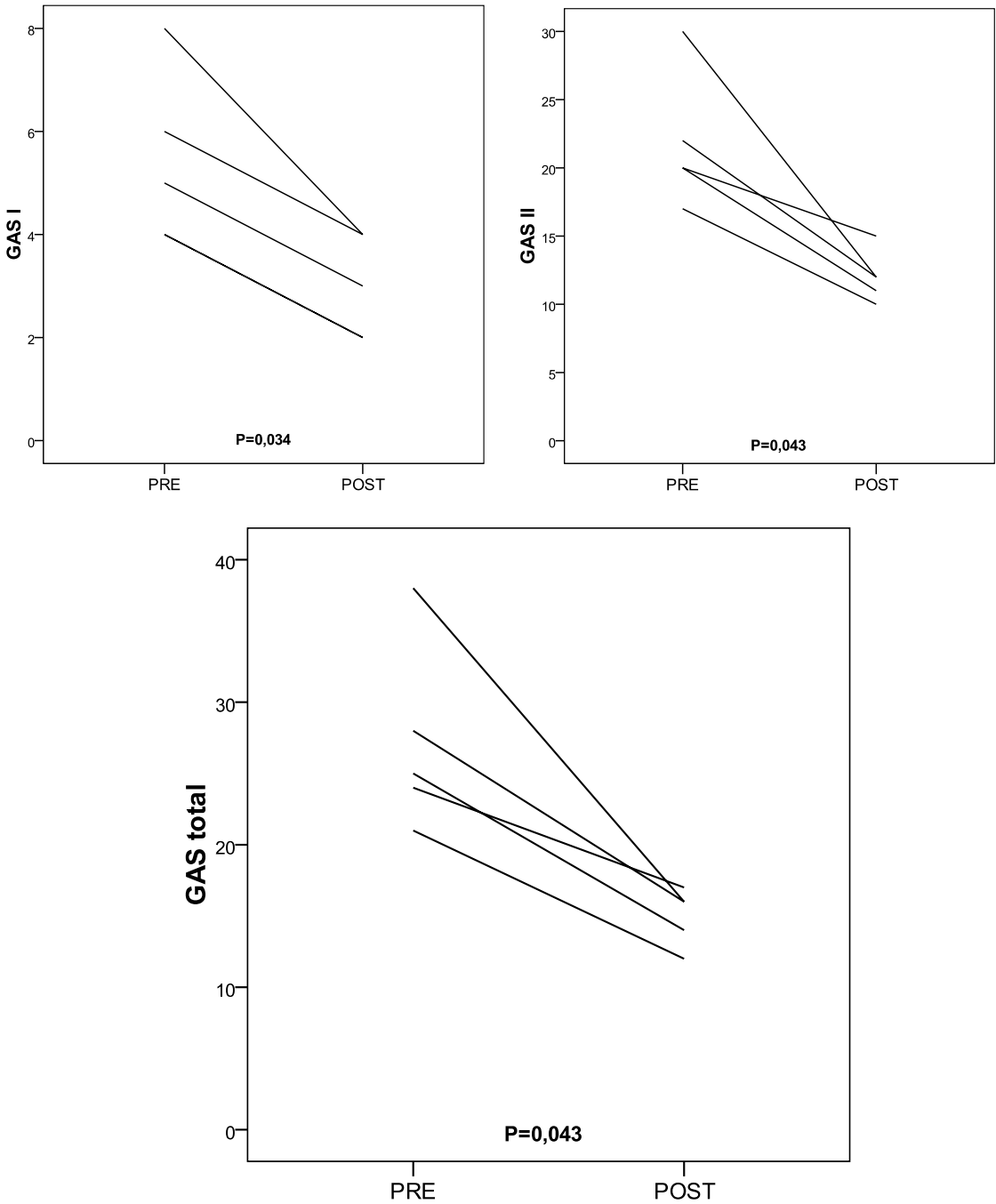


Figura 5. Gráfico que muestra una mejoría estadísticamente significativa en los 5 pacientes en las puntuaciones de las subescalas UWDRS II, UWDRS III y en la puntuación total de la escala UWDRS entre antes y después del tratamiento con tetratiomolibdato.

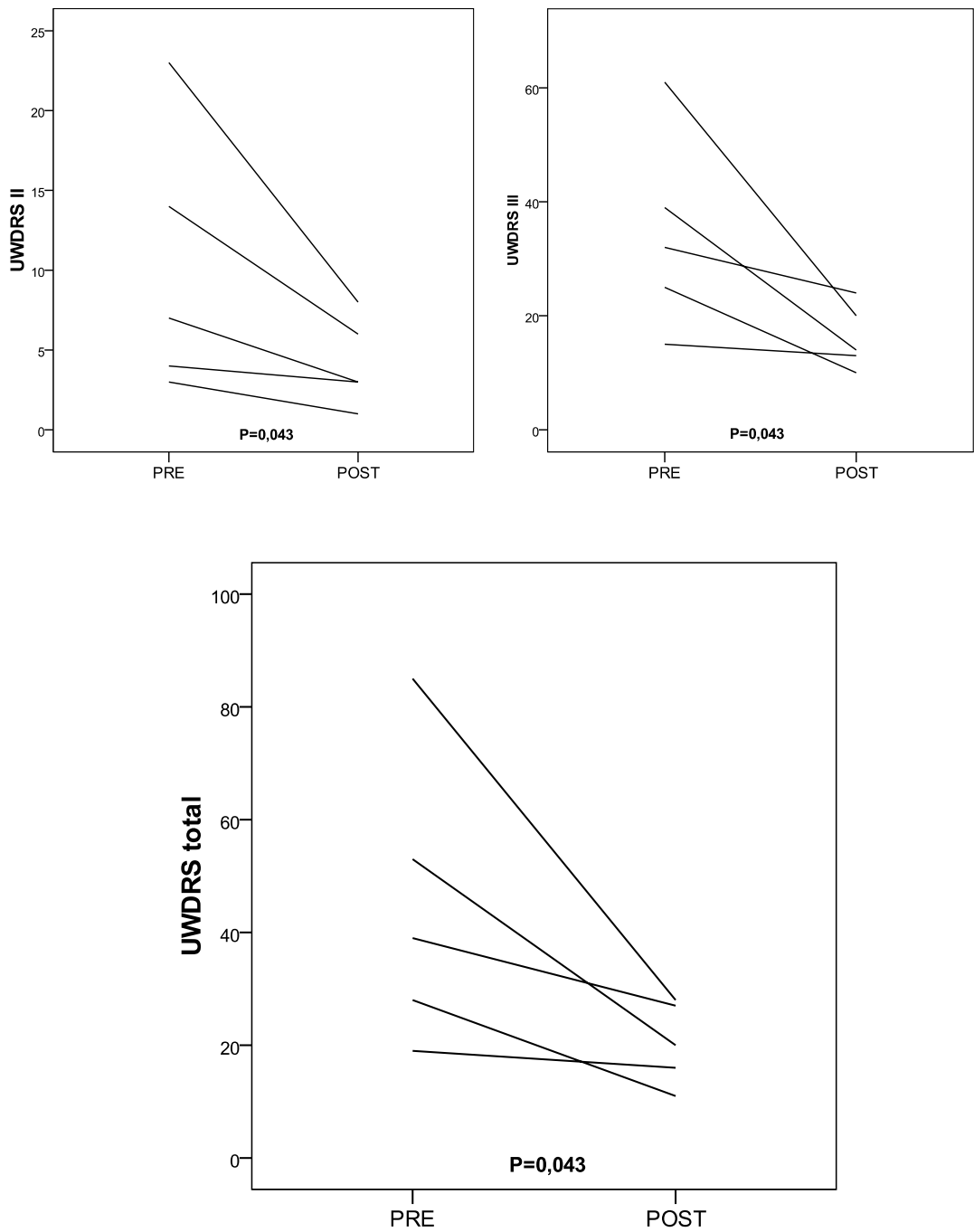
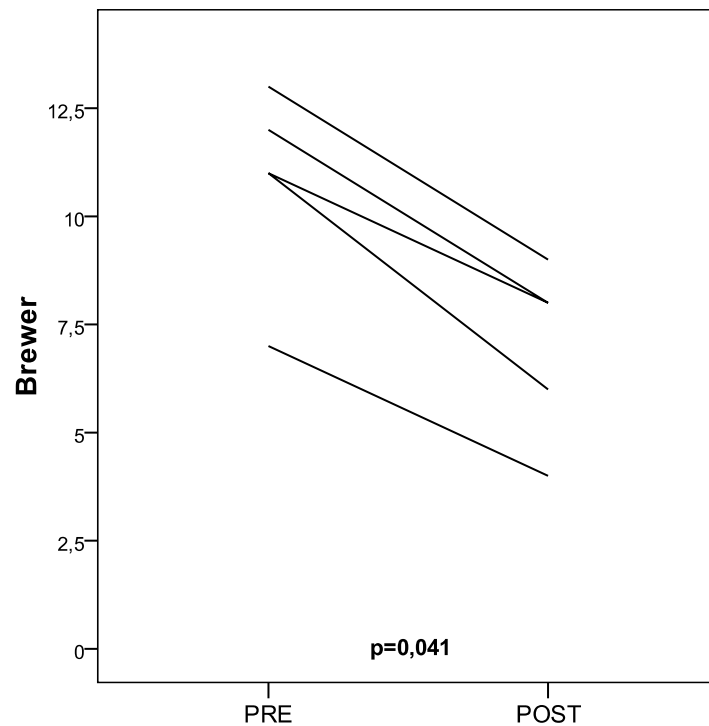


Figura 6. Gráfico que muestra una mejoría estadísticamente significativa en los 5 pacientes en las puntuaciones de la escala de Brewer entre antes y después del tratamiento con tetratiomolibdato.



4.2 Evaluación de la mejoría radiológica tras el tratamiento

En los cinco pacientes se realizaron pruebas de imagen mediante RMN craneal antes del inicio del tratamiento y a los 2-3 meses de haberlo iniciado.

En los cinco pacientes existían signos sugestivos de lesión en los ganglios basales y en el tronco del encéfalo.

Las dos resonancias realizadas en cada paciente fueron evaluadas por un neuroradiólogo especialmente sensibilizado en buscar mejoría en el patrón radiológico tras el inicio del tratamiento.

En dos de los 5 pacientes (40%) se observó una mejoría de las lesiones en la resonancia. Ambos pacientes (paciente 2 y 3) tenían en la RMN craneal previa al inicio del tratamiento signos radiológicos sugestivos de lesiones necróticas en los ganglios basales, junto con signos de edema citotóxico a nivel del tronco cerebral. En la segunda RMN craneal persistían las lesiones necróticas de los ganglios basales, pero el edema del tronco encefálico había mejorado.

4.3 Evaluación de la seguridad y perfil de efectos adversos

Todos los pacientes fueron monitorizados durante las ocho semanas de tratamiento con tetratiomolibdato semanalmente para la detección de posibles efectos adversos del tetratiomolibdato. Los pacientes eran revisados cada semana mediante analíticas generales, según el protocolo de seguimiento habitual de los pacientes tratados con este fármaco, poniendo especial atención a la detección de signos de anemia, leucopenia o elevación de las transaminasas. También se interrogaba de manera específica para la detección clínica de otros posibles efectos secundarios (fiebre, rash, reacciones alérgicas, etc)

En uno de los cinco pacientes (20%, paciente 3), se detectó a las tres semanas de haber iniciado el tratamiento, una leve anemia y leucopenia, junto con una elevación de las transaminasas hepáticas. En este paciente se discontinuó el tratamiento durante una semana y se reintrodujo a mitad de dosis (60mg/d), remitiendo las alteraciones analíticas y pudiendo completar el ciclo de ocho semanas de tratamiento sin más incidencias.

No se detectaron otras reacciones adversas en ningún otro paciente.

4.DISCUSIÓN

La enfermedad de Wilson con afectación neurológica, aun siendo un trastorno potencialmente tratable en la actualidad, puede llegar a causar una gran discapacidad si el tratamiento instaurado no es el adecuado o si se inicia con una demora temporal excesiva desde el inicio de los síntomas¹⁸.

Aproximadamente la mitad de los pacientes afectos de EW presentan clínica neurológica, usualmente un trastorno del movimiento, lo que hace que la elección del fármaco para tratar la EW con afectación neurológica sea un problema al que deben enfrentarse con relativa frecuencia los médicos que tratan pacientes con EW.

Los fármacos comercialmente disponibles en la actualidad para el tratamiento de la EW son tres. Dos de ellos son quelantes del cobre, la penicilamina y el trientine. En diferentes estudios, se han visto asociados a un empeoramiento de la clínica neurológica inmediatamente tras su inicio en aquellos pacientes con EW y síntomas neurológicos (50% de tasa de deterioro neurológico para la penicilamina⁶ y 26% para el trientine²²). Además, se calcula que de la mitad de estos pacientes que desarrollan un agravamiento neurológico, aproximadamente la mitad de ellos jamás se recuperarán para volver a estar en la situación previa a la toma de estos quelantes^{6,22}. El motivo de este empeoramiento se cree que es debido a que estos fármacos provocan un gran balance negativo de cobre desde su inicio, debido a una gran movilización del cobre almacenado en el hígado que pasa a la circulación plasmática,

habiendo también más riesgo consecuente de que ese cobre plasmático se deposite a nivel cerebral^{59,61}.

El tercer medicamento disponible, el zinc, actúa bloqueando la absorción intestinal de cobre. Tiene un inicio de acción mucho más lento que los anteriores (se cree que empieza a reducir los efectos tóxicos del cobre a partir de los 4-6 meses de su inicio⁶¹), debido a que produce un balance negativo de cobre mucho menor que ellos. Esto es debido a que no provoca una gran eliminación del cobre acumulado en el organismo del organismo, sino que la reducción del cobre es mucho más lenta y paulatina a través del bloqueo de su absorción intestinal. Ha demostrado ser un fármaco excelente para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo de los pacientes, debido a su alta tolerabilidad⁵⁵, cuando éstos han sido estabilizados previamente mediante un agente quelante. No obstante, debido a la lentitud de su inicio de acción, no se recomienda su uso en los pacientes que están iniciando o empeorando una clínica neurológica^{46,59}.

Por tanto, existe la necesidad de encontrar un fármaco que no tenga los problemas de los anteriores para el tratamiento de pacientes con EW que presenten síntomas neurológicos desde el inicio o que presenten un empeoramiento de síntomas neurológicos a pesar de estar tratados con otros fármacos. En este sentido se empezó a investigar la posibilidad de que el tetratiomolibdato de amonio (TTMo) pudiera ser este medicamento, basándose inicialmente en las observaciones de los veterinarios de que los animales que pastoreaban en terrenos ricos en molibdeno desarrollaban un déficit de cobre y del hecho que se podía tratar los envenenamientos por cobre en animales con este compuesto.

Actualmente este fármaco no está aún comercializado, ni aprobado por las agencias europeas ni americanas del medicamento (EMA, FDA). Todavía se están evaluando los resultados de los estudios en cuanto a su seguridad y eficacia, pero en los diferentes estudios realizados hasta la actualidad ha mostrado buenos resultados con una tasa mucho menor de empeoramiento neurológico tras su inicio que con penicilamina⁶⁸ o trientine²².

No obstante, en la literatura solamente existe un ensayo clínico doble ciego que haya comparado la eficacia y seguridad del TTMO con otro quelante, en este caso el trientine²². Este hecho es debido a que existe una dificultad para realizar este tipo de estudios en enfermedades poco prevalentes como la EW.

En este ensayo clínico se incluyeron 48 pacientes, que fueron randomizados a tomar desde el inicio trientine (23 pacientes) o tetratiomolibdato (25 pacientes) durante 8 semanas. Se encontró que 6 de los 23 pacientes que habían tomado trientine (26%) sufrieron un agravamiento de sus síntomas neurológicos mientras que este hecho sólo ocurrió en 1 de 25 pacientes tratados con TTMO (4%). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas, a favor de una mejor evolución neurológica tras el tratamiento con TTMO.

En cuanto a la tasa de efectos secundarios se vio más frecuentemente asociados a la toma de TTMO (12% desarrollaron anemia o leucopenia y 16% sufrieron una elevación de las transaminasas). En el grupo que recibió trientine sólo 1 de los 23 pacientes desarrolló una anemia.

No obstante, los efectos adversos desarrollados por el TTMO fueron leves y generalmente reversibles tras un periodo de suspensión del fármaco de pocos días y su reintroducción a la mitad de dosis.

Por todo ello, los autores de este artículo concluyeron que el TTMo sería un mejor tratamiento inicial de elección para la EW con manifestaciones neurológicas que el trientine. Esto se debería a que preserva mejor la función neurológica, provocando menor tasa de deterioro clínico neurológico, a pesar de tener más efectos secundarios, siendo éstos generalmente leves y reversibles tras un periodo de descanso del fármaco²².

Hasta la actualidad no existen más estudios que hayan replicado estos resultados y el TTMo sigue siendo un fármaco en fase experimental, no comercializado, que debe ser pedido como uso compasivo a la espera que nuevas evidencias respalden su eficacia en la EW con manifestaciones neurológicas.

En nuestro estudio hemos pretendido evaluar la eficacia y seguridad de este medicamento. En ninguno de nuestros cinco pacientes se evidenció un deterioro clínico neurológico tras el inicio del TTMo. La clínica neurológica, evaluada por tres escalas que han sido recientemente desarrolladas para valorar específicamente los síntomas neurológicos de la EW³⁹⁻⁴¹, mejoró significativamente en todos ellos.

Estas escalas evalúan mediante varias subescalas diferentes aspectos de la clínica de la EW. El tratamiento con TTMo mejoró también significativamente las puntuaciones en todas las subescalas, excepto en una de ellas, la UWDRS I. Este hecho puede deberse a que en esta subescala se valora el nivel de conciencia del paciente y en nuestra serie todos se presentaban con un nivel de conciencia normal (puntuación basal de 0), excepto en un caso que la puntuación basal fue de 1 (ligera somnolencia), por lo que el margen de mejoría de la puntuación de esta escala después del tratamiento con TTMo era escaso y, aunque el

paciente somnoliento mejoró su nivel de conciencia, tras el tratamiento (puntuación tras tratamiento de 0), no se alcanzó la significación estadística.

La mejoría significativa de la clínica es un resultado esperable en pacientes afectados de EW que inician un tratamiento quelante que está siendo efectivo^{55,68}. Así, en un estudio que evaluó la eficacia del TTMO se vio que, en los pacientes que habían respondido, la mejoría significativa de las escalas neurológicas se mantenía hasta incluso un año después del inicio del TTMO⁶⁸.

Lo realmente importante en cuanto a la eficacia del TTMO de nuestra serie es que ningún paciente presentó un deterioro clínico neurológico (evaluado por un empeoramiento en las puntuaciones de las escalas). Este hecho respalda, a pesar del escaso número de pacientes incluidos en nuestro estudio, la evidencia del estudio de Brewer et al²² de que este quelante podría producir una tasa de empeoramiento neurológico mucho menor al asociado al inicio del tratamiento inferior al de la penicilamina (estimado en 50%)⁶⁸ y del trientine (26%)²².

En nuestro estudio tampoco realizamos una comparación directa entre el tratamiento con TTMO con los otros quelantes. No obstante, en tres de los cinco pacientes (paciente 1, 2 y 4) el motivo de indicación del TTMO fue progresión de los síntomas neurológicos pese a estar con otros tratamientos de la EW. En el paciente 1 la clínica neurológica progresaba a pesar de tomar penicilamina, el número 2 empeoraba a pesar de estar en tratamiento con trientine y lo mismo sucedía con el paciente 4 que estaba tomando zinc. En los 3 pacientes al cambiarlos a TTMO mejoraron clínicamente tras iniciar el tratamiento, lo cual también podría dar una estimación indirecta de la superioridad en cuanto a la eficacia del tratamiento

con TTMO de la EW con afectación neurológica respecto a los otros dos fármacos.

En todos los pacientes las RMN craneales eran patológicas mostrando la presencia de lesiones típicas de la EW^{1,46}. En dos de los cinco pacientes se observó una discreta mejoría de las lesiones radiológicas en la RMN craneal. Estos dos pacientes tenían un aumento de señal en las secuencias potenciadas en T2 de la RMN craneal a nivel del tronco sugestivo de edema citotóxico secundario al efecto tóxico del cobre. Existían además lesiones indicativas de necrosis antigua en los ganglios basales, posiblemente producidas por el depósito del cobre en algún momento de su enfermedad, a nivel de los ganglios basales. En estos dos pacientes hubo una mejoría de las lesiones sugestivas de edema en el tronco encefálico, persistiendo, no obstante, las lesiones necróticas antiguas a pesar del tratamiento. Esto puede ser debido a que, en estadios iniciales del depósito del cobre en el cerebro, cuando su efecto deletéreo aún no ha producido necrosis, las lesiones pueden ser reversibles si se instaura un tratamiento quelante del cobre adecuado⁷⁰⁻⁷². Algunos autores consideran que la mejora en las lesiones radiológicas en la RMN craneal es un factor de buen pronóstico de respuesta al tratamiento realizado⁷⁰.

En cuanto a los efectos secundarios, solamente uno de los cinco pacientes (20%) desarrolló una leve supresión de la función de la médula ósea (con la aparición de una leve anemia/leucopenia) a la tercera semana de tratamiento. El mismo paciente presentó al mismo tiempo una elevación de las enzimas hepáticas. Estos son los efectos adversos más frecuentes del TTMO comunicados en la literatura. Así, en una serie de 22 pacientes que habían iniciado este tratamiento⁶⁸, se observaron leves mielosupresiones en 5 de

ellos (22%), mientras que la elevación de las aminotransferasas sólo se observó en 3 casos (14%), que son resultados similares a los obtenidos en nuestra serie.

Las alteraciones hematológicas suelen aparecer usualmente entre las semanas 3 y 6 del tratamiento^{22,68} y se han relacionado con un posible efecto de déficit de cobre por exceso de tratamiento⁶⁸. La elevación de las enzimas hepáticas suele aparecer también a partir de la tercera semana de tratamiento, y su causa es aún desconocida, pero parece relacionada con un efecto directo del fármaco. Por ello ambos efectos secundarios desaparecen tras un periodo de descanso del fármaco (normalmente una semana) y reintroducción del mismo a la mitad de dosis (60mg/d) hasta completar las ocho semanas de tratamiento^{21,22,68}. En nuestro paciente se resolvieron las alteraciones analíticas al realizar este periodo de descanso del fármaco, sin apreciarse un deterioro clínico durante este periodo, y se pudo completar el tratamiento con ocho semanas sin más incidencias.

Como resumen, existe la necesidad de un fármaco que sea eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Wilson con manifestaciones neurológicas. Los actualmente disponibles, penicilamina y trientine, se han visto asociados a un riesgo de empeoramiento neurológico a las pocas semanas de su inicio (tasa de empeoramiento con penicilamina 50% y con trientine 26%). Las sales de zinc tienen un inicio de acción anticobre muy lenta (4-6 meses) por lo que, a pesar de ser un buen fármaco para la fase de mantenimiento cuando el paciente está estable, se desaconseja su uso en pacientes que presentan síntomas neurológicos progresivos de una manera aguda.

El tetratiomolibdato de amonio se está investigando en la actualidad como posible fármaco de inicio para el tratamiento de la EW con manifestaciones neurológicas.

Solamente existe un ensayos clínicos aleatorizados comparándolos con los otros tratamientos existentes (con trientine), pero por las evidencias extraídas de las diferentes series de pacientes parece que provoca una tasa de empeoramiento neurológico menor que los fármacos anteriores (4%). Presenta un riesgo considerable de efectos secundarios elevado de alteración de la médula ósea (anemia o leucopenia) y elevación de las enzimas hepáticas. No obstante, estos efectos adversos son de leve intensidad y suelen responder bien a un periodo de descanso del fármaco.

En nuestra serie todos los pacientes experimentaron una mejoría de la clínica neurológica que alcanzó la significación estadística cuando se midió con escalas desarrolladas específicamente para los síntomas neurológicos de la EW. Ninguno de ellos presentó un empeoramiento tras el inicio del tratamiento. En dos pacientes hubo una mejora de las lesiones radiológicas de la RMN craneal, que se ha descrito en la literatura como posible factor de buen pronóstico para la respuesta al tratamiento. En uno de nuestros pacientes (20% del total) observamos una leve depresión de la hemoglobina y glóbulos blancos y leve elevación de las transaminasas, que respondió bien al suspender el fármaco y reintroducirlo a mitad de dosis.

Por todo ello se puede concluir que el tetratiomolibdato de amonio puede ser un buen fármaco para el tratamiento inicial de la enfermedad de Wilson con síntomas neurológicos debido a su elevada eficacia, con una tasa de empeoramiento inferior a los fármacos disponibles hasta ahora, a pesar de tener riesgo de

efectos secundarios que pueden ser, generalmente, leves y reversibles.

En la actualidad no está comercializado y hacen falta más estudios aleatorizados para que este medicamento sea finalmente aprobado por la agencia europea del medicamento (EMA) y la americana (FDA), ya que el tratamiento actual de la enfermedad de Wilson con síntomas neurológicos puede tener, en algunos casos, unos resultados decepcionantes.

5.CONCLUSIONES

- En nuestro estudio, el tratamiento inicial de la enfermedad de Wilson en cinco pacientes con tetratiomolibdato de amonio fue efectivo, produciéndose una mejoría estadísticamente significativa de los síntomas neurológicos. Ningún paciente presentó empeoramiento neurológico a las ocho semanas del tratamiento.
- Dos de los cinco pacientes (40%) presentaron mejoría en las imágenes radiológicas por RMN craneal a las ocho semanas del tratamiento
- Los efectos secundarios se presentaron en un paciente (20%) en forma de leve anemia y leucopenia y ligera elevación de las transaminasas, que fue reversible al suspender unos días el fármaco.
- Por todo ello, concluimos que el tetratiomolibdato de amonio puede ser un fármaco útil en el tratamiento inicial de la enfermedad de Wilson con afectación neurológica. Existe una necesidad de un fármaco de estas características ya que los tratamientos existentes en la actualidad tienen riesgos de provocar un empeoramiento de los síntomas neurológicos (50% con penicilamina y 26% con trientine) o tienen un inicio de acción lento (sales de zinc)

Bibliografía

1. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet* 2007;369:397-408.
2. Frydman M, Bonne-Tamir B, Farrer LA, et al. Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13: linkage to the esterase D locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:1819-21.
3. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993; 5: 327–37.
4. Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet* 1993; 5: 344–50.
5. Walshe JM. Wilson's disease. The presenting symptoms. *Arch Dis Child* 1962; 37: 253–56.
6. Brewer GJ, et al. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol* 1987;44:490-493.
7. Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1184:173-187.
8. Owen CA. Wilson's disease: the etiology, clinical aspects and treatment of inherited copper toxicosis. New Jersey: Neyes, 1981:1-22.
9. Westphal C. Über eine dem Bilde der cerebrosinalen grauen Degeneration ähnliche Erkrankung des centralen Nerven-systems ohne anatomische Befund nebst einigen Bemerkungen über paradoxe Contraction. *Arch Psychiat Nervenkrh* 1883;14:87-134.
10. Strümpel A. Über die Westphal'sche Pseudosklerose und über diffuse Hirnsklerose, insbesondere bei Kindern. *Dt Z Nervheilk* 1898;12:116-149.

11. Tyler K. Fragments of neurologic history: "tetanoid chorea". And progressive lenticular degeneration. *Neurology* 1983;33:461-463.
12. Kayser B. Ueber einen Fall von angeborener grünlicher Verfärbung der Kornea. *Klin Mbl Augenheilk* 1902;40:22-25.
13. Fleischer B. Zwei weitere Fälle von grünlicher Verfärbung der Kornea. *Klin Mbl Augenheilk* 1903;41:489-491.
14. Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912;34:295-509.
15. Hall HC. La Dégénérescence hépato-lenticulaire. Paris, Masson, 1921.
16. Cummings JN. The copper and iron of brain and liver in the normal and hepatolenticular degeneration. *Brain* 1948;71:410-415.
17. Mandelbrote BM, Stanier MW, Thompson RHS, et al. Studies on copper metabolism in demyelinating diseases of the central nervous system. *Brain* 1948;71:212-228.
18. Walshe JM. The conquest of Wilson's disease. *Brain* 2009;132:2289-2295.
19. Walshe JM. Wilson's disease. New oral therapy. *Lancet* 1956a;267:25-26.
20. Walshe JM. Management of penicillamine nephropathy in Wilson's disease: a new chelating agent. *Lancet* 1969;293:1401-1402.
21. Brewer GJ, Askari F, Dick RB, Sitterly J, Fink JK, Carlson M, Kluin KJ, Lorincz MT. Treatment of Wilson's disease with tetrathiomolybdate V: control of free copper by tetrathiomolybdate and a comparison with trientine. *Trans Res* 2009;154(2):70-77.
22. Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate IV. Comparison of

tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch Neurol* 2006;63:521-527.

23. Petrukhin K, Fischer SG, Pirastu M, Tanzi RE, Chernov I, et al. Mapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene. *Nat Genet* 1993;5:338-343.

24. Gouider-Khouja N. Wilson's disease. *Park Relat Disord* 2009;15S3:S126-S129.

25. Ala A, Borjigin J, Rochwarger A, Schilsky M. Wilson disease in septuagenarian siblings: raising the bar for diagnosis. *Hepatology* 2005;41:668-670

26. Medici V, Mirante VG, Fassati LR, et al. Monotematica AISF 2000 OLT Study Group. Liver transplantation for Wilson's disease: The burden of neurological and psychiatric disorders. *Liver Transpl* 2005;11:1056-1063.

27. Linder MC, Hazegh-Azam M. Copper biochemistry and molecular biology. *Am J Clin Nutr* 1996;63:797-811.

28. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:195-198.

29. De Bie P, Muller P, Wijmenga C, Klomp LWJ. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *J Med Genet* 2007;44:673-688.

30. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, et al. U.S Acute Liver Failure Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947-954.

31. Santos RG, Alissa F, Reyes J, Teot L, Ameen N. Fulminant hepatic failure: Wilson's disease or autoimmune hepatitis? Implications for transplantation. *Pediatr Transplant* 2005;9:112-116.
32. Wiebers DO, Hollenhorst RW, Goldstein NP. The ophtalmologic manifestations of Wilson's disease. *Mayo Clin Proc* 1977;52:409-416.
33. Esmaeli B, Burnstine MA, Martonyi CL, Sugar A, Jonhson V, Brewer GJ. Regression of Kayser-Fleischer rings during oral zinc therapy: correlation with systemic manifestations of Wilson's disease. *Cornea* 1996;15:582-588.
34. Fleming CR, Dickson ER, Wahner HW, Hollenhorst RW, McCall JT. Pigmented corneal rings in non-Wilsonian liver disease. *Ann Intern Med* 1977;86:285-288.
35. Walshe JM, Yealland M. Wilson's disease: the problem of delayed diagnosis. *J Neurol Neurosurg* 1992;55:692-696.
36. Machado A, et al. Neurological manifestations in Wilson's disease: report of 119 cases. *Mov Disord* 2006;21:2192-2196.
37. Walshe JM, Yealland M. Chelation treatment of neurological Wilson's Disease. *Q J Med* 1993;86:197-204.
38. Svetel M, et al. Dystonia in Wilson's disease. *Mov Disord* 2001;16:719-723.
39. Young AB, Shoulson I, Penney JB, Starosta-Rubinstein S, Gomez F. Hubtington's disease in venezuela: neurologic features and functional decline. *Neurology* 1986;36:244-249.
40. Aggarwal A, Aggarwal N, Nagral A, Jankharia G, Bhatt M. A novel global assessment scale for Wilson's Disease (GAS for WD). *Mov Disord* 2009;24(4):509-518.
41. Czlonskowska A, Tarnacka B, Moller JC, Leinweber B, Bandmann O, Woimant F, et al. Unified Wilson's disease Rating

Scale: a proposal for the neurological scoring of Wilson's disease. *Neurol Neurochir Pol* 2007;41:1-12.

42. Xie YZ, Zhang XZ, Xu XH, Zhang ZX, Feng YK. Radiologic study of 42 cases of Wilson disease. *Skeletal Radiol* 1985;13:114-119.

43. Mak CM, Lam CW. Diagnosis of Wilson's disease: a comprehensive review. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008;45(3):263-290.

44. Sternlieb I. Perspectives on Wilson's disease. *Hepatology* 1990;12(5):1234-1239.

45. Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, Grimm G, Pabinger I, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997;113:212-218.

46. Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003;37:1475-1492.

47. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson's disease. *Liver Int* 2003;23:139-142.

48. Martins da Costa C, Baldwin D, Portmann B, Lolin Y, Mowat AP. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. *Hepatology* 1992;15:609-615.

49. Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W, Jessner W, Gschwantler M, et al. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:811-818.

50. Caca K, Ferenci P, Kuhn HJ, Polli C, Willgerodt H, et al. High prevalence of the H1069Q mutation in East German patients with Wilson disease: rapid detection of mutations by limited sequencing and phenotype-genotype analysis. *J Hepatol* 2001;35:575-581.

51. Margarit E, Bach V, Gomez D, Bruguera M, Jara P, 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;68:61-68.
52. Thomas GR, Roberts EA, Walshe JM, Cox DW. Haplotypes and mutations in Wilson's disease. *Am J Hum Genet* 1995;56:1315-1319.
53. Brewer GJ. Penicillamine should not be used as initial therapy in Wilson's disease. *Mov Disord* 1999;14:551-554.
54. Schilsky ML. Wilson disease: current status and the future. *Biochimie* 2009;91:1278-1281.
55. Brewer GJ, Dick RD, Jonhson V, et al. Treatment of Wilson's disease with Zinc: XV. Long-term follow up studies. *J Lab Clin Med* 1998;132:264-278.
56. Hoogenraad, TU. Paradigm shift in treatment of Wilson's disease: zinc therapy now treatment of choice. *Brain Dev* 2006;28:141-146.
57. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilson disease. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:139-164.
58. Pinter R, Hogger WA, McPherson E. Infant with severe penicillamine embryopathy born to a woman with Wilson's disease. *Am J Med Genet A*. 2004;128A(3):294-298.
59. Brewer GJ. Novel therapeutic approaches to the treatment of Wilson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7(3):317-324.
60. Czlonkowska A, Gadjia J, Rodo M. Effects of long-term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate. *J Neurol* 1996;243:269-273.

61. Brewer GJ. The use of copper-lowering therapy with tetrathiomolybdate in medicine. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18(1):89-97.
62. Brewer GJ. Neurologically presenting Wilson's Disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs* 2005;19:185-192.
63. Ogra Y, Suzuki KT. Targeting of tetrathiomolybdate on the copper accumulating in the liver of LEC rats. *J Inorg Biochem* 1998;70:49-55.
64. Bickel H, Neale FC, Hall G. A clinical and biochemical study of hepatolenticula degeneration (Wilson's disease). *Q J Med* 1957;26:527-558.
65. Walshe JM. Hudson memorial lecture. Wilson's disease: genetics and biochemistry, their relevance to therapy. *J Inherit Metab Dis* 1983b;6(Suppl 1):51-58.
66. Brewer GJ, Dick RD, Yuzbasiyan-Gurkan V, Tankanow, R, Young AB, et al. Initial therapy of patients with Wilson's disease with tetrathiomolybdate. *Arch Neurol* 1991;48:42-47.
67. Brewer GJ, Dick RD, Jonhson V, Wang Y, Yuzbasiyan-Gurkan V, et al. Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolybdate I. Initial therapy in 17 neurologically affected patients. *Arch Neurol* 1994;51:545-554.
68. Brewer GJ, Hedera P, Kluin KJ, Carlson M, Askari F, et al. Treatment of Wilson Disease with ammonium tetrathiomolybdate. III. Initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. *Arch Neurol* 2003;60:379-385.
69. Pan Q, Kleer CG, van Golen KL, Irani J, Bottema KM, et al. Copper deficiency induced by tetrathiomolybdate suppresses tumor growth and angiogenesis. *Cancer Res* 2002;62:4854-4859.

70. Prashkanth LK, Taly AB, Sinha S, Ravishankar S, Arunodaya GR, et al. Prognostic factors in patients presenting with severe neurological forms of Wilson's disease. *Q J Med* 2005;98:557-563.
71. Park HK, Lee JH, Lee MC, Chung SJ. MRI reversal in Wilson disease with trientine treatment. *Neurology* 2010;74:e72
72. Sinha S, Taly AB, Prashhanth LK, Ravishankar S, et al. Sequential MRI changes in Wilson's disease with de-coppering therapy: a study of 50 patients. *Br J Radiol* 2007;80:744-749