

Enfermedad de Wilson en Costa Rica: un enfoque genético y epidemiológico

Wilson's Disease in Costa Rica: A Genetic and Epidemiological Focus

Elizabeth Cramer Jenkins¹, Paula Neily Younes², Carolina Flores Alfaro³

1 Licenciatura en Medicina y Cirugía General, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), San José, Costa Rica.

2 Licenciatura en Medicina y Cirugía General, Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica (UCR), San José, Costa Rica.

3 Licenciatura en Medicina y Cirugía General, Facultad de Medicina, Universidad Latina, San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Elizabeth Cramer Jenkins cramer_ei@live.com

RESUMEN

La enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo que afecta el metabolismo del cobre, ocasionado por mutaciones en el gen **ATP7B**. Estas mutaciones interfieren con la correcta excreción del cobre, lo que resulta en su acumulación progresiva principalmente en el hígado, y en menor medida en órganos como el cerebro, los riñones y los ojos. Este acúmulo genera daño celular significativo, que puede manifestarse con una amplia gama de síntomas clínicos. Entre las principales manifestaciones están las afecciones hepáticas (como hepatitis crónica, hepatitis aguda, cirrosis o insuficiencia hepática), neurológicas (temblores, rigidez y movimientos descoordinados), psiquiátricas (depresión, ansiedad y psicosis) y oftalmológicas (anillo de Kayser-Fleischer). Costa Rica se destaca por tener una de las tasas más altas de incidencia de esta enfermedad a nivel mundial, especialmente en las provincias de San José y Puntarenas, lo que subraya la relevancia de los estudios genéticos en el país para su detección y manejo. El diagnóstico puede realizarse mediante historia clínica, pruebas bioquímicas y la escala de Leipzig; sin embargo, el estándar de oro es la secuenciación genética del gen **ATP7B**. El tratamiento incluye el uso de quelantes, como la penicilamina, que favorecen la excreción de cobre, sales de zinc para bloquear su absorción intestinal y una dieta baja en cobre. El diagnóstico temprano es crucial, ya que mejora significativamente el pronóstico al prevenir complicaciones graves y limitar el daño orgánico permanente.

Palabras clave: Enfermedad de Wilson, cobre, gen **ATP7B**, escala de Leipzig, anillo Kayser-Fleischer.

ABSTRACT

Wilson's disease is an autosomal recessive disorder that affects copper metabolism, caused by mutations in the **ATP7B** gene. These mutations disrupt proper copper excretion, leading to its progressive accumulation primarily in the liver and, to a lesser extent, in other organs such as the brain, kidneys, and eyes. This accumulation causes significant cellular damage, manifesting in a wide range of clinical symptoms.

Cómo citar:

Cramer Jenkins, E. Neily Younes, P. & Flores Alfaro, C. Enfermedad de Wilson en Costa Rica: un enfoque genético y epidemiológico. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 9(2). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v9i2.829>

Recibido: 24/Oct/2024

Aceptado: 29/May/2025

Publicado: 20/Jun/2025



Key manifestations include hepatic conditions (such as chronic hepatitis, acute hepatitis, cirrhosis, or liver failure), neurological symptoms (tremors, rigidity, and uncoordinated movements), psychiatric disorders (depression, anxiety, and psychosis), and ophthalmological signs (Kayser-Fleischer rings). Costa Rica stands out for having one of the highest global incidence rates of this disease, particularly in the provinces of San José and Puntarenas, emphasizing the importance of genetic studies in the country for its detection and management. Diagnosis can be made through clinical history, biochemical tests, and the Leipzig scale; however, the gold standard remains genetic sequencing of the **ATP7B** gene. Treatment includes the use of chelating agents, such as penicillamine, which promote copper excretion, zinc salts to block intestinal absorption, and a low-copper diet. Early diagnosis is crucial, as it significantly improves the prognosis by preventing severe complications and limiting permanent organ damage.

Keywords: Wilson's disease, copper metabolism, ATP7B gene, Leipzig scale, Kayser-Fleischer ring.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Wilson (EW), descrita por primera vez en 1912 por el neurólogo inglés Kinneir Wilson, también conocida como degeneración hepatolenticular progresiva, es un trastorno metabólico hereditario de tipo autosómico recesivo que afecta el metabolismo del cobre (Cu). Esto provoca una acumulación excesiva de Cu en el hígado, riñones, sistema nervioso central y ojos. Esto último origina las manifestaciones clínicas, bioquímicas e histológicas características de la enfermedad [1, 2]. Si no se diagnostica y trata a tiempo, la acumulación de Cu puede causar una discapacidad severa e incluso la muerte [3].

La EW se caracteriza por tener una gran variedad en su presentación fenotípica, sin embargo, hasta el momento no se ha identificado una correlación del fenotipo-genotipo, lo que da la posibilidad de que otros genes se encuentren involucrados, o bien, que estén relacionados a un conjunto de factores ambientales y epigenéticos [4, 5, 6]. Entre estos, cabe destacar el rol de las alteraciones en la microbiota intestinal, el ejercicio, el estrés y las toxinas, los cuales se relacionan con un incremento en la aparición de la enfermedad [5]. Aunque la EW es rara a nivel mundial, Costa Rica presenta la incidencia más alta documentada hasta la fecha [1, 2, 3, 7]. Este trabajo tiene como objetivo abordar la genética de la EW, con un enfoque integral que incluye temas como su epidemiología, epigenética, fisiopatología, patrones hereditarios, mutaciones genéticas, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento, centrados en la población de Costa Rica con el fin de formar un perfil detallado de la enfermedad en el país, al evaluar los factores que influyen en su aparición y distribución en diversas subpoblaciones.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura sobre la base genética de la EW, con una focalización en las mutaciones del gen ATP7B. El objetivo fue consolidar el conocimiento actual sobre los tipos de mutaciones, sus efectos funcionales y la epidemiología genética de la EW. La búsqueda incluyó bases de datos científicas como PubMed, Elsevier, Google Scholar, EBSCO. Se utilizaron palabras clave como “Enfermedad de Wilson”, “gen ATP7B” y “genética molecular”.

Los criterios de inclusión fueron estudios sobre mutaciones del gen ATP7B en la EW, artículos en inglés o español, investigaciones originales, metaanálisis y revisiones sistemáticas. Se excluyeron artículos en otros idiomas, publicaciones no revisadas por pares, artículos con menos de dos autores y editoriales o informes de casos sin datos genéticos sólidos. En total, se utilizaron 24 artículos.

La información relevante extraída incluyó la demografía de las poblaciones estudiadas, tipos de mutaciones identificadas, correlaciones genotipo-fenotipo, métodos diagnósticos y la importancia clínica de las mutaciones de ATP7B. Así mismo, se analizaron estudios poblacionales y de epidemiología genética para abordar las frecuencias de mutación y las variaciones étnicas. Los hallazgos clave sobre la distribución geográfica de las mutaciones y sus implicaciones en el diagnóstico y asesoramiento genético fueron sintetizados y discutidos.

Epidemiología

La prevalencia global de la enfermedad de Wilson (EW) es de aproximadamente 1 por cada 30 000 a 50 000 personas, y se estima que 1 de cada 90 individuos es portador de una copia anormal del gen ATP7B [8]. En ciertas poblaciones, como judíos, árabes, italianos, japoneses, chinos e indios de Europa del Este, la prevalencia es mayor. La EW afecta por igual a hombres y mujeres, aunque los hombres tienden a desarrollar más síntomas neurológicos, mientras que las mujeres tienen un mayor riesgo de insuficiencia hepática [1, 3]. Sin embargo, en estudios en Francia, Taiwán y Polonia, se ha reportado una mayor prevalencia en hombres, posiblemente debido a diferencias en el metabolismo del hierro y el efecto protector de los estrógenos en mujeres [3].

Los síntomas suelen aparecer entre los 5 y 40 años, aunque se han documentado casos en ambos extremos de la vida; tanto en un bebé de 8 meses con pruebas de función hepática anormales y personas en su octava década de vida⁹. Los hermanos de los pacientes con EW tienen un 40 % de riesgo de desarrollar la enfermedad y los hijos, un riesgo del 0,5 % [9]. Por ello, se recomienda realizar pruebas de detección a familiares de primer grado entre los 3 y 40 años [9].

Prevalencia en Costa Rica

En Costa Rica, la prevalencia estimada es de 6 por 100 000 habitantes, lo que lo convierte en el país con mayor incidencia a nivel mundial [6]. El fallo hepático agudo, causado por EW, en pacientes pediátricos alrededor del mundo, ocurre en aproximadamente 5 % de los casos, en comparación con Costa Rica donde se ve en 17 % de los niños afectados [10]. La prevalencia de EW varía mucho según la zona geográfica; desde 0.6 a 3.9: 100 000. San José es la provincia con las tasas más altas (3.9: 100 000), seguidos por la zona de Puntarenas (3.6:100 000) (ver figura 1) [10].

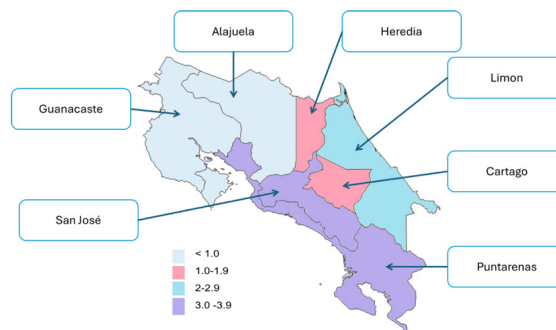


Figura 1. Mapa de prevalencia de la enfermedad de Wilson en Costa Rica

Fuente: Elaboración propia.

Epigenética

Se han propuesto varias hipótesis para explicar la alta prevalencia de la EW en Costa Rica, incluyendo la consanguinidad y un posible efecto fundador genético de origen italiano [3, 11]. Un estudio en Costa Rica identificó una mutación genética que coincide con una presente en una población de Cerdeña, Italia [2]. Los

registros históricos y genealógicos indican que colonos sardos llevaron esta mutación a Centroamérica hace varios siglos [2, 5, 12].

Adicionalmente, se ha sugerido que la baja actividad física en la población costarricense podría contribuir a la alta incidencia de EW [2]. La dieta y la microbiota intestinal también juegan un papel importante, ya que las alteraciones en estas pueden influir en la patogenia de diversas enfermedades, incluida la EW [5].

Genética

La EW es una afección autosómica recesiva monogénica que generalmente se presenta de forma asintomática [11], por lo cual no se manifiesta en la generación posterior [6]. Sin embargo, puede ocurrir en poblaciones con una frecuencia particularmente alta de portadores de EW o en pacientes con antecedentes familiares que involucran dos o más generaciones sucesivas [6]. Estudios recientes han identificado la EW a través de patrones de herencia atípicos, como la presencia de tres mutaciones consecutivas en un solo paciente o la disomía segmentaria uniparental, que ocurre cuando se heredan ambos homólogos de un cromosoma de uno de los padres [13]. Para comprender las implicaciones genéticas clínicas, se debe considerar el genotipo asintomático de los padres o se deben obtener secuencias de ATP7B [6].

Gen ATP7B, estructura proteica y función

ATP7B es el único gen identificado como responsable de esta patología. Se encuentra en el cromosoma humano 13q14 y contiene 20 intrones, 21 exones y alrededor de 800 mutaciones documentadas por la “Human Gene Mutation Database” [14]. Este gen se expresa altamente en el hígado, aunque la proteína también se ha detectado en el cerebro, riñones, pulmones, células epiteliales intestinales, placenta y glándulas mamarias [6, 15, 16, 17, 11]. El gen codifica una proteína compuesta por 1 465 aminoácidos, sintetizada en el retículo endoplásmico y expresada en la región trans-Golgi [6].

La proteína de este gen pertenece a la familia de las ATPasas tipo P clase 1B (PIB), encargadas de exportar cobre y otros metales pesados desde el citoplasma celular. Tiene un dominio de fosfatasa (dominio A) [5], un dominio de fosforilación (dominio P), un dominio de unión a nucleótidos (dominio N) y un dominio M, que incluye ocho canales p.H1069Q iónicos [6, 18, 19, 11, 12]. El transporte de Cu es un mecanismo activo dependiente de ATP (figura 2) y se ve afectado por mutaciones homocigotas o heterocigotas [11].

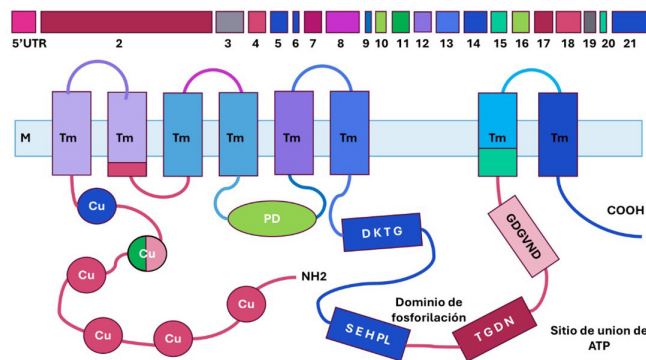


Figura 2. Estructura del gen ATP7B.

Nota: En la parte superior, se observa un esquema del gen ATP7B, representado con sus 21 exones en diferentes colores. En la parte inferior, se muestra la estructura de la proteína ATP7B, con diferentes dominios y regiones funcionales. Esta representación es útil para comprender cómo las mutaciones en el gen ATP7B pueden afectar la función de la proteína y provocar enfermedades como la enfermedad de Wilson. Cu: cobre. Tm: Dominios transmembrana. PD: Dominio de fosforilación. DKTG, SEHPL, TGDN,

GQGIND: secuencias altamente conservadas dentro de la proteína. COOH: extremo carboxilo de la proteína. NH2: extremo amino de la proteína.

Fuente: Elaboración propia.

Mutación de gen ATP7B

Se han descrito más de 800 variantes patogénicas en el gen ATP7B (figura 3). Las mutaciones más comunes son las mutaciones sin sentido, seguidas de inserciones, deleciones y mutaciones en el sitio de empalme [16]. Las mutaciones raras incluyen la deleción completa de un exón en la región promotora y la disomía monogénica [6]. La mayoría de las mutaciones se ubican en los dominios M y N en pacientes presintomáticos o aquellos con síntomas hepáticos [6]. La mutación p.H1069Q es una de las más comunes en la población alélica, con una frecuencia del 10-40 % [6, 11, 17, 19].

Esta mutación ocurre cuando la histidina del complejo SEHPL, ubicado en el dominio N de ATP7B, es reemplazada por ácido glutámico. Esto provoca un plegamiento incorrecto de las proteínas en dicho dominio, una fosforilación anormal en el dominio P, una disminución en la afinidad de unión al ATP y una reducción en la estabilidad térmica.

Las mutaciones comunes de ATP7B incluyen p.E1064A, p.R778L, p.G943S y p.M769V [5, 6]. La mutación p.E1064A ocurre en el complejo SEHPL, inhabilitando completamente la afinidad de unión de ATP sin causar plegamiento incorrecto de proteínas, anomalías en el transporte o inestabilidad térmica⁶. La mutación p.R778L afecta el transporte de Cu, mientras que las mutaciones p.G943S y p.M769V provocan un metabolismo defectuoso del Cu, pero mantienen los niveles de ceruloplasmina [11, 6]. La mutación sin sentido p.H1069Q es la más común en América del Norte y Europa, mientras que la mutación sin sentido p.R778L es predominante en la población asiática [6].

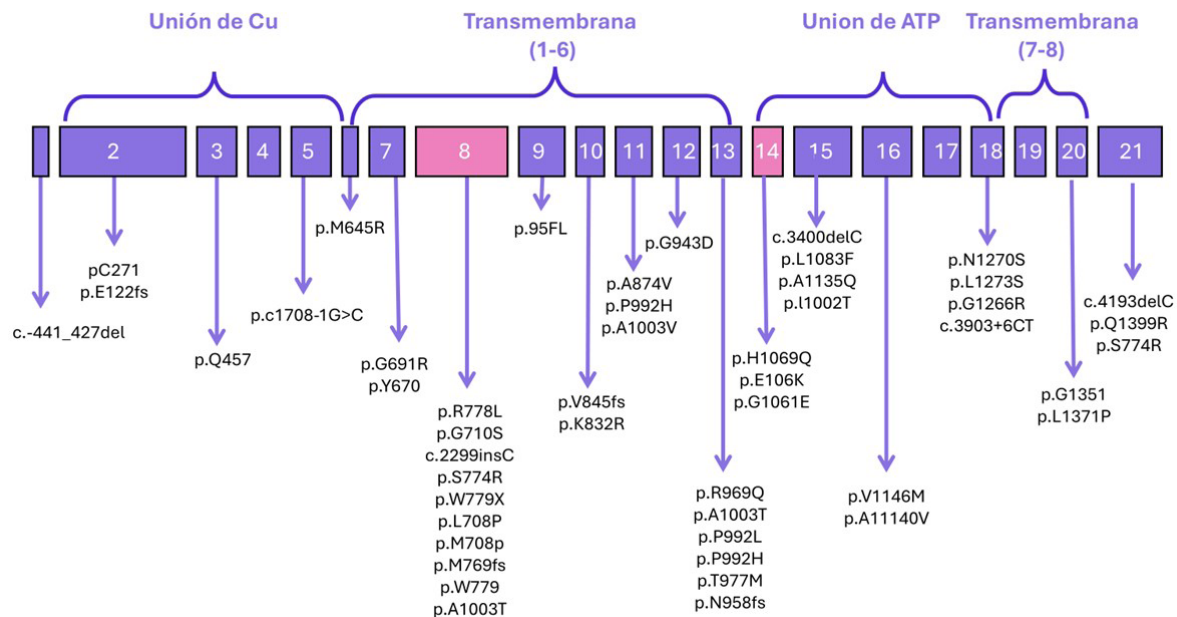


Figura 3. Representación esquemática de gen ATP7B con mutaciones más comunes incluyendo p.H1069Q, p.E1064A, p.R778L, p.G943S y p.M769V

Fuente: Elaboración propia.

La correlación genotipo-fenotipo más consistente es que la enfermedad más grave y de inicio temprano, con presentación predominantemente hepática, se asocia con mutaciones que causan una pérdida de la actividad de la ATPasa. También, se ha demostrado que los polimorfismos genéticos en ATP7B, otros genes y factores epigenéticos afectan el fenotipo al afectar la estructura y función de la proteína ATP7B [6, 13].

Fisiopatología

El Cu es esencial como cofactor para las enzimas, la movilización de hierro y la desintoxicación de radicales libres [20]. La ingesta promedio de Cu es de 1,5 a 2,5 mg/día por medio de la alimentación; se absorbe en el estómago y duodeno por medio del CTR1 [17]. Posteriormente, ingresa al torrente sanguíneo a través de la proteína ATP7A, donde se une a la albúmina y la transcupreína para su transporte al hígado [20, 21]. En el hígado, los hepatocitos absorben Cu a través de CTR1, y, dentro del hepatocito, la proteína ATOX1 entrega el Cu al transportador ATP7B, el cual incorpora Cu en la apoceruloplasmina para formar ceruloplasmina para la circulación sanguínea. La apoceruloplasmina es la forma no unida al cobre de la ceruloplasmina. Para ser funcional, la apoceruloplasmina debe unirse a 6 átomos de cobre, convirtiéndose en holoceruloplasmina, que participa en el metabolismo del hierro y la homeostasis del cobre. Asimismo, ATP7B también facilita la excreción de Cu en la bilis [6, 16, 17, 19, 21].

La EW ocurre cuando mutaciones afectan el gen que sintetiza el transportador ATP7B, alterando la incorporación y excreción de Cu¹. Esto resulta en la acumulación de Cu citoplasmático, y el cuerpo lo compensa al reducir la absorción intestinal y aumentar su unión a las proteínas para disminuir su potencial tóxico [20]. Cuando este mecanismo compensatorio se ve superado, el Cu comienza a generar radicales libres, lo que oxida las estructuras internas y daña los hepatocitos, de manera que el Cu escapa al torrente sanguíneo¹¹. A medida que el Cu libre en plasma aumenta, es fácilmente absorbido por varios tejidos, donde también causa daño al generar radicales libres [21]. En el cerebro, los ganglios basales y la corteza cerebral son particularmente vulnerables a la toxicidad del Cu, lo que lleva a manifestaciones neurológicas y psiquiátricas [21, 22]. En el ojo, el Cu se acumula en la membrana de Descemet de la córnea, formando anillos de Kayser-Fleischer [1, 7] y también afecta preferentemente a los riñones, las articulaciones y las membranas de los eritrocitos [20].

Presentación clínica

La EW presenta una gran variabilidad clínica, y afecta principalmente al hígado, el sistema neurológico y el psiquiátrico [1]. En etapas tempranas, puede ser asintomática o tener síntomas inespecíficos, lo que retrasa el diagnóstico. Las manifestaciones hepáticas, comunes en niños y adolescentes, pueden variar desde un leve aumento de enzimas hepáticas hasta hepatitis aguda, cirrosis o insuficiencia hepática fulminante [3, 10, 22, 23]. La afectación neurológica y psiquiátrica más frecuente en adultos incluye temblores, rigidez, disartria y síntomas similares a la enfermedad de Parkinson, así como cambios cognitivos y de personalidad [16]. Los síntomas psiquiátricos, como depresión, ansiedad y psicosis, a menudo preceden a los neurológicos, lo que puede llevar a un diagnóstico erróneo de trastornos psiquiátricos [16].

Un signo patognomónico de la EW es el anillo de Kayser-Fleischer [1, 15] (ver figura 4); una pigmentación dorada o verdosa en la córnea causada por depósitos de Cu, visible en aproximadamente el 60 % de los pacientes, especialmente en aquellos con síntomas neurológicos [1, 7]. Sin embargo, puede estar ausente en casos con predominio hepático, lo que refuerza la necesidad de un diagnóstico integral [1].

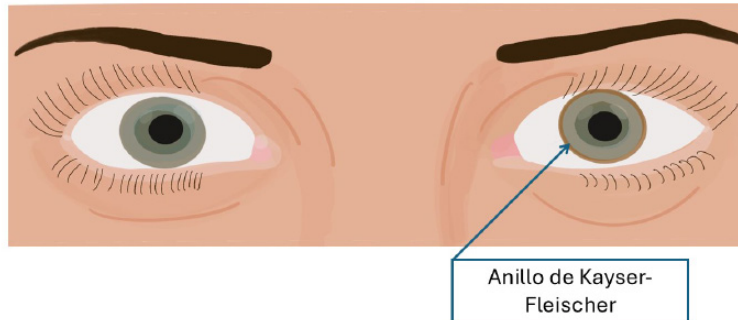


Figura 4. El anillo de Kayser-Fleischer es un signo patognomónico de la EW

Nota: En esta figura ilustrativa se compara el ojo derecho (normal) con el ojo izquierdo (con el anillo de Kayser-Fleischer), producido por la acumulación de Cu en el perímetro de la córnea.

Fuente: Elaboración propia.

Adicionalmente, otras manifestaciones menos comunes, pero importantes, incluyen la afectación renal, que puede manifestarse como síndrome de Fanconi, una tubulopatía proximal que resulta en pérdida excesiva de glucosa, fosfato y aminoácidos en la orina [16]. Las alteraciones hematológicas, como la anemia hemolítica no inmune por la toxicidad del Cu, también pueden ser un signo de la enfermedad y presentan un test de Coombs negativo [1].

La anemia hemolítica, un trastorno caracterizado por la destrucción prematura de los eritrocitos en el torrente sanguíneo, se presenta con frecuencia en la EW debido a la toxicidad del cobre acumulado en el hígado, lo cual afecta la membrana de los glóbulos rojos [1]. Por lo tanto, dicha anemia hemolítica se caracteriza como no inmune y presenta un test de Coombs negativo [1].

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Wilson en Costa Rica

Manifestaciones hepáticas	Manifestaciones neurológicas	Manifestaciones psiquiátricas
- Inicialmente presenta depósitos de glucógeno en núcleo del hepatocito que conlleva a fibrosis. - Elevación asintomática de aminotransferasas. - Hepatitis aguda o crónica. - Ictericia. - Cirrosis. - Falla hepática.	- Depósito de Cu en núcleo lenticular, cerebelo y sustancia negra. - Trastornos de movimiento. - Disartria (91 %) - Alteración de la marcha (75 %) - Disonía y rigidez (66 %) - Temblor (69 %) - Disfagia (50 %)	- Bajo rendimiento escolar. - Depresión. - Labilidad emocional. - Pérdida de inhibición sexual. - Psicosis.

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia [7].

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EW es principalmente clínico y se complementa con exámenes de laboratorio. Típicamente, la ceruloplasmina y el Cu total en suero están disminuidos [1, 16, 18, 24]. La excreción urinaria de Cu en 24 horas aumentada también es un indicador clave, que refleja el Cu no ligado a ceruloplasmina. Para evaluar la concentración de Cu en el parénquima hepático, se realiza una biopsia que mide la acumulación real de Cu [1, 18, 24]. La escala de Leipzig es una herramienta útil (ver cuadro 2) que asigna un valor de 0 a 4 para la probabilidad diagnóstica: 0 indica ausencia, 2 o menos es un diagnóstico no probable, 3 es un posible diagnóstico y 4 confirma la enfermedad. Cabe destacar que el sistema de puntuación de Leipzig no ha sido evaluado a profundidad, simplemente ofrece una orientación sobre la estrategia diagnóstica [6, 14, 16].

Cuadro 2. Sistema de puntuación de Leipzig para la enfermedad de Wilson.

Signos y síntomas	Puntuación	Otras Pruebas	Puntuación
Anillo de Kayser-Fleischer		Cuantificación de cobre en hígado	
Presente	2	>250 µg	-10
Ausente	0	50-249 µg	1
Síntomas neurológicos		Normal < 50 µg	-1
Severos	2	Gránulos (+) de rodanina	1
Leves	1	Cobre en orina	
Ausentes	0	Normal	0
Anemia hemolítica Coombs Negativo		1-2 veces el límite superior normal	1
Presente	1	>2 veces el límite superior normal	2
Ausente	0	Normal, pero >5 veces el límite superior normal después de penicilamina	2
Puntuación total		Análisis mutacional	
4 o más	Diagnóstico establecido	Mutación en ambos cromosomas	4
3	Diagnóstico posible, se ocupan más pruebas	Mutación en 1 cromosoma	1
2 o menos	Diagnóstico muy improbable	Ninguna mutación detectada	0

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia [17].

Estos indicadores pueden ser imprecisos debido a la variabilidad en la presentación de la enfermedad [16]. Esta diversidad fenotípica dificulta el diagnóstico basado solo en datos clínicos y bioquímicos, por lo que el diagnóstico genético se ha vuelto el método preferido cuando los resultados son inconclusos [1, 6, 16]. El diagnóstico genético presenta retos por la cantidad de mutaciones posibles y el hecho de que la mayoría de los pacientes son heterocigotos combinados [16]. Antes se utilizaban técnicas como PCR/RFLP, electroforesis y secuenciación de Sanger, pero estos métodos resultaban ineficientes y lentos [16]. La secuenciación directa del gen ATP7B es ahora el estándar de oro para el diagnóstico, especialmente en regiones donde prevalecen ciertas mutaciones, lo que facilita un diagnóstico más rápido [20]. En Europa central, la mutación H1069Q es común, mientras que en España, la mutación Met645Arg afecta a más de la mitad de los pacientes [20]. No obstante, un resultado negativo en pruebas genéticas específicas no descarta completamente la EW, ya que pueden existir otras mutaciones no identificadas [16, 20].

Tratamiento

El tratamiento de la EW no es curativo, sino crónico y multidisciplinario. Sus principales objetivos son eliminar el exceso de Cu acumulado y prevenir su nueva acumulación. Brindar tratamiento temprano a los pacientes es crucial, ya que puede prevenir complicaciones y mejorar significativamente el pronóstico de los pacientes [16, 20].

El tratamiento de primera línea incluye el uso de agentes quelantes, principalmente la penicilamina, que facilita la excreción del Cu a través de la orina. La penicilamina ha demostrado ser eficaz en la mayoría de los casos, aunque su uso puede estar asociado a efectos secundarios, como reacciones alérgicas, lo cual requiere ajustes en el tratamiento o la introducción de alternativas como la trientina [1, 20]. Además, se recomienda el uso de sales de zinc, que actúan inhibiendo la absorción intestinal del Cu. Este tratamiento se complementa con una dieta baja en Cu, que limita la ingesta de alimentos ricos en este mineral, como los mariscos, el hígado, y ciertos frutos secos, contribuyendo a la prevención de la reabsorción de Cu [1, 6, 20]. El manejo debe ser individualizado según la etapa de la enfermedad y las manifestaciones hepáticas o neurológicas. En casos graves, como cirrosis, puede ser necesario un trasplante hepático [1, 23].

Detección temprana de la enfermedad de Wilson en población pediátrica en Costa Rica

El fallo hepático agudo causado por EW en pacientes pediátricos ocurre en aproximadamente el 5 % de los casos a nivel mundial, sin embargo, en la población pediátrica en Costa Rica es estimado en 2.2 por cada 100 000 habitantes [22]. La presentación clínica más común son los síntomas hepáticos, incluyendo hepatitis aguda y crónica, así como hepatomegalia [3, 22, 24]. Para reducir la mortalidad y morbilidad asociadas, el Hospital Nacional de Niños de Costa Rica (HNN) ha establecido un departamento dedicado a estudios genéticos en la población pediátrica [2, 23, 24].

En un estudio retrospectivo, realizado a nivel nacional de Costa Rica, se analizaron 140 historias clínicas de pacientes pediátricos que presentaban un puntaje ≥ 4 en la escala de Leipzig. Este estudio reveló que los primeros síntomas se presentaron en un promedio de 10.1 ± 2.1 años, y la edad de diagnóstico osciló entre 1 y 17 años, con un promedio de 8.8 ± 3.6 años [2, 22, 23]; en el último estudio realizado, no se observaron pacientes con síntomas neuropsicológicos, a diferencia de un estudio anterior que reportó un solo caso [3, 22], por lo cual se especuló que se habían detectado todos los casos de EW en la población pediátrica hasta la fecha, con la esperanza de que las campañas de tamizaje realizadas por el HNN permitan dar tratamiento temprano y oportuno a los pacientes con EW, y así poder prevenir las complicaciones a largo plazo [24].

Un hallazgo relevante en estos estudios es que el promedio de excreción de Cu en la orina estaba alterado en todos los pacientes, con un promedio de 18.9 ± 30.7 $\mu\text{mol}/24\text{h}$ [2, 22, 23]. Además, todos los pacientes presentaron niveles de ceruloplasmina más de un 50 % por debajo del límite inferior (0.1 g/L) [22, 24].

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Wilson es un trastorno genético autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen ATP7B, clave en la homeostasis del Cu. Estas mutaciones afectan el transporte y excreción de Cu, lo que provoca su acumulación en el hígado, cerebro y otros órganos. Entre las mutaciones más comunes están las de cambio de sentido, sin sentido, inserciones, deleciones y en sitios de empalme.

Si bien la EW tiene una baja prevalencia global, en Costa Rica se observa una incidencia elevada, atribuida en parte a la consanguinidad en ciertas comunidades. La endogamia, derivada de matrimonios entre familiares cercanos, ha incrementado la transmisión de mutaciones recesivas del gen ATP7B, sobre todo en zonas

rurales o aisladas. Además, el “efecto fundador” y la menor diversidad genética en algunas regiones han contribuido a una mayor concentración de estas mutaciones.

Las manifestaciones clínicas de la EW son variadas, desde formas asintomáticas hasta insuficiencia hepática y trastornos neurológicos o psiquiátricos graves. Esto complica el diagnóstico temprano, que es fundamental para mejorar el pronóstico. El diagnóstico de EW combina criterios clínicos, pruebas bioquímicas (como ceruloplasmina sérica baja y cobre urinario elevado), así como la secuenciación del gen ATP7B sigue siendo el “gold standard” para confirmar el diagnóstico.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores mencionados declaran no poseer ningún conflicto de interés.

Declaración de financiamiento

Los autores mencionados declaran no haber recibido ningún financiamiento a la hora de realizar el artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dooley JS, Weiss KH. History of Wilson Disease. En: Weiss KH, editor. Wilson Disease: Pathogenesis, Molecular Mechanisms, Diagnosis, Treatment and Monitoring [Internet]. 1st ed. San Diego: Academic Press; 2019. p. 3-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811077-5.00001-3> [citado 10 de octubre de 2024].
2. Jiménez G, Cambronero VV, Morales C, Mora A, Guzmán C, Jiménez-Rivera C. Enfermedad de Wilson: experiencia pediátrica en Costa Rica. Gastroenterol Hepatol. 2009;32(4):274-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2008.12.003> [citado 24 de agosto de 2024].
3. Camacho Solís MM, Fernández Sequeira DM, Solís Sánchez PB, Fernández Cascante JM, Chacón Jiménez LM. Situación actual de egresos hospitalarios asociados a enfermedad de Wilson en Costa Rica. Rev Coleg Microbiol Quim Clín Costa Rica. 2019;25(3):160-4. Disponible en: <http://revista.microbiologos.cr/wp-content/uploads/2020/02/Articulo-1.pdf> [citado 7 de agosto de 2024].
4. Ferenci P. Are the new genetic tools for diagnosis of Wilson disease helpful in clinical practice? [Internet]. 2nd ed. Valencia: Elsevier; 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32613181/> [citado 21 de agosto de 2024].
5. Medici V, Weiss KH. Genetic and environmental modifiers of Wilson disease. Handb Clin Neurol. 2017;142:35-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63625-6.00004-5> [citado 6 de octubre de 2024].
6. Chang IJ, Hahn SH. The genetics of Wilson disease. Handb Clin Neurol. 2017;142:19-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63625-6.00003-3> [citado 3 de agosto de 2024].
7. Benavides A. Tratamiento y evolución de los pacientes con Wilson fulminante documentados durante el periodo 1990-2015 en el Hospital San Juan de Dios. Desarrollo de un protocolo para el manejo médico inicial [Tesis de maestría]. Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2015. Disponible en: <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/bitstream/123456789/3155/1/38907.pdf> [citado 22 de octubre de 2024].

8. Sandahl TD, Laursen TL, Munk DE, Vilstrup H, Weiss KH, Ott P. The prevalence of Wilson's disease: An update. *Hepatology*. 2020;71(2):722–32. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hep.30911> [citado 24 de agosto de 2024].
9. Lo C, Bandmann O. Epidemiology and introduction to the clinical presentation of Wilson disease. En: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. 2017;142:7–17. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63625-6.00002-1> [citado 27 de agosto de 2024].
10. Penon-Portmann M, Lotz-Esquivel S, Chavez Carrera A, et al. Wilson disease in Costa Rica: Pediatric phenotype and genotype characterization. *JIMD Rep*. 2020;52:55–62. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmd2.12098> [citado 6 de septiembre de 2024].
11. Medici V, LaSalle JM. Genetics and epigenetic factors of Wilson disease. *Ann Transl Med*. 2019;7(Suppl 2):S58. Disponible en: <https://doi.org/10.21037/atm.2019.01.67> [citado 22 de octubre de 2024]. atm.amegroups.org
12. Czlonkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P. Nature Reviews Disease Primers article: Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;4:1–44. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0076-3> [citado 23 de septiembre de 2024].
13. Coffey AJ, Durkie M, Hague S, McLay K, Emmerson J, Lo C, et al. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. *Brain*. 2013;136(5):1476–87. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/brain/awt035> [citado 21 de septiembre de 2024].
14. Alfaro A. Tratamiento y evolución de los pacientes con Wilson fulminante documentados durante el periodo 1990–2015 en el Hospital San Juan de Dios [Especialidad en gastroenterología]. San José: Universidad de Costa Rica; 2015. Disponible en: <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/handle/123456789/3155> [citado 22 de octubre de 2024].
15. Palittiya S. Kayser-Fleischer Ring - an overview. En: *Kayser-Fleischer Ring* [Internet]. 1st ed. Estados Unidos: Elsevier; 2018. [citado 22 de octubre de 2024].
16. Ferenci P. Chapter 14: Diagnosis of Wilson disease. En: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. 3rd ed. Elsevier; 2017. p. 171–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63625-6>.
17. Zapater López R, Marcos Carrasco N, Téllez Villajos L, Martínez González J. Enfermedades hepáticas de causa metabólica. *IRYCIS*. 2020;4:191–202. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2020.02.003> [citado 5 de agosto de 2024].
18. Hernández Villén MD, López Martínez S. Enfermedad de Wilson. *Rev Lab Clín*. 2011;4(2):102–11. Disponible en: https://www.academia.edu/61782768/Enfermedad_de_Wilson [citado 22 de octubre de 2024]. doi: 10.1016/j.labcli.2011.02.001.
19. Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: A 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(6):512–20. doi: 10.1016/j.clinre.2018.03.007. Epub 2018 Apr 4. PMID: 29625923. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29625923/> [citado 12 de octubre de 2024].
20. Millan Jiménez A, Ruiz Moreno M. Enfermedad de Wilson. Asociación Española de Pediatría [Internet]. 2014. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/wilson.pdf> [citado 22 de octubre de 2024].

21. Scheiber IF, Brůha RF, Dušek PF. Pathogenesis of Wilson disease. Handb Clin Neurol [Internet]. 2017;142:43-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63625-6.00005-7> [citado 25 de agosto de 2024].
22. Hevia-Urrutia F, Alvarado-Echeverría I, Sanabria-Castro A, et al. National Alliance for Wilson's disease: health policy in Costa Rica. Hepatol Med Policy. 2017;2:1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s41124-016-0012-x> [citado 31 de agosto de 2024].
23. Poujois A, Sobesky R, Meissner WG. Liver transplantation as a rescue therapy for severe neurologic forms of Wilson disease. Neurology. 2020;97(21):e2189-202. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32398357/> [citado 28 de septiembre de 2024].
24. Schilsky M. Wilson disease: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Clin Liver Dis [Internet]. 2017;21(4):755-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.06.011> [citado 24 de septiembre de 2024].