

Enfermedad de Wilson:
¿Qué es? ¿Cómo se vive? ¿Cómo *avanza* su estudio?

Pilar Puig Castellvi
Institut: Col·legi Arbell

ÍNDICE

1. Introducción.....	p.4
2. El síndrome de Wilson como un error genético.....	p.5-7
3. Consultas a personas que realizan estudios sobre esta enfermedad.....	p.8-15
3.1 Dr. Peter Ferenci.....	p.8-10
3.2. Asociación de Wilson.....	p.11-12
3.3 Universidad de Navarra.....	p.13
3.4 Hospital Joan XXIII (Tarragona).....	p.14
3.5 Doctora de Costa Rica.....	p.15
4. Formas de detectar la enfermedad.....	p.16-17
5. Un caso real.....	p.18-26
5.1 Primeras manifestaciones.....	p.18-19
5.2 Enfermedades a descartar.....	p.20
5.3 Pruebas sometidas.....	p.21
5.4 Tratamiento y sus causas que le provocaron.....	p.22
5.5 Consecuencias del diagnóstico tardío en la enfermedad.....	p.23
5.6 Consecuencias que hubieran podido pasar de no diagnosticarle la enfermedad.....	p.24
5.7 La vida que tiene que llevar una persona afectada.....	p.25
5.8 Médicos consultores o clínicos que se llevaron a cabo.....	p.26
6. Alimentos.....	p.27-28
6.1 Alimentos con mayor cantidad de cobre.....	p.27-28
7. Medicamentos.....	p.29
7.1 ¿Qué son medicamentos huérfanos?.....	p.29
7.2 ¿Cuál es un "droga huérfana?.....	p.29
7.3 Adquisición de los medicamentos.....	p.29
8. Investigación.....	p.30
8.1 Investigación de dicha enfermedad.....	p.30-31
9. Asociaciones.....	p.32
9.1 Asociaciones en España.....	p.32
10. Preguntas que se pregunta la gente.....	p.33
10.1 ¿Es un enfermedad problemática?.....	p.33
10.2 ¿Tiene cura la enfermedad?.....	p.33
10.3 ¿La tendrá algún famoso la enfermedad?.....	p.33
11. La conclusión.....	p.34
Anexo 1.....	p.35-36
Anexo 2.....	p.37-83
Anexo 3.....	p.84
Anexo 4.....	p.85-97
Anexo 5.....	p.98-105
Anexo 6.....	p.106
Anexo 7.....	p.107-109
Cronología.....	p.110
Glosario.....	p.111-112
Agradecimientos.....	p.113
Bibliografía.....	p.114-115

1. Introducción

Esta investigación se basa en la Enfermedad de Wilson, la cual es poco frecuente ya que, es una patología un tanto extraña.

He elegido éste tema porque yo misma la padezco y por lo tanto he querido descubrir un poco más sobre ella, ya que mis conocimientos eran mínimos. Así pues, he descubierto nuevas cosas, entre ellas que la investigación actualmente no está muy avanzada en muchos lugares como España, aunque en otros, por ejemplo Austria, el estudio está más avanzado. También he escogido éste tema con el propósito, de que cuando nazca un niño, le hagan la prueba de la ceruplasmina y así diagnosticarle la enfermedad a tiempo, y no sufrir los efectos secundarios de tener un diagnóstico tardío.

Mi trabajo consta primeramente de la definición detallada de la Enfermedad de Wilson, y posteriormente de la situación dentro del organismo.

En segundo lugar, he expuesto a las personas o entidades con quien he contactado durante la investigación, entre ellos Peter Ferenci (Profesor y Médico Austríaco), Hospital Joan XXIII (Tarragona), etc. Entre las entidades tuve problemas para contactar con algunas como la Universidad de Navarra.

En tercer lugar, he explicado la forma de la detección de la enfermedad, es decir, los síntomas o las pruebas mediante los cuales se pueden llegar a diagnosticar ésta docencia.

En cuarto lugar, he hablado de un caso real de esta enfermedad, más específicamente de mi caso ya que yo misma padezco ésta enfermedad.

En quinto lugar, he hecho referencia a los alimentos que llevan una cantidad mayor de cobre, por lo cual todas las personas que padecemos esta enfermedad no debemos consumirlos, ya que en ese caso alteraría de nuevo el nivel de cobre en el cerebro e hígado de la /el afectado. Un ejemplo de alimentos con gran cantidad de cobre son el chocolate, el marisco, los frutos secos y las viseras.

En sexto lugar, he hablado de los medicamentos, más específicamente de los huérfanos que son aquellos que no están en venta en ninguna farmacia.

En séptimo lugar, he narrado la investigación que se está llevando a cabo actualmente de la enfermedad.

En octavo lugar, donde se puede encontrar la Asociación en España que hay actualmente y Asociaciones que están relacionadas con ella.

Para finalizar, encontramos posibles preguntas que se plantea la población sobre esta enfermedad.

2. El síndrome de Wilson como un error genético

La genética es la teoría de la herencia de los caracteres anatómicos, citológicos y funcionales formulados por Gregor Mendel. Es parte de la biología que estudia todo lo referente a los factores hereditarios.

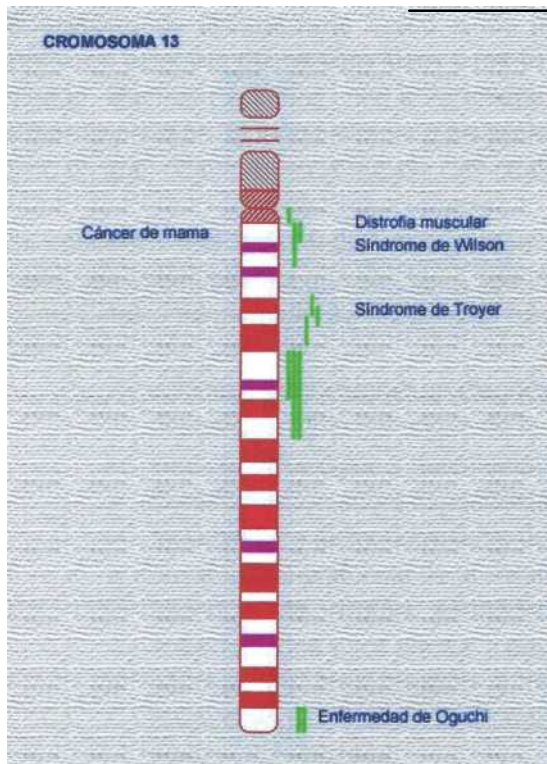
El año 2001 pasará a la historia de la biología como el de la secuenciación del genoma humano. Éste es el conjunto de genes que tiene la especie humana. Se descubrió que los genes consistían en largas cadenas de una molécula filamentosas, el ácido desoxirribonucleico o ADN. Cada molécula de ADN consta de dos cadenas complementarias, de manera que conociendo la estructura de una de ellas, poseemos las reglas para averiguar rápidamente la estructura de la otra. Cada cadena se forma por la unión de muchísimas moléculas pequeñas, conocidas por sus iniciales A, T, G y C (adenina, timina, guanina y citosina). Estas son las letras del lenguaje universal de la herencia. Con ellas podemos describir todos los caracteres heredables de los seres vivos. Cada molécula de ADN está formada por un cromosoma. Cada célula humana contiene un total de 46 cromosomas, de los 44 son los llamados cromosomas somáticos, y 2 los cromosomas sexuales. En las parejas de cromosomas somáticos, los dos componentes son indistinguibles microscópicamente, y deben ser extraordinariamente similares en su secuencia, por lo que, en rigor, solo había que secuenciar 22 de estos cromosomas. Además los dos cromosomas sexuales pueden ser iguales (XX) en el caso de la mujer o diferentes (XY) en el varón. Por lo que el total de cromosomas a secuenciar es de 24. El total de ADN a secuenciar se cifra en unos 3.000.200 millones. Si se sufre una variación en la secuencia de un gen puede aparecer una enfermedad en cualquier edad, pero si esta variación se realiza en el feto se origina un síndrome.

Dentro de estas variaciones de los genes surgen muchas enfermedades dependiendo del número del gen afectado. Por ejemplo los que tienen la mutación del gen número 13, dependiendo del lugar donde se encuentre la mutación, se les puede detectar las siguientes enfermedades: Cataratas zonulares, Síndrome de leucemia/linfoma de células madres, Carcinoma esofágico, Distrofia muscular, similar a la de Duchenne, Ataxia autosómica recesiva espástica de Charlevoix-Saguenay, Cáncer de mama, Síndrome de Troyer, Rabdomiosarcoma alveolar, **Enfermedad de Wilson**, Holoprosencefalia, Malabsorción biliar primaria, Carcinoma escamoso de la cabeza, Ataxia cerebelosa, Diabetes mellitus no dependiente de insulina, Esquizofrenia, Deficiencia de Factor VII, Enfermedad de Oguchi. Por lo tanto, la enfermedad de Wilson es causada por una anomalía genética.

La enfermedad de Wilson, denominada así por el neurólogo inglés Samuel Alexander Kinnier Wilson (1877-1973), es una extraña enfermedad genética caracterizada por la acumulación de cobre en diversos tejidos corporales, especialmente en el hígado, el cerebro y la córnea. Esta acumulación anómala se atribuye a un defecto en el metabolismo del cobre. La enfermedad tiene herencia autosómica recesiva y el gen responsable, denominado ATP7B, se localiza en el cromosoma 13 esto significa que un paciente debe recibir un gen anómalo de cada uno de los padres. Para el diagnóstico de confirmación se realiza un estudio llamado cariotipo.

Enfermedad de Wilson: ¿Qué es? ¿Cómo se vive? ¿Cómo avanza su estudio?

El cariotipo se realiza a partir de unas bandas que tengan los 46 cromosomas si es



normal. Se observa el cromosoma 13 y contiene unos 800 genes con 120 millones de pares de bases. Presenta una banda cerca del centrómero y luego dos bandas que a la vez aparecen junto en la zona más distal pero sin llegar a ser teloméricas. Se localiza en el brazo largo del cromosoma 13 (13q14.3)[Foto1]. En el marcador rojo de la enzima de la célula, esterase D, en varios Kindret del los medios grandes. El análisis adicional del acoplamiento de familias adicionales, usando marcadores más polifórmicos del ADN definió una región cerca del lugar geométrico del retinoblastoma como la región del candidato para el gen de la enfermedad de Wilson. En España esta alteración se encuentra entre un 15-30 casos por millón de habitantes La enfermedad solo ocurre si la persona tiene el gen 13 anómalo. Ambos

[Foto: Cromosoma 13] padres del paciente

tienen que ser portadores del gen anómalo. Sí ambos padres tienen el gen de la enfermedad de Wilson, entonces la posibilidad que el hijo tenga la enfermedad es de un 25%.

La enfermedad de Wilson se caracteriza por cirrosis hepática, cambios degenerativos en el cerebro y trastornos psiquiátricos. Los trastornos hepáticos son los síntomas más frecuentes en los niños afectados, mientras que los trastornos cerebrales y psiquiátricos son más frecuentes en los adultos jóvenes. En el ojo, la característica principal es un anillo pigmentado, denominado anillo de Kayser-Fleisher, en el margen externo de la córnea. Allí hay un depósito de cobre.

La enfermedad a sido conocida recientemente por ser muy rara. La incidencia de esta enfermedad de Wilson en Irlanda es del 17/106 de los nacimientos vivos. En el este de Alemania una frecuencia de 1/90 a 1/150.

Como los síntomas neurológicos solo se presentaban en la mitad de los pacientes su estudio fue desestimado ya que no se veía muy claro. En poblaciones como los judíos de Uzbekistán, China esta enfermedad es más común. Cerca del 3 al 6 % necesita trasplante hepático en estos países.

El defecto básico en la enfermedad de Wilson es la excreción biliar deteriorada del cobre dando por resultado la acumulación de cobre en varios órganos. La sobrecarga del cobre es un efecto patológico temprano en el hígado. (Anexo 1)

Enfermedad de Wilson: ¿Qué es? ¿Cómo se vive? ¿Cómo avanza su estudio?

En el aspecto neuroológico se produce daños en las neuronas por la deposición del cobre en el cerebro, es directamente tóxico a las neuronas y puede ejercer sus efectos por la inhibición selectiva del cerebro Mao- a (parte del cerebro). Es efecto secundario al daño del hígado. Muchos pacientes con enfermedad neurológica presentan el hígado suavemente enfermo y que es de forma inversa a los pacientes que no tienen ningún síntoma neuroológico pero un gran deterioro en el hígado, los cuales necesitan un trasplante hepático.

Se considera una enfermedad rara porque afecta a un pequeño número de personas . Todas las enfermedades que afectan a 185 mil personas en la Unión Europea se consideran raras. Estas enfermedades se encuentran con los siguientes problemas:

- > dificultad para obtener un diagnóstico preciso
- > desconocimiento del origen de la enfermedad
- > impacto psicológico y desorientación sobre el diagnóstico
- > desinformación sobre especialistas y centros médicos
- > aislamiento y desconocimiento de la existencia de otros afectados
- > ausencia de protocolo de la enfermedad
- > ausencia de ayudas económicas por desconocimiento social de estas enfermedades y por afectar a pocos enfermos
- > escasez de presupuestos y de incentivos para fomentar la investigación epidemiológica, genética, farmacéutica, los ensayos clínicos y en definitiva, nuevos tratamientos

Estas enfermedades raras, son poco comunes y que necesitan ser conocidas para llevar a sus pacientes y familiares el consuelo y la salud que con todo derecho demandan. Por ello han formado asociaciones.

3. Consultas a personas que realizan estudios sobre esta enfermedad 3.1

Dr. Peter Ferenci



El Doctor Peter Ferenci [Foto 2] es profesor en la Universidad de Viena, además está estudiando el Genotipo-genotype-phenotype (examinando la relación de mutaciones particulares y de síntomas clínicos de la enfermedad) que estudia los cofactores para la expresión.

Del trabajo que me envió (anexo 2), llegué a muchas conclusiones. Una de ellas, es los distintos tipo de mutaciones que pueden haber de dicha enfermedad.

[Foto 2: Peter Ferenci] Se puede apreciar en esta tabla.

Tabla 1¹: la correlación del Phenotype-genotipo en 474 pacientes con ambas mutaciones del gen de la enfermedad de Wilson identificado (Ferenci, datos inéditos).

Mutaciones	N	% de la enfermedad en el hígado afectado	Edad media del comienzo
H1069Q/H1069Q	215	46	21.5 (hígado:19.8; neurológico: 24.6)
H1069Q/2299insC	24	70	17.4
H1069Q/3400delC	22	30	18.8
H1069Q/R969Q	14	92	24.1
H1069Q/Q1351X	11	37	18.9
H1069Q/W779X	10	60	19.5
G710S/G710S	8	50	17.9
H1069Q/G710S	6	82	22.2
H1069Q/K844Kfs	7	60	19.4

¹ Esta tabla está extraída de Peter Ferenci, de un documento que me envió.

Otra de las otras cosas que me impactó fue que a Irlanda y Costa Rica hay muchos casos referente a esta enfermedad. En otras cuestiones le envié una serie de preguntas que entre ellas estaba el por qué de Costa Rica e Irlanda habían tantos casos. Me contestó que en Costa Rica un soldado español de Cerdeña dejó su impresión genética en cierto valle. Ahora 500 años más tarde, el gen todavía está allí presente y de Irlanda no tenía ninguna información del por qué de tantos casos. En esta tabla podemos apreciar las diferentes mutaciones de diferentes países.

La tabla 2²: disponibles cuantitativos del cobre del hígado del gen de la enfermedad de Wilson en varias poblaciones.

	La mutación más común (exon)	Otras mutaciones comunes
Central, Este y noroeste de Europa*	H1069Q(14)	3400delC (15), exon 8 (múltiplo), P969Q (13)
Cerdeña	-441/-421 del (5 ¹ UTR)	2463delC,V1146M
Islas Canarias	L708P (8)	
Turquía	P969Q,A1003T(13)	Exon 8, H1069Q,
Brasil	3400delC(15)	
Arabia Saudí	Q1399R(21)	
Extremo Oriente	R778L (8)	

*Rusia, Bielorrusia, Polonia, Bulgaria, anterior Yugoslavia, república checa, Eslovaquia

En el trabajo de Peter Ferenci he ido viendo una serie de cosas importantes que se puede apreciar a continuación.

Es concebible que los pacientes con afectación neurológica pueden recibir daños tóxicos en las neuronas debido a la acumulación del cobre en el cerebro pero su hígado está dañado levemente.

Esta mutación no es frecuente en la área mediterránea. También tienen que tener en cuenta el contenido de cobre que se encuentra en algunos alimentos no es fiable. Mientras que algunos alimentos, tales como carnes y crustáceos tienen concentraciones constantemente altas, otros tales, como productos de lechería son bajos en cobre. Sin embargo, el contenido de cobre de cereales y frutas varía según el contenido del cobre que hay en el suelo y el método de preparación del alimento. También se debe incluir el contenido de cobre en el agua. La concentración de cobre superior permitida para el agua potable es 2mg/L.

La mayoría del cobre ingerido es tomado por el hígado y la excreción biliar, es el único mecanismo para la eliminación de cobre.

Una de las características de la enfermedad de Wilson es que no hay dos pacientes, uniformes dentro de una familia, siempre son absolutamente semejantes.

Tener un anillo completo de Kayser-Fleischer sugiere tener la enfermedad desde hace muchos años y en los pacientes con síntomas neurológicos está presente en el 95% de los casos.

Se manifiesta más en el sexo femenino.

² Esta tabla está extraída de Peter Ferenci, de un documento que me paso.

Enfermedad de Wilson: ¿Qué es? ¿Cómo se vive? ¿Cómo avanza su estudio?

Otra de las muchas preguntas que le pregunté fue de como estaba actualmente la investigación. Me contestó que la investigación que está llevando a cabo, es que actualmente tiene cerca de 900 pacientes haciendo su estudio genético. También le pregunté por los investigadores que trabajan con él y si recibían alguna ayuda económica para realizar dichos experimentos. Él me contestó que ha empleado a un genetista y a un doctor con el dinero que le proporcionan para la investigación. Una pregunta que le hice es que si había algún método para evitar que los niños hereden el gen 13 y su respuesta fue no.

3.2 Asociación de Wilson

Quise contactar con la Asociación de Wilson a través de Internet.

El responsable, de nombre Javier, me llamó por teléfono para averiguar lo que me interesaba saber. Le dije que necesitaba saber el porcentaje de casos que había en España de dicha enfermedad. El me respondió que no lo sabía exactamente. Ya que la Asociación cuenta con pocos socios y la página web donde se registraban algunos enfermos había desaparecido.

De él, yo sabía con anterioridad que era un enfermo de Wilson y que lo había pasado muy mal. Me relató cosas sobre la enfermedad que yo ,ya sabía pero una de las cosas que me impresionó fue la efectos secundarios que producen los medicamentos utilizados para el tratamiento de dicha enfermedad. Para que surjan los efectos es necesario llevar una dieta baja en cobre, tratando de evitar **el marisco, las vísceras (patés incluidos), el chocolate, los frutos secos, champiñones y setas, también sería conveniente analizar el agua para ver el contenido de cobre.**

Hay que decir, que una dieta totalmente libre de cobre es imposible, ya que muchos alimentos lo llevan pero en mínimas cantidades.

Los medicamentos son:

A) D-penicilamina (principio activo). Hay que tomar vitamina B6 junto a este tratamiento

Nombre comercial: **Cupripén** [Foto 3](en España)



Acción: Aumenta la cupriuresis (cantidad de cobre en orina).

Ventajas: acción rápida, efectividad

Inconvenientes: en algunos casos los enfermos con afectación neurológica pueden presentar un agravamiento de la sintomatología. Toxicidad alta, lo que no quita que mucha gente la tome de por vida.

[Foto 3: Cupripén 50]

B) Sales de Zinc, Acetato de Zinc [Foto 4] (también el Sulfato)

Acetato de Zinc: Nombre comercial: Galzin (actualmente no comercializado en Europa aunque se puede conseguir como medicamento extranjero)



Acción: Induce la síntesis de metalotioneinas y previene la absorción de más cobre

Ventaja: Efectivo, baja toxicidad

Desventaja: Acción lenta y ocasionalmente puede provocar pequeñas molestias gástricas, sobre todo al inicio del tratamiento.

Dosis en adultos: 50 mg. x 3 tomas al día, 1 hora antes de las comidas

[Foto 4: Sulfato de Zinc 50 mg]

Con la terapia del Zinc y para ver si el tratamiento se está llevando a cabo correctamente, los valores en orina de este elemento han de ser iguales o superiores a 2 mg./24hrs.

C) Trientina

Acción: aumenta la cupriuresis y la excreción fecal de cobre

Ventajas: Efectivo, acción rápida moderada

Desventajas: Moderadamente tóxico, teratogénico (afecta al feto) en animales

D) Tetratiomolibdato amónico

Doble Acción: Por un lado tomado con comidas forma un complejo tripartito, medicamento, proteína y cobre, haciendo este último no tóxico. Por otro lado tomado entre comidas, forma un complejo tripartito, cuando está absorbido por la sangre el cobre con la albúmina sérica, haciendo que el cobre no sea "ingerido" por las células

Ventajas: Efectivo, de acción muy rápida, toxicidad baja

Desventajas: Poca experiencia con este medicamento

3.3 Universidad de Navarra

De la Universidad de Navarra pude adquirir el conocimiento que el gen de la enfermedad de Wilson ocupa unas 80Kb y tiene 21 exones en los transcritos de hígado y 1411 aminoácidos y tiene una estructura genómica muy similar a la del gen MNK. La respuesta fue realizada por la Doctora Isabel Morales de dicha Clínica Universitaria (Anexo 3).

3.4 Hospital Joan XXIII (Tarragona)

Uno de los problemas que tuve cuando realizaba el estudio era que creía que el portador de la enfermedad era solamente de mi padre. Ya que en las analíticas que se realizaron a toda la familia solamente daba positivo el padre. Siendo, yo, la enferma homocigoto recesiva y autosomática, esto no podía ocurrir. Para aclarar mis dudas consulté con el Doctor Javier Battie Caravaca de la Unidad de Pediatría del Hospital Joan XXIII. La conclusión fue que la madre también tenía dicha mutación pero que no se le había manifestado. Para ver el resultado más exacto es necesario hacerse un estudio del ADN. Muchos enfermos y familiares del Wilson se lo han realizado en el Hospital Universitario de Valladolid.

3.5 Doctora de Costa Rica

El contacto con esta Doctora fue por mediación de una profesora. La profesora me dio toda la información que ella le había enviado. En esa información enviada, había la explicación de un experimento para la determinación de cobre sérico empleando el ácido bicinconínico, el cual forma rápidamente un complejo violeta con el cobre. En la discusión que hizo del experimento explica que la determinación de cobre en suero y orina se realiza en el síndrome de Menkes y la enfermedad de Wilson. También dice que los pacientes que muestren una disminución de la actividad de la ceruplasmina y una concentración de cobre total disminuida en relación con personas normales, aunque el cobre no unido a la ceruplasmina está aumentada. Además presentan un aumento en el cobre hepático y una excreción aumentada de cobre en orina. La Doctora narra igual como dijo Peter Ferenci que en Costa Rica se presenta una alta frecuencia de caso (1/25000). (Anexo 4)

4. Formas de detectar la enfermedad

> Por parte de los profesores:

- Si se observa un cambio en la fonética.
- Si se observa un cambio en la escritura.
- Si se observa un cambio en el rendimiento escolar para ello tendrán que avisar a sus padres.

> En una analítica de sangre³:

- Cobre sérico: La concentración total normal no alcanza los 80mcg/L (12,5micromol/l). En la enfermedad de Wilson está disminuido, siendo la fracción libre (no ligada a proteínas) que está elevada (>8 micromol/l = 500 mcg/l). Se utiliza fundamentalmente para controlar la eficacia del tratamiento.

Ceruloplasmina: Está alterada en el 95% de los enfermos, cayendo por debajo de 20 mg/dl (< 1,5 micromol/l). Se encuentra disminuida también en la enfermedad de Menkes, las enteropatías pierde- proteínas, los estados de malnutrición, las hepatopatías crónicas, y en los heterocigotos para el gen de la enfermedad de Wilson.

> En una analítica de orina de 24 horas:

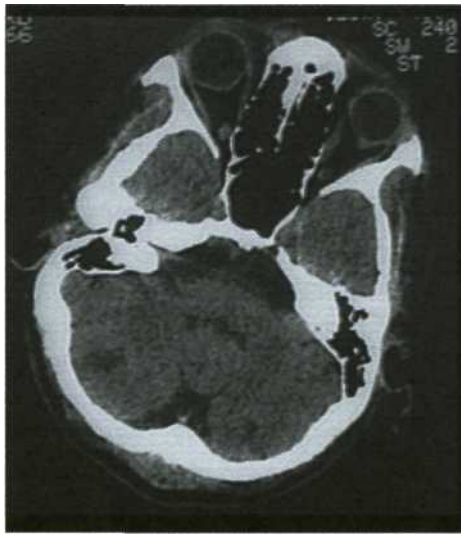
Excreción urinaria de cobre/24 horas: Casi siempre aumentada, superando los 100mcg/diarios (1,25mcmol/24 horas). Se barajó la posibilidad de usarla como método diagnóstico alternativo. Una sobrecarga oral de D-penicilamina desencadena una excreción elevada de cobre. Sin embargo, esta podría ser secundaria a la liberación del cobre hepático secundaria a la lisis celular.

> Por una biopsia:

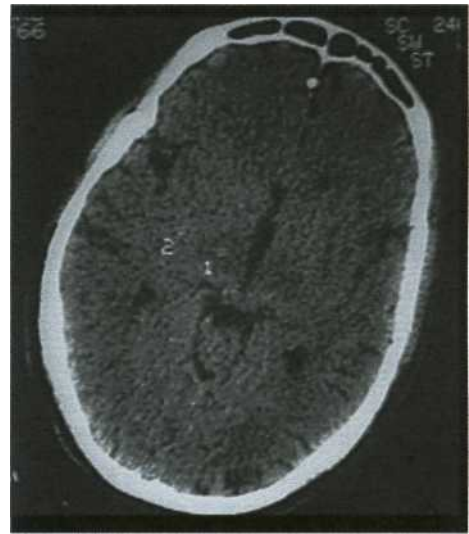
Determinación de cobre hepático: El valor diagnóstico aceptado es > 250 mcg/gramos peso tejido seco. Se encuentra elevado en un 90 %, pudiendo ser normal en un 10% . Esto se achaca a la presencia de cirrosis o secundaria a retracción hepatocelular lo que origina grandes desproporciones tisuiareas en la muestra de biopsia. (Se realiza mediante una punción y extracción del hígado, normalmente se hace con anestesia local pero a los niños con anestesia total).

> **Neuroimagen:**

Resonancia magnética [Foto 5 y 6]: las lesiones que se objetivan son hipointensidades en las imágenes ponderadas en T1 a nivel del núcleo caudado, putamen, globus pallidus, tálamo, mesencéfalo, núcleo dentado, y últimas capas del córtex, observándose como hiperintensos en las imágenes potenciadas en T2 y densidad protónica. Se pueden observar también atrofias corticales localizadas y, en ocasiones, múltiples (frontal 50 %, temporal 21 %, occipital 14%, parietal 7%, centro semioval 7%).



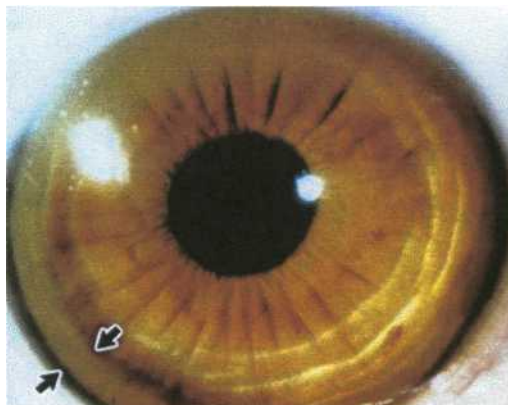
[Foto 5: Una resonancia magnética del cerebro]



[Foto 6: Una resonancia magnética del cerebro]

> **Exploración oftalmológica:**

Kayser-Fleischer: Uno de los puntos diagnósticos más fiables de la enfermedad es la aparición del anillo de Kayser-Fleischer (Foto 7). Puede ser muy difícil llegar a constatar su presencia lo que obliga a solicitar la valoración lámpara de hendidura por un oftalmólogo experto. De color verde-parduzco se localiza justo en el limbo corneal, presentándose como dos similunas, superior e inferior que termina uniéndose por sus extremos. A partir de ese momento crecerá de manera centripeta.



[Foto 7: Anillo de Kayser-Fleischer]

5. Un caso real

5.1 Primeras manifestaciones

La persona afectada, al principio se nota muy cansada. Precisamente yo, me encontraba así cuando regresaba del colegio. Siempre me dolía el estómago y tenía molestias abdominales. El médico de cabecera optó por hacerme una analítica. El único resultado que salía alterado era la GOT. No le daba demasiada importancia, diciendo que sin tratamiento se restablecía la normalidad.

Al cabo de un tiempo, los síntomas continuaban y volvieron a repetir la analítica, obteniendo el mismo resultado. Pensando en el hígado, los envié al médico especialista del aparato digestivo. También realizó una analítica y una ecografía, esta salió normal pero en la analítica la GOT tuvo el mismo resultado. El diagnóstico fue el mismo. Tenían que esperar que pasase el tiempo para que la GOT se normalizase.

Mientras tanto, con nueve años empecé a vocalizar mal, se pensaba que era por el cambio de voz o debido a un problema de logopedia, ya que de pequeña había alguna letra que yo no pronunciaba bien. Se optó por una visita al otorrinolaringólogo y encontró las cuerdas vocales perfectamente, no existía ningún problema para esta anomalía.

Después se acentuaron unos movimientos involuntarios en la mano izquierda, el brazo me caía constantemente de la mesa, no podía estar apoyado, incluso me caía la chaqueta del hombro derecho (anexo 6). Presentaba un aspecto desgarrado y anormal.

No corría ni andaba con destreza, cada día era más torpe y todos se burlaban de mí.

Al hablar me caía algo de baba incontrolada pero cada vez iba a más.

La escritura iba cada vez peor y perdía la fuerza en la mano derecha. cansándose en hacer los deberes escolares. Llegando a no poder escribir. No coordinaba ningún movimiento con la mano. Cada vez le costaba más mantenerse sentada en una silla. Yo tenía mucho ánimo y no veía el aspecto que mostraba a los demás.

Mis padres estaban desolados y muy preocupados. Al ver que cada día empeoraba, decidieron llevarla al médico de cabecera y volvieron a insistir. Siendo éste un gran profesional, al verla la mandó directamente al Hospital Joan XXIII de Tarragona. Allí, al entrar por urgencias, me ingresaron a planta donde me realizaron las siguientes pruebas (anexo 7).

Exploración Física

Buen estado general

T^a axilar: 36,5°C

FC: 64 ppm

FR: 20 rpm

TA: 115/60

Peso: 35,5 Kg

Talla: 147 cm

No signos meningitis

No otras lesiones cutáneas

Risa sardónica

Enfermedad de Wilson: ¿Qué es? ¿Cómo se vive? ¿Cómo avanza su estudio?

Exploración Neurológica:

Disartria

Movimientos de distonía

Atetosis y hemicorea en las extremidades izquierda

Masa muscular normal en algunos momentos aumentada

Reflejos normales

Sensibilidad vibratoria y táctil normal

Dificultad en la movilidad de la lengua, no atrofiada

Andar con actitud anómala y distónica a les extremidad superior izquierda.

Dificultad de andar en tándem

Talones difíciles

Coordinación normal en extremidades derecha, difícil en extremidades izquierda por movimientos extremadamente rápidos, poco controlados

sin clara dismetria

No temblores

No rueda dentada

Pares craneales conservados

C/R: Normal

Abdomen: blando y depresible: no masas ni megalias

ORL: normal

5.2 Enfermedades a descartar:

- > *Tumor cerebral*
- > *Corea de Sydenham* o *mal de San Vito*: Es un trastorno del movimiento que se asocia con la fiebre reumática. [Es una enfermedad inflamatoria que se puede desarrollar después de una infección con bacterias estreptococos (como infección de garganta por estreptococos y escarlatina) y que puede comprometer al corazón, las articulaciones, la piel y el cerebro].
- > *Corea de Huntington*: Es una condición hereditaria caracterizada por movimientos corporales anormales, demencia y problemas psiquiátricos
- > *Síndrome de Wilson*

5.3 Pruebas sometidas:

- > Observar el fondo de ojos: Normal
- > Hemograma ordinario: Normal
- > Punción lumbar con citoquímica normal y determinación del ácido láctico y pirúvico: Normal
- > Resonancia magnética nuclear: Muestra afectados los ganglios basales con putamen y caudado con menos intensidad. Atrofiado el cerebro y el cerebelo junto a la afectación del mesencéfalo y protuberancia.
- > EEG: Normal
- > Examen ocular con lámpara de hendidura: muestra el anillo de Kayser- Fleischer en membrana de Descemet en ambos ojos.
- > Analítica: - Ceruloplasmina en sangre muy disminuida (4mgs/dl)
 - Cupruria aumentada (3,9 micromols/24 horas)
 - Cupremia disminuida (4,5 micromols/l)
 - Factor reumatoide y ASLO negativos
 - ANA positivos a título de 1 /80
 - Anti DNA negativos
 - Estudio de porfirinas en orina normal
 - Vitamina B12 y ácido fólico normal
- > Biopsia hepática para examen histopatológico y determinación de cobre en tejido seco.
- > Realización screening a la familia con determinación de ceruloplasmina en la sangre.

Habiendo visto los resultados se saca la conclusión siguiente:

- diagnostico principal enfermedad de Wilson (275.1)
- diagnostico secundario: atrofia frontal bilateral (331.9)
- degeneración de los núcleos de la base (333.0)

5.4 Tratamiento y sus causas que le provocaron:

Como enferma, la primera medicación que me dieron fue **Cupripen** de 25mg cada 8 horas, en ayunas durante 6 días y después pasar a una cápsula cada 8 horas que le servía para eliminar el cobre del hígado.

No toleraba muy bien el **Cupripen**, ya que me daba vómito y dolor de estómago, entonces optaron por añadirme un comprimido de **Benodon** de 40mg cada 48 horas.

La tolerancia, por una parte fue buena, pero por la otra como el quelante era muy elevado, eliminaba tanto cobre del hígado que lo centrifugaba y me lo depositaba en el cerebro. Afectándome neurológicamente.

Al ver los resultados, se realiza un hemograma y una bioquímica que resultan normales.

La Cupruria (a la orina) muy aumentada respecto a controles anteriores (13,7 micromol/24horas) y la Cupremia (a la sangre) disminuida.

La evolución clínica es favorable pero el empeoramiento neurológico es secundario a la liberación masiva de cobre que ocurre siempre al principio del tratamiento.

Continuó con el mismo tratamiento durante 4 meses, mientras tanto había tenido una pequeña mejoría.

Pero repentinamente, muestro un empeoramiento neurológico secundario las analíticas daban unos buenos resultados, entonces llegó el momento de sustituirme el quelante por **Sulfato de Zinc**, 50mgs, 2 comprimidos, 3 veces al día, antes de las comidas y 4 de **Urbal** cada 6 horas.

El grupo de doctores optó por consultar al Doctor George J. Brewer de la Universidad de Michigan autor de las últimas publicaciones sobre el tratamiento de la enfermedad de Wilson con afectación neurológica.

Este les confirma que la estrategia terapéutica es la adecuada pero sería mejor pasar al **Gluconato de Zinc** (25mgs de Zinc cada 8 horas y antes de las comidas) y después una rehabilitación para la parte neurológica.

Con este tratamiento recuperé las habilidades casi el 100 por 100 y la vida parece que vuelvo a llevarla con normalidad.

Se me práctica una biopsia hepática para control de la enfermedad que evidencia de nuevo una cirrosis mixta de similar intensidad. Al cabo de un mes de dicha biopsia, vuelven a parecer otra vez manifestaciones neurológicas

. A la vista del caso vuelven a consultar con el Doctor George J. Brewer y dice que la medicación de Gluconato de Zinc se aumente a 400mgs tres veces al día antes de las comidas y si este tratamiento no resultase tendría que trasladarme a Michigan para iniciar el tratamiento con un quelante que se encontraba en fase experimental en animales que era el Tetrathiomolybdate.

Los resultados no fueron muy satisfactorios y entonces el Doctor Brewer cambió el **Gluconato de Zinc** por el **Acetato de Zinc** de 150mgs tres cápsulas al día. La mejoría es inminente y espléndida se puede decir que no quedan casi secuelas a la vista pero sí en la forma de dominar el pulso en la escritura y en alguna otra acción de las manos.

5.5 Consecuencias del diagnóstico tardío en la enfermedad:

- > Los compañeros de clase no la aceptaban (bullying).
- > Marginación por mucha gente
- > Sufrimiento intenso por el enfermo y sus familiares
- > Ansiedad en busca de ayuda y no encontrarla
- > Una gran invalidez absoluta reversible
- > Paralización de la musculatura de todo el cuerpo, incluidas las cuerdas vocales
- > Pérdida del equilibrio, tanto de pie como sentada

5.6 Consecuencias que hubieran podido pasar de no diagnosticarle la enfermedad

Una gran invalidez progresiva y degenerativa cuyo resultado final hubiera sido la muerte.

5.7 La vida normal que tiene que llevar una persona afectada

Cuando a una persona le diagnostican la enfermedad de Wilson. Al principio, no puede llevar una vida normal hasta que se produzcan los efectos de los medicamentos. Al mejorarse, podrá llevar una vida normal, lo que ocurre es que habrá momentos de su vida que se le podrán manifestar brotes de dicha enfermedad. En el primer tiempo para poder eliminar todo el cobre que le ataque en el cerebro, su vida será muy difícil. Este cobre le afectará muchísimo, quedando invalida, sin habla, sin poder deglutir, etc. Pero el proceso será reversible poco a poco. Solo se tiene que tener un poco de paciencia.

Las personas afectadas tienen que tener una dieta baja en cobre, es decir, no deben tomar alimentos ricos en cobre como son: el marisco, los frutos secos, el chocolate, las vísceras, el brócoli verde, las setas entre otros. Como todos sabemos todos los alimentos llevan cobre pero en proporciones mínimas. Es tan importante tomarse las medicinas como seguir la dieta a la perfección.

Las personas afectadas deberían comer mucha alcachofa porque sirve para regular y regenerar el hígado.

El único inconveniente será que durante toda la vida tienen que medicarse pero también hay muchas personas que lo hacen por otras enfermedades. Por eso, no debes sentirte acomplejada y tienes que seguir adelante. La vida es un reto, defiéndela (Madre Teresa de Calcuta)

5.8 Médicos consultores o clínicas que se llevaron a cabo.

- > Hospital Joan XXIII: Dr. Battle, Dr. Gómez Papí, Dra. Collell, Dra. Domingo, Dra. Rovira, Dr. Allué (Jefe de Pediatría).
Servicio de cirugía pediátrica: Dr. Bardají, Dr. Spuch Dr. Maldonado, Dra. Royo, Dr. Escartín
Servicio de oftalmología: Dr. Callizo
Servicio de neurología: Dr. Mares
- > Consulta a la clínica Platón de Barcelona con la Dr. Angeles Bages. Dicha doctora había trabajado en Londres en una clínica donde tienen una sección dedicada al tratamiento de los enfermos de Wilson. Allí acuden los enfermos de todas partes,
- > Clínica Quirón de Barcelona al servicio de neurología.
- > Clínica de la Universidad de Navarra a través de Internet.
- > Dr. Bewer de la Universidad de Michigan a través del Hospital Joan XXIII de Tarragona.
- > Dr. Peter Ferenci de Austria por medio de la asociación.

6. Alimentos

6.1 Alimentos con mayor cantidad de cobre

- > El brócoli (el más verde) 1, 4mg en 100 gramos de sustancia comestible
- > Los hongos 1, 8mg en 100 gramos de sustancia comestible
- > Levadura de cerveza 3,32mg en 100 gramos de sustancia comestible
- > Avellanas 1,35mg en 100 gramos de sustancia comestible
- > Nueces del brasil 1,1mg en 100 gramos de sustancia comestible
- > Germen de trigo 1,3mg en 100 gramos de sustancia comestible
- > Cacao 3,4mg en 100 gramos de sustancia comestible
- > Chocolate de cualquier clase 1,1 mg en 100 gramos de sustancia comestible
- > Despojos de hígado 6,3mg en 100 gramos de sustancia comestible
- > Cangrejo de mar 1,3mg en 100 gramos de sustancia comestible
- > Langosta 2,2mg en 100 gramos de sustancia comestible
- > El mejillón 3,2mg en 100 gramos de sustancia comestible
- > La ostra 3,7mg en 100 gramos de sustancia comestible
- > Todos los productos que pasan unos días en el mercado tampoco los pueden comer ya que su deterioro hace que se aumente la cantidad de cobre. Los productos tienen que ser frescos.

Podemos resumirlos en este bloque:

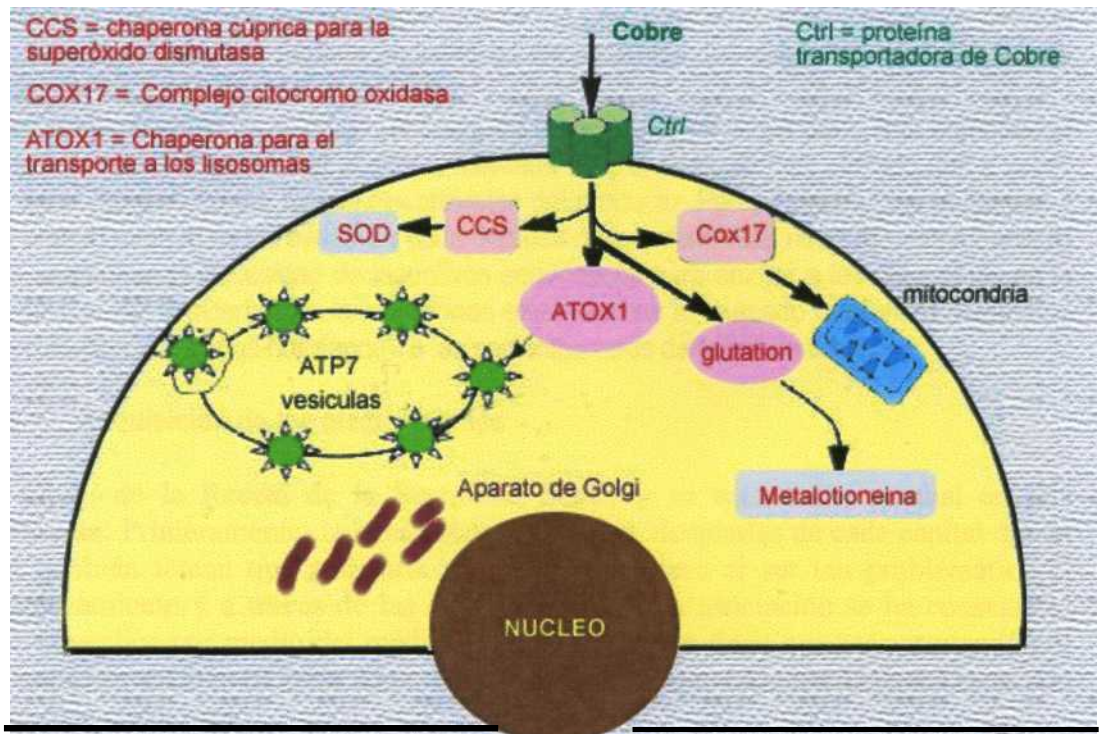
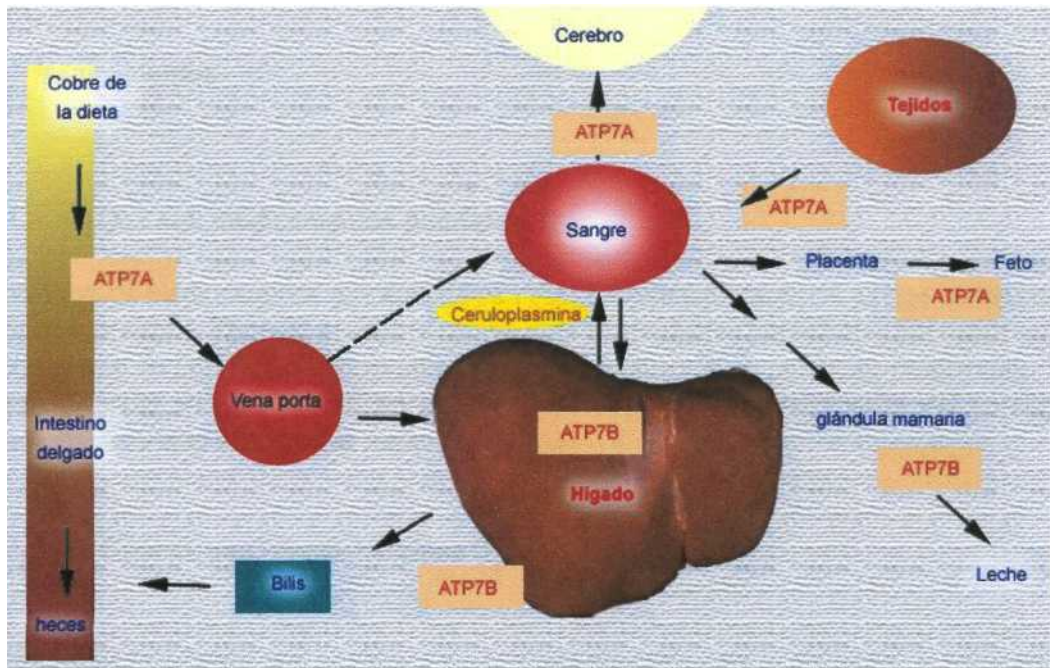
- > Mariscos
- > Chocolate
- > Frutos secos
- > Visceras
- > Setas

CONTENIDO EN COBRE DE ALGUNOS ALIMENTOS (por cada 100 g)

Hígado de temerá	9.0 mg
Carne bovina	3.2 - 2.4 mg
Hígado de vaca	3.2 mg
Anacardos Judías	2.5 mg
pintas Melaza,	1.5 mg
miel Ostras	1.4 mg
Langosta	1.2 mg
Semillas de girasol	1.4 mg
Chocolate Cacao	1.2 mg
en polvo Ciruelas	2.1 mg
pasas Salmón	0.4 mg
Pan integral Leche	0.3 mg
	0.7 mg
	1.1 mg
	0.05 mg

[Tabla 3⁴: Contenido en cobre de algunos alimentos]

¹ Esta tabla la he extraído de esta página web www.iqb.es/nutricion/cobre/cobre.htm#metabolismo



⁵ Esta foto la he extraído de esta página web <http://www.iqb.es/nutricion/cobre/cobre.htm#metabolismo>

⁶ Esta foto la he extraído de esta página web <http://www.iqb.es/nutricion/cobre/cobre.htm#metabolismo>

7. Medicamentos

7.1 ¿Qué son medicamentos huérfanos?

Son aquellos medicamentos que no están en venta en ninguna farmacia ya que no los hace ningún laboratorio. Por esto se creó el comité para los productos medicinales huérfanos en el 2000 dentro de EMEA, la agencia europea para la evaluación de productos medicinales. La tarea principal de este comité es examinar los usos para la designación del producto medicinal huérfano y su posible realización.

7.2 ¿Cuál es una "droga huérfana"?

Las "drogas huérfanas" son productos medicinales previstos para la diagnosis, la prevención o el tratamiento de enfermedades o de los desórdenes peligrosos para la vida de las personas que sin ellas sería imposible vivir.

Estas drogas se llaman "huérfanas" porque la industria farmacéutica tiene poco interés, bajo las condiciones de mercado normales en los productos cuya comercialización prevista es solamente para un número pequeño de los pacientes que sufren de condiciones muy raras.

Para las compañías de la droga, el coste de fabricar una medicina para una enfermedad rara, este producto medicinal al salir al mercado tendría un coste muy elevado que a veces no sería recuperado por las ventas previstas del producto. Por esta razón, los gobiernos y las organizaciones de los pacientes de la defensa de la enfermedad rara tales como Eurordis han acentuado la necesidad de incentivos económicos para animar a las compañías de la droga que las conviertan en las medicinas existentes en el mercado que ahora están muy descuidados y "dejados huérfanos" a los pacientes raros de la enfermedad.

7.3 Adquisición de los medicamentos

A través de la Receta de la Seguridad Social y su realización manual en una **farmacia**. Primeramente la suministraban en los Hospitales de cada capital donde allí también tenían que realizarla manualmente, pero al ser tan problemático el desplazamiento y a través de las negociaciones de la asociación se ha conseguido que se realice por medio del médico de cabecera. Pero tiene que ser autorizada por el inspector médico de cada zona. Esto ocurre desde que las enfermedades raras son algo más conocidas.

8. Investigación

8.1 Investigación de dicha enfermedad

El progreso de la investigación médica en efecto, constituye la mayor esperanza que tienen los afectados para mejorar su salud. Para ello, es necesario que todos nos demos cuenta de la necesidad que tenemos de implicarnos activamente para conseguir reunir las condiciones necesarias que impulsen a la investigación.

En esta lucha, los afectados parten con la ventaja que supone el ser plenamente consciente de que la razón esta de su parte y que una sociedad avanzada como la nuestra no debe permitir que las políticas de atención socio sanitaria, y el continuo avance de la medicina, excluya y discrimine, a los afectados por enfermedades poco comunes.

A través de la Asociación de Wilson, por diferentes medios de comunicación se ha difundido para que todo el mundo la conozca y se pueda detectar a tiempo.

En el programa "Un mundo sin barreras", en Onda Cero FM, el doctor Castro del Hospital de Santiago de Compostela y Javier, un varón de 36 años con afectación neurológica hablaron sobre el tema para poder encontrar apoyo y ayudarnos mutuamente.

También la revista Interviú (18 de noviembre de 2002) le dedicó un artículo para hacer algo más de difusión de estas enfermedades raras.

En el mundo de la biología molecular España es uno de los países más adelantados, pero ha estado ausente para el descubrimiento perdurable del Proyecto Genoma Humano y de casi todos los demás proyectos de secuenciación (anexo 8).

Incluso en proyectos financiados por la Unión Europea, España tiene una presencia minoritaria o inexistente. Esto se debe exclusivamente a la falta de una política científica adecuada que impida la dispersión de esfuerzos y concentre los recursos económicos y humanos que existen, en objetivos concretos y alcanzables.

En Cataluña cada año se hace una Maratón para recaudar fondos para la investigación de enfermedades. Se solicitó para que pudiera dedicarse una a esta enfermedad pero lo desestimaron por ser una minoría el número de afectados. Pero, pasaron la propuesta a la Comisión Asesora, para que lo tuviera en consideración para futuras ediciones de la Maratón.

En el año 2007, se instalará en Burgos en el antiguo cuartel militar de Sanidad, junto al hospital militar un centro de atención integral a los afectados en enfermedades raras, dispondrá de funciones asistenciales, tanto de diagnóstico como ingreso. Este centro de enfermedades minoritarias pretende además fomentar la colaboración con las asociaciones de familiares de enfermos, funcionar como consultoría y asesoría técnica a hospitales y financiar proyectos de cooperación en otros centros.

Enfermedad de Wilson: ¿Qué es? ¿Cómo se vive? ¿Cómo avanza su estudio?

Como el porcentaje de enfermos es muy bajo, les falta pacientes para poder experimentar. Los principales investigadores son:

- Dr. Bewer de Michigan que estudia el Wilson con afectación neurológica.
- Dr. Peter Ferenci en Austria (Europa) que es el que tenemos más cerca para poder llevar a cabo sus investigaciones. Ha sido necesario mandarle 5cc de sangre de todos los pacientes y familiares afectados. Como individualmente no puedes enviar sangre que traspase la fronteras, han tenido que contactar con la Seguridad Social para que hicieran las extracciones y las mandara a su destino. Colaboró el Hospital de Mora de Ebro sin problemas y este estudio no conllevó gasto alguno por parte de España ni de los pacientes.
- Tan pronto como obtuvieron el resultado lo notificaron personalmente a través del correo (Contacté con él para hacer este trabajo).
- Hospital Clínico de Barcelona el Dr. Teres es el que trabaja en ello.
- En Zaragoza existe la fundación Genes y Gentes que ha nacido con vocación de apoyar la investigación genética e informar sobre sus aplicaciones. Como objetivo prioritario ayudar a personas por enfermedades genéticas raras. Es una fundación pionera en España por su interés y preocupación social sobre temas genéticos hasta hora inadvertidos.

9. Asociaciones

9.1 Asociaciones en España:

Asociación de Wilson (Infovigo es la pagina web) donde se han unido todos los enfermos de España para ayudarse mutuamente. La asociación esta ubicada en Valladolid y no tiene ningún lucro solo lucha por los enfermos para que tenga una vida mejor.

La FEDER (Federación Española De Enfermedades Raras) que se constituyo el 17 de abril de 1998.

El CERMI (Comité Español de Representante de Minusválidos)

EURORDIS (Federación Europea) que España entro en junio del 1999. Los representantes de esta junta directiva son representantes de las enfermedades raras de diferentes países Europeos incluyendo España, que esta representada por la señora Conchi Casas Jordre, madre de un hijo afectado por esta enfermedad.

10. Preguntas que se pregunta la gente:

10.1 ¿Es una enfermedad problemática?

No si la diagnostican a tiempo. Las personas de hace dos décadas están afectadas con minusvalías por eso la asociación esta dentro de CERMI, la FEDER y EURORDIS. Después en ginecología por ejemplo la utilización del DIU, no puede ser de cobre. También las prótesis. El organismo iría absorbiendo el cobre poco a poco.

10.2 ¿Tiene cura la enfermedad?

No y sí. Se trata de una enfermedad como otras que tienes que medicarte toda la vida. Dicha medicación es personal para cada persona .Actualmente estoy tomando el Acetato de Zinc cuya preparación esta compuesta por pan real y Zinc deshidratado. Se presenta a través de unas cápsulas. Es un medicamento huérfano. Así puedo seguir una vida normal pero siguiendo conjuntamente una dieta alimentaría.

11. Las conclusiones

En primer lugar, me gustaría que a los bebés, juntamente con las pruebas que se les hace en los primeros días de su vida, también incluyeran la prueba de la ceruplasmina o la de la orina, ya que con ella se ve la cantidad de cobre que eliminan y así se podría diagnosticar antes dicha enfermedad, evitando así que las personas afectadas sufrieran tanto como sufrí yo y por otra parte también prevenir de los efectos secundarios que se manifiestan con un diagnóstico tardío, como puede ser: la falta del habla, problemas en la escritura, la falta de coordinación en los movimientos, etc. ya que pueden quedar secuelas.

Por otra parte, querría que todos los profesionales médicos supieran un poco más de la enfermedad ya que, solamente conocen que tiene algo de relación con el cobre. Esto provoca que a los enfermos, se les haga un diagnóstico tardío principalmente si son niños.

Por otro lado, la investigación actualmente en España es mínima ya que, el número de afectados no es muy elevado. En Viena la investigación está bastante más avanzada, uno de los doctores que está al frente de dicha investigación es el Doctor Peter Ferenci de Viena. Según los avances de la ciencia en un futuro no muy lejano dicen que podrá curarse. El descubrimiento del Genoma Humano ha sido un gran paso.

Una de las conclusiones que he sacado al hacer este trabajo es que en Costa Rica es un país donde abundan más los pacientes que padecen esta enfermedad, su número es elevadísimo.

Esta enfermedad por su parte no tiene cura. Por eso es necesario educar al paciente para que aprenda a convivir con ella; y responsabilizarse de seguir el tratamiento. Para ello tendrá que llevar un seguimiento por un doctor para controlarle los niveles de la ceruplasmina, el cobre, etc. La enfermedad la estabilizas con el medicamento, el Acetato de Zinc, por ejemplo, ya que, tiene pocos efectos secundarios.

En resumen, también he visto que no estoy sola en el mundo con esta enfermedad ya que, nos encontramos un grupo de personas con ella y muchos de ellos que conozco son jóvenes y también se encuentran con los mismos problemas que yo. Esto te da mucha fuerza y esperanza. También ellos han sufrido por el "Bulling". Ahora mi conocimiento de la enfermedad es más profundo.