

Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado



Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

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 para optar por el título de Especialista en Gastroenterología

Dra. Andrea Alfaro Benavides

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2015

ACTA DE APROBACIÓN DEL TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Sistema de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas dentro del Posgrado en Gastroenterología de la Universidad de Costa Rica, como requisito para optar al grado y título de Especialista en Gastroenterología”

Dra. Andrea Alfaro Benavides
Médico residente de Gastroenterología
Candidata



Dr. Francisco Hevia Urrutia
Especialista en Gastroenterología, H.S.J.D.
Tutor académico



Dr. Francisco Hevia Urrutia
Especialista en Gastroenterología, H.S.J.D.
Tutor institucional



Dr. William Piedra Carvajal
Especialista en Gastroenterología, H. México
Coordinador Nacional
Posgrado en Gastroenterología



Especialista en Gastroenterología.
Lector N.1



Especialista en Gastroenterología.
Lector N.2

"La vida, el sufrimiento, la soledad, el abandono, la pobreza, son campos de batalla que tienen sus propios héroes; héroes oscuros, a veces más grandes que los héroes ilustres."

Víctor Hugo

AGRADECIMIENTOS

A mis profesores, mis compañeros de residencia y a todo el personal hospitalario que ha participado en mi formación como médico y ser humano a lo largo de estos cuatro años de residencia.

A mi familia.

DEDICATORIA

A mis abuelos porque sembraron lo que hoy cosecho, a mis padres porque su entrega no conoce límites, a mis hijas por convertirme en una mujer vencedora y a mi esposo por su sincero amor.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Acta de aprobación del trabajo final de graduación	i
Agradecimientos	iii
Dedicatoria	iv
Índice de contenidos	v
Índice de cuadros y figuras	vii
Lista de abreviaturas	viii
Resumen	x
Introducción	1
Justificación	1
Pregunta del investigador	2
Objetivos	3
Materiales y métodos	4
Marco teórico	6
Resultados	13
Epidemiología	13
Diagnóstico	14
Manifestaciones clínicas	14
Hallazgos de laboratorio	15
Tamizaje	19
Índices de severidad	19
Tratamiento y evolución	20
Mortalidad de acuerdo a las variables	21
Resumen de casos clínicos	23
Discusión y análisis de resultados	28
Epidemiología	27
Diagnóstico	29

Manifestaciones clínicas	29
Hallazgos de laboratorio y tamizaje	30
Índices de severidad	32
Tratamiento y evolución	33
Protocolo de Wilson fulminante	39
Conclusiones	40
Recomendaciones	42
Referencias bibliográficas	43

Anexos

1. Instrumento de recolección de datos
2. Escalas de severidad en Enfermedad hepática
3. **Tabla A-3-1.** Wilson fulminante en Costa Rica: hallazgos clínicos y de laboratorio †. Casos documentados a partir de enero de 1990
4. **Tabla A-4-1.** Wilson fulminante en Costa Rica: hallazgos clínicos y de laboratorio†. Casos documentados antes de 1990
5. **Tabla A-5-1.** Wilson fulminante en Costa Rica: hallazgos histológicos. Casos documentados antes de 1990

ÍNDICE DE CUADROS Y FIGURAS

Cuadros

Cuadro 1. Características epidemiológicas de los pacientes con Wilson fulminante. HSJD, 1990-2015. (pág. 13)

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas de los pacientes con Wilson fulminante. HSJD, 1990-2015. (pág. 14)

Cuadro 3. Tiempo de evolución antes del diagnóstico de Wilson fulminante. HSJD, 1990-2015. (pág. 15)

Cuadro 4. Hallazgos clínico-radiológicos de los pacientes con Wilson fulminante. HSJD, 1990-2015. (pág. 15)

Cuadro 5-A. Hallazgos de laboratorio en los pacientes con Wilson fulminante. HSJD 1990-2015. (pág. 17)

Cuadro 5-B. Hallazgos de laboratorio en los pacientes con Wilson fulminante. HSJD, 1990-2015. (pág. 18)

Cuadro 6. Criterios para tamizaje de Wilson fulminante aplicados a los pacientes. HSJD, 1990-2015. (pág. 19)

Cuadro 7-A. Índices de severidad aplicados a los pacientes con Wilson fulminante. HSJD, 1990-2015. (pág. 19)

Cuadro 7-B. Índices de severidad aplicados a los pacientes con Wilson fulminante. HSJD, 1990-2015. (pág. 20)

Cuadro 8. Tratamiento y evolución de los pacientes con Wilson fulminante, HSJD 1990-2015. (pág. 21)

Cuadro 9. Mortalidad de acuerdo al grado de encefalopatía. HSJD, 1990-2015. (pág. 22)

Cuadro 10. Mortalidad de acuerdo al nivel de ceruloplasmina. HSJD, 1990-2015. (pág. 22)

Cuadro 11. Mortalidad de acuerdo al nivel de ceruloplasmina. HSJD. (pág. 22)

Cuadro 12. Resumen de los casos clínicos de Wilson fulminante. HSJD, 1990-2015. (pág. 23)

Gráficos

Gráfico 1. Tendencia de los índices de severidad en pacientes con Wilson fulminante. HSJD, 1990-2015. (pág. 20)

LISTA DE ABREVIATURAS

Ac	Anticuerpo
AH	Anemia hemolítica
AHF	Antecedente heredofamiliar
AKIN	Acute Kidney Injury Network classification
Alb	Albúmina
ALT	Alanino aminotransferasa
ANA	Anticuerpos antinucleares
APP	Antecedente patológico personal
AST	Aspartato aminotransferasa
ATB	Antibióticos
ATP	Adenosina trifosfato
BD	Bilirrubina directa
BT	Bilirrubina total
BUN	Nitrógeno ureico
CMV	Citomegalovirus
CP	Ceruloplasmina
Cr	Creatinina
Cu	Cobre
DHL	Deshidrogenasa láctica
E	Evolución
EBV	Ebstein Barr Virus
FA	Fosfatasa alcalina
FPSA	Método de separación y adsorción de plasma fraccionado
FR	Factor reumatoide

G	Grado
GB	Glóbulos blancos
Hb	Hemoglobina
Hcto	Hematocrito
INR	Razón normalizada internacional
IR	Insuficiencia renal
ITU	Infección del tracto urinario
IVRS	Infección de vías respiratorias inferiores
K-F	Kayser-Fleischer
MARS	Molecular adsorbent recirculating system
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MO	Médula ósea
PBS	Peritonitis bacteriana espontánea
PGL	Prostaglandina
QID	Seis veces al día
RWPI	New Wilson Index Score
SDA	Sangrado digestivo alto
SPAD	Método de diálisis simple con albúmina
TID	Tres veces al día
TNF	Factor de necrosis tumoral
TP	Tiempo de protrombina
Vit	Vitamina
VO	Vía oral
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

RESUMEN

La enfermedad de Wilson es un desorden autosómico recesivo caracterizado por la acumulación tóxica de cobre en el hígado y otros órganos, producto de la mutación de la proteína transportadora de cobre ATP7B, encargada de su excreción cuando se superan los límites fisiológicos.

La enfermedad puede presentarse antes del primer año de edad y hasta la séptima década de la vida. Su modo de presentación puede ser asintomático con alteración de pruebas de función hepática o con manifestaciones de predominio neurológico, psiquiátrico o hepático. Dentro de esta última se incluye la falla hepática aguda o Wilson fulminante, que puede corresponder a la manifestación inicial de la enfermedad o ser secundaria al abandono abrupto del tratamiento; ésta es mortal en ausencia de trasplante hepático.

El Wilson fulminante afecta a pacientes jóvenes, especialmente mujeres, y suele iniciar con un cuadro de ictericia asociado a síntomas constitucionales, fiebre, dolor abdominal y ascitis. Los hallazgos de laboratorio característicos incluyen anemia hemolítica, elevación moderada de transaminasas, bilirrubina marcadamente elevada con ligera elevación fosfatasa alcalina, deterioro de la función renal y coagulopatía. El diagnóstico se basa en estas características clínicas y de laboratorio junto con la presencia de cobre sérico mayor a 200mcg/dL, cobre urinario excesivamente elevado y/o cobre hepático mayor a 250mcg/g de peso seco.

Costa Rica es el país con la mayor incidencia de enfermedad de Wilson a nivel mundial, y por tanto estamos en la obligación de caracterizar la enfermedad en nuestra población para establecer guías que faciliten el diagnóstico y tratamiento tempranos, generando un impacto positivo en la evolución final de estos pacientes. ,

Tenemos un perfil clínico similar al del resto del mundo con la particularidad de niveles ínfimos de ceruloplasmina. Asimismo, los índices RWPI, Nazer y MELD confirman la urgencia de trasladar a estos pacientes a una Unidad de Cuidados Intensivos e iniciar tratamiento médico inmediato en espera de trasplante hepático prioritario, aunque no distinguen entre aquellos que sobrevivirán o morirán sin el mismo.

INTRODUCCIÓN

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de Wilson corresponde a una patología genética autosómica recesiva considerada rara a nivel mundial, sin embargo, es Costa Rica el país con la incidencia más alta documentada a la fecha. La enfermedad hepática puede presentarse como una hepatitis aguda inicial o recurrente, cirrosis o falla hepática, correspondiendo esta última al Wilson fulminante, cuyo curso es fatal en ausencia de trasplante hepático.

Con esta investigación pretendemos llenar parte del vacío de conocimiento que tenemos sobre esta enfermedad en nuestra población: desconocemos si también poseemos el mayor número de casos de Wilson fulminante, si existen características clínicas o de laboratorio propias en nuestros pacientes, si estamos diagnosticando correcta y oportunamente esta condición, si ofrecemos a nuestros pacientes el mejor tratamiento a nuestro alcance según la literatura internacional.

En Costa Rica no se realiza el trasplante hepático en forma rutinaria porque existe baja disponibilidad de órganos, por ello pese a que es el tratamiento de primera línea para el Wilson fulminante, nuestros pacientes no son trasplantados en su mayoría. Siendo así, estamos obligados a indagar y desarrollar otros tratamientos que mejoren la morbimortalidad de estos pacientes cuando no se cuente con esta opción o el trasplante se realice en forma tardía.

Con los resultados de la investigación esperamos realizar un protocolo de manejo médico inicial para la enfermedad de Wilson fulminante que pueda ser utilizado en el HSJD y posteriormente enriquecido y aplicado en el resto de hospitales de la CCSS.

PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN

¿Cuántos pacientes han sido diagnosticados con Wilson Fulminante entre 1990 y el 2015 en el Hospital San Juan de Dios, cuáles han sido las características epidemiológicas, clínicas y bioquímicas de estos pacientes, y cuál ha sido su evolución según el tratamiento recibido?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar las características epidemiológicas, clínicas y bioquímicas, la evolución y el tratamiento de los pacientes con Wilson fulminante atendidos en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 1990 y enero del 2015

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Describir las características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio de los pacientes con Wilson fulminante.
2. Determinar la aplicabilidad y utilidad del score para trasplante hepático por Wilson fulminante utilizado actualmente en nuestra población.
3. Determinar la eficacia del tratamiento médico establecido asociado al uso de filtros para cobre en los pacientes con Wilson fulminante.
4. Determinar la existencia de una relación entre las características clínicas del paciente, su evolución y respuesta a tratamiento médico.
5. Analizar la factibilidad de establecer el tratamiento médico como opción terapéutica ante la imposibilidad de un trasplante hepático temprano.
6. Sugerir guías para el manejo de Wilson fulminante en la CCSS.

METODOLOGÍA

El diseño del estudio es observacional, retrospectivo y descriptivo de registros médicos.

La población de estudio la conformaron todos los pacientes hospitalizados en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 1990 y enero del 2015, cuyo diagnóstico de egreso hubiera sido Enfermedad de Wilson (códigos 275.1 y E830) y/o Falla hepática aguda (códigos 570.x y K720) y que correspondieran a Wilson fulminante.

De un listado original de 429 expedientes entregado por el departamento de bioestadística del Hospital San Juan de Dios con base en estos criterios de inclusión, se lograron revisar 150 una vez excluidas las numeraciones repetidas debido a internamientos subsecuentes de un mismo paciente o un mismo internamiento con los códigos de ambas enfermedades, y según la disponibilidad de los restantes pues algunos números correspondían a denominaciones usadas anteriormente y sin correlación con la base de datos actual, o no se lograron hallar durante el periodo de revisión.

Se documentaron 14 casos correspondientes a Wilson fulminante y se estudiaron las siguientes variables: edad al momento del diagnóstico, cantón de procedencia, antecedente personal y heredofamiliar de enfermedad de Wilson, tiempo de evolución de la enfermedad, hallazgos clínicos y radiológicos, tratamientos médico y quirúrgico, criterios de severidad y los siguientes hallazgos de laboratorio: hemoglobina, hematocrito, reticulocitos, prueba de Coombs, DHL, haptoglobina, tiempo de protrombina, INR, leucocitos, bilirrubina total y directa, fosfatasa alcalina, transaminasas, nitrógeno ureico, creatinina, albúmina, ceruloplasmina, cobre sérico, cobre urinario, cobre en hígado.

Se realizaron frecuencias simples de todas las variables, para las variables cuantitativas además se obtuvieron medidas de tendencia central y dispersión.

Se analizó la probabilidad de morir según características de los pacientes y los resultados de las comparaciones se sometieron a la prueba de significancia estadística para las variables nominales denominada Chi-Cuadrado con el ajuste de Fisher. Se utilizó la Hipótesis nula de Independencia y se consideró significativo a un nivel de confianza $< 0,05$. Los resultados se resumieron en cuadros y gráficos.

Los posibles sesgos de la investigación incluyen falta de expedientes, expedientes incompletos, falta de estudios para confirmar el diagnóstico y realizar el análisis.

MARCO TEÓRICO

EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La enfermedad de Wilson es un desorden autosómico recesivo caracterizado por la acumulación tóxica de cobre en el hígado y posteriormente el cerebro y otros órganos (1), y fue descrita por primera vez por Alexander Kinnier Wilson en 1921 con el nombre de “Degeneración lenticular” (2).

Esta es una enfermedad rara y se estima una prevalencia a nivel mundial de 0.5 casos por 100 000 habitantes (3), siendo más común en países con matrimonios de consanguineidad (4). La incidencia de la enfermedad varía entre 1: 30 000 a 1: 100 000 habitantes (5), siendo más común en países como Japón con 3.3:100 000 habitantes y Alemania con 2.5:100 000 habitantes (6). Sin embargo, es Costa Rica el país con la mayor incidencia a nivel mundial (7).

La prevalencia hasta 1989 correspondía a 5.2 casos por 100 000 habitantes con un total de 150 casos reportados (8,9) y para 1995, la incidencia era de 4.9 casos por 100 000 habitantes, siendo los cantones con mayor incidencia Puriscal, Dota, Aserrí y Acosta (10). Según un estudio realizado en el 2008 en la población pediátrica costarricense, la provincia con mayor incidencia es San José donde sobresalen las regiones de Puriscal, Perez Zeledón, Tarrazú y Dota (estas regiones, según análisis mutacional, corresponden a zonas de consanguinidad y endogamia), y la de menor incidencia Limón, aunque existe una amplia distribución en el territorio nacional (11).

El defecto genético consiste en la mutación de la proteína transportadora de cobre ATPasa tipo P codificada por el gen ATP7B localizado en el brazo largo del cromosoma 13, descubierto a partir de las bases moleculares de la enfermedad de Menkes (12, 13). Se han identificado más de 541 alteraciones en este gen, de las cuales 365 aproximadamente son causantes de la enfermedad (11, 14). La mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos (dos mutaciones en sitios distintos) (15).

La mutación más común del gen ATP7B es la His1069Gln para la mayoría de las regiones del mundo (1), especialmente la población del centro, norte y este de Europa, alteración ausente en la población asiática donde predomina la R778L (11). La mutación representativa para la población costarricense es la Asn1270Ser, identificada en el 61% de los pacientes de la muestra estudiada por Shah *et al.*, descrita previamente en población siciliana turca (1) y frecuente en pacientes españoles (11). En el estudio costarricense realizado por Centeno se identificaron 6 mutaciones y

varios polimorfismos, siendo los principales Asn1270Ser/N1270S (57,5%), L708P (7,5%), H1207R (7,5%), M645R (5,0%), M665I (5%), I1184T (2,5%) y M1I (2,5%), en su mayoría de origen mediterráneo (11).

Aunque no ha sido posible establecer una relación entre genotipo y fenotipo en ninguno de estos estudios (en la cohorte de Shah et al. existía una alta incidencia de Wilson fulminante así como una alta prevalencia en el estudio de Hevia y Miranda) (1, 11,14), si se ha demostrado una alta prevalencia de Wilson fulminante entre genotipos con productos truncados de la proteína ATP7B (dos alelos truncados) (16). Por otro lado, la mutación N1270S es considerada severa y predominantemente hepática (11).

Normalmente el Cu regula la distribución y tráfico de la ATP7B en el hepatocito de manera que a concentraciones normales permanece en el aparato de Golgi para la síntesis de cuproteínas (12) y cuando se exceden los límites fisiológicos, es transferida a la membrana de los canalículos biliares (5). La disfunción de esta traslocasa se traduce en menor excreción biliar y menor incorporación del cobre a la molécula de la apoceruloplasmina, generando desequilibrio entre la absorción y eliminación de este elemento con posterior toxicosis (17) y acúmulo en distintos órganos que explican las manifestaciones de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la enfermedad de Wilson es extremadamente variable, yendo desde alteraciones bioquímicas en un pacientes asintomáticos hasta falla hepática aguda (14,18), con pacientes diagnosticados entre los 2 (19) a más de 70 años de edad (20) aunque la mayoría se presenten entre los 5 y 35 años (15), y con manifestaciones principalmente hepáticas (40-50%), neurológicas (40-60%) y psiquiátricas (20-65%) (21,22), aunque podría aparecer como anemia hemolítica, anomalías esqueléticas o afecciones cutáneas entre otras (18).

Las manifestaciones por compromiso hepático incluyen síntomas inespecíficos, aquellos propios de una hepatitis aguda, de una enfermedad hepática crónica o una falla hepática fulminante (23). La falla hepática aguda por enfermedad de Wilson puede corresponder a la manifestación inicial de la enfermedad aunque es inusual (24) pues constituye solo el 5% de las causas de falla hepática aguda a nivel mundial en general (25) y el 3% en niños (26), o presentarse en pacientes ya tratados tras discontinuar abruptamente su medicación (21,27,28).

La presentación clínica como falla hepática aguda ocurre principalmente en niños y adultos jóvenes (4). Los pacientes con Wilson fulminante por lo general son jóvenes con edades que rondan los 14.2+/-4.7 años (29) y 9.7+/- 2.8 años en estudios en población pediátrica (4). Existe un predominio en mujeres (14, 30, 31,32) con una relación de 4:1 respecto a los hombres (14), aunque esta relación es muy variable (29) y en pacientes pediátricos tiende a ser inversa 1:1.6 (4) sugiriendo una diferencia entre poblaciones pre y postpuberales. En Costa Rica más del 90% de los pacientes son menores de 30 años (10), existe un predominio en mujeres (6:1) (28) y solo uno de los casos reportados se debió a abandono del tratamiento (7).

Estos pacientes pueden iniciar con síntomas como letargia, anorexia, dolor abdominal e ictericia (33), hallándose al examen físico en su mayoría: ictericia, encefalopatía (30), fiebre (28) o anillo de Kayser-Fleisher en un 50% (18), ascitis y hepatoesplenomegalia (33).

DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

Como entidad clínica, el Wilson Fulminante fue definido por primera vez por Mc Cullough en una publicación de 1983, diferenciándolo de la falla hepática fulminante por otras causas mediante estos hallazgos: niveles más altos de cobre sérico, urinario y hepático, menor elevación de transaminasas, mayores concentraciones de bilirrubina total y menores niveles de hemoglobina, siendo el cobre sérico elevado el principal examen diagnóstico (34)

Los hallazgos de laboratorio propios de una falla hepática aguda por Wilson incluyen: anemia hemolítica Coombs negativo con aminotransferasas <2000 UI/L con una relación AST/ALT >2, fosfatasa alcalina normal o subnormal (<40UI/L), relación FA/BT<4, falla renal rápidamente progresiva y niveles bajos de ácido úrico (35), cobre sérico > 200mcg/dL, cobre urinario excesivamente elevado y cobre hepático mayor a 250mcg/g de peso seco (14,27). Los criterios diagnósticos también incluyen coagulopatía con prolongación del TP e incremento del INR (35).

La ceruloplasmina < 20mg/dl es considerada uno de los mayores criterios diagnósticos de la enfermedad de Wilson (36) pero al ser un reactante de fase aguda puede estar elevada en estados inflamatorios y conducir a falsos negativos (37). En el contexto de falla hepática aguda tiene pobre sensibilidad y especificidad (25,27) con cualquiera de las técnicas utilizadas para su medición (actividad oxidasa e inmunonefelometría) (25).

La relación FA/BT <4 y AST/ALT >2 utilizadas en forma conjunta como tamizaje inicial han llegado a alcanzar una sensibilidad y especificidad del 100% (21,25). En forma individual, la primera tiene una sensibilidad del 94% con una especificidad del 96% y la relación AST/ALT >2.2 del 94% y 86% respectivamente (25). Sin embargo, cuando se han utilizado en poblaciones con un promedio de edad mejor (9.7 \pm 2.8 años vs 25 años en el estudio de Korman et. al) la sensibilidad ha sido mucho menor: 26,7% (FA/BT), 47.5% (AST/ALT) y 49.2% (en conjunto) (4). Utilizando la relación AST/ALT >4 y FA/BT <2 , la especificidad ha sido igualmente alta (94.7% y 100%) pero la sensibilidad muy baja (38.1% y 42.9%) (31), desestimando su utilidad en la práctica clínica (29).

La biopsia hepática para determinar la cantidad de cobre hepático es menos utilizada en el contexto de falla hepática aguda debido a la presencia de coagulopatía y riesgo de sangrado, de manera que esta medición se obtiene generalmente de hígados explantados y autopsias (25). Su determinación mediante técnicas convencionales es muy variable especialmente en etapas tempranas, puede variar de una célula a otra en estadíos precirróticos y entre un nódulo y otro en cirrosis (8), haciendo que su VPN se pobre (25). La presencia de cirrosis o fibrosis avanzada en los pacientes a los que se les llega a realizar una biopsia hepática es generalizada (25,38).

Las características histopatológicas predominantes en el estudio costarricense de Herra et. al (1990), fueron la esteatosis microvascular con degeneración hidrópica y necrosis lítica, colestasis canalicular severa, necrosis submasiva con colapso reticular extenso y difuso, cambios regenerativos pobremente definidos con pequeños nódulos, sin o con poca fibrosis (28).

Son tres los índices pronósticos utilizados para predecir el curso fatal de la enfermedad en pacientes con Wilson fulminante o enfermedad de Wilson crónica descompensada en ausencia de trasplante (31). El índice de Nazer, propuesto en 1986, predice un alto riesgo de mortalidad en estos pacientes un valor >7 en su presentación inicial, basado en los niveles de BT, AST y TP (33). Debido a su falta de validación universal y con el fin de mejorar su precisión, en el 2005 Dhan et al., hicieron una revisión de éste y crearon una nueva escala (Kings College Criteria o New Wilson Index) incluyendo otros parámetros de laboratorio (albúmina y leucocitos), logrando determinar la mortalidad en ausencia de trasplante con una sensibilidad del 93%, especificidad del 98% y VPP del 88% (39). Por último, el MELD (acrónimo de Model of End-stage Liver Disease), utilizando los valores de creatinina sérica, BT e INR, calcula el riesgo de mortalidad a corto plazo sin trasplante; en el caso de los

pacientes menores de 12 años se utiliza una variante, el PELD (albumina, BT, INR, falla para crecer y edad) (4).

Se ha tratado de establecer cuál de estas escalas es la mejor, sin embargo, todas están lejanas a ser perfectas. El Kings College Criteria es probablemente la mejor validada y aunque es muy asertiva identificando aquellos pacientes que morirán sin un trasplante (VPP, sensibilidad y especificidad >90%) para un puntaje > 11 (31,40), su VPN es apenas del 25-50% de manera que el no cumplir los criterios tampoco nos asegura supervivencia sin el mismo (40); también continua siendo el más confiable en pacientes con descompensación de un Wilson crónico (31).

TRATAMIENTO

El tratamiento para la enfermedad de Wilson depende de la severidad de la enfermedad, si existe falla hepática leve o moderada (Nazer < 9) el paciente probablemente sobreviva con el uso de tratamiento médico anti cobre, pero si es severa, debe ser trasplantado como una prioridad tipo 1 (41).

El tratamiento médico estándar lo constituyen tres fármacos: D-Penicilamina, Trientine y Zinc. La D-Penicilamina es un quelante de cobre que promueve la excreción urinaria (41), induce la metalotioneína intracelular (42), tiene cierta acción inmunosupresora (43) e interfiere con la unión de las fibras de colágeno (44); su dosis usual es de 1 a 1.5g/día y aunque debe iniciarse en forma escalonada para impedir deterioro neurológico (41), en los casos de enfermedad hepática severa debe utilizarse dosis plenas (38). Sus efectos generalmente se observan en semanas o meses por lo que se sospecha de algún otro mecanismo de acción que influya positivamente en los casos de falla hepática aguda (38,45).

El Triente también actúa como quelante de cobre aunque induce cupruria en menor grado, también es menos tóxico y se asocia a menor deterioro neurológico, su dosis usual es de 750 a 1250mg/día (43). El Zinc induce la metalotioneína intestinal e inhibe la absorción de cobre, su dosis usual es de 150mg/día y su principal efecto adverso es la irritación gástrica; generalmente se utiliza como terapia dual con quelantes (41).

Se han empleado terapias alternativas, especialmente en los casos de falla hepática aguda, como son la vitamina E y el Misoprostol, utilizados en dosis de 2000UI/día y 800-1200ug/día, respectivamente. La vitamina E o alfa tocoferol actúa contra la peroxidación lipídica siendo un fuerte antioxidante para los hepatocitos y otras células.

El Misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E1 (PGE) y actúa como citoprotector de los hepatocitos, produce vasodilatación que aumento el flujo sanguíneo hacia el hígado, riñones y estómago y, aminora el proceso inflamatorio e inmune que genera daño hepatocelular. La vitamina E se halla en forma parenteral y VO (1 UI equivale a 1 mg de dl acetato de alfa tocoferol) lo mismo que el Misoprostol (43).

El trasplante hepático es considerado como la única opción terapéutica para los pacientes cuya primera manifestación es la falla hepática fulminante, siendo el tratamiento definitivo. Sin embargo, los pacientes con falla hepática aguda por enfermedad de Wilson son distintos a aquellos con enfermedad crónica (27), el trasplante hepático en fallo hepático fulminante ofrece una sobrevida al año y a 5 años menor tanto para adultos (90.3 y 89.7% vs 94.7% y 90.1%) como para niños (90% y 87.5% vs 100% y 100%) cuando se comparan con enfermedad hepática crónica (46), siendo su selección una decisión multidisciplinaria (27). El trasplante de hepatocitos en el contexto de falla hepática aguda como una medida de soporte transitorio en espera de respuesta a quelantes o como cura definitiva está siendo investigada y es prometedora, destacando su función de síntesis y desintoxicación así como la ventaja de no necesitar inmunosupresores (47).

Debido a la escasa disponibilidad de órganos en muchos países, el tratamiento médico ha adquirido gran relevancia y aunque se trata de series con pocos casos, se ha demostrado la supervivencia de pacientes con Wilson Fulminante con el uso de quelantes solos (38,48) o en conjunto con otras terapias como Prostaglandina E (49) y/o técnicas de remoción de cobre (30, 45, 50). En el estudio costarricense de 1990, ninguno de los 7 pacientes fue trasplantado por falta de órganos, en su lugar recibieron tratamiento con Penicilamina y medidas de soporte básico pero todos fallecieron entre el día 3 y 58 posterior a su ingreso (28). Por el contrario, en la revisión de Hevia, Chavarría y Sánchez (sf), se expone el caso de cuatro pacientes con Wilson fulminante, todas mujeres entre los 12 y 25 años, que sobrevivieron hasta 8 meses posteriores al episodio con el uso de Misoprostol 200ug QID, Vitamina E 500U QID, Trientene 50mg TID o D-penicilamina 500mg TID (51).

Aún cuando se desconoce el gatillo en la enfermedad de Wilson fulminante, se sabe que el aumento de cobre circulante daña la membrana de los eritrocitos y las células renales tubulares (50); el empleo de métodos para filtrar o remover el cobre circulante tiene el fin último de romper este ciclo de hemólisis y la perpetuación del daño hepático (25) y renal. Las técnicas más tempranas incluyen: hemodiálisis,

hemoperfusión, transfusión de intercambio, circulación extracorpórea y plasmaféresis (27,52). Las de uso actual, denominadas “sistemas de soporte hepático” se dividen en dos categorías: bioartificiales, aún experimentales, y las artificiales, a saber, hemodiabsorción, diálisis con albúmina (SPAD) y, la separación y adsorción de plasma fraccionado (FPSA) del que se desarrolló el MARS, acrónimo de “molecular adsorbent recirculating system” (52).

Estas terapias de depuración extra renal tienen la capacidad de remover grandes cantidades de cobre en un corto periodo de tiempo (53) junto con otras ventajas. El intercambio con plasma, aparte del cobre que logra eliminar, remueve toxinas de alto peso molecular, incluidos amino ácidos aromáticos, amonio, endotoxinas, indoles, mercaptanos, fenoles y otras sustancias responsables del deterioro neurológico de estos pacientes (54), aunque muchas no logran removerse por su tamaño y carga (55); el plasma fresco congelado se utiliza con preferencia (30,53), describiéndose que restaura la homeostasis al suplir factores de la coagulación y retirar factores coagulantes activados (54). Aparte de la remoción de cobre, el MARS retira ácidos biliares y bilirrubina (24) y, ha demostrado beneficios en la función cerebral, hemodinámica, hepática y renal (14), respecto a la diálisis con albumina (30), efectos que podrían deberse a un aumento en el cobre que viaja unido a la albúmina, que luego se adherirá a la membrana del sistema.

En conjunto, tanto con las técnicas clásicas como las desarrolladas recientemente, han demostrado efectividad en la reducción de los niveles de cobre sérico, estabilización clínica y mejoría en parámetros de laboratorio (24, 30, 45, 49, 50, 56, 57, 58) que se traducen en sobrevida a mediano y largo plazo sin necesidad de trasplante hepático o como puente para un trasplante exitoso.

RESULTADOS

Desde enero de 1990 a enero del 2015, se documentaron 14 casos de Wilson fulminante atendidos o interconsultados con el equipo de gastroenterólogos del Hospital San Juan de Dios, como lo fue el caso más reciente.

EPIDEMIOLOGÍA

Del total de casos, el 92.8% correspondió al sexo femenino con un solo paciente masculino. La edad mínima fue de 12 años y la máxima de 30 años con un promedio de 17,8 años y una mediana de edad de 15 años. Dos de los pacientes, una mujer de 30 años y el hombre de 19 años, ya tenían el diagnóstico de enfermedad de Wilson y el cuadro de Wilson fulminante se debió a abandono del tratamiento, así la falla hepática aguda fue la manifestación inicial en 12 de los 14 casos (85.71%).

Cuadro 1. Características epidemiológicas de los pacientes con Wilson fulminante. HSJD, 1990-2015

			N:14	%
<u>Edad al momento del diagnóstico</u>		Rango/ Promedio		
	Adultos	(19-30) 24.6	5	35.7
	Menores de edad	(12-17) 14.11	9	64.3
<u>Sexo</u>				
	Femenino		13	92.86
	Masculino		1	7.14
<u>APP de Wilson</u>			2	14.3
<u>AHF de Wilson</u>				
	Dudoso		1	7.14
	NO		7	50.0
	SI		6	42.86
<u>Provincia</u>		<u>Cantón</u>		
	San José	Aserri	3	21.4
		Alajuelita	2	14.3
		Desamparados	2	14.3
		Escazú	1	7.14
		Puriscal	1	7.14
		San José	2	14.3
	Cartago	La Unión	1	7.14
		Turrialba	1	7.14
	Puntarenas	Puntarenas	1	7.14

APP, antecedente patológico personal; AHF, antecedente heredofamiliar.

Solo 6 de los pacientes tenían familiares de primer y/o segundo grado con enfermedad de Wilson, ya fuera el antecedente conocido al momento del ingreso del paciente o

luego de tamizar a la familia; uno de los casos quedó como dudoso pues se conocía el antecedente de hepatopatía en un tío materno pero no la etiología del mismo.

En cuanto a la distribución geográfica, la mayoría de los pacientes proviene de la provincia de San José, específicamente de los cantones de Aserri, Alajuelita, Desamparados, Escazú, Puriscal y San José, dos provenían de Cartago (La Unión y Turrialba) y uno de Puntarenas.

DIAGNÓSTICO

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los principales síntomas aquejados por los pacientes incluyeron síntomas inespecíficos como malestar general, astenia y anorexia (71.43%), a los que asociaron fiebre (85.71%), ictericia (100%) y dolor abdominal (92.86%). Solo 2 pacientes presentaron alteración del estado de conciencia al ingreso, mientras 9 desarrollaron algún grado de encefalopatía durante su internamiento, de manera que este hallazgo estuvo presente en el 78.57%. La oliguria se documentó en la mitad de los pacientes.

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas de los pacientes con Wilson fulminante. HSJD, 1990-2015

	N:14	%
<u>Síntomas constitucionales†</u>	10	71.4
<u>Fiebre</u>	12	85.7
<u>Ictericia</u>	14	100.0
<u>Dolor abdominal</u>	13	92.9
<u>Encefalopatía</u>		
0	3	21.4
I	2	14.3
II	1	7.1
III	5	35.7
IV	3	21.4
<u>Oliguria</u>		
Si	7	50.0
No	4	28.6
N.A.	3	21.4
<u>Anillo KF</u>		
Si	3	21.4
No	1	7.1
N.A.	10	71.4

† Astenia, anorexia

El estudio con lámpara de hendidura solamente se realizó en 4 pacientes, hallándose el anillo de Kayser-Fleischer en 3 de ellos.

El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico mostró un promedio de 29,4 días y una desviación típica de 24.3 días, con tan solo 48 horas de evolución hasta un retraso de 3 meses. Algunos pacientes consultaron en forma temprana, mientras otros decidieron hacerlo tras semanas de evolución ante la persistencia y asociación de nuevos síntomas o deterioro clínico.

Cuadro 3. Tiempo de evolución antes del diagnóstico de Wilson fulminante. HSJD, 1990-2015					
	N:14	Mínimo	Máximo	Promedio	Desv. tip.
Número de días de evolución	14	2.0	90.0	29.4	24.3

Otros signos como la hepatoesplenomegalia y la ascitis variaron entre una revisión física y otra en un mismo paciente según el explorador, de manera que se objetivizó documentando los hallazgos ultrasonográficos. En el 85.71% de los pacientes se encontró ascitis y en el 64.28% esplenomegalia. Las características del hígado variaron entre un aspecto normal (21.43%), hepatomegalia (21.43%) y hallazgos compatibles con hepatopatía crónica (42.9%) como lo son un patrón nodular y disminución del tamaño asociada a cirrosis.

Cuadro 4. Hallazgos clínico-radiológicos de los pacientes con Wilson fulminante. HSJD, 1990-2015			
		N:14	%
<u>Ascitis</u>		12	85.7
<u>Hígado</u>	Normal	3	21.4
	Datos de hepatopatía crónica	6	42.9
	Hepatomegalia	3	21.4
	NA	2	14.3
<u>Esplenomegalia</u>		9	64.3

HALLAZGOS DE LABORATORIO

A partir de los datos semiológicos, caracterizados como síndrome icterico, uno de los principales datos de laboratorio que se buscó fue la hemólisis, determinada a partir de los valores de hemoglobina y porcentaje de retis, junto con la bilirrubina, deshidrogenasa láctica, haptoglobina y prueba de Coombs (según disponibilidad de estas pruebas entre los pacientes). La hemoglobina fue < 10g/dl en 12 pacientes

(85.71%), en todos los cuales se logró corroborar la presencia de anemia hemolítica (ver Tabla A-3-1). El porcentaje de retis se midió en 6 pacientes y fue >2.5% en todos ellos (50%).

También son relevantes dentro del hemograma los leucocitos, pues la presencia de fiebre obligó a plantearse la posibilidad de un cuadro inflamatorio vs infeccioso. Los glóbulos blancos mostraron una media de $19871,4 \times 10^3$ (N: 14) con valores entre los $7400,0 \times 10^3$ y $41700,0 \times 10^3$.

Las pruebas de función hepática fueron el otro pilar, buscando datos de inflamación, colestasis y compromiso de síntesis. Ninguno de los pacientes (0%) elevó las transaminasas por arriba de 2000 UI/L, siendo las medias para AST y ALT, 379.3UI/L y 153.1UI/L, respectivamente. La bilirrubina total mostró una franca elevación con un mínimo equivalente a 10 veces el límite superior y un máximo que alcanzó los 58.7mg/dl, afectando en forma inequívoca sus formas directa e indirecta; este fenómeno lo observamos en el 100% de los pacientes (N: 4). La fosfatasa alcalina tuvo una media de 97,3UI/L, con 11 pacientes dentro del rango normal (78.57%) y 4 (28.57%) con un máximo de 40UI/L (ver Tabla A-3-1). La hipoalbuminemia fue un hallazgo común entre los pacientes, vista en el 100% (N: 14).

La coagulopatía afectó al 100% de la muestra (14): el TP tuvo un valor mínimo de 10% y un máximo de 32%, traducido en un tiempo de protrombina mayor a 50 segundos para todos. El INR tuvo un comportamiento afín, partiendo de 2.04 en adelante.

Todos los pacientes (100%) tuvieron algún grado de deterioro en función renal, manifestada o no por oliguria. El BUN fluctuó entre un mínimo de 10mg/dl y un máximo 99mg/dl, y la creatinina entre 0.7mg/dl y 6.2mg/dl, para un AKIN I y II en 12 pacientes (85.7%) y un AKIN III en 2 pacientes (14.3%) (ver Tabla A-3-1).

Como parte de un Síndrome icterico febril, a dos pacientes se les estudió por Dengue y Leptospira. Una de ellas recibió Penicilina sódica por una serología positiva por Leptospira, sin embargo, al final de su evolución no se consideró que fuera esta la causa del cuadro clínico.

Cuadro 5-A. Hallazgos de laboratorio en los pacientes con Wilson fulminante.
HSJD 1990-2015

Laboratorio	Valor normal	N:14	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Hemoglobina	(12.5-14.8 g/dl)	14	4.3	12.7	7.5	2.6
Hematocrito	(38-47 %)	13	12.6	37.0	21.2	6.5
Retis	(0.5-1.5%)	6	6	11.5	8.3	1.9
INR	(1-1.1)	14	2.04	5.38	3.3	0.88
TP	(70-100 %)	14	10.0	32.0	18.9	6.2
Leucocitos	(5-10 x10 ³)	14	7400.0	41700.0	19871.4	8653.5
Bilirrubina total	(0.3-1.2 mg/dl)	14	13.9	58.7	35.8	15.4
FA	(38-126 UI/L)	14	24.0	360.0	97.3	87.3
AST	(10-42 UI/L)	14	118.0	1573.0	379.3	440.4
ALT	(10-40 UI/L)	14	14.0	738.0	153.1	211.5
Albúmina	(3.2-5.5 g)	14	1.0	2.8	1.9	0.5
BUN	(8-20 mg/dl)	14	10.0	105.0	36.1	33.6
Creatinina	(0.42-1.09 mg/dl)	14	0.7	6.2	2.3	1.6
Ceruloplasmina	(55-150 UI/L)	10	0.0	124.0	17.0	38.1
Cobre sérico	(85-155 ug/dl)	8	44.0	260.0	115.9	74.1
Cobre urinario	(< 120ug/24h)	11	605.0	20000.0	4241.7	5481.2

TP, tiempo de protrobina; FA, fosfatasa alcalina; AST, aspartato amino transferasa; ALT, alanino amino transferasa; BUN, nitrógeno ureico

Una vez abordado el paciente como una hepatopatía en estudio, se realiza conjunto de exámenes para descartar enfermedad de Wilson, hepatitis autoinmune y por virus. Las serologías por virus A, B y C, EBV y CMV, fueron negativas en todos los pacientes a quienes se les logró documentar. Las pruebas por autoinmunidad como el FR, ANA y Ac anti músculo liso, no mostraron congruencia con un proceso autoinmune. Para Wilson fulminante se solicitó ceruloplasmina, medición de cobre urinario, cobre sérico y por último biopsia hepática.

Cuadro 5-B. Hallazgos de laboratorio en los pacientes con Wilson fulminante. HSJD, 1990-2015

	N:14	%
<u>Ceruloplasmina UI/L</u>		
(55-150UI/L) <10	7	50.0
10 a 55	2	14.3
normal	1	7.14
NA	4	28.6
<u>Cobre sérico ug/dl</u>		
(85-155 ug/dl) < 200	7	50.0
>200	1	7.14
NA	6	42.9
<u>Cobre urinario ug/24</u>		
(<120ug/24h) <120	0	0.0
121-1200	3	21.4
1201-12000	7	50.0
>12000	1	7.14
NA	3	21.4
<u>Cobre hepático ug/g de peso seco</u>		
(>250ug/g peso seco) < 250	2	14.3
>250	1	7.14
NA	11	78.6

La ceruloplasmina se midió en 10 de los pacientes, siendo normal solo en uno de ellos (7.14%). Los niveles variaron entre 0 UI/L o indetectables y 124 UI/L como el valor máximo; destaca el 50% (N: 7) con niveles menores a 10UI/L.

La cupremia se determinó en 8 casos y fue >200ug/dl solo en uno de ellos (7.14%). La cupruria se analizó en 11 de los pacientes, ninguno de los cuales tuvo valores normales. Llama la atención la amplitud del rango entre las mediciones (605ug/24h a 20,000ug/24h) con una desviación típica de 5481.2 ug/24h, 3 pacientes (21.43%) con 1-10x el valor normal, 7 (50%) con 10-100x el mismo e inclusive 1 paciente (7.14%) con 166x este valor.

La biopsia hepática para medir cobre en peso seco se pudo realizar solamente en 3 de los pacientes hospitalizados, muestras que se analizaron en microbiología de la Universidad de Costa Rica. De los pacientes fallecidos, solo a dos se les realizó autopsia pero los protocolos de las mismas (# 33621 y # 34733) no aparecen en los registros físicos del Hospital San Juan de Dios, así que la información que pudo haber arrojado el hígado de estos pacientes se perdió. Respecto a las pacientes trasplantadas, por un fallo en el sistema de cómputo del Hospital Nacional de Niños,

los estudios histológicos del hígado explantado en este centro médico se extraviaron, y el análisis de la paciente trasplantada en el Hospital México se tramitó en el laboratorio de Nefrología del Hospital San Juan de Dios pero a estos registros solo tiene acceso una persona que se encontraba de vacaciones. Por tanto, solo contamos con tres reportes, de los cuales uno (7.14%) tuvo más de 250ug de Cu en peso seco.

TAMIZAJE

Cuadro 6. Criterios para tamizaje de Wilson fulminante aplicados a los pacientes. HSJD, 1990-2015

	N:14	%
AST/ALT >2	12	85.7
FA/BT < 4	12	85.7
Ambas	11	78.6

Las relaciones AST/ALT y FA/BT se utilizaron como criterios diagnósticos para Wilson fulminante. Del total (N: 14), el 78.57% (11) tuvo ambas relaciones positivas y el 85.71% (12) alguna de los dos.

ÍNDICES DE SEVERIDAD

Se aplicaron tres índices de severidad: MELD, para medir la mortalidad a tres meses, con un valor >30 en el 78.57% (N: 11) de los pacientes, de los cuales 7 fallecieron (50.0%), 3 sobrevivieron (21.43%) y de uno se desconoce su evolución; 4 pacientes sumaron >40 (28.57%) y todos fallecieron (ver gráfico 1.). El New Wilson Index Score (RWPI) y el Nazer para determinar mortalidad sin trasplante hepático, siendo el primero >11 en 7 de los fallecidos (50.0%) y en 3 de los sobrevivientes (21.43%) no trasplantados. El Nazer fue >7 en el total de los pacientes (100%), murieran o fallecieran con o sin trasplante.

Cuadro 7-A. Índices de severidad aplicados a los pacientes con Wilson fulminante. HSJD, 1990-2015

	N:14	%	Sobrevivieron (%)	Fallecieron (%)	Evolución desconocida (%)
MELD >30	11	78.57	3 (21.43)	7 (50.0)	1 (7.14)
MELD <30	2	14.3	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
MELD no calculado	1	7.14	1 (7.14)	0 (0.0)	0 (0.0)

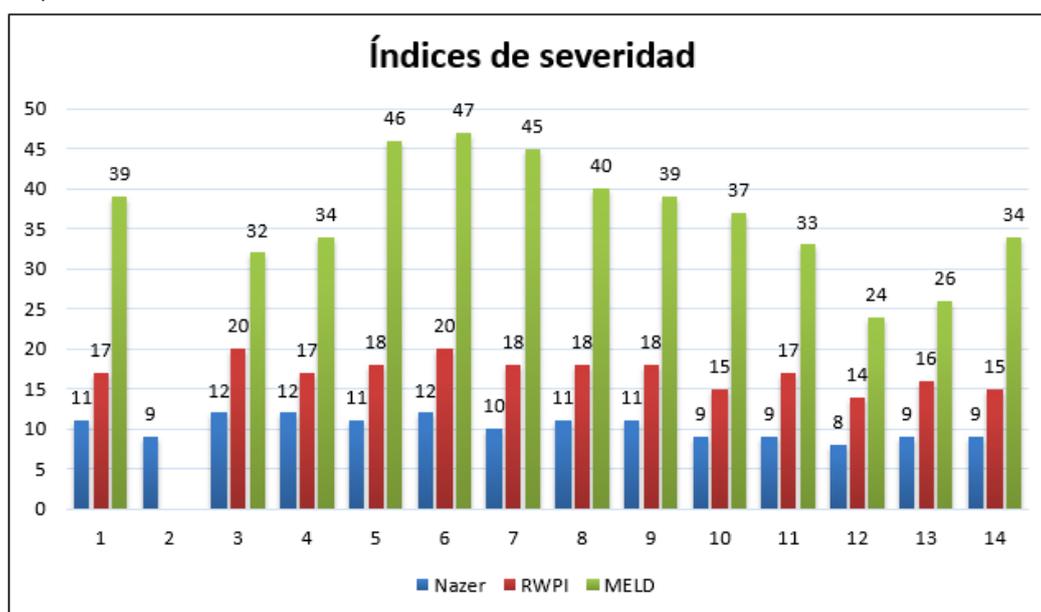
MELD, Model for End-Stage Liver Disease

Cuadro 7-B. Índices de severidad aplicados a los pacientes con Wilson fulminante. HSJD, 1990-2015

	N:14 (%)	Sobrevivieron sin trasplante (%)	Fallecieron sin trasplante (%)	Sobrevivieron con trasplante (%)	Fallecieron con trasplante (%)	Evolución desconocida (%)
RWPI >11	13 (92.85)	3 (21.43)	7 (50.0)	1 (7.14)	1 (7.14)	1 (7.14)
RWPI <11	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RWPI no calculado	1 (7.14)	1 (7.14%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nazer >7	14 (100.0)	4 (28.57)	7 (50.0)	1(7.14%)	1 (7.14%)	1 (7.14)
Nazer <7	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

RWPI, New Wilson Index Score (0-20); Nazer (0-12)

Gráfico 1. Tendencia de los índices de severidad en pacientes con Wilson fulminante. HSJD, 1990-2015.



Los pacientes representados con los números N.2, N.4, N.10 y N.12 sobrevivieron sin trasplante hepático; con el N.13 fue trasplantada y sobrevivió; con el N.6 falleció posterior al trasplante; con el N.1 se desconoce la evolución; los restantes N.3, N.5, N.7, N.8, N.9, N.11 y N.14 fallecieron sin trasplante

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

El tratamiento se dividió en dos categorías: médico, que contempla medidas de soporte (soluciones, reposición de electrolitos, vasopresores, inotrópicos, antibióticos, analgésicos, ventilación mecánica, etc.) y terapias específicas para el Wilson fulminante, ya fueran quelantes, prostaglandina E1 + vitamina E o medios físicos para remoción de cobre. El tratamiento quirúrgico corresponde al trasplante hepático.

Doce pacientes (85.7%) recibieron tratamiento médico: falleció la mitad (50%) y una tuvo una evolución desconocida, sobreviviendo el 28.57% (N: 4) sin trasplante y con el uso de quelantes, vitamina E y prostaglandina E1. Dos pacientes (14.28%) se trasplantaron, una a los 33 días de su ingreso, quien falleció en el postoperatorio de un día por complicaciones técnicas de la cirugía, y otra (1:14) al cumplir 17 días de hospitalización, quien sobrevivió (7.14%). Esta última recibió tratamiento médico completo con quelantes, PGL E1 y Vitamina E a los 7 días de su ingreso e inició plasmaféresis al 5to día de ingresada.

Cuadro 8. Tratamiento y evolución de los pacientes con Wilson fulminante, HSJD 1990-2015

Tratamiento	N:14	%	Sobrevivieron		Fallecieron		Evolución desconocida	
				%		%		%
Medidas de soporte	2	14.3	0	0.0	1	7.14	1	7.14
Quelantes con/sin Zinc	2	14.3	0	0.0	2	14.3		
Quelantes + Vit E y PGL E1	6	42.9	4	28.6	2	14.3		
Quelantes + Vit E y PGL E1 + plasmaféresis	2	14.3	0	0.0	2	14.3		
Quelantes + Vit E y PGL E1 + trasplante hepático	1	7.14	0	0.0	1	7.14		
Quelantes + Vit E y PGL E1 + plasmaféresis + trasplante hepático	1	7.14	1	7.14	0	0.0		

Quelantes: D-Penicilamina y/o Trientene; Vit E, vitamina E; PGL E1, prostaglandina E1

MORTALIDAD DE ACUERDO A LAS VARIABLES

El análisis de la mortalidad según el grado de encefalopatía mostró alto riesgo de morir entre los pacientes con mayor grado de encefalopatía ($p=0.07$), como se observa en el siguiente cuadro, 7 de los 8 pacientes con GIII y IV murieron, en contraposición lo mismo ocurrió en 2 de los 5 pacientes con G 0 a II. La muestra es de 13 pacientes y no 14 porque de uno se desconoce la evolución.

Cuadro 9. Mortalidad de acuerdo al grado de encefalopatía. HSJD, 1990-2015

Evolución	Encefalopatía		Total
	G0-GII	G III - IV	
Falleció	2	7	9
Sobrevivió	3	1	4
Total	5	8	13

$p=0.07$

Otra variable de gran interés fue la ceruloplasmina, que es particularmente baja entre nuestros pacientes. Al cruzar la mortalidad con valores menores a 10UI/L, ya fuera tomando los nueve pacientes del estudio actual a quienes se les realizó el laboratorio o incluyendo otros nueve casos documentados anteriormente (ver Tabla A-4-1), no se observó relación estadísticamente significativa ($p=0.64$ y $p=0.7$).

Cuadro 10. Mortalidad de acuerdo al nivel de ceruloplasmina. HSJD, 1990-2015

Evolución	Ceruloplasmina		Total
	< 10	10 y mas	
Falleció	3	1	4
Sobrevivió	3	2	5
Total	6	3	9

$p=0.64$

Cuadro 11. Mortalidad de acuerdo al nivel de ceruloplasmina. HSJD.

Evolución	Ceruloplasmina		Total
	< 10	10 y mas	
Falleció	9	4	13
Sobrevivió	3	2	5
Total	12	6	18

$p=0.7$

RESUMEN DE CASOS CLÍNICOS

Cuadro 12. Resumen de los casos clínicos de Wilson fulminante. HSJD, 1990-2015					
Características epidemiológicas	Historia clínica y hallazgos al EF/ estudios de imagen	Hallazgos de laboratorio	Tamizaje y criterios de severidad	Tratamiento	Evolución final y complicaciones
(1) 1993 ♀ 12 años San José, San José AHF negativo	E: 15 d. Malestar general, anorexia. Ictericia, fiebre, dolor abdominal, encefalopatía G 0 Hígado normal, esplenomegalia, ascitis.	AH Coagulopatia IR CP en 0 UI/L Cupremia baja Cupruria 1577 ug/24h	FA/BT (si) AST/ALT (si) MELD 39 RWPI 17 Nazer 11	Transfusiones ATB	A los 15 días de evolución se trasladó al Hospital Calderón Guardia para trasplante hepático; se desconoce evolución.
(2) 1996 ♀ 16 años Alajuelita, San José AHF negativos	E: 90d. Astenia, adinamia. Ictericia, dolor abdominal, fiebre, cefalea, encefalopatía G IV, anillo K-F. Hígado normal, esplenomegalia, ascitis.	AH Coagulopatia IR CP normal Cupremia normal Cupruria 4065 ug/dl	FA/BT (si) AST/ALT (si) MELD † RWPI † Nazer 9	D- Penicilamina 250 mg c/6h por 4 días, luego Trientene 500mgc/8h Vitamina E 600mg c/8-6h Prostaglandina E1 400mcg c/8h Metilprednisolona Transfusiones ATB	Complicaciones: ITU, PBS, epistaxis. Sobrevivió, tuvo dos embarazos posteriores. Desarrolló síntomas neurológicos severos por abandono de tratamiento entre el 2009 y el 2013, falleciendo en el año 2014.
(3) 1998 ♀ 24 años La Unión, Cartago AHF negativos	E: 44d. Malestar general. Ictericia, dolor abdominal, fiebre, encefalopatía G III. Hígado disminuido de tamaño, ascitis.	AH Coagulopatia IR CP en 0 UI/L Cupruria 891 ug/dl	FA/BT (si) AST/ALT (si) MELD 32 RWPI 20 Nazer 12	Trientene 500mgc/8h Vitamina E 1g c/6h Prostaglandina E1 400mcg c/6h Solumedrol Transfusiones ATB	Se egresó en condición estable luego de 54 días de hospitalización y reingresó a los 9 días por cefalea, fiebre y empeoramiento de la ictericia. Falleció 21 días después. Complicaciones: fiebre

					persistente sin foco infeccioso
(4) 1999 ♀ 31 años Turrialba, Cartago AHF negativos	E: 50d. Cefalea, fiebre, dolor abdominal, ictericia, encefalopatía G II. Hepatoesplenomegalia, ascitis.	AH Coagulopatía IR CP en 5 UI/L Cupremia normal Cupruria 605ug/24h	FA/BT (no) AST/ALT (no) MELD 34 RWPI 17 Nazer 12	D-Penicilamina 1.5g/d por 3 días, luego Trientene 1g c/8h Vitamina E 500mg c/8h Prostaglandina E1 200mcg c/8h Factor estimulante de colonias ATB	Sobrevivió, tuvo dos embarazos posteriores. Control actual en el Hospital San Juan de Dios. Complicaciones: aplasia medular por D-Penicilamina (biopsia de MO confirmatoria)
(5) 2 ♀ 30 años Desamparado, San José AHF (+) padre, hermanos APP (+) Wilson, abandonó tratamiento	E: 22d. Astenia, adinamia. Fiebre, dolor abdominal, ictericia, encefalopatía G III. Hepatopatía crónica, hipertensión portal, esplenomegalia, ascitis	AH Coagulopatía IR	FA/BT (si) AST/ALT (si) MELD 46 RWPI 18 Nazer 11	Trientene 1g c/8h Vitamina E 500mg c/8h Prostaglandina E1 200mcg c/6h	Falleció a los 11 días de su ingreso.
(6) 2001 ♀ 14 años Puriscal, San José AHF (+) primas	E: 50d. Debilidad, lipotimia, ictericia, cefalea, dolor abdominal, encefalopatía G II. Hígado micronodular, esplenomegalia, ascitis	AH Coagulopatía IR CP en 10 U/L Cupremia baja Cupruria 769 ug/24h	FA/BT (si) AST/ALT (si) MELD 47 RWPI 20 Nazer 12	Trientene 500mg c/12h Vitamina E 500mg c/6h Prostaglandina E1 200mcg c/8h Esteroides ATB	Complicaciones: bacteremia por E. coli Paciente es trasplantada en el HNN a los 33 días de su ingreso y fallece en PO de 7 horas, documentándose síndrome de hipertensión abdominal y sangrado en cavidad abdominal.
(7) 2001 ♀	E: 2d. Ictericia, fiebre, dolor	AH Coagulopatía	FA/BT (si)	D-Penicilamina	Falleció a los 7 días de su

13 años Aserrí, San José AHF negativos	abdominal, encefalopatía G IV, hepatomegalia. Hígado con inflamación aguda, ascitis.	a IR CP en 2.8 UI/L Cupremia >200 Cupruria 20000	AST/ALT (si) MELD 45 RWPI 18 Nazer 10	250mg c/6h Vitamina E 500mg-1g c/6h Prostaglandina E1 400mcg c/6h Plasmaféresis #4 sesiones ATB	ingreso.
(8) 2003 ♀ 20 años Desamparado, San José A F posible	E: 33d. Ataque al estado general. Dolor abdominal, ictericia, fiebre, encefalopatía G III. Aumento del tamaño y nodularidad hepática, esplenomegalia, ascitis.	AH Coagulopatía IR	FA/BT (si) AST/ALT (si) MELD 40 RWPI 18 Nazer 11	Trientene 1gc/8h Vitamina E 500mg c/8h Prostaglandina E1 400mcg c/8h Plasmaféresis #5 sesiones, luego otras 3 ATB	Se intentó coordinar traslado a otro centro médico para trasplante hepático pero no fue posible. Fallece a los 27 días de su ingreso. Complicaciones: ITU (+) E. coli, IVRI
(9) 2004 ♂ 19 años Aserrí, San José AHF (+) hermano APP (+) Wilson, abandonó tratamiento	E: 32d. Astenia, adinamia. Ictericia, dolor abdominal, ortopnea y edema en piernas, encefalopatía G IV.	Coagulopatía IR Cupruria 2700ug/24h	FA/BT (si) AST/ALT (si) MELD 39 RWPI 18 Nazer 11	D-Penicilamina 500mg c/8h Zinc 500mg BID ATB	Falleció a los 10 días de su ingreso.
(10) 2004 ♀ 14 años San José, San José Tamizaje (+) hermano y padre	E: 11d. Cansancio, fiebre, ictericia, hepatomegalia, sin encefalopatía, anillo K-F. Hepatomegalia y ascitis.	AH Coagulopatía IR CP 20 UI/L Cupruria 2760ug/dl	FA/BT (si) AST/ALT (si) MELD 37 RWPI 15 Nazer 9	Trientene 500mgc/8h Vitamina E 600mg c/8h Prostaglandina E1 200mcg c/8h Transfusiones ATB*	Sobrevivió. Actualmente en control en el Hospital San Juan de Dios.
(11) 2009 ♀ 14 años Escasú, San José AHF	E: 7d. Dolor abdominal, encefalopatía G III. Enfermedad de Wilson diagnosticada 3	AH Coagulopatía IR CP 8 U/L Cupremia	FA/BT (no) AST/ALT (si) MELD 33	ATB Tratamiento de base (D-Penicilamina, Piridoxina, Aldactone,	Fallece a los 7 días de su ingreso. Otras complicaciones: PBS, SDA

negativos	meses antes, momento en que consulta por 90 días de dolor abdominal, edema en extremidades inferiores e ictericia. Ascitis, hepatomegalia con hígado micronodular, esplenomegalia.	baja Cupruria 4104 ug/24h	RWPI 17 Nazer 9	Furosemda, Propanolol)	por gastropatía hipertensiva.
(12) 2010 ♀ 14 años Aserrí, San José AHF negativos	E: 15d. Dolor abdominal, ictericia, sin encefalopatía, anillo K-F.	AH Coagulopátia IR Ceruloplasmína 0 Cupremia normal Cupruria 5940 ug/24h	FA/BT (si) AST/ALT (si) MELD 24 RWPI 14 Nazer 8	Trientene 500mgc/8h Vitamina E 300mg c/8h Prostaglandina E1 200mcg c/8h Transfusiones	Sobrevivió. Actualmente en control HSJD.
(13) 2011 ♀ 13 años Alajuelita, San José AHF (+) hermano	E: 39d. Malestar general. Dolor abdominal, ictericia, cefalea, encefalopatía G I. Hígado heterogéneo de contornos lobulados, esplenomegalia y bazo accesorio.	AH Coagulopátia IR CP en 0.6 UI/L Cupremia 194 ug/24h Cupruria 3248 ug/24h	FA/BT (si) AST/ALT (no) MELD 26 RWPI 16 Nazer 9	Trientene 500mg c/12h Vitamina E 300mg c/8h Prostaglandina E1 200mcg c/8h Plasmaféresis #4 sesiones en el HSJD. Transfusiones , ATB	Complicaciones: Neumonía basal derecha. Trasladada al Hospital México el 30/04/11 donde se trasplantó el 08/05/11.
() 2 ♀ 17 años Puntarenas, Puntarenas AHF (+) prima hermana paterna	E: 2d. Astenia adinamia. Cefalea, ictericia, sensación febril, dolor abdominal, encefalopatía G I. Ascitis.	Coagulopátia IR	FA/BT (si) AST/ALT (si) MELD 34 RWPI 15 Nazer 9	Medidas de soporte básico	Falleció a las 48 horas de su ingreso.

♀, femenina; ♂, masculino; desc., desconocido; AF, antecedente heredofamiliar; APP, antecedente patológico personal; E: evolución (desde el inicio de los síntomas al diagnóstico); AH, anemia hemolítica; IR, insuficiencia renal; CP, ceruloplasmina; BT, bilirrubina total; FA, fosfatasa alcalina; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanino aminotransferasa; K-F, anillo de Kayser-Fleischer; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; RWPI, New Wilson Index Score; ATB, antibióticos; MO, médula ósea; ITU, infección del tracto urinario; IVRS, infección

de vías respiratorias inferiores; PBS, peritonitis bacteriana espontánea; SDA, sangrado digestivo alto, HNN, Hospital Nacional de Niños; HSJD, Hospital San Juan de Dios.

Se documenta hepatopatía de etiología desconocida en un tío materno.

†No se cuenta con todos los valores para calcular MELD o PELD y/o RWPI.

Expediente no existe en el Hospital Calderón Guardia.

Wilson fulminante secundario a abandono del tratamiento. La paciente del caso N.5 fue diagnosticada a los 15 años y estaba en tratamiento con D-Penicilamina, la que suspendió dos meses antes del ingreso. El paciente del caso N.9 fue diagnosticado a los 5 años y tuvo mal apego al tratamiento desde el inicio.

*Recibió Penicilina sódica por una serología positiva por Leptospira.

caso interconsultado con experto del Hospital San Juan de Dios, quien por área de atracción fue hospitalizado en el Hospital México.

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de Wilson fulminante es de 4.9 casos por 100 000 habitantes (10). La mayoría de estos pacientes se concentran en las áreas del Sur de San José, donde se incluyen los Hatillos, Desamparados, Alajuelita, Aserrí y más distalmente Acosta, Dota, León Cortés, Tarrazú, Puriscal y Pérez Zeledón (7). Este comportamiento es el mismo que se documenta en otros estudios costarricenses, como el de Hevia (1995) y Centeno (2009) (10, 11). La razón parece ser la consanguinidad entre sus pobladores (11, 28). El 78.57% de nuestro pacientes provienen de la provincia de San José, de los cantones de Aserrí (21.4%), Alajuelita (14.3%), Desamparados (14.3%), San José (14.3%), Puriscal (7.14%) y Escazú (7.14%). Dos (14.3%) eran oriundos de Cartago y uno de Puntarenas (7.14%). Esta distribución corresponde a dos factores: en su mayoría son cantones que pertenecen al área de adscripción del Hospital San Juan de Dios y además tienen una alta prevalencia de la enfermedad de Wilson. Respecto a las características raciales de los pacientes con Wilson fulminante, no se han descrito en pacientes de raza negra o aborigen (28). Ninguno de los 14 pacientes pertenecía a estos grupos.

El antecedente heredofamiliar en Costa Rica varía entre distintas publicaciones. Hevia (1995) reporta el antecedente en el 80% de los pacientes con enfermedad de Wilson (10); Herra et al. (1990) lo documenta en 4 de 7 casos con Wilson fulminante, quedando la duda en otros 2 pacientes (28); Rodríguez (2008) en un estudio de 55 pacientes con Enfermedad de Wilson encontró que el 41% tenía algún familiar con la enfermedad, principalmente hermanos (7). Más allá de nuestras fronteras se documenta de un 19% (29). Se halló el antecedente en el 42.86% de los pacientes, ya fuera porque se conocía al momento del diagnóstico o por tamizaje posterior.

No hay duda de que el Wilson fulminante se presenta en personas jóvenes. Sallie et al. (1992), en una muestra de 21 pacientes con Wilson fulminante, demostró que estos eran más jóvenes que los pacientes con otras causas de falla hepática fulminante (14.2±4.7 años) (29). Tissieres et al. (2003), encuentra un promedio de edad de 11.38 años en un estudio con 7 pacientes (32). Petrsek et al. (2007,) con una muestra de 21 pacientes adultos halla que en promedio tienen 18 años (31). Entre los costarricenses Herra et al. (1990), documenta un promedio de 15.57 años (28). Se encontró un promedio de edad de 24.6 años para los adultos y 14.11 años para los niños (menores de 18 años), siendo todos menores de 30 años.

El género femenino predomina en este modo de presentación. Sallie et al, hallaron una relación mujer: hombre de 13:8 (29), Tissières et al., de 4:3 (32), Petrasek et al., de 20:1 (31) y Herra et al., de 6:1 (28). Sin embargo, parece existir una diferencia entre pacientes pre y postpuberales (4), pues el género masculino predomina en niños de menor edad (39). La relación mujer: hombre fue de 13:1, siendo el 92.86% mujeres.

La mayoría de los pacientes con Wilson fulminante lo hace como debut, siendo pocos los que se presentan al discontinuar su tratamiento (21) o por fallo del mismo (25). Rodríguez (2008), reporta el caso de una paciente diagnosticada a sus 4 años, con mal apego al tratamiento, quien fallece a los 21 años con falla hepática fulminante. Harmanci et al. (2006), reportan el caso de una paciente de 17 años diagnosticada a los 7 años de edad por tamizaje familiar y en tratamiento con Zinc y Penicilamina, que inició con cuadro abrupto de ictericia e hizo falla hepática aguda severa pese a estar tomando el tratamiento. Se documentaron dos casos debidos a abandono del tratamiento, un paciente de 19 años, diagnosticado a los 5 años y con mal apego al tratamiento desde el inicio, y una paciente de 30 años, diagnosticada 15 años atrás y quien desarrolla el cuadro tras suspender su tratamiento con D-Penicilamina dos meses antes.

DIAGNÓSTICO

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Para Durand et al. (2008), las primeras manifestaciones de un Wilson fulminante son: astenia, anorexia, dolor abdominal, fiebre e ictericia (38). En su estudio, Nazer et al. (1986), encuentran letargia y anorexia (70%), ictericia (56%) y dolor abdominal (48%) como los síntomas más comunes, y deterioro cognitivo y epistaxis recurrente como los menos frecuentes (22%) (33). Por su parte, Petrasek et al., reportan encefalopatía en 52.3% de los pacientes e ictericia en todos (N: 21) (31). Se obtuvo ictericia en el 100% de los pacientes (N: 14), seguida de dolor abdominal (92.9%), fiebre (85.7%) y síntomas constitucionales (astenia, anorexia, malestar general) (71.4%). La encefalopatía fue uno de los síntomas iniciales en 3 de los pacientes, pero 11 de ellos (78.57%) llegaron a desarrollar algún grado durante su evolución. De hecho, 8 de los 14 pacientes (57.14%) alcanzaron grados III y IV.

El anillo de Kayser-Fleischer está presente en el 40-50% de los pacientes con manifestaciones hepáticas, el 90-100% de aquellos con manifestaciones neurológicas y en el 20-30% de los asintomáticos (59), pudiendo observarse a simple vista con un ojo entrenado o mediante la lámpara de hendidura (60). En el contexto del Wilson fulminante, puede encontrarse en un 50% (25) a un 57% (29). Solo 4 de los pacientes

fueron valorados por un oftalmólogo, descubriéndose en 3 de ellos (21.4%) el anillo de K-F.

Otros hallazgos clínico radiológicos frecuentes son la hepatomegalia (81%), esplenomegalia (70%) y ascitis (48%) (33). La ascitis, ya fuera mediante exploración física o por ultrasonido (US), se encontró en el 85.7% (N: 14) de los pacientes, la esplenomegalia en el 64.3% y la hepatomegalia en el 21.4%. El US permitió además documentar datos compatibles con hepatopatía crónica como superficie granular y cirrosis en el 42.9%.

El tiempo de evolución parece ser muy variable, con duración de los síntomas antes del diagnóstico entre 5 días y 3 años (33). Con un mínimo de 2 días y un máximo de 3 meses, los pacientes se diagnosticaron en un promedio de 29.4 días con una desviación estándar de 24.3 días. Esta variabilidad pareciera deberse más al tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el ingreso al hospital que la tardanza en el diagnóstico.

HALLAZGOS DE LABORATORIO Y TAMIZAJE

El Wilson fulminante se caracteriza por la presencia de anemia hemolítica Coombs negativo, aminotransferasas $<2000\text{UI/L}$ con una relación $\text{AST/ALT} >2$, FA normal o discretamente elevada ($<40\text{UI/L}$), relación $\text{FA/BT} <4$, insuficiencia renal rápidamente progresiva, coagulopatía (35), cupremia $>200\text{mcg/dL}$, cupruria excesivamente elevado y cobre hepático $>250\text{mcg/g}$ de peso seco (14, 27).

En el estudio de Petrsek et al. (2007), de 21 pacientes, 76.2% presentó anemia hemolítica Coombs negativa, 33.3% cobre sérico elevado y 23.8% ceruloplasmina baja. Veinte de ellos (95.2%) tuvieron cupruria elevada con promedio de 3338 ug/24h y trece (61.9%) un cobre hepático $>250\text{ug/g}$ peso seco. Al comparar estos pacientes con Wilson fulminante contra un grupo de hepatopatía crónica descompensada por Wilson, los niveles de ceruloplasmina fueron significativamente superiores en el segundo grupo y la cupruria significativamente inferior en el primero (31). Por su parte, Tissières et al. (2003), compararon el promedio de sus valores de laboratorio (pacientes con Wilson fulminante) frente a un grupo de pacientes con falla hepática aguda debida a otras causas, demostrando significancia estadística en los siguientes aspectos: transaminasas $<2000\text{UI/L}$ con relación $\text{AST/ALT} >2$, BT desproporcionadamente elevada frente a una FA discretamente elevada con relación $\text{FA/BT} <4$, mayor deterioro renal y menor nivel de Hb (32).

En el estudio costarricense de Herra et al. (1990), los hallazgos de laboratorio característicos fueron: anemia hemolítica, leucocitosis, insuficiencia hepática con bilirrubina sérica desproporcionadamente elevada y leve elevación de transaminasas, fosfatasa alcalina máxima de 80U/l, insuficiencia renal de aparición tardía con necrosis hemoglobinúrica, coagulopatía y ceruloplasmina marcadamente baja con valores indetectables en 5 de los 7 pacientes (28).

En el presente estudio se obtuvo un comportamiento similar: anemia hemolítica en el 85.71% (N: 14) con Coombs negativo en el 50% que se logró documentar, leucocitosis con un promedio de 19871.7×10^3 GB, transaminasitis <2000 UI/L con una media de 379.3 UI/L para AST y 153.1 UI/L para ALT y, BT muy elevada (al igual de sus porciones directa e indirecta) con valor mínimo de 13.9mg/dl y máximo de 58.7mg/dl. La FA mostró una media de 97.3UI/L, este valor se encuentra dentro del rango normal pero es más alto del reportado en la literatura, lo que podría deberse a que se tomaron los valores máximos de los pacientes y no el promedio de cada uno. Asimismo, todos los pacientes (100%) presentaron algún grado de insuficiencia renal (con o sin oliguria) y coagulopatía con un INR mínimo de 2.04 y un TP máximo de 32%. El cobre sérico se elevó poco, siendo >200 ug/dl solo en una paciente (7.14%), mientras el cobre urinario mostró una franca elevación con una media de 4241.7 ug/dl. La cupruria puede verse afectada por la oliguria (29,31), sin embargo, parece ser que la medición se hizo antes de que empeorara la función renal y por ello no se vio comprometida.

La relación $AST/ALT >2$ (o $AST/ALT > 2.2$) y $BT/FA <4$ se han utilizado para tamizar a los pacientes con Wilson fulminante y diferenciarlos de otros tipos de falla hepática fulminante (31). En conjunto tienen una sensibilidad y especificidad del 100% (21,25), aunque por separado y según el promedio de edad de la muestra pueden ser mucho menores (4,25). No se hizo un estudio comparativo para refutar estos porcentajes, pero se encontró que 12 pacientes (85.7%) cumplían con la relación $AST/ALT >2$ o $BT/FA <4$, y 11 (78.6%) con ambas.

La ceruloplasmina tiene pobre sensibilidad y especificidad en el contexto de una falla hepática aguda (25, 27), estará normal o baja en el 50% de los pacientes con enfermedad hepática activa (59), y se elevará como reactante de fase aguda en procesos inflamatorios (36). Por ello hay resultados discordantes entre las distintas publicaciones (29,31). Los pacientes costarricenses exhiben un comportamiento particular. Herra et al, encuentran ceruloplasmina <10 UI/L en el 85.71% de los pacientes, donde el 71.4% tenía un valor indetectable (28). Se topó un valor <10 UI/L

en el 50% con niveles menores a 0.6UI/L en 4 pacientes. Esta variable se asocia con severidad de la enfermedad pero no es predictora de mortalidad.

La biopsia hepática con una cuantificación >250ug/g de peso seco es el estándar de oro para el diagnóstico de enfermedad de Wilson con una sensibilidad del 86.3% y una especificidad del 98.6%, sin embargo, un valor menor no excluye el diagnóstico y obliga a realizar otros estudios (61). Asimismo, este valor fluctuará según el laboratorio donde se realice la medición y dependiendo del estadio de la enfermedad (8). Se ha propuesto un corte <75ug/g de peso seco bajo el cual se podría excluir la enfermedad (S 96.5% y E 95.4%) (61), pero no está validado. En el contexto de una falla hepática aguda, esta medición presenta mayores dificultades: la concentración de cobre puede variar hasta 500 veces (36), como fue demostrado por McDonald et al., con dos pacientes cuyos valores fluctuaron entre 0.8-5.2umol/g (14 biopsias) y 0.02-12.65umol/g (16 biopsias), demostrando que una sola biopsia podría llevar a confusión en el diagnóstico (62). El cobre hepático se midió en 3 de los pacientes y fue >250ug/g de peso seco en 1 de ellos (7.14%); desconocemos si es el resultado de una sola biopsia, pero es muy probable así que haya sido.

Otros datos histológicos como la presencia de fibrosis avanzada o cirrosis, presente en la mayoría de los pacientes con Wilson fulminante (13), no se logró documentar porque no se solicitó o se extraviaron los reportes. Habría sido interesante comparar esta información con la obtenida en la investigación de Herra et al. (1990) (ver tabla A-5-1).

ÍNDICES DE SEVERIDAD

Se comparó los índices 3 de severidad: Nazer, New Wilson Index y MELD, para determinar el mejor predictor de mortalidad en nuestra población. El índice de Nazer (BT, AST y TP) se publicó en 1986 (33), y aunque a la fecha carece de validación universal, se sigue utilizado en estudios clínicos. Predice mortalidad sin trasplante hepático con una sensibilidad del 87% y una especificidad del 90% con un valor >7 (39). De sus desarrolladores surge el New Wilson Index, que con nuevos parámetros (BT, AST, TP, GB, albúmina) logra determinar la mortalidad en ausencia de trasplante con sensibilidad del 93%, especificidad del 98% y valor predictivo positivo (VPP) del 88%, con >11 puntos (39). Este es el mejor validado (40) y el más confiable (31), sin embargo, su valor predictivo negativo (VPN) es muy bajo (<50%) (40) y el no cumplir los criterios no nos garantiza sobrevida sin trasplante.

El MELD (BT, INR, creatinina) también es útil como predictor de desenlace fatal en pacientes con falla hepática fulminante, siendo un valor >30 aceptado como indicador para incluir a los pacientes en lista de trasplante urgente (31).

Ninguno de los tres índices predijo mortalidad sin trasplante pues tanto los fallecidos como los que sobrevivieron con tratamiento médico con/sin trasplante hepático, tuvieron un Nazer >7 y un RWPI >11. Asimismo el MELD >30 no tuvo correlación con la evolución de los pacientes. De esta experiencia se traduce que los índices son útiles determinando severidad y por tanto urgencia para incluir a los pacientes en lista de trasplante, aunque no diferencien quien fallecerá o no sin el mismo.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

El tratamiento debe iniciar por trasladar al paciente a una Unidad de Cuidados Intensivos o Unidad de hígado tan pronto como sea posible, aún cuando no se haya instaurado la encefalopatía dentro del cuadro de falla hepática aguda (63); esta acción será decisiva en la sobrevida de los pacientes (64). Las medidas de soporte básico son indispensables pero insuficientes para salvar a estos pacientes; cuando no se ha ofrecido tratamiento específico para la enfermedad, han fallecido inevitablemente. A uno de los casos (7.14%) no se le ofreció otro tratamiento antes de las 48 horas de su ingreso y falleció en este lapso.

El tratamiento farmacológico recomendado actualmente son los quelantes con o sin Zinc (41). La D-Penicilamina como monoterapia ha demostrado mejoría clínica en pacientes con hepatopatía crónica descompensada cuyo RWPI sea menor a 11 (31) pero en Wilson fulminante son pocos los casos documentados. Entre ellos, Durand et al (2001) en un estudio de 17 pacientes demostró que uso de D-Penicilamina en forma temprana, al ingreso del paciente y antes de que desarrolle o empeore su encefalopatía (solo 2 de 11 pacientes tenían deterioro cognitivo al ingreso), se asocia a sobrevida sin trasplante (38). La experiencia con Trientene y/o D-Penicilamina en terapia combinada es mayor, Santos et al. (1996) publicaron una serie de 5 casos de los cuales 3 sobrevivieron solamente con quelantes más Zinc (sin trasplante) (48), todos ellos con un grado de encefalopatía entre 0 y II, y cuyos síntomas resolvieron en el lapso de 2 semanas (la bilirrubina normalizó en término de 3 a 6 meses). Recientemente, Ohya et al. (2013) incluyó en su serie de cuatro casos con Wilson fulminante, una paciente que sobrevivió con Trientene y Zinc, con encefalopatía G I, MEDL 21y RWPI 8 (65).

Otros medicamentos alternativos no incluidos en las guías actuales son la vitamina E y el Misoprostol. La vitamina E o tocoferol sirve como antioxidante al formar complejos con electrones no apareados estabilizando estos radicales libres y previniendo la peroxidación lipídica. Algunos de sus beneficios incluyen disminución en la producción del factor de necrosis tumoral (TNF) en Hepatitis alcohólica y prevención de la activación de células estrelladas en Hepatitis C. Respecto a la dosis adecuada existe duda porque hay alrededor de ocho compuestos denominados “vitamina E” aunque el más usado es el alfa tocoferol y así como se ha reportado ineffectividad por la baja dosis de compuesto activo en ciertas formulaciones, también se han reportado efectos adversos severos con dosis \geq 10 IU/d (66). No existen ensayos ni series de casos para Wilson fulminante.

El Misoprostol es un análogo de prostaglandina E1 cuyos efectos incluyen regulación de varias cascadas inmunológicas, inhibición del factor activador plaquetario y de adherencia leucocitaria, y modulación de la expresión de moléculas de adhesión. Aún cuando no hay experiencia documentada con su uso en Wilson fulminante, si se ha utilizado en trasplante renal con mejoría significativa de la función renal; en hepatitis isquémica y daño por reperfusión, con reducción del daño microvascular; en hepatitis viral, con reducción en la bilirrubina, transaminasas, fosfatasa alcalina, hepatomegalia y normalización de la b2 microglobulina, incluso disminución de la estancia hospitalaria (67).

La Caja Costarricense del Seguro Social dispone de D-Penicilamina y Trientine (68), pero debido a los efectos adversos de la D-Penicilamina, especialmente el riesgo de aplasia medular (65) como el reportado por la paciente del caso N.4, se prefiere el uso de Trientine. La Vitamina E y Misoprostol no pertenecen a la lista oficial de medicamentos y deben ser solicitados con un formulario de compra “no-LOM”, lo que puede atrasar el inicio del tratamiento. De los 14 pacientes, 8 recibieron tratamiento farmacológico exclusivamente, 2 con quelantes (Trientene 0.5-1g c/8h o Penicilamina 1-1.5g/d) y Zinc, y 6 en asociación con Vitamina E (300mg c/8h-600mg c/6h) y Prostaglandina E1 (Cytotec 200-400mcg c/8h); los primeros 2 fallecieron y de los otros 6, sobrevivieron 4 (28.6% para N: 14). El tiempo de evolución antes del inicio del tratamiento no impresiona haber influido en este resultado (Des. típica de 24.3 días), lo mismo que los parámetros de laboratorio, pero si el grado de encefalopatía ($p=0.07$) aunque por el reducido tamaño de la muestra no llegara a ser significativa: G0 en dos pacientes, GII en una y GIV en otra.

Impresiona ser que la sobrevida con el uso de quelantes y otras terapias citoprotectoras está en relación al inicio temprano cuando el grado de deterioro conginitivo es mínimo.

Aún cuando se desconoce el gatillo que desencadena el Wilson fulminante, sabemos que el exceso de cobre circulante daña la membrana de los glóbulos rojos y las células tubulares renales (50), lo que se traduce en la hemólisis e insuficiencia renal, características de este modo de presentación. La remoción de cobre circulante es por tanto un blanco terapéutico. Las terapias disponibles son: hemodiálisis, hemoperfusión, transfusión de intercambio, circulación extracorpórea y plasmaféresis, hemodiabsorción, diálisis con albúmina (SPAD), separación y adsorción de plasma fraccionado (FPSA) y (MARS) o “molecular adsorbent recirculating system” (52).

De su uso hay publicaciones tan anteriores como la de Hamlyn et al. (1977), cuya experiencia con hemodiálisis no fue positiva pues ambas pacientes fallecieron, pero sembró la inquietud sobre los posibles efectos adversos de este sistema y de remover el cobre de los depósitos hacia la circulación (69). Años después, Rakela et al. (1986), logran remoción del cobre, y en asociación a Penicilamina, efectivo puente para trasplante (30). La hemodiálisis se ha utilizado posteriormente con mejores resultados pero en asociación a otras técnicas.

El intercambio con plasma (TPE) consiste en remover el plasma de la sangre del paciente y sustituirlo con una solución de plasma fresco congelado para retornar el plasma ya tratado a la circulación (57). Aparte del cobre que logra eliminar, remueve toxinas de alto peso molecular, incluidos amino ácidos aromáticos, amonio, endotoxinas, indoles, mercaptanos y fenoles (54), aunque muchas no logren removerse por su tamaño y carga (55). Asimismo, restaura la homeostasis al suplir factores de la coagulación con el uso del plasma fresco congelado y retira factores coagulantes activados (54).

Los casos publicados con su uso parten de 1992 con Sarles et al., con 1 paciente que no requirió trasplante hepático siendo tratada con Penicilamina y cuatro sesiones de plasmaféresis (30). A este han seguido Lee et al. (1998), 1 paciente que falleció al 5to día de estancia hospitalaria con solo dos sesiones (30). Kiss et al. (1998), 2 pacientes con reducción del cobre sérico (hasta 11800ug y 6700ug por sesión) y estabilización de la hemólisis, ambas trasplantadas con éxito posteriormente (70). Matsumura et al. (1999), 1 paciente egresado sin trasplante quien recibió Penicilamina y tres sesiones de TPE (30). Nagata et al. (2003), 1 paciente trasplantada al día 12 tras mejoría clínica luego de 3 sesiones de TPE en asociación a Penicilamina (49). Rodríguez et

al. (2003), 1 caso tratado con D-Penicilamina y plasmaferesis (MELD >30, Nazer <7, sin encefalopatía) (45). Aydinli et al. (2006), 1 caso tratado con Penicilamina y TPE por 7 días que fue enviada a casa sin trasplante (30). Hearmanci et al. (2006), 1 paciente diagnosticada 10 años antes con enfermedad de Wilson, quien hizo falla hepática aguda pese a tratamiento con Zinc y Penicilamina, quien no requirió trasplante gracias al uso de TPE durante 7 sesiones (71). Asfaha et al. (2007), 1 paciente tratada con siete sesiones más Penicilamina quien no necesitó trasplante, pero si sufrió daño pulmonar asociado a trasfusiones (30). Jhang et al. (2007), 1 paciente con descenso del cobre sérico libre y el unido a albúmina, disminución de la bilirrubina y mejoría de la hemólisis quien fue trasplantada al 10mo día de hospitalización (encefalopatía GII) (72). Akyildiz et al. (2011), 1 caso tratado con D-Penicilamina, Zinc y 5 sesiones de TPE, donde demostró remoción de 1050ug-6800ug de cobre por sesión, reducción de la bilirrubina no conjugada y mejoría de la hemólisis y encefalopatía, quien sobrevivió sin trasplante (Glasgow 11) (57). Morgan et. al (2012), 1 paciente en tratamiento con quelantes y 5 sesiones de plasmaféresis, logrando bajar el nivel de bilirrubina y posiblemente el cobre unido a la albúmina porque el valor sérico no descendió; tuvo trasplante exitoso al mes de estancia hospitalaria (56). Ohya et al. (2013), 1 paciente que recibió Penicilamina más plasmaféresis (MELD >30, RWPI >11, encefalopatía G I), quien sobrevivió 7 años después sin trasplante (65). Hilal et al. (2014), 1 paciente con mejoría en la hemoglobina, función renal, albúmina y bilirrubina total con estabilización clínica y trasplante exitoso al 7mo día (MELD 46, RWPI 14, encefalopatía III) (50). Verma et al. (2014), 1 paciente con estabilización clínica, mejoría de la encefalopatía y rápida caída de la bilirrubina lograda en 5 sesiones, llevando a suspender terapia tras otras dos sesiones, aunque falleció posteriormente por SDA y shock sin ser trasplantada (encefalopatía G II) (54).

En conjunto han demostrado efectividad en la reducción de los niveles de cobre sérico, estabilización clínica, especialmente la encefalopatía, y mejoría en parámetros de laboratorio que incluyen hemoglobina, función renal, bilirrubina y albúmina (17, 66).

De los 14 casos, tres fueron tratados con quelantes, vitamina E y prostaglandina E1 asociado a plasmaféresis. Dos fallecieron sin lograr ser trasplantadas, una al 7mo día de estancia habiendo recibido 4 sesiones (MELD 45, RWPI 18, encefalopatía G IV) y la otra al 27vo día con 5 sesiones (MELD 40, RWPI 18, encefalopatía G III). La tercera sobrevivió al ser trasplantada de un donante cadavérico seis semanas tras el inicio de los síntomas (MELD 26, RWPI 16, encefalopatía G I).

La otra terapia de mayor uso es la adsorción de plasma fraccionado (FPSA), útil para remover cobre y otras sustancias. El tamaño de las moléculas y su carga influye en la efectividad del sistema, lo mismo que el desbalance entre producción de sustancias tóxicas y la limpieza lograda por el equipo (55). Este sistema ha demostrado ser útil en la reducción de niveles de bilirrubina pero no de aminoácidos con una sola sesión, sembrando dudas sobre el número de sesiones necesario (55). De la FPSA, surge el MARS (52), sistema extracorpóreo que imita la membrana de los hepatocitos incorporando hemodiálisis con albúmina al 20% como dializado, que es reciclado a través de una membrana con albúmina y luego adsorbido por una columna de carbón activado y una resina de intercambio de iones (74). Aparte de la remoción de cobre, el MARS retira ácidos biliares y bilirrubina (24), remueve exceso de agua y sustancia hidrosolubles, destoxifica grandes volúmenes de sangre y elimina moléculas proinflamatorias (75), demostrando beneficios en la función cerebral, hemodinámica, hepática y renal. No hay datos concluyentes sobre la supervivencia (55). Sen et al. (2002), menciona que la remoción de toxinas es más eficaz que la diálisis con albúmina y documenta descenso en el cobre circulante y la bilirrubina, sirviendo de puente para trasplante incluso semanas tras el diagnóstico (dos pacientes trasplantadas a los 9 y 28 días) (70). Manz et al. (2003), reporta una paciente con mejoría de su encefalopatía y disminución en los niveles de cobre sérico tras dieciocho sesiones de MARS y otras cuatro con intercambio de plasma, quien fue trasplantada al día 17 (76). Chiu et al. (2008), demuestra seguridad en su uso además de disminución de la encefalopatía con mejoría y estabilización del paciente para trasplante posterior (73). Rustom et al. (2014), en un estudio con 4 pacientes evidenció reducción en los niveles de amonio, cambio en la relación de aminoácidos ramificados vs aromáticos, mejoría de la función renal y la encefalopatía, anotando que la remoción de cobre se da principalmente en las primeras horas (24).

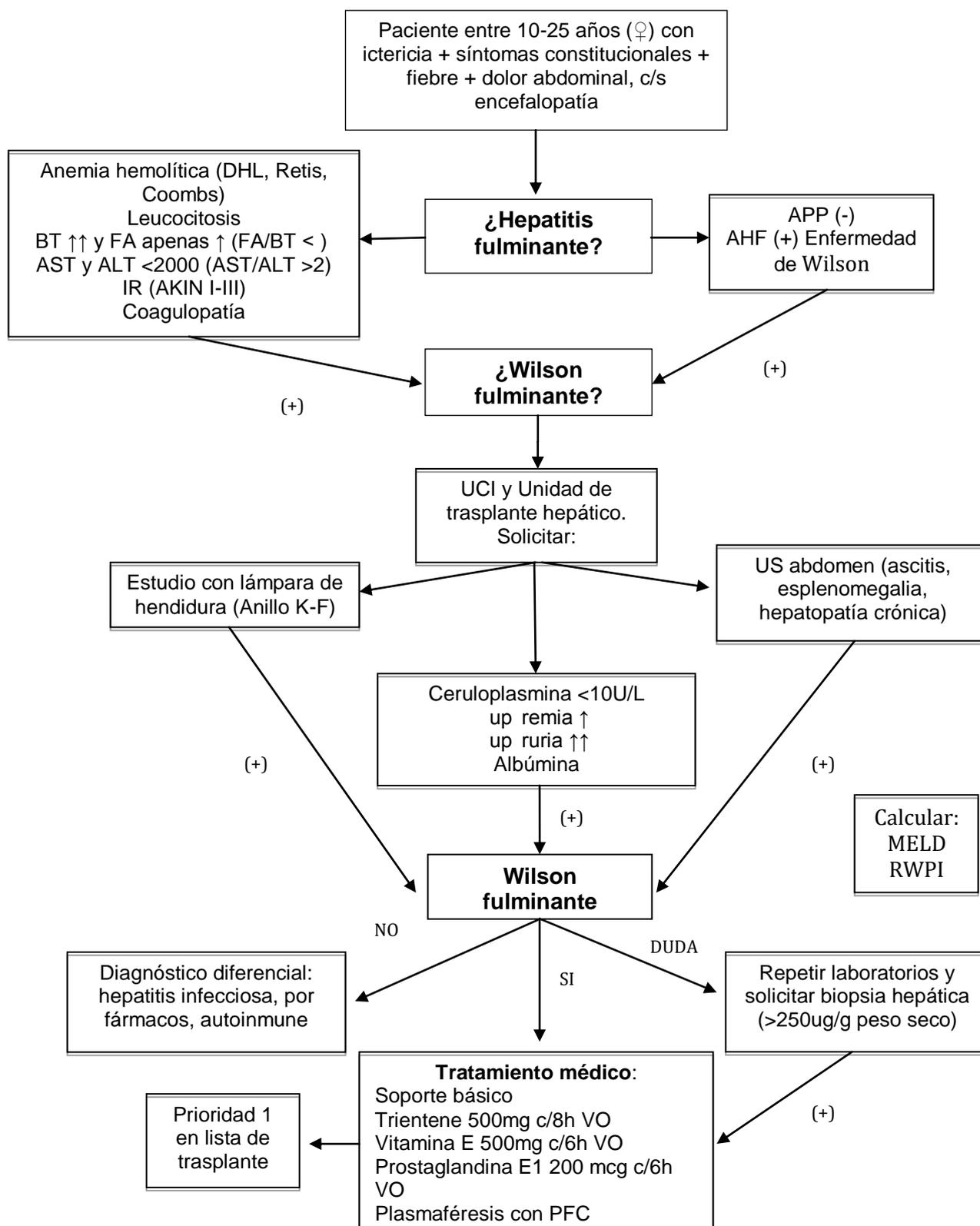
Stefanutti et al. (2010) tras comparar 1326 procedimientos de TPE en 101 pacientes y 2866 de MARS en 269 pacientes, demostró que MARS ofrece mejoría significativa sobre cualquier otra terapia en falla aguda sobre crónica y en hepatitis fulminante (75). El principal efecto adverso de estas terapias es la trombocitopenia (24).

En Costa Rica no se tiene experiencia con otra terapia que no sea la plasmaféresis por el costo y difícil acceso a las demás aún en hospitales clase A.

Al final, ningún fármaco ni mecanismo para remover cobre puede asegurar sobrevida obviando el trasplante hepático aunque se haya logrado demostrar este resultado en muchos casos, pero ciertamente ambas son efectivas impidiendo la perpetuación del

daño multiorgánico y mejorando la condición clínica del paciente para ser trasplantado tardíamente cuando no se tenga disposición de órganos. Aún queda por definir que parámetros (además de la encefalopatía) marcaron la diferencia para que estos pacientes hayan sobrevivido sin ser trasplantados. Siguiendo esta línea de trabajo, nosotros debemos hacer y documentar la propia experiencia.

PROTOCOLO DE WILSON FULMINANTE



CONCLUSIONES

El diagnóstico de Wilson fulminante debe sospecharse en todo paciente joven, especialmente si es mujer, que consulte por cuadro de ictericia asociado a síntomas constitucionales, fiebre y dolor abdominal, y cuyos datos de laboratorio evidencien anemia hemolítica, elevación moderada de transaminasas, bilirrubina marcadamente elevada con elevación discreta o moderada de fosfatasa alcalina, deterioro de la función renal y coagulopatía. Estos hallazgos no necesariamente se presentan desde el primer día en que consulta el paciente, por lo que deben buscarse acuciosamente durante su evolución, ni se presentan todos obligatoriamente, de manera que la ausencia de alguno de ellos tampoco descarta el diagnóstico.

La ceruloplasmina debe ser parte de los estudios diagnósticos en nuestra población, siendo un valor menor a 10U/L altamente sugestivo de Wilson fulminante.

La mayoría de los pacientes va a presentar cambios radiológicos congruentes con hepatopatía crónica.

La biopsia hepática no es indispensable para establecer el diagnóstico, pero deberá hacerse cuando exista duda. Desgraciadamente, no contamos con la mayoría de los estudios histopatológicos de nuestros pacientes, ya sea porque los médicos hemos desestimado su utilidad o por negligencia en el uso (incluido el cuidado) de la información.

No debemos esperar a que los pacientes muestren algún grado de encefalopatía para realizar el diagnóstico, pues a mayor deterioro cognitivo mayor mortalidad.

Ninguno de los índices para predecir mortalidad sin trasplante (New Wilson Index o Nazer), fueron útiles para diferenciar el riesgo de mortalidad entre los pacientes que fallecieron y los sobrevivientes sin trasplante hepático. La escala de MELD es práctica y demostró que a mayor puntaje mayor riesgo de mortalidad, especialmente con valores superiores a 40. No obstante, las tres confirman la urgencia de trasladar a estos pacientes a una Unidad de Cuidados Intensivos, iniciar tratamiento médico inmediato y trasplantar a estos pacientes con prioridad.

El tratamiento médico debe incluir quelantes, de preferencia Trientine para evitar el riesgo de aplasia medular asociada a la D-Penicilamina y, la Vitamina E junto con la Prostaglandina E1. Simultáneamente se debe iniciar la plasmaféresis con plasma

fresco congelado como fluido de intercambio. Esta terapia para filtrar de cobre es la de mayor accesibilidad en nuestro medio y ha demostrado ser efectiva.

La búsqueda del antecedente de enfermedad de Wilson en familiares de primer y segundo grado y el tamizaje en familiares de primer grado van de la mano, apoyan el diagnóstico del paciente actual y nos permiten detectar otros casos afectando su morbimortalidad futura.

RECOMENDACIONES

1. Debe pensarse en Wilson fulminante, de esto depende un diagnóstico y tratamiento tempranos.
2. Emplear el protocolo de Wilson fulminante. La información que pueda desprenderse de su aplicación servirá para caracterizar la enfermedad en nuestra población y generar un impacto en la morbimortalidad de los pacientes.
3. Solicitar los siguientes exámenes de laboratorio: hemograma con porcentaje de retis, DHL, bilirrubinas (total, directa e indirecta) y prueba de Coombs para definir la presencia y tipo de anemia hemolítica; transaminasas, fosfatasa alcalina, albúmina, nitrógeno ureico y creatinina, pruebas de coagulación con tiempo de protrombina e INR, ceruloplasmina, cupremia y cupruria.
4. El estudio con lámpara de hendidura deberá solicitarse en forma rutinaria a todos los pacientes en quienes se sospeche de Wilson fulminante.
5. No desestimar la utilidad de la biopsia hepática y las autopsias en caso de fallecimiento.
6. Desde que surge la sospecha diagnóstica, comunicarlo a la Unidad de Cuidados Intensivos y Trasplante hepático para manejo interdisciplinario.
7. Tamizar a todos los familiares de primer grado de los pacientes con Wilson fulminante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shah, A. *et al.* (1997). *Identification and Analysis of Mutations in the Wilson Disease Gene (ATP7B): Population Frequencies, Genotype-Phenotype Correlation and Functional Analyses.* Am. J. Hum. Genet. 61:317-328.
2. Wilson, SAK. (1912). *Progressive lenticular degeneration: A familial nervous disease associated with cirrosis of the liver.* Brain. 34:295.
3. Ala, A., Walker, AP., Ashkan, K., Dooley, SJ., Schilsky, ML. (2007). *Wilson's disease.* Lancet. 369: 397-408.
4. Devarbhavi, H., Singh, R., Adarsh, CK., Sheth, K., Kiran, R., Patil, M. (2014). *Factors that predict mortality in children with Wilson disease associated acute liver failure and comparison of Wilson disease specific prognostic indices.* J Gastroenterol Hepatol. 29 (2):380-6.
5. de Bie, P., Muller, P., Wijmenga, C., Klomp, LW. (2007). *Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and defects and disease phenotypes.* J Med Genet. 44: 673-88
6. Nanji, MS., Nguyen, VT., Kawasoe, JH., Inui, K., Endo, F., Nakajim, T., et al. (1997). *Haplotype and mutation analysis in Japanese patients with Wilson disease.* Am J Hum Genet. 60:1423-9
7. Rodríguez, K. (2010). *Tratamiento y evolución de los pacientes con enfermedad de Wilson atendidos durante el periodo 1990-2010 en la consulta externa del Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. Desarrollo de un protocolo de manejo.* (Tesis para optar el título de Gastroenterología). Universidad de Costa Rica, Sede Rodrigo Facio; 7.
8. Hevia, F., Miranda, M. (1989). *The special problem of Wilson's disease in Costa Rica. An unexpected high prevalence.* Gastroenterol Int 22:228.
9. Hevia, F., Matamoros, MA., Quirós, C., Mora, G. (2008). *Trasplante hepático en la enfermedad de Wilson en Costa Rica.* XX Congress of the Latin-American Association for the Study of the Liver.
10. Hevia, J. (1995). *Enfermedad de Wilson en Costa Rica. La más alta incidencia en América.* Ministerio de Salud. Semana Epidemiológica. Semana del 12 al 18 de marzo; 11.
11. Centeno, C. (2009). *Descripción mutacional del gen ATP7B en pacientes pediátricos con enfermedad de Wilson en la población costarricense.* (Tesis para optar el grado de Magister Scientiae en fisiología celular). Universidad de Costa Rica, Sede Rodrigo Facio; 64,68-70, 81,90.
12. Schiff, E., Sorrell, M., Maddrey, W. (2007). *Hígado.* España: Marban. P 75-1179.
13. Frydman, M., Bonn -Tamir, B., Farrer, La., Conneally, M., Magazanik, A., Ashbel, S., Goldwitch, Z. (1985). *Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13: Linkage to the esterase D locus.* Proc Natl Acad Sci. 82: 1819-21.
14. Ochoa, A., Ibañez, L., Atalina, M., Pajares, J., Clemente, G. (2007). *Enfermedad de Wilson: espectro clínico de la enfermedad hepática.* Gastroenterol Hepatol; 36(2): 86-91
15. Loudianos, G., Gitlin, JD. (2000). *Wilson's disease.* Sem Liver Dis. 20:353-364
16. Okada, T., Shino, Y., Kaneko, Y., et al. (2010). *High prevalence of fulminant hepatic failure among patients with mutant alleles for truncated of ATP7B in Wilson's disease.* Scand Gastroenterol. 45: 1232-1237

17. Laliot, V., Sandoval, I., Cassio, D., Duclos-Vallee, J. (2010). *Molecular pathology of Wilson's disease: A brief*. Journal of Hepatology. 53: 1151-1153
18. Roberts E., Schilsky, M. (2008). *AASLD Practive Guidelines. Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An Uptodate*. Hepatology. 2089-2111
19. Beyersdorff, A., Findeisen, A. (2006). *Morbus Wilson: Case report of a two-year-old child as first manifestation*. Scand J Gastroenterol. 41 (4): 496-497
20. Ala, A., Borjigin, J., Rochwarger, A., Schilsky, M. (2005). *Wilson disease in septuagenarian siblings: Raising the bar for diagnosis*. Hepatology. 41: 668-670.
21. European Association for the Study of the Liver. (2012). *EASL Clinical Guidelines Practice: Wilson's disease*. 56: 671-685
22. Brewer, GL. (2001). *Wilson's Disease: A Clinician's Guideline to recognition, Diagnosis, and Management*. Boston: Kluwer Academic Publishers.
23. Feldman, M., Friedman, L., Brandt, L. (2010). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management*. Saunders. P 1251.
24. Rustom, N. et al. (2014). *Effect of Molecular Adsorbents Recirculating System Treatment in Children With Acute Liver Failure Caused by Wilson Disease*. JPGN. 58: 160-164
25. Korman, J. et al. (2008). *Screening for Wilson Disease in Acute Liver Failure: A Comparision of Currently Available Diagnostic Tests*. Hepatology. 48(4): 1167-1174
26. Squires, R., Benjamin, L., Bucuvalas, J. et al. (2006). *Acute Liver Failure in Children: The Fist 348 Patients in The Pediatric Acute Liver Failure Study Group*. J Pediatr. 148 (5): 652-658
27. Schilsky, M. (2014). *Liver transplantation for Wilson's disease*. Ann. N. y. Acad. Sci. (1315) 45-49
28. Herra, S., Hevia, F., Vargas, M. y Schosinsky, K. (1990). *Enfermedad de Wilson fulminante en Costa Rica. Estudio clínico patológico de 7 casos*. Gen. Revista de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología. 44 (1): 9-14.
29. Sallie, R., Katsiyiannakis, L., Baldwin, D., Davies, S., O'Grady, ., Mowat, A., Mieli-Verfani, G., Williams, R. (1992). *Failure of Simple Biochemical Indexes to Reliably Differentiate Fulminant Wilson's Disease from Other Causes of Fulminant Liver Failure*. Hepatology. 16 (5): 1206-1211
30. Reynolds, H., Talekar, C., Bellapart, J., Leggett, B., Boots, R. (2014). *Cooper removal strategies for Wilson's disease in the I U . Anaesth Intensive a re. 2: -5*
31. Petrasek, J. et al. (2007). *Revised King's College Score for Liver Transplantation in Adult Patients With Wilson's Disease*. Liver Transplantation. 13: 55-61
32. Tissières, P., Chevret, L., Debray, D., Devictor, D. (2003). *Fulimant Wilson's disease in children: Appraisal of a critical diagnosis*. Pediatr Crit Care Med. 4 (3): 338-343
33. Nazer, H., Ede, RJ., Mowat, AP., Williams, R. (1986). *Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index*. Gut. 27:1377-1381
34. McCullough, A., Fleming, C., Thistle, J., Baldus, W., Ludwig, J., Wc Call, J. y Dickson, E. (1983). *Diagnosis of Wilson's disease presenting as fulminant hepatic failure [Abstract]*. Gastroenterology. Jan; 84(1):161-167
35. Goldberg, E., Chopra, S. (2014). *Acute liver failure in adults: Etiology, clinical manifestations, and diagnosis*. Recuperado de <http://www.uptodate.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/contents/acute-liver-failure-in-adults-etiology-cliiical-manifestations-and-diagnosis/contributors> [Consulta set. 2014]

36. Mak, C., Lam, C-W., Tam, S. (2008). Diagnostic Accuracy of Serum Ceruloplasmin in Wilson Disease: Determination of Sensitivity and Specificity by ROC Curve Analysis among *ATP7B*-Genotyped Subjects. *Clinical Chemistry*. 54 (8): 1356-1362
37. Medici, V., Rossaro, L. Sturniolo, GC. (2007). Wilson disease--a practical approach to diagnosis, treatment and follow-up. *Dig Liver Dis*. 39:601-609
38. Durand, F., Bernuau, J., Giostra, E., Mentha, G., Shouval, D., Degott, C., Benhamou, JP., Valla, D. (2003). Wilson's disease with severe hepatic insufficiency: beneficial effects of early administration of D-penicillamine. *Gut*. 48:849-852
39. Dhawan, A., Taylor, R., Cheeseman, P., De Silva, P., Katsiyiannakis, L., Mieli-Vergani, G. (2005). Wilson's Disease in Children: 7-Year Experience and Revised King's Score for Liver Transplantation. *Liver Transplantation*. 11 (4): 441-448
40. Renner, E. (2007). How to decide when to list a patient with acute liver failure for liver transplantation? Rhythmic or King's College criteria, or something else? *Journal of Hepatology*. 6: 554-557.
41. Brewer, G., Askari, F. (2005). *Wilson's disease: clinical management and therapy*. *Journal of Hepatology*. 42:S13-S21
42. Scheinberg, IH., Sternlieb, I., Schilsky, M., Stockert, RJ. (1987). *Penicillamine may detoxify copper in Wilson's disease*. *Lancet*. ii:95
43. Schilsky, ML. (2009). *Treatment of Wilson's disease. Metabolic and storage liver diseases. International Hepatology Updates*. España. Permanyer Publications. 63-78
44. Siegel, RC. (1977). *Collagen cross-linking effect of D-Penicillamine on cross-linking in vitro*. *J Biol Chem*. 252: 254-259
45. Rodríguez, E., Tremosa, G., Xiol, X., Lores, A., Castellote, J., Gornals, JB., López, C. (2003). *Supervivencia con D-Penicilamina y plasmaféresis en un caso de insuficiencia hepática aguda secundaria a enfermedad de Wilson*. *Rev Esp Enferm Dig*. 95 (1): 60-62
46. Arnon, R., Annunziato, R., Schilsky, M., Miloh, T., Sturdevant, M., Sakworawich, A., Suchy, F., Kerkar, N. (2011). Liver transplantation for children with Wilson disease: comparison of outcomes between children and adults. *Clin Transplant*. E52-60
47. Fillippi, C., Dhawan, A. (2014). Current status of human hepatocyte transplantation and its potential for Wilson's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1315: 5-55
48. (52) Santos Silva, E., Sarles, J., Buts, FP., Sokal, EM. (1996). *Successful medical treatment of severely decompensated Wilson disease*. *The Journal of Pediatrics*. 128 (2): 285-287
49. (55) Nagata, Y., Uto, H., Hasuike, S., Ido, A., Hayashi, K., Eto, T., Hamakawa, T., Tanaka, K., Tsubouchi, H. (2003). *Bridging use of plasma exchange and continuous hemodiafiltration before living donor liver transplantation in fulminant Wilson's disease* [Abstract]. *Intern Med*. 42(10):967-70.
50. (6) Ilal, T., Morehead, R. (2014). *Case Report Fulminant Wilson's Disease Managed with Plasmapheresis as a Bridge to Liver Transplant*. Hindawi Publishing Corporation. Article ID 672985:1-4. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/672985>
51. Hevia, F., Chavarría, I., Sánchez, M. (sf). *Wilson fulminante (WF): solo se trata con Trasplante Hepático. Reporte de 4 pacientes que sobreviven con Prostaglandina E y Vitamina E, sin cirugía*. Hospital San Juan de Dios, Costa Rica.
52. Rikker, C. (2009). *Liver support systems today*. *Orv Hetil*. [Abstract] 20 (150):2299-2307
53. Goldberg, E., Chopra, S. (2014). Acute liver failure in adults: Management and prognosis. Recuperado de <http://www.uptodate.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/contents/acute-liver->

[failure-in-adults-management-and-prognosis?source=see_link&anchor=H166750581#H166750581](#) [Consulta 26 nov. 2014]

54. Verma, N., Pai, G., Hari, P., Lodha, R. (2014). *Plasma Exchange for Hemolytic Crisis and Acute Liver Failure in Wilson Disease*. Indian J Pediatr. 81(5): 498-500
55. Nissen, P., Hauerberg, J., Frederiksen, H., Bay, H., Clemmesen, J., Stolze, Fin. (2012). *The effect of fractionated plasma separation and absorption on cerebral amino acid metabolism and oxidative metabolism during acute liver failure*. Journal of Hepatology. 57:774-779
56. Morgan, S., Zantek, N. (2012). *Therapeutic Plasma Exchange for Fulminant Hepatic Failure Secondary to Wilson's Disease*. Journal of Clinical Apheresis. 27: 282-286
57. Akyildiz, B., Yildirim, S., Kodolot, M., Arslam, D. (2011). *Is Plasma Exchange Effective in Prevention of Hepatic Transplantation in Fulminant Wilson Disease With Hepatic Failure?* JPNG. 52 (6): 778-780
58. Sen, S., M. Felldin, C. Steiner, et al. 2002. *Albumin dialysis and molecular adsorbent recirculating System (MARS) for acute Wilson's disease*. Liver Transpl. 8:962-967
59. Dusek, P., Litwin, T., Czlonkowska, A. (2015). *Wilson Disease and Other Neurodegenerations with Metal Accumulation*. Neurol Clin. 33:175-204
60. Patil, M., Sheth, K., Krishnamurthy, A., Devarbahavi, H. (2013). *A Review and Current Perspective on Wilson Disease*. Journal of Clinical and Experimental Hepatology. 3(4):321-336.
61. Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W, Jessner W, Gschwantler M, Stauber R, et al. (2005). *Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson Disease*. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 3 (8): 811-818.
62. McDonald JA, Snitch P, Painter D, Hensley W, Gallagher ND, McCaughan GW. (1992). *Striking variability of hepatic copper levels in fulminant hepatic failure*. J Gastroenterol Hepatol. 7:396-398.
63. Jalan, R. (2004). *Acute liver failure: current management and future prospects*. Journal of Hepatology. 42: S115-123
64. Bernuau, J., Durand, F. (2009). *Early prediction of encephalopathy in hospitalized patients with severe acute liver disease: The narrow window of opportunity for transplant-free survival*. Journal of Hepatology. 51: 977-980
65. Ohya, Y., Okajima, H., Honda, M., Hayashida, S., Susa, H., Matsumoto, S., Lee, K-J., Yamamoto, H., Takeichi, T., Mitsubuchi, H., Asonuma, K., Endo, F., Inomata, Y. (2013). *Re-evaluation of the indications for liver transplantation in Wilson's disease based on the outcomes of patients referred to a transplant center*. Pediatr Transplantation. 17: 369-373
66. Singal AK, Jampana SC, Weinman SA. (2011). *Antioxidants as therapeutic agents for liver disease*. Liver Int.31(10):1432-1448.
67. Davies, N., Longstreth, J., Ph.D., Jamali, F. (2001). *Misoprostol Therapeutics Revisited*. Pharmacotherapy. 21(1):60-73
68. Caja Costarricense de Seguro Social. Dirección de Farmacoepidemiología. *Comité Central de Farmacoterapia. Lista Oficial de Medicamentos y Normativa 2012*. ISSN1659-3847. Recuperado de <http://www.ccss.sa.cr/publicaciones?pagina=5> [Consulta 20 julio 2015]

69. Hamlyn, A., Gollan, J., Douglas, A., Sherlock, S. (1977). *Fulminant Wilson's disease with haemolysis and renal failure: copper studies and assessment of dialysis regimens*. British Medical Journal. 2: 660-663
70. Kiss JE, Berman D, Van Thiel D. (1998). *Effective removal of copper by plasma exchange in fulminant Wilson's disease*. Transfusion: 38(4):327-31.
71. Harmanci O, Buyukasik Y, Bayraktar Y. (2006). *Successful plasma exchange treatment in hemolytic crisis of Wilson's disease preventing liver transplantation*. Dig Dis Sci. 51(7):1230
72. Jhang, JS., Schilsky, ML., Lefkowitz, JH., Schwartz, J. (2007). *Therapeutic Plasmapheresis as a Bridge to Liver Transplantation in Fulminant Wilson Disease*. Journal of Clinical Apheresis 22:10–14
73. Chiu A, Tsoi NS, Fan ST. (2008). *Use of the Molecular Adsorbents Recirculating System as a Treatment for Acute Decompensated Wilson Disease*. Liver Transpl. 14(10):1512-1516
74. Stange, J., Mitzner, SR., Ristel, T. et al. (1999). *Molecular adsorbent recycling system (MARS): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support*. Artif Organs. 23:319-330
75. Stefanutti, C., Novelli, G., Morabito, V., Di Giacomo, S., Labbadia, G. (2010). *Liver Dysfunction Supportive Therapies-From Therapeutic Plasmapheresis to Molecular Adsorbent Recirculating System*. Transplantationsmedizin. 22. S325
76. Manz, T., Ochs, A., Bisse, E., Strey, C., Grotz, W. (2003). *Liver support--a task for nephrologists? Extracorporeal treatment of a patient with fulminant Wilson crisis*. Blood Purif. 21(3):232-6.

ANEXOS

Anexo 1: Instrumento de recolección de datos

Tratamiento y evolución de los pacientes con falla hepática aguda por Wilson fulminante atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el periodo entre enero de 1990 y enero del 2015.

Edad Sexo Fecha de nacimiento Status (vivo, fallecido) Lugar de origen (provincia, cantón) Familiares de 1er y 2do grado con EW	
Fecha de ingreso Edad al momento del ingreso Diagnóstico al ingreso Número de días de evolución Historia clínica Antecedentes negativos de hepatopatía crónica, intoxicación por fármacos o drogas, HAI, hepatitis virales, neoplasia	
Hallazgos clínicos: Fiebre Ictericia Encefalopatía (grado) Ascitis Hepatomegalia Esplenomegalia Anillo Kayser-Fleischer Oliguria	
Laboratorios al momento del ingreso: Hb (mg/dl)/Hematocrito (%) Plaquetas Retis (%) Coombs Tiempo de protrombina (%) INR Leucocitos (mm ³) Bilirrubina total/ B. Directa (mg/dl) Fosfatasa alcalina (U/l) AST (U/l)	

ALT (U/l) BUN/Cre (mg/dl) Albúmina (g) Ceruloplasmina (mg/dl)/ (UI/L) Cobre sérico (ug/dl) Cobre urinario (ug/24h) Serologías virales (VHA, VHB, VHC) Estudios por hepatitis autoinmune, α -1-antitripsina Otros estudios (EBV, CMV, HIV, etc)	
Tratamiento inicial: D-penicilinamina Trientene Zinc Vitamina E Prostaglandinas Hemofiltración Transfusiones sanguíneas Antibióticos	
Complicaciones asociadas	
Servicio o unidad a cargo	
Trasplante hepático (# días tras ingreso)	
Evolución pos trasplante	
Biopsia hepática/ Necropsia	
Hallazgos histológicos: Esteatosis micro/ macrovesicular Degeneración hidrópica Necrosis lítica/ acidofílica/ submasiva/ hemoglobinúrica Fibrosis (grado) Nódulos regenerativos Hepatitis crónica activa Colestasis canalicular Cobre (Shikata-Samba) UG/g peso seco (cobre)	

Fuente: elaboración propia

Anexo 2: Escalas de severidad en Enfermedad hepática

A. Nazer

Table Derivation of prognostic index

Score (in points)	0	1	2	3	4
Serum bilirubin* (µmol/l) (NR 3-20 µmol/l)	<100	100-150	151-200	201-300	>300
Serum aspartate* transferase (IU/l) (NR 7-40 IU/l)	<100	100-150	151-200	201-300	>300
Prolongation in† prothrombin time (s)	<4	4-8	9-12	13-20	>30

*Determined by Technicon SMAC 11 system.

†Determined by one stage Quick test standardised to international normalised ratio.

Fuente:

B. New Wilson Index Score

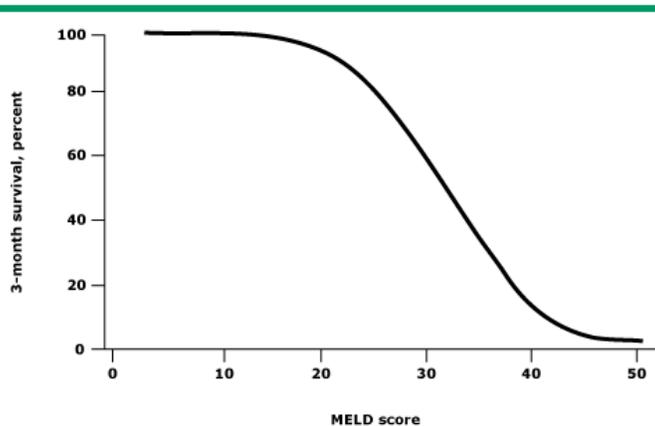
Score	Bilirubin (µmol/L)	INR	AST (IU/L)	WCC (10 ⁹ /L)	Albumin (g/L)
0	0-100	0-1.29	0-100	0-6.7	>45
1	101-150	1.3-1.6	101-150	6.8-8.3	34-44
2	151-200	1.7-1.9	151-300	8.4-10.3	25-33
3	201-300	2.0-2.4	301-400	10.4-15.3	21-24
4	>301	>2.5	>401	>15.4	<20

Fuente: Liver Transplantation, Vol 11, No 4 (April), 2005: 44

C. Model for End-stage Liver Disease

$$\text{MELD} = 3.8 \cdot \log_e(\text{serum bilirubin [mg/dL]}) + 11.2 \cdot \log_e(\text{INR}) + 9.6 \cdot \log_e(\text{serum creatinine [mg/dL]}) + 6.4$$

Estimated 3-month survival as a function of the MELD score in patients with cirrhosis



MELD: model for end-stage liver disease.

Adapted from: Wiesner, R, Edwards, E, Freeman, R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124:91.

Anexo 3:

Tabla A-3-1. Wilson fulminante en Costa Rica: hallazgos clínicos y de laboratorio †.

Casos documentados a partir de enero de 1990

No. de caso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Sexo	F	F	F	F	F	F	F	F	M	F	F	F	F	F
Edad	12	16	24	30	30	14	13	20	19	14	14	14	13	17
E o luci n días	15	90	44	50	22	50	2	33	32	11	7	15	39	2
Fiebre >37.8°C	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	NO	SI	SI
Encefalopatía	G 0	G IV	G III	G II	GIII	GII	G IV	G III	G IV	G 0	G III	G 0	G I	G I
Anillo K-F	NA	SI	NA	NA	NA	NO	NA	NA	NA	SI	NA	SI	NA	NA
Oliguria	NO	SI	SI	NO	SI	NO	SI	SI	NA	SI	SI	NO	NA	NA
Hb (mg/dl)	7.2	4.5	9.5	8.5	7.3	5.2	6.6	5.8	12.1	4.3	8.4	6.3	6.1	12.7
Hcto (%)	20	13.6	27.7	26	22	17	20	18	37	12.6	26	21	19.5	NA
Retis (%)	NA	8.8	3.6	3.9	4.5	NA	NA	NA	NA	NA	6.64	8.58	NA	NA
Coombs	(-)	(-)	(-)	NA	NA	(-)	(-)	NA	NA	(-)	NA	(-)	(-)	NA
DHL	NA	NA	NA	NA	NA	210	NA	NA	NA	259	NA	177	685	NA
Haptoglobina (mg/dl)	NA	NA	24.1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	28.0	6.6	NA
TP(%) / INR	<10	15	27	23	20	18	13	19	12	19	13	32	19	25
INR	5.38	NA	2.7	3.0	3.57	3.05	4.11	2.84	3.48	3.0	4.26	2.04	3.23	2.63
GB (10 ³ /uL)	16.1	14.6	27.3	7.4	16.8	16.7	41.7	29.8	21.7	20.2	21.8	9.7	18.0	16.4
BT (mg/dl)	25	55.6	44.4	30.8	25.4	48.1	55.6	41.9	18.7	36.7	14	13.9	58.7	32.6
BD (mg/dl)	13.4	34.4	24.4	18.4	20.8	24.0	32.3	24.7	9.1	34.1	7.7	7.2	33.2	18.1
FA (U/l)	94	89	173	360	24	29	96	49	73	100	146	40	38	51
AST (U/l)	208	144	679	111	212	157	194	238	216	118	159	171	134	150
ALT (U/l)	93	14	292	4	46	3	55	45	61	34	76	43	104	55
Cr/	1.2	2.2	2.5	738	5.6	487	2.3	2.3	2.1	1.7	0.94	0.7	1.3	1.5
BUN (mg/dl)	20	35	13	1.3	105	6.2	27	84	32	10	13	13	22	17
Alb (g)	2.3	1.7	2.0	15	1.5	99	1.6	1.8	1.7	2.8	1.0	1.9	2.4	2.5
CP (UI/L)	0	124	0	5	NA	10	2.8	NA	NA	20	8.0	0	0.6	NA
Cupremia (ug/dl)	44	114	NA	5	NA	10	260	NA	NA	NA	59	96	194	NA
U-Cu (ug/24h)	157	4065	891	90	NA	70	2000	NA	270	2760	4104	5940	3248	NA
U-Cu (ug/24h)	7			605		769	0		0					

Fuente: elaboración propia

† Valores máximos y mínimos reportados

Abreviaturas y valores normales: F, femenino; M, masculino; NA, no disponible; Hb, hemoglobina (12.5-14.8 g/dl); Hcto, hematocrito (38-47 %); retis (0.5-1.5%); (-), negativo; DHL, deshidrogenasa láctica (140-271U/L); haptoglobina (30-200mg/dl); TP, tiempo de protrombina (70-100 %); INR, razón normalizada internacional (1-1.1); GB, glóbulos blancos (5-10 x10³); BT, bilirrubina total (0.3-1.2 mg/dl); BD, bilirrubina directa (0.01-0.5 mg/dl); FA, fosfatasa alcalina (38-126 UI/L); AST, aspartato aminotransferasa (10-42 UI/L); ALT, alanino aminotransferasa (10-40 UI/L); Cr, creatinina (0.42-1.09 mg/dl); BUN, nitrógeno ureico (8-20 mg/dl); albúmina (3.2-5.5 g); CP, ceruloplasmina (55-150 UI/L); cupremia 70-140 ug/dl en hombres, 85-155 ug/dl en mujeres; U-Cu, excreción urinaria de cobre (< 120ug/24h); K-F, anillo de Kayser-Fleischer.

Contados desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de Wilson fulminante e inicio de tratamiento.

Anexo 4:

Tabla A-4-1. Wilson fulminante en Costa Rica: hallazgos clínicos y de laboratorio†. Casos documentados antes de 1990

No. de caso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sexo	F	M	F	F	F	F	F	F	F	F
Edad	15	15	10	23	17	14	15	8	11	13
Evolución (días)	66	14	18	31	22	31	10	26	22	11
Fiebre (>37.8C)	SI	NA	SI	SI						
Encefalopatía	SI	NA	SI	SI	SI	SI	SI	NA	NA	NA
Anillo K-F	NA	NA	NA	NA	SI	NA	SI	NA	NA	NA
Oliguria	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	NA	NO
Hb (mg/dl)	NA	NA	NA							
Hcto (%)	15	24	23	17	16	17	21	15	NA	15
Retis (%)	19	27	17	8	23	22	7	14	NA	18
Coombs	NA	(-)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
TP(%)/	10	19	0	8	10	12	0	17	NA	12.5
INR	NA	NA	NA							
GB (10 ³ /uL)	34.0	13.7	30.5	30.8	20.0	32.0	36.0	26.5	NA	47.7
BT (mg/dl)	45	54	35	68	49	56	66	38	NA	47
BD (mg/dl)	30	47	18	56	37	42	51	NA	NA	25
FA (U/l)	13	32	55	NA	75	80	75	98	NA	NA
AST (U/l)	480	222	420	510	321	300	185	115	NA	596
ALT (U/l)	260	57	440	92	100	320	74	220	NA	37
Cr/	3.2	5.2	1.2	5.2	4	2.8	5.4	3.7	NA	1.6
BUN (mg/dl)	33	24	24	65	42	44	80	52	NA	27
CP (mg/dl)	0	0	1.2	0	12	0	0	78	NA	13
Cupremia (ug/dl)	68	211	240	409	328	133	451	NA	NA	121
U-Cu (ug/24h)	NA	NA	NA							

Fuente: Hevia, F. Departamento de Gastroenterología. Hospital San Juan de Dios. Documentación propia.

† Valores máximos y mínimos reportados

Abreviaturas y valores normales: F, femenino; M, masculino; NA, no disponible; Hb, hemoglobina (12.5-14.8 g/dl); Hcto, hematocrito (38-47 %); (-), negativo; TP, tiempo de protrombina (70-100 %); INR, razón normalizada internacional (1-1.1); GB, glóbulos blancos (5-10 x10³); BT, bilirrubina total (0.3-1.2 mg/dl); BD, bilirrubina directa (0.01-0.5 mg/dl); FA, fosfatasa alcalina (38-126 U/l); AST, aspartato amino transferasa (10-42 U/l); ALT, alanino amino transferasa (10-40 U/l); Cr, creatinina (0.42-1.09 mg/dl); BUN, nitrógeno ureico (8-20 mg/dl); CP, ceruloplasmina (55-150 U/l); cupremia 70-140 ug/dl; U-Cu, excreción urinaria de cobre (< 120ug/24h); K-F, anillo de Kayser-Fleischer.

Anexo 5:

Tabla A-5-1. Wilson fulminante en Costa Rica: hallazgos histológicos. Casos documentados antes de 1990

Número de caso	1	5	6	7
.Esteatosis microvesicular	++	+++	+++	+++
.Esteatosis macrovesicular	0	+	0	0
.Degeneración hidrópica	+	+	+	+
.Necrosis lítica	++	+	+	+
.Necrosis acidofílica	+	+	+	++
.Necrosis submasiva	+++	+++	++	++
.Necrosis hemoglobinúrica	+++	+++	+++	++
.Fibrosis portal (grado)	+	++	+	+
.Colapso reticular	++++	++++	+++	+++
.Hepatitis crónica activa	++	++	+	+
.Regeneración ductal	+++	++	++	+
.Nódulos regenerativos	+	++	+	+
.Colestasis canalicular	++++	++	+	+
.Inclusiones de pigmento	+++	+	+	+
.Cobre (Shikata-Samba)	+++	+	++	0
.UG/g peso seco (cobre)	1470	630	1010	1240
.Peso hepático (g)	910	1450	1400	1400

Fuente: Herra, S., Hevia, F., Vargas, M. y Schosinsky, K. (1990). *Enfermedad de Wilson fulminante en Costa Rica. Estudio clínico patológico de 7 casos*. Gen. Revista de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología.