



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**“ENFERMEDAD DE WILSON: ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE
UNA SERIE DE CASOS”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
GENÉTICA MÉDICA**

PRESENTA:

JOSÉ CARLOS PEÑAFORT ZAMORA

TUTOR DE TESIS:

DRA. JAZMÍN ARTEAGA VÁZQUEZ

**CIUDAD DE MÉXICO.
AGOSTO 2023.**





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS

"ENFERMEDAD DE WILSON: ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE UNA SERIE DE CASOS".

FIRMAS



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

DR. JOSÉ ALBERTO ÁVILA FUNES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. OSVALDO M. MUTCHINICK BARINGOLTZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y JEFE DE DEPARTAMENTO

DRA. JAZMÍN ARTEAGA VÁZQUEZ
TUTOR ACADÉMICO

DR. JOSÉ CARLOS PEÑAFORT ZAMORA
SUSTENTANTE

Agradecimientos:

Para eliminar todas las barreras en el camino de la ciencia.

A Alexandra Elbakyan...to remove all barriers in the way of science.

A los pacientes, que viven con enfermedades raras.

A las familias de los pacientes, que viven con la incertidumbre. A todas las personas que entran en contacto con esta odisea y luchan por ponerle nombre y apellido a su enfermedad. Y a las personas, hombres, mujeres y niños, que no dejan que los defina su enfermedad. Gracias.

Y a las mujeres en la medicina: científicas, doctoras, especialistas.

Que siempre se les reconozca el lugar que ya ocupan y que merecen.

A Isabel Campuzano y Pamela Rivero, por su gran contribución en este trabajo. Y a Yanin, Daniela, Martha, Tamara, Gabriela, Renata, Virginia, Victoria, Guadalupe, Nadia, que siempre haya más oportunidades para mujeres en la genética humana.

*A Ingrid Mejía, si alguna vez volvemos a coincidir, ha sido un orgullo trabajar juntos.
A Mariana, Majo y Yamile, saludos.*

A la Dra. Jazmín Arteaga por apoyarme a lo largo de éstos 3 años.

Al INCMNSZ y su mística, gracias por mostrarme este camino.

A la doctora Angélica Pedraza Amador, ser humano ejemplar, por su incansable labor de todos los días por la salud de los niños, y poner en alto el nombre de México.

A mi esposa, y a nuestros hijos.

A F. D. C. Willard por ser pionero en lo que otros de sus traerían después a la ciencia en generaciones siguientes, y por las grandes aportaciones de su especie al campo de la genética. Suki, Momo y Gigi.

A Nina.

Y a mi mamá.

Resumen

Introducción: La enfermedad de Wilson (EW) es una enfermedad de origen genético, con un modo de herencia autosómico recesivo y una prevalencia estimada al nacimiento que oscila entre 1/30,000 a 1/110,000. Este padecimiento es considerado un error innato del metabolismo del cobre. Las manifestaciones de la enfermedad incluyen principalmente daño hepático crónico y cirrosis, pero puede debutar con insuficiencia hepática aguda. Los casos de EW, además, llegan a presentar manifestaciones neurológicas, psiquiátricas u oftalmológicas inespecíficas debido a la alteración de la excreción biliar de cobre y al consiguiente depósito excesivo de cobre en el organismo.

Objetivo: Identificar variantes patogénicas en el gen *ATP7B* y describir las características clínicas encontradas en pacientes con el diagnóstico de enfermedad de Wilson.

Material y métodos: Se llevó a cabo una revisión del expediente electrónico de pacientes referidos a la consulta de Genética con el diagnóstico establecido de EW encontrados en el periodo enero 2015 – diciembre 2022. Se obtuvieron los resultados del registro de bioestadística del Instituto, con código CIE 10, E83.01 y que contaran con prueba molecular positiva para variantes patogénicas (VPs) en estado homocigoto o heterocigoto compuesto del gen *ATP7B*.

Resultados: Un total de 9 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Se identificaron 7 casos índice de familias no relacionadas quienes contaron con VPs del gen *ATP7B* y 2 casos de familiares con registro dentro del INCMNSZ. Los pacientes con resultado molecular confirmatorio consistieron en 3 mujeres y 6 hombres. En los casos índice, 2/7 correspondieron con variantes en estado homocigoto,

ambos con la variante c.3207C>A (p.His1069Gln), correspondiendo al 28.57% del total de VPs observadas de esta serie de casos. Todos los pacientes presentaron complicaciones hepáticas de la enfermedad. No se logró determinar una correlación genotipo-fenotipo debido a que las manifestaciones clínicas fueron muy similares entre los afectados.

Conclusiones: La variante patogénica para el gen *ATP7B* encontrada con mayor frecuencia en esta serie de casos fue c.3207C>A (p.His1069Gln). La secuenciación de próxima generación fue una herramienta suficiente para documentar las variantes patogénicas en *ATP7B* en los pacientes con EW y se pudo confirmar el diagnóstico molecular de EW en los 9 pacientes por este método. La escala de Leipzig modificada tuvo un puntaje de al menos 4 puntos en el total de pacientes, confirmando también el diagnóstico clínico. El subtipo de la enfermedad al inicio de los síntomas que se encontró en más casos fue el de daño hepático crónico con cirrosis criptogénica en 4/9 pacientes. No se encontró una relación dependiente del sexo para que modificara el inicio y evolución de la enfermedad, aunque la enfermedad se presentó con una relación 2:1 (6 hombres, 3 mujeres).

ABREVIATURAS

ACG: American College of Gastroenterology (Colegio Americano de Gastroenterología).

ACGM: American Collegue of Medical Genetics (Colegio Americano de Genética Médica).

BT: Bilirrubina total.

BI: Bilirrubina indirecta.

BD: Bilirrubina directa.

RM: Resonancia Magnética.

USG: Ultrasonido.

THO: Trasplante de Hígado Ortotópico.

VP: Variante patogénica

ÍNDICE

	Páginas
1) Abreviaturas	2
2) Marco teórico	4
3) Planteamiento del problema	11
4) Pregunta de investigación	12
5) Justificación	13
6) Variables estudiadas	14
7) Resultados y reporte de casos	15
8) Discusión	54
9) Conclusiones	62
10) Referencias bibliográficas	64

MARCO TEÓRICO

La enfermedad de Wilson (EW), se definió por primera vez en 1912 como degeneración hepatolenticular [1-30]. Actualmente se reconocen tanto las presentaciones de inicio temprano en la infancia como las manifestaciones de inicio tardío en adultos de más de 70 años. Los estudios de prevalencia, bioquímicos y genéticos de nueva generación sugieren que la EW puede ser considerablemente más común de lo que se creía anteriormente. El diagnóstico temprano de la EW es crucial para garantizar que los pacientes puedan comenzar con el tratamiento adecuado. Un diagnóstico oportuno de la EW tendrá consecuencias óptimas en el acceso a un tratamiento y pronóstico de la enfermedad. Las pruebas genéticas para la búsqueda de variantes patogénicas (VPs) en el gen responsable de la enfermedad, *ATP7B* está cada vez más disponible para confirmar el diagnóstico. La EW debe diferenciarse de otras afecciones que se presentan clínicamente con degeneración hepatolenticular o que comparten anomalías bioquímicas, así como niveles reducidos de ceruloplasmina sérica, pero el análisis de variantes patogénicas en pacientes afectados permite corroborar el diagnóstico a nivel molecular y además predecir el riesgo para otros familiares portadores o posibles afectados [1-3]. La alteración del metabolismo del cobre como resultado de la mutación del gen *ATP7B*, ubicado en el cromosoma 13, influye en la producción de ceruloplasmina y conduce a una acumulación excesiva de cobre en el hígado, riñones, cerebro y otros órganos [22].

La relación entre la Enfermedad de Wilson (EW) y el transporte de cobre fue demostrada en 1948. El gen *ATP7B* fue clonado en 1993 y se ha demostrado que la acumulación anormal de cobre provoca una serie de manifestaciones clínicas, como ictericia, disartria, ataxia, temblor, sialorrea, trastornos en la marcha, entre otros, que se relacionan directamente con el tiempo y grado de atesoramiento del cobre [22].

Epidemiología

Se estima que la prevalencia de EW es de 1/30,000 nacimientos, siendo 1/90 la probabilidad de ser portador de la enfermedad [22, 23]. Esta frecuencia puede ser

mucho mayor en poblaciones cuando existe endogamia en una población [2] Esta enfermedad se presenta con mayor frecuencia entre los 5 y los 35 años, sin embargo, se ha observado una mayor prevalencia de mutaciones bialélicas cuando se ofrece el estudio molecular porque esto permite detectar individuos asintomáticos [3, 23].

Existen poblaciones con una mayor frecuencia de EW, debido a los frecuentes matrimonios consanguíneos y/o una frecuencia de portadores más alta. En China la prevalencia de la enfermedad es mayor (58,7 casos por cada 1.000.000 nacidos vivos). Se ha reportado una mayor prevalencia en los países asiáticos que en los países occidentales [22, 23].

La variante descrita en la población del norte de Europa es His1069Gln, con una frecuencia que varía desde el 17% en pacientes británicos hasta el 36% en pacientes suecos [8]. Esta variante (c.3207C>A) es el resultado de una transversión de citocina por adenina en el exón 14 del gen *ATP7B*. En un estudio reciente del Reino Unido, la frecuencia calculada de individuos que se predijo que portarían dos alelos *ATP7B* patogénicos mutantes fue de ~1 por cada 7000 individuos, y se encontraron mutaciones heterocigóticas en hasta el 2,5 % de la población general. Los datos epidemiológicos del Reino Unido parecen ser los más fiables actualmente según los estudios genéticos de WD [15]. Los estudios clínicos de cribado, incluida la búsqueda de los anillos de Kayser-Fleischer o los niveles de ceruloplasmina, no mejoraron estas estimaciones debido al tamaño insuficiente de la muestra o a los sesgos de selección. Los estudios genéticos basados en poblaciones de EE. UU. y el Reino Unido, no estuvieron en desacuerdo con las estimaciones clínicas. Al mismo tiempo, estudios de Francia y Cerdeña sugirieron que la prevalencia genética puede ser 3 o 4 veces mayor que la prevalencia de la enfermedad clínicamente reconocible [5-8].

Las variantes patogénicas (VPs) son cambios en la secuencia de pares de bases de ADN que tienen implicación directa con la producción de enfermedad por un único gen. Las VPs causan cambios en las proteínas codificadas por los genes, lo que afecta la función normal de las células y los tejidos del cuerpo. La identificación de VPs puede

ser indispensable para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de enfermedades genéticas, así como para el asesoramiento dirigido con el cual se brinda información que aclare dudas al paciente y sus familiares. Para identificar las VPs reportadas en pacientes con SW, es necesario, de acuerdo con el algoritmo diagnóstico, el análisis molecular de los alelos para el gen *ATP7B*. La EW es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen *ATP7B*, que codifica para un polipéptido beta de la ATPasa transportadora de cobre, la cual transporta el cobre fuera de las células hepáticas [20-23]. La acumulación de cobre en el hígado y otros tejidos, así como en el cerebro, los ojos y los riñones, es el principal mecanismo patogénico de la enfermedad. La presentación clínica de la enfermedad de Wilson puede ser variable y puede incluir síntomas neurológicos, hepáticos y psiquiátricos, aunque algunos, individuos pueden permanecer asintomáticos a pesar de contar con variantes bialélicas patogénicas [6-8, 20-23].

Es probable que la poca conciencia de los signos y síntomas neuropsiquiátricos asociados con la EW en niños y adolescentes [12,13] implique que la EW neurológica está infradiagnosticada en este grupo de edad. Los médicos deben estar atentos a esta complicación en niños con o sin enfermedad hepática, debido a que el manejo de niños con EW requiere un enfoque multidisciplinario dedicado que involucre a hepatólogos, genetistas, neurólogos y psiquiatras para garantizar que los síntomas neuropsiquiátricos sutiles se identifiquen temprano y se aborden adecuadamente [8, 12]. Los pacientes pueden manifestar síntomas hepáticos, deterioro neurológico o ambos. Aquellos con síntomas hepáticos suelen presentarse durante la infancia o en adultos jóvenes. Hay un pico de edad para la presentación neurológica que comienza a partir de los 12 años [8].

Los datos de mortalidad en pacientes con EW presintomáticos que cumplieron con el tratamiento son comparables con la población general. Sin embargo, en toda la población con EW (independientemente de la adherencia, los síntomas clínicos, la etapa inicial de la enfermedad o el tipo de tratamiento), los estudios generalmente muestran que las tasas de mortalidad en pacientes con EW [5-6] son más altas que en

los controles sanos. La presencia de enfermedad hepática y neurológica avanzada, así como la falta de adherencia al tratamiento, repercuten en la supervivencia (9).

Mecanismos genéticos y moleculares del gen ATP7B

La EW se transmite con un modo de herencia autosómica recesiva y está causada por mutaciones en el gen *ATP7B*, que codifica la síntesis del polipéptido beta de la ATPasa transportadora de cobre (Cu^{++}), que al mismo tiempo constituye una ATPasa de tipo P1 y es clave de la homeostasis del cobre [13-16].

La Enfermedad de Wilson (EW) está presente en la mayoría de las poblaciones en todo el mundo, especialmente en aquellas en las que los matrimonios consanguíneos son comunes. Se estima que la frecuencia de la enfermedad se encuentra entre 1 de cada 5,000 y 1 de cada 30,000 personas, y la frecuencia de portadores es aproximadamente de 1 de cada 90 individuos [9].

Mediante la secuenciación completa de los 21 exones del gen *ATP7B* en más de 1000 muestras de ADN y secuenciación dirigida de las regiones de interés de los exones 8, 14 y 18 en más de 5000 muestras (Coffey et al. 2013), resultó en una cifra calculada de 0.040 de portadores, lo que equivale a 1 de cada 25 individuos heterocigotos mutados. A partir de entonces se tomó esta frecuencia de portador como la referencia para portadores del rasgo recesivo en población proveniente de Reino Unido [23] Entre europeos y norteamericanos, dos mutaciones puntuales en *ATP7B*, His1069→Gln y Gly1267→Arg, representan conjuntamente el 38% de las mutaciones observadas en la Enfermedad de Wilson [9].

Más de 887 variantes patogénicas para el gen *ATP7B* han sido registradas a nivel mundial en la base de datos Human Gene Mutation Database [Institute of Medical Genetics in Cardiff]. En esta base de datos del gen se encuentran incluidas deleciones, inserciones y sustituciones, las cuales afectan el producto proteico, el sitio de corte y empalme o la expresión final del gen *ATP7B*. La mayoría de estas VPs son variantes de sentido erróneo, pequeñas deleciones/inserciones en la región codificante o

mutaciones en los puntos de empalme. Mecanismos genéticos menos comunes, como deleciones de exones completos, mutaciones en la región promotora, presencia simultánea de tres alteraciones patogénicas y monodisomía monogénica, también han sido observadas [11-14, 18-22], pero son mecanismos mutacionales aún más infrecuentes. Un sistema de modelo murino en el que se inactivó el gen *ATP7B* imita el fenotipo hepático observado en humanos afectados por EW, lo que demuestra que la pérdida de función de *ATP7B* es suficiente para causar enfermedad hepática [16].

Una vez en la célula, el cobre es transferido a chaperonas solubles altamente conservadas evolutivamente que transfieren el cobre a varios compartimentos subcelulares donde luego se utiliza para madurar a las cuproenzimas. Una de estas chaperonas, ATOX1, entrega el cobre a la red trans-Golgi (TGN) a las proteínas de transporte ATP7A y ATP7B. Estas ATPasas a su vez translocan el cobre al lumen del TGN para facilitar la acción de varias cuproenzimas secretadas. Además, tanto ATP7A como ATP7B son proteínas capaces de tráfico regulado y redistribución a la membrana plasmática, donde promueven la exportación de cobre desde la célula hacia su eliminación final fuera del organismo [11].

Los mecanismos genéticos y moleculares asociados con la disfunción de la proteína ATP7B han sido bien caracterizados, pero a pesar de los grandes esfuerzos para identificar las correlaciones genotipo-fenotipo, la razón por la cual solo algunos pacientes desarrollan características neurológicas o psiquiátricas sigue sin estar clara [13, 14]. Se ha discutido sobre los procesos patológicos a través de los cuales la acumulación de cobre conduce a la neurodegeneración, como la disfunción mitocondrial, el papel del metabolismo del hierro en el cerebro y el concepto más amplio de vulnerabilidad neuronal selectiva en la EW. Los diagnósticos tardíos continúan siendo un problema importante para los pacientes con presentaciones neurológicas [7,18].

En un estudio publicado en 2019 que incluyó 248 pacientes con EW en Polonia quienes fueron analizados mediante secuenciación exoma completo [34] encontrando que la

mutación p. His1069Gln en *ATP7B* estuvo presente en 215 pacientes, con 112 homocigotos y 103 heterocigotos. Se identificaron tres mutaciones adicionales: p.Gln1351Ter, p.Trp779Ter y c.3402delC en más de 10 pacientes. Entre los pacientes, 117 tenían una mutación homocigota, 101 eran heterocigotos compuestos, 27 tenían una mutación heterocigota y otros 3 pacientes no tenían una variante patogénica identificable en *ATP7B* en el estudio de exoma a pesar de cumplir con el diagnóstico de EW (imagen 1). Para la predicción del fenotipo de la enfermedad, la edad en el momento del diagnóstico fue un factor decisivo, mientras que las variantes alélicas de cambio de marco de lectura y el ser de sexo masculino aumentaron las probabilidades de desarrollar un fenotipo neurológico [34].

Otras mutaciones encontradas incluyen una eliminación en la posición del nucleótido 3402, que causa un cambio de marco de lectura en el exón 15, y 1 nueva mutación putativa, c.3796 G>T, que causa un cambio de aminoácido G1266W. Este codón en particular puede presentar 2 mutaciones descritas previamente: c.3796G>A, Gly1266Arg, c.3797G>T, Gly1266Val y c.3796_3797GG>AA, Gly1266Lys, y es parte de un motivo altamente conservado probablemente implicado en la unión y catálisis de ATP [12].

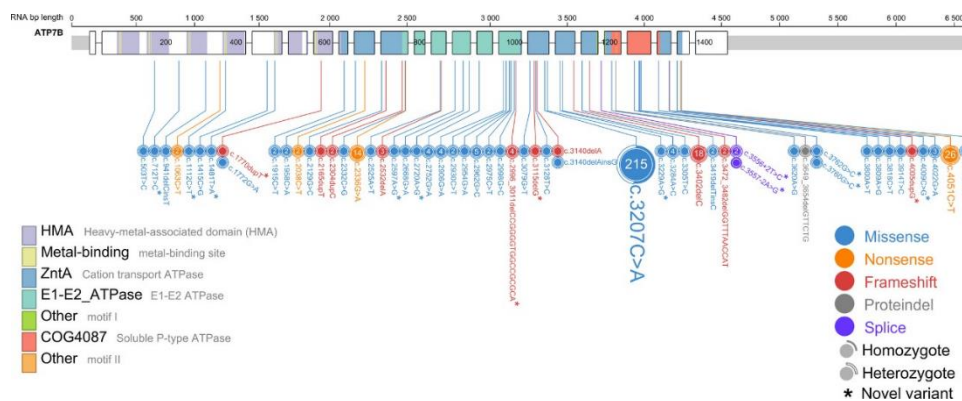


Figura 1: esquema del gen *ATP7B*

Tomado de Kluska, A., Kulecka, M., Litwin, T., Dziezyc, K., Balabas, A., Piatkowska, M., ... & Ostrowski, J. (2019). Whole-exome sequencing identifies novel pathogenic variants across the *ATP7B* gene and some modifiers of Wilson's disease phenotype. *Liver International*, 39(1), 177-186.[22]

El reconocimiento temprano de la enfermedad es primordial porque los retrasos en los tratamientos tienen un riesgo mucho mayor de resultados clínicos desfavorables. La

identificación de la EW sigue siendo un desafío porque es un gran “imitador” y requiere un alto índice de sospecha para un diagnóstico correcto y oportuno. Los problemas neurológicos iniciales se pueden ver en aproximadamente el 40-50% de los pacientes y el resto tiene manifestaciones hepáticas o principalmente psiquiátricas. Los problemas neurológicos y neuropsiquiátricos en la EW son bastante inespecíficos [23-25]. Muchos pacientes con síntomas neurológicos no tienen síntomas hepáticos evidentes. Las anomalías neurológicas más comunes incluyen disartria, distonía, temblor y parkinsonismo. A pesar de su heterogeneidad fenotípica, las anomalías de laboratorio, que reflejan una homeostasis anormal del cobre, son muy específicas y el diagnóstico de la EW sigue estando basado en el laboratorio [19].

Hay dos presentaciones principales de EW: neurológica y hepática. Un número significativo de pacientes son asintomáticos, diagnosticados mediante exámenes de detección familiares o aquellos detectados accidentalmente con transaminasas levemente aumentadas [22,23]. La enfermedad hepática se presenta con mayor frecuencia con aumento de las transaminasas séricas, que puede combinarse con hepatomegalia, hígado hiperecogénico o evolución grave de la enfermedad hepática con falla hepática aguda (FHA) o cirrosis, que puede asociarse con hipertensión portal [20].

El hígado desempeña un papel central en el metabolismo de la metionina y la homeostasis del cobre. El cobre es un ion metálico (Cu^{++}) se encuentra unido a glutatión, aminoácidos, proteínas de transporte o almacenamiento, y es un cofactor esencial para muchas enzimas [34]. La proteína ATP7B está involucrada en la transferencia de cobre a la bilis (1.5 mg/día en humanos), la principal ruta de excreción y un proceso crítico para mantener la concentración hepática del metal, de ahí que las principales complicaciones sean del fenotipo hepático [10].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La EW es una entidad genética autosómica recesiva, caracterizada por la acumulación de cobre en varios órganos, especialmente en el hígado y el cerebro. Esta enfermedad está causada por mutaciones en el gen *ATP7B*, que codifica una proteína involucrada en el transporte de cobre.

Es importante conocer las VPs en un grupo de pacientes con EW, diagnosticados en un centro de tercer nivel, con la finalidad de reconocer las mutaciones más frecuentes en el gen causal de la enfermedad, su frecuencia y la heterogeneidad alélica.

También es de gran trascendencia identificar los síntomas con que debutaron los pacientes, la edad de inicio de los síntomas, la gravedad de la enfermedad, las manifestaciones clínicas previas y cualquier otro dato relevante en relación con el diagnóstico y manejo de la enfermedad, dado la rareza de la enfermedad en nuestro país.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe un genotipo de riesgo para presentar la Enfermedad de Wilson a una edad temprana, en una serie de pacientes con variantes patogénicas en el gen *ATP7B*?

JUSTIFICACIÓN

La descripción de los antecedentes clínicos de estos pacientes permitiría comprender mejor aquellos hallazgos encontrados en la secuencia del gen *ATP7B* y establecer una posible correlación entre los síntomas y el genotipo de los pacientes. Además, esta información puede ser útil para mejorar la detección temprana, el diagnóstico y el manejo clínico de los pacientes con EW.

OBJETIVOS

Objetivo Primario

Identificar las VP en una serie de pacientes con diagnóstico molecular de EW y describir las manifestaciones clínicas para determinar una posible correlación genotipo-fenotipo.

Objetivos Secundarios:

- Reconocer el síntoma inicial de la EW presente en pacientes con diagnóstico molecular

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio: Estudio transversal, descriptivo, ambilectivo.

Población de estudio: Todos los casos del INCMNSZ con diagnóstico de EW que cuenten con estudio genético positivo para EW mediante secuenciación de nueva generación del gen *ATP7B*. Los casos se recolectaron de la base de datos del Departamento de Genética, mediante búsqueda del expediente electrónico, comprendiendo el periodo enero 2015-diciembre 2022.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de sexo masculino o femenino
- Mayores de 18 años
- Contar con reporte de variante patogénica en el gen *ATP7B*, ya sea en estado homocigoto o heterocigoto compuesto

Criterios de exclusión/eliminación: Pacientes con la descripción de un alelo mutado, pero que no se cuente con información del segundo alelo.

Tamaño muestral: muestreo por conveniencia. se incluirán a todos los pacientes con EW vistos en la consulta de Genética.

Tabla A1: variables estudiadas.

Variables	Evaluación	Tipo
Sociodemográficas		
Edad	Años cumplidos	Dimensional
Género	F o M	Dicotómica
Lugar de Residencia	Especificar lugar	Nominal
Lugar de Nacimiento	Especificar lugar	Nominal
Clínicas		
Falla hepática	Si o no	Dicotómica
Ictericia	Si o no	Dicotómica
Ascitis	Si o no	Dicotómica
Ataxia	Si o no	Dicotómica
Tremor	Si o no	Dicotómica
Anillos de Kayser – Fleischer	Si o no	Dicotómica
Edad al momento del inicio de los síntomas	Edad en años al momento de presentación del primer síntoma	Dimensional
Otros individuos afectados en la familia	Si o no	Dicotómica
Consanguinidad	Si/ No	Dicotómica
Genotipo	Nombre de la VP de acuerdo con la nomenclatura internacional.	Nominal
Estudios de gabinete y laboratorio		
Cobre sérico	Valor absoluto	Dimensional
Ceruloplasmina	Valor absoluto	Dimensional
Imagen hepática por ultrasonido o tomografía	Estadificación	Nominal
Presencia de anemia hemolítica Coombs negativo	Presente o ausente	Dicotómica

VARIABLES ESTUDIADAS

Se obtendrá del expediente electrónico: Datos demográficos (edad, sexo, escolaridad, estado civil, ocupación). Antecedentes heredofamiliares (apellidos y lugar de origen de abuelos paternos y maternos de probando, manifestaciones de enfermedad de Wilson). Datos bioquímicos al momento de diagnóstico (niveles ceruloplasmina, cobre urinario, cobre sérico). Hallazgos histopatológicos. Evolución clínica (falla hepática, manifestaciones neuropsiquiátricas, anillos de Kayser-Fleischer) Tratamiento recibido (quelantes de cobre, sales de zinc, trasplante hepático). Sobrevida después del diagnóstico.

RESULTADOS

Se obtuvo el registro de 9 pacientes con diagnóstico de EW y variantes patogénicas bialélicas para el gen *ATP7B*, atendidos dentro del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán. Los casos de pacientes encontrados en los resúmenes de atención de la especialidad de Genética se dividieron en 2 grupos: aquellos pacientes que se consideraron casos índices pertenecientes a familias no relacionadas entre sí (7/9) y en segundo lugar aquellos pacientes que se trataron de casos familiares relacionados con alguno de los casos índices ya reconocidos.

Se encontró que del total de pacientes afectados 3 eran mujeres (33.3%) y 6 hombres (66.6%). La procedencia geográfica fue: Aguascalientes (1 caso), Puebla (1 caso), Tlaxcala (1 caso), Jalisco (1 caso) y CDMX (3 casos) para el grupo de los casos índice de familias no relacionadas, además de 1 caso familiar de un hermano de Puebla (#2.1) y 1 procedente de un hermano de (#5.1) CDMX.

Se contó con el registro de 9 pacientes dentro del Instituto, que cumplieron con el diagnóstico de EW y contaron con variantes patogénicas bialélicas causales.

El intervalo de edad en los 9 pacientes fue de 9 - 38 años, al momento presentar el primer síntoma de la EW. Una paciente (1/9) fue diagnosticada en una etapa presintomática derivado de hacerse estudio en cascada por haber tenido una hermana previamente afectada. El paciente con la edad de inicio más temprana reportada para cualquier manifestación de la enfermedad en esta serie de casos fue hombre, a los 9 años, quien presentó un episodio de ictericia aguda autolimitada. La edad de presentación más tardía fue la de 38 años, en una mujer que debutó con ictericia, astenia y adinamia.

En 3/9 pacientes, el primer síntoma reconocido fue la presencia de alguna manifestación neurológica o psiquiátrica. Estas manifestaciones consistieron en temblor en reposo con disartria (en un hombre a los 30 años), distonía (en una mujer a los 20 años quien presentó temblor fino de las 4 extremidades, movimientos coreicos de la pierna derecha y temblor rubral de predominio derecho) y un caso de retracción social con catatonia (un hombre a los 23 años). Los casos con manifestaciones neuropsiquiátricas se reportaron en 2 hombres y 1 mujeres, con una edad de presentación posterior a la tercera década de la vida. En 2 de los pacientes con antecedente de inicio neuropsiquiátrico de la enfermedad (1 hombre y 1 mujer), el genotipo correspondió la variante c.3207C>A (p.His1069Gln) del gen *ATP7B* en estado homocigoto. En 5/9 pacientes, la manifestación más temprana de la EW fue la ictericia. Todos los pacientes presentaron daño hepático en algún momento de la evolución de su enfermedad (ver tabla 6).

Las variantes patogénicas para el gen *ATP7B* se presentaron en homocigosis en 2 casos y en estado de heterocigoto compuesto en 7 individuos. Los 2 casos de

variantes en estado homocigoto presentaron el cambio de citocina por adenina en la posición 3207 del ADN codificante del gen *ATP7B* c.3207C>A, produciendo un cambio de sentido. Dentro de los 7 casos reportados en estado heterocigoto compuesto, 4 de las 14 VPs encontradas, también corresponden a la variante c.3207C>A, siendo la variante reportada con mayor frecuencia observada, en 8 alelos de las 18 VPs.

La variante reportada en segundo lugar por frecuencia es la c.3809A>G. Esta variante patogénica también produce un cambio de sentido. Dos de los pacientes con la variante c.3809A>G, además contaron con la variante previamente mencionada c.3207C>A. En los pacientes heterocigotos compuestos la variante c.2561A>G (p.Glu854Gly) se observó en dos individuos de la misma familia. Por otro lado, las variantes patogénicas c.3556G>A (p.Gly1186Ser), c.3955C>T (p.Arg1319*) y c.4230G>A (p.Trp1410*), se encontraron en al menos un alelo.

Tabla 1. Variantes patogénicas observadas en 7 casos índice.

# Caso índice	Sexo	Cigosidad	Variante 1	Variante 2	Entidad Federativa de residencia
1	Hombre	Heterocigoto compuesto	c.3556G>A (p.Gly1186Ser)	c.3809A>G (p.Asn1270Ser)	Aguascalientes
2	Hombre	Heterocigoto compuesto	c.3955C>T (p.Arg1319*)	c.4230G>A (p.Trp1410*)	Puebla
3	Mujer	Heterocigoto compuesto	c.3207C>A (p.His1069Gln)	c.3809A>G (p.Asn1270Ser)	Tlaxcala
4	Hombre	Heterocigoto compuesto	c.3207C>A (p.His1069Gln)	c.3809A>G (p.Asn1270Ser)	CDMX
5	Mujer	Heterocigoto compuesto	c.2561A>G (p.Glu854Gly)	c.3207C>A (p.His1069Gln)	CDMX
6	Hombre	Homocigoto	c.3207C>A (p.His1069Gln)	c.3207C>A (p.His1069Gln)	Jalisco
7	Mujer	Homocigoto	c.3207C>A (p.His1069Gln)	c.3207C>A (p.His1069Gln)	CDMX

Además de estos casos índices se agrega la información correspondiente a VPs en 2 familiares afectados por EW, en hermanos de los casos índices (#2 y #5).

Tabla 2. Resultado de vairnates patogénicas en dos familiares de casos índice.

# Caso de familiar	Sexo	Cigosidad	Variante 1	Variante 2	Entidad Federativa de residencia
F2.1	Masculino	Heterocigoto compuesto	c.3955C>T (p.Arg1319*)	c.4230G>A (p.Trp1410*)	Puebla
F5.1	Masculino	Heterocigoto compuesto	c.2561A>G (p.Glu854Gly)	c.3207C>A (p.His1069Gln)	CDMX

La edad de inicio de los primeros síntomas se registró en la tabla número 3.

Tabla 3. Variantes patogénicas del gen *ATP7B*.

# Caso índice	Sexo	Cigosidad	Variante 1	Variante 2	Edad de inicio
1	Hombre	Heterocigoto compuesto	c.3556G>A (p.Gly1186Ser)	c.3809A>G (p.Asn1270Ser)	20 años
2	Hombre	Heterocigoto compuesto	c.3955C>T (p.Arg1319*)	c.4230G>A (p.Trp1410*)	12 años
3	Mujer	Heterocigoto compuesto	c.3207C>A (p.His1069Gln)	c.3809A>G (p.Asn1270Ser)	19 años
4	Hombre	Heterocigoto compuesto	c.3207C>A (p.His1069Gln)	c.3809A>G (p.Asn1270Ser)	15 años
5	Mujer	Heterocigoto compuesto	c.2561A>G (p.Glu854Gly)	c.3207C>A (p.His1069Gln)	38 años
6	Hombre	Homocigoto	c.3207C>A (p.His1069Gln)	c.3207C>A (p.His1069Gln)	30 años
7	Mujer	Homocigoto	c.3207C>A (p.His1069Gln)	c.3207C>A (p.His1069Gln)	20 años
# Caso de familiar	Sexo	Cigosidad	Variante 1	Variante 2	Edad de inicio
F2.1	Masculino	Heterocigoto compuesto	c.3955C>T (p.Arg1319*)	c.4230G>A (p.Trp1410*)	10 años
F5.1	Masculino	Heterocigoto compuesto	c.2561A>G (p.Glu854Gly)	c.3207C>A (p.His1069Gln)	23 años

Una paciente (caso índice #3) obtuvo el diagnóstico posterior a la sospecha de un caso familiar, al contar con una hermana quien falleció a los 19 años por insuficiencia hepática aguda. Este mismo caso índice continuó sin síntomas hasta los 20 años. Un USG de hígado y vías biliares mostró infiltración grasa hepática leve. Se clasificó como asintomática con manifestaciones de un fenotipo clínico presintomático y bioquímico compatibles con EW. Desarrolló ascitis como primera manifestación clínica observable hasta 1 año después del diagnóstico bioquímico.

En los 9 casos estudiados, se obtuvo una edad media al diagnóstico de 20.8 años, con una desviación estándar de 8.8 años. El intervalo para la edad de presentación del primer síntoma fue de 11.9 años a 29.6 años.

Tabla 4. Edad de presentación del primer síntoma por sexo.

Edad promedio al inicio de los primeros síntomas	Desviación estándar	Intervalo de edad	Edad promedio de presentación en mujeres	Edad promedio de presentación en hombres
20 años	±8.8 años	11.9 años – 29.5 años	25.6 años	18.3 años

Origen geográfico de los casos:

El sistema de registro electrónico con el cual cuenta el INCMNSZ muestra en el apartado de ficha del paciente los datos de “país de nacimiento”, “provincia de nacimiento” y “población de nacimiento”. Esta información se incluyó para describir el lugar de nacimiento de cada paciente. Para poder describir el origen de cada variante encontrada de forma bialélica en cada paciente, se interrogó a qué población pertenecían los abuelos paternos y maternos de cada paciente. Con la información recabada se logró identificar la procedencia geográfica de 8 variantes de 4 pacientes no relacionados.

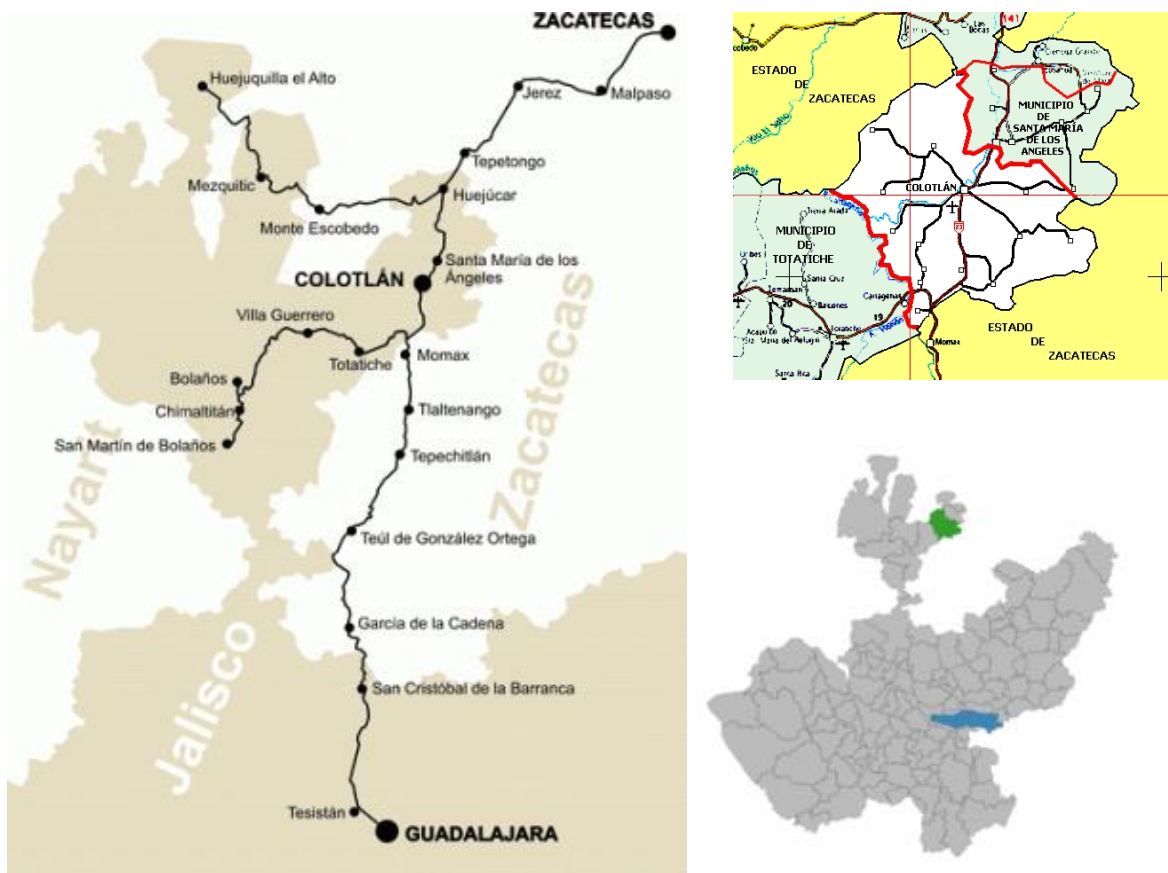
Tabla 5. Origen geográfico de las familias con las variantes patogénicas:

# Caso índice	Sexo	Cigosisidad	Entidad Federativa de residencia	Alelo paterno	Alelo materno	Lugar de origen paterno	Lugar de origen materno
1	Hombre	Heterocigoto compuesto	Aguascalientes	c.3809A>G (p.Asn1270Ser)	c.3556G>A (p.Gly1186Ser)	Colotlán, JAL	Huejúcar, JAL
2	Hombre	Heterocigoto compuesto	Puebla	No se obtuvo análisis de segregación parental		San Lucas Atoyatenco, PUE	San Martín Texmalucan, PUE
3	Mujer	Heterocigoto compuesto	Tlaxcala	No se obtuvo análisis de segregación parental		Alvarado, VER	Santa Ana Chiautempan, TLAX
4	Hombre	Heterocigoto compuesto	CDMX	No se obtuvo análisis de segregación parental		CDMX	CDMX
5	Mujer	Heterocigoto compuesto	CDMX	c.3207C>A (p.His1069Gln)	c.2561A>G (p.Glu854Gly)	Jacala, HGO	Huajuapán de León, OAX
6	Hombre	Homocigoto	Jalisco	c.3207C>A (p.His1069Gln)	c.3207C>A (p.His1069Gln)	San Juan de los Lagos, JAL	San Juan de los Lagos, JAL
7	Mujer	Homocigoto	CDMX	c.3207C>A (p.His1069Gln)	c.3207C>A (p.His1069Gln)	Chihuahua, CHI	CDMX

En el resto de los casos índice (3/7) no se pudo identificar el origen parental de cada alelo. En 4 de los 7 casos índice, se rastreó el lugar de origen de la rama paterna y la rama materna según los antecedentes relatados en la historia clínica, tomando en cuenta el lugar de origen parental, en los casos en los que se obtuvo el análisis de segregación en padre y madre.

Rastreo de variantes patogénicas según el origen de su distribución geográfica. Caso #1:

- Variante c.3809A>G. Encontrada en el padre del probando (#1) La familia de rama paterna reconoce pertenecer al municipio de Colotlán, Jalisco.



Colotlán es un municipio situado en el extremo noroeste del estado de Jalisco, México.

- Variante c.3556G>A. Encontrada en la madre del probando (#1).
- La familia de rama materna reconoce pertenecer al municipio de Huejúcar, Jalisco.



Huejúcar es un pueblo de la Región Norte del estado de Jalisco, México. Se encuentra aproximadamente a 240 km al norte de Guadalajara. Según el II Censo de Población y Vivienda de 2020, el municipio tiene 3,762 habitantes.

Ambos municipios forman parte de la Región Altos Norte de Jalisco y comparten una historia común de la región.

Rastreo de variantes patogénicas según el origen de su distribución geográfica.

Caso #5:

- Variante c.3207C>A. Encontrada en el padre del probando (#5). La familia de rama paterna reconoce pertenecer al municipio de Jacala, Hidalgo.



Jacala es una localidad, cabecera del municipio de Jacala de Ledezma en el estado de Hidalgo, en México.

- Variante c.2561A>G. Encontrada en la madre de la probando (#5) La familia de rama materna reconoce pertenecer al municipio de Huajuapán de León, Oaxaca.



Hujuapán de León oficialmente Heroica Ciudad de Huajuapán de León es una ciudad del estado mexicano de Oaxaca, dentro del municipio homónimo del cual es cabecera. Forma parte de la Región Mixteca Oaxaqueña. Se encuentra aproximadamente a 192.6 km de la ciudad de Oaxaca de Juárez.

Rastreo de variantes patogénicas según el origen geográfico,

Caso #6:

- La variante c.3207C>A (p.His1069Gln) se encontró en estado homocigoto en el caso índice #6. Además, padre y madre reconocieron presentar el antecedente de ser un matrimonio consanguíneo (primos hermanos). En éste caso índice se reconoció dentro de la genealogía la presencia de isonimia ya que el abuelo materno y la abuela paterna comparte un mismo apellido (por ser hermanos).



San Juan de los Lagos es una ciudad en la Región Altos Norte del estado de Jalisco, México. Fue parte de la Provincia de Nueva Galicia, actual Aguascalientes y Jalisco, en el Reino de Nueva Galicia por casi 300 años. Es cabecera del municipio homónimo. Fue parte del Departamento de Aguascalientes.

Rastreo de variantes patogénicas según el origen de su distribución geográfica,

Caso #7:

- La variante c.3207C>A (p.His1069Gln) se encontró en estado homocigoto en el caso índice de la paciente #7. En el caso de esta paciente, su familia no reportó tener el antecedente de endogamia, ni consanguinidad, ni isonimia. La abuela paterna tuvo un origen geográfico perteneciente a Chihuahua, Chihuahua, y el resto de los familiares dijo ser de la Ciudad de México.



Chihuahua es una ciudad mexicana, capital del estado de Chihuahua,⁶ y cabecera del municipio homónimo. Es la segunda ciudad más grande y poblada del estado.

A continuación, se describe cada uno de los casos reportados:

CASO ÍNDICE #1

SEXO: HOMBRE

Genotipo:

ATP7B c.3809A>G (p.Asn1270Ser) Paterno

ATP7B c.3556G>A (p.Gly1186Ser) Materno

Cigotidad: Heterocigoto compuesto

Entidad federativa de residencia: Aguascalientes.

Lugar de nacimiento: Jerez, Zacatecas.

Edad a la presentación del primer síntoma: 19 años.

Primer síntoma reconocido de la enfermedad: ascitis.

Isonimia: ausente.

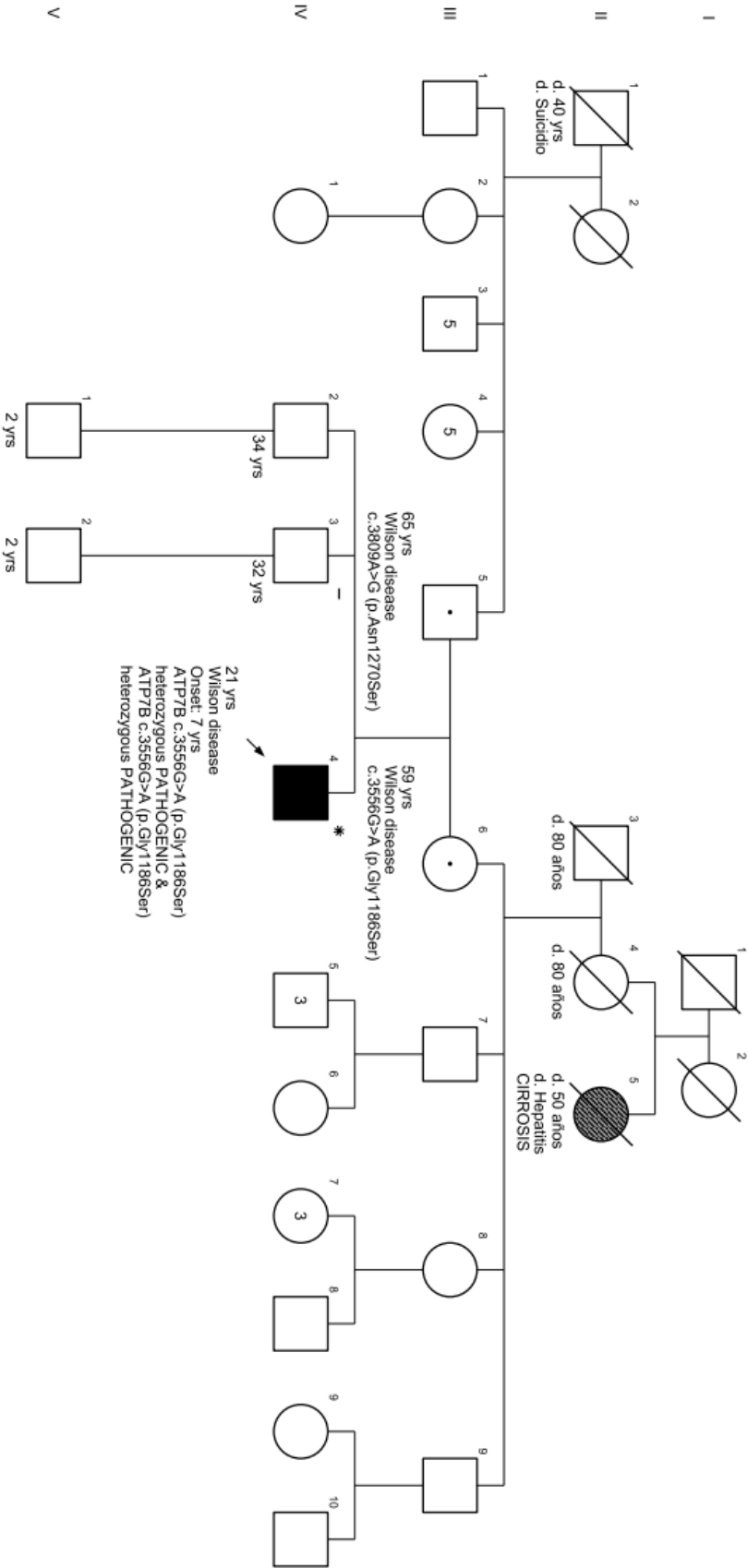
Consanguinidad: negada.

Inició la historia de su padecimiento en 2021, a los 19 años, con síntomas abdominales que consistieron en distensión y aumento progresivo del perímetro abdominal, hiporexia, saciedad temprana y plenitud tardía con la alimentación (sin cambios en el patrón de las evacuaciones). Dentro del periodo de odisea diagnóstica antes de llegar al diagnóstico definitivo, fue visto en su entidad de origen (Aguascalientes), donde se documentó líquido de ascitis y se llevó a cabo paracentesis. Se estableció que el líquido de ascitis se produjo en el contexto de cirrosis Child – Pugh B, sin conocerse el origen de la cirrosis criptogénica hasta ese momento. En los estudios de laboratorio, en 2021, presentó anemia normocítica normocrómica grado I de la OMS, trombocitopenia moderada, hipoalbuminemia y elevación de bilirrubinas (BT 2.91 BD 0.86 BI 2.05). En febrero 2022 se confirmó por ultrasonido la presencia de esplenomegalia e índices de resistencia al flujo con aumento de la resistencia en la arteria hepática y esplénica (datos indirectos de hipertensión portal) y disminución de la velocidad de flujo de la vena

hepática y vena esplénica por debajo de los parámetros esperados para un individuo sano. Se consideró por la especialidad de Medicina Interna como un caso atípico de cirrosis en la edad joven, con un CHILD – PUGH B. Cursó con hidrotórax masivo unilateral como complicación de la ascitis, motivo por el cual fue hospitalizado de manera urgente en el INCMNSZ. Se estableció el diagnóstico etiológico en junio 2022, posterior a investigar de forma dirigida durante la primera exploración física por parte de Genética Médica la presencia de anillos de Kayser – Fleischer visibles a simple vista, a pesar de que inicialmente la medición de cobre sérico se reportó normal en un centro médico externo al Hospital de Nutrición.

Colatlan, Jalisco

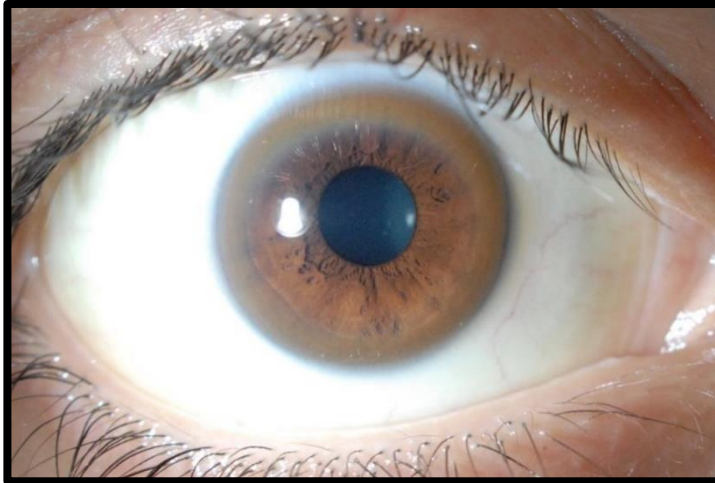
Huejuclar, Jalisco



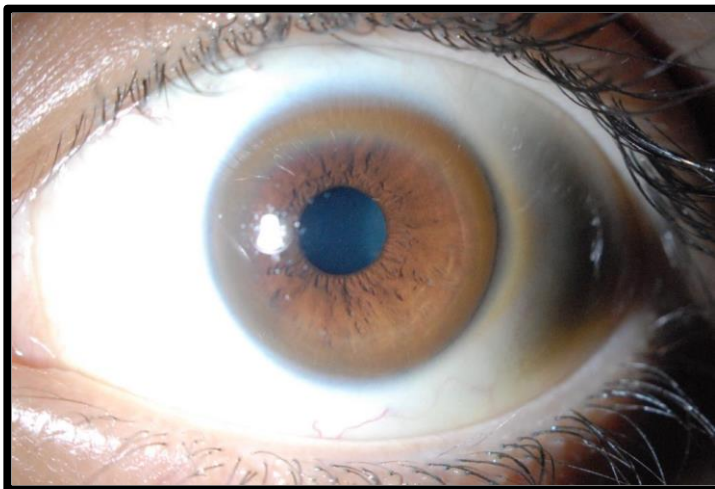
LEGEND
■ Wilson disease
▨ CIRROSIS

NOTES
ATP7B c.3556G>A (p.Gly1186Ser) heterozygous PATHOGENIC

Fotografía clínica del anillo de Kayser – Fleisher observado en ambos ojos. Se describe una conjuntiva clara, córnea con depósitos de cobre en periferia, 360°, en forma de anillo concéntrico.



Se aprecia embriotoxón posterior pigmentado de color cobre en cuadrante nasal de ambos ojos. Cámara anterior amplia.



*Imágenes clínicas obtenidas por la especialidad de oftalmología en el INCMNSZ
– Dra. Perla Ayumi Kawakami Campos Cirujana Oftalmóloga.*

Se solicitó evaluación por oftalmología para documentar la presencia del anillo corneal de Kayser – Fleischer mediante lámpara de hendidura. Se consideró que el fenotipo facial (pinzamiento bitemporal, facies alargada) que presentaba el paciente se debía a una marcada pérdida de peso no intencionada (emaciación) de al menos 4 kg en los últimos 2 mes y pérdida de 10 kg de peso en el último año, presentando además sarcopenia (peso: 62 kg, Talla: 1.94 m, IMC: 16.5 Kg/m², escala para delgadez y desnutrición). Se evidenció temblor fino y ansiedad generalizada, siendo manifestaciones neuropsiquiátricas de la afección lenticular y se solicitó resonancia magnética donde se confirmó la presencia de hiperintensidades basales en la secuencia de T2 (hacia la región supratentorial se documentó la presencia de aumento de la intensidad de señal en las secuencias ponderadas para T2 y difusión a nivel de la cabeza del núcleo caudado y a nivel del putamen en forma bilateral y simétrica). No se documentó que existiera ningún episodio de ictericia clínicamente reconocible en los primeros 2 años de su padecimiento. Como complicaciones de ascitis cursó con la aparición de una hernia inguinal indirecta y el hidrotórax masivo derecho ya referido.

Posterior a la intervención hecha por la especialidad de Genética Médica, se aceptó llevar a cabo una segunda medición de cobre sérico (0.03 g/L), ceruloplasmina (0.0297 g/L) y cobre urinario (281.3 microgramos/24hr).

Se utilizó el puntaje modificado de Leipzig antes de la introducción de la prueba molecular confirmatoria, según la información obtenida del expediente electrónico. En dicho puntaje es suficiente un valor de 4 puntos para el diagnóstico de Enfermedad de Wilson (ver tabla a continuación):

CASO ÍNDICE #1		
Anillos de Kayser – Fleischer		
Presentes:	2	2
Ausente:	0	
Manifestaciones neurológicas*		
Severos	2	2
Moderados	1	
Ausentes	0	
Ceruloplasmina sérica		
Normal (>0.2 g/L)	0	2
0.1 – 0.2 g/L	1	
<0.1 g/L	2	
Anemia hemolítica Coombs-negativa		
Presente	1	1
Ausente	0	
Cobre urinario (en ausencia de hepatitis aguda)		
Normal	0	2
1 – 2x LSN	1	
>2x LSN	2	
Total		9
Manifestaciones neurológicas* O anomalías típicas en imágenes de RM de cerebro. LSN: Límite superior normal		

Tabla A2. Tomado de Ferenci, P. (2012). Guías de Práctica Clínica de la EASL: Enfermedad de Wilson. Journal of Hepatology, 671-685:

Sistema de puntuación desarrollado en la 8ª Reunión Internacional sobre la enfermedad de Wilson, Leipzig 2001

Síntomas y signos clínicos típicos		Otros tests	
Anillos de Kayser-Fleischer		Cobre hepático (en ausencia de colestasis)	
Presentes	2	>5x LSN (>4µmol/g)	2
Ausentes	0	0,8-4µmol/g	1
Síntomas neurológicos**		Normal (<0,8µmol/g)	-1
Severos	2	Gránulos Rodanina-positivos*	1
Moderados	1	Cobre urinario (en ausencia de hepatitis aguda)	
Ausentes	0	Normal	0
Ceruloplasmina sérica		1-2xLSN	1
Normal (>0,2g/L)	0	>2xLSN	2
0,1-0,2g/L	1	Normal, pero >5xLSN después de la D-penicilamina	2
<0,1g/L	2	Análisis de mutaciones	
Anemia hemolítica Coombs-negativa		Detectadas en ambos cromosomas	4
Presente	1	Detectadas en 1 cromosoma	1
Ausente	0	Sin mutaciones detectadas	0
PUNTUACIÓN TOTAL		Resultado evaluación:	
4 o más		Diagnóstico confirmado	
3		Diagnóstico posible, se necesitan más tests	
2 o menos		Diagnóstico poco probable	

*Si no hay cobre hepático disponible cuantitativamente; ** O anomalías típicas en imágenes de resonancia magnética del cerebro. LSN, límite superior de la normalidad.

Se hizo tomografía trifásica de abdomen que mostró disminución de tamaño hepático, hígado con bordes lobulados, sin evidencia de lesiones quísticas o sólidas, con adecuada distribución de vasos portales y hepáticos, reportando esplenomegalia. Se complementó con resonancia magnética de abdomen que confirmó cambios por hepatopatía crónica asociada a datos de hipertensión portal (esplenomegalia y circulación colateral), además de abundante líquido de ascitis. No se observaron alteraciones en la vía biliar intra ni extrahepática.



TAC de abdomen mostrando líquido de ascitis y cirrosis hepática.



Microfotografía de biopsia hepática con tinción a base de rodamina.

CASO ÍNDICE #2

SEXO: HOMBRE

Genotipo:

ATP7B c.3955C>T (p.Arg1319*)

ATP7B c.4230G>A (p.Trp1410*)

Cigosidad: Heterocigoto compuesto

Entidad federativa de residencia: Puebla

Lugar de nacimiento: San Martín Texmelucan, Puebla.

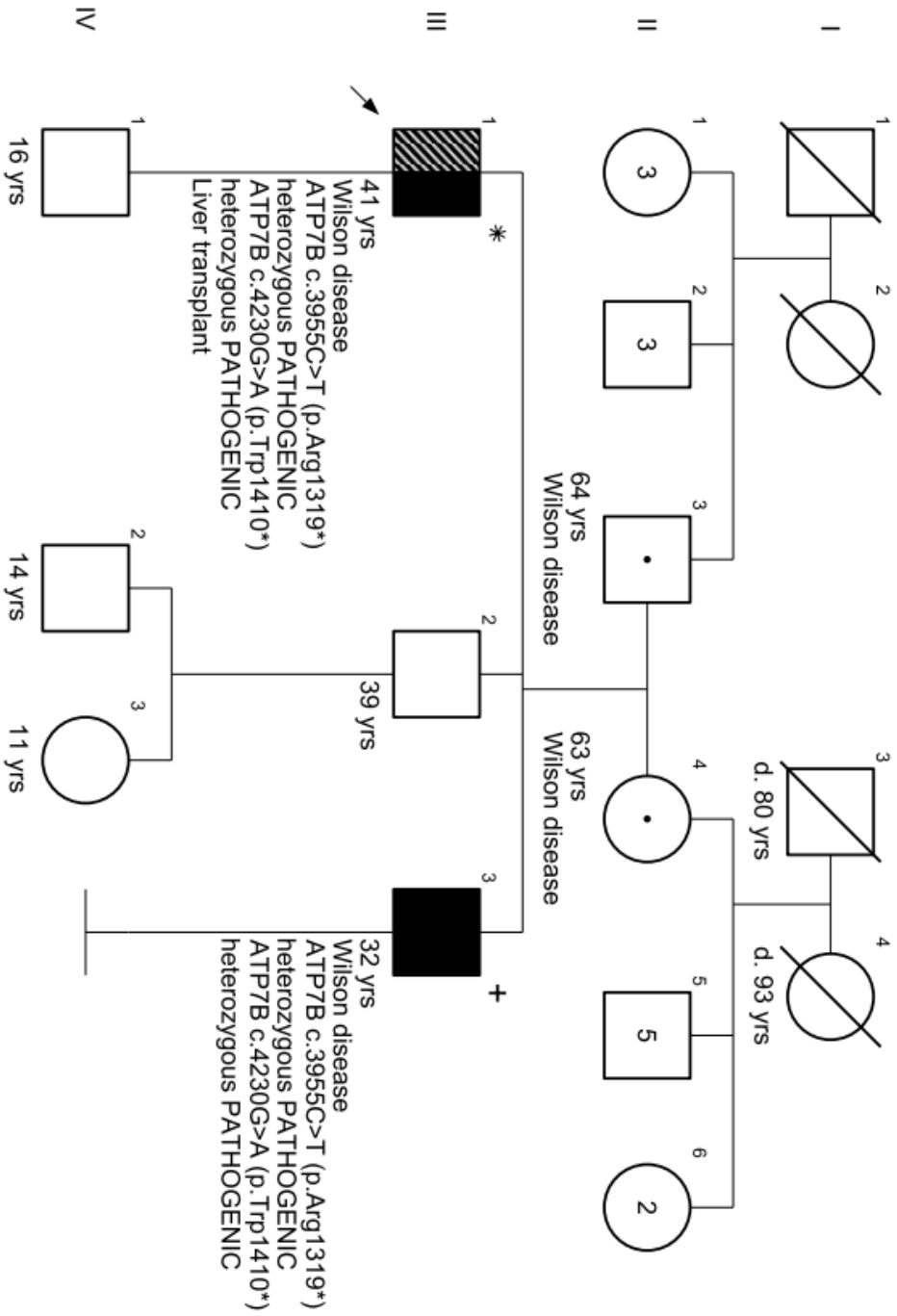
Edad al primer síntoma: 12 años. Primer síntoma al inicio: ictericia.

Isonimia: no. Consanguinidad: no. Genealogía: Probando – individuo III.1

CASO ÍNDICE #2		
Anillos de Kayser – Fleischer		
Presentes:	2	2
Ausente:	0	
Manifestaciones neurológicas*		
Severos	2	2
Moderados	1	
Ausentes	0	
Ceruloplasmina sérica		
Normal (>0.2 g/L)	0	2
0.1 – 0.2 g/L	1	
<0.1 g/L	2	
Anemia hemolítica Coombs-negativa		
Presente	1	0
Ausente	0	
Cobre urinario (en ausencia de hepatitis aguda)		
Normal	0	2
1 – 2x LSN	1	
>2x LSN	2	
Total		8
Manifestaciones neurológicas* O anomalías típicas en imágenes de RM de cerebro. LSN: Límite superior normal		

A los 18 años presentó daño hepático crónico en las pruebas de función hepática. Se sometió a endoscopia, biopsia hepática, determinación de niveles de ceruloplasmina y cobre en orina de 24 hr. Se encontró anillo de Kayser - Fleischer bilateral. A los 20 años recibió trasplante de hígado ortotópico. Se estableció el diagnóstico de enfermedad de Wilson, 9 años después de la aparición del primer síntoma. A los 23 años inició con manifestaciones neuropsiquiátricas de la enfermedad (temblor), presentando después agitación motora, ansiedad generalizada y retracción social.

Pruebas de laboratorio al diagnóstico: Cobre sérico 30 mg/dL, cobre en orina 996 mcg/24 h, ceruloplasmina sérica 0.015 g/L



LEGEND
 ■ Wilson disease
 ▨ Liver transplant

CASO FAMILIAR #2.1

SEXO: HOMBRE

Cigotidad: Heterocigoto compuesto

Genotipo: *ATP7B* c.3955C>T (p.Arg1319*) y *ATP7B* c.4230G>A (p.Trp1410*)

Entidad federativa de residencia: Puebla

Lugar de nacimiento: San Martín Texmalucan, Puebla.

Edad a la presentación del primer síntoma: 9 años.

Primer síntoma reconocido de la enfermedad: Ictericia. Se inició con la sospecha del diagnóstico a edad temprana por estar indicado por contar con un hermano mayor con el diagnóstico de EW.

Genealogía: individuo III.3

CASO FAMILIAR #2.1		
Anillos de Kayser – Fleischer		
Presentes:	2	0
Ausente:	0	
Manifestaciones neurológicas*		
Severos	2	0
Moderados	1	
Ausentes	0	
Ceruloplasmina sérica		
Normal (>0.2 g/L)	0	2
0.1 – 0.2 g/L	1	
<0.1 g/L	2	
Anemia hemolítica Coombs-negativa		
Presente	1	0
Ausente	0	
Cobre urinario (en ausencia de hepatitis aguda)		
Normal	0	2
1 – 2x LSN	1	
>2x LSN	2	
	Total	4
Manifestaciones neurológicas* O anomalías típicas en imágenes de RM de cerebro. LSN: Límite superior normal		

A los 9 años presentó ictericia como primer síntoma relacionado con la EW. Al conocerse el diagnóstico de enfermedad de Wilson en su hermano mayor (III.1), se llevó a cabo estudio de detección para familiares por medio bioquímico encontrando ceruloplasmina de 0.02 g/L y cobre en orina de 232 ug/24hs. El resultado de la biopsia hepática mostró daño hepático (esteatohepatitis focal, esteatosis II, pericolangitis crónica inespecífica, fibrosis portal leve a moderada). Se inició tratamiento con quelantes del cobre (D-penicilamina y sulfato de zinc). No se obtuvo estudio de segregación de los progenitores.

CASO ÍNDICE #3

SEXO: MUJER

Genotipo:

ATP7B c.3207C>A (p.His1069Gln)

ATP7B c.3809A>G (p.Asn1270Ser)

Cigosidad: Heterocigoto compuesto.

Entidad federativa de residencia: Tlaxcala.

Lugar de nacimiento: Tlaxcala.

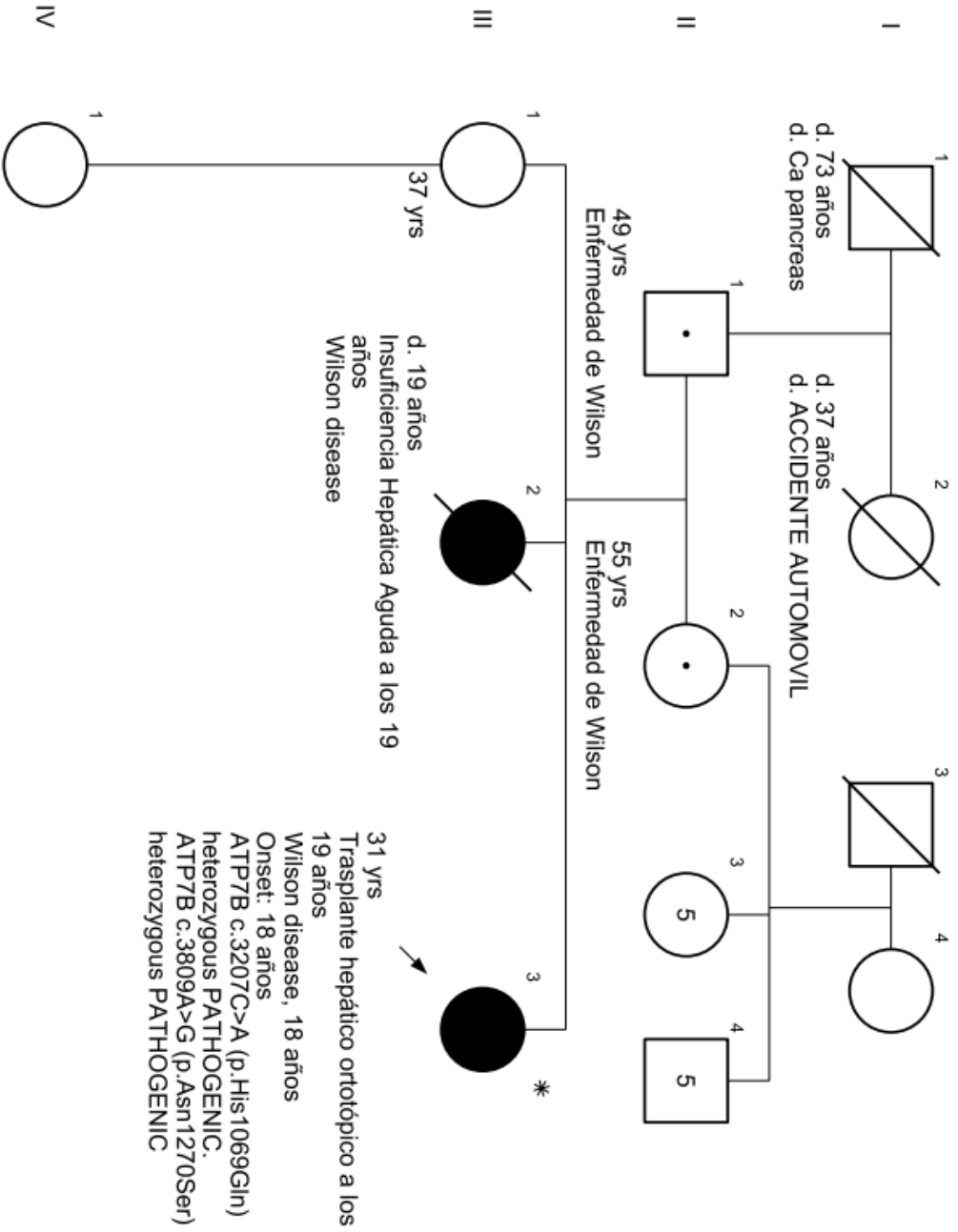
Edad a la presentación del primer síntoma: 19 años.

Primer síntoma de la enfermedad: ictericia.

Isonimia: no.

Consanguinidad: no.

CASO ÍNDICE #3		
Anillos de Kayser – Fleischer		
Presentes:	2	0
Ausente:	0	
Manifestaciones neurológicas*		
Severos	2	0
Moderados	1	
Ausentes	0	
Ceruloplasmina sérica		
Normal (>0.2 g/L)	0	2
0.1 – 0.2 g/L	1	
<0.1 g/L	2	
Anemia hemolítica Coombs-negativa		
Presente	1	0
Ausente	0	
Cobre urinario (en ausencia de hepatitis aguda)		
Normal	0	2
1 – 2x LSN	1	
>2x LSN	2	
	Total	4
Manifestaciones neurológicas* O anomalías típicas en imágenes de RM de cerebro. LSN: Límite superior normal		



LEGEND
 ■ Wilson disease

Ante el antecedente de una hermana (III.2) quien falleció a los 19 años por insuficiencia hepática, inició tamizaje presintomático. A los 18 años presentó elevación de transaminasas, fosfatasa y un patrón compatible con lesión colestásica. En el USG de hígado y vías biliares se observó infiltración grasa leve del hígado. Se reportó una elevación en el índice de saturación de transferrina del 83% (rango normal de 14 – 50%) y un nivel de hierro sérico de 232 µg/dL (valores de referencia de 50 – 212 µg/dL). En la biopsia de hígado se observó hepatopatía crónica activa con fibrosis en fase pre – cirrótica y se obtuvo una determinación de ceruloplasmina disminuida (0.01 g/L). No presentó anillo corneal de Kayser - Fleischer. Después de 8 meses de iniciado el tamizaje presintomático, debutó con ictericia. Presentó aumento del perímetro abdominal, astenia, adinamia y saciedad temprana. Se procedió con la prueba terapéutica con D-penicilamina y se observó mejoría clínica y de los parámetros de las pruebas de función hepática con la D-penicilamina (500 mg/12 hr). Se estableció el diagnóstico de EW un año después y se procedió al THO.

CASO ÍNDICE #4

SEXO: HOMBRE

Genotipo:

ATP7B c.3207C>A (p.His1069Gln)

ATP7B c.3809A>G (p.Asn1270Ser)

Cigosidad: Heterocigoto compuesto.

Entidad federativa de residencia: CDMX.

Lugar de nacimiento: CDMX.

Edad de inicio: 15 años.

Primer síntoma de la enfermedad: ictericia. Isonimia: no. Consanguinidad: no.

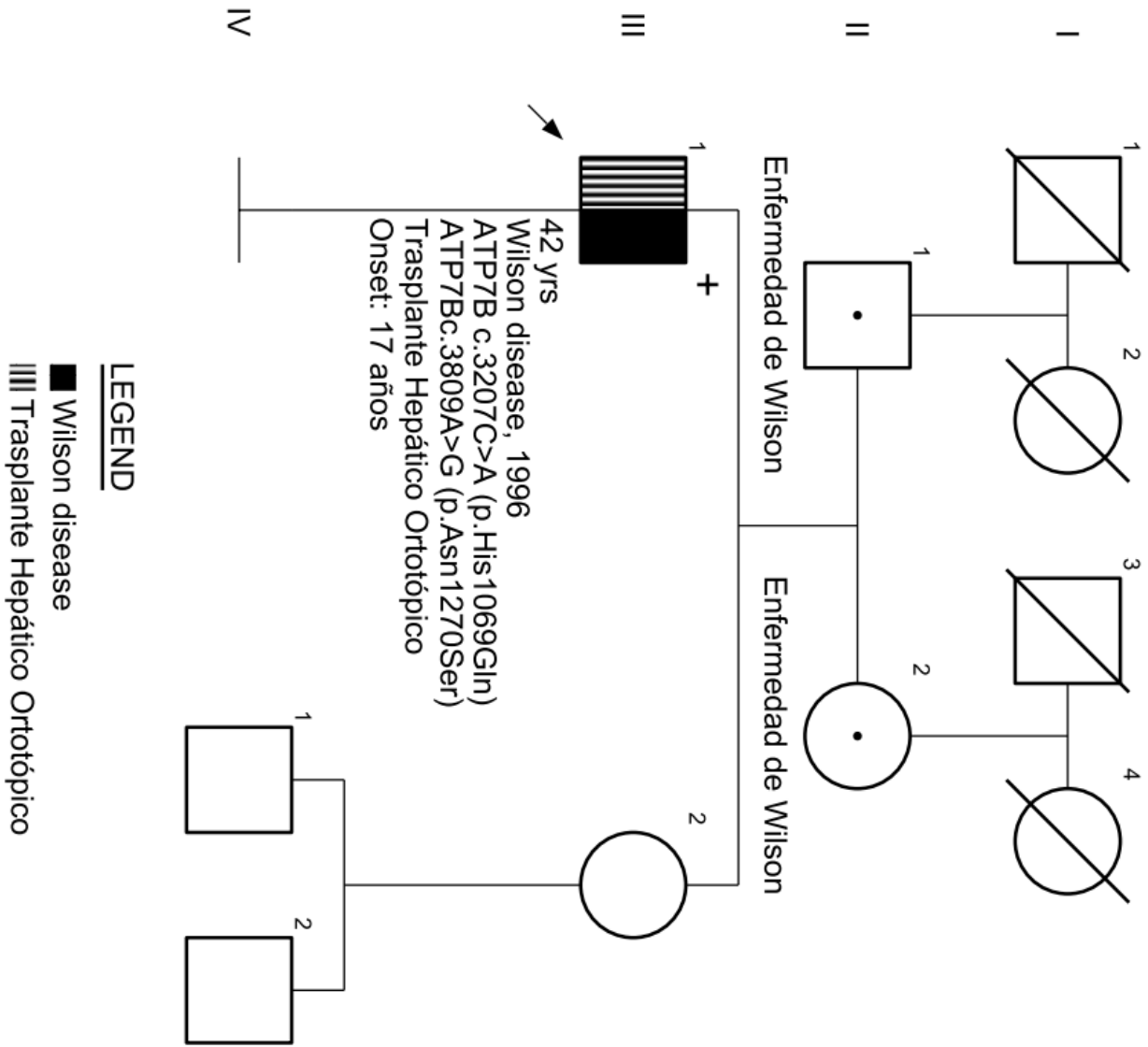
Presentó ictericia a los 15 años, encontrándose anemia hemolítica no

CASO ÍNDICE #4		
Anillos de Kayser – Fleischer		
Presentes:	2	2
Ausente:	0	
Manifestaciones neurológicas*		
Severos	2	2
Moderados	1	
Ausentes	0	
Ceruloplasmina sérica		
Normal (>0.2 g/L)	0	2
0.1 – 0.2 g/L	1	
<0.1 g/L	2	
Anemia hemolítica Coombs-negativa		
Presente	1	1
Ausente	0	
Cobre urinario (en ausencia de hepatitis aguda)		
Normal	0	2
1 – 2x LSN	1	
>2x LSN	2	
Total		9
Manifestaciones neurológicas* O anomalías típicas en imágenes de RM de cerebro. LSN: Límite superior normal		

autoinmune en resultados de laboratorio. Clínicamente presentó coluria, ascitis, anemia hemolítica y trombocitopenia, estableciéndose en la clase C de la escala de Child – Pugh (enfermedad hepática descompensada). La biopsia hepática reportó cirrosis portal. En RM se evidenció hiperintensidad en ganglios basales de predominio en la cabeza del núcleo caudado y lenticular. Se midieron niveles de ceruloplasmina 0.09 g/L,

cobre en orina de 24 hrs: 967 mcgr/día y se encontró a la exploración física

anillos de Kaiser Fleischer, con lo que se integró el diagnóstico de EW. Recibió trasplante hepático ortotópico a los 18 años.



CASO ÍNDICE #5

SEXO: MUJER

Genotipo:

ATP7B c.3207C>A (p.His1069Gln) paterna

ATP7B c.2561A>G(p.Glu854Gly) materna

Cigotidad: Heterocigoto compuesto.

Entidad federativa de residencia: CDMX.

Lugar de nacimiento: CDMX.

Edad de inicio: 38 años.

Primer síntoma de la enfermedad: ictericia.

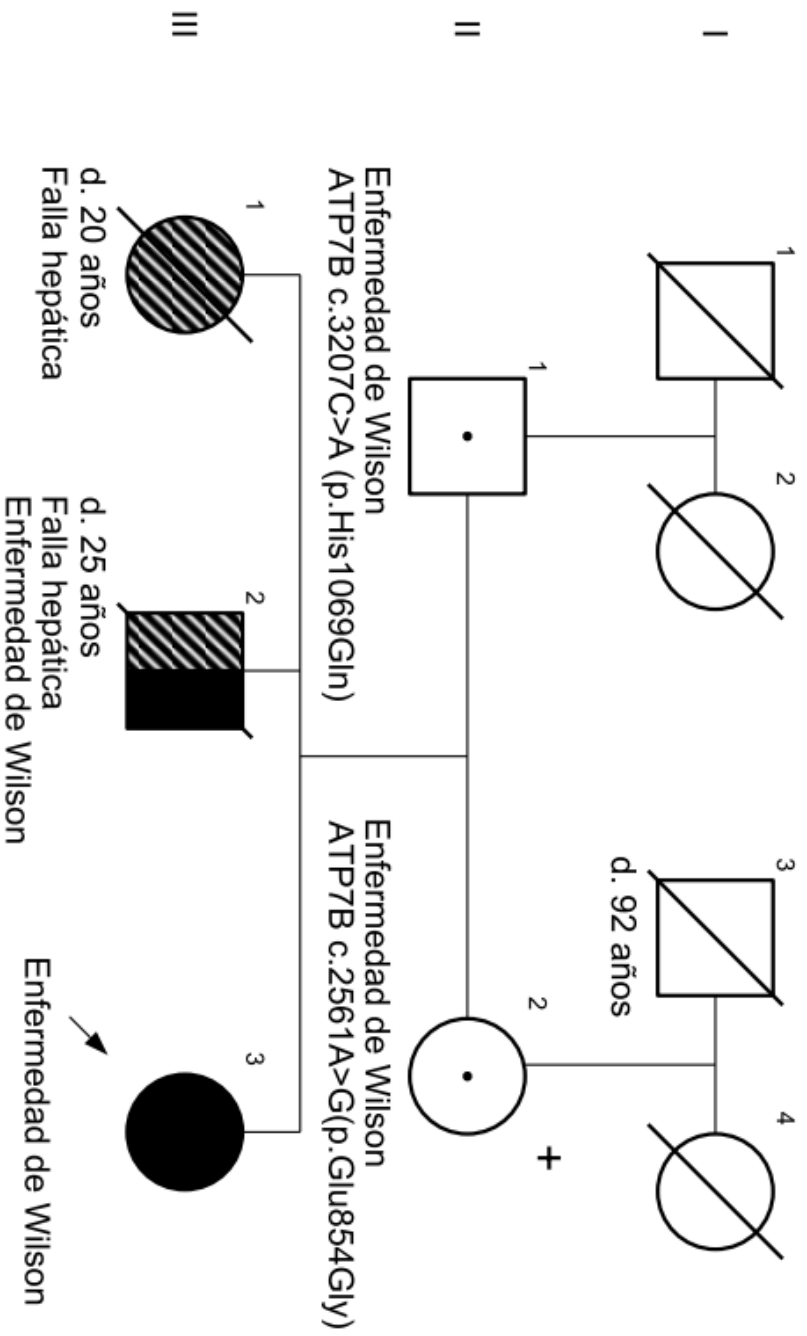
Isonimia: no.

Consanguinidad: no.

Genealogía: Probando III.3

CASO ÍNDICE #5		
Anillos de Kayser – Fleischer		
Presentes:	2	2
Ausente:	0	
Manifestaciones neurológicas*		
Severos	2	0
Moderados	1	
Ausentes	0	
Ceruloplasmina sérica		
Normal (>0.2 g/L)	0	1
0.1 – 0.2 g/L	1	
<0.1 g/L	2	
Anemia hemolítica Coombs-negativa		
Presente	1	0
Ausente	0	
Cobre urinario (en ausencia de hepatitis aguda)		
Normal	0	2
1 – 2x LSN	1	
>2x LSN	2	
Total		5
Manifestaciones neurológicas* O anomalías típicas en imágenes de RM de cerebro. LSN: Límite superior normal		

Inició con ictericia a la edad de 38 años, y presentó astenia y adinamia. A los 40 años se estableció el diagnóstico de EW por documentarse la presencia de anillos de Kayser – Fleischer, ceruloplasmina de 0.12 g/L, cobre en orina de 24h: 153 mcgr. En la TAC de abdomen se reportó hígado multilobulado con dilatación de vena porta y dilatación de vasos colaterales.



LEGEND

- Enfermedad de Wilson
- ▨ Falla hepática

CASO FAMILIAR #5.1

SEXO: HOMBRE

Cigoidad: Heterocigoto compuesto

Genotipo:

ATP7B c.3207C>A (p.His1069Gln) paterna

ATP7B c.2561A>G(p.Glu854Gly) materna

Entidad federativa de residencia: CDMX.

Lugar de nacimiento: CDMX.

Edad al primer sntoma: 23 aros.

Primer sntoma de la enfermedad: retraccin social, mutismo y catatonía (sntomas psiquiátricos).

Genealogía: individuo III.2

En esta familia se reportó el antecedente de una hermana (mujer III.1 en la genealogía) quien falleció por hepatitis fulminante, a los 20 aros. Se estableció el diagnóstico de hepatitis fulminante y permaneci en estado de coma durante 2 aros. Se refirió su expediente Instituto Nacional de Nutrición y falleció a la edad de 25 aros. El individuo III.2 inici a los 23 aros con sntomas psiquiátricos inespecíficos (retraccin social) que se convirti en mutismo y catatonía. A los 24 aros presentó temblor distal, rigidez, convulsiones, y finalmente coma. No se documentó elevación de las pruebas de funcin hepática ni cirrosis. (BT 1.18 mg/dL, BD 0.17 mg/dL, BI 1.01 mg/dL, ALT 43 U/L, AST 41 U/L, FA 113 U/L). Presentó cambios en la morfología hepática por ultrasonido, con incremento difuso de ecogenicidad, sin lesiones focales, reportando esteatosis hepática difusa, grado 2. En la RM de sistema nervioso central se encontró imágenes con hipointensidades bilaterales en la secuencia T2 en ganglios basales (núcleos caudados

y globos pálidos). Se obtuvieron las siguientes determinaciones bioquímicas: Cobre sérico 546 mcg/dL, cobre urinario 142 mcg/24 h y ceruloplasmina 7 mg/dL.

CASO FAMILIAR #5.1		
Anillos de Kayser – Fleischer		
Presentes:	2	2
Ausente:	0	
Manifestaciones neurológicas*		
Severos	2	0
Moderados	1	
Ausentes	0	
Ceruloplasmina sérica		
Normal (>0.2 g/L)	0	1
0.1 – 0.2 g/L	1	
<0.1 g/L	2	
Anemia hemolítica Coombs-negativa		
Presente	1	0
Ausente	0	
Cobre urinario (en ausencia de hepatitis aguda)		
Normal	0	2
1 – 2x LSN	1	
>2x LSN	2	
Total		5
Manifestaciones neurológicas* O anomalías típicas en imágenes de RM de cerebro. LSN: Límite superior normal		

CASO ÍNDICE #6

SEXO: HOMBRE

Genotipo: Homocigoto

ATP7B c.3207C>A (p.His1069Gln)

Entidad federativa de residencia: Jalisco.

Lugar de nacimiento: San Diego de Alejandría, Jalisco

Edad a la presentación del primer síntoma: 30 años.

Primer síntoma al inicio: temblor en reposo y disartria.

Isonimia: presente.

Consanguinidad: presente.

Inició con temblor en mano derecha a los 30 años. El temblor empeoró, extendiéndose a las 4 extremidades en un transcurso de 3 meses. Reportó presentar disfagia alta a sólidos, salivación excesiva y alteración en el habla con hipofonía. 4 meses después de haber iniciado con la sintomatología neurológica, inició con sensación de pérdida de equilibrio e inestabilidad para la marcha autónoma, presentando una caída y disminución de la velocidad para el inicio del movimiento. Se reportó una pérdida de peso no intencionada de 5 kg en 11 meses. A la edad de 32 años se documentó el diagnóstico de cirrosis hepática, presentando astenia, adinamia e hiporexia, con elevación de transaminasas en las pruebas de función hepáticas registradas en Jalisco, previo a su ingreso al INCMNSZ por el diagnóstico de cirrosis CHILD-PUGH A. Se inició tratamiento con quelante de cobre (penicilamina 250 mg cada 8 hr) en 2021. Al momento de su ingreso al INCMNSZ refirió mejoría parcial de los síntomas neurológicos (con 3 meses de tratamiento con penicilamina), continuando con marcha atáxica y salivación excesiva. Se confirmó el diagnóstico de Enfermedad de Wilson y se corroboró la presencia de

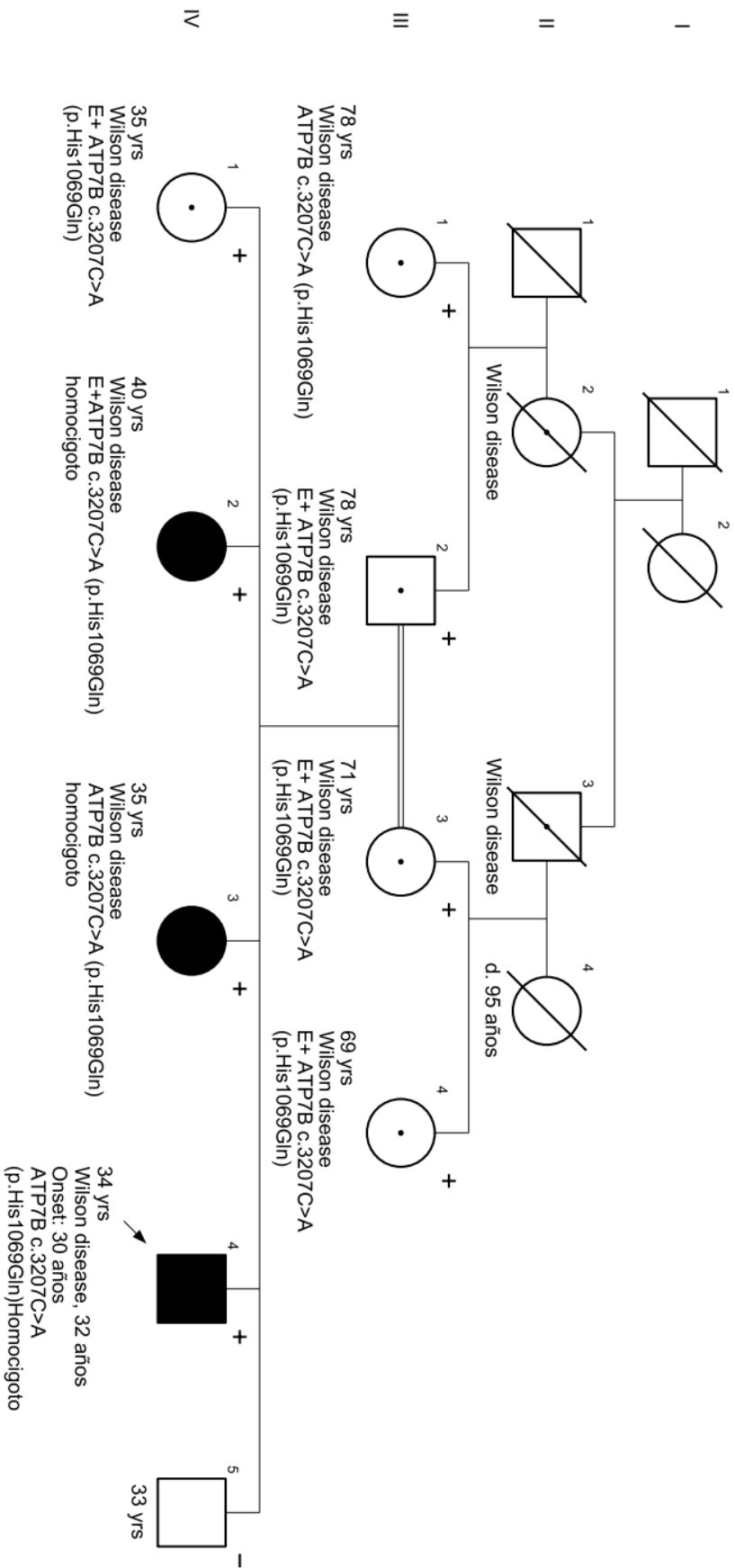
anillos de Kayser – Fleischer. Ceruloplasmina 0.0708 g/L. Cobre urinario 938.56 microgramos /24hrs

CASO ÍNDICE #6		
Anillos de Kayser – Fleischer		
Presentes:	2	2
Ausente:	0	
Manifestaciones neurológicas*		
Severos	2	2
Moderados	1	
Ausentes	0	
Ceruloplasmina sérica		
Normal (>0.2 g/L)	0	2
0.1 – 0.2 g/L	1	
<0.1 g/L	2	
Anemia hemolítica Coombs-negativa		
Presente	1	0
Ausente	0	
Cobre urinario (en ausencia de hepatitis aguda)		
Normal	0	2
1 – 2x LSN	1	
>2x LSN	2	
Total		8
Manifestaciones neurológicas* O anomalías típicas en imágenes de RM de cerebro. LSN: Límite superior normal		

En la genealogía del caso #6 se muestra la detección, dentro del estudio de extensión a familiares, de los portadores heterocigotos. En la línea de hermandad, se encontraron dos hermanas (mujeres VI.3 y VI4) asintomáticas en con la mutación en estado heterocigoto. Se ofreció realizar estudios en cascada a las hermanas detectadas con el estado homocigoto de la variante patogénica del gen *ATP7B* y en los estudios indicados de tamizaje pre-sintomático, las pruebas de función hepática se encontraron en valores de referencia, por lo que se continuó con seguimiento anual.

San Juan de los Lagos, Jal.

San Juan de los Lagos, Jal.



LEGEND

■ Wilson disease

NOTES

San Diego de Alejandria Jalisco: 6,025 habitantes

ÍNDICE #7

SEXO: MUJER

Genotipo: Homocigoto

ATP7B c.3207C>A (p.His1069Gln)

Entidad federativa de residencia: CDMX.

Lugar de nacimiento: CDMX.

Edad al primer síntoma: 22 años. Primer síntoma: rigidez. Isonimia: ausente.

Consanguinidad: ausente.

La RM a los 21 años reportó daño en ganglios basales compatible degeneración hepatolenticular. Fue evaluada por genética por primera vez a la edad de 22 años y se confirmó el diagnóstico clínico de enfermedad de Wilson, con cobre sérico: 28 mcg/dL

(valores de referencia 75 – 145 µg/dL). Cobre en orina de 24 hr: 484.77 ug. Ceruloplasmina sérica <6 mg/dL (valores de referencia 20 – 60 mg/dL) (0.06 g/L).

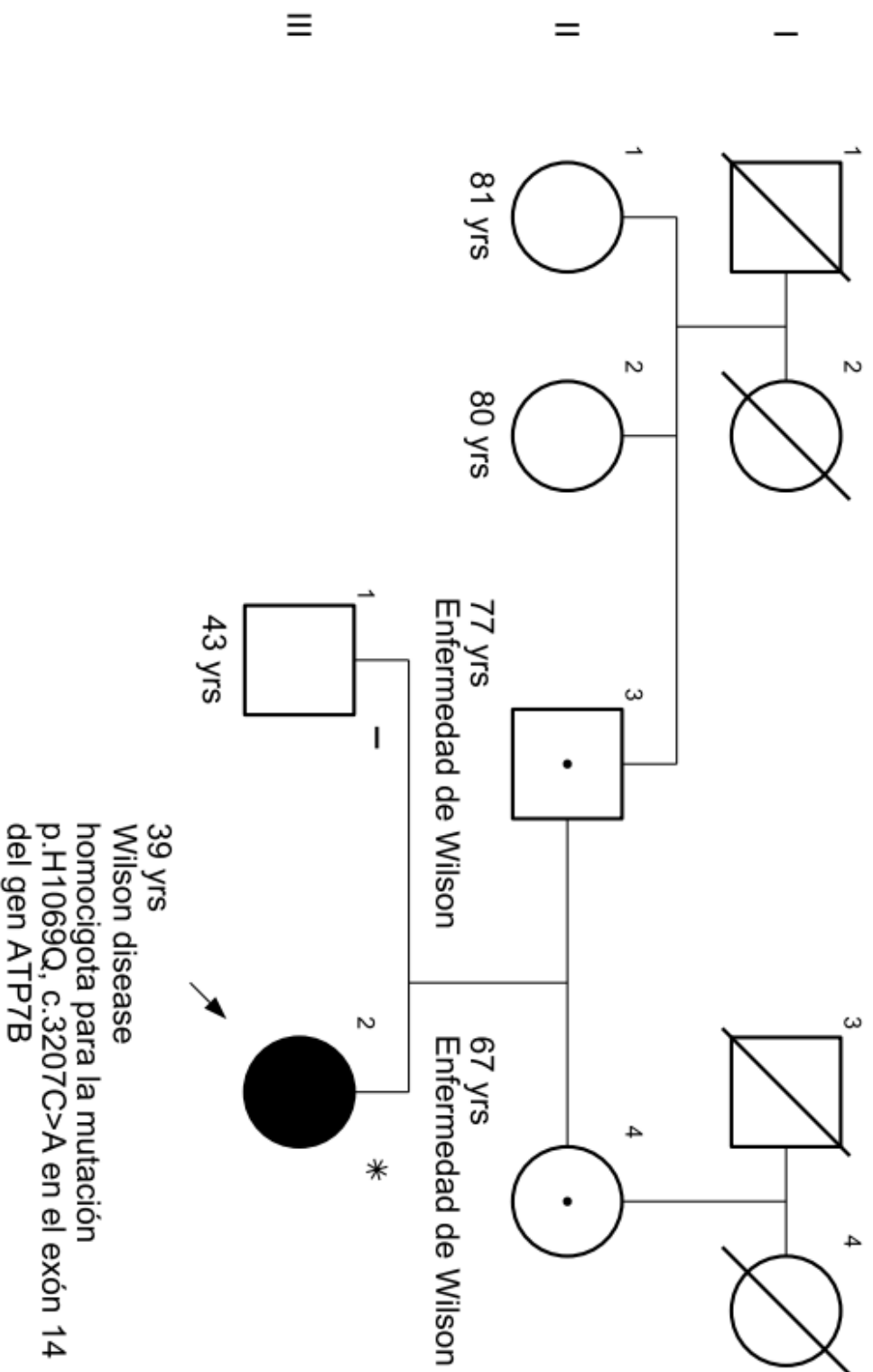
Las manifestaciones neurológicas a los 22 años se agravaron, con temblor fino de las 4 extremidades, movimientos coreicos de la pierna derecha y temblor rubral derecho, además de distonía y rigidez El USG abdominal reportó proceso hepatocelular difuso y esplenomegalia. Biopsia de hígado con cirrosis.

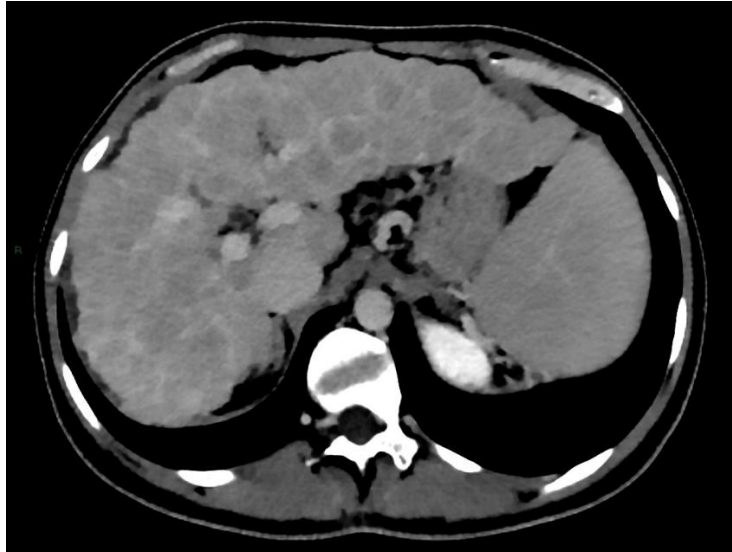
Se llevó a cabo el estudio de extensión por secuenciación del gen *ATP7B* en su hermano, quien resultó negativo para la variante patogénica.

CASO ÍNDICE #7		
Anillos de Kayser – Fleischer Presentes: 2 Ausente: 0		2
Manifestaciones neurológicas* Severos 2 Moderados 1 Ausentes 0		2
Ceruloplasmina sérica Normal (>0.2 g/L) 0 0.1 – 0.2 g/L 1 <0.1 g/L 2		2
Anemia hemolítica Coombs-negativa Presente 1 Ausente 0		0
Cobre urinario (en ausencia de hepatitis aguda) Normal 0 1 – 2x LSN 1 >2x LSN 2		2
Total		8
Manifestaciones neurológicas* O anomalías típicas en imágenes de RM de cerebro. LSN: Límite superior normal		

Chihuahua, Chihuahua.

CDMX





Nódulos de regeneración y datos de daño crónico en un paciente con EW.

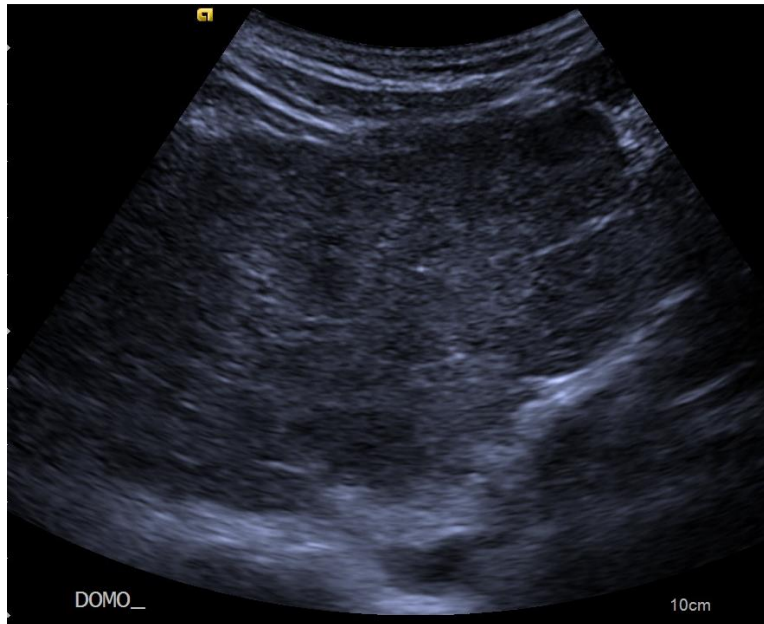
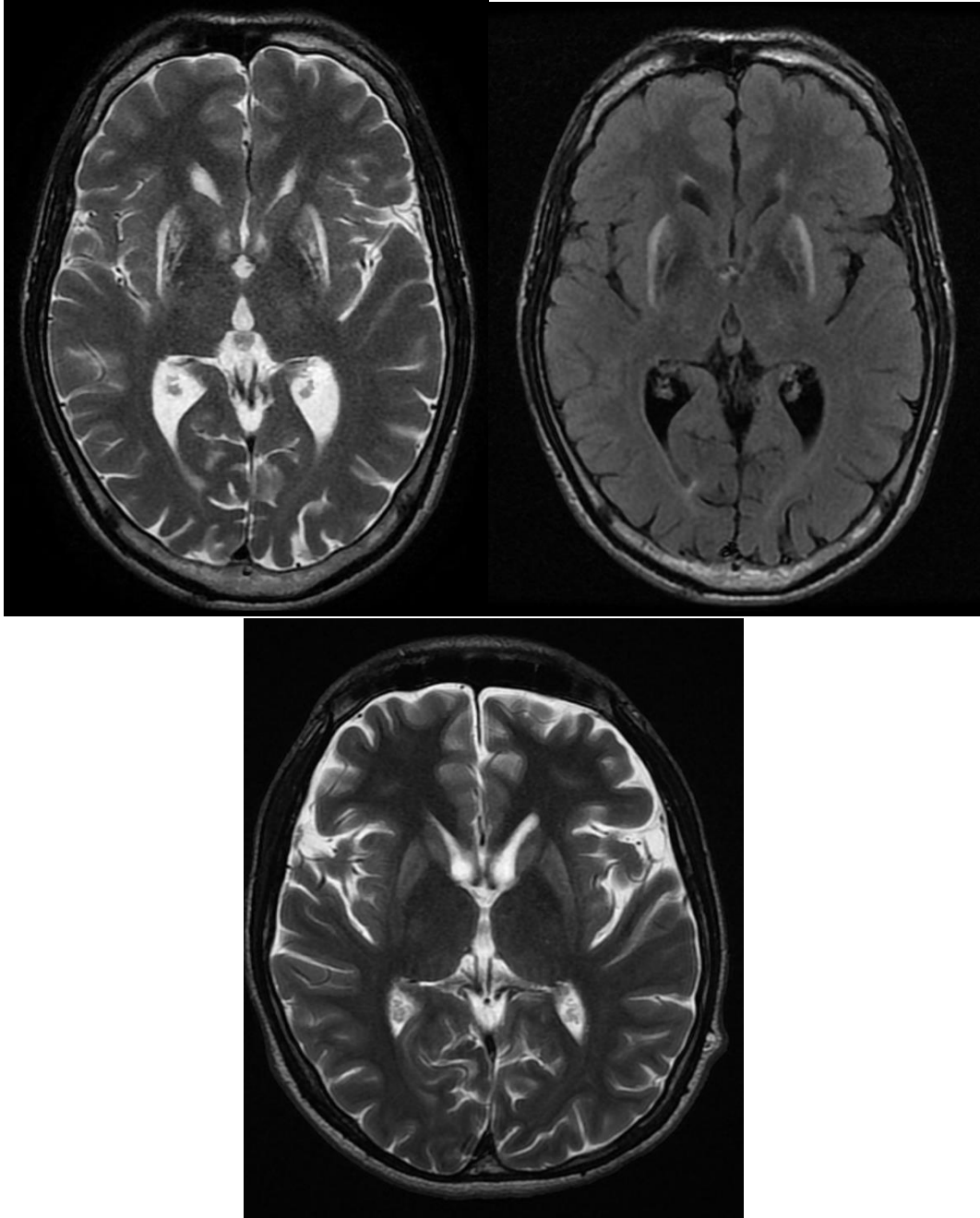


Imagen ultrasonográfica del mismo caso mostrado.



Imágenes de Resonancia Magnética de cerebro en pacientes con enfermedad de Wilson. Hiperintensidad en tegmento y colículos del mesencéfalo. Ganglios de la base y tálamos. Se muestra putamen y globo pálido afectado.

DISCUSIÓN

La descripción de esta serie de casos con EW ha permitido profundizar en el conocimiento de las VPs y síntomas iniciales en pacientes con EW de la población mexicana. De acuerdo con una búsqueda exhaustiva de la literatura, no se ha publicado hasta el momento otra serie de pacientes con genotipo reconocido por medio de secuenciación de próxima generación. La disponibilidad actual de las pruebas genéticas, a pesar de que aún son muy limitadas por no estar disponibles de manera rutinaria (sino por medio de iniciativas de investigación) cumple con dos objetivos: poder complementar el diagnóstico en paciente donde el nivel de sospecha de la enfermedad no es suficiente por no contar con otro método definitivo. Y, en segundo lugar, contar con la determinación de variantes patogénicas en un paciente, es de suma importancia para el asesoramiento a sus familiares.

Como se puede observar en cada una de las 7 genealogías mostradas en este trabajo de tesis, el patrón de herencia coincide con un modo de herencia autosómico recesivo. Es de suma importancia recalcar que la genealogía por sí misma es un genético indispensable y es el primer estudio genético con el que se debe abordar cualquier paciente de este ámbito.

Las características de las genealogías mostradas aportan información para el diagnóstico de estos pacientes. Destaca que al ser un modo de herencia autosómico recesivo, tanto hombres como mujeres en cualquiera de estas familias pueden estar afectados si ambos de sus padres resultaron portadores. Para aquellas familias donde se contó con el antecedente de más de un hermano afectado, se debe aclarar dentro del asesoramiento que, al contar con dos progenitores portadores de un alelo causal, en cada embarazo existe un 25% de riesgo de concebir un individuo que será afectado por la enfermedad. A pesar del estado homocigoto para la variante causal, la EW tiene una penetrancia variable que depende de la edad y el sexo. Tradicionalmente se consideró que la EW aporta una penetrancia del 100%, pero investigaciones recientes han

postulado que puede no ser del 100% ya que existen individuos con mutaciones bialélicas para *ATP7B* que permanecen asintomáticos. En nuestra serie de casos, encontramos al menos dos mujeres en la misma familia (caso índice #6) de 40 y 35 años, homocigotas para la mutación c.3809A>G, quienes nunca han presentado ninguna manifestación de la enfermedad y no manifiestan complicaciones ni alteraciones bioquímicas en las pruebas de función hepática.

El 98% de los casos con EW, diagnosticados a nivel mundial, pueden ser detectados por secuenciación de nueva generación, mientras que, en esta serie, todos los casos reportados fueron corroborados por el diagnóstico molecular del gen *ATP7B*.

La EW ha sido subdividida en subtipos dependiendo de las manifestaciones que presentan al inicio de la enfermedad:

Fenotipo hepático

- H1: hepatitis aguda
- H2: daño hepático crónico

Manifestaciones neurológicas:

- N1: síntomas neurológicos con enfermedad hepática
- N2: síntomas neurológicos sin afección hepática
- NX: síntomas neurológicos sin/con involucro hepático indeterminado
- O: otros modos de presentación (anillo de KF).

En nuestra serie comparamos los síntomas principales al inicio con lo reportado por la literatura a nivel mundial [WEISS KH, SCHILSKY M. WILSON DISEASE. 1999 OCT 22] [37].

Tabla 6. Manifestaciones según subtipos de la enfermedad.

Signos y síntomas	Porcentaje de casos INCMNSZ vs [WEISS KH, SCHILSKY M. WILSON DISEASE. 1999 OCT 22]		Edad de presentación
Enfermedad hepática	9/9	100% (9/9)	6-45 años (3-70 años)
Síntomas neurológicos	5/9	~40%	15 – 25 años (6-50 años)
Manifestaciones psiquiátricas	3/9	~20%	Adolescentes y adultos jóvenes
Anillo de Kayser - Fleischer	7/9	50%	Adolescentes y adultos jóvenes
Anemia hemolítica	2/9	3%	No reportado.

La utilidad de la genealogía como herramienta dentro del diagnóstico también se presenta cuando los familiares aceptas llevar a cabo el estudio de extensión para conocer quiénes son portadores de un alelo recesivo, lo cual puede tener implicaciones en los deseos reproductivos a corto y mediano plazo. En las genealogías de estas 7 familias se han añadido los símbolos recomendados para señalar aquellos individuos donde se realizó el estudio de extensión molecular. Aquellos individuos evaluados en la extensión a familiares quienes resultaron negativos para el estudio molecular fueron señalados con un signo negativo (-).

Lo que otros autores (Xuan, A., Bookman et al.) han denominado enfermedad de Wilson atípica, responde particularmente a formas en las que la edad de presentación ocurre por arriba de los 30 años, al ser una enfermedad de origen genético, existe el concepto

de que debe presentar a edades tempranas, pero no es así en el total de los casos y los reportes mostrados en esta serie de casos muestran ejemplos de pacientes con una de presentación de incluso 38 años. Sin embargo, al contar con más reportes documentados de pacientes con EW, se debe enriquecer el fenotipo encontrado en estos casos, tanto clínico como bioquímico, para poder sospechar de diferentes formas de presentación de un mismo síndrome, más que de formas atípicas de la enfermedad.

Tabla 7: distribución por subtipos de la enfermedad.

Caso	Sexo	Edad de inicio	Consanguinidad	Subtipo	Puntaje de Leipzig
#1	Hombre	19 años	No	Cirrosis criptogénica	9
#2	Hombre	12 años	No	Cirrosis criptogénica	8
#2.1	Hombre	9 años	No	Hepatitis aguda	4
#3	Mujer	19 años	No	Hepatitis aguda	4
#4	Hombre	15 años	No	Cirrosis criptogénica	9
#5	Mujer	38 años	No	Hepatitis aguda	5
#5.1	Hombre	23 años	No	Neurológico	5
#6	Hombre	30 años	Si	Cirrosis criptogénica	8
#7	Mujer	20 años	No	Neurológico	8

En otras series consultadas, las cuales han contado con un número mayor de pacientes con EW, (535 pacientes en China) se ha logrado comparar el momento de diagnóstico de EW con los hallazgos reportados en la RM de cerebro (Li, X., Feng, Z., Tang, W. et al) (31). Debido a la cantidad limitada de pacientes encontrados en nuestra serie, y a que no todos los pacientes pueden someterse a RM considerando el costo y tiempo de espera para acceder al estudio, no fue posible extrapolar los datos de RM. Sin embargo, cabe recalcar que ante la sospecha de EW, obtener una RM de cerebro para evaluar la

afección lenticular, (la cual es parte de la definición original de la EW) aportará más datos que contribuyan a establecer el diagnóstico de la enfermedad. En dicha cohorte, la forma neuropsiquiátrica de la EW fue el subtipo más común, afectando el 84.5% de los pacientes, mientras que en la serie que nosotros reportamos se encontró una proporción de 3/9 casos al momento del debut de la enfermedad. Esto contrasta de manera importante con que se han hecho pocos estudios para poblaciones latinoamericanas y cohortes más grandes de pacientes se encuentran en Europa y Asia.

El puntaje en la escala de Leipzig modificada [tabla 4] que se muestra en cada uno de estos casos tiene la limitación de no contar con información de biopsia hepática en todos los casos, ya que dependiendo del año en el que se llegó al diagnóstico y la fase en la que se estableció la cirrosis, diferentes hallazgos histológicos pueden no relacionarse directamente con el diagnóstico de enfermedad de Wilson sino con una forma avanzada de cirrosis. En caso de que no exista medición de cobre hepático disponible para la biopsia, se puede otorgar un punto a la presencia de gránulos de Rodanina positivos, pero en la serie que reportamos, no se contó con ninguna medición de cobre en el tejido hepático y solamente documentamos en un paciente (caso #1) la tinción de rodamina.

La introducción de la escala de Leipzig modificada en la evaluación de esta serie de casos permite documentar y comparar aquellos casos que originalmente fueron considerados atípicos o que no contaron con un perfil de cobre compatible con el diagnóstico. Actualmente la escala de Leipzig contempla también otorgar 4 puntos en la evaluación a aquellos pacientes que cuenten con variantes patogénicas bialélicas, ya que son los puntos suficientes para confirmar el diagnóstico.

A pesar de que algunos de los casos expuestos en esta serie de casos contaron con incluso 9 puntos en la escala de Leipzig modificada, debemos recalcar que son suficientes 4 puntos para el diagnóstico. La escala utiliza criterios clínicos, bioquímicos, imagen de RM lenticular, y variantes patogénicas del estudio genético, de tal manera que existe cada vez una batería de estudios complementarios más amplia para completa para establecer el diagnóstico.

Es importante señalar que, si bien los casos reportados corresponden con adultos que reciben atención médica dentro del INCMNSZ, 3/9 pacientes tuvieron una edad de inicio de los síntomas antes de los 18 años. Al ser una enfermedad de tan baja prevalencia, es importante considerar que un caso de EW sea de una presentación atípica, limita la intervención de los servicios de salud pues se hace evidente la renuencia a establecer el diagnóstico basados solamente en los hallazgos clínicos, contrario a la recomendación de la Reunión Internacional sobre la enfermedad de Wilson, Leipzig de 2001, donde se establece que es suficiente con cualesquiera de los criterios ya mencionados, mientras se alcance un puntaje de 4 puntos. Es necesario una alta sensibilidad clínica para afirmar el diagnóstico, pocos casos podrán ser considerados típicos ya que se trata de una enfermedad de origen genético con afección multisistémica y penetrancia dependiente de la edad.

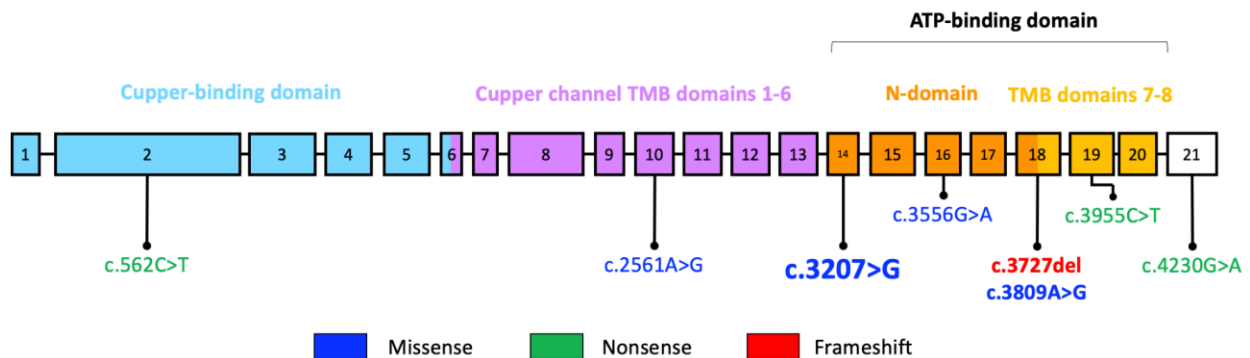


Figura 2. Variantes patogénicas en el gen *ATP7B*

En cuanto a la variante encontrada con mayor frecuencia, H1069Q, formó parte de uno de los alelos en 6/9 pacientes. Esta variante ha sido reconocida como una de las más frecuentemente encontradas en otras poblaciones características como Polonia o Hungría (Czlonkowska, A., Rodo et al.) (34) La variante H1069Q del gen *ATP7B* ha sido reportada en diversas poblaciones y se ha observado con mayor frecuencia en algunas áreas geográficas específicas, a pesar de que en México no hemos podido establecer la relación de ancestría con éstas poblaciones de Europa, se sabe que ésta variante patogénica ocurre en un hot spot del gen, y que pudo originarse de novo en diferentes grupos dentro de las entidades federativas del país.

No fue posible establecer una correlación entre el tipo de VP y la edad de presentación de la enfermedad, ya que predominó la VP c.3207C>A la cual ha sido altamente reportada en otras series y aparece en el 85% de los casos reportados en Europa.

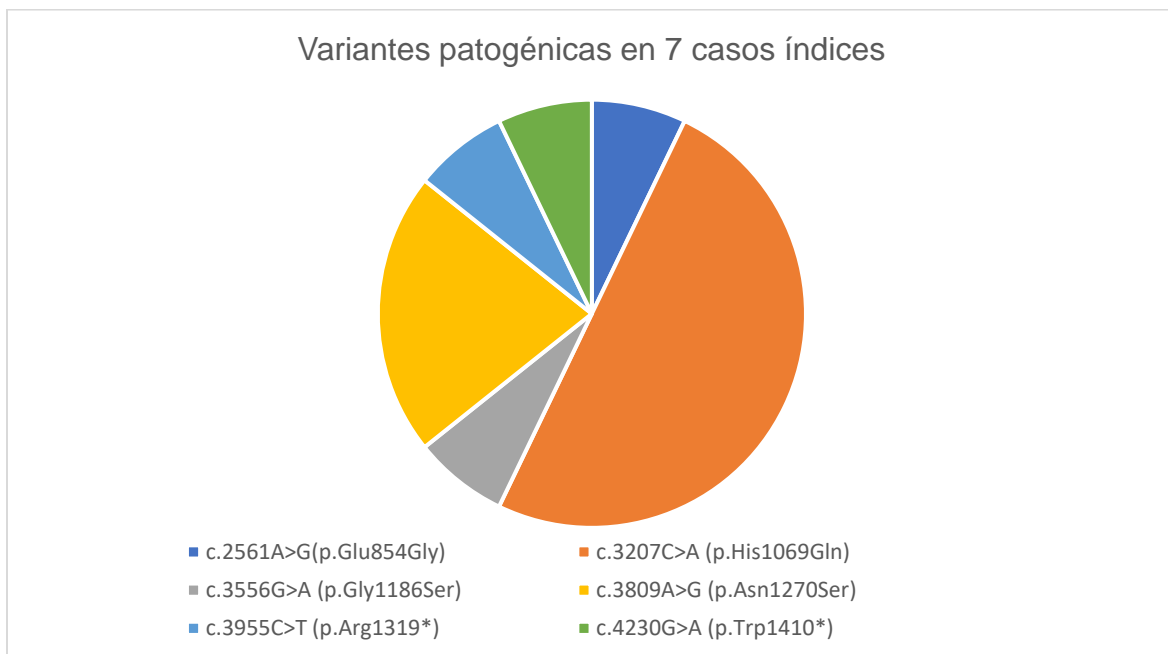


Figura 3: Distribución de alelos reportados

Tabla 8: tipos de variantes patogénicas

Variante patogénica	# veces que se encontró en la serie	Tipo de variante	Efecto	Exón
c.2561A>G(p.Glu854Gly)	1	Probablemente patogénica	Missense	10
<u>c.3207C>A (p.His1069Gln)</u>	7	Patogénica	Missense	14
c.3556G>A (p.Gly1186Ser)	1	Patogénica	Missense	16
c.3809A>G (p.Asn1270Ser)	3	Patogénica	Missense	18
c.3955C>T (p.Arg1319*)	1	Patogénica	Nonsense	19
<u>c.4230G>A (p.Trp1410*)</u>	1	Patogénica	Nonsense	21

CONCLUSIONES

En esta serie de casos, la VP más frecuentemente observada en el “pool” de alelos fue la c.3207C>A (p.His1069Gln) (8/18 alelos)(6/9 pacientes)(5/7 casos índice). La relación encontrada hombre: mujer fue 1:3. La edad promedio a la edad del primer síntoma fue:20 años. La frecuencia de homocigotos fue 1/9 casos, similar a la reportada a nivel mundial (15 – 20%). El síntoma más frecuentemente observado en los casos fue ictericia (5/9), seguido de manifestaciones neurológicas (3/9). En una paciente se integró el diagnóstico en una etapa presintomática. El presente trabajo resalta la importancia de describir el fenotipo de casos con EW e identificar las VPs en nuestra comunidad, contribuyendo a la búsqueda de las VPs más frecuentes y a la sospecha diagnóstica de la misma.

En conclusión, el análisis de esta serie de casos de Enfermedad de Wilson (EW) ha proporcionado un mayor entendimiento de las variantes patogénicas y los síntomas iniciales en pacientes de la población mexicana. Se destaca que esta serie constituye el primer reporte documentado de pacientes con genotipo reconocido en el país. La disponibilidad actual de pruebas genéticas, aunque aún limitada en su disponibilidad rutinaria, cumple un doble propósito: complementar el diagnóstico en casos donde la sospecha clínica no es suficiente y proporcionar información crucial para el asesoramiento genético a los familiares.

Las genealogías presentadas en este trabajo muestran un patrón de herencia autosómico recesivo, lo que subraya la importancia de la genealogía como un estudio genético inicial en estos. La distribución de los casos en diferentes subtipos de la enfermedad revela una variedad de presentaciones clínicas muy amplia. Es relevante señalar que la penetrancia y expresión de la EW pueden ser variables, como fue evidenciado en casos de homocigotos para la variante causal que permanecen asintomáticos.

En resumen, esta serie de casos enriquece la comprensión de la Enfermedad de Wilson en la población mexicana, destacando la importancia de la genotipificación y el acceso al diagnóstico genético y pautas en el manejo de los pacientes. La variedad de

presentaciones clínicas y la correlación genotipo-fenotipo que se ha descrito en otros estudios subrayan la complejidad de esta enfermedad genética y la necesidad de un enfoque multidisciplinario en su diagnóstico y tratamiento. La secuenciación de próxima generación es una herramienta esencial en la identificación y caracterización de las múltiples variantes genéticas asociadas con la Enfermedad de Wilson en pacientes mexicanos. Su capacidad para explorar de manera completa y eficiente el gen ATP7B, así como su habilidad para detectar variantes raras y nuevas, hacen que sea una herramienta crucial en el diagnóstico preciso y en la comprensión más profunda de la base genética de esta enfermedad hereditaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BANDMANN O, WEISS KH, KALER SG. WILSON'S DISEASE AND OTHER NEUROLOGICAL COPPER DISORDERS. LANCET NEUROL. 2015 JAN;14(1):103–13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4336199/>
2. BAKER ZN, COBINE PA, LEARY SC. THE MITOCHONDRION: A CENTRAL ARCHITECT OF COPPER HOMEOSTASIS. METALLOMICS. 2017;9(11):1501–12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5688007/>
3. CHAUDHRY HS, ANILKUMAR AC. WILSON DISEASE. 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723019/>
4. COFFEY AJ, DURKIE M, HAGUE S, MCLAY K, EMMERSON J, LO C, ET AL. A GENETIC STUDY OF WILSON'S DISEASE IN THE UNITED KINGDOM. BRAIN. 2013 MAY;136(5):1476–87. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3634195/>
5. COUCHONNAL E, BOUCHARD S, SANDAHL TD, PAGAN C, LION-FRANÇOIS L, GUILLAUD O, ... & BOST M. ATP7B VARIANT SPECTRUM IN A FRENCH PEDIATRIC WILSON DISEASE COHORT. EUROPEAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS, 64(10), 104305. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1769721221001713?via%3Dihub>
6. CUMINGS JN. THE COPPER AND IRON CONTENT OF BRAIN AND LIVER IN THE NORMAL AND IN HEPATO-LENTICULAR DEGENERATION. BRAIN. 1948;71(4):410–
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18124738/>
7. CZŁONKOWSKA A, LITWIN T, DUSEK P, FERENCI P, LUTSENKO S, MEDICI V, ET AL. WILSON DISEASE. NAT REV DIS PRIMERS. 2018 SEP 6;4(1):21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6416051/>
8. CZŁONKOWSKA A, RODO M, GAJDA J, PLOOS VAN AMSTEL HK, JUYN J, HOUWEN RHJ. VERY HIGH FREQUENCY OF THE HIS1069GLN MUTATION IN POLISH WILSON DISEASE PATIENTS. JOURNAL OF NEUROLOGY. 1997;244:591-592. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9352458/>

9. DAS SK, RAY K. WILSON'S DISEASE: AN UPDATE. NAT CLIN PRACT NEUROL. 2006 SEP;2(9):482–93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16932613/>
10. DELGADO M, PÉREZ-MIGUELSANZ J, GARRIDO F, RODRÍGUEZ-TARDUCHY G, PÉREZ-SALA D, PAJARES MA. EARLY EFFECTS OF COPPER ACCUMULATION ON METHIONINE METABOLISM. CELLULAR AND MOLECULAR LIFE SCIENCES. 2008 JUL 14;65(13):2080–90. [HTTPS://PUBMED.NCBI.NLM.NIH.GOV/18560753/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18560753/)
11. DZIEŻYC K, KARLIŃSKI M, LITWIN T, CZŁONKOWSKA A. COMPLIANT TREATMENT WITH ANTI-COPPER AGENTS PREVENTS CLINICALLY OVERT WILSON'S DISEASE IN PRE-SYMPTOMATIC PATIENTS. EUR J NEUROL. 2014 FEB;21(2):332–7.
12. FERNANDO M, VAN MOURIK I, WASSMER E, KELLY D. WILSON DISEASE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. ARCH DIS CHILD. 2020 MAY;105(5):499–505. [HTTPS://PUBMED.NCBI.NLM.NIH.GOV/31974298/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31974298/)
13. FERENCI P. PHENOTYPE-GENOTYPE CORRELATIONS IN PATIENTS WITH WILSON'S DISEASE. ANN N Y ACAD SCI. 2014 MAY;1315(1):1–5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24517292/>
14. FERENCI P. REGIONAL DISTRIBUTION OF MUTATIONS OF THE ATP7B GENE IN PATIENTS WITH WILSON DISEASE: IMPACT ON GENETIC TESTING. HUM GENET. 2006 SEP 22;120(2):151–9. [HTTPS://PUBMED.NCBI.NLM.NIH.GOV/16791614/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16791614/)
15. FIRNEISZ G, LAKATOS PL, SZALAY F, POLLI C, GLANT TT, FERENCI P. COMMON MUTATIONS OF ATP7B IN WILSON DISEASE PATIENTS FROM HUNGARY. AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS. 2002;108(1):23-28.
16. GRAY LW, PENG F, MOLLOY SA, PENDYALA VS, MUCHENDITSI A, MUZIK O, ET AL. URINARY COPPER ELEVATION IN A MOUSE MODEL OF WILSON'S DISEASE IS A REGULATED PROCESS TO SPECIFICALLY DECREASE THE HEPATIC COPPER LOAD. PLOS ONE. 2012 JUN 22;7(6):E38327.
17. HATORI Y, YAN Y, SCHMIDT K, FURUKAWA E, HASAN NM, YANG N, ET AL. NEURONAL DIFFERENTIATION IS ASSOCIATED WITH A REDOX-REGULATED INCREASE OF COPPER FLOW TO THE SECRETORY PATHWAY. NAT COMMUN. 2016 FEB 16;7(1):10640.

18. HEDERA P. WILSON'S DISEASE: A MASTER OF DISGUISE. PARKINSONISM RELAT DISORD. 2019 FEB;59:140–5.
19. HUSTER D, FINEGOLD MJ, MORGAN CT, BURKHEAD JL, NIXON R, VANDERWERF SM, ET AL. CONSEQUENCES OF COPPER ACCUMULATION IN THE LIVERS OF THE ATP7B-/- (WILSON DISEASE GENE) KNOCKOUT MICE. AM J PATHOL. 2006 FEB;168(2):423–34.
20. HUSTER D, KÜHNE A, BHATTACHARJEE A, RAINES L, JANTSCH V, NOE J, ET AL. DIVERSE FUNCTIONAL PROPERTIES OF WILSON DISEASE ATP7B VARIANTS. GASTROENTEROLOGY. 2012 APR;142(4):947-956.E5.
21. Kenney SM, Cox DW. Sequence variation database for the Wilson disease copper transporter, ATP7B. Hum Mutat. 2007 Dec;28(12):1171–7.
22. Kluska, A., Kulecka, M., Litwin, T., Dziezyc, K., Balabas, A., Piatkowska, M., ... & Ostrowski, J. (2019). Whole-exome sequencing identifies novel pathogenic variants across the ATP7B gene and some modifiers of Wilson's disease phenotype. Liver International, 39(1), 177-186. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/liv.13967>
23. Li X, Feng Z, Tang W, Yu X, Qian Y, Liu B, ... & Yu, Y. (2018). Sex differences in clinical characteristics and brain MRI change in patients with Wilson's disease in a Chinese population. Frontiers in Physiology, 9, 1429. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30356741/>
24. Lo C, Bandmann O. Epidemiology and introduction to the clinical presentation of Wilson disease. In 2017. p. 7–17. [HTTPS://PUBMED.NCBI.NLM.NIH.GOV/28433111/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28433111/)
25. Maryon EB, Molloy SA, Kaplan JH. Cellular glutathione plays a key role in copper uptake mediated by human copper transporter 1. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 2013 Apr 15;304(8):C768–79.
26. Peña-Quintana L, García-Luzardo MR, García-Villarreal L, Arias-Santos MD, Garay-Sánchez P, Santana A, et al. Manifestations and Evolution of Wilson Disease in Pediatric Patients Carrying ATP7B Mutation L708P. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Jan;54(1):48–54.

27. Reed E, Lutsenko S, Bandmann O. Animal models of Wilson disease. *J Neurochem*. 2018 Aug;146(4):356–73.
28. Russell K, Gillanders LK, Orr DW, Plank LD. Dietary copper restriction in Wilson's disease. *Eur J Clin Nutr*. 2018 Mar 6;72(3):326–31.
29. Sandahl TD, Laursen TL, Munk DE, Vilstrup H, Weiss KH, Ott P. The Prevalence of Wilson's Disease: An Update. *Hepatology*. 2020 Feb 31;71(2):722–32.
30. Scheiber, I. F., Brůha, R., & Dušek, P. (2017). Pathogenesis of Wilson disease. *Handbook of clinical neurology*, 142, 43-55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28433109/>
31. Shribman S, Poujois A, Bandmann O, Czlonkowska A, Warner TT. Wilson's disease: update on pathogenesis, biomarkers and treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Oct;92(10):1053–61.
32. Socha P, Czlonkowska A, Janczyk W, Litwin T. Wilson's disease- management and long term outcomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2022 Feb;56–57:101768.
33. Stättermayer AF, Traussnigg S, Dienes HP, Aigner E, Stauber R, Lackner K, et al. Hepatic steatosis in Wilson disease – Role of copper and PNPLA3 mutations. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):156–63.
34. Stenson PD, Mort M, Ball E V., Evans K, Hayden M, Heywood S, et al. The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. *Hum Genet*. 2017 Jun 27;136(6):665–77.
35. Xuan, A., Bookman, I., Cox, D. W., & Heathcote, J. (2007). Three atypical cases of Wilson disease: assessment of the Leipzig scoring system in making a diagnosis. *Journal of hepatology*, 47(3), 428-433. [HTTPS://PUBMED.NCBI.NLM.NIH.GOV/17629589/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17629589/)
36. CZLONKOWSKA, A., LITWIN, T., DUSEK, P., FERENCI, P., LUTSENKO, S., MEDICI, V., ... & SERRANO-FALCÓN, C. (2018). WILSON DISEASE. *NATURE REVIEWS DISEASE PRIMERS*, 4(1), 21.

37. WEISS KH, SCHILSKY M. WILSON DISEASE. 1999 OCT 22 [UPDATED 2023 JAN 12]. IN: ADAM MP, MIRZAA GM, PAGON RA, ET AL., EDITORS. GENEREVIEWS® [INTERNET]. SEATTLE (WA): UNIVERSITY OF WASHINGTON, SEATTLE; 1993-2023. AVAILABLE FROM: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1512/?report=classic>
38. SANDAHL, T. D., LAURSEN, T. L., MUNK, D. E., VILSTRUP, H., WEISS, K. H., & OTT, P. (2020). THE PREVALENCE OF WILSON'S DISEASE: AN UPDATE. HEPATOLOGY, 71(2), 722-732.

Contribuciones:

Por sus aportaciones en la atención a los pacientes de esta serie de casos, se hace mención de los siguientes participantes en la recolección de las variantes estudiadas:

Dra. Isabel del Carmen Campuzano Estrada. Médico Residente de tercer año de la especialidad de Genética Médica. INCMNSZ.

Dra. Pamela Rivero García. Médico Residente de segundo año de la especialidad de Genética Médica. INCMNSZ.

Así como de los médicos de las especialidades que entraron en juego para el análisis de estos pacientes:

Dr. Ignacio García Juárez. Médico internista, Gastroenterólogo con especialidad en Hepatología y Trasplante Hepático, INCMNSZ.

Dra. Perla Ayumi Kawakami Campos Cirujana Oftalmóloga. INCMNSZ.