



**SIMPOSIO INTERNACIONAL
DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO EN HEPATOLOGIA
3 y 4 DE JUNIO 2010**

**Enfermedad de Wilson
Nuevas Alternativas Terapéuticas**

Dra. Patricia Caglio

Htal. Prof. A. Posadas

Enfermedad de Wilson

- **GENÉTICA AUTOSÓMICA RECESIVA**
- **GEN ATP7B** ubicado en **CROMOSOMA 13**
- Existen más **300 MUTUACIONES**
- **DISTRIBUCIÓN MUNDIAL**

- La PREVALENCIA ~30 afectados por millón de personas
- EDAD presentación entre 3 y < 55 años
- **Amplio espectro clínico**

- **Enf hepática**

- Enf neurológica
- Enf psiquiátrica
- Síntomas - signos otros organos y sistemas (ojos,riñon,piel, globulos rojos,etc)

- El **cobre** es un elemento traza, actúa como cofactor de numerosos sistemas enzimáticos
- **ATP7B** codifica a **ATP** asa de membrana ligadora de cobre que se expresa fundamentalmente en el hígado

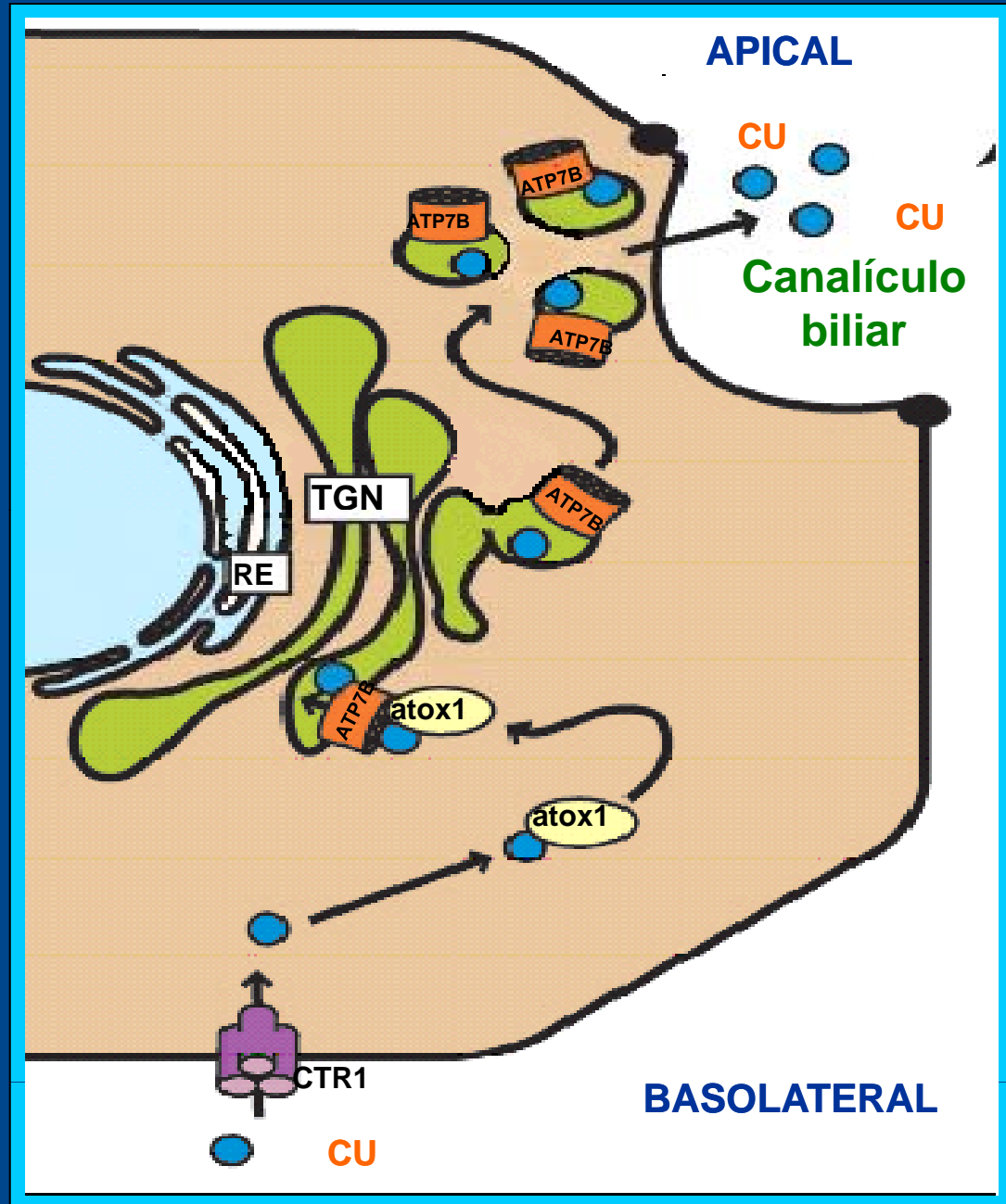
Disminución o ausencia de ATP7B

↓ o ausencia excreción de Cu en bilis

- se acumula y lesiona hígado
- entra en circulación y se deposita en otros tejidos (cerebro, riñon, y cornea)

↓ incorporación de Cu a apoceruloplasmina

**por lo tanto ↓ la holoceruloplasmina en
circulación (disminución vida media)**



Avances en últimas décadas

- Patogénesis
- Biología Molecular
- Genética Molecular

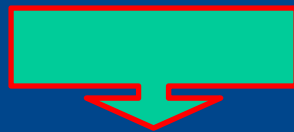


**ENFERMEDAD
WILSON**

Mecanismo Acción



**AGENTES
FARMACOLÓGICOS**



Optimización Tratamiento

Objetivo del Tratamiento

- Impedir la aparición de síntomas



ASINTOMÁTICOS

- Suprimir los síntomas - evitar progresión enfermedad



SINTOMÁTICOS

Enfermedad hepático – Enfermedad Neurológico – Psiquiátrico

PRECOZ y de POR VIDA

- Disminuir mortalidad ⇒ Trasplante Hepático



FHF- ENFERMEDAD HEPÁTICA TERMINAL

AGENTES FARMACOLÓGICOS

D-PENICILAMINA

- **AGENTE QUELANTE**, induce **excreción por orina de Cu** unido grupo sulfidrilo
 - Inductor **metalotioneína** dentro hepatocito
 - Acción **inmunosupresora**
- **Via oral**. Absorción disminuye cuando se administra con alimentos
 - Circula unida a proteínas y 80% **se elimina por riñon**
 - **Empeoramiento síntomas neurológicos** en fase inicial **≈ 20 % pacientes**

DOSIFICACIÓN

Inicial :

20 mg/kg /d en dos o tres dosis
alejados comidas (1hs antes o dos posteriores comidas)
≈ 250 mg/d

*Mejoría síntomas y recuperación función
de síntesis* → 2- 6 m

*Normalización aminotransferasas completa o
casi plena* → 12 -18 m

Mantenimiento:

10 - 15 mg/kg/d en 2 dosis

Monitoreo tratamiento



- **Medición urinaria de Cu en 24 horas** (VN <100 µg/24 hs)

Fase Inicial 1000 µg(16 µmol)/dia

Fase mantenimiento 200-500 µg (3-8 µmol)/d

- **Normalización Cu no unido ceruloplasmina** (<150 µg/l)

Cu plasmático µg/dl - (ceruloplasmina mg/dl X 3)

> 15 µg/dl ⇒ FALTA ADHERENCIA

< 5 µg/dl ⇒ SOBREDOSIS

EFECTOS ADVERSOS

ERUPCIONES CUTÁNEAS

NEUTROPENIAS

TROMBOCITOPENIAS

PROTEINURIA

Síndrome similar Lupus

Aplasia medular-trombocitopenia

Lesiones dermatológicas

Nefrotoxicidad, miastenia gravis,
Polimiositis, ↓ IgGA, retinitis,
hepatotoxicidad

AGUDAS

30%
pacientes

TARDÍAS

**MUY
TARDÍAS**

TRIENTINA

QUELANTE DEL COBRE. Forma complejo estable en anillo plano. Sus cuatro nitrogenos ligan Cu. Induce **excreción de Cu por orina**

Via oral. Poca absorción intestinal $\approx 1\%$
8% acetiltrieno (metabolito menos activo) aparecen en orina

Empeoramiento síntomas neurológicos en fase inicial $\Rightarrow 10 - 15\%$ pacientes

EFFECTOS ADVERSOS

✓ **Gastritis**

✓ **Pancitopenia**

✓ **Anemia aplásica**

✓ **Anemia sideroblásticas**



Poco frecuentes

✓ **Si se administra con Fe**



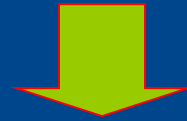
Complejos tóxicos

DOSIS :

20 mg/kg /d en dos o tres dosis alejados comidas →

1hs antes o 2 hs posteriores comidas

Monitoreo tratamiento



➤ **Medición urinaria de Cu en 24 horas**

Fase mantenimiento 200-500 μg (3-8 $\mu\text{mol/dl}$)

➤ **Normalización Cu no unido ceruloplasmina**

Cu plasmático $\mu\text{g/dl}$ - (ceruloplasmina mg/dl X 3)

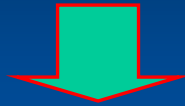
> 15 $\mu\text{g/dl}$ ➔ FALTA ADHERENCIA

< 5 $\mu\text{g/dl}$ ➔ SOBREDOSIS

ZINC

Sales → Acetato, gluconato, sulfato

BLOQUEA ABSORCIÓN INTESTINAL DE CU



Induce **METALOTIONEÍNA** → se une
preferentemente a **CU dentro enterocito**

Eliminación **materia fecal**

Empeoramiento síntomas neurológicos en

fase inicial → **ocurrencia rara**

EFECTOS ADVERSOS

✓ **Gastritis**

✓ Pancreatitis bioquímica por Acumulación de Zinc

✓ Interferencia función inmune

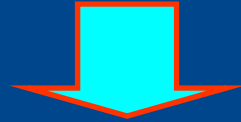
DOSIS : miligramos de **ZINC ELEMENTAL**

< 50 kg peso \Rightarrow 75 mg en tres dosis

> 50 Kg peso \Rightarrow 150 mg en tres dosis

\approx 1-2 mg/kg/d Alejado de comidas

Monitoreo tratamiento



➤ **Excreción urinaria de Cu**

Fase mantenimiento < 75 $\mu\text{g}/24$ hs (1,2 μmol)

➤ **Normalización Cu no unido ceruloplasmina**

Adherencia tratamiento ➔ **Excreción
urinaria Zinc**

TETRATIOMOLIBDATO

- No accesible comercialmente . Uso experimental
- *Interfiere en la absorción intestinal de Cu si se administra con comidas*
- *Forma complejos insolubles con CU en plasma cuando no se administra con comidas*
- *Indicado para compromiso neurológico*

Deterioro de síntomas → inferior al 5% al inicio tratamiento

ANTIOXIDANTES

Vitamina E

Elección Tratamiento en Enfermedad Wilson

- **Paciente Asintomático**
(identificado por pesquisa familiar)
- **Paciente con compromiso Hepático**
- **Paciente con compromiso Neurológico**
- **Paciente con compromiso Combinado**

AASLD PRACTICE GUIDELINES

Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An Update

Eve A. Roberts and Michael L. Schilsky

HEPATOLOGY, June 2008

PACIENTES PRESINTOMATICO

Pesquisa familiar de Enf. Wilson



- **ZINC (acetato-gluconato)**

especialmente indicado < 3años

- **D-penicilamina**
- **Triemtina**

PACIENTES CON COMPROMISO NEUROLÓGICO EXCLUSIVO

TRATAMIENTO INICIAL

✓ **TRIENTINA**

- mejor tolerado
- menor desmejoría
neuroológica

✓ **ZINC**

→ mejor tolerancia

✓ **Triemtina + Zinc**

**PACIENTES CON COMPROMISO
HEPÁTICO EXCLUSIVO O PREDOMINANTE**

**Elevación transaminasas
Hepatomegalia
Simil Hepatitis Aguda**



. ZINC

PACIENTES CON COMPROMISO

HEPÁTICO EXCLUSIVO O PREDOMINANTE

TRATAMIENTO INICIAL

Hepatitis Crónica

Cirrosis Compensada

1. D-PENICILAMINA
2. TRIENTINA (intolerancia D-penicilamina)
3. ZINC
4. ZINC + D-PENICILAMINA
5. ZINC + TRIENTINA

Wilson's disease: clinical management and therapy

George J. Brewer, Fred K. Askari

Journal of Hepatology 42 (2005)

Anticopper drug choices for initial therapy of hepatic patients

Patient type	Drug choice		Experimental
	1st	2nd	
Transaminase elevations, no hepatic failure	Zinc	Trientine	
Cirrhosis present, no hepatic failure	Zinc	Trientine	
Hepatic failure ^a			
Mild or moderate	Trientine plus zinc	Penicillamine plus zinc	TM plus zinc
Severe	Hepatic transplant	Trientine plus zinc	

Long-Term Exclusive Zinc Monotherapy in Symptomatic Wilson Disease: Experience in 17 Patients

Francisca Linn, Roderick Houwen, Jan van Hattum, Stefan van der Kleij, Karel van Erpecum
University Medical Center, Utrecht, The Netherlands

HEPATOLOGY , Vol 50, N°5, 2009

Estudio retrospectivo. Mediana seguimiento 14 años r: 2- 30

Edad media diagnóstico

Inicio tratamiento (sin quelante previo) } 18 años r: 13-26

Presentación exclusivo hepática, exclusiva neurológica o combinada en 7, 5 y 5 pacientes

Resultados satisfactorios para enfermedad neurológica

Resultados menos satisfactorios para enfermedad hepática

Indicado asintomáticos, presintómicos , presentación neurológica

Enfermedad hepática no avanzada sólo o combinada

PACIENTES CON COMPROMISO

HEPÁTICO EXCLUSIVO O PREDOMINANTE

Tratamiento Mantenimiento

Hepatitis Crónica

Cirrosis Compensada

1. ZINC

2. ↓ dosis QUELANTE

DE POR VIDA

Tratamiento Mantenimiento

¿Cuándo iniciar ?

Clinicamente mejorado. Normalizado AST-ALT.

Funciones de síntesis y Cu no unido ceruloplasmina normal.

Cu urinario 200-500 μg /día

\pm 1- 5 años de iniciado Tratamiento

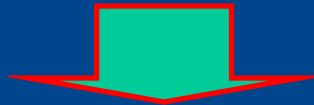
**PACIENTES CON COMPROMISO
HEPÁTICO EXCLUSIVO O PREDOMINANTE**



Cirrosis Descompensada

- 1. ZINC + D-PENICILAMINA**
- 2. ZINC + TRIENTINA**

Debe ser administrado en 4 dosis, alternados con diferencia de 4 - 5 hs para evitar la quelación Zinc



Buena respuesta	→	3 - 6 m Monoterapia
Mala respuesta	→	Trasplante

PACIENTES CON COMPROMISO HEPÁTICO EXCLUSIVO O PREDOMINANTE



Enfermedad Hepática Terminal
Falla Hepática Fulminante

TRASPLANTE HEPÁTICO

1. donante cadavérico
2. donante vivo
3. donante vivo relacionado heterocigoto EW

***Curación de la enfermedad → desaparición
del fenotipo causante EW***

Falla Hepática Fulminante

Escala de Nazer modificada*. Evolución EW

	Bilirubina (mol/L)	AST (IU/L)	RIN
0	<100	<100	< 1.3
1	100-150	100-150	1.3 - 1.6
2	151-200	151-200	1.6 - 1.9
3	201-300	201-300	1.9 - 2.4
4	>300	>300	> 2.4

* RIN reemplaza TP

Puntaje ≥ 7 : riesgo de muerte aumentado sin TH

Nuevo Índice Wilson para predecir Mortalidad

	Bilirubina (mol/L)	RIN	AST (IU/L)	GB (10 ⁹ /L)	Albumina (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	51-200	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

Índice ≥ 11 Mejor predictor de Mortalidad sin TH

Sensibilidad 93% - Especificidad 97%

Valor predictivo positivo 92%

Valor predictivo negativo 97%

Indice Nazer no validado en Adultos

Nuevo Indice EW validado en Niños y Adultos



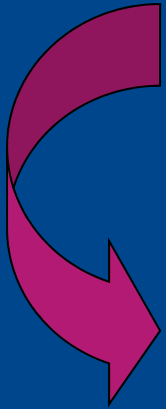
No son utilizados en todos los Centros que tratan y realizan TH en EW

NUEVO INDICE EW buen valor predictivo para ***identificar pacientes que requieren TH***

Pacientes con **Indice <11** probabilidades de ***responder a tratamiento quelante***, sin requerir TH para sobrevivir

PACIENTES CON COMPROMISO HEPÁTICO EXCLUSIVO O PREDOMINANTE

**Enfermedad Hepática Terminal
Falla Hepática Fulminante**



TRASPLANTE HEPÁTICO

1. donante cadavérico
2. donante vivo
3. donante vivo relacionado
heterocigoto EW

**Curación de la enfermedad por desaparición del
fenotipo causante EW**

NO INDICADO → pacientes con **compromiso HEPÁTICO y NEUROLÓGICO - PSIQUIATRICO SEVERO**

NO INDICADO → paciente con **compromiso NEUROLÓGICO EXCLUSIVO**

Sobrevida TH al año → 79-87%

En FHF



Hasta realizar TH

Plasmeferesis y Hemofiltración

Dialisis albúmina (Ultrafiltración MARS)

Long-Term Outcomes for 32 Cases of Wilson's Disease

After Living-Donor Liver Transplantation

E Yoshitoshi et al. School of Medicine, Kyoto University,

Transplantation Vol 87, N°2,

2009

Entre 1992 y 2006 → 32 TH vivos relacionados Hombres n:15

Adultos: 8 Niños (<18 años): 24 Edad \bar{X} 16 años r: 6 - 40 a

Indicaciones → FHF n: 21 Edad \bar{X} : 12,8 años

Enfermedad hepática terminal n:11 Edad \bar{X} 24 a
4/11 compromiso neurológico

Seguimiento \bar{X} 6,7 ± 4 años

- n: 8 fallecimiento
- n: 2 retlasplante
- n: 24 buena evolución

Sobrevida

Al año trasplante **90,6 %**

A los 5 años **83,7 %**

A los 10 años **79,9 %**

Pacientes con ***falla hepática crónica*** ***Pronóstico pobre***
P<0,005

Trasplante con donante vivo relacionado heterocigota es seguro y efectivo, comparable al donante cadavérico y vivo no relacionado

FUTURO

- **Nuevos Agentes Farmacológicos**
- **Terapia Génica**
- **Trasplante de Hepatocitos**

Recomendaciones Tratamiento

Tratamientos Actuales



Series Clínicas

Recomendaciones Definitivas Tratamiento



**Estudios multicéntricos
prospectivos randomizados**

MUCHAS GRACIAS



Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas