

Introducción - E. Wilson

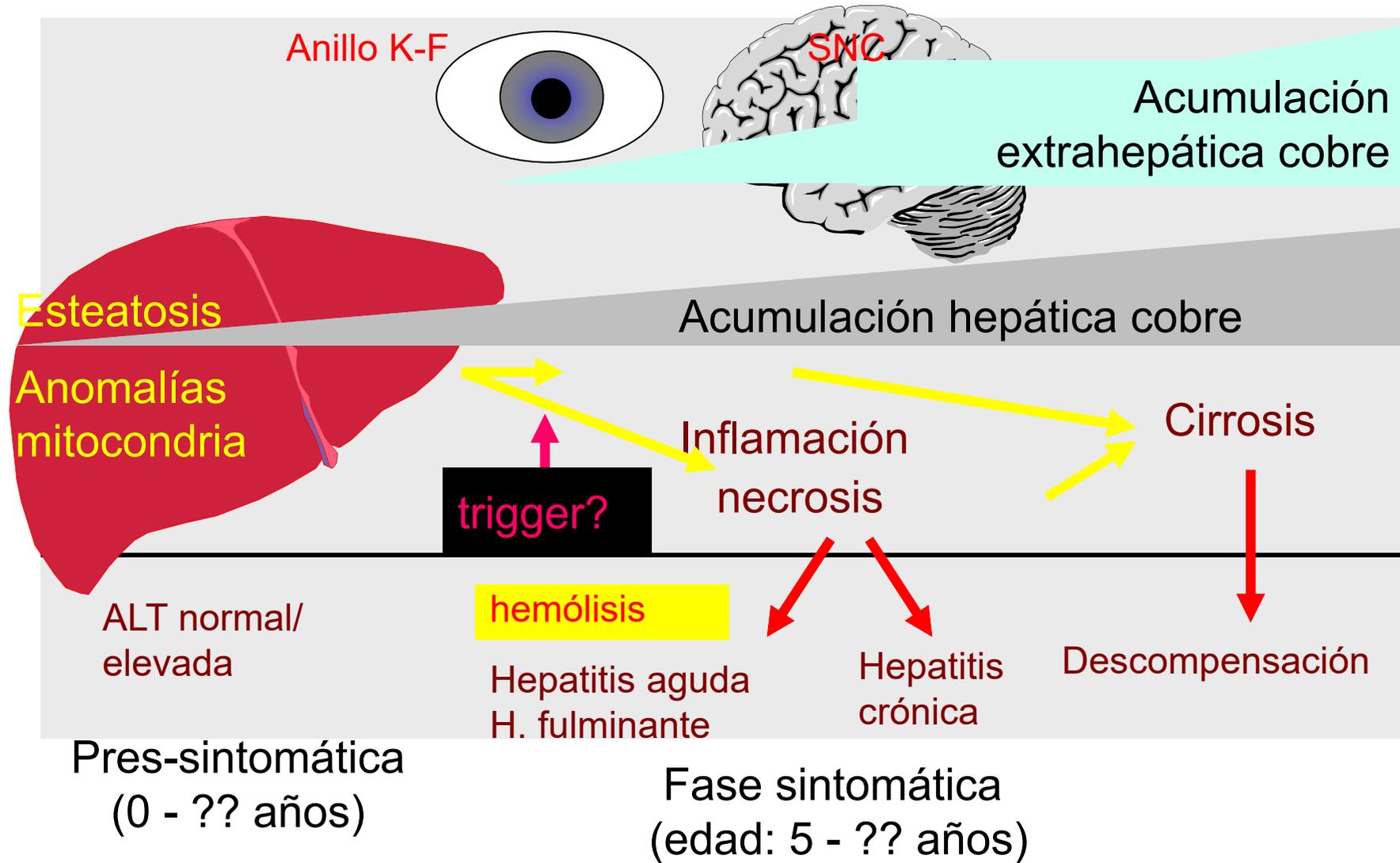
- Trastorno con herencia **autosómica recesiva** causado por mutaciones en el gen *ATP7B* (cr.13), que codifica una proteína transportadora de cobre —>acúmulo de cobre en diversos tejidos: hígado, cerebro, otros
- Prevalencia aprox. 20 casos por millón de hab. y 1/90 portadores asintomáticos.

Sistema de Información de Enfermedades Raras C. Valenciana (**SIER-CV**):
2017: 75 casos de EW (62,7% hombres,)
que supone una prevalencia de 14,15 por millón de habitantes en la CV

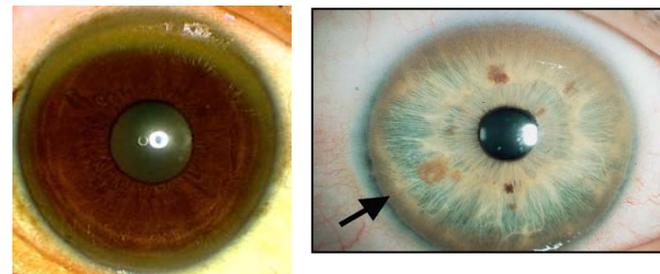


- Se conocen más de 980 mutaciones diferentes; la más frecuente en España descrita es la Met645Arg*. Dx genético “exitoso” 60-98% casos
- El pronóstico depende del grado de afectación neurológica y hepática en el momento del diagnóstico.
- El principal impedimento para un buen pronóstico vital es el **retraso diagnóstico**, condicionado en parte por tratarse de una enfermedad poco conocida por su baja prevalencia, con gran heterogeneidad clínica.

Curso evolutivo



Clínica



¿Cómo?

- Muy variable entre los distintos individuos (a pesar de tener la misma mutación genética)
- Desde asintomáticos a clínica muy florida

¿Qué síntomas?

- Muy variable
- Depende de los órganos donde se acumule el cobre y la gravedad de las lesiones.

¿Cuándo?

- Cualquier edad
- Desde la infancia temprana hasta etapa adulta tardía (Mayoría 5-35)

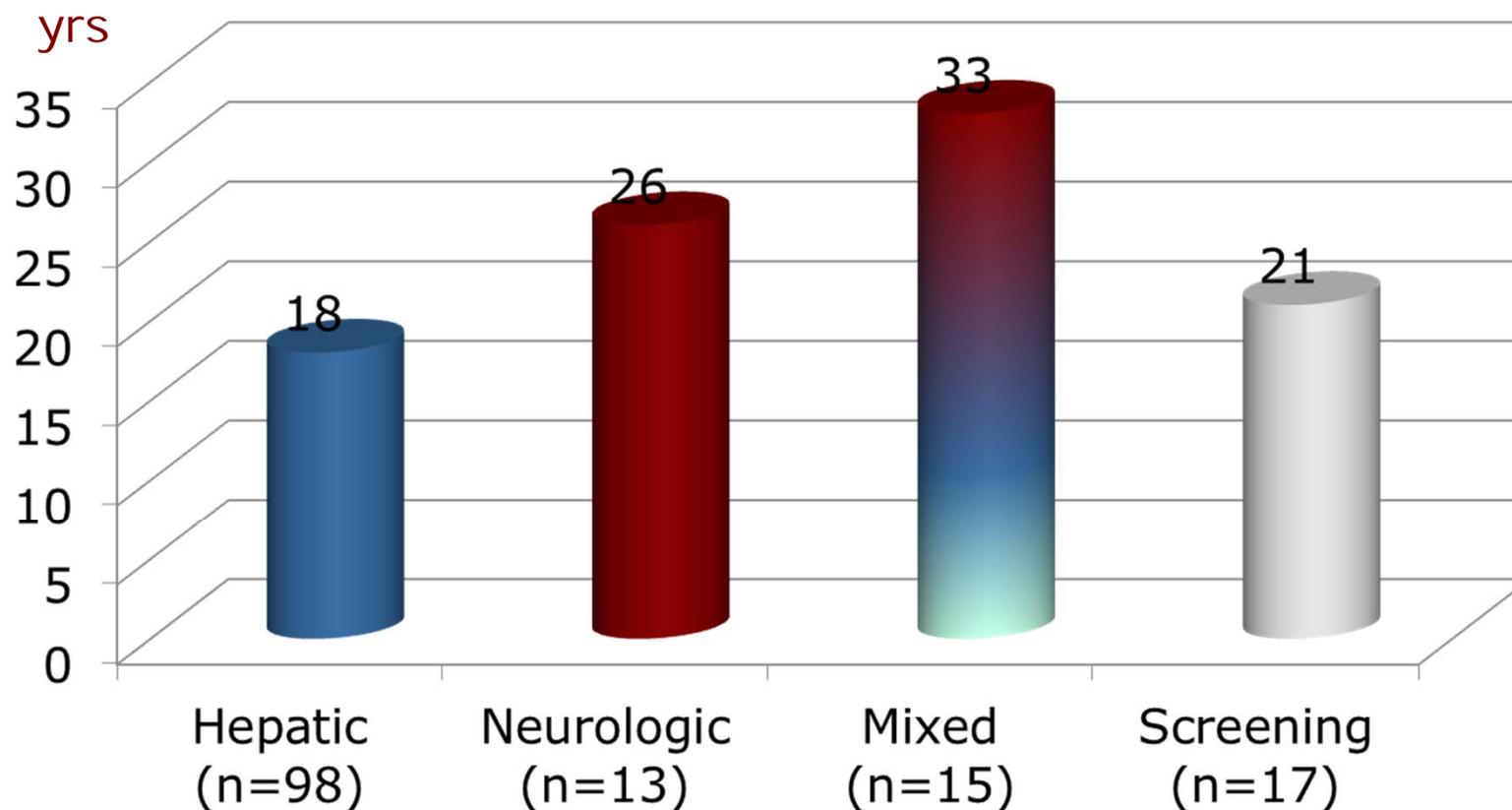
Dos grandes grupos:

- Clínica de predominio neurológico
- Clínica de predominio hepática.



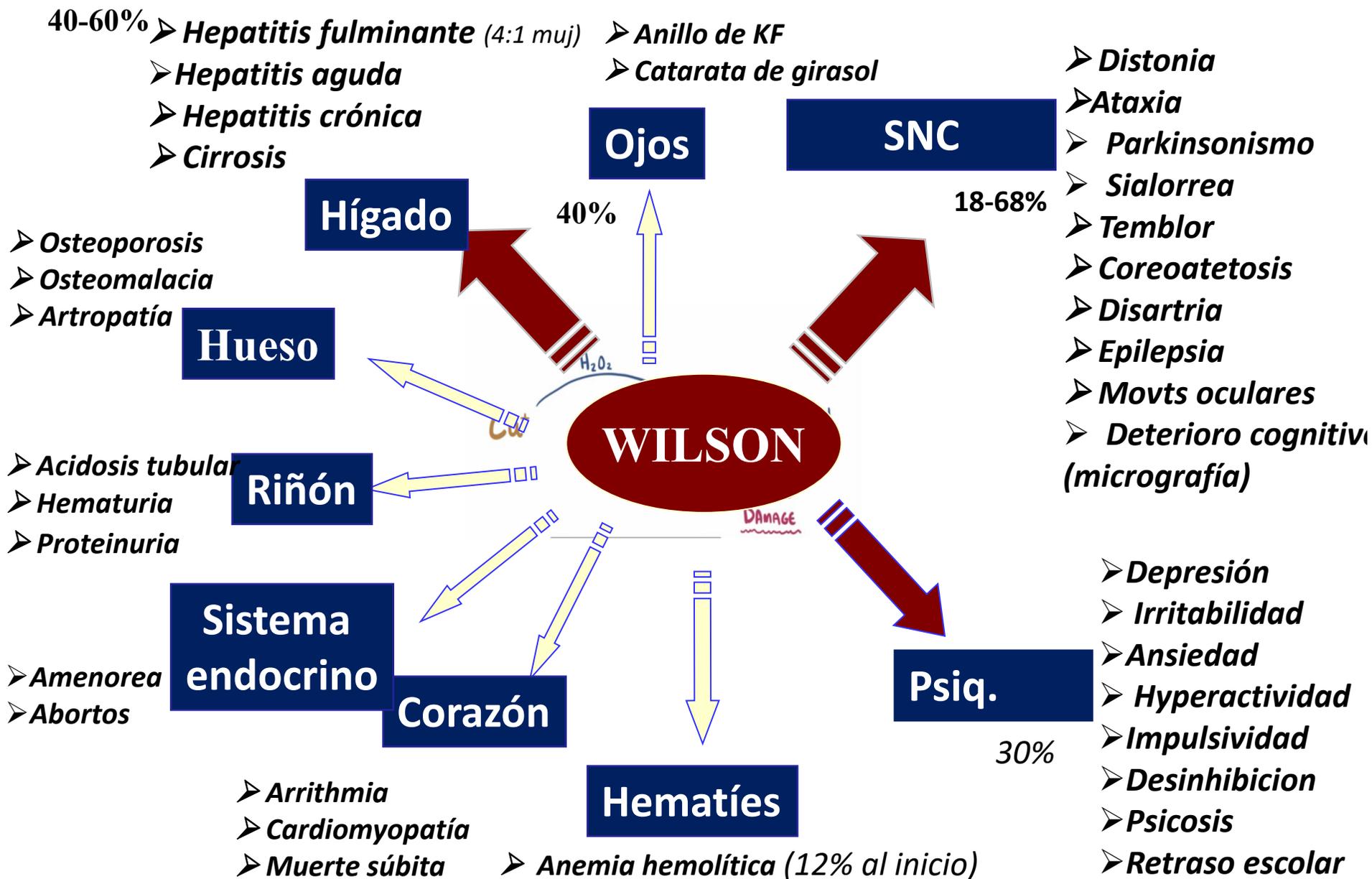
Age at diagnosis based on type of presentation

Age at presentation (n=153)

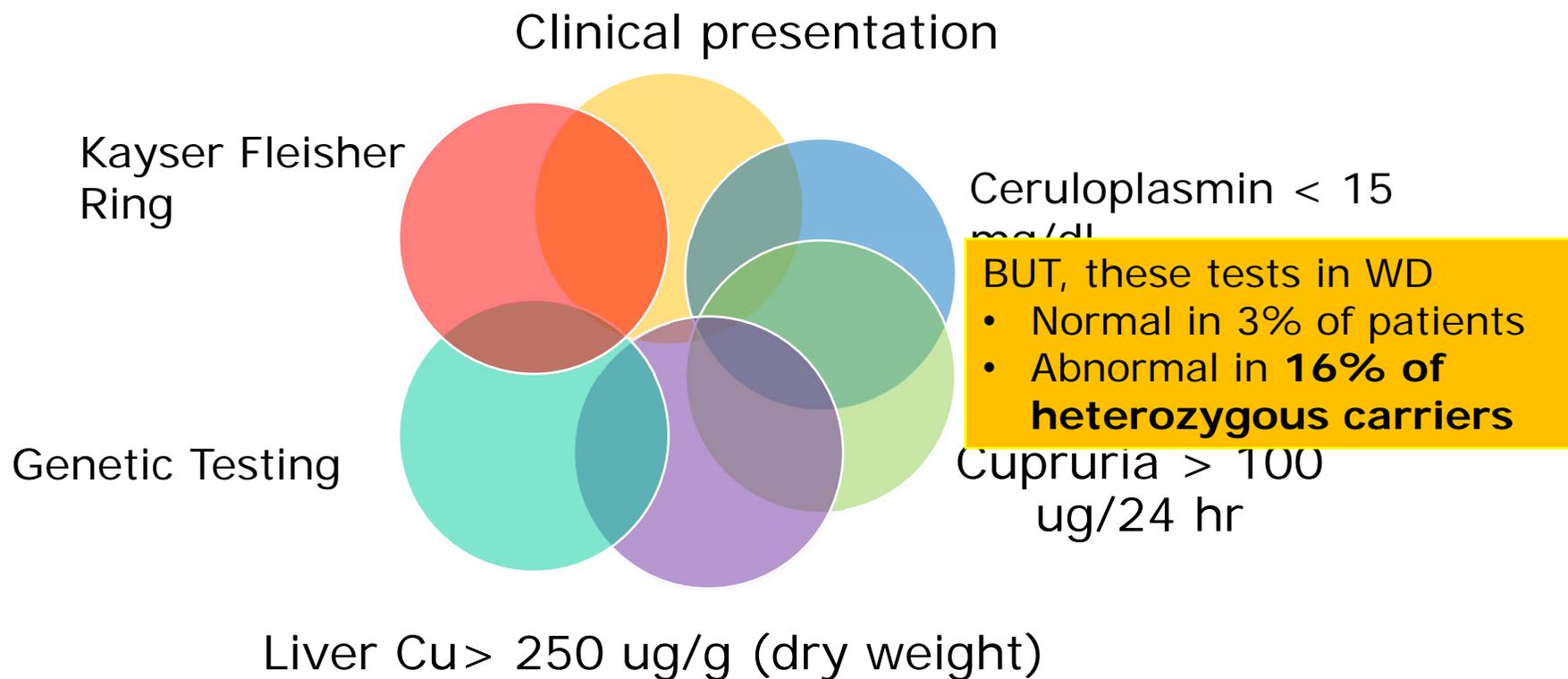


Rango: 0,65-74

Clínica: múltiples órganos afectados



Diagnóstico



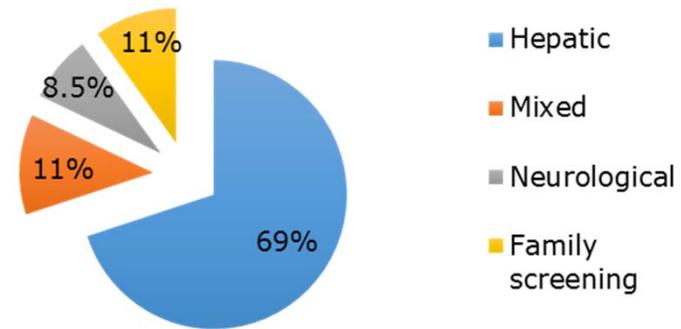
SIGNIFICANT HETEROGENEITY IN THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF WILSON DISEASE: RESULTS FROM A LARGE SPANISH REGISTRY

GEMHEP (Spanish group of Women Hepatologists)

	TOTAL N=153
Sex	58% men
Age at diagnosis (yrs)	20.6 (0.65-74)
Cirrhosis at diagnosis*	33%
KF Ring**	30%
Liver biopsy performed	84%
Pathologic Intrahepatic Cu concentration	81%
Genetic study performed	56%
Mutations	84%
Death	N=5 (3.5%)
Liver Transplantation	N=7 (5%)

*70% neurological vs 20% hepatic presentation

**55% if cirrhosis vs 14% non-cirrhosis

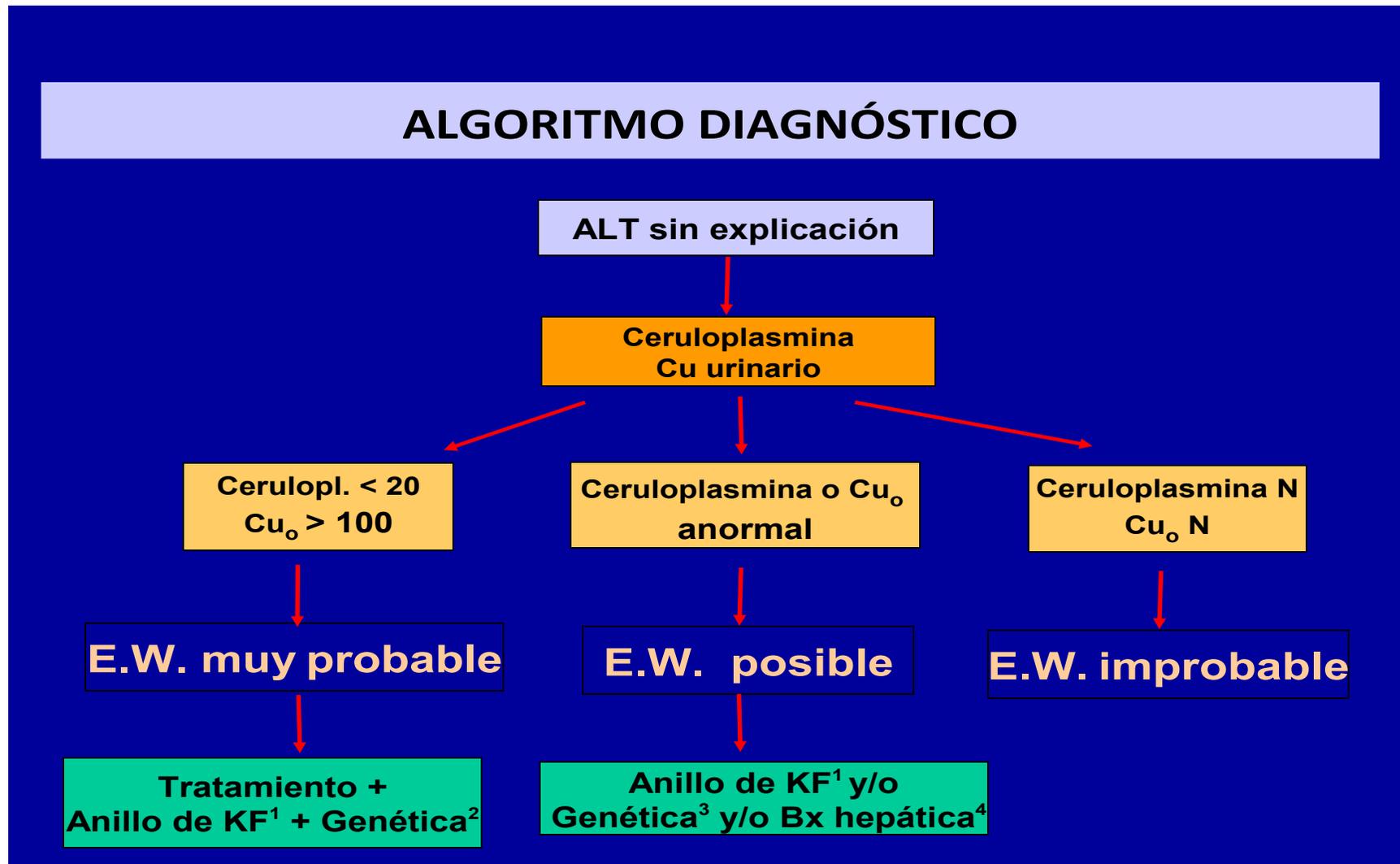


- Discordant results** of diagnostic non-invasive laboratory parameters: **40%**
- **Ceruloplasmin (CP)** decreased: 92%
 - 24hr **cupruria** > 100 mcg/24h: 59%
 - Leipzig score > 4: 85%

Berenguer M & GEMHEP (sent)

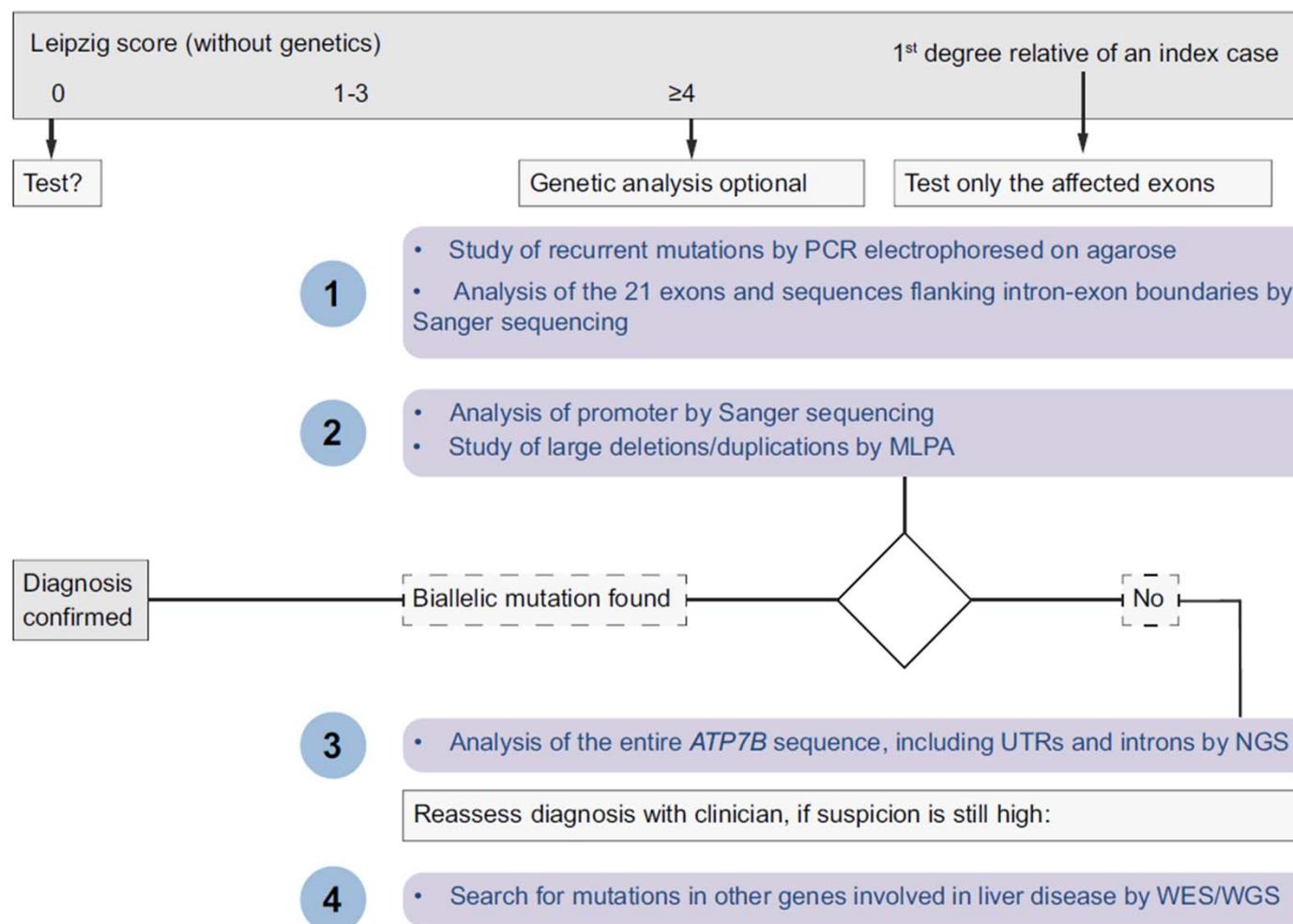
Leipzig score

Typical clinical symptoms and signs		Other tests	
KF rings		Liver copper (in the absence of cholestasis)	
Present	2	>5x ULN (>4 µmol/g)	2
Absent	0	0.8-4 µmol/g	1
Neurologic symptoms**		Normal (<0.8 µmol/g)	-1
Severe	2	Rhodanine-positive granules*	1
Mild	1	Urinary copper (in the absence of acute hepatitis)	
Absent	0	Normal	0
Serum ceruloplasmin		1-2x ULN	1
Normal (>0.2 g/L)	0	>2x ULN	2
0.1-0.2 g/L	1	Normal, but >5x ULN after D-penicillamine	2
<0.1 g/L	2	Mutation analysis	
Coombs-negative hemolytic anemia		On both chromosomes detected	4
Present	1	On 1 chromosome detected	1
Absent	0	No mutations detected	0
TOTAL SCORE	Evaluation:		
4 or more	Diagnosis established		
3	Diagnosis possible, more tests needed		
2 or less	Diagnosis very unlikely		



- 1- Examen del anillo (KF): corrobora diagnóstico y útil para seguimiento
- 2- Estudio genético: útil para examen familiares
- 3- Estudio genético: confirmación diagnóstico
- 4- Biopsia hepática: para cuantificación del cobre en tejido

Cuándo y cómo hacer el estudio genético



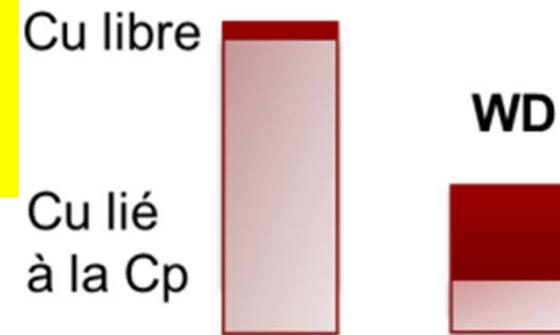
Relativa baja fiabilidad de los estudios de cobre orina y CP

- ✧ CP: < 0.10 g/L
- ✧ Cobre orina 24 h: > 1.6 $\mu\text{mol}/24\text{h}$ (100 $\mu\text{g}/24\text{h}$)



PERO, los tests en la EW

- Normales en 3% de los pacientes con EW
- Alterados en **16% de portadores heterocigotos**



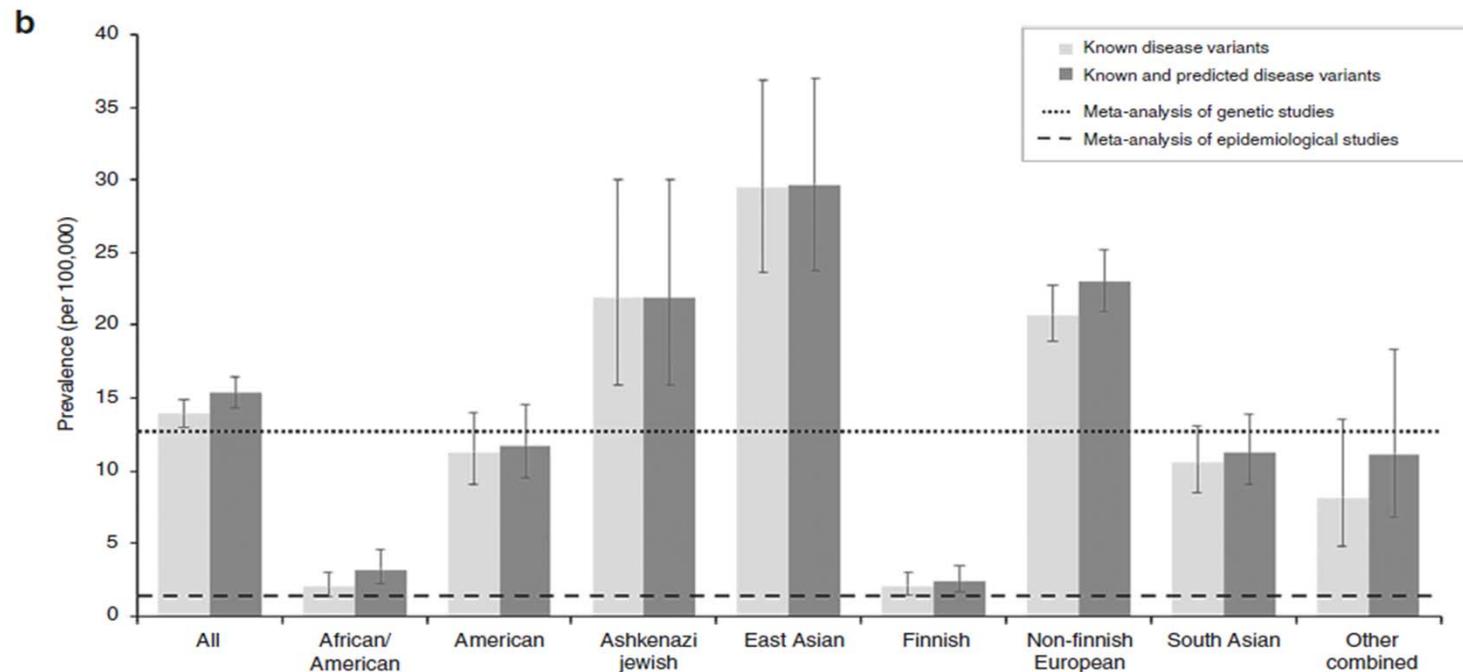
Desarrollo de una nueva técnica de dosificación del cobre libre no unido a CP, independiente de la dosificación de CP:
= **exchangeable copper (CuEXC) y el ratio REC (CuEXC/cobre total)**

Clarificar número

Prevalencia de la EW: Genética > Clínica

The global prevalence of Wilson disease from next-generation sequencing data

Jiali Gao, BA (Hons)¹, Simon Brackley, BA (Hons)¹ and Jake P. Mann, MRCP MRCPC^{2,3}



1:30.000 individuos con EW ----- 1:7000 con mutaciones genéticas

Tratamiento

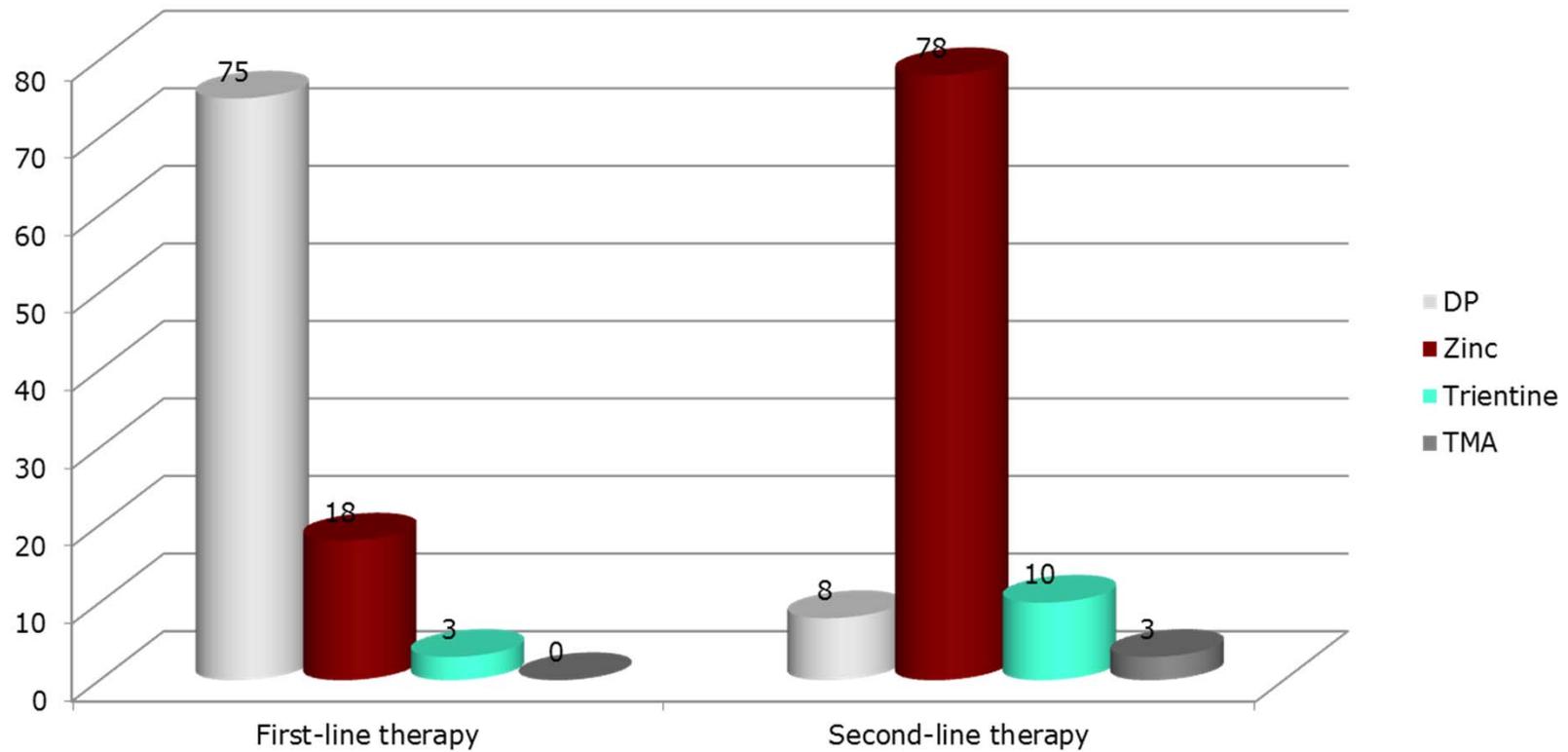


Tratamiento



De por vida
Fase quelación inicial y fase
mantenimiento
Quelantes: "start low and go
slow"
Individualización tipo y dosis:
no existe remedio "único"
para todos

Tipo de terapia



Berenguer M & GEMHEP (sent)

Monitorización: cumplimentación terapéutica

Cupruria (mcg/24 hrs)	TTO con quelantes	TTO con Zinc
50-100	No cumplimentación	Óptimo
100-250	Cumplimentación irregular	No cumplimentación*
250-500	Cumplimentación OK	No cumplimentación
< 20	-	Sde hipocupremia (cobre libre < 10 mcg/dl)

* Zinc orina 24 hrs < 2mg

* Cobre libre (técnicas de detección directa): 5-15 ug/dl

* Cupruria 24 hrs tras S/D tto quelante 24 horas (< 50 ug)

Monitorización

¿Cuándo debemos esperar ver resultados positivos del tratamiento?

Presentación hepática:

- 2-6 meses (incluso tras un año).
- Normalización absoluta transaminasas: no siempre

Presentación neurológica:

- mejoría clínica más lenta; puede observarse tras 2-3 años.
- Asocia mejoría RMN y desaparición anillo KF (12-18 ms)

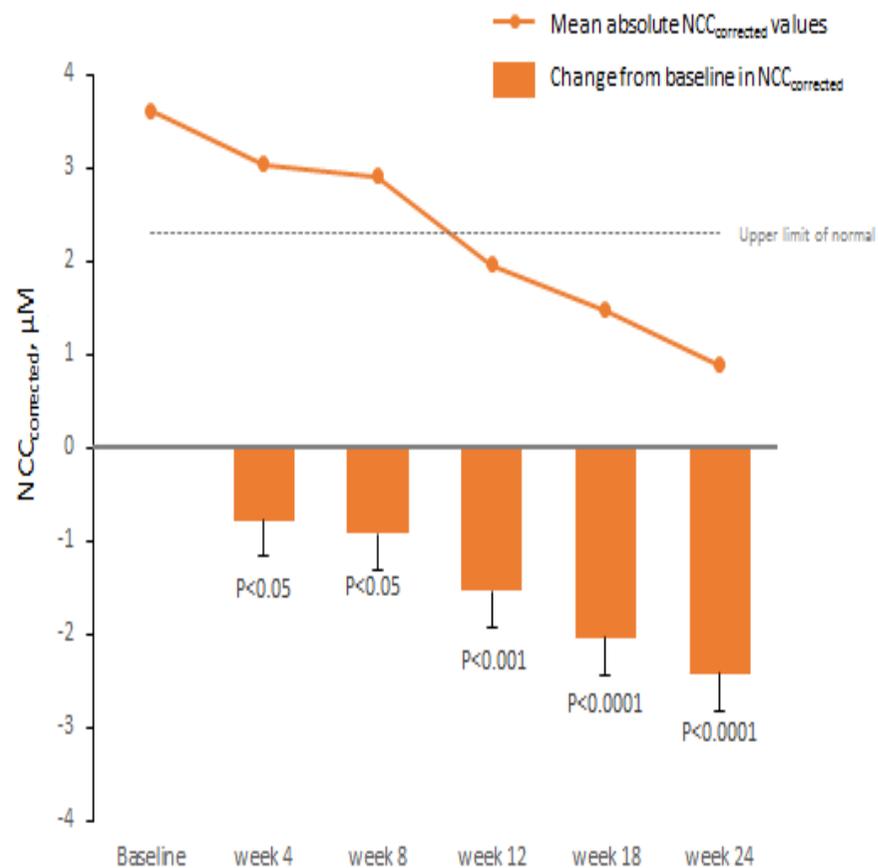
Mejoras Tx

TETA 4HCl

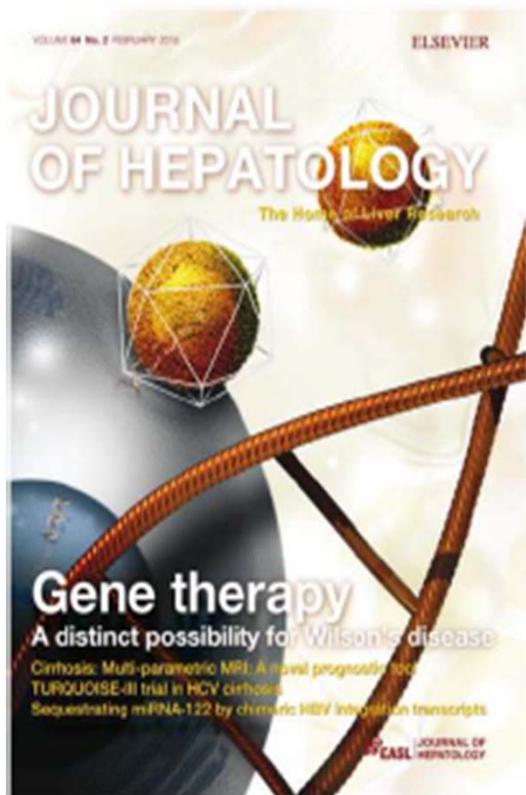
Tetrahydrocloruro de trientina

- Complimentación terapéutica
- Chelate study
(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03539952>)

WTX-101 Phase 2 study (n=28)



Weiss et al, Lancet Gastroenterology

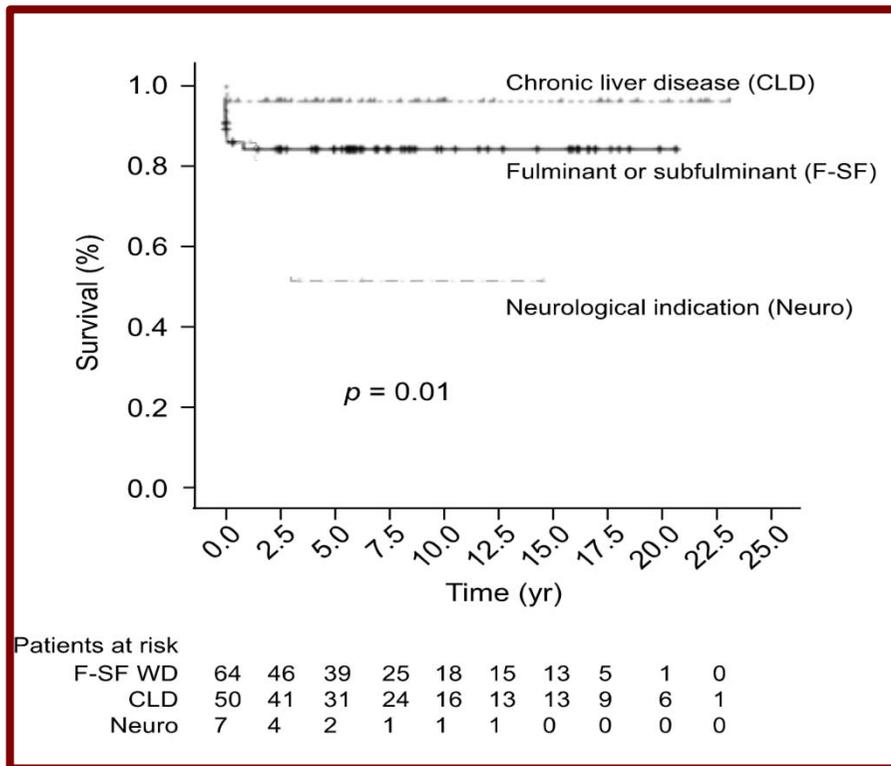


WD gene therapy using an ATP7B minigene

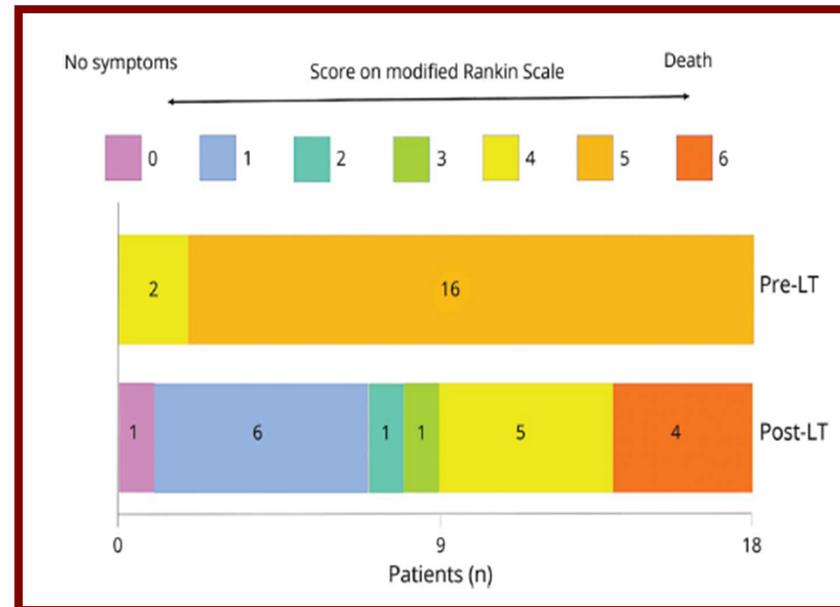
6-week old WD mice	Untreated	miniATP7B-AAV 5x10 ¹² vg/kg IV
Liver transduction	-	20%
Fecal ⁶⁴ Cu excretion	↓	✓
Urinary Cu excretion	↑	✓
Hepatic Cu	↑	✓
Histology	Hepatitis/fibrosis	✓
Survival	↓	✓
Serum ceruloplasmin	↓	✓
Serum liver biochemistry	Chronic hepatitis	✓
Hematology	Anemia	✓

Similar results were obtained in male and female mice and in 6 and 12 week old animals In the absence of toxicity in WT animals

Situaciones especiales



mRS scores before and after LT in the 18 patients with WD



Recomendaciones para obtener una “buena vida”

- 1 - Diagnóstico correcto
- 2 - Tratamiento adecuado
- 3 - Monitorización estrecha

EDITORIAL

Unidades multidisciplinarias en hospitales de referencia para mejorar la atención de los pacientes con enfermedad de Wilson



Multidisciplinary units in tertiary referral hospitals to improve management of Wilson disease

Novedades

- Mayor conocimiento manifestaciones atípicas
- Nuevas técnicas detección cobre libre y su utilidad
- Pruebas genéticas
- Mejoría formulación Trientine
- Tetrathiomolibdato de amonio
- Trasplante hepático para formas neurológicas bruscas

Miguel Bruguera^{a,*}, Paloma Jara^b, Marina Berenguer^c
y Zoe Mariño^a

^a Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona,
España

^b Servicio de Hepatología Infantil, Hospital La Paz, Madrid,
España

^c Servicio de Digestivo, Hospital La Fe, Valencia, España