

MÁLAGA.
FACULTAD
DE MEDICINA.
Aula Magna.

ASISTENCIA LIBRE

15 | 16
MAYO 2025

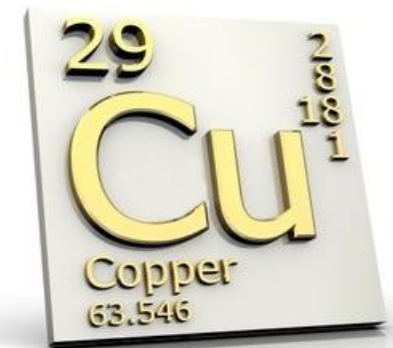
24 JORNADAS DE AVANCES EN HEPATOLOGIA

PROGRAMA DE DOCTORADO

Biomedicina, Investigación Traslacional y Nuevas Tecnologías en Salud.



Enfermedad de Wilson:
¿Qué hay de nuevo en el
manejo de los pacientes?



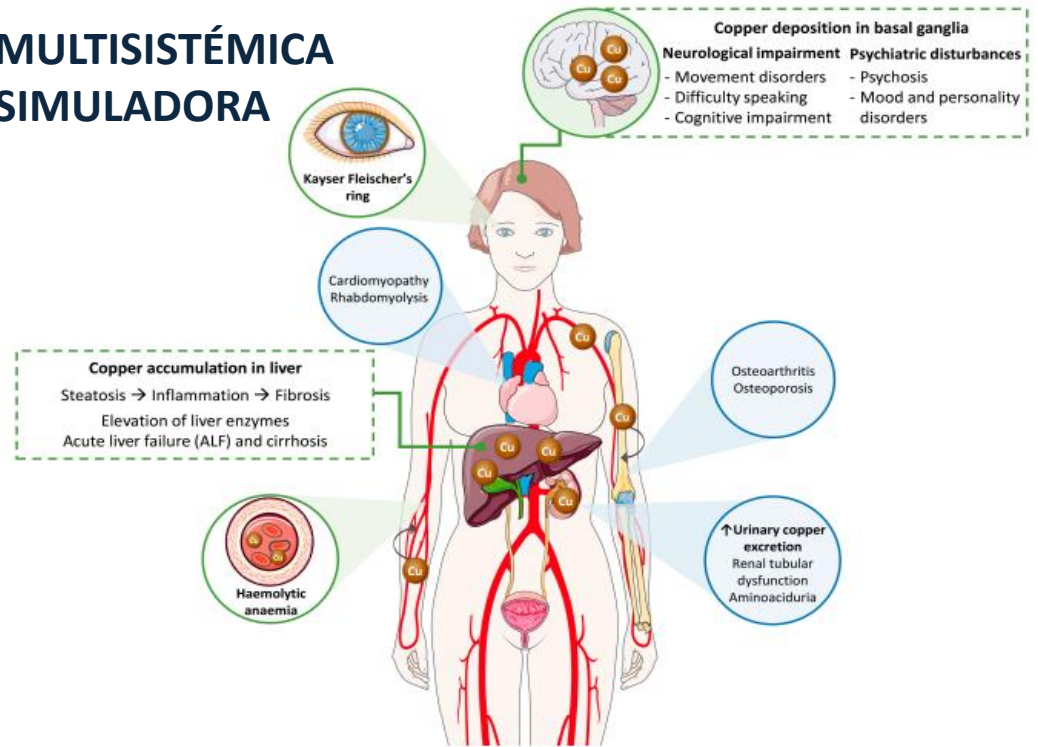
Marina Berenguer
HUPLF

Conflictos de Interés

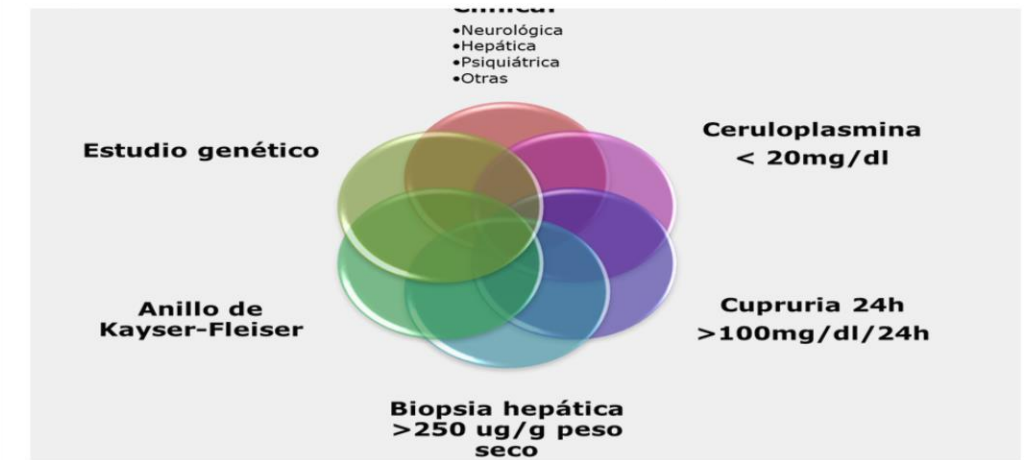
- Orphalan
- Abbvie, Advanz, Astellas, Chiesi, Gilead

¡¡PROBLEMAS: SI, SOLUCIONES???!!!

MULTISISTÉMICA SIMULADORA



AUSENCIA PRUEBA DX SENSIBLE y ESPECÍFICA



DOI: [10.1016/j.gastrohep.2022.10.018](https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2022.10.018)

Significant heterogeneity in the diagnosis and long-term management of Wilson disease: Results from a large multicenter Spanish study

Elevada heterogeneidad en el diagnóstico y tratamiento a largo plazo en la enfermedad de Wilson: resultados de un estudio multicéntrico español

Marina Berenguer^{a,b}, Mercedes Vergara^{c,d}, Carolina Almohalla^e, Alicia Hernandez^f, Sonia Blanco^g, Milagros Testillano^h, Eva Gironaⁱ, Marta Casado^j, Miren García^k, Maria-Vega Catalina^l, Carolina Muñoz^m, Maria Luisa Gutierrezⁿ, Esther Molina^o, Miriam Romero^p, Alejandra Otero^q, Tania Hernández-Alsina^r, Vanessa Bernal-Monterde^s, Sara Lorente^t, Helena Masnou^u, Lucia Bonet^v...on behalf of GEMHEP



Problemas cumplimentación
terapéutica

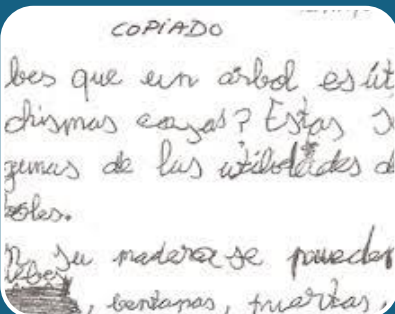


27 años



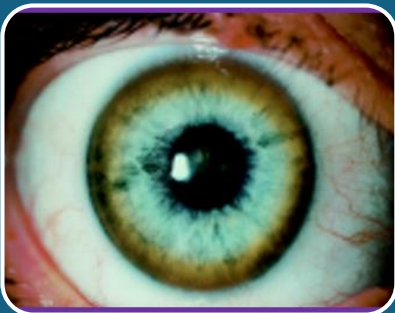
Antecedentes Personales

- No RAM, No FR CV, No medicación, no tóxicos (no alcohol) ni productos de herboristería. No comorbilidades ni enfermedades previas. No tabaco
- Nunca Analíticas previas. Pérdida 4 kg en 3 meses
- No antecedentes familiares de enfermedades crónicas ni genéticas
- Deportista. Trabajo administrativo.
- Dos hermanos sanos de 31 y 18 años



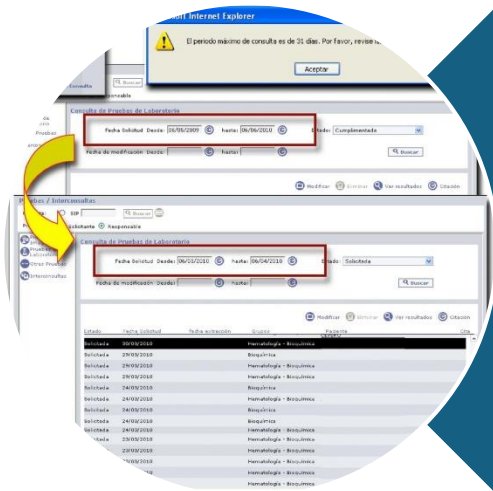
Enfermedad Actual: Abril 2024

- **Cuadro neurológico de 3 meses: dificultad en el habla, escritura y sialorrea.**
- Asocia **temblor** generalizado de predominio en MID.
- Torpeza motora, **distonía ocasional**
- No cefalea. No dolor ocular. No crisis convulsivas. No episodios sincopales



Exploración física

- TA 120/75, FC 77 lpm, apirética, Sat O: 99%. Peso 66 kg. Talla 178
- BEG, COC, ACP sin alteraciones, no adenopatías en territorios palpables, pulsos simétricos, no estigmas cutáneos de hepatopatía crónica
- Abdomen blando y depresible, no megalias, no signos de irritación peritoneal.
- Exploración neurológica: no alteraciones sensitivas. Deambulación y Tandem conservados. Romberg negativo. No alteraciones campimétricas.
- **ANILLO de KAYSER FLEISCHER**

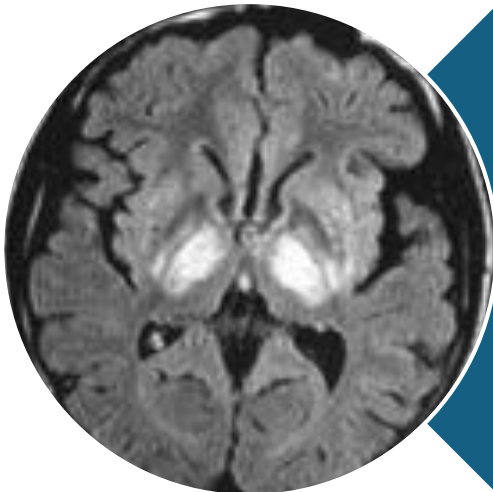


Analítica

Leucos 3910, Plaquetas 112000/mm³; AST 37 UI/L, resto normal incluyendo TSH, metabolismo Fe, auto-anticuerpos, PTG, Igs, serología VHB y VHC

Cobre 26 ug/dl (80-155)

CP 3 mg/dl (rango: 20-40)



RMN cerebral

Hiperintensidad ganglios basales, st putámenes y en esplenio del cuerpo calloso y en la vertiente posterior del mesencéfalo. Resto shp

E.W

Escala de **Leipzig concordante**

Otras causas alteraciones hepáticas descartadas

No biopsia, no elastografía, no CUPRURIA, no estudio genético

Cirrosis

Plaquetopenia y leucopenia

AST elevado con ALT en rango

EW con alteraciones neurológicas

PRUEBAS SOLICITADAS

Cupruria 24 horas, **Cobre intercambiable (ratio)**, ECO hepático, Fibroscan, IC neurología

ECO: Hígado heterogéneo de contornos irregulares como signo de hepatopatía crónica. Porta hepatópeta de 13 mm en el límite superior de la

no
esplen
con m
calci

Cupruria:

214,0 µg/24h

Cobre Intercambiable

Dos variantes novedales en E8:

c2153C>A (pAla718Asp) y

c.2218G>C (pAla740Pro). Son

mutaciones novedales. Los análisis in silico predicen que ambas variantes serían **deletéreas**.

Fibroscan

22.8 kpa

CAP: 215, S0 (%)

Genética

Gastroscopia

¿?

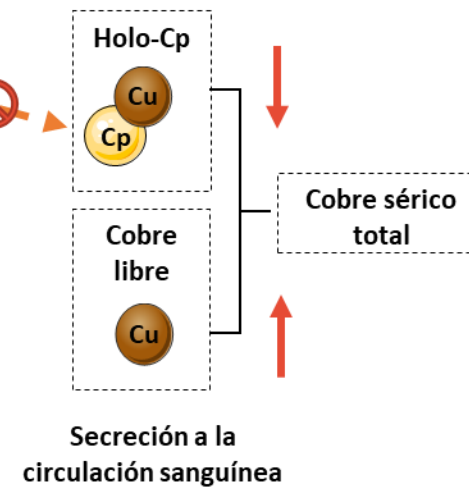
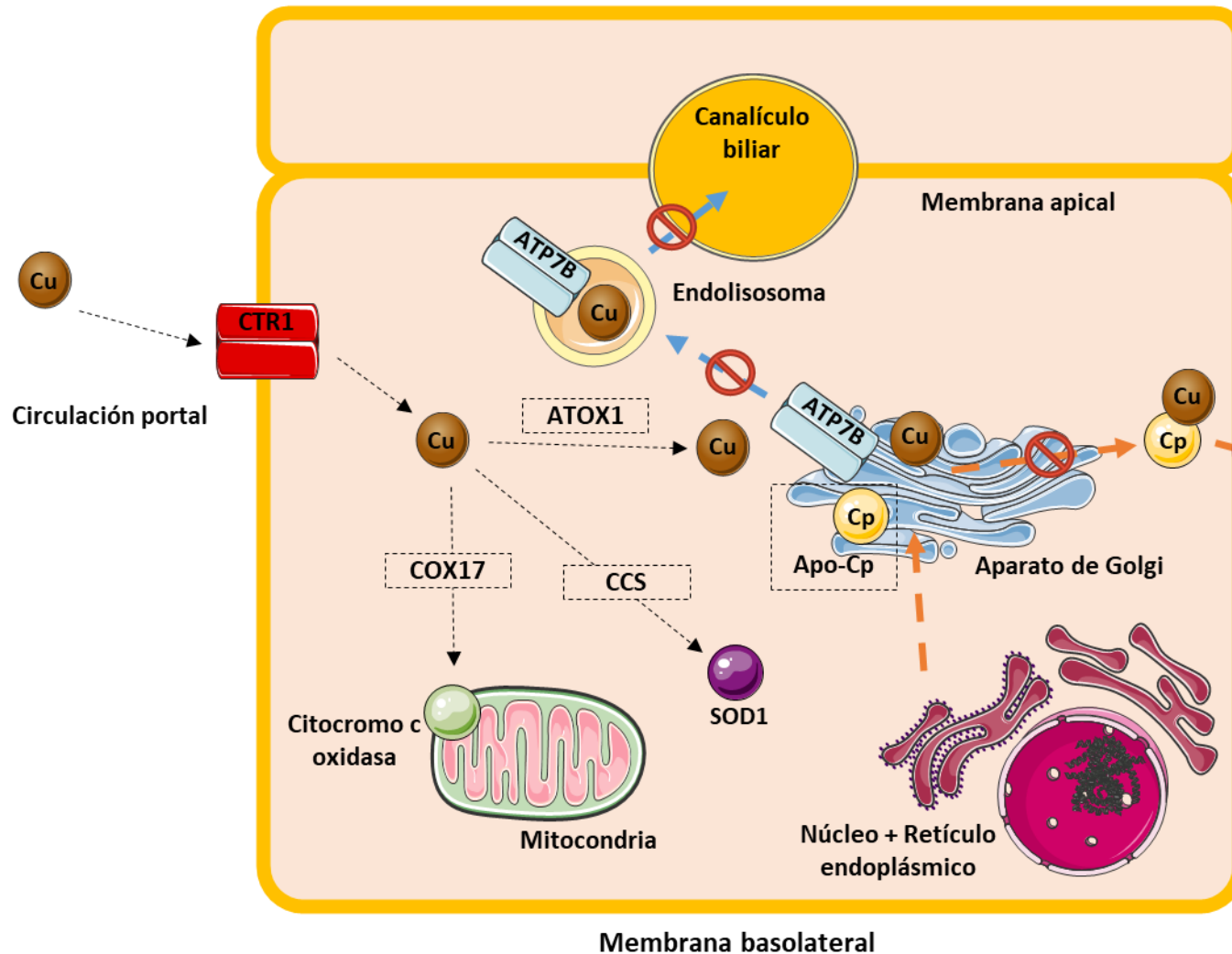
TRATAMIENTO:

- **Acetato de Zinc (Wilzin): 50 mg cada 8 horas en AYUNAS**
- **DIETA POBRE EN COBRE**
- **Carvedilol: 6,25 mg cada 12 horas**

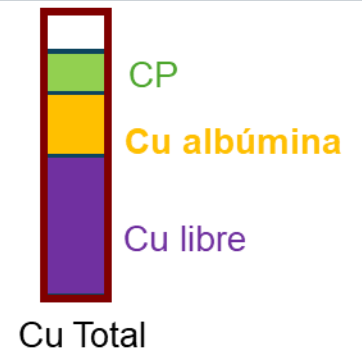
Efectos de mutaciones en *ATP7B* sobre su función

Alteraciones en *ATP7B* causan:

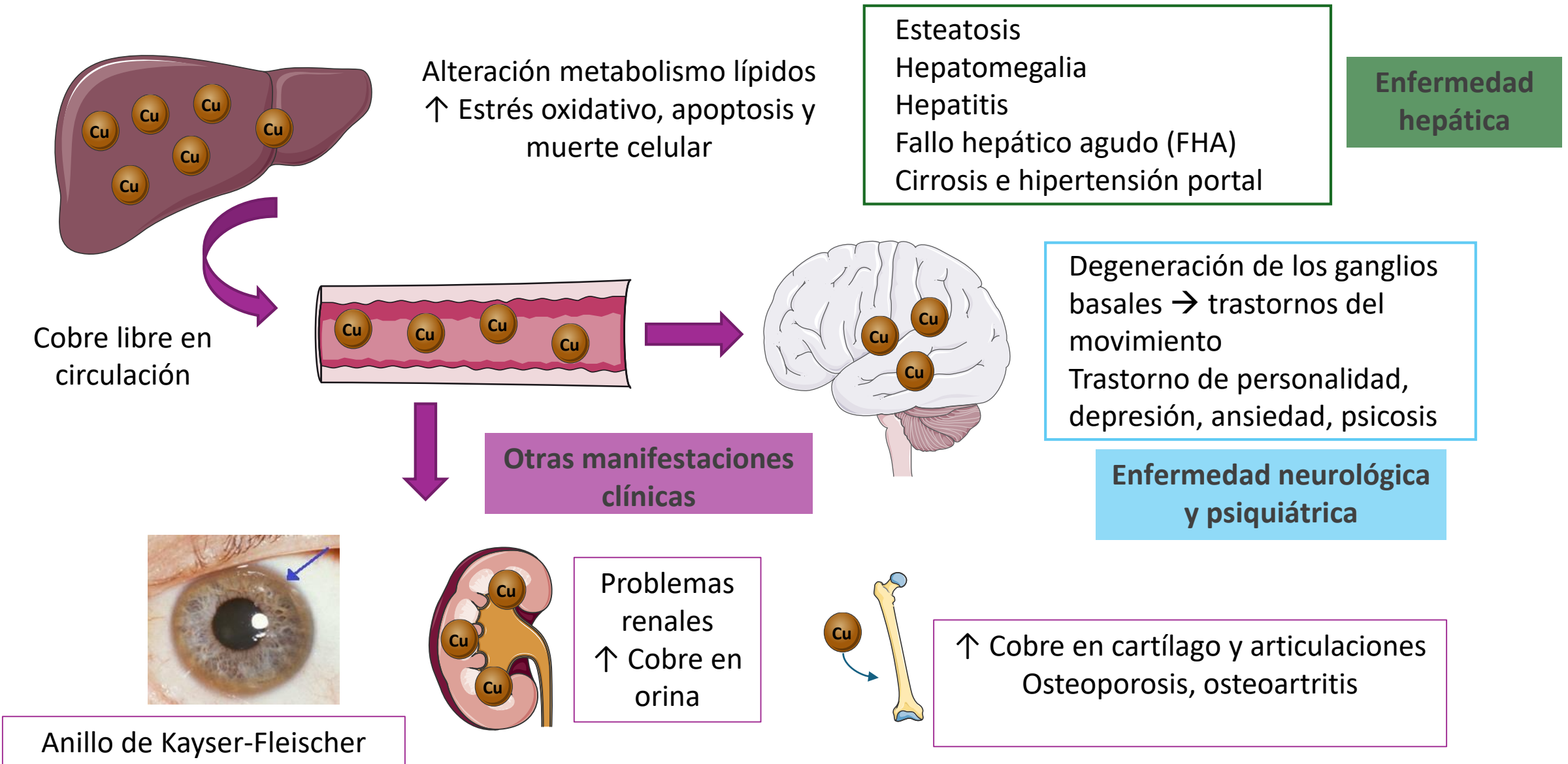
- **Vía sintética:** **aceruloplasminemia**
- **Vía homeostática:** deficiencias en el tráfico intracelular → **acumulación de cobre en hígado y posterior liberación a la circulación**



- Niveles bajos ceruloplasmina
- Cobre libre elevado
- Cobre urinario elevado
- Cobre total disminuido



Patogénesis de la toxicidad por cobre



Escala diagnóstica Leipzig

Escala diagnóstica desarrollada en la 8ª Reunión Internacional sobre la EW (Leipzig 2001)

Síntomas y signos clínicos típicos	Otros test
Anillos de Kayser-Fleischer	Cobre hepático
Presente	2 >5x LSN (>4 µmol/g) 2
Ausente	0 0,8-4 µmol/g 1
Síntomas neurológicos**	Normal (<0,8 µmol/g) -1
Severos	2 Gránulos rodamina positivos* 1
Moderados	1 Cobre en orina 24h (sin hepatitis aguda)
Ausentes	0 Normal 0
Ceruloplasmina sérica	1-2x LSN 1
Normal (> 0,2 g/L)	0 >2x LSN 2
0,1-0,2 g/L	1 Normal, pero >5x LSN con D-penicilamina 2
<0,1 g/L	2 Estudio genético ATP7B
Anemia hemolítica Coombs negativa	2 mutaciones en ambos cromosomas 4
Presente	1 1 mutación 1
Ausente	0 Negativo 0
PUNTUACIÓN TOTAL	Resultado evaluación:
4 puntos o más	Diagnóstico confirmado
3 puntos	Diagnóstico posible, se necesitan más tests
<2 puntos	Diagnóstico poco probable

LSN: límite superior de la normalidad; **Alternativamente, anomalías típicas en RMN cerebral

*Si no hay cuantificación de cobre intrahepático disponible

Biomarcadores en el diagnóstico de la EW (revisión sistemática)

8 estudios (n= 5699 participantes, 1009 con dx de EW)

Ceruloplasmina

Threshold	Summary / accuracy	Number of participants (studies)	Prevalence median (range)
0.2 g/L	Sensitivity 77.1% - 99% Specificity 55.9% - 82.8%	4120 (4)	0.36 (0.08 - 0.46)
0.1 g/L	Sensitivity 65% - 78.9% Specificity 96.6% - 100%	293 (2)	0.36 (0.33 - 0.41)

Cupruria 24 horas

Threshold	Summary / accuracy	Number of participants (studies)	Prevalence median (range)
0.64 µmol/24 hours	Sensitivity 78.9% Specificity 87.9%	96 (1)	0.40 (NA)
1.6 µmol/24 hours	Sensitivity 50% - 80% Specificity 75.6% - 98.3%	268 (3)	0.41 (0.28 - 0.46)

Cobre intra-hepático

Threshold	Summary / accuracy	Number of participants (studies)	Prevalence median (range)
4 µmol/g	Sensitivity 65.7-94.4% Specificity 52.2-98.6%	1150 (4)	0.38 (0.28 - 0.46)

Pruebas diagnósticas basadas en metabolismo cobre

	Valores normales	Alta sospecha EW
Ceruloplasmina	20 - 40 mg/dl	< 10 mg/dl
Cupruria 24hrs	< 40 µg (< 0.65 µmol)	> 100 µg (1.6 µmol)
Cobre intrahepático	< 50 µg/g peso seco	> 250 µg/g peso seco (> 4 µmol/g peso seco)

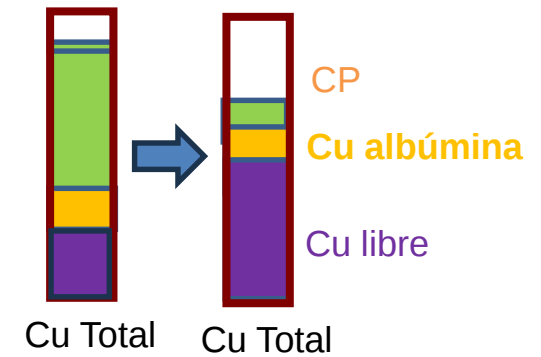
Cobre intercambiable (CuEXC)

=> El REC =cobre intercambiable relative (ratio CuEXC/cobre total) útil como:

✧ Diagnóstico

✧ Cribado familiar

si REC > 18.5% (Sp y Se = 100%)



El Bakhli et al. Clin Chim Acta, 20109 y 2011

J.-M. Trocello et al. Mov. Disord., 2014

⇒ **CuEXC alto** (> 2.08 $\mu\text{mol/l}$) se asocia con afectación extrahepática (Se: 85.7%; Sp: 94.1%).

=> **CuEXC refleja la gravedad de la afectación extrahepática:**

- Correlación con anillo de KF (p=0.01)
- Correlación con el score neurológico UWDRS (p=0.01)
- Correlación con las anomalías en resonancia cerebral (p=0.04)
- No correlación con afectación hepática

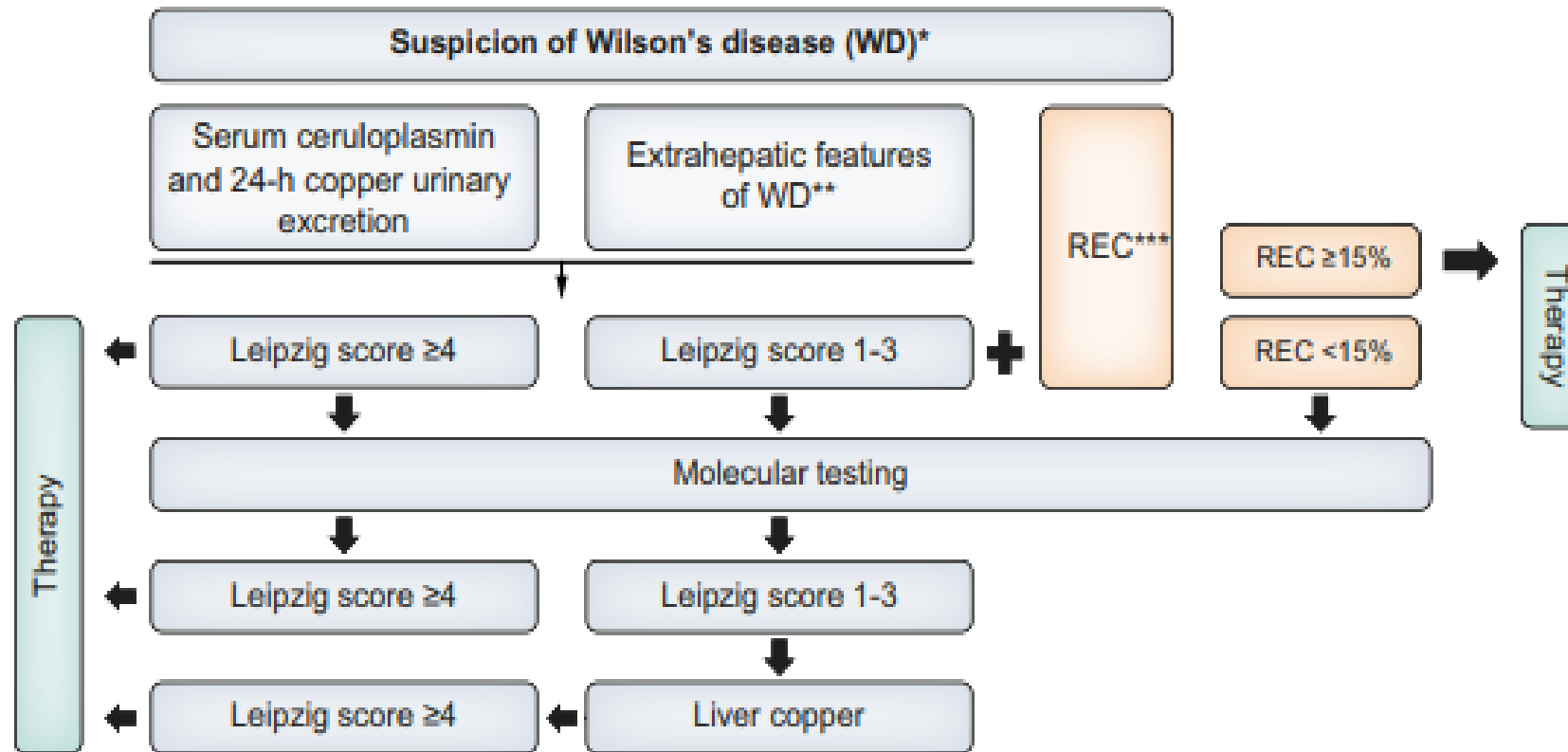
Poujois et al. Eur J Neurol 2017; 24 y J Orphan Rare dis 2018

DD con otras enfermedades hepáticas (MASH, HAI)

DD con portadores heterocigotos ATP7B y sujetos sin mutaciones (cutoff 15%)

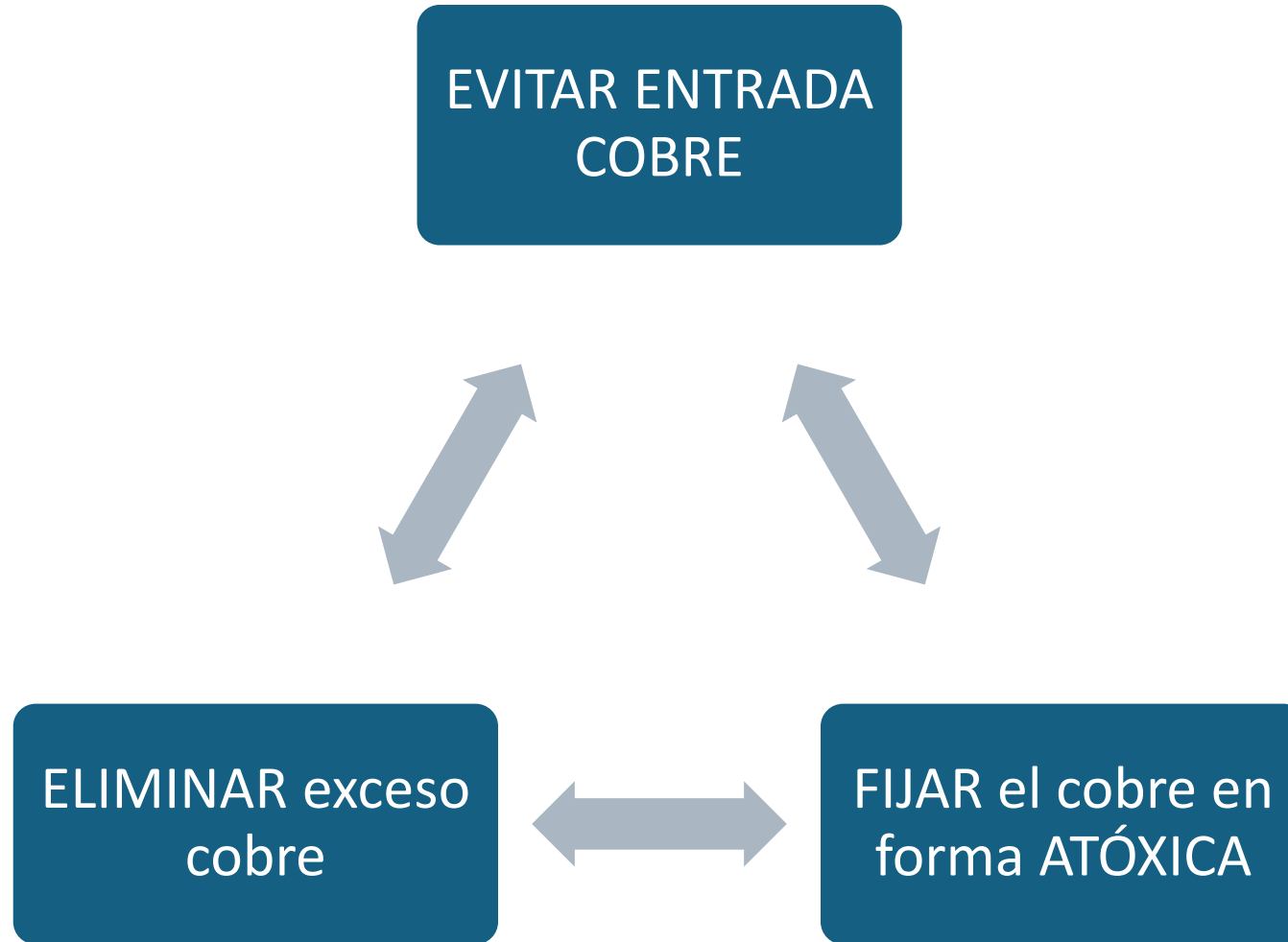
Si CuEXC alto, tratamiento con quelante con cautela para evitar el deterioro neurológico paradójico

Algoritmo diagnóstico



*family screening may be performed by specific pathways including direct molecular testing **including neurological symptoms, Kayser-Fleischer Corneal-rings & Coombs-negative hemolytic anemia ***REC, relative exchangeable copper as percentage of exchangeable to total serum copper.

Bases del tratamiento



Inicio temprano

Tres PILARES

- ESPECÍFICO
- ADYUVANTE (dieta, piridoxina..)
- SINTOMÁTICO

PARA SIEMPRE

**FASE QUELACIÓN-
MANTENIMIENTO**

INICIO LENTO y PROGRESIVO

INDIVIDUALIZACIÓN

Fase quelante

Fase mantenimiento



1- We recommend to use **chelators** as a primary choice in patients with **significant liver disease**-e.g. features of significant fibrosis and cirrhosis, liver failure, and hemolysis. LE: 3; Grade of recommendation: Strong

2- We recommend to use either **zinc or chelators** in patients with **neurological presentation**. LE: 3; GR: Strong

3- A '**start low, go slow**' treatment regimen is recommended for chelators, especially in neurological patients.

Level of evidence: 3; Grade of recommendation: **Strong**

4- We recommend using either **zinc or chelators** in **asymptomatic** patients without signs of significant liver involvement.

Level of evidence: 4; Grade of recommendation: Weak

Journal of Hepatology, April 2025. vol. 82 j 690–728

5-Once treatment response is achieved, a change of treatment (**lowering chelator dose, switching to zinc**) can be considered **for medium and long-term safety reasons**. [Recommendation: weak, Level of evidence: 4]

Quelantes vs sales de zinc

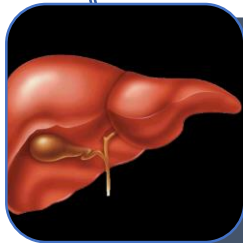
4 Revisiones sistemáticas ± meta-análisis (n≈2000)

Los dos más recientes incluyen 15-16 estudios



TODOS los SINTOMÁTICOS: 78% (70.8%-85.2%)

[no diferencias entre quelantes (n=740) y sales Zn (n=307)]



HEPÁTICOS SINTOMÁTICOS: 76% (59%-92%)

[no diferencias entre quelantes (n=111) y sales Zn (n=89)]



NEUROLÓGICOS: 74% (66%-81%)

[no diferencias entre quelantes (n=93) y sales Zn (n=34)]

* DP, n= 196 (56.3%; 37.5%-75.1%)

* Zn, n=34 (80.2%; 67.2%-93.2%)

**Incidencia de eventos adversos con DP > Zn (RR:
2.42, 95% CI: 1.20%–4.88%; p = 0,014)**



Deterioro neurológico paradójico

217/1512 (14.3%): 22% Neurológicos vs 1.3% hepáticos vs 0% asintomáticos*

- Sobre todo en formas neurológicas,
- Puede ocurrir también en formas hepáticas
- Todos los fármacos: **DP: 13.8 %** > Trientine: 8 % > ZS: 4.3 %
- Resolución completa: 24,2%, parcial 27,3%, **no respuesta: 40%**

• Causas:

- ✓ Rápida movilización y redistribución cobre
- ✓ Efecto demasiado lento en formas agudas
- ✓ Daño irreversible ya presente

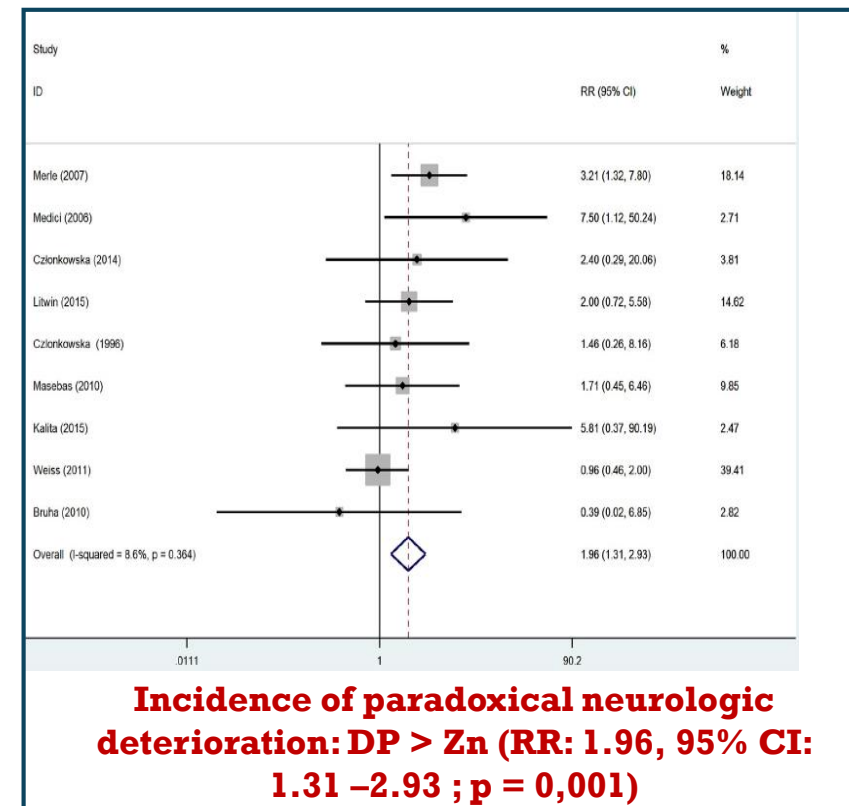
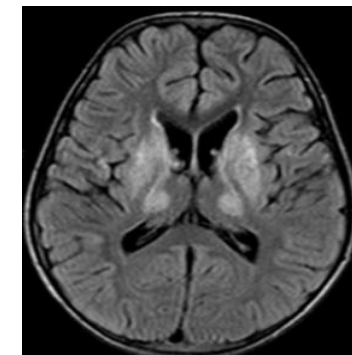
- **Factores de riesgo:** Afectación neurológica relevante (sobre todo dystonia), lesiones en el tronco cerebral y el tálamo en RM, inicio de los síntomas a una edad temprana y el uso simultáneo de antipsicóticos

*Neurol Sci. 2023;44(10):3443-55

J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Feb;66(2):334-344.

Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2019 Feb;43(1):e7-e8;

EASL; J Hepatol. 2012 Mar;56(3):671-85. .



Frontiers in Pharmacology 2022; 13. 847436

Trientine inhibits intestinal uptake of ^{64}Cu by at least 50% while D-penicillamine has little to no effect on intestinal uptake of ^{64}Cu .

METHODS

- Randomized mechanistic study oral ^{64}Cu study.
- 16 healthy volunteers
- PET/CT examinations after 1 and 15 hours.
- Randomized 1:1 to trientine or D-penicillamine for 7 days.
- Examinations were repeated.

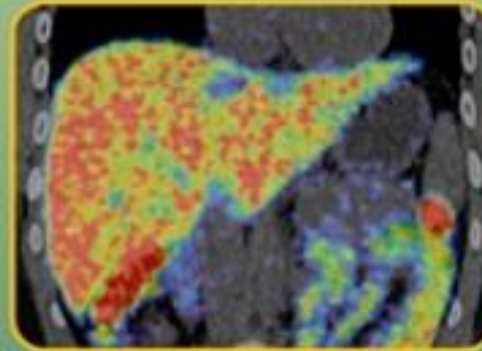
MAIN OUTCOME

- Change in hepatic ^{64}Cu levels, indicating a change in intestinal ^{64}Cu uptake.

Before treatment.
15 hours after oral
 ^{64}Cu ingestion.

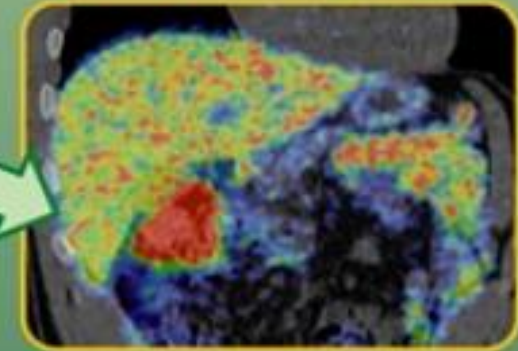
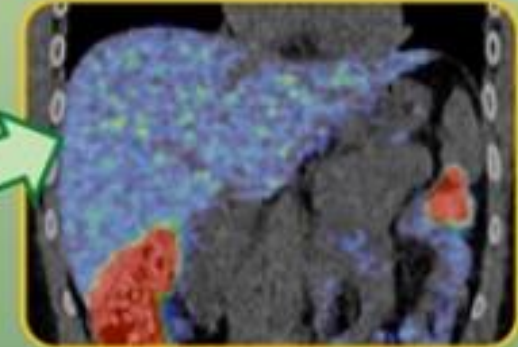
Randomization

After treatment.



Trientine

D-penicillamine



Kirk, et al. *Hepatology*.

HEPATOLOGY

15-5-24
Wilzin 50/8 hr

8-6-24
4HCL Trientina (Cuprior)
150 mg/24 hr + Wilzin
50/8 hr

18-7-24
Cobre 10 ug/dl.
CP 3 mg/dl.
Cupruria: 174,2 μ g/24h

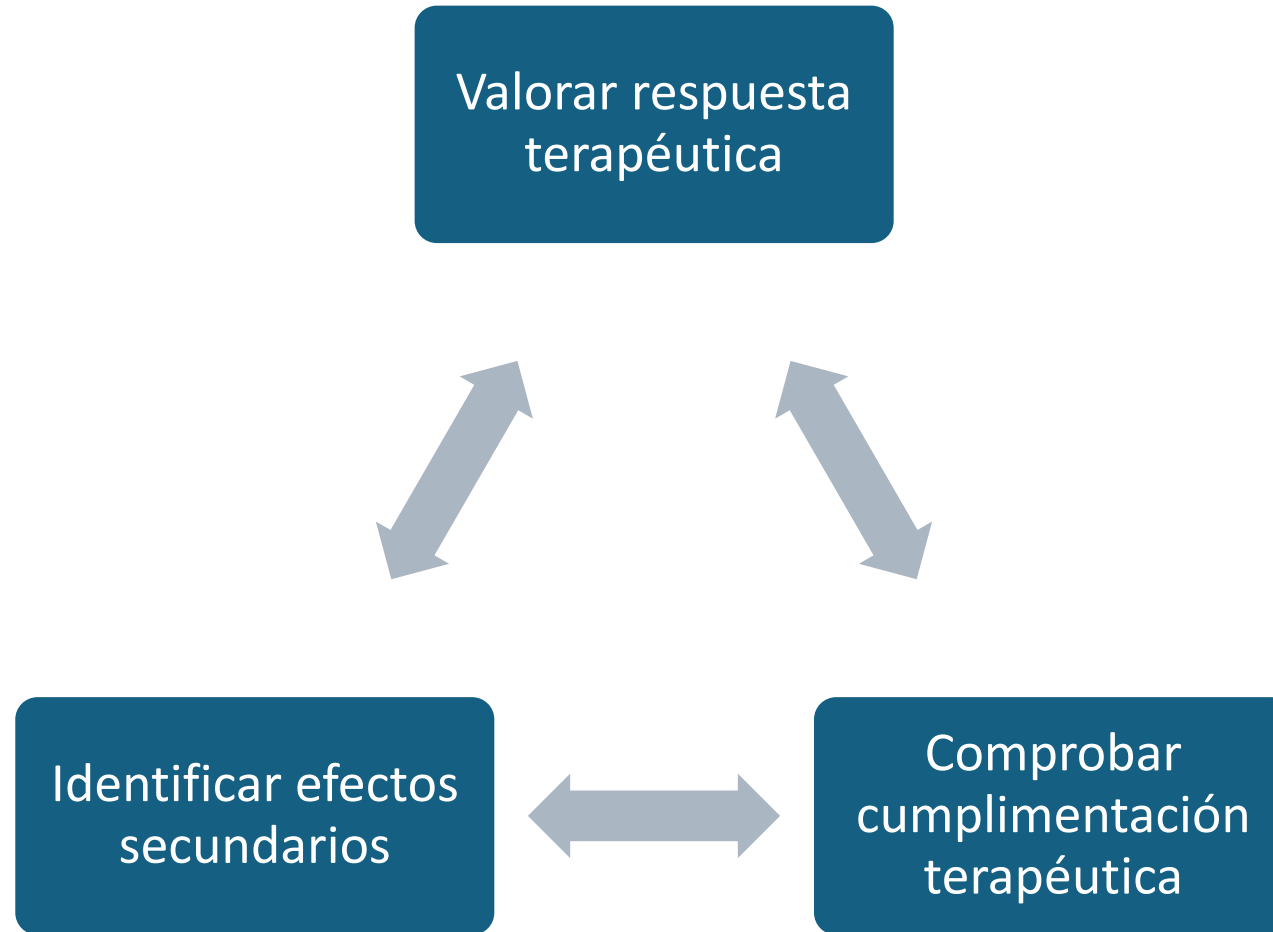
No cambios
neurológicos
manifiestos

Peor de la salivación y del habla.
Atragantamiento ocasional. Hace
todo a cámara lenta. Temblor
discretamente mejor

Peor de la salivación y del
habla. > Atragantamiento.
Cámara lenta. Temblor
estable (fino alterado)

Se suspende Cuprior

Monitorización “TODA la VIDA”



EVALUAR la RESPUESTA al TRATAMIENTO

Evaluation
(LoE 3,
Strong R,
Strong C)

Hepático

clínica + laboratorio/ pruebas
de imagen + **metabolismo
cobre**

Neurológico

Clínica (escala UWDRS, anillo
KF) + Pruebas imagen (RM
cerebral) + **metabolismo cobre**

Treatment
Response
(LoE 3,
Strong R,
Strong C)

Resolución síntomas clínicos
and/or
Mejoría/normalización parámetros
hepáticos
Mejoría fibrosis *

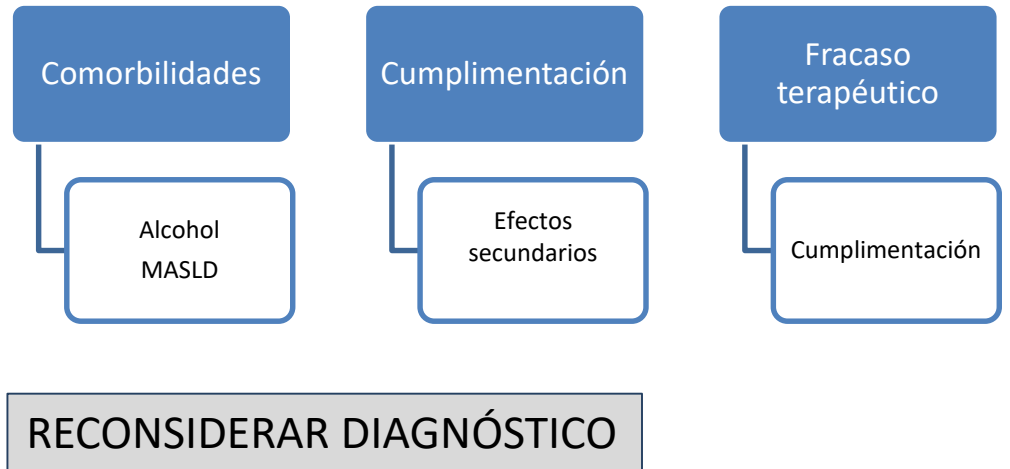
Mejoría progresiva síntomas
neurológicos
Desaparición anillo de KF
(o al menos, ausencia deterioro en
escala validada o en RM cerebral)



* Biopsia: No necesaria (persiste Cu intrahepático)

What is the preferred therapeutic strategy in patients with WD who do not achieve sufficient treatment response?

Causas de falta de respuesta al tratamiento

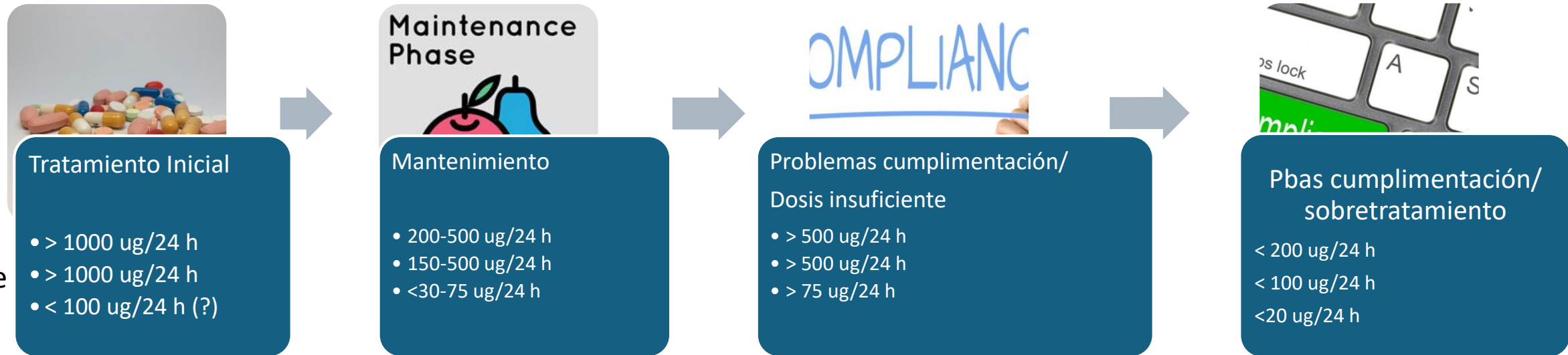


Recommendations

- When patients do not achieve sufficient treatment response, **adherence** should be checked in detail based on copper balance, laboratory investigations and clinical symptoms (**LoE 2, strong recommendation, strong consensus**).
- In patients with WD who do not achieve sufficient treatment response on first-line therapy **despite a good adherence** to treatment and a 24-h urinary copper excretion in the target range, or side effects, switching treatment should be considered (D-penicillamine to trientine and vice versa or zinc to chelators) (**LoE 2, strong recommendation, strong consensus**).

Cu urinario (24 hr): rangos recomendados

D-P
Trientine
Zinc



Monitorización del tratamiento

Population & Study Design

- 92 Wilson patients (Leipzig ≥ 4)
- Real-world - 2 years FU
- Target UCE: 200-500 µg (chelators); <100 µg (zinc)



- 213 CuEX evaluations
- CuEX "normal range": 4.1–7.1 µg/dL

Stable WD (group 1)



Diagnosis ≥ 1 year AND
Same drug/ dose AND
Good compliance

Non-stable WD (group 2)

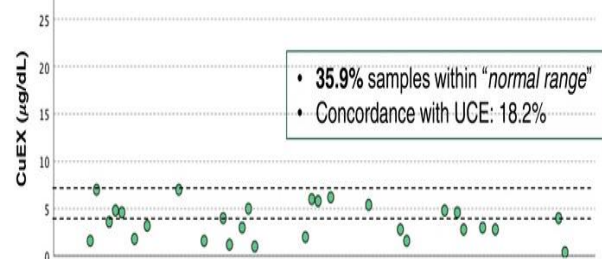


Diagnosis <1 year OR
Change in drug/ dose OR
Poor compliance

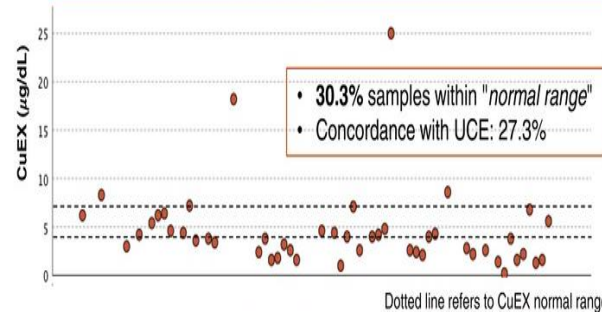
Hepatology 2025

Results

Stable WD, n=39



Non-stable WD, n=53

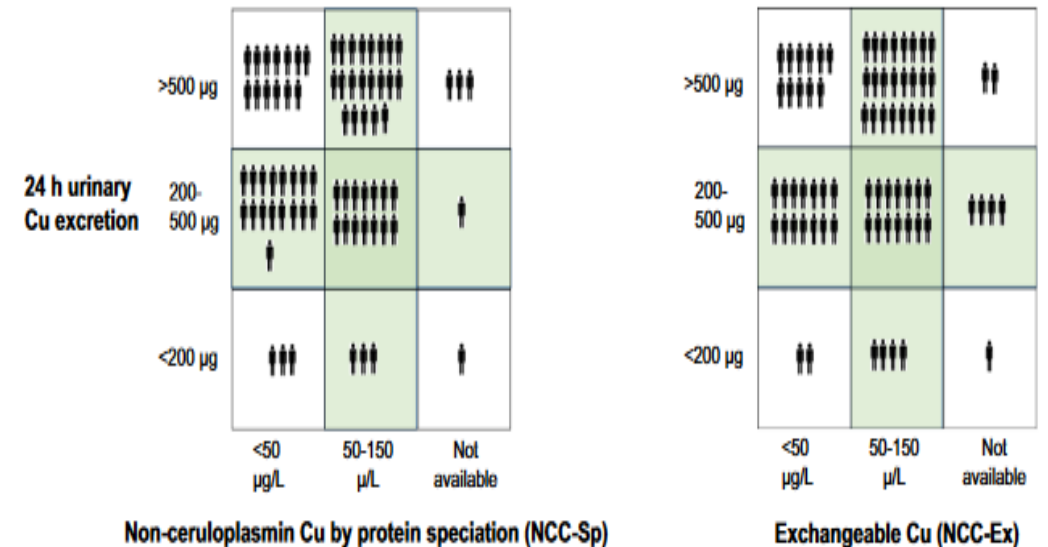


76 individuals with clinically stable Wilson disease on D-Penicillamin

Guidelines recommend:

- 24 h urinary Cu excretion: 200-500 µg.
- Non-ceruloplasmin Cu (NCC) 50-150 µg/L

NCC measured by two novel methods: NCC-Sp and NCC-Ex



JHEP Reports 2024. vol. 6j1–9

NCC por debajo de los valores normales y rangos recomendados, sin relación con tipo de terapia, tiempo desde el diagnóstico o estabilidad clínica.

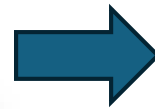
Pese a estos niveles bajos, no signos de sobre-tratamiento

Concordancia con excreción urinaria de cobre pobre

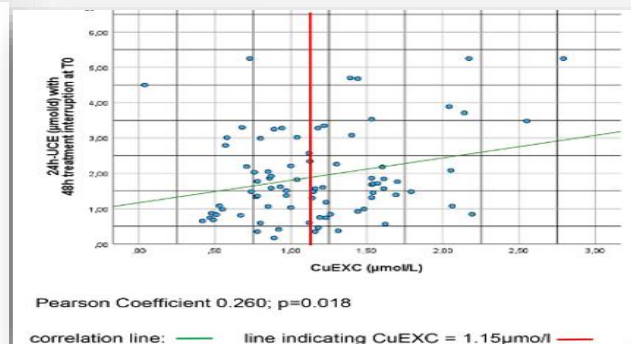
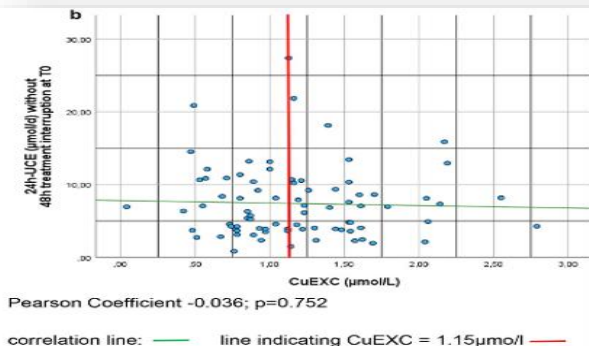
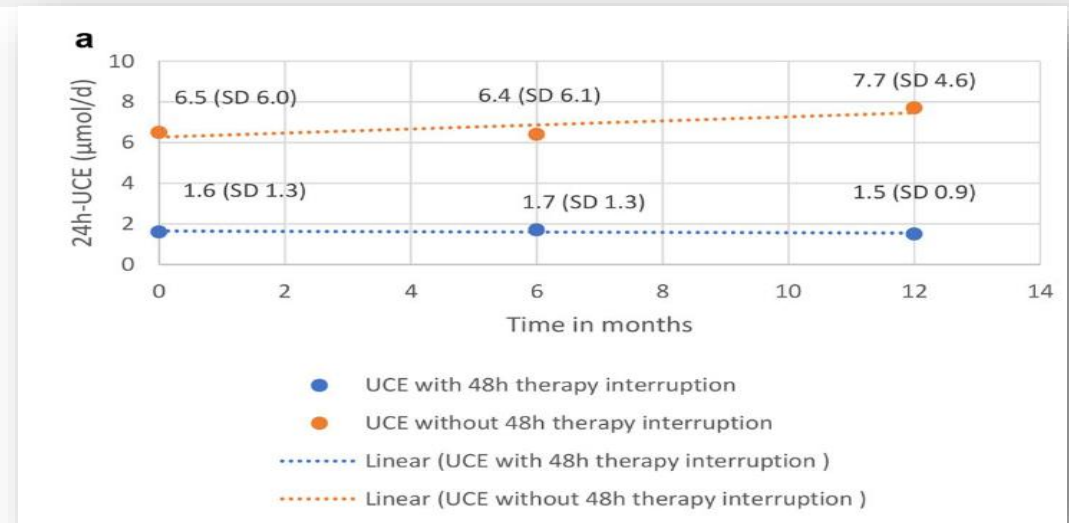
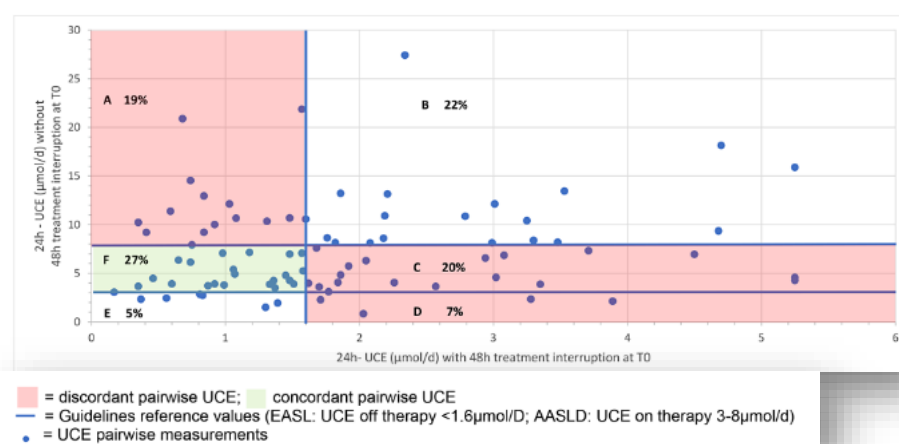
Cupruria 24 horas: Sampling on/off tratamiento

(interrupción quelante 48 horas)

N= 84 pacientes estables (quelantes)
Muestras basales y tras 1 año



Cupruria 24 hr off-therapy disminuyó significativamente entre T0 y T2 ($p = 0.03$), PERO no diferencias en la cupruria 24 hr on-therapy.



CuEXC se correlacionó con la cupruria 24 hr off therapy ($p = 0.018$) pero no con la “on therapy”

La cupruria «off therapy» refleja la reserva de cobre "libre" con mayor precisión que la hecha «on therapy». El estudio muestra **resultados discordantes** para ambos métodos de muestreo en aproximadamente la mitad de los pacientes, lo que revela que la interpretación de la UCE de 24 h con respecto a las decisiones de dosificación de quelantes debe realizarse con precaución.

5-8-24

Cuprior 150 mg/24 hr +
Wilzin 50/8 hr

10-9-24

Neurología: estable
Cobre 8 ug/dl, CP 5 mg/dl.
Cupruria: 156 µg/24h
**Cobre intercambiable: 5.8 µg/dL
(4.0 - 7.0)**

2025

Clínicamente mejor
Proteínas en orina 24 horas 0,12 g/24h
Cupruria 24 horas: 170 µg/24h
Cobre intercambiable: 3.5 (4.0-7.0)

De nuevo temblor, peor de la a rigidez muscular. Habla igual. Dificultades para vocalizar bien. Atragantamiento ocasional

No cambios
neurológicos
manifiestos

Noviembre 2024: se aumenta
cuprior a 1,5 cp a días alternos

Aumentar Cuprior a 300 mg
al día + Wilzin 50/8 hr

Recordemos que:

- Mejoras del **diagnóstico y cribado** mediante nuevas técnicas de detección directa del cobre «libre» tóxico (**cobre intercambiable relativo**).
- **Escala de Leipzig** siempre útil
- Varias alternativas terapéuticas con **diferente perfil tóxico**.
- **Individualización del tratamiento**
- Manejo del paciente neurológico cuidadoso: «start low, increase low»
- **Monitorización estricta** (cupruria 24 horas “on y off therapy”, cobre intercambiable)
- Nunca olvidar **cribado**
- Manejo **multidisciplinar** (hepatología, pediatría, neurología, oftalmología, fisioterapia, nutrición, rehabilitación, psicología, psiquiatría).

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

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