

I CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN HEPATOLOGÍA DE LA REGIÓN DE MURCIA

DR. JOSE ANTONIO MARTÍNEZ OTÓN
FEA DIGESTIVO

UNIDAD HEPATOLOGÍA HOSPITAL VIRGEN DE LA ARRIXACA

14 de Junio 2018

ENFERMEDADES METABÓLICAS/POR DEPÓSITO

ENF. POR DEPÓSITO
COBRE



ENF. DE WILSON

PORFIRIAS
Alfa-1 ANTITRIPSINA

ENF. POR DEPÓSITO HIERRO

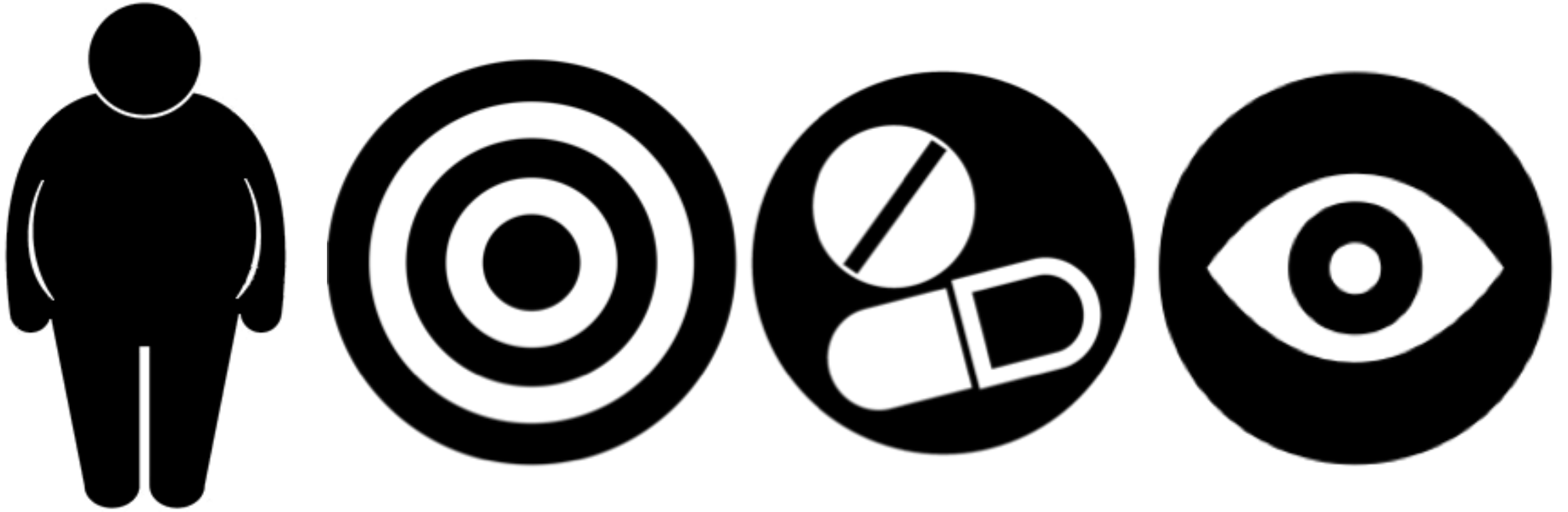


HEMOCROMATOSIS

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO GRASO



NASH



ESTEATOSIS/ESTEATOHEPATITIS/NASH

Lo primero... ACLARAR TÉRMINOS

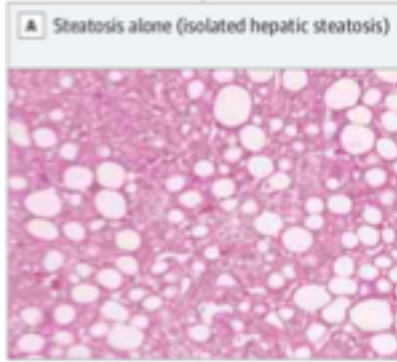
- ESTEATOSIS HEPATICA (EH)
- ENFERMEDAD HEPATICA POR DEPOSITO GRASO (EHDG)
- ESTEATOHEPATITIS GRASA NO ALCOHOLICA (EHGNA)
- NON ALCOHOLIC FATTY LIVER (NAFL)
- NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD)
- NON ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS (NASH)



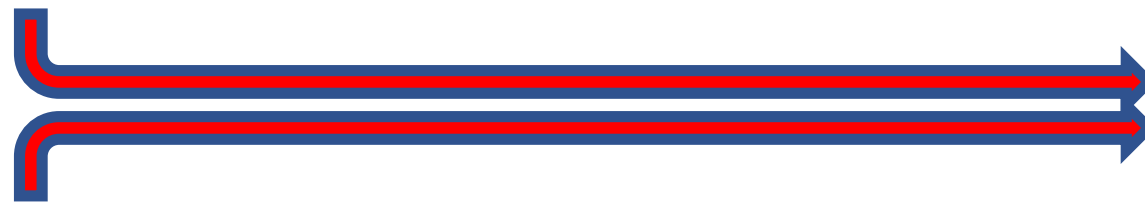
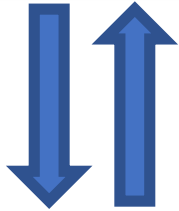


Historia Natural

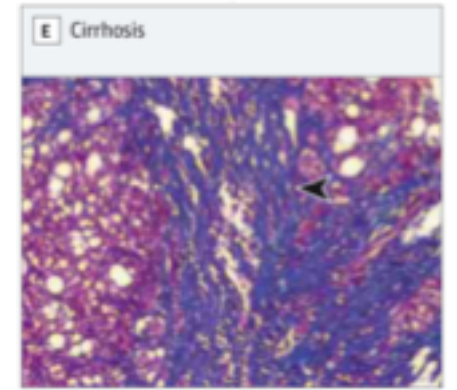
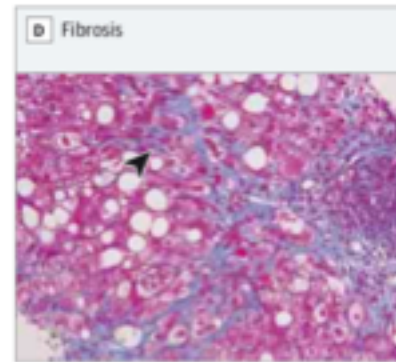
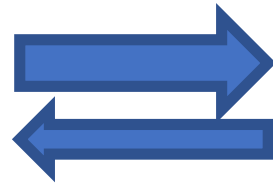
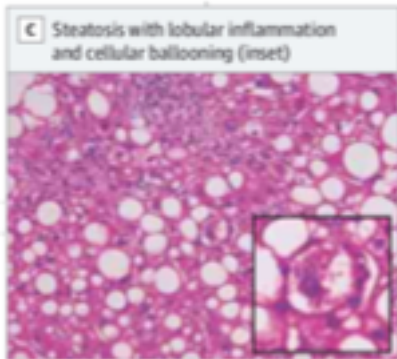
NAFL



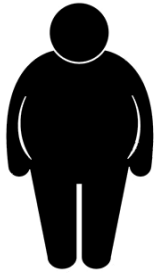
PROGRESIÓN RÁPIDA (20%, 1 STAGE F/2-3año)



NASH

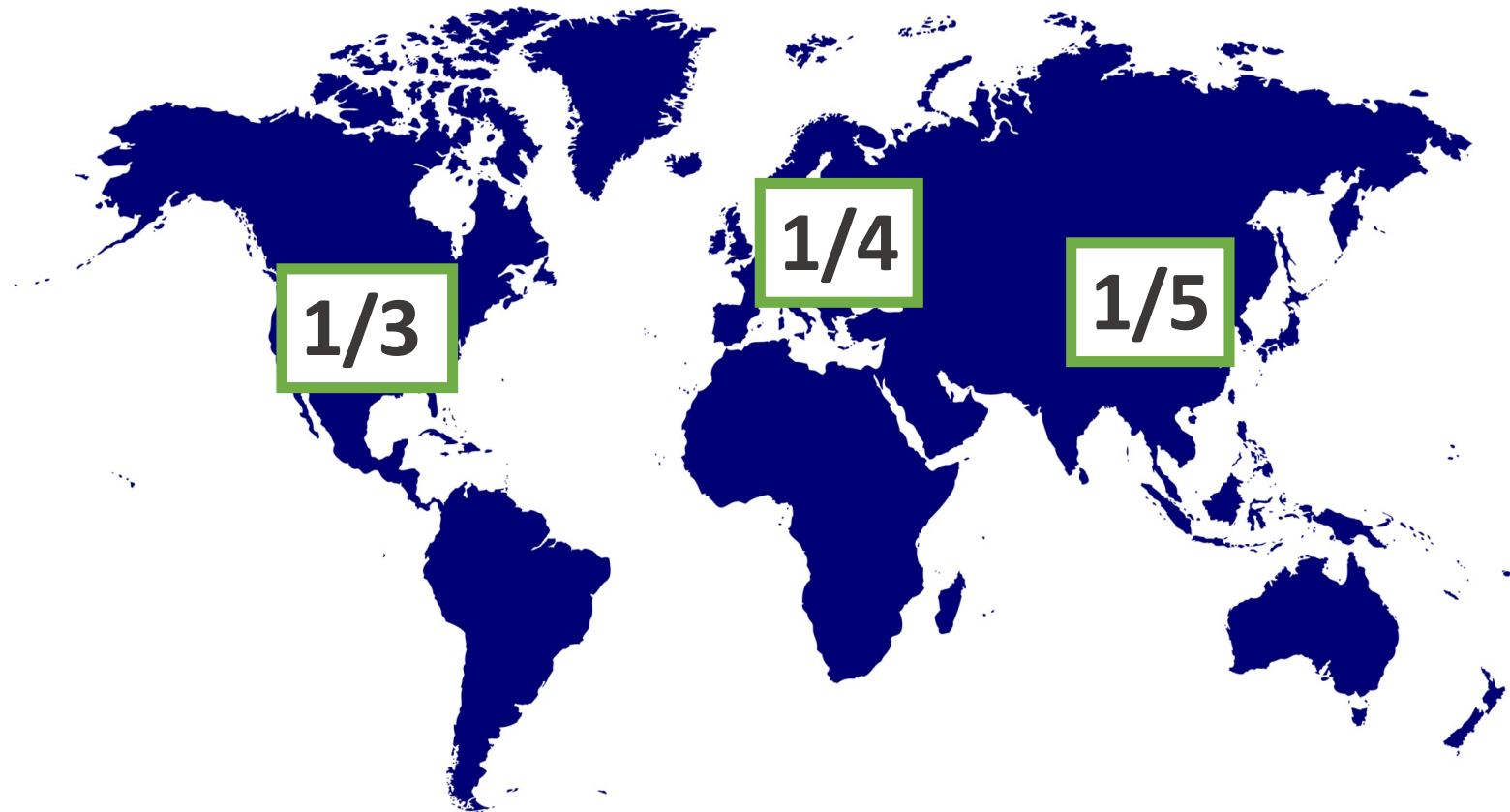


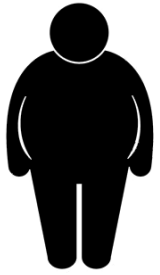
PROGRESIÓN LENTA (80%, 1 STAGE F/7año)



Epidemiología

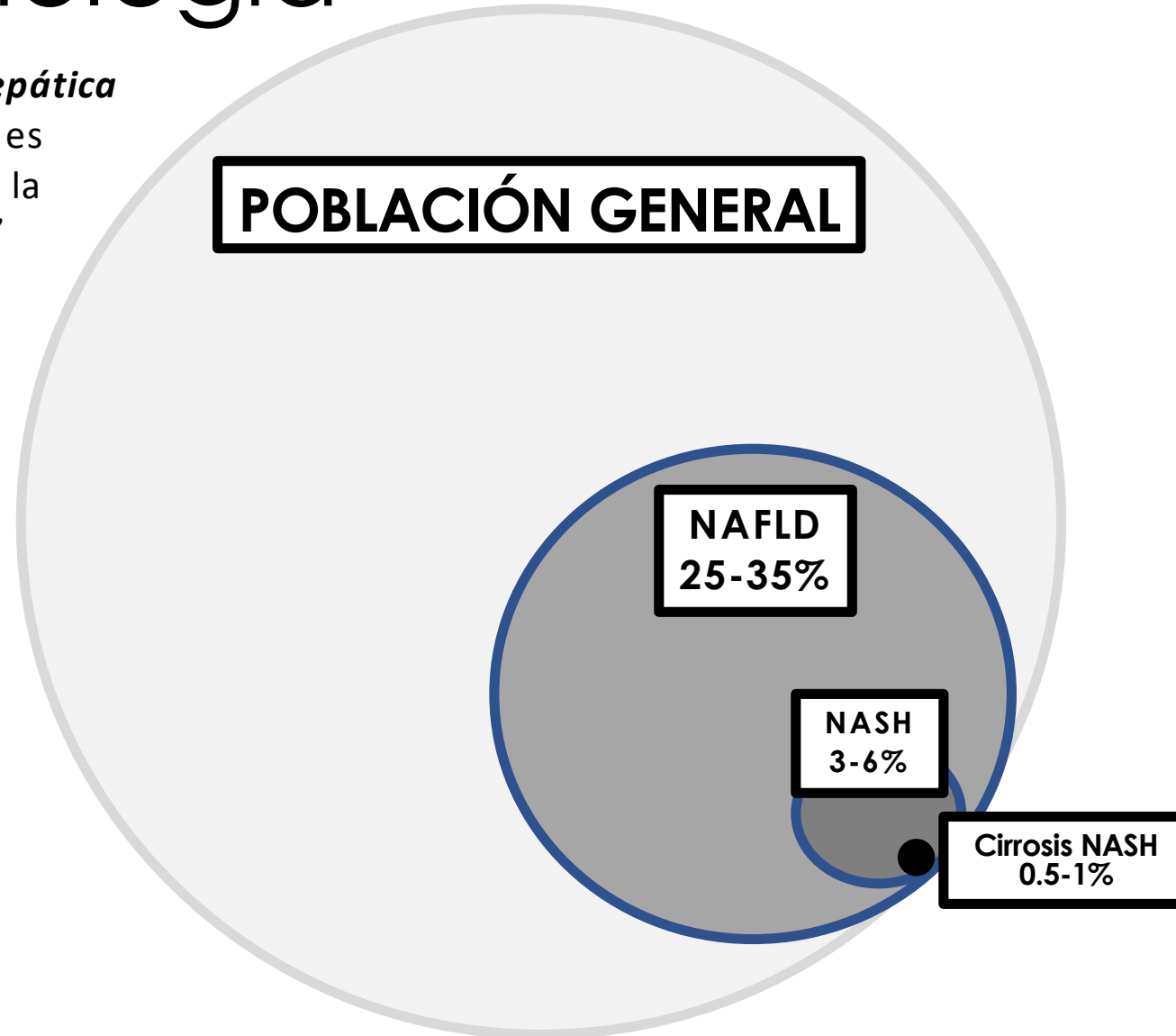
“La *enfermedad hepática* por depósito de grasa es *muy prevalente* en la población general.”

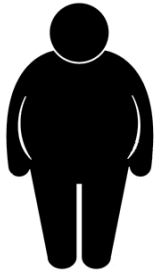




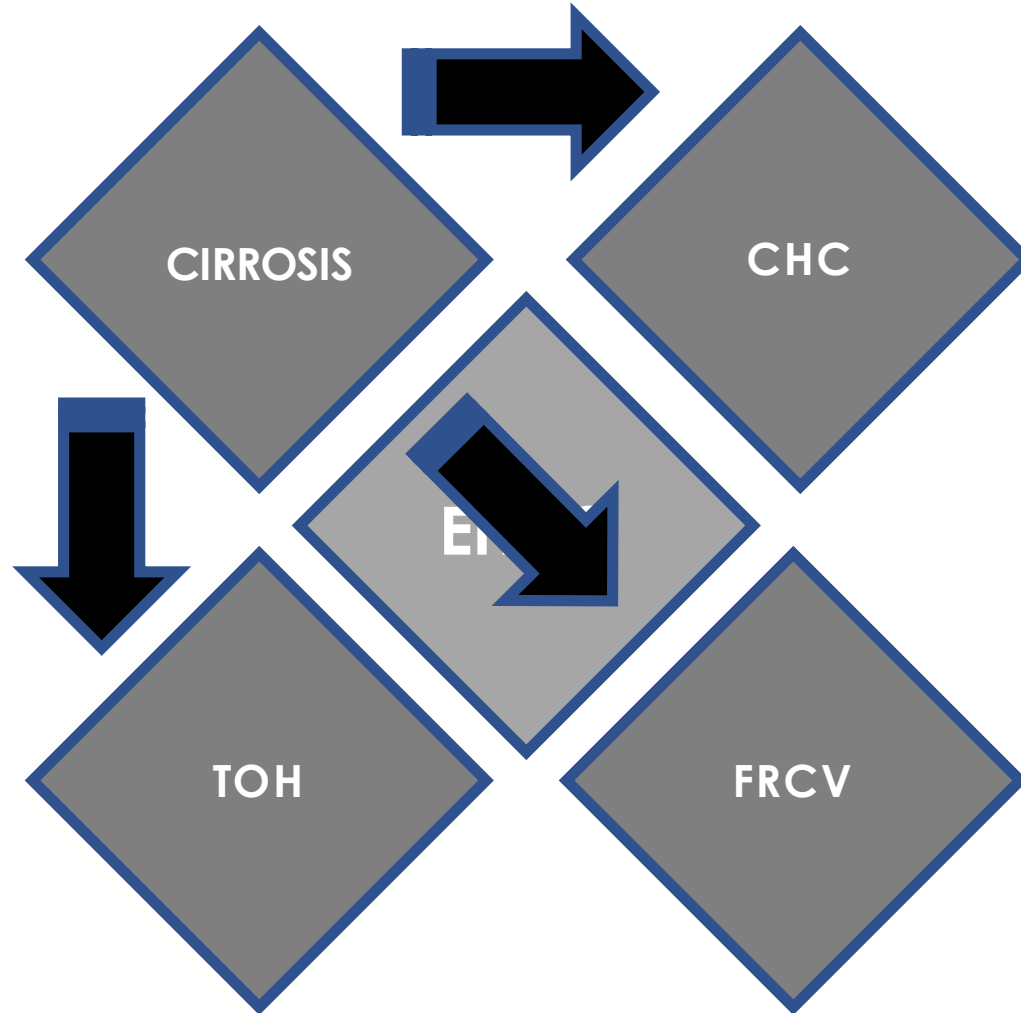
Epidemiología

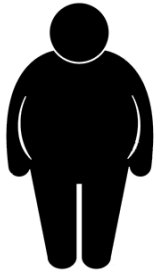
“La *enfermedad hepática* por depósito de grasa es *muy prevalente* en la población general.”





Epidemiología





Epidemiología



POBLACIÓN GENERAL

Aprox. 6% F significativa, 1% Cirrosis

| ESTUDIO | N | FIBROSIS SIGNIFICATIVA/CIRROSIS (F2/F3/F4) | NASH F3/F4 |
|---------------|------|--|------------|
| Roulot, 2011 | 1190 | 8% / 1% | 58% |
| Baba, 2011 | 423 | 14%* | 48% |
| Wong, 2012 | 922 | 2% | 58% |
| Fung, 2015 | 2493 | 1% | 42%** |
| You, 2015 | 159 | 2% | 91% |
| Koelher, 2015 | 3041 | 6% / 1% | 60% |

* F \geq 2; **of all studied population



Epidemiología DIABÉTICOS (China)

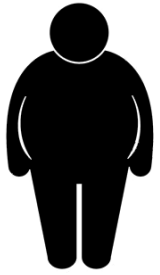


N = 1918

73%
NAFLD

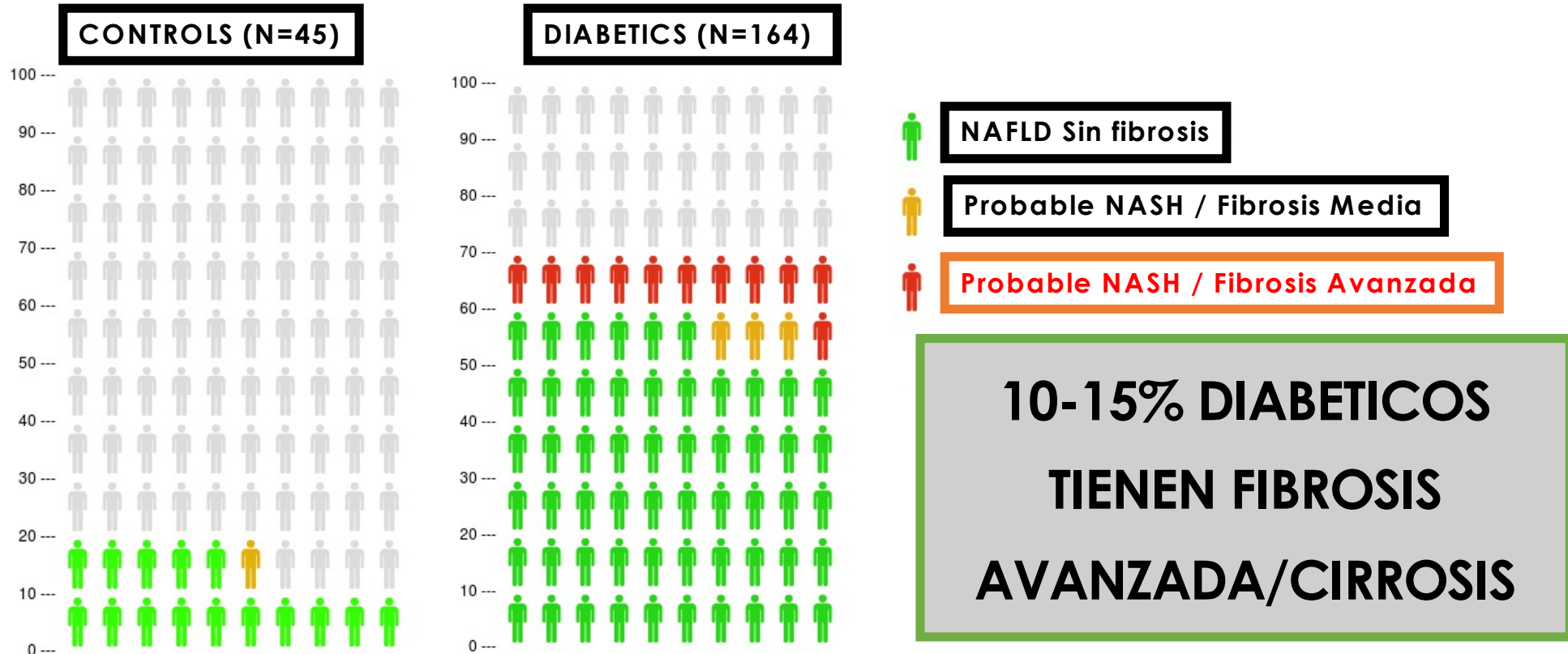


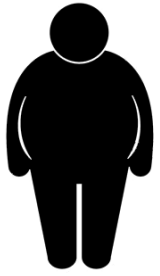
- 59% NAFL/NASH sin fibrosis
- 7% NASH con fibrosis media
- 7% NASH con fibrosis avanzada



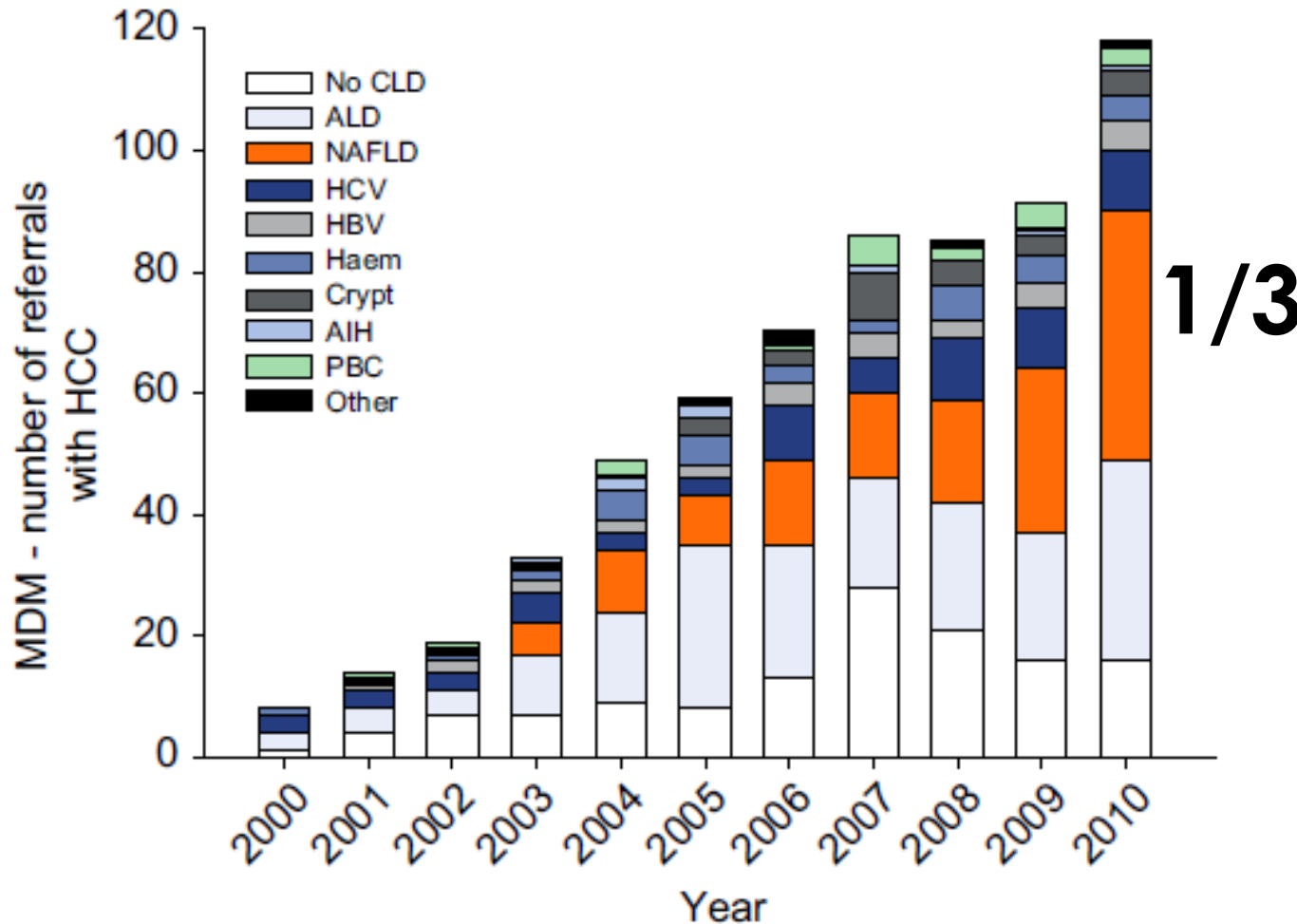
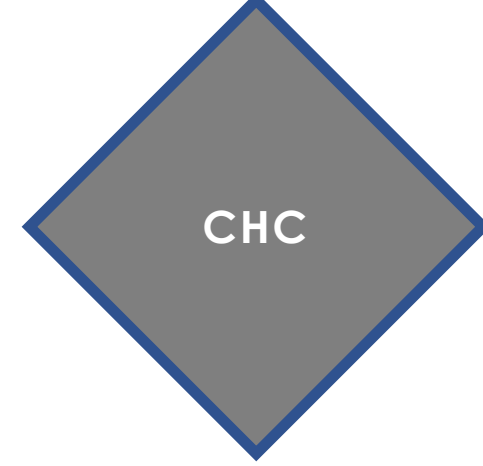
Epidemiología

DIABÉTICOS (ESTUDIO PRECISED, Barcelona)

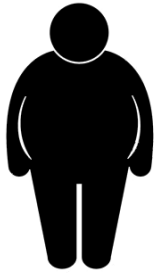




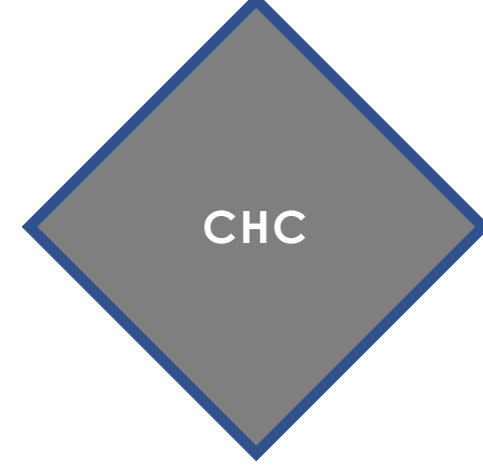
Epidemiología



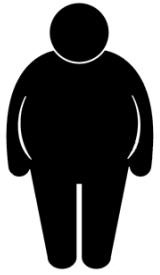
“La *enfermedad hepática por deposito graso* se ha convertido en la *primera causa de CHC* en UK y USA.”



Epidemiología



- *Asociación DM y obesidad con mayor riesgo de CHC en hepatopatías crónicas*
- *Riesgo 10 veces mayor en cirrosis NASH*
- *CHC en NAFLD:*
 - ***2/3 cirróticos***
 - ***1/3 no cirróticos***
- *Se diagnostica en estadios más avanzados*
- *Polimorfismos gen PNPLA3 útiles para detectar mayor riesgo de CHC , pero no coste efectivo actualmente.*



Epidemiología



“Si sigue la tendencia, la **enfermedad hepática por depósito graso** se convertirá en la **primera causa de Trasplante hepático** en 2020.”

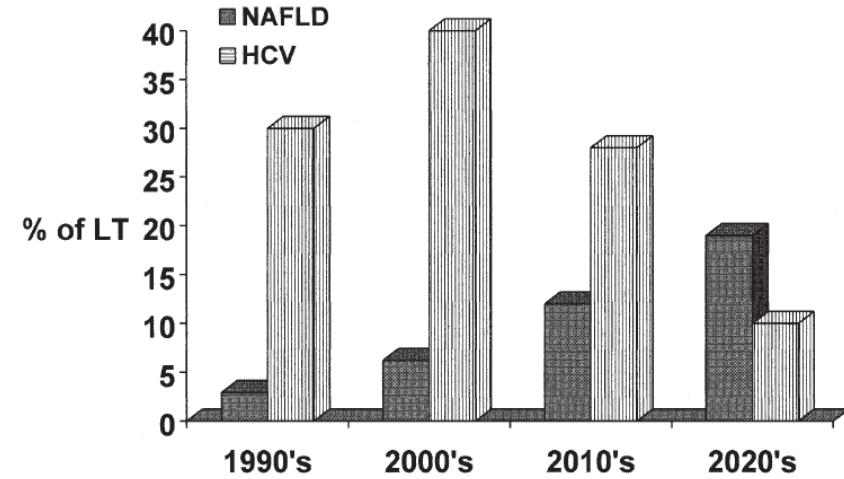
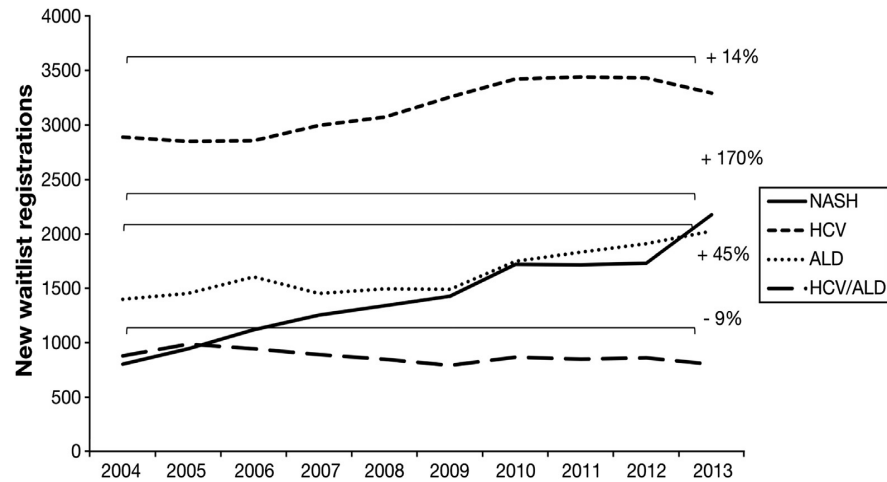
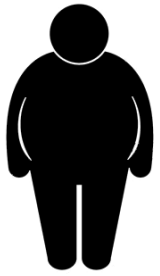
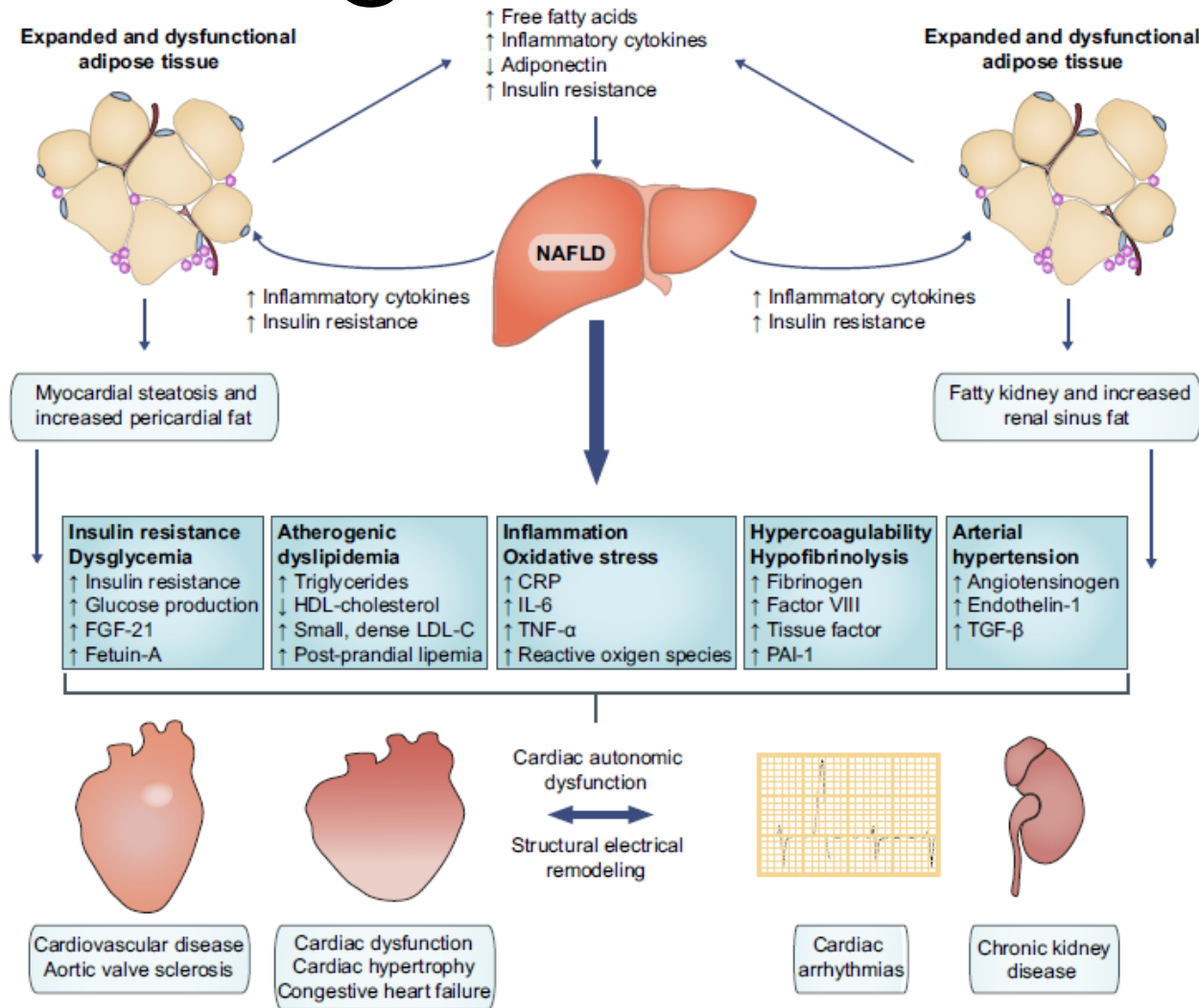
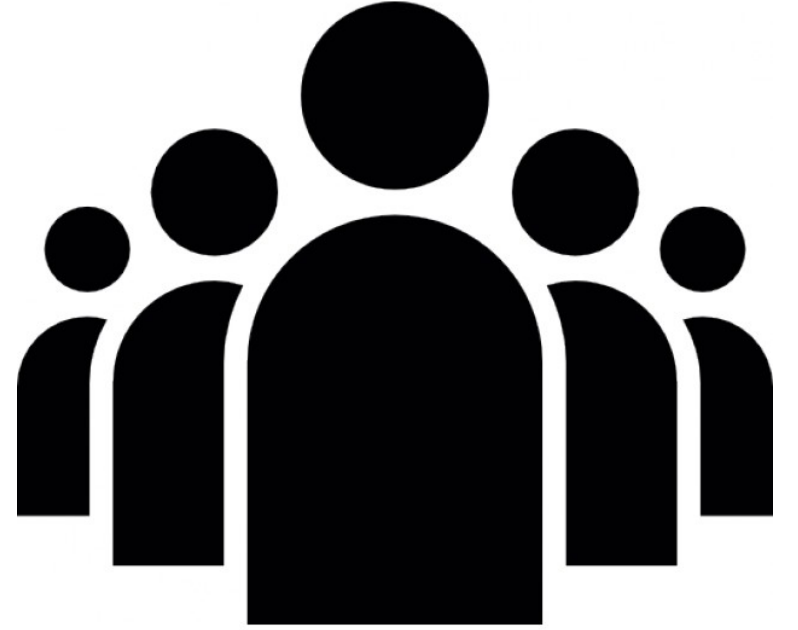


Figure 2. Projected relative frequencies of NASH and HCV as indications for liver transplantation (LT).



Epidemiología







Diagnóstico



1. **Confirmar** la **ESTEATOSIS**
2. **Excluir** el consumo de **ALCOHOL**
3. **EXCLUIR** otras causas.
4. **ESTADIFICAR** la fibrosis en hepatopatía crónica.
5. **BIOPSIA** ¿?



Diagnóstico

CONFIRMAR ESTEATOSIS



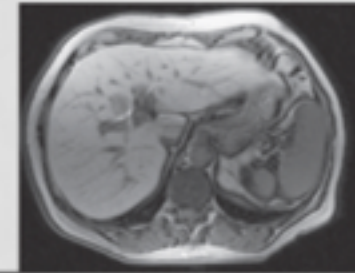
Ecografía hepática

- Sen: 80-100%. Esp: 90% para esteatosis > 30%
- Hígado brillante, **Hiperecogénico** respecto al riñón, Borramiento patrón vascular
- Consideraciones:
 - Esteatosis no visible si < 20-30%
 - Operador dependiente. / PEOR si IMC > 40



TAC abdominal

- Sen: 80%. Esp: 97% para esteatosis > 30%
- Hígado **hipodenso** respecto al bazo,
- Consideraciones:
 - Esteatosis no visible si < 20-30%
 - Artefactada por hierro, fibrosis
 - Mejor para obesos mórbidos



RM hepática

- Sen: 90%. Esp: 95% para esteatosis CUALQUIER GRADO
- Cuantificación. Inconveniente: Cara. Solo ensayos



Diagnóstico

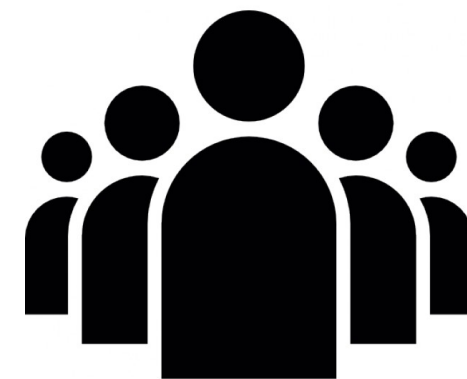
ESTADIFICACIÓN DE LA FIBROSIS



Biopsia hepática: Única forma fehaciente de diferenciar esteatosis simple de esteatohepatitis (NASH) y estadiar correctamente la fibrosis

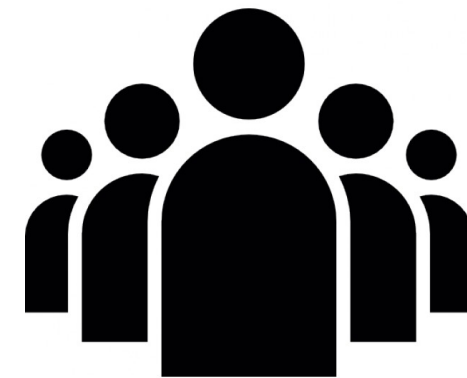


Diagnóstico





Diagnóstico



Diabetes, Obesidad, Riesgo Cardiovascular

Prevalencia: NAFLD 60-80%, Fibrosis Avanzada 10-15%

+ 879.000 Pacientesiii



Diagnóstico



¿Cómo predecir qué pacientes con esteatosis pueden tener lesiones importantes en el hígado?

- Factores predictivos *clínicos*.
- Parámetros predictivos *analíticos*.
- Nuevas técnicas de *imagen*.



Diagnóstico

FACTORES PREDICTIVOS CLÍNICOS



EDAD → Mayores 50 : 66% fibrosis avanzada

SEXO → V>M, Mujeres postmenop

RAZA → Hispánicos>Caucásicos>Af

SINDROME METABOLICO →

TRANSAMINASAS → Transamina

| Parámetro | Punto de corte |
|--|--|
| Obesidad central (perímetro abdominal) | > 102 cm hombres > 88 cm mujeres |
| Triglicéridos | > 150 mg/dl o dislipemia en tto |
| HDL | < 40 mg/dl hombres < 50 mg/dl mujeres |
| HTA | > 130/85 mmHg o HTA en tto |
| Glucemia basal | > 100 mg/dL o DM en tto |



Diagnóstico

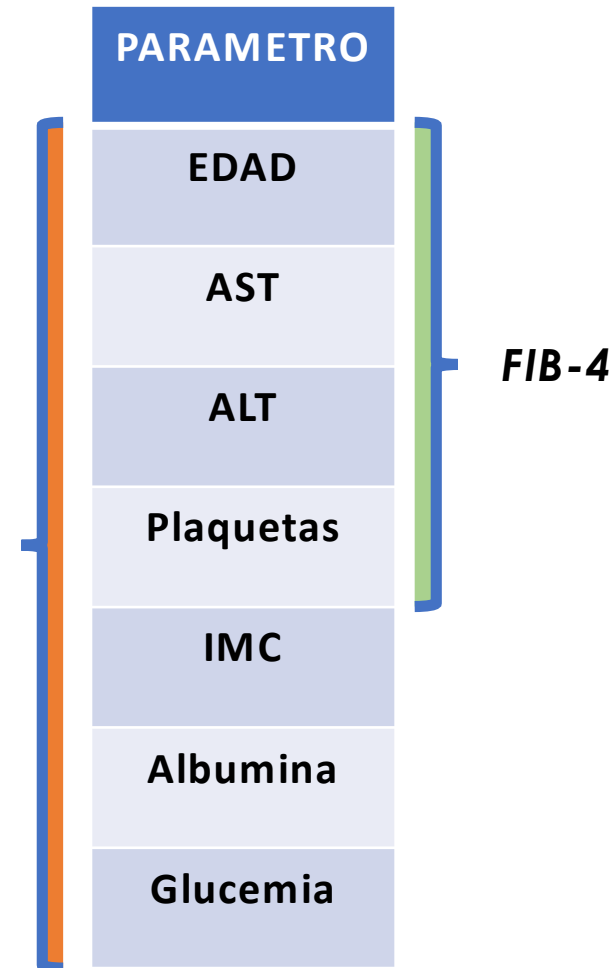
| Marcadores clínico-analíticos |
|-------------------------------|
| BAAT score |
| NAFLD Fibrosis score |
| BARD score |
| FIB-4 |
| APRI |

| | NFS | FIB-4 |
|---------------|-------------------|---------------|
| F0-F2 | < -1,455 | -1,3 |
| Indeterminado | De -1,455 a 0,675 | De 1,3 a 2,67 |
| F3-F4 | > 0,675 | > 2,67 |

PARÁMETROS PREDICTIVOS ANALÍTICOS



NAFLD F. S.





Diagnóstico

TÉCNICAS DE IMAGEN



Fibroscan®

❖ Puntos de corte:

| | F < 3 | F3-F4 |
|----------|-----------|-----------|
| Sonda M | < 7,9 kPa | > 9,6 kPa |
| Sonda XL | < 7,2 kPa | > 9,3 kPa |

Castera L, Vilgrain V, Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10:666-675.

- ❖ Metaanálisis en NAFLD (Kwok R, Aliment Pharmacol Ther 2014)
 - ❖ Buena eficacia para detectar extremos de fibrosis y sobre todo cirrosis (Area bajo la curva ROC: 0,95, VPP 79% VPN 99%) , pero no tanta para estadios intermedios



Diagnóstico

COMBINACIÓN DE TÉCNICAS



| | AUROC F4 | % indeterminado | Validado |
|-----------------------------------|----------|-----------------|----------|
| BARD | 0,75 | 25-30 | ++++ |
| FIB-4 | 0,86 | 30 | ++++ |
| NAFLD Fibrosis Score (NFS) | 0,85 | 24-40 | ++++ |
| Fibroscan | 0,95 | 25 | +++ |
| FS + NFS score | 0,98 | 20-30 | + |



Diagnóstico

RESUMEN DE RECOMENDACIONES



- **Factores de riesgo** para NASH: síndrome metabólico, historia familiar, edad...
De momento no existen marcadores no invasivos fiables para NASH
- **FIBROSIS:** factor pronóstico más importante en NASH.
- **Marcadores no invasivos:**
 - Aceptables para identificar casos de bajo riesgo de fibrosis avanzada / cirrosis (evidencia A2)
 - Menos fiables para identificar fibrosis avanzada a requiere confirmar con biopsia (evidencia B2)
- **Técnicas imagen** (elastografía) pueden ser más precisas que otros marcadores sanguíneos.
- **Combinación de tests** aumenta poder predictivo (evidencia B2).



Diagnóstico



¿A QUIÉN BIOPSIAR?

- Pacientes con ***alta sospecha de tener NASH*** o fibrosis significativa:
 - >> Sdre metabólico
 - >> NFS ó FIB-4 sugestivos
- Elastografía sugestiva de ***fibrosis significativa***
- Además, pacientes con NAFLD en los que existen ***otras causas de hepatopatía*** que puedan influenciar en la evolución natural



Diagnóstico



❖ HGNA o NAFL

- **Esteatosis** sola
- **Esteatosis** + inflamación lobulillar o portal (sin balonización)
- **Esteatosis** + balonización (sin inflamación)

❖ EHNA o NASH

- Combinación: **Esteatosis** + **Inflamación** + **Balonización**
-
- Otras características (no necesarias para el diagnóstico)
 - Inflamación portal
 - Infiltrados polimorfonucleares
 - Cuerpos de Mallory-Denk
 - Cuerpos apoptóticos
 - Esteatosis microvacuolar
 - Megamitocondrias



Diagnóstico



CLASIFICACIÓN NASH-CRN (CLINICAL RESEARCH NETWORK)

- **Grado de esteatosis (cantidad de grasa) (0-3)**
 - 0: mínima (menos del 5% del parénquima biopsiado);
 - 1: leve (6 %-33%);
 - 2: moderada (34-66%);
 - 3: grave (más del 67%).
- **Balonización hepatocelular (0-2)**
 - 0: ninguna / 1: leve / 2: marcada.
- **Inflamación lobulillar (0-3):**
 - 0: ninguna / 1 (menos de 2 focos x campo 20X) / ; 2: (2-4 focos por campo 20X); 3 (más de 4 focos por campo 20X).
- **Fibrosis :**
 - F0: ausencia de expansión fibrótica
 - F1a: fibrosis perisinusoidal visible solamente con técnica de Tricromico de Masson.
 - F1b: fibrosis perisinusoidal visible con técnica de coloración de hematoxilina/Eoxina y técnica de Tricrómico de Masson.
 - F1c: fibrosis periportal sin fibrosis perisinusoidal.
 - F2: fibrosis periportal y perisinusoidal.
 - F3: fibrosis en puentes.
 - F4: cirrosis establecida.

NAFLD activity score (NAS score): suma de esteatosis + balonización + inflamación

NASH : grado de esteatosis ≥ 1 , grado de inflamación lobular ≥ 1 , grado de balonización ≥ 1 .

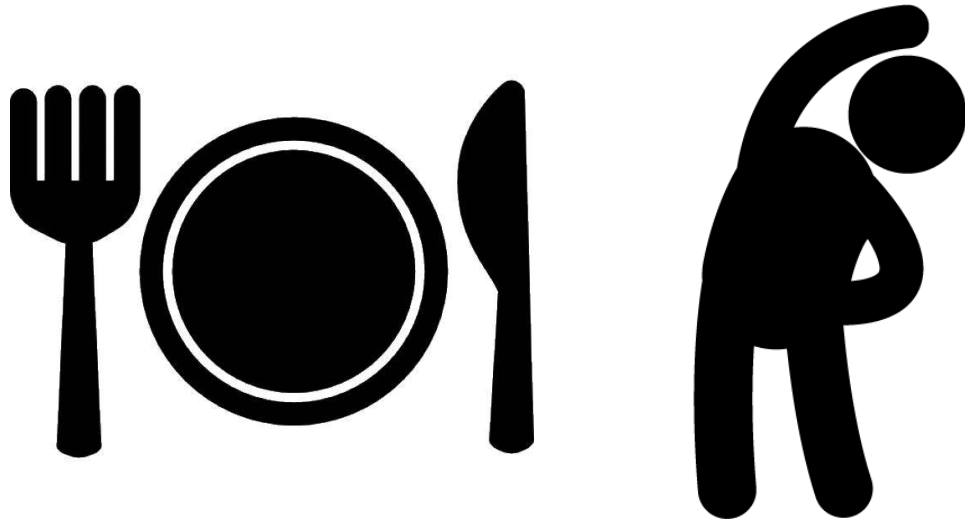
Fibrosis significativa : estadio de fibrosis igual o superior a 2.





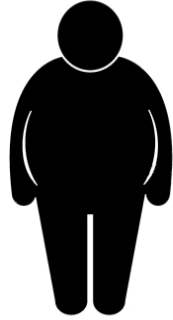
Intervención en el Estilo de Vida

Procedimientos Bariátricos





Tratamiento Médico



52 weeks of lifestyle intervention



% Weight loss (WL)

5%

7%

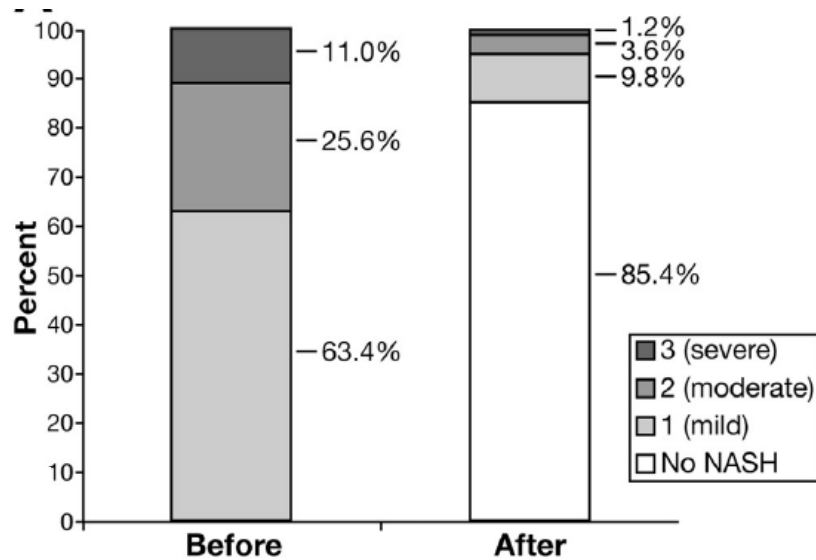
10%



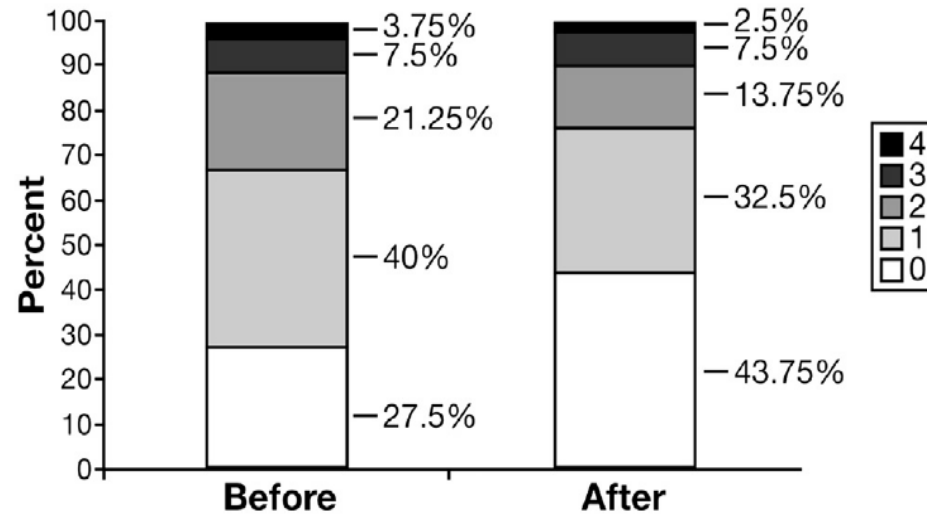


Tratamiento Quirúrgico

NASH
Resolución 80%



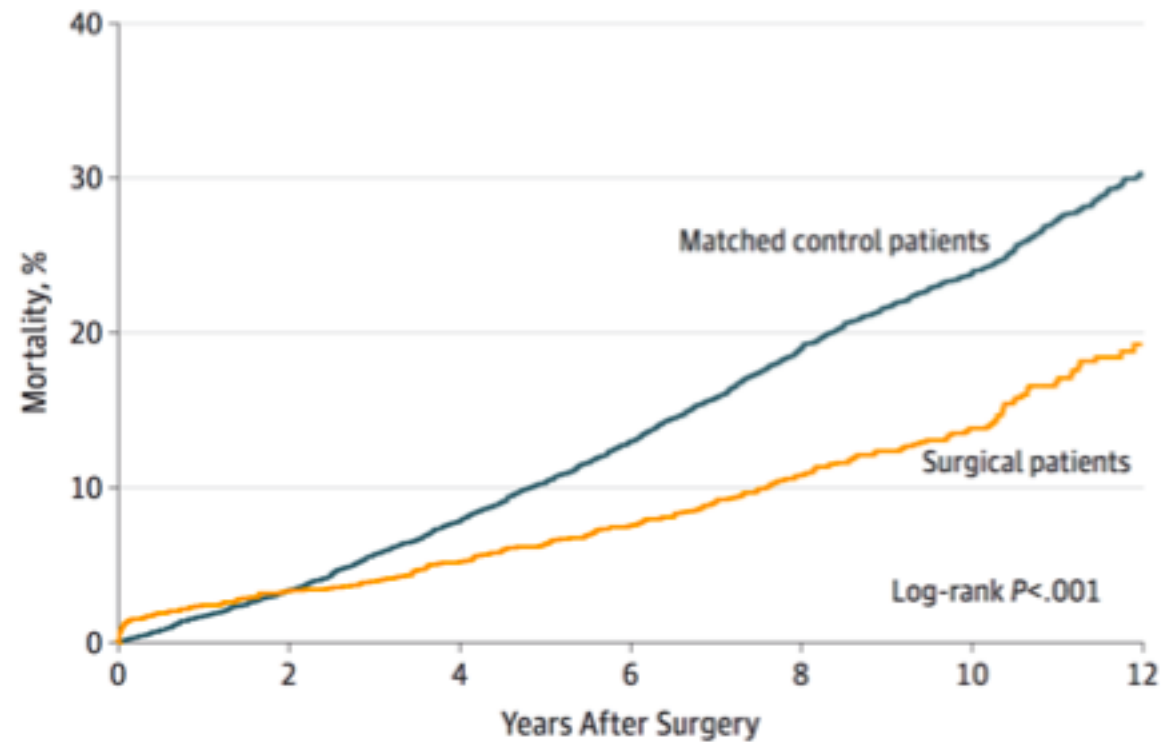
Fibrosis
Mejoría 34%





Tratamiento Quirúrgico

Mejoría de la Mortalidad tras la cirugía



1B

| No. at risk | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 |
|--------------------------|------|------|------|------|------|------|-----|
| Matched control patients | 7462 | 7114 | 5306 | 3878 | 2641 | 1407 | 472 |
| Surgical patients | 2500 | 2416 | 1868 | 1412 | 1004 | 552 | 185 |



Tratamiento Farmacológico

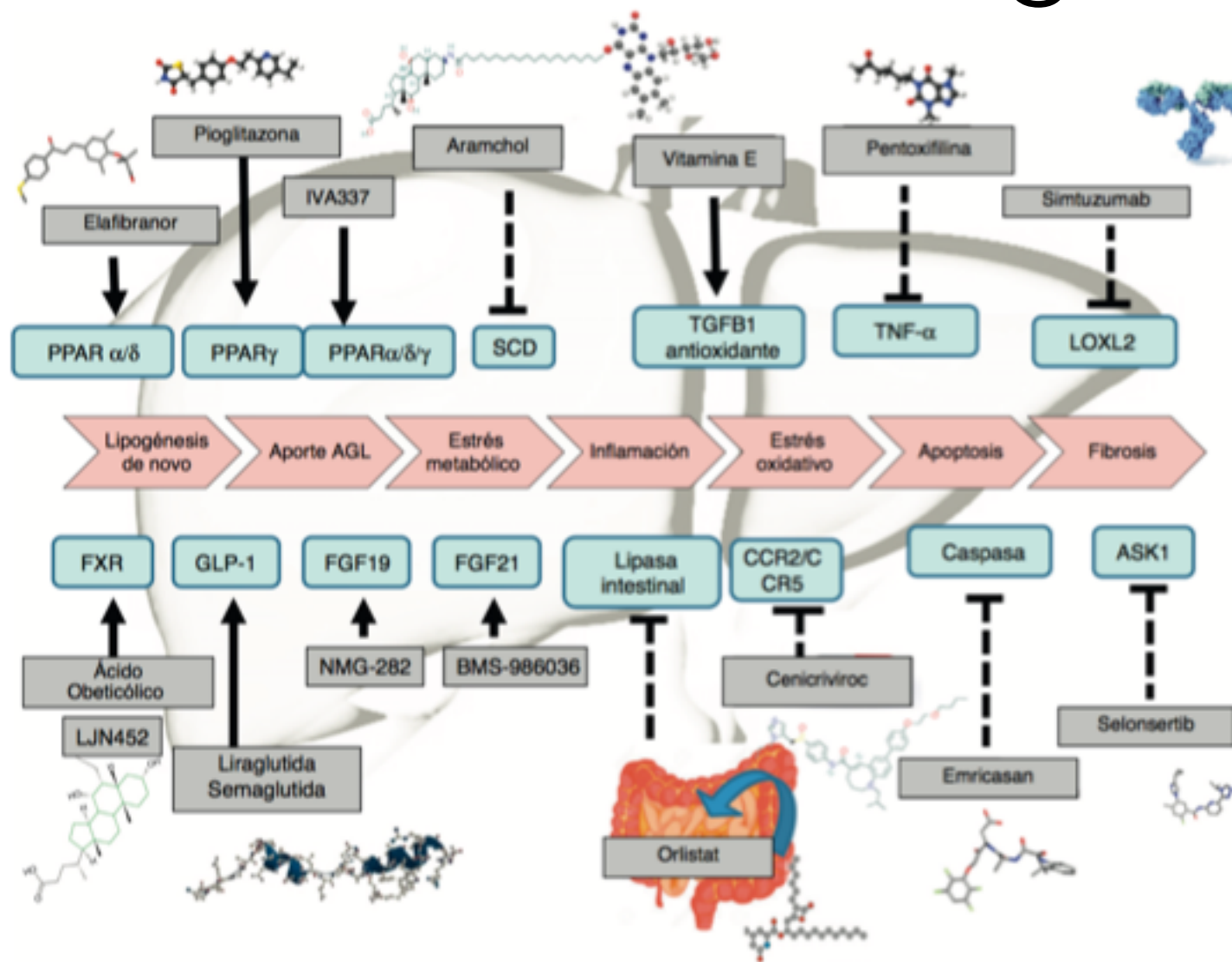
***NO HAY TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
APROBADO PARA EL NASH***

...Pero:

- Vitamina E
- Liraglutida
- Pioglitazona



Tratamiento Farmacológico





Tratamiento Farmacológico

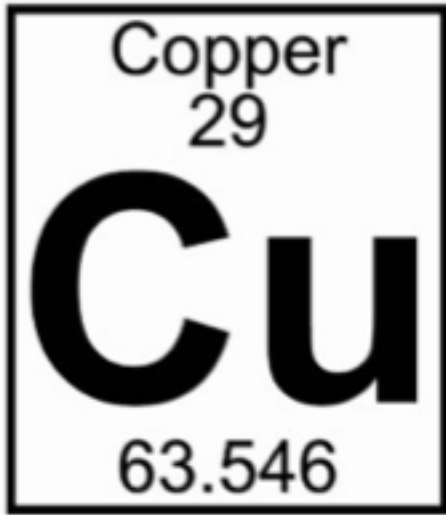
Indicaciones de tratamiento farmacológico (evidencia B1):

- **NASH con Fibrosis igual o superior a 2**
- **NASH con riesgo alto de progresión:**
 - edad > 50
 - Diabéticos
 - Pacientes con síndrome metabólico
 - Elevación persistente de transaminasas
 - NASH con intensa actividad histológica (actividad necroinflamatoria).



Tratamiento Farmacológico

- **Pioglitazona:** se puede usar para tratar NASH demostrado por biopsia, (diabéticos o no). RAM: ganancia ponderal, fracturas óseas, insuf cardíaca (evidencia 2B)
- **Vitamina E** 800 UI/d para pacientes no diabéticos – no cirróticos con NASH demostrado por biopsia. RAM: cáncer de próstata, ictus hemorrágico (evidencia 2B)
- **Metformina, AUCD, Pentoxifilina, orlistat, ácidos grasos poliinsaturados (PUFA)** NO beneficio histológico frente a placebo o datos insuficientes
- **Estatinas:** no se pueden recomendar para el tratamiento específico del NASH (aunque sí son eficaces en el control de la dislipemia). (evidencia 1B)



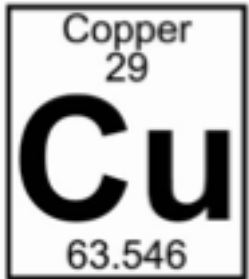
ENFERMEDAD DE WILSON



DEFINICIÓN

Enfermedad de Wilson: enfermedad autosómica recesiva caracterizada por un trastorno del metabolismo del cobre que conlleva a una excesiva acumulación del metal en el organismo principalmente, hígado, cerebro, riñón, ojos

Su baja prevalencia, la variable expresividad clínica y la ausencia de un marcador diagnóstico sensible y específico hacen que el diagnóstico sea difícil y que no existan apenas estudios aleatorizados sobre los diferentes tratamientos.



EPIDEMIOLOGÍA

> ***Presentación universal.***

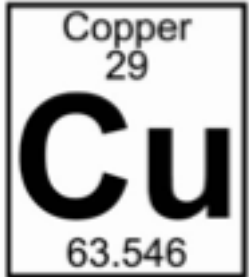
- Baja incidencia (1/30.000-100.000 nacidos vivos)
- Baja prevalencia (30 casos/millón hab)

> ***Frecuencia de alteración genética*** (heterocigosis): 1/90-150

> **Claramente infraestimada (baja concienciación sobre la enfermedad infradiagnóstico)**

> Las diferentes mutaciones pueden desempeñar un papel en :

- Edad aparición
- Curso evolutivo
- Cuadro clínico (hepático/neurológico)
- Respuesta al tto.



ETIOLOGÍA

- > Herencia ***autosómica recesiva***
- > ***Cromosoma 13*** : mutación gen **ATP-7-B (mutación dos alelos)** codifica proteína transportadora de cobre (ATPasa-2)
 - Numerosas mutaciones (> 500), en el gen ATP7B.
 - 380 con influencia patogénica
 - La más común (aprox 40%): • His1019Glu
 - Leu708Pro



CICLO DEL COBRE

Cobre dietético >> absorción intestinal >> Transporte al hígado

- En los hepatocitos:
 - 1) captado por las metalotioneínas para su almacenamiento
 - 2) incorporado a apoceruloplasmina para formar ceruloplasmina
 - 3) Cu unido a la ceruloplasmina se distribuye desde el hígado a otras partes del organismo (95%ceruloplasmina, 5% libre)
- Cobre en exceso es eliminado por **vía biliar** y excretado en las heces (vía de eliminación más importante)



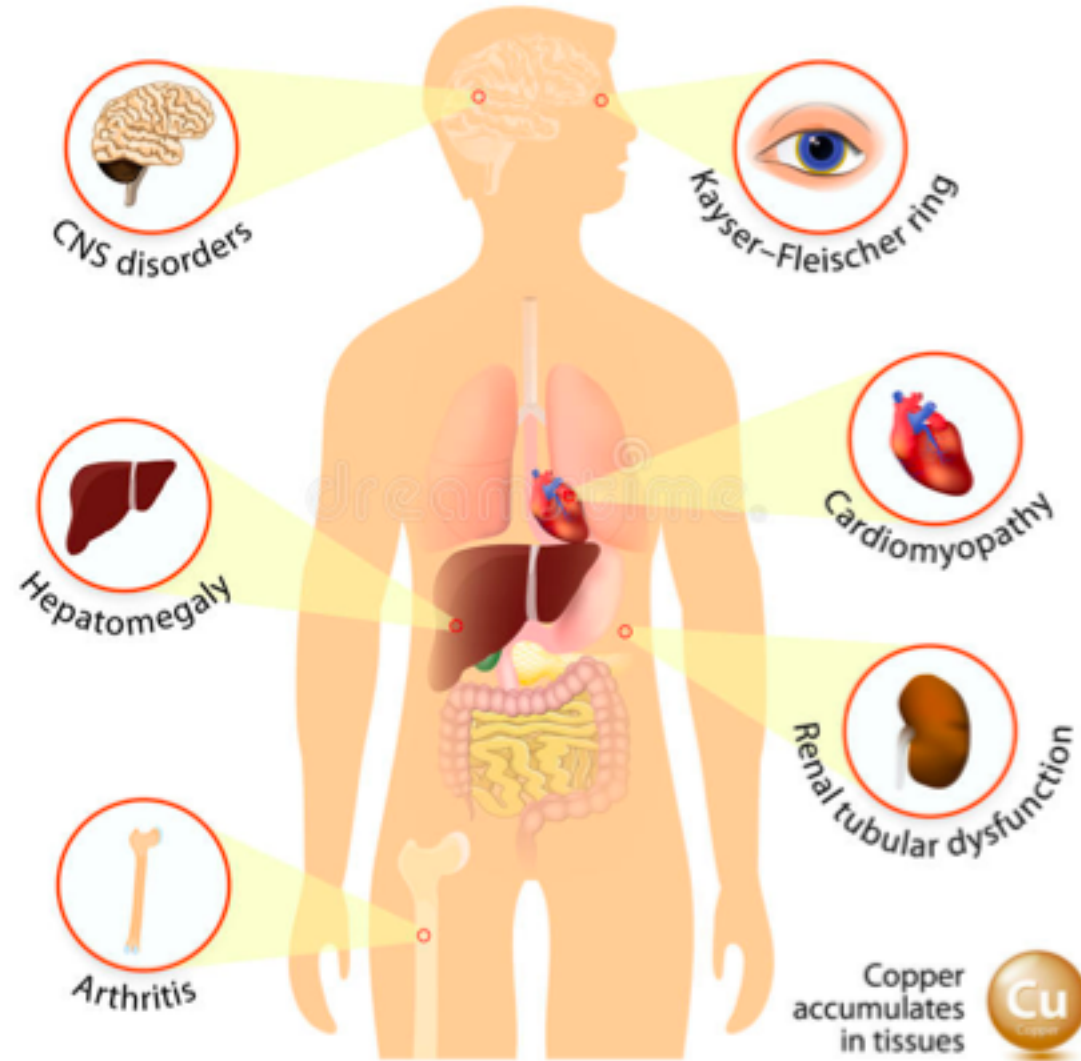
CICLO DEL COBRE





CLÍNICA

WILSON'S DISEASE





CLÍNICA

- Edad presentación (mayoría de casos): **5-35 años.**
- Varias formas de presentación:
 - Niños : hepatopatía (hígado graso)
 - Adolescentes y adultos: síntomas neuropsiquiátricos +/- hepatopatía
 - Asintomáticos



CLÍNICA

- Hipertransaminasemia asintomática

- Hepatitis aguda

Enfermedad hepática crónica

- Amplio espectro : desde esteatosis macro-micro hasta cirrosis. 50% hialina de Mallory y agregados de Cu.
- Cirrosis igual que otras etiologías,
- **Raro hepatocarcinoma**

PRESENTACIÓN HEPÁTICA



Insuficiencia hepática aguda grave:

- 5% de los casos hepáticos
- St mujeres jóvenes 20 años aprox.
- Mayoría con cirrosis de base.
- Tb puede aparecer al abandonar tto.
- Rasgos:
 - Anemia hemolítica no autoinmune (Coombs negativa)
 - FAL descendida (FAL/Br < 4). Sen y Esp 95%)
 - Anillo K-F 50% casos (no aplicable en paciente en UCI)
 - Insuf renal
- Sin trasplante, pronóstico ominoso (6-12% indicaciones de TH)



CLÍNICA

PRESENTACIÓN NEUROLÓGICA



- **Manifestación extrahepática más frecuente**
 - 50% única manifestación.
 - 50% asoc a hepatopatía (*degeneración hepato-lenticular*)
- Apartir de los 20-30 años (también observado en niños de 6-10)
- **Fases iniciales**(niños): alteración sutil comportamiento, menor rendimiento escolar, empeoramiento escritura o dibujo

Fases posteriores:

- Extrapiramidalismo por afectación de ganglios de la base (nucleo lenticular= putamen + pálido):
 - 1) *Trastornos del movimiento: Temblor aleteante, Ataxia y distonía.*
 - 2) *Disartria, babeo, disfagia, incoordinación, alteraciones autonómicas. facies inexpresiva, , rigidez Parkinson-like. invalidez extrema e incapacidad de hablar*
 - *Otras: pérdidas memoria, cefaleas y convulsiones* No está alterado el intelecto



CLÍNICA

PRESENTACIÓN PSIQUIÁTRICA



- Pueden ***preceder a las hepáticas y neurológicas***
- Hasta un **20%** : solo síntomas psiquiátricos como presentación inicial
- Hasta un **50%** : neurológicos + psiquiátricos
- Adultos:
 - Depresión bipolar, trast de la personalidad (antisocial), rasgos psicóticos (esquizofrenia paranoide) cambios en el comportamiento.
 - No hay deterioro cognitivo hasta el final.
- 50% de los pacientes con hepatopatía(leve o avanzada.)



CLÍNICA

PRESENTACIÓN OCULARES



1. Anillo de Kayser-Fleischer

- Acumulo de cobre en la membrana l

- **Visible en**

- **50% de los pacientes con manifestación**

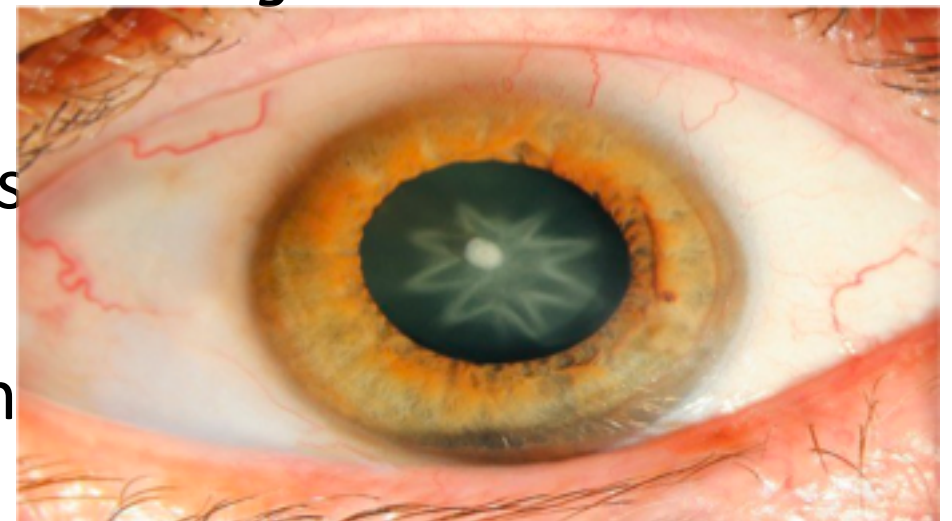
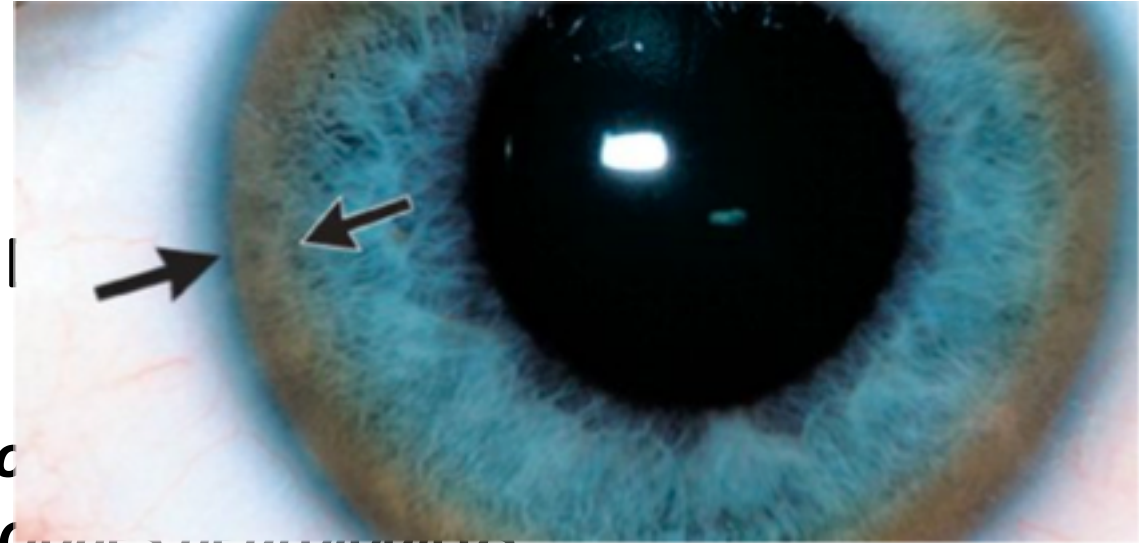
- **> 95% de los pacientes con manifestaciones neurológicas.**

- En niños no suele evidenciarse.

- No patognomónico: enfermedades coles

- Desaparece tras 6 meses de tto.

2. Cataratas en girasol que no obstruyen





CLÍNICA

OTRAS PRESENTACIONES



- **Episodios de anemia hemolítica:**

- incremento Cu en plasma y en orina
- Puede existir hemólisis de bajo grado antes de los síntomas hepáticos / neurológicos
- **Descartar EW en adolescente con anemia hemolítica Coombs negativo**
- **En el embarazo: puede confundirse con un HELLP**

- **Trastornos función túbulo renal**

- Proximal(Acidosis tubular(Fanconi) ,Distal(nefrolitiasis)

- **Trastornos cardiacos**

- Cardiomiopatía, arritmias, ICC

- **Trastornos osteoarticulares**

- Condrocálcinosis, artrosis

- **Trastornos endocrinológicos**

- Hipoparatiroidismo, panhipopituitarismo, amenorrea, infertilidad



DIAGNÓSTICO

- EW debe buscarse en pacientes con alteraciones hepáticas o síntomas neuropsiquiátricos de causa incierta. (la edad “per se” no elimina el diagnóstico) *Evidencia A1, EASL GPC 2012.*
- **EL DIAGNÓSTICO SE BASA:**
 - Historia clínica y Exploración física
 - **Analítica de sangre y orina**
 - **Anillos de Kayser-Fleischer**
 - Pruebas imagen
 - Biopsia hepática
 - Test genético

**NINGÚN DATO
ANALITICO
ES CONCLUYENTE**



DIAGNÓSTICO

SCORE DE LEIPZIG 2001

Síntomas y signos clínicos típicos

| | |
|-----------------------------------|---|
| Anillos de Kayser-Fleischer | |
| Presentes | 2 |
| Ausentes | 0 |
| Síntomas neurológicos** | |
| Severos | 2 |
| Moderados | 1 |
| Ausentes | 0 |
| Ceruloplasmina sérica | |
| Normal (>0,2g/L) | 0 |
| 0,1-0,2g/L | 1 |
| <0,1g/L | 2 |
| Anemia hemolítica Coombs-negativa | |
| Presente | 1 |
| Ausente | 0 |

Otros tests

| | |
|---|----|
| Cobre hepático (en ausencia de colestasis) | |
| >5x LSN (>4μmol/g) | 2 |
| 0,8-4μmol/g | 1 |
| Normal (<0,8μmol/g) | -1 |
| Gránulos Rodanina-positivos* | 1 |
| Cobre urinario (en ausencia de hepatitis aguda) | |
| Normal | 0 |
| 1-2xLSN | 1 |
| >2xLSN | 2 |
| Normal, pero >5xLSN después de la D-penicilmamina | 2 |
| Análisis de mutaciones | |
| Detectadas en ambos cromosomas | 4 |
| Detectadas en 1 cromosoma | 1 |
| 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.



DIAGNÓSTICO

• SALVEDADES CERULOPLASMINA:

| Falsos negativos (ceruloplasmina falsamente normal) | Falsos positivos (ceruloplasmina falsamente baja) |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Estado inflamatorio (reactante) - Embarazo / anticonceptivos - Análisis realizado mediante otros métodos (no enzimático) | <ul style="list-style-type: none"> - Malabsorción - Cirrosis avanzada - Aceruloplasminemia congénita - Portadores heterocigotos mutación EW |

| | Normal |
|--------------------------------|----------|
| -Ceruloplasmina (mg/dL) | 20-35 |
| -Cu sérico (µg/L) o cupremia | 700-1520 |
| -Cu urinario (µg/d) o cupruria | <40 |
| -Cu hepático (µg/g p.s.) | 20-50 |

• SALVEDADES CUPREMIA: (=Cobre libre + Cu unido a ceruloplasmina)

- CUPREMIA depende de la CERULOPLASMINA. Puede estar disminuido (unido a ceruloplasmina), normal o elevado (si IHAG).
- **Mejor determinar Cobre libre que cobre total (EW: Cu libre elevado)**
- $Cu \text{ libre} = Cu \text{ total (mcg/dL)} - ceruloplasmina \text{ (mg/dL)} \times 3.$
- UTILIDAD PRINCIPAL de determinación de cobre libre: eficacia del tratamiento (tto eficaz si reduce Cu libre a < 10mcg/d)

| Cu libre | Etapas |
|--------------|-----------------|
| < 10 mcg/dL | EW asintomática |
| 10-20 mcg/dL | EW sintomática |
| > 20 mcg/dL | EW sintomática |

• SALVEDADES CUPRURIA 24 H

- **95% Pacientes con EW: cupruria elevada.** (Cu libre procedente de los hepatocitos, el que no se ha podido incorporar a la apoceruloplasmina)
- **FALSOS NEGATIVOS:** Cupruria **falsamente baja** si mala recogida de orina y en el 5% de los pacientes con EW



DIAGNÓSTICO

PRUEBAS DE IMAGEN

- **TAC:**

- Normal
- Atrofia: córtex, núcleo caudado, tronco encéfalo, cerebelo
- Hipodensidad: núcleo lenticular

- **RM:**

- Lesiones hiperintensas en T2 e hipointensas en T1.
- Regiones: tálamo bilateral y núcleos lenticulares (putamen , globo pálido), núcleo caudado, tronco encéfalo, núcleo dentado (imagen de “**cara de oso panda**”), bulbo.
- Hallazgos en imagen más intensos y diseminados en pacientes con clínica neurológica franca.



DIAGNÓSTICO

BIOPSIA HEPÁTICA

- ***Hallazgos histológicos*** (antes de desarrollar la cirrosis):
 - **esteatosis**
 - **necrosis focal**
 - **núcleos de glucógeno en el hepatocito**
- Con la evolución de la enfermedad: **Fibrosis periportal y cirrosis**
- ***Tinción de Orceína***: evidencia complejos lisosomales de cobre.
- Solo positiva en 10%
- ***Patognomónico (microscopio electrónico)***: Cambios mitocondriales (dilatación de los extremos de las crestas mitocondriales)



DIAGNÓSTICO

BIOPSIA HEPATICA

- **INDICACIONES:**

- Sospecha clínica o analítica, pero dx no seguro
- Utilidad principal: **cuantificar Cu hepático**

| Concentración de Cu en tejido hepático seco | Interpretación |
|---|----------------------|
| < 50 mcgr/gr | Wilson improbable |
| 50-250 mcgr/gr | Wilson probable* |
| > 250 mcgr/gr | Wilson seguro |

Salvedades:

- Longitud biopsia adecuada (> 1 cm). Error de muestreo



DIAGNÓSTICO

TEST GÉNÉTICO

- **Diagnostico de EW:** cuando se encuentra una mutación de los dos alelos (cromosomas) del gen ATP7B (en homocigosis o en heterocigosis compuesta)
- **Poco útil.**
 - Mutación solo se detecta en el 30% de los análisis genéticos
 - Caro y no siempre disponible.
- **DOS indicaciones principales:**
 - **Estudio de familiares de pacientes con una mutación conocida.**
 - **Casos en los que no se llega al dx mediante lab + biopsia**
 - Estrategia: Buscar la mutación concreta según la que predomine en esa región.
(Más frec en Europa: H1069G)



DIAGNÓSTICO

CRIBADO FAMILIAR

- **Es obligatorio evaluar a la familia de un paciente**
 - 25% de posibilidad de homocigosis en hermanos
 - 0,5% de posibilidad de homocigosis en los hijos.
- **Complejo:**
 - **Si se conoce la mutacion** del caso índice > analisis de mutaciones con sondas alélicas específicas (Evidencia 1-B)
 - **Si se desconoce la mutación** del caso índice > se recomienda análisis de haplotipos , aunque es más fácil la opción del **seguimiento clinico analítico (ceruloplasmina, cupruria) + lampara hendidura** cada 5 años a familiares asintomáticos.
- **RM:** no útil para cribado



Tratamiento

**PREVIO AL TRATAMIENTO:
EVALUACION NEUROLÓGICA y
RMN CEREBRAL**

OBJETIVO:

- Inicialmente: eliminar el exceso de cobre
- Luego: mantener los niveles, impidiendo su reabsorción

➤ ***Dieta pobre en cobre***

- Evitar: frutos secos, chocolate, marisco, setas, vísceras (paté), setas)
- Papel secundario (dieta totalmente libre de cobre : imposible)

➤ ***Fármacos: “de por vida”***

- Quelantes: **Penicilamina, Trientina, (tetratiomolibdato de amonio?)**
- Inductores de metalotioneinas: **Zinc**
- *“Faltan ensayos clinicos con numero mayor de pacientes”*

➤ ***Trasplante hepático en casos de hepatopatía grave***

- La EW neurológica aislada o asociada a hepatopatía leve NO es indicación de trasplante



Tratamiento Farmacológico

¿Qué agente utilizar?

| Situación clínica | Fármaco | Evidencia |
|-------------------------|--|-----------|
| Hepatopatía sintomática | D-penicilamina (+ potente) Trientina mejor tolerada (sobre todo si cirrosis descompensada) | B-1 |
| Enfermedad neurológica | sales de Zn (aunque pueden iniciarse quelantes a dosis bajas) | C-2 |
| Pacientes asintomáticos | sales de Zn (aunque algunos pacientes se vuelven sintomáticos → → cambiar a quelante) | B-1 |



| | Penicilamina | Trientina | Zinc (sulfato, acetato) | Tetratiomolibdato |
|---------------------------------|---|---|---|---|
| Momento | -Inicio -Mantenimiento | -Inicio -Mantenim. | -Mantenimiento -Inicio en asintomáticos | - Inicio. Solo si neurotoxicidad GRAVE -Experimental. |
| Mec acción | -Aumenta excreción urinaria de Cu | - Aumenta excreción urinaria de Cu | . Disminuye absorción intestinal de Cu | -Quelante más potente. Complejo no tóxico que impide su uso por el organismo |
| Dosis | 1-1,5 gr/día v.o. en 3 tomas + piridoxina (Vitamina B6) 25-50 mg/d Casos graves hasta 4g/ día. | 0,75-1,5 g/día en tres tomas | 150 mg/día en 3 tomas | 120 mg/día en 6 dosis x 8 semanas . Luego suspender y pasar a tto con Zn. |
| Control de cumplimiento | -Cupruria 200-250 mcgr/d -Cu sérico libre < 10 mcg | -igual que con penicilamina | -Cupruria < 75 mcgr/d -Cobre sérico libre -Zn en orina > 2 mg/d | - Cobre sérico libre |
| RAM | -Hipersensib precoz o tardía (fiebre, cutánea, lupus-like) -Aplasia -Proteinuria -Hemosiderosis hep. -Síntomas neuro (empeoran 10-50%) | -Anemia sideroblástica -Ferropenia -Síntomas neuro (empeoran < 10%) | -Gastritis (peor con Sulfato que con acetato -Aumenta amilasa y lipasa - Deterioro neuro | - Aplasia - Hepatotoxicidad |
| Pruebas para vigilar RAM | - Hgrama., - Orina - Derma - Metab Fe | -Hemograma -Metab FE | -Hemograma - Bioq(lipasa, Zn, amy, Calcio) | - Hemograma - Bioq(lipasa,, amy,) |

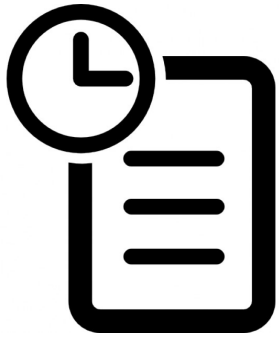


PRONÓSTICO

- ***Buen pronóstico*** si diagnóstico precoz y cumplimiento terapéutico adecuado.
- ***Mal pronóstico*** si no se trata > causas muerte
 - Hepatopatía
 - Complicaciones derivadas de la afectación neurológica (encamamiento, broncoaspiración, etc)
- La enfermedad neurológica es parcialmente reversible con el tto o incluso puede empeorar.



HEMOCROMATOSIS



DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

| | |
|-----------------------------------|---|
| Hemocromatosis hereditarias | <ul style="list-style-type: none">▪ ASOCIADA AL GEN HFE▪ No asociadas al gen HFE |
| Sobrecargas de hierro secundarias | <ul style="list-style-type: none">▪ Enfermedades hematológicas<ul style="list-style-type: none">▪ Talasemia mayor, A. sideroblásticas, a. hemolíticas crónicas, a, aplásicas...▪ Sobrecarga parenteral de hierro: transfusiones de hemoconcentrados, hierro iv, hemodiálisis,▪ Enfermedades hepáticas crónicas<ul style="list-style-type: none">▪ Hepatitis B y C, enfermedad hepática alcohólica, EHNA, PCT |
| | <ul style="list-style-type: none">▪ Miscelánea<ul style="list-style-type: none">▪ Hemocromatosis neonatal, Atransferrinemia,▪ Aceruloplasminemia |



HH HEREDITARIAS

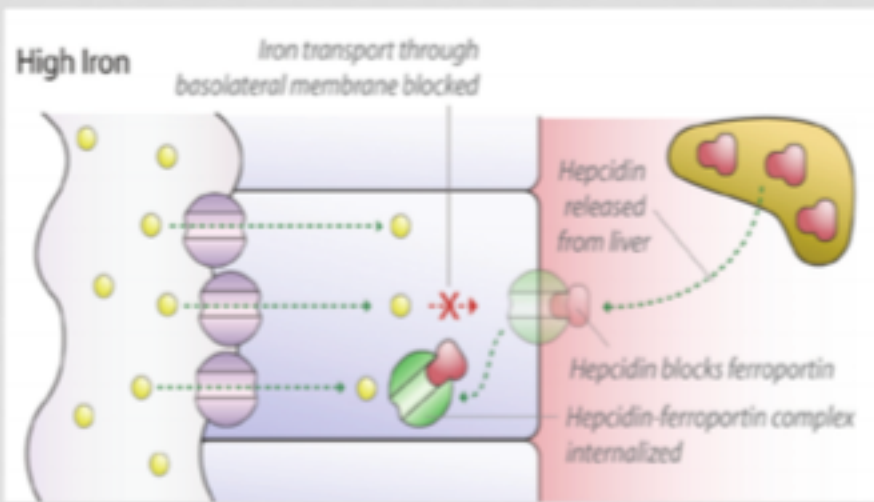
| | Proteína | Gen | Herencia | Cromosoma | Afectación | Edad |
|----|--------------------------------|---------|----------|-----------|------------------------------|-------|
| 1 | HFE | HFE | HAR | 6 | Hígado | 40-60 |
| 2a | Hemojuvelina | HJV | HAR | 1 | Juvenil: cor, endocr, hígado | 10-30 |
| 2b | Hepcidina | HAMP | HAR | 19 | íd | 10-30 |
| 3 | Receptor transferrina 2 | TfR2 | HAR | 7 | Hígado | 40-60 |
| 4 | Ferroportina | SLC40A1 | HAD | 2 | Hígado. Leve | 40-60 |



ETIOPATOGENIA

Exceso de hierro

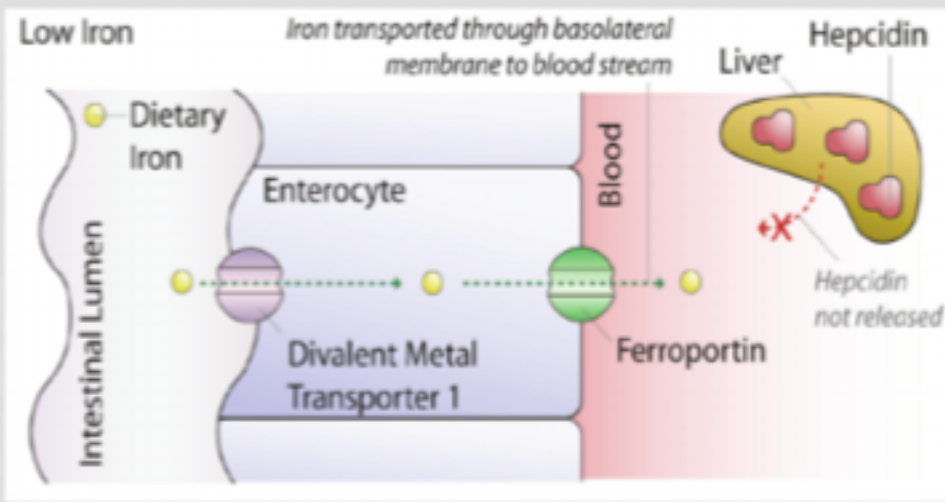
- 1º aumenta liberación de **hepcidina** por hepatocito
- 2º hepcidina se une al transportador de Fe en el enterocito (ferroportina)
- 3º Se internalizan ambos y no se transporta más hierro al torrente sanguíneo



REGULACIÓN DEL HIERRO

Ferropenia

- hepatocito no libera hepcidina → ferroportina no tiene ningún impedimento para seguir transportando hierro al torrente sanguíneo

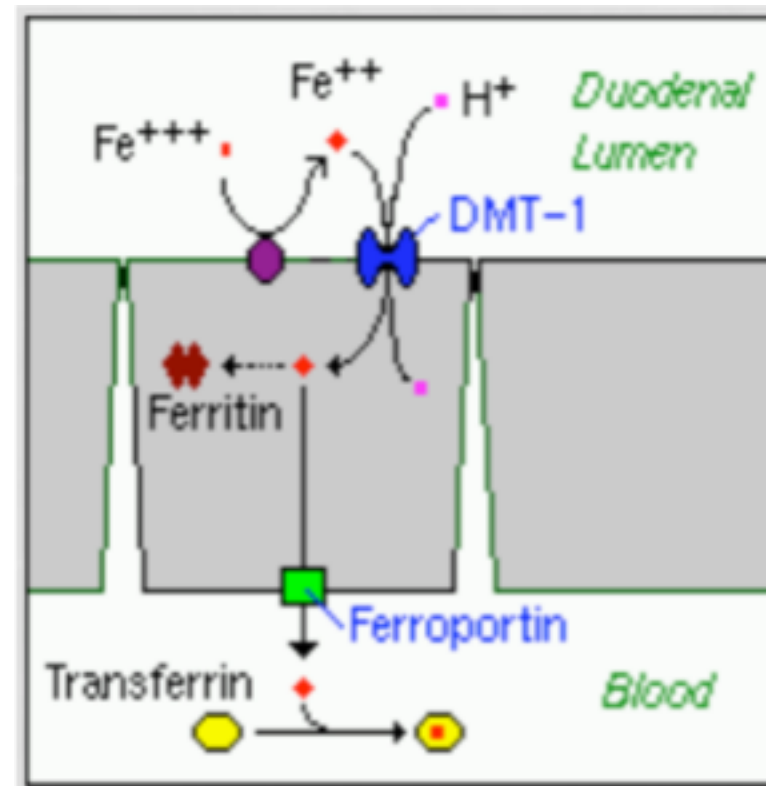
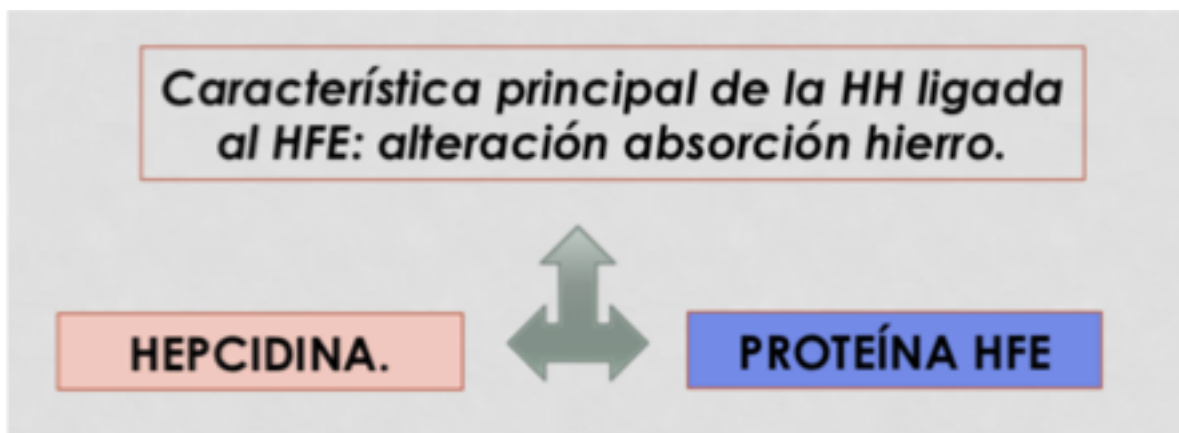




ETIOPATOGENIA

Alteración de la regulación absorción del hierro:

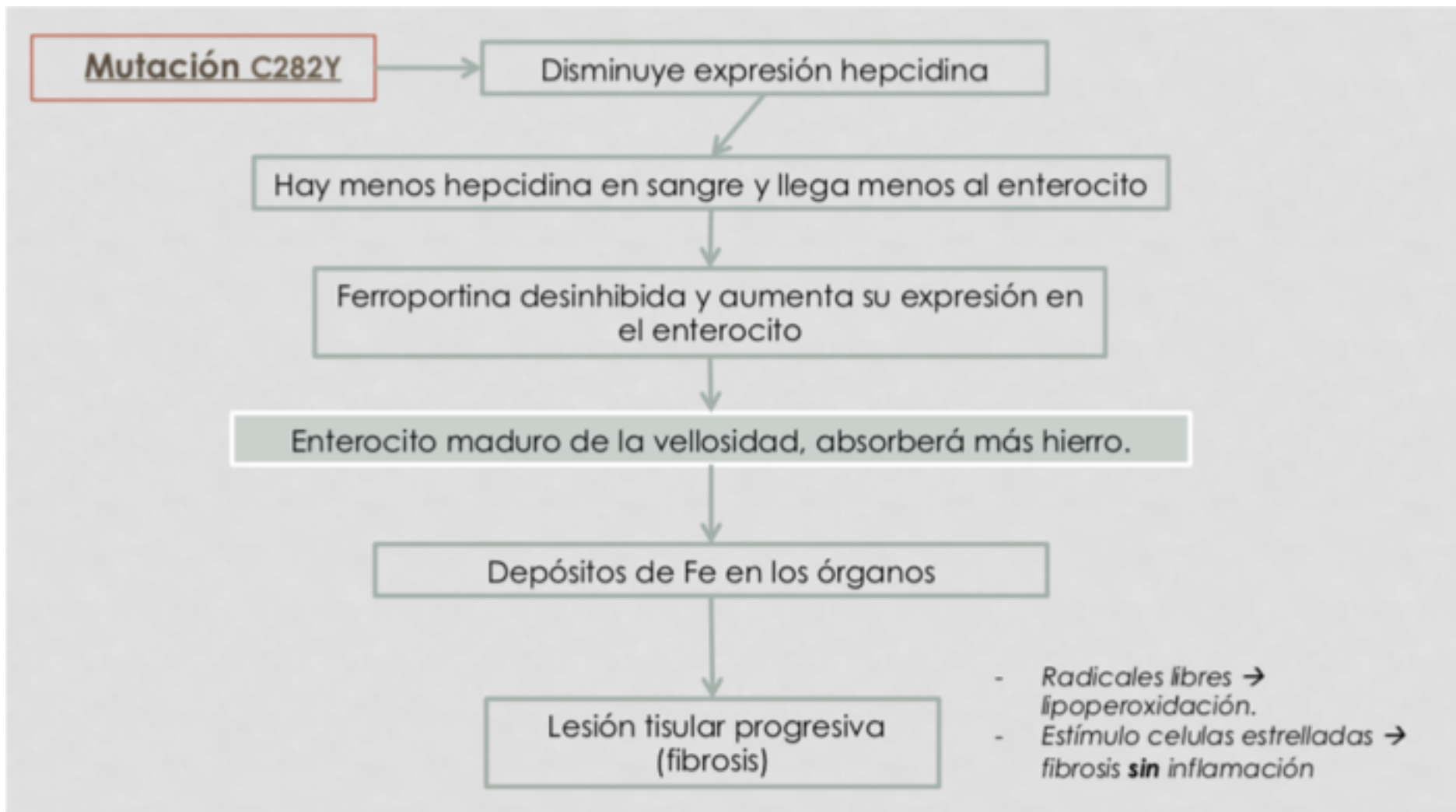
1. HEPCIDINA
2. PROTEÍNA HFE





ETIOPATOGENIA

FISIOPATOLOGÍA





ETIOPATOGENIA

¿Cuál es papel de la proteína HFE en la HH?

Proteína HFE:

- Proteína transmembrana sita en la membrana basolateral del enterocito de la cripta.
- Unida a beta-2microglobulina
- Función: favorece el paso del Fe a través del receptor de transferrina (TfR1)
- No se conoce bien el mecanismo por el cual la proteína HFE influye en el metabolismo del FE regulado por la hepcidina (aumenta la expresión de receptores en el enterocito maduro?>)



HH. EPIDEMIOLOGIA

- ***Enf genética más frecuente en población europea*** (Irlanda, Norte de Portugal, Oeste de Francia)
 - ***Célticos***: aún mas frecuente: 1/250
- Herencia ***autosómica recesiva*** (AR)
 - A excepción de la tipo HH tipo IV. (Ferropontina AD)
- ***Mutación C282Y del gen HFE*** (brazo corto cromosoma 6, región HLA-A3) identificada en 1996



HH. EPIDEMIOLOGIA

- **Homocigotos C282Y/C282Y**
 - La mayor concentración de Fe intrahepático
 - Mayoría de pacientes caucásicos
 - 100% sobrecarga férrica. Pero solo 50% manifiestan la enfermedad
- **Heterocigotos compuestos C282Y/H63D (2-7%)**
 - Menor concentración de Fe intrahepático
 - 60% tendrán sobrecarga férrica leve. Muy pocos enfermedad.
- **Otras mutaciones:**
 - Heterocigotos C282Y/nullo H63D/null: 3-10%
 - S65C, (homocig o heterocig). Rara en nuestro medio



CLÍNICA

ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD

Es bien conocida y se pueden distinguir los siguientes ***estadios clínicos***:

- 1. No sobrecarga de hierro.
- 2. Sobrecarga de hierro sin morbilidad (Parámetros bioquímicos).
- 3. Sobrecarga de hierro con morbilidad (Síntomas y signos). Más frec en varones

LO MÁS HABITUAL EN LA CLÍNICA DIARIA (75% casos) : ver pacientes en estadios 1 (familiar primer G de HH) o estadio 2 (estudio de sobrecarga férrica)



CLÍNICA

“ENFERMEDAD GENÉTICA DE PENETRANCIA VARIABLE”

Factores no relacionados con el gen HFE y que afectan a la expresión fenotípica

- **1. Huésped:** dieta, embarazo, menstruación, pérdidas hemáticas, alcohol, porfirias, esteatosis, infecciones, talasemia, VHC.
- **2. Genéticos:** mutaciones concomitantes en otros genes (hep, HJV, TfR1-2, haptoglobina, ceruloplasmina, DMT1) y variaciones en genes implicados en fibrogénesis.

40-50% de los homocigotos desarrollará la enfermedad



CLÍNICA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

| ÓRGANO | MANIFESTACIÓN |
|--------------------------|--|
| Hígado | Hepatomegalia (90%) . Cirrosis. Hepatocarcinoma (20%). Primera causa de mortalidad |
| Piel | Hiperpigmentacion (80%), sobre todo en áreas expuestas y cicatrices |
| Páncreas | Diabetes (65%) |
| Articulaciones | Artropatía (25-50%) (manos: artrosis / rodillas: condrocalcinosis) |
| Corazon | Miocardiopatía restrictiva infiltrativa (30%) . Mal pronóstico (IC, Arritmias) |
| Hipotálamo- Hipófisis | Panhipopituitarismo, con atrofia testicular, amenorrea, no líbido, perdida de vello..), Hipotiroidismo. |
| Otras: | Astenia, Letargia, disminución concentración, infecciones (V.vulnificus, Y. Enterocolitica, Y.pseudotuberculosis, L.monocytogenes) |



DIAGNÓSTICO

1. Analítica
2. Estudio genético
3. Técnicas imagen
4. Biopsia hepática
5. Scrennig Familiar



DIAGNÓSTICO

ANALÍTICA

- **Índice Saturación Transferrina (x 2)**– mejor prueba que ferritina
 - > Manifestación fenotípica más temprana. Alta sensibilidad
 - > IST > 45% : S: 0.92, E:0.93, VPP 0.86 ,
- **Ferritina**
 - Depositos de hierro
 - Menos sensible que el IST. No es específico.
 - Valores > 200 ng/ml en hombres y > 150 ng/ml en mujeres
 - Indicativo de fibrosis significativa Si > 1000 ng/ml
 - Utilidad en la monitorización del tratamiento.
- **Sideremia:** Sin valor.



DIAGNÓSTICO

ESTUDIO GENÉTICO

C282Y/C282Y o C282Y/H63D

- Confirmación diagnóstica si sobrecarga férrica por \uparrow IST o ferritina. No necesaria biopsia hepática (exc ferritina > 1000 o transamin alteradas)
- Cribado familiar
- Cribado poblacional \gg NO recomendado (EASL 2010, AASLD 2011)

“Tecnologías de secuenciación genética de última generación (NGS): medición de otros genes: TFR2, HJV, HAMP, SLC40A1, FTL)”



DIAGNÓSTICO

ESTUDIO GENÉTICO

¿cuándo testar otros genes en sobrecargas férricas ?

(TFR2, SLC40A1, HAMP, HJV). Evidencia 2C

- HFE negativos
- Depósitos de hierro aumentados mediante RM o biopsia
- Se han descartado otras causas hematológicas o hepáticas



DIAGNÓSTICO

TECNICAS DE IMAGEN

RM hepática con cuantificación de hierro

- Hígado hipointenso con respecto al bazo. Correlación inversa con los depósitos de Fe. *Sen 84-90 %, esp 80-100%*
- Alto VPN → descarta bien la sobrecarga férrica *
- Utilidad.
 - Medición de Fe no artefactada por esteatosis ni fibrosis
 - Identificar distribución heterogénea del Fe hepático (cirrosis)
 - Diferenciar depósito parenquimatoso de mesenquimal
 - Estudiar LOEs de pequeño tamaño.
- **Limitaciones**
 - Disponibilidad de centros
 - Faltan estudios en HH.
 - Mejores resultados con nuevos protocolos estandarizados de concentración de hierro en hígado (www.sedia.es)



DIAGNÓSTICO

BIOPSIA HEPÁTICA

- Gold estándar antes del test genético
- Hoy en día: ***“Ahora que la cantidad de hierro puede ser estimada mediante OTRAS técnicas (ferritina +/- RM) el papel de la bx queda relegado a confirmar o descartar fibrosis avanzada”***
 - *Diagnóstica*: en HFE negativa (excluir otras causas hepatopatía)
 - *Pronóstica*: en HFE positiva (edad > 50, ferritina > 1000, AST elevada,



DIAGNÓSTICO

BIOPSIA HEPÁTICA

Hemocromatosis secundaria

- Fases iniciales: hierro se deposita en macrófagos del sistema retículoendotelial (ej: kupffer) Sólo en fases tardías se acumula en hepatocitos.

Hemocromatosis hereditaria o primaria:

- Fases iniciales (Perls grados 1 y 2) : hierro en hepatocitos periportales, con poco Fe en células de Kupffer.
- Fases avanzadas(Perls grado 3 y 4)Fe también se acumula en células de Kupffer y epitelio ductal biliar, con intensa fibrosis.



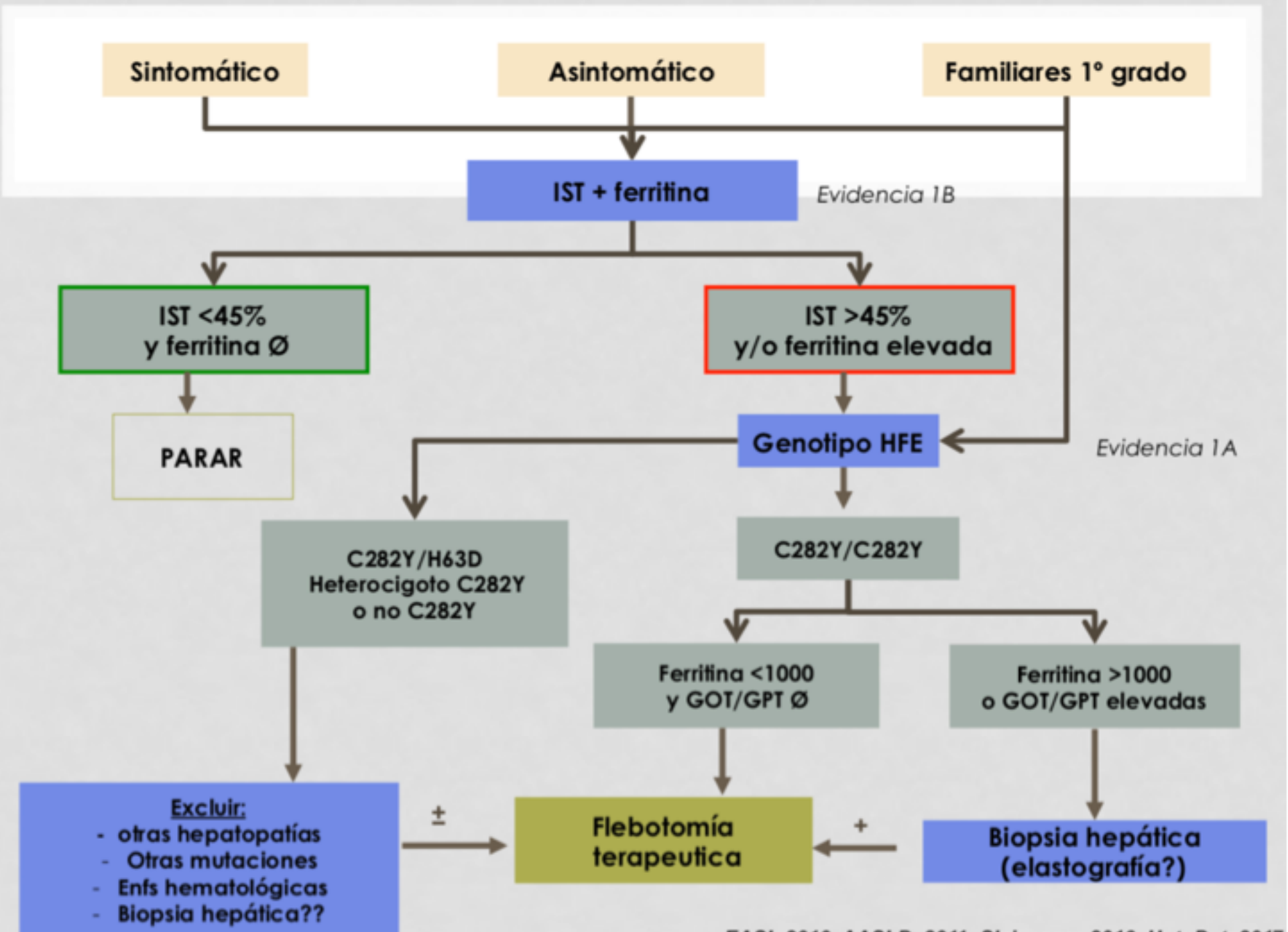
DIAGNÓSTICO

ALGORITMO DIAGNÓSTICO

- Alteración de marcadores de hierro sérico en analítica rutina
- Atenuación hepática en imagen (TC/RM)

1º DESCARTAR CAUSAS HIPERFERRITINEMIA

- Alcohol
- Inflamación (elevación concomitante de PCR)
- Necrosis celular (transamin, CK, virus, cobre)
- Tumores (eco, TAC...)
- Hígado graso no alcohólico
- Síndrome metabólico (HTA, IMC, glucosa, perfil lipídico)

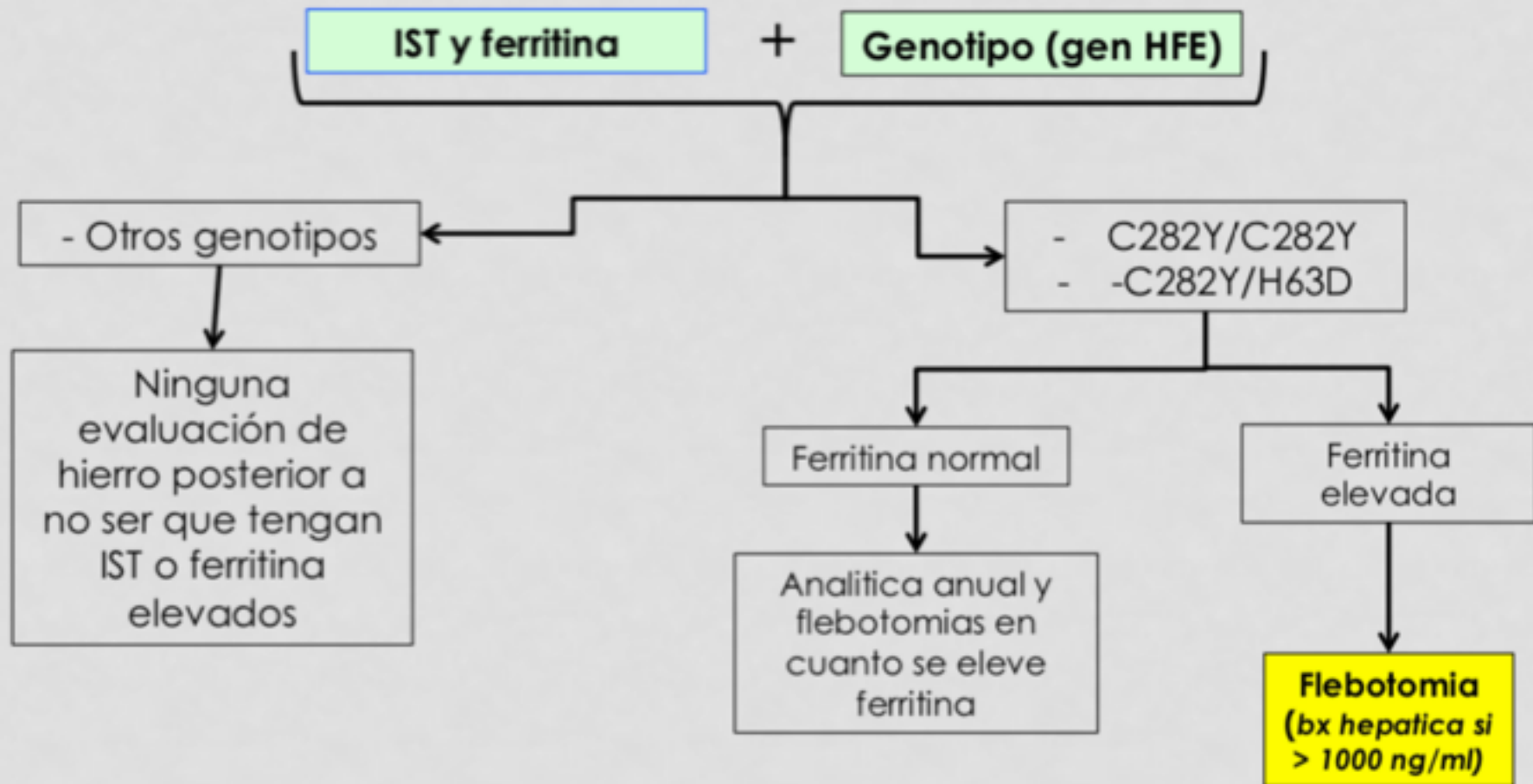




DIAGNÓSTICO

SCREENNING FAMILIAR

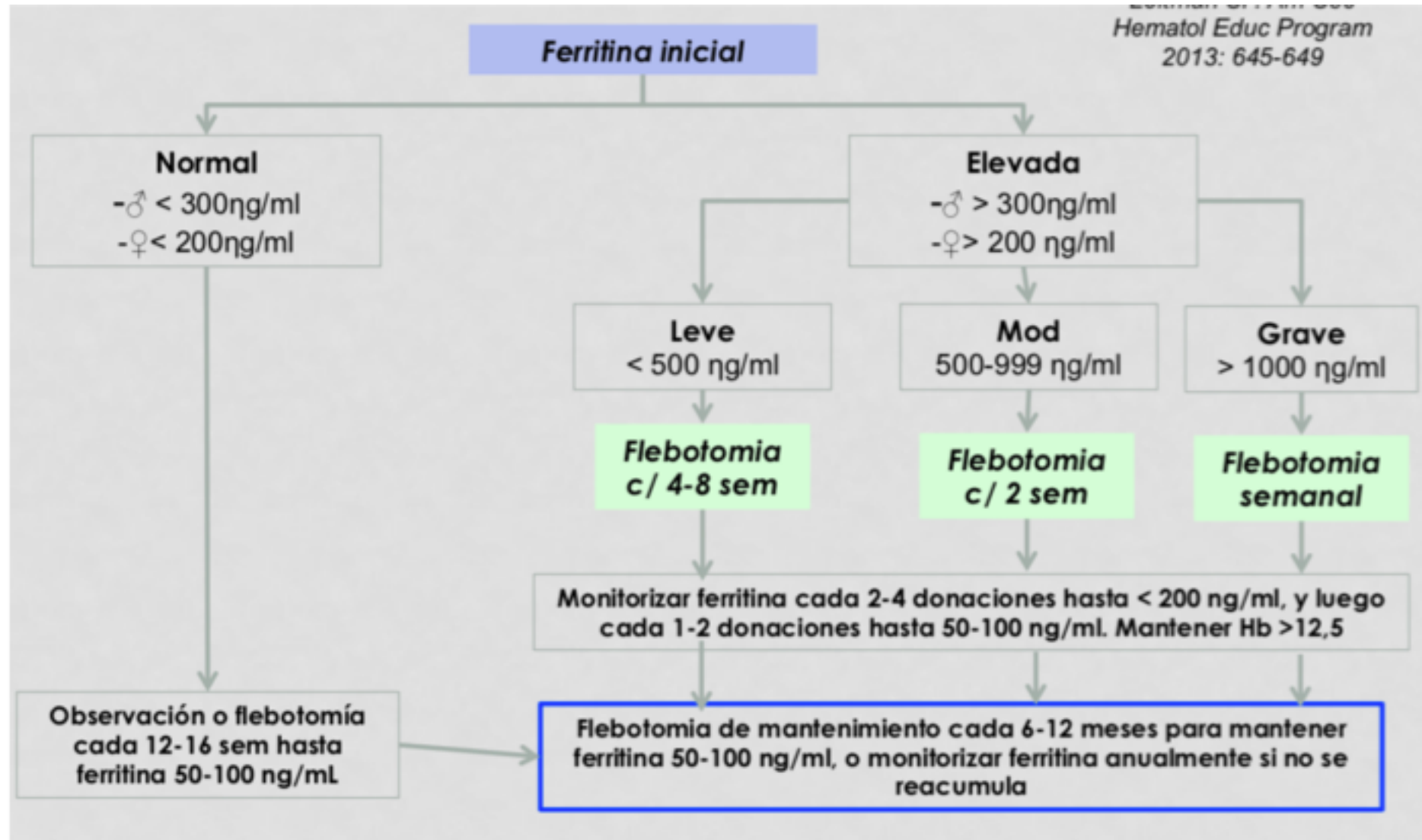
- Familiares 1er Grado adultos (> 18 a)







FLEBOTOMIA





TRATAMIENTO QUELANTE

- Si intolerancia / contraindicación: Anemia, ICC, hipoproteïnemia:

- **Desferroxiamina**

- 40 mg/kg/d en perfusión continua durante 9-12 h vía SC (bomba portátil) .
- Inconv: incumplimiento



- **Deferasirox (Exjade)**

- Vía oral 20-40 mg/kg/d
- Inconv: no en SMD. Puede provocar deterioro renal, hepático o HDA. Precio

- **Deferiprona (Ferriprox).**

- Para pacientes con talasemia que tienen sobrecarga férrica por politransfusiones.
- Inconv: poca evidencia en HH. Agranulocitosis

- **Dieta:** evitar suplementos de Fe y vitamina C (1 solo estudio). EVITAR ALCOHOL.



TRASPLANTE HEPÁTICO

- Peores resultados en HH-HFE debido a sobrecarga férrica posterior.
- Causas mortalidad: infecciones, CV, hepatocarcinoma recurrente
- Afectación extrahepática no diagn (ej: cardiaca) empeora el px post-TH
- Inicio de flebotomias o terapia quelante en HH antes del TH mejora resultados postTH..



PRONÓSTICO

- Depende de cuándo se inicie el tratamiento.
- Expectativa de vida reducida en pacientes con HH y cirrosis o diabetes. Hepatocarcinoma 1º causa RIP en cirrosis por HH.
- La deplección hierro ANTES de cirrosis/miocardiopatía o diabetes reduce la morbimortalidad reduce la fibrosis

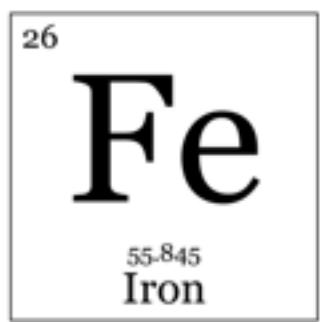
MEJORA

Malestar y fatiga
Hiperpigmentación
Hipertransaminasemia
Dolor abdominal
Requerimientos insulina
Disfunción cardíaca
Hepatomegalia
Riesgo 1º HDA x VE

NO MEJORA

Artropatía
Hipogonadismo/impotencia
Cirrosis (sí fibrosis)

Riesgo HCC si cirrosis (30-40%)



HEMOCROMATOSIS SECUNDARIAS

- ***Anemias hemolíticas:*** talasemias, anemia de células falciformes
- ***Politransfusión:*** desarrollo mucho más rápido tras 10-12 Concentrados de Hematíes pudiendo condicionar más daño hepático
- ***Enfermedades hepáticas***
- ***Porfiria Cutánea Tarda***
- ***Aceruloplasminemia***

Tratamiento

- En PCT o NASH:
 - Flebotomías . Poca evidencia
- En Diseritropoyesis, hemólisis o politransfusión:
 - Quelantes del hierro: Desferroxamina, deferasirox, deferiprona,
- No siempre útil la ferritinemia en el seguimiento → RM puede serlo

