

# PROTOCOLLO DIAGNOSTICO/TERAPEUTICO PER MORBO DI WILSON

## DEFINIZIONE:

Malattia ereditaria autosomica recessiva caratterizzata da:

- Difetto di una metalloproteina epatocitaria responsabile del trasporto transmembranario del rame (ATPasi tipo-P)
- Ridotta escrezione biliare di rame
- Accumulo di rame nel fegato, nel sistema nervoso centrale, nella cornea ed in altri organi
- Rara
  - Prevalenza 1:30.000 (Sardegna 1: 8-9.000)
  - Incidenza 15-30 per milione
  - Frequenza di eterozigoti: 1:100
- Spontaneamente letale nel corso della vita
- Espressione clinica eterogenea anche in membri della stessa fratria
- Possibilità di un trattamento efficace
- Diagnosi precoce e tempestiva obbligatoria
- Costante ritardo di diagnosi

# MANIFESTAZIONI CLINICHE

## Manifestazioni Epatobiliari

### Asintomatiche

- Ipertransaminasemia isolata
- Epatomegalia asintomatica
- Fegato ipercogeno di riscontro occasionale
- Splenomegalia isolata (Cirrosi)

### Sintomatiche

- Epatite acuta/ Insufficienza epatocellulare acuta
- Epatite simil-autoimmune
- Astenia, ittero ingravescente
- Cirrosi scompensata
- Colelitiasi pigmentaria
- Emorragia digestiva da ipertensione portale
- Peritonite batterica spontanea

## Manifestazioni Neurologiche e Psichiatriche

- Deterioramento delle capacità scolari
- Cambiamento dell'umore
- Anomalie della scrittura
- Disartria (parola "trascinata")
- Incoordinazione dei movimenti fini
- Tremori a riposo o intenzionali
- Movimenti involontari
- Disfagia. Amimia
- Insonnia. Convulsioni
- Disturbi della personalità. Depressione.
- Neurosi. Psicosi

## Ematologiche

- Emolisi acuta
- Piastrinopenia e leucopenia

## Varie

- Endocrinologiche: Ipoparatiroidismo.
- Dolori addominali ricorrenti
- Patologia renale: tubulopatia e nefrolitiasi
- Pancreatite
- Osteocondrite. Osteoporosi prematura.
- Cardiomiopatia. Disritmie
- Infertilità. Abortività

## GLI STRUMENTI DIAGNOSTICI:

	<i>Suggestivo</i>	<i>Fortemente Suggestivo</i>
<b>Ceruloplasmina</b>	<b>&lt; 20 mg/dl</b>	<b>&lt; 10 mg/dl</b>
<b>Cupruria µg/24ore</b>	<b>&gt; 40 mg</b>	<b>&gt; 100 mg</b>
<b>Cupruria µg/24ore (dopo carico con D-penicillamina)</b>	<b>&gt;1000 mg</b>	<b>&gt; 1600 mg</b>
<b>Cupremia</b>	<b>&lt;65 mg/dl</b>	
<b>Rame epatico (mg/g peso secco)</b>	<b>&gt;50 mg</b>	<b>&gt; 250 mg</b>
<b>Anello di Kayser-Fleischer</b>		<b>Presente</b>

## Score Diagnostico di Ferenci

<b>Anello di Kayser-Fleischer</b> presente /assente	2 / 0
<b>Sintomi neuropsichiatrici suggestivi di MW</b> presenti / assenti	2 / 0
<b>Anemia emolitica Coombs negativa (con ipercupremia)</b> <i>Presente / assente</i>	1 / 0
<b>Rame urinario (in assenza di epatite acuta)</b>	
Normale	0
< 2 x N	1
> 2 x N/Normale ma > 5 x N dopo carico con d-penicillamina	2
<b>Rame epatico</b>	
Normale	- 1
1- 5 x N	1
> 5 x N	2
<b>Rodanino-positività degli epatociti</b>	
Assente / presente	0/1
<b>Ceruloplasmina ( normale &gt; 20 mg/dl)</b>	
Normale	0
10-20 mg/dl	1
< 10	2
<b>Analisi delle mutazioni</b>	
Mutazioni compatibili presenti in entrambi i cromosomi	4
Mutazioni compatibili presenti in un solo cromosoma	1
Nessuna mutazione	0
<b>Score totale &gt; 4</b>	<b>Malattia di Wilson altamente probabile</b>
<b>Score totale &gt; 2 &lt; 4</b>	<b>MW probabile (cerca con maggiore cura)</b>
<b>Score totale 0-1</b>	<b>MW improbabile</b>

## Esordio con epatopatia, 3-40 aa, pediatrica

- Epatomegalia asintomatica
  - Fegato “steatosico” all’ecografia
  - Cirrosi asintomatica/scompensata
  - Epatite acuta
  - Insufficienza epatocellulare acuta
- Splenomegalia isolata
  - Ipertransaminasemia isolata
  - Emorragia da varici esofagee
  - Astenia, ittero

- Ceruloplasmina
- Cupruria/24 di base \*
- Visita oculistica con lampada a fessura
- Cupremia



**Tutto negativo STOP**

- Ceruloplasmina:  
< 10 forte sospetto  
10-20 suggestivo  
> 30 improbabile
- Cupruria/24 h:  
>40 mcg sospetto  
>100 mcg forte sospetto
- Cupremia:  
< 65 mcg sospetto
- Keiser-Fleisch: +++ ma spesso assente nei bambini (adulti 50-60%)

\* Carico di penicillamina  
(500 mg base e dopo 12 ore):  
> 1000 mcg sospetto,  
> 1600 mcg forte sospetto

- Ceruloplasmina < 10 e KF presente = Wilson

- Ceruloplasmina bassa

biopsia epatica

- Cupruria alta

+ genetica

- Keiser-Fleischer presente

**BIOPSIA EPATICA :**

istologia = steatosi + iperglicogenazione + fibrosi + flogosi

**CU intraepatico (mcg/g peso secco)**

> 50 sospetto

> 250 fortemente sospetto

# Insufficienza epatica acuta

## Insufficienza epatica acuta trapianto di fegato

- Anemia emolitica  
Coombs negativa
- Coagulopatia grave non  
responsiva a vitamina K
- Insufficienza renale  
rapidamente progressiva
- Aumento modesto delle  
transaminasi (<2000)
- ALP nella norma (< 40)
- Rapporto ALP/bilina < 2
- Femmine/maschi 2:1
- Anello corneale per lo  
piu' assente
- Ceruloplasmina bassa e  
cupruria elevata  
nell'insufficienza epatica  
acuta
- Biopsia spesso non  
eseguibile

Tutto  
+ biopsia  
+ genetica

## Esordio con manifestazioni neurologiche

### Manifestazioni neurologiche (dopo 20 anni)

- Cambiamento umore
  - Anomalie della scrittura
  - Disartria
  - Incoordinazione movimenti fini
  - Tremori a riposo o intenzionali
  - Disfagia
  - Amimia
  - Psicosi
- RNM (depositi a livello dei nuclei della base)
  - Anello di Keiser-Fleischer
  - Transaminasi
  - ceruloplasmina

Tutto negativo STOP



## ***TRATTAMENTO***

### Terapia per tutta la vita (chelante)

- Penicillamina
- Lega il Cu e promuove eliminazione urinaria
- 20 mg/kg/die bambino, 2 somministrazioni, a stomaco vuoto
- Adulti 750-1500 mg/die
- Effetti collaterali (nel 1° mese): febbre, rash, proteinuria, LES like, anemia aplastica, piastrinopenia, leucopenia, sindrome nefrosica
- CUPRURIA (500-750 mcg/24 h)

Vitamina B6 25-50 mg/die

## Alternative alla penicillamina

- **Se effetti collaterali:**
- **Steroide, riprendi da dosi basse**
- **Trientine (non in commercio in Italia), “chela” anche il ferro**
- **Dosaggio 750-1500 mg/die in 2-3 dosi**
- **Zinco: interferisce con l’assorbimento di Cu a livello intestinale, ma anche induce sintesi di metalloproteine chelanti endogeni**
- **Solo per mantenimento dopo deplezione**
- **Bambini 75 mg/die (in 3 dosi)**
- **Adulti 150 mg/die (in 3 dosi)**
- **Cupruria bassa (<75 mcg)**

Penicillamina + zinco ?

## Monitoraggio terapia

- Quando passare a zinco/deplezione Cu ?
- Cupruria urine/24 h tra 500 e 750 mcg
- Se bassa:
- Indici di malattia clinici e laboratorio nella norma
- 2-5 aa nei sintomatici
- Scarsa compliance
- Cupruria bassa nonostante aumento pemine
- Deplezione
- Zincuria elevata (se > 2 cupruria)

# GENETICA

## Analisi delle Mutazioni

- Identificate > 200 mutazioni del gene ATP7b
- Popolazioni con mutazioni predominanti (H1069Q in Europa dell'Est)
- Elevata prevalenza di doppi eterozigoti
- Utile nello screening dei parenti di primo grado dei probandi
- Utile l'approccio diretto molecolare in casi selezionati
- L'assenza di mutazioni non esclude la diagnosi

## Screening dei familiari

- Genetica se conosciuta nel probando
- Funzionalità epatica, ceruloplasmina, cupruria 24 ore + visita oculistica
- Portatori possibile diagnosi prenatale