

Malattia di Wilson: dieci motivi per (ri)parlarne ai pediatri

RAFFAELE IORIO, GIUSY RANUCCI, DANIELA LICCARDO, MARIA GIOVANNA PUOTI, FABIOLA DI DATO

Dipartimento di Pediatria, Università Federico II, Napoli

La malattia di Wilson è rara e la diagnosi può essere difficile. Una diagnosi che non si può sbagliare in quanto, se tempestivamente riconosciuta e trattata, ha una prognosi eccellente. Dopo la lettura dell'articolo sarà difficile non pensarci di fronte a un bambino con ipertransaminasemia persistente o a un adolescente con sintomi neurologici o psichiatrici.

La malattia di Wilson (MW) è un disordine genetico autosomico recessivo del metabolismo del rame¹, che colpisce un individuo su 30.000-100.000 nati vivi². La frequenza è più alta nelle popolazioni piccole, isolate e in cui la consanguineità tra coniugi è un evento frequente. In Italia, la MW presenta un'elevata incidenza in Sardegna (1:3000)³. Il gene responsabile codifica per una proteina di membrana (ATP7B), espressa primariamente nel fegato, il cui ruolo è quello di regolare il trasporto del rame. Mutazioni di questo gene causano un deficit di escrezione di rame nella bile e una sua difettosa incorporazione nella ceruloplasmina⁴. Si ha così accumulo di tale metallo inizialmente nel fegato e successivamente in altri organi, in particolare nel cervello, nella cornea e nei tubuli renali. I principali quadri clinici di presentazione sono l'epatopatia e la malattia neuropsichiatrica. È anche possibile, sebbene più raramente, che la MW si possa manifestare con segni e sintomi di malattia ematologica, oculare, renale o osteoarticolare (Tabella I). L'estrema eterogeneità dell'espressività clinica della MW spiega perché la diagnosi sia molto impegnativa in età pediatrica se non si mantiene alto l'indice di sospetto. La problematica è ulteriormente complicata dal fatto che i segni di presentazione non sono specifici, potendo ritrovarsi in numerose altre condizioni. L'età di esordio è molto

WILSON DISEASE: WHY TALKING ABOUT IT (Medico e Bambino 2012;31:501-507)

Key words

Wilson disease, Aminotransferases, Ceruloplasmin, Cupruria, ATP7B gene

Summary

Wilson disease (WD) is an inherited autosomal recessive disorder of copper metabolism characterized by progressive copper accumulation in the liver and then in other organs, such as the nervous system, eyes and kidneys. In childhood, clinical presentation of WD is usually characterized by signs of liver disease, while the typical neurological signs are rarely observed. The hepatic clinical presentation ranges widely among different settings. In Italy, the majority of the paediatric patients with WD are recruited following the detection of isolated hypertransaminasemia. Early detection of WD is desirable in order to avoid the dramatic progression of the hepatic and neurologic diseases. Unfortunately, early diagnosis is a challenging task, especially in childhood, because the conventional criteria established for adults are not always appropriate for children. The currently available drugs are D-penicillamine and zinc, which act with different mechanisms. None of the available drugs is side-effect-free. In this article the main key-points of diagnosis and management of WD in paediatric patients are discussed.

variabile: nella maggior parte dei casi si presenta tra i 5 e i 35 anni, quasi mai prima dei 3 anni. In Tabella II sono riportati i parametri utilizzabili per la diagnosi. Grazie all'impiego di farmaci quali i chelanti del rame e i sali di zinco, la MW è una delle epatopatie metaboliche curabili. Se tempestivamente e adeguatamente trattata, la MW ha una prognosi eccellente, con una curva di sopravvivenza che coincide con quella della popolazione generale⁵. Il trattamento della MW deve però essere proseguito per tutta la vita; infatti, alla sospensione prolungata della terapia farmacologica può seguire l'insufficienza

epatica acuta e/o la rapida progressione della malattia neurologica.

PROPONIAMO QUI DIECI MOTIVI PER CUI SEMBRA OPPORTUNO (RI)PARLARE DELLA MW AI PEDIATRI

1. Non sempre ipertransaminasemia protratta significa... mononucleosi infettiva!

Sebbene si tratti di un dato non pubblicato, è esperienza comune di chi lavora in un centro di epatologia pediatrica che la maggioranza dei bambini con ipertransaminasemia protratta ri-

MODALITÀ DI PRESENTAZIONE DELLA MALATTIA DI WILSON

Epatica	Ipertransaminasemia	Psichiatrica	Disturbi della personalità
	Epatomegalia		Disturbi del linguaggio
	Fegato brillante all'esame ecografico		Disturbi dell'umore (depressione e psicosi)
	Epatite acuta		Riduzione delle prestazioni scolastiche
	Epatite cronica		
Neurologica	Insufficienza epatica con o senza encefalopatia, con o senza emolisi associata	Ematologica	Anemia emolitica Coombs-negativa
	Cirrosi	Renale	Nefrolitiasi Tubulopatia
	Iperensione portale e sue complicanze	Oculare	Anello di Kayser-Fleischer Cataratta "sunflower" Perdita dell'accomodazione
	Incoordinazione	Scheletrica	Osteoporosi precoce Artropatia
	Disartria, salivazione eccessiva	Miscellanea	Pancreatite Ipoparatiroidismo Cardiomiopatia, disaritmie Cute: lunulae ceruleae Oligomenorrea; infertilità; aborti ricorrenti
	Facies amimica		
	Tremore a riposo e intenzionale		
	Paralisi pseudobulbare		
	Sincope		
	Emicrania		
Disautonomia			
Rigidità distonica			
Disfagia			
Deterioramento della scrittura: micrografia			

Tabella I

PARAMETRI PER LA DIAGNOSI DI MALATTIA DI WILSON

Test diagnostico	Valori suggestivi di malattia di Wilson
Ceruloplasmina sierica	< 20 mg/dl
Rame epatico	> 250 mcg/g tessuto secco
Cupruria basale delle 24 ore	> 40 mcg/24 ore
Cupruria della 24 ore dopo carico di penicillamina	> 1600 mcg/24 ore*
Analisi molecolare	Presenza di due mutazioni note del gene ATP7B

* Questo valore soglia è applicabile ai pazienti con epatopatia conclamata; i pazienti pauci-asintomatici tendono a presentare livelli più bassi.

Tabella II

2. Non sempre il fegato grasso dipende esclusivamente dall'obesità!

Considerato che, in conseguenza dell'attuale epidemia di obesità, la steatoepatite non alcolica (NAFLD) è diventata la causa più comune di epatopatia in età preadolescenziale e adolescenziale¹⁰, appare evidente che in presenza di un quadro ecografico di fegato brillante, soprattutto se associato a sovrappeso o obesità, l'orientamento diagnostico tende a propendere verso la NAFLD. Nella stragrande maggioranza di questi casi la diagnosi di NAFLD è corretta ed è supportata dalla riduzione delle transaminasi in seguito alla diminuzione del peso corporeo ottenibile con la dieta ipocalorica. Ciononostante, bisogna tener presente che in una piccola percentuale di casi l'obesità può essere concausa della steatosi insieme alla MW.

Pertanto appare ragionevole che in un bambino con steatosi epatica, soprattutto se manca il sovrappeso o qualora l'ipertransaminasemia persista nonostante il calo ponderale, la MW debba essere ricercata. È rilevante che in alcune casistiche di pazienti pediatriche con steatoepatite non alcolica, soprattutto nei casi con prognosi severa, non è effettuata un'accurata ricerca diagnostica delle epatopatie genetico-metaboliche, inclusa la MW¹¹.

ceva nel corso dell'iter diagnostico l'etichetta - più o meno appropriata - di mononucleosi infettiva, anche in assenza di una storia clinica di infezione mononucleosica. Senza voler negare l'importanza epidemiologica delle sindromi mononucleosiche, appare evidente che la loro elevata incidenza come causa di ipertransaminasemia finisce inevitabilmente per oscurare altre entità più rare, quali le malattie genetico-metaboliche. In pratica, di fronte al riscontro di una sierologia positiva per le infezioni mononucleosiche si può facilmente cadere nella trappola di non ricercare altre eziologie. La MW, potendo esordire con ipertransaminasemia, è invece una delle condizioni che bisogna tener presente di fronte a un bambino con transaminasi elevate. Di seguito, si riportano le percentuali dei

pazienti con MW con esordio epatico rispetto a quello neurologico nelle varie fasce di età: 83% vs 17% prima dei 10 anni; 52% vs 48% tra i 10 e i 18 anni; 24% vs 75% dopo i 18 anni. L'esordio con epatopatia è tipico dell'età pediatrica e può manifestarsi con molteplici quadri clinici (Tabella I). In Italia, dove le transaminasi vengono spesso testate nel contesto di check-up in assenza di specifiche indicazioni, l'ipertransaminasemia rappresenta il principale motivo di identificazione dei soggetti con MW in età pediatrica⁶. I livelli delle transaminasi sono caratteristicamente solo moderatamente elevati, con l'alana-aminotransferasi più alta dell'aspartato-aminotransferasi. In altri Paesi, le percentuali dei pazienti identificati a causa dell'ipertransaminasemia sono minori^{6,9}.

3. Non sempre epatite fulminante significa... epatite A o epatotossicità!

Quando si parla di epatite fulminante si tende a pensare all'epatite da HAV e al danno da farmaci, ma non si può ignorare che in età pediatrica le malattie metaboliche costituiscono una causa significativa di insufficienza epatica acuta¹². L'epatite fulminante wilsoniana andrebbe sospettata in presenza di: anemia emolitica Coombs negativa, rapida progressione verso l'insufficienza renale, rialzo modesto delle transaminasi (100-500 U/l), dissociazione tra i valori bassi o normali della fosfatasi alcalina e quelli elevati della bilirubina totale (nella MW il rapporto tra fosfatasi alcalina e la bilirubina totale è caratteristicamente inferiore a 2)¹³. Tuttavia ciò non sempre è vero in età pediatrica, dove i livelli della fosfatasi alcalina tendono a essere più elevati per i più alti livelli della frazione ossea. In caso di esordio fulminante della MW, la diagnosi è ardua per i seguenti motivi: bassi valori di ceruloplasmina sierica possono ritrovarsi anche in assenza di MW per il deficit di protidosintesi che caratterizza tutte le forme di epatite fulminante; elevati livelli di cupruria si possono avere in conseguenza della massiva necrosi epatica tipica dell'epatite fulminante; inoltre, effettuare l'agobiopsia epatica per il dosaggio del rame è problematico per la coagulopatia che caratterizza l'epatite fulminante. In assenza di epatotrapianto, la sopravvivenza è molto bassa¹³.

4. La diagnosi di malattia di Wilson può essere difficile... anche se ci si pensa!

La diagnosi precoce della MW è di fondamentale importanza ai fini della prognosi. Infatti, il trattamento, se iniziato precocemente, impedisce l'insorgenza di lesioni gravi e irreversibili legate all'accumulo di rame. La diagnosi di MW rappresenta tuttora un'importante sfida per il clinico. Per porre diagnosi di MW è innanzitutto richiesto un alto indice di sospetto, dal momento che non esistono singoli test non invasivi con elevato grado di sensibilità e specificità. Infatti, le due procedure con più elevata affidabilità diagnostica (dosaggio del rame epatico e analisi mole-

colare) hanno evidenti svantaggi, legati rispettivamente all'invasività della biopsia epatica e ai costi e ai tempi di esecuzione dell'analisi genetica. Prima di candidare dunque un paziente all'agobiopsia epatica e/o all'analisi molecolare è cruciale sfruttare al massimo gli altri test. Purtroppo, i criteri per l'interpretazione di tali esami, validati principalmente in età adulta, non sono applicabili *tout court* ai bambini. Nel 2003 è stato proposto uno score diagnostico, che include criteri clinici, biochimici, istologici e molecolari¹⁴ (Tabella III). Questo score è stato validato nella popolazione pediatrica, anche nei bambini con epatopatia di grado lieve^{7,8}.

Un test diagnostico di primo livello è il dosaggio della ceruloplasmina. Sono considerati orientativi di MW valori sierici inferiori a 20 mg/dl². Bisogna tenere presente comunque che fino al 10% dei pazienti con MW presenta valori di ceruloplasmina borderline o normali e che nel 20% dei portatori di un solo gene patologico (eterozigoti) può essere riscontrata ipoceruloplasminemia. Inoltre bassi livelli di ceruloplasmina sono stati osservati in pazienti con insufficienza epatica di diversa origine, nella malattia di Menkes, nella malnutrizione, nella sindrome nefrosica, nell'enteropatia protido-disperdente, nell'apoceruloplasminemia ereditaria¹⁵, nel deficit congenito della glicosilazione (CDG)^{7,16-18}.

Altro test utile per la diagnosi è la cupruria delle 24 ore. Tradizionalmente erano ritenuti significativi valori superiori a 100 mcg/24 h, ma in molte casistiche pediatriche è stato riscontrato che una percentuale variabile di malati presenta livelli di cupruria inferiori a tale soglia. Recentemente il nostro gruppo ha riportato che valori superiori a 40 mcg/24 h devono suggerire la diagnosi di MW e che i livelli di cupruria delle 24 ore sono direttamente correlati all'età alla diagnosi. Un altro test è quello della cupruria delle 24 ore dopo carico di penicillamina (2 dosi di 500 mg a distanza di 12 ore). Secondo lo studio originario, la MW va considerata se la cupruria supera i 1600 mcg/24 h. Recentemente l'utilità diagnostica di tale test è stata ridimensionata nei bambini con MW senza epatopatia sintomatica⁷.

SCORE DIAGNOSTICO PER LA MALATTIA DI WILSON

Sistema a punti per la diagnosi della malattia di Wilson

Segni	Punti
Anello di Kayser-Fleischer	
Presente	2
Assente	0
Coinvolgimento neurologico o pattern tipico alla RMN dell'encefalo	
Severo	2
Moderato	1
Assente	0
Anemia emolitica Coombs negativa	
Presente	1
Assente	0
Esami di laboratorio	
Cupruria (in assenza di epatite acuta)	
Normale	0
1-2 x ULN*	1
> 2 x ULN	2
Normale, ma > 5xULN dopo carico di penicillamina	2
Determinazione quantitativa del rame epatico (in assenza di colestasi)	
Normale	-1
< 5 x ULN	1
> 5 x ULN	2
Epatociti positivi ai test di colorazione con rodanina**	
Presenti	1
Assenti	0
Ceruloplasmina sierica	
Normale	0
10-20 mg/dl	1
<10 mg/dl	2
Analisi molecolare	
Mutazioni su entrambi i cromosomi	4
Mutazione su un solo cromosoma	1
Nessuna mutazione	0

Interpretazione dello score:

≥ 4 = affetto dalla MW

2-3 = MW probabile, sono richiesti ulteriori approfondimenti

0-1 = MW improbabile

*ULN = Limite superiore della norma

** Test da eseguire solo se la misurazione del rame epatico non è disponibile

Tabella III. Da voce bibliografica 14, modificato.

La biopsia epatica con la determinazione del rame epatico è il golden standard per la diagnosi. I valori di rame nel tessuto epatico sono diagnostici di MW se superiori a 250 mcg/g di peso secco. Recentemente, anche questo *cut-off* è stato messo in discussione ed è stato proposto di abbassarlo. In condizioni di normalità i livelli di rame epatico sono inferiori a 50 mcg/g di peso secco¹⁹. Tuttavia il problema principale dell'applicazione di un *cut-off* inferiore a 250 mcg è legato al fatto che gli eterozigoti possono collocarsi nella zona

compresa tra 50 mcg e 250 mcg. La valutazione qualitativa del rame epatico, effettuata con le colorazioni per il rame o per le proteine associate al rame (orceina, rodanina, acido rubeanico), è di relativa utilità perché la negatività di tali test non consente di escludere la diagnosi di MW.

Lo studio genetico negli ultimi anni è diventato parte integrante dell'iter diagnostico. Sono state evidenziate circa 520 variazioni di sequenza con un'alta eterogeneità allelica. Di fatto ci sono poche mutazioni relativamente frequenti e molte mutazioni rare. L'analisi molecolare è dirimente quando individua una stessa mutazione in omozigosi o due mutazioni diverse (eterozigosi composta). Oltre a essere importante per la definizione dei casi dubbi, l'analisi molecolare è utile per lo screening dei familiari.

5. Le manifestazioni neurologiche della MW sono molto variabili, non sempre si accompagnano a una franca epatopatia, spesso compaiono nella fase di passaggio dall'età pediatrica a quella giovanile

Le manifestazioni neurologiche della MW sono molto rare prima dei 10 anni, presentandosi tipicamente durante l'adolescenza e nella terza decade di vita, talvolta precedute da sintomi psichiatrici²⁰. Inoltre, sebbene il danno neurologico della MW sia per definizione secondario all'accumulo di rame che si verifica primariamente nel fegato, non sempre la malattia di fegato è clinicamente evidente nei pazienti con MW ad esordio neurologico²⁰⁻²². I sintomi neurologici wilsoniani di maggior riscontro nella pratica clinica sono: disartria, disturbi dell'andatura, distonia, riso sardonico, bradicinesia, rigidità, instabilità posturale, tremore a riposo e posturale, disfagia, corea, atetosi, facies amimica, eccessiva salivazione, alterazioni della scrittura. La micrografia è un segno molto precoce delle alterazioni motorie wilsoniane. I disturbi del movimento e in particolare la distonia sono il sintomo di esordio più comune. Tipicamente la distonia ha un'insorgenza unilaterale, ma può progredire bilateralmente o essere generalizzata. Il tremore può

presentarsi a riposo o essere di tipo posturale o intenzionale^{23,24}. La MW può anche esordire con una sindrome parkinsoniana con alterazione dell'intonazione della voce e dell'articolazione delle parole. Sintomi neurologici meno comuni sono: convulsioni, sintomi piramidali, incontinenza urinaria, mioclonie²⁰. L'anello di Kayser-Fleischer, dovuto alla deposizione di rame in corrispondenza della membrana di Descemet alla periferia della superficie posteriore della cornea, è frequentemente osservato in caso di esordio neurologico. La sua presenza, anche se ritenuta suggestiva, non è completamente specifica della MW, poiché può essere presente anche in pazienti con epatopatia colestatica cronica. Nei bambini con MW ad esordio epatico l'anello di Kayser-Fleischer è generalmente assente⁷. D'altra parte, l'assenza dell'anello di Kayser-Fleischer non esclude la diagnosi di MW, anche in pazienti con malattia prevalentemente neurologica²⁵.

6. Tra le tante cause organiche di disturbi psichiatrici c'è anche la MW!

È auspicabile per il clinico ricercare sempre una patologia organica di fronte a un paziente con sintomatologia psichiatrica (X-fragile, Prader-Willi ecc.). Sicuramente anche la MW deve essere considerata se si tiene presente che in un terzo dei casi la MW può esordire con disturbi psichiatrici²⁶. Disturbi cognitivi, riduzione del rendimento scolastico, disturbi bipolari non responsivi agli psicofarmaci, personalità ansiosa o antisociale, disordini affettivi, psicosi, sintomi schizofrenici sono tra le manifestazioni più comuni²⁶. Raramente i pazienti possono mostrare anche allucinazioni visive e/o uditive. La MW può esordire specialmente negli adolescenti in modo subdolo con anomalie comportamentali e/o cambi della personalità, spesso irritabilità e aggressività²² o talvolta con sintomi depressivi.

I sintomi psichiatrici sono spesso mal definiti e attribuiti ad altre cause; per tale motivo la diagnosi di MW è raramente fatta durante il periodo in cui essi sono l'unica manifestazione. Il ritardo diagnostico che ne deriva aumenta la probabilità di una scarsa ri-

sposta al trattamento e dell'instaurarsi di un danno irreversibile²³.

7. Si dovrebbe evitare che i soggetti con MW raggiungano l'età adulta senza essere identificati

Se non fosse una malattia rara, la MW sarebbe candidabile per uno screening di massa. Infatti, è una malattia congenita con una lunga fase presintomatica, destinata inevitabilmente ad evolvere sfavorevolmente, in cui il trattamento farmacologico - se iniziato prima che si instaurino danni irreversibili - è in grado di ottenere un soddisfacente controllo. I tentativi di implementare lo screening di massa basati sull'analisi genetica sono ostacolati dalla bassa incidenza della malattia, dalla sua notevole eterogeneità genetica, dagli elevati costi di tale procedura²⁷. Nelle popolazioni piccole e chiuse (a rischio per l'alto grado di consanguineità) e nelle popolazioni ad alta incidenza, come la Sardegna (dove prevalgono specifiche mutazioni), uno screening molecolare potrebbe essere proponibile. D'altro canto, nella maggior parte delle popolazioni dove le suddette condizioni non sussistono, l'identificazione precoce della MW deve essere perseguita con altre strategie meno costose (ad esempio dosaggio della ceruloplasmina).

Analizziamo ora i gruppi in cui la MW deve essere ricercata:

- in ogni paziente sopra i 3 anni con alterazioni epatiche di origine sconosciuta, con o senza disordini neurologici e/o neuropsichiatrici associati;
- in ogni paziente sopra i 3 anni con sintomi neurologici e/o psichiatrici, senza una causa definita, anche in presenza di normalità dei test di funzionalità epatica;
- in ogni paziente sopra i 3 anni con le manifestazioni cliniche riportate in *Tabella 1*, soprattutto in assenza di una causa definita.

Considerato che circa il 90% dei pazienti con MW presenta ipoceruloplasminemia, la determinazione di tale parametro rappresenta il primo test per ricercare la MW. La normalità della ceruloplasmina non esclude tassativamente la diagnosi. Pertanto, qualora il paziente presenti segni clinici e/o la-

boratoristici suggestivi di MW e in assenza di altre cause, è consigliabile ricercare la MW in modo più intensivo (cupruria, dosaggio del rame epatico, analisi molecolare).

Una strategia di questo tipo potrebbe consentire di intercettare durante l'età pediatrica un maggior numero di pazienti con MW ed evitare che soggetti con tale malattia arrivino non diagnosticati all'età adulta.

Naturalmente la ricerca della MW deve essere sistematicamente fatta nei familiari di primo grado dei pazienti con diagnosi di MW. Se è disponibile l'analisi molecolare nel caso indice, questa rappresenta la strategia di screening più efficace^{9,25}.

8. La terapia farmacologica della MW, nonostante la sua documentata efficacia, è ancora oggetto di dibattito

La sopravvivenza dei pazienti con MW, in trattamento farmacologico, è sovrapponibile a quella della popolazione generale. I farmaci disponibili (in Italia: penicillamina e zinco acetato) sono in grado di bloccare la progressione

della malattia (Tabella IV). Per quanto concerne la scelta del farmaco, c'è un consenso sull'uso dello zinco nei pazienti presintomatici identificati nel contesto di screening familiari²⁸, mentre nei pazienti con epatopatia è indicata la penicillamina. Ciò premesso, ci sono ancora molte questioni aperte. Non c'è accordo sull'inquadramento dei pazienti wilsoniani con ipertransaminemia isolata: vanno considerati presintomatici e trattati *ab initio* con zinco o epatopatici e quindi trattati con penicillamina? Non c'è nemmeno accordo se la terapia con penicillamina debba essere prolungata indefinitamente o se dopo una prima fase di induzione debba essere sostituita con lo zinco. La tendenza in alcuni centri a sostituire la penicillamina con lo zinco per il mantenimento è spiegabile con i potenziali severi effetti collaterali della penicillamina, peraltro osservabili solo raramente. Negli ultimi tempi, l'osservazione che pazienti trattati cronicamente con zinco possano sperimentare un cattivo controllo della malattia di fegato ha fatto calare un po' di ombra sull'efficacia a

lungo termine di tale farmaco, che è stato finora ritenuto efficace e sprovvisto di significativi effetti collaterali²⁹. In attesa che ulteriori studi chiariscano questi punti, è necessario assicurare tempestivamente ai pazienti con MW il trattamento farmacologico più adeguato in base delle conoscenze disponibili²⁵. È importante che il pediatra dica al paziente e alla sua famiglia che la terapia deve essere proseguita per tutta la vita e che è indispensabile effettuare controlli periodici per vigilare su: aderenza al trattamento, efficacia, potenziali effetti indesiderati. Una normalizzazione delle transaminasi si verifica entro mesi dall'inizio del trattamento. C'è da dire però che circa un terzo dei casi pediatrici, nonostante una terapia adeguata e un buon controllo della malattia, continua a presentare lieve ipertransaminemia⁶.

Per quanto riguarda la dieta, non ci sono chiare evidenze che l'esclusione dalla dieta di cibi ad alto contenuto di rame (cioccolato, crostacei, nocciole, funghi, fegato, legumi ecc.) influenzi la progressione o la severità della malat-

FARMACI DISPONIBILI IN ITALIA PER LA MALATTIA DI WILSON

Farmaco	Meccanismo di azione	Indicazione	Dosaggio	Effetti	Indicatori di efficacia
Penicillamina*	Chelazione del rame ed escrezione urinaria	Terapia iniziale dei pazienti con epatopatia sintomatica Terapia iniziale dei pazienti con sintomatologia neurologica (possibile deterioramento neurologico nel 10-20% dei casi) Terapia di mantenimento	20 mg/kg/die divisi in 2-4 dosi; negli adulti: 1000 mg/die (massimo 2000 mg/die) Fase di mantenimento: 10-20 mg/kg/die fino a 750-1000 mg/die in due dosi	Febbre, rash, proteinuria, reazione lupoide Anemia aplastica Leucopenia Trombocitopenia Sindrome nefrosica Elastosi perforans serpiginosa Retinite Epatotossicità Deterioramento neurologico (10-20% nella fase iniziale del trattamento)	Cupruria 200-500 mcg/24 h
Zinco acetato*	Induzione delle metallotioneine intestinali con blocco dell'assorbimento e delle metallotioneine epatiche che legano il rame in forma non tossica	Terapia dei pazienti presintomatici Terapia iniziale dei pazienti con sintomatologia neurologica Terapia di mantenimento	Età < 6 anni: 25 mg due volte al giorno Età tra 6 e 16 anni o peso < 57 kg: 25 mg tre volte al giorno Età > 16 anni o peso > 57 kg: 50 mg tre volte al giorno	Gastrite Alterazione laboratoristica degli enzimi pancreatici	Cupruria < 75 mcg/24 h Zincuria > 2 mg/24 h

*Da assumere lontano dai pasti (un'ora prima o due ore dopo).

tia. È raccomandata una ridotta assunzione di tali alimenti soprattutto durante il primo anno di terapia²⁵.

9. Malattia rara non vuol dire malattia di serie B!

Recentemente, in Italia, i pazienti con MW hanno vissuto una esperienza particolarmente drammatica in conseguenza dell'improvviso ritiro dal commercio della penicillamina (*Pemine*) da parte della casa farmaceutica. Tale sospensione è stata pretestuosamente giustificata con la disponibilità dello zinco acetato, che peraltro non è un sostitutivo della penicillamina perché ha un altro meccanismo di azione e indicazioni non sovrapponibili. La motivazione reale era invece dovuta agli scarsi profitti che il farmaco garantiva all'azienda. La penicillamina ha dunque subito la sorte dei farmaci cosiddetti "orfani": medicinali efficaci nel trattamento di alcune malattie, ma che non vengono prodotti o immessi sul mercato a causa della domanda insufficiente a coprire i costi di produzione e fornitura. In seguito al grave disagio che l'indisponibilità del farmaco ha creato ai pazienti si è attivata un'azione congiunta da parte di società scientifiche (SIGENP) e associazioni di pazienti (Associazione Malattia di Wilson) che, interagendo con l'AIFA, ha portato al ripristino dell'erogazione della penicillamina nel nostro Paese.

10. La MW pone il problema della transizione delle cure

Un problema emergente è quello della transizione dei pazienti con malattia genetica-metabolica dal pediatra al medico generalista o allo specialista d'organo dell'età adulta. Infatti, grazie al miglioramento delle procedure diagnostiche e terapeutiche, un numero crescente di pazienti con malattie tipiche dell'infanzia raggiunge attualmente l'età adulta. La transizione pone una serie di problemi legati sia ad aspetti psicologici (si passa da un rapporto basato sull'interazione del medico con la coppia "inscindibile" paziente-genitore all'interazione "esclusiva" con il paziente) sia alla diversità delle specifiche competenze dei pediatri rispetto ai

medici dell'età adulta. Questa diversità è correlabile sia al fatto che alcune malattie in passato non consentivano il raggiungimento della maggiore età, e quindi erano necessariamente "sconosciute" al medico dell'adulto, sia al fatto che anche le malattie che si manifestano in entrambe le fasce di età possono avere espressioni diverse in età pediatrica e in età adulta. Per la MW questo secondo aspetto è molto evidente, per cui il paziente diagnosticato in età pediatrica (e quindi nella maggior parte dei casi con una epatopatia) ha più probabilità in età adulta di trovare neurologi che epatologi disponibili a seguirlo. Oltre alle difficoltà finora accennate, la transizione dei pazienti con MW comporta i problemi tipici dell'età adolescenziale-giovanile quali rifiuto della malattia, riduzione dell'aderenza al trattamento farmacologico, esposizione a sostanze (alcol, droghe, farmaci) con possibili ripercussioni negative su fegato e SNC. Si tratta dunque di una serie di problematiche che devono necessariamente stimolare una collaborazione multidisciplinare per gestire la transizione dei pazienti.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Tenuto conto della curabilità della MW e della possibilità di evitare con l'appropriata terapia farmacologica che i pazienti sviluppino un severo coinvolgimento epatico e neurologico, è opportuno che i pediatri abbiano un alto indice di sospetto per questa malattia genetica che durante l'età evolutiva può presentare quadri clinici aspecifici comuni ad altre condizioni morbose. La diagnosi precoce è ostacolata dal fatto che al bambino non sempre sono applicabili i criteri diagnostici validati in età adulta. In pratica, appare ragionevole prendere in considerazione l'ipotesi di una MW ogniqualvolta ci si trovi di fronte a bambini di età superiore a 3 anni con ipertransaminasemia protratta e/o steatosi epatica in assenza di una chiara causa e nei ragazzi/adolescenti con sintomatologia neurologica o psichiatrica di origine non definita. Così facendo, si dovrebbe ridurre il numero

MESSAGGI CHIAVE

- La malattia di Wilson (MW) è un disturbo genetico autosomico recessivo del metabolismo del rame, che colpisce un caso/30.000-100.000 nati vivi (1/3000 in Sardegna).
- La MW presenta una estrema eterogeneità nell'espressione clinica che richiede un alto indice di sospetto.
- Le modalità di presentazione possono essere variabili. È ragionevole considerare l'ipotesi di MW quando ci si trova di fronte a bambini di età > 3 anni con ipertransaminasemia protratta e/o steatosi epatica in assenza di chiara causa e nei ragazzi con sintomatologia neurologica o psichiatrica di origine non definita.
- La MW può causare anemia emolitica Coombs negativa e un quadro di epatite fulminante.
- Il test diagnostico di primo livello è il dosaggio della ceruloplasmina (il 90% dei casi presenta ipoceruloplasminemia < 20 mg/dl). Altro test utile per la diagnosi è la cupruria delle 24 ore (valori > 40 mcg/24 h devono suggerire la diagnosi di MW).
- La biopsia epatica con la determinazione del rame epatico rimane il gold standard per la diagnosi. Lo studio genetico è diventato parte integrante dell'iter diagnostico.
- I farmaci che sono in grado di bloccare la progressione della malattia sono la penicillamina e lo zinco acetato. In merito alle modalità del loro impiego c'è ancora dibattito.

dei pazienti con MW che arrivano all'età adulta senza una corretta diagnosi.

Indirizzo per corrispondenza:

Raffaele Iorio

e-mail: riorio@unina.it

Bibliografia

1. Maggiore G. La malattia di Wilson, una diagnosi da non sbagliare. *Medico e Bambino* 1995;14:180-6.
2. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369:397-408.
3. Zappu A, Magli O, Lepori MB, et al. High

- incidence and allelic homogeneity of Wilson disease in two isolated populations. A prerequisite for efficient disease prevention programs. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47:334-8.
4. Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with the Menkes disease gene. *Nat Genet* 1993;5:344-50.
5. Bruha R, Marecek Z, Pospisilova L, et al. Long-term follow-up of Wilson disease: natural history, treatment, mutations analysis and phenotypic correlation. *Liver Int* 2011;31:83-91.
6. Iorio R, D'Ambrosi M, Marcellini M, et al. Persistence of elevated aminotransferases in Wilson's disease despite adequate therapy. *Hepatology* 2004;39:1173-4.
7. Nicasastro E, Ranucci G, Vajro P, Vegnente A, Iorio R. Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease. *Hepatology* 2010;52:1948-56.
8. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-Year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:441-8.
9. Sánchez-Albisua I, Garde T, Hierro L, et al. A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:186-90.
10. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavigne JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1388-93.
11. Molleston JP, White F, Teckman J, Fitzgeralld JF. Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2460-2.
12. Squires RH Jr, Shneider BL, Bucuvalas J, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the Pediatric Acute Liver Failure Study Group. *J Pediatr* 2006;148:652-8.
13. Berman DH, Leventhal RI, Gavaler JS, Caddoff EM, Van Thiel DH. Clinical differentiation of fulminant Wilsonian hepatitis from other causes of hepatic failure. *Gastroenterology* 1991;100:1129-34.
14. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003;23:139-42.
15. Hellman NE, Gitlin JD. Ceruloplasmin metabolism and function. *Annu Rev Nutr* 2002;22: 439-58.
16. Nicasastro E, Loudianos G, Zancan L, et al. Genotype-phenotype correlation in Italian children with Wilson's disease. *J Hepatol* 2009;50:555-61.
17. Calvo PL, Pagliardini S, Baldi M, et al. Long-standing mild hypertransaminasemia caused by congenital disorder of glycosylation (CDG) type IIx. *J Inher Metab Dis* 2008;31: S437-40.
18. Mandato C, Brive L, Miura Y, et al. Cryptogenic liver disease in four children: a novel congenital disorder of glycosylation. *Pediatr Res* 2006;59:293-8.
19. Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W, et al. Diagnosti value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:811-8.
20. Machado A, Chien HF, Deguti MM, et al. Neurological manifestations in Wilson's disease: Report of 119 cases. *Mov Disord* 2006; 21:2192-6.
21. Lin JJ, Lin KL, Wang HS, Wong MC. Psychological presentations without hepatic involvement in Wilson disease. *Pediatr Neurol* 2006;35:284-6.
22. Oder W, Grimm G, Kollegger H, Ferenci P, Schneider B, Deecke L. Neurological and neuropsychiatric spectrum of Wilson's disease: a prospective study of 45 cases. *J Neurol* 1991; 238:281-7.
23. Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1184:173-87.
24. Pfeiffer RF. Wilson's Disease. *Semin Neurol* 2007;27:123-32.
25. Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update. *Hepatology* 2008;47:2089-111.
26. Srinivas K, Sinha S, Taly AB, et al. Dominant psychiatric manifestations in Wilson's disease: a diagnostic and therapeutic challenge! *J Neurol Sci* 2008;266:104-8.
27. Wilson disease mutation database. <http://www.uofa-medical-genetics.org>.
28. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V, Lee DY, Appelman H. Treatment of Wilson's disease with zinc. VI. Initial treatment studies. *J Lab Clin Med* 1989;114:633-8.
29. Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology* 2011;140:1189-98.