



Analisi di quattro casi clinici di morbo di Wilson: valutazione della strategia diagnostico-terapeutica adottata

Eliana Tadini, Lorenzo Minoli

*Clinica di Malattie Infettive, Università degli Studi di Pavia,
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Analisi di quattro casi clinici di Morbo di Wilson: valutazione della strategia diagnostico-terapeutica adottata

Il morbo di Wilson è una rara patologia genetica in cui una mutazione a carico del gene *ATP7B*, sul cromosoma 13, determina un'alterazione di gravità variabile nel metabolismo del rame. Nonostante le sue drammatiche manifestazioni cliniche, il morbo di Wilson è tuttora una patologia scarsamente nota nella classe medica, soprattutto in relazione al trattamento farmacologico complessivo da proporre ai pazienti affetti.

In questo lavoro si descrivono le differenti manifestazioni di esordio della patologia ed il procedimento diagnostico adottato, ci si sofferma inoltre sulla gestione terapeutica integrata effettuata contemporaneamente in ambito epatologico e neurologico riportandone i risultati.

Four clinical base reports of Wilson's disease: an analysis of the used diagnostic and therapeutic strategy

Wilson's disease is a rare genetic pathology due to a mutation of *ATP7B* gene, on chromosome 13, which causes a variable alteration in copper metabolism. Despite the dramatic clinical manifestations, Wilson's disease is still poorly known by medical class especially in relation to the global pharmacological treatment that has to be proposed to affected patients. In this work we describe the different onsets of this pathology and the used diagnostic method, then we stop on the therapeutic integrated management carried out in Hepatology and Neurology at the same time, we also report our results.

Introduzione

Il morbo di Wilson è una rara patologia genetica a trasmissione autosomica recessiva dovuta ad una mutazione del gene codificante per l'ATPasi β -polipeptidica trasportatrice di rame (*ATP7B*) sul cromosoma 13 [1]. Attualmente sono note più di 300 diverse mutazioni responsabili di eterogenee manifestazioni della patologia [2]. Il rame è un elemento essenziale per il corretto funzionamento cellulare, tuttavia lo ione libero è estremamente tossico e responsabile di danno a carico di proteine, lipidi e DNA in seguito alla formazione di ROS (Reactive Oxygen Species) [3]. Nel soggetto sano le molecole

leganti il rame si occupano del trasporto sicuro del metallo verso i siti che lo richiedono ed il rame in eccesso viene eliminato mediante la bile [4]. Normalmente la proteina transmembrana ATP7B si distribuisce nelle vescicole citoplasmatiche permettendo l'accumulo di rame nel versante endoluminale e, a seguito della fusione della membrana vescicolare con quella cellulare a livello del polo apicale dell'epatocita, il contenuto vescicolare è riversato all'esterno della cellula ed immesso nel sistema biliare [4]. Al tempo stesso l'ATP7B media l'incorporazione del rame nell'apo-ceruloplasmina permettendone un trasporto sicuro a livello ematico [4].

In caso di soggetti affetti da morbo di Wilson la redistribuzione vescicolare di ATP7B non si verifica o, se si verifica, non è efficace [4-5]. Inoltre, la normale capacità dell'ATP7B di incorporare il rame nell'apo-ceruloplasmina è notevolmente ridotta, determinando una limitazione importante dei livelli di ceruloplasminemia [4-5]. Questo si traduce nella tesaurizzazione del rame all'interno dell'epatocita, scarsamente o per nulla accumulato a livello vescicolare, con conseguente stress ossidativo a carico della cellula [5-6]. Una volta superata la capacità di accumulo dell'epatocita si assiste al fenomeno dello spilling del metallo con aumento dello ione libero in circolo [1]. Il rame uscito dal fegato si riversa nel sangue e raggiunge altri organi e tessuti determinando: emolisi a seguito dello stress ossidativo a carico degli eritrociti, importante aumento della cupruria e possibile danno renale con evoluzione verso la sindrome di Fanconi [1]. Accumuli patologici a livello cerebrale e conseguenti danni irreversibili in tali sedi [7], interessamento oftalmologico con formazione dell'anello di Kayser-Fleischer a livello della membrana di Descemet nella cornea. Le manifestazioni cliniche della patologia sono molto eterogenee e dipendono dal grado di alterazione funzionale dell'ATP7B, in ultima analisi dipendono dalla tipologia di mutazione genetica in campo [2]. La funzionalità residua della proteina transmembrana determina la gravità della patologia e le conseguenti manifestazioni cliniche, oltre che le tempistiche e le modalità di esordio [2].

In mancanza di un quadro patognomonico la diagnosi spesso non è agevole e, purtroppo, è di conseguenza posta tardivamente. Dal punto di vista farmacologico sono disponibili molecole chelanti il rame, utilizzate con l'intento di aumentare la cupruria e depauperare i depositi patologici [8], in aggiunta a questa categoria di molecole c'è anche lo zinco (utilizzato in forma acetata) la cui funzione è quella di stimolare la produzione delle metallothioneine leganti zinco e rame negli enterociti determinando un intrappolamento di questi metalli nelle cellule della mucosa intestinale [9]. Con la naturale desquamazione della mucosa il rame accumulato nelle cellule è eliminato con le feci prevenendone l'assorbimento e quindi la tesaurizzazione [9]. A causa delle interazioni farmacologiche, lo zinco e le molecole chelanti non possono essere somministrate contemporaneamente; al trattamento specifico si affianca la possibile somministrazione di altri farmaci in relazione all'importante varietà di manifestazioni cliniche e della pluralità sintomatologica. Tutti gli interventi devono comunque essere modellati in riguardo al singolo paziente [10].

Scopo del lavoro

Si riportano quattro casi clinici di morbo di Wilson, diversi tra loro per modalità di insorgenza e per la sintomatologia. Si propone di seguito il procedimento adottato per confermare la diagnosi e tutti gli esami effettuati per ulteriore inquadramento. In questa sede si fornisce inoltre la descrizione della strategia terapeutica complessiva condotta contemporaneamente nella Sezione di Epatologia della Clinica di Malattie Infettive della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo e nella Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Casimiro Mondino di Pavia. Si riportano i risultati ottenuti a seguito dei trattamenti proposti.

A fronte della drammaticità della patologia e delle sue gravi manifestazioni, nonostante la disponibilità di risorse farmacologiche, si auspica che con questo lavoro e altri studi si possa stimolare nella classe medica una migliore conoscenza della patologia e della sua gestione diagnostico-terapeutica.

Casi clinici

Caso clinico 1: C., ♂, 27 anni, rumeno

Esordio subacuto nel febbraio 2012 di tremori a scosse medie alle estremità distali superiori, tosse parossistica e crampi ricorrenti alle gambe per cui il paziente venne indirizzato dal proprio Medico di Medicina Generale verso una prima consulenza specialistica in Neurologia. Solo nel settembre 2012 il paziente arrivò alla Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Casimiro Mondino di Pavia per approfondimento diagnostico; in questa sede si dispose immediatamente il ricovero.

I primi esami ematochimici routinari evidenziarono anomalie senza univoco significato patologico tra le quali: una lieve diminuzione del numero degli eritrociti ($4.77 \times 10^6/\mu\text{L}$), transaminasi mosse (AST=35 UI/L, ALT=43 UI/L, GGT=80 UI/L) ed ipoalbuminemia. Sulla base della sintomatologia e dell'alterazione degli enzimi di funzionalità epatica si programmarono: una risonanza magnetica encefalica con iniezione di mezzo di contrasto (RM encefalo con MDC), un'elettromiografia (EMG) degli arti inferiori e una valutazione ecografica completa dell'addome (ECO addome).

Alla RM eseguita nel settembre 2012 si riscontrò la presenza di alterata intensità del segnale in sede del piede, del tegmento e del tetto pontino e mesencefalico, così come dei talami, dei nuclei lenticolari e caudati, in tutti i casi in modo simmetrico e bilaterale nelle sequenze FLAIR e T2 dipendenti. Il quadro radiologico descritto pur non essendo di univoca interpretabilità, lasciò però sin da subito sospettare probabili cause tossiche e/o metaboliche. Una risonanza di controllo a distanza di due mesi (novembre 2012) confermò le alterazioni (Figura 1).

L'EMG evidenziò la riduzione dell'ampiezza dei MAP (Potenziali d'Azione Motoria) dei nervi sciatico-popliteo esterno destro e sinistro oltre che del nervo tibiale destro, in associazione a riduzione della velocità di condizione motoria in quest'ultimo elemento.

Particolarmente orientativo dal punto di vista diagnostico fu anche il risultato dell'ECO addome (dicembre 2012) in cui si riscontrò un'ecostruttura disomogenea del parenchima epatico in assenza di lesioni focali. Sulla base del rilievo ecografico il paziente venne quindi inviato presso la Sezione di Epatologia della Clinica di Malattie Infettive della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia per una biopsia epatica; il referto descrisse un quadro di cirrosi in associazione a lieve epatite cronica diffusa, steatosi e modificazioni citologiche di tipo metabolico.

Durante il ricovero presso la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Mondino il riscontro dell'alterazione del bilancio del rame fu determinante nella conferma del sospetto diagnostico. In quest'ambito si registrò una netta diminuzione della ceruloplasmina ematica (12 mg/dl, livelli di normalità 16-45mg/dl) e un forte aumento della cupruria ($161.7 \mu\text{g}/24\text{h}$, livelli di normalità 4-50 $\mu\text{g}/24\text{h}$). Sulla base del quadro clinico e dei riscontri laboratoristici, istologici e radiologici si pose la diagnosi di morbo di Wilson. Si aggiunsero esami per una migliore stadiazione della patologia, tra i quali: una consulenza oftalmologica dove si notò che, contrariamente a quanto accade nella maggior parte dei pazienti con morbo di Wilson ed alterazione del segnale alla RM encefalica, il paziente era privo dell'anello di Kayser-Fleischer e di qualsiasi altra anomalia. Una consulenza neuropsicologica rese evidente dei deficit della memoria a breve termine, verbale e spaziale, e della memoria a lungo termine di materiale verbale non strutturato. In relazione alla tosse parossistica si dispose anche di un esame fibroendoscopico con valutazione della deglutizione risultato comunque non patologico. Per ultima una SPECT

(Tomoscintigrafia Cerebrale): riconfermò i dati già raccolti con la RM evidenziando una modesta compromissione del sistema dopaminergico pre-sinaptico con interessamento simmetrico di entrambi i putamen.

Caso clinico 2: P., ♀, 20 anni, rumena

Esordio in forma subacuta di sindrome bradicinetica rigida associata a discinesie pendolari del capo in fonazione e scialorrea per cui la paziente venne ricoverata presso la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Casimiro Mondino di Pavia nel giugno 2013 per inquadramento diagnostico. In questo secondo caso fu molto più semplice porre diagnosi di morbo di Wilson in quanto la paziente è cugina di primo grado del Caso clinico 1 appena discusso. La diagnosi di morbo di Wilson venne posta nella Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Mondino nello stesso mese e l'iter adottato si basò oltre che sulla valutazione clinica e genetica anche su:

- valutazioni ematochimiche di routine e specifiche del metabolismo del rame che mostrarono una diminuzione della cupremia (33 µg/dl, valori di normalità 70-150µg/dl), netta diminuzione della ceruloplasminemia (6.9 mg/dl) associate ad una forte cupruria (118.1 µg/24h).
- RM encefalo e tronco encefalico: riscontro in sede sottotentoriale di segnale iperintenso nelle sequenze T2 e FLAIR oltre che del tegmento pontino e mesencefalico, con estensione posteriore in sede periacqueduttale sino ai peduncoli cerebellari superiori. In sede sopratentoriale: ipointensità in T2 dei nuclei pallidi con distribuzione bilaterale e simmetrica anche nella porzione mesiale della testa dei nuclei caudati con reperto compatibile ad una necrosi laminare in questa sede. Si riscontrarono dunque delle alterazioni radiologiche compatibili con quadro d'insorgenza acuta e rapidamente progressivo, poi riconfermate in successive rivalutazioni.
- Consulenza oftalmologica: anello di Kayser-Fleischer.
- Consulenza neuropsicologica: riscontro di depressione marcata con deflessione del tono, apatia, ansia e ritiro sociale. La valutazione cognitiva effettuata contemporaneamente non poté essere affidabile in relazione alla barriera linguistica.

Sempre in giugno 2013 la paziente iniziò ad essere seguita anche presso la Sezione di Epatologia della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo; si eseguirono i seguenti esami di approfondimento:

- Ecografia addome completo (Figura 2): parenchima epatico marcatamente disomogeneo in assenza di lesioni focali.
- Biopsia epatica: cirrosi associata a steatosi e modificazioni citologiche di tipo metabolico compatibili con morbo di Wilson.

Caso clinico 3: B., ♂, 57 anni, italiano

Comparsa in forma subacuta nell'ottobre 2012 di tremore misto a parkinsonismo per il quale si ricorse alla valutazione con risonanza magnetica dell'encefalo e del tronco encefalico. Questo esame fu eseguito poco prima della disposizione di ricovero nella Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Casimiro Mondino di Pavia e fece notare alterazioni definite come di verosimile natura tossico-metabolica. La démarche diagnostica e l'inquadramento clinico si avvalsero inoltre dei seguenti esami:

- valutazione ematochimica ed esame delle urine con rilievo di ceruloplasminemia ridotta (4.2 mg/dl), cupremia bassa (40 µg/dl), cupruria molto elevata (252.7 µg/24h).
- RM encefalica con MDC: che rivelò in sede sottotentoriale un'alterazione simmetrica in T2 e FLAIR del tegmento pontino e mesencefalico, con interesse anche della regione periacqueduttale, dei nuclei oculomotori e dei nuclei rossi. In sede sopratentoriale: simile sfumata alterazione di segnale nella porzione supero-laterale di entrambi i talami. Alterazioni tutte compatibili con morbo di Wilson.

- Consulenza oftalmologica: presenza di anello di Kayser-Fleischer.

In marzo 2013 il paziente iniziò ad essere seguito presso la Sezione di Epatologia della Clinica di Malattie Infettive della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, in relazione al problema epatico associato. Si approfondì l'indagine diagnostica con l'esecuzione di:

- ECO addome completo: fegato ad ecostruttura diffusamente alterata come nei casi di sofferenza cronica.
- Biopsia epatica: sospetta cirrosi associata ad epatite cronica lieve, steatosi e modificazioni citologiche degli epatociti, compatibili con diagnosi di morbo di Wilson.

Caso clinico 4: M., ♂, 36 anni, italiano

Esordio progressivo a partire dal febbraio 2010 di tremore a riposo, con sintomatologia inizialmente localizzata agli arti superiori, estesa bilateralmente, con successivo interessamento anche degli arti inferiori con conseguente importante instabilità nella marcia. Il paziente venne ricoverato a tal proposito due volte (nel febbraio 2010 e nel maggio 2010) nella Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Casimiro Mondino di Pavia per accertamenti diagnostici. Durante il primo ricovero si pose diagnosi di tremore di possibile natura parkinsoniana non responsiva al trattamento. Successivamente si pose diagnosi di morbo di Wilson sulla base dei seguenti risultati:

- esami ematochimici e dell'urina: anemia microcitica (in paziente già affetto da β -talassemia), piastrinopenia e ipo-gammaglobulinemia. Alterazioni patognomiche del morbo di Wilson a seguito della valutazione specifica del metabolismo del rame con ridotta ceruloplasminemia, bassa cupremia ed importanti valori di cupruria.
- Ecografia addome: fegato di dimensioni aumentate, diffusamente iperecogeno con aspetto nodulare e splenomegalia.
- RM encefalo e tronco encefalico: alterazioni di segnale con interesse bilaterale e simmetrico a livello dei talami, ed anomalie anche in sede del tronco encefalico (Figura 3).
- Consulenza oftalmologica: presenza di anello di Kayser-Fleischer.

Discussione

L'iter diagnostico si è sempre avvalso di una prima valutazione clinica con riscontro di manifestazioni neurologiche a carattere patologico. Su questa base si è quindi sempre disposta la valutazione di encefalo e tronco encefalico mediante risonanza magnetica con mezzo di contrasto ed esami ematochimici di routine con l'accortezza di inserire anche una valutazione del metabolismo del rame (studiato mediante: cupremia, ceruloplasminemia e cupruria). In relazione al riscontro di alterazioni anche solo lievi degli enzimi di funzionalità epatica si è sempre programmata una valutazione ecografia dell'addome. In questo esame la totalità dei pazienti ha rivelato alterazioni dell'ecostruttura epatica in assenza di lesioni focali, successivamente il fegato è stato studiato più approfonditamente con la biopsia. Tutti i quadri istologici hanno presentato, seppur in grado variabile, delle alterazioni epatiche comprensive di steatosi diffusa, epatite cronica, tralci di fibrosi compatibili con evoluzione verso un quadro cirrotico più o meno esteso. In tutti i casi la valutazione clinica, radiologica, epatologica e, soprattutto, la valutazione del metabolismo del rame sono stati passaggi necessari per diagnosi finale. A questi esami si sono costantemente associate ulteriori specifiche valutazioni con lo scopo di meglio inquadrare il paziente anche in termini di stadiazione della patologia e manifestazioni secondarie al morbo di Wilson. Tra queste si ricordino: la consulenza oftalmologica (per la presenza pressoché

costante dell'anello di Kayser-Fleischer a livello della membrana di Descemet nella cornea), la valutazione neuropsicologica (per la forte probabilità di manifestazione psichiatrica in modo particolare con espressione di depressione severa e, in alcuni casi, con possibile esito psicotico), esame fibroendoscopico in caso di tosse parossistica, scialorrea e/o difficoltà nella deglutizione.

Solo a fronte d'un corretto inquadramento diagnostico, si è deciso di procedere con la somministrazione del trattamento specifico per il morbo di Wilson. La prima scelta farmacologica dei Colleghi neurologi della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Casimiro Mondino è sempre ricaduta sulla somministrazione di zinco acetato diidrato (Wilzin 25 mg, 1 cpr per 3 vv/die). Solo in seguito al passaggio nella Sezione di Epatologia della Clinica di Malattie Infettive della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, si è deciso in tutti i casi di interrompere il trattamento con lo zinco acetato diidrato per introdurre in terapia la D-penicillamina (D-penicillamina 150 mg, 1 cpr per 3 vv/die, con incremento progressivo della posologia fino all'assunzione massimale di 8 cpr/die, ossia 1200 mg/24h). In relazione all'aumento del fabbisogno di vitamina D nei pazienti in terapia con D-penicillamina si è sempre fatto ricorso alla somministrazione congiunta con Benadon, 300 mg/die. La somministrazione di D-penicillamina, con la relativa integrazione di vitamina D, è conforme al PDTA (Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale) della Regione Lombardia che si riferisce alla presa in carico complessiva del paziente affetto da morbo di Wilson [11]. Nella nostra esperienza l'utilizzo della D-penicillamina è stato verosimilmente causa di aggravamento della condizione neurologica solo in un caso; se n'è quindi disposta l'interruzione con passaggio alla Trientina (Trientine 300 mg, per 3 somministrazioni/die), appositamente importata dall'estero.

Sulla base della pluralità delle manifestazioni sintomatologiche il trattamento specifico per il morbo di Wilson è sempre stato implementato con somministrazioni farmacologiche aggiuntive, tra le quali:

- per il trattamento della sindrome pseudo-parkinsoniana l'approccio è stato diverso a seconda dei pazienti. Nei due pazienti più giovani la prima scelta è stata la somministrazione di β -bloccante che, non avendo sortito l'effetto desiderato, è stato poi sostituito da un farmaco ad azione anticolinergica (Akineton, 2 mg/die). Nello specifico della paziente 2 si è passati, purtroppo ancora una volta senza giovamento, alla L-dopamina. Sulla base della giovane età e della sintomatologia residua invalidante si sta discutendo, per entrambi i pazienti, un possibile intervento neurochirurgico con l'impianto di un dispositivo atto alla stimolazione cerebrale profonda. Nei pazienti 3 e 4 il tremore distale è stato gestito sin da subito con l'anticolinergico riportando risultati discreti.
- Per la sindrome depressiva in tutti i casi è stata disposta terapia con antidepressivo adatto al caso (Sertralina, farmaco inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina indicato come molecola di prima intenzione anche nel PDTA della Regione Lombardia per il trattamento dei pazienti con morbo di Wilson) ma non si è mai verificato alcun miglioramento.

I pazienti sono stati adeguatamente monitorati durante tutto il corso della terapia e, anche in caso di interruzione della somministrazione di D-penicillamina, si è disposto sempre adeguato follow-up. La terapia specifica con molecola chelante (D-penicillamina o Trientina) è stata monitorata con valutazione mensile dei valori di cupruria e ceruloplasminemia. La decisione è sempre stata quella di interrompere la somministrazione della molecola chelante in caso di normalizzazione dei valori di cupruria, ossia cupruria $<70 \mu\text{g}/24\text{h}$ in due controlli mensili successivi. Tale decisione si basa sul fatto che la normalizzazione di tale valore è indicativa del depauperamento dei depositi patologici di rame.

All'interruzione della terapia con molecola chelante, la successiva mossa terapeutica è stata in tutti i casi quella di re-introdurre lo zinco acetato diidrato (Wilzin, per un totale di 150 mg/24h in 3 somministrazioni giornaliere) con l'intento di impedire l'assorbimento intestinale di zinco.

Il follow-up si è avvalso anche di rivalutazioni neurologiche ambulatoriali a cadenza trimestrale, esecuzione di risonanza magnetica di controllo qualora necessaria, ecografia epatica a cadenza semestrale e rivalutazione epatologica ambulatoriale. Si ricordi che la modifica delle abitudini alimentari e di erronei stili di vita è sempre necessaria, in tutti i casi nello specifico della dieta è stato sconsigliato il consumo di alimenti ricchi in rame (crostacei, cioccolato, ecc...).

Conclusioni

I casi seguiti sono di recente riscontro diagnostico: un solo caso risale al 2010 mentre gli altri tre hanno avuto esordio nel 2012. L'età d'insorgenza della sintomatologia, così come le modalità di esordio, sono diverse a seconda del paziente analizzato. I primi due casi clinici sono molto giovani (rispettivamente 27 e 20 anni), entrambi provenienti dall'Est Europeo, caratterizzati da insorgenza sub-acuta di manifestazioni neurologiche quali bradicinesia e tremori distali oltre che, sul versante psichiatrico, di depressione severa. L'insorgenza precoce delle manifestazioni è indicativa di una forma particolarmente aggressiva della patologia e rapidamente evolutiva, affermazione particolarmente valida nel caso della paziente 2, caratterizzata dalla presenza alla risonanza magnetica cerebrale di necrosi laminare bilaterale della testa dei nuclei caudati. In entrambi i casi lo stadio della patologia è particolarmente avanzato, con compromissione del corretto funzionamento piramidale, dal carattere irreversibile. Nonostante la molteplicità delle strategie adottate i tremori persistono e si sta vagliando un nuovo approccio, questa volta non più farmacologico ma chirurgico, con un impianto per la stimolazione cerebrale profonda. Nello specifico della paziente 2 il quadro clinico è particolarmente grave in quanto la deambulazione è tuttora fortemente compromessa, tanto da costringere la paziente alla sedia a rotelle, in aggiunta una marcata scialorrea legata alla compromissione della corretta contrazione dei muscoli ad innervazione bulbare. A tal proposito la paziente è trattata con iniezioni di botulino correttamente eseguite dai Colleghi otorinolaringoiatri. In entrambi i casi comunque la somministrazione del chelante ha notevolmente incrementato la cupruria, ma l'esaurimento dei depositi di rame è stato raggiunto solo nel caso clinico 2, con la normalizzazione del valore.

Il paziente 3 è il soggetto di età più avanzata presente nel nostro pool che, nonostante la manifestazione tardiva della sintomatologia, ha comunque presentato esordio sub-acuto con tremori distali associati a bradicinesia. La somministrazione della molecola chelante (D-penicillamina) si è mostrata efficace con un buon recupero sul versante neurologico ed è tuttora somministrata a fronte della mancata normalizzazione della cupruria. I tremori persistono e anche per questo paziente si è deciso di aggiungere alla terapia un farmaco ad azione anticolinergica per diminuire la manifestazione.

Il paziente 4 è stato l'unico a manifestare la patologia con esordio a carattere progressivo, caratterizzato dall'insorgenza di tremori agli arti superiori ed inferiori. Questo è stato anche l'unico caso in cui si è reso necessario lo switch farmacologico della terapia chelante, a fronte di un brusco precipitare della condizione neurologica pochi mesi dopo la prima dose.

Secondo la nostra esperienza la somministrazione iniziale di D-penicillamina (o di altra molecola chelante il rame, qualora disponibile) è da consigliare come primo approccio terapeutico in tutti i pazienti sintomatici. Lo zinco è piuttosto da somministrare in prevenzione della formazione di nuovi accumuli patologici di rame o nei pazienti ancora asintomatici. Nonostante la terapia con molecola chelante riduca i depositi patologici di rame e determini generalmente una diminuzione della sintomatologia, soprattutto neurologica, i farmaci ad oggi disponibili non possono definirsi come realmente risolutivi. Il trattamento, infatti, è gravato da numerose limitazioni tra le quali si annoverano la lentezza della clearance del rame, il mancato depauperamento di tutti i depositi patologici e, soprattutto,

l'irreversibilità delle lesioni tissutali arrecate. A fronte di una mancanza di nuove molecole che possano essere impiegate nel trattamento del morbo di Wilson si deve puntare su strategie in grado di migliorare la prognosi di questi pazienti. In questo senso è d'aiuto sia la riduzione del ritardo diagnostico, proponendo un controllo ematochimico comprensivo di ceruloplasminemia e cupruria in tutti i casi di alterazione degli enzimi di funzionalità epatica di natura da determinare, sia un'adeguata valutazione del gene codificante per ATP7B, qualora fosse noto un dato di familiarità alla patologia, in pazienti silenti dal punto di vista sintomatologico e laboratoristico.

Tabelle e figure



Figura 1. Frame estratto dalla RM cerebrale, post-terapia chelante, eseguita in novembre 2012 nel caso clinico 1. Evidenza di alterazione del segnale in sequenza T2, nel tegmento pontino e mesencefalico.



Figura 2. Ecografia addome completo, eseguita nella paziente 2 nel giugno 2013. Si evidenziano il contorno irregolare del fegato compatibile a quadro cirrotico (confermato dal referto istologico) e le multiple formazioni nodulari tipiche di un fegato con ecostruttura disomogenea.

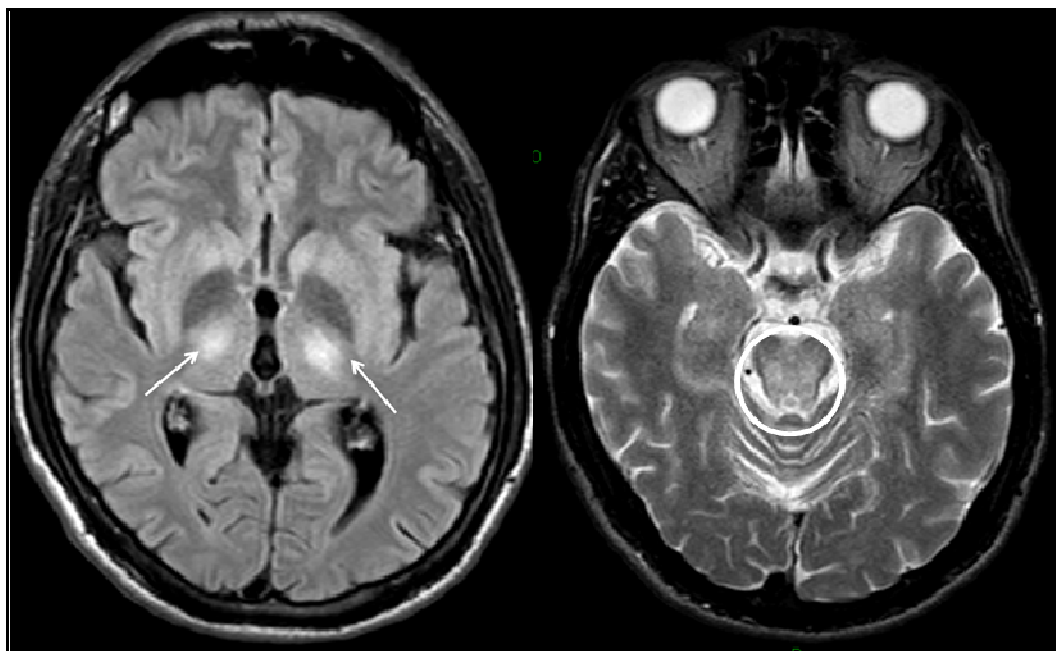


Figura 3. Frame ottenuti in sequenza FLAIR sulla sinistra e in T2 sulla destra, relativi al caso clinico n°4. Si evidenziano nel primo caso lesioni bilaterali e simmetriche a carico di entrambi i talami, nell'immagine più a destra invece si evidenzia alterazione del segnale nel tegmento pontino.

Bibliografia

1. Das KS, Ray K. Wilson's disease: an update. *Nature Clinical Practice Neurology* 2006;2(9):482-493.
2. Thomas GR, Forbes JR, Roberts EA et al. The Wilson disease gene: spectrum of mutations and their consequences. *Nature* 1995;9:210-217.
3. Brewer GJ. Copper toxicity in the general population. *Clin Neurophysiol* 2010;121(4):459-460.
4. Pfiffer R. Wilson's disease. *Semin Neurol* 2007;27:123-132.
5. Purchase R. The link between copper and Wilson's disease. *Science progress* 2013;96(3):213-223.
6. Kanwar P, Kowdley KV. Metal storage disorders: Wilson disease and hemochromatosis. *Med Clin North Am* 2014;98(1):87-102.
7. Lorincz MT. Recognition and treatment of neurologic Wilson's disease. *Semin Neurol* 2012;35(2):538-543.
8. Kodama H, Fujisawa W, Bradhprasisit W. Inherited copper transport disorders: biochemical mechanisms, diagnosis and treatment. *Current Drug Metabolism* 2012;13:237-250.
9. Hoogenraad TU. Paradigm shift in treatment of Wilson's disease: zinc therapy now treatment of choice. *Brain and development* 2006;28(3):141-146.
10. EASL (European Association for the Study of the Liver). EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *Journal of Hepatology* 2012;56(3):671-685.
11. URL:<<http://malattierare.marionegri.it/content/view/123>>.