



## **Un caso di epatopatia rapidamente ingravescente**

Pietro Formagnana, Gabriella Carnevale Maffè, Laura Brunetti, Edoardo Ascari, Gino Roberto Corazza

*Clinica Medica I, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### ***Un caso di epatopatia rapidamente ingravescente***

L'insufficienza epatica acuta è una sindrome clinica caratterizzata da rapida insorgenza di coagulopatia ed encefalopatia. Le eziologie più comuni sono le epatopatie farmaco-indotte, le epatiti virali, la malattia di Wilson acuta, la sindrome di Budd-Chiari acuta, epatiti autoimmuni e miscellanea. La malattia di Wilson è un raro disordine ereditario autosomico del metabolismo del rame che conduce a danno epatico e disturbi neurologici di grado variabile. Il gene coinvolto è ATP7B il quale codifica per una proteina epatica di trasporto del rame che gioca un ruolo chiave nel metabolismo del rame. Le manifestazioni cliniche della patologia sono secondarie all'accumulo del rame in particolare a livello epatico ed encefalico ed includono una epatopatia che può variare da una lieve epatite alla insufficienza epatica acuta. La diagnosi precoce ed una tempestiva terapia sono essenziali per un outcome favorevole. In questo articolo descriviamo un caso paradigmatico di malattia di Wilson in una paziente di 47 anni caratterizzato da un esordio acuto che ha portato ad insufficienza epatica acuta per la quale è stata sottoposta a trapianto ortotopico di fegato.

### ***A case of rapidly progressive liver disease***

Acute liver failure is a clinical syndrome characterized by the sudden onset of coagulopathy and encephalopathy. The most common aetiology are drug-induced liver failure, hepatitis, acute Wilson's disease, acute Budd-Chiari syndrome, autoimmune hepatitis and miscellaneous. Wilson Disease is a rare inherited autosomal disorder of copper balance leading to hepatic damage and neurological disturbance of variable degree. The gene involved is ATP7B, which encodes a hepatic copper-transporting protein that plays a key role in human copper metabolism. Clinical manifestations are due to copper accumulation in particular in the liver and brain and include hepatic disease ranging from mild hepatitis to acute liver failure. Early diagnosis and therapy are essential for favorable outcome. In this article we describe a paradigmatic case of Wilson disease in a patient of 47 years marked by an acute onset which has led to acute liver failure for which she underwent orthotopic liver transplantation.

---

## Introduzione

L'insufficienza epatica acuta è una sindrome clinica caratterizzata da un rapido deterioramento della funzione protidosintetica epatica (in genere evidenziata da anormalità del tempo di protrombina con *International Normalized Ratio*  $\geq 1.5$ ) a cui si associa una encefalopatia [1-2]. Tale condizione è gravata da scarsa sopravvivenza spontanea e da difficilissima gestione clinica. Secondo dati recenti [3] le principali eziologie sono rappresentate da : tossici esogeni (68 %, di cui il 90 % secondario a *overdose* di paracetamolo), cause infettivo-virali (15 %), sindrome di Budd-Chiari acuta (1.5 %), malattia di Wilson acuta (0.6 %), epatiti autoimmuni e miscellanea (8 %). In caso di insufficienza epatica acuta l'unica opzione terapeutica valida è il trapianto di fegato in urgenza, che però va riservato ai casi che non si risolvono spontaneamente. Una sfida diagnostica a volte ardua è rappresentata dalla malattia di Wilson. La malattia di Wilson è un raro disordine congenito ( $P=1/30000$ ) del metabolismo del rame dovuto alla assenza o disfunzione di una ATPasi P-type codificata dal gene ATPB7 localizzato sul braccio lungo del cromosoma 13 (13q). Questa proteina è espressa principalmente negli epatociti ed è coinvolta nel trasporto transmembrana del rame. Le sue due funzioni principali sono, da una parte, il trasporto del rame nei canalicoli biliari permettendone l'escrezione biliare e dall'altra l'organizzazione dell'apoceruloplasmina in ceruloplasmina che è la proteina deputata al trasporto plasmatico di questo elemento. Le conseguenze di questa alterazione sono legate ad un accumulo intraepatocitario del rame ed al trasporto in circolo dello ione da parte dell'albumina il cui legame con il rame risulta molto debole ; infatti la forza del legame albumina-rame è nettamente inferiore a quella del legame apoceruloplasmina-rame con conseguente facile dissociazione e deposito del metallo soprattutto a livello del sistema nervoso centrale, della membrana di Descemet ai lati della cornea ed infine nel rene [2-4]. Un'altra manifestazione clinica di grande importanza diagnostica è rappresentata dalla anemia emolitica Coombs-negativa che riconosce come momento patogenetico lo stress ossidativo acuto sulle membrane eritrocitarie prodotto dall'immissione in circolo di rame conseguente a necrosi epatocitaria [5]. L'approccio diagnostico standard alla malattia di Wilson è basato sulla presenza di segni neurologici tipici, dell'anello di Kayser-Fleisher (Figura 1), di bassi livelli di ceruloplasmina ed elevati livelli di cupruria delle 24 ore [6-7]. In alcuni casi è richiesta la biopsia epatica con valutazione istopatologica di aumentato peso secco del rame epatocitario. Diversi studi sono stati eseguiti allo scopo di individuare markers affidabili di esordio fulminante di epatite wilsoniana come per esempio il rapporto AST/ALT ( $ATS/ALT\ ratio >2.2$ ) ed il rapporto fosfatasi alcalina / bilirubina totale ( $ALP/ bilirubina\ totale \leq 2.0$ ) [8-9]. In questi casi il miglior approccio possibile risiede nella diagnosi precoce della malattia per cui risulta fondamentale saper inquadrare velocemente i pazienti con esordio acuto di malattia di Wilson.

## Caso clinico

Donna di 47 anni, viene ricoverata nel novembre 2005 presso il Fondazione Policlinico San Matteo di Pavia per astenia , febbre da circa 2 mesi e contrazione della diuresi nella settimana precedente. Nel mese precedente il ricovero erano stati eseguiti alcuni esami ematochimici che mostravano aumento degli indici di colestasi ( $\gamma GT 163\ mU/ml$ ) e lieve aumento delle transaminasi; la paziente si era inoltre sottoposta a due ecografie addominali che erano risultate negative fuorché per la presenza di modica epatomegalia e lieve disomogeneità ecostrutturale a livello epatico. Dal punto di vista anamnestico, nulla di significativo salvo l'assunzione regolare e saltuariamente anche a dosaggi elevati di farmaci analgesici (soprattutto FANS) per il controllo di una severa emicrania catameniale presentata fin dalla giovane età. All'ingresso in reparto l'esame obiettivo rilevava modica

epatomegalia con consistenza parenchimatosa (1 cm dall'arcata costale) ed edemi declivi agli arti inferiori; restanti reperti nella norma. Il quadro biumorale mostrava aumento degli indici di colestasi con  $\gamma$ GT: 450 mU/mL (v.n. 11-53 mU/mL), ALP ai limiti superiori, bilirubina totale 3 mg/dL (v.n. 0.2-1.1 mg/dL), prevalentemente diretta ed alterazione degli indici di funzionalità epatica in progressivo peggioramento (ALT e AST di circa 90 mU/mL v.n. 11-39 mU/mL). A pochi giorni dal ricovero le condizioni cliniche della paziente andavano deteriorandosi in maniera drammatica e si andava a configurare un quadro clinico di epatite acuta con insufficienza epatica progressiva. Dal punto di vista ecografico si assisteva ad una progressiva alterazione ecografica epatica a partire da una modica epatomegalia (Figura 2) sino ad arrivare ad un quadro di epatopatia cronica con fegato a contorni bozzuti, struttura disomogenea a pattern nodulare diffuso (Figura 3) e colelitiasi in colecisti idropica (Figura 4). La paziente veniva allora sottoposta ad accertamenti per escludere le principali cause di epatopatia; in primo luogo venivano escluse le cause infettivo-virali essendo la sierologia negativa per i virus epatitici HBV ed HCV. Venivano quindi scartate anche le cause immunodisreattive per la negatività dei reperti di laboratorio. Infine per quanto riguarda le cause tossico-metaboliche venivano escluse l'emocromatosi per il rilievo della ferritina nel range di normalità (ferritina 186 ng/ml; v.n. 18-440 ng/ml), la malattia di Wilson per l'assenza dell'anello di Kayser-Fleischer (KF, Figura 1) e per la mancanza di depositi patologici di rame alla biopsia epatica, pur presentando la paziente livelli alterati di ceruloplasmina plasmatica e cupruria (ceruloplasmina 16 mg/dl, v.n. 20-60 mg/dl; cupruria 24 h 140 mcg /die, v.n. 15-70 mcg/dl); infine si escludeva la *noxa* tossica esogena secondaria ad una terapia di lunga durata con analgesici vari anche a dosaggi elevati, considerata non compatibile con la epatopatia presentata dalla paziente. Nel dicembre si assisteva a ulteriore peggioramento delle condizioni cliniche con insorgenza di complicazioni, quali colecistite acuta con febbre elevata e grave anemia emolitica Coombs-negativa (Hb 8.4 g/dl) con aptoglobina ridotta (7mg/dl, v.n. 27-139 mg/dl) per la quale la paziente veniva trasfusa con GRC. A distanza di un mese dal ricovero nella nostra Clinica veniva trasferita per sua volontà in altra struttura ove rapidamente subentrava nettissimo incremento della bilirubinemia sino a 60 mg/dl, grave stato di agitazione psicomotoria, deterioramento delle funzioni cognitive, stato soporoso sino al coma. Per il conclamarsi di insufficienza epatica fulminante si decideva di procedere a trapianto ortotopico di fegato che portava netto miglioramento dello stato generale. L'esame istopatologico sul fegato espuntato documentava quadro di cirrosi con infiltrato linfocitario moderato e significativo accumulo di rame negli epatociti (670 mcg/g) che permetteva di porre diagnosi di cirrosi epatica in malattia di Wilson (Figura 5). Per la totale mancanza di anamnesi familiare di patologia neurologica ed epatica e l'insorgenza relativamente tardiva si procedeva ad analisi genetica per l'identificazione della/e mutazione/i responsabile della malattia: l'analisi del gene ATP7B rivelava eterozigosi combinata per tre mutazioni: H1069Q (la più comune nella MW), D1047V (mutazione missense recentemente descritta in un'analisi mutazionale su 65 pazienti cinesi con MW) e E332K (mutazione non ancora descritta in letteratura).

## Discussione

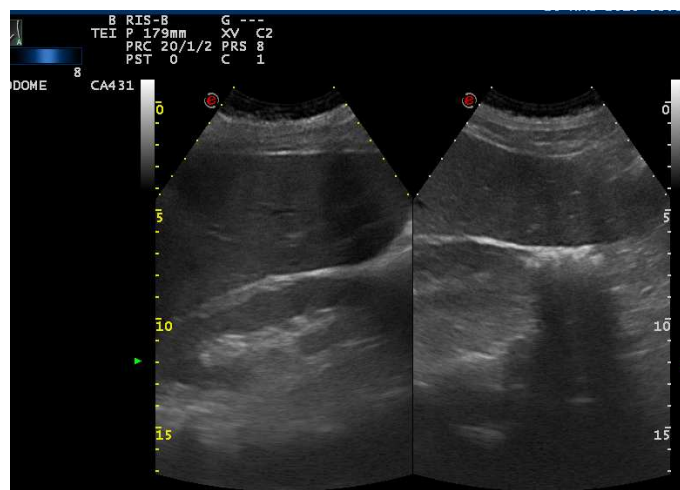
Il caso clinico da noi esposto rappresenta un esempio paradigmatico di quanto la diagnosi di malattia di Wilson possa essere complessa. In primo luogo bisogna sottolineare come l'esordio tardivo (età di insorgenza in genere compresa tra 5 e 40 anni) abbia complicato inevitabilmente l'iter diagnostico della paziente la cui anamnesi familiare era inoltre completamente muta per epatopatia. In secondo luogo il caso mostra la grande eterogeneità delle possibili manifestazioni cliniche della patologia; infatti in un primo tempo la malattia di Wilson era stata esclusa per l'assenza dell'anello di Kayser-

Fleisher e per la mancanza di interessamento neurologico (confermato anche da RM encefalo negativa). È importante inoltre non sottovalutare l'importanza diagnostica dell'anemia emolitica Coombs-negativa quale manifestazione d'esordio della patologia: in tutti i casi di anemia emolitica con test di Coombs negativo è infatti necessario eseguire gli opportuni esami diagnostici per diagnosticarla precocemente e prendere gli adeguati provvedimenti. Infine un ultimo aspetto da considerare nel caso da noi descritto riguarda l'analisi dello spettro mutazionale del gene ATP7B che risulta ancora più complesso dell'eterogeneo quadro già noto in letteratura [10-11]. Questo studio ha infatti portato alla luce una mutazione genetica (E332K) mai descritta che amplia il pattern genetico e che potrebbe aprire nuove prospettive per la diagnosi e la terapia della malattia di Wilson; ci pare infatti lecito chiederci: questo assetto genetico può giustificare l'esordio tardivo della malattia? Oppure può giustificare la progressione fulminante dell'epatite wilsoniana per la quale l'unico rimedio è il trapianto?

## Tabelle e figure



**Figura 1. Anello di Kayser-Fleischer: anello bruno-verde da deposito di pigmento contenente rame a livello della membrana di Descemet ed endotelio corneale [12].**



**Figura 2. Ecografia epatica: modica epatomegalia con contorni arrotondati, ecostruttura diffusamente omogenea.**



Figura 3. Ecografia epatica: epatopatia cronica con fegato a contorni bozzuti, struttura disomogenea a pattern nodulare diffuso.

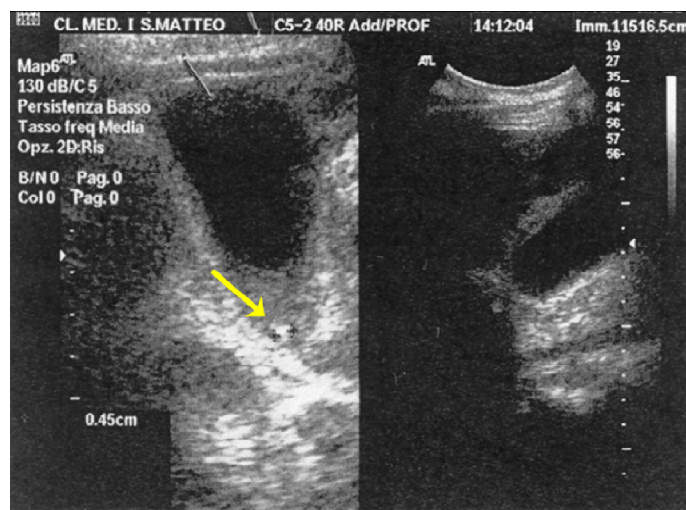


Figura 4. Ecografia colecisti: colelitiasi (freccia gialla) in colecisti idropica.

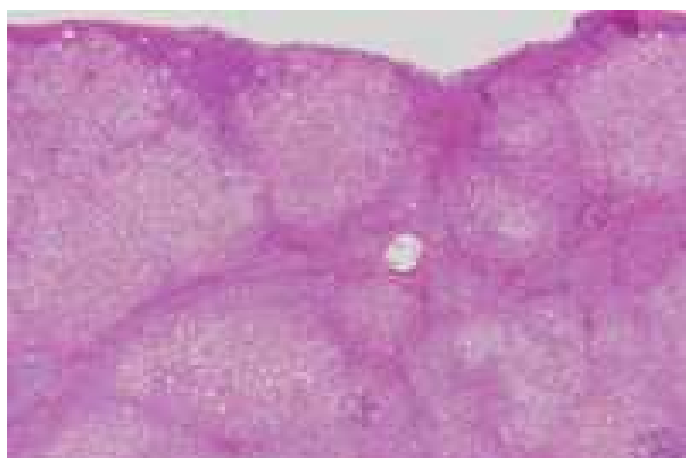


Figura 5. Istopatologia: cirrosi epatica in malattia di Wilson, colorazione ematossilina-eosina.

### **Bibliografia**

1. Manuale di Gastroenterologia. Editrice Gastroenterologica Italiana, Torino 2007-2009.
2. Harrison Principi di medicina interna, 16<sup>a</sup> edizione. McGraw-Hill, London 2005.
3. Marudanayagam R, Shanmugam V, Gunson B et al. Aetiology and outcome of acute liver failure. *HPB* (Oxford) 2009;11(5):429-434.
4. Huster D. Wilson Disease. *Best Practise Res Clin Gastroenterol* 2010;24(5):531-539.
5. Prella M, Baccalà R, Horisberger JD et al. Haemolytic onset of Wilson Disease in a patient with homozygous truncation of ATP7B at Arg1319. *British Journal of Haematology* 2001;114:230-232.
6. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An Update. *Hepatology* 2008;1:1.
7. Mak CM, Lam CW. Diagnosis of Wilson's disease: a comprehensive review. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2008;45(3):263-290.
8. Korman JD, Volenberg I, Balko J et al. Screening for Wilson Disease in Acute Liver Failure: A Comparison of Currently Available Diagnostic Tests. *Hepatology* 2008;1:1.
9. Lee WM. Etiologies of Acute Liver Failure. *Seminars in liver disease* 2008;2:1.
10. Sundaresan S, Eapen CE, Shaji RV et al. Screening for mutations in ATP7B gene using conformation-sensitive gel electrophoresis in a family with Wilson's disease. *Med Sci Monit* 2007;13(3):CS38-40.
11. Machado AA, Deguti MM, Genschel J et al. Neurological manifestations and ATP7B mutations in Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14(3):246-249.
12. <[http://www.malattiadwilson.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=49&Itemid=54](http://www.malattiadwilson.org/index.php?option=com_content&view=article&id=49&Itemid=54)>