

(17)Tratamentul trebuie urmat pe toata durata vietii si nu trebuie intrerupt, cu exceptia situatiei in care a fost efectuat transplant hepatic (evidenta grad II).

(18)Monitorizarea de rutina trebuie sa includa evaluarea regulata a cuprului seric, ceruloplasmina serica, probe hepatice, INR, precum si examenul clinic (evidenta grad III).

(19)Excretia urinara de cupru in 24 ore la pacientii aflati in tratament a trebui evaluata anual, sau mai frecvent daca exista suspiciuni de non-complianta sau daca se ajusteaza doza de medicament. In aceste cazuri, poate fi estimat Cuprul seric nelegat de ceruloplasmina (evidenta grad III).

(20)Pacientii aflati in tratament cu agenti chelatori necesita o evaluare regulata a hemogramei si a urinei, indiferent de durata tratamentului (evidenta grad III).

Materialul a fost elaborat pe baza "AASLD PRACTICE GUIDELINES. A Practice Guideline on Wilson Disease. Roberts EA, Schilsky MI; Hepatology 2003; 37:1475 - 1492

BOALA WILSON

Ghid de diagnostic si tratament

1. Definitie

Boala Wilson (BW) este o boala autozonal-recesiva a metabolismului cuprului, provocata de o mutatie la nivelul genei ATP7B, care afecteaza excretia biliara a cuprului, producand o acumulare toxica de cupru la nivel hepatic si la nivel de (SNC) sistem nervos central, cornee, schelet, cord, etc.

2. Manifestari clinice

Manifestari clinice intalnite la pacientii cu Boala Wilson

Hepatice	<ul style="list-style-type: none">▪Hepatomegalie asimptomatica▪Splenomegalie izolata▪Citoliza hepatica persistenta▪Ficat gras▪Hepatita acuta
----------	--

	<ul style="list-style-type: none"> ▪Hepatita de tip autoimun ▪Ciroza compensata/ decompensata ▪Insuficienta hepatica fulminanta
Neurologice	<ul style="list-style-type: none"> ▪Tulburari de miscare (tremor, miscari involuntare) ▪Disartrie ▪Distonie rigida ▪Sindrom pseudobulbar ▪Convulsii ▪Migrene ▪Insomnie
Psihiatrice	<ul style="list-style-type: none"> ▪Depresie ▪Nevroza ▪Tulburari de personalitate ▪Psihoze
Altele	<ul style="list-style-type: none"> ▪Renale: aminoacidurie, nefrolitiază ▪Anomalii scheletale: osteoporoza, artrita ▪Cardiomiopatie, aritmii ▪Pancreatita ▪Hipoparatiroidism ▪Tulburari menstruale, infertilitate, avorturi repetate

Medicament	Mod de actiune	Deteriorare neurologica	Efecte secundare
Tetratio-molibdat	Chelator; blocheaza absorbtia de Cu; induce excretie de Cu la nivel urinar si intestinal	Rar, in faza initiala de tratament	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anemie ▪ Neutropenie

Recomandari

(13)Tratamentul initial pentru pacientii simptomatici trebuie sa includa un agent chelator tip D-penicilamina sau Trientin (evidenta grad III).

(14)Tratamentul pacientilor pre-simptomatici sau terapia de intretinere la pacienti simptomatici tratati anterior cu succes poate fi realizata utilizand un agent chelator de tip D-penicilamina sau Trientin, sau cu Zinc (evidenta grad II).

(15)Pacientii cu insuficienta hepatica fulminanta sau pacientii cu boala hepatica severa neresponsiva la tratamentul cu agenti chelatori ar trebui tratati prin transplant hepatic (evidenta grad II).

(16)Tratamentul pentru Boala Wilson ar trebui continuat pe durata sarcinii, dar este recomandabila reducerea dozei pentru D-penicilamina sau Trientin (evidenta grad II).

hepatica, hemograma, dozare ceruloplasmina serica; examen cu lampa cu fanta pentru evidentierea inelului Kaiser-Fleischer; masurarea excretiei bazale urinare de cupru in 24 ore. De asemenea, ar trebui efectuate studii de genotipare si haplotip bazate pe rezultatele testelor la pacient.

Tratament

Agenti farmacologici disponibili in tratamentul Bolii Wilson:

Medicament	Mod de actiune	Deteriorare neurologica	Efecte secundare
D-pencilamina	Chelator; induce cuprurie	10-50% in faza initiala de tratament	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Febra, rash, proteinurie, reactie lupus-like ▪ Anemie aplastica ▪ Leucopenie ▪ Trombocitopenie ▪ Sindrom nefrotic ▪ Leziuni cutanate degenerative ▪ Retinita ▪ Hepatotoxicitate
Trientin	Chelator; induce cuprurie	Ocazional, in faza initiala de tratament	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gastrita ▪ Anemie aplastica ▪ Anemie sideroblastica
Zinc	Inductor de metalotioneina; blocheaza absorbtia intestinala de Cu	In faza initiala de tratament	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gastrita ▪ Pancreatita biochimica ▪ Acumulare de Zn ▪ Afectare a functiei imune

3. Recomandari

- (1) Boala Wilson ar trebui luata in considerare la orice pacient cu varsta cuprinsa intre 3 ani si 45 ani, care prezinta anomalii hepatice de cauza nedeterminata (evidenta grad III).
- (2) La orice pacient cu suspiciunea de Boala Wilson ar trebui efectuata examinarea cu lampa cu fanta pentru detectarea inelului Kaiser-Fleischer. Absenta inelului Kaiser-Fleischer nu exclude diagnosticul de Boala Wilson, chiar si la pacientii cu afectare predominant neurologica (evidenta grad III).

4. Diagnostic de laborator

Recomandari

- (3) Ceruloplasmina serica ar trebui masurata de rutina in cadrul evaluarii unor anomalii hepatice, neurologice sau pihiatrice de cauza nedeterminata la copii sau adulti de varsta medie. Un nivel extrem de scazut al ceruloplasminei serice (< 5 mg/dL) ar trebui considerat drept o dovada pentru diagnosticul de Boala Wilson. Nivele moderat scazute sugereaza faptul ca sunt necesare evaluari suplimentare. Un nivel al ceruloplasminei serice in limite normale nu exclude diagnosticul de Boala Wilson (evidenta grad III).
- (4) Excretia bazala urinara de cupru in 24 ore ar trebui masurata in cadrul evaluarii pentru diagnosticul de Boala Wilson. Excretia bazala urinara de cupru in 24 ore in Boala Wilson este tipic mai mare de 100 µg (1,6 µmoli) la pacientii

simptomatici, dar o valoare peste 40 µg (0,6 µmoli) poate indica diagnosticul de Boala Wilson si necesita investigatii suplimentare (evidenta grad II).

(5) La copii, studiile cu Penicilamina pot oferi criterii pentru diagnosticul de Boala Wilson daca se gaseste o excretie urinara mai mare de 1600 µg de cupru/24 ore (>25 µmol/24 ore) la administrarea de cate 500 mg D-penicilamina la inceputul si la 12 ore in cursul colectarii urinii /24 ore. Valoarea predictiva a acestui test la adulti nu este cunoscuta (evidenta grad II).

(6) Un continut hepatic parenchimal de cupru de peste 250 µg/g greutate uscata furnizeaza informatii importante pentru diagnostic, si ar trebui evaluat in cazurile in care diagnosticul este dificil, precum si la pacientii tineri. La pacientii netratati, un continut hepatic de cupru in limite normale (< 40 – 50 µg/g greutate uscata) exclude diagnosticul de Boala Wilson (evidenta grad III).

(7) Evaluarea neurologica, precum si evaluarea imagistica a creierului (de preferat prin rezonanta magnetica) ar trebui efectuata inaintea inceperii tratamentului la toti pacientii cu Boala Wilson neurologica, si ar trebui sa faca parte din protocolul de evaluare a oricarui pacient ce prezinta simptome neurologice sugestive pentru Boala Wilson (evidenta grad III).

(8) Atunci cand este posibil, diagnosticul genetic bazat pe analiza haplotipului ar trebui efectuat pentru screening-ul familial al rudelor de gradul intai ale pacientilor cu Boala Wilson (evidenta grad III).

(9) Pacientii pediatrici cu tablou clinic de hepatita autoimuna trebuie investigati pentru Boala Wilson. Pacientii adulti cu hepatita autoimuna atipica sau care nu raspund la tratamentul standard cu corticoizi ar trebui de asemenea investigati pentru Boala Wilson (evidenta grad III).

(10) Boala Wilson ar trebui luata in considerare ca diagnostic diferential la pacientii cu ficat gras non-alcoolic sau care au aspecte histologice de steato-hepatita non-alcoolica (evidenta grad IV).

(11) Boala Wilson ar trebui suspectata la orice pacient care se prezinta cu insuficienta hepatica fulminanta, hemoliza intravasculara cu test Coombs negativ, valori moderat crescute ale transaminazelor serice, nivel scazut al fosfatazei alcaline serice, si un raport fosfataza alcalina / bilirubina sub 2 (evidenta grad III).

(12) Rudele de gradul intai ale unui pacient nou diagnosticat cu Boala Wilson trebuie evaluate pentru Boala Wilson. Evaluarea trebuie sa includa: istoric; examen clinic; transaminaze serice, teste biochimice de functie de sinteza