



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA**

# **Boala Wilson la copil**

## **Protocol clinic național**

**PCN-258**

**Chișinău, 2016**

**Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova din, proces verbal nr.2 din 24.05.2016**

**Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.601 din 22.07.2016 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Boala Wilson la copil”**

**Elaborat de colectivul de autori:**

**Ion Mihu** IMSP Institutul Mamei și Copilului  
**Olga Tighineanu** IMSP Institutul Mamei și Copilului

**Recenzenți oficiali:**

**Victor Ghicavii** Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
**Valentin Gudumac** Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
**Iurie Osoianu** Compania Națională de Asigurări  
**Maria Cumpana** Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate  
**Vladislav Zara** Agenția Medicamentului  
**Ghenadie Curocichin** Comisia de specialitate a MS în medicina de familie

## CUPRINS

<b>ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT</b> .....	<b>4</b>
<b>PREFAȚĂ</b> .....	<b>4</b>
<b>A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ</b> .....	<b>4</b>
A.1. Diagnostic	4
A.2. Codul bolii	4
A.3. Utilizatorii	5
A.4. Scopurile protocolului	5
A.5. Data elaborării protocolului	5
A.6. Data reviziei următoare	5
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor ce au participat la elaborarea protocolului	5
A.8. Definițiile folosite în document	5
A.9. Informație epidemiologică	6
<b>B. PARTEA GENERALĂ</b> .....	<b>7</b>
B.1. Nivel de asistență medicală primară	7
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator	7
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească	9
<b>C. 1. ALGORITM DE CONDUITĂ</b> .....	<b>11</b>
C 1.1. Managementul de diagnostic	11
<b>C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR</b> .....	<b>12</b>
C.2.1. Clasificarea	12
C.2.2. Factorii etiologici și de risc	12
C.2.3. Profilaxia	13
C.2.4. Screening-ul	13
C.2.5. Conduita pacientului	13
C.2.5.1. Anamneza.....	13
C.2.5.2. Examenul clinic.....	13
C.2.5.3. Investigațiile paraclinice .....	16
C.2.5.4. Diagnosticul diferențial.....	18
C.2.6. Tratamentul	18
C.2.6.1. <i>Tratamentul nemedicamentos</i> .....	19
C.2.6.2. <i>Tratamentul medicamentos</i> .....	19
C.2.6.3 <i>Tratamentul chirurgical</i> .....	20
C.2.7. Supravegherea	20
C.2.8. Complicațiile	21
C.2.9. Pronosticul	21
<b>D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI</b> .....	<b>21</b>
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	21
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	22
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească	22
<b>E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI</b> .....	<b>23</b>
<b>BIBLIOGRAFIE</b> .....	<b>23</b>
<b>ANEXA 1. GHIDUL PACIENTULUI CU BOALA WILSON</b> .....	<b>24</b>
<b>ANEXA 2. FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „BOALA WILSON LA COPIL”</b> .....	<b>26</b>

**ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT**

<b>AASLD</b>	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
<b>AgHBe</b>	<i>Antigen al nucleocapsidei virusului hepatitei B</i>
<b>AgHBs</b>	<i>Antigen de suprafață al virusului hepatitei B</i>
<b>ALT</b>	<i>Alaninaminotransferaza</i>
<b>AMA</b>	<i>Anticorp anti-mitochondrial</i>
<b>ANA</b>	<i>Anticorp anti-nuclear</i>
<b>ASL-O</b>	<i>Antistreptolizina-O</i>
<b>AST</b>	<i>Aspartataminotransferaza</i>
<b>ATP</b>	<i>Adenozintrifosfat</i>
<b>CIC</b>	<i>Complexe imune circulante</i>
<b>CIM-X</b>	<i>Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a X-a</i>
<b>CMV</b>	<i>Citomegalovirus</i>
<b>CPN</b>	<i>Ceruloplasmă serică</i>
<b>Cu</b>	<i>Cupru</i>
<b>EASL</b>	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
<b>ECG</b>	<i>Electrocardiograma</i>
<b>FA</b>	<i>Fosfataza alcalină</i>
<b>FR</b>	<i>Factorul reumatoid</i>
<b>GGT</b>	<i>Gamaglutamiltranspeptidaza</i>
<b>HAV</b>	<i>Virusul hepatitei A</i>
<b>HCV</b>	<i>Virusul hepatitei C</i>
<b>HDV</b>	<i>Virusul hepatitei D</i>
<b>HSV</b>	<i>Virusul herpes simplex</i>
<b>Ig</b>	<i>Imunoglobulină</i>
<b>IMSP</b>	<i>Instituția Medico-Sanitară Publică</i>
<b>INR</b>	<i>International normalized ratio</i>
<b>MS</b>	<i>Ministerul Sănătății</i>
<b>N</b>	<i>Norma</i>
<b>PCR</b>	<i>Proteina C reactivă</i>
<b>PET</b>	<i>Tomografia cu emisie de pozitroni</i>
<b>Rh</b>	<i>Antigenul D de suprafață a eritrocitelor</i>
<b>RM</b>	<i>Republica Moldova</i>
<b>RMN</b>	<i>Rezonanță magnetică nucleară</i>
<b>SMA</b>	<i>Anticorp anti-musculatură netedă</i>
<b>SUA</b>	<i>Statele Unite ale Americii</i>
<b>UN</b>	<i>Unitate internațională</i>

**PREFAȚĂ**

Protocolul național a fost elaborat de către grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii IMSP Institutul Mamei și Copilului. Protocolul de față a fost fundamentat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind „Boala Wilson la copil” și va servi drept matrice pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

**A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ****A.1. Diagnostic:**

1. Boala Wilson.

**A.2. Codul bolii (CIM 10):**

**E83.0** Tulburări de metabolism al cuprului.

### A.3. Utilizatorii:

- Oficiile medicilor de familie (medic de familie și asistentele medicale de familie).
- Centrele de sănătate (medic de familie).
- Centrele medicilor de familie (medic de familie).
- Instituțiile/secțiile consultative (hepatolog, gastroenterolog).
- Asociațiile medicale teritoriale (medic de familie, pediatru, hepatolog, gastroenterolog).
- Secțiile de copii ale spitalelor raionale și municipale (pediatru, hepatolog, gastroenterolog).
- Secția gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului (hepatolog, gastroenterolog).

### A.4. Scopurile protocolului:

1. Diagnosticul precoce.
2. Ameliorarea pronosticului, prin reducerea numărului de acutizări și prevenirea complicațiilor.





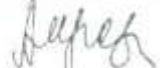


### A.5. Data elaborării protocolului: 2016

### A.6. Data reviziei următoare: 2018

### A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor ce au participat la elaborarea protocolului:

Numele	Funcția deținută
<b>Dr. Miha Ion</b> , profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale.	Șef secție gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”.
<b>Dr. Tighineanu Olga</b>	Secția gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului.

### Protocolul a fost discutat aprobat si contrasemnat:

Denumirea institutiei	Persoana responsabila – semnatura
Societatea Științifico-Practică a Pediatriilor din Moldova	
Asociația Medicilor de Familie din RM	
Comisia Științifico-Metodică de profil „Pediatrie”	
Agenția Medicamentului	
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

### A.8. Definițiile folosite în document:

**Boala Wilson** (degenerescența hepato-lenticulară) – afecțiune genetică, autozomal-recesivă, caracterizată prin dereglarea metabolismului cuprului cu depunerea excesivă a acestuia în ficat, creier și alte organe.

### A.9. Informație epidemiologică:

- **Prevalența generală:**
  - 1 caz la 30000 de persoane.
- **Incidența generală:**
  - la nivel mondial: 10-30 milioane de cazuri.
  - la purtătorii heterozigoți: 1 caz la 100 de persoane, cu frecvența mutației genetice variind 0,3-0,7%.
  - Japonia: 1 caz la 30 000 de persoane.
  - Australia: 1 caz la 100 000 de persoane.

### A.10. Metodologie

**Tabelul 1. Categoriile de dovezi, conform EASL Clinical Practice Guidelines**

Gradul	Recomandări
I	Studii clinice randomizate controlate
II – 1	Studii controlate fără randomizare
II – 2	Studii analitice de cohortă sau de caz-control
II – 3	
III	Opinii, studii epidemiologice descriptive

Recomandare	Descrierea
A – nivel înaltă	Cercetările suplimentare puțin probabil ar modifica recomandarea dată.
B – nivel moderat	Cercetările suplimentare ar avea un impact major în modificarea recomandării date.
C – nivel jos	

Gradul	Recomandări
Înaltă	
II – 1	Studii controlate fără randomizare
II – 2	Studii analitice de cohortă sau de caz-control
II – 3	
III	Opinii, studii epidemiologice descriptive

**Tabelul 2. Categoriile de dovezi, conform AASLD Practice Guidelines**

Stadializarea	Descrierea
I	Dovezi aferente unor varii trialuri controlate, randomizate și optim configurate, fiecare cu nivel de cuprindere statistic semnificativ.
II	Dovezi aferente cel puțin unui trial clinic larg, optim configurat, cu sau fără randomizare, unui studiu de grup sau control-analitic de caz, ori unei meta-analize optim configurate.
IIa	Dovezi bazate pe experiență clinică, studii descriptive sau rapoarte ale unor comisii de experți.
IIb	
III	Dovezi neclasificate.
Nivelul	Descrierea
A	Datele sunt derivate din mai multe studii clinice randomizate sau metaanalize.
B	Datele sunt derivate dintr-un singur studiu randomizat sau mai multe studii nerandomizate.
C	Datele sunt derivate din avizuri, consensuri de experți, studii de caz sau standarde.

**B. PARTEA GENERALĂ**

<b>B.1. Nivel de asistență medicală primară</b>		
<b>Descriere (măsurii)</b>	<b>Motive (repere)</b>	<b>Pași (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Profilaxia</b>		
1.1. Profilaxia primară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metode de profilaxie primară la moment nu se întreprind.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Măsurii de profilaxie primară nu se întreprind (caseta 4).</li> </ul>
1.2. Profilaxia secundară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaxia secundară este direcționată spre limitarea aportului de cupru sub 1 mg/zi.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitarea produselor bogate în cupru (caseta 4).</li> </ul>
1.3. Screening-ul (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depistarea cazurilor asimptomatice.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluarea rudelor de gradul I al unui caz diagnosticat (caseta 5).</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea diagnosticului de boala Wilson (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza, prin elucidarea factorilor de risc.</li> <li>• Manifestările clinice: fatigabilitate, icter, grețuri, dureri abdominale, artralгии, pierdere în greutate, anorexie, cefalee.</li> <li>• Investigațiile inițiale de laborator: hemoleucograma, biochimia (bilirubina și fracțiile, ALT, AST), sumarul urinei.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza și evaluarea factorilor de risc (casetele 2, 7).</li> <li>• Examenul clinic (tabelul 3, casetele 8-12).</li> <li>• Diagnosticul diferențial (caseta 15).</li> <li>• Investigații paraclinice obligatorii (tabelul 5).</li> </ul> <b>Recomandabil:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigații paraclinice recomandabile (tabelul 5).</li> </ul>
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stabilirea diagnosticului.</li> <li>• Evaluarea criteriilor pentru spitalizare.</li> <li>• Confirmarea manifestărilor extraintestinale.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toți pacienții vor fi îndreptați la gastroenterolog, hepatolog, pediatru, oftalmolog, neurolog.</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respectarea regimului igienico-dietetic în perioadele de acutizare și remisiune clinică.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitarea aportului de cupru sub 1mg/zi (caseta 17).</li> </ul>
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia chelatoare de Cu ameliorează manifestările clinice, testele de laborator și reducerea complicațiilor.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia chelatoare de Cu (caseta 18).</li> <li>• Supravegherea reacțiilor adverse și a complicațiilor (caseta 22).</li> </ul>
<b>4. Supravegherea</b> (C.2.7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supravegherea în comun cu medicul de familie, gastroenterolog, hepatolog.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se va elabora un plan individual de supraveghere (tabelul 7).</li> </ul>
<b>B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator</b>		
<b>Descriere</b>	<b>Motive</b>	<b>Pași</b>

<i>(măsuri)</i>	<i>(repere)</i>	<i>(modalități și condiții de realizare)</i>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Profilaxia</b>		
1.1 Profilaxia primară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metode de profilaxie primară la moment nu se întreprind.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind (caseta 4).</li> </ul>
1.2 Profilaxia secundară (C2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaxia secundară este direcționată spre limitarea aportului de cupru sub 1mg/zi.</li> </ul>	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitarea produselor bogate în cupru (caseta 4).</li> </ul>
1.3 Screening-ul (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depistarea cazurilor asimptomatice.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluarea rudelor de gradul I al unui caz diagnosticat (caseta 5).</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1.Suspectarea diagnosticului de boala Wilson (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza, prin elucidarea factorilor de risc.</li> <li>• Manifestările clinice: fatigabilitate, icter, grețuri, dureri abdominale, artralгии, pierdere în greutate, anorexie, cefalee.</li> <li>• Investigații de laborator: hemoleucograma, biochimia (bilirubina și fracțiile, ALT, AST, FA, GGT, ureea, creatinina, acidul uric), sumarul urinei.</li> <li>• Ceruloplasmina, Cu urinar/24 ore.</li> <li>• Teste imunologice: Ig G, M, A; anti CMV IgM, anti CMV IgG; Epstein Barr IgM, Epstein Barr IgG; AgHBs, anti HCV.</li> <li>• Consult multidisciplinar: hepatolog, gastroenterolog, genetic, oftalmolog, neurolog, infecționist, hematolog, ginecolog, endocrinolog.</li> <li>• Evaluarea genetică – prezența mutației genei ATP7b de pe brațul lung al cromozomului 13 (q14-21).</li> <li>• Examenul ecografic pune în evidență modificările de structură ale ficatului și complicațiile ulterioare.</li> </ul>	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza și evaluarea factorilor de risc (casetele 2, 7).</li> <li>• Examenul clinic (tabelul 3, casetele 8-12).</li> <li>• Diagnosticul diferențial (caseta 15).</li> <li>• Investigații paraclinice obligatorii (tabelul 5).</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigații paraclinice recomandabile (tabelul 5).</li> </ul>
2.2 Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stabilirea diagnosticului.</li> <li>• Evaluarea criteriilor pentru spitalizare.</li> <li>• Confirmarea manifestărilor extraintestinale.</li> </ul>	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toți pacienții vor fi îndreptați la gastroenterolog, hepatolog, pediatru, oftalmolog, neurolog.</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respectarea regimului igienico-dietetic în perioadele de acutizare și remisiune clinică.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitarea aportului de cupru sub 1mg/zi (caseta 17).</li> </ul>

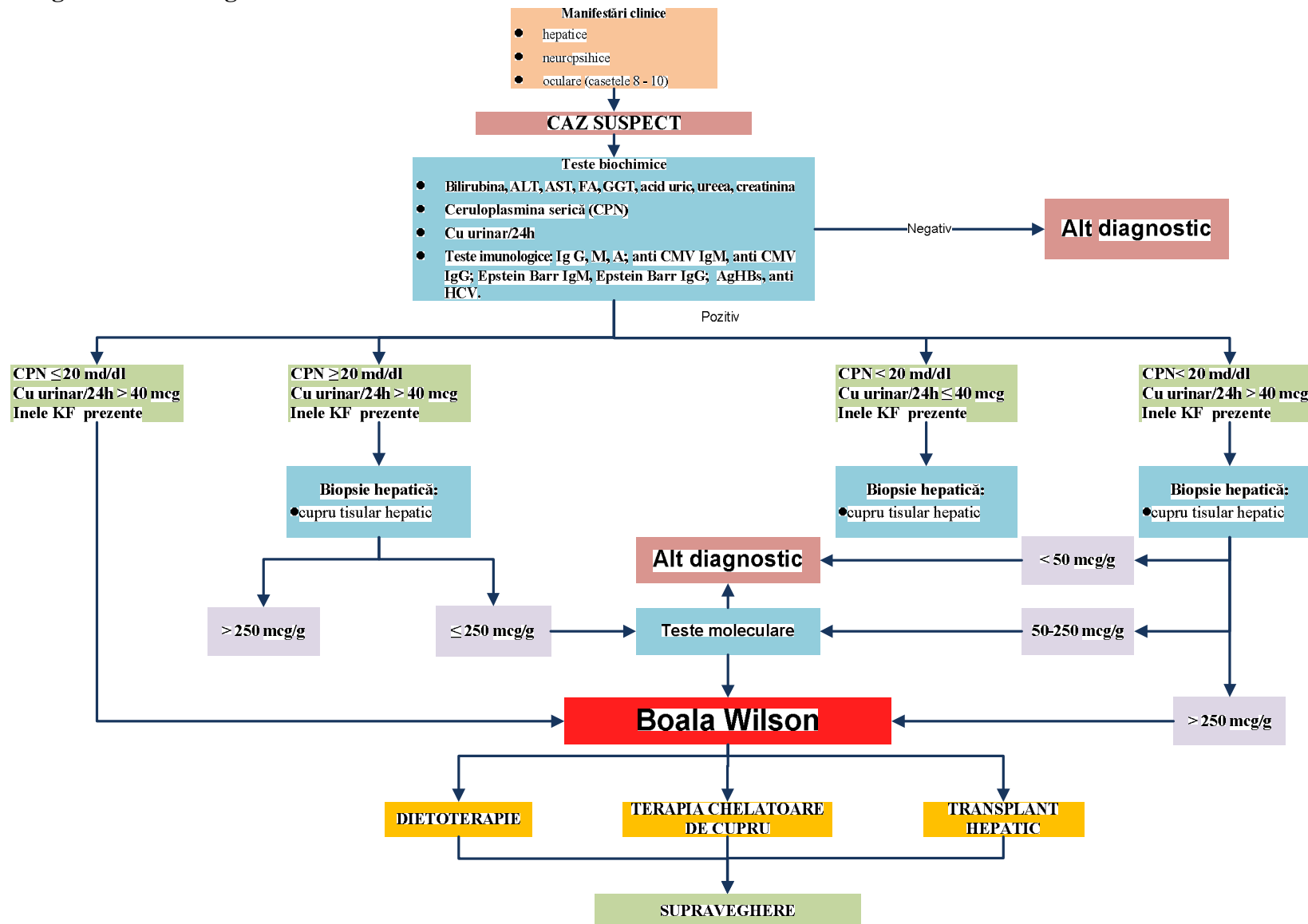


(C.2.6.1)		
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia chelatoare de Cu ameliorează manifestările clinice, testele de laborator și reducerea complicațiilor.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia chelatoare de Cu (caseta 18).</li> <li>• Supravegherea reacțiilor adverse și a complicațiilor (caseta 22).</li> </ul>
4. Supravegherea (C.2.7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supravegherea în comun cu medicul gastroenterolog hepatolog, pediatru și medicul de familie.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se va elabora un plan individual de supraveghere (tabelul 7).</li> </ul>

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească		
Descriere (măsurii)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spitalizarea este necesară pentru stabilirea diagnosticului, în acutizare și prezența complicațiilor.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Criteriile de spitalizare (caseta 21).</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza pentru elucidarea factorilor de risc.</li> <li>• Manifestările clinice: fatigabilitate, icter, grețuri, dureri abdominale, artralгии, pierdere în greutate, anorexie, cefalee.</li> <li>• Investigații de laborator: hemoleucograma, biochimia (bilirubina cu fracțiile, ALT, AST, FA, GGT, ureea, creatinina, acidul uric).</li> <li>• Ceruloplasmina, Cu urinar/24 ore.</li> <li>• Teste imunologice: Ig G, M, A; anti CMV IgM, anti CMV IgG; Epstein Barr IgM, Epstein Barr IgG; AgHBs, anti HCV.</li> <li>• Consult multidisciplinar: hepatolog, gastroenterolog, genetic, oftalmolog, neurolog, infecționist, hematolog, ginecolog, endocrinolog.</li> <li>• Evaluarea genetică – prezența mutației genei ATP7b de pe brațul lung al cromozomului 13 (q14-21).</li> <li>• Investigațiile imagistice (CT, RMN), endoscopice - pentru identificarea modificărilor structurale hepatice și organelor adiacente, depistarea precoce a complicațiilor.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza și evaluarea factorilor de risc (casetele 2, 7).</li> <li>• Examenul clinic (tabelul 3, casetele 8-12).</li> <li>• Diagnosticul diferențial (caseta 15).</li> <li>• Investigații paraclinice obligatorii (tabelul 5).</li> </ul> <b>Recomandabil:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigații paraclinice recomandabile (tabelul 5).</li> </ul>

<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respectarea regimului igieno-dietetic în perioadele de acutizare și remisiune clinică.</li> </ul>	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respectarea regimului igieno-dietetic (caseta 17).</li> </ul>
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia chelatoare de Cu ameliorează manifestările clinice, testele de laborator și reducerea complicațiilor.</li> </ul>	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia chelatoare de Cu (caseta 18).</li> <li>• Supravegherea reacțiilor adverse și a complicațiilor (caseta 22).</li> </ul>
<b>4. Externarea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durata aflării în staționar poate fi 7-14 zile, în funcție de evoluția bolii, complicații și de eficacitatea tratamentului.</li> </ul>	<p>Extrasul <b>obligatoriu</b> va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ diagnosticul precizat desfășurat;</li> <li>✓ rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat;</li> <li>✓ recomandări explicite pentru medicul de familie și pacient.</li> </ul> <p><b>OBLIGATORIU:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aplicarea criteriilor de externare (caseta 21);</li> <li>• Elaborarea planului individual de supraveghere în funcție de evoluția bolii, conform planului tip de supraveghere (tabelul 7);</li> <li>• Oferirea informației pentru pacient (Ghidul pacientului, Anexa 1).</li> </ul>

**C. 1. ALGORITM DE CONDUITĂ**  
**C 1.1. Managementul de diagnostic**



## C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

### C.2.1. Clasificarea

#### Caseta 1. Stadiile evolutive

<b>Stadiul I</b>	– perioada inițială de acumulare intrahepatică a Cu
<b>Stadiul II</b>	– redistribuția acută intrahepatică și eliberarea Cu în circulație
<b>Stadiul III</b>	– acumularea cronică a Cu în sistemul nervos și alte țesuturi extrahepatice
<b>Stadiul IV</b>	– restabilirea terapeutică a echilibrului distribuției Cu

### C.2.2. Factorii etiologici și de risc

#### Caseta 2. Factorii etiologici și de risc

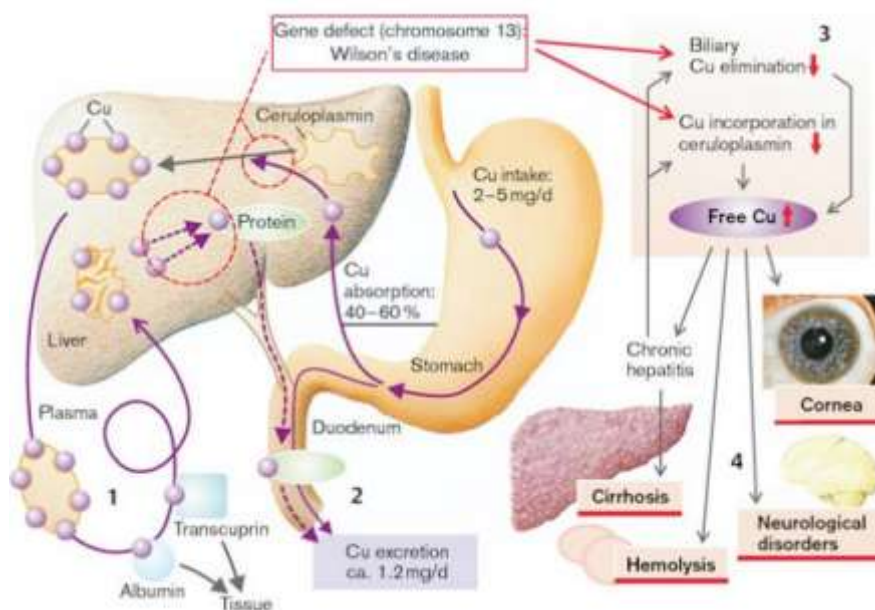
- **Factorul genetic**

- afecțiune autosomal-recesivă;
- mutația/deleția genei **ATP7b** de pe brațul lung al cromozomului 13 (q14-21), ce codifică o proteină transportoare transmembranară (ATP-aza), care realizează transferul cuprului în ceruloplasmină și excreția biliară a acestuia;
- sunt cca **80 de mutații** la nivelul acestei gene, pacienții din aceeași familie au aceleași mutații;
- mutațiile masive ce induc distrucția totală a genei, dezvoltă forme clinice severe, cu debut precoce, la copii cu vârsta până la 3 ani;
- maladia apare în cazul homozigoților (cca 1%), heterozigoții pot prezenta valori diminuate ale ceruloplasminei serice, dar nu dezvoltă boala și nu necesită tratament.

- **Consanguinitatea** cca 60%.

#### Caseta 3. Metabolismul cuprului

Conținutul Cu în organismul unui adult constituie 50-100 mg, consumul mediu zilnic necesar este de 2-5 mg, în dependență de aportul de legume, carne, fructe de mare, ciocolată. La nivelul intestinului, Cu este stocat în complexe proteice și este preluat în circulația venoasă portală legat de albumină și aminoacizi. Cca 90% din cantitatea preluată se regăsește intrahepatocitar la aproximativ 3 ore după absorbție. *Transportul plasmatic a Cu hepatocitar este asigurat de ceruloplasmină*, cu repartitia tisulară: cca 50% - la nivelul sistemului muscular și osos, 15% la nivel hepatic, în cantități reduse la nivelul sistemului nervos central, cordului, rinichiului.



Silbermagi/Lang, Color Atlas of Pathophysiology, [2000] Thieme

În boala Wilson se identifică 2 dereglări:

1. rata redusă de incorporare a Cu în ceruloplasmină

Stocarea Cu în boala Wilson:

- hepatic (la vârsta de 3-5 ani),
- cerebral (după vârsta de 20 de ani),

2. excreția biliară deficitară.

– corneean, renal, osos, cutanat și la nivelul sistemului endocrin.

### C.2.3. Profilaxia

#### Caseta 4. Profilaxia

Profilaxia primară nu există.

Profilaxia secundară constă în:

- evitarea produselor bogate în cupru.
- diagnosticul precoce;
- prevenirea complicațiilor.

### C.2.4. Screening-ul

#### Caseta 5. Screening-ul

- Screening-ul primar nu există.
- **Screening-ul familial** – evaluarea rudelor de gradul I.

#### Caseta 6. Recomandări: examinarea este obligatorie a bolii Wilson, în cazurile:

##### AASLD, Practice Guidelines, Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An Update, 2008

Copii cu manifestări clinice de hepatită autoimună (Clasa I, Nivel B).

Copii cu hepatită autoimună cu răspuns ineficient la glucocorticosteroizi (Clasa I, Nivel C).

Modificări histopatologice de steatoză hepatită nonalcoolică (Clasa IIb, Nivel C).

Manifestări de insuficiență hepatică fulminantă asociind hemoliză intravasculară Coombs-negativă, sindrom hepatocitolitic necorelat severității clinice și nivel scăzut al fosfatazei alcaline, cu raport FA/bilirubină < 2 (Clasa I, Nivel B).

Screening-ul familial – evaluarea tuturor rudelor de gradul I al unui caz diagnosticat (Clasa I, Nivel A).

### C.2.5. Conduita pacientului

#### C.2.5.1. Anamneza

#### Caseta 7. Reper anamnestic

- **Manifestări clinice** (vezi tabelul 3, casetele 8 – 12).

#### C.2.5.2. Examenul clinic

Tabelul 3. Simptomele clinice la pacienții cu boala Wilson

Autorul, țara	Marea Britanie, Walshe, [157]	Stremmel, Germania, [39]	Schilsky, SUA, [142]*	Marea Britanie, Scott, [158]*	Ferenci, Austria, [44]
Simptome (%)					
Icter, anorexie, vărsături	44	14	15	41	37
Ascită/edem	26	14	50	24	23
Hemoragii variceale	6		10	6	3
Diateză hemoragică	8	–	–	–	3
Hemoliză	20	10	5		10
Hepato/splenomegalie	16	49	15	29	17
Insuf. hepatică acută	–	–	–	–	17
Asimptomatici**		18	5		23

\*Doar cazurile de hepatită cronică activă.

\*\*Ocazional – valori crescute de ALT, inelul Kayser-Fleischer sau ciroză hepatică.

După: Wilson EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease, 2012.

#### Caseta 8. Manifestările clinice

- hepatice
- neuropsihice
- oculare

#### Caseta 9. Manifestările hepatice – după vârsta de 3-5 ani

- **Hepatomegalia asimptomatică** cu valori ușor crescute ale transaminazelor, uneori steatoză.
- **Splenomegalie izolată.**
- **Hepatita acută** cca 25% din cazuri:
  - icter
  - anorexie
  - dureri abdominale
  - astenie
  - grețuri
  - debutul manifestărilor clinice este raportat unui episod infecțios
  - remisia temporară este frecvent completă
- **Hepatita cronică** evoluează obișnuit la adolescenți, prin:
  - astenie
  - poliartralgiiile precedînd adesea icterul și creșterea nivelului seric al transaminazelor
  - anorexie
  - hipoalbuminemie
  - dispepsie
  - creșterea gama-globulinelor serice
  - amenoree, pubertate tardivă
- **Ciroza hepatică** asociată cu manifestările neurologice: icter, splenomegalie, dereglări de coagulare, sindromul hepato-renal, ascita, hemoragie digestivă, encefalopatie, peritonita bacteriană spontană.
- **Insuficiența hepatică fulminantă:**
  - icter intens, encefalopatie, dereglări de coagulare, prognostic nefavorabil;
  - creșterea relativă a transaminazelor, niveluri scăzute ale FA;
  - **raportul fosfatază alcalină/bilirubină < 2** – indicator cu sensibilitate și specificitate absolută pentru insuficiența hepatică a maladii Wilson;
  - uneori anemie hemolitică Coombs-negativă și insuficiența renală acută;
  - necroza hapatocitară redă valorile crescute ale cupremiei.

#### Caseta 10. Manifestările neuropsihice

- preponderent după 20 ani;
- **manifestările precoce:** tremor asimetric (50%, caracter variabil – posturale, kinetice sau de repaus), dificultățile de vorbire, salivația excesivă, ataxia și faciesul „mască”, tulburări de personalitate.
- **manifestările tardive** (în prezent rar, grație diagnosticului precoce și administrarea tratamentului) includ: spasticitatea, distonia rigidă, convulsii mal grand, rigiditate, contracturile în flexie;
- Sunt sistematizate patru modele de relevare clinică a manifestărilor neurologice:
  - parkinsonian (45%) – inexpresivitate mimică și tulburări de mișcare, dizartrie, disfagie;
  - pseudosclerotic (24%) – tremurături similar sclerozei multiple;
  - distonic (15%) – hipertonie și tulburări de mișcare ale membrilor;
  - coreic (11%) – mișcări coreoatetozice asociate distoniei.
- Tulburările psihice (10-20%) neadaptare la colectivitate, deteriorarea capacității intelectuale, labilitate emoțională, dezinhibiție, impulsivitate, tulburări de personalitate, nevroze, depresii, psihoze.
- Manifestări de tip: afectiv, cognitiv, schizofrenoid.

#### Caseta 11. Manifestările oculare

### Manifestările oculare

#### Inelul Kayser-Fleischer – 98%

- depozite de Cu în membrana Decemet, la nivelul limbului sclero-cornean;
- se observă ca o bandă pericorneană de culoare galben-maroniu-verzui;
- apare inițial la nivelul polului superior, extinzându-se secvențial la nivelul polului inferior și apoi circumferențial.
- este considerat patognomonic bolii Wilson doar însoțit de manifestări neurologice;
- poate apare și în afecțiuni hepatice cronice colestatice (atrezia biliară parțială, ciroza biliară primitivă, colangita sclerozantă primitivă).



**Alte manifestări:** cataracta, vizibilă numai la lampa cu fantă, strabism exotropic, neurită optică, cecitate nocturnă.

### Caseta 12. Manifestările suplimentare

- **Manifestările renale** apar *primar* deoarece defectul genetic este exprimat și la nivelul țesutului renal și *secundar* efectelor Cu eliberat de la nivel hepatic:
  - manifestări clinice similare din sindromul Falconi: acidifiere renală defectivă și pierderi renale crescute de aminoacizi, glucoză, fructoză, galactoză, pentoză, acid uric, fosfați și calciu;
  - litiaza urinară (15%) poate fi rezultatul de hipercalciurie sau acidifiere slabă;
  - hematuria, nefrocalcinoza;
  - proteinuria, peptiduria fiind indicatori de afectare renală, cât și ca efecte adverse ale tratamentului cu D-penicilamină.
- **Manifestările musculoscheletale** – osteopenia, osteoporoza, osteomalacie, artritele, osteocondrita disecantă, condromalacia rotuliană, condrocalcinoza, osteoartrită, osteofite, hiperlaxitatea articulațiilor.
- **Manifestările hematologice** – **anemia hemolitică** (10-15%), hemoliza intravasculară Coombs-negativă, ca o consecință a degradării oxidative a eritrocitelor prin concentrația mai mare de cupru.
- **Manifestările cardiace** – aritmii.
- **Manifestările pancreatice** – pancreatita.
- **Manifestările ginecologice** – dereglări menstruale, infertilitate, avorturi repetate.
- **Manifestările endocrinologice** – hipoparatiroidism.

### Caseta 13. Consult specializat

- |              |                |             |              |
|--------------|----------------|-------------|--------------|
| • genetic    | • neurolog     | • hematolog | • nefrolog   |
| • oftalmolog | • endocrinolog | • ginecolog | • reumatolog |

### Caseta 14. Recomandări, EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease, 2012

1. Boala Wilson este suspectată la orice pacient cu manifestări hepatice, neuropsihice de etiologie neprecizată, indiferent de vîrstă (GRADE II-2, A, 1. AASLD Class I, Level B).
2. Absența inelului Kayser-Fleischer, la lampa cu fantă nu exclude diagnosticul de boala Wilson și la pacienții cu manifestări neuropsihice (GRADE II-2, A, 1. AASLD Class I, Level B).
3. RMN cerebrală este recomandată înainte de inițierea tratamentului la toți pacienții cu boala Wilson, cu manifestări neuropsihice (GRADE II-2, B, 1. AASLD Class I, Level C).
4. Ceruloplasmina serică diminuată constituie un criteriu de diagnostic al bolii Wilson, în limitele normei nu exclude diagnosticul și necesită examinări suplimentare (GRADE II-2, A, 1. AASLD Class I, Level B).
5. Cu urinar/24h >1,6 μmol este un criteriu de diagnostic al bolii Wilson (GRADE II-2, B, 1. AASLD Class I, Level C).
6. Cu tisular hepatic < 0,64-0,8 μmol/g exclude boala Wilson (GRADE III, B, 2. AASLD Class I, Level B).

## 7. Screening familial la rudele de gradul I (GRADE II-2, B, 1. AASLD Class I, Level B).

## C.2.5.3. Diagnosticul

Tabelul 4. Teste de laborator și investigații paraclinice

Examinarea paraclinică	Rezultatele scontate
<b>Teste biochimice</b>	- bilirubina totală – ↑, bilirubina directă – ↑; indirectă – N. - ALT, AST – ↑; - FA – N, ↑; - GGT – N, ↑; - ureea, creatinina – N, ↑; - acidul uric – N, ↓.
<b>Coagulograma</b>	- timpul de protrombină – ↑; - timpul parțial de tromboplastină activă – ↑.
<b>Teste imunologice</b>	- Ig G, M, A; - anti CMV IgM, anti CMV IgG; - Epstein Barr IgM, Epstein Barr IgG; - AgHBs, anti HCV.
<b>Sumarul urinei</b>	- absența pigmentilor biliari în sedimentul urinar.
<b>Ceruloplasmina</b> 20-45 mg/dl, pentru o concentrație plasmatică a Cu de 70-125 mg/dl	- < 20 mg/dl (<0,1g/l) confirmă diagnosticul (Clasa I, Nivel B); - la 10-20% heterozigoți au diminuarea ceruloplasminei, dar nu dezvoltă boala Wilson; - diminuarea tranzitorie de sinteză al ceruloplasminei în primele 6 luni de viață; - concentrații normale nu exclud boala Wilson, în malabsorbția intestinală, enteropatia exudativă, hipoproteinemia, sindromul nefrotic; - concentrații crescute: afecțiuni inflamatorii acute, sarcină, tratament cu estrogeni, contraceptive orale, hormoni tiroidieni sau testosteron, deficitul de corticosteroizi.
<b>Cuprul urinar/24 h</b>	- > 100 μg/24h (>1,6μmol/24h) confirmă diagnosticul (Clasa I, Nivel B); - >1600 μg/24h la administrarea tab. Cuprinil 500 mg, 2 prize (cu interval de 12 ore) – confirmă diagnosticul (test clinic) (Clasa I, Nivel B); - <40 μg/24h exclude diagnosticul.
<b>Cupru tisular hepatic (15-55 mcg/g)</b>	- > 250 mcg/g confirmă diagnosticul (Clasa I, Nivel B); - < 40 mcg/g exclude diagnosticul.
<b>Evaluarea genetică</b>	- gena ATP7b (Clasa I, Nivel B).
<b>Coeficientul de incorporare Cu în ceruloplasmină</b>	- se recomandă la pacienții cu ceruloplasmină în limitele normei; - determinarea Cu seric radioactiv la 1, 2, 4, 24 și 48 ore: - <i>boala Wilson</i> : diminuare avansată; la <i>heterozigoți</i> ușoară.
<b>Examen ecografic</b>	• Modificările parenchimului hepatic și complicațiile.
<b>RMN cerebrală</b>	• Modificări focale în substanța albă, puntea cerebrală și nucleii cerebeloși profunzi (Clasa I, Nivel C).
<b>ECG</b>	• Hipertrofie ventriculară stângă sau biventriculară, repolarizare precoce, inversarea undei T, diverse dereglări de ritm.
<b>Biopsia hepatică</b>	• <b>Pacienți asimptomatici</b> – modificări precoce minime sugestive: depozite periportale de glicogen; steatoză microveziculară a hepatocitelor; infiltrate mononucleare periportale și un marcat pleiomorfism nuclear; progresia afecțiunii induce infiltrate sporite ale tracturilor portale, fibroză periportală, hiperplazie Kupfferiană și fibroză centrală, perivenulară. • <b>Hepatita acută wilsoniană</b> – necroze individuale hepatocitare, colestază minimă și infiltrate limfocitare.



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hepatita fulminantă</b> – leziuni de steatoză microveziculară, necroze celulare coagulative, cellule Kupffer pigmentate, colaps stromal, prezența de corpi Mallory intracitoplasmatici, celularitate multinucleată și proliferare ductală biliară.</li> <li>• <b>Hepatita cronică activă</b> – balonizare hepatocitară, necroze focale tip piece-meal, nuclee glicogenate, eroziuni ale limitantei periportale, infiltrate inflamatorii ale tractului port și fibroză.</li> <li>• <b>Ciroza hepatică</b> – fibroză care delimitează nodulii de regenerare.</li> </ul>
--	---

**Tabelul 5. Examinările clinice și paraclinice în cadrul asistenței medicale (AM) primare, specializate de ambulator și spitalicească**

Investigația	AM primară	AM de ambulator	AM spitalizată
Hemoleucograma	O	O	O
Sumarul urinei	O	O	O
Coprograma	O	O	O
Examenul coproparazitologic	O	O	O
Bilirubina și fracțiile ei	O	O	O
ALT, AST	O	O	O
FA	R	O	O
GGT		O	O
Colesterol		O	O
Trigliceride		O	O
Ureea, creatinina		O	O
Acidul uric		O	O
Albumina		O	O
Proteina și fracțiile ei		O	O
Protrombina		O	O
Fibrinogen		O	O
Timpul de coagulare		O	O
Glucosa		O	O
Fe seric, transferina, feritina		O	O
Ceruloplasmina		R	O
Cuprul urinar/24 ore		R	O
Cupru tisular hepatic		R	O
Coeficientul de încorporare a Cu în ceruloplasmină		R	R
AgHBs		R	O
anti HCV		R	O
Ig G, M, A		R	R
anti HSV tip 1,2 Ig G și M		R	O
CMV Ig M, CMV Ig G		R	O
ANA, AMA, anti SMA, anti LKM, etc.		R	O
Anti-tireoglobulină, antiperoxidază		R	R
Crioglobuline		R	R
α-fetoproteina		R	R
T și B limfocite		R	R
Ig A, Ig M, Ig G		R	O
CIC		R	R
PCR		R	R
FR, ASL-O		R	R
Grupa sanguină, Rh		R	R

Examenul ecografic		<b>O</b>	<b>O</b>
RMN		<b>R</b>	<b>R</b>
ECG		<b>R</b>	<b>R</b>
Microscopie electronică		<b>R</b>	<b>R</b>
Evaluare genetică		<b>R</b>	<b>R</b>
Biopsia hepatică		<b>R</b>	<b>R</b>

**Legendă:** O – obligatoriu; R – recomandabil

**Tabelul 6. Sistem de diagnosticare a bolii Wilson, Leipzig 2001**  
**Modificat după EASL Clinical Practice Guidelines, 2012**

Simptomele și semne clinice tipice		Alte teste	
<b>Inelul Kayser -Fleischer</b>		<b>Cupru hepatic (în lipsa colestatizei)</b>	
– prezent	<b>2</b>	– 5xUN (> 4 μmol/g)	<b>2</b>
– absent	<b>0</b>	– 0,8 - 4 μmol/g	<b>1</b>
<b>Simptome neurologice *</b>		– norma (< 0,8μmol/g)	<b>-1</b>
– severe	<b>2</b>	– Granule Rhodanine-pozitiv **	<b>1</b>
– usoare	<b>1</b>	<b>Cupru urinar (în lipsa hepatitei acute)</b>	
– absente	<b>0</b>	– norma	<b>0</b>
<b>Ceruloplasmina serică</b>		– 1-2 x UN	<b>1</b>
– norma (> 0,2 g/l)	<b>0</b>	– > 2 x UN	<b>2</b>
– 0,1-0,2 g/l	<b>1</b>	– Norma, dar > 5xUN după D-penicilamina	<b>2</b>
– < 0,1 g/l	<b>2</b>	<b>Evaluarea genetică – prezența mutației</b> genei ATP7b de pe brațul lung al cromozomului 13 (q14-21)	
<b>Anemia hemolitică Coombs-negativ</b>		– pe ambii cromozomi	<b>4</b>
– prezent	<b>1</b>	– pe 1 cromozom	<b>1</b>
– absent	<b>0</b>	– fără mutații	<b>0</b>
<b>SCOR TOTAL</b>			
<b>≥ 4 puncte – diagnostic stabilit</b>			
<b>3 puncte – diagnostic incert, sunt necesare investigații suplimentare</b>			
<b>≤ 2 puncte – diagnostic negativ</b>			

\* la RMN – leziuni cerebrale tipice afecțiunii.

\*\* în cazul în care testul – *cupru hepatic* este inaccesibil.

#### C.2.5.4. Diagnosticul diferențial

##### Caseta 15. Diagnosticul diferențial

– hepatitele virale A, B, C, D, E	– adenom hepatocelular	– scleroza multiplă
– glicogenoza tip 0, I, II, III, IV, V, VI, VII	– aceruloplasminemia	– boala Parkinson,
– hepatita autoimună	– deficit α1-antitripsină	– boala Huntington
– ciroza hepatică	– hemocromatoza	– boala Leigh
– insuficiența hepatică	– boli neurodegenerative	– artrita ca manifestare a maladiilor sistemice
– steatoza hepatică	– tulburări de personalitate	
	– depresia	

#### C.2.6. Tratamentul

##### Caseta 16. Tratament

- nemedicamentos
- medicamentos
- chirurgical (transplant hepatic)

### C.2.6.1. Tratamentul nemedicamentos

#### Caseta 17. Tratamentul nemedicamentos

- limitarea aportului de cupru sub 1mg/zi;
- evitarea medicamentelor hepatotoxice.
- **Alimentele interzise:**
  - **Legume:** spanac, tomate, sparanghel, sfecla, dovleac, broccoli, ciuperci, cartofi.
  - **Fructe și dulciuri:** papaia, mango, ananas; uscate: stafide, curmale, prune, ciocolata, produse din cacao.
  - **Cereale:** pâine integrală, miei, orz, tărițe de grâu sau germeni de grâu, soia.
  - **Produse lactate:** cu conținut înalt de grăsimi.
  - **Carne:** de miel, porc, rață, măruntaie (rinichi, ficat, creier), crustacee (stridii, crabi, homari, crevete).
  - **Băuturi:** apă minerală, apă de robinet, băuturi din soia, alcool.
- **Considerații speciale:**
  - cereale cu mai puțin de 0,1g de Cu per porție;
  - apa potabilă trebuie să conțină doar 1 microgram de cupru per litru, în caz contrar trebuie utilizată apa demineralizată apoi îmbuteliată. Apă demineralizată și apă distilată sunt prelucrate diferit și nu poate conține aceeași cantitate de cupru;
  - verificați întotdeauna etichetele produselor alimentare;
  - nu folosiți ustensile de gătit din cupru.

### C.2.6.2. Tratamentul medicamentos

#### Caseta 18. Remediile medicamentoase

##### Terapia chelatoare de Cu

<b>D-penicilamina</b>	<p><b>Doza terapeutică:</b> 20 mg/kgc/zi, per os, în 2-3 prize, cu o oră înainte sau la 2 ore după mese.</p> <p><b>Doza de menținere:</b> 15 mg/kgc/zi, per os, în 2-3 prize, cu o oră înainte sau la 2 ore după mese.</p> <p><b>Monitorizarea terapiei:</b></p> <p><b>indicatori precoce (după inițierea terapiei):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cu urinar – ↓ a cîte 3–8 μmol/24 h</li> <li>- ceruloplasmina serică – ↓</li> </ul> <p><b>indicatori tardivi:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- clinica</li> <li>- testele de laborator</li> <li>- Cu urinar – &lt; 16 μmol (1000 μg)/24h</li> </ul> <p><b>indicatori de eficiență terapeutică:</b> Cu urinar ≤ 1,6 μmol/24 h (după 2 zile de finisare a terapiei) – necomplianță la tratament.</p> <p><b>Durata terapiei:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- recuperarea funcției hepatice și ameliorarea manifestărilor clinice apar de obicei după 2-6 luni de tratament;</li> <li>- nerespectarea terapiei induce progresia semnificativa a bolii hepatice și insuficiență hepatică în 1-12 luni după întreruperea tratamentului.</li> </ul> <p><b>Particularități terapeutice:</b> la pacienții cu manifestări neurologice, ameliorarea clinică este mai lentă și poate fi observată, uneori, după trei ani. la 10-50% pacienți cu simptome neurologice tratați cu D-penicilamina, la începutul terapiei pot raporta agravarea manifestărilor clinice. tolerabilitatea D-penicilaminei poate fi îmbunătățită prin creșterea treptată a dozei</p>
-----------------------	---

<b>Trientina</b>	<p><i>Indicații:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– intoleranță la D-penicilamină sau contraindicații (istoric de boală renală, splenomegalie, boli autoimune).</li> </ul> <p>20 mg/kgc/zi, în 2-3 prize, cu o oră înainte sau la 2 ore după mese.</p>
<b>Blocarea absorbției intestinale a Cu</b>	
<b>Sărurile de zinc</b> (acetatul de zinc)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• copii &lt; 50 kg: 75 mg, <i>per os</i>, în 3 prize.</li> <li>• Eficiența terapeutică este apreciată pe criteriile clinice și biochimice și este sugerată de eliminări urinare ale Cu &lt; 75 ug/ 24 ore.</li> </ul>
<b>Vitamine</b>	
<b>Piridoxina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,002 g/zi, <i>per os</i>;</li> <li>• 0,02 g/zi, <i>s/c, i/m, i/v</i>.</li> </ul>

**Caseta 19. Recomandări, AASLD, Practice Guidelines, Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An Update, 2008**

10. Pacienții trebuie să evite aportul de alimente și apă cu concentrații ridicate de cupru, în special în primul an de tratament (Clasa I, Nivel C).
11. Tratamentul inițial, pentru pacienții simptomatici, va include un agent chelator: D-penicilamina sau trientina (poate fi tolerată mai bine) (Clasa I, Nivel B).
12. Tratamentul pacienților asimptomatici sau tratamentul de întreținere a pacienților simptomatici poate fi cu doze adaptate, de agenți chelatori sau săruri de zinc (Clasa I, Nivel B),
13. Tratamentul chelator este continuu, pentru toată viața, dacă nu s-a efectuat transplantul hepatic (Clasa I, Nivel B).

**C.2.6.3 Tratamentul chirurgical**

**Caseta 20. Transplantul hepatic**

- **Indicații:**
  - hepatita acută fulminantă asociată cu hemoliză (Clasa I, Nivel B);
  - ciroza hepatică decompensată, ce nu răspunde la agenții chelatori (Clasa I, Nivel C).

**Caseta 21. Criteriile de spitalizare și externare**

Criteriile de spitalizare	Criteriile de externare
<ul style="list-style-type: none"> <li>• stabilirea diagnosticului</li> <li>• acutizare</li> <li>• prezența complicațiilor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tendințe de restabilire a ceruloplasminei serice, cuprului urinar;</li> <li>• cuprurie de 200-500 mcg/24h sub tratament.</li> </ul>

**C.2.7. Supravegherea**

**Tabelul 7. Planul de supraveghere**

Indicator  (Clasa I, Nivel C)	I an de supraveghere						Ulterior		
	Săptămîna						Luna		Anual
	1	2	3	4	5	6	a 6-a	a 12-a	
– examenul fizic									
– hemoleucograma									
– sumar de urină									
– teste funcționale hepatice									
– teste funcționale renale									
– ceruloplasmina									
– cupru urinar în 24 de ore									
– examen la fantă cu lampă									

Recomandări, AASLD, Practice Guidelines, Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An Update, 2008.

### C.2.8. Complicațiile

#### Caseta 22. Complicațiile

- |                                     |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|
| – insuficiență hepatică acută       | – encefalopatie hepatică |
| – hipertensiune portală             | – sindrom hepatorenal    |
| – hemoragie din varicele esofagiene | – carcinom hepatocelular |

### C.2.9. Pronosticul

#### Caseta 23. Pronosticul

- Pronosticul post-transplant hepatic este relativ bun, cu o rată de supraviețuire de 72%.
- Pentru indicarea unui tratament oportun, și anume pentru transplantul hepatic a fost propus indicele de pronostic.

*Indicele de pronostic în boala Wilson, modificată de Dhawanet et al., 2005*

Indice	1	2	3	4
<b>Bilirubina serică, μmol/l</b>	100-150	151-200	201-300	> 300
<b>AST (U/l)</b>	100-150	151-300	301-400	> 400
<b>INR, international normalized ratio</b>	1,3-1,6	1,7-1,9	2,0-2,4	> 2,4
<b>Leucocite, 10<sup>9</sup>/l</b>	6,8-8,3	8,4-10,3	10,4-15,3	> 15,3
<b>Albumină, g/l</b>	34-44	21-24	25-33	<21

\* Un scor ≥ 11 este asociat cu risc înalt de deces fără transplantul hepatic.

## D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<b>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</b>	<b>Personal:</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• medic de familie certificat;</li> <li>• asistenta medicală;</li> <li>• laborant.</li> </ul>
	<b>Dispozitive medicale:</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cântar pentru sugari;</li> <li>• cântar pentru copii mari;</li> <li>• taliometru;</li> <li>• panglica-centimetru;</li> <li>• tonometru;</li> <li>• fonendoscop;</li> <li>• oftalmoscop.</li> </ul>
	<b>Examinari paraclinice:</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• laborator: hemoleucograma, biochimia (bilirubina și fracțiile ei, ALT, AST), sumarul urinei.</li> </ul>
	<b>Medicamente:</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chelatori de Cu (D-penicillamina, Trientina);</li> <li>• Sărurile de zinc (Acetat de zinc);</li> <li>• Vitamine (Piridoxina).</li> </ul>

<b>D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator</b>	<b>Personal:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic pediatru;</li> <li>• medic de laborator;</li> <li>• medic imagist;</li> <li>• medic morfopatolog;</li> <li>• medic funcționalist;</li> <li>• asistente medicale;</li> <li>• acces la consultațiile calificate: hepatolog, gastroenterolog, genetic, oftalmolog, neurolog, infecționist, hematolog, ginecolog, endocrinolog.</li> </ul>
	<b>Dispozitive medicale:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cântar pentru sugari;</li> <li>• cântar pentru copii mari;</li> <li>• panglica-centimetru;</li> <li>• fonendoscop;</li> <li>• electrocardiograf;</li> <li>• ultrasonograf.</li> </ul>
	<b>Examinari paraclinice:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• laborator: hemoleucograma, biochimia (bilirubina cu fracțiile, ALT, AST, FA, GGT, ureea, creatinina, acidul uric), sumarul urinei.</li> <li>• Ceruloplasmina, Cu urinar/24 ore.</li> <li>• teste imunologice: Ig G, M, A, anti CMV IgM, anti CMV IgG; Epstein Barr IgM, Epstein Barr IgG; AgHBs, anti HCV.</li> <li>• evaluare genetică - prezența mutației genei ATP7b de pe brațul lung al cromozomului 13 (q14-21).</li> <li>• cabinet ecografic.</li> </ul>
	<b>Medicamente:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chelatori de Cu (D-penicilamina, Trientina);</li> <li>• Sărurile de zinc (Acetat de zinc);</li> <li>• Vitamine (Piridoxina).</li> </ul>
<b>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească</b>	<b>Personal:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic gastroenterolog pediatru;</li> <li>• medic de laborator;</li> <li>• medic imagist;</li> <li>• medic funcționalist;</li> <li>• asistente medicale;</li> <li>• acces la consultațiile calificate: hepatolog, gastroenterolog, genetic, oftalmolog, neurolog, infecționist, hematolog, ginecolog, endocrinolog.</li> </ul>
	<b>Dispozitive medicale:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cântar pentru sugari;</li> <li>• cântar pentru copii mari;</li> <li>• panglica-centimetru;</li> <li>• fonendoscop;</li> <li>• ultrasonograf;</li> <li>• tomograf computerizat;</li> <li>• rezonanța magnetică nucleară.</li> </ul>
	<b>Examinari paraclinice:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• laborator: hemoleucograma, biochimia (bilirubina cu fracțiile, ALT, AST, FA, GGT, ureea, creatinina, acidul uric), sumarul urinei.</li> <li>• Ceruloplasmina, Cu urinar/24 ore.</li> <li>• teste imunologice: Ig G, M, A, anti CMV IgM, anti CMV IgG; Epstein</li> </ul>

	<p>Barr IgM, Epstein Barr IgG; AgHBs, anti HCV.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• evaluare genetică - prezența mutației genei ATP7b de pe brațul lung al cromozomului 13 (q14-21).</li> <li>• cabinet ecografic;</li> <li>• cabinet de diagnostic funcțional;</li> <li>• laborator radioizotopic;</li> <li>• laborator imunologic;</li> <li>• serviciul morfologic cu citologie.</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chelatori de Cu (D-penicillamina, Trientina);</li> <li>• Sărurile de zinc (Acetat de zinc);</li> <li>• Vitamine (Piridoxina).</li> </ul>

#### E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Indicatorul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărătorul	Numitorul
1.	Depistarea precoce a pacienților cu boala Wilson	Ponderea pacienților cu diagnosticul stabilit de boala Wilson în prima lună de la apariția semnelor clinice	Numărul pacienților cu diagnosticul stabilit de boala Wilson sau cronică în prima lună de la apariția semnelor clinice, pe parcursul unui an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de boala Wilson, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
2.	Ameliorarea examinării pacienților cu boala Wilson	Ponderea pacienților cu diagnosticul de boala Wilson, cărora li sa efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu conform recomandărilor protocolului clinic național „Boala Wilson la copil”	Numărul pacienților cu diagnosticul de boala Wilson, cărora li sa efectuat examenul clinic, paraclinic și tratamentul obligatoriu conform recomandărilor protocolului clinic național „Boala Wilson la copil”, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de boala Wilson, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
3.	Ameliorarea calității tratamentului pacienților cu boala Wilson	Ponderea pacienților cu diagnosticul de boala Wilson, care au beneficiat de tratament conform recomandărilor protocolului clinic național „Boala Wilson la copil”	Numărul pacienților cu diagnosticul de boala Wilson, care au beneficiat de tratament conform recomandărilor protocolului clinic național „Boala Wilson la copil”, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de boala Wilson, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.

#### BIBLIOGRAFIE

1. Clasificația Internațională a Maladiilor, revizia a X-a, *București*, 1993, vol. 1.

- EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson’s disease. European Association for the Study of the Liver. *Journal of Hepatology*, 2012 vol. 56 j 671–685.
- Eve A. Roberts<sup>1</sup> and Michael L. Schilsky. AASLD practice guidelines. Diagnosis and Treatment of Wilson. *Hepatology*, June 2008.
- Dusek P, Roos PM, Litwin T, Schneider SA, Flaten TP, Aaseth J. The neurotoxicity of iron, copper and manganese in Parkinson's and Wilson's diseases. *J Trace Elem Med Biol*. 2015 Jul. 31:193-203.
- Langwinska-Wosko E, Litwin T, Dziezyc K, Członkowska A. The sunflower cataract in Wilson's disease: pathognomonic sign or rare finding?. *Acta Neurol Belg*. 2015 Nov 17.
- Li WJ, Chen C, You ZF, Yang RM, Wang XP. Current drug managements of Wilson's disease: from West to East. *Curr Neuropharmacol*. 2015 Nov 30.
- Manolaki N, Nikolopoulou G, Daikos GL, Panagiotakaki E, Tzetis M, Roma E, et al. Wilson disease in children: analysis of 57 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Jan. 48(1):72-7.
- Mihu I., Tighineanu O. Maladiile digestive la copii. *Chișinău*, 2013.
- Rodriguez-Castro KI, Hevia-Urrutia FJ, Sturniolo GC. Wilson's disease: A review of what we have learned. *World J Hepatol*. 2015 Dec 18. 7 (29):2859-70.
- Stephania de Andrade Sócio. Wilson’s disease in children and adolescents:diagnosis and treatment. *Rev Paul Pediatr* 2010;28(2):134-40.
- Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, Schäfer M, Teufel U, Wiegand F, et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Aug. 11(8):1028-1035.e2.
- Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, Merle U, Ferenci-Foerster D, Schaefer M, et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology*. 2011 Apr. 140(4):1189-1198.e1.

## ANEXA 1. Ghidul pacientului cu boala Wilson



### Ce este Boala Wilson?

Boala Wilson este un defect genetic în care cuprul nu este excretat în mod corespunzător din organism. Excesul de cupru se depozitează în ficat și /sau creier cauzând leziuni hepatice și / sau probleme neurologice. Se poate colecta, de asemenea, în alte părți ale corpului, inclusiv ochii și rinichii.

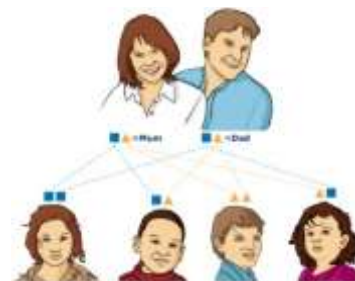
Primele manifestări sunt hepatice în aproximativ 40% din cazuri, neurologice (cerebrale) la aproximativ 35% din cazuri și psihiatrice, renale (rinichi), hematologice (sânge), sau endocrine (glande) în 25% cazuri

### Cum se transmite Boala Wilson?

Riscul de afectare este același pentru fete și băieți. Incidența Bolii Wilson este foarte scăzută: 1 din 30000 la 50000 nașteri.



- Copil sănătos, nepurtător
- Copil sănătos, purtător
- Copil cu Boala Wilson
- Copil sănătos, purtător

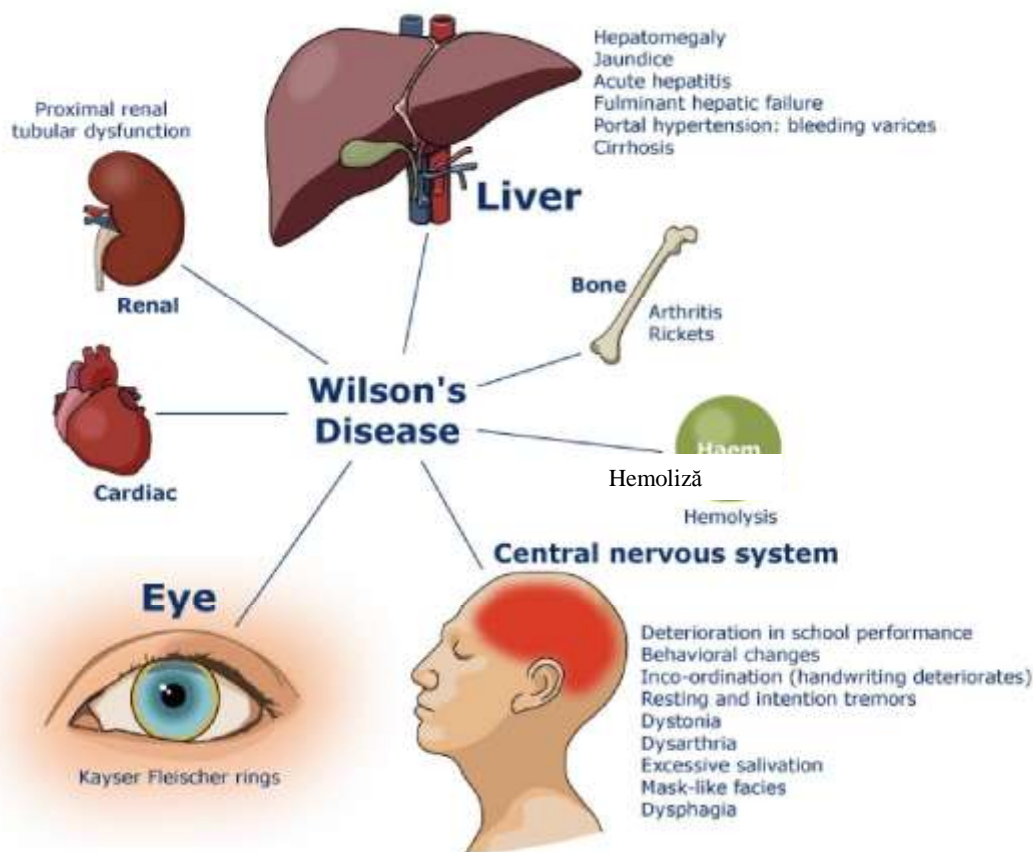


### Cum se manifestă Boala Wilson?

Manifestări de bază	Manifestările suplimentare
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>hepatice:</b> Hepatomegalia asimptomatică, Splenomegalie izolată, Hepatita acută cca 25%, Hepatita cronică activă, Ciroza hepatică</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Manifestările renale</li> <li>● Manifestările musculoscheletale</li> <li>● Manifestările hematologice</li> </ul>



- silențioasă, Insuficiența hepatică fulminantă;
  - **neuropsihice:** simptome asemănătoare bolii Parkinson;
  - **oculare** (inelul Kayser-Fleischer), cataracta, vizibilă numai la lampa cu fantă, strabism exotropic, neurită optică, cecitate nocturnă.
- Manifestările cardiace
  - Manifestările pancreatice
  - Manifestările ginecologice
  - Manifestările endocrinologice



### Cum stabilim diagnosticul?

- anamneză (sindroame icterice, afecțiuni hepatice, manifestări neurologice);
- examenul clinic (inclusiv investigarea inelului Kayser-Fleischer cu lampa cu fantă)
- teste biochimice (ceruloplasmina, Cu seric, eliminarea Cu urinar, transaminazele serice, albuminemia, bilirubinemia directă și indirectă);
- biopsia hepatică este justificată în toate cazurile cu ceruloplasmină scăzută, probe funcționale hepatice modificate și absența inelului Kayser-Fleischer;
- testarea genetică.

### Cum tratăm Boala Wilson?

- **Obiective:**
  - limitarea aportului de cupru sub 1 mg/zi;
  - evitarea medicamentelor cu efect potențial hepatotoxic.
- **Alimentele interzise:**
  - **Legume:** spanac, tomate, sparanghel, sfecla, dovleac, broccoli, ciuperci, cartofi.
  - **Fructe și dulciuri:** papaia, mango, ananas; uscate: stafide, curmale, prune, ciocolata, produse din cacao.
  - **Cereale:** pâine integrală, miei, orz, tărițe de grâu sau germeni de grâu, soia.
  - **Produse lactate:** cu conținut înalt de grăsimi.

- **Carne:** de miel, porc, rață, măruntaie (rinichi, ficat, creer), crustacee (stridii, crabi, homari, crevete).
- **Băuturi:** apă minerală, apă de robinet, băuturi din soia, alcool.
- **Considerații speciale:**
  - cereale cu mai puțin de 0,1g de Cu per porție.
  - apa potabilă trebuie să conțină doar 1 microgram de cupru per litru, în caz contrar trebuie utilizată apa demineralizată apoi îmbuteliată. Apă demineralizată și apă distilată sunt prelucrate diferit și nu poate conține aceeași cantitate de cupru.
  - verificați întotdeauna etichetele produselor alimentare.
  - nu folosiți ustensile de gătit din cupru.

**Remediile medicamentoase:** D-penicillamina, trientina, sărurile de zinc, piridoxina.

**Succese!!!**

**ANEXA 2. Fișa standardizată de audit bazat pe criteriile pentru protocolul clinic național „Boala Wilson la copil”**

<b>FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERIILE PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „BOALA WILSON LA COPII”</b>		
	<b>Domeniul Prompt</b>	<b>Definiții și note</b>
1	Denumirea instituției medico-sanitare evaluată prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, telefon de contact
3	Perioada de audit	DD-LL-AAAA
4	Numărul fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e	
5	Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
6	Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
7	Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
8	Numele medicului curant	
	Patologia	Boala Wilson
<b>INTERNAREA</b>		
9	Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
10	Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
11	Secția de internare	Departamentul de urgență = 0 ; Secția de profil pediatric = 1; Secția de profil chirurgical = 2; Secția de terapie intensivă = 3
12	Timpul parcurs până la transfer în secția specializată	≤ 30 minute = 0; 30 minute – 1 oră = 1; ≥ 1oră = 2; nu se cunoaște = 9
13	Data debutului simptomelor	Data (DD: MM: AAAA) 0 = debut neonatal; 1 = debut tardiv; 9 = necunoscută
14	Aprecierea criteriilor de spitalizare	Au fost aplicate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
15	Tratament administrat la Departamentul de urgență	A fost administrat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
16	În cazul răspunsului afirmativ indicați tratamentul (medicamentul, doza, ora administrării):	

17	Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea patologiei	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>DIAGNOSTICUL</b>		
18	Teste biochimice	Au fost efectuate după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
19	Ceruloplasmina serică	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
20		În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
21	Cupru urinar	A fost efectuat după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
22		În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
23	Testarea genetică	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
24		În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
25	Excluderea hepatitelor virale	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
26		În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
27	Consult multidisciplinar (genetic, oftalmolog, neurolog, infecționist, hematolog, ginecolog, endocrinolog)	A fost efectuat după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
28	În cazul răspunsului afirmativ indicați specialistul și concluzia	
<b>TRATAMENTUL</b>		
29	Tratament de inducere a remisiei clinice, biochimice, histologice	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
30		În cazul răspunsului <b>negativ</b> tratamentul efectuat a fost în conformitate cu protocol: nu = 0; da = 1
31	Răspuns terapeutic	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA</b>		
32	Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital, precum și data decesului.
33		Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
34		Data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
35	Durata spitalizării	ZZ
36	Implimentarea criteriilor de externare	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
37	Prescrierea recomandărilor la externare	Externat din spital cu indicarea recomandărilor: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>DECESUL PACIENTULUI</b>		
38	Decesul în spital	Nu = 0; Decesul cauzat de b. Wilson = 1; Moartea nu ar fi survenit în absența HAI = 2; Alte cauze de deces = 3; nu se cunoaște = 9