

BOALA WILSON, STARE HETEROZIGOTĂ. CAZ CLINIC

**Liudmila TOFAN-SCUTARU¹, Vlada-Tatiana
DUMBRAVĂ¹, Ludmila RĂILEANU¹,
Adela ȚURCANU¹, Iurie MOSCALU¹,
Mariana OUȘ-CEBOTAR²,**

¹Clinica medicală nr. 4, Disciplina Gastroenterologie,
Departamentul Medicină Internă,
USMF Nicolae Testemițanu,

²IMSP Spitalul Clinic Republican, secția Hepatologie

Summary

Wilson's disease, heterozygous state. Clinical case

Wilson's disease is an autosomal-recessive disorder, caused by mutations in ATP7B gene encoding a copper transporter ATPase, as a result leading to reduced biliary excretion of copper and storage of vital organs. Disease occurs in homozygous (about 1% of the population) and among heterozygous rarely meets. This article presents a relevant clinical case of Wilson's disease, heterozygous state. It revealed the presence of severe liver disease with cirrhosis development and neurological damage with clinical and paraclinical improvement of patient status on the background treatment. The patient requires continued therapy, supervision and monitoring dynamic.

Keywords: hepatolenticular degeneration, Wilson's disease, copper metabolism

Резюме

Болезнь Вильсона, гетерозиготное состояние. Клинический случай

Болезнь Вильсона является аутосомно-рецессивной патологией, вызванной мутацией гена ATP7B, кодирующего АТФ-азный транспортер меди, в результате мутация приводит к уменьшению экскреции меди с желчью и накоплению её в жизненно важных органах. Эта болезнь встречается у гомозиготных (около 1% населения), а среди гетерозиготных встречается редко. Данная статья представляет собой клинический случай, который описывает болезнь Вильсона, гетерозиготное состояние. Показано наличие тяжелой патологии печени с развитием цирроза печени и неврологических повреждений, с клиническими и параклиническими улучшениями состояния пациентки на фоне лечения. Пациентка нуждается в продолжении лечения и мониторинг состояния в динамике.

Ключевые слова: гепатолентикулярная дегенерация, болезнь Вильсона, метаболизм меди

Introducere

Degenerarea hepatolenticulară, cunoscută și ca boala Wilson (BW), este o maladie genetică autosomal-recisivă, cauzată de o mutație a genei *ATP7B*

din cromozomul 13, care determină dereglarea metabolismului cuprului, soldată cu acumularea acestuia în organele și țesuturile vitale. BW poate fi fatală, dacă nu este depistată și tratată înaintea apariției unor tulburări serioase, rezultate în urma intoxicării cu cupru. Incidența bolii variază între 1/5000 și 1/30000 populație în funcție de grupurile etnice [2]. Se admite, în general, o incidență de aproximativ 1/20000 la nou-născuți, corespunzând la o frecvență de 1/96 purtători heterozigoți în populația de origine europeană [4]. Metoda molecular-genetică permite determinarea alelelor mutante și localizarea mutațiilor în genă.

Mai mult de 500 de mutații diferite au fost descrise la nivelul genei *ATP7B*, dintre care 380 au fost confirmate cu rol în patogeneza bolii Wilson, fenomen care explică heterogenitatea clinică a maladiei și dificultatea elaborării unui test-screening pentru aceasta [6]. Unele cazuri de BW apar ca urmare a mutației spontane în genă [5]. La 38% din pacienții cu BW din Europa, America de Nord, Suedia a fost depistată mutația *His1069Glu* [4, 5].

În populația Republicii Moldova, unde endemic se întâlnește frecvent hepatita cronică de etiologie virală, diagnosticarea timpurie a BW este foarte importantă, în special ținând cont de faptul că boală afectează primordial ficatul, iar primele simptome neurologice apar, de obicei, nu mai devreme de vârsta de 18-20 de ani și că întârzierea tratamentului poate avea urmări foarte grave. Investigațiile clinice și biochimice nu sunt suficiente pentru stabilirea diagnosticului de BW. Grație succeselor geneticii moleculare, în prezent testul ADN devine una dintre cele mai importante metode ale diagnosticului de laborator, aplicată și în Republica Moldova [9].

Tratamentul bolii Wilson include chelatori de cupru, precum D-penicilamina, trientin, iar mai recent a fost introdus și zincul pentru reducerea absorbției intestinale a cuprului și detoxificarea cuprului liber circulant. Pacienții cu insuficiență hepatică fulminantă sau cu ciroză decompensată pot fi supuși transplantului de ficat [7].

Prezentare clinică a BW

În 1912, Kinnear Wilson este primul care descrie o boală ereditară letală, asociată cu degenerarea progresivă lenticulară, patologie hepatică cronică și ciroză. În același an, Kayser și Fleischer au detectat că pacienții cu boala Wilson au adesea depuneri de cupru de culoare brună la nivelul corneei, numite ulterior *inele Kayser-Fleischer*. În 1920, Hall demonstrează că boala este genetică și se transmite autosomal recesiv.

Actualmente se știe că boala Wilson este o dereglare congenitală în metabolismul cuprului,

care afectează, în special, transportul și depozitarea acestuia, este cauzată de absența sau disfuncția unei ATP-aze tip P, transportor de cupru, a cărei genă *ATP7B* este situată pe brațul lung al cromozomului 13(q14-21). Defectul genetic al ATP-azei determină reducerea excreției biliare a cuprului, ducând la acumularea acestuia în cornee, în ficat, creier și rinichi, precum și la diminuarea încorporării cuprului în ceruloplasmă. Astfel, nivelul cuprului seric și al ceruloplasminei circulante este redus la majoritatea pacienților cu boala Wilson.

Tabloul clinic poate varia, astfel încât unii pacienți sunt diagnosticați cu probleme hepatice, pe când alții prezintă simptome neurologice sau psihiatrice; la mulți dintre bolnavi se atestă atât tulburări hepatice, cât și dereglări neurologice (figura 1).

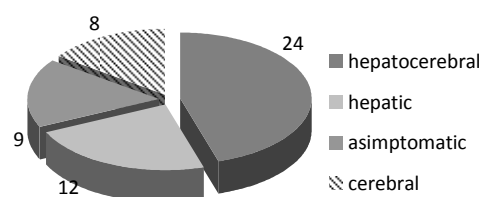


Figura 1. Evoluția clinică a bolii Wilson la 53 de pacienți (modificată după Stremmel, 1991)

De asemenea, pot fi prezente episoade de hemoliză și tulburări renale. Boala Wilson este diagnosticată, în majoritatea cazurilor, la vârsta cuprinsă între 5 și 35 de ani, însă sunt studii care arată ca patologia dată poate afecta persoane în vârstă de 3-5 ani (Kalah, 1993; Wilson, 2000) și peste 60 de ani (Gow, 2000). Debutul tardiv al bolii Wilson, în general, este frecvent supraestimat (Ferenci 2007). Sunt cazuri diagnosticate tardiv.

Schema de diagnostic nu este bazată pe un singur test, ci include și identificarea inelelor Keyser-Fleischer, ceruloplasminei serice scăzute și cantității de cupru reduse, precum și determinarea cantitativă a concentrației de cupru în ficat (Scheinberg, 1952; Walshe, 1956; Saito, 1987; Stremmel, 1991; Roberts, 2003) (figura 2).

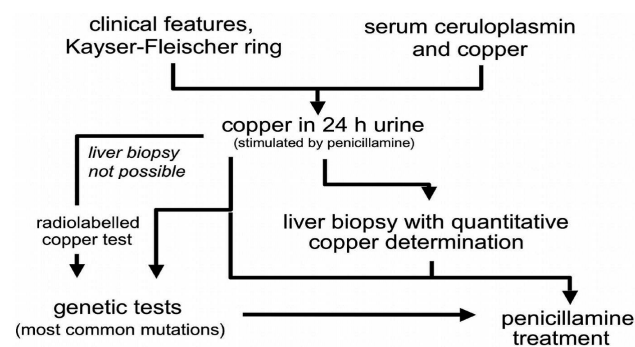


Figura 2. Schema de diagnostic a bolii Wilson

Este facil de diagnosticat boala Wilson la pacienții cu ciroză hepatică, manifestări tipice neurologice și inele Kayser-Fleischer. Majoritatea acestora au vârsta cuprinsă între 5 și 35 de ani și au niveluri scăzute de cupru seric și de ceruloplasmă (Sternlieb, 1990). Totuși, un număr considerabil de pacienți cu boala Wilson prezintă numai afectare hepatică și nu au inele Kayser-Fleischer sau ceruloplasmă serică redusă (Steindl, 1997). În aceste circumstanțe, stabilirea diagnosticului poate fi dificilă, de aceea determinarea excreției cuprului prin urină timp de 24 ore deseori ajută la clarificarea suspiciunii de boală Wilson, iar biopsia hepatică cu stabilirea concentrației de cupru în ficat este aptă să confirme diagnosticul.

În general, pacienții sunt diagnosticați primar cu boala Wilson cu afectare hepatică în copilărie sau adolescență; persoanele diagnosticate primar cu simptome neurologice frecvent au vârsta între 20 și 40 de ani (Merle, 2007). Pacienții pot prezenta un spectru larg de manifestări hepatice, variind de la creșterea asimptomatică a aminotransferazelor până la insuficiența hepatică fulminantă. La unii pacienți se pot determina semne și simptome de hepatită autoimună, incluzând anticorpi autoimuni și imunoglobulina G (Ig G) crescută (Scott, 1978; Milkiewicz, 2000).

În unele cazuri, tabloul clinic poate fi asemănător cu cel al hepatitelor virale acute și cronice, în absența markerilor virali serici. Chiar și histologia hepatică nu este predictivă sau tipică pentru boala Wilson, dacă nu este determinată concentrația de cupru în ficat. Astfel, constatările histologice pot varia de la modificări steatozice până la necroinflamatorii, fibrotice și ciroză completă. Îndeosebi copiii și adolescenții cu hepatite cronice active de etiologie necunoscută sau cu hepatite autoimune și adulții cu suspjecție la hepatite autoimune sau nonresponderi la imunopresori trebuie evaluați pentru această maladie.

Boala Wilson trebuie exclusă la bolnavii cu insuficiență hepatică fulminantă de etiologie necunoscută, în special la cei cu vârsta sub 35 de ani; pacienții cu astfel de prezentare clinică au, de obicei, alt tip de afectare hepatică (Rector, 1984; Ferlan-Maroult, 1999; Roberts, 2003), asociată cu anemie hemolitică Coombs-negativă, creștere severă a timpului protrombinei nonresponsive la vitamina K și insuficiență renală progresivă (Sallie, 1992). Unii pacienți au niveluri de bilirubină mai mult decât 40 mg/dl, pe când fosfataza alcalină este normală sau doar puțin ridicată (Berman, 1991). Spre deosebire de alte tipuri de insuficiență hepatică toxică, cea din boala Wilson, de obicei, nu debutează cu niveluri crescute de aminotransferaze; la mulți pacienți nivelul AST depășește nivelul de ALT (Emre, 2001; Berman, 1991).

Ceruloplasmina serică poate fi scăzută, iar nivelul cuprului seric și excreția cuprului prin urină timp de 24 h sunt, de obicei, crescute. În această situație, este extrem de util de a determina prezența inelelor Kayser-Fleischer cu ajutorul oftalmoscopului. Pacientul cu insuficiență hepatică acută necesită stabilirea rapidă a diagnosticului și, în caz de suspiciune înaltă a bolii Wilson, el va fi transportat în aceeași zi la un centru de transplant [7].

Boala Wilson poate manifesta un spectru impresionant de tulburări neurologice, comportamentale și psihiatrice, care pot fi prima manifestare clinică, apărând simultan cu simptomele hepatice sau peste câțiva ani. Prezentarea neurologică poate fi extrem de subtilă și intermitentă pentru mulți ani, dar poate, de asemenea, să se dezvolte foarte repede, ducând în câteva luni la dizabilitate completă.

Tulburările neurologice pot fi clasificate astfel:

1) sindrom rigid-akinetic similar patologiei Parkinson (rigiditate, manifestări ale sindromului extrapiramidal);

2) pseudosclerosis dominat de tremor;

3) ataxie;

4) sindrom distonic.

În multe cazuri, semnele neurologice sunt dificil de clasificat la pacienți care au mai mult decât o tulburare neurologică, fiecare cu diferit nivel de severitate [6]. Mulți bolnavi raportează că simptomele încep cu probleme ale scrisului de mână și dizartrie și pot fi asociate cu alterări ușoare de comportament, care mai târziu pot continua să se manifeste cu tulburări de ordin psihiatric, incluzând depresia, anxietatea și psihoza. Odată cu progresarea afectării sistemului nervos central, la pacienții cu boala Wilson pot să se dezvolte convulsii și paralizii pseudobulbare, asociate cu disfație severă, aspirație și pneumonie [7].

Afectarea renală în boala Wilson, de tip tubular, se poate prezenta cu aminoacidurie și nefrolitiază (Azizi, 1989; Nakada, 1994; Cu, 1996). Pot exista și alte complicații nonneurologice și nonhepatice ale bolii Wilson, astfel ca osteoporoza și artrita, cardiomiopatii, pancreatite, hipoparatiroidism și avorturi spontane (după Roberts, 2003).

Inelele Kayser-Fleischer sunt cauzate de depunerile de cupru în corneea, observate adesea direct ca o bandă de pigment cafeniu în apropierea marginii corneei (limbusului), sau se pot identifica cu ajutorul oftalmoscopului. În studii mai largi (Tauber, 1993; Roberts, 2003), depunerile corneene de cupru au fost depistate în 50-60% cazuri; mulți dintre pacienții cu afectare hepatică nu au aceste inele (Giacchino, 1997), pe când la majoritatea celor cu simptome primar neurologice se identifică inelele Kayser-Fleischer (Steindl, 1997). De obicei, inelele de cupru gresează

după terapia cu chelați sau după transplant hepatic (Stremmel, 1991; Schilsky, 1994).

Prezentarea cazului clinic

Pacienta M. D., în vârstă de 21 de ani, se internează în secția de hepatologie a IMSP Spitalul Clinic Republican, la data de 18.03.2014. La internare se atestă următoarele sindroame: astenic, manifestat prin astenie fizică marcată; dolor abdominal – dureri surde, intermitente, de intensitate moderată, localizate în hipocondrul drept, care nu sunt legate de alimentație; dispeptic – scăderea poftei de mâncare; hemoragipar – episoade de epistaxis în cantități mici, care se repetă de câteva ori pe săptămână și se stopează de sine stătător; sindrom psihoneurotic – parestezii pronunțate la nivelul mâinilor și membrilor inferioare, scăderea memoriei.

Se consideră bolnavă de 7-8 luni, de când s-a instalat astenie fizică și a apărut epistaxisul, căruia inițial nu i-a acordat atenție. Ulterior, s-a intensificat astenia fizică, a apărut pastozitate a membrilor inferioare. Din cauza persistenței epistaxisului, în ianuarie s-a adresat la medicul-otorinolaringolog, care recomandă consultația hepatologului. Se adresează medicului-gastroenterolog de la Spitalul Clinic Republican, care indică hemoleucograma, VSH, efectuarea probelor hepatice, fibroesofagogastroduodenoscopiei (FEGDS), ecografiei (USG) cavității abdominale, în asociere cu Doppler duplex color al sistemului portal, și scintigrafiei hepatice.

În analiza generală a sângelui s-a constatat anemie de grad ușor: hemoglobina – 117 g/l; trombocitopenie moderată: trombocite – $106 \times 10^9/l$; VSH crescut: VSH – 22 mm/h. Probele hepatice indică sindrom citolitic cu predominarea AST – 168,7 U/l; ALT – 102,2 U/L, sindrom colestatic: bilirubina totală – 29,4 mmol/l, bilirubina conjugată – 14,3 mmol/l, GGTP – 139,8 U/l; sindrom hepatopriv: protrombina după Quick – 48%, INR – 1,5, TTPA – 51 sec., albumina – 37,8 g/l.

La FEGDS s-a determinat: *Bulbită hiperplazică foliculară. Duodenită erozivă secundară (semn al pancreatitei în acutizare). Gastrită de reflux erozivă antrală. Scintigrafia hepatică atestă: Modificări severe în parenchimul hepatic. Hepatosplenomegalie. Semne de hipertensiune portală.* La ecografia cavității abdominale cu Doppler duplex color al sistemului portal s-a constatat: *hepatosplenomegalie moderată* (ficat: lobul drept – 130,0 mm, lobul stâng – 70,0 mm, lobul caudat – 19,0 mm; splina: dimensiuni – 155,0 x 54,0 mm, aria 83,0 cm² (norma – 45 cm²), structură omogenă).

Tabloul ecografic sugestiv pentru prezența fibrozei hepatice moderat exprimate (ficatul – contur net, regulat microboselat pe partea viscerală a lobului

stâng hepatic, structura neomogenă cu aspect microgranular, ecogenitate nesemnificativ sporită difuz uniform). *Gastropatie congestivă* (îngroșarea pereților stomacali până la 8,0-9,0 mm, cu stratificarea păstrată). Semne de tromboză absente. *Hipertensiune portală exprimată* (vena portă – 12,6 mm, flux hepatopetal; venele hepatice – 7,0-8,0 mm, flux trifazic; semne de dilatări ale colateralelor portosistemice prezente: recanalizarea venei ombilicale 3,7 mm cu flux hepatofugal de cca 15 cm/sec, omento-gastrice de 2-3 mm; indicele de congestie – 0,069, norma; raport splenoportal – 52% moderat majorat; indice vascular portal – 13, norma; indicele hipertensiunii portale – 1,3 moderat majorat).

Se recomandă internare în secție specializată pentru precizarea diagnosticului. La internare pacienta se prezintă cu stare generală gravă, apatică, conștiința clară, răspunde adecvat la întrebări, orientată temporospațial. Tegumentele palide, uscate, calde, fără erupții cutanate, mucoasele vizibile obișnuite. Constituție astenică. Ganglionii limfatici la palpare nu sunt măriți în dimensiuni, indolori, neaderenți. Sistemele osteoarticulare și musculare – fără modificări patologice. Edeme periferice absente. Respirație nazală liberă. Percutor bilateral, pe toată aria pulmonară, se determină sunet clar pulmonar, auscultativ bilateral murmur vezicular, raluri absente. FR – 17 respirații/minut. Limitele matității relative a cordului, percutor, nu sunt deplasate, la auscultația cordului se constată zgomote cardiace ritmice, sonore. FCC – 74 b/min, TA – 110/70 mm Hg. Limba umedă, curată.

La inspecție abdomenul nu este mărit în volum, simetric, cicatrici postoperatorii absente. Percutor date de formațiuni de volum sau lichid lipsesc. La palpare abdomenul suplu, indolor. Dimensiunile ficatului percutor după Kurlov: 15 x 13 x 10 cm, la palpare ficatul este de consistență dură, margine ascuțită, indolor, proemină de sub rebord cu 4-5 cm. Splina la palpare de consistență moderat crescută, indoloră, margine rotundă, proemină de sub rebord cu 4 cm. Semnul de tapotament Jordani negativ bilateral. Actele fiziologice în limitele normei.

A fost exclusă patologia hepatică de etiologie virală și autoimună: toți markerii virali cercetați au fost negativi și anticorpii autoimuni – în limitele normalului. A fost exclusă deficiența Alfa 1 anti-tripsinei – AAT – 1,42 g/l (norma 0,9-2 g/l). Având în vedere prezența splenomegaliei, a rezultatelor parametrilor hematologici, pacienta a fost supusă consultației hematologului, care constată că „*date de hemoblastoză lipsesc*”.

S-a suspectat dereglarea metabolismului cuprului în baza depistării ceruloplasminei serice reduse: 14 mg/dl (norma 20-60 mg/dl). Prezența inelelor Keyser-Flescher nu s-a determinat. Pacienta

a fost consultată de neurolog, care stabilește: encefalopatie hepatică grad I, sindrom neurasteniform exprimat, asociat de tulburări vegetative în cadrul patologiei hepatice și recomandă efectuarea rezonanței magnetice a encefalului, unde „*modificări semnificative la nivelul structurilor cerebrale nu s-au vizualizat, formațiuni de volum la fel nu s-au vizualizat*”. Conform algoritmului de diagnostic al bolii Wilson s-au investigat: cuprul în plasmă – 90,4 μg/dl (norma 76-152 μg/dl); cuprul în urină din 24 h – 221,6 μg/24 h (norma 10-60 μg/24 h); cupru/creatinină – 275/g creatinină (norma <50/g creatinină). Biopsia hepatică pentru determinarea concentrației cuprului în ficat nu a fost efectuată, însă această procedură nu a fost posibilă, întrucât la pacientă s-au înregistrat valori scăzute ale protrombinei și ale trombocitelor, ceea ce reprezintă contraindicații absolute pentru biopsia hepatică.

Rezultatele cercetărilor paraclinice efectuate

I. *Analiza generală a sângelui* (18.03.2014), care relevă prezența: sindromului anemic: hemoglobina – 95 g/l, eritrocite – $3,4 \times 10^{12}/l$, hematocrit – 0,29; sindromului imunoinflamtor: nesegmentate – 15%, monocite – 14%, VSH crescut – 30 mm/h; hipersplenismului: trombocite – $100 \times 10^9/l$, eritrocite – $3,4 \times 10^{12}/l$.

II. *Explorări biochimice* (18.03.2014), unde se determină sindrom colestatic: bilirubina totală – 45,9 mmol/l, cea conjugată – 24,0 mmol/l, gamaglutamil-transpeptidaza – 149,0 U/l; sindrom citolitic evident: ALT – 103 U/l, AST – 163 U/l; sindrom hepatopriv – protrombina după Quick scăzută: 50%.

III. *Analiza generală a urinei* (18.03.2014): cantitatea – 150,0 ml; incoloră; densitatea relativă – 1007; reacția – neutră; transparența – slab tulbure; proteine – negativ; leucocite: 2-3 în câmpul de vedere; eritrocite – unice.

În cadrul diagnosticului complex de Boală Wilson, s-a recomandat efectuarea analizei ADN, pentru a stabili prezența mutației genice *ATP7B*, pacienta a fost consultată de genetician. Conform rezultatului analizei ADN (28.03.2014), *a fost identificată mutația p.H1069Q a genei ATP7B în stare heterozigotă*. S-a inițiat tratamentul cu chelați – tab. D-pencilamină 250 mg, o tabletă dimineața, până la masă, 10 zile, în asociere cu tratamentul de bază pentru patologia hepatică (hepatoprotectoare, aminoacizi, diuretice, perfuzii de plasmă proaspăt congelată, betablocator propanolol) și repetarea posttratament a parametrilor: ceruloplasmina serică, cuprul seric, cuprul în urină, zincul.

La examenul biochimic repetat după 10 zile de tratament cu D-pencilamină, s-au determinat următoarele: ceruloplasmina serică – 45,44 mg/dl (norma

20-60 mg/dl); cuprul seric – 110,65 µg/dl (N 70-140 µg/dl); cuprul în urină – 262,11 µg/dl 24 h (N 15-70 µg/dl 24h); zincul – 4,45 µg/dl (N 10,4-16,4 µg/dl). S-a constatat în dinamică ameliorare clinico-biochimică pe fundal de tratament.

Astfel, în baza acuzelor, istoricului bolii actuale, examenului obiectiv, examenului de laborator, precum și instrumental la pacientă se stabilește diagnosticul: boala Wilson, forma hepatică: ciroză hepatică, faza activă, evoluție progresivă, decompensată, stadiul Child-Pugh B (9 puncte). Hipersplenism grad mediu. Encefalopatie hepatică gr. I. Sindrom neurasteniform, asociat cu tulburări vegetative.

A fost recomandat tratament de bază pentru ciroză hepatică: caps. spironolactonă – 50 mg la 7⁰⁰ dimineața, 5 zile/săptămână; tab. propranolol – 20 mg în zi, cu monitorizarea tensiunii arteriale și a frecvenței contracțiilor cardiace; tab. vicasol – 15 mg x 3 ori/zi, 10 zile, în cure alternate cu tab. etamsilat – 250 mg x 2 ori/zi, 10 zile; sol. arginină buvabilă, 1000 mg – 5,0 ml x 2 ori/zi + 100 ml apă, înainte de dejun și prânz, 14 zile, apoi caps. mekomorivital – 1 caps./zi, 2 luni; caps. ursofalk 250 mg x 2 ori /zi, dimineața și la amiază, 3-6 luni. S-a recomandat următoarea schemă specifică de tratament:

1. Tab. cuprenil: I-a săptămână – 250 mg /zi la amiază; a II-a săptămână – 375 mg x 2 ori/zi; a III-a săptămână – 250 mg x 2 ori/zi; a IV-a săptămână – 375 mg x 2 ori/zi;

2. Tab. zincteral – 124 mg /zi, seara;

3. Caps. thioctacid 600 mg – 1 caps. dimineața până la masă, o lună.

De monitorizat starea clinico-paraclinică, cu repetarea examinării parametrilor biochimici ai sângelui peste o lună.

Rezultatele examenului biochimic efectuat peste o lună de tratament (30.04.2014) au relevat următoarele: ceruloplasmina serică – 36,76 mg/dl (N 20-60 mg/dl); cuprul seric – 65,62 µg/dl (N 76-152 µg/dl); cuprul în urină – 21,17 µg/dl 24h (N 15-70 µg/dl 24 h); zincul – 4,89 µg/dl (N 10,4-16,4 µg/dl), ceea ce denotă o evoluție pozitivă a bolii sub protecția tratamentului cu D-penicilamină și zinc. A fost redusă doza de D-penicilamină la 125 mg /zi și s-a recomandat câte 50 mg de 3 ori pe zi de zinc elementar în formă tabletată. S-a recomandat continuarea tratamentului medicamentos, cu monitorizare minuțioasă și pacienta a fost inclusă în lista de așteptare pentru transplant hepatic, având în vedere ciroza hepatică decompensată.

Discuții

În boala Wilson sunt două anomalii importante: 1) scăderea sintezei de celuloplasmină la 96% din homozigoți și 20% din heterozigoți; 2) reducerea

eliminării biliare a cuprului (anomalie primară). În plasmă cuprul se găsește în două forme: a) legat de ceruloplasmină (90 µg%), b) liber (10 µg%). În boala dată, cuprul liber crește peste 100 µ%, difuzând din spațiul vascular și depunându-se în: ficat, sistemul nervos, ochi, rinichi (unde exercită efect toxic), determinând manifestările clinice ale maladiei. Cele mai frecvente prezentări ale bolii Wilson sunt patologia hepatică sau/și dereglările neuropsihiatrice. Pacienții asimptomatici sunt cel mai adesea detectați prin screening familial.

În caz de suspecție pentru boala Wilson, este necesar de efectuat cercetările clinico-paraclinice respective pentru confirmarea bolii, precum și diagnosticul diferențiat cu: ciroza biliară primitivă, sindromul Menkes (encefalopatie, anomalii arteriale, malformații osoase, anomalii ale părului, ceruloplasmina scăzută, cuprul seric scăzut), hemocromatoza, sindroame de malabsorbție, care pot evolua cu ceruloplasmina scăzută, sindroame neurologice de alte etiologii etc.

Acest caz clinic a fost prezentat, deoarece boala Wilson la heterozigoți are o incidență relativ rară, prezintă în plan de diagnostic dificultăți și necesită monitorizare în dinamică, ținând cont de riscul crescut de apariție a complicațiilor hepatice, neurologice, psihiatrice și renale. Unul dintre obiectivele principale ale prezentării cazului clinic a fost de a pune în evidență particularitățile stării heterozigote a bolii Wilson, care are o pondere cu mult mai mică decât cea homozigotă, precum și afectarea hepatică evoluată în ciroză hepatică până la stabilirea diagnozei de boală Wilson.

Este relevant faptul că, odată cu stabilirea diagnosticului și inițierea tratamentului specific, pacienta a răspuns pozitiv prin ameliorare clinico-paraclinică. Tratamentul cu D-penicilamină și preparate de zinc elementar a fost eficient. Recent, la 31 martie 2011, în Berlin, Germania, la Congresul Internațional de hepatologie, s-au raportat rezultatele primei cercetări la nivel european, ce confirmă beneficiile administrării de D-penicilamină și trientină pentru tratamentul medicamentos în boala Wilson, oferind rate de supraviețuire pozitive la pacienții cu maladia dată.

Concluzii

1. Prezența bolii Wilson trebuie suspectată în toate cazurile de patologie hepatică idiopatică.

2. Stabilirea timpurie a diagnosticului în cazul bolii Wilson, cu inițierea tratamentului adecvat, asigură ameliorarea calității vieții și mărește speranța de viață a persoanei ce suferă de această patologie.

3. Manifestările neurologice în boala Wilson pot fi subtile și intermitente pentru mulți ani, de

aceea este necesară monitorizarea stării clinico-paraclinice a bolnavilor.

4. Transplantul hepatic rămâne a fi singura metodă eficace de tratament eficient în afectarea hepatică severă din boala Wilson.

Bibliografie

1. Arnon R., Annunziato R., Schilsky M., Miloh T. Willis, Sturdevant M. et al. *Liver transplantation for children with Wilson disease: comparison of outcomes between children and adults*. In: Clin. Transplant., 2011; nr. 25, p. E52–E60.
2. EASL. *Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease*. In: Journal of Hepatology, 2012, vol. 56; p. 671–685.
3. Gow P.J., Smallwood R.A., Angus P.W. et al. *Wilson's disease*. In: Gut., 2000; nr. 46, p. 415–419.
4. Gromadzka G., Chabik G., Mendel T., Wierzchowska A., Rudnicka M., Czlonkowska A. *Middle-aged heterozygous carriers of Wilson's disease do not present with significant phenotypic deviations related to copper metabolism*. In: J. Genet., 2010; nr. 89, p. 463–467.
5. Harada M. *Wilson disease*. In: Med. Electron. Microsc., 2002; nr. 35, p. 61–66.
6. Harris E.D. *Cellular copper transport and metabolism*. In: Ann. Rev. Nutr., 2000; nr. 20, p. 291–310.
7. Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer. *Wilson's Disease. A clinical textbook*, Hepatology. 2012; p. 437–452.
8. Medici V., Trevisan C.P., D'Inca R., Barollo M., Zancan L., Fagiuoli S. et al. *Diagnosis and management of Wilson's disease: results of a single center experience*. In: J. Clin. Gastroenterol., 2006; nr. 40, p. 936–941.
9. Mocanu N., Sacara V., Groppa St. *Particularitățile formelor clinice și posibilitățile de diagnostic al bolii Wilson în Republica Moldova*. În: Curierul medical, vol. 54, nr. 1(319), 2011; p. 63–66.
10. Weiss K.H., Gotthardt D., 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*. In: Gastroenterology, 2011; nr. 140, p. 1189–1198.

Liudmila Tofan-Scutaru,

dr. med., conf. univ.,

USMF Nicolae Testemițanu,

Departamentul Medicină Internă,

Disciplina Gastroenterologie,

Chișinău, str. N. Testemițanu, 29.

Tel.: 22403528, 22205510,

mob. 068288336

e-mail: tofanscutaru@yahoo.com