

Νόσος Wilson

Χριστόπουλος-Τιμογιαννάκης Ευάγγελος
Ειδικευόμενος Παθολογίας
Υπεύθυνη Επιμελήτρια: Κρανιδιώτη Χαρίκλεια
Επιμελήτρια Παθολογίας-Ηπατολογίας
06/03/2024

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ



Ι Π Π Ο Κ Ρ Α Τ Ε Ι Ο

Περιστατικό

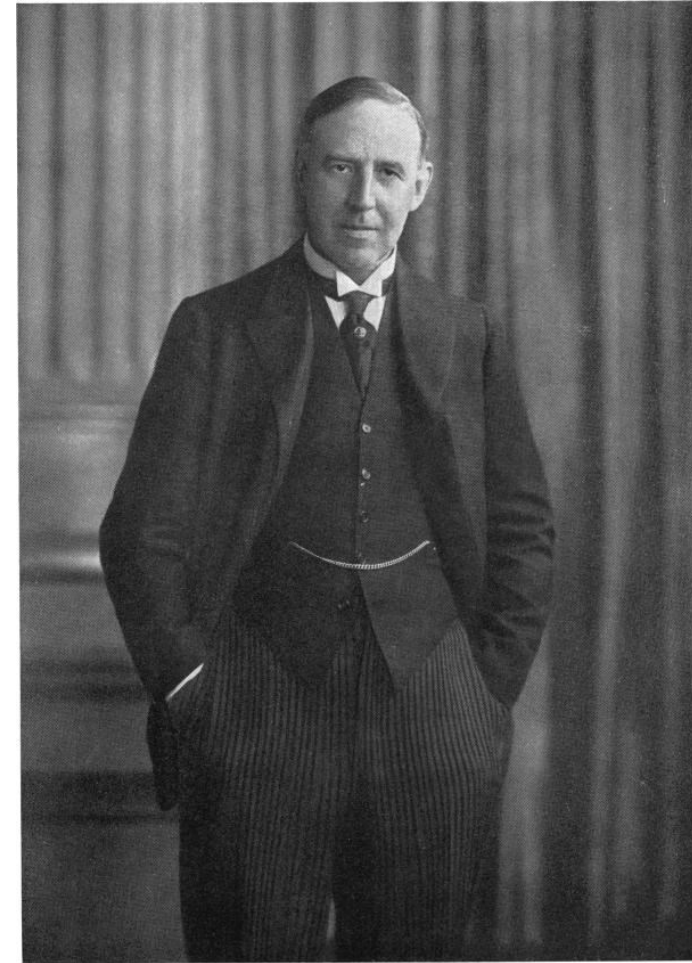
Άνδρας 19 ετών: ζητήθηκε ηπατολογική / παθολογική εκτίμηση από την νευρολογική κλινική



Παρουσιάζει δυστονικό τρόμο άνω άκρων, κεφαλής και κάτω άκρων. Λόγω του δυστονικού τρόμου ο ασθενής δε δύναται να εκτελέσει λεπτές κινήσεις (π.χ. γραφή)

- **Εργαστηριακός έλεγχος:** AST 195 IU/mL, ALT 80 IU/mL, GGT 100 IU/mL, ALP 200 IU/mL, χολερυθρίνη 3,5 (άμεση 1,2)mg/dl, ουρία 25, κρεατινίνη 1,1mg/dl, ουρικό οξύ 2mg/dl, λευκωματίνη 4 g/dl
- **Γενική αιματος:** Hb 11,8, Hct 34%, MCV 88, WBC 4500, PLT180000
- **Ατομικό αναμνηστικό:** «πιθανόν» ελεύθερο
- **Καταγωγή:** Αφγανιστάν
- **Κοινωνικό ιστορικό:** Αλκοόλ / κάπνισμα / ναρκωτικές ουσίες: όχι
- **Οικογενειακό ιστορικό:** αδερφός (κατοικεί στο Αφγανιστάν), γονείς με 2^{ου} βαθμού συγγενείας)



- Νόσος Wilson: Σπάνια κληρονομούμενη νόσος ~ μεταβολισμός Cu
- Συσσώρευση Cu σε ήπαρ και εγκέφαλο
- 1912: Kinneer Wilson: «προοδευτική (ηπατο-)φακοειδής εκφύλιση»
- ↑ θνητότητα, ↑ αναπηρία και κακή ποιότητα ζωής
- Σπάνια, πολυσυστηματική νόσος, ετερογενής συμπτωματολογία
- Καθυστέρηση διάγνωσης
- Μη συμμόρφωση στη θεραπεία




- Επιπολασμός: 1 στους 30.000 παγκοσμίως
-  8.300-11.000 περιπτώσεις
-  Γενετικός επιπολασμός: 1:7.000 ~ 1:20.000
- Δυσχερής-Λανθασμένη Διάγνωση
- Μεταβλητή Γενετική Διείσδυση > Διαφορές στην διαταραχή συσσώρευσης Cu και στην κλινική συμπτωματολογία
- Ηλικία: 4-40 έτη
- ♀=♂
- Συχνότερο σε ασιατικές χώρες

- Αυτοσωμική Υπολειπόμενη Κληρονομικότητα

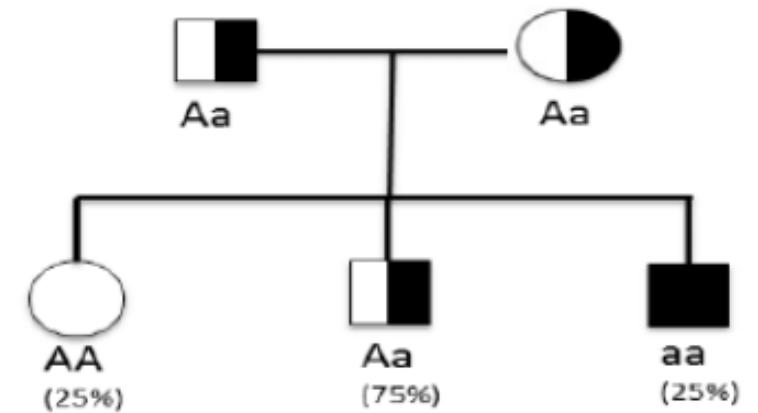
 Υπεύθυνο Γονίδιο: **ATP7B – Χρωμόσωμα 13**

- ATPase-7B: ATP εξαρτώμενος μεταλλομεταφορέας

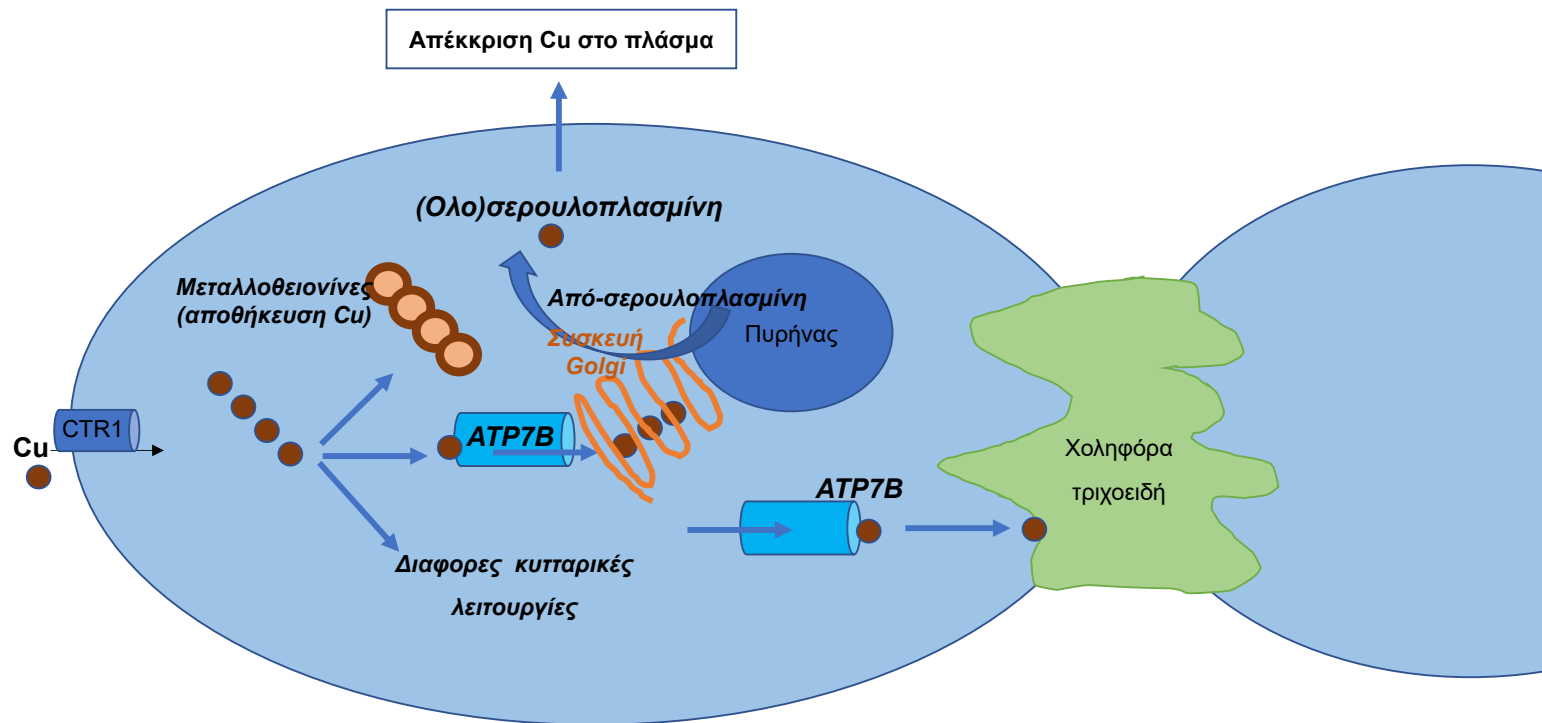
 Συχνότερη μετάλλαξη: **H1069Q**: Ιστιδίνη > Γλουταμίνη (30-65% ασθενών ευρωπαϊκής προέλευσης)

- >700 πολυμορφισμοί

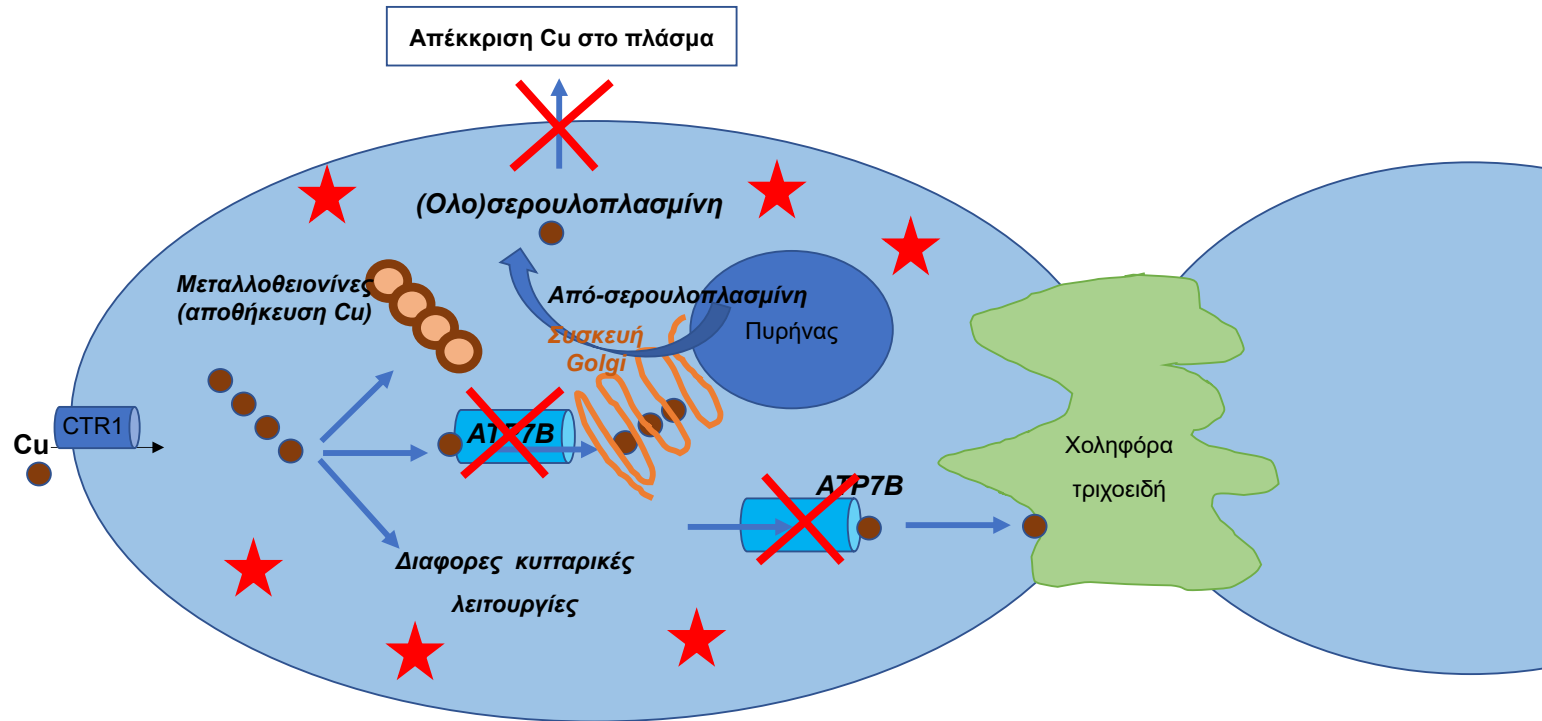
a) Autosomal Recessive inheritance (AR)



Μεταβολισμός Cu



- Cu: σημαντικός για λειτουργία ενζύμων
- Απέκκριση μέσω χολής ή σύνδεση με σερουλοπλασμίνη
- Ενδοκυττάριοι μεταφορείς: μεταλλοθειονίνη - ATOX1

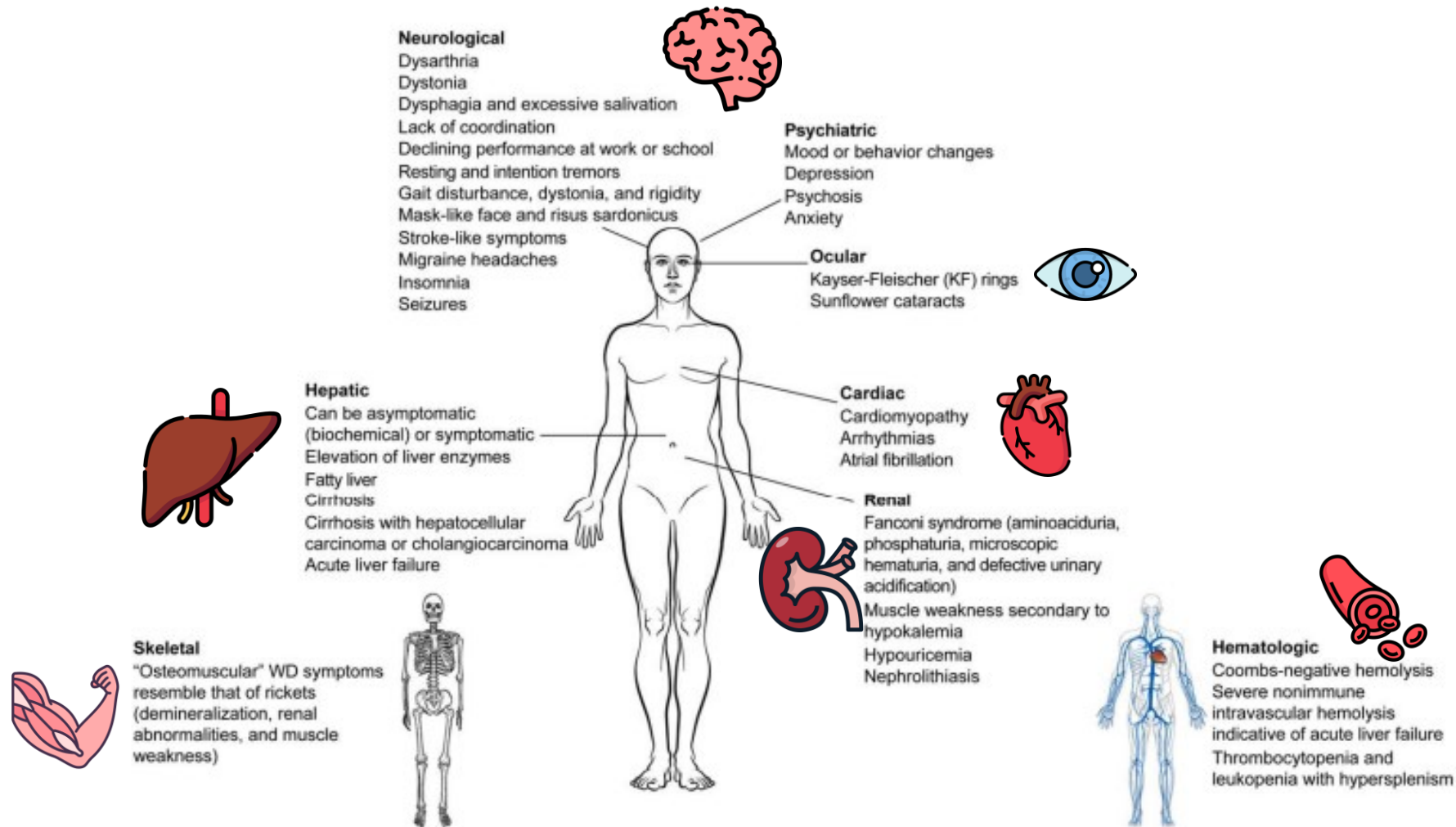


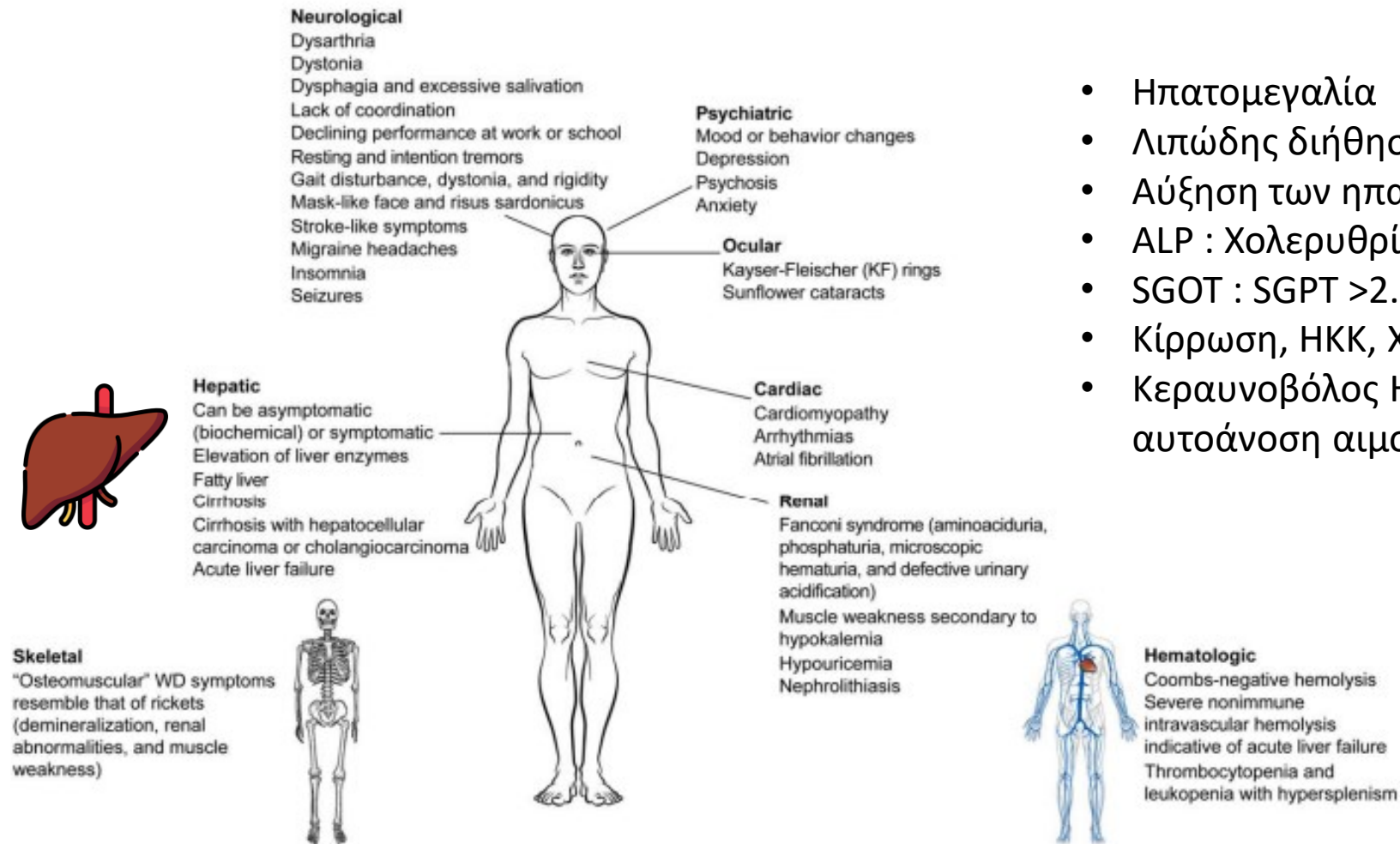
- ↓ Απέκκρισης Cu από ηπατοκύτταρα
- Συσσώρευση Cu σε ηπατοκύτταρα και σε άλλους ιστούς (εγκέφαλος, νεφροί, ...)
- ↓ Σερουλοπλασμίνης αίματος
- ↑ ελευθέρων ριζών O₂ > ηπατοκυτταρική βλάβη, νευρολογική και ψυχιατρική συμπτωματολογία

Μεταβολισμός Cu

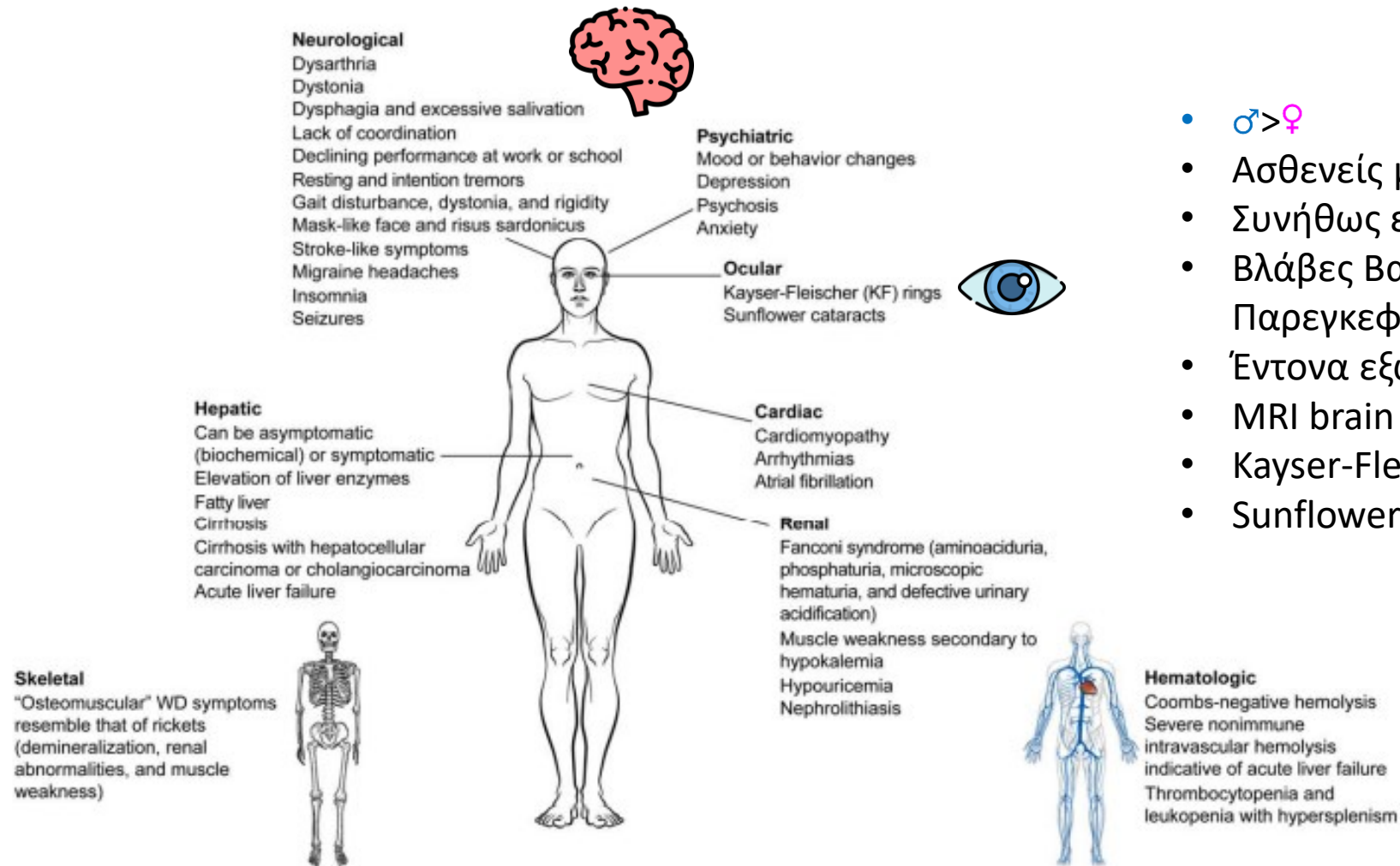
ΠΑΦΥΣ

Κλινική Εικόνα





- Ηπατομεγαλία
- Λιπώδης διήθηση του ήπατος
- Αύξηση των ηπατικών ενζύμων
- ALP : Χολερυθρίνη <4
- SGOT : SGPT >2.2
- Κίρρωση, ΗΚΚ, ΧολαγγειοCa
- Κεραυνοβόλος Ηπατική Ανεπάρκεια με μη αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (♀>♂ 2:1)

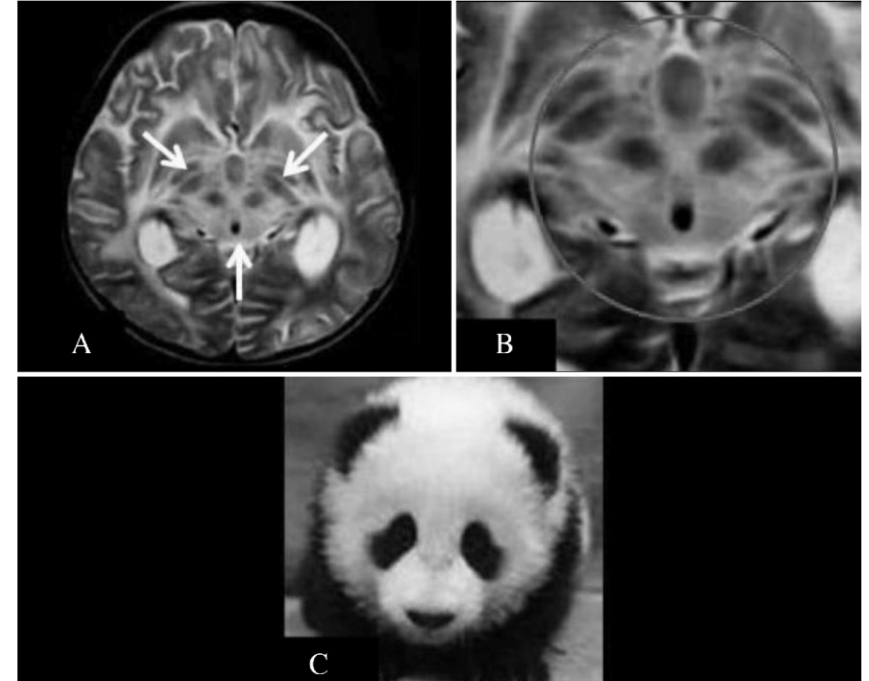
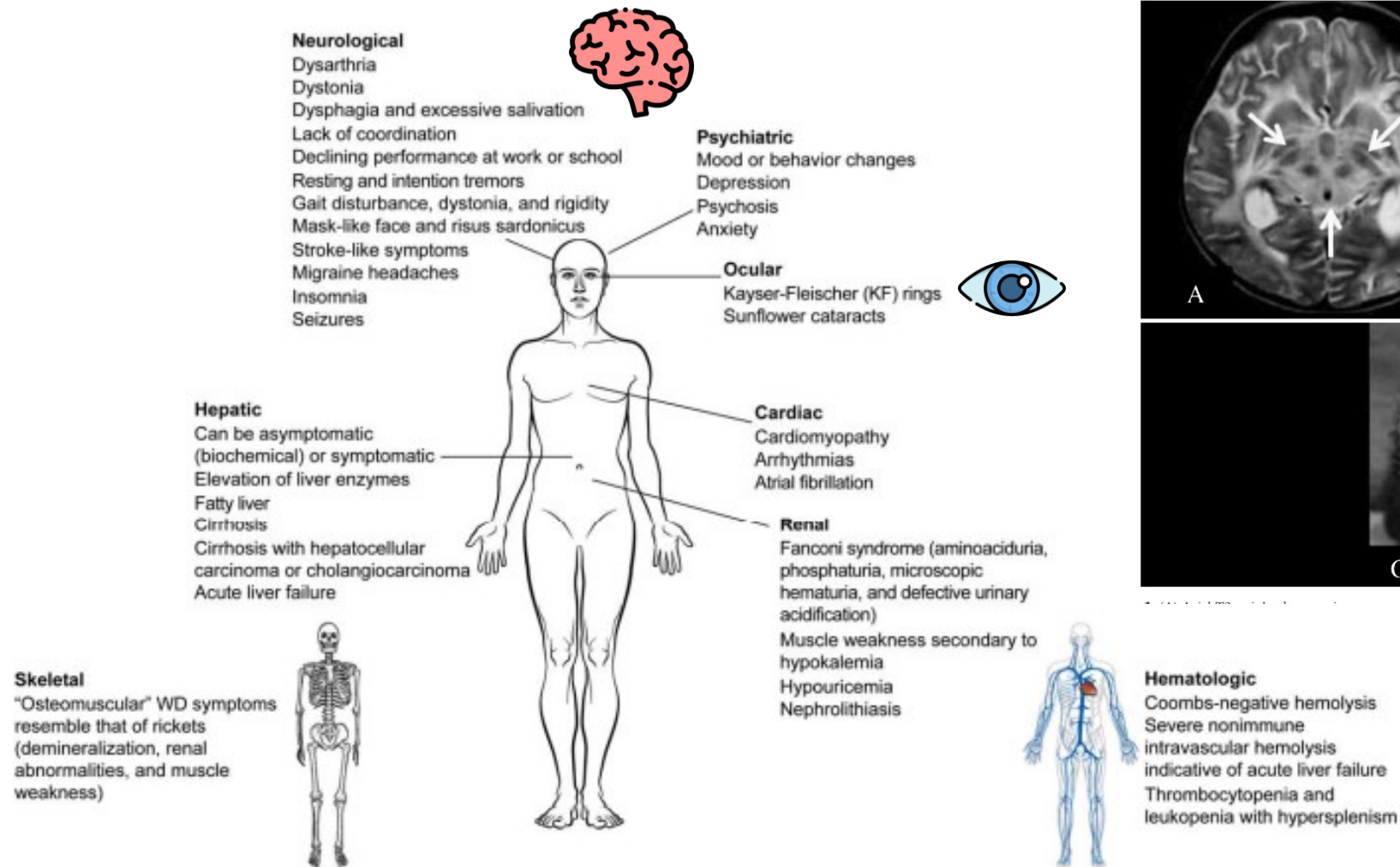


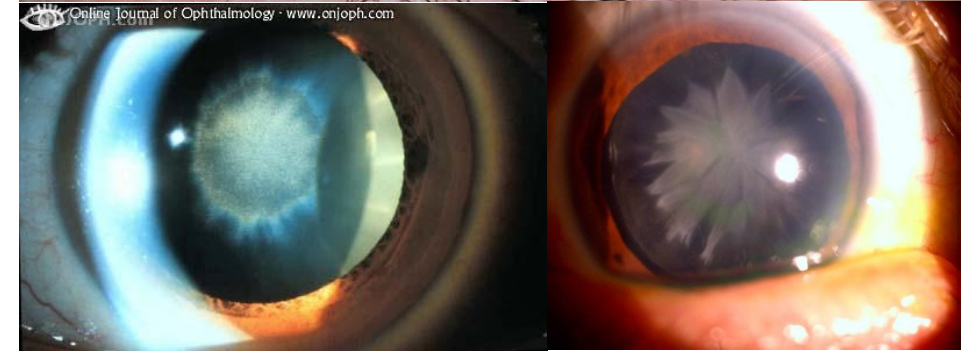
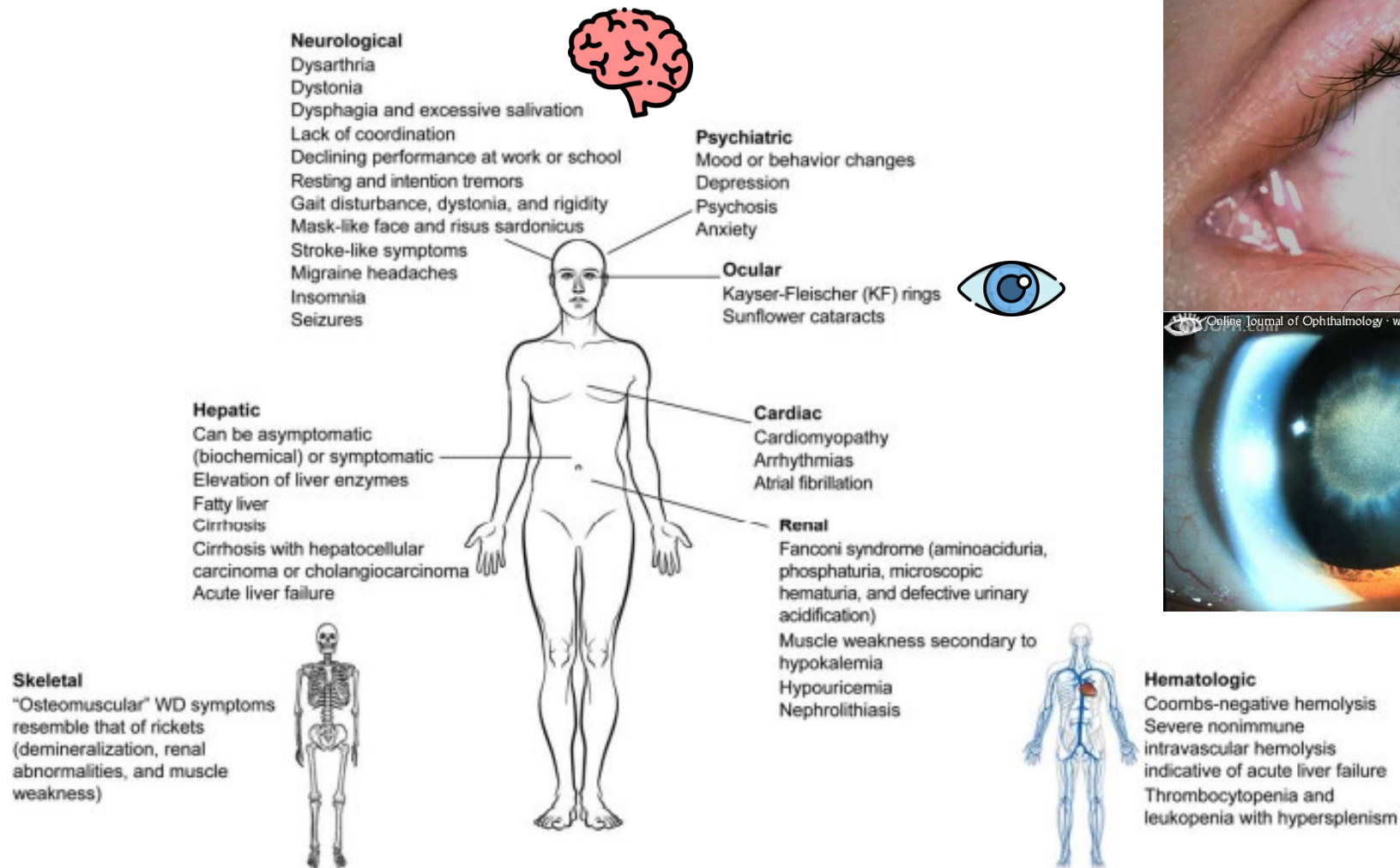
- ♂ > ♀
- Ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας
- Συνήθως εγκατεστημένη κίρρωση
- Βλάβες Βασικών γαγγλίων και Παρεγκεφαλίδας
- Έντονα εξωπυραμιδικά συμπτώματα
- MRI brain T2: Panda sign
- Kayser-Fleischer Δακτύλιοι
- Sunflower Catarrhact

Μεταβολισμός Cu

ΠΑΦΥΣ

Κλινική Εικόνα





Καθυστέρηση στη διάγνωση:

- ❑ Οι ασθενείς συμβουλεύονται 6 γιατρούς κατά μέσον όρο συμπεριλαμβανομένων και ειδικών (διακύμανση 2–11) πριν τη διάγνωση WD
- ❑ Μέση καθυστέρηση στην διάγνωση 2 έτη
- ❑ Κάποιες οικογένειες έχουν χάσει ένα παιδί μέχρι να διαγνωσθεί σε νεότερο αδελφό-ή
- ❑ Συχνά οι ασθενείς ή οι γονείς ξεχνούν ένα επεισόδιο ικτέρου που απέδραμε ή υψηλών ηπατικών ενζύμων στο παρελθόν ή οστικών - μυϊκών αλγών

Νευρολογική Νόσος

- 18-73%
- Καθυστέρηση στη διάγνωση: 3 έτη
- Τύποι νευρολογικής συμμετοχής:
 - 1) Ψευδοσκλήρυνση (τρόμος ηρεμίας, στάσης ή σκοπού)
 - 2) Δυστονία
 - 3) Σύνδρομο ακινησίας-ακαμψίας (ομοιάζον με Parkinson)
 - 4) Αταξία

*Προσωπείο
νόσου Wilson*



Νευρολογικές εκδηλώσεις στη διάγνωση	% των ασθενών
Δυσαρθρία	46-97
Διαταραχές βάδισης / αταξία	28-75
Δυστονία	38-69
Παρκινσονισμός	12-58
Τρόμος στάσης	55
Δυσφαγία	50
Χορεία/ αθέτωση	6-30
Σπασμοί	6-28
Τρόμος ηρεμίας	4

- Ασυμπτωματική αύξηση SGOT, SGPT: 5-23% (συνήθως 50-200 IU/L)
- Οξεία ηπατίτιδα: 25%
- Οξεία ηπατική ανεπάρκεια
- Χρόνια ηπατίτιδα - Κίρρωση: 35-60%

Οξεία ηπατική ανεπάρκεια: ~ 5%

- ♀/♂: 2/1 γυναίκες
- Διακοπή θεραπείας

Κλινικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με ηπατική νόσο

Συγγραφέας / Αριθμός ασθενών	Walshe et al 87	Stremmel et al 51	Schilsky et al 20	Scott et al 17	Ferenci et al 30
Προεξάρχον σύμπτωμα (%)					
Ίκτερος	44	14	15	41	37
Ασκίτης	26	14	50	24	23
Κιρσοραγία	6		10	6	3
Αιμορραγική διάθεση	8				3
Αιμόλυση	20	10	5		10
Ασυμπτωματικοί		18	5		23

- ↓Σερουλοπλασμίνη ορού (<14mg/dl, ↓ευαισθησία και ειδικότητα)
- ↓Ολικής τιμής Cu, ↑Ελευθέρως Cu
- ↑Cu ούρων (>100μg/24h)
- ↑Cu ήπατος >250μg/g ήπατος
- Χαμηλή ενσωμάτωση ραδιενεργού Cu στη σερουλοπλασμίνη
- Γενετικός έλεγχος για μετάλλαξη του ATP7B gene
- SGOT, SGPT, ALP, γGT, INR, χολερυθρίνη, LDH
- Crea, ουρία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές
- Απτοσφαιρίνες, Coombs, Γενική Αίματος

Συνέχεια περιστατικού

- **Νευρολογική σημειολογία**
- **Kayser Fleischer rings**
- **Σερουλοπλασμίνη: 11mg/dl**
- **MRI εγκεφάλου: βλάβες βασικών γαγγλίων**
- **Χαλκός ούρων 24ώρου: 256 $\mu\text{g}/\text{dl}$**
- **Γονιδιακός έλεγχος: μετάλλαξη στο γονίδιο ATP7B**
- **Ουρικό οξύ 1,8 mg/dl, φερριτίνη 380**

↑ Υποψία: όταν ≥ 1 από τα ακόλουθα:

- 1) Διαταραχή ηπατικής βιοχημείας αγνώστου αιτιολογίας, ανεξαρτήτως ηλικίας
- 2) Ηπατική νόσος με νευροψυχιατρικά συμπτώματα
- 3) Οξεία Ηπατική Ανεπάρκεια με αιμόλυση μη ανοσολογικής αιτιολογίας
- 4) Υποτροπιάζοντα επεισόδια αυτοπεριοριζόμενης αιμόλυσης

Table number 1: Leipzig score

Typical clinical symptoms and signs		Other tests	
KF rings <ul style="list-style-type: none"> • Present • Absent 	2	Liver copper (in the absence of cholestasis) <ul style="list-style-type: none"> • $>5x$ ULN ($>4\mu\text{mol/g}$) • $0.8-4\mu\text{mol/g}$ • Normal $<0.8\mu\text{mol/g}$ • Rhodanine-positive granules 	2
	0		1
Neurologic symptoms <ul style="list-style-type: none"> • Severe • Mild • absent 	2	Urinary copper (in the absence of acute hepatitis) <ul style="list-style-type: none"> • Normal • $1-2x$ ULN • $>2x$ ULN • Normal, but $>5x$ ULN after D-penicillamine 	0
	1		1
	0		2
	0		2
Serum ceruloplasmin <ul style="list-style-type: none"> • Normal >0.2 g/L • $0.1-0.2$ • <0.1 g/L 	0	Mutation analysis <ul style="list-style-type: none"> • On both chromosomes detected • On 1 chromosome detected • No mutations detected 	4
	1		1
	2		0
Coombs-negative hemolytic anemia <ul style="list-style-type: none"> • Present • Absent 	1		
	0		
Total points:		Evaluation:	
4 and more points		diagnosis established	
3 points		diagnosis possible, more tests needed	
2 or less		diagnosis very unlikely	

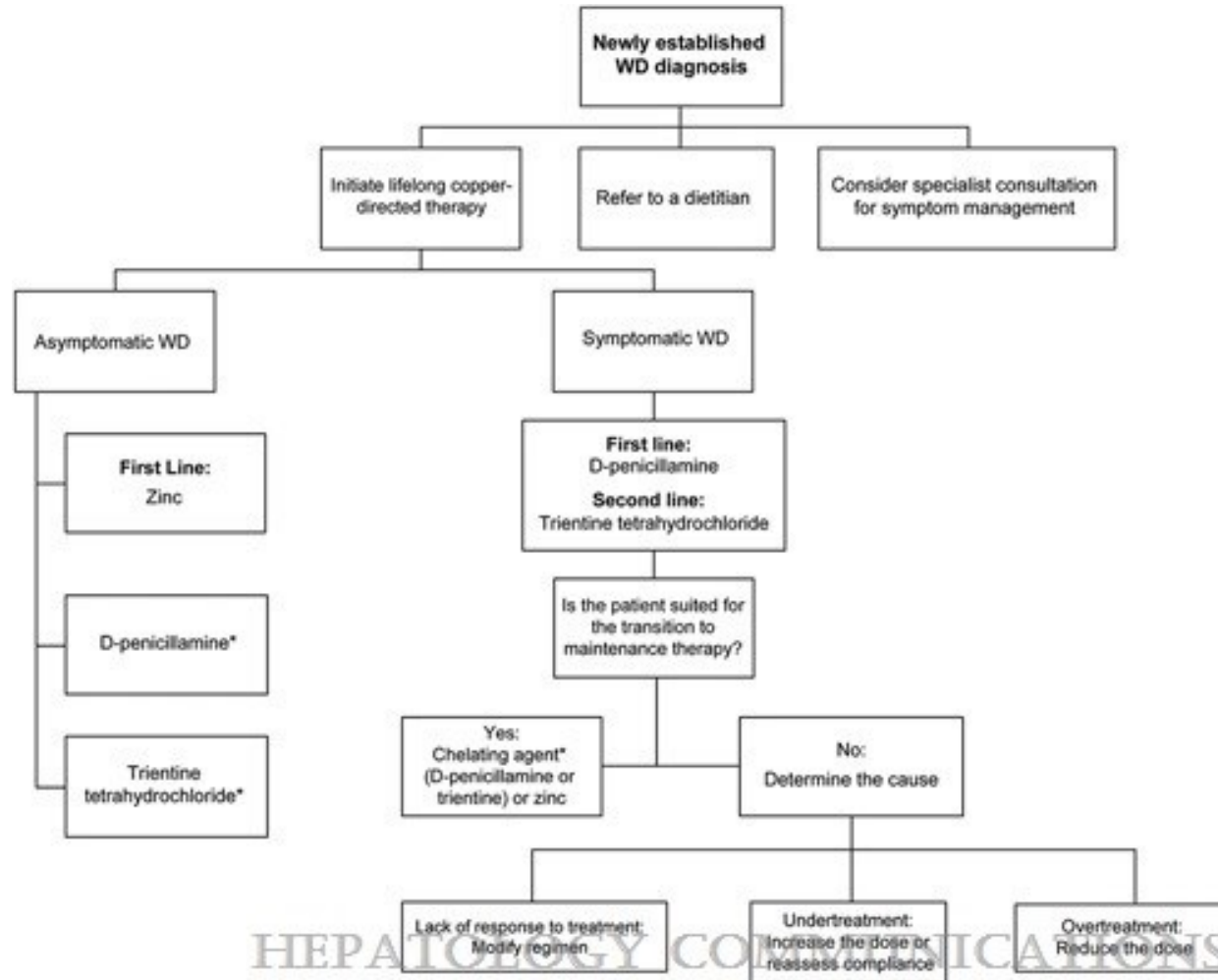
No Gold Standard

Πίνακας 1: Σύστημα βαθμολόγησης για τη διάγνωση της νόσου Wilson (Lierzig score, τροποποιημένο από: Ferenci et al. Liver Int 2003)

Τυπικά συμπτώματα και σημεία		Εργαστηριακές εξετάσεις	
Δακτύλιος Kayser-Fleisher		Ποσότητα χαλκού στον ηπατικό ιστό (σε απουσία χολόστασης)	
Ναι	2	>5x ΑΦΤ (>4 μmol/g)	2
Όχι	0	0.8-4 μmol/g	1
Νευρολογικές εκδηλώσεις (ή τυπικά ακτινολογικά χαρακτηριστικά σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου)		Φυσιολογικός (<0,8 μmol/g)	-1
Σοβαρές	2	Θετική χρώση ροδανίνης (σε μη διαθέσιμη ποσοτική μέτρηση χαλκού στον ηπατικό ιστό)	1
Ήπιες	1	Χαλκός ούρων 24ώρου (σε απουσία οξείας ηπατίτιδας)	
Όχι	0	Φυσιολογικός	0
Ξερουλοπλασμίνη ορού		1-2x ΑΦΤ	1
Φυσιολογική (> 20 mg/dl)	0	>2x ΑΦΤ	2
10-20 mg/dl	1	Φυσιολογική τιμή, αλλά >5x ΑΦΤ μετά τη χορήγηση D-πενικιλλαμίνης	2
< 10 mg/dl	2	Γονιδιακές μεταλλάξεις	
Coombs- αρνητική αιμολυτική αναιμία		Ανιχνεύσιμες στα δύο χρωμοσώματα	4
Ναι	1	Ανιχνεύσιμες στο ένα χρωμόσωμα	1
Όχι	0	Καμία ανιχνεύσιμη μετάλλαξη	0

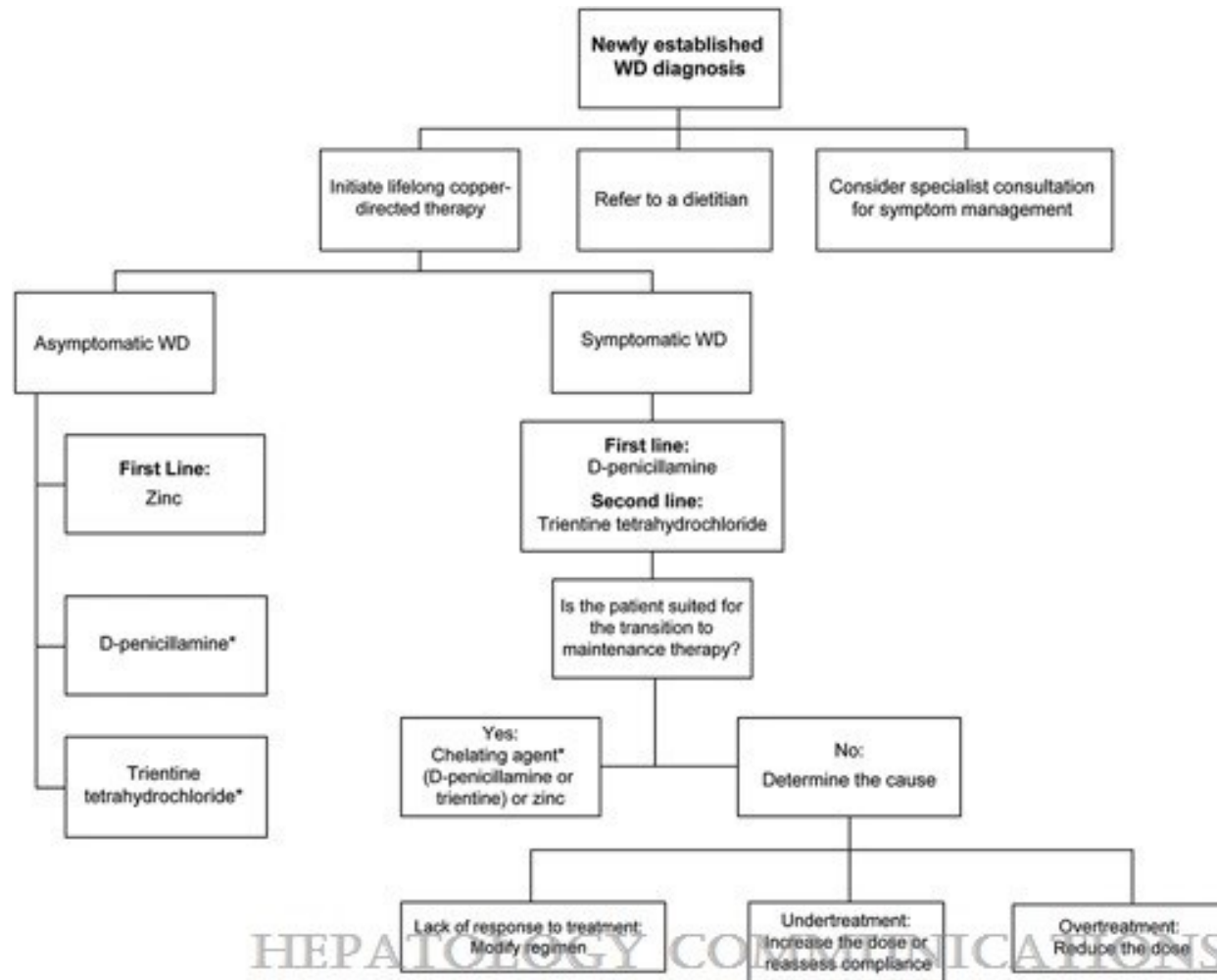
Εξετάσεις: συνήθη ευρήματα	Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα	Ψευδώς θετικά αποτελέσματα
Σερουλοπλασμίνη ορού: μειωμένη κατά 50% της κατώτερης φυσιολογικής τιμής (<10mg/dL)	Φυσιολογικά επίπεδα σε: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Φλεγμονή ως πρωτεΐνη οξείας φάσης <input type="checkbox"/> Εγκυμοσύνη, οιστρογόνα 	Χαμηλά επίπεδα σε: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Δυσασπορρόφηση <input type="checkbox"/> Νεφρική/εντερική απώλεια <input type="checkbox"/> Ασερουλοπλασμιναιμία
«Ελεύθερος» χαλκός ορού: > 10 μg/dl	Φυσιολογικά επίπεδα όταν η σερουλοπλασμίνη υπερεκτιμάται εργαστηριακά	
Χαλκός ούρων 24ώρου: >100 μg	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Μη σωστή συλλογή <input type="checkbox"/> Παιδιά χωρίς ηπατική νόσο 	Αυξημένα επίπεδα σε: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ηπατοκυτταρική νέκρωση <input type="checkbox"/> Χολόσταση
Χαλκός στον ηπατικό ιστό: >4 μmol/g ξηρού βάρους	Ανομοιογενής κατανομή του χαλκού	Χολοστατικά σύνδρομα
Δακτύλιοι Kayser-Fleischer (εξέταση οφθαλμού στη σχισμοειδή λυχνία)	Απουσία: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Στο 50% των ασθενών με ηπατική νόσο <input type="checkbox"/> Στα περισσότερα ασυμπτωματικά αδέρφια 	Χολοστατικά σύνδρομα
Ανάλυση γονιδιακών μεταλλάξεων: συνηθέστερη μετάλλαξη H1069Q	Μεγάλος αριθμός μεταλλάξεων – τεχνικά δύσκολη εξέταση	
Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου: ενίσχυση σήματος στα βασικά γάγγλια	Χαμηλή ευαισθησία της μεθόδου	
Συνήθη εργαστηριακά ευρήματα σε νόσο Wilson: Coombs- αρνητική αιμολυτική αναιμία, χαμηλή τιμή ουρικού οξέος, υψηλή τιμή φερριτίνης		

- Αυτοάνοση Ηπατίτιδα (Igs, Αυτοαντισώματα – ANA)
- Ιογενείς Ηπατίτιδες (HAV, HBV(+HDV), HCV, HEV, μη ηπατοτρόποι ιοί)
- Φαρμακευτικές Ηπατίτιδες
- NAFLD
- Αλκοολική Ηπατίτιδα
- Χολοστατική Ηπατίτιδα (PBC, PSC)



- **Χηλικοί Παράγοντες:** D-Πενικιλλαμίνη, Τριεντίνη
- **Άλατα Ψευδαργύρου**
- **Νέες Θεραπείες:** Tetrahydromolybdate (ALXN1840)
- Gene Therapy (VTX701, UX701)
- Μεταμόσχευση Ήπατος επί ALF
- Συμμόρφωση στη θεραπεία = Ίαση
- Αντιμετώπιση εξωηπατικών συμπτωμάτων
- Κύηση: Συνέχιση θεραπείας, ↓πιθανότητα για αποβολές

Ανεπιθύμητες Ενέργειες



- D-Πενικιλλαμίνη: Φαρμακευτικός Λύκος, Μυελοτοξικότητα, Παράδοση ↑Νευρολογικών Συμπτωμάτων
- Τριεντίνη: πιο ανεκτή, Αναιμία
- Άλατα Ψευδαργύρου: ↑Νευρολογικών Συμπτωμάτων, LF

- Γενική Αίματος, Γενική ούρων
- Βιοχημικός έλεγχος (SGOT, SGPT, ALP, γGT, χολερυθρίνη, αλβουμίνη, Crea, ουρία, Ηλεκτρολύτες)
- PT, APTT, INR
- Cu ούρων

Table 1 – The Nazer *et al*⁽¹¹⁾ prognostic classification based on liver function

Score	Bilirubin (mg/dL)	AST (U/L)	INR
0	<5.8	<100	<1.3
1	5.9-8.8	100-150	1.3-1.6
2	8.9-11.7	151-200	1.6-1.9
3	11.8-17.5	201-300	1.9-2.4
4	>17.5	>300	>2.4

Score >7 suggests a risk of death if liver transplantation not performed. INR: International Normalized Ratio.

Table 2 Prognostication in Wilson disease—the new Wilson index

Score	Serum bilirubin (μmol/L)	International normalized ratio	Serum aspartate transaminase (IU/L)	Total leukocyte count (10 ⁹ /L)	Albumin (mg/dL)
0	0–100	0–1.29	0–100	0–6.7	> 4.5
1	101–150	1.3–1.6	101–150	6.8–8.3	3.4–4.4
2	151–200	1.7–1.9	151–300	8.4–10.3	2.5–3.3
3	201–300	2.0–2.4	301–400	10.4–15.3	2.1–2.4
4	> 300	> 2.4	> 400	> 15.3	< 2

Note: Score more than or equal to 11 indicates poor prognosis and mortality.

Clinical and Lab Criteria	Points*		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Mild to moderate (grade 1 or 2)	Severe (grade 3 or 4)
Ascites	None	Mild to moderate (diuretic responsive)	Severe (diuretic refractory)
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin time			
Seconds prolonged	<4	4-6	>6
International normalized ratio	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Child-Turcotte-Pugh Class obtained by adding score for each parameter (total points)			
Class A = 5 to 6 points (least severe liver disease)			
Class B = 7 to 9 points (moderately severe liver disease)			
Class C = 10 to 15 points (most severe liver disease)			

- Child Pugh Score: καθορισμός ηπατικής νόσου και πρόγνωσης (θνητότητα κίρρωσης)
- MELD-Na Score: για πρόβλεψη θνητότητας το επόμενο 3μηνο



Candidates για Μεταμόσχευση Ήπατος

- Λαμβάνει τριεντίνη (τετραυδροχλωρική)
- Βελτίωση νευρολογικής εικόνας – απουσία τρόμου
- Φοιτητής νοσηλευτικής
- Ανά 6μηνο παρακολούθηση – καλή συμμόρφωση στη θεραπευτική αγωγή (AST / ALT: 31/25 IU/ml, Cu ούρων 200μg/ml, Hb 14, Fe 65/φερριτίνη 280)

- Νόσος Wilson = σπάνια κληρονομική διαταραχή του μεταβολισμού του χαλκού
- Ευρύ φάσμα συμπτωμάτων που επηρεάζουν το ήπαρ, τον εγκέφαλο και άλλα όργανα.
- Δυσκολία στη διάγνωση – No gold standard
- Γενετική συμβουλευτική οικογένειας – ολιστική αντιμετώπιση ασθενών
- Έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία = ζωτικής σημασίας για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων και την πρόληψη μη αναστρέψιμων βλαβών

Βιβλιογραφία

1. Alkhoury, Naim¹; Gonzalez-Peralta, Regino P.²; Medici, Valentina³. Wilson disease: a summary of the updated AASLD Practice Guidance. *Hepatology Communications* 7(6):e0150, June 2023. | DOI: 10.1097/HC9.000000000000150
2. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, et al: The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993;5:324-37
3. Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003; 37:1475-1492



