

# **Morbo di Willson**

## **Che cos'è**

Il Morbo di Willson è una malattia ereditaria rara caratterizzata da una riduzione dell'escrezione del rame dal fegato nella bile e da una difettosa incorporazione del rame nella ceruloplasmina (proteina che trasporta il rame nel sangue). Ne consegue un accumulo di rame a livello di fegato; da qui poi viene rilasciato nel sangue e si deposita nel cervello ed in altri organi come rene, gonadi (testicoli ed ovaie) ed occhio.

## **Epidemiologia**

La prevalenza nel mondo è di circa 15-30 casi per milione di abitanti con punte in alcune regioni cinesi di 58 casi per milione di abitanti. In Italia la prevalenza globale è molto simile a quella mondiale con eccezione per la Sardegna dove la prevalenza è di circa 1 caso ogni 7000 abitanti.

Il Morbo di Willson ha una lieve prevalenza nel sesso maschile con un rapporto maschio/femmina di 1.3/1.0, un tasso di mortalità annuo del 5-6% e una età d'insorgenza variabile tra i 10 e i 40 anni di età.

## **Cause**

Il gene mutato nella malattia di Willson è l'ATP7B localizzato sul braccio corto del cromosoma 13. Si conoscono attualmente più di 700 mutazioni di questo gene associate al morbo di Willson le quali possono influire sulla gravità, presentazione ed evoluzione clinica della malattia.

La malattia si trasmette come malattia autosomica recessiva (da due genitori che presentano entrambi un gene sano ed un gene malato, e dunque sono portatori sani, c'è un 25% di probabilità che il figlio erediti i due geni malati e quindi manifesti la malattia).

## **Segni e sintomi clinici**

Il fegato rappresenta l'organo bersaglio in quasi il 40-60% dei pazienti con manifestazioni cliniche molto variabili: assenza di sintomi clinici, minime alterazioni degli enzimi di citonecrosi epatica (AST, ALT), episodi ricorrenti di ittero, forme fulminanti che necessitano di un trapianto di fegato urgente, cirrosi epatica e tumore primitivo del fegato.

Il sistema nervoso centrale rappresenta il secondo organo bersaglio del morbo di Willson con manifestazioni cliniche neurologiche come tremori, distonie muscolari e parkinsonismo o psichiatriche come psicosi, deficit cognitivi, depressione, quest'ultime più frequenti nel sesso maschile ed in giovane età.

L'occhio rappresenta un altro organo bersaglio dove l'accumulo di rame si manifesta con un anello corneale detto anello di Kayser-Fleischer.

Nel sangue si possono determinare quadri di riduzione delle piastrine e dei globuli bianchi circolanti, l'interessamento renale si può manifestare con calcolosi renale, a livello cardiaco si possono avere miocardiopatie mentre il coinvolgimento delle diverse ghiandole endocrine viene evidenziato da tipiche manifestazioni di deficit ormonale.

## **Diagnosi**

La diagnosi di morbo di Willson può essere particolarmente difficile nei pazienti che presentino solo minime alterazioni della funzione epatica o quando la prima manifestazione di malattia è rappresentata da una forma psichiatrica.

In caso di sospetto di morbo di Willson, si esegue il dosaggio della ceruloplasmina plasmatica che, se risulta bassa, richiede un iter diagnostico specifico. Va dosata l'escrezione di rame nelle urine (cupruria) nelle 24 ore e, se questa risulta elevata, si eseguono indagini genetiche per individuare le mutazioni del gene ATP7B, una risonanza magnetica cerebrale dei nuclei della base dove è più frequente il deposito di rame ed una biopsia epatica.

## **Terapia**

Come per l'emocromatosi, anche nel morbo di Willson può essere intrapresa una terapia farmacologica per ridurre i depositi di rame. Ovviamente la terapia risulta tanto più efficace tanto più la diagnosi è precoce.

Per i soggetti asintomatici si usa l'acetato di zinco che induce, a livello intestinale, la produzione di una proteina a basso peso molecolare in grado di legare il rame e di favorirne l'eliminazione con le feci.

In presenza di malattia conclamata si utilizzano chelanti del rame (penicillamina o trientina) che permettono l'eliminazione del rame con le urine.

La terapia dietetica prevede l'eliminazione di tutti gli alimenti che contengono rame in quantità elevata come legumi, frutta secca, cioccolato, molluschi e crostacei, fegato e frattaglie.