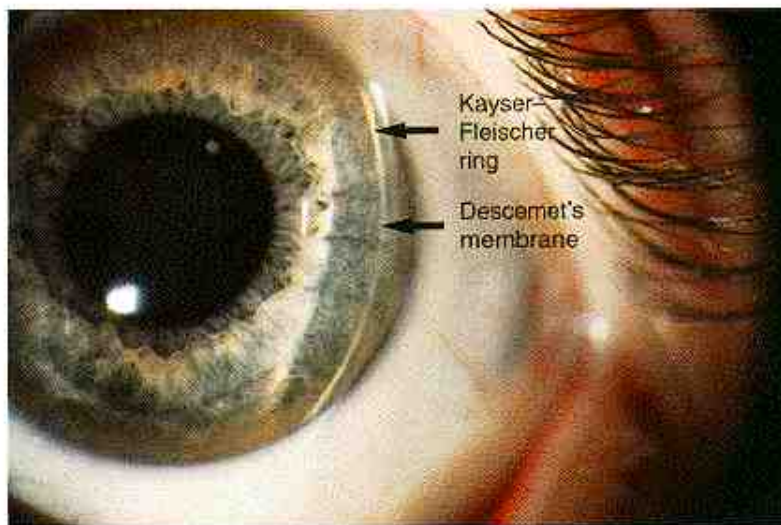


## MORBO DI WILSON

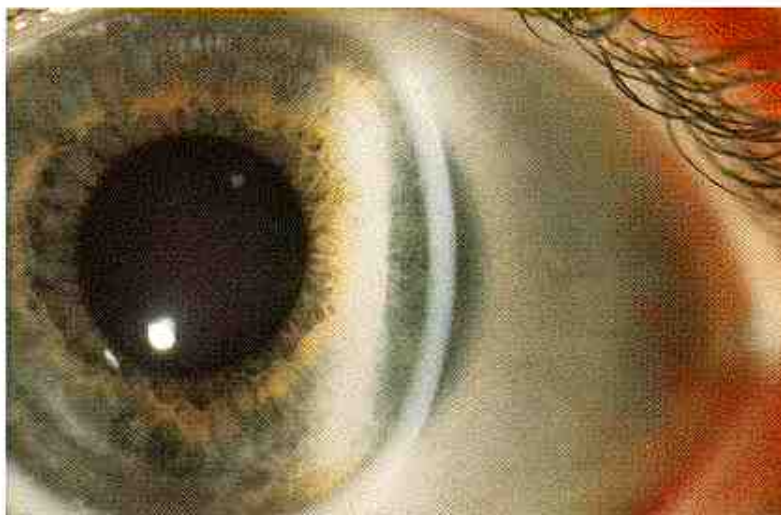
Il Morbo di Wilson (degenerazione epatolenticolare) è una rara malattia ereditaria, più frequente nei bambini nati da consanguinei, con un'incidenza di 1/30.000 nati. Si manifesta nelle persone omozigoti per un gene anomalo, cioè in coloro che possiedono gli alleli (sia paterno che materno) alterati. Il gene responsabile, ATP7B, è situato nel cromosoma 13. La malattia è dovuta ad un eccessivo accumulo di rame nel fegato, nel sistema nervoso centrale e in altri organi: il fegato, che di solito elimina il rame con la bile, in questo caso non risulta in grado di farlo. Nei primi anni di vita l'accumulo di rame non porta a danno cellulare e può essere asintomatico. Successivamente il fegato si satura e inizia a rilasciare il rame nella circolazione generale del sangue, depositandosi negli altri organi del corpo, cuore, reni, cervello, occhi. A livello oculare si ha la formazione dell'**anello di Kayser-Fleischer** (anello di colore bruno-oro o grigio-verde, visibile sulla cornea), o la formazione di una cataratta detta "a girasole".

### **Anello di Kayser-Fleischer in un paziente con il morbo di Wilson**

La fotografia della Fend-lampada mostra un deposito denso di rame in membrana di Descemet (un anello di Kayser-Fleischer) in una ragazza 17 anni di età con morbo di Wilson (foto A). Dopo otto anni la terapia con il dimercaprol e la penicillamina aveva completamente risolto l'anello di Kayser-Fleischer (foto B).



A



B

Quando l'accumulo di rame è sufficiente a distruggere le cellule nervose, si ha il danno di una parte cruciale del sistema nervoso centrale, cioè dei cosiddetti nuclei della base, con tremori, rigidità dei muscoli scheletrici, disturbi della personalità fino alla demenza. A livello epatico si ha morte degli epatociti con infiammazione e progressione del danno fino alla cirrosi e alle sue complicanze (edemi, ascite, insufficienza epatica). Spesso coesistono anche danni renali, per accumulo intrarenale di rame. È fondamentale fare la diagnosi in giovane età, prima che inizi il danno cellulare nei diversi organi. La ceruloplasmina, proteina che trasporta il rame nel sangue, risulta diminuita sotto i livelli di 20 mg per 100ml; l'escrezione di rame con le urine è aumentata; la biopsia epatica mostra un diffuso accumulo di rame. La terapia consiste nel rimuovere i depositi di rame il più velocemente possibile tramite la penicillamina, farmaco in grado di legare il metallo e di farlo espellere attraverso le urine. La cura deve essere protratta per tutta la vita: la prevenzione di un ulteriore accumulo di rame si fa evitando i cibi ricchi di questo metallo come le frattaglie, le nocciole, i crostacei, i legumi secchi, il cioccolato, i cereali interi, il fegato (Tabella 1).

| TABELLA 1. Contenuto di rame di vari alimenti come misura un laboratorio da spettrometria per assorbimento atomico |   |                                |                            |
|--|---|--------------------------------|----------------------------|
|  | Concentrazione Di rame<br>( $\mu$ . g/g ha bagnato) | Formato del serving tipico (g) | Rame / serving (magnesium) |
| <b>Carne</b>   |   |                                |                            |
| Pesci  | 0,61  | 120                            | 0,07                       |
| Tacchino   | 0,71  | 120                            | 0,09                       |
| Pollo  | 0,34  | 120                            | 0,04                       |
| Hamburger  | 0,95  | 120                            | 0,11                       |
| Manzo degli arrosti  | 0,82  | 120                            | 0,10                       |
| Bistecca   | 1,2   | 120                            | 0,14                       |
| Fegato (pecora)  | 157,05  | 120                            | 18,85                      |
| Fegato (porco)   | 141,14  | 120                            | 16,94                      |
| <b>Uovo</b>  | 0,8   | 40                             | 0,03                       |
| <b>Formaggio</b>   |   |                                |                            |
| Singole fette  | 0,43  | 120                            | 0,05                       |
| Formaggio stagionato   | 0,44  | 120                            | 0,05                       |
| Morbido  | 0,45  | 120                            | 0,05                       |
| <b>Pane</b>  |   |                                |                            |
| Frumento intero  | 1,07  | 30                             | 0,03                       |
| Focaccina Della Crusca Dell' Uva passa   | 0,6   | 30                             | 0,02                       |
| <b>Crostacei</b>   |   |                                |                            |
| Pettini  | 0,27  | 120                            | 0,03                       |
| Molluschi  | 6,08  | 120                            | 0,73                       |
| Granchio   | 7,39  | 120                            | 0,89                       |
| Gambero  | 1,75  | 120                            | 0,21                       |
| Ostriche   | 2,89  | 120                            | 0,35                       |
| Ostriche smoked  | 15,00   | 120                            | 1,80                       |
| Mitili   | 4,75  | 120                            | 0,57                       |
| Aragosta   | 36,6  | 120                            | 4,39                       |
| <b>Cioccolato</b>  |   |                                |                            |
| Scioppo  | 43,36   | 15                             | 0,65                       |
| Barra della caramella  | 1,18  | 15                             | 0,02                       |
| Latte  | 0,33  | 120                            | 0,04                       |
| <b>Verdure</b>   |   |                                |                            |
| Piselli  | 2,38  | 120                            | 0,29                       |
| Fagioli bianchi  | 3,95  | 120                            | 0,47                       |
| Fagioli nani   | 0,74  | 120                            | 0,09                       |

|                                |       |     |       |
|--------------------------------|-------|-----|-------|
| Soie                           | 1,09  | 120 | 0,13  |
| <b>Frutta</b>                  |       |     |       |
| Composta di mele (potere)      | 0,2   | 120 | 0,02  |
| Composta di mele (bottiglia)   | 0,3   | 120 | 0,04  |
| Avocado                        | 1,68  | 120 | 0,20  |
| Uva passa                      | 1,68  | 30  | 0,05  |
| <b>Dadi</b>                    |       |     |       |
| Noci                           | 6,51  | 30  | 0,20  |
| Burro di arachide              | 8,53  | 30  | 0,26  |
| <b>Minestre</b>                |       |     |       |
| Cipolla                        | 1,49  | 15  | 0,02  |
| Brodo del manzo                | 0,20  | 15  | 0,00  |
| <b>Funghi</b>                  |       |     |       |
| Asciutto                       | 2,12  | 50  | 0,11  |
| Caned                          | 2,3   | 50  | 0,12  |
| <b>T?</b>                      | 025   | 120 | 0,03  |
| <b>Soda</b>                    |       |     |       |
| Coca-cola (bottiglia)          | 0,001 | 356 | 0,00  |
| Coca-cola (potere)             | 0,004 | 356 | 0,001 |
| Sprite (bottiglia)             | 0,004 | 356 | 0,001 |
| Sprite (potere)                | 0,001 | 356 | 0,00  |
| Arancio di Sunkist (bottiglia) | 0,003 | 356 | 0,001 |
| <b>Varie</b>                   |       |     |       |
| Tofu                           | 0,28  | 120 | 0,03  |
| Tortini del tofu               | 1,67  | 120 | 0,20  |
| Hash                           | 1,25  | 120 | 0,15  |
| Peperoncino rosso (verdura)    | 1,82  | 120 | 0,22  |
| Fagioli e riso rossi           | 1,31  | 120 | 0,16  |
| Salsa degli spaghetti          | 1,13  | 120 | 0,14  |
| Tetrazini                      | 0,56  | 120 | 0,07  |
| Pollo della soia               | 0,28  | 120 | 0,03  |
| Manzo della soia               | 1,01  | 120 | 0,12  |
| mac di?Super?                  | 0,87  | 120 | 0,10  |

È necessario controllare i pazienti ed eseguire frequenti esami del sangue per evidenziare l'insorgenza di fenomeni tossici dovuti all'uso del farmaco (in particolare, i pazienti che vengono trattati con penicillamina, devono assumere anche la vitamina B12 onde evitare fenomeni allergici molto gravi). Anche i figli dei pazienti colpiti dovrebbero essere periodicamente controllati. La malattia non trattata porta inevitabilmente alla morte per insufficienza epatica o per gravi infezioni.

Il farmaco per il trattamento del morbo di Wilson commercializzato in Italia è la **Penicillamina** (Pemine, Cuprimine, Depen), che è anche il farmaco di prima scelta. Il farmaco agisce mediante la chelazione del rame, provocandone un'aumentata escrezione urinaria.

Questo farmaco può tuttavia causare degli effetti collaterali: scomparire il senso del gusto (che può tornare dopo alcuni mesi), nervosismo, stomatite (soprattutto se non vengano somministrate vitamine), fastidio alla luce, stanchezza, sonnolenza, calo delle piastrine. È necessario fare frequenti analisi del sangue (cupremia, test di funzionalità epatica, emocromo, piastrine) e delle urine delle 24 ore (cupruria). In alternativa alla penicillamina vi sono altri farmaci altrettanto efficaci che non danno effetti collaterali:

**Trientine diidrocloreide** (Syprine)

**Zinco solfato** (neutralizza l' accumulo tossico di rame)

**Zinco Acetato** (Galzin - ostacola l' assorbimento di rame nel tratto intestinale – non commercializzato in Italia)

**Tetrathiomolybdate** (farmaco in sperimentazione)

Il rame comincia a accumularsi subito dopo la nascita. Il rame eccedente attacca il fegato ed il cervello. I pazienti possono presentare ittero per danno epatocellulare, distensione e dolore addominale, vomito, disturbi neurologici come tremiti, difficoltà di deambulazione, disfagia, turbe psichiche (depressione, autolesionismo) e comportamentali (aggressività). I sintomi compaiono solitamente nella tarda adolescenza.

# FARMACI INNOVATIVI CONCEDIBILI dal servizio sanitario nazionale

LEGGE 23 DICEMBRE 1996 N.648

(EX Art.1 comma 4 D.L. 21/10/1996 n.536)

(L'elenco dei principi attivi è stato emanato con 17 provvedimenti successivi)  
È ISTITUITO L'ELENCO DEI MEDICINALI INNOVATIVI LA CUI COMMERCIALIZZAZIONE È AUTORIZZATA IN ALTRI STATI MA NON SUL TERRITORIO NAZIONALE, DEI MEDICINALI NON ANCORA AUTORIZZATI MA SOTTOPOSTI A SPERIMENTAZIONE CLINICA E DEI MEDICINALI DA IMPIEGARE PER UN'INDICAZIONE TERAPEUTICA DIVERSA DA QUELLA AUTORIZZATA, DA EROGARSI A TOTALE CARICO ED A CURA DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE A SOGGETTI CHE PER LA LORO PATOLOGIA NON DISPONGONO DI VALIDA ALTERNATIVA TERAPEUTICA

ADENOSIN DEAMINASI :  
IMMUNODEFICIENZA COMBINATA GRAVE DA DEFICIT DI ADENOSINDEAMINASI

CICLOSPORINA A :  
NEFRITE LUPICA

DEFERIPRONE :  
THALASSEMIA

EPOETINA ALFA E BETA :  
EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA SINDROMI MIELODISPLASTICHE

INTERFERONE ALFA NATURALE :  
LINFOMA CUTANEO A CELLULE T

INTERFERONE ALFA RICOMBINANTE :  
TROMBOCITEMIA ESSENZIALE PARTICOLARI EMANGIOMI FORME REFRATTARIE DELLA

MALATTIA DI BEHCET  
L-ARGININA :  
PATOLOGIE CONSEGUENTI A DIFETTI ENZIMATICI DEL CICLO DELL'UREA

MIFEPRISTONE :  
SINDROME DI CUSHING DI ORIGINE PARANEOPLASTICA

MITOTANE :  
CARCINOMA DEL SURRENE INOPERABILE E/O METASTATIZZATO

OCTREOTIDE :  
DIARREA SECRETORIA REFRATTARIA

OXALIPLATINO :  
TRATTAMENTO DI SECONDA LINEA DEL CARCINOMA DEL COLON-RETTO IN FASE AVANZATA

RIBAVIRINA :  
RECIDIVA DA HCV IN SOGGETTI GIA' SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI FEGATO  
PER EPATOPATIA CRONICA C

TEMOZOLAMIDE :  
GLIOMI MALIGNI RICORRENTI

TESTOLATTONE :  
PUBERTA' PRECOCE NON GONADOTROPINO-DIPENDENTE

TETRAIDROBIOPTERINA :  
IPERFENILALANINEMIA DA CARENZA CONGENITA DI 6-PIRUVOILTETRAIDROPTERINA

## SINTETASI

TRIENTINE DI IDROCLORIDRATO :  
MORBO DI WILSON

ZINCO SOLFATO :  
MORBO DI WILSON

- A) Per ogni farmaco sono previsti dei criteri sia di inclusione che di esclusione dal trattamento
- B) E' previsto un costo indicativo del trattamento per ogni paziente
- C) La prescrizione viene effettuata da strutture specializzate ospedaliere od universitarie o di istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, sulla base di un piano terapeutico predisposto dalle stesse.  
I pazienti ammessi al trattamento sono inseriti, presso tali strutture in apposito registro in cui i dati clinici sono aggiornati trimestralmente e trasmessi alla Commissione unica del farmaco unitamente al numero di pazienti che hanno iniziato e/o interrotto il trattamento, data di inizio e/o interruzione del trattamento, eta' sesso, eventi avversi
- D) La dispensazione avviene per il tramite del servizio farmaceutico delle strutture prescrittrici, ove possibile, oppure del servizio farmaceutico della azienda sanitaria locale di residenza.  
Trimestralmente tali strutture trasmettono l'ammontare della relativa spesa al Ministero della Sanita', Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza.