

6° Congresso SIMPE Campania

12 CREDITI
ECM

SIMPE
CAMPANIA
SOCIETÀ ITALIANA MEDICI PEDIATRI



ANDIAMO INCONTRO AL FUTURO

Un nuovo modo di essere Pediatri

Le buone pratiche cliniche e sociali

Malattia di Wilson

Raffaele Iorio

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali

Università degli Studi di Napoli Federico II

U.O.S. Epatologia pediatrica

AOU Federico II di Napoli

ERN RARE LIVER



raffaele.iorio@unina.it



Hepatological Diseases
(ERN RARE-LIVER)



91/100 - L'elenco delle dieci cose per cui vale la pena vivere - Manhattan (1979) di Woody Allen

*il vecchio Groucho Marx ... Joe DiMaggio e...
secondo movimento della sinfonia Jupiter e... Louis
Armstrong, l'incisione di Potato Head Blues e... i film
svedesi naturalmente... L'educazione sentimentale di
Flaubert... Marlon Brando, Frank Sinatra... quelle
incredibili... mele e pere dipinte da Cézanne... i granchi
da Sam Wo... il viso di Tracy...
(che si effettua invece per malattie più rare e non trattabili con lo stesso
successo)*

... se trattata precocemente, la prognosi è eccellente!

... se non diagnosticata e trattata, evolve inevitabilmente verso il danno epatico e neurologico severo!

Perché vale la pena parlare della Malattia di Wilson?

Perché vale la pena vivere?



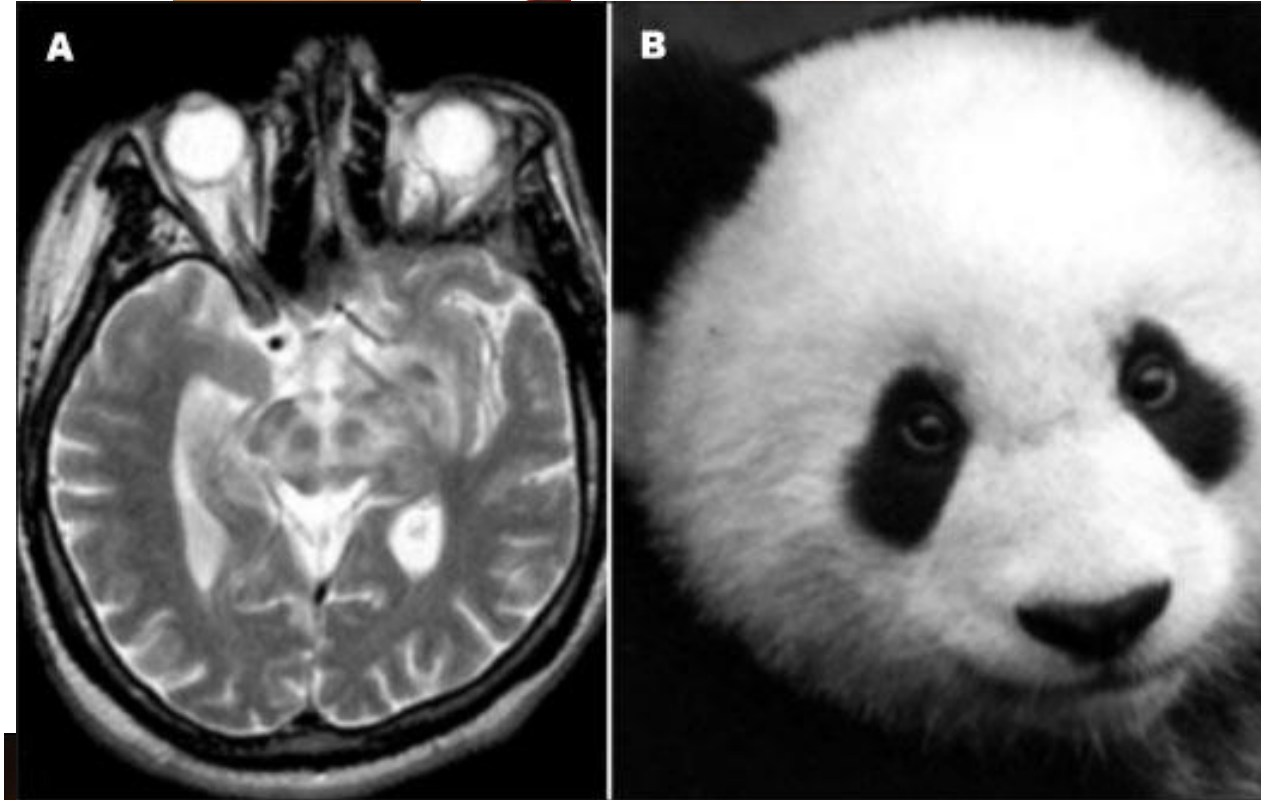
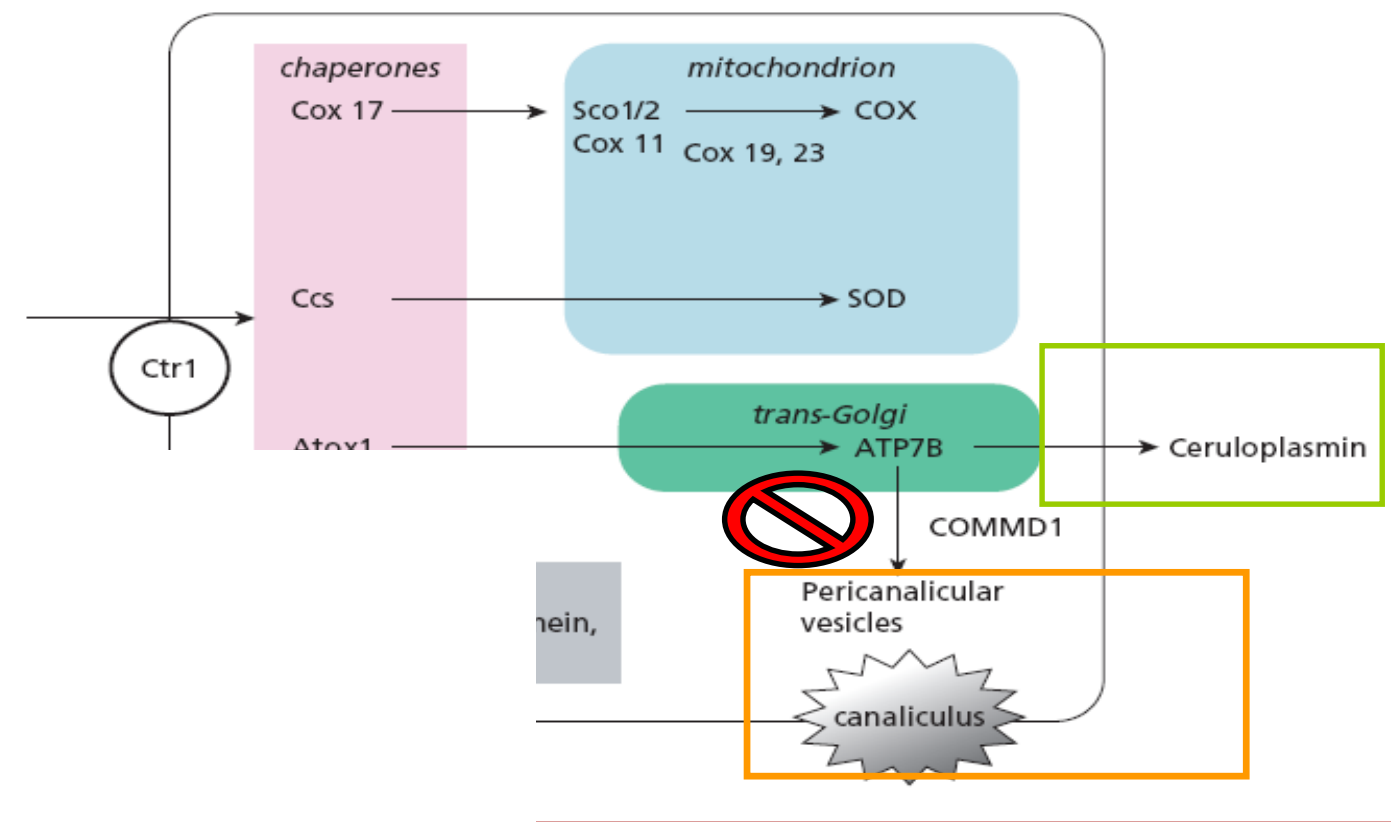
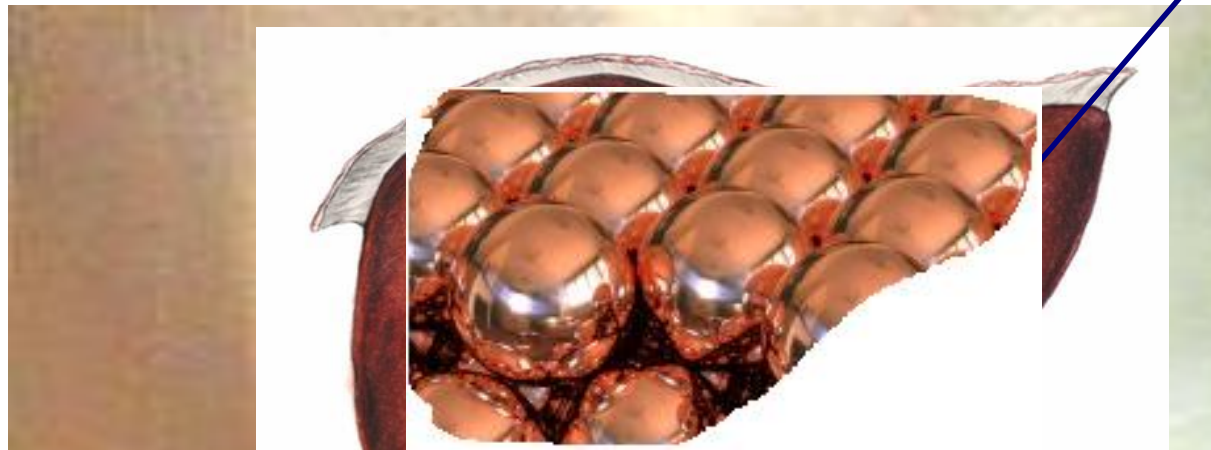
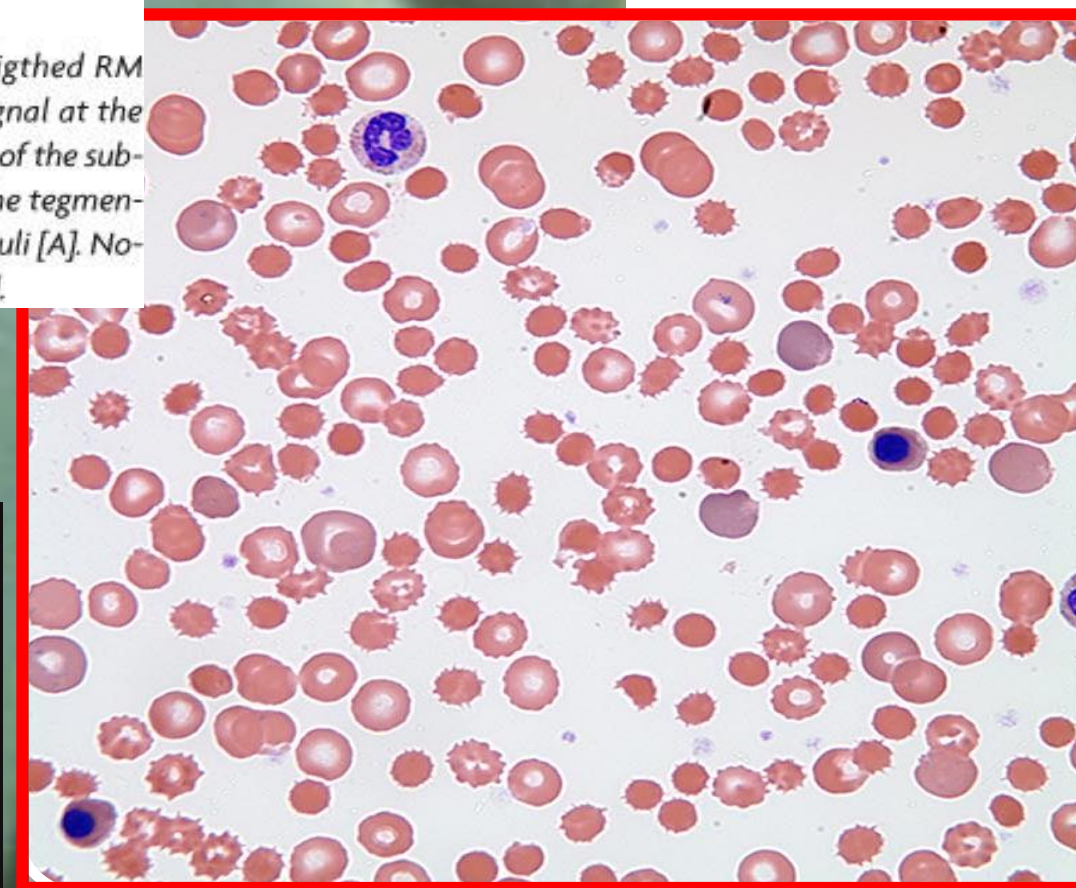
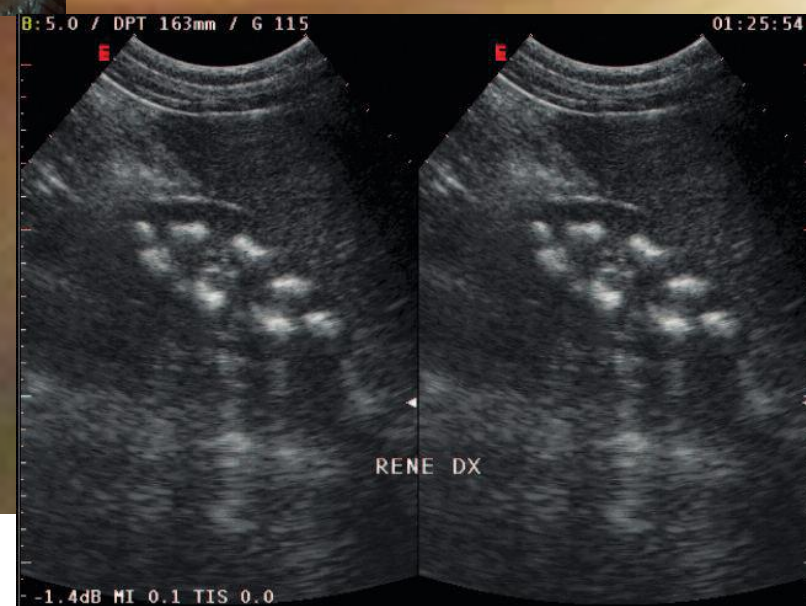


Fig 2. Midbrian aspect in a T2 weigthed RM scan as a result of to [?] normal signal at the red nuclei (eyes) and lateral aspects of the substantia nigra (ears), high signal at the tegmentum and hypointense superior colliculi [A]. Notice the resemblance to a panda [B].



Incidenza:
1/30.000 nati vivi



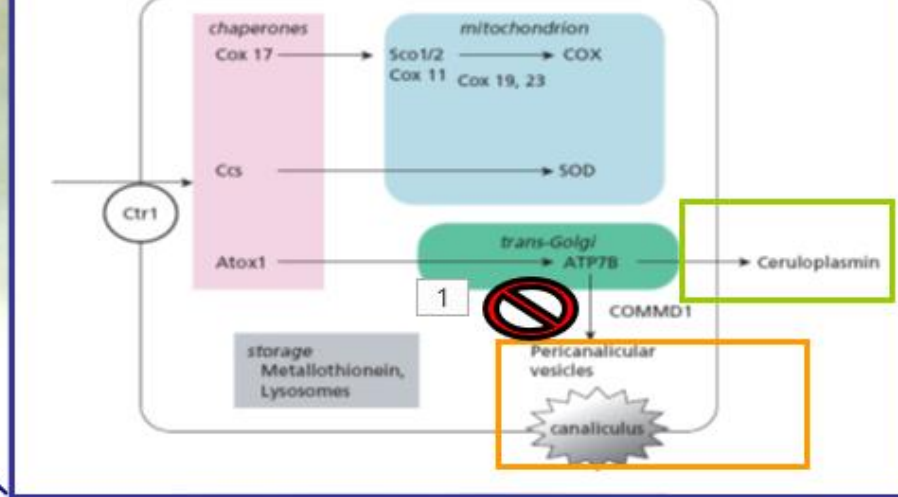
INTERESSANTE
MULTIORGANO

Quando e come si manifesta la m. di Wilson durante l'arco della vita?



L'allegoria della tre età- Tiziano 1512

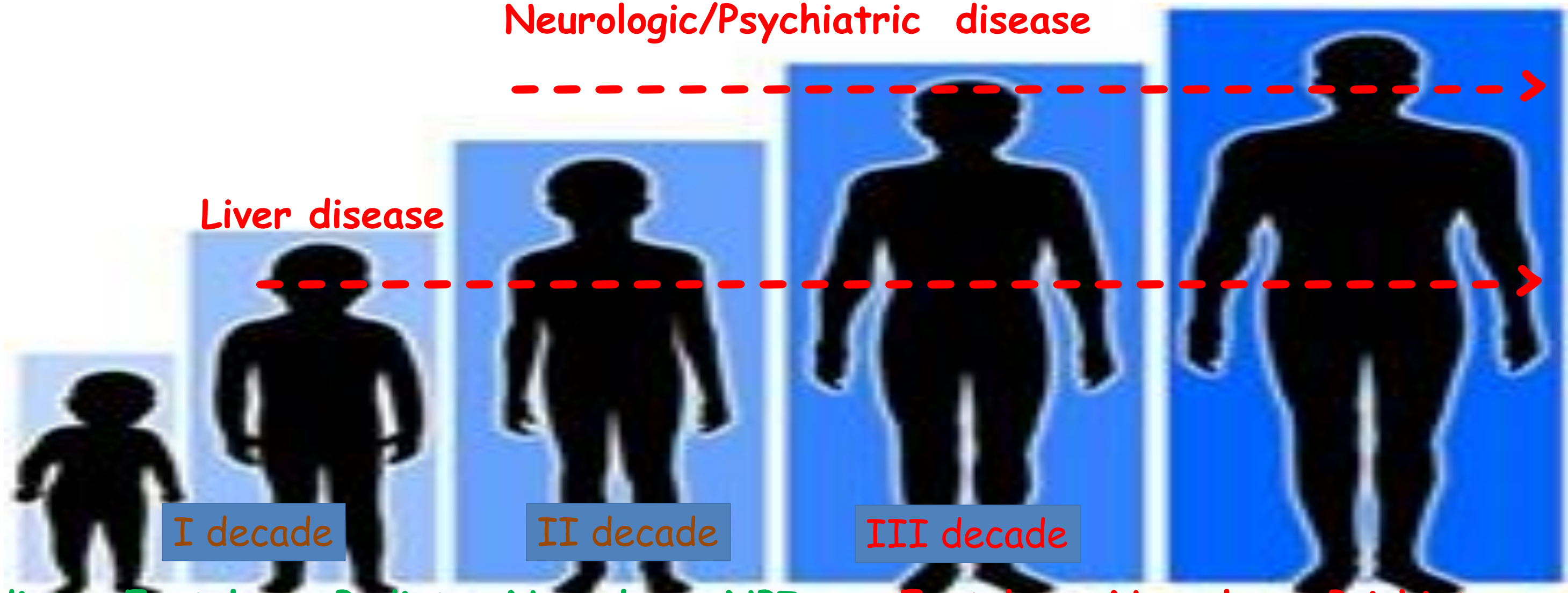
Wilson's disease



Anche se fino dalla nascita il neonato ed il lattante sono incapaci di eliminare il rame nella bile, i segni clinici della MW non si manifestano prima dei 2-3 anni di vita e si verificano più comunemente dopo l'età di 5 anni

Neurologic/Psychiatric disease

Liver disease



I decade

II decade

III decade

Pediatra, Pediatra Epatologo, Pediatra Neurologo, NPI,

Epatologo, Neurologo, Psichiatra

RICHIESTA
MULTISPECIALISTICA
INTERVENTO
NECESSITÀ
CENTRI
DEDICATI

WD-related hepatic manifestations in children

Hypertransaminasemia
symptom-free (incidental finding)

Not only viruses,
consider WD!

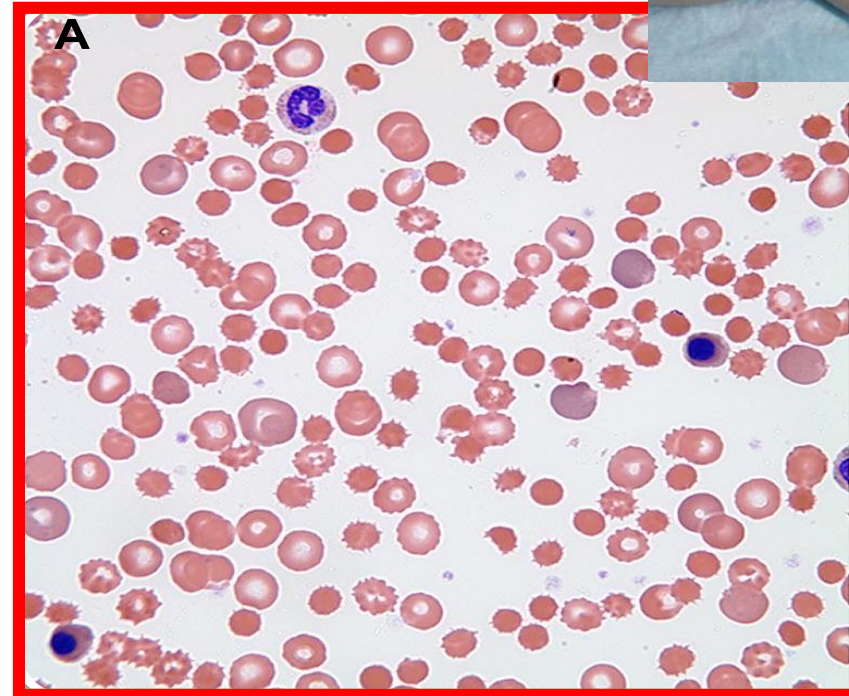
Le insidie dei quadri epatici
di esordio



Liver steatosis

Not only NAFLD,
consider WD!

Signs of Acute or Chronic Hepatitis or Cirrhosis
with its complications



Fulminant
hepatitis

Not only viruses or
drugs or
AIH,
consider WD!

WD-related neurological/psychiatric manifestations in children

Sudden behavioral changes,
worsening in school performances,
modifications in handwriting as the micrographia,
inability to carry out activities that need good hand-
eye coordination.

**Le insidie dei quadri neuro
di esordio**

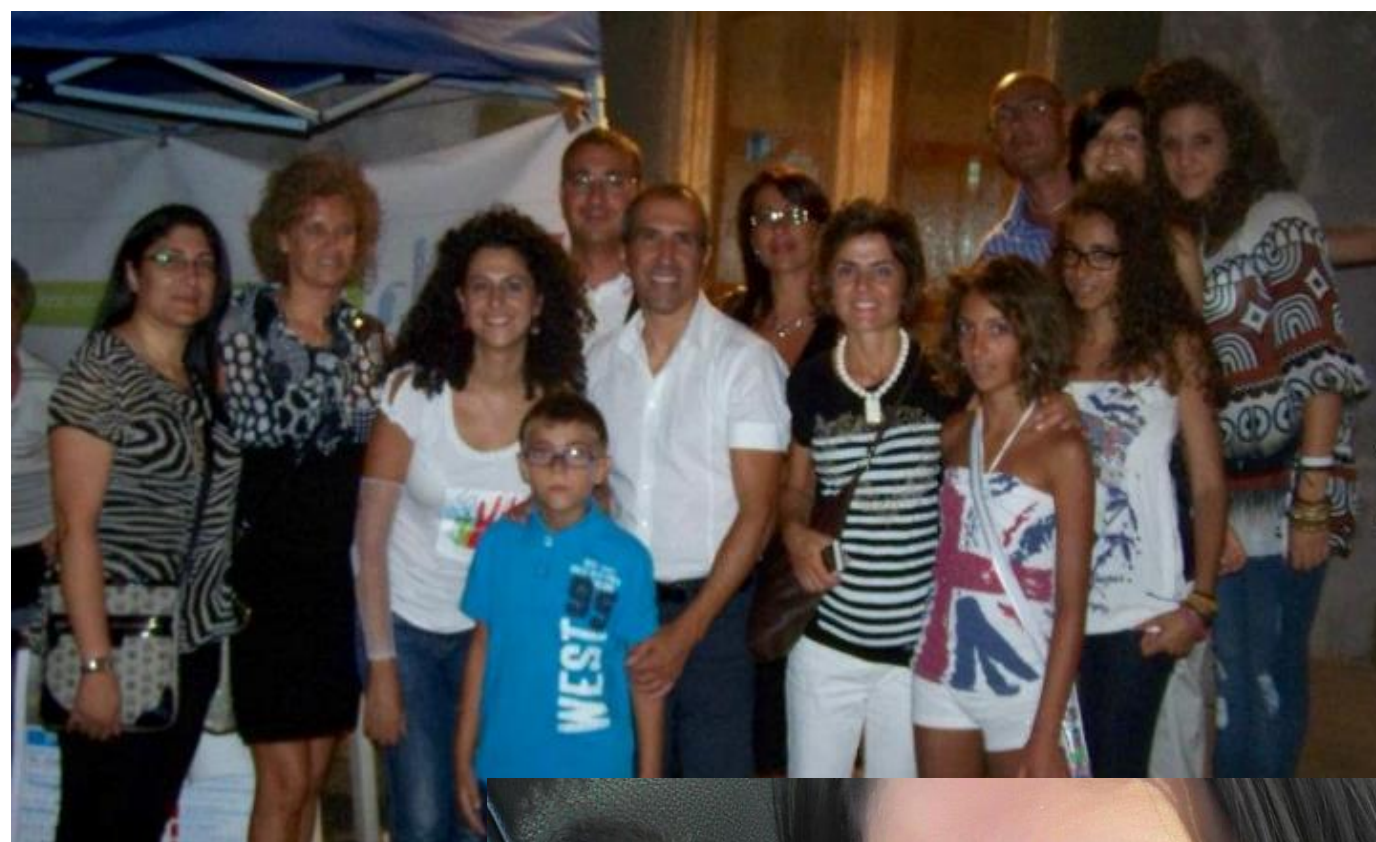




Inizi XX sec

Inizi XXI sec

Fenotipo clinico MW



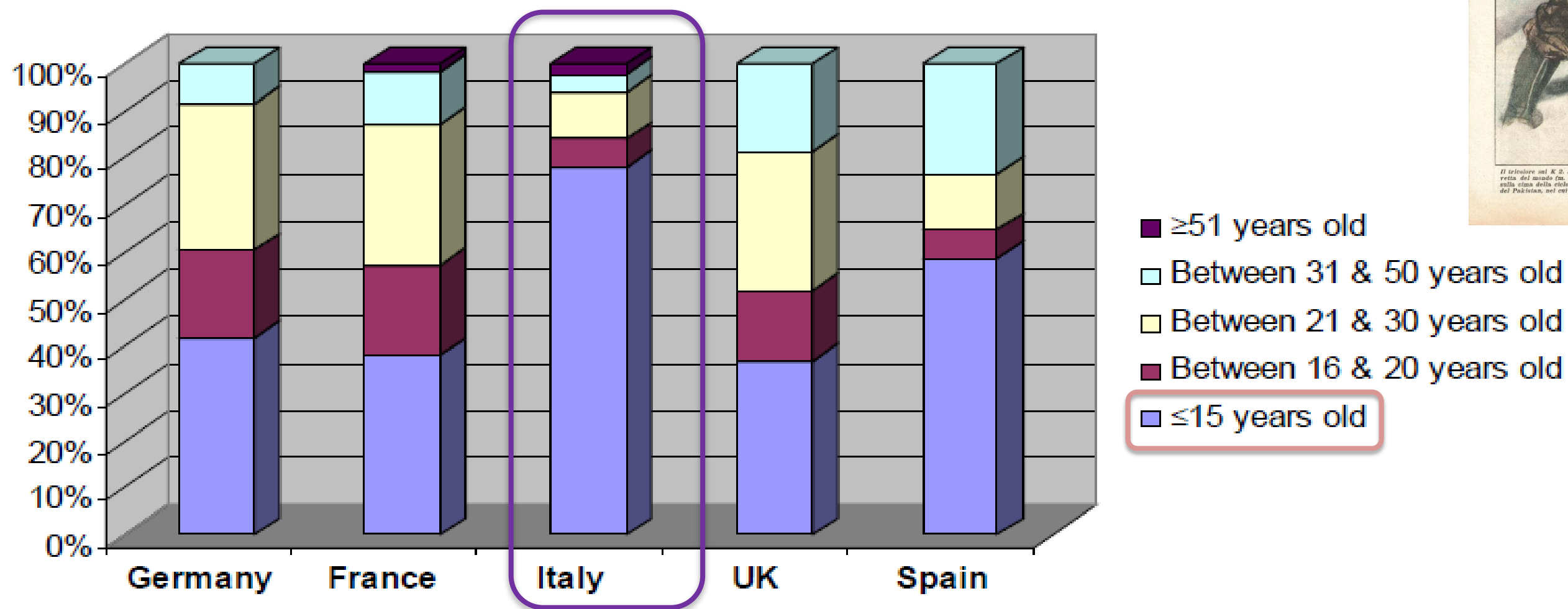
RISVOLTO FAVOREVOLE

PRECOCITA' DIAGNOSI E TERAPIA

QUESTIONNAIRE FOR WD PATIENTS ON HEALTHCARE NEEDS

In tema di precocità della diagnosi ...

Question n°6: How old were you or the patient when you (s/he) were diagnosed?



31 luglio 1954



Malattia di Wilson: ruolo di una gestione multidisciplinare

E' una malattia genetica rara con alta complessità assistenziale per cui c'è necessità di riconoscere i centri specializzati che facciano fronte alle richieste assistenziali dei pazienti

IL NUOVO PDTA REGIONALE SULLA MALATTIA DI WILSON:

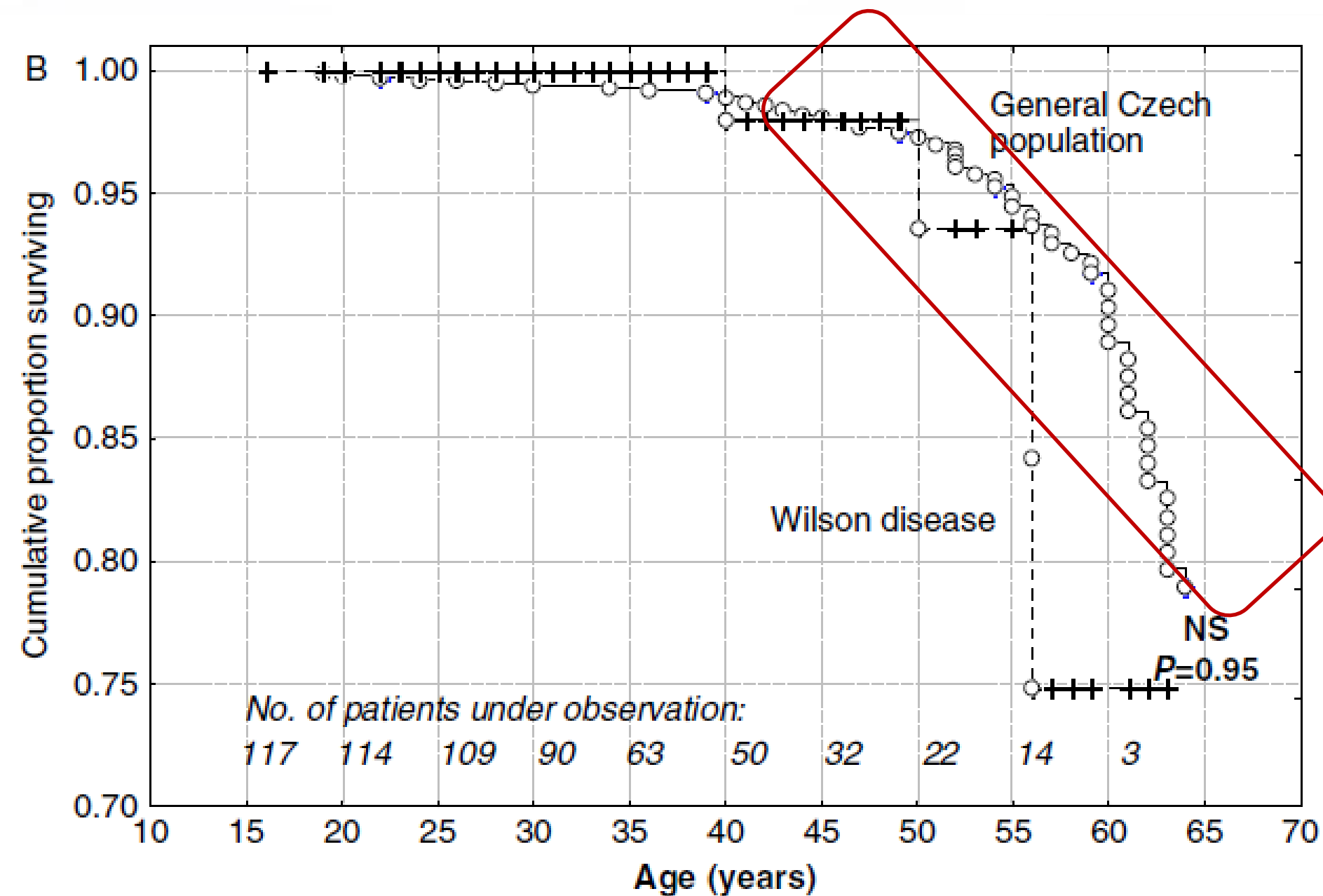
**Importanza della rete e della
multidisciplinarietà**

Long-term follow-up of Wilson Disease: natural history, treatment, mutations analysis and phenotypic correlation

Radan Bruha¹, Zdenek Marecek², Lenka Pospisilova³, Sona Nevsimalova⁴, Libor Vitek¹, Pavel Martasek³, Jiri Nevoral⁵, Jaromir Petrtyl¹, Petr Urbanek², Alena Jiraskova¹ and Peter Ferenci⁶

[Liver Int. 2011 Jan;31\(1\):83-91.](#)

Early Diagnosis
can save lives



Early Diagnosis
can **save lives**

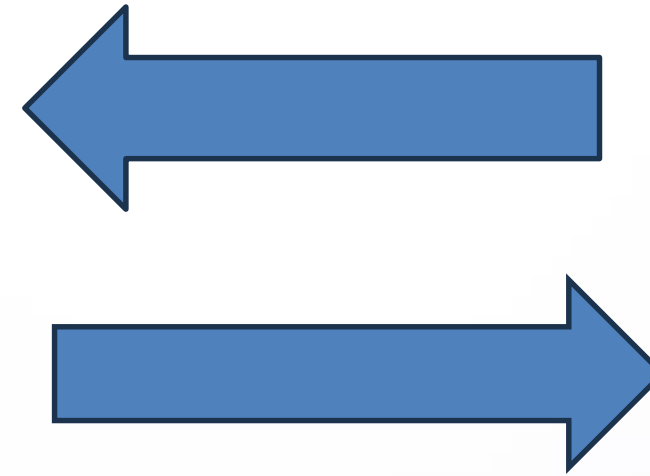
➤ Parkinsonism Relat Disord. 2016 Mar;24:15-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.01.024.
Epub 2016 Jan 29.

Subclinical neurological involvement does not develop if Wilson's disease is treated early

Raffaele Dubbioso¹, Giusy Ranucci², Marcello Esposito¹, Fabiola Di Dato², Antonietta Topa¹, Mario Quarantelli³, Margherita Matarazzo⁴, Lucio Santoro¹, Fiore Manganelli¹, Raffaele Iorio⁵

Conclusions: Early diagnosis and treatment of WD in children may prevent **not only progression of disease but also the onset of neurological damage, even at subclinical level.**

I pazienti Wilson hanno una sopravvivenza paragonabile alla popolazione generale: **nuovi bisogni (transizione dalla Pediatria alla Specialistica dell'età adulta, capacità procreative, ...)**
... negli ultimi anni con la pandemia da SARS-COVID-2: **ulteriori nuove criticità e bisogni (difficoltà di accesso in ospedale, telemedicina)**



SIMPE
SOCIETÀ ITALIANA MEDICI PEDIATRI

Maria Giuliano

fimp  Federazione Italiana Medici *Pediatr*i

Francesco Di Palma

FIMMG
Federazione Italiana Medici di Famiglia

Luigi Sparano


ASSOCIAZIONE NAZIONALE
MALATTIA DI WILSON

Valentina Giuffré Coco

Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease

Table 2. A scoring system for the diagnosis of Wilson disease

Symptoms		Score
KF-rings (slit lamp examination)		□
Present	2	
Absent	0	
Neuropsychiatric symptoms suggestive of WD (or typical brain MRI*)		□
Present	2	
Absent	0	
Coombs negative haemolytic anaemia (+ high serum copper)		□
Present	1	
Absent	0	
Laboratory tests		
Urinary copper (in the absence of acute hepatitis)		□
Normal	0	
1–2x ULN	1	
> 2x ULN	2	
Normal, But >5x ULN one day after challenge with 2× 0.5 g D-penicillamine	2	
Liver copper quantitative (**)		□
Normal	–1	
Up to 5x ULN	1	
> 5x ULN	2	
Rhodanine pos. hepatocytes (only if quantitative Cu measurement is not available)		
Absent	0	
Present	1	
Serum ceruloplasmin (nephelometric assay, normal: > 20 mg/dL***)		□
Normal	0	
10–20	1	
< 10	2	
Mutation analysis		□
Disease causing mutations on both chromosomes	4	
Disease causing mutations on one chromosome	1	
No disease causing mutation detected	0	
Total score (not available: scores 0)		□
Assessment of the WD-diagnosis score		
4 or more: diagnosis of Wilson disease highly likely		
2–3: diagnosis of Wilson disease probable, do more investigations		
0–1: diagnosis of Wilson disease unlikely		

*Detailed MR-imaging or EEG studies are only needed, if neurologic symptoms cannot be excluded with certainty by clinical-neurological examination.
Liver biopsy is not mandatory for diagnosis and evaluation of neurologic patients. Histopathological assessment of liver was considered to be important for clinical research protocols. *Other values may apply when ceruloplasmin is measured by the oxidase assay. ULN, upper limit of normal; KF, Kayser-Fleischer.

Review

Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease¹

0-1: Diagnosis very unlikely

2-3: Diagnosis possible, more tests needed

>4: Diagnosis established

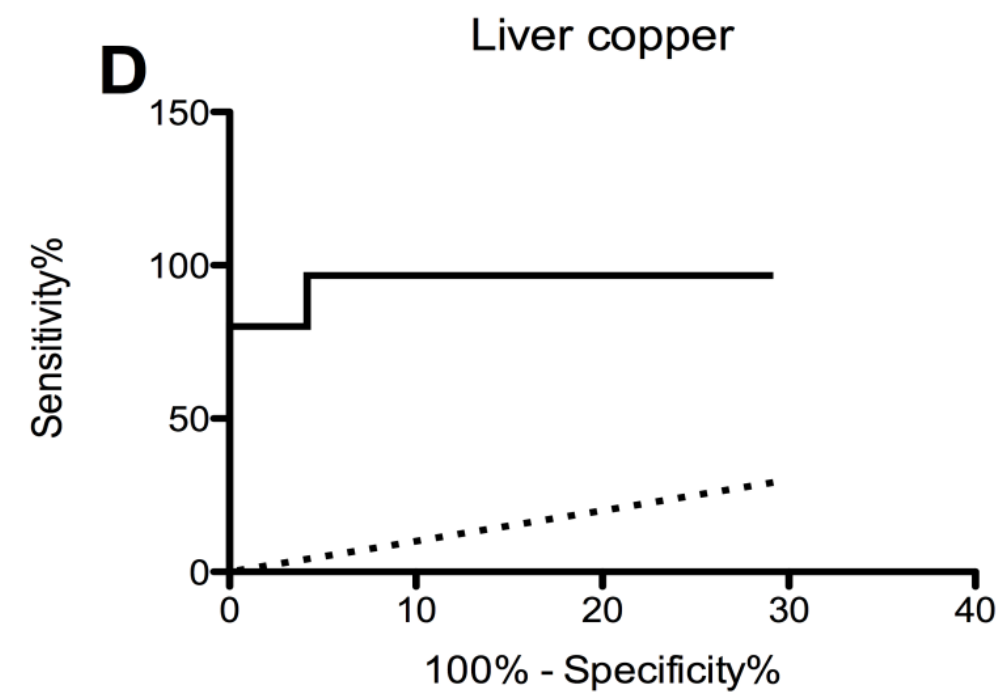
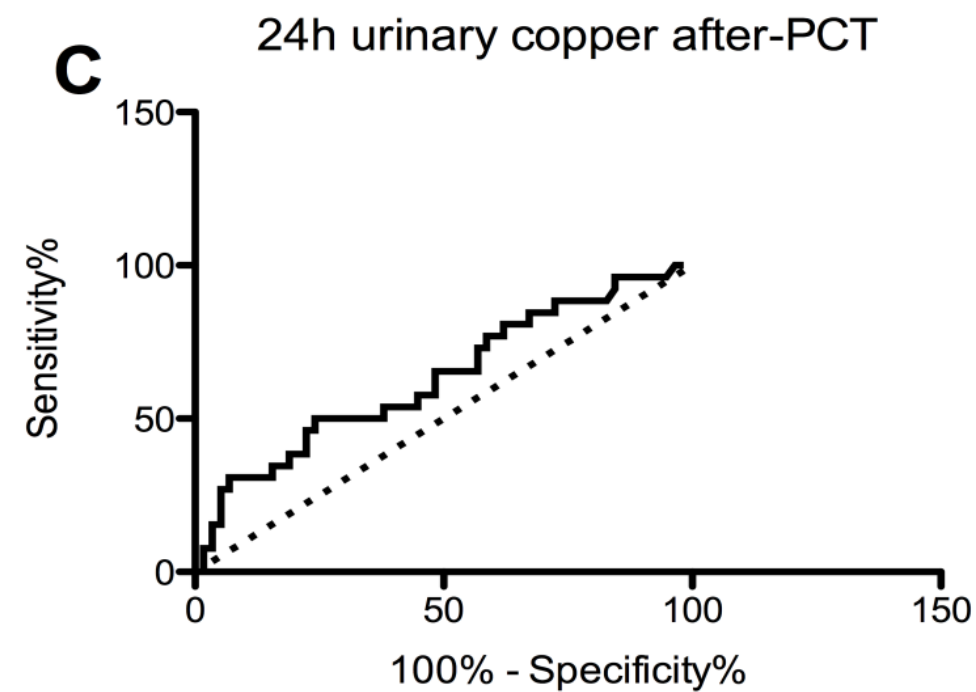
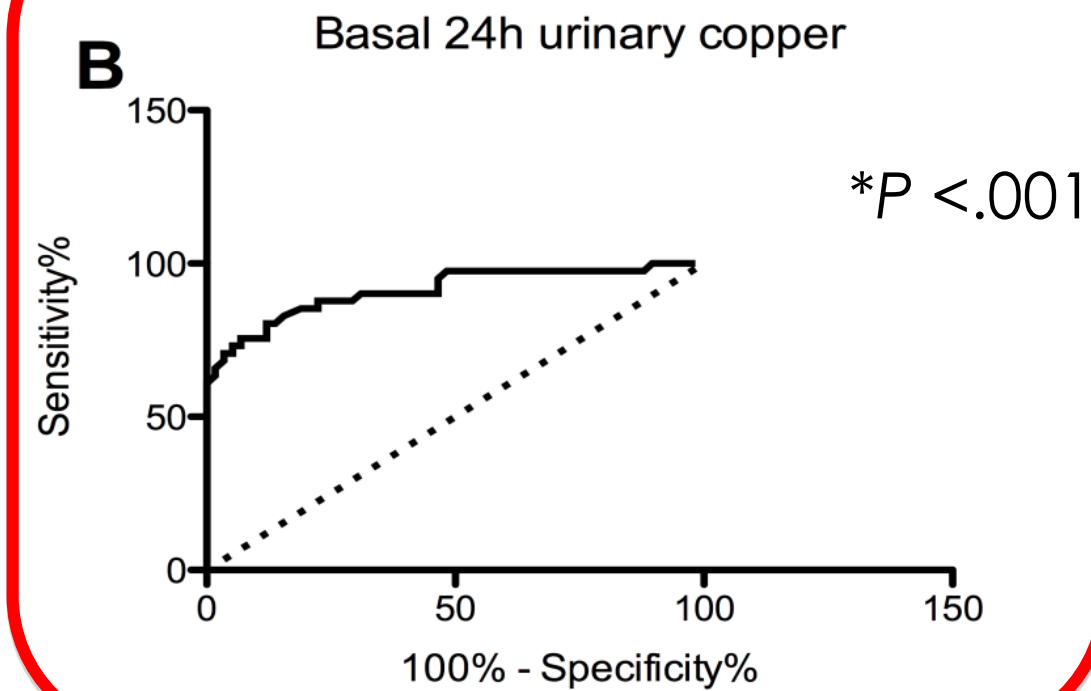
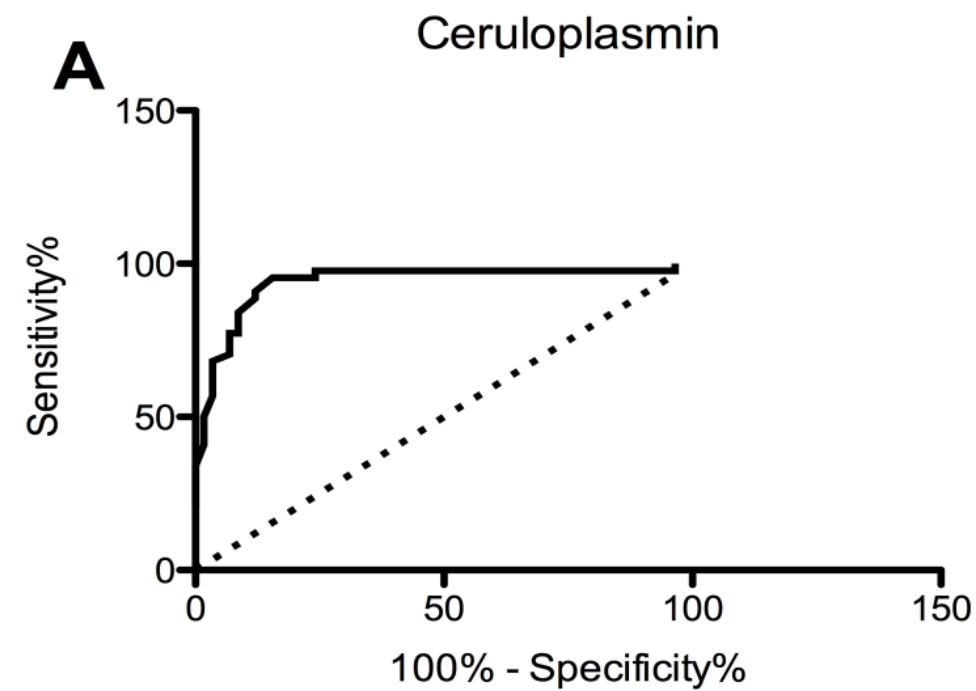
Children are not little adults!



This is also true for cupriuria, of course!

Re-evaluation of the Diagnostic Criteria for Wilson's Disease in Children With Mild Liver Disease

Emanuele Nicastro,* Giusy Ranucci,* Pietro Vajro, Angela Vegnente, and Raffaele Iorio



Re-evaluation of the Diagnostic Criteria for Wilson's Disease in Children With Mild Liver Disease

Emanuele Nicastrò,* Giusy Ranucci,* Pietro Vajro, Angela Vegnente, and Raffaele Iorio

In conclusion, establishing the diagnosis of WD is problematic in children with mild liver disease. The 24-hour urinary copper excretion is highly informative when 40 $\mu\text{g}/24$ hours is considered the ULN. The WD scoring system proposed by Ferenci et al.¹¹ may be a reliable tool in this subset of patients if this limit is used for evaluating the 24-hour urinary copper excretion. PCT is of little value for diagnosis in these patients. Other rare diseases may display low ceruloplasmin levels and even elevated hepatic parenchymal copper levels; a genetic diagnosis remains critical for such patients.

WD diagnosis

TABLE 3. Explorations of copper metabolism

	Normal values	High suspicion of WD
Serum ceruloplasmin	20–40 mg/dL	<10 mg/dL
24-Hour urinary copper excretion	<40 µg (<0.65 µmol)	>100 µg (1.6 µmol)
Liver copper content	<50 µg/g dry weight	>250 µg/g dry weight (>4 µmol/g dry weight)

WD = Wilson's disease.

TABLE 4. Diagnostic score in Wilson's disease, agreed at a consensus meeting (64)

Score	–1	0	1	2	4
Kayser-Fleischer rings		Absent		Present	
Neuropsychiatric symptoms suggestive of WD (or typical brain MRI)		Absent		Present	
Coombs negative hemolytic anemia + high serum copper		Absent	Present		
Urinary copper (in the absence of acute hepatitis)		Normal	1–2 × ULN	>2 × ULN, or normal but >5 × ULN 1 day after challenge with 2 × 0.5 g D-penicillamine	
Liver copper quantitative	Normal		<5 × ULN (<250 µg/g)	>5 × ULN (>250 µg/g)	
Rhodanine positive hepatocytes (only if quantitative Cu measurement is not available)		Absent	Present		
Serum ceruloplasmin (nephelometric assay)		>0.2 g/L	0.1–0.2 g/L	<0.1 g/L	
Disease-causing mutations detected		None	1		2

Assessment of the Wilson's disease diagnostic score

0–1: Unlikely	2–3: Probable	4 or more: highly likely
---------------	---------------	--------------------------

MRI = magnetic resonance imaging; ULN = upper limit of normal; WD = Wilson's disease.

Diagnosis

Table 4. Routine tests for diagnosis of Wilson's disease.

Test	Typical finding	False "negative"	False "positive"
Serum ceruloplasmin	Decreased by 50% of lower normal value	Normal levels in patients with marked hepatic inflammation Overestimation by immunologic assay Pregnancy, estrogen therapy	Low levels in: - malabsorption - aceruloplasminemia - heterozygotes
24-hour urinary copper	>1.6 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ >0.64 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ in children	Normal: - incorrect collection - children without liver disease	Increased: - hepatocellular necrosis - cholestasis - contamination
Serum "free" copper	>1.6 $\mu\text{mol}/\text{L}$	Normal if ceruloplasmin overestimated by immunologic assay	
Hepatic copper	>4 $\mu\text{mol}/\text{g}$ dry weight	Due to regional variation - in patients with active liver disease - in patients with regenerative nodules	Cholestatic syndromes
Kayser-Fleischer rings by slit lamp examination	Present	Absent - in up to 50% of patients with hepatic Wilson's disease - in most asymptomatic siblings	Primary biliary cirrhosis

WD diagnosis

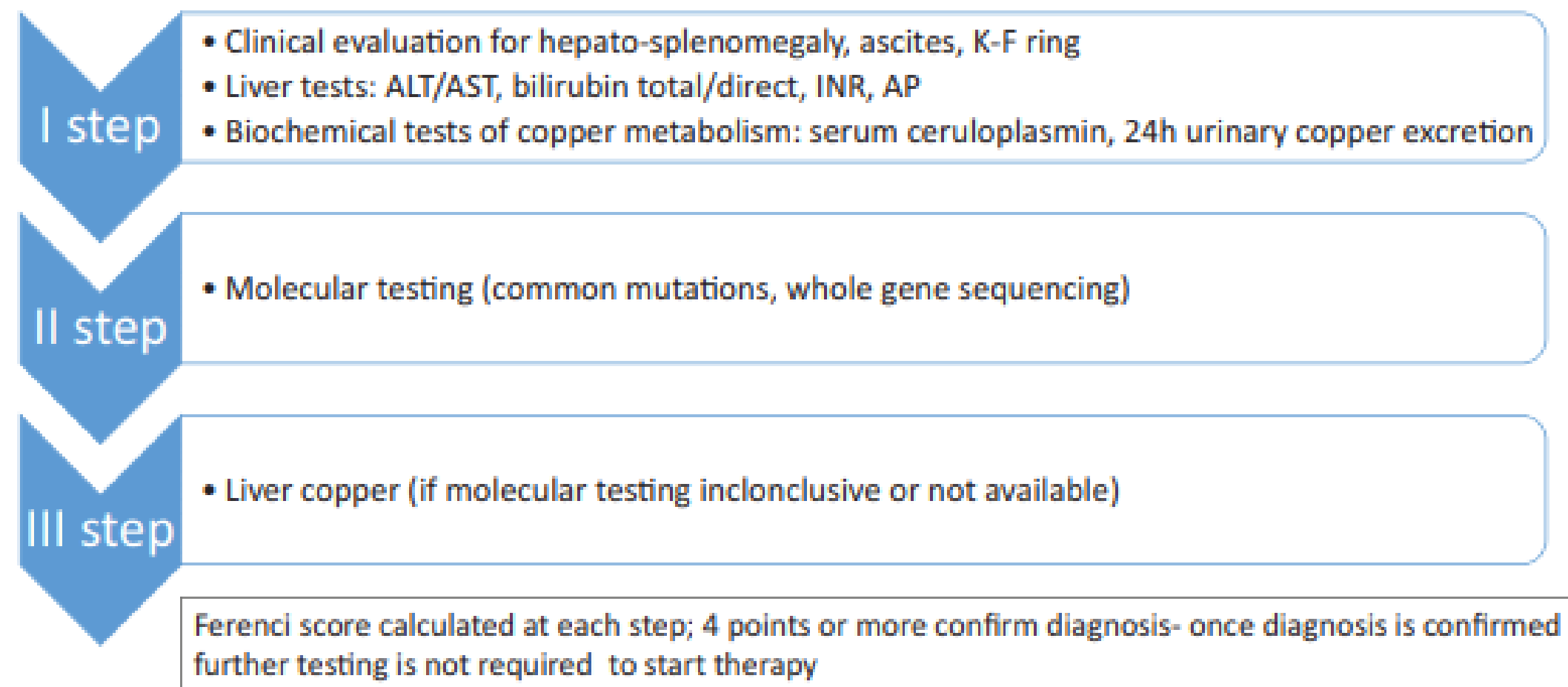


FIGURE 1. Diagnostic approach to Wilson's disease. ALT = alanine aminotransferase; AP = alkaline phosphatase; AST = aspartate aminotransferase.



5 WD children with alternative diagnoses

Name (age in years)	Confounding factor	Initial diagnosis
Palmira (6)	Obesity	NASH
Daniela (6)	Exposure to EBV	Viral hepatitis due to EBV
Indira (7)	Nutritional deficiency	Celiac hepatitis
Ciro (10)	Exposure to toxics	Drug-induced liver disease
Gina (12)	ANA positivity	Autoimmune hepatitis

Antonio, 17 anni

Anamnesi familiare: non rilevante

Anamnesi patologica remota e prossima: Benessere clinico fino al 2014 (e.c. 13 anni) quando in corso di gastroenterite veniva evidenziata IPERTRANSAMINASEMIA.

Riferti tic motori e movimenti stereotipati a livello delle mani e dei piedi bilateralmente da epoca non precisata.

Nel 2016 (e.c. 15 anni), per consumo di cannabis avviava programma di recupero c/o il SERT di competenza territoriale (ultima positività per Cannabis nel 2018).

Nel 2017 (e.c. 16 anni) praticava esami laboratoristici «di controllo» :

- **Transaminasi e GGT:** nella norma
- **Cupremia:** 22 ug/dl (v.n. 69-122)
- **Ecografia dell'addome:** angioma epatico dell'VIII segmento di 12 mm. Il resto nella norma.



Da quel momento la madre riferisce **MODIFICA CARATTERIALE:** mutacismo, riso spastico, progressivo calo delle performance cognitive e comparsa di instabilità posturale con ripetute cadute, disartria e difficoltà nella deglutizione

Per tale sintomatologia praticava:

- **TC Encefalo con mdc:** 2 aree di alterato segnale in corrispondenza degli striati bilateralmente, prive di impregnazione dopo somministrazione di mdc; i reperti sono riferibili ad **intossicazione da tossici esogeni** o ad episodio di ipossia acuta
- **RM encefalo:** non esibita documentazione



Ad **Aprile 2018 (e.c. 17 anni)**: ricovero per **episodio di caduta associato a perdita di contatto**.
Durante la degenza praticava:

Esami ematochimici:

- Ceruloplasmina: 3 mg/dl (v.n. 20-60)
- Cupremia: 69 ug/dl (v.n. 69-122)
- Cupruria: 210 mcg/24h (<40 mcg/24h)

Approfondimenti nel sospetto di Malattia di Wilson:

Consulenza oculistica: assenza di anello di Kayser-Fleisher

Esami strumentali:

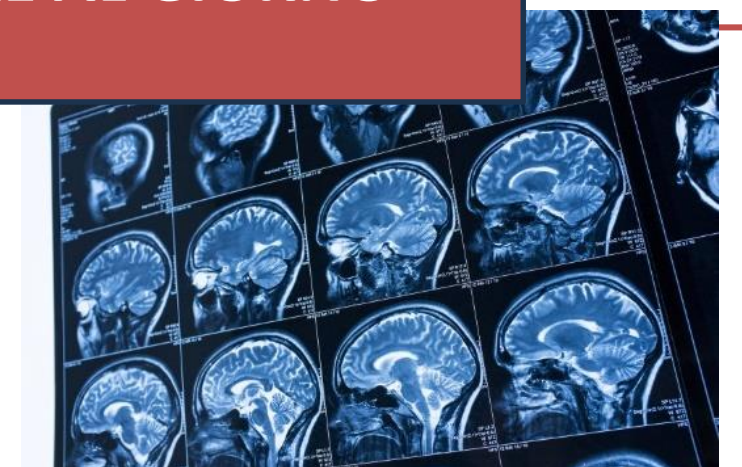
- TC cranio: riduzione dell'ipodensità rispetto agli striati
riduzione dell'ipodensità del
stanza del
el caudato



SETTEMBRE 2018 (e.c. 17 anni)

INIZIA TERAPIA CON D-PENICILLAMINA CAPSULE 150 MG: 9 CAPSULE AL GIORNO

- Fibroscan: Stiffness 19 KPa, **F4 fibrosi severa (>14.5)**
- Biopsia epatica: non effettuata
determinazione del rame epatico.
- EGDS: nella norma



Esame obiettivo: quadro neurologico di tipo distonico-bradicinetico. Epatosplenomegalia.

Esami ematochimici:

	06.03	18.03
AST (U/L)	12	15
ALT (U/L)	13	19
GGT (U/L)	24	19
Bil. totale (mg/dl)	0,7	0,36
ALP (U/L)	155	128
Hb (g/dl)	15	13,3
PLT (x 10 ³ /ml)	170	129
INR	1,23	
Albumina (g/dl)	4,7	4,2
Creatinina (mg/dl)	1,2	1,22



	06.03	18.03
Ceruloplasmina (g/l)	<0,0226	<0,0226

- **RM ENCEFALO:** Sottili strie di iperintensità sono apprezzabili in T2w in prossimità di entrambi i nuclei lenticolari; concomita iperintensità del mesencefalo (*reperti compatibili con la patologia di base*). Ipointensità in T2w e GrE della grigia profonda, da accumulo di sostanze paramagnetiche.

- **Diuresi:** creatininuria 249,7 mg/dl (vn 63-166), proteinuria 62 mg/24 h (vn <150 mg/24 h)

Indagine genetica: Eterozigosi composta p.Gly591Asp/ p.Asp1267Asn del gene ATP7B

CIRROSI EPATICA

+



gica: Presenti sintomi neuropsichiatrici (disturbo della condotta, tic) da circa 2 anni. **Facies “fatua” con espressione di distonia del muscolo risorio, difficoltà nella motricità dei restanti muscoli facciali e dei movimenti della lingua che tendenza al morsus aperto** e conseguente importante drooling. **Linguaggio disartrico**, difficilmente intellegibile. Agli arti superiori **posture distoniche specie alle estremità (mani) con movimenti bradicinetici nella prova di finger tapping, specie a sinistra e aumento del tono, specie a sinistra.** Prove di prono-supinazione degli AASS rallentate dalla rigidità. Il quadro è comunque caratterizzato da una riduzione dei movimenti pendolari degli arti superiori. In conclusione, **IL PAZIENTE PRESENTA UN QUADRO DISTONICO-BRADICINETICO SECONDARIO ALLA COMPROMISSIONE DEI NUCLEI DELLA BASE DA PARTE DELLA CIRROSI EPATICA DI BASE.**

- **Consulenza NPI:** La presenza di discontinuità scolastica, l'abuso documentato di sostanze, la mancanza di adeguamento a regole sociali e di comunità, comparsi in età infantile di comportamenti antisociali, il coinvolgimento in risse e la presenza di stati di alterazione della coscienza, la tendenza a statesi in maniera aggressiva, appaiono correlabili verosimilmente all'esordio della malattia e sono compatibile con un quadro clinico di **disturbo della condotta**.



immento in risse e la presenza di stati di alterazione della coscienza, la tendenza a statesi in maniera aggressiva, appaiono correlabili verosimilmente all'esordio della malattia e sono compatibile con un quadro clinico di **disturbo della condotta**.

- **Consulenza oculistica:** assenza di anello di Kayser- Fleisher

Degenerazione epatolenticolare

Fenotipo classico... che non siamo più abituati a vedere!

MODALITÀ DI PRESENTAZIONE DELLA MALATTIA DI WILSON

Epatica	Ipertransaminasemia Epatomegalia Fegato brillante all'esame ecografico Epatite acuta Epatite cronica Insufficienza epatica con o senza encefalopatia, con o senza emolisi associata Cirrosi Ipertensione portale e sue complicanze	Psichiatrica	Disturbi della personalità Disturbi del linguaggio Disturbi dell'umore (depressione e psicosi) Riduzione delle prestazioni scolastiche
		Ematologica	Anemia emolitica Coombs-negativa
		Renale	Nefrolitiasi Tubulopatia
		Oculare	Anello di Kayser-Fleischer Cataratta "sunflower" Perdita dell'accomodazione
Neurologica	Incoordinazione Disartria, salivazione eccessiva Facies amimica Tremore a riposo e intenzionale Paralisi pseudobulbare Sincope Emicrania Disautonomia Rigidità distonica Disfagia Deterioramento della scrittura: micrografia	Scheletrica	Osteoporosi precoce Artropatia
		Miscellanea	Pancreatite Ipoparatiroidismo Cardiomiopatia, disaritmie Cute: lunulae ceruleae Oligomenorrea; infertilità; aborti ricorrenti

Shahin, 17 anni, dal Bangladesh



Anamnesi familiare: Genitori consanguinei (cugini di primo grado). Fratello maggiore deceduto all'età di 16 anni per sospetta malattia ematologica.

Anamnesi patologica remota e prossima:

Per comparsa di macroematuria, dolore lombare, con risvegli notturni, e dolori articolari alle ginocchia praticava:

- esami ematochimici: lieve neutropenia e moderata piastrinopenia (63.000/ul), creatinina plasmatica 1,59 mg/dL;
- esame urine: proteinuria 30 mg/dL e albuminuria 3,3 mg/L.

A distanza di un mese ripeteva tali esami che confermavano aumento della creatinina sierica (1,39 mg/dL) e piastrinopenia (55.000/ ul). Si segnalava una lieve riduzione del fattore C3 del complemento (0.3 g/l). Riscontro di glicosuria.



Giunge alla nostra attenzione

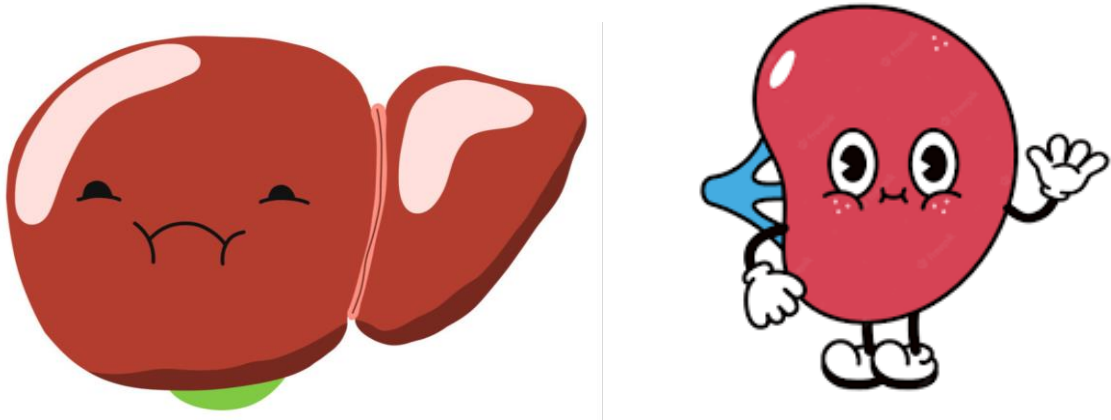
Esame obiettivo: epatosplenomegalia

Esami ematochimici: PLT 55.000, Creatinina 1.59 mg/dl, Cistatina C: 1.58 mg/L
Indici di protido-sintesi, citolisi e colestasi epatica nei limiti. Indici infiammatori negativi

Esame urine: glicosuria e proteinuria

Ecografia addome: Fegato in sede anatomica di dimensioni conservate ad ecostruttura parenchimale diffusamente disomogenea e costituita di echi grossolani con aspetto micro-macronodulare. Milza di dimensioni marcatamente aumentate (DL: 150 mm) ad ecostruttura omogenea.

Ricovero Aprile 2023



Cause metaboliche:

Chitot... norma
Alpha Ga... norma
Beta glucoc... nella norma
Sfingor... norma
Beta g... si: nell...

Cause infettive:

Virus epato...
negativi
Ricerca Le...
negativa
...a, Brucella:

Cause immunoematologiche:

Ceruloplasmina: <0.0243 g/L

Rame sierico: 45,1 ug/dl

Rame Urinario: 415,8 ug/24h



- **Consulenza oculistica:** presenza dell'anello di Kayser-Fleischer
- **Consulenza NPI:** negativa
- **Consulenza neurologica:** negativa
- **RM encefalo:** iperintensità in T2/FLAIR dei caudati e dei putamina, che mostrano lieve riduzione volumetrica. Concomita simmetrica accentuazione dell'iperintensità T2/FLAIR dei fasci cortico-spinali. Si associa ipointensità T2 dei nuclei pallidi, dei nuclei rossi, della sostanza nigra, e in minor misura dei nuclei dentati, per accumulo di materiale paramagnetico
- **RM Addome:** Fegato di volume modicamente aumentato, con diametro longitudinale massimo pari a 16.2 cm con lieve ipertrofia delle sezioni di sinistra ed a segnale omogeneo, in assenza di lesioni focali. Milza di dimensioni aumentate con diametro longitudinale massimo pari a 15.5 cm ed a segnale omogeneo, in assenza di lesioni focali
- **Analisi molecolare:** riscontro in omozigosi dalla variante c.813C>A-p. (Cys271*) nell'esone 2 del gene ATP7B.



Renal Tubular Function, Bone Health and Body Composition in Wilson's Disease: A Cross-Sectional Study from India

Nitin Kapoor¹ · Kripa Elizabeth Cherian¹ · Kattiparambil G. Sajith² · Maya Thomas³ · Chundamannil E. Eapen² · Nihal Thomas¹ · Thomas V. Paul¹

Received: 30 January 2019 / Accepted: 11 July 2019 / Published online: 17 July 2019
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019

Nel 56% (14/25) dei pazienti con WD è stata diagnosticata un'acidosi tubulare renale, di cui il 24% (6/25) aveva un'acidosi tubulare renale distale, il 16% (4/25) aveva un'acidosi tubulare renale prossimale ed il 16% (4/25) presentava caratteristiche di acidosi tubulare renale mista (prossimale+distale)

Case Reports > Indian J Endocrinol Metab. 2012 Dec;16(Suppl 2):S399-401.

doi: 10.4103/2230-8210.104107.

Refractory rickets due to Fanconi's Syndrome secondary to Wilson's disease

[Indian J Nephrol.](#) 2014 May-Jun; 24(3): 171–174.

doi: [10.4103/0971-4065.132017](#)

PMCID: PMC4127837

PMID: [25120295](#)

Wilson's disease – A rare cause of renal tubular acidosis with metabolic bone disease

[D. K. S. Subrahmanyam](#), [M. Vadivelan](#), [S. Giridharan](#), and [N. Balamurugan](#)

Characterization of mutation spectrum and identification of novel mutations in ATP7B gene from a cohort of Wilson disease patients: Functional and therapeutic implications

Niti Kumari¹, Aman Kumar¹, Babu Ram Thapa², Manish Modi³, Arnab Pal¹, Rajendra Prasad¹

Affiliations + expand

PMID: 30120852 DOI: [10.1002/humu.23614](#)

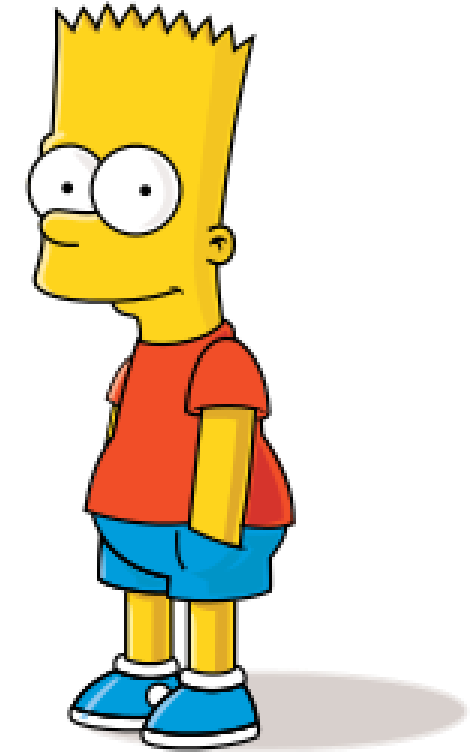
Similarly, c.813C>A, p.(Cys271*) nonsense mutation is widely distributed in the Indian population, but it is not prevalent in western countries (Aggarwal et al., 2013). Except for p.(Cys271*), no other major mutations can be associated with the Indian population, as the distribution of mutations varies among WD population from different regions of India.

***“Wilson o non Wilson?
Questo è il dilemma»***

Marius, 11 anni, di origine caucasiche, residente in Italia

A Dicembre 2017 durante una vacanza nella sua città di origine:

Ittero, Insufficienza Epatica Acuta, Rettorragia



- Emocromo: Hb 10 -> 9 g/dl (reticolociti e test di Coombs non disponibile)
- Bilirubina totale: 14.5 mg/dl (non coniugata 70%)
- ALT 120-300 U/l, AST 160-264 U/l, ALP (non disponibile)
- INR 4.15- 4.48
- PLT 161,000 -> 37,000-22,000-87,000 /microL

Marius

- Escluse malattia epatica legata a tossicità da farmaci
- **Markers virali (HAV, HBV, HCV): negativi**
- **PCR: negativa**
- **Coprocoltura: negativa**
- **Ecografia dell'addome: epatosplenomegalia, ascite**
- **EEG: nella norma**
- **QPE: Gamma 34%**
- **ANA positivi 1:100**
- **Ceruloplasmina: 11 mg/dL**
- **Cupruria/24 h: 200 mcg**
- **Anello di Kayser-Fleischer: assente**
- **Analisi molecolare per *ATP7B*: eterozigote per H1069Q**

Review

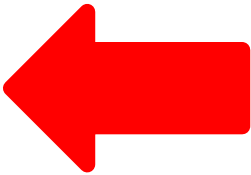
Diagnosis and phenotypic classification
of Wilson disease¹

Liver copper (in absence of cholestasis)		Clinical symptoms and signs	
Normal (< 50 µg/g dw)	-1	<i>KF rings</i>	
< 5xULN (50-250 µg/g dw)	1	Present	1
> 5xULN (> 250 µg/g dw)	2	Absent	0
Serum ceruloplasmin		<i>Neurologic involvement</i>	
Normal (> 20 mg/dl)	0	Severe	2
10-20 mg/dl	1	Mild	1
< 10 mg/dl	2	Absent	0
Urinary copper (in absence of acute hepatitis)		<i>Coombs-negative haemolytic anemia</i>	
Normal (< 100 µg/24 h)	0	Present	1
1-2xULN (100-200 µg/24 h)	1	Absent	0
> 2xULN (> 200 µg/24 h)	2		
Normal, but > 5xULN (> 500 µg/24 h) after penicillamine challenge	2		
Mutation analysis		Rhodanine stain	
2 chromosomes mutations	4	Absent	0
1 chromosome mutation	1	Present	1
No mutations detected	0		

0-1: Diagnosi
molto
improbabile

2-3: Diagnosis
possibile ma
richiede ulteriori
test

>4: Diagnosi certa



Epatite Autoimmune

Table 2. Simplified Diagnostic Criteria for the Diagnosis of AIH

Parameter	Discriminator	Score
ANA or SMA +	$\geq 1:40$	+1
ANA or SMA +	$\geq 1:80$ or	+2
LKM +	$\geq 1:40$ or	+2
SLA	Positive	+2
IgG Level	>Upper limit of normal	+1
	>1.1× Upper limit of normal	+2
Liver Histology	Compatible with AIH	+1
	Typical of AIH	+2
Absence of Viral Hepatitis	No	0
	Yes	+2

Adapted from Hennes et al.⁸

≥ 6 points: Probable AIH

≥ 7 points: Definite AIH

HEPATOLOGY 2008;48:169-176.

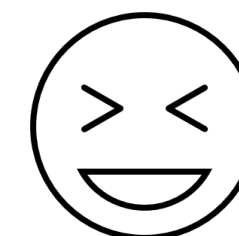
SCORE: 6 → Probabile AIH

Management terapeutico nella sua città

- METILPREDNISOLONE (1 mg/Kg/day con successivo decalage)
- TERAPIA DI SUPPORTO PER ALF
- PENICILLAMINA (1,4 Mg/Kg/die)*
- ZINCO SOLFATO (124 mg/die)*

*Si sottolinea che questa terapia insolita è stata stabilita in un altro centro.

Non chiedetemi perché sono state adottate dosi così basse di penicillamina e zinco!



• Decorso clinico di Marius



	Dicembre 2017	Aprile 2018
AST/ALT U/L	120/264	69/102
Bilir tot mg/dl	14.5	1
Ceruloplasmina g/l	0,11	0,11
Cupruria /24 hr	200 mcg	60 mcg
Platelets microliter	37000	88000
INR	4.48	1.26
Gamma-globulins %	34.98 %	17.9 %
ANA	1:100	Negativi
Anti-LKM1		Negativi
Steroid maintenance dose		+
Zinc		+
Penicillamine		+

US abdomen:
Steatosi lieve, lieve
epatosplenomegalia

EGDS: varices F1

Alla nostra prima osservazione (Aprile 2018):

Remissione dell' ALF, assenza di ittero

Lieve piastrinopenia suggestiva di ipersplenismo

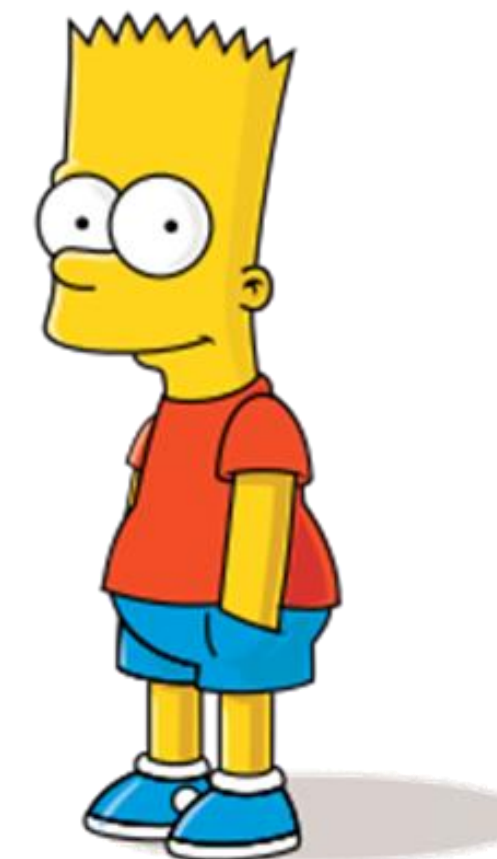
Bassi livelli sierici di ceruloplasmina (**MW? Eterozigote per MW?**)

24 hr cupruria (60 mcg) superiore al cutoff pediatrico per la WD (40 mcg), ma difficile da definire con la terapia combinata (chelante più zinco)

Come ha fatto Marius a superare l'insufficienza epatica acuta nel dicembre 2017?

Qual è la diagnosi più probabile?

1. MW con transitoria ANA positività
2. AIH in paziente eterozigote per MW
3. Altro



Wilson vs AIH



Pro

- Elevati livelli di cupruria nelle 24 ore all'esordio (200 mcg)
- Ceruloplasmina bassa (11 mg/dl)
- Risposta alla penicillamina e allo zinco
- ANA+ può essere presente nei pazienti con WD



Contro

- Una singola mutazione (H1069Q) nel gene ATP7B
- Un'elevata cupruria delle 24 ore può verificarsi in soggetti con ALF diversa dalla WD

Pro

- Ipergammaglobulinemia all'esordio
- ANA+
- Risposta agli steroidi

Contro

- Scomparsa precoce degli ANA
- Nessuna recidiva di AIH durante la sospensione degli steroidi

	23/05/18	11/06/18	12/07/18	11/09/18	05/10/18	30/11/18
AST U/L	60	67	50	42	43	34
ALT U/L	59	60	39	29	30	22
Bil Tot mg/dl	0.59	1.2	0.86	0.82	0.99	0.78
Bil Dir mg/dl	0.22	0.42	0.35	0.31	0.38	0.28
Cupruria mcg/24h			69	61		
Platelets microl	118	141	208	208	154	164
INR	<div>Analisi Molecolare <i>ATP7B</i>: Eterozigosi composta H1069Q/c.3556+281_4001del MALATTIA DI WILSON confermata</div>					
Albumi						
Gamma						
%						
ANA	-					
Anti-LKM1	-					
Metilprednisolone mg/day	2	1	1	-	-	-
Zinc 50 mg tid	+	+	+	+	+	+

	28/01/19	16/05/19	19/12/19	01/06/20	14/02/22	11/10/22	15/05/23
AST U/L	36	30	28	42	20	25	23
ALT U/L	18	21	26	29	19	25	25
GGT U/L	19	17	16	16	15	19	16
Bil Tot mg/dl	0.66	1.37	0,94	0.82	0.90	1,67	1,10
Bil Dir mg/dl	0.24	0.49	0.36	0.31	0.37	0.56	0,55
Cupruria mcg/24h	21,8		40,4	44,5	27,8	23,9	
Zinco sierico (ug/dl)		269,3	205	160,9		201,3	256,1
Zinco urinario (ug/24 h)			5071	4378	6319	7083	
Platelets microl	141	151	167	186	267	266	273
Hb (g/dl)	12,9	12,9	12,8	11,6	11,7	13,9	14,2
INR	1.29	1.22	1.19	1.23	1,21	1.24	1,17
Albumin g/dl	4,6	4.7	4.5	4.4	4.3	5,1	5,1
Gamma-globuline %	12,5	12,6	11,7	15,5	12,4	12,0	13,2
ANA	0,09	0,09	-	-	-	-	-



Contents lists available at ScienceDirect

Digestive and Liver Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/dld



Guidelines

Diagnostic Approach to Acute Liver Failure in Children: A Position Paper by the SIGENP Liver Disease Working Group^{☆,☆☆,★}



A. Di Giorgio^{a,*}, E. Bartolini^b, P.L. Calvo^c, M. Cananzi^d, F. Cirillo^e, C. Della Corte^f, C. Dionisi-Vici^g, G. Indolfi^b, R. Iorio^h, G. Maggiore^f, C. Mandatoⁱ, G. Nebbia^j, E. Nicastro^a, M. Pinon^c, G. Ranucciⁱ, M. Sciveres^e, P. Vajro^k, L. D'Antiga^a

- In PALF, one or more of the following items suggest the diagnosis of WD: Coombs-negative intravascular hemolysis, Kayser-Fleischer ring, ALP-to-TB ratio ≥ 4 and AST-to-ALT ratio ≥ 2.2 . (Grade 1-B; 100%, 10 strongly agree).
- Wilson disease should be sought in all children older than 2 years of age presenting with acute liver failure (Grade 1-C; 100%, 6 strongly agree, 4 agree).

Digestive and Liver Disease 53 (2021) 545–557

La concentrazione sierica di ceruloplasmina **è meno affidabile nel contesto dell'esordio fulminante perché può essere falsamente ridotta**

Inoltre, il rame sierico e l'escrezione urinaria di rame nelle 24 ore possono essere **elevati per la severa citolisi**.

Prevalence and Significance of Autoantibody Seropositivity in Children with Wilson's Disease

Wojciech Jańczyk ^{1,*}, Joanna B. Bierła ^{2,†}, Ilona Trojanowska ², Aldona Wierzbicka-Rucińska ³, Bożena Cukrowska ² and Piotr Socha ¹

¹ Department of Gastroenterology, Hepatology, Nutritional Disorders and Pediatrics, Children's Memorial Health Institute, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warsaw, Poland

² Department of Pathomorphology, Children's Memorial Health Institute, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warsaw, Poland

³ Department of Biochemistry, Radioimmunology and Experimental Medicine, Children's Memorial Health Institute, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warsaw, Poland

* Correspondence: w.janczyk@ipczd.pl; Tel.: +48-22-8151874

† These authors contributed equally to this work.

Editorial > [Gastroenterology](#). 1997 Jul;113(1):350-3.

Overcoming obstacles to the diagnosis of Wilson's disease

M L Schilsky, I Sternlieb

PMID: 9207299



Autoimmune Hepatitis or Wilson's Disease, a Clinical Dilemma

Melanie Deutsch ¹, Theodoros Emmanouel ¹, John Koskinas ^{1,*}

¹ Academic Department of Internal Medicine, Hippokration General Hospital, Athens, Greece

*Corresponding author: John Koskinas, Academic Department of Internal Medicine, Hippokration General Hospital, 114 Vas. Sofias
Tel: +30-2107774742, Fax: +30-2107706871, E-mail: koskinas@ath.forthnet.gr.

Keywords: Autoimmune Chronic Hepatitis; Wilson Disease; Prednisolone; Azathioprine

Practice Guideline > [Hepatology](#). 2008 Jun;47(6):2089-111. doi: 10.1002/hep.22261.

Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update

Eve A Roberts ¹, Michael L Schilsky; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD)

Affiliations + expand

PMID: 18506894 DOI: 10.1002/hep.22261



Contents lists available at ScienceDirect

Digestive and Liver Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/dld



La concentrazione sierica di ceruloplasmina è **meno affidabile nel contesto dell'esordio fulminante perché può essere falsamente ridotta**

Guidelines

Diagnostic Approach to Acute Liver Failure in Children: A Position Paper by the SIGENP Liver Disease Working Group ☆☆☆★



A. Di Giorgio^{a,*}, E. Bartolini^b, P.L. Calvo^c, M. Cananzi^d, F. Cirillo^e, C. Della Corte^f, C. Dionisi-Vici^g, G. Indolfi^b, R. Iorio^h, G. Maggiore^f, C. Mandatoⁱ, G. Nebbia^j, E. Nicastro^a, M. Pinon^c, G. Ranucciⁱ, M. Sciveres^e, P. Vajro^k, L. D'Antiga^a

- In PALF, one or more of the following items suggest the diagnosis of WD: Coombs-negative intravascular hemolysis, Kayser-Fleischer ring, ALP-to-TB ratio ≥ 4 and AST-to-ALT ratio ≥ 2.2 . (Grade 1-B; 100%, 10 strongly agree).
- Wilson disease should be sought in all children older than 2 years of age presenting with acute liver failure (Grade 1-C; 100%, 6 strongly agree, 4 agree).

Digestive and Liver Disease 53 (2021) 545–557

Inoltre, il rame sierico e l'escrezione urinaria di rame nelle 24 ore possono essere **elevati per la severa citolisi**.

Prevalence and Significance of Autoantibody Seropositivity in Children with Wilson's Disease

Wojciech Jańczyk ^{1,*}, Joanna B. Bierła ^{2,†}, Ilona Trojanowska ², Aldona Wierzbicka-Rucińska ³,
Bożena Cukrowska ² and Piotr Socha ¹

¹ Department of Gastroenterology, Hepatology, Nutritional Disorders and Pediatrics, Children's Memorial Health Institute, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warsaw, Poland

² Department of Pathomorphology, Children's Memorial Health Institute, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warsaw, Poland

³ Department of Biochemistry, Radioimmunology and Experimental Medicine, Children's Memorial Health Institute, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warsaw, Poland

* Correspondence: w.janczyk@ipczd.pl; Tel.: +48-22-8151874

† These authors contributed equally to this work.

Editorial > [Gastroenterology](#). 1997 Jul;113(1):350-3.

Overcoming obstacles to the diagnosis of Wilson's disease

M L Schilsky, I Sternlieb

PMID: 9207299



Autoimmune Hepatitis or Wilson's Disease, a Clinical Dilemma

Melanie Deutsch ¹, Theodoros Emmanouel ¹, John Koskinas ^{1,*}

¹ Academic Department of Internal Medicine, Hippokration General Hospital, Athens, Greece

*Corresponding author: John Koskinas, Academic Department of Internal Medicine, Hippokration General Hospital, 114 Vas. Sofias
Tel: +30-2107774742, Fax: +30-2107706871, E-mail: koskinas@ath.forthnet.gr.

Keywords: Autoimmune Chronic Hepatitis; Wilson Disease; Prednisolone; Azathioprine

Practice Guideline > [Hepatology](#). 2008 Jun;47(6):2089-111. doi: 10.1002/hep.22261.

Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update

Eve A Roberts ¹, Michael L Schilsky; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD)

Affiliations + expand

PMID: 18506894 DOI: 10.1002/hep.22261



«Un disagio adolescenziale non ben inquadrato»

***Khrystyna Gavrylkiv
Gaetano Terrone
Anna De Rosa***

- **Anamnesi familiare:** non rilevante
- **Anamnesi patologica remota e prossima:** Riferiti **TIC MOTORI E MOVIMENTI STEREOTIPATI** a livello delle mani e dei piedi bilateralmente da epoca non precisata; per il resto benessere clinico fino al 2014 (e.c. 13 anni) quando in corso di gastroenterite veniva evidenziata **IPERTRANSAMINASEMIA**.
- Nel **2016** (e.c. 15 anni) **per consumo di cannabis** avviava programma di recupero c/o il SERT (ultima positività per Cannabis nel 2018).
- **Nel 2017 (e.c. 16 anni)** praticava esami laboratoristici «di controllo» :
 - ✓ Transaminasi e GGT: nella norma
 - ✓ Cupremia: 22 ug/dl (v.n. 69-122)
 - ✓ Ecografia dell'addome: angioma epatico dell'VIII segmento di 12 mm. Il resto nella norma.

A. 17 anni



- Nel 2018 → **TRAUMA CRANICO COMMOTIVO IN SEGUITO A COLLUTAZIONE** per cui praticava:
- - *TC encefalo*: nella norma

Da quel momento la madre riferisce **MODIFICA CARATTERIALE**: mutacismo, riso fisso, progressivo calo delle performance cognitive e comparsa di instabilità posturale con ripetute cadute, disartria e difficoltà nella deglutizione



Per tale sintomatologia praticava:



TC Encefalo con mdc: 2 aree di alterato segnale in corrispondenza degli striati bilateralmente, prive di impregnazione dopo somministrazione di mdc; i reperti sono riferibili ad **intossicazione da tossici esogeni** o ad episodio di ipossia acuta



RM Encefalo: non esibita documentazione



Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease

Table 2. A scoring system for the diagnosis of Wilson disease

Symptoms	Score
KF-rings (slit lamp examination)	
Present	2
Absent	0
Neuropsychiatric symptoms suggestive of WD (or typical brain MRI*)	
Present	2
Absent	0
Coombs negative haemolytic anaemia (+ high serum copper)	
Present	1
Absent	0
Laboratory tests	
Urinary copper (in the absence of acute hepatitis)	
Normal	0
1–2x ULN	1
> 2x ULN	2
Normal, But >5x ULN one day after challenge with 2× 0.5 g D-penicillamine	2
Liver copper quantitative (**)	
Normal	–1
Up to 5x ULN	1
> 5x ULN	2
Rhodanine pos. hepatocytes (only if quantitative Cu measurement is not available)	
Absent	0
Present	1
Serum ceruloplasmin (nephelometric assay, normal: > 20 mg/dl ***)	
Normal	
10–20	
< 10	
Mutation analysis	
Disease causing mutation	
Disease causing mutation	
No disease causing mutation	
Total score (not available)	
Assessment of the WD-risk	
4 or more: diagnosis of WD	
2–3: diagnosis of WD	
0–1: diagnosis of WD	

ta associato a perdita di contatto.

di Wilson:
o di Kayser-

Esami strumentali:
- TC cranio: riduzione
dell’ipodensità rispetto all’esame

SETTEMBRE 2018 (e.c. 17 anni)

INIZIA TERAPIA CON D-PENICILLAMINA CAPSULE 150 MG: 9 CAPSULE AL GIORNO

*Detailed MR-imaging or EEG studies are only needed, if neurologic symptoms cannot be excluded with certainty by clinical-neurological examination.
Liver biopsy is not mandatory for diagnosis and evaluation of neurologic patients. Histopathological assessment of liver was considered to be important for clinical research protocols. *Other values may apply when ceruloplasmin is measured by the oxidase assay. ULN, upper limit of normal; KF, Kayser-Fleischer.



EO: quadro neurologico di tipo distonico-bradicinetico.
Epatosplenomegalia.



	06.03	18.03
AST (U/L)	12	15
ALT (U/L)	13	19
GGT (U/L)	24	19
Bil. totale (mg/dl)	0,7	0,36
ALP (U/L)	155	122
Hb (g/l)	12,5	12,5
PLT (x10 ⁹ /l)	155	122
INR	1,1	1,1
Alb (g/l)	4,2	4,2
Crea (mg/dl)	0,8	0,8

Indagine genetica: Eterozigosi composta p.Gly591Asp/
p.Asp1267Asn del gene ATP7B

	06.03	18.03
Ceruloplasmina (g/l)	<0,0226	<0,0226
Cupruria (mcg/24h)	343,62	808



Ricovero Marzo 2019



- RM ENCEFALO: Sottili strie di iperintensità sono apprezzabili in T2w in prossimità di entrambi i nuclei (encefalo i base).
onda, da



Degenerazione epatolenticolare

CIRROSI EPATICA

+



Consulenza oculistica: assenza di anello di Kayser-Fleisher

Peggioramento dei sintomi neurologici con inizio della terapia con D-penicillamina!

Consulenza NPI: La presenza di discontinuità scolastica, l'abuso documentato di sostanze, il coinvolgimento in risse e la mancanza di adeguamento a regole sociali e di comunità, comparsi in adolescenza e **manifestatesi in maniera progressiva, appaiono correlabili verosimilmente all'esordio della malattia di Wilson;**

A Marzo 2019 viene sostituita la terapia con

Miglioramento progressivo degli aspetti parkinsoniani e distonici.



Consulenza Neurologica: Presenti sintomi neuropsichiatrici (disturbo della condotta, tic) da circa 2 anni. **Facies "fatua" con espressione di risus sardonicus per distonia del muscolo risorio, difficoltà nella motricità dei restanti muscoli facciali e dei movimenti della lingua che appare ipomobile. Tendenza al morsus aperto** e conseguente importante drooling. **Linguaggio disartrico,** difficilmente intellegibile. Agli AASS si apprezzano **posture distoniche specie alle estremità (mani) con movimenti br** tapping, specie **aumento del to** supinazione de Deambulazione una riduzione superiori. In co **SEVERO QU** **SECONDARIO** **DELLA BASE D** **DI BASE.**

Successiva transizione presso UO di Neurologia



EO: ipomimia, ipofonia, ipertono plastico agli arti superiori, bradicinesia con prevalenza destra, note distoniche

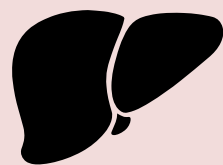


Cupremia: < 10 mcg/dl

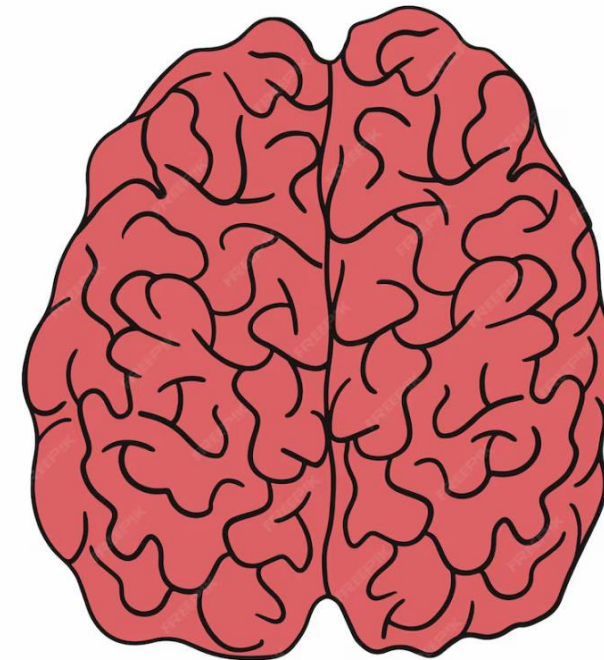
Cupruria: 44 mcg/24 h

Zinchemia: 315.7 mcg/dl

Zincuria: 8614 mcg/24h



Ecografia addome: fegato in sede anatomica di dimensioni aumentate (DL lobo destro: 160 mm; Lobo Sinistro: 122 mm; Lobo caudato: 48 mm) ad ecostruttura parenchimale diffusamente disomogenea di tipo micronodulare.



RM ENCEFALO: Simmetrica alterazione di segnale dei nuclei lenticolari bilateralmente con aspetto ipointenso dei nuclei pallidi e lievemente e disomogeneamente iperintenso dei nuclei putaminali nelle sequenze a TR lungo. Tali fenomeni appaiono anche compatibili con fenomeni degenerativi da accumulo.

Fenotipo classico... che non siamo più abituati a vedere!

Nonostante ciò... ritardo diagnostico di anni!

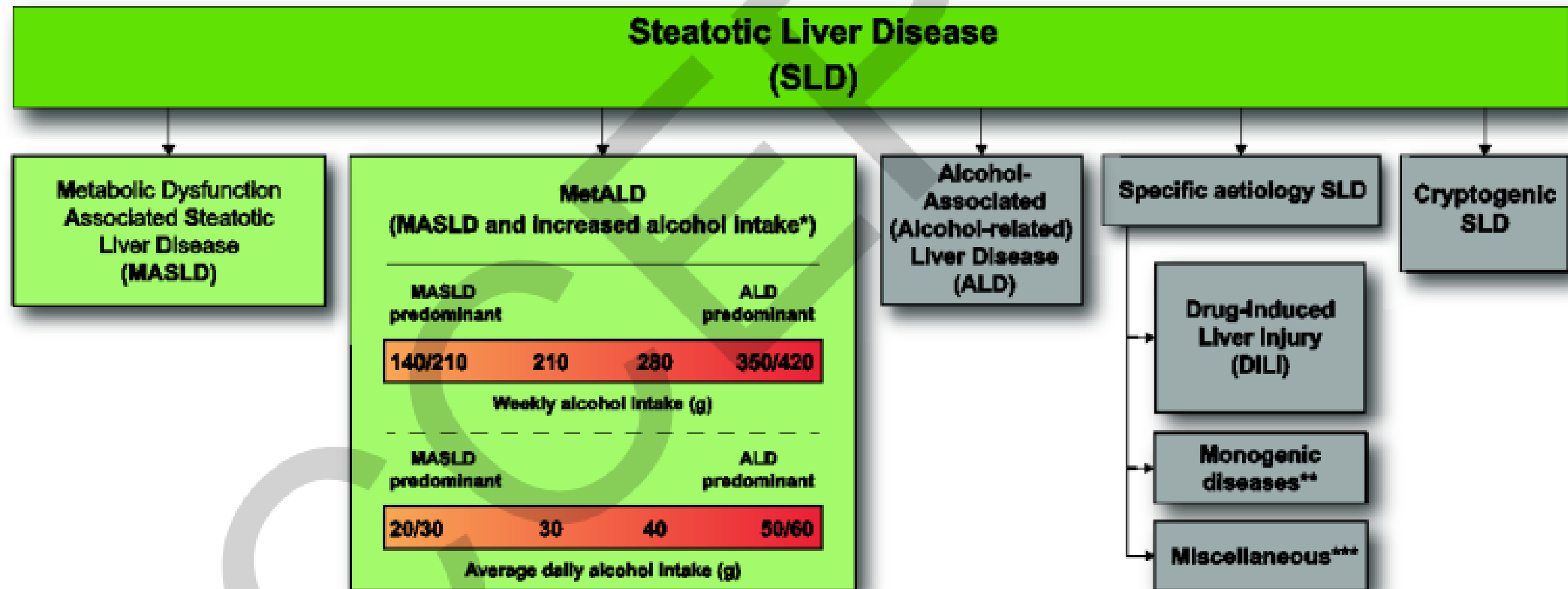
Peculiarità del caso:

- Ipertransaminasemia assente alla comparsa dei sintomi neurologici
- Sintomi psichiatrici presumibilmente ad esordio più precoce rispetto ai sintomi neurologici e non riconosciuti
- Sintomi psichiatrici e segni neurologici non valorizzati e attribuiti a uso di cannabis

Quando la Malattia di Wilson è diagnosticata in età pediatrica

***Raffaele Iorio
Margherita Matarazzo
Antonino Fiorentino
Mariachiara Fiorentino***

A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature



*Weekly intake 140-350g female, 210-420g male (average daily 20-50g female, 30-60g male)

**e.g. Lysosomal Acid Lipase Deficiency (LALD), Wilson disease, hypobetalipoproteinemia, inborn errors of metabolism

***e.g. Hepatitis C virus (HCV), malnutrition, celiac disease

From NAFLD to MAFLD to MASLD: looking for the best pediatric label

Raffaele Iorio¹, Fabiola Di Dato, Maria Immacolata Spagnuolo



In conclusion, in the era of precision medicine, meanwhile the appropriate label for children is found, it is desirable not to make them wear those of adults.

Review



JOURNAL
OF HEPATOLOGY

Paediatric fatty liver disease (PeFLD): All is not NAFLD – Pathophysiological insights and approach to management

Robert Hegarty¹, Maesha Deheragoda², Emer Fitzpatrick¹, Anil Dhawan^{1,*}

Journal of Hepatology 2018 vol. 68 | 1286–1299

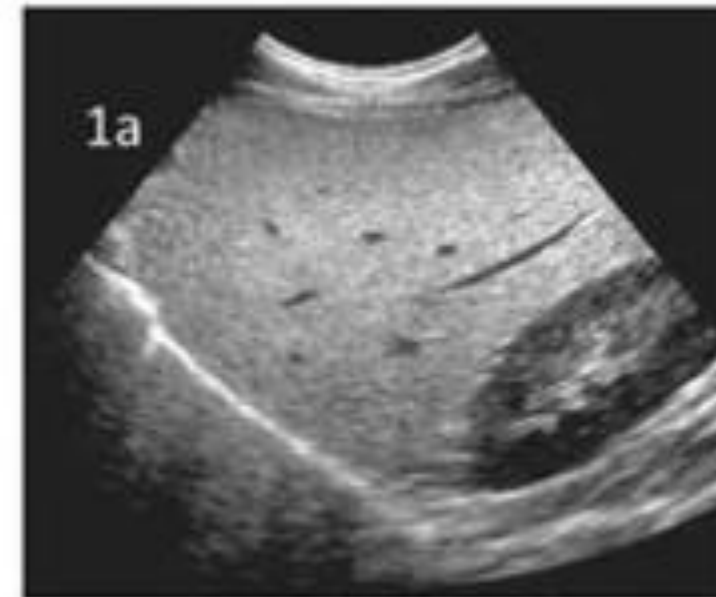
- ✓ Type 1: those diagnosed with an IMD
- ✓ Type 2: those with metabolic dysfunction i.e. MAFLD
- ✓ Type 3: fatty liver without an identifiable cause

Giusy, 9 yrs

Obese, symptom-free

AST 98 UI/L, ALT 112 UI/L
(incidental finding in lab check-up)

Hepatomegaly with
moderate-severe steatosis
at US



- More family members with obesity and/or metabolic syndrome
- Clinical examination: BMI >>95° percentile; hepatomegaly; nothing else relevant

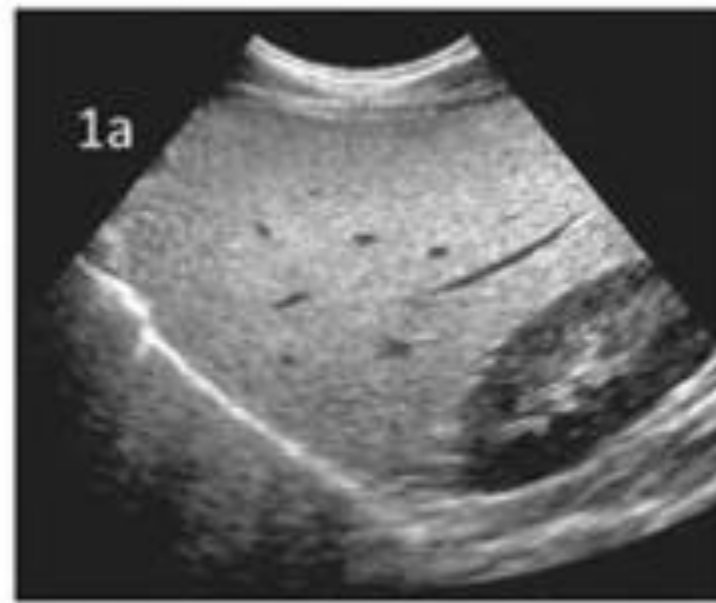
NAFLD ?

MASLD?

Giusy, 9 yrs, obese

AST 98 UI/L, ALT 112 UI/L

Hepatomegaly with
moderate-severe steatosis
at US



-More family members with obesity
and/or metabolic syndrome

-Clinical examination: BMI >>95;
hepatomegaly; nothing else relevant

NAFLD ?

Which management would
you choose for Giusy?

1. Recommend life style
modifications (diet &
physical exercise)

2. Rule out causes of
chronic liver disease
other than NAFLD

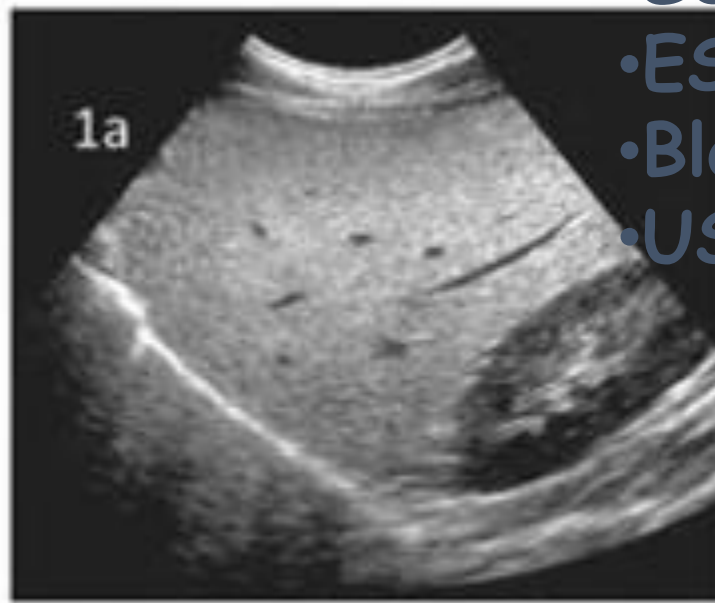
Table. Summary of the NASPGHAN and AASLD Guidelines on the Diagnosis and Management of Pediatric NAFLD

	AASLD Guideline (2017)	NASPGHAN Guideline (2017)
Diagnosis/Workup	<ul style="list-style-type: none">• Rule out other causes of chronic liver diseases.• Additional consideration to be given to monogenic causes of chronic liver disease such as inborn errors of fatty acid metabolism, peroxisomal disorders, and lysosomal storage disorders in very young or nonoverweight children	<ul style="list-style-type: none">• Exclude alternative etiologies for elevated ALT levels and/or hepatic steatosis.• Investigate the presence of coexisting chronic liver diseases.

Giusy, 9 yrs, obese

AST 98 UI/L, ALT 112 UI/L

Hepatomegaly with
moderate-severe steatosis
at US



LAB:

- Major and minor hepatotropic viruses: negative
- Celiac serology: negative
- Ceruloplasmin: 6 mg/dl, 24-hr cupruria: 90 mcg/24 hr
- Serum Immunoglobulins: normal
- ESP: normal (α 1AT normal)
- Blood glucose and lipid profile: normal
- US: no biliary changes

-More family members with obesity and/or metabolic syndrome

-Clinical examination: BMI >>95^o percentile; hepatomegaly; nothing else relevant

Molecular analysis:
homozygous for
c2963G->A (p.G988E)
(13q14.3)

WD confirmed!

NAFLD ?

NAFLD hiding IEMs:

Genomic analysis of lean individuals with NAFLD identifies monogenic disorders in a prospective cohort study

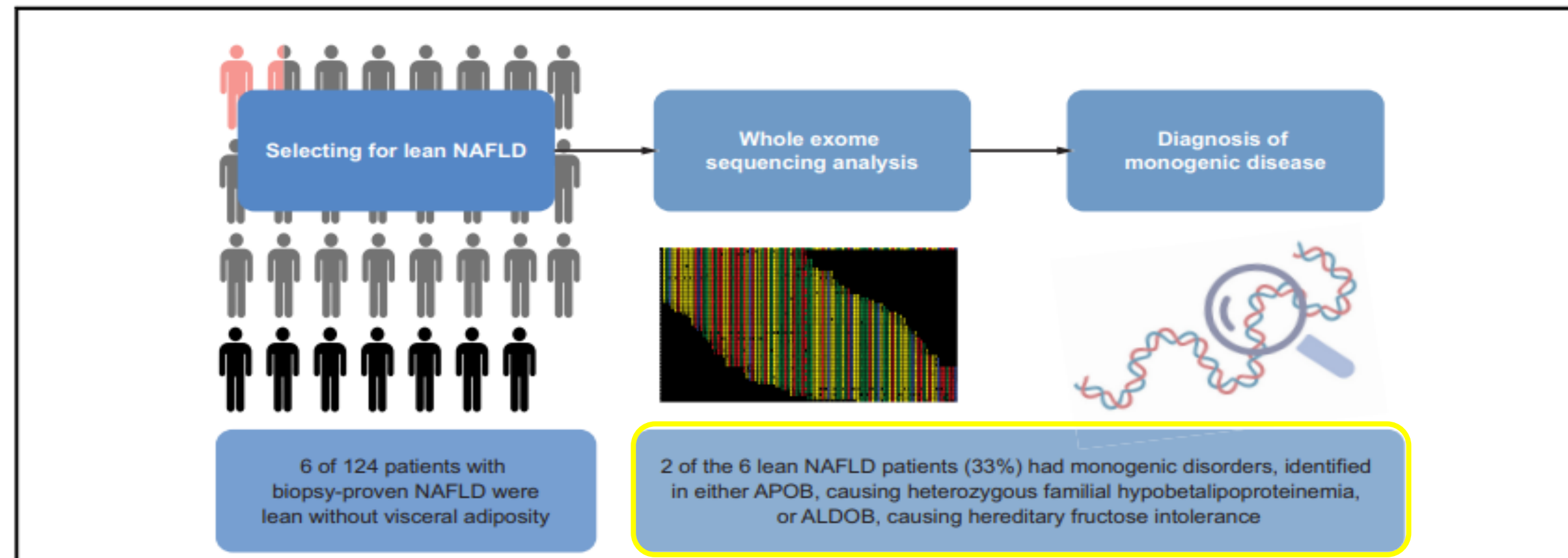
Authors

Melanie Zheng, Daniel Q. Huang, Chigoziri Konkwo, Saaket Agrawal, Amit V. Khera, Rohit Loomba, Sílvia Vilarinho, Veeral Ajmera

Correspondence


v1ajmera@ucsd.edu (V. Ajmera), silvia.vilarinho@yale.edu (S. Vilarinho), roloomba@ucsd.edu (R. Loomba).

Graphical abstract



[illegible]

A stylized illustration of a yellow school building with a red roof. The building features a large clock face on the upper section and a red door at the entrance. The illustration is simple and colorful, set against a light blue background.



Riferito benessere clinico fino a Maggio 2020 →
astenia, amenorrea e deflessione del tono dell'umore

Sintomi inizialmente attribuiti allo stress



Persistenza dei sintomi

- Agosto 2020→ Emocromo e profilo marziale: nella norma
- Dicembre 2020→
 - Ø Emocromo: nella norma
 - Ø Biochimica: **AST 78 U/L, ALT 157 U/L, GGT 74 U/L**
 - Ø **Eco addome:** "fegato in sede debordante dall'arcata costale con DL max di 165 mm. Il pattern ecografico intraparenchimale risulta disomogeneo ed addensante come da **steatosi di grado lieve**" IN PAZIENTE SOVRAPPESO



Accesso presso la nostra struttura:

**Epatopatia steatosica
in paziente sovrappeso**

P = 67.2 kg (90-95° pc)

H = 161.5 cm (50-75° pc)

BMI: 25.8 (90-95° pc)

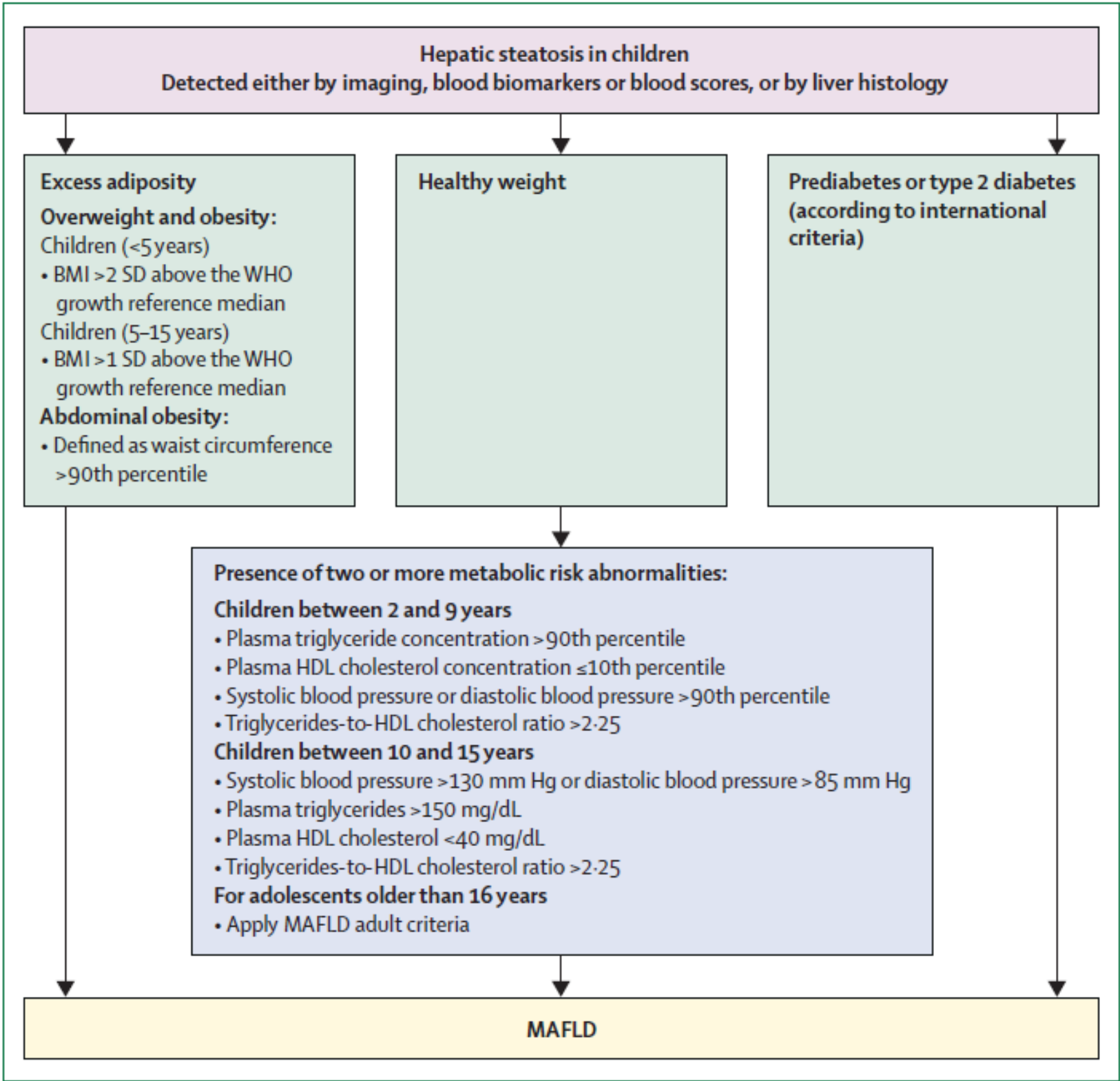
Esame obiettivo: Addome trattabile non dolente alla palpazione superficiale e profonda, milza nei limiti, fegato palpabile all'arco costale, acanthosis nigricans,.

Lab: AST 93 U/L, ALT 223 U/L, GGT 83 U/L, Bil.Tot 0.7 mg/dl, Acidi biliari 3 mcmol/l, Coagulazione e albuminemia nella norma

Valutazione NPI: «presenza di manifestazioni ansioso-depressive»



Defining paediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty nsensus statement



de Marcus, Way Seah Lee, Deirdre Kelly,
il Dhawan, Jacob George
ncet Gastroenterol Hepatol 2021; 6: 864–73

NAFLD?

MASLD?

Figure: Flowchart of the diagnostic criteria for paediatric MAFLD
The criteria include evaluation of sex-dependent and age-dependent anthropometric and metabolic parameters. Cutoffs for triglyceride and HDL measurements are based on people who are White and might vary between ethnic backgrounds. Diagnosis of prediabetes and type 2 diabetes and percentiles for lipid concentrations and blood pressure are according to the relevant international criteria. BMI=body-mass index. MAFLD=metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease.

Indaghiamo l'epatopatia steatosica:

Test di funzionalità	Test diagnostici I livello	Test diagnostici II livello
AST ALT	Marker virali (HAV – HBV – HCV) EBV CMV	Ceruloplasmina - cupremia Cupruria 24h
GGT – ALP Bilirubina totale e diretta	EMA - tTgas IgA AGA deamidati	ANA ASMA LKM1
OK	OK	Alfa 1 antitripsina
Albumina		Ecografia epatica
PT aPTT INR		Test del sudore
CPK		FT3 – FT4 - TSH
Emocromo		Screening per NAFLD Glicemia/insulina Col tot – HDL – LDL Trigliceridi

Già praticati esternamente

- Ø Sierologia per celiachia: negativa
- Ø Sierologia per virus epatotropi maggiori e minori: negativa
- Ø Profilo tiroideo: nella norma
- Ø **Ceruloplasmina: 20 mg/dl; Cupruria delle 24h: 25 mcg/24h; Cupremia 14 mcg/dl**

Genotype–phenotype correlation in Italian children with Wilson's disease[☆]

Emanuele Nicastro¹, Georgios Loudianos², Lucia Zancan³, Lorenzo D'Antiga³,
Giuseppe Maggiore⁴, Matilde Marcellini⁵, Cristiana Barbera⁶, Maria Grazia Marazzi⁷,
Ruggiero Francavilla⁸, Maria Pastore⁹, Pietro Vajro¹, Mariangela D'Ambrosi¹,
Angela Vegnente¹, Giusy Ranucci¹, Raffaele Iorio^{1,*}

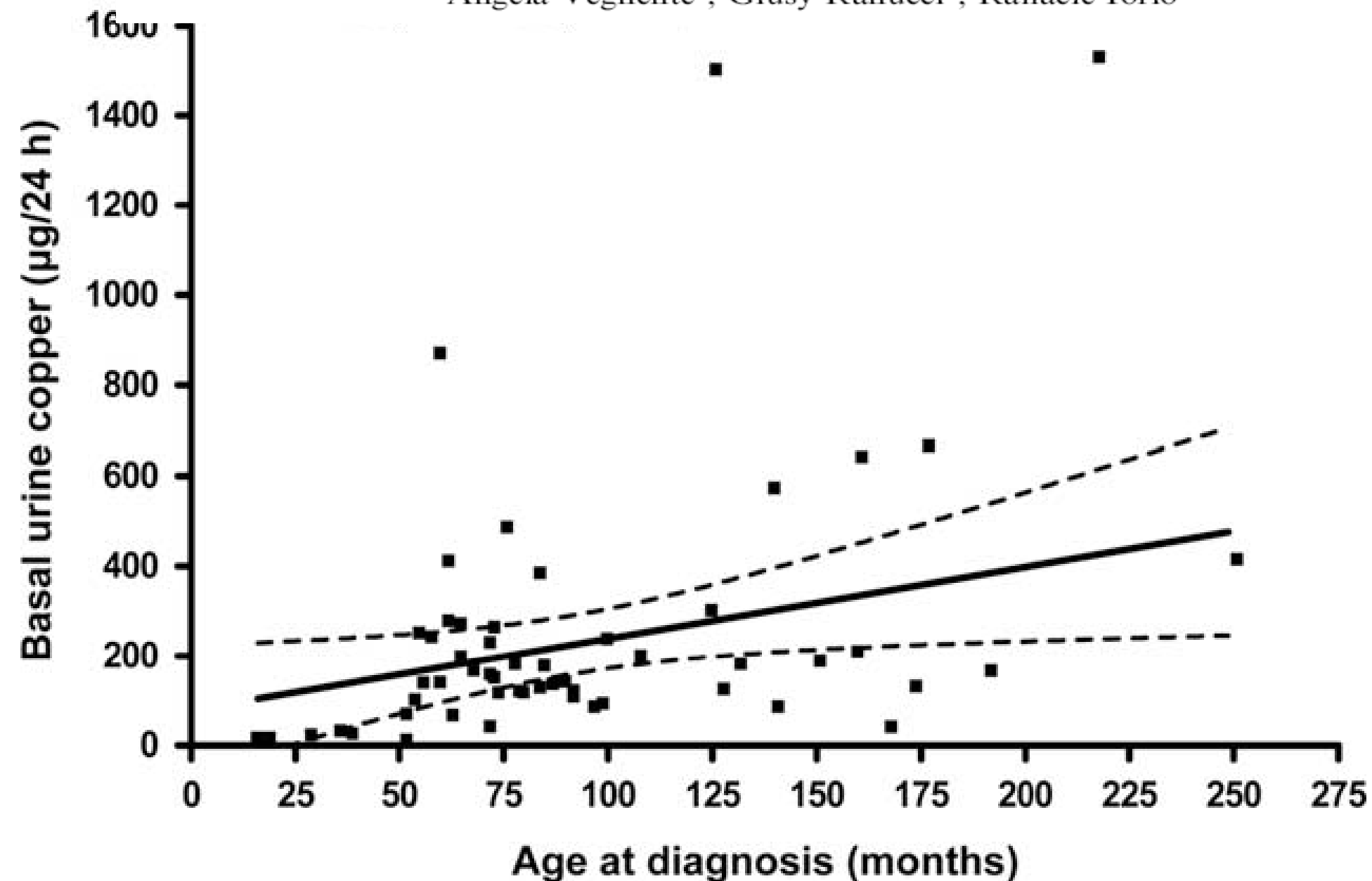


Fig. 4. Correlation between age at diagnosis and basal urine copper excretion among the 58 studied patients with Wilson's disease.

Re-evaluation of the Diagnostic Criteria for Wilson's Disease in Children With Mild Liver Disease

Emanuele Nicastrò,* Giusy Ranucci,* Pietro Vajro, Angela Vegnente, and Raffaele Iorio

In conclusion, establishing the diagnosis of WD is problematic in children with mild liver disease. The 24-hour urinary copper excretion is highly informative when 40 $\mu\text{g}/24$ hours is considered the ULN. The WD scoring system proposed by Ferenci et al.¹¹ may be a reliable tool in this subset of patients if this limit is used for evaluating the 24-hour urinary copper excretion. PCT is of little value for diagnosis in these patients. Other rare diseases may display low ceruloplasmin levels and even elevated hepatic parenchymal copper levels; a genetic diagnosis remains critical for such patients.

Indaghiamo l'epatopatia steatosica:

IgG, IgM, IgA: valori normali per l'età

- **Alfa1-antitripsina:** 1.39 g/l
- **Anticorpi-ANA e LKM1:** negativi
- **Profilo tiroideo:** nella norma
- **Cupremia:** 30.2 mcg/dl (VN 69-122)
- **Ceruloplasmina:** 7 mg/dl
- Cupruria delle 24h: 130.9 mcg/24h
- ~~Cupruria delle 24h: 108.9 mcg/24h~~
- **Cupruria delle 24h:** 142.1 mcg/24h



	Valori normali	Alto sospetto di M. di Wilson
Ceruloplasmina	20-40 mg/dl	<10 mg/dl
Cupruria delle 24h	<40 ug(<0.65 umol)	>100 ug (1.6 umol)
Rame epatico	<50 ug/g tessuto secco	>250 ug/g tessuto secco

Il punteggio di Martina:

TABLE 4. Diagnostic score in Wilson's disease, agreed at a consensus meeting (64)

Score	-1	0	1	2	4
Kayser-Fleischer rings		Absent		Present	
Neuropsychiatric symptoms suggestive of WD (or typical brain MRI)		Absent		Present	
Coombs negative hemolytic anemia + high serum copper		Absent	Present		
Urinary copper (in the absence of acute hepatitis)		Normal	1–2 × ULN	>2 × ULN or normal but >5 × ULN 1 day after challenge with 2 × 0.5 g D-penicillamine	
Liver copper quantitative	Normal		<5 × ULN (<250 µg/g)	>5 × ULN (>250 µg/g)	
Rhodanine positive hepatocytes (only if quantitative Cu measurement is not available)		Absent	Present		
Serum ceruloplasmin (nephelometric assay)		>0.2 g/L	0.1–0.2 g/L	<0.1 g/L	
Disease-causing mutations detected		None	1		2

Assessment of the Wilson's disease diagnostic score

0–1: Unlikely

2–3: Probable

4 or more: highly likely

Eterozigote composto per due mutazioni patogeniche del gene ATP7B

MRI = magnetic resonance imaging; ULN = upper limit of normal; WD = Wilson's disease.

JPGN 2018;66: 334–344

Punteggio tot= 6

Malattia di Wilson

Editorial

➤ Parkinsonism Relat Disord. 2023 Feb;107:105284.

doi: 10.1016/j.parkreldis.2023.105284. Epub 2023 Jan 10.

Wilson's disease: Is it time to leave behind old clichés?

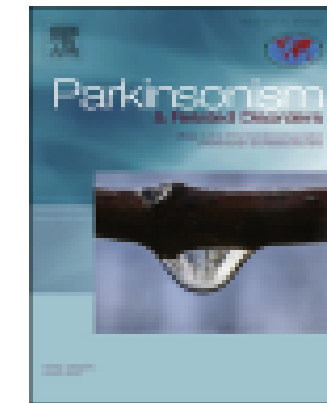
Fabiola Di Dato¹, Raffaele Iorio²



Contents lists available at ScienceDirect

Parkinsonism and Related Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/parkreldis



Subclinical neurological involvement does not develop if Wilson's disease is treated early

Raffaele Dubbioso ^{a, 1}, Giusy Ranucci ^{b, 1}, Marcello Esposito ^{a, 1}, Fabiola Di Dato ^b,
Antonietta Topa ^a, Mario Quarantelli ^c, Margherita Matarazzo ^d, Lucio Santoro ^a,
Fiore Manganelli ^{a, 2}, Raffaele Iorio ^{b, *, 2}

^a Department of Neurosciences, Reproductive and Odontostomatological Sciences, University of Naples Federico II, Italy

^b Department of Translational Medical Sciences, Section of Pediatrics, University of Naples Federico II, Italy

^c Institute of Biostructure and Bioimaging, National Research Council (CNR), Naples, Italy

^d Department of Translational Medical Sciences, Section of Internal Medicine, University of Naples Federico II, Italy

**La degenerazione lenticolare è dunque evitabile se la M. di Wilson
è diagnosticata e trattata precocemente**



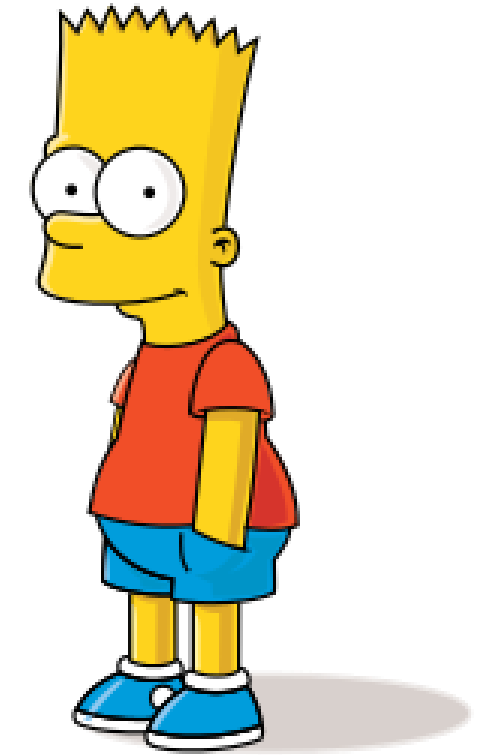
Sabino Acquaviva

**La
fine
di un
mito**

Marius, 11 yrs, Caucasian, living in Italy

December 2017 during a vacation in his country of origin:

Jaundice, Acute Liver Failure,
bloody stools



- Hb 10 -> 9 g/dl (reticulocytes and Coombs test not available)
- Bilirubin peak 14.5 mg/dl (unconjugated 70%)
- ALT 120-300 U/l, AST 160-264 U/l, ALP 69 UI/L
- INR 4.15- 4.48
- PLT 161,000 -> 37,000-22,000-87,000 per microliter

Marius

- Excluded drug-induced liver disease
- Viral markers (HAV, HBV, HCV): negative
- CRP: normal
- Coproculture: negative
- US abdomen: hepatosplenomegaly, ascitis
- EEG: normal
- Autoimmunity tests: Gamma 34%,
ANA positive 1:100
- Ceruloplasmin 11 mg/dL
- 24-hr cupruria: 200 mcg
- Kayser-Fleischer ring: absent
- Molecular analysis for ATP7B: heterozygote for H1069Q

Review

Diagnosis and phenotypic classification
of Wilson disease¹

Liver copper (in absence of cholestasis)		Clinical symptoms and signs	
Normal (< 50 µg/g dw)	-1	<i>KF rings</i>	
< 5xULN (50-250 µg/g dw)	1	Present	1
> 5xULN (> 250 µg/g dw)	2	Absent	0
Serum ceruloplasmin		<i>Neurologic involvement</i>	
Normal (> 20 mg/dl)	0	Severe	2
10-20 mg/dl	1	Mild	1
< 10 mg/dl	2	Absent	0
Urinary copper (in absence of acute hepatitis)		<i>Coombs-negative haemolytic anemia</i>	
Normal (< 100 µg/24 h)	0	Present	1
1-2xULN (100-200 µg/24 h)	1	Absent	0
> 2xULN (> 200 µg/24 h)	2		
Normal, but > 5xULN (> 500 µg/24 h) after penicillamine challenge	2		
Mutation analysis		Rhodanine stain	
2 chromosomes mutations	4	Absent	0
1 chromosome mutation	1	Present	1
No mutations detected	0		

0-1: Diagnosis
very unlikely

2-3: Diagnosis
possible, more
tests needed

>4: Diagnosis
established



Autoimmune hepatitis

Table 2. Simplified Diagnostic Criteria for the Diagnosis of AIH

Parameter	Discriminator	Score
ANA or SMA +	$\geq 1:40$	+1
ANA or SMA +	$\geq 1:80$ or	+2
LKM +	$\geq 1:40$ or	+2
SLA	Positive	+2
IgG Level	>Upper limit of normal	+1
	>1.1× Upper limit of normal	+2
Liver Histology	Compatible with AIH	+1
	Typical of AIH	+2
Absence of Viral Hepatitis	No	0
	Yes	+2

Adapted from Hennes et al.⁸

≥ 6 points: Probable AIH

≥ 7 points: Definite AIH

SCORE: 6 → Probable AIH

Therapeutic management in his country

- METILPREDNISOLONE (1 mg/Kg/day with subsequent tapering)
- SUPPORTIVE THERAPY FOR ALF
- PENICILLAMINE (low dosage)*
- ZINC SALTS (low dosage)*

*I emphasize that this unusual therapy was established in another center.

Please, don't ask me why low doses of penicillamine and zinc were adopted!



• Clinical course of Marius



	December 2017	April 2018
AST U/L	120	69
ALT U/L	264	102
Ceruloplasmina mg/dl	11 mg	11
Cupruria /24 hr	200 mcg	60 mcg
Platelets microliter	37000	88000
INR	4.48	1.26
Gamma-globulins %	34.98 %	17.9 %
ANA	1:100	Negative
Anti-LKM1		Negative
Steroid maintenance dose		+
Zinc		+
Penicillamine		+

US abdomen:
mild steatosis,
mild
hepatosplenomegaly
EGDS: varices F1

At our observation (April 2018):

- Remission of ALF, absence of jaundice
- Mild thrombocytopenia suggestive of mild hypersplenism
- Serum levels of ceruloplasmin (WD? Heterozygous for WD?)
- 24 hr cupruria higher than pediatric cutoff for WD (40 mcg), but difficult to interpret under combination therapy (chelant plus zinc)



How did Marius overcome acute liver failure in December 2017?

Which diagnosis is the most likely?

1. WD with transient ANA positivity
2. AIH in heterozygous pt for WD
3. Other

Wilson vs AIH

Pros

- High 24-hr cupruria levels at onset (200 mcg)
- Low ceruloplasmin (11 mg/dl)
- ANA+ may occur in WD pts
- Response to penicillamine & zinc

Cons

- One mutation (H1069Q) in ATP7B gene
- High 24-hr cupruria may occur in pts with ALF other than WD

Pros

- Hypergammaglobulinemia at onset
- ANA+
- Response to steroids

Cons

- Early disappearance of ANA
- No relapse of AIH during steroids tapering

	23/05/18	11/06	12/07	11/09	05/10	30/11
AST U/L	60	67	50	42	43	34
ALT U/L	59	60	39	29	30	22
Bil Tot mg/dl	0.59	1.2	0.86	0.82	0.99	0.78
Bil Dir mg/dl	0.22	0.42	0.35	0.31	0.38	0.28
Cupruria mcg/24h			69	61		
Platelets microl	118	141	208	208	154	164
INR	<div>Molecular analysis ATB7B: compound heterozygosity H1069Q/c.3556+281_4001del WILSON DISEASE confirmed</div>					
Albu						
Gam %						
ANA	-					
Anti-LKM1	-					
Metilprednisolone mg/day	2	1	1	-	-	-
Zinc	+	+	+	+	+	+

	28/01/19	16/05/19	19/12/19	01/06/20	14/02/22	11/10/22	15/05/23
AST U/L	36	30	28	42	20	25	23
ALT U/L	18	21	26	29	19	25	25
GGT U/L	19	17	16	16	15	19	16
Bil Tot mg/dl	0.66	1.37	0,94	0.82	0.90	1,67	1,10
Bil Dir mg/dl	0.24	0.49	0.36	0.31	0.37	0.56	0,55
Cupruria mcg/24h	21,8		40,4	44,5	27,8	23,9	
Zinco sierico (ug/dl)		269,3	205	160,9		201,3	256,1
Zinco urinario (ug/24 h)			5071	4378	6319	7083	
Platelets microl	141	151	167	186	267	266	273
Hb (g/dl)	12,9	12,9	12,8	11,6	11,7	13,9	14,2
INR	1.29	1.22	1.19	1.23	1,21	1.24	1,17
Albumin g/dl	4,6	4.7	4.5	4.4	4.3	5,1	5,1
Gamma-globuline %	12,5	12,6	11,7	15,5	12,4	12,0	13,2
ANA	0,09	0,09	-	-	-	-	-

La maggior parte dei pazienti con presentazione della malattia di Wilson con **insufficienza epatica acuta** presenta un quadro clinico caratteristico:

3% dei casi di ALF
pediatrica

- Rapporto femmine/maschi di 2:1
- **Anemia emolitica Coombs-negativa** con caratteristiche di emolisi intravascolare acuta
- **Coagulopatia non responsiva** alla somministrazione parenterale di vitamina K
- **Rapida progressione verso l'insufficienza renale**
- Aumento relativamente modesto delle aminotransferasi sieriche (tipicamente **ALT < 2000 UI/L**) dall'inizio della malattia clinica
- **Fosfatasi alcalina sierica** normale o marcatamente ridotta (in genere ALP <40 UI/L)

La concentrazione sierica ceruloplasmina nel siero non è sempre utile ed **è meno affidabile nel contesto dell'esordio fulminante perché può essere falsamente elevata**

La presenza di autoanticorpi come gli anticorpi antinucleari (ANA) e gli anticorpi anti-muscolo liscio (SMA) può verificarsi sia nella malattia di Wilson che in quella autoimmune.

Inoltre, il rame sierico e l'escrezione urinaria di rame nelle 24 ore sono notevolmente elevati e i **risultati non sono spesso disponibili in modo tempestivo** a causa del ritardo nell'ottenere i risultati dai laboratori di riferimento.

Tuttavia gli anelli di Kayser-Fleischer sono rilevabili solo nel 50% dei pazienti con WD e l'ottenimento di un esame alla lampada a fessura in pazienti critici può essere difficile da ottenere

Name of Journal: *World Journal of Hepatology*

Manuscript NO: 96128

Manuscript Type: ORIGINAL ARTICLE

Retrospective Study

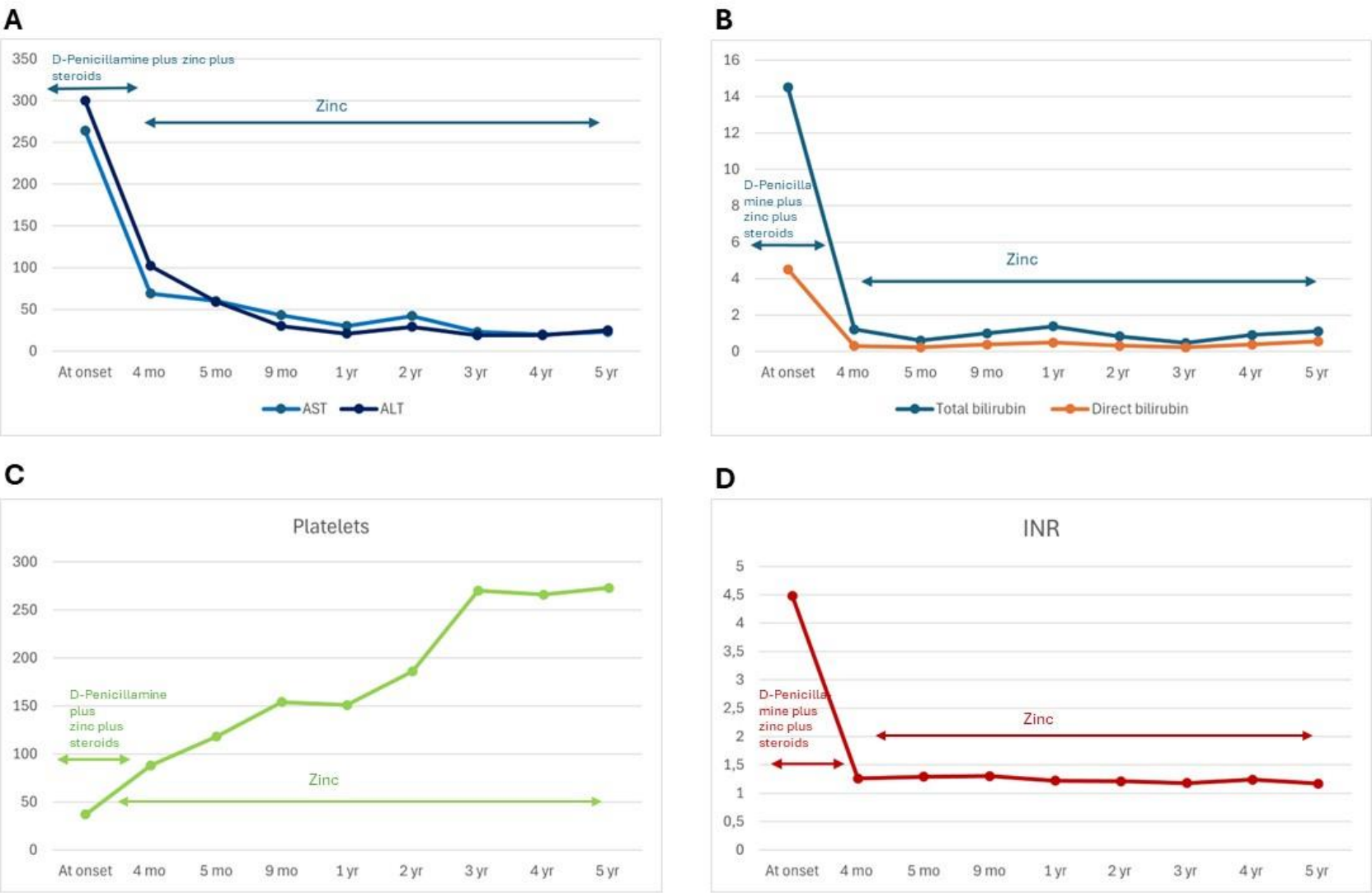
Successful treatment of acute liver failure due to Wilson’s disease: Serendipity or fortuity?

Valeria Delle Cave, Fabiola Di Dato, Pier Luigi Calvo, Maria Immacolata Spagnuolo, Raffaele Iorio

Valeria Delle Cave, Fabiola Di Dato, Maria Immacolata Spagnuolo, Raffaele Iorio,
Department of Translational Medical Science, Section of Pediatrics, University of Naples
Federico II, Naples 80131, Italy

Pier Luigi Calvo, Pediatric Gastroenterology Unit, Regina Margherita Children's
Hospital, Azienda Ospedaliera-Universitaria Città della Salute e della Scienza, Turin
10126, Italy|

Co-first authors: Valeria Delle Cave and Fabiola Di Dato.



Andamento temporale degli esami di laboratorio e della risposta al trattamento in un paziente con insufficienza epatica da malattia di Wilson

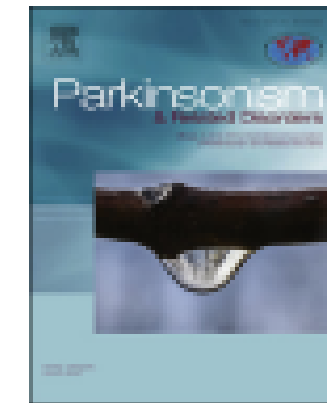
Delle Cave V et al, World Journal of Hepatology, in press



Contents lists available at ScienceDirect

Parkinsonism and Related Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/parkreldis



Subclinical neurological involvement does not develop if Wilson's disease is treated early

Raffaele Dubbioso ^{a, 1}, Giusy Ranucci ^{b, 1}, Marcello Esposito ^{a, 1}, Fabiola Di Dato ^b,
Antonietta Topa ^a, Mario Quarantelli ^c, Margherita Matarazzo ^d, Lucio Santoro ^a,
Fiore Manganelli ^{a, 2}, Raffaele Iorio ^{b, *, 2}

^a Department of Neurosciences, Reproductive and Odontostomatological Sciences, University of Naples Federico II, Italy

^b Department of Translational Medical Sciences, Section of Pediatrics, University of Naples Federico II, Italy

^c Institute of Biostructure and Bioimaging, National Research Council (CNR), Naples, Italy

^d Department of Translational Medical Sciences, Section of Internal Medicine, University of Naples Federico II, Italy

**La degenerazione lenticolare è dunque evitabile se la M. di Wilson
è diagnosticata e trattata precocemente**



Sabino Acquaviva

**La
fine
di un
mito**

Table 6. New Wilson Index for Predicting Mortality				
Score	Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	INR	AST (IU/L)	Albumin (g/L)
0	0-100			
1	101-150			
2	151-200			
3	201-300			
4	>301			

Un punteggio ≥ 11 è stato definito indicatore della necessità di trapianto di fegato con una sensibilità del 93%, una specificità del 93%, una precisione del 93% e una accuratezza del 93%. Questo punteggio dovrebbe essere applicato per questi bambini.



Original Articles | [Free Access](#)

Wilson's disease in children: 37-Year experience and revised King's score for liver transplantation

Anil Dhawan✉, Rachel M. Taylor, Paul Cheeseman, Pamela De Silva, Leah Katsiyiannakis, Giordina Mieli-Vergani

First published: 21 March 2005 | <https://doi.org/10.1002/lr.20352> | Citations: 304



Article

Prevalence and Significance of Autoantibody Seropositivity in Children with Wilson's Disease

Wojciech Jańczyk ^{1,*}, Joanna B. Bierła ^{2,†}, Ilona Trojanowska ², Aldona Wierzbicka-Rucińska ³,
Bożena Cukrowska ² and Piotr Socha ¹

¹ Department of Gastroenterology, Hepatology, Nutritional Disorders and Pediatrics, Children's Memorial Health Institute, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warsaw, Poland

² Department of Pathomorphology, Children's Memorial Health Institute, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warsaw, Poland

³ Department of Biochemistry, Radioimmunology and Experimental Medicine, Children's Memorial Health Institute, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warsaw, Poland

* Correspondence: w.janczyk@ipczd.pl; Tel.: +48-22-8151874

† These authors contributed equally to this work.

Editorial

> [Gastroenterology](#). 1997 Jul;113(1):350-3.

Overcoming obstacles to the diagnosis of Wilson's disease

M L Schilsky, I Sternlieb

PMID: 9207299



Autoimmune Hepatitis or Wilson's Disease, a Clinical Dilemma

Melanie Deutsch ¹, Theodoros Emmanouel ¹, John Koskinas ^{1,*}

¹ Academic Department of Internal Medicine, Hippokration General Hospital, Athens, Greece

*Corresponding author: John Koskinas, Academic Department of Internal Medicine, Hippokration General Hospital, Athens, Greece
Tel: +30-2107774742, Fax: +30-2107706871, E-mail: koskinas@ath.forthnet.gr.

Keywords: Autoimmune Chronic Hepatitis; Wilson Disease; Prednisolone; Azathioprine



Practice Guideline

> [Hepatology](#). 2008 Jun;47(6):2089-111. doi: 10.1002/hep.22261.

Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update

Eve A Roberts ¹, Michael L Schilsky; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD)

Affiliations + expand

PMID: 18506894 DOI: [10.1002/hep.22261](#)

Diagnosis of WD is very challenging in childhood. A high suspicion index is required!



Early Diagnosis
can **save lives**

Conclusions: Early diagnosis and treatment of WD in children may prevent the onset of neurological damage, even at subclinical level.