

WILSON MALATTIA DI
Codice di esenzione RC0150

Definizione

La malattia di Wilson (MW), o degenerazione epatolenticolare, è una patologia ereditaria a trasmissione autosomica recessiva caratterizzata da un difetto del metabolismo del rame che porta a un progressivo accumulo di rame nei tessuti specialmente a livello epatico, cerebrale e corneale. La prevalenza degli individui affetti è 1:30.000 (1:8-9.000 in Sardegna). I portatori hanno una frequenza di 1:100.

La presentazione differisce nella popolazione in termini di caratteristiche e frequenza nelle differenti fasce di età; generalmente prima dei 20 anni di età la manifestazione più frequente è quella epatica, successivamente diventa più frequente il coinvolgimento neurologico e psichiatrico oltre a quello epatico.

La malattia epatica può essere del tutto asintomatica e diagnosticata in seguito al riscontro di alterazioni delle transaminasi e/o per un deficit degli indici di sintesi epatica (albumina e fattori della coagulazione) o nel corso dello screening familiare effettuato in seguito alla diagnosi di MW in un familiare. Talora la malattia può presentarsi con una complicità della cirrosi (ascite, emorragia digestiva), in rari casi come un'epatite fulminante caratterizzata da insufficienza epatica grave associata ad emolisi. Dal punto di vista istopatologico si passa da uno stadio iniziale di steatosi/steatoepatite, all'epatite cronica e alla cirrosi.

Le forme di malattia neurologica e psichiatrica si possono sviluppare in modo insidioso o rapidamente ingravescente. I disturbi neurologici classificati nell'ambito dei disturbi del movimento sono vari e comprendono tremore, disartria, distonia, coreoatetosi, bradicinesia, rigidità ed atassia. Si tratta di sintomi che possono essere osservati in altre malattie e come tali non hanno specificità. Alcune presentazioni sintomatiche, tuttavia, sono particolarmente suggestive della diagnosi di malattia di Wilson, come il tremore "a battito d'ala" degli arti superiori, una postura distonica di estensione verso l'indietro del braccio esteso e lo pseudo-sorriso dovuto alla distonia facciale per cui si è coniato il termine di riso sardonico. In questo contesto generale si può anche dire che i sintomi neurologici della malattia di Wilson possono essere visti sotto l'ottica di tre tipi di presentazione clinica: quella ipercinetica con distonia e coreoatetosi, quella atassica con tremore posturale ed intenzionale e quella parkinsoniana con rigidità, bradicinesia e tremore a riposo.

Accanto ai sintomi motori, assai frequentemente si osservano nella malattia di Wilson disturbi psichiatrici. Effettivamente è proprio la combinazione di un disturbo del movimento associato a sintomi psichiatrici che, dal punto di vista clinico, può far sospettare questa malattia nella fascia d'età che comprende in particolare gli adolescenti ed i giovani adulti.

Anche i sintomi psichiatrici non hanno specificità assoluta: frequentemente prendono la forma di un comportamento incongruo, irritabilità, depressione, alterazioni della sfera cognitiva, allucinazioni e idee deliranti. È da sottolineare che tali sintomi possono comparire prima che i segni neurologici siano evidenti e

quindi è da considerare questa diagnosi anche nel caso di presentazioni solo psichiatriche, specie se il quadro clinico appare atipico.

L'accumulo di rame a livello corneale determina la comparsa di un'alterazione chiamata anello di Kayser-Fleischer (KF), che può essere individuato attraverso una attenta valutazione oculistica. Questa malattia, se non diagnosticata in tempo, porta ad un progressivo ed inesorabile peggioramento delle sue manifestazioni e può risultare fatale.

Presentazione clinica nel bambino

Sebbene l'anomalia del metabolismo del rame sia presente fin dalla nascita, è raramente descritta una manifestazione clinica prima dei 3 anni di età. Nel bambino la percentuale relativa di sintomatologia epatica e neuropsichiatrica si modifica con l'età: la forma predominante, prima dei 10 anni, è quella epatica (83% dei casi). Si può manifestare con semplici alterazioni delle transaminasi, epatomegalia, epatosplenomegalia, epatite acuta, epatite cronica, cirrosi, epatite fulminante con eventuale emolisi associata.

La presentazione neurologica è caratterizzata dalla presenza di tremori, disartria, peggioramento della resa scolastica, difficoltà nella scrittura e distonie; la presentazione neuropsichiatrica è invece dominata da alterazioni del comportamento, ansietà, psicosi e depressione. Tra i 10 e i 18 anni di età la presentazione epatica è pari al 52% dei casi e quella neuropsichiatrica al 48%.

Altre modalità di presentazione clinica

Nel 10% dei pazienti la malattia di Wilson può esordire in modo atipico con:

- manifestazioni renali che includono una litiasi renale con acidosi tubulare renale o una sindrome di Fanconi (codice di esenzione RCG040);
- manifestazioni oculari per accumulo di rame nel cristallino (cataratta "sunflower") e nella membrana di Descemet della cornea (anello di KF);
- manifestazioni scheletriche (osteoporosi precoce o artriti/artropatie);
- altro (cardiomiopatia, pancreatite, ipoparatiroidismo, infertilità o aborti ripetuti).

Epidemiologia

La prevalenza degli individui affetti è 1:30.000 (1:8-9.000 in Sardegna). I portatori hanno una frequenza di 1:100.

Basi patogenetiche

Il gene coinvolto nella patogenesi della malattia di Wilson (ATP7B) è localizzato sul cromosoma 13 nella posizione q14-q21 e codifica per una proteina di trasporto del rame ATP-dipendente. Il difetto di questa proteina si manifesta con la mancata mobilizzazione del rame dai lisosomi delle cellule epatiche per essere escreto nella bile: ne consegue un progressivo accumulo intraepatocitario causa di un danno ossidativo dei mitocondri. La trasmissione è autosomica recessiva; a oggi sono state descritte più di 800 mutazioni.

Popolazione a cui rivolgersi (criteri d' ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi.

Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99

Criteri per il sospetto o l'esclusione della malattia di Wilson

La MW deve essere sospettata in presenza delle seguenti condizioni cliniche:

- epatopatia acuta o cronica ad eziologia non spiegata;
- alterazione non spiegata dei test epatici (quindi dopo aver escluso le diverse cause eziologiche: virale, autoimmune, alcool, farmaci, celiachia);
- pazienti con disturbi nel movimento e comportamentali compatibili con la diagnosi di malattia di Wilson;
- sintomi neurologici e psichiatrici da causa sconosciuta;
- emolisi acuta;
- cambiamenti inspiegabili del comportamento o del movimento;
- osteoporosi o fratture ossee senza causa eziologica;
- sindrome di Fanconi;
- parenti di primo grado di soggetti con diagnosi di malattia di Wilson.

L'età di per sé non è un criterio di esclusione di malattia di Wilson. Pertanto, la malattia di Wilson deve entrare in diagnosi differenziale nei seguenti casi:

- ipertransaminasemia senza causa;
- epatite acuta, epatite cronica attiva, epatite fulminante, cirrosi, anemia emolitica inspiegabile specie nei soggetti in età pediatrica o nell'adulto giovane;
- steatosi epatica su base non alcolica;
- disordini neurologici ad esordio in età scolare geneticamente determinati o acquisiti caratterizzati da disordine del movimento quali distonia, corea, tremore ed atassia;
- disordini psichiatrici inspiegabili quali alterazioni della personalità, comportamento aggressivo, psicosi schizofreniformi.

Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

Il percorso diagnostico della MW non può basarsi su un singolo dato clinico o di laboratorio, ma sulla combinazione degli elementi elencati nelle sezioni di questo paragrafo.

In Appendice I: Flowchart fase diagnosi.

ELEMENTI CLINICI

La MW deve essere sospettata in individui sopra l'anno di età che presentino un'alterazione dei test epatici di natura non definita associati o meno a disturbi neurologici e/o psichiatrici.

La malattia può essere sospettata in caso di riscontro dell'anello di KF a livello corneale.

La valutazione specialistica da parte di un epatologo, di un pediatra esperto in malattie metaboliche congenite, di un neurologo, di uno psichiatra e di un oculista a seconda dei casi è indispensabile per la formulazione della

diagnosi. Le manifestazioni cliniche della MW possono essere molto varie, con un'età media di presentazione in ambito pediatrico che corrisponde ai 13 anni circa. Una presentazione clinica prima dei quattro anni di età è considerata rara in quanto la tossicità del rame richiede diverso tempo per manifestarsi. In genere, la maggior parte dei bambini presenta una malattia epatica conclamata, sebbene una lieve malattia neurologica possa già essere presente. Nei bambini più grandi, negli adolescenti e negli adulti la malattia di Wilson può presentarsi con le sole manifestazioni neurologiche e/o psichiatriche.

DATI LABORATORISTICI

Le indagini laboratoristiche di primo livello utili per la diagnosi, da effettuare in coloro cui si pone sospetto di malattia sono: ceruloplasmina, cupremia, cupruria/24 ore.

Non esiste un singolo test che consenta la diagnosi di malattia di Wilson; essa in genere si basa sull'associazione dei risultati di più test.

Ceruloplasmina

Valori normali 20-50 mg/dl. Test poco sensibile e poco specifico. Valori di ceruloplasmina 5 mg/dl sono fortemente suggestivi di malattia. Il 95% dei malati e il 20% degli eterozigoti (portatori delle mutazioni ma non malati) hanno valori inferiori a 20 mg/dl. Il 5% ha valori normali. Valori modestamente ridotti di ceruloplasmina rendono necessario un approfondimento diagnostico non escludendo a priori la diagnosi.

Cupremia

Valori normali 70-120 mcg/dl. Test diagnostico poco sensibile e specifico. La concentrazione totale del rame è il risultato della somma tra il rame ceruloplasminico (la ceruloplasmina contiene legato lo 0.3% di rame) e il rame libero.

Rame libero nel siero

Valori normali 5 -15 mcg/dl. La concentrazione di rame libero nel siero viene calcolata per differenza applicando la seguente formula: *cupremia - rame ceruloplasminico (calcolato come valore della ceruloplasminemia x 0,3%)*. Poiché i valori del rame e della ceruloplasmina determinati con le metodiche routinarie sono imprecisi e inaccurati e hanno variazioni intra e interlaboratorio, nella pratica il calcolo del rame libero è molto approssimativo e quindi non da utilizzare.

Cupruria

Valori normali < 40 mcg/24h. Test molto sensibile ma poco specifico. La determinazione della cupruria deve essere effettuata in tutti i casi in cui vi è un sospetto diagnostico di malattia di Wilson. Nei soggetti sintomatici l'escrezione urinaria di rame (Cu) è generalmente superiore a 100 mcg/24h, ma il riscontro di un valore > 40 mcg/24h può indicare presenza di malattia specie nei bambini. In tali casi sono necessari ulteriori accertamenti. È consigliabile che la determinazione della cupruria venga effettuata nei laboratori dei Presidi di riferimento o che comunque abbiano un'esperienza specifica e non occasionale.

Questi parametri hanno una variabile sensibilità e specificità per cui presi isolatamente consentono di

sospettare ma non dimostrare la presenza di malattia:

- ceruloplasmina < 10 mg/dl (forte sospetto), 10-20 mg/dl (suggestivo), > 30 mg/dl (improbabile);
- cupruria >100 mcg/24 ore (forte sospetto), > 40 mcg/24 ore (suggestivo);
- cupremia 40-60 mcg/dl (suggestivo).

Nei casi di un dubbio diagnostico è necessario effettuare la biopsia epatica per il dosaggio del rame nel tessuto e l'analisi genetica.

ELEMENTI STRUMENTALI

Le indagini di secondo livello comprendono l'effettuazione di:

- visita oculistica per la ricerca con lampada a fessura dell'anello di KF;
- biopsia epatica con dosaggio del rame su tessuto secco. Va riservata a quei casi in cui lo studio del metabolismo del rame, il quadro clinico ed eventualmente l'analisi genetica non sono conclusivi. Concentrazioni di rame > 250 mcg/g di tessuto secco sono da considerarsi fortemente suggestive per la diagnosi. L'istochimica per le colorazioni del rame è poco affidabile oltre che poco sensibile per cui la negatività non può equivalere ad esclusione della presenza di malattia.

Contenuto epatico di rame:

- 250 mcg/g di tessuto parenchimale secco (forte sospetto),
- 70-250 mcg/g di tessuto parenchimale secco (suggestivo),
- 40-50 mcg/g di tessuto parenchimale secco (improbabile).

Gli accertamenti strumentali utili per la stadiazione della malattia ma non essenziali per la diagnosi sono:

- Tomografia Computerizzata (TC), Risonanza Magnetica (RM), Tomografia a Emissione di Positroni (PET e SPECT) dell'encefalo,
- potenziali evocati uditivi,
- elettroencefalogramma (EEG),
- test neuropsicologici,
- ecografia epatica,
- TC addome superiore con mezzo di contrasto/RM dell'addome superiore con mezzo di contrasto epatospecifico,
- esofagogastroduodenoscopia (EGDS) in caso di cirrosi,
- Mineralometria Ossea Computerizzata (MOC) in due sedi,
- elettrocardiogramma (ECG),
- ecocardiogramma.

Relativamente alle tecniche di neuroimaging (TC, RMN dell'encefalo) esse svolgono un ruolo molto importante nel processo diagnostico quando i pazienti presentano manifestazioni neurologiche e consentono inoltre di monitorare la terapia.

La RM dell'encefalo è l'esame di prima scelta ed evidenzia alterazioni di segnale caratteristiche anche nelle fasi precoci della malattia e nei soggetti asintomatici.

È raccomandabile l'utilizzo di magneti ad alto campo (1,5-3 tesla) per il migliore contrasto tra sostanza bianca e sostanza grigia, la migliore definizione delle alterazioni di segnale di piccole dimensioni e per la ricerca di accumuli paramagnetici quali rame e ferro nei nuclei della base. L'esame deve comprendere sequenze

multiparametriche e multiplanari.

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

Diagnosi molecolare e genetica (indagine di secondo livello)

A causa del costo elevato dei mezzi tecnici necessari, così come della specificità delle conoscenze richieste sulle alterazioni molecolari responsabili della malattia, l'indagine genetica può essere eseguita solo in centri altamente specializzati. La diagnosi genotipica familiare e la ricerca delle mutazioni responsabili permettono di limitare al minimo indispensabile il dosaggio del rame su frammenti di tessuto ottenuti da biopsia epatica (procedura invasiva e controindicata in casi di malattia epatica in stadio avanzato). L'analisi genetica consiste nel sequenziamento dei 21 esoni del gene ATP7B e delle regioni introniche immediatamente fiancheggianti gli esoni stessi.

In alcuni centri della regione Lombardia è possibile effettuare il sequenziamento dell'intero gene.

Lo screening genetico è indicato per:

- confermare la diagnosi in un soggetto con clinica sospetta,
- fratelli/sorelle del soggetto affetto che ancora non hanno sintomi (possono essere sani, affetti o portatori di una mutazione),
- figli di soggetti affetti,
- partners di soggetti affetti/portatori con funzione pre-concezionale (per permettere eventuale diagnosi prenatale).

L'assenza di mutazioni non esclude la diagnosi: solo nell'80% dei casi è possibile giungere all'identificazione completa dei geni causali.

In caso di riscontro di una mutazione non nota in letteratura, si dovranno analizzare tutti i restanti esoni del gene ed eventualmente effettuare specifici studi funzionali sulla proteina ATP7B.

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare di origine genetica consulta il documento: "[L'attività di genetica medica e la diagnosi di malattia rara](#)"

Criteria Terapeutici

Per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici, consultare le specifiche disposizioni regionali in materia: "[Percorso condiviso per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici](#)".

Si ricorda inoltre che l'utilizzo di farmaci off-label, oltre che nel rispetto delle disposizioni specifiche, potrà avvenire solo nei casi in cui siano soddisfatte tutte le seguenti condizioni:

- 1) il paziente non può essere trattato utilmente con medicinali già approvati;
- 2) assunzione di responsabilità da parte del medico prescrittore;
- 3) acquisizione del consenso informato da parte del paziente o del legale rappresentante.

TERAPIE MEDICHE

La malattia di Wilson se non trattata è letale. Il trattamento non va mai interrotto e va proseguito per tutta la vita. In caso di effetti collaterali o di intolleranza, il farmaco va sostituito in modo che il paziente prosegua senza interruzioni la terapia.

È quindi essenziale un monitoraggio periodico dei pazienti per valutare l'adeguatezza della terapia, eventuali effetti collaterali e l'aderenza al regime terapeutico. Soprattutto durante il primo anno di terapia è consigliabile una dieta povera in rame evitando cioccolato, crostacei, funghi e fegato.

Non ci sono dati che consentono di stabilire con certezza la superiorità di un farmaco su un altro. Le linee guida internazionali sono concordi di dare le seguenti indicazioni tenendo conto della modalità di diagnosi, stadio della malattia e modalità di presentazione.

Fase pre-sintomatica

Farmaco di scelta: zinco acetato diidrato (cp 25 mg o 50 mg di zinco elementare).

Presentazione epatica e neurologica

Farmaci di scelta:

- penicillamina cloridrato 150 mg o 300 mg cp.

In caso di intolleranza:

- trientina tetracloridrato cp, contenenti 150 mg di trientina base,

- trientina dicloridrato 150 mg cp, equivalenti a 100 mg di trientina base e trientina dicloridrato 300 mg cp, equivalenti a 200 mg di trientina base.

Presentazione neurologica o neuropsichiatrica

Farmaco di scelta:

- penicillina cp 150 mg o 300 mg cp.

In caso di intolleranza:

- trientina tetracloridrato cp, contenenti 150 mg di trientina base,

- trientina dicloridrato 150 mg cp, equivalenti a 100 mg di trientina base e trientina dicloridrato 300 mg cp, equivalenti a 200 mg di trientina base

oppure

- zinco acetato diidrato 25 mg o 50 mg cp.

Penicillamina

La penicillamina, è stata utilizzata nella MW al partire dal 1956 ed è considerata ancor oggi la terapia standard di questa malattia. Il meccanismo d'azione, ancora non del tutto delineato, si basa sulla sua capacità di legare il rame e consentirne l'eliminazione per via urinaria.

Durante le prime settimane di trattamento possono comparire o peggiorare i sintomi neurologici. Il paziente deve essere informato di questa possibilità prima di iniziare la terapia, anche se i sintomi quasi sempre migliorano con il proseguo del trattamento.

Se persiste il peggioramento, è opportuno sostituire la penicillamina con il trientina.

Il trattamento con penicillamina è associato a effetti collaterali che possono determinare l'interruzione del trattamento nel 15-30% dei casi (*EASL, J Hepatol 2012*). Tali effetti collaterali si possono suddividere in precoci e tardivi. Gli effetti collaterali precoci si verificano durante le prime tre settimane di trattamento e sono dovuti a reazioni di ipersensibilità (ad es. febbre, manifestazioni cutanee, linfadenopatia) o a una tossicità midollare (neutropenia e trombocitopenia) o renale (proteinuria). Gli effetti collaterali tardivi si verificano dopo almeno tre settimane ma possono presentarsi anche dopo anni dall'inizio del trattamento e sono di tipo immuno-mediato, quali: Lupus Eritematoso Sistemico, nefrite, Sindrome Nefrosica, Sindrome di Goodpasture (codice di esenzione RG0060), Miastenia Gravis (codice di esenzione RFG101), di tipo tossico quali l'anemia aplastica, o di tipo degenerativo quali la elastosi perforante, la Cutis Laxa (codice di esenzione RN0500) o l'artropatia. La comparsa di anticorpi antinucleari avviene nei 10-15% dei casi senza comportare nel tempo lo sviluppo di patologia autoimmune e, pertanto, non deve essere di per sé considerata motivo di interruzione della terapia (*Seesle, J Inherit Metab Dis 2016*).

Trientina

La trientina, (trietilenetetramina-TETA), è un farmaco chelante che ha come indicazione di utilizzo nei pazienti intolleranti alla penicillamina (*Walshe, Lancet 1970; Scheimber IH, New Engl J Med 1987*). È disponibile in commercio in due formulazioni farmaceutiche: trientina tetracloridrato (TETA-4HCl) e trientina dicloridrato (TETA-2HCl). Rispetto alla penicillamina, la trientina ha un minor effetto cupruretico su base molare (*Walshe, Q J Med 1973*) e oltre all'effetti cupruretico sembrerebbe in grado di ridurre l'assorbimento intestinale di rame (*Stremmel W, Ann Transl Med 2021*).

I prodotti a base di trientina devono essere assunti a stomaco vuoto 1 ora prima dei pasti o 2 ore dopo il pasto in quanto il pasto riduce di circa il 30%-40% il suo assorbimento.

Il TETA-4HCl sembra avere una maggiore solubilizzazione intestinale rispetto al TETA-2HCl e di conseguenza una maggiore frazione e velocità di assorbimento, tanto da determinare, a parità di dose, una biodisponibilità di trientina base maggiore (*Weiss HI et al, Eur J Drug Metabolism Pharmacokinetics 2021*). Ciò rende ragione della differente posologia indicata nella scheda tecnica (*Weiss HI et al, Eur J Drug Metabolism Pharmacokinetics 2021*).

La trientina ha un profilo di tollerabilità e sicurezza migliore rispetto a quello della penicillamina (*Merle, Gut 2007*): gli effetti collaterali su base immuno-mediata si verificano in meno del 5% dei casi, mentre altri effetti indesiderati sono le reazioni dermatologiche orticarioidi, l'anemia sideropenica e sideroblastica, coliti, anche severe per lo più dose- dipendenti, rari casi di ipertransaminasemia. I disturbi più frequenti specie nelle fasi iniziali di trattamento sono la dispepsia e le irregolarità dell'alvo. Una migliore tollerabilità e una minore incidenza di effetti collaterali della trientina rispetto alla D-Pen con un'efficacia clinica sovrapponibile è stata dimostrata in uno studio retrospettivo (*Weiss et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2013*).

Zinco

I sali di zinco vengono utilizzati come farmaco di prima linea prevalentemente nei pazienti asintomatici o pre-sintomatici o vengono riservati nei pazienti a presentazione neurologica o alla terapia della fase di mantenimento. Lo zinco acetato è quello più utilizzato in quanto meglio tollerato a parità di efficacia con gli altri sali di zinco utilizzati in terapia (zinco solfato o gluconato).

I sali di zinco inducono un bilancio negativo del rame come conseguenza della soppressione dell'assorbimento intestinale di questo metallo (*Brewer et al, Ann Intern Med 1983; Hill, Hepatology 1987*).

La posologia dello zinco nell'adulto è di 50 mg di zinco elementare tre volte al giorno assunto separatamente dai pasti (almeno un'ora prima del pasto o due ore dopo). Nel bambino di età compresa tra i 6 e 15 anni la posologia è di 25 mg di zinco elementare tre volte al giorno, mentre la dose ottimale per i bambini sotto i 5 anni è di 25 mg due volte al giorno (*Schilsky LM et al, Hepatology 2022; Brewer GJ, Expert Opin Pharmacother 2001*).

Gli effetti collaterali dei sali di zinco più frequenti sono quelli gastrointestinali. In particolare, in uno studio condotto in giovani di età inferiore a 18 anni trattati con zinco solfato, il dolore addominale (epigastralgia) con pirosi e/o nausea sono stati osservati nel 42%. Questi sintomi si sono in parte attenuati con l'impiego di un inibitore di pompa protonica, con il passaggio a zinco acetato o alla penicillamina. Un altro effetto indesiderato meno comune è rappresentato da un aumento asintomatico dei livelli sierici di lipasi e amilasi. I sali di zinco hanno un migliore profilo di sicurezza e tollerabilità rispetto alla penicillamina e solo in meno dell'1% la terapia è stata interrotta per effetti collaterali gravi. La terapia combinata con i farmaci chelanti è generalmente sconsigliata.

Terapia fase iniziale

Penicillamina

Nella fase iniziale di terapia (fase di "decuppering"), le dosi raccomandate di penicillamina sono di 20 mg/Kg/die nei bambini, suddivise in tre somministrazioni, e di 15-20 mg/Kg/die nell'adulto, suddivise 2-4 somministrazioni. La penicillamina deve essere assunta a stomaco vuoto 1 ora prima dei pasti o 2 ore dopo i pasti, in quanto, se assunta durante il pasto, il suo assorbimento è diminuito di circa il 50%. Al fine di migliorare la tollerabilità della penicillamina e di ridurre il rischio di peggioramento del quadro neurologico nelle fasi iniziali di terapia, è consigliabile partire da dosaggi bassi (150-300 mg/die) ed aumentare progressivamente la dose ogni 4-7 giorni fino a raggiungere la posologia prevista.

Poiché la penicillamina è un antimetabolita della vitamina B (piridossina) è necessaria una supplementazione con tale vitamina (25 mg/die) in singola dose tre volte la settimana.

Trientina

TETA-4HCl

Adulto: 450 - 975 mg di trientina.

Bambino: 225 - 600 mg di trientina.

TETA-2HCl

Adulto: 1200 -2400 mg corrispondenti 800 a 1600 mg di trientina nell'adulto.

Bambino: 600- 1500 mg corrispondenti a 400-1000 mg di trientina.

Sali di zinco

Il sale di zinco commercializzato in Italia al momento della stesura del presente PDTA è lo zinco acetato. Lo schema terapeutico consigliato è il seguente:

- bambini 6 anni = dosi raccomandate di 25 mg, due volte al giorno, un'ora prima o due-tre ore dopo i pasti;
- bambini da 6 a 16 anni (con peso corporeo < 57 kg) = dosi raccomandate di 25 mg, tre volte al giorno, un'ora prima o due-tre ore dopo i pasti;
- bambini di età \geq 16 anni con peso corporeo > 57 kg = dosi raccomandate di 50 mg, tre volte al giorno, un'ora prima o due-tre ore dopo i pasti;
- adulti = dosi raccomandate di 150 mg al giorno in tre somministrazioni, un'ora prima o due-tre ore dopo i pasti (dose massima = 50 mg per cinque volte al giorno).

Terapia nella fase di mantenimento

Dopo un trattamento adeguato con un farmaco chelante, i pazienti stabili possono continuare ad assumere un chelante a dosaggio più basso o passare ad una terapia con zinco.

Il timing di questo cambio di terapia sia nei pazienti adulti con malattia epatica, sia nei pazienti pediatrici, non è identificato con precisione da nessuno studio.

Dal punto di vista pratico può essere preso in considerazione in seguito alla normalizzazione delle transaminasi e degli altri test epatici e in presenza di un'escrezione urinaria di rame compresa tra 500 e 250 mcg/24 ore in un paziente aderente alla terapia.

Non ci sono dati relativi al fatto che lo zinco SIA in grado di evitare nel lungo termine la progressione della malattia epatica, anche se questa è stabilizzata mentre il vantaggio del trattamento a lungo termine con lo zinco è legato alla sua migliore tollerabilità.

Opzioni farmacologiche nella fase di mantenimento

Penicillamina

10-12 mg/Kg/die suddivise in due somministrazioni (*EASL, J Hepatol 2012*). Per la dose di mantenimento è consigliato un dosaggio di 10-15 mg/Kg/die in due somministrazioni giornaliere 1 h prima o 2 h dopo i pasti (*Schilsky LM et al, Hepatol 2022*).

Sinteticamente, l'adeguatezza del trattamento con penicillamina può essere valutata sulla base dei seguenti elementi:

- aumento (> 1000 mcg/24 ore) dell'escrezione urinaria di rame (valore tipico della fase iniziale);
- durante la fase di mantenimento avremo valori tra 150-500 mcg/24 h dell'escrezione urinaria di rame (valori di escrezione urinaria in aumento indicano scarsa compliance di rame 200 mcg/die possono essere indicativi di una scarsa compliance alla terapia) (*Schilsky LM et al, Hepatology 2022*);
- miglioramento dei test di funzionalità epatica (transaminasi, indici di funzione).

Trientina:

- trientina tetracloridrato, equivalente a 150 mg di trientina (cp): 450- 750 mg/ die suddivisi in due somministrazioni;
- 300 mg di trientina dicloridrato, equivalenti a 200 mg di trientina (cp): 900-1500 mg/die (corrispondenti a 600-1000 mg/die di trientina) suddivisi in due somministrazioni.

Zinco

150 mg/die suddivisi in tre somministrazioni (un'ora prima o due-tre ore dopo i pasti); per i pazienti in età pediatrica valgono le indicazioni riportate in precedenza.

Trattamento sintomatico per i pazienti con sintomi neurologici

- distonia: anticolinergici, baclofen, benzodiazepine, neurolettici a differente meccanismo d'azione,
- corea: neurolettici a differente meccanismo d'azione,
- rigidità: L-dopa associata ad inibitore anidraasi carbonica, dopanimoagonisti,
- tremore: anticolinergici, beta-bloccanti, L-dopa associata ad inibitore anidraasi carbonica,
- spasticità: baclofen, benzodiazepine, dantrolene.

Trattamento del paziente asintomatico

Nei pazienti asintomatici o pre-sintomatici, identificati attraverso lo screening dei familiari di un caso indice, la terapia con zinco o con un agente chelante come la penicillamina in caso di presenza concomitante di cirrosi è cruciale per prevenire i sintomi della patologia e/o la progressione della stessa. L'utilizzo dello zinco è preferibile nei bambini pre-sintomatici.

Terapia nella fase avanzata

Trapianto di fegato

I pazienti con cirrosi avanzata che non rispondono alla terapia medica o con un esordio caratterizzato da un'insufficienza epatica acuta devono essere candidati a trapianto epatico. Il fegato trapiantato non presenta il difetto della produzione/funzione della ATP7B che caratterizza la malattia di Wilson e quindi rappresenta la risoluzione definitiva della malattia. Per tale motivo i pazienti trapiantati devono sospendere la terapia anti Wilson.

TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

In casi selezionati lo specialista del Presidio RMR può prescrivere l'impiego di trattamenti non farmacologici (dispositivi medici, integratori, prodotti destinati ad una alimentazione particolare) qualora gli stessi siano inclusi nei LEA o, se extra-LEA, nel PDTA condiviso a livello regionale.

INTERVENTI CHIRURGICI

Tipo di Intervento	Indicazioni
Trapianto di fegato.	Pazienti con cirrosi avanzata che non rispondono alla terapia medica o con un esordio caratterizzato da un'insufficienza epatica acuta.

PIANO RIABILITATIVO

Per consentire l'erogazione delle cure, secondo Progetti Riabilitativi ad hoc, ai cittadini affetti da malattie rare esenti contenute nell'apposito elenco ministeriale, il medico specialista del Presidio di Rete può redigere l'apposita Scheda per la stesura del Progetto Riabilitativo Individuale (anche in deroga alle limitazioni previste sul numero dei trattamenti).

Tipo di Intervento	Indicazioni
Fisioterapico.	Per contrastare i sintomi del ritardo psicomotorio.
Psicomotorio.	Ipotonia, ritardo motorio, ritardo mentale.
Logopedico.	Disturbi della produzione del linguaggio.
Psicologico.	Supporto al paziente e alla sua famiglia, contatto con la scuola.

Aspetti assistenziali

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare consulta:

- Sito web Regione Lombardia - sezione dedicata alle [Disabilità](#)
- Guida " [Invalidità civile e Legge 104: tutti i diritti dei malati rari](#) " - Sportello Legale OMAR, Novembre 2020
- Sito web Agenzia delle Entrate - [Agevolazioni per le persone con disabilità](#)

GESTIONE DELL'EMERGENZA-URGENZA

In caso di presentazione della malattia di Wilson come insufficienza epatica o in caso di cirrosi scompensata soprattutto nei pazienti che hanno interrotto volontariamente la terapia, è necessario allertare il Centro Trapianti di fegato di riferimento e attivare il ricovero presso unità specialistica.

Monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

L'assistito riconosciuto esente ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli essenziali di assistenza (LEA), efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale è affetto e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.

Il follow-up del paziente con malattia di Wilson si pone principalmente tre obiettivi: il controllo dell'andamento clinico della malattia, il monitoraggio della terapia in termini di adeguatezza e di effetti collaterali e il controllo l'aderenza del paziente alla terapia stessa.

Al momento della diagnosi e prima dell'inizio della terapia deve essere effettuata una valutazione epatologica, una valutazione neurologica con utilizzo di scale standardizzate con score quantitativi (ad es. la Unified Wilson's disease Rating Scale - UWDRS) e una visita psichiatrica.

Dopo l'inizio della terapia la frequenza del follow-up dovrebbe essere individualizzata. La frequenza del monitoraggio dipende dalla gravità della malattia e l'evoluzione della malattia neurologica. Nei primi 2 mesi dovrebbero essere valutati ogni 2 settimane, poi una volta al mese fino al sesto mese, poi ogni 3 mesi fino al primo anno o fino a quando hanno raggiunto la stabilità clinica. Nella fase di mantenimento i controlli dovrebbero essere effettuati ogni 6 o 12 mesi a seconda della gravità della malattia.

In Appendice II: Flowchart fase terapeutica e di follow-up.

Esame/Procedura	Indicazioni
<ul style="list-style-type: none"> - Dosaggio ceruloplasmina, - cupremia, zinchemia, - test di funzionalità epatica, - esame emocromocitometrico con formula, - cupruria e zincuria su raccolta urine delle 24 ore, - elettroliti e funzione renale, - funzionalità pancreatica, - anticorpi antinucleo (in corso di terapia con penicillamina), - esame urine (in corso di terapia con penicillamina), - proteinuria delle 24 ore (in corso di terapia con penicillamina). 	Ogni 6 mesi
<ul style="list-style-type: none"> - Ecografia addome. 	Ogni 12 mesi, ogni 6 mesi se il paziente è cirrotico.
<ul style="list-style-type: none"> - MOC, - RMN encefalo. 	Ogni 24 mesi.
<ul style="list-style-type: none"> - TC addome superiore, - EEG, - ECG, - ecocardiogramma. 	Sulla base di necessità cliniche.

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

Visita specialistica	Indicazioni
<ul style="list-style-type: none"> - Oculista. 	Ogni 6 mesi.
<ul style="list-style-type: none"> - Neurologo/neuropsichiatra infantile, - epatologo, - neuropsicologo, - ematologo, - nefrologo, - ginecologo, - gastroenterologo. 	Sulla base di necessità cliniche.

Note sulla transizione di cure dall'età pediatrica a quella adulta

Definiscono i criteri e le modalità per strutturare e migliorare progressivamente il processo di transizione dal Presidio di Cura pediatrico al Presidio di Cura per adulti.

La sopravvivenza nell'età adulta delle persone con malattie rare ad esordio pediatrico o neonatale, come nella

Malattia di Wilson, è oggi diventata una realtà importante e ha fatto emergere la necessità di coinvolgere la medicina dell'adulto. Il passaggio dall'età pediatrica a quella adulta comporta però una serie complessa di transizioni, alcune proprie della persona e della sua famiglia, altre dell'evolversi della malattia e della trasformazione dei bisogni del paziente, altre dei contesti e degli ambienti di cura, altre ancora delle competenze ed esperienze dei professionisti.

La transizione dovrebbe prevedere:

- una valutazione comune del paziente e della famiglia da parte del pediatra, del medico specialista (epatologo o neurologo) e del case-manager. Momento necessario per introdurre alla famiglia il nuovo curante, ma anche per introdurre al nuovo curante le problematiche attive e quelle da sorvegliare del paziente;
- l'individuazione delle problematiche da affrontare, pianificando gli interventi e la rete di specialisti necessari;
- l'individuazione di un case manager costituisce un importante punto di contatto tra il paziente, la famiglia, il territorio e l'ospedale. È inoltre la figura che assicura il coordinamento dei medici coinvolti nella gestione del paziente.

La rete multispecialistica, già strutturata per la gestione dei bambini e giovani adulti con Malattia di Wilson necessita quindi di integrazione di specialisti che hanno competenza sulle patologie dell'adulto, nell'ottica di un approccio multidisciplinare e i continuità delle cure e dell'assistenza.

Profilo assistenziale in corso di gravidanza

La malattia di Wilson è compatibile con una gravidanza normale, purché non vi sia una cirrosi avanzata con importante ipertensione portale come, d'altra parte, in tutti i casi di cirrosi con eziologia diversa.

Nelle donne con malattia di Wilson la terapia deve essere condotta per tutta la durata della gravidanza. L'interruzione della terapia può causare insufficienza epatica acuta e favorire il rischio di aborto spontaneo. Dati forniti da studi internazionali indicano che l'utilizzo di agenti chelanti e sali di zinco è associato con migliori outcome di madre e feto. Il dosaggio dei sali di zinco deve essere mantenuto costante durante tutta la gravidanza; al contrario il dosaggio dei farmaci chelanti dovrebbe essere ridotto del 30-40% a partire dal primo trimestre di gravidanza durante la gravidanza e in modo particolare durante l'ultimo trimestre per consentire una migliore guarigione della ferita in caso di taglio cesareo. Poco è conosciuto relativamente all'escrezione nel latte materno di questi farmaci per cui l'allattamento naturale viene sconsigliato.

L'adeguatezza del trattamento con penicillamina può essere valutata sulla base dei seguenti elementi:

- aumento (> 1000 mcg/24 ore) dell'escrezione urinaria di rame (valori di escrezione urinaria di rame 200 mcg/die possono essere indicativi di una scarsa compliance alla terapia),
- miglioramento dei test di funzionalità epatica (transaminasi, indici di funzione).

La dose di mantenimento della penicillamina è 750-1000 mg/die divisa in 2 dosi.

Sviluppo di dataset minimo di dati

Vengono indicati i parametri essenziali da raccogliere nella fase di certificazione dell'esenzione (dati anamnestici o comunque collegabili alla diagnosi della malattia) e durante il follow-up

INDICI DI OUTCOME PROPOSTI

Valutazione della risposta clinica

La risposta alla terapia è relativamente rapida: nel giro di 3-6 mesi si osserva un miglioramento della funzione epatica fino alla normalizzazione dei tests epatici nell'arco di 1 anno. Il miglioramento dei sintomi neurologici è più lento di quello della funzione epatica e può essere osservato anche dopo 4 anni dall'inizio del trattamento (*Grimm G, Lancet 1990*). Nel lungo termine si può osservare anche la scomparsa dell'anello di KF.

Valutazione dell'aderenza alla terapia

La valutazione della aderenza alla terapia si basa su dati clinici e dati di laboratorio. Un peggioramento del quadro clinico e un'alterazione delle transaminasi devono far pensare in prima ipotesi a una scarsa aderenza alla terapia. La cupruria/24h non sempre è in grado di individuare i pazienti non aderenti in cui può essere non solo sotto i 200 mcg /24h ma anche elevata e comunque al di sopra del range terapeutico indicato. Un test che sembra più sensibile anche se non facile da effettuare, dal punto di vista pratico, è la determinazione della cupruria/24h dopo sospensione per 48 ore del farmaco chelante. Il valore di cupruria ottenuto esprimerebbe l'entità del pool di rame libero e del contenuto di rame nell'organismo. Nel paziente aderente alla terapia tale valore risulta nel range di normalità ed è inferiore a 50 mcg/24 ore; nel paziente senza compliance alla terapia il valore risulta, nella maggior parte dei casi, più elevato.

Per l'interpretazione dei valori della cupruria durante la terapia dei pazienti con malattia di Wilson è possibile fare riferimento alla tabella in Appendice III.

Caratteristiche della Rete Regionale

Il Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001 "Regolamento di istituzione della Rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie" ha dato l'avvio in Italia alle azioni programmatiche orientate alla tutela delle persone con malattie rare.

Il Decreto del 2001 ha individuato inizialmente 284 singole malattie e 47 gruppi comprendenti più malattie rare afferenti, a cui applicare la normativa. Nel gennaio 2017 l'elenco è stato ampliato a 339 malattie e 114 gruppi, per un totale di 453 codici di esenzione.

Sin dall'inizio delle attività della Rete nazionale delle malattie rare, l'individuazione dei Centri di riferimento per le diverse malattie rare - denominati Presidi - è stata affidata alle Regioni e Province Autonome. I Presidi devono essere in possesso di documentata esperienza specifica per le malattie o per i gruppi di malattie rare, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ivi inclusi, per le malattie che lo richiedano, servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico - molecolare.

Successivamente, in attuazione dell'art. 9 della [Legge 175/2021](#), il documento di [Riordino della Rete Nazionale delle Malattie Rare](#) ha disciplinato i compiti e le funzioni dei Centri di Coordinamento, dei Centri di Riferimento (Presidi) e dei Centri di Eccellenza che partecipano allo sviluppo delle [Reti di Riferimento](#)

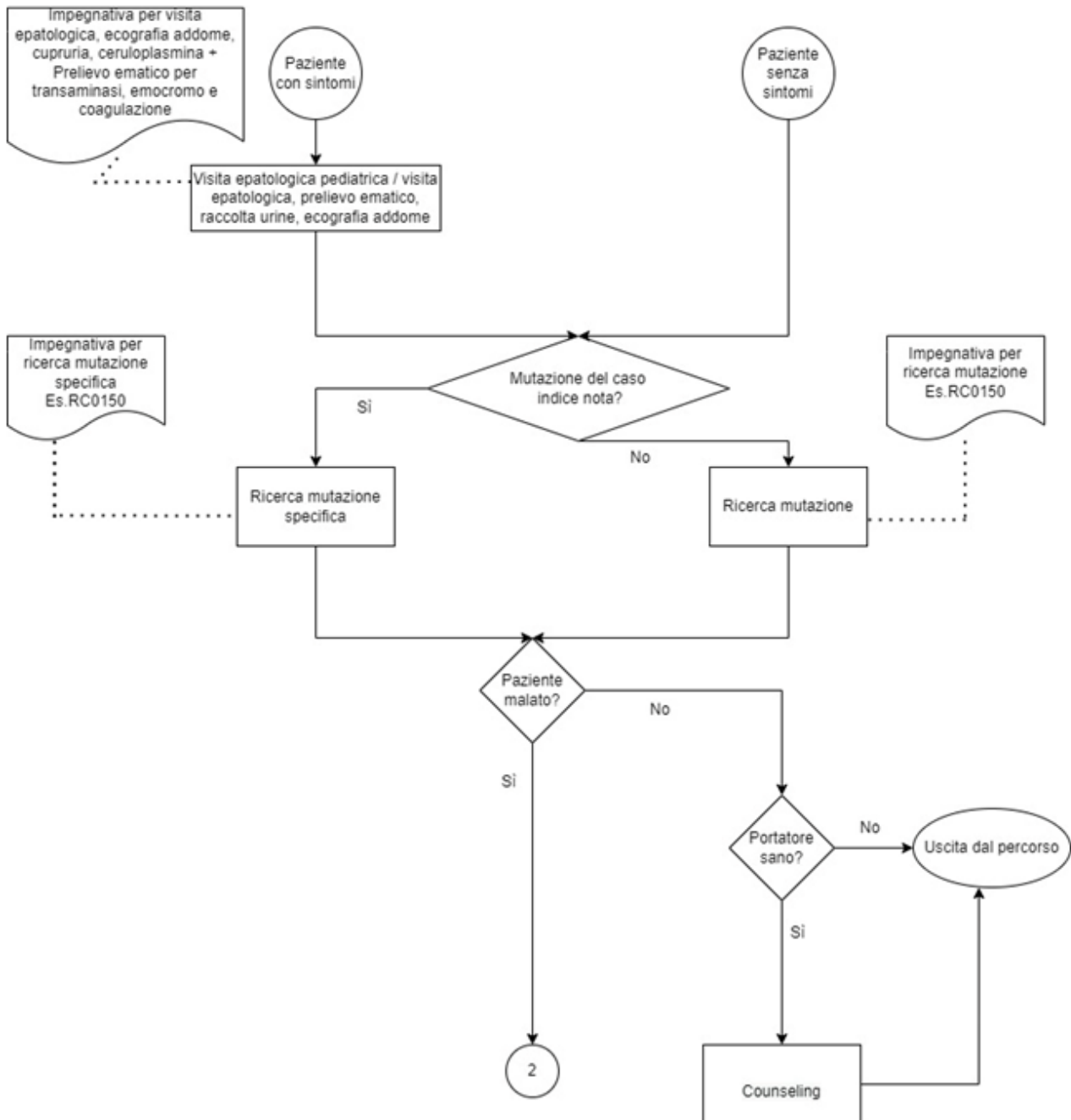
[Europee](#) 

Le informazioni relative alle caratteristiche dei diversi Presidi sono a disposizione in un Database costantemente aggiornato sul sito della [Rete regionale malattie rare](#).

Le Disposizioni Nazionali e Regionali per l'organizzazione, il monitoraggio e l'aggiornamento della Rete per le malattie rare, sono consultabili attraverso l'area dedicata alle [Norme di Riferimento](#).

FLOWCHART FASE DIAGNOSI

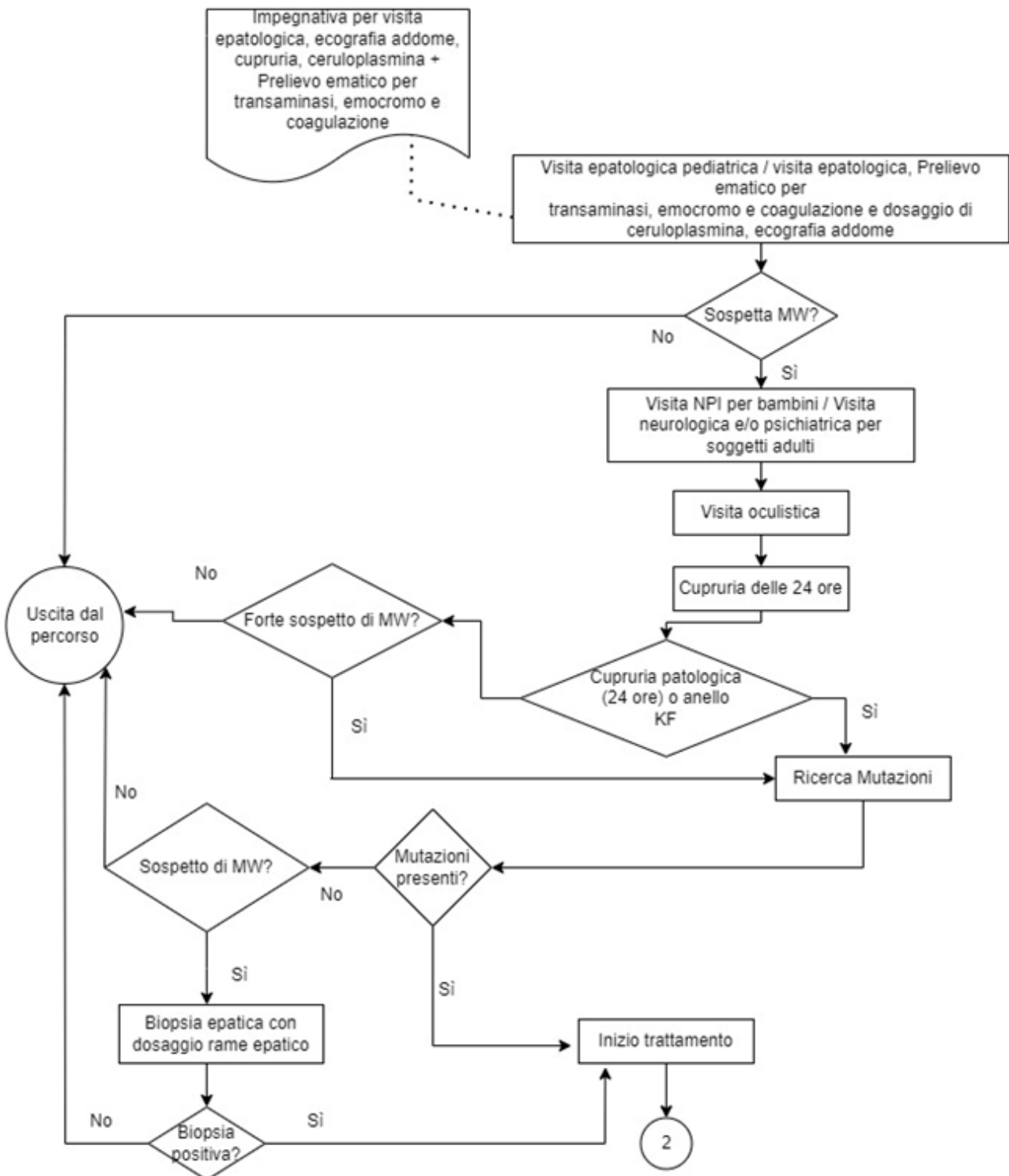
Bambino/adulto con familiarita' per MW



Appendice I/b

FLOWCHART FASE DIAGNOSI

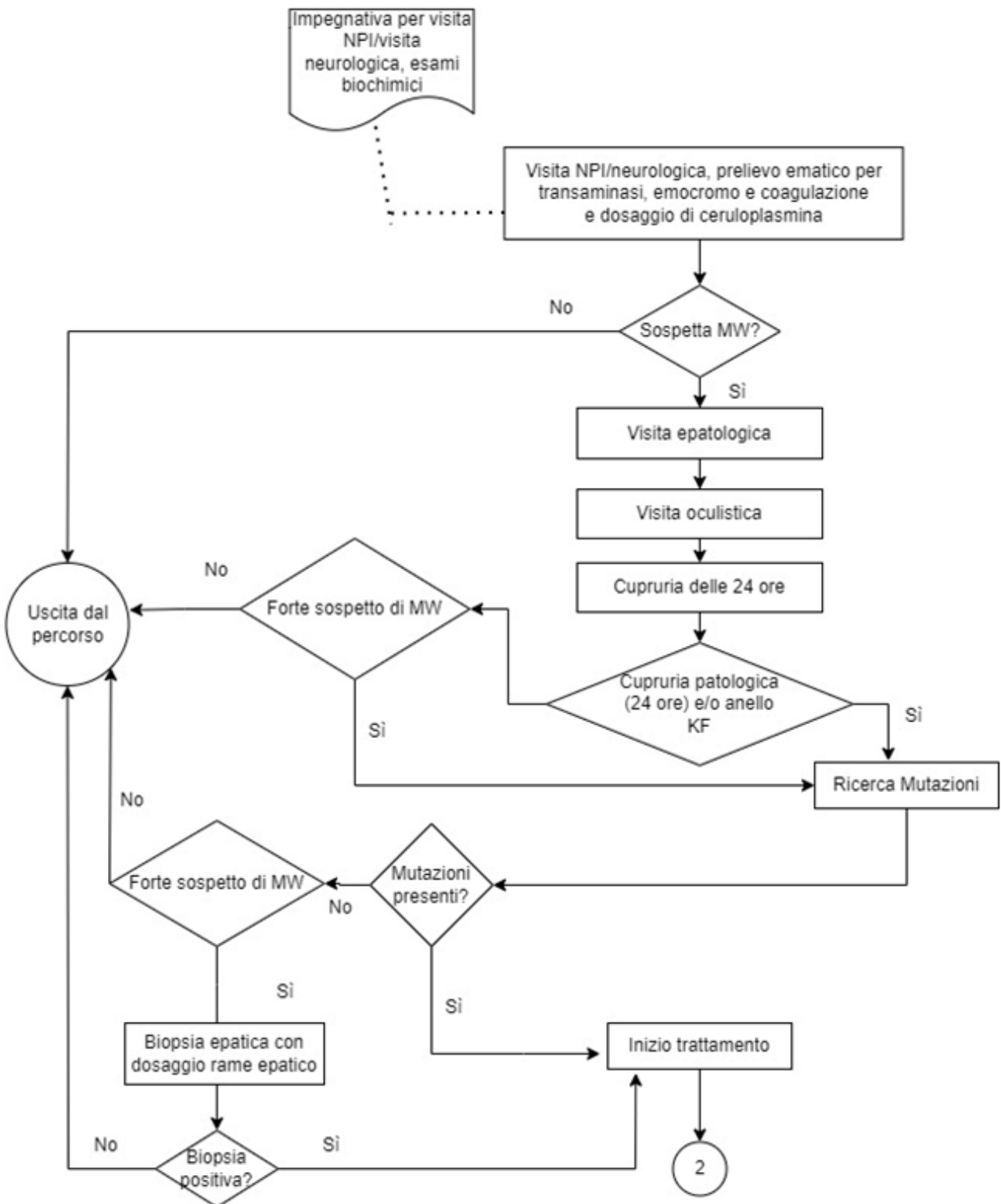
Bambino/adulto con ipertransaminasemia, epatomegalia, fegato steatosico di natura da determinare



Appendice I/c

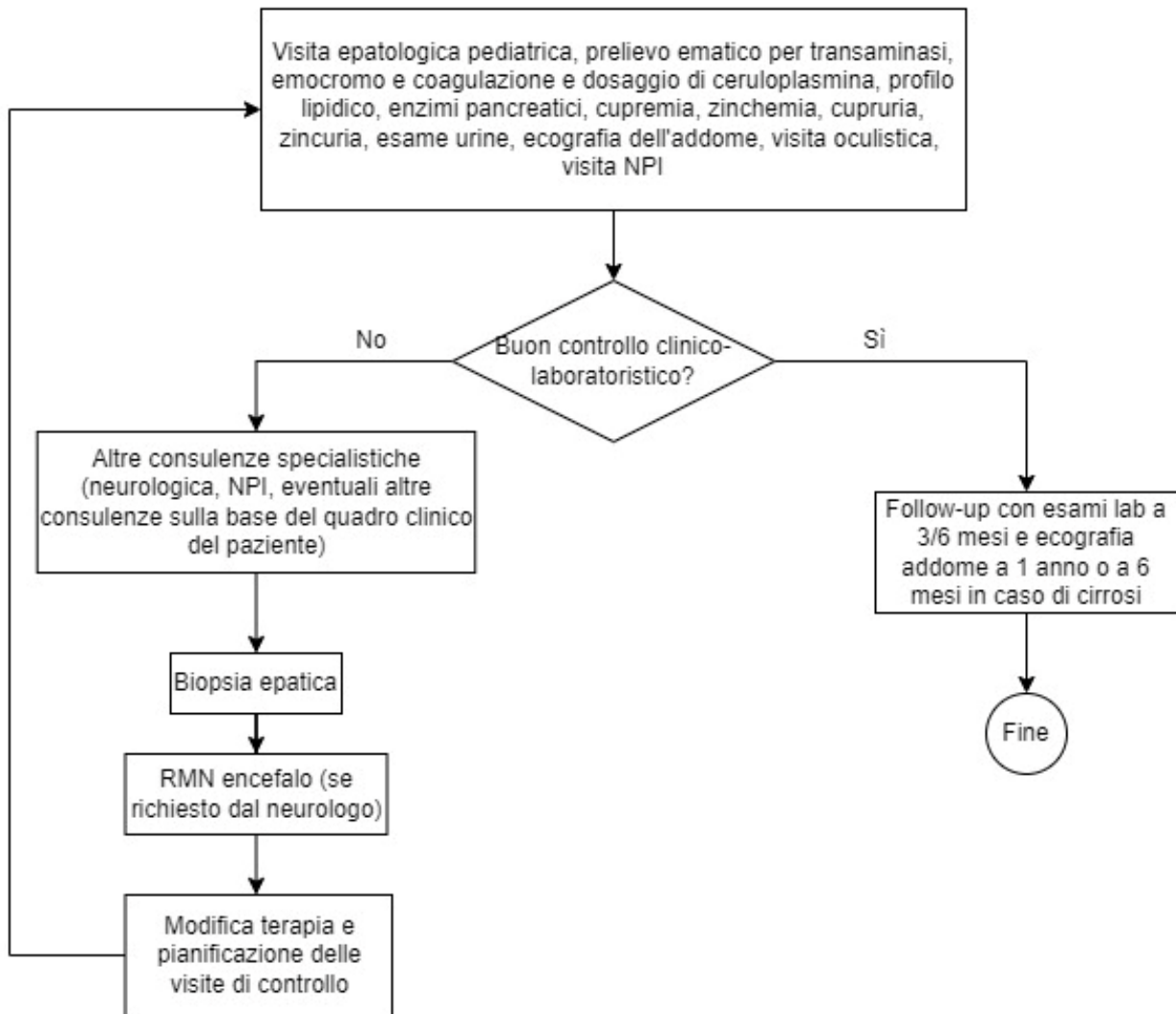
FLOWCHART FASE DIAGNOSI

Bambino/adulto con sintomi psichiatrici/neurologici suggestivi di MW



FLOWCHART FASE TERAPEUTICA E DI FOLLOW-UP

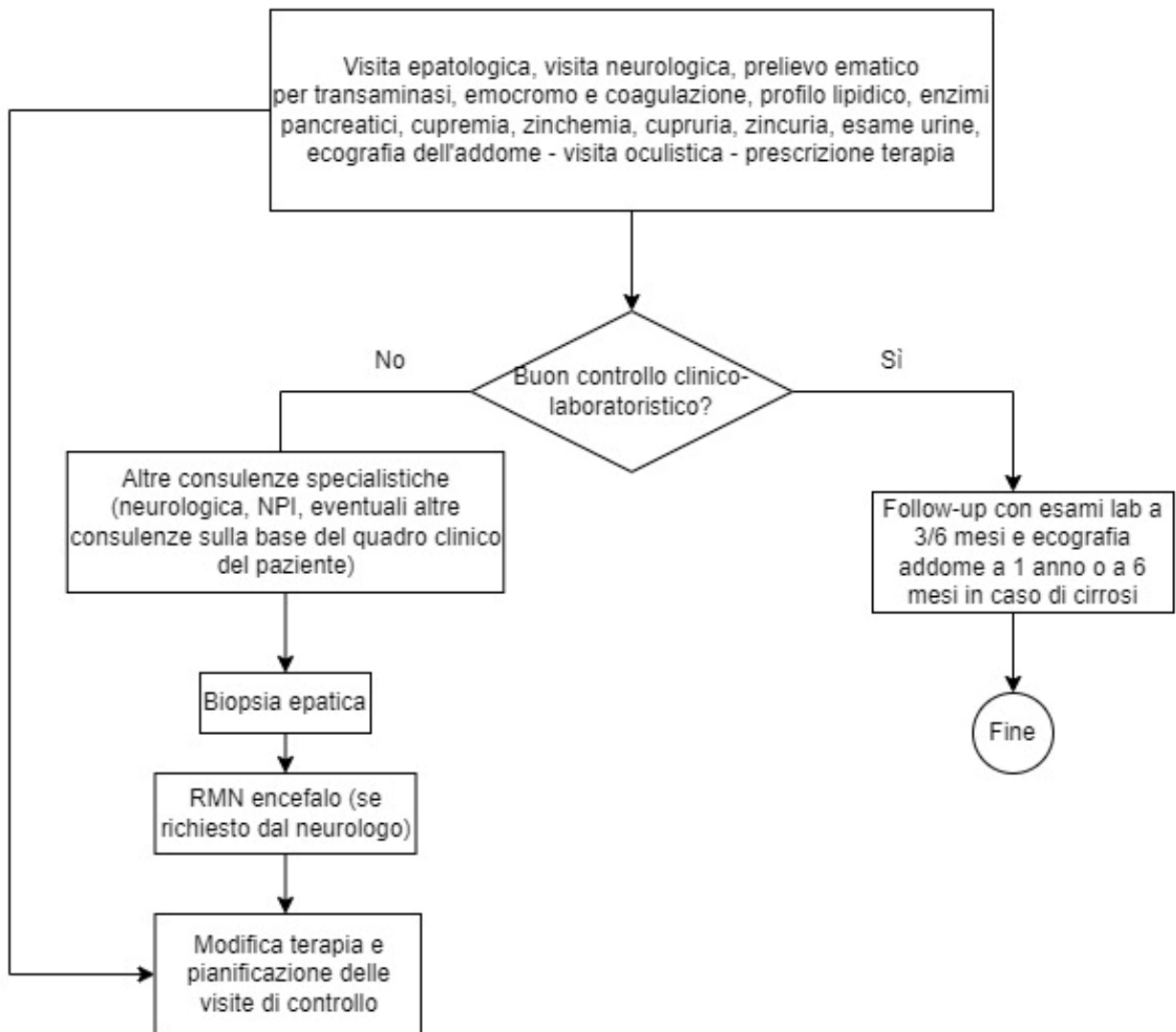
Bambino con MW accertata



Appendice II/b

FLOWCHART FASE TERAPEUTICA E DI FOLLOW-UP

Adulto con MW accertata non ancora in trattamento/adulto con MW accertata già in trattamento



Appendice III

INTERPRETAZIONE DEI VALORI DELLA CUPRURIA, SU RACCOLTA URINE DELLE 24H, DURANTE LA TERAPIA DEI PAZIENTI CON MALATTIA DI WILSON

Trattamento	Target terapeuticoCupruria mcg/24h	Overtreatment o non – aderenza terapeutica
Penicillamina.	250-500/200-500	< 100
Trientina.	150-250/150-500	< 100
Zinco.	30-120/< 100	< 20

Schilsky LM et al, Hepatology 2022.

Bibliografia essenziale

Schilsky L.M. et al.

A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson Disease: 2022 Practice guidance on Wilson Disease from the American Association for the Study of Liver Disease
Hepatology. 2022 Dec 7.

Socha P, Czlonkowska A, Janczyk W, Litwin T.

Wilson's disease- management and long term outcomes.
Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2022 Feb-Mar;56-57:101768.

Stremmel W, Weiskirchen R.

Therapeutic strategies in Wilson disease: pathophysiology and mode of action.
Ann Transl Med. 2021 Apr; 9(8): 732.

Fernando M, van Mourik I, Wassmer E, Kelly D.

Wilson disease in children and adolescents.
Arch Dis Child. 2020 May;105(5):499-505.

Ferenci P, Ott P.

Wilson's disease: Fatal when overlooked, curable when diagnosed.
J Hepatol. 2019; 71:222-224.

Saroli Palumbo C, Schilsky ML.

Clinical practice guidelines in Wilson disease.
Ann Transl Med. 2019; 7(Suppl 2): S65.

Pfeiffenberger J, et al.

Pregnancy in Wilson's disease: Management and outcome.
Hepatology. 2018; 67:1261-1269.

Socha P, et al.

Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.
J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 66:334-344.

Ferenci P.

Diagnosis of Wilson disease.
Handb Clin Neurol. 2017;142:171-180.

Schilsky ML.

Wilson disease: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment.

Clin Liver Dis (Hoboken). 2014 May 27;3(5):104-107.

Ferenci P.

Whom and how to screen for Wilson disease.

Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2014; 8:513-20.

European Association for the Study of the Liver.

EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease.

J Hepatol. 2012 Mar;56:671-85.

Roberts EA, Schilsky ML.

Diagnosis and treatment of Wilson Disease: an update (AASLD Guidelines).

Hepatology 2008; 6: 2089-2111.

Kim J, Kim IO, Kim WS, Cheon JE, Moon , Kwon JW.

MR Imaging of the Brain in Wilson Disease of Childhood: Findings before and after treatment with clinical correlation.

AJNR Am J Neuroradiol 2006; 27: 1373-8.

Iorio R, D'Ambrosi M, Marcellini M.

Persistence of elevated aminotransferases in Wilson's disease despite adequate therapy.

Hepatology 2004; 39: 1173-4.

Brewer GJ.

Zinc acetate for the treatment of Wilson's disease.

Expert Opin Pharmacother. 2001 Sep;2(9):1473-7.

Ryan A, Nevitt SJ, Tuohy O, Cook P.

Biomarkers for diagnosis of Wilson's disease.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 11. Art. No.: CD012267.

Redazione a cura degli specialisti dei Presidi della Rete Regionale Malattie Rare - Lombardia
Data prima edizione Dicembre 2010

Ulteriori revisioni:

07-2016

03-2018

07-2024

Per l'elenco completo dei partecipanti al progetto consulta il documento
" **Composizione Gruppo di lavoro** "

Per ulteriori informazioni:

Web: <http://malattierare.marionegri.it> - E-mail: raredis@marionegri.it

Telefono: 035-4535304

Riferimenti bibliografici

I contenuti del presente documento possono essere utilizzati citando la fonte originale:

Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

WILSON MALATTIA DI - RC0150

A cura degli specialisti della Rete Regionale per le Malattie Rare - Lombardia

Data prima edizione Dicembre 2010

Ulteriori revisioni:

07-2016

03-2018

07-2024

<https://malattierare.marionegri.it/index.php/pdta-schede>

Stampato il: 15/07/2024



Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle
malattie rare ai sensi del D.M 18 maggio 2001, n. 279