



Regione Lombardia
Sanità

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

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

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 ad un progressivo accumulo di rame nei tessuti specialmente a livello epatico, cerebrale e corneale.

Il rame è un minerale essenziale per la produzione di globuli rossi, emoglobina e transferrina, ed è cofattore di molti enzimi della catena mitocondriale. Viene assorbito nell'intestino insieme alle proteine ricche di zolfo.

Il 90-95% del rame è trasportato nel sangue legato alla ceruloplasmina, il rimanente è legato in modo labile a complessi aminoacidici o all'albumina e viene scambiato facilmente con i tessuti (il cosiddetto rame libero).

In corso di malattia aumenta la quota di rame libero e ciò rende ragione del fatto che il metallo viene rilasciato e si accumula molto facilmente anche in altri organi. Il rame viene metabolizzato dal fegato e viene escreto attraverso la bile che rappresenta la principale via di eliminazione dall'organismo.

Fegato, reni e cuore hanno il maggior contenuto di rame nell'organismo. Nel soggetto normale la concentrazione ematica del metallo varia da 60 a 120 mcg/dl mentre l'escrezione urinaria è trascurabile (40 mcg/24 ore).

I cibi che contengono una maggior concentrazione di rame sono fegato, ostriche, crostacei, cereali integrali, noci, legumi e cioccolato.

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; 400 sono le mutazioni ad oggi descritte.

CLINICA DELLA MALATTIA DI WILSON

La presentazione è diversa in termini di 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).

Talora la malattia può presentarsi con una complicanza 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 alterazioni comportamentali. Effettivamente è proprio la combinazione di un disturbo del movimento associato a sintomi psichici 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 psichici non hanno specificità assoluta: frequentemente prendono la forma di un comportamento incongruo, irritabilità, depressione, alterazioni della sfera cognitiva, allucinazioni ed idee deliranti. E' da sottolineare che i sintomi psichici 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, 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 4 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, epatite acuta, epatite cronica, cirrosi, epatite fulminante con eventuale emolisi associata. 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 con:

- manifestazioni renali che includono una litiasi renale con acidosi tubulare renale o una sindrome di Fanconi
- manifestazioni oculari per accumulo di rame nel cristallino (cataratta) e nella membrana di Descemet della cornea (anello di Kayser Fleischer)
- manifestazioni scheletriche: osteoporosi precoce o artriti
- altro: cardiomiopatia, pancreatite, ipoparatiroidismo, infertilità o aborti ripetuti

Popolazione a cui rivolgersi (criteri d'ingresso)

La malattia di Wilson deve essere presa in considerazione in bambini sopra l'anno di età e in adulti con uno dei seguenti sintomi:

- 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
 - modificazioni 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 se non è un criterio di esclusione di malattia di Wilson.

Diagnosi differenziale:

- ipertransaminemia 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 od 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

ELEMENTI CLINICI

La malattia di Wilson deve essere sospettata in individui sopra l'anno di età che presentino combinazioni variabili di disturbi epatici, neurologici e psichiatrici.

Anelli di Kayser-Fleischer da accumulo di rame a livello corneale.

DATI LABORATORISTICI

Le indagini di primo livello utili per la diagnosi, da effettuare in coloro cui si pone sospetto di malattia sono: ceruloplasmina, cupruria/24 ore, cupremia, visita oculistica per la ricerca dell'anello di Kayser-Fleischer.

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

- 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.

- 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. In tali casi sono necessari ulteriori accertamenti. E' consigliabile che la determinazione della cupruria venga effettuata nei laboratori dei Presidi di riferimento o che comunque abbiano un'esperienza specifica e non occasionale.

- 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. La determinazione della cupremia e della ceruloplasmina consentono perciò di calcolare il rame libero per differenza applicando la seguente formula: cupremia - rame ceruloplasminico (corrispondente a ceruloplasminemia x 0,3%).

I valori normali di rame libero sono 10 mg/dl.

Nella pratica il calcolo del rame libero è sempre problematico e molto approssimativo in quanto la misurazione della cupremia e della ceruloplasminemia è poco accurata nella maggior parte dei casi.

- Visita oculistica con lampada a fessura per la ricerca dell'anello di Kayser-Fleischer

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)
- Anelli di Kayser-Fleischer +++ (suggestivo)

ELEMENTI STRUMENTALI

Indagini di secondo livello

- Biopsia epatica con dosaggio del rame su tessuto secco (indagine di secondo livello). 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 - necessari ulteriori approfondimenti - (suggestivo)

40-50 mcg/g di tessuto parenchimale secco (improbabile)

Accertamenti strumentali utili per la stadiazione della malattia ma non essenziali per la diagnosi:

- tomografia computerizzata (TC), risonanza magnetica nucleare (RMN), tomografia a emissione di positroni (PET e SPECT) dell'encefalo
- potenziali evocati uditivi
- elettroencefalogramma
- tests neuropsicologici
- ecografia epatica

- TC addome superiore con mezzo di contrasto
- esofagogastroduodenoscopia (EGDS) in caso di cirrosi
- mineralometria ossea computerizzata (MOC) in due sedi
- elettrocardiogramma (ECG)
- ecocardiogramma

Relativamente alle tecniche di neuroimaging (TAC, 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.

E' 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 Spin Echo standard (densità protonica e T2 dipendenti), FLAIR, sequenze in echo di gradiente (GRE o GE) o acquisizioni Eco Planare (EPI).

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.

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"**.

ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

Non applicabile

Criteria terapeutici

Per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici, consultare le specifiche disposizioni regionali in materia: **clicca qui**.

TERAPIE MEDICHE

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 la compliance al regime terapeutico.

Deve essere fatto uno sforzo primario per ridurre l'assunzione di rame a meno di 1 mg/die tramite una dieta iporameica, soprattutto durante il primo anno di terapia.

Fase pre-sintomatica

- farmaco di scelta: ZINCO ACETATO DIIDRATO (cps 25 mg o 50 mg)

Presentazione epatica e neurologica

- farmaci di scelta:

PENICILLAMINA CLORIDRATO (D-penicillamina cpr 150 mg)*

TRIENTINE DICLORIDRATO (Trietilene tetramina diidrocloreuro cps 250 mg)**

Presentazione neurologica o neuropsichiatrica

- farmaco di scelta: ZINCO ACETATO DIIDRATO (cps 25 mg o cps 50 mg)§

Insufficienza epatica acuta

- plasmferesi, trapianto di fegato

* La D-PENICILLAMINA è stata inserita nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) ai sensi della Legge 23 dicembre 1996 n. 648 per la terapia della malattia di Wilson [Determinazione 7 giugno 2011 - Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA); G.U. n. 141 del 20 giugno 2011].

** TRIENTINE DICLORIDRATO: l'anemia sideroblastica (dal momento che tale farmaco è un chelante del ferro) è il solo effetto collaterale riportato:

- bambini 10 anni: dosi raccomandate di 20 mg/kg di peso corporeo in tre somministrazioni, un'ora o due ore dopo i pasti

- adulti: 750-1500 mg/die in tre-quattro dosi, un'ora o due ore dopo i pasti.

L'adeguatezza e l'aderenza al trattamento con trientina si valuta tramite l'osservazione di:

- escrezione (200-500 mcg/24 ore) urinaria di rame nella raccolta urine delle 24 ore. Valori di escrezione urinaria di rame 200 mcg/die possono essere indicativi di una scarsa compliance alla terapia.

- normalizzazione dei livelli di rame plasmatico non legato alla ceruloplasmina. Valori elevati (> 15 mcg/dl) di rame non legato alla ceruloplasmina sono indicativi di scarsa compliance.

La terapia chelante con TRIENTINE DICLORIDRATO è erogabile a totale carico del SSN ai sensi della Legge 23 dicembre 1996 n. 648 per il trattamento della malattia di Wilson in pazienti per i quali la D-penicillamina sia inefficace, insufficientemente efficace, non tollerata o controindicata (Determinazione 8 luglio 2011 - AIFA; G.U. n. 258 del 03 novembre 1999 - ulteriore modifica della Determinazione 28 aprile

2008 - AIFA; G.U. n. 108 del 09 maggio 2008).

§ L'altro farmaco disponibile per la terapia della malattia di Wilson è lo ZINCO SOLFATO , ACETATO o GLIUCONATO: interferisce con l'assorbimento di rame a livello intestinale ed induce la sintesi di metalloproteine chelanti endogene. La sua azione è duplice in quanto elimina il rame accumulato e previene il suo riaccumulo. Inoltre, dato non trascurabile, la terapia con lo zinco è scevra di effetti collaterali. Esso, tuttavia, non deve essere somministrato contemporaneamente (agli stessi orari) in caso di terapia combinata alla penicillamina o alla trientina, essendo in grado di chelare entrambi i farmaci e di formare complessi che risultano inefficaci.

Può essere utilizzato come terapia di mantenimento dopo deplezione. Il passaggio ad una terapia con lo Zinco può essere presa in considerazione nei seguenti casi:

- indici clinici e laboratoristici di malattia nella norma
- 2-5 anni di terapia con D-penicillamina nei sintomatici
- se cupruria bassa nonostante aumento della terapia a base di penicillamina
- se zincuria elevata (> 2 volte la cupruria)

Schema terapeutico consigliato:

- 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 > = 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)
- donne in gravidanza: dose raccomandata di 25 mg tre volte al giorno

L'adeguatezza del trattamento con zinco si valuta tramite l'osservazione di:

- riduzione (75 mcg/24 ore) dell'escrezione urinaria di rame nella raccolta urine delle 24 ore
- livelli di rame plasmatico non legato alla ceruloplasmina 10 mcg/dl

§ Farmaco erogabile a totale carico del SSN, ai sensi della Legge 23 dicembre 1996 n. 648, a pazienti affetti da malattia di Wilson non candidabili o non rispondenti al trattamento con Zinco Acetato [Determinazione 14 aprile 2008 - AIFA; G.U. n. 58 del 10 marzo 2000, G.U.n. 96 del 23 aprile 2008 (modifica), G.U. n. 103 del 03 maggio 2008 (Errata corrige)].

Il TETRATIOMOLIBDATO di AMMONIO è un altro agente chelante che si sta testando nella terapia della malattia di Wilson. Il farmaco deve essere, per ora, utilizzato con cautela soprattutto nel bambino, in quanto sono stati segnalati importanti effetti collaterali. In Italia è disponibile con grande difficoltà ed il suo uso va demandato esclusivamente ai Presidi di riferimento.

I pazienti con epatite di grado severo o insufficienza epatica dovrebbero infine essere candidati a trapianto epatico.

Terapia 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. Il passaggio alla zinco-terapia dovrebbe avvenire dopo che la terapia chelante ha determinato uno scarico dei depositi di rame. Dal punto di vista pratico può essere preso in considerazione in seguito alla normalizzazione dei tests epatici e in presenza di un'escrezione urinaria di rame 350 mcg/24 ore in un paziente aderente alla terapia.

Il vantaggio del trattamento a lungo termine con lo zinco è legato alla sua migliore tollerabilità.

Farmaco = Dose di mantenimento

- Trientine = 750-1000 mg/die in due dosi
- Zinco = 100-150 mg/die in due-tre dosi; età pediatrica: vedi indicazioni precedentemente fornite

Trattamento sintomatico (per i sintomi neuropsicologici):

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

La stimolazione cerebrale del globo pallido interno, terapia non raccomandata di routine, può essere presa in considerazione in soggetti con particolare fenotipo.

Trattamento del paziente asintomatico

Nei pazienti asintomatici o pre-sintomatici, identificati attraverso lo screening dei familiari di un caso indice, la terapia con un agente chelante come la D-penicillamina o lo Zinco è molto utile nel prevenire i sintomi della patologia e/o la progressione della stessa.

L'utilizzo dello Zinco sembra preferibile nei bambini pre-sintomatici.

Trattamento della donna affetta in gravidanza

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. Dati forniti da studi internazionali indicano che l'utilizzo di agenti chelanti e sali di zinco è associato con migliori outcomes 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 al minimo necessario (25-50%) durante la gravidanza ed 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 Zinco e Trientina per cui l'allattamento non dovrebbe essere consigliato.

NOTA: informazioni relative alla somministrazione di D-Penicillamina

La somministrazione orale di D-Penicillamina (D-beta, beta-dimetilcisteina) consente di aumentare in modo marcato l'escrezione urinaria di rame in modo da creare un bilancio negativo.

Con il passare del tempo si riduce il sovraccarico di rame nei diversi organi e già nel giro di 3-6 mesi si osserva un miglioramento della funzione epatica e del quadro neurologico.

Nel lungo termine si può osservare la scomparsa dell'anello di Kayser-Fleischer.

Poiché la penicillamina è un antimetabolita della vitamina B6 (piridossina), è necessaria una supplementazione con tale vitamina (25 mg/die, in singola dose tre volte la settimana): previene l'insorgenza dei potenziali effetti antipiridossina della penicillamina.

Trattamento con D-penicillamina = dosi raccomandate

- Bambini = 20 mg/kg/die in tre somministrazioni a stomaco vuoto

- Adulti = 15-20 g/die in due somministrazioni, a stomaco vuoto
- Donne in gravidanza = 0,75 g/die. Se è programmato un parto cesareo la dose deve essere ulteriormente ridotta a 0,5 g/die.

Nel 10%-20% dei pazienti si può sviluppare precocemente (nelle prime 2-3 settimane di trattamento) ipersensibilità alla penicillamina, rash cutaneo, febbre, leucopenia, trombocitopenia e linfadenopatia rendendo così necessario il monitoraggio della temperatura corporea e del numero di linfociti e piastrine. Le reazioni allergiche generalmente possono essere controllate e raramente richiedono la sospensione della terapia con penicillamina.

A distanza di 6-12 mesi possono comparire effetti collaterali di tipo immunologico quali: lupus eritematoso sistemico, nefrite, sindrome nefrosica, sindrome di Goodpasture, miastenia gravis, anemia aplastica, dermatopatia o artropatia.

La maggior parte degli esperti consiglia di iniziare comunque con dosi basse di farmaco e di incrementarle settimanalmente (250 mg/settimana) fino a raggiungere la posologia ottimale.

Durante le prime settimane di trattamento con penicillamina 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 prosieguo del trattamento.

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

La malattia di Wilson è compatibile con una gravidanza normale, purché non vi sia una cirrosi avanzata con importante ipertensione portale e la dose di penicillamina sia ridotta a 0,75 g/die. Se è programmato un parto cesareo, la dose deve essere ulteriormente ridotta a 0,5 g/die per minimizzare l'interferenza con la guarigione della ferita.

Qualunque sia il dosaggio indicato, la penicillamina deve essere proseguita durante la gravidanza.

La puerpera in terapia con D-penicillamina non dovrebbe allattare al seno il neonato dal momento che tale farmaco viene secreto nel latte materno e potrebbe essere dannoso per il bambino.

L'adeguatezza del trattamento con D-Penicillamina si valuta tramite l'osservazione di:

- 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)
- mantenimento della concentrazione di rame libero inferiore a 10 mcg/dl
- miglioramento dei test di funzionalità epatica (transaminasi, indici di funzione)

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

INTERVENTI CHIRURGICI

Tipo di intervento

Indicazioni

Non applicabile

PIANO RIABILITATIVO

Tipo 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

Prevista invalidità civile (età adulta)

Prevista indennità integrativa (età pediatrica)

Esenzione da utilizzare nel processo diagnostico

In caso vi fosse un sospetto diagnostico per malattia di Wilson sulla base dei criteri menzionati nel presente documento, le indagini diagnostiche potranno essere effettuate utilizzando il codice di esenzione R99, che corrisponde al codice di sospetta malattia rara.

A diagnosi accertata, lo specialista di un Presidio regionale di riferimento compilerà il certificato di diagnosi per il riconoscimento dell'esenzione specifica (Malattia di Wilson - codice RC0150).

Provvedimenti Legge 104/1992 per frequenti visite di controllo, trattamenti riabilitativi e terapeutici.

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare consulta il documento: "**Tutele sociali per i pazienti affetti da malattia rara**".

Monitoraggio

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

Per il monitoraggio della terapia e nel follow-up clinico del paziente affetto da malattia di Wilson, è fondamentale la valutazione della cupruria nella raccolta urine delle 24 ore che può dare informazioni essenziali riguardo la risposta terapeutica e la compliance alla terapia.

Se tale dato nelle fasi iniziali risulta essere tra 500 e 750 mcg, è indicativo di ottima compliance da parte del paziente.

Se nelle fasi successive è 200 mcg, è suggestivo di scarsa compliance.

Esame/Procedura	Indicazioni
Dosaggio ceruloplasmina Cupremia Zinchemia Tests di funzionalità epatica Esame emocromocitometrico con formula	Ogni 6 mesi
Cupruria e zincuria su raccolta urine delle 24 ore Elettroliti e funzione renale	Ogni 6 mesi
Metabolismo del calcio e turnover osseo	Ogni 12 mesi
In caso di terapia con D-penicillamina: Anticorpi anti-nucleo Esame urine Proteinuria delle 24 ore	Ogni 12 mesi Ogni 6 mesi Ogni 6 mesi
Ecografia addome	Ogni 6 mesi se il paziente è cirrotico
MOC in due sedi	Ogni 48 mesi
RMN encefalo	Ogni 2 anni o sulla base di necessità cliniche
TC addome superiore EEG ECG Ecocardiogramma	Sulla base di necessità cliniche

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

Visita specialistica

Oculista

Neurologo/Neuropsichiatra infantile

Epatologo

Neuropsicologo

Ematologo

Indicazioni

Ogni 12 mesi

Sulla base di necessità cliniche

Bibliografia essenziale

Manolaki N, Nikolopoulou G, Daikos GL. Wilson in children: analysis of 57 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 Jan; 48(1): 72-77.

Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson Disease: an update. *Hepatology* 2008 June; 6: 2089-2111.

TJ Kim, IO Kim, WS Kim, JE Cheon, SG Moon, JW Kwon. MR Imaging of the Brain in Wilson Disease of Childhood: Findings before and after treatment with clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006 Jun-Jul; 27(6): 1373-8.

Iorio R, D'Ambrosi M, Marcellini M. Persistence of elevated aminotransferases in Wilson's disease despite adequate therapy. *Hepatology* 2004 Apr; 39(4): 1173-4.

Ferencs P. Review article: diagnosis and current therapy of Wilson's disease. *Aliment Pharmacol Therapy* 2004 Jan 15; 19(2): 157-65.

Gitlin JD. Wilson disease. *Gastroenterology* 2003 Dec; 125(6): 1868-77.

Brewer GJ et al. Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolibdate: III. Initial treatment in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. *Arch Neurol* 2003; 60(3): 379-385.

Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, Fink JK, Klun KJ, Daniel S. Treatment of Wilson's disease with Zinc XVI: treatment during the pediatric years. *J Lab Clin Med* 2001 Mar; 137(3): 191-198.

Nazer H, Brismar J, al-Kawi MZ, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in Wilson disease. *Neuroradiology* 1993; 35: 130-33.

Thoumas KA, Aquilonius SM, Bergstrom K, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in Wilson disease. *Neuroradiology* 1993; 35: 134-41.

Il presente documento è stato prodotto nell'ambito del progetto: Sviluppi della rete regionale per le malattie rare in Lombardia - d.g.r. n. VII-9459 del 20/05/2009

**Redazione a cura degli specialisti dei Presidi di Rete
Contenuti aggiornati a Dicembre 2010**

Ulteriori revisioni:

07-2016

03-2018

*Per l'elenco completo dei partecipanti al progetto consulta il documento
"Composizione del 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 - codice esenzione RC0150

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

Contenuti aggiornati a Dicembre 2010

Ulteriori revisioni:

07-2016

03-2018

<http://malattierare.marionegri.it/content/view/111/107>

Stampato il: 24/05/2018



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