



**Percorso Diagnostico Terapeutico
Assistenziale
MALATTIA DI WILSON
*Malattia Rara***

**CODICE
*RC0150***

25/07/2023

***Giunta Regionale della Campania Direzione Generale per la Tutela della Salute
ed il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale***

INDICE

1. MALATTIA DI WILSON: DATI EPIDEMIOLOGICI, CLINICI E TERAPEUTICI	3
2. OBIETTIVI DEL PDTA	5
3. ANALISI DEL CONTESTO E ANALISI DEI BISOGNI	6
4. PERCORSO DIAGNOSTICO:	7
5. TRANSIZIONE.....	16
6. PERCORSO TERAPEUTICO	15
7. GESTIONE DI EVENTI ACUTI IN EMERGENZA / URGENZA.....	18
8. TELEMEDICINA	20
9. INDICATORI SECONDO LA FASE DEL PDTA E INDICATORI DI PROCESSO	21
10. ESENZIONE	21
11. ANALISI DELLE CRITICITÀ E IDENTIFICAZIONE DEGLI OSTACOLI LOCALI ALL'APPLICAZIONE DEL PDTA	22
12. GRUPPO DI LAVORO PER STESURA PDTA MALATTIA DI WILSON	22
13. GRUPPO DI VALIDATORI PDTA.....	23
14. BIBLIOGRAFIA.....	24
15. SITOGRAFIA	28

ALLEGATO A: PRESIDI DELLA RETE – CENTRI CERTIFICATORI

ALLEGATO B: PROTOCOLLO DI TERAPIA

1. MALATTIA DI WILSON: DATI EPIDEMIOLOGICI, CLINICI E TERAPEUTICI

DEFINIZIONE

La Malattia di Wilson (MW), descritta per la prima volta nel 1912 dal neurologo americano Kinneer Wilson come “degenerazione progressiva epatolenticolare”, è un disordine genetico, trasmesso con modalità autosomica recessiva. Si tratta di una malattia rara per la quale una ritardata diagnosi e/o una gestione non tempestiva o non coordinata può comportare gravi conseguenze sul piano prognostico. Il gene responsabile della malattia codifica per una proteina di membrana (ATP7B), espressa primariamente nel fegato, il cui ruolo è quello di regolare il trasporto del rame. Mutazioni di questo gene causano un deficit di escrezione di rame nella bile e una sua difettosa incorporazione nella ceruloplasmina. La compromissione della normale escrezione del rame epatico dà luogo a un accumulo di tale metallo primariamente nel fegato, dove può causare epatite e cirrosi; il rame in eccesso si deposita anche in altri organi, in particolare nel cervello, nella cornea e nei tubuli renali. Il fenotipo della MW è molto variabile, dipendendo da molteplici fattori, tra cui l'età e il genotipo. In età pediatrica la MW si manifesta principalmente con un quadro di epatopatia, mentre i sintomi neuropsichiatrici sono più comuni nella tarda adolescenza e nel giovane adulto. A prescindere dall'età, i segni clinici sono frequentemente aspecifici, ad eccezione dell'anello di Kayser-Fleischer di rara osservazione in età pediatrica. Esso è determinato dall'accumulo di rame a livello corneale e può essere identificato da una approfondita valutazione oculistica. L'eterogeneità dell'espressività clinica e laboratoristica della MW spiega perché la diagnosi sia molto impegnativa se non si mantiene alto l'indice di sospetto.

I disturbi neurologici comprendono tremore, disartria, distonia, coreoatetosi, bradicinesia, rigidità e atassia. La combinazione di un disturbo del movimento associato a sintomi psichici può far sospettare questa malattia nella fascia d'età che comprende in particolare gli adolescenti e i giovani adulti.

Qualora non riconosciuta e opportunamente trattata con farmaci chelanti il rame o sali di zinco, la MW evolve verso quadri clinici severi e potenzialmente fatali (insufficienza epatica acuta e/o cronica, cirrosi epatica complicata, malattia neurologica e/o disturbi psichiatrici severi e invalidanti).

EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza degli individui affetti da MW è 1:30.000. I portatori hanno una frequenza di 1:100 (Sandahl TD *et al.*, 2020). È verosimile ipotizzare che la prevalenza sia sottostimata per la paucità o l'assenza di segni clinici nella fase iniziale della malattia e per l'assenza di un fenotipo specifico. Sebbene l'alterata escrezione biliare del rame sia presente sin dalla nascita, i sintomi generalmente non si manifestano sino ai 3 anni, e raramente diventano evidenti prima dei 5 anni. In ogni caso, i sintomi d'esordio possono manifestarsi in tutte le successive età della vita. A prescindere dall'età i segni clinici sono frequentemente non specifici, con l'eccezione dell'anello di Kayser-Fleischer che peraltro è di rara osservazione in età pediatrica. Le principali presentazioni cliniche sono quella epatica e quella neurologica e psichiatrica. Analizzando i dati scaturiti dalla combinazione delle più ampie casistiche di pazienti con MW descritte in letteratura (O' Connor *et al.*, 2007), risulta che la maggior parte dei pazienti in età pediatrica si presenta con un quadro di malattia epatica, mentre i sintomi neuropsichiatrici sono più comuni nella tarda adolescenza e nel giovane adulto e ricorrono solo nel 4-6% dei pazienti pediatrici con esordio epatico (Iorio *et al.*, 2004; Muller *et al.*, 2007). Paragonando la percentuale dei pazienti con MW con esordio epatico rispetto a quelli con esordio neurologico, essa risulta rispettivamente dell'83% vs 17% prima dei 10 anni, 52% vs 48% tra i 10 e i 18 anni, 24% vs 75% dopo i 18 anni (O' Connor *et al.*, 2007).

2. OBIETTIVI DEL PDTA

Gli obiettivi del PDTA per la patologia comprendono:

- sospettare la diagnosi di MW in base all'anamnesi, alla presenza di fattori di rischio genetici ed all'iniziale quadro clinico del paziente;
- confermare la diagnosi sulla base di indagini biochimiche, strumentali e molecolari;
- valutare la presenza di un coinvolgimento multisistemico e/o potenziali comorbidità;
- valutare la prognosi a seconda dell'età del paziente e delle sue condizioni generali;
- definire gli interventi terapeutici e le migliori modalità per assicurare l'opportuno trattamento;
- definire i programmi ottimali per il monitoraggio della malattia, del trattamento, della sua efficacia e di eventuali effetti indesiderati.

Ad essi si associano gli obiettivi della stesura dei PDTA come da allegato A del DCA n. 32 del 25/03/2019 Regione Campania:

1. Eliminare/contenere la variabilità non necessaria sia nella fase diagnostica che terapeutica, che può determinare inappropriatezza nell'offerta assistenziale;
2. Assicurare la continuità, il coordinamento dell'assistenza, la riconciliazione terapeutica;
3. Ridurre al minimo i rischi per i pazienti;
4. Migliorare gli esiti delle cure;
5. Eliminare il più possibile ritardi e sprechi.

Per la stesura del PDTA sono state utilizzate le linee guida più recenti disponibili, che sono considerate di riferimento sia per la popolazione europea che per la popolazione di paesi non europei (ad esempio Stati Uniti, India), per i seguenti punti:

- esami da richiedere in fase diagnostica e di follow-up;
- criteri diagnostici;
- modalità di esecuzione ed interpretazione delle procedure diagnostiche disponibili;
- management terapeutico;
- follow-up.

3. ANALISI DEL CONTESTO E ANALISI DEI BISOGNI

La prevalenza degli individui affetti da MW è 1:30.000 tuttavia si ritiene, che tale dato rappresenti una sottostima per la paucità o l'assenza di segni clinici nella fase iniziale della malattia e per l'assenza di un fenotipo specifico.

Dato il numero possibilmente rilevante di pazienti in Regione Campania e date le possibili sequele legate alla patologia, è indispensabile:

1. Creare una rete tra i diversi distretti (inter- e sovra-distrettuale) e i diversi professionisti coinvolti. Poiché vi è la necessità di specifici esami per la diagnosi, nonché di un piano terapeutico adatto alle condizioni cliniche generali del paziente, è opportuno favorire un'iniziale convergenza dal territorio alle unità operative dedicate delle strutture ospedaliere. Tale passaggio può avvenire grazie alla collaborazione con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale/ pediatri di libera scelta, che potranno mettersi in contatto con le strutture di riferimento mediante i contatti riportati nel sito dedicato del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania (<http://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania.it>; www.malattierarecampania.it).

Nei Presidi della Rete è prevista la presenza di personale dedicato al coordinamento dei passaggi diagnostico- terapeutici per l'inquadramento del paziente (*disease manager*). Inoltre sarà cura del disease manager informare il medico di medicina generale/pediatra di libera scelta nonché lo specialista del territorio che ha indirizzato il paziente alla struttura.

2. Garantire un approccio multidisciplinare, coinvolgendo professionisti di ambiti specialistici diversi. Ogni Presidio della Rete conta su un team multidisciplinare i cui componenti gestiscono gli aspetti diagnostici e terapeutici a seconda del quadro clinico del singolo paziente (es. presenza di comorbidità, complicanze, supporto psicologico).

Fornire al paziente un percorso strutturato per i successivi follow-up. Nel Presidio della Rete, il disease manager si occuperà di informare il paziente sui successivi passaggi diagnostici e/o terapeutici da eseguire, di contattare, se necessario, i professionisti del team multidisciplinare, di mantenere i contatti con i medici di medicina generale/pediatri di libera scelta e con gli specialisti del territorio.

3. A tal fine si rendono necessarie le seguenti risorse:

- 1) risorse logistiche: ambulatori dedicati, indicazioni precise per accedere all'ambulatorio
- 2) risorse tecnologiche: supporto e sistema informatico per la prenotazione e collegamento con il registro regionale malattie rare per la certificazione del paziente;
- 3) risorse umane: personale medico e infermieristico specializzato e dedicato, per ogni presidio della rete, già dipendente a tempo indeterminato dell'Azienda, ovvero da reclutare nell'ambito delle facoltà assunzionali già autorizzate nei PTFP 2020/2022 - 2021/2023 o da autorizzare nei PTFP 2022/2024.

4. PERCORSO DIAGNOSTICO: ITER DIAGNOSTICO, CRITERI DI ENTRATA E DI USCITA DEL PAZIENTE PER LA PRESA IN CARICO

PERCORSO DIAGNOSTICO

Il CASE MANAGER è rappresentato dal Medico di Medicina Generale (MMG) del paziente o dal Pediatra di libera scelta (PLS) nel caso di prima infanzia, che, come riportato dal DCA n. 48 del 27/10/2017 della Regione Campania, “sarà informato degli esiti e condividerà con il DISEASE MANAGER i passaggi necessari del processo diagnostico”. Il DISEASE MANAGER può essere rappresentato dai seguenti specialisti del Presidio della Rete: pediatra con competenza subspecialistica di epatologia, internista ad indirizzo epatologico, neurologo.

L'iter diagnostico prevede:

1. Prima visita presso il MMG/PLS o il medico specialista non appartenente al PDR che, valutando anamnesticamente o clinicamente il paziente, rilevano la presenza di segni e sintomi cronici sospetti per MW (Tabella 1), oppure accesso al Pronto Soccorso per paziente con sintomi acuti, per la descrizione dei quali si rimanda al capitolo sulla gestione degli eventi acuti in emergenza/ urgenza.

A seconda del risultato della valutazione clinica, il paziente verrà inviato al PDR per sospetto di patologia rara.

Tabella 1. Modalità di presentazione della Malattia di Wilson

<u>EPATICA</u>
Ipertransaminasemia
Epatomegalia
Fegato brillante all'esame ecografico
Epatite acuta
Epatite cronica
Insufficienza epatica con o senza encefalopatia, con o senza emolisi associata
Cirrosi
Iperensione portale e sue complicanze
<u>NEUROLOGICA</u>
Incoordinazione
Disartria, scialorrea
Facies amimica
Tremore a riposo e intenzionale
Paralisi pseudobulbare
Sincope
Eemicrania
Disautonomia
Micrografia
<u>PSICHIATRICA</u>
Disturbi della personalità
Disturbi del linguaggio
Disturbi dell'umore (depressione e psicosi)
Riduzione delle prestazioni scolastiche
<u>EMATOLOGICA</u>
Anemia emolitica Coombs-negativa
<u>RENALE</u>
Nefrolitiasi
Tubulopatia
<u>OCULARE</u>
Anello di Kayser-Fleischer
Cataratta a girasole

Perdita dell'accomodazione
<u>SCHLETRICA</u>
Osteoporosi precoce
Artropatia
<u>MISCELLANEA</u>
Pancreatite
Iperparatiroidismo
Cardiomiopatia, aritmie
Lunulae ceruleae
Oligomenorrea; infertilità; aborti ricorrenti

2. Previo contatto del MMG/PLS o dello specialista non appartenente al PDR o del referente di Pronto Soccorso che ha posto il sospetto di malattia, il paziente accede al PDR con visita specialistica. La conferma del sospetto di MW avviene attraverso valutazione anamnestica e clinica del paziente nonché con lo svolgimento di esami di laboratorio di primo livello indicati dal disease manager (ceruloplasmina sierica, cupruria delle 24 ore, cupremia, AST/ALT, GGT, bilirubina totale/ diretta, INR, ALP, emocromo con reticolociti, test di Coombs indiretto) che possono essere integrati, in presenza di sintomatologia neurologica, dall'esecuzione di Risonanza Magnetica dell'encefalo. Se confermato il sospetto diagnostico, il disease manager prescrive le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi con codice R99.

3. Per la conferma/esclusione della diagnosi il disease manager può provvedere ad indirizzare il paziente ad eseguire il prelievo per l'indagine genetica, la visita oculistica per la ricerca dell'anello di Kayser-Fleischer e, se non già precedentemente effettuata, una visita neurologica (esami di II livello).

La biopsia epatica per la valutazione istologica del fegato e per la quantificazione del rame epatico rappresenta invece un esame di III livello, che può essere effettuata nei casi ove il disease manager lo ritenga necessario a conferma della diagnosi.

Per una corretta interpretazione dei risultati diagnostici è utile seguire lo Score di Ferenci per la diagnosi di Malattia di Wilson (MW).

PDTA MALATTIA DI WILSON REGIONE CAMPANIA

In età pediatrica, è stato proposto dall'ESPGHAN un approccio diagnostico in step alla malattia di Wilson. Lo score di Ferenci va calcolato a ciascuno dei 3 step sotto riportati: punteggi uguali o superiori a 4 confermano la diagnosi, una volta raggiunto il punteggio di 4 non è necessario effettuare ulteriori test e si può iniziare la terapia.

1° step: valutazione clinica per epatosplenomegalia, ascite, anello di Kayser-Fleischer;

esami di laboratorio: AST/ALT, bilirubina totale/diretta, INR, ALP, ceruloplasmina sierica, cupruria delle 24 ore.

2° step: analisi molecolare (mutazioni comuni, intera sequenza genomica).

3° step: rame epatico (se analisi molecolare non conclusiva o non disponibile).

Tabella 2. Score di Ferenci per la diagnosi di Malattia di Wilson

Score	-1	0	1	2	4
Anello di Kayser-Fleischer		No		Sì	
Sintomi neuropsichiatrici suggestivi di MW o alterazioni tipiche alla RM encefalo		No		Sì	
Anemia emolitica Coombs negativa + cupremia elevata		Assente	Presente		

PDTA MALATTIA DI WILSON REGIONE CAMPANIA

Cupruria (in assenza di epatite acuta)		Normale	1-2 volte il limite massimo della norma (vedi testo)	>2 volte il limite massimo della norma (vedi testo) o normale ma >5 volte il limite massimo della norma dopo penicillamina (500 mgx2)	
Rame epatico quantitativo	Normale		Fino a 5 volte il limite massimo della norma (<250 mcg/gr tessuto secco)	Superiore a 5 volte il limite massimo della norma (>250 mcg/gr tessuto secco)	
Epatociti positivi alla rodanina (solo se non disponibile il rame epatico quantitativo)		Assente	Presente		
Ceruloplasmina sierica (nefelometria)		>0,2 g/L	0,1-0,2 g/L	<0,1 g/L	

PDTA MALATTIA DI WILSON REGIONE CAMPANIA

Mutazioni causanti la malattia		Nessuna	Una		Due
-----------------------------------	--	---------	-----	--	-----

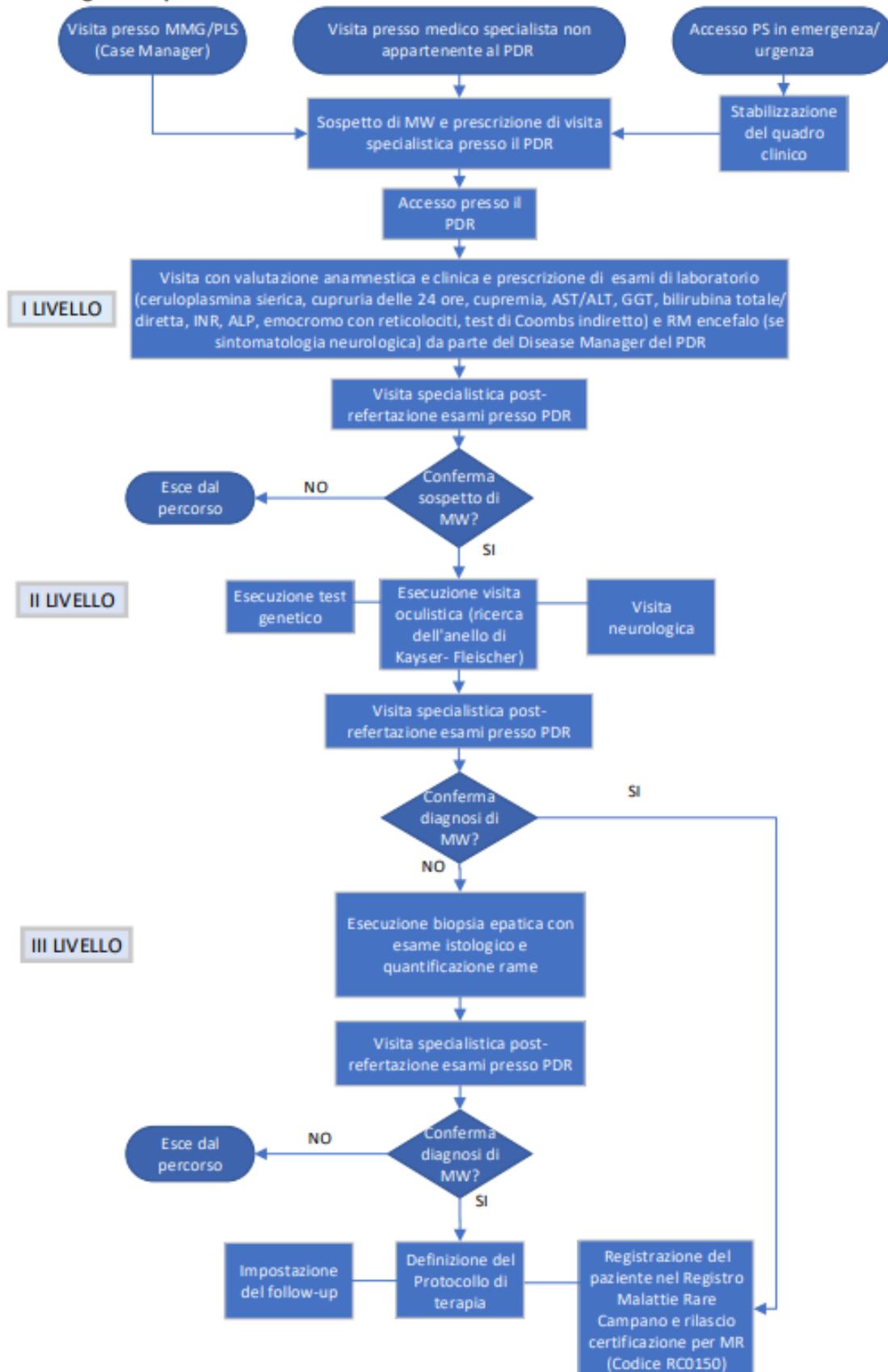
Interpretazione del punteggio finale: 0-1: diagnosi improbabile; 2-3: diagnosi probabile; 4 o più: diagnosi altamente probabile

- iv. Se confermata la diagnosi di malattia rara, si procederà a:
1. inserire il paziente all'interno del Registro campano per le MR e rilasciare la certificazione per malattia rara (cod. RC0150);
 2. definire protocollo di terapia (Allegato B);
 3. impostare il follow-up che potrà essere eseguito presso il PDR, o, laddove indicato dal PDR.
 4. Indirizzare i familiari di primo grado del soggetto con diagnosi accertata, che ancora non hanno sintomi, ad eseguire analisi genetica.
 5. Successivamente il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato di Malattia Rara, potrà ottenere il codice di esenzione. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

Di seguito la flow-chart del percorso diagnostico del paziente con MW.

PDTA MALATTIA DI WILSON REGIONE CAMPANIA

Percorso diagnostico per la Malattia di Wilson



CRITERI DI ENTRATA: sospetto clinico di MW

Il paziente, dopo valutazione che ha posto sospetto di Malattia di Wilson, viene indirizzato al Presidio della Rete, dove, a seconda della complessità, verrà seguito con una gestione interna (Day hospital o regime di ricovero ordinario) ed esterna (ambulatoriale), dal team multidisciplinare della struttura.

Il team comprende, oltre al disease manager (pediatra epatologo, internista ad indirizzo epatologico, neurologo), i seguenti specialisti:

- pediatra con competenza subspecialistica di neurologia
- neuropsichiatra infantile
- psichiatra
- oculista
- genetista molecolare
- patologo clinico
- radiologo ecografista
- neuroradiologo
- gastroenterologo endoscopista

Diagnosi differenziale

Alcuni segni considerati patognomonicamente di MW quali l'anello di Kayser-Fleischer o talune alterazioni alla RMN encefalo, sono stati riportati anche in altre patologie per cui il calcolo dello score andrebbe effettuato criticamente da esperti della patologia. Inoltre, talune patologie quali l'aceruloplasminemia o il deficit di MDR3 possono mimare le caratteristiche cliniche e laboratoristiche della MW al punto da consentire punteggi dello score falsamente diagnostici per MW.

Nella diagnosi differenziale della malattia di Wilson rientrano le seguenti condizioni: aceruloplasminemia, epatite autoimmune, NAFLD, disordini congeniti della glicosilazione, MEDNIK, MENKES, difetti di trasporto del manganese, MDR3 deficiency, ATP7A related copper transport disease (MENKES, sindrome del corno occipitale, neuropatia motoria ereditaria distale X-Linked), Brain Iron Accumulation syndromes (aceruloplasminemia), HUPPKE-BRENDEL syndrome, sindromi parkinsoniane.

CRITERI DI USCITA:

In caso di mancata conferma della diagnosi di malattia di Wilson, il paziente viene riaffidato alle cure del PLS/MMG. In caso di patologia confermata, il paziente è seguito a vita con follow-up regolare.

Durante il follow-up potranno essere prescritti dal disease manager, se indicati e con idonea frequenza, i seguenti esami:

dosaggio della ceruloplasmina, cupremia, zinchemia, test di funzionalità epatica, esame emocromocitometrico con formula, cupruria e zincuria su raccolta urine delle 24 ore, elettroliti e funzione renale, metabolismo del calcio e turnover osseo, ecografia addome, MOC in due sedi ossee, RM encefalo e visita oculistica. In caso di terapia con D-penicillamina: Anticorpi anti-nucleo, esame delle urine e proteinuria delle 24 ore.

5. TRANSIZIONE DEL PAZIENTE CON MALATTIA DI WILSON DALLE CURE DELLO SPECIALISTA PEDIATRA A QUELLE DEGLI SPECIALISTI DELL'ETÀ ADULTA

Come raccomandato dalle principali società scientifiche nazionali ed internazionali, il paziente con malattia cronica e quindi anche con la MW è di norma gestito in ambito pediatrico fino al compimento del 18° anno di età. Considerato che la MW ha manifestazioni prevalentemente epatiche nel primo decennio di vita e successivamente anche neurologiche e psichiatriche, i pediatri che gestiranno a livello ospedaliero il paziente wilsoniano saranno principalmente il pediatra con competenza subspecialistica di epatologia (disease manager) con il supporto del pediatra con competenza subspecialistica di neurologia ed il neuropsichiatra infantile. Con il raggiungimento della maggiore età, il paziente wilsoniano deve essere preso in carico dai seguenti specialisti: internista ad indirizzo epatologico e neurologo (disease manager) con la collaborazione degli specialisti del team multidisciplinare, a seconda del fenotipo del paziente (epatologico, neurologico, psichiatrico, misto). La transizione del paziente, come raccomandato in letteratura, è un processo che va iniziato almeno un anno prima del compimento del 18° anno. Durante tale periodo preparatorio il paziente ed i suoi genitori, che fino al raggiungimento della maggiore età costituiscono gli interlocutori principali con cui il pediatra deve confrontarsi, vanno presentati agli specialisti dell'età adulta che prenderanno in carico il paziente. Questi ultimi acquisiranno durante questo periodo preparatorio tutti i dati relativi al paziente e contribuiranno a favorire il suo

processo di emancipazione in modo tale che quest'ultimo possa interagire direttamente con gli specialisti (con l'esclusione dei casi in cui ci siano deficit intellettivi significativi che necessitano di un tutore). È auspicabile che gli specialisti pediatri e quelli dell'età adulta interagiscano in modo sistematico per un organico ed efficiente processo di transizione del paziente. Vanno coinvolti inoltre a livello territoriale anche il pediatra di famiglia e il medico di medicina generale. A seconda della disponibilità degli specialisti dell'età pediatrica e delle età successive presenti nei singoli presidi della rete, il processo di transizione sarà organizzato di conseguenza nel rispetto dei criteri generali sopra esposti.

6. PERCORSO TERAPEUTICO

I farmaci attualmente disponibili in Italia per il trattamento della MW sono i chelanti del rame e i sali di zinco. I chelanti del rame sono D-Penicillamina e Trientina. La somministrazione orale di chelanti consente di aumentare in modo marcato l'escrezione urinaria di rame così da creare un bilancio negativo di tale metallo. I sali di zinco interferiscono invece con l'assorbimento di rame a livello intestinale attraverso l'induzione negli enterociti di metallotioneine leganti il rame. Il sale di zinco approvato per il trattamento della MW è lo zinco acetato tuttavia in Italia è disponibile, a carico del Servizio Sanitario Nazionale, anche lo zinco solfato. La scelta del trattamento farmacologico viene effettuata sulla base delle più recenti linee guida internazionali con lo scopo di erogare a ciascun paziente il trattamento più adeguato sulla base del quadro clinico. Il trattamento va personalizzato sulla base del singolo paziente, dei dati clinici, degli esami di laboratorio inclusi i parametri del metabolismo del rame e di eventuali effetti collaterali. In particolare, in caso di effetti collaterali o di intolleranza, la terapia va modulata in modo che il paziente prosegua senza interruzioni un trattamento farmacologico appropriato. Nessun paziente con MW può infatti sospendere definitivamente il trattamento che va proseguito per tutta la vita. È inoltre essenziale un monitoraggio periodico dei pazienti per valutare l'aderenza al regime terapeutico. Il successo terapeutico ottenuto, utilizzando chelanti orali del rame o sali di zinco, rende la MW una delle epatopatie metaboliche curabili. Quando diagnosticata precocemente e adeguatamente trattata, la MW ha una prognosi eccellente con una curva di sopravvivenza che coincide con quella della popolazione generale.

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 l'aderenza alla terapia. Per pazienti in trattamento con chelante, tale parametro deve essere tra 200 mcg e 500 mcg nelle 24 ore in fase di terapia di mantenimento; i livelli di cupruria tendono invece ad essere più elevati nelle fasi iniziali del trattamento. Per i pazienti in terapia con sali di zinco, è auspicabile una cupruria inferiore a 75-100 mcg/24 ore in fase di mantenimento. È inoltre auspicabile che, qualora la cupruria scenda sotto i 30 mcg/24 ore, si prenda in considerazione uno stato di carenza di rame che può richiedere una rimodulazione della posologia dello zinco.

I farmaci disponibili per il trattamento della MW non sono scevri da effetti collaterali a breve e lungo termine. In particolare, la D-penicillamina può essere responsabile di reazioni tra cui febbre, rash, manifestazioni cutanee, renali, oculari, intestinali ed altre.

La trientina può invece essere causa di patologie gastrointestinali, anemia sideroblastica e reazioni a carico della cute. Entrambi i chelanti si associano ad un 10-20% di possibilità di peggioramento dei sintomi neurologici del paziente ad inizio trattamento. Per tale motivo, la terapia va introdotta con un approccio step-up partendo da un basso dosaggio che viene gradualmente incrementato. Il deterioramento neurologico è invece un evento più raro in corso di trattamento con sali di zinco che invece possono determinare come effetti collaterali gastrite, iperenzimemia pancreatica, possibili alterazioni della funzione immunitaria e sintomi da sovradosaggio di zinco.

Trattamento della donna affetta in gravidanza

Nelle donne gravide con MW 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 rispetto al mancato trattamento.

Anche durante la gravidanza è fondamentale lo stretto monitoraggio dei parametri del metabolismo del rame per la corretta e costante modulazione della terapia in atto. In particolare, può rendersi necessaria una riduzione del dosaggio dei chelanti.

TRATTAMENTO DI SUPPORTO AGGIUNTIVO

Al trattamento specifico della patologia di base possono poi essere associate le terapie di supporto indicate per la gestione dell'insufficienza epatica acuta, dell'ipertensione portale e sue complicanze, della cirrosi scompensata, incluso l'epatotrapianto, e terapie

farmacologiche sintomatiche per i pazienti con disturbi neurologici e/o psichiatrici.

Sebbene non ci sia una stretta indicazione ad un piano riabilitativo specifico, alcuni interventi riabilitativi possono essere consigliati da parte del clinico di riferimento sulla scorta delle specifiche esigenze del paziente e sono di seguito riportati:

Tipologia Intervento	Note
Intervento fisioterapico	Trattamento adiuvante per i sintomi neurologici
Intervento psicomotorio	In caso di ritardo motorio
Intervento logopedico	Trattamento dei disturbi del linguaggio
Intervento psicologico	Supporto al paziente e alla famiglia, contatto con la scuola

Si rimanda all'Allegato B del presente documento per la visione del protocollo terapeutico farmacologico.

7. GESTIONE DI EVENTI ACUTI IN EMERGENZA / URGENZA

I quadri clinici di emergenza che richiedono un intervento immediato nel paziente con malattia di Wilson sono: epatite acuta itterica, insufficienza epatica acuta, emorragia digestiva da ipertensione portale, encefalopatia acuta, anemia emolitica acuta Coombs negativa, insufficienza renale acuta, psicosi acuta, quadri neurologici complessi ad esordio acuto che richiedono accesso in Pronto Soccorso. Questi eventi possono verificarsi sia all'esordio clinico della MW sia nel paziente già diagnosticato, più frequentemente in caso di sospensione arbitraria della terapia farmacologica specifica o inadeguata aderenza alla stessa.

Il paziente con malattia di Wilson richiede generalmente il trattamento presso i centri di riferimento per tale patologia, pertanto alla stabilizzazione del quadro clinico di emergenza il paziente va inviato presso il centro di riferimento per la malattia di Wilson.

Quadri clinici epatici ad esordio acuto

La malattia di Wilson si può presentare clinicamente con il quadro di una epatite acuta itterica o anitterica sovrapponibile a quella che si osserva in caso di infezioni virali, farmacotossicità, danno da alcol, processo autoimmunitario, patologia biliare ostruttiva, patologia vascolare. In tali casi la malattia di Wilson va sospettata e

ricercata, in prima istanza, con la determinazione dei livelli sierici della ceruloplasmina e dei livelli di cupruria delle 24 ore. Bisogna tener presente che i livelli di ceruloplasmina possono essere bassi anche in casi di insufficienza epatica protidosintetica di natura diversa dalla malattia di Wilson. Come pure, in caso di necrosi epatica massiva da cause diverse dalla malattia di Wilson si possono avere valori di cupruria delle 24 ore al di sopra del range di normalità. In questi casi per escludere la malattia di Wilson bisognerà procedere con le altre valutazioni (vedi iter diagnostico). Come indicato in tutti i casi di epatopatia acuta, è opportuno controllare la funzionalità epatica protidosintetica (PT INR, albumina), l'ammoniemia e l'equilibrio metabolico. In caso di insufficienza epatica e di confermato sospetto di malattia di Wilson, bisognerà prendere contatti con il centro trapianti di fegato più vicino perché la malattia di Wilson con esordio fulminante costituisce una indicazione all'epatotrapianto. In tali casi si può anche riscontrare anemia emolitica con negatività del test di Coombs. Tale emolisi è legata alla liberazione massiva del rame in circolo.

Un'altra possibile manifestazione epatica acuta è rappresentata dalla emorragia digestiva (ematemesi e/o melena) legata alla rottura di varici esofagee secondarie alla epatopatia cronica wilsoniana. Tali eventi acuti possono essere attesi nel paziente già noto, ma possono costituire anche il primo segno di presentazione in pazienti non ancora identificati come affetti da malattia di Wilson. Anche una encefalopatia epatica può rappresentare un motivo di accesso in Pronto Soccorso del paziente wilsoniano ed anche in tale caso ciò si può verificare sia in un paziente già noto come affetto da malattia di Wilson sia in pazienti non ancora identificati.

Altre manifestazioni cliniche acute

Quadri neurologici acuti (tremori, paralisi pseudobulbare, sincope) e psichiatrici acuti (psicosi) possono costituire motivo di accesso del paziente wilsoniano in Pronto Soccorso. Si tratta di sintomi che non sono specifici e che possono essere dovuti anche ad altre condizioni diverse dalla malattia di Wilson. Qualora non ci sia una chiara causa di tali quadri neurologici e psichiatrici, è mandatorio ricercare la malattia di Wilson con l'iter diagnostico classico. Soprattutto in questi casi è opportuno la ricerca oculistica dell'anello di Kayser- Fleischer con la lampada a fessura.

Altre possibili manifestazioni cliniche acute della malattia di Wilson sono rappresentate dall'anemia emolitica Coombs negativa, di solito associata a segni di

insufficienza epatica, da quadri di tubulopatia renale con segni ecografici di nefrocalcinosi, da miopatia acuta, da pancreatopatia acuta.

Nei pazienti wilsoniani con manifestazioni acute va iniziata la terapia farmacologica con chelanti, inizialmente a basso dosaggio. Non è raccomandata la monoterapia con zinco in questi casi, ma sono riportati aneddoticamente casi di successo terapeutico con la terapia combinata. Ad ogni modo, se il paziente presenta un quadro di epatite fulminante, bisogna prendere contatti con il più vicino centro trapianti. Al di là della terapia specifica per la malattia di Wilson, la gestione degli eventi acuti segue i comuni protocolli di gestione in Pronto Soccorso.

8. TELEMEDICINA

Con la Delibera del 12 gennaio 2021 n. 6, la Giunta Regionale ha definito le “Linee di indirizzo regionali sull’attivazione dei servizi sanitari erogabili a distanza (telemedicina) e

impiego nell’ambito del sistema sanitario regionale campano”. Con il medesimo provvedimento è stato previsto l’utilizzo della piattaforma SINFONIA, da parte delle aziende sanitarie, per tutte le attività (specialità assistenziali e servizi idonei) di Telemedicina in regione Campania, laddove l’indicazione risulti appropriata. Tale piattaforma non è mai comunque sostitutiva dell’atto medico (visita generale o specialistica).

Nell’applicazione del percorso diagnostico assistenziale specifico per la Malattia di Wilson (RC0150) le Aziende sanitarie devono definire ed attivare tutti i servizi appropriati ad una pronta diagnosi, presa in carico, trattamento e prescrizioni terapeutiche, monitoraggio in follow-up del paziente, in coordinamento con la Direzione Generale ed il Centro Coordinamento malattie rare, e la struttura tecnico-operativa di So.Re.Sa. in coerenza con l’art. 61, comma 1, lettera a) della legge regionale 29 giugno 2021, n. 5.

9. INDICATORI SECONDO LA FASE DEL PDTA E INDICATORI DI PROCESSO

Sospetto clinico:

Indicatore: numero di pazienti per i quali viene confermato il sospetto di Malattia di Wilson dal disease manager del PDR/ numero totale di pazienti inviati al PDR con sospetto di Malattia di Wilson * 100

Ciclicità: annuale

Obiettivo: verifica del numero di accessi con sospetto di malattia confermato al fine di individuare eventuali carenze formative di MMG/PLS/ specialisti nella malattia oggetto di PDTA e porre in essere azioni di formazione.

Processo diagnostico:

Indicatore: differenza del tempo medio (giorni) che intercorre tra la conferma del sospetto di Malattia di Wilson e la diagnosi confermata di Malattia di Wilson per l'anno in corso versus l'anno precedente.

Ciclicità: biennale

Obiettivo: verifica se allungamento o riduzione del tempo per arrivare a diagnosi certa al fine di attuare eventuali miglioramenti organizzativi nel processo di diagnosi.

Presa in carico:

Indicatore per l'aderenza alla terapia:

Medical Possession Rate (MPR) = numero di giorni di terapia/ intervallo tra prima e ultima prescrizione (più giorni ultima prescrizione) *100

Ciclicità: annuale

Obiettivo: verifica dell'aderenza alla terapia da parte dei pazienti in carico ai PDR.

10. ESENZIONE

Il primo accesso del paziente presso il PDR avviene mediante impegnativa del medico curante. Il codice di esenzione per sospetto di malattia rara (R99) può essere attribuito dallo specialista del PDR referente per la patologia dopo visita presso il PDR in caso di sospetto di malattia e quando non sia possibile, al momento della valutazione, certificare la malattia per mancanza di criteri

diagnostici.

Una volta soddisfatti i criteri diagnostici, il paziente ottiene la certificazione per malattia rara (codice RC0150) dallo specialista referente del PDR

11. ANALISI DELLE CRITICITÀ E IDENTIFICAZIONE DEGLI OSTACOLI LOCALI ALL'APPLICAZIONE DEL PDTA

1. Criticità/ostacoli strutturali: carenza di spazi (ambulatori) dedicati;
2. Criticità/ostacoli tecnologici: necessità di maggiori dettagli su supporto informatico (sito web) nell'accesso agli ambulatori per malattie rare e aggiornamento degli stessi;
3. Criticità/ostacoli organizzativi: difficoltà nella prenotazione della visita specialistica ambulatoriale; continua condivisione e aggiornamento tra i medici del territorio e ospedalieri sulle condizioni cliniche del paziente (a livello inter- e sovradistrettuale);
4. Criticità/ostacoli professionali: invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia (pediatra epatologo, internista epatologo, neurologo); formazione e aggiornamento del personale;
5. Criticità/ostacoli da contesto socio-culturale: attesa del paziente prima di consultare il medico del territorio (MMG/PLS, specialista);
6. Criticità/ostacoli orografici e di viabilità: accesso dei pazienti a strutture sovradistrettuali, difficoltà negli spostamenti dei pazienti verso strutture dedicate, causa condizioni cliniche invalidanti o mancanza di personale per l'accompagnamento.

12. GRUPPO DI LAVORO PER STESURA PDTA MALATTIA DI WILSON

Prof. Raffaele Iorio, Dott.ssa Fabiola Di Dato, Dott.ssa Margherita Matarazzo, Prof. Raffaele Napoli, Prof.ssa Anna De Rosa, Prof. Fausto Tranfa, Dott. Raffaele Piscopo, Dott. Nicola Ciampa, Prof. Andrea De Bartolomeis, Prof. Felice Iasevoli, Prof. Fabio Tortora, Dott. Sirio Cocozza, Dott.ssa Emilia Vergara, Prof. Carmela Bravaccio, Dott.ssa Rosamaria Siracusano, Dott. Gaetano Terrone, Prof. Carlo Alviggi, Dott. Pietro Coccoli, Prof.ssa Giuliana Fortunato, Prof.ssa Marcella Savoia, Prof.ssa Olga Scudiero.

Centro Di Coordinamento Malattie Rare: Prof. Giuseppe Limongelli, Dott.ssa Chiara De Stasio, Dott.ssa Marialuisa Mazzella, Dott.ssa Anna Fusco, Dott.ssa Imma Lubrano, Dott. Bruno De Rosa.

Tavolo Tecnico Malattie Rare: Prof. Generoso Andria, Prof. Andrea Ballabio, Dott.ssa Maria De Giovanni, Prof. Antonio Del Puente, Dott.ssa Maria Galdo, Dott. Vincenzo Giordano, Dott. Lorenzo Latella, Prof. Giuseppe Limongelli, Prof. Emanuele Miraglia Del Giudice, Prof. Giancarlo Parenti, Dott. Gaetano Piccinocchi, Prof.ssa Margherita Ruoppolo, Dott. Gioacchino Scarano, Prof. Raffaele Scarpa, Prof.ssa Francesca Simonelli, Dott. Ugo Trama, Prof. Massimo Triggiani, Dott. Antonio Varone, Dott. Carlo Vita.

Direzione Generale Tutela Della Salute: Avv. Antonio Postiglione, Dott.ssa Barbara Morgillo.

Staff tecnico operativo - Direzione Generale Tutela della Salute: Dott. Pietro Buono.

UOD 06 Politica Del Farmaco e Dispositivi: Dott. Ugo Trama, Dott.ssa Maria Galdo, Dott.ssa Giulia De Marchi.

UOD 05 Assistenza ospedaliera: Dott. Annamaria Ferriero.

UOD Prevenzione e igiene sanitaria: Dott. Vincenzo Giordano.

UOD Personale SSR: Dott. Gaetano Patrone.

13. GRUPPO DI VALIDATORI PDTA

Direttori Generali e Direttori Sanitari Aziende Ospedaliere AOU Federico II, Napoli; AOU Vanvitelli, Napoli; AORN Santobono - Pausilipon - Annunziata, Napoli; AOU S.

Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno.

Referenti malattie rare aziende ospedaliere: Prof.ssa Annamaria Staiano, referente AOU Federico II, Napoli; Dott. Daniele De Brasi, referente AORN Santobono - Pausilipon - Annunziata, Napoli; Dott. Sergio Esposito, referente AOU Vanvitelli, Napoli; Dott.ssa Antonella Maisto, referente AOU S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno.

Referenti ASL malattie rare: Dott.ssa Navicella Cardellicchio, referente ASL Avellino; Dott.ssa Tiziana Ciarambino, referente ASL Caserta; Dott. Mattia Izzo, referente ASL Napoli 1 Centro; Dott. Ciro Ciliberti, referente ASL Napoli 2 Nord; Dott.ssa Grazia Formisano, referente ASL Napoli 3 Sud; Dott.ssa Imma Borrelli, referente ASL Salerno; Dott. Alessandro Bozza, referente ASL Benevento.

Tavolo tecnico regionale per le malattie rare – malattie metaboliche:

Coordinatore: Prof. Giancarlo Parenti. Referenti: Dott.ssa Gaetana Cerbone, Dott. Roberto Della Casa, Dott. Marciano Schettino, Dott. Giovanni Chello, Dott.ssa patrizia Cinque, Dott.ssa Maria Teresa Carbone, Prof.ssa Katherine Esposito, Dott.ssa Carolina Mauro, Prof. Massimo Triggiani.

Associazioni: Associazione Nazionale Malattia di Wilson Onlus.

14. BIBLIOGRAFIA

- Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. Hepatology 2008;47:1089-2111.
- Ranucci G, Di Dato F, Spagnuolo MI, Vajro P, Iorio R. Zinc monotherapy is effective in Wilson's disease patients with mild liver disease diagnosed in childhood: a retrospective study. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:41.
- European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol. 2012, S6:671-685.
- Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. Lancet 2007;369:397-408.
- O'Connor JA, Sokol RJ. Copper metabolism and copper storage disorders. In

- Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF Eds. Liver disease in children. New York, NY USA. Cambridge University Press 2007;626-59.
- Sandahl TD, Laursen TL, Munk DE, Vilstrup H, Weiss KH, Ott P. The prevalence of Wilson's disease: an update. *Hepatology* 2020; 71:722-732.
 - Iorio R, D'Ambrosi M, Marcellini M, et al. Serum transaminases in children with Wilson's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:331-36.
 - Muller T, Koppikar S, Taylor RQ, et al. Re-evaluation of the penicillamine challenge test in the diagnosis of Wilson's disease in children. *J Hepatol* 2007; 47:270-76.
 - Nicastro E, Ranucci G, Vajro P, Vegnente A, Iorio R. Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease. *Hepatology* 2010;6:1948:S6.
 - Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:441
 - Dhawan A. Etiology and prognosis of acute liver failure in children. *Liver Transpl.* 2008;14:S80-4.
 - Gitlin JD. Wilson disease. *Gastroenterology* 2003;125:1868-77.
 - Fleming CR, Dickson ER, Wahner HW, Hollenhorst RW, McCall JT. Pigmented corneal rings in non-Wilsonian liver disease. *Ann Intern Med* 1977;86:285-8.
 - Iorio R, Porzio S, Mazzarella G, Fusco G, Vegnente A. Wilson disease: diagnostic dilemma? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:93.
 - Machado A, Chien HF, Deguti MM, et al. Neurological manifestations in Wilson's disease: Report of 119 cases. *Mov Disord* 2006;21:2192-6.
 - Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long- term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut* 2007;56:115-20.
 - Svetel M, Pekmezovic T, Petrovic. L, et al. Long-term outcome in Serbian patients with Wilson disease. *Eur J Neurol* 2009;16:85 2-7.
 - De Bie P, van de Sluis B, Klomp L, Wijmenga C. The many faces of the copper metabolism protein MURR1/COMMD1. *J Hered* 2005;96:803-11.
 - Nicastro E, Loudianos G, Zancan L, et al. Genotype-phenotype correlation in Italian children with Wilson's disease. *J Hepatol* 2009;50:555-61.
 - Hellman NE, Gitlin JD. Ceruloplasmin metabolism and function. *Annu Rev Nutr*

2002;22:439- 58.

- Calvo PL, Pagliardini S, Baldi M, et al. Long-standing mild hypertransaminasemia caused by congenital disorder of glycosylation (CDG) type IIx. *J Inher Metab Dis*; 2008;31 Suppl 2:S437-40.
- Mak CM, Larn CW, Tarn S. Diagnostic accuracy of serum ceruloplasmin in Wilson disease: determination of sensitivity and specificity by ROC curve analysis among ATP7B- genotyped subjects. *Clin Chem* 2008;S4:1356-62.
- Gaffney D, Fell GS, O'Reilly DS. ACP Best Practice Nol 63. Wilson's disease: acute and presymptomatic laboratory diagnosis and monitoring. *J Clin Pathol* 2000;53:807-12.
- Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W, et al. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:811-8.
- Butler P, McIntyre N, Mistry PK. Molecular diagnosis of WD. *Mol Genet Metab* 2001;72:223- 30.
- Huster D. Wilson disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 531-9.
- Bruha R, Marecek Z, Pospisilova L, et al. Long-term follow-up of Wilson Disease: natural history, treatment, mutations analysis and phenotypic correlation. *Liver Int* 2010; 31: 83-91.
- Wiggelinkhuizen M, Tilanus MEC, Bollen CW, Houwen RU. Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 947-58.
- Medici V, Rossaro L, Sturniolo GC. Wilson disease - A practical approach to diagnosis, treatment and follow up. *Dig Liv Dis* 2007; 39: 601-9.
- Marcellini M, Di Ciommo V, Callea F, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc from the time of diagnosis in pediatric patients: a single-hospital, 10-year follow-up study. *J Lab Clin Med* 2005; 145: 139-43
- Brewer GJ, Askari FK. Wilson's disease: clinical management and therapy. *J Hepatol* 2005; 42: S13-21.
- Linn FHH, Houwen RHJ, van Hattum J, van der Kleij S, van Erpecum KJ. Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients. *Hepatology* 2009; 50: 1442-52.
- Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology* 2011;

140: 1189 -98.

- Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, et al. Treatment of WD with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurological presentation of Wilson disease. *Arch Neurol* 2006;63:521-527
- Woimant F, Debray D, Morvan E, Obadia MA, Poujois A. Efficacy and Safety of Two Salts of Trientine in the Treatment of Wilson's Disease. *J Clin Med*. 2022;11:3975.
- Schilsky ML, Czlonkowska A, Zuin M, Cassiman D, Twardowschy C, Poujois A, Gondim FAA, Denk G, Cury RG, Ott P, Moore J, Ala A, D'Inca R, Couchonnal-Bedoya E, D'Hollander K, Dubois N, Kamlin COF, Weiss KH; CHELATE trial investigators. Trientine tetrahydrochloride versus penicillamine for maintenance therapy in Wilson disease (CHELATE): a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7:1092-1102.
- Kodama H, Anan Y, Izumi Y, Sato Y, Ogra Y. Copper and zinc concentrations in the breast milk of mothers undergoing treatment for Wilson's disease: a prospective study. *BMJ Paediatr Open* 2021;5:e000948.
- Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM, Dhawan A, Hamilton JP, Rivard AM, Washington MK, Weiss KH, Zimbrea PC. A Multidisciplinary Approach to the Diagnosis and Management of Wilson Disease: Executive Summary of the 2022 Practice Guidance on Wilson Disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2023;77:1428-1455.
- Shribman S, Marjot T, Sharif A, Vimalasvaran S, Ala A, Alexander G, Dhawan A, Dooley J, Gillett GT, Kelly D, McNeill A, Warner TT, Wheeler V, Griffiths W, Bandmann O; British Association for the Study of the Liver Rare Diseases Special Interest Group. Investigation and management of Wilson's disease: a practical guide from the British Association for the Study of the Liver. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:560-575.
- Nagral A, Sarma MS, Matthai J, Kukkle PL, Devarbhavi H, Sinha S, Alam S, Bavdekar A, Dhiman RK, Eapen CE, Goyal V, Mohan N, Kandadai RM, Sathiyasekaran M, Poddar U, Sibal A, Sankaranarayanan S, Srivastava A, Thapa BR, Wadia PM, Yachha SK, Dhawan A. Wilson's Disease: Clinical Practice Guidelines of the Indian National Association for Study of the Liver, the

Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, and the Movement Disorders Society of India. J Clin Exp Hepatol 2019;9:74-98.

- Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, Iorio R, Vajro P, Houwen R, Fischler B, Dezsofi A, Hadzic N, Hierro L, Jahnel J, McLin V, Nobili V, Smets F, Verkade HJ, Debray D. 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.
- Di Dato F, Iorio R. Wilson's disease: Is it time to leave behind old clichés? Parkinsonism Relat Disord. 2023;107:105284.

15. SITOGRAFIA

- CENTRO DI COORDINAMENTO MALATTIE RARE REGIONE CAMPANIA - AORN DEI COLLI:
<https://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/>
<http://www.malattierarecampania.it>
- REGIONE CAMPANIA:
<https://www.regione.campania.it>
- AIFA:
<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>
- PUBMED:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
- MINISTERO DELLA SALUTE:
<https://www.salute.gov.it>

Allegato A: PRESIDI DELLA RETE – CENTRI CERTIFICATORI

CENTRO DI RIFERIMENTO CERTIFICATORE E PRESCRITTORE	UNITÀ OPERATIVA
AORN SANTOBONO - PAUSILIPON - ANNUNZIATA, NAPOLI	S.C. Pediatria 1
AOU S. GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA, SALERNO	UOC Clinica Pediatrica
	Dipartimento: Scienze Mediche - Reumatologia
AOU FEDERICO II, NAPOLI	UOC Pediatria Generale - UOS epatologia pediatrica
	U.O.S.D. Medicina Interna del paziente complesso
	U.O.C. di Neurologia e Centro per epilessia
AOU VANVITELLI, NAPOLI	U.O.C. Genetica Medica
	U.O.C. Epatogastroenterologia
	U.O.C. 2 Neurologia

Di seguito, viene riportato il sito del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania. Attraverso la piattaforma, aggiornata ogni due mesi, sarà possibile accedere alle informazioni riguardo i medici certificatori e relativi recapiti.

<http://www.ospedaledicolli.it/malattie-rare-campania/>

<http://www.malattierarecampania.it>

Allegato B: PROTOCOLLO DI TERAPIA

(aggiornato a luglio 2023)

Terapia del Morbo di Wilson

Terapia	Posologia	Note
D-penicillamina	Il dosaggio è variabile, mediamente compreso fra i 1.200 e 1.500 mg/die. Il dosaggio massimo consentito è di 4.000 mg/die. Nei bambini: 10-20 mg/Kg/die. La terapia va iniziata con una dose ridotta da incrementare gradualmente. Somministrazione per os.	Legge 648/96 "Morbo di Wilson" (Determinazione AIFA 7 giugno 2011 pubblicata in G.U. n. 141 del 20.06.2011).
Trientina	Secondo indicazioni riportate in RCP. Somministrazione per os.	In commercio sono disponibili specialità medicinali rispettivamente a base di trientina tetracloridrato e di trientina dicloridrato. I dosaggi giornalieri da assumere dipenderanno dalla specialità. A-PHT.
Zinco Acetato	Somministrazione per os. Adulti: 50 mg tid (max 250 mg/die) Bambini e adolescenti: <u>da 1 a 6 anni:</u> 25 mg bid <u>da 6 a 16 anni:</u> peso corporeo <57 kg: 25 mg tid <u>da 16 anni in su o se peso corporeo >57 kg:</u> 50 mg tid Donne in gravidanza: La dose va modificata in caso di segni di deficit di rame.	A-PHT.
Zinco Solfato	Somministrazione per os. Adulti: 200 mg tid Bambini e adolescenti: <u>da 1 a 6 anni:</u> 100 mg bid <u>da 6 a 16 anni:</u> peso corporeo <57 kg: 100 mg tid <u>da 16 anni in su o se peso corporeo >57 kg:</u>	Legge 648/96 "Trattamento del Morbo di Wilson per i pazienti non candidabili o non rispondenti al trattamento con zinco acetato." (Provvedimento 30 dicembre 1999 pubblicato in G.U. n. 58 del 10.03.2000 e successive

PDTA MALATTIA DI WILSON REGIONE CAMPANIA

	200 mg tid Donne in gravidanza: La dose va modificata in caso di segni di deficit di rame.	modifiche). Si può rendere necessario l'allestimento di formulazioni galeniche.
--	---	---

Trattamento sintomatico dei sintomi neuropsicologici in pazienti adulti:

Terapia	Indicazione	Note
Anticolinergici (trisyfenidile, biperidene)	Distonia, Parkinsonismo, Tremore, Scialorrea	
Baclofene	Distonia, Spasticità	
L-dopa associata ad inibitore della dopa decarbossilasi	Distonia, Parkinsonismo, Tremore	
Tetrabenazina	Distonia, Corea	
Tossina botulinica	Distonia, Spasticità, Scialorrea	Secondo le indicazioni previste in RCP e dalla Legge 648/96 (DETERMINA AIFA del 25 settembre 2014 pubblicata in G.U. n. 242 del 17.10.14)

PRESCRIZIONE ED EROGAZIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

Distribuzione Territoriale

Per l'erogazione dei medicinali A-PHT il clinico del Presidio della Rete (PDR) procede alla compilazione del Piano Terapeutico e le erogazioni, successive alla prima, avverranno presso il

Servizio Farmaceutico Territoriale dell'ASL di appartenenza del paziente, così come per i medicinali erogati ai sensi della Legge 648/96, per i quali il clinico del PDR procede alla prescrizione ed all'acquisizione del consenso informato da parte del paziente (D-penicillamina, zinco solfato). La prima erogazione sarà invece a carico della Farmacia del PDR, tranne nel caso di prescrizione di D-penicillamina o per preparazioni galeniche a base di zinco solfato, per le quali la fornitura verrà garantita interamente dall'ASL di appartenenza del paziente.

La prescrizione, l'erogazione o la somministrazione dei farmaci previsti per il trattamento sintomatico dei sintomi neuropsicologici avverrà secondo le indicazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto nonché i regimi di classificazione ai fini della rimborsabilità e della fornitura per ogni singolo medicinale. Per la tossina botulinica la prescrizione e somministrazione sarà a carico del Servizio Sanitario Nazionale, secondo le condizioni riportate in 648/96.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Gli operatori sanitari e i cittadini possono segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa da medicinali secondo una delle seguenti modalità:

- compilando la scheda di segnalazione ed inviandola via e-mail al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza, oppure al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale che si sospetta abbia causato la reazione avversa;
- direttamente on-line sul sito AIFA.