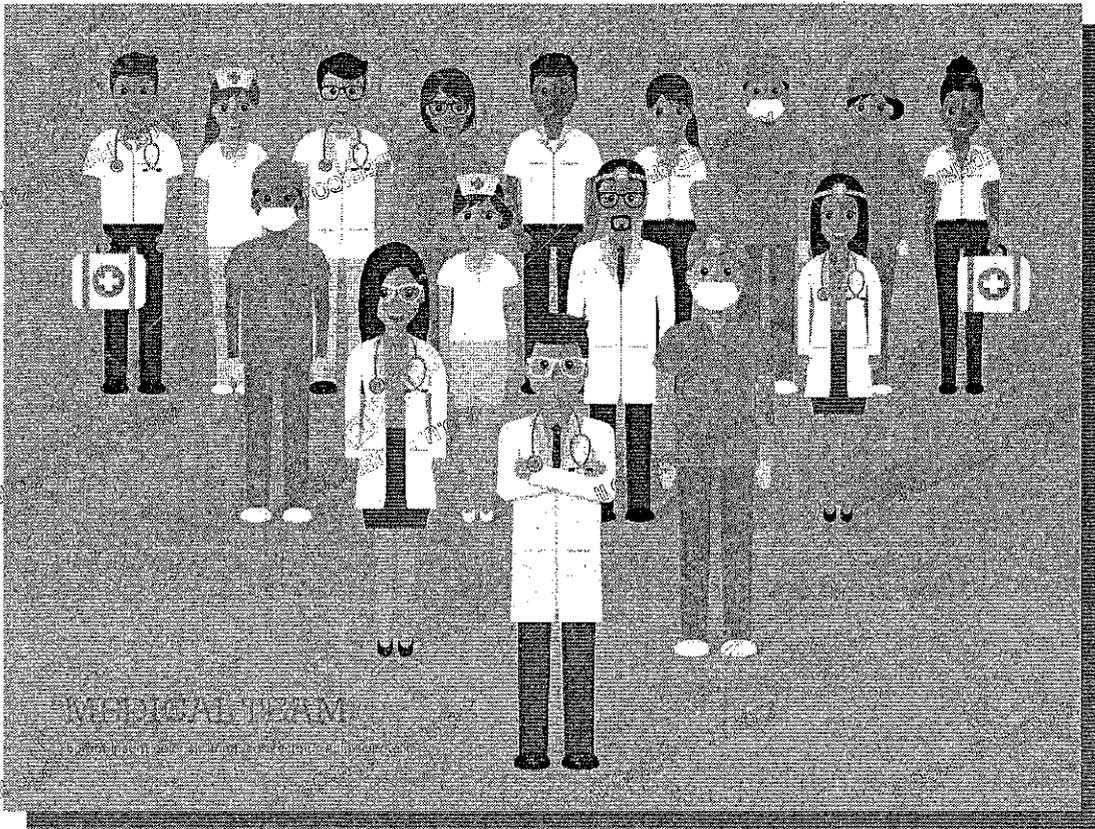




Integrata con il Servizio Sanitario Regionale



**PRESA IN CARICO E PERCORSO DIAGNOSTICO  
TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER IL PAZIENTE  
AFFETTO DA MALATTIA DI WILSON IN ETÀ  
PEDIATRICA E ADULTA**

Con allegata Flow Chart di massima e schede di dettaglio

**IL PDTA ...  
PERCHÈ ...**  
*La diagnosi precoce  
della MW è di  
fondamentale  
importanza ai fini  
della prognosi.  
Infatti, il trattamento,  
se iniziato  
precocemente e  
gestito secondo  
dinamiche  
interprofessionali e  
coordinate, impedisce  
l'insorgenza di  
lesioni gravi ed  
irreversibili legate  
all'accumulo di rame.*

Cuccaro Patrizia  
Raffele Iorio  
Fabiola Di Dato

# ***PRESA IN CARICO E PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER IL PAZIENTE AFFETTO DA MALATTIA DI WILSON IN ETA' PEDIATRICA E ADULTA***

## ***Codice esenzione RC0150***

La Malattia di Wilson (MW) è un disordine genetico trasmesso con modalità autosomica recessiva. Si tratta di un disordine raro per il quale una ritardata diagnosi e/o una gestione non tempestiva o non coordinata può comportare gravi conseguenze sul piano prognostico.

L'AOU Federico II fa diagnosi e tratta annualmente numerosi casi di MW sia in pazienti pediatrici che adulti, contando su tutte le professionalità necessarie alla presa in carico e alla gestione della patologia e alla prevenzione e al trattamento delle complicanze.

Nel settembre 2017 è stato costituito il Wilson Team composto da un'equipe funzionale di pediatri, internisti, epatologi, neurologi, psichiatri, radiologi, neuroradiologi e laboratoristi che ha provveduto ad elaborare un percorso di diagnosi, presa in carico e cura della patologia, fondato sul coordinamento interprofessionale e su modalità di accesso dedicate.

In particolare, possono accedere al percorso (fase pre-diagnosi):

- ✓ BAMBINI/ADULTI CON FAMILIARITA' PER M. WILSON
- ✓ BAMBINI/ADULTI CON PRESENTAZIONE EPATOLOGICA SUGGESTIVA DI M. DI WILSON
- ✓ BAMBINI/ADULTI CON PRESENTAZIONE NEUROLOGICA/NPI SUGGESTIVA DI M. DI WILSON

Muniti di impegnativa del medico di medicina generale o del pediatra di libera scelta recante indicazione per VISITA EPATOLOGICA o VISITA EPATOLOGICA PEDIATRICA o VISITA NEUROLOGICA con sospetto diagnostico MORBO DI WILSON.

Con questa impegnativa, il paziente può:

- Recarsi di persona al CUP presso l'Edificio 14/E dal lunedì al venerdì 8:15 -17:00
- Telefonare al CUP ai numeri: 081 7464418 - 081 7464419 - 081 7464420 - 081 7464421 dal lunedì al venerdì ore 12.30 - 16:30
- Inviare una email a [cup.aou@unina.it](mailto:cup.aou@unina.it) riportando nel testo della email: nome, cognome, data di nascita, residenza, recapito telefonico ed allegando l'impegnativa acquisita tramite scanner o il numero di ricetta elettronica.
- Inviare un fax al numero 0817462722 riportando nel testo della email: nome, cognome, data di nascita, residenza, recapito telefonico ed allegando l'impegnativa o riportando il numero di ricetta elettronica.
- Prenotarsi presso le FARMACIE, le associazioni di volontariato e le Parrocchie abilitate della CAMPANIA consultabili sul sito <http://www.policlinico.unina.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/1517>

OPPURE

- INVIARE UNA MAIL A [wilsonfederico@unina.it](mailto:wilsonfederico@unina.it).

L'accesso alla fase di presa in carico per MW da accertare (scheda 1) avverrà in regime ambulatoriale presso l'ambulatorio di Epatologia Pediatrica (Ed. 11) o presso l'ambulatorio di Medicina Interna-Epatologia (Ed. 18) o presso l'ambulatorio di Neurologia- disordini del movimento (Ed. 17). In ciascuno di questi punti di contatto, il paziente verrà accolto da un case-

manager che, valutato il caso, lo avvierà al percorso più idoneo per la conferma diagnostica, il counselling e l'eventuale trattamento con successivo follow-up. Il case-manager coordinerà il percorso ambulatoriale o, se necessario, attivando un DH - nelle more di avviare il modello di Day Service ambulatoriale - provvedendo a prenotare e guidare gli step successivi del percorso e fornendo le informazioni e le opzioni assistenziali previste per il paziente e per i suoi familiari.

Possono accedere al percorso anche:

- ✓ BAMBINI CON M. WILSON ACCERTATA
- ✓ ADULTI CON M. WILSON ACCERTATA NON ANCORA IN TRATTAMENTO
- ✓ ADULTI CON M. WILSON ACCERTATA GIÀ IN TRATTAMENTO (CONTINUITA' ASSISTENZIALE DA PEDIATRIA A MEDICO DELL'ADULTO)

Già seguiti presso l'AOU Federico II ovvero da altre strutture del territorio nazionale. In questo caso, il paziente può richiedere una prima visita come descritto sopra o preferibilmente, prendere contatto diretto con i case manager

- INVIANDO UNA MAIL A [wilsonfederico@unina.it](mailto:wilsonfederico@unina.it).

Per illustrare il caso e accedere alla fase di presa in carico per MW già accertata (scheda 2). Il Wilson Team è rappresentato dalle seguenti figure:

Raffaele	Iorio	Epatologia Pediatrica - case manager paziente pediatrico
Margherita	Matarazzo	Medicina Interna - case manager paziente adulto
Giuseppe	De Michele	Neurologia - case manager paziente con presentazione neurologica
Fausto	Tranfa	Oculistica
Anna	De Rosa	Neurologia
Alessandra	D'Amico	Diagnostica per Immagini - Neuroradiologia
Gianfranco	Vallone	Diagnostica per Immagini - Ecografia
Andrea	De Bartolomeis	Psichiatria
Marcella	Savoia	Laboratorio Analisi
Fabiola	Di Dato	AIF Pediatria
Carlo	Alviggi	Ginecologia e Ostetricia

Da anni impegnate a dare la migliore assistenza possibile ai pazienti e alle famiglie.

## DESCRIZIONE DELLA MALATTIA DI WILSON

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 un disordine raro per il 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 ad un accumulo di tale metallo primariamente nel fegato, dove può causare epatite e cirrosi. Successivamente, il rame viene rilasciato nel sangue e si deposita in altri organi, in particolare nel cervello, nella cornea e nei tubuli renali.

Tutte le condizioni che portano ad un difetto di sintesi della proteina di Wilson, della sua corretta localizzazione nella regione trans-Golgi e della sua capacità di trafficare in condizione di eccesso intracellulare di rame, si traducono da una parte in una diminuzione della sintesi della ceruloplasmina, dall'altra parte in un accumulo di rame nella cellula con danno cellulare e conseguente rilascio del rame nel circolo che va a depositarsi e a danneggiare altri organi soprattutto il cervello.

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

**CLINICA ED ELEMENTI PROGNOSTICI.** 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 spesso con un quadro di epatopatia. A prescindere dall'età i segni clinici sono frequentemente non specifici, con l'eccezione dell'anello di Kayser-Fleischer, di rara osservazione in età pediatrica. L'eterogeneità dell'espressività clinica e laboratoristica della MW spiegano perché la diagnosi sia molto impegnativa se non si mantiene alto l'indice di sospetto. 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.

I disturbi neurologici comprendono tremore, disartria, distonia, coreoatetosi, bradicinesia, rigidità ed 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 ed i giovani adulti. 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. Qualora non riconosciuta e opportunamente trattata, la MW può essere una potenziale causa di insufficienza epatica acuta con necessità di epatotraspianto in taluni casi.

**Tabella I. Modalità di presentazione della MW**

<b><u>Epatica</u></b>
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
<b><u>Psichiatrica</u></b>
Disturbi della personalità
Disturbi del linguaggio
Disturbi dell'umore (depressione e psicosi)
Riduzione delle prestazioni scolastiche
<b><u>Ematologica</u></b>
Anemia emolitica Coombs-negativa
<b><u>Renale</u></b>
Nefrolitiasi
Tubulopatia
<b><u>Oculare</u></b>
Anello di Kayser-Fleischer
Cataratta "sunflower"
Perdita dell'accomodazione
<b><u>Neurologica</u></b>
Incoordinazione
Disartria, salivazione eccessiva
Facies amimica
Tremore a riposo e intenzionale
Paralisi pseudobulbare
Sincope
Emicrania
Disautonomia
Rigidità distonica
Disfagia
Deterioramento della scrittura: microscrittura
<b><u>Scheletrica</u></b>

Osteoporosi precoce Artropatia
<b>Miscellanea</b>
Pancreatite
Ipoparatiroidismo
Cardiomiopatia, disaritmie
Cutaneo: lunulae ceruleae
Oligomenorrea; infertilità; aborti ricorrenti

**DIAGNOSI.** La diagnosi precoce della MW è di fondamentale importanza ai fini della prognosi. Infatti, il trattamento, se iniziato precocemente, impedisce l'insorgenza di lesioni gravi ed irreversibili legate all'accumulo di rame. Una corretta diagnosi è impegnativa in età pediatrica, considerato che i criteri convenzionali validi per l'età adulta non sempre sono applicabili ai bambini. L'eterogeneità dell'espressività clinica e laboratoristica della MW spiega perché per formulare la diagnosi di MW in età pediatrica sia importante mantenere alto l'indice di sospetto. Infatti non esistono singoli elementi clinici e/o laboratoristici che consentono una diagnosi certa di MW.

**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.

#### **ELEMENTI STRUMENTALI**

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.

- Accertamenti strumentali utili per la stadiazione della malattia ma non essenziali per la diagnosi:
  - o ecografia epatica
  - o tomografia computerizzata (TC), risonanza magnetica nucleare (RMN), tomografia a emissione di positroni (PET e SPECT) dell'encefalo
  - o potenziali evocati uditivi
  - o elettroencefalogramma
  - o tests neuropsicologici
  - o TC addome superiore con mezzo di contrasto
  - o esofagogastroduodenoscopia (EGDS) in caso di cirrosi
  - o mineralometria ossea computerizzata (MOC) in due sedi
  - o elettrocardiogramma (ECG)
  - o 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.

**ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE.** 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.

**CRITERI TERAPEUTICI.** Il successo terapeutico ottenuto utilizzando chelanti orali del rame e sali di zinco rende la MW una delle epatopatie metaboliche curabili. Quando adeguatamente trattata la MW ha una prognosi eccellente, con una curva di sopravvivenza che coincide con quella della popolazione generale.

**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.

*Fase pre-sintomatica*

- farmaco di scelta: zinco acetato diidrato (Wilzin Orphan Europe cps 25 mg o 50 mg) elementare. *Presentazione epatica e neurologica*

- farmaco di scelta: penicillamina cloridrato\* (cpr 150 mg) o Trientine cps 250 mg o zinco acetato diidrato (Wilzin Orphan Europe cps 25 mg o 50 mg) elementare.

*Presentazione neurologica o neuropsichiatrica*

- farmaco di scelta: zinco acetato (Wilzin Orphan Europe cps 25 mg o cps 50)

*Insufficienza epatica acuta*

- plasmaferesi, trapianto di fegato

Attualmente le autorità regolatorie hanno stabilito che la D-penicillamina può essere utilizzata solo in pazienti in terapia prima del 31/12/2010. Dopo tale data i pazienti con nuova diagnosi, qualora fosse indicata una terapia chelante, dovranno utilizzare Trientine alle dosi terapeutiche senza soluzione di continuità. I pazienti in terapia con D-Penicillamina possono richiedere la fornitura del alle Farmacie delle Aziende Ospedaliere, previa presentazione del piano terapeutico compilato da un Presidio di rete. Permane la raccomandazione di proseguire in ogni caso i controlli pianificati dal Presidio di rete.

La terapia chelante attualmente disponibile in Italia è costituita dal **TRIETILENE TETRAMINA DIIDROCLORURO (trientina)**. L'anemia sideroblastica (dal momento che tale farmaco è un chelante del ferro) è il solo effetto collaterale riportato.

Altro chelante disponibile in Italia solo per terapia di mantenimento è **la 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.

L'altro farmaco disponibile in Italia per la terapia della malattia di Wilson è lo **ZINCO ACETATO** che 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.

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.

#### **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
- NOTA: va inclusa la stimolazione cerebrale del globo pallido interno, terapia non raccomandata di routine, ma da prendere in considerazione in soggetti con particolare fenotipo.

#### **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.

#### **PIANO RIABILITATIVO**

- **Intervento fisioterapico:** per contrastare i sintomi del ritardo psicomotorio
- **Intervento psicomotorio:** in caso di ritardo motorio, ritardo mentale
- **Intervento logopedico:** in caso di disturbo della produzione del linguaggio
- **Intervento psicologico:** supporto al paziente ed alla 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. Esenzione dopo l'accertamento della diagnosi: RCG140 da utilizzare per il certificato di malattia rara e per il piano terapeutico annuale. Tale codice serve

al malato per avere gratuitamente esami utili nel follow-up clinico, biochimico e strumentale e per i farmaci relativi alla patologia di base elencati nel piano terapeutico di ogni paziente. Provvedimenti Legge 104/1992 per frequenti visite di controllo, trattamenti riabilitativi e terapeutici.

## **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.

### **ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE**

#### **Ogni 6 mesi:**

Dosaggio ceruloplasmina  
Cupremia, zinchemia  
Testi di funzionalità epatica  
Esame emocromocitometrico con formula  
Cupruria e zincuria su raccolta urine delle 24 ore  
Elettroliti e funzione renale  
Funzionalità pancreatica  
Anticorpi anti-nucleo (in corso di terapia con penicillamina)  
Esame urine (in corso di terapia con penicillamina)  
Proteinuria delle 24 ore (in corso di terapia con penicillamina)  
Ecografia addome

#### **Ogni 12 mesi:**

Metabolismo del calcio e turnover osseo  
Insulinemia e screening metabolico  
Marker tumorali (CEA, alfafetoproteina)  
Visita oculistica

#### **Ogni 48 mesi:**

- MOC  
- RMN encefalo

#### **Sulla base delle necessità:**

- TC addome superiore  
- EEG  
- ECG  
- Ecocardiogramma  
- Visita specialistica: Neurologo; Neuropsichiatra infantile; Epatologo; Ematologo; Ginecologo; Nefrologo

## **CRITERI DI INCLUSIONE**

- Diagnosi accertata di Malattia di Wilson supportata da esame genetico e/o biopsia epatica (dosaggio rame epatico a secco)
- Sospetto diagnostico di Malattia di Wilson supportato da dati clinici e/o dati laboratoristici di primo livello (ceruloplasmina, cupruria basale)

## **GRUPPO DI LAVORO (AOU FEDERICO II)**

### **Pediatr** (Coordinatori - case manager casi pediatrici)

Prof. Raffaele Iorio

Dott.ssa Fabiola Di Dato

### **Internisti** (case manager casi adulti)

Dott.ssa Margherita Matarazzo

### **Neurologi**

Prof. Giuseppe De Michele

Dott.ssa Anna De Rosa

### **Oculista:**

Prof. Fausto Tranfa

### **Ecografista:**

Prof. Gianfranco Vallone

### **Neuroradiologo:**

Prof. Arturo Brunetti

Dott.ssa Alessandra D'Amico

### **Ginecologia:**

Prof. Carlo Alviggi

### **Medicina di Laboratorio**

Prof.ssa Marcella Savoia

## LETTERATURA DI RIFERIMENTO

1. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008;47:1089-2111.
2. Ranucci G, Di Dato F, Spagnuolo MJ, 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.
3. European Association for the Study of the Liver; EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol.* 2012, 56:671-685.
4. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet* 2007;369:397-408.
5. 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.
6. 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.
7. Muller T, Koppikar S, Taylor RM, et al. Re-evaluation of the penicillamine challenge test in the diagnosis of Wilson's disease in children. *J Hepatol* 2007; 47:270-76.
8. 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;6:1948:56.
9. 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;11:441-8.
10. Dhawan A. Etiology and prognosis of acute liver failure in children. *Liver Transpl.* 2008;14:S80-4.
11. Gitlin JD. Wilson disease. *Gastroenterology* 2003;125:1868-77.
12. 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.
13. Iorio R, Porzio S, Mazzarella G, Fusco G, Vegnente A. Wilson disease: diagnostic dilemma? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:93.
14. Machado A, Chien HE, Deguti MM, et al. Neurological manifestations in Wilson's disease: Report of 119 cases. *Mov Disord* 2006;21:2192-6.
15. 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.

16. Svetel M, Pekmezovic T, Petrovic I, et al. Long-term outcome in Serbian patients with Wilson disease. *Eur J Neurol* 2009;16:852-7.
17. 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.
18. Nicastro E, Loudianos G, Zancan L, et al. Genotype-phenotype correlation in Italian children with Wilson's disease. *J Hepatol* 2009;50:555-61.
19. Hellman NE, Gitlin JD. Ceruloplasmin metabolism and function. *Annu Rev Nutr* 2002;22:439-58.
20. Calvo PL, Pagliardini S, Baldi M, et al. Long-standing mild hypertransaminasemia caused by congenital disorder of glycosylation (CDG) type IIx. *J Inherit Metab Dis*; 2008: doi: 10.1007/s10545-008-1004-9.
21. Mak CM, Lam CW, Tam 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;54:1356-62.
22. Gaffney D, Fell GS, O'Reilly DS. ACP Best Practice No163. Wilson's disease: acute and presymptomatic laboratory diagnosis and monitoring. *J Clin Pathol* 2000;53:807-12.
23. 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.
24. Butler P, McIntyre N, Mistry PK. Molecular diagnosis of WD. *Mol Genet Metab* 2001;72:223-30.
25. Huster D. Wilson disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 531-9.
26. 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.
27. Wiggelinkhuizen M, Tilanus MEC, Bollen CW, Houwen RHJ. Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 947-58.
28. Medici V, Rossaro L, Sturniolo GC. Wilson disease – A practical approach to diagnosis, treatment and follow up. *Dig Liv Dis* 2007; 39: 601-9.
29. Marcelli 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.
30. Brewer GJ, Askari FK. Wilson's disease: clinical management and therapy. *J Hepatol* 2005; 42: S13-21.

31. 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.
32. Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, et al. Zinc monotherapy is not effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 1189-98.
33. 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 neurologic presentation of Wilson disease. *Arch Neurol* 2006;63:521-527.

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

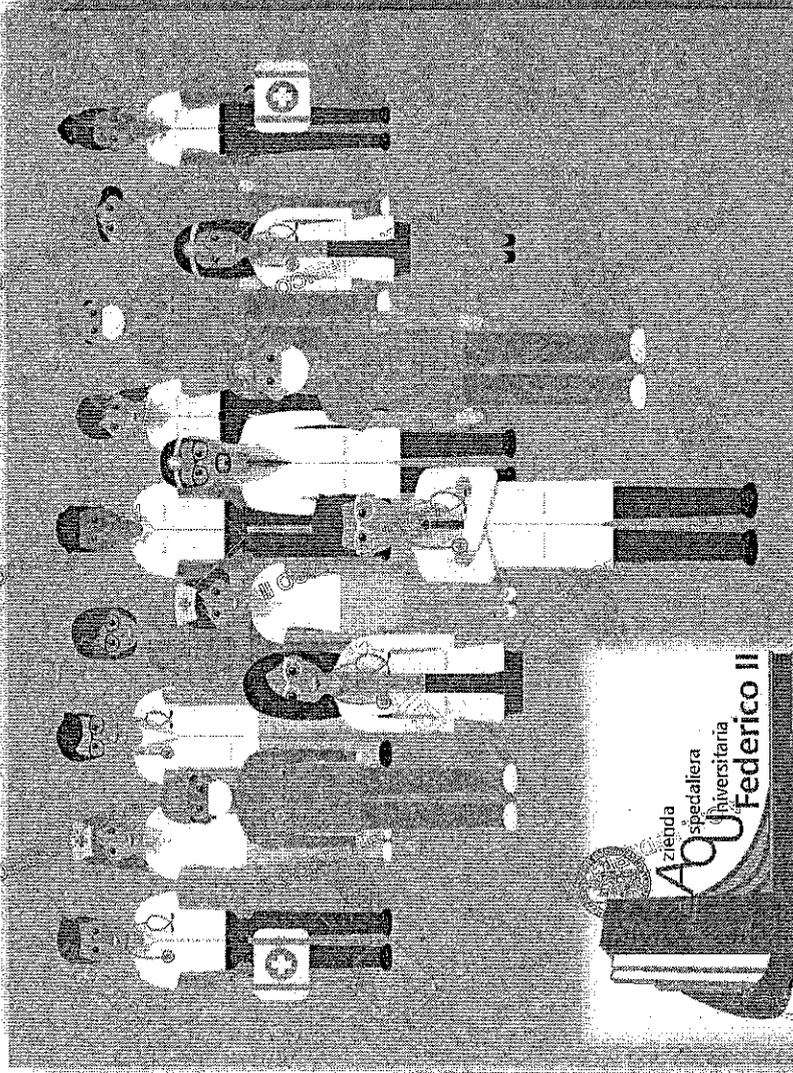
1000000000

1000000000

1000000000

1000000000

# WILSON TEAM



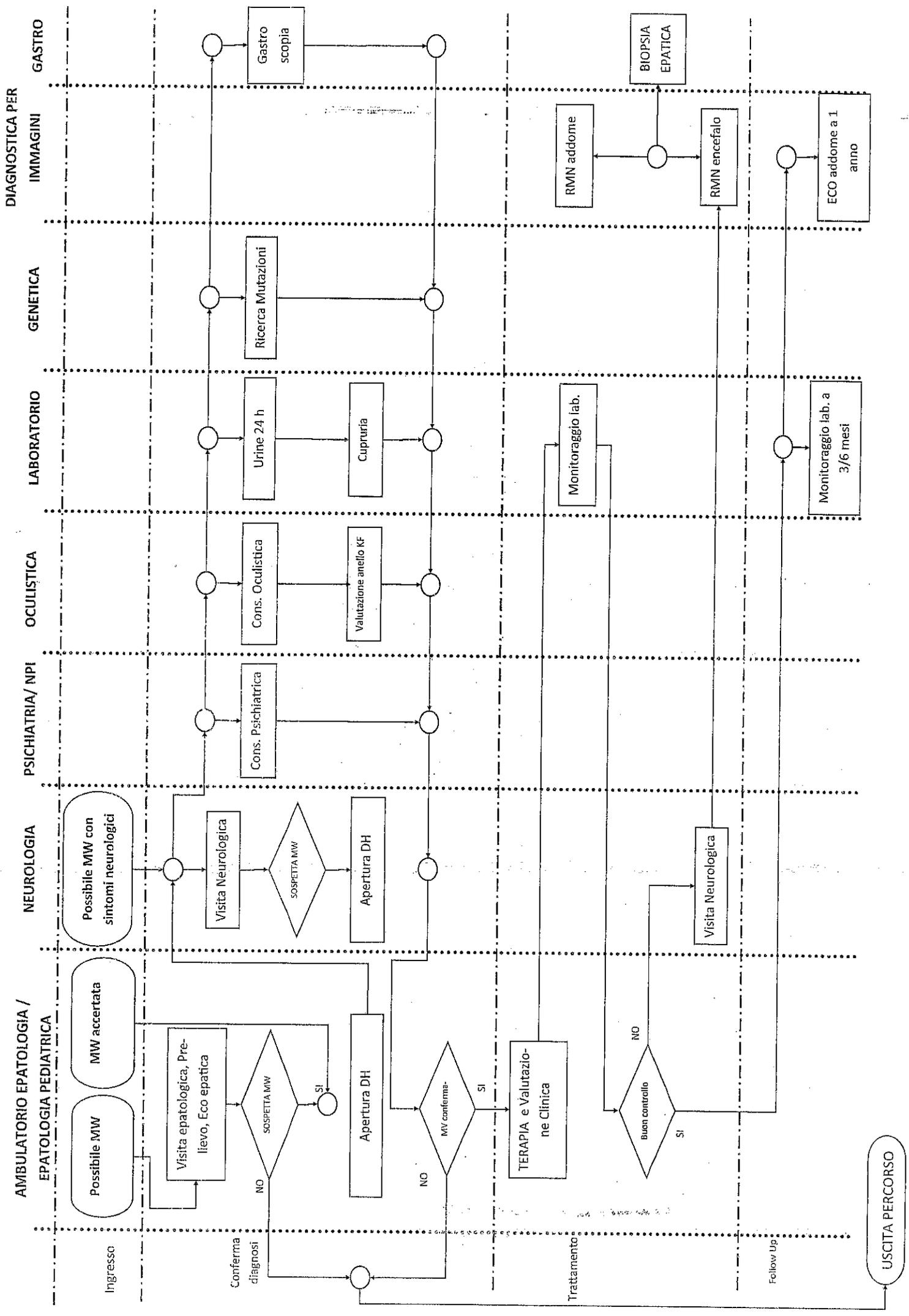
Raffaele	Iorio	Epatologia/Pediatria – case manager paziente pediatrico
Margherita	Matarazzo	Medicina Inferma – case manager paziente adulto
Giuseppe	De Michele	Neurologia – case manager paziente con presentazione neurologica
Fausto	Tranta	Oculistica
Anna	De Rosa	Neurologia
Alessandra	D'Amico	Diagnostica per Immagini - Neuroradiologia
Gianfranco	Vallone	Diagnostica per Immagini - Ecografia
Andrea	De Barfolemeis	Psichiatria
Marcella	Savoia	Laboratorio Analisi
Fabiola	Di Dato	AIF Pediatria

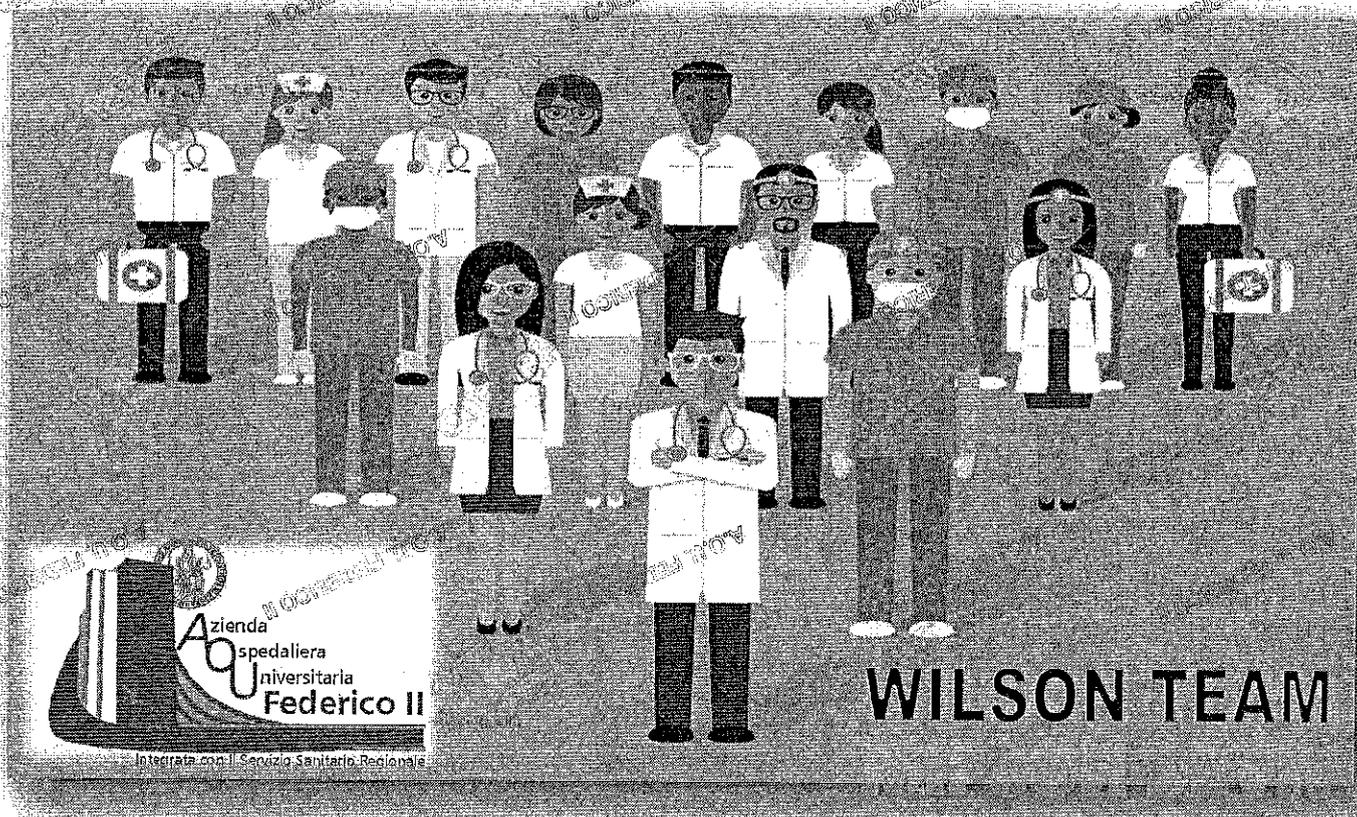
È possibile accedere a questa fase del percorso, muniti di impegnativa per VISITA EPATOLOGICA O VISITA EPATOLOGICA PEDIATRICA [Sospetto Diagnostico: Malattia di Wilson]

- Recandosi di persona al CUP presso l'Edificio 14/E dal lunedì al venerdì al venerdì 8:15 -17:00 Telefonando ai numeri: 081 7464418 - 081 7464419 - 081 7464420 - 081 7464421 dal lunedì al venerdì ore 12.30 - 16:30
- Inviando una email a [cup.aou@unina.it](mailto:cup.aou@unina.it) riportando nel testo della email nome, cognome, data di nascita, residenza, recapito telefonico ed allegando l'impegnativa acquisita tramite scanner o il numero di ricetta elettronica.
- Inviando un fax al numero 0817462722 riportando nel testo della email: nome, cognome, data di nascita, residenza, recapito telefonico ed allegando l'impegnativa o riportando il numero di ricetta elettronica.
- Presso le FARMACIE, le associazioni di volontariato e le Parrocchie abilitate della CAMPANIA consultabili su <http://www.policlinico.unina.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/1517>

OPPURE

INVIANDO UNA MAIL A [wilsonfederico@unina.it](mailto:wilsonfederico@unina.it)





### SCHEDA 1

#### FASE PRE-DIAGNOSI:

1. BAMBINO/ADULTO CON FAMILIARITA' PER M. WILSON
2. PRESENTAZIONE EPATOLOGICA SUGGERITIVA DI M. DI WILSON IN BAMBINO/ADULTO PAUCISINTOMATICO/ASINTOMATICO
3. PRESENTAZIONE EPATOLOGICA SUGGERITIVA DI M. DI WILSON IN BAMBINO/ADULTO SINTOMATICO
4. PRESENTAZIONE NEUROLOGICA/NPI SUGGERITIVA DI M. DI WILSON IN BAMBINO/ADULTO SINTOMATICO

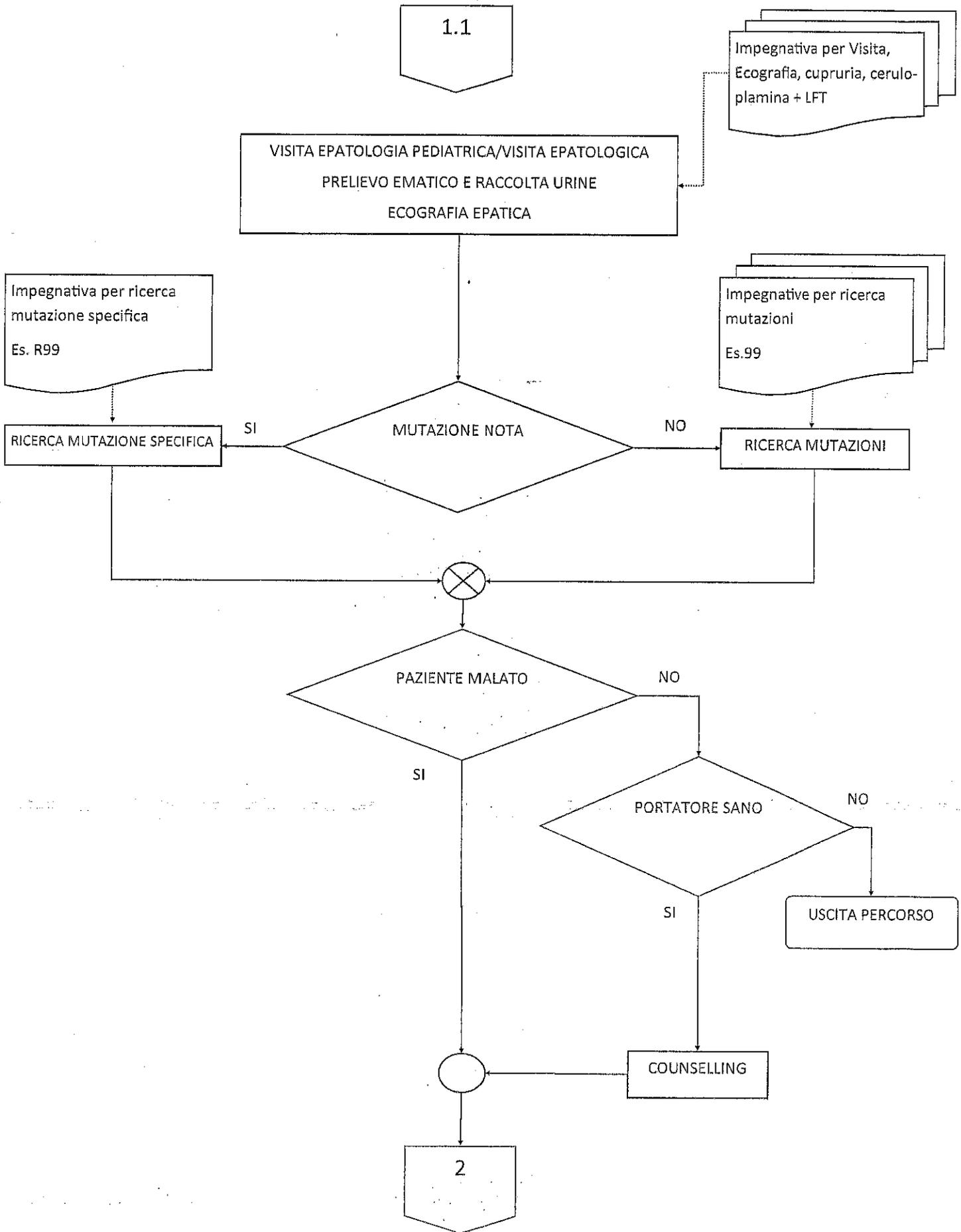
È possibile accedere a questa fase del percorso, muniti di impegnativa per VISITA EPATOLOGICA O VISITA EPATOLOGICA PEDIATRICA [Sospetto Diagnostico: Malattia di Wilson]

- Recandosi di persona al CUP presso l'Edificio 14/E dal lunedì al venerdì 8:15 -17:00  
Telefonando ai numeri: 081 7464418 - 081 7464419 - 081 7464420 - 081 7464421 dal lunedì al venerdì ore 12.30 - 16:30
- Inviando una email a [cup.unina.it](mailto:cup.unina.it) riportando nel testo della email: nome, cognome, data di nascita, residenza, recapito telefonico ed allegando l'impegnativa acquisita tramite scanner o il numero di ricetta elettronica.
- Inviando un fax al numero 0817462722 riportando nel testo della email: nome, cognome, data di nascita, residenza, recapito telefonico ed allegando l'impegnativa o riportando il numero di ricetta elettronica.
- Presso le FARMACIE, le associazioni di volontariato e le Parrocchie abilitate della CAMPANIA consultabili su <http://www.policlinico.unina.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/1517>

OPPURE

INVIANDO UNA MAIL A [wilsonfederico@unina.it](mailto:wilsonfederico@unina.it)

BAMBINO/ADULTO CON FAMILIARITA' PER M. WILSON



BAMBINO/ADULTO CON IPERTANSAMINASEMIA DI NDD, EPATOMEGALIA DI NDD, FEGATO BRILLANTE DI NDD

1.2

Impegnativa per Visita,  
Eco, esami biochimici +  
LFT

VISITA EPATOLOGIA PEDIATRICA/VISITA EPATOLOGICA  
PRELIEVO EMATICO PER LFT E DOSAGGIO DI CERULOPLASMINA  
ECOGRAFIA EPATICA

SOSPETTA M. WILSON

VISITA NEUROLOGICA  
E PSICHIATRICA

RACCOLTA URINE 24 ORE

RICERCA MUTAZIONI

CUPRURIA  
PATOLOGICA

MUTAZIONI PRESENTI

FORTE SOSPETTO

BIOPSIA EPATICA

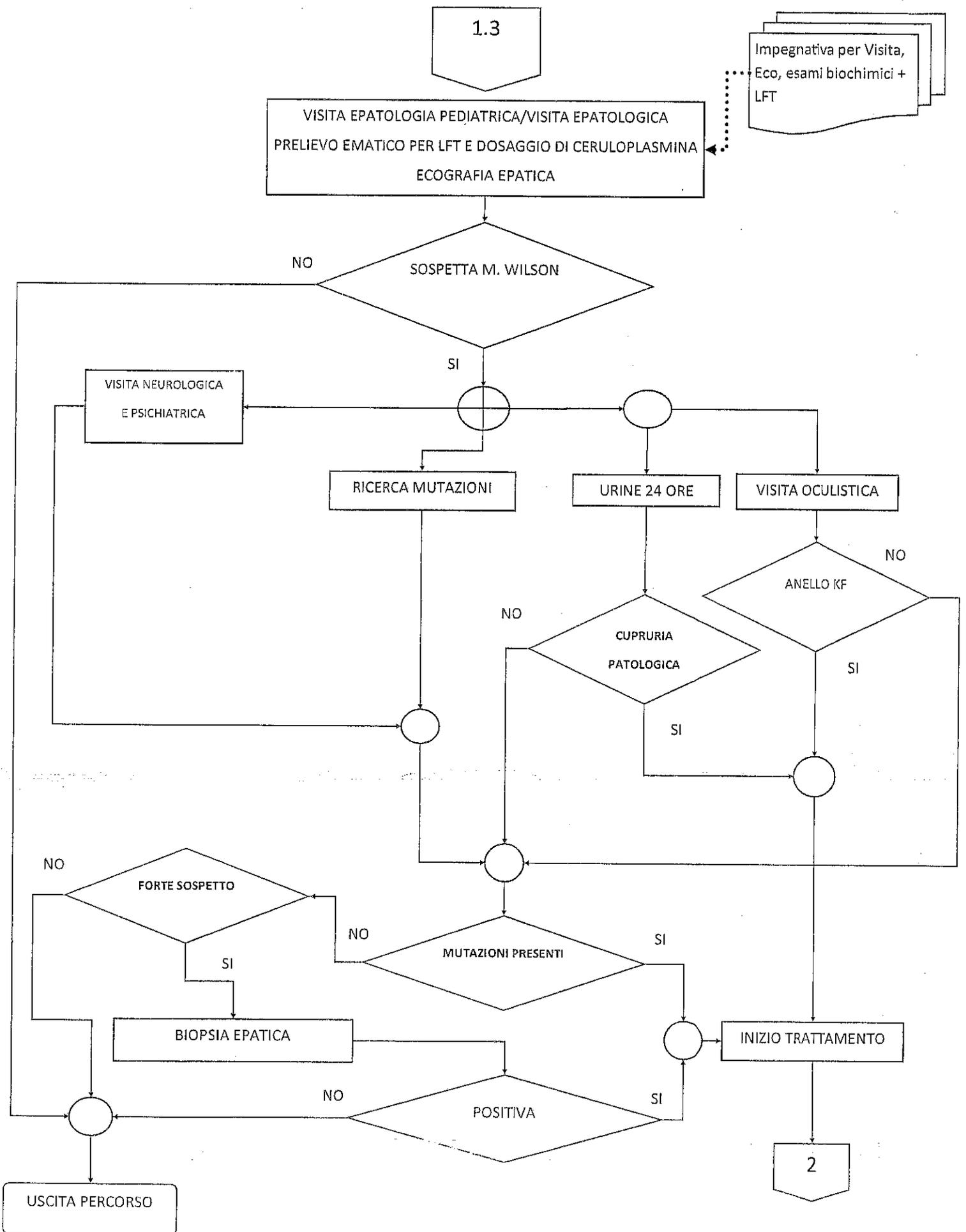
POSITIVA

INIZIO TRATTAMENTO

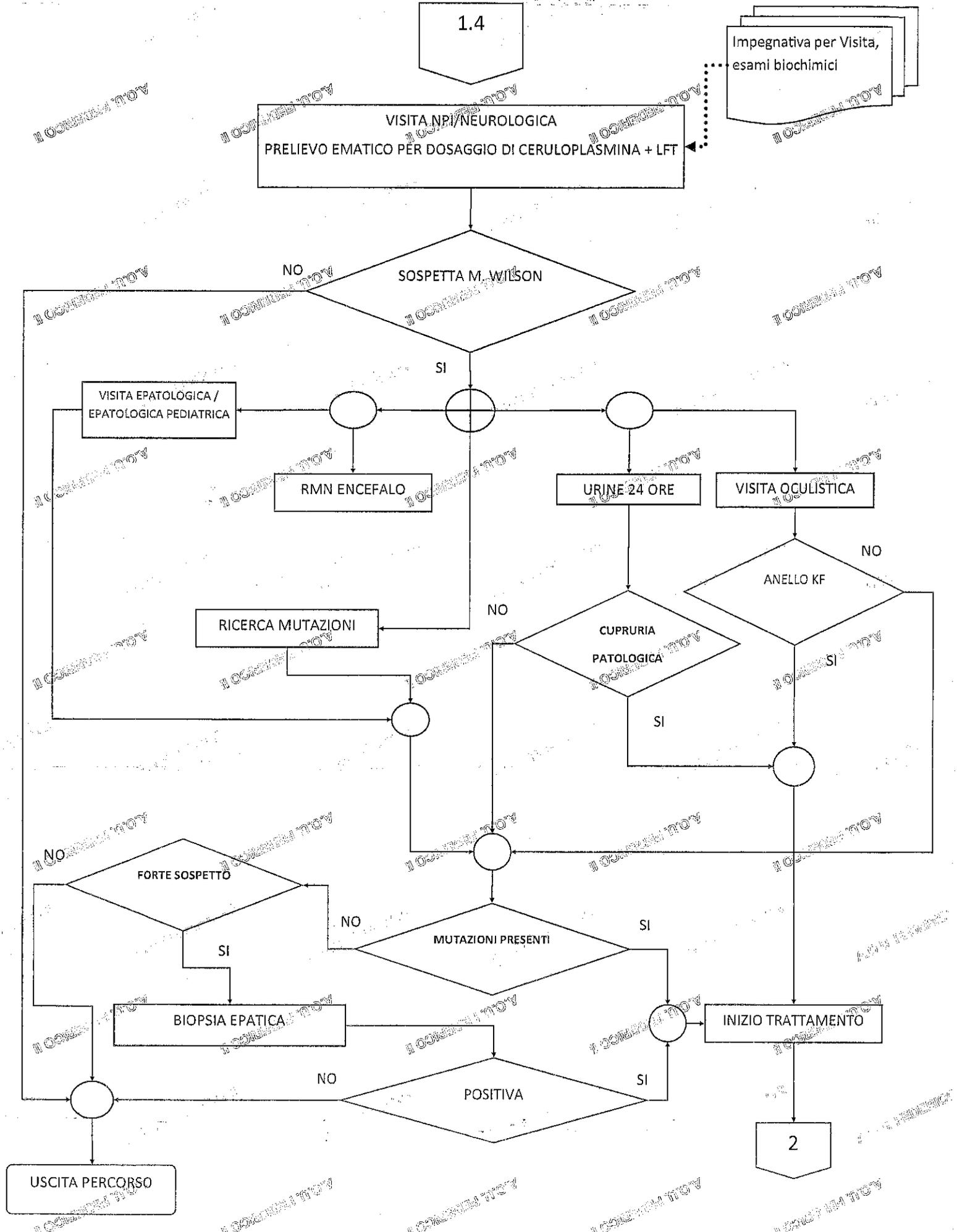
USCITA PERCORSO

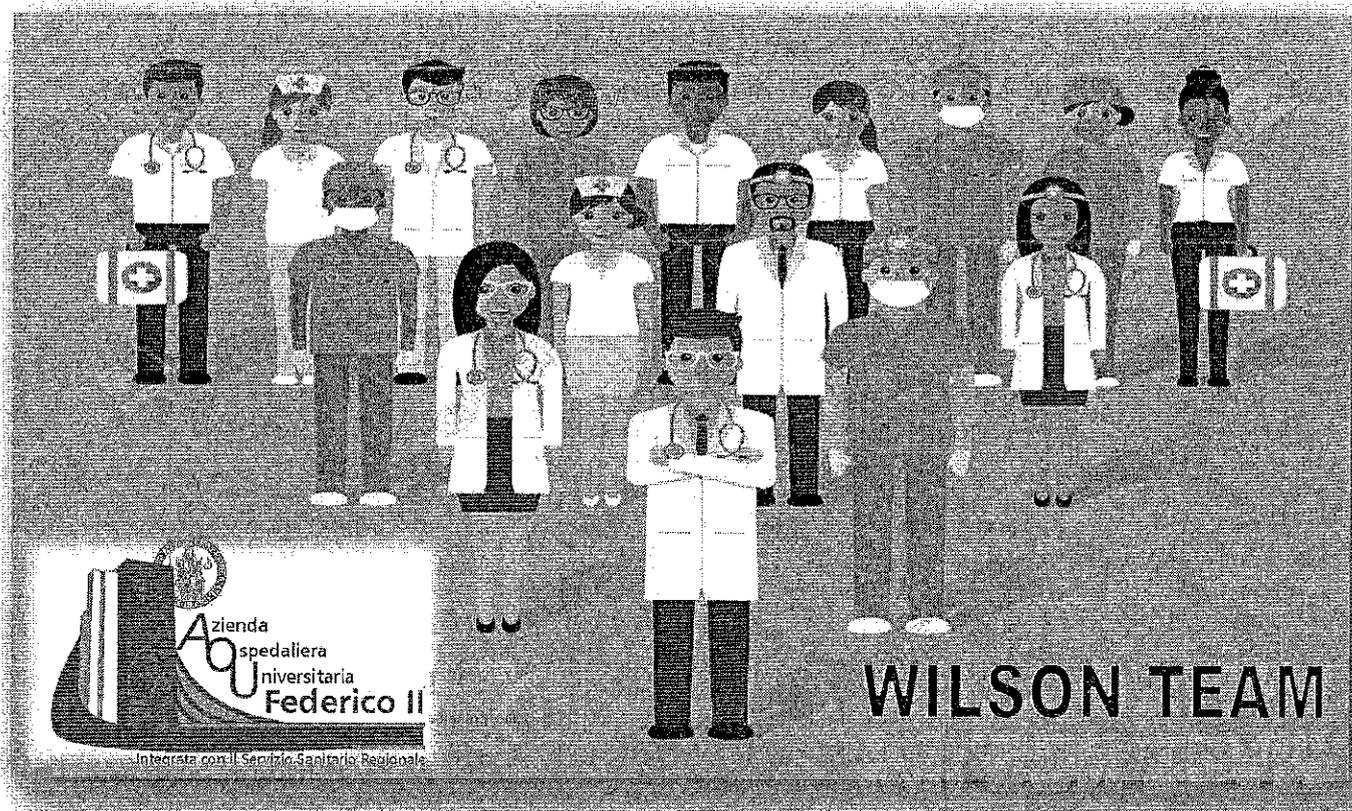
2

BAMBINO/ADULTO CON EPATITE CRONICA E/O SEGNI DI CIRROSI DI NDD



BAMBINO/ADULTO CON SINTOMI PSICHIATRICI/NEUROLOGICI SUGGERITIVI DI MALATTIA DI WILSON





## SCHEDA 2

FASE TERAPEUTICA e DI FOLLOW UP:

1. BAMBINO CON M. WILSON ACCERTATA
2. ADULTO CON M. WILSON ACCERTATA NON ANCORA IN TRATTAMENTO
3. ADULTO CON M. WILSON ACCERTATA GIA' IN TRATTAMENTO (CONTINUITA' ASSISTENZIALE DA PEDIATRIA A MEDICO DELL'ADULTO)

A questa fase si accede dalle fasi precedenti [SCHEDA 1]

OPPURE

INVIANDO UNA MAIL A [wilsonfederico@unina.it](mailto:wilsonfederico@unina.it)

# BAMBINO CON MALATTIA DI WILSON ACCERTATA

2.1

VISITA EPATOLOGICA PEDIATRICA  
PRELIEVO EMATICO PER LET, PROFILO LIPIDICO, ENZIMI PANCREATICI, EMOCROMO, COAGULAZIONE, CUPREMIA, ZINCHEMIA  
CUPRURIA, ZINCURIA, ESAME URINE  
ECOGRAFIA DELL'ADDOME—VISITA OCULISTICA—VISITA NPI

NO  
BUON CONTROLLO CLINICO-LABORATORISTICO  
SI

RMN ADDOME

BIOPSIA EPATICA

ESAMI DI LAB DOPO 3/6 MESI

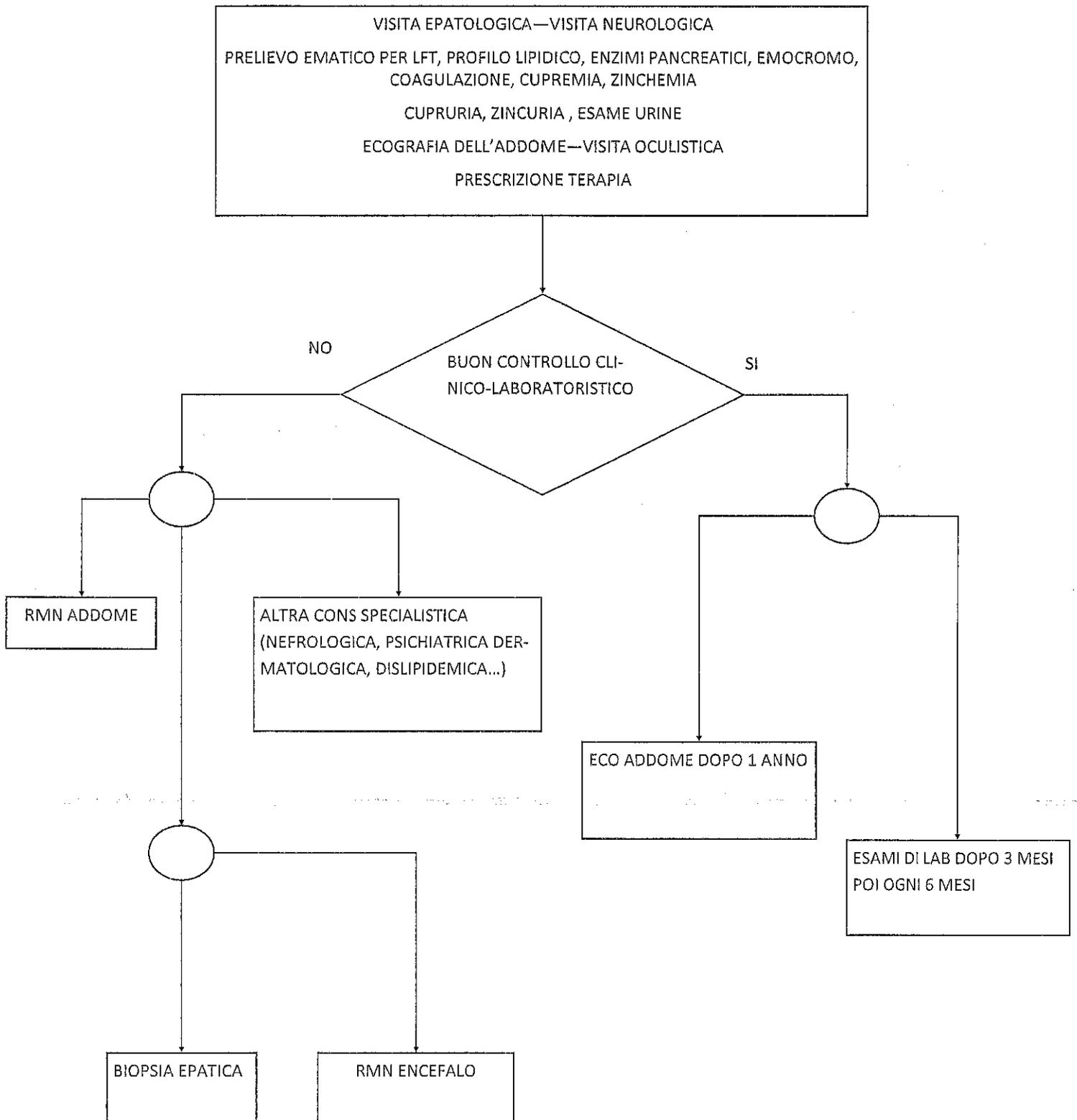
ECO ADDOME DOPO 1 ANNO

ALTRA CONS SPECIALISTICA  
(NEFROLOGICA, NEUROLOGICA,  
DERMATOLOGICA, DISLIPIDEMICA...)

RMN ENCEFALO

ADULTO CON MALATTIA DI WILSON ACCERTATA NON ANCORA IN TRATTAMENTO

2.2



ADULTO CON M. DI WILSON ACCERTATA GIA' IN TRATTAMENTO (CONTINUITA' ASSISTENZIALE)

2.3

VISITA EPATOLOGICA—VISITA NEUROLOGICA  
PRELIEVO EMATICO PER LET, PROFILO LIPIDICO, ENZIMI PANCREATICI, EMOCROMO, COAGULAZIONE, CUPREMIA, ZINCHEMIA  
CUPRURIA, ZINCURIA, ESAME URINE  
ECOGRAFIA DELL'ADDOME—VISITA OCULISTICA

NO BUON CONTROLLO CLINICO-LABORATORISTICO SI

RMN ADDOME

ALTRA CONS SPECIALISTICA  
(NEFROLOGICA, PSICHIATRICA DERMATOLOGICA, DISLIPIDEMICA.)

ECO ADDOME DOPO 1 ANNO

ESAMI DI LAB. DOPO 3 MESI  
POI OGNI 6 MESI

BIOPSIA EPATICA

RMN ENCEFALO

Page 1 of 1