

PDТА REGIONALE SUL MORBO DI WILSON



UOC Medicina interna e gastroenterologia e CEMAD

Dir. Prof. Antonio Gasbarrini

Ambulatorio malattie rare del fegato

Referenti: Dr.ssa Francesca Romana Ponziani

Prof. Antonio Grieco

malrarefegato@policlinicogemelli.it

06.3015.6591

Roma , 20 luglio 2026



Unità Operativa di Epatologia

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Piazza Sant'Onofrio 4, 00165, Roma

Medici Responsabili:

Dott.ssa Claudia Della Corte

Dott. Andrea Pietrobattista

tel. 06 68592329

e mail psp.epatologia@opbg.net

Roma , 20 luglio 2026

Centro Malattie Rare Neurometaboliche
Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea

UOC Neurologia

Medici Responsabili:

Prof. Giovanni Ristori

Prof.ssa Silvia Romano

tel. 06 33775377/6200

e mail malattierare@ospedalesantandrea.it Telefono 06.3377 5833 (ore 10-13)

Reparto di ricovero e Day Hospital: 3 piano EST. Ambulatori: area ambulatoriale E, piano -1

Via di Grottarossa n. 1035, 00189 Roma

Roma , 20 luglio 2026



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

**AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO UMBERTO I**



Centro Malattie Rare Neurometaboliche e Neurologiche

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I

Referente di area

Prof. Francesco Pisani

Medici Responsabili

Prof. Carlo Di Bonaventura (adulti), Prof.ssa Francesca Nardecchia (bambini/adolescenti)

malattierare@policlinicoumberto1.it

tel. 0649972916

Roma , 20 luglio 2026



Centro delle Malattie Rare

Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini

U.O.C. Laboratorio di Genetica Medica

Referente: Dr. Michele Valiante

e-mail: malattierare@scf.rm.it.

Indirizzo: Circonvallazione Gianicolense 87 - Roma (RM)

Tel: 06-58705500 (Sportello Malattie Rare)

Roma , 20 luglio 2026

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE



**Centro Malattie Rare Neurologiche
Ospedale Santa Rosa**

**Responsabile COMR
Dott. Daniele Mei**

**Referente d'area
Dott. Vittorio Riso**

**malattierare.neurologia@asl.vt.it
tel. 0761339446**

**info.centraleoperativa@asl.vt.it
0761237020-21-22**

INDICE

- 1. Inquadramento della malattia**
- 2. Strumenti per la diagnosi**
- 3. Terapia**
- 4. Controlli di salute**
- 5. Modalità di accesso ai Centri e servizi offerti**
- 6. Collaborazioni dei Centri con altri Centri nazionali e internazionali**
- 7. Pianificazione programmi di transizione in Centri per età adulti**
- 8. Continuità assistenziale territoriale**
- 9. Rapporti con le Associazioni**
- 10. Elenco visite e prestazioni previste dal PDTA**
- 11. Algoritmo**

1. Inquadramento della malattia

La malattia di Wilson (MW, Orpha Code 905) è un disordine del metabolismo del rame caratterizzato da un accumulo patologico di tale metallo nel fegato, nel sistema nervoso e in misura variabile in altri organi.

E' una patologia monogenica a trasmissione autosomico-recessiva causata da varianti patogenetiche bialleliche in omozigosi (stessa variante in entrambe le copie del gene) o in eterozigosi composta (due varianti diverse ciascuna su una delle due copie del gene) di *ATP7B* (localizzato sul cromosoma 13q14.3) che codifica per una ATPasi7B intracellulare responsabile del trasporto del rame e della sua escrezione a livello biliare. Il malfunzionamento di questo trasportatore comporta una ridotta escrezione biliare di rame e una sua difettosa incorporazione nella ceruloplasmina, che si traduce in un progressivo accumulo di tale metallo in vari organi e tessuti.

Aumentati livelli di rame libero all'interno degli epatociti causano epatite e morte cellulare, con conseguente rilascio di rame all'interno del circolo ematico. Una ATPasi7B funzionalmente intatta è indispensabile nel processo di maturazione della ceruloplasmina, pertanto bassi livelli di ceruloplasmina circolante rappresentano un tratto distintivo della malattia.

Ad oggi sono note più di 2700 varianti per il gene *ATP7B*, e di queste oltre 800 sono considerate causative di malattia.

La prevalenza storica della malattia di Wilson di 1:30000-1:50000, stimata intorno agli anni 80, appare oggi confermata alla luce di una revisione sistematica della Letteratura, almeno per gli Stati Uniti, l'Europa e l'Asia. Uno studio epidemiologico del 2022 condotto in Francia ha stimato una prevalenza variabile tra 1.5 e 2.2 casi per 100000 soggetti. In Italia, la Sardegna rappresenta la regione con la prevalenza più elevata: nel decennio 1971-1981 è stata registrata una prevalenza di 1:17000 nuovi nati.

Secondo dati dell'Associazione Nazionale Malattia di Wilson, in Italia i pazienti con diagnosi di malattia di Wilson sono stimati tra 1200 e 1500.

La presentazione clinica della malattia è pleiomorfa: le manifestazioni vanno dal coinvolgimento epatico con vari gradi di severità (steatosi, epatopatia cronica con vario grado di fibrosi fino alla cirrosi) a manifestazioni neurologiche (principalmente disturbi del movimento) e psichiatriche (psicosi, disturbi dell'umore). Possono associarsi, inoltre, segni oculari (anello di Kayser-Fleischer, membrana corneale di Descemet's).

La MW può presentarsi in qualsiasi decade di vita, sia in età pediatrica che in età avanzata, ma solitamente con esordio descritto tra i 3 e i 55 anni; nel paziente adulto il coinvolgimento epatico è sempre presente, e può accompagnarsi o meno a manifestazioni neuro-psichiatriche della malattia.

Talvolta la malattia può esordire in modo drammatico con una insufficienza epatica acuta accompagnata da sindrome emolitica acuta Coombs negativa, la cui prognosi è condizionata dalla tempestività della diagnosi e dell'accesso precoce al trapianto di fegato.

2. Strumenti per la diagnosi

Presentazione clinica della malattia

La malattia di Wilson è caratterizzata da una marcata eterogeneità fenotipica e da una notevole variabilità delle modalità di esordio, che rappresentano uno dei principali fattori di ritardo diagnostico. L'accumulo progressivo di rame a livello epatico e successivamente sistemico determina un ampio spettro di presentazioni cliniche, che possono essere acute o croniche, epatiche, neurologiche, psichiatriche o multisistemiche, anche in combinazione tra loro. Tale variabilità impone un elevato indice di sospetto clinico già nelle fasi iniziali dell'iter diagnostico.

Le manifestazioni epatiche rappresentano la modalità di esordio più frequente (circa 40–60% dei casi) e possono presentarsi lungo un continuum clinico. Le forme acute includono epatite acuta simil-virale, episodi di ittero ricorrente e, nei casi più severi, insufficienza epatica acuta/fulminante, spesso associata ad anemia emolitica Coombs-negativa, configurando quadri che richiedono gestione urgente e valutazione trapiantologica. Le forme croniche sono più frequenti e comprendono un ampio spettro di presentazione che va dalla steatosi epatica con o senza ipertransaminasemia persistente isolata, all'epatite cronica evoluta, fino alla cirrosi compensata o scompensata e alle sue complicanze (ipertensione portale, ascite, encefalopatia epatica, sanguinamento digestivo). In una quota non trascurabile di pazienti, la malattia può essere inizialmente asintomatica e manifestarsi solo con alterazioni laboratoristiche.

Il coinvolgimento neurologico, più tipico dell'adolescenza avanzata e dell'età giovane adulta, si presenta generalmente con andamento cronico-progressivo ed è legato al deposito di rame nei gangli della base e in altre strutture cerebrali. I quadri clinici includono tremore (spesso caratteristico e multifocale), distonia, rigidità, parkinsonismo, disartria, disfagia, atassia, con possibile compromissione severa della funzione motoria.

Le manifestazioni psichiatriche possono precedere o accompagnare il quadro neurologico e talora rappresentare l'esordio della malattia. Esse comprendono disturbi della personalità, irritabilità, depressione, ansia, psicosi e deterioramento cognitivo, con riduzione delle performance scolastiche o lavorative. La loro natura aspecifica contribuisce frequentemente al ritardo diagnostico.

Accanto ai quadri principali, la malattia può esordire con manifestazioni sistemiche o atipiche, talora isolate. Tra queste si segnalano:

- ematologiche, in particolare anemia emolitica acuta Coombs-negativa, spesso associata a rilascio massivo di rame in circolo;
- renali, quali tubulopatia prossimale e nefrolitiasi;
- osteo-articolari, con osteopenia/osteoporosi e artropatia degenerativa precoce;
- cardiache, con aritmie o cardiomiopatia;
- endocrine, come ipoparatiroidismo ed ipogonadismo,
- ginecologiche, come amenorrea, infertilità e aborti ricorrenti

Tra i segni clinici più suggestivi, l'anello di Kayser-Fleischer, espressione del deposito corneale di rame, è frequentemente presente nei pazienti con interessamento neurologico e rappresenta un elemento clinico di grande rilevanza diagnostica.

È infine riconosciuta una fase pre-sintomatica o paucisintomatica, individuabile attraverso screening genetico familiare (identificazione di varianti patogenetiche del gene ATP7B mediante studio di segregazione mirato) o riscontro occasionale di alterazioni biochimiche epatiche, che precede lo sviluppo di manifestazioni cliniche.

In età pediatrica, pur confermandosi la possibile ampia variabilità fenotipica della malattia di Wilson, la principale modalità di presentazione resta quella epatica. Tale tipo di presentazione può essere molto varia, andando dall'occasionale riscontro di alterazione degli esami di laboratorio (ipertransaminasemia) e/o dell'ecografia epatica (iperecogenicità del parenchima epatico/steatosi epatica, epatosplenomegalia) eseguita per altri motivi clinici a forme più conclamate ed evolute di danno epatico, come di seguito riportato. Meno frequenti, sebbene descritti, sono i casi con presentazione neurologica/psichiatrica e prevalenti tra gli adolescenti/giovani adulti. Da non dimenticare, sebbene raramente presenti quale unica manifestazione di malattia e generalmente in associazione ad una delle due presentazioni maggiori, in età pediatrica sono i segni e sintomi ematologici (anemia emolitica Coombs negativa), renali (tubulopatia, litiasi), oculari (anello di Kayser-Fleischer), ossei (osteoporosi precoce), cardiaci (cardiomiopatia, aritmie) o endocrinologici (oligomenorrea, infertilità, iperparatiroidismo). Talvolta come nell'adulto, anche in età pediatrica la diagnosi viene posta in fase pre-sintomatica, ovvero prima che siano comparsi segni o sintomi clinici attribuibili alla malattia. Nella maggior parte dei casi queste diagnosi vengono poste nei parenti di primo grado di un soggetto affetto (fratello o sorelle nella maggior parte dei casi) anche se negli ultimi anni, in seguito all'uso estensivo e ad ampio raggio della genetica prenatale, sta emergendo un nuovo gruppo di pazienti presintomatici, vale a dire il gruppo di diagnosi prenatali/neonatali. Inoltre, sebbene non vi sia un pieno accordo in letteratura, il bambino affetto da MW con isolata ipertransaminasemia di lieve entità, non associata ad altri segni clinici, laboratoristici e/o ecografici di malattia epatica cronica, viene comunemente considerato un paziente pre-sintomatico (o più precisamente paucisintomatico), adattando dunque lo schema terapeutico a questa tipologia di pazienti.

Nel complesso, la MW deve essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale in presenza dei seguenti quadri clinici:

- Steatosi epatica in assenza di obesità centrale e/o altri fattori di rischio per sindrome metabolica (in età pediatrica la diagnosi di MW va considerata anche in presenza di obesità)
- Alterazione isolata degli enzimi epatici (ipertransaminasemia +/- iperbilirubinemia)
- Epatomegalia/epatosplenomegalia
- Epatopatia cronica avanzata
- Cirrosi epatica
- Ipertensione portale e sue complicanze
- Ascite
- Insufficienza epatica acuta nel giovane adulto anche in assenza di anemia emolitica Coombs-negativa
- Anemia emolitica Coombs-negativa associata a epatopatia cronica
- Disturbi neurologici extrapiramidali ad esordio giovanile
- Disturbi psichici in giovane età non riferibili a condizione psichiatrica primaria
- Associazione di manifestazioni epatiche e neurologiche
- Familiarità per malattia di Wilson

Criteri diagnostici

La diagnosi non si avvale di un unico test diagnostico ma viene posta impiegando uno specifico sistema di punteggio condiviso a livello internazionale (Diagnostic Score System for Wilson Disease, DSS, anche noto come Score di Leipzig) che tiene conto di segni clinici, risultati delle indagini di laboratorio e strumentali, e degli approfondimenti molecolari.

Il sistema di punteggio viene di seguito riportato.

Esame/Segni clinici	Parametri	Punteggio
Anello di Kayser-Fleischer	Presente	2
	Assente	0
Manifestazioni neurologiche	Severo	2
	Moderato	1
	Assente	0
Ceruloplasminemia	Normale (>0.2 g/L)	0
	0.1-0.2 g/L	1
	<0.1 g/L	2
Test di Coombs negativo per anemia emolitica	Presente	1
	Assente	0
Ulteriori esami		

Rame epatico (in assenza di colestasi)	>250 µg (>4 µmol)/g dry weight	2
	50-249 µg (0.8-4 µmol)/g dry weight	1
	Normal: <50 µg (<0.8 µmol)/g dry weight	-1
	granuli rodanina-positivi	1
Rame urinario (in assenza di epatite acuta)	Normale	0
	1-2x ULN	1
	>2x ULN	2
	Normale ma >5x ULN dopo somministrazione di D-penicillamina	2
Analisi molecolare del gene <i>ATP7B</i>	Riscontro di varianti patogenetiche bialleliche	4
	Riscontro di una variante patogenetica	1
	Assenza di varianti patogenetiche	0
		Punteggio totale
Valutazione complessiva	Diagnosi	≥4
	Diagnosi possibile, necessità di ulteriori approfondimenti	3
	Diagnosi improbabile	≤2

Raccomandazioni riguardanti la valutazione epatologica/gastroenterologica

Alcuni pazienti sia adulti che pediatrici giungono all'attenzione dell'epatologo inviati dal pediatra/medico di medicina generale per quadri clinico-strumentali caratterizzati da epatomegalia e/o steatosi riscontrate ecograficamente in assenza di altre cause patogenetiche (MASLD, epatopatie alcol-correlate, epatiti virali, autoimmuni e alcune epatopatie secondarie a farmaci) o per riscontro occasionale ed isolato, in benessere clinico, e con andamento talvolta fluttuante nel tempo degli enzimi epatici (valori di AST e ALT compresi tra 2 e 5 X N; ACG e AASLD).

In questi casi appare mandatoria l'esclusione di una MW per cui deve essere sempre eseguito uno studio basale del metabolismo del rame (dosaggio della ceruloplasmina e della cupruria delle 24 ore) e tutte le restanti indagini, laboratoristiche e/o strumentali, qualora indicate, atte ad escludere tale diagnosi nell'ambito del work-up diagnostico generale.

Nelle forme più severe, la MW può esordire con le complicanze legate all'ipertensione portale, tipica delle forme croniche già evolute in cirrosi epatica; tali eventi acuti possono essere attesi nel paziente già diagnosticato, nella maggior parte dei casi per uno scompenso insorto per fattori intercorrenti (infezioni) o cattiva aderenza/autonoma sospensione della terapia, ma possono costituire il primo evento di presentazione nei soggetti con malattia misconosciuta. Le complicanze acute possono manifestarsi come scompenso ascitico o, in casi più gravi, con emorragia digestiva da rottura di varici esofagee, quest'ultima gravata da elevata mortalità. Ulteriore presentazione clinica può essere rappresentata anche da un episodio di encefalopatia porto-sistemica, che può costituire motivo di accesso presso il Pronto Soccorso. In tutti i casi di progressione verso la cirrosi epatica è opportuna la valutazione degli indici di funzione protidosintetica epatica (PT-INR, albumina) e il calcolo del punteggio MELD (Model for End Stage Liver Disease), tenendo presente la necessità di indirizzare il paziente verso un centro trapiantologico qualora il punteggio MELD sia uguale o superiore a 15 o, in ambito pediatrico, il punteggio PELD risulti elevato.

In ultimo la MW può presentarsi con quadri clinici estremamente severi caratterizzati da insufficienza epatica acuta (ALF – in assenza di epatopatia cronica) o insufficienza epatica acuta su cronica (ACLF - in caso di sottostante epatopatia cronica cirrotica), che rendono necessaria una valutazione urgente per trapianto di fegato ed eventuale ricorso a terapie avanzate di supporto. A tale uopo è opportuno il contatto tempestivo con il centro trapianti di riferimento.

La valutazione oculistica

Dal punto di vista oftalmoscopico la valutazione nel Morbo di Wilson è finalizzata alla ricerca di segni patognomonic di accumulo cupreo sistemico. L'indagine biomicroscopica con lampada a fessura mira in primis all'individuazione dell'anello di Kayser-Fleischer, caratterizzato da depositi granulari di rame a livello

della membrana di Descemet, localizzati alla periferia corneale. Parallelamente, si ricerca la cataratta a girasole (chalcosis lentis), un'opacità sottocapsulare anteriore del cristallino con morfologia stellata radiata. Tali reperti, sebbene generalmente non inficino l'acuità visiva e non siano sempre presenti, rappresentano biomarcatori utili per la stadiazione/diagnosi della patologia e per l'eventuale monitoraggio dell'efficacia della terapia chelante.

La valutazione neurologica

Dal punto di vista neurologico le manifestazioni della MW sono conseguenza dell'accumulo progressivo di rame nell'encefalo, in particolar modo nei gangli della base e nel tronco encefalico.

I sintomi tendono a manifestarsi tipicamente tra la seconda e la terza decade di vita, spesso successivamente al coinvolgimento epatico, sebbene in molti pazienti possano rappresentare il sintomo d'esordio della malattia, entrando in diagnosi differenziale con le sindromi parkinsoniane ad esordio giovanile o giovanile-adulto.

La valutazione neurologica è finalizzata quindi a rilevare la presenza di disturbi del movimento quali:

- Sindrome parkinsoniana (tremore, bradicinesia, rigidità muscolare, ipomimia, instabilità posturale). Il tremore è il sintomo d'esordio più comune e può manifestarsi a riposo o essere di tipo cinetico o posturale. Molto caratteristico (seppur non esclusivo) è il cosiddetto tremore "a battito d'ala" (wing-beating tremor).
- Distonia: sintomo più grave e ricorrente, si osserva nell'11–65% dei pazienti e può essere focale, multifocale o generalizzata. La forma più comune è quella focale che colpisce il volto, manifestandosi con sorriso a bocca aperta, mandibola cadente distonica o sorriso fisso. Nelle fasi avanzate la distonia tende a divenire generalizzata determinando uno stato distonico associato ad elevata mortalità.
- Corea e Atetosi
- Atassia cerebellare: è presente nel 30% dei pazienti, causata dall'atrofia e dalla morte delle cellule di Purkinje nel cervelletto, con conseguente perdita di equilibrio, alterazioni della deambulazione e compromissione dei movimenti fini.

In età pediatrica si possono osservare alterazioni della coordinazione motoria fine e grossolana e/o il deterioramento delle abilità motorie acquisite.

Il coinvolgimento dei nervi cranici e delle strutture bulbari è responsabile dei problemi legati alla fonazione e alla deglutizione quali disartria e disfagia. La disartria è spesso il primo segno neurologico in assoluto e può associarsi a ipofonia o monocordia. La disfagia è uno tra i sintomi che richiede maggiore attenzione per l'aumentato rischio di soffocamento o di polmonite "ab ingestis."

La valutazione psichiatrica

La malattia di Wilson presenta una frequente e complessa espressività neuropsichiatrica, con sintomi che possono precedere le manifestazioni epatiche o neurologiche e mimare quadri di patologia psichiatrica maggiore. Lo psichiatra

contribuisce in modo determinante all'inquadramento diagnostico precoce e alla diagnosi differenziale rispetto a disturbi psicotici e disturbi dell'umore, riducendo il rischio di misdiagnosi e di trattamenti inappropriati. In ambito terapeutico, il suo apporto è fondamentale nella definizione e nel monitoraggio del trattamento farmacologico, con particolare attenzione alle interazioni tra terapie psicofarmacologiche e terapie specifiche per la malattia di Wilson, quali i chelanti del rame, come riportato in diversi studi clinici e linee guida. Un ulteriore ambito di intervento riguarda la psicoeducazione del paziente e dei familiari, integrata con un supporto psicoterapeutico individuale e familiare, finalizzato a migliorare la consapevolezza di malattia, l'aderenza terapeutica e la gestione dei sintomi comportamentali ed emotivi. Il follow-up ambulatoriale psichiatrico consente inoltre un monitoraggio longitudinale dell'evoluzione clinica e della tollerabilità dei trattamenti.

Manifestazioni psichiatriche e comportamentali in età pediatrica

Manifestazioni	Sintomatologia
Disturbi del comportamento	Irritabilità, aggressività, impulsività, discontrollo emotivo
Disturbi dell'umore	Depressione, ansia
Disturbi cognitivi	Riduzione del rendimento scolastico, deficit attentivi ed esecutivi. Possibil anche come manifestazioni d'esordio.
Disturbi del neurosviluppo	Quadro simil-ADHD, disturbi dell'apprendimento
Sintomi psicotici	Allucinazioni, deliri. Più rari ma possibili.

Valutazioni

Valutazione	Esami strumentali/Scale cliniche
Neuropsicologica	Test cognitivi standardizzati per: - <i>Funzioni esecutive</i> - <i>Attenzione</i> - <i>Memoria</i> Scale comportamentali (es. CBCL) Valutazione del funzionamento adattivo
Psichiatrica	Inquadramento diagnostico secondo criteri DSM-5TR Monitoraggio longitudinale dei sintomi

Campanelli d'allarme in età scolare o adolescenziale

Sintomi neuropsichiatrici <i>Alterazioni epatiche note o misconosciute</i> <i>Familiarità per Malattia di Wilson</i> <i>Peggioramento rapido o fluttuante del quadro neuropsichiatrico</i>
Scarsa risposta ai trattamenti psicofarmacologici standard

Quadri clinici eventualmente correlati

Il paziente con MW, soprattutto nell'esordio giovanile, può presentare manifestazioni cliniche peculiari e interessamento di ulteriori organi che a volte possono rappresentare il solo stigma clinico prima della diagnosi. A supporto dell'iter diagnostico e per una opportuna presa in carico del paziente possono quindi essere di particolare importanza le seguenti ulteriori valutazioni:

Nefrologica	Nefrolitiasi, tubulopatie
Ortopedica/reumatologica	Artropatie
Endocrinologica	Iperparatiroidismo, osteoporosi
Ginecologia/ostetricia	Anomalie mestruali, difficoltà di concepimento
Cardiologica	Cardiomiopatia e/o patologia aritmica
Gastroenterologica	Patologia pancreatica, disturbi del transito e dell'assorbimento gastrointestinale
Dermatologica	Lunulae ceruleae, lesioni iperpigmentate o a chiazze *

* Muammer Seyhan et al : Pediatrics International (2009) 51, 395-398 Dermatological signs in Wilson's disease 1

Indagini biochimiche

Ceruloplasmina sierica

La ceruloplasmina è una metalloproteina sintetizzata dagli epatociti e contenente sei atomi di rame per molecola. Un valore di ceruloplasmina sierica inferiore a 14 mg/dL è altamente specifico per la diagnosi di Malattia di Wilson, mentre valori inferiori a 5 mg/dL sono fortemente predittivi della malattia. Valori compresi tra 14 e 20 mg/dL richiedono ulteriori approfondimenti diagnostici in quanto possono sovrapporsi ai valori osservati nei portatori eterozigoti.

Un valore normale di ceruloplasmina non esclude la diagnosi di Malattia di Wilson; è infatti noto che circa il 20% dei soggetti affetti da malattia di Wilson presenti valori di ceruloplasmina sierica normali (> 20 mg/dl). Inoltre, livelli ridotti di ceruloplasmina possono essere osservati anche in altre condizioni cliniche, tra cui perdita proteica renale, enteropatie proteinodisperdenti, epatopatia cronica avanzata con deficit di sintesi epatica, deficit di rame, eccessiva assunzione cronica di zinco, malattia di Menkes, aceruloplasminemia e alcune malattie metaboliche congenite.

Per quanto concerne la popolazione pediatrica bisogna sottolineare che nei neonati e nei lattanti, la ceruloplasmina sierica può risultare fisiologicamente ridotta a causa dell'immaturità della sintesi epatica e della progressiva maturazione del metabolismo del rame nei primi mesi di vita. Pertanto, in questa fascia di età, il riscontro di bassi livelli di ceruloplasmina non è di per sé indicativo di malattia di Wilson e deve essere interpretato con cautela nel contesto clinico e laboratoristico complessivo.

Rame sierico

La maggior parte del rame presente nel siero è legata alla ceruloplasmina. Nei pazienti con Malattia di Wilson il rame sierico totale è generalmente ridotto, in parallelo alla riduzione della ceruloplasmina. Tuttavia, nei casi di grave danno epatico il rame sierico può risultare paradossalmente elevato a causa del rilascio del rame dagli epatociti danneggiati.

Il rame non legato alla ceruloplasmina riveste un ruolo importante nella patogenesi del danno d'organo. Tuttavia, la sua determinazione indiretta presenta limitazioni metodologiche e non è attualmente considerata un test diagnostico affidabile.

Cupruria

Nei pazienti sintomatici con MW l'escrezione urinaria basale di rame nelle 24 ore è generalmente superiore a 100 µg (1,6 µmol). In età pediatrica è stata ormai dimostrata la non applicabilità del cut-off dell'adulto nella valutazione della cupruria (> 100 µg /24 ore) in quanto porterebbe a non diagnosticare una percentuale non trascurabile di casi. E' noto infatti che una considerevole percentuale di pazienti pediatrici con diagnosi accertata di malattia di Wilson presenta in esordio una cupruria compresa tra 40 e 100 µg/24h, motivo per il quale attualmente viene universalmente accettato il cut-off di 40 µg/24h (> 0.64 µmol/24h) nei bambini.

Un altro aspetto da considerare è quello della cupruria in forme peculiari di presentazione epatica, come nella insufficienza epatica acuta. Se è vero che in casi di insufficienza epatica acuta non secondari a Malattia di Wilson la cupruria può presentare risultati moderatamente elevati, secondari alla massiva necrosi epatica con conseguente liberazione di una maggiore quota di rame in circolo, questo meccanismo diventa 'dirompente' in condizioni di insufficienza epatica secondaria a malattia di Wilson. In questi casi la cupruria supera frequentemente i 1000 mcg/24 ore.

Il test da carico con D-Penicillamina, storicamente utilizzato per aumentare l'escrezione urinaria di rame nei casi dubbi, ha oggi un ruolo limitato nella diagnosi pediatrica della malattia di Wilson.

La valutazione istopatologica mediante biopsia epatica

La biopsia epatica nella malattia di Wilson può risultare di notevole utilità nei casi incerti.

Dal punto di vista meramente morfologico, nelle fasi iniziali della malattia di Wilson le alterazioni sono minime. Si può tuttavia notare un lieve danno epatocellulare che si manifesta con la presenza di corpi apoptotici, focolai di necrosi (spotty) e degenerazione ballooning. Il quadro ricorda quello di una malattia epatica da disfunzione metabolica (MASLD/MASH). Negli stadi più avanzati di malattia si osserva un accumulo di rame negli epatociti periportali dimostrabile mediante almeno due colorazioni istochimiche: orceina e rodanina, quest'ultima preferibile. L'aspetto morfologico è quello di un'epatite cronica con interessamento dell'interfaccia porto-parenchimale e successiva formazione di fibrosi a ponte porto-portale. La progressione della malattia determina il sovvertimento strutturale del parenchima (cirrosi) che si caratterizza per la presenza di aspetti frequentemente visti nelle steatoepatiti (ballooning, steatosi, corpi di Mallory-Denk, numerosi nuclei iperglicogenati). E' infine da sottolineare la possibilità di utilizzare parte del tessuto epatico ottenuto per il dosaggio del rame basato sulla misurazione della concentrazione del metallo rispetto

al peso secco (dry weight) del campione. Tale metodo prevede la disidratazione del tessuto seguita dall'analisi spettrofotometrica del peso secco del rame tessutale.

Esami strumentali

La risonanza magnetica cerebrale (RMN) può supportare la diagnosi e contribuire alla diagnosi differenziale con altre patologie neurologiche. I reperti più frequenti includono alterazioni di segnale nei gangli della base, nel talamo, nel ponte e nella sostanza bianca, nonché atrofia cerebrale. Il cosiddetto “segno del panda gigante” a livello del mesencefalo è stato descritto come caratteristico della Malattia di Wilson, sebbene non rappresenti il reperto più comune.

Ulteriori valutazioni strumentali possono essere indicate in base alla presentazione clinica (ad esempio l'EEG nei casi con sospetta encefalopatia o crisi epilettiche).

RACCOMANDAZIONI RIGUARDANTI LA VALUTAZIONE GENETICA

Nell'ambito dell'iter diagnostico per Malattia di Wilson la valutazione genetica è l'atto medico finalizzato a confermare geneticamente il sospetto/diagnosi clinica di malattia di Wilson, previa illustrazione delle finalità e delle modalità del test genetico e raccolta del consenso informato.

In presenza di risultato positivo del test le finalità sono quelle di esporre l'iter di follow-up e di presidi terapeutici previsti per la Malattia di Wilson, valutare la corretta presa in carico in senso multidisciplinare e stimare il rischio eredo-familiare, individuando i consanguinei candidati allo studio di segregazione. In presenza di risultato non conclusivo o negativo, valutare eventuale integrazione con ulteriori accertamenti in ambito genetico molecolare e/o suggerire agli specialisti invianti possibili strategie integrative di indagine per la prosecuzione dell'iter.

Costituiscono criteri di accesso alla consulenza genetica, conseguentemente, al test genetico la presenza di:

- Diagnosi clinica di Malattia di Wilson (punteggio di 4 o maggiore al DSS). In tale contesto l'analisi genetica è finalizzata alla caratterizzazione molecolare per la conferma diagnostica e alla stima del rischio eredo-familiare;
- Forte sospetto clinico di Malattia di Wilson (punteggio di 3 al DSS). In tale contesto l'analisi genetica ha lo scopo di integrazione diagnostica per il raggiungimento della diagnosi finale.

L'indagine di I livello in ambito genetico-molecolare per l'analisi del gene ATP7B è costituito dal sequenziamento delle porzioni codificanti e delle giunzioni esone/introne.

Durante l'analisi molecolare al riscontro di varianti nel gene ATP7B segue loro classificazione secondo attuali raccomandazioni internazionali in ambito genetico molecolare (Richards et al., 2015). Le varianti possono essere distinte sommariamente in:

- Varianti patogenetiche o verosimilmente patogenetiche (Classe 5 e 4 criteri ACMG/AMP), per le quali esistono sufficienti evidenze a supporto di una loro natura deleteria.
- Varianti di Incerto significato clinico (VUS, Classe 3 criteri ACMG/AMP), delle quali non è ancora possibile accertare la natura deleteria o meno.
- Varianti benigne o verosimilmente benigne (classe 1 o 2): in genere non refertate e non associate alla patologia.

Sulla base di quale tipologia di variante viene riscontrata, l'esito dell'analisi genetica del gene *ATP7B* può essere:

- **POSITIVO:** identificazione di varianti bialleliche di classe 4 o 5 in omozigosi o eterozigosi composta. Tale esito assume valore diagnostico a livello molecolare per Malattia di Wilson. Le varianti identificate possono essere ricercate nei familiari del consultante al fine della stima del rischio eredo-familiare.
- **NON CONCLUSIVO:** identificazione di una o due varianti di incerto significato clinico (classe 3 criteri ACMG/AMP) o, in alternativa, di una singola variante di classe 4 o 5 in stato di eterozigosi (singola copia del gene). Tale esito non assume di per sé sufficiente potere diagnostico. Le VUS non possono essere utilizzate al fine della stima del rischio eredo-familiare e necessitano di rivalutazione a distanza di tempo. In caso di singolo riscontro di variante di classe 4 o 5 in eterozigosi, può essere considerata integrazione con altre metodiche molecolari di II livello (si veda dopo).
- **NEGATIVO:** assenza di varianti di classe 3,4,5 identificate dall'esperimento. Tale riscontro NON esclude completamente la diagnosi di Malattia di Wilson per i limiti delle metodiche già esposte e non entra in contraddizione con una diagnosi clinica di Malattia di Wilson (punteggio di 4 o maggiore al DSS).

Nota : Possono essere prese in considerazione analisi di II e III livello quando clinicamente appropriato o richiesto dal genetista.

3. Terapia

TERAPIA FARMACOLOGICA

I farmaci attualmente disponibili in Italia per il trattamento della MW sono i chelanti del rame (D-Penicillamina, e Trientina, (nelle 2 forme dicloridrato e tetracloridrato sebbene tra loro non equivalenti dal punto di vista farmacocinetico e farmaco dinamico: la forma 4HCL infatti appare dotata di maggiore biodisponibilità secondaria ad una maggiore frazione di assorbimento ed in grado di interferire sia sull'assorbimento del rame che sulla azione chelante) e i sali di zinco. Entrambe le classi di farmaci sono in grado di rimuovere gli accumuli di rame nell'organismo, seppur con meccanismi d'azione diversi (tabella 1). I farmaci chelanti del rame agiscono aumentando l'escrezione urinaria del metallo, così da crearne un bilancio negativo nell'organismo. I sali di zinco, invece, interferiscono con l'assorbimento di rame a livello intestinale attraverso l'induzione di metallothioneine leganti il rame all'interno degli enterociti.

Il sale di zinco attualmente approvato per il trattamento della MW in Italia è lo zinco acetato, tuttavia è disponibile a carico del Servizio Sanitario Nazionale anche lo zinco solfato.

Una diagnosi precoce e la tempestiva intrapresa di una terapia efficace rappresentano i due principali fattori condizionanti la prognosi nella MW, con un tasso di risposta alle terapie esistenti pari all'85%.

La scelta del trattamento farmacologico più appropriato al singolo caso viene effettuata sulla base delle più recenti linee guida internazionali (European Association for the Study of the Liver EASL-ERN Clinical Practice Guidelines on Wilson's disease. J Hepatol. 2025). La terapia deve essere, infatti, personalizzata in base alla presentazione clinica e alla gravità della malattia, agli esami di laboratorio e alla eventuale comparsa di effetti collaterali. In particolare, in caso di sviluppo di eventi avversi o di intolleranza al trattamento proposto, la terapia va rimodulata con l'obiettivo di evitare quanto più possibile periodi prolungati di interruzione del trattamento. Un'adeguata compliance alla terapia farmacologica rappresenta, infatti, un fattore prognostico cruciale nella MW, e la terapia va proseguita per tutta la vita. A tal fine è fondamentale un monitoraggio periodico dei pazienti, con l'obiettivo di valutare non solo l'efficacia del trattamento proposto, ma anche l'aderenza al trattamento stesso.

In linea generale, i farmaci chelanti del rame dovrebbero rappresentare il trattamento di prima scelta per i pazienti con malattia epatica manifesta (quali fibrosi epatica avanzata/cirrosi o insufficienza epatica), mentre nei pazienti paucisintomatici, ovvero senza segni di coinvolgimento epatico significativo, la scelta tra sali di zinco e farmaci chelanti del rame è a discrezione del clinico. Nei pazienti presintomatici, identificati nella maggioranza dei casi su screening familiare, è raccomandato l'impiego dei sali di zinco. Nei pazienti con una presentazione clinica di malattia esclusivamente neurologica possono essere utilizzati o i chelanti o i sali di zinco, tenendo tuttavia presente che la terapia chelante può rendersi responsabile di un peggioramento clinico "paradosso" del quadro neurologico nelle fasi iniziali del 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.

Tutti i trattamenti per la malattia di Wilson devono essere assunti adeguatamente a digiuno, 1 ora prima o 2 ore dopo il

pasto, e la dose deve essere ripartita in 2 o 3 somministrazioni giornaliere.

I farmaci attualmente 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 avverse precoci (febbre, eruzioni cutanee, neutropenia, trombocitopenia, linfadenopatia, proteinuria) e reazioni tardive a medio e lungo termine (sindrome lupus-like, tossicità midollare con trombocitopenia severa o aplasia). Una particolare attenzione meritano le reazioni dermatologiche a medio e lungo termine che, quando presenti, possono assumere particolare gravità. Queste sono rappresentate da: elastosi perforans serpiginosa, cutis laxa, pemfigo, lichen planus e stomatite aftosa. Le trientine sembrano invece mostrare un profilo di maggiore tollerabilità, e sono infatti attualmente approvate in Italia in caso di intolleranza a D-Penicillamina. Gli effetti collaterali della trientina, seppur meno frequenti rispetto a D-Penicillamina, sono rappresentati da reazioni allergiche, artralgie, crampi muscolari e anemia sideroblastica in caso di overtreatment.

I sali di Zinco possono invece determinare come effetti collaterali nausea, vomito, dolore epigastrico, gastrite, aumento degli enzimi pancreatici, possibili alterazioni della funzione immunitaria e sintomi da sovradosaggio di zinco.

Una volta raggiunta una risposta terapeutica adeguata, una rimodulazione della terapia (in termini di riduzione della posologia del chelante o di switch a sali di zinco) è raccomandata, al fine di minimizzare il rischio di sviluppo effetti collaterali a medio e lungo termine.

Quando il paziente non raggiunge una risposta terapeutica adeguata, il curante deve in primo luogo interrogarsi sulla aderenza alla terapia, poiché una scarsa aderenza è stata riscontrata in una elevata percentuale di pazienti (fino al 50%). Le principali cause di non aderenza farmacologica sono rappresentate da una scarsa consapevolezza di malattia, dallo sviluppo di effetti collaterali della terapia, dall'elevato numero di compresse giornaliere e dalla necessità di assunzione a distanza stabilita dal pasto, dalla mancanza di supporto familiare, e dalla presenza di sintomi neuro-psichiatrici della malattia.

Come riportato nelle più recenti linee guida il trattamento della Malattia di Wilson si avvale in età pediatrica degli stessi approcci terapeutici previsti per l'età adulta. Il dosaggio deve ovviamente essere adeguato al peso (come riportato in tabella), prevedendo dosi crescenti congrue con il fisiologico accrescimento del bambino.

Farmaco	Dosaggio nel paziente adulto	Effetti collaterali	Range terapeutico appropriato
Sali di zinco (Zinco acetato/Zinco solfato)	150 mg/die in 3 dosi separate Nel bambino: - da 1 a 6 anni: 25 mg due volte al giorno - da 6 a 16 anni (peso corporeo < 57 kg): 25 mg tre volte al giorno - da 16 anni in su (peso corporeo > 57 kg): 50 mg tre volte al giorno.	Nausea, vomito, dolore epigastrico, gastrite, iperenzimemia pancreatica, alterazioni della funzione immunitaria, sintomi da sovradosaggio di zinco	Cupruria delle 24h: 30-75 microg/24h in corso di terapia di mantenimento Livelli di Zn ematico: > 125 microg/dl Zn urinario: > 2 mg/24h in corso di terapia di mantenimento
D-Penicillamina	<u>Dosaggio di induzione:</u> 150-300 mg/die da titolare progressivamente fino a 20 mg/kg/die in 2-3 somministrazioni giornaliere. <u>Dosaggio di mantenimento:</u> 10-20 mg/kg/die in 2 somministrazioni giornaliere.	Reazioni avverse precoci: febbre, eruzioni cutanee, neutropenia, trombocitopenia, linfadenopatia e proteinuria). Reazioni a medio e lungo termine: sindrome lupus-like, tossicità midollare con trombocitopenia severa o aplasia, modifiche cutanee (elastosi perforans serpiginosa, cutis laxa, pemfigo, lichen planus e stomatite aftosa)	Cupruria delle 24h: 200-500 microg/24h in corso di terapia di mantenimento
* Trientina tetracloridrato (TN-4HCl)	<u>Dosaggio di induzione:</u> 150 mg/die da titolare progressivamente fino a 600-975 mg/die in 2-4 somministrazioni giornaliere. <u>Dose mantenimento:</u> 450-975 mg/die in 2-4 somministrazioni giornaliere.	Reazioni allergiche, artralgie, crampi muscolari, anemia sideroblastica in caso di overtreatment.	Cupruria delle 24h: 150-500 microg/24h in corso di terapia di mantenimento
* Trientina dicloridrato (TN-2HCl)	<u>Dosaggio di induzione:</u> 200-250 mg/die da titolare progressivamente fino a	Reazioni allergiche, artralgie, crampi muscolari, anemia sideroblastica in caso	Cupruria delle 24h: 150-500 microg/24h in corso di terapia di mantenimento

	20 mg/kg/die in 2-4 somministrazioni giornaliere. <u>Dosaggio di mantenimento:</u> 10-15 mg/kg/die in 2-4 somministrazioni giornaliere.	di overtreatment.	
--	---	-------------------	--

* la diversa posologia di induzione e mantenimento delle due trientine è secondaria alla diversa velocità di assorbimento e biodisponibilità tra le due formulazioni.

TERAPIA NEUROLOGICA

Raccomandazioni generali

La gestione farmacologica dei sintomi neurologici nella MW è estremamente delicata, poiché molti farmaci sintomatici possono interagire con la funzionalità epatica o con la terapia chelante di base.

E' pertanto necessario rispettare alcune avvertenze fondamentali

1. Interazione con i Chelanti: I farmaci sintomatici non devono essere assunti contemporaneamente alla Penicillamina o alla Trientina. È necessario distanziare le assunzioni di almeno 1-2 ore per evitare interferenze nell'assorbimento.
2. Monitoraggio Epatico: Poiché molti di questi farmaci sono metabolizzati dal fegato, è essenziale che l'epatologo curante verifichi periodicamente gli indici di funzionalità epatica.
3. Aggiustamento del dosaggio: Nei pazienti con MW, il sistema nervoso è particolarmente sensibile; pertanto, la regola d'oro è "start low, go slow" (iniziare bassi, procedere lentamente).

TERAPIA NEUROLOGICA SINTOMATICA

1. Trattamento dei Disturbi del Movimento

La risposta ai farmaci sintomatici nella MW è variabile e spesso inferiore rispetto a quella osservata nelle sindromi idiopatiche (es. Malattia di Parkinson idiopatica).

- Tremore: nei casi di tremore cinetico/posturale, il trattamento farmacologico più efficace è il propranololo (20–240 mg/die, suddivisi in due o tre somministrazioni), seguito dal primidone (da 25 mg/die fino a 750 mg/die in tre dosi). Se questi trattamenti risultano inefficaci, le benzodiazepine quali alprazolam (0,75–1,5 mg/die) o clonazepam (0,5–4 mg/die) possono essere una terza scelta.

In pazienti con tremore prossimale fortemente invalidante, refrattario alla terapia farmacologica, è indicata la valutazione in centri di III livello per la Deep Brain Stimulation (DBS) delle regioni subtalamiche o del talamo.

- **Parkinsonismo:** La maggior parte degli studi indica che i farmaci dopaminergici non hanno effetti significativi sui sintomi parkinsoniani nella MW. Tuttavia, considerando l'alterazione della trasmissione dopaminergica e la bassa incidenza di effetti collaterali, un tentativo terapeutico con tali farmaci può essere preso in considerazione.
- **Distonia:** le forme multifocali o generalizzate possono essere trattate con anticolinergici, agonisti GABAergici, baclofene o benzodiazepine. Le infiltrazioni con tossina botulinica rappresentano il trattamento di scelta per le distonie focali e per la prevenzione delle contratture fisse. Nei casi resistenti si può ricorrere alla stimolazione cerebrale profonda del globo pallido interno.
- **Coreoatetosi:** il trattamento è limitato a farmaci che riducono la dopamina, come la tetrabenazina. L'uso di neurolettici e di antagonisti dopaminergici è sconsigliato per l'elevato rischio di effetti collaterali a lungo termine, tra cui la discinesia tardiva e il peggioramento dei sintomi motori parkinsoniani.
- **Atassia:** non esistono al momento farmaci per il trattamento di questa sintomatologia. Le indicazioni sono di tipo neuroriabilitativo.

2. Trattamento dei Disturbi Bulbari

- **Disartria:** il trattamento è di tipo logopedico, varia da semplici tecniche di rilassamento per la forma distonica a terapia del ritmo per quella atassica o tecniche di aumento dell'intensità vocale per la forma ipocinetica. Nei casi gravi si possono usare dispositivi di comunicazione aumentativa.
- **Disfagia:** il trattamento è di tipo logopedico e mira a prevenire le polmoniti ab ingestis mantenendo uno stato nutrizionale adeguato. Nelle fasi iniziali sono raccomandati sia la terapia comportamentale (postura, concentrazione, gestione del bolo), sia modifiche dietetiche (evitare cibi secchi/vischiosi, preferire liquidi freddi o gassati). Nei casi gravi con perdita di peso, può essere necessaria la nutrizione tramite sondino o la gastrostomia per prevenire aspirazione e malnutrizione.

Interventi Riabilitativi

Gli eventuali interventi riabilitativi, ove indicati, devono essere gestiti da un team multidisciplinare e comprendono:

- **Logopedia:** consente una valutazione precoce della disfagia al fine di prevenire polmoniti ab ingestis e migliorare gli aspetti comunicativi nei pazienti con disartria.
In caso di disfagia severa e persistente, è indicato il posizionamento di Gastrostomia Endoscopica Percutanea (PEG) per garantire un'adeguata nutrizione e idratazione.
- **Fisioterapia Neuromotoria:** favorisce il mantenimento delle autonomie, prevenendo le retrazioni muscolo-tendinee da distonia/rigidità e migliorando il cammino e l'equilibrio.
- **Terapia Occupazionale:** favorisce la mobilità e l'indipendenza nelle Attività della Vita Quotidiana (ADL).

Trattamento della donna affetta in gravidanza

Secondo le più recenti raccomandazioni, nelle donne affette da MW in gravidanza la terapia deve essere proseguita per tutta la durata della gravidanza. Dati derivanti da studi internazionali indicano infatti che l'utilizzo di agenti chelanti e sali di

zinco è associato a migliori outcomes di madre e feto rispetto al mancato trattamento, e una interruzione di terapia può rendersi responsabile di insufficienza epatica acuta. Anche durante la gravidanza è fondamentale uno stretto monitoraggio dei parametri di metabolismo del rame per una corretta e costante modulazione della terapia in atto. Per quanto riguarda l'allattamento, secondo le ultime Linee Guida europee per la MW (2025), ad oggi non ci sono evidenze che controindichino l'allattamento al seno nelle donne affette da MW e in trattamento.

Trapianto di fegato (LT)

I pazienti con insufficienza epatica acuta (ALF) in MW dovrebbero essere riferiti ai Centri Trapianto.

Nello specifico, il trapianto di fegato deve essere preso in considerazione in presenza di:

- Insufficienza epatica acuta (ALF) con encefalopatia: lista immediata ed LT in urgenza
- Insufficienza epatica acuta senza encefalopatia: fare riferimento ai criteri di King's College modificati per MW, con monitoraggio ogni 24 ore (se score ≥ 11 indicazione a trapianto anche senza encefalopatia)

La terapia farmacologica con farmaci chelanti del rame va iniziata immediatamente e rapidamente titolata fino alla dose piena in caso di ALF, e proseguita fino al trapianto; la terapia per MW non è invece indicata dopo LT.

I pazienti con ALF ed in lista attiva per LT nei quali si registri un miglioramento clinico sotto terapia vanno eventualmente valutati per un "delisting".

Il trapianto di fegato dovrebbe essere considerato sul singolo caso nei pazienti con un progressivo peggioramento dei sintomi neurologici nonostante in terapia medica adeguata da almeno 6 mesi e funzionalità epatica conservata.

Il trapianto di fegato va inoltre considerato nei pazienti con cirrosi scompensata nonostante una terapia medica adeguata, ed in questo caso saranno gestiti nell'ambito della Lista di attesa per OLT del centro trapianti prescelto secondo i criteri CNT.

4. Controlli di salute

Inquadramento multidisciplinare al momento della diagnosi

A seguito della diagnosi di malattia di Wilson è opportuno che il paziente completi una valutazione multidisciplinare in funzione del quadro clinico presentato, che può comprendere le seguenti valutazioni specialistiche.

Sistema/Problematica	Valutazione	Commento
Manifestazioni principali		
<i>Malattia epatica</i>	Test biochimici e imaging del fegato	Considerare come II livello, in casi selezionati: - esame istologico - esame endoscopico del tratto gastrointestinale superiore nel sospetto di ipertensione portale
<i>Neurologico</i>	Il neurologo dovrebbe valutare: • Disturbi del movimento • Disturbi della marcia e dell'equilibrio	Utilizzare scale neurologiche validate (sottoscala neurologica della <i>Unified Wilson's Disease Rating Scale</i>)
<i>Linguaggio</i>	Nei pazienti con disartria: valutazione logopedica	
<i>Muscoloscheletrico / Attività della vita quotidiana (ADL)</i>	Valutazione fisiatrica, terapia occupazionale e fisioterapia	Per valutare le abilità motorie grossolane e fini, la marcia, la deambulazione e l'eventuale necessità di ausili
<i>Cognitivo</i>	Valutazione di eventuale compromissione cognitiva	Definizione attraverso scale specifiche ove ritenuto opportuno
<i>Psichiatrico</i>	Valutazione psichiatrica, psicologica o neuropsicologica se necessario	Per disturbi della personalità e dell'umore
<i>Occhi</i>	Esame oftalmologico completo	Inclusa la valutazione degli anelli di Kayser-Fleischer e della cataratta a girasole
Possibili manifestazioni secondarie		
<i>Disturbi endocrini:</i> • Intolleranza al glucosio • Insufficienza paratiroidea • Alterazioni della crescita • Maschi: ginecomastia • Femmine: irregolarità mestruali / amenorrea • Aborti spontanei ricorrenti	Profilo biochimico di base	La malattia epatica sottostante può influenzare il metabolismo ormonale.
<i>Coinvolgimento cardiaco:</i> • Aritmie cardiache • Cardiomiopatie	Valutazione cardiologica	
<i>Coinvolgimento renale:</i> • Disfunzione tubulare (es. aminoaciduria, ipercalcemia, iperfosfatemia) • Nefrolitiasi, nefrocalcinosi	Valutazione nefrologica	
<i>Counseling genetico</i>	Valutazione da parte di esperti di genetica	Per ricostruire il pedigree familiare e informare i pazienti affetti e le loro famiglie sulla natura, modalità di trasmissione ed implicazioni della malattia di Wilson, al fine di facilitare le decisioni mediche e personali
<i>Supporto familiare e risorse</i>	Da parte del team curante e degli assistenti sociali	Valutare la necessità di: • Risorse territoriali o online;

		• Coinvolgimento dei servizi sociali per il supporto a genitori/caregiver; • Assistenza infermieristica domiciliare.
--	--	---

Sorveglianza dei pazienti in trattamento: Valutazione dell'efficacia del trattamento e dell'aderenza agli interventi medici per prevenire/trattare l'accumulo di rame

Il monitoraggio dei pazienti in terapia dovrebbe includere valutazioni periodiche dell'efficacia del trattamento mediante analisi biochimiche e valutazione clinica. Una terapia insufficiente, un sotto dosaggio o una scarsa aderenza potrebbero portare a un nuovo accumulo di rame e allo sviluppo di nuovi sintomi. È necessario valutare gli eventi avversi correlati al trattamento medico (in particolare durante la terapia con D-penicillamina). Un trattamento a lungo termine eccessivo potrebbe causare una carenza di rame, portando all'immobilizzazione del ferro (come osservato nell'aceruloplasminemia) e a sintomi neurologici di carenza di rame. Secondo le attuali linee guida (AASLD [Schilsky et al 2022] e ERN-EASL [J Hepatology 2025]), il monitoraggio di routine dovrebbe includere i seguenti esami:

Almeno due volte all'anno rame sierico e ceruloplasmina, indici di funzione epatica, INR, emocromo completo, analisi delle urine, escrezione urinaria di rame nelle 24 ore. La rivalutazione neurologica è indicata solo in presenza di sintomatologia neurologica e in tal caso la frequenza dipende dai sintomi o dalla comparsa di segni alla RM.

I soggetti sottoposti a terapia chelante devono sottoporsi regolarmente a emocromo completo e analisi delle urine, indipendentemente dalla durata del trattamento. Si raccomanda di effettuare misurazioni più frequenti in caso di dubbi sull'aderenza al trattamento o di aggiustamento del dosaggio dei farmaci.

Tabella 3.

Monitoraggio dei pazienti con diagnosi accertata di malattia di Wilson in corso di trattamento

Parametro / Esame	Frequenza Consigliata	Obiettivi e Note
Valutazione Clinica obiettiva	Ogni 6-12 mesi per pazienti stabili; più frequente se instabili o all'inizio della terapia.	Valutazione aderenza alla terapia
Esami di Laboratorio (Generali)	Ad ogni controllo (6-12 mesi).	Emocromo, profilo epatico (ALT, AST, bilirubina, INR, albumina), profilo renale e coagulativo (se presente cirrosi).
Escrezione Rame Urinario (24h)	Ad ogni controllo	per valutare l'efficacia della terapia.
Zinco Sierico e Urinario	Ad ogni controllo (solo per chi assume zinco).	Chelanti (Penicillamina/Trientina): target 150-500 µg/24h. Sali di Zinco: target 30-75 µg/24h. Target: zinco sierico >125 µg/dl e zinco urinario >2 mg/24h per confermare l'aderenza.*
Esame Oculistico	1-2 anni.	Controllo con lampada a fessura se gli anelli di Kayser-Fleischer erano presenti al basale o in caso di sospetta non aderenza.
Ecografia Addominale	Almeno annuale.	Ogni 6 mesi nei pazienti con cirrosi per la sorveglianza del carcinoma epatocellulare e delle complicanze dell'ipertensione portale.
Risonanza Magnetica (RM) Encefalo	Ogni due anni in assenza di sintomi neurologici o secondo necessità clinica.	Per monitorare la risposta al trattamento nei pazienti con presentazione neurologica (es. scomparsa del segnale T2/FLAIR).

Note Aggiuntive sul Monitoraggio

- **Aderenza alla terapia:** È un fattore critico; può essere verificata monitorando la cupruria delle 24 ore o effettuando il test dopo 48 ore di sospensione dei chelanti (che dovrebbe mostrare valori $<50 \mu\text{g/dl}$ se il paziente è compliant).
- **Aggiustamento del dosaggio:** Una volta raggiunta la stabilità clinica e biochimica si può considerare una riduzione della dose del chelante o il passaggio allo zinco per la terapia di mantenimento a lungo termine.
- **Sicurezza:** Nei pazienti in trattamento con penicillamina, è importante monitorare eventuali cambiamenti cutanei o la comparsa di proteinuria.
- **L'escrezione urinaria del rame nelle 24 ore (cupruria)** rappresenta, secondo le recenti linee guida EASL-ERN, uno dei pilastri fondamentali per il monitoraggio a lungo termine dei pazienti con malattia di Wilson. Il suo scopo principale è valutare l'efficacia della terapia, individuare la mancata aderenza al trattamento e prevenire il sotto-trattamento o il sovra-trattamento.

5a. Modalità di accesso al Centro Malattie Rare :WILSON del COMR OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU'

Presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù è possibile effettuare prenotazione tramite RECUP o tramite indirizzo e-mail (malattie.rare@OPBG.net). L'accesso è dedicato a tutti i pazienti con diagnosi, accertata o sospetta, di morbo di Wilson.

Le visite epatologiche si svolgono presso il Centro di malattie rare epato-bilio-pancreatiche ubicato presso il Padiglione For, piano 0, che svolge l'attività nei giorni lunedì-venerdì, dalle ore 8.00 alle ore 14.00.

5b. Modalità di accesso al Centro Malattie Rare FONDAZIONE POLICLINICO A GEMELLI _IRCCS

Presso il Policlinico Universitario A. Gemelli è possibile effettuare prenotazione tramite RECUP o tramite indirizzo e-mail (malrarefegato@policlinicogemelli.it) o tramite lo sportello Malattie Rare della Fondazione Policlinico Gemelli (contatti telefonici: 06.3015.6591 lunedì-venerdì dalle 09.00 alle 13.00). L'accesso è dedicato a tutti i pazienti con diagnosi, accertata o sospetta, di morbo di Wilson.

Le visite epatologiche si svolgono presso il Centro di malattie rare epato-bilio-pancreatiche ubicato presso il CEMAD, III piano, ala A che svolge l'attività nei giorni lunedì-venerdì, dalle ore 9.00 alle ore 13.00.

Le visite neurologiche si svolgono presso gli ambulatori di Neurologia e Disturbi del movimento, presso il VII piano, ala L.

5c. Modalità di accesso al Centro Malattie Rare AZIENDA OSPEDALIERA S.CAMILLO FORLANINI

Il Centro delle Malattie Rare dell'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini è ubicato al Padiglione Morgagni, III piano, presso la UOS di Genetica Clinica, UOC Laboratorio di Genetica Medica e svolge l'attività nei giorni dal lunedì al venerdì dalle ore 08.00 alle ore 13.00.

È possibile effettuare prenotazione tramite RECUP o tramite lo sportello Malattie Rare all'indirizzo e-mail malattierare@scf.rm.it o chiamando il numero 06.5870.5500 (segreteria telefonica attiva 24/7).

Le visite epatologiche si svolgono presso il Padiglione Bassi, I piano (UOC Malattie del fegato).

Le visite neurologiche si svolgono presso il Padiglione Lancisi, piano terra, dell'A.O. San Camillo Forlanini (Centro Malattie Neuromuscolari e Neurologiche Rare); esegue visite ambulatoriali due volte a settimana, nelle giornate di lunedì e martedì, dalle ore 09,00 alle ore 13,00 e dalle ore 15,00 alle ore 18,00.

Le visite vengono prenotate tramite recapito telefonico, ai numeri 0658704530-0658704362, attivi dal lunedì al venerdì, dalle ore 08,00 alle ore 18,30, il sabato ed i prefestivi, dalle ore 08,00 alle ore 13,00.

Ulteriori contatti: 0658705427 (fax), e-mail: anpetrucci@scamilloforlanini.rm.it.

5d . Modalità di accesso al Centro Malattie Rare Azienda Ospedaliera Universitaria SANT'ANDREA

Il Centro delle Malattie Rare dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Andrea è ubicato in via di Grottarossa 1035, Roma. Svolge l'attività il venerdì mattina, dalle ore 9:00 alle ore 13:00. L'accesso è dedicato a tutti i pazienti con diagnosi, accertata o sospetta, di malattia di Wilson e di altre malattie neurologiche rare di origine genetica o sospetta tale.

È possibile effettuare la prenotazione tramite i seguenti contatti: malattierare@ospedalesantandrea.it, 063377 5833 (ore 10-13) 0633775377, 0633776200.

Le visite epatologiche si svolgono presso gli ambulatori al piano V, ala Ovest (UOC Malattie dell'apparato digerente). Le visite neurologiche si svolgono presso gli ambulatori al piano -1, area ambulatoriale E (UOC Neurologia).

5 e. Modalità di accesso al Centro Malattie Rare Policlinico Universitario Umberto I

Presso il Policlinico Umberto I è possibile effettuare una prenotazione telefonica al ReCup 069939 per la prima visita ambulatoriale neurologica e psichiatrica con richiesta del medico.

Per appuntamento per i pazienti con sospetto di Malattie Rara Neurologica nella fascia di età 0-18 anni si può effettuare la prenotazione tramite e-mail: malattierare@policlinicoumberto1.it; tel.0649976914 (lun.-Ven. 8.30-13.30; lun.-giov. 14.00-17.00).

Centro Clinico di Riferimento Regionale Malattie Neurologiche e Neurometaboliche Rare (Istituto di Neuropsichiatria Infantile, e-mail: a.minotti@policlinicoumberto1.it). Le visite si svolgono presso gli ambulatori neurologici siti in via dei Sabelli 108, piano terra (UOC di Neuropsichiatria Infantile).

5 f. Modalità di accesso al Centro Malattie Rare Ospedale Santa Rosa di Viterbo

Il Centro Malattie Rare Neurologiche dell'Ospedale Santa Rosa di Viterbo è ubicato presso il Blocco C, piano 8.

Per informazioni di carattere clinico-organizzativo è possibile contattare il Centro Malattie Rare Neurologiche ai seguenti recapiti:

- malattierare.neurologia@asl.vt.it
- tel. 0761 339446

Per la prenotazione degli appuntamenti è possibile contattare:

- Ambulatorio di Neurologia al tel. 0761 339446
- Centrale Operativa ai seguenti recapiti:
 - info.centraleoperativa.@asl.vt.it
 - tel. 0761 237020 – 0761 237021 – 0761 237022

Le visite neurologiche vengono effettuate presso il Centro Malattie Rare Neurologiche, situato al piano 8, Blocco C, dell'Ospedale Santa Rosa di Viterbo.

6 Collaborazioni con altri centri nazionali ed internazionali

Sono state instaurate collaborazioni con i principali centri implicati nella cura della Malattia di Wilson:

Università di Padova (N Cazzagon)

Ospedale S. Paolo Milano (M Zuin- PM Battezzati)

Ospedale microcitemico di Cagliari (G Loudianos)

Università di Napoli (R Iorio)

Wilson Club Italia ; ERN-Rare liver

7. Pianificazione programmi di transizione in Centri per età adulti

Transizione

La transizione del paziente con malattia di Wilson dall'età pediatrica all'assistenza dell'adulto rappresenta un processo strutturato e progressivo, finalizzato a garantire continuità di cura, mantenimento dell'aderenza terapeutica e prevenzione delle complicanze legate alla malattia o alla sospensione del trattamento. La prima fase della transizione coincide con il graduale passaggio da una gestione della malattia prevalentemente affidata al caregiver, tipica dell'età pediatrica, a una progressiva acquisizione di autonomia e consapevolezza da parte del paziente adolescente e giovane adulto, che deve essere adeguatamente preparato alla gestione diretta della propria patologia e della terapia cronica. Nei pazienti con manifestazioni neurologiche o neuropsichiatriche tale processo può risultare più complesso, rendendo necessario un maggiore coinvolgimento e supporto continuativo del caregiver anche in età adulta. Tale percorso dovrebbe iniziare intorno ai 18 anni, attraverso un programma condiviso tra specialisti pediatri, prevalentemente epatologi, e specialisti dell'adulto, con rivalutazioni periodiche del grado di autonomia del paziente, della conoscenza della malattia e della capacità di gestione della terapia. Nei pazienti con diagnosi tardiva in adolescenza, la transizione può essere opportunamente posticipata al fine di consolidare la conoscenza della malattia, l'educazione terapeutica e l'aderenza al trattamento. La transizione rappresenta infatti un momento particolarmente delicato come segnalato dalle più recenti raccomandazioni internazionali, caratterizzato da aumentato rischio di perdita al follow-up, ridotta aderenza terapeutica e conseguente deterioramento clinico, sottolineando la necessità di una pianificazione strutturata e progressiva (EASL-ERN Clinical Practice Guidelines on Wilson's disease, 2025). Come riportato nelle Linee di Indirizzo Regionali per la transizione dei pazienti con Malattie Rare (Determinazione n G02069/2023), il trasferimento dovrebbe strutturarsi attraverso un percorso condiviso e progressivo, prevedendo una fase condivisa tra team pediatrico e adulto ("joint transition") e il coinvolgimento multidisciplinare delle diverse figure specialistiche (epatologo, neurologo, psichiatra, psicologo, nutrizionista e, nei pazienti trapiantati, team trapiantologico).

Modello auspicato del percorso di transizione:

- 1) Incontri semestrali tra centro pediatrico e centro dell'adulto per presentazione dei casi proposti per transizione al fine di assicurare continuità assistenziale
- 2) Invio da parte del centro pediatrico di una documentazione clinica completa del paziente in anticipo rispetto alla prima valutazione presso il centro dell'adulto

- 3) Feedback annuale sull'evoluzione clinica dei casi "transitati" con confronto sull'outcome dei casi con criticità gestionali
- 4) Identificazione di una figura di riferimento (caregiver, infermiere dedicato, psicologo) coinvolta nelle valutazioni di follow-up mirate a misurare l'outcome della transizione (es. aderenza ai controlli/trattamenti, autonomie gestionali, qualità di vita, etc).

8. Continuità assistenziale territoriale

In attuazione del Piano della Rete Regionale delle Malattie Rare (Det. regionale n. G02069 del 19.02.2023), e delle Linee di indirizzo organizzative e operative per la Rete regionale delle Malattie Rare (Det. regionale n. G09208 del 17.07.2025), il Centro di riferimento per le Malattie Rare (COMR) assicura il coordinamento del percorso assistenziale della persona con Malattia Rara, garantendo la continuità della presa in carico e promuovendo l'integrazione tra l'assistenza specialistica e i servizi territoriali, inclusi il medico di medicina generale o il pediatra di libera scelta, in coerenza con il Piano Assistenziale Individuale (PAI).

Qualora, nell'ambito della valutazione multidisciplinare, della definizione del PAI o nel corso del follow-up, emergano bisogni assistenziali, riabilitativi o sociali che richiedano il coinvolgimento della rete territoriale, i Professionisti del Centro attivano il raccordo con il Referente territoriale Malattie Rare della ASL di residenza del paziente, al fine di garantire una presa in carico integrata e la tempestiva attivazione degli interventi necessari.

Il coinvolgimento del Referente territoriale è previsto, in particolare, nei casi in cui il paziente necessiti dell'attivazione di servizi territoriali o di un percorso integrato ospedale-territorio, quali, a titolo esemplificativo:

- Cure domiciliari;
- Nutrizione artificiale;
- Farmacia territoriale;
- Presidi e ausili;
- Terapia del dolore;
- Servizi di riabilitazione;
- Cure palliative;
- Servizi sociali;
- ulteriori servizi sanitari o sociosanitari necessari in relazione ai bisogni assistenziali della persona.

I Professionisti dei Centri della Rete possono contattare direttamente il Referente territoriale della ASL competente utilizzando i recapiti istituzionali pubblicati nella sezione dedicata alle Malattie Rare del portale Salute Lazio.

Il Referente territoriale provvede a facilitare il raccordo con i servizi aziendali interessati, promuovendo la tempestiva attivazione degli interventi e assicurando la continuità assistenziale tra ospedale e territorio.

9. Rapporti con le Associazioni

Associazione nazionale malattia di wilson

Presidente : [salvatore di lorenzo sal.diloren@gmail.com](mailto:salvatore.di.lorenzo.sal.diloren@gmail.com)

Contact: info@malattiadilwilson.it

10. Elenco visite e prestazioni previste dal PDTA

Di seguito è riportato un elenco indicativo delle principali visite e prestazioni previste nell'ambito del presente percorso con il relativo codice CUR, fornito a supporto dei professionisti per l'appropriatezza e l'omogeneità delle prescrizioni.

L'elenco non è da intendersi esaustivo e potrà essere integrato, sulla base della valutazione clinica e delle specifiche esigenze assistenziali del paziente.

Prima visita epatologica (89.7A.9_0)

Prima visita neurologica (89.13_2)

Prima visita oculistica (95.02_0)

Ecografia epatica e vie biliari (88.74.1_5)

RM encefalo (88.91.2_2)

Ecografia pelvica (88.75.1_3)

Emocromo (90.62.2_0)

AST (90.09.2_0)

ALT (90.04.5_0)

GGT (90.25.5_2)

Bilirubina (90.10.5_0)

Albumina (90.05.1_2)

INR/tempo di protrombina (90.75.4_0)

Creatinina (90.16.3_2)

LDH (90.29.2_0)

Colesterolo totale (90.14.3_0)

Trigliceridi (90.43.2)

Ceruloplasmina (90.12.5_0)

PDTA MORBO DI WILSON

Cupremia (90.39.4_2)

Cupruria su urine delle 24 ore (90.39.4_3)

Visita genetica (89.7B.1_0)

Analisi molecolare del gene ATP7B (G1.01_0)

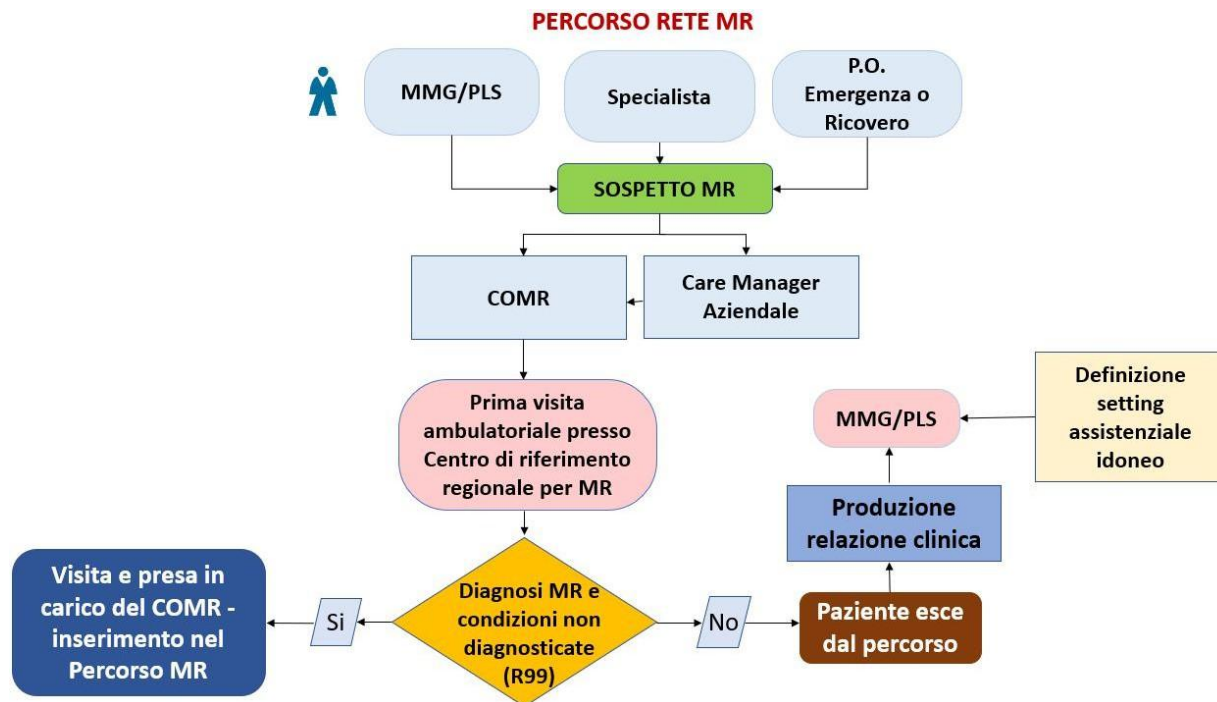
Prima visita cardiologica (89.7A.3)

Prima visita endocrinologica (89.7A.8)

Prima visita ginecologica (89.26.1)

Prima visita psichiatrica (94.19.1_0)

11. Algoritmo



Gruppo di lavoro per l'elaborazione del presente PDTA (20 luglio 2026) completato

Coordinatori: Prof. Antonio Grieco e Andrea Pietrobattista

Fondazione Policlinico A. Gemelli: V Manilla, F Fianchi, FR Ponziani, G Marrone, L Miele, M Pompili

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù: A Pietrobattista e C Della Corte

Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini: M Valiante, N Di Giosaffatte, M Dajko, FM Panfili, A Baiocchi, A Pellicelli, F Recchia

Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario Umberto I: F Pisani, F Nardecchia, C Di Bonaventura

Azienda Ospedaliera Sant'Andrea: Simona Petrucci, Paola Begini, S Romano, G Ristori,

Asl Viterbo - Ospedale Santa Rosa: D Mei, V Riso

Hanno revisionato il testo:

Prof. G Zampino, Referente aziendale per le malattie rare FPG

Prof. A G De Belvis, Direttore della UOC Percorsi Clinici e valutazione outcomes FPG

Bibliografia essenziale

1. European Association for the Study of the Liver. "EASL-ERN Clinical Practice Guidelines on Wilson's disease." *Journal of hepatology*, S0168-8278(24)02706-5. 22 Feb. 2025, doi:10.1016/j.jhep.2024.11.007
2. Schilsky, Michael L et al. "A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases." *Hepatology (Baltimore, Md.)* vol. 82,3 (2025): E41-E90. doi:10.1002/hep.32801
3. Alonso-Castellano, Pablo et al. "Low penetrance of frequent ATP7B mutations explains the low prevalence of Wilson disease. Lessons from real-life registries." *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* vol. 57,2 (2025): 443-449. doi:10.1016/j.dld.2024.09.002
4. Mohr, Isabelle et al. "Experience on switching trientine formulations in Wilson disease: Efficacy and safety after initiation of TETA 4HCl as substitute for TETA 2HCl." *Journal of gastroenterology and hepatology* vol. 38,2 (2023): 219-224. doi:10.1111/jgh.16050
5. Weiss, Karl Heinz et al. "Comparison of the Pharmacokinetic Profiles of Trientine Tetrahydrochloride and Trientine Dihydrochloride in Healthy Subjects." *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics* vol. 46,5 (2021): 665-675. doi:10.1007/s13318-021-00704-1
6. Kirk, Frederik Teicher et al. "Effects of trientine and penicillamine on intestinal copper uptake: A mechanistic ⁶⁴ Cu PET/CT study in healthy humans." *Hepatology (Baltimore, Md.)* vol. 79,5 (2024): 1065-1074. doi:10.1097/HEP.0000000000000708
7. Berenguer, Marina et al. "Predictive value of liver enzymes in long-term prognosis of hepatic Wilson disease: results from the Wilson AEEH registry." *Orphanet journal of rare diseases* vol. 20,1 288. 7 Jun. 2025, doi:10.1186/s13023-025-03821-1
8. Seyhan, Muammer et al. "Dermatological signs in Wilson's disease." *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* vol. 51,3 (2009): 395-8. doi:10.1111/j.1442-200X.2008.02766.x
9. Ortiz, Juan Fernando et al. "Neurological Manifestations of Wilson's Disease: Pathophysiology and Localization of Each Component." *Cureus* vol. 12,11 e11509. 16 Nov. 2020, doi:10.7759/cureus.11509
10. Hedera, Peter. "Wilson's disease: A master of disguise." *Parkinsonism & related disorders* vol. 59 (2019): 140-145. doi:10.1016/j.parkreldis.2019.02.016

11. Członkowska, Anna et al. "Wilson disease: neurologic features." Handbook of clinical neurology vol. 142 (2017): 101-119. doi:10.1016/B978-0-444-63625-6.00010-0
12. Alam, S T et al. "Neurologic manifestations, diagnosis and management of Wilson's disease in children - an update." *Mymensingh medical journal : MMJ* vol. 23,1 (2014): 195-203.
13. Fernando, Meranthi et al. "Wilson disease in children and adolescents." Archives of disease in childhood vol. 105,5 (2020): 499-505. doi:10.1136/archdischild-2018-315705
14. Roberts, Eve A, and Piotr Socha. "Wilson disease in children." Handbook of clinical neurology vol. 142 (2017): 141-156. doi:10.1016/B978-0-444-63625-6.00012-4
15. Day, Jemma et al. "Mental Health, Cognitive, and Neuropsychiatric Needs in Children and Young People With Wilson Disease." JPN reports vol. 2,3 e094. 12 Jul. 2021, doi:10.1097/PJG9.0000000000000094
16. Richards, Sue et al. "Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology." Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics vol. 17,5 (2015): 405-24. doi:10.1038/gim.2015.30
17. Weiss KH, Schilsky M. Wilson Disease. 1999 Oct 22 [Updated 2023 Jan 12]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1512/>
18. Schilsky ML, Członkowska A, Zuin M, et al. 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(12):1092-1102. doi:10.1016/S2468-1253(22)00270-9
19. Medici V, Cazzagon N, Battezzati PM, et al. Adherence, satisfaction, and quality of life in Wilson disease patients after switching to trientine tetrahydrochloride: observational data from a dual cohort study. Front Pharmacol. 2025;16:1515686. Published 2025 Oct 23. doi:10.3389/fphar.2025.1515686