

©Borgis

*Tomasz Litwin¹, Anna Członkowska²

Choroba Wilsona – obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie

Wilson's disease – the clinical picture, diagnosis and treatment

¹II Klinika Neurologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Anna Członkowska

²Zakład Farmakologii Klinicznej i Doświadczalnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Andrzej Członkowski

Streszczenie

Choroba Wilsona (zwyrodnienie wątrobowo-soczewkowe) jest chorobą autosomalną recesywną dotyczącą metabolizmu miedzi prowadzącą do jej patologicznego odkładania w tkankach (głównie w wątrobie, mózgu, rogówkach i nerkach) z ich wtórnym uszkodzeniem. Jako jednostka chorobowa znana jest od początku XX wieku, niestety ciągle stanowi wyzwanie diagnostyczne dla lekarzy. Związane jest to głównie z dużą różnorodnością objawów oraz postaci klinicznych choroby. Dolegliwości pacjentów mogą być związane wyłącznie z uszkodzeniem wątroby, neurologicznymi zespołami pozapiramidowymi, zaburzeniami psychiatrycznymi (zaburzenia nastroju) oraz nietypowymi zaburzeniami metabolicznymi (zwykle wtórnymi do uszkodzenia wątroby lub intoksykacji miedzią). Różnorodność objawów powoduje, że pacjenci są diagnozowani często nieskutecznie, a choroba nieleczona prowadzi nieuchronnie do śmierci. W artykule przedstawiono bardzo szeroko możliwy obraz kliniczny choroby Wilsona, a także dostępne metody diagnostyczne pozwalające postawić rozpoznanie oraz ich ograniczenia. Autorzy przytoczyli również aktualnie proponowane zalecenia hepatologów z AASLD (American Association for the Study of Liver Disease) dotyczące diagnostyki i leczenia choroby Wilsona.

Słowa klucze: choroba Wilsona, marskość wątroby, ceruloplazmina, metabolizm miedzi

Summary

Wilson's Disease (hepatolenticular degeneration) is an autosomal recessive disorder of copper metabolism leading to pathological copper accumulation in many tissues (mainly liver, brain, cornea and kidneys) with secondary damage of affected organs. As a disease, WD is known since the beginning of XX century, but the diagnosis of WD, it is still a great challenge for physicians, what is caused mainly by wide spectrum of symptoms of the disease and different clinical forms. The patients complaints could be only hepatic, neurologic, psychiatric (mood disorders) or atypical metabolic (secondary to liver failure or copper intoxication). The diversity of WD signs caused that WD patients are many times diagnosed wrongly, and not treated WD is leading to death. The authors presented the possibilities of different clinical picture of WD, accessible diagnostic tools which let diagnose WD and their limitations as well as proposed AASLD (American Association for the Study of Liver Disease) recommendation according WD diagnosis and treatment.

Key words: Wilson's disease, liver cirrhosis, ceruloplasmin, copper metabolism

CHOROBA WILSONA – HISTORIA ORAZ DANE EPIDEMIOLOGICZNE

Choroba Wilsona (chW) jest to choroba genetyczna, dziedziczona autosomalnie recesywnie, której istotą jest nieprawidłowy metabolizm miedzi z patologicznym jej odkładaniem się w wielu narządach i tkankach (głównie w wątrobie, mózgu, nerkach, rogówce) z wtórnym ich uszkodzeniem (1-3).

Została dokładnie opisana jako studium 12 przypadków, w 1912 roku przez S.A. Kinnier Wilsona jako rzadka choroba rodzinna, występująca u ludzi młodych, charakteryzująca się: ruchami mimowolnymi,

sztuywnością, zaburzeniami mowy i połykania oraz zaburzeniami psychicznymi (4). Choroba ta zwykle kończyła się w przeciągu kilku lat śmiercią pacjenta, a w badaniach patologicznych stwierdzano w niej uszkodzenie zarówno jąder podstawy, jak i marskość wątroby. Wilson zaproponował jednocześnie nazwę zespołu, używaną czasami do dziś – postępujące zwyrodnienie wątrobowo-soczewkowe. Z danych literatury wynika, że pierwsze opisy choroby pojawiały się już w XIX wieku – w 1883 roku Westphal, a w 1898 roku Strumpell opisali przypadki postępującej choroby neurologicznej (odmiennej od stwardnienia rozsianego) z

dominującym drżeniem, nazywając je stwardnieniem rzekomym (*pseudosclerosis*) (5). W 1902 roku Kayser i w 1903 Fleischer opisali pierścień barwnikowy w rogówce – patognomiczny objaw choroby Wilsona (6, 7). Kolejnym krokiem w badaniach nad chorobą Wilsona było wykrycie w 1913 roku przez Rumpell podwyższonej zawartości miedzi w wątrobie zmarłego pacjenta (8), ale dopiero w 1948 roku hipotezę dotyczącą etiologii miedzi w chorobie zaproponował Cumings, wprowadzając jednocześnie do leczenia 2,3 – dimerkaptopropranol (*British anti-Lewisite* – BAL) – środek chelatujący jony miedzi podawany wyłącznie parenteralnie (9, 10). W kolejnych latach odnotowano postęp dotyczący farmakoterapii – wprowadzono bezpieczniejsze leki doustne d-penicillaminę (Walshe, 1956), sole cynku (Schouwink, 1961), trientine (1969) zdecydowanie poprawiając skuteczność i możliwości leczenia choroby Wilsona (3, 5, 11).

Równocześnie poprawiła się znacznie znajomość etiopatogenezy choroby. W latach 1947-1948 Holmberg i Laurell wyizolowali z surowicy ludzkiej główne białko transportowe miedzi – ceruloplazminę (12), a niezależnie Scheinberg i Gitlin (13) oraz Bearn i Kunkel (14) w 1952 roku zaobserwowali niedobór ceruloplazminy u pacjentów z chorobą Wilsona. Natomiast dalsze potwierdzenie dotyczące nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby w metabolizmie miedzi stwierdzono dopiero w 1974 roku – Frommer zaobserwował zmniejszone wydalanie miedzi w żółci u pacjentów z chorobą Wilsona (15).

Dziedziczenie choroby autosomalne recesywne zaproponował już w 1921 roku Hall (16), co potwierdził w 1960 roku Bearn (17). Natomiast locus genu choroby, na chromosomie 13 – q14 (13q14) został zlokalizowany dopiero w 1985 roku przez Frydmana (18), w 1993 roku zaś zidentyfikowano produkt tego genu, który nieprawidłowy jest odpowiedzialny za chorobę (ATP-aza typu P) (19). Jak dotychczas zlokalizowano ponad 500 mutacji w obrębie genu (3). Natomiast jeśli chodzi o występowanie, choroba Wilsona występuje dość rzadko, z częstotliwością 30/1 000 000 (lub 1/30 000 urodzeń), szacuje się, że około 1% populacji jest za to nosicielem mutacji w obrębie jednego allelu (3).

ETIOLOGIA

Objawy chW spowodowane są nieprawidłowym odkładaniem się miedzi w wielu tkankach (wątroba, mózg, rogówka, nerki, serce) z wtórnym uszkodzeniem tych narządów oraz toksycznym wpływem nieprawidłowo podwyższonej frakcji wolnej miedzi w surowicy krwi (nie związanej z ceruloplazminą). Przyczyna zaburzeń gospodarki miedzią tkwi w genie zlokalizowanym na chromosomie 13 (13q14,3-q21,1) i składającym się z 21 eksonów (19). Gen ten koduje białko ATP-azę typu B (ATP7B), głównie występujące w wątrobie, nerkach, łożysku (także w obrębie mózgu – ale z mniejszą ekspresją). Białko to jest normalnie zlokalizowane w układzie Golgiego, gdzie pośredniczy w wbudowywaniu miedzi w apoceruloplazminę oraz poprzez cytopla-

zmę bierze udział w wydalaniu miedzi do żółci (3, 19). U osób z chW powstaje defektywna ATP-aza7B, która nie jest w stanie prawidłowo wykonywać swoich funkcji – stąd miedź progresywnie gromadzi się w hepatocytach, uszkadza je i w postaci wolnej zostaje uwalniana do krwiobiegu, uszkadzając dalsze narządy. Aktualnie uważa się, że uszkodzenia tkanek i narządów nie są tylko wynikiem akumulacji miedzi w tkankach, ale również toksycznego wpływu wolnej miedzi na inne białka. Między innymi zaobserwowano spadek inhibitorów apoptozy (XIAP – *x-linked inhibitor of apoptosis*) oraz podwyższenie aktywności caspasy-3 (inicjującej apoptozę) (20).

OBRAZ KLINICZNY

Objawy choroby Wilsona mogą wystąpić w każdym wieku, natomiast u większości pacjentów choroba rozpoczyna się pomiędzy 5. a 35. rokiem życia (zwłaszcza 20-30). Tylko u około 3% pacjentów objawy występują w wieku późniejszym. Najmłodszy pacjent, u którego zdiagnozowano chW miał 2 lata (postać wątrobowa z podwyższonymi enzymami wątrobowymi) (21), natomiast najstarsi zdiagnozowani zostali dopiero w ósmej dekadzie życia (22, 23).

Przebieg kliniczny chW cechuje się znaczną różnorodnością objawów. **Podstawowymi objawami klinicznymi są objawy: wątrobowe, neurologiczne oraz psychiatryczne.** Uważa się, że u około 40-50% pacjentów początek choroby rozpoczyna się od objawów wątrobowych, u około 40-60% od zaburzeń neurologicznych, a w 10-25% od zaburzeń psychicznych (2, 3).

W przypadku objawów wątrobowych – uważa się, że 40-50% pacjentów rozpoczyna od nich chorobę zasadniczą. Objawy te rozpoczynają się wg różnych źródeł średnio w wieku 11,4 lat (24) i nawet o około 10 lat wyprzedzają pojawienie się objawów neurologicznych. Pojawienie się objawów wątrobowych jako początkowych chW po 40 roku życia jest bardzo rzadkie, aczkolwiek pojawiają się również doniesienia to negujące, w których wykazano, że nawet u 17% pacjentów powyżej 40. roku życia chW rozpoczyna się od objawów wątrobowych (25). Klinika objawów wątrobowych pacjentów z chW jest również bardzo zróżnicowana.

Wyróżnia się tu następujące postacie (2-3):

a) **asymptomatyczne klinicznie uszkodzenie wątroby z tylko nieprawidłowościami biochemicznymi (enzymy wątrobowe podwyższone);**

b) **ostre zapalenie wątroby (około 25% przypadków) – z żółtaczką, bólami brzucha – przypomina wirusowe zapalenia wątroby, u części pacjentów zwykle ustępuje samoistnie, natomiast może przejść w piorunującą niewydolność wątroby.**

c) **piorunująca niewydolność wątroby (6-12% wszystkich takich przypadków jest spowodowana chW) – występuje częściej u osób młodych**

(< 30 r.ż.) oraz u kobiet (K:M – 4:1). Przebiega gwałtownie, w ciągu kilku tygodni doprowadza do ciężkiej niewydolności wątroby, żółtaczkę, encefalopatii, anemii hemolitycznej, skazy krwotocznej, niewydolności nerek, śpiączki i zgonu. Przyczynami hemolizy i niewydolności nerek są – gwałtowne uwalnianie się miedzi z uszkodzonej (rozpadającej się) wątroby prowadzące do Coombs-negatywnej hemolitycznej anemii z hemolizą wewnątrznaczyniową. Gwałtowne uwalnianie miedzi powoduje również wzrost poziomu miedzi surowicy oraz w moczu, stan zapalny wątroby może spowodować wzrost poziomu ceruloplazminy (białka ostrej fazy), co utrudnia szybkie rozpoznanie chW na podstawie metabolizmu miedzi. Jednym z biochemicznych parametrów, charakterystycznym dla piorunującej niewydolności wątroby w chW ma być stosunek mniejszy niż 1:2 fosfatazy zasadowej do bilirubiny (związane ma to być ze spadkiem poziomu fosfatazy zasadowej w surowicy) (26). W przypadku braku adekwatnego leczenia śmiertelność w tej postaci dochodzi do 100%. Postać ta jest jednym z nielicznych wskazań do przeszczepu wątroby w chW (3).

d) przewlekłe zapalenie wątroby z marskością (skompensowaną lub zdekompensowaną) – najczęstsza postać wątrobowa chW – występuje u 95% przypadków pacjentów z postacią neurologiczną. U części chorych nie są widoczne objawy kliniczne marskości, u części występują objawy uszkodzenia funkcji wątroby: męczliwość, skaza krwotoczna, spadek masy ciała, obrzęki kończyn dolnych, wodobrzusze, „pajączki” naczyniowe. *Carcinoma hepatocellulare* występujący częściej w chorobach przewlekłych zapalnych wątroby, jest rzadziej niż inne zapalenia związany z chW. Aczkolwiek przewlekłe zapalenie wątroby i marskość są jego czynnikami ryzyka. W piśmiennictwie opisano dotychczas 11 pacjentów z chW, u których taki nowotwór rozwinął się. Stąd uważa się, że ryzyko raka wątroby jest również większe u pacjentów z chW (24). Postać ta również w przypadku dekompensacji czynności wątroby nie reagującej na leczenie jest jednym ze wskazań do przeszczepu wątroby.

Objawy neurologiczne stanowią z kolei pierwsze objawy u około 40-60% pacjentów z chW (2-3). Średni wiek wystąpienia objawów neurologicznych wynosi według różnych doniesień 18,9 lat, przy czym najwcześniejszy opisany wiek wystąpienia objawów wynosi 6 lat (27-28), a najpóźniejszy 72 lata (23). Objawy neurologiczne występujące w chW są bardzo różnorodne. W przebiegu choroby możemy obserwować początkowo najczęściej ruchy mimowolne o charakterze drżenia spoczynkowego, zamiarowego lub pozycyjnego, często o charakterze „wing-beating” – uderzania skrzydłami. Niekiedy choroba rozpoczyna się od dystonii (do 40% wg Svetel) (29) – ogniskowej (języka, kręć karku), wielogniskowej, segmentalnej czy wręcz uogólnionej. Dystonia języka, gardła krtani powoduje zaburzenia mowy dyzartryczne, zaburzenia połykania oraz ślinotok. Późna faza dystonii często

prowadzi do przykurczy. Objawy mózdkowe występują u około 25% pacjentów (30). Zaburzenia chodu z kolei mogą wynikać z drżenia, dystonii, ataksji lub innych ruchów mimowolnych. Poza tym obserwuje się całe spektrum ruchów mimowolnych – płasawice, tiki, balizm, objawy uszkodzenia układu autonomicznego (26-30%) (31), bóle głowy, natomiast bardzo rzadko obserwuje się objawy piramidowe (30). Ze względu na dużą różnorodność objawów neurologicznych wyróżnia się liczne podziały na postaci neurologiczne na podstawie dominujących objawów. Najstarszy taki podział wyróżnia dwie postaci: 1) klasyczną – z przewagą sztywności pozapiramidowej nad drżeniem, oraz 2) postać Strumpell-Westphall (*pseudosclerosis*) z przewagą drżenia (32).

Objawy psychiatryczne są kolejną pod względem częstości grupą objawów w chW. Ich częstotliwość jest podawana w literaturze bardzo zmiennie (od 20-65%) (33, 34). Natomiast aż około 10-25% pacjentów rozpoczyna chW od objawów psychiatrycznych (3). Rozpoznanie czystej postaci psychiatrycznej chW jest dość trudne klinicznie. Pacjenci trafiający do diagnostyki psychiatrycznej z ostrymi objawami są diagnozowani w kierunku chW zwykle w przypadku współwystępowania innych objawów lub nieskuteczności leczenia. Natomiast w przypadku współwystępowania zmian psychicznych u osób z objawami neurologicznymi często traktuje się początkowo objawy ruchowe jako powikłanie stosowania neuroleptyków. W postaci wątrobowej z kolei zaburzenia zachowania traktuje się jako ekwiwalent encefalopatii wątrobowej. W chW występuje bardzo szeroki przekrój zespołów psychiatrycznych, takich jak zaburzenia osobowości, nastroju (depresja, mania), zachowania antyspołeczne oraz objawy psychotyczne (dużo rzadziej). Zaburzenia nastroju są tu najpoważniejszym problemem – w jednym z badań obserwacyjnych (34) stwierdzono 16% odsetek samobójstw u pacjentów z chW. Poza tym u pacjentów obserwuje się zaburzenia funkcji poznawczych – upośledzenie funkcji czołowo-wykonawczych, procesów wzrokowo-przestrzennych oraz pamięci (35). Aktualnie dzieląc postaci kliniczne chW na podstawie dominujących objawów wyróżnia się zwykle postać wątrobową oraz neuropsychiatryczną (objawy psychiczne występują częściej u pacjentów z objawami neurologicznymi) (36-37).

Kolejną bardzo ważną dla rozpoznania chW grupą objawów klinicznych są **objawy oczne**.

Pierścień Kaysera-Fleischera (K-F), czyli złogi miedzi w błonie Descementa rogówki występuje prawie w 95% postaci neurologicznych i 44-62% wątrobowych (3, 38). Rozpoznanie stawia się na podstawie badania okulistycznego w lampie szczelinowej. Jest to rozpoznanie kliniczne, nieinwazyjne, dlatego istotne jest, aby u osób młodych z objawami psychicznymi, neurologicznymi z grupy ruchów mimowolnych takie badanie przeprowadzać. Uważa się, że pierścień K-F

jest patognomoniczny dla chW, aczkolwiek zmiany bardzo podobne, imitujące można stwierdzić również u pacjentów z przewlekłą cholestazą, szpiczaku mnogim. Zmiany te różnicuje się na podstawie badania okulistycznego – w innych chorobach pierścieni zwykle znajduje się w powierzchownych warstwach rogówki i nie tworzy zamkniętego koła. W trakcie leczenia chW obserwuje się zanikanie pierścienia K-F. Innymi zmianami okulistycznymi stwierdzanymi w chW jest tzw. zaćma słonecznikowa (*sunflower cataract*) opisana po raz pierwszy w 1922 roku przez Siemerlinga i Olofa (6). Występuje ona u około 17% pacjentów z chW i polega na odkładaniu się miedzi w soczewce w postaci centralnego dysku z promienistocie odchodzącymi włóknami (przypomina słonecznik).

Pozostałe objawy związane z patologicznym odkładaniem się miedzi w tkankach oraz intoksykacja miedzi możemy podzielić na:

- 1) związane z aparatem ruchu – zmianami w kościach, stawach – zwiększoną częstotliwością występowania osteoporozy do 88% (39, 40), co oczywiście może powodować częstsze złamania kości. Włączenie w proces chorobowy z kolei stawów może powodować dolegliwości bólowe.
- 2) nefrologiczne – związane z odkładaniem miedzi w nerkach – uszkodzenie kanalików nerkowych powoduje zaburzenia wchłaniania zwrotnego i hiperkalciurię, hiperfosfaturię i nefrokalcynozę (41).
- 3) dermatologiczne zmiany skórne – hiperpigmentacja przednich powierzchni kończyn dolnych (42).
- 4) ginekologiczne – zaburzenia miesiączkowania, ginekomastia, zaburzenia płodności (zwykle wtórne do niewydolności wątroby i zaburzeń przemian hormonów płciowych).
- 5) kardiologiczne (nabyte wady serca, zaburzenia rytmu serca).
- 6) hematologiczne – anemia hemolityczna związana z toksycznym wpływem na eryocyty wolnej miedzi – może być nawet pierwszym objawem choroby Wilsona (43), poza tym obserwuje się trombocytopenię, leukopenię (wtórne do hypersplenizmu, polekowe lub pierwotnie do chW).

DIAGNOSTYKA

W przypadku podejrzenia choroby Wilsona – uszkodzenie wątroby niejasnego pochodzenia, zespołów pozapiramidowych u osób młodych, wstępna diagnostyka chW opiera się na badaniu metabolizmu miedzi – oznaczeniu poziomu ceruloplazminy oraz miedzi w surowicy oraz wydalaniu miedzi w dobowej zbiorce moczu oraz możliwej diagnostyce genetycznej (2, 3).

W przypadku ceruloplazminy, jej wartości w surowicy u osób chorych są zwykle obniżone < 0,2 g/L (przy normie 0,2-0,5 g/L). Uważa się, że do 95% homozygot i 20% asymptomatycznych heterozygot ma obniżone wartości ceruloplazminy < 0,2 g/L (1). Niestety 5% homozygot i w niektórych badaniach do 50% pacjentów z zdekompensowaną niewydolnością wątroby

ma normalne poziomy ceruloplazminy w surowicy (1). Wyjaśnienie tego zjawiska jest związane z tym, że ceruloplazmina jest białkiem ostrej fazy i jej poziom w surowicy wzrasta przy infekcjach, poza tym wzrasta jej poziom przy przyjmowaniu środków antykoncepcyjnych (estrogeny stymulują jej syntezę) oraz sterydów. Odwrotnie – obniżony poziom stwierdza się w przypadku zespołów nefrytycznych, eneteropatiach wysiękowych, chorobie Menkesa, aceruloplazminemii oraz przewlekłych chorobach wątroby innego pochodzenia (2, 3). Istotny jest również sposób oznaczania ceruloplazminy – enzymatyczny, immunochemiczny czy też nefelometryczny, gdyż w przypadku używania metod immunologicznych otrzymujemy zawsze nieco wyższe poziomy badanego białka. Spowodowane jest to oznaczaniem całkowitym zarówno apo- jak i holo-ceruloplazminy (bez ich rozróżnienia).

Poziom miedzi całkowity w surowicy krwi w przebiegu chW jest również obniżony (norma 70-140 ug/dl), natomiast oznaczanie całkowite miedzi w surowicy w zasadzie odbiciem poziomowi ceruloplazminy w surowicy gdyż normalnie 90% miedzi w krwi jest związana z tym białkiem (2, 3). Stąd spadek poziomu miedzi jest całkowitej w surowicy jest tylko prostym wyrazem spadku poziomu ceruloplazminy. Zdecydowanie większe znaczenie ma oznaczanie wolnej miedzi (nie związanej z ceruloplazminą), czyli frakcji toksycznej, potencjalnie odkładającej się w tkankach. Frakcja ta jest zwykle podwyższona w chW i oblicza się ją mnożąc wartość ceruloplazminy (wyrażonej mg/dL) razy trzy, a następnie odejmując tę wartość od poziomu miedzi w surowicy (wyrażonej w ug/dL). Prawidłowe wartości wolnej miedzi w surowicy wynoszą 10-15 ug/dL. Monitorowanie poziomu wolnej miedzi jest również wskaźnikiem prawidłowego przyjmowania leku w chW przez pacjenta, albo wyrazem przedawkowania (< 5 ug/dL).

Wydalenie miedzi w moczu – jest najlepszym i najczulszym pojedynczym testem screeningowym w diagnostyce chW. Zwykle u osób chorych, zwłaszcza w postaciach neuropsychiatrycznych wzrasta ono do > 100 ug/24 godziny (norma 0-50 ug/24 godziny). W przypadku bezobjawowych heterozygot zdarza się czasami stwierdzać podwyższone poziomy miedzi w moczu, natomiast zwykle nie przekraczają one 40 ug/dobę (1-3). Niestety w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby można stwierdzić „fałszywie dodatnie” dla chW wysokie wydalanie miedzi. W diagnostyce pediatrycznej zastosowanie znalazło również badanie wydalania miedzi w moczu po obciążeniu d-penicylaminą – podaje się 500 mg d-p doustnie dwukrotnie w odstępach 12-godzinnych, oceniając wydalanie miedzi w moczu polekowo. Za pozytywny uznaje się wzrost wydalania miedzi powyżej 1600 ug/24 godziny (3). Natomiast u dorosłych próba ta nie znalazła zastosowania, ani nie ustalono zakresu norm. Wydalanie miedzi z moczem stanowi również ważny aspekt kontroli prawidłowego leczenia pacjentów z chW (przy lekach chelatujących początkowo gwałtownie wzrasta, później zmniejsza się).

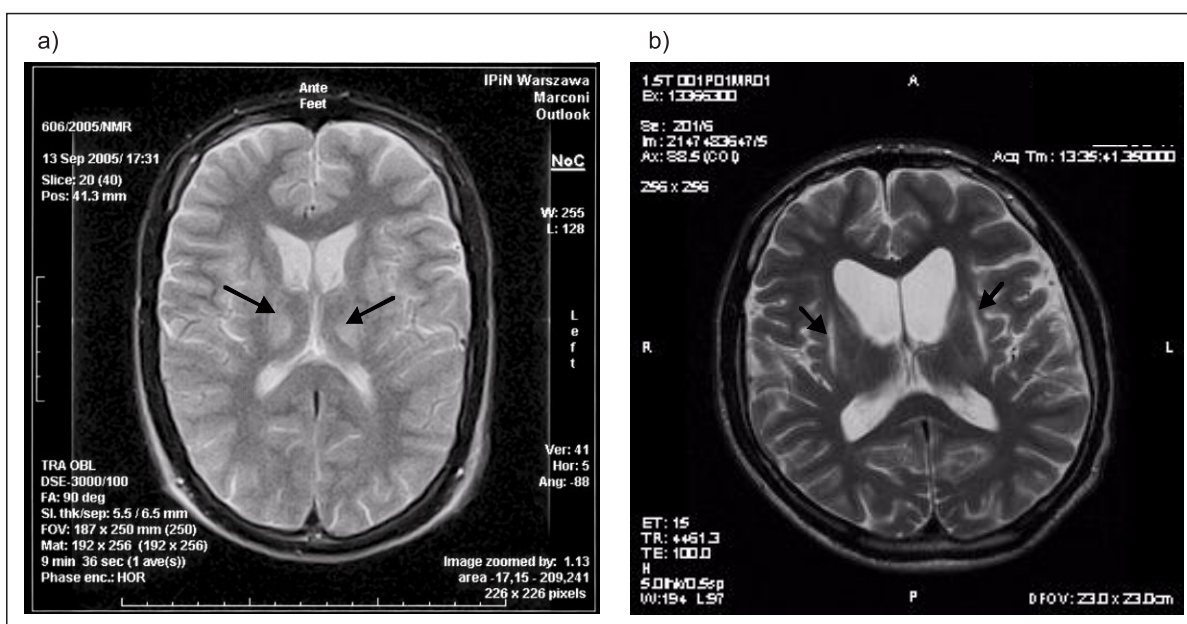
Zawartość miedzi w wątrobie jest to kolejne badanie o bardzo dużej czułości jeśli chodzi o wykrywanie chW. Jest ono jednak inwazyjne, a materiał do badania przyżyciowo uzyskiwany jest drogą biopsji lub oceny fragmentów wątroby pobranej operacyjnie. W przypadku osób chorych stężenie miedzi wzrasta > 250 ug/g suchej tkanki (norma 15-55 ug/g). Również to badanie nie daje nam 100% pewności wykluczenia choroby Wilsona. Czułość rozpoznawania chW na podstawie biopsji określa się na 83,3% (44), a wynik < 50 ug/g stwierdza się nawet u 3,5% pacjentów z chW. Samo podwyższenie zawartości miedzi w wątrobie również nie jest jednoznacznym rozpoznaniem chW – stwierdza się je w przypadku chorób wątroby: pierwotnej marskości żółciowej, atrezji dróg żółciowych, *primary sclerosing cholangitis*, cholestazy zewnątrzwątrobowej, toksycznym zatruciu miedzią oraz autoimmunologicznym zapaleniu wątroby (45, 46). Problemem biopsji jest również niejednorodność odkładanie się miedzi w wątrobie, szczególnie w zaawansowanej marskości wątroby (część guzków jest wolna od miedzi w badaniach histochemicznych), stąd biopsjaty wątroby powinny być wielkości co najmniej 1-2 cm. Biopsja jest zabiegiem inwazyjnym, z niewielkim (ale jednak obecnym) ryzykiem ciężkich powikłań stąd uważa się, że powinna być zarezerwowana dla przypadków, w których pozwala wyjaśnić wątpliwości diagnostyczne (zwłaszcza w postaci wątrobowej). Biopsją wątroby zwykle nie jest potrzebna w przypadkach neuropsychiatrycznych – gdzie inne testy pozwalają postawić rozpoznanie (2, 3).

Badania radioizotopowe mogą być uzupełnieniem diagnostyki chW u osób, u których badania podstawowe metabolizmu miedzi nie pozwalają wykluczyć lub potwierdzić chW (np. prawidłowy

poziom ceruloplazminy). Badanie to polega na dożylnym podaniu izotopu miedzi Cu64 lub 67 oraz ocenie poziomu izotopu w surowicy po 24 i 48 godzinach (3). U osób chorych zaburzone jest wbudowywanie miedzi w ceruloplazminę – stąd miedź znakowana pozostaje w wątrobie nie jest wbudowywana w ceruloplazminę i uwalniana do krwiobiegu. U osób zdrowych stwierdza się natomiast wysoki poziom miedzi znakowanej w surowicy. Ograniczeniem stosowania tej metody jest trudna dostępność izotopu miedzi.

W Polsce, badanie to wykonuje się tylko w II Klinice Neurologii, Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, w przypadkach wątpliwych.

Badanie rezonansu magnetycznego mózgu jest bardzo przydatne w diagnostyce chW szczególnie postaci neurologicznych, u których nieprawidłowości stwierdza się prawie u 100% pacjentów (47). W przypadkach wątrobowych nieprawidłowości stwierdza się w około 75% (48), natomiast w postaci presymptomatycznej jest on w większości przypadków bez odchyłań (47). Najczęściej zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego są hiperintensywne w sekwencji T2 (rzadziej hipointensywne – wtedy sugeruje się przyczynę tej różnicy odkładaniem żelaza, miedzi, manganu w odpowiednich strukturach) (ryc. 1). Zmiany najczęściej dotyczą jąder podstawy – skorup (72%), jąder ogoniastych (61%), wzgórz (58%), śródmózgowia (49%), mostu (20%) (47). Natomiast najczęstszą obserwacją są zmiany neurodegeneracyjne – zaniki mózgu (70%), pnia mózgu (66%) oraz mózdzku (52%) (3, 47). Patognomoniczne dla chW obrazy „dużej pandy” (w śródmózgowiu), „małej pandy” (w moście), „hiperintensywności przedmurza” (znajdowane są tylko w kilkunastu procentach przypadków (47, 48). Kontrolne, kolejne badania rezonansu stanowią również wykład-



Ryc. 1 Pacjenci z chW – rezonans magnetyczny – a) charakterystyczne zmiany hiperintensywne w T2 w obrębie wzgórz i struktur głębszych; b) hiperintensywne zmiany obustronne w skorupach w sekwencji T2.

nik prawidłowego leczenia pacjenta – zmiany cofają się po leczeniu (zarówno chelatujące, jak i cynk) (3).

Innymi badaniami obrazowymi o mniejszym zastosowaniu jest tomografia komputerowa (TK) mózgu oraz ultrasonografia przezczaszkowa. TK jest mniej czuła w chW, w przypadkach neurologicznych stwierdzić można tu zmiany hipodensyjne w obrębie jąder podkorowych. Natomiast badanie ultrasonografii przezczaszkowej pozwala zaobserwować hiperintensywny sygnał w obrębie jąder soczewkowatych (100% przypadków u pacjentów neurologicznych) (49).

Badania genetyczne. Za chW odpowiada mutacja genu ATP7B, zlokalizowanego na chromosomie 13. Niestety, co utrudnia diagnostykę, rośnie liczba mutacji mogących powodować chorobę. Znanych jest już > 500 mutacji (www.medgen.med.ualberta.ca/database.html) co powoduje, że praktycznie nie ma testów komercyjnych pozwalających rutynowo wykłużyć wszystkie mutacje. Natomiast należy wspomnieć, że sekwencjonowanie całego genu jest możliwe. Natomiast klasyczne badanie genetyczne najczęściej opiera się na kilku najczęstszych mutacjach występujących w danych populacjach (np. w USA i Północnej Europie jest to mutacja H1069Q) (36, 37, 50). Istnieje przy tym duża rozbieżność w rodzajach mutacji pomiędzy rasami – w przypadku rasy białej mutacje H1069Q stwierdza się w 37-63%, w populacji chińskiej dominuje mutacja R778L (51), w Arabii Saudyjskiej 4193delC dominuje (52). Dużym problemem diagnostycznym są pacjenci tzw. złożone heterozygoty posiadający dwie różne mutacje (przez co można przeoczyć przy badaniu kilku najczęstszych mutacji drugą zmianę). Poszukuje się związków pomiędzy rodzajami mutacji a przebiegiem klinicznym. Są dane wskazujące, że mutacja H1069Q jest związana z późniejszym wystąpieniem objawów oraz łżejszym przebiegiem w związku z niepełnym uszkodzeniem funkcji ATPazy7B (36, 37). Jednak ściśle korelacje genotyp-fenotyp w chW wymagają jeszcze dalszych badań. Pacjenci ze stwierdzoną mutacją w jednym allelu, uważa się że nie zachorują na chW. Jakkolwiek doniesienia o rodzinnym parkinsonizmie z depresją u siostr z mutacją na jednym allelu mogą zmienić nasz sposób myślenia (53).

Inne badania potencjalnie przydatne w diagnostyce chW. Ze względu na trudności diagnostyczne w chW oraz liczne obserwacje kliniczno-laboratoryjne próbowano wykorzystać w diagnostyce poziom miedzi w płynie mózgowo-rdzeniowym (podwyższony) (54), co nie weszło do szerszego użytku. Również poza nieprawidłowościami w badaniach laboratoryjnych dotyczących funkcji wątroby, obserwowano obniżony poziom kwasu moczowego w surowicy (zarówno w postaciach neurologicznych, jak i wątrobowych) co związane jest z zaburzeniem funkcji cewek nerkowych (wchłanianiem zwrotnym). Natomiast nie jest to na tyle charakterystyczne badanie, aby poza stanem funkcji nerek w chW służyło celom diagnostycznym (3).

LECZENIE CHOROBY WILSONA

Choroba Wilsona nieleczona prowadzi nieuchronnie do śmierci, przy prawidłowym natomiast leczeniu czas przeżycia chorych jest zbliżony do zdrowej populacji (1-3). Jeśli chodzi o farmakoterapię pierwsze preparaty – chelatujące wprowadzono w 1951 roku – dimerkaprol (BAL) w postaci domięśniowej, kolejno pojawiały się nowe leki chelatujące miedź (d-penicylamina – 1956 rok, trientina 1969 rok), zmniejszające wchłanianie miedzi z przewodu pokarmowego (sole cynku 1960), preparat o złożonym działaniu tetrahydromolibdat (1983) (2, 3, 10, 11, 55-62), a w ostatnich dekadach ubiegłego stulecia jako formę leczenia zaczęto stosować też przeszczepy wątroby (63-66). Natomiast ze względu na rzadkie występowanie choroby, brak badań prospektywnych porównawczych, wielośrodkowych, a także randomizowanych z placebo (nieetyczne w chorobach genetycznych) nie wykazano dotychczas ewidentnej przewagi w leczeniu któregoś z preparatów (niezależnie od własnych doświadczeń różnych autorów).

Jeśli chodzi o leki stosowane w leczeniu chW – d-penicylamina (d-p, Cuprenil) działa głównie jako środek chelatujący metale, powoduje koprurię – miedź jest uwalniana z tkanek, połączeń białkowych i wydalana z moczem. Stosuje się ją zwykle w 3 dawkach podzielonych 1,0-1,5 g na dobę w odstępach 1-2-godzinnych między posiłkami (spożycie z posiłkiem obniża wchłanianie leku do 50%). Lek ten wprowadza się bardzo powoli (1/2 tbl co 3 dni) ze względu na możliwość nieodwracalnego pogorszenia stanu neurologicznego (10-50% pacjentów), gdyż w przypadku zbyt szybkiego podania pełnej dawki dochodzi do mobilizacji miedzi wolnej do krwiobiegu i wtórnego nasilonego odkładania się jej w tkankach. Prawidłowość leczenia d-p ocenia się monitorując gospodarkę miedzią: po włączeniu leczenia wydalanie miedzi z moczem wzrasta szybko do 1000 ug/24 h na początku leczenia, dla przewlekłe leczonych obniża się do 200-500 ug/24 h. Po dłuższym leczeniu obserwuje się normalizację poziomu wolnej miedzi w surowicy. Poziomy miedzi niższe niż 200 ug/24 h wymagają sprawdzenia, czy pacjent właściwie przyjmuje leki, czy też spowodowaliśmy u pacjenta niedobory miedzi (*overtreatment*). Różnicuje to również poziom wolnej miedzi w surowicy – < 5 ug/dl wskazuje na *overtreatment* (konieczna redukcja dawki leku), natomiast > 15 ug/dl wskazuje na niewłaściwe/nierregularne przyjmowanie leku przez pacjenta. Znacznym problemem ograniczającym stosowanie d-p są liczne działania niepożądane (alergie, leukopenia, trombocytopenia, zespół miasteniczny, uszkodzenia nerek, skóry itp.). Dlatego konieczne jest u pacjentów z chW monitorowanie bezpieczeństwa i tolerancji stosowanych leków (2, 3, 11). **Drugim lekiem dostępnym w Polsce w leczeniu chW jest siarczan cynku (Zincteral),** przy czym na świecie stosowane są różne preparaty soli cynku (siarczan, octan, glukonian, są one o różnej zawartości cynku!!!) – a ich zadaniem jest zmniejszenie absorpcji miedzi z przewodu pokar-

mowego. Działają one poprzez indukcję syntezy metalotionein w enterocytach i wątrobie. W komórkach nabłonka jelit proteiny te mają większe powinowactwo do miedzi niż cynku, blokują wchłanianie jej do krążenia wrotnego, przez co powodują wydalanie nie wchłoniętej miedzi wraz ze złuszczoneymi enterocytami w masach kałowych. W wątrobie za to indukcja metalotionein powoduje przechodzenie miedzi z połączeń toksycznych z innymi peptydami do połączeń z metalotioneinami. Ze względu na obecność różnych preparatów cynku na rynku, dawka powinna być przeliczana na zawartość cynku elementarnego w tabletkach (np. w siarczanie cynku w 220 mg tabletkach zawartość cynku wynosi 50 mg). Proponowanymi dawkami cynku w leczeniu choroby Wilsona dawki cynku wynoszą od 150 do 250 mg/24 h podawane w trzech dawkach. Posiłki zaburzają wchłanianie cynku, natomiast w przypadku trudności w przyjmowaniu leku przed posiłkami może być to kompensowane zwiększeniem dawki leku. Sole cynku prezentują nieliczne działania niepożądane: 1) podrażnienia żołądka; 2) objawy biochemiczne zapalenia trzustki (podwyższone poziomy surowicy lipazy i amylazy). W trakcie leczenia cynkiem monitorowanie pacjenta opiera się na objawach klinicznych, parametrach wydolności wątroby oraz ocenie metabolizmu miedzi i cynku. U pacjentów leczonych solami cynku przewlekle, dobowe wydalanie miedzi w moczu powinno być < 75 ug/24 h, a poziom miedzi wolnej powinien się znormalizować (5-15 ug/dl) (2, 3, 57-60). **Trzecim preparatem stosowanym w chW (w Polsce dostępny tylko na import docelowy) jest preparat trójetylotetraminy (trientine – Syprine) (2, 3, 60).** Lek ten ma działanie chelatujące, zbliżone do d-p, ale o mniejszej liczbie działań niepożądanych. Mechanizm jego działania jest podobny jak d-p. Powoduje on głównie koprurię, zwiększając wydalanie miedzi z moczem. Lek ten wchłania się bardzo słabo z przewodu pokarmowego, dlatego powinien być zażywany na czczo – godzinę przed posiłkiem. Dawki lecznicze to początkowo 750-1500 mg/24 h w 2-3 dawkach. Trientine ma mniej działań niepożądanych niż d-p i są to głównie: 1) pancytopenia; 2) zapalenie krwotoczne błony śluzowej żołądka; 3) utrata smaku; 4) zmiany skórne o charakterze rumienia; 5) pogorszenie stanu neurologicznego (< 26%). Trientine chelatuje żelazo, tworząc toksyczne kompleksy – zabroniona jest stąd suplementacja żelaza w trakcie kuracji. Poprawność leczenia sprawdza się jak w innych lekach chelatujących, oznaczając wydalanie miedzi w moczu oraz poziom wolnej miedzi w surowicy. Kontrola prawidłowego leczenia zaburzeń metabolizmu jest taka sama jak w przypadku d-p. I wreszcie **ostatni preparat tetrahydromolibdat jest stosowany od 1983 roku wyłącznie w ramach programów naukowych w Stanach Zjednoczonych oraz w Kanadzie (2, 3, 61).** Ma on podwójny mechanizm działania: 1) zmniejsza wchłanianie miedzi z przewodu pokarmowego, tworząc niewchłanianalne kompleksy; 2) w krążeniu również tworzy kompleksy z miedzią, zmniejszając jej wychwyty przez tkanki oraz powodując

zwiększone jej wydalanie w moczu. Nie jest dostępny komercyjnie. Najnowszą metodą leczenia chW, biorąc pod uwagę etiologię (defekt ATPazy z ekspresją głównie w wątrobie) jest przeszczep wątroby (63-65). Jest to leczenie pozwalające realnie na „wyleczenie” z choroby Wilsona. Natomiast postępowanie takie jest zarezerwowane wyłącznie dla osób z chorobą Wilsona rozwijających „piorunującą” niewydolność wątroby oraz pacjentów z ciężką zdekompensowaną marskością wątroby nie reagującą na leczenie lekami chelatującymi (7). Dhawan i wsp. (65) opracowali kryteria pozwalające oszacować, kiedy przeszczep wątroby jest leczeniem niezbędnym, a prawdopodobieństwo śmierci przy leczeniu innym chW bardzo wysokie (tab. 1).

Tabela 1. Zmodyfikowana skala Kings College służąca kwalifikacji pacjentów z chW do przeszczepu wątroby (= i > 11 pkt. bardzo wysokie prawdopodobieństwo zgonu bez przeszczepu – wskazanie do transplantacji).

	0 pkt	1 pkt	2 pkt	3 pkt	4 pkt
Bilirubina w surowicy (μmol/l)	0-100	100-150	151-200	201-300	> 301
AST (IU)	0-100	101-150	151-300	301-400	> 401
INR	0-1,29	1,4-1,6	1,7-1,9	2,0-2,4-20	> 2,4
WBC (10 ⁹ /L)	0-6,7	6,8-8,3	8,4-10,3	10,4-15,3	> 15,4
Albumina (g/L)	> 45	34-44	25-33	21-24	< 20

Biorąc pod uwagę tę formę leczenia należy pamiętać, że roczna przeżywalność po przeszczepie oscyluje 79-90% przypadków, a wg sumarycznych danych z Włoch w kolejnych latach wynosi 82,9% po 3 latach, 75,6% po 5 latach i 58,8% po 10 latach (63-64).

Pacjenci z objawami zarówno neuropsychiatrycznymi, jak i wątrobowymi mają niższą przeżywalność w porównaniu do pacjentów z wyłącznie objawami wątrobowymi (średnie: 79 miesięcy vs. 135 miesięcy), a więc realnie obecność objawów neurologicznych pogarsza rokowanie. Co podsumowując można streścić, że nie ma żadnych wskazań dotyczących tego typu leczenia chW z innych wskazań niż hepatologiczne, np. braku poprawy stanu neurologicznego oraz przy obecności wyłącznie objawów neurologicznych. Trzeba pamiętać, że sam przeszczep jest bardzo poważną operacją, wiąże się z immunosupresją na całe życie, a również jako procedura może spowodować ciężkie pogorszenie stanu neurologicznego (66), natomiast sama chW, biorąc pod uwagę możliwości regeneracji wątroby jest chorobą dobrze rokującą przy prawidłowym leczeniu.

Innym ważnym problemem u pacjentów już po przeszczepie podejrzanych o chorobę Wilsona jest konieczność diagnostyki genetycznej celem potwierdzenia lub wykluczenia rozpoznania chW. Ważne jest to przede wszystkim dla rodziny pacjenta

– gdzie dzięki screeningowi rodzinnemu możemy zdiagnozować i leczyć pacjentów bezobjawowych.

PODSUMOWANIE

Tak jak przedstawiono na początku artykułu, choroba Wilsona jest chorobą genetyczną, o dość rzadkim występowaniu stąd liczba prac, doświadczeń własnych, zaleceń jeśli chodzi o diagnostykę i leczenie jest dość skromna i opiera się głównie na doświadczeniach własnych badaczy. Różnice dotyczące zaleceń co do diagnostyki wynikają z różnych doświadczeń oraz specjalizacji lekarzy prowadzących diagnostykę chW. Powyżej w części diagnostyki, omówiono szczegółowo dostępne metody pozwalające zdiagnozować chW. Natomiast jako pomoc dla lekarzy należy wspomnieć o algorytmie – systemie punktacji objawów opracowanym na International Meeting on Wilson Diseases and Menkes Diseases, Leipzig 2002 (50) (tab. 2).

Choroba Wilsona jest chorobą rzadką, a standardy postępowania opierają się w niej głównie na doświadczeniach własnych, stąd powstała konieczność powstania zaleceń dotyczących leczenia i diagnostyki chW. **Na podstawie dostępnej wiedzy hepatologów z AASLD (American Association for the Study of Liver Disease) opublikowali w 2008 roku swoje zalecenia dotyczące diagnostyki choroby i leczenia choroby Wilsona (3).** I jeśli chodzi o diagnostykę i leczenie zalecają oni, aby (w nawiasie siła zaleceń):

a) rozważyć chorobę Wilsona u każdego pacjenta w wieku 3-55 lat z uszkodzeniem wątroby o niejasnej etiologii (przy czym sam wiek nie jest czynnikiem wykluczającym chorobę): klasa I B;

b) choroba Wilsona musi być wykluczona u każdego pacjenta, u którego z objawami uszkodzenia wątroby współistnieją objawy neuropsychiatryczne: klasa I B;

c) każdy pacjent z podejrzeniem chW powinien być zbadany okulistycznie w lampie szczelinowej pod kątem obecności pierścienia K-F (przy czym jego brak nie wyklucza choroby nawet w postaci neurologicznej): klasa I B;

d) bardzo niski poziom ceruloplazminy w surowicy < 5 mg/dL wskazuje na chW, wyniki pośrednie wymagają poszerzenia diagnostyki, natomiast prawidłowy poziom nie wyklucza chW: klasa I B;

e) dobowe wydalanie miedzi w moczu powinno być oznaczone u wszystkich pacjentów z podejrzeniem chW; przy czym wzrost > 100 ug/24 h jest typowy dla pacjentów objawowych, natomiast > 40 ug/24 h wymaga dalszej diagnostyki: klasa I B;

f) testy z obciążeniem d-penicilaminą mają wartość diagnostyczną u dzieci, u dorosłych nie ma badań nad ich efektywnością: klasa I B;

g) zawartość miedzi w biopsji wątroby > 250 ug/g suchej tkanki stanowi bardzo ważny element diagnozy chW, przy czym biopsję należy wykonywać tylko w przypadkach wątpliwych diagnostycznie lub w wskazań medycznych. Zawartość < 40 ug/g suchej tkanki praktycznie wyklucza chW: klasa I B;

h) analiza genotypu – sekwencjonowanie jest możliwe i powinno być wykonane u pacjentów, u których trudno postawić diagnozę na podstawie badań biochemicznych i dodatkowych: (klasa I B);

i) badanie neurologiczne oraz rezonansu magnetycznego mózgu powinno być wykonane u każdego pacjenta z chW i objawami neuropsychiatrycznymi przed rozpoczęciem leczenia: (klasa I C);

Table 2. System oceny punktowej dla diagnostyki choroby Wilsona opracowany na International Meeting on Wilson Disease and Menkes Diseases, Leipzig 2002.

Obecność pierścienia K-F	Tak (2 pkt)	Nie (0 pkt)	
Objawy neuropsychiatryczne sugerujące chW (lub typowy obraz MR mózgu)	Tak (2 pkt)	Nie (0 pkt)	
Anemia hemolityczna (Coombs – negatywna)	Tak (1 pkt)	Nie (0 pkt)	
Wydalanie Cu ²⁺ w moczu	Norma (0 pkt)	1-2 x norma (1 pkt)	2 x norma, lub norma, ale > 5 x norma (po obciążeniu 2 x 500 mg d-p przez 1 dzień (2 pkt)
Zawartość miedzi w biopsji wątroby	Norma (-1 pkt)	< 5 x norma (1 pkt)	> 5 x norma (2 pkt)
Barwienie hepatocytów pozytywne przez rodaninę*	Brak (0 pkt)	Obecne (1 pkt)	
Poziom ceruloplazminy w surowicy (nefelometryczna metoda)	Norma (0 pkt)	10-20 mg/dL (1 pkt)	< 10 mg/dL (2 pkt)
Analiza mutacji	Mutacje powodujące chorobę na 2 chromosomach (4 pkt)	Mutacja powodująca chorobę na 1 chromosomie (1 pkt)	Brak mutacji powodujących chorobę (0 pkt)

*barwienie hepatocytów rodaniną punktuje się tylko w przypadku braku oceny zawartości miedzi w biopsji wątroby.

Podsumowanie punktacji:

=> 4 pkt – rozpoznanie choroby Wilsona;

2-3 pkt – diagnoza prawdopodobna (wskazane poszerzenie diagnostyki);

0-1 pkt – małe prawdopodobieństwo choroby Wilsona.

j) krewni pierwszego stopnia nowo zdiagnozowanych pacjentów powinni być poddani badaniom w kierunku chW: (klasa I, A);

k) pacjenci symptomatyczni z chW powinni być leżeni początkowo lekami chelatującymi (d-p lub trientine). Trientine ma mniej działań niepożądanych (jest lepiej tolerowana): (klasa I, poziom B);

l) presymptomatyczni pacjenci oraz terapia podtrzymująca pacjentów objawowych może być prowadzona lekami chelatującymi lub solami cynku: (klasa I, poziom B);

m) pacjenci powinni w ciągu pierwszego roku leczenia (szczególnie) unikać jedzenia oraz płynów z podwyższoną zawartością miedzi: (klasa I, poziom B);

n) leczenie powinno trwać całe życie (z wyjątkiem pacjentów po przeszczepie wątroby): (klasa I, poziom B);

o) w ciąży leczenie powinno być kontynuowane z redukcją dawki leku (w przypadku leków chelatujących około 25%): (klasa I, poziom C);

p) wskazaniami do przeszczepu wątroby są: piorunująca niewydolność wątroby oraz ciężka zdekompenzowana marskość wątroby nie reagująca na leczenie chelatujące: (klasa I, poziom B);

r) pacjent powinien unikać posiłków z dużą zawartością miedzi (szczególnie w pierwszym roku leczenia): (klasa I, poziom C);

s) wszyscy pacjenci z chorobą Wilsona powinni być monitorowani co najmniej 2 razy w roku z pełnym badaniem fizykalnym, neurologicznym, badaniami laboratoryjnymi (próby wątrobowe, hematologia, badanie moczu) oraz metabolizmu miedzi: (klasa I, poziom C);

t) dobowe wydalanie miedzi w moczu powinno być oznaczane raz do roku lub częściej w przypadku wątpliwości dotyczących przyjmowania leku. Poziom miedzi wolnej, nie związanej z ceruloplazminą wzrasta przy niezażywaniu leku przez pacjenta natomiast spada w przypadku zbyt dużej dawki leku chelatującego (over-treatment): (klasa I, poziom C).

Podsumowując doświadczenia własne, możliwe badania oraz proponowane zalecenia trzeba szczególnie przypomnieć, że badania w kierunku chW powinny być wykonane u: 1) każdej osoby, u której współistnieje uszkodzenie wątroby z objawami neuropsychiatrycznymi, 2) każdej osoby z uszkodzeniem wątroby o niejasnej przyczynie; 3) u rodzin pacjentów (zwłaszcza I stopnia) z rozpoznaniem choroby Wilsona. Po rozpoznaniu choroby Wilsona i włączeniu leczenia powodującego ujemny bilans gospodarki miedzią pacjenci powinni być monitorowani jeśli chodzi o metabolizm miedzi (w przypadku leczenia solami cynku również monitorowanie dotyczy cynku) w ośrodku mającym doświadczenie w leczeniu chW.

Pomimo zaleceń hepatologów, dotyczących wyboru preparatu farmakologicznego do leczenia różnych postaci klinicznych choroby warto wspomnieć, że nie ma prospektywnych randomizowanych badań porównujących skuteczność różnych leków w chorobie Wilsona, a doświadczenia części ośrodków wykazują (pomimo/lub wręcz wobec zaleceń AASLD) podobną skuteczność preparatów chelatujących i soli cynku i dopiero planowane aktualnie badania prospektywne dadzą pewnie odpowiedź na pytanie dotyczące różnic skuteczności powyższych leków.

W Polsce istnieje Poradnia dla Pacjentów z Chorobą Wilsona w Instytucie Psychiatrii i Neurologii, gdzie wykonywane są zarówno badania metabolizmu miedzi, jak i genetyczne pozwalające wykluczyć lub postawić rozpoznanie, a także przewlekłe monitorować skuteczność i bezpieczeństwo leczenia pacjentów. Warto przy tym pamiętać, że chW nieleczona jest chorobą śmiertelną (2, 3, 67), a więc w diagnostyce różnicowej chorób pozapiramidowych oraz wątroby należy zawsze pamiętać o tej chorobie.

PIŚMIENNICTWO

1. Brewer GJ: Wilson's disease: A clinicians guide to recognition, diagnosis and management. Boston, Kluwer Academic Publishers 2001.
2. Pfeiffer R: Wilson's disease. Semin Neurol 2007; 27: 123-132.
3. Roberts E, Schilsky M: Diagnosis and treatment of Wilson's disease an update. Hepatology 2008; 47: 2089-2111.
4. Wilson SA: Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. Brain 1912; 34, 20-509.
5. Walshe JM: History of Wilson's disease: 1912 to 2000. Mov Disord 2006; 21: 142-147.
6. Siemerling E, Oloff H: Pseudoskleroses (Westphal-Strumpell) mit Cornealring (Kayser-Fleicher) und doppelseitiger Scheinkatarakt, die nur bei seitlicher Beleuchtung sichtbar ist und die der nach Verletzung durch Kupfersplitter entstehenden Katarakt ähnlich ist. Klin Wochenschr 1922; 1: 1087-1089.
7. Kayser B: Ueber einen Fall von angeborener grünlicher Verfärbung der Kornea. Klin. Monatsbl. Augenheilkd 1902; 40: 22-25.
8. Rumpel A: Ueber das Wesen und die Bedeutung der Leberveränderungen und der Pigmentierungen bei den damit verbundenen Fallen von Pseudosklerose (Westphal-Strumpell). Deutsche Zeitschrift Nervenheilkunde 1913; 49: 54-73.
9. Cummings JN: The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepatolenticular degeneration. Brain 1951; 71: 410-415.
10. Cummings JN: The effects of BAL in hepatolenticular degeneration. Brain 1951; 74: 10-22.
11. Walshe JM: Wilson's disease. New oral therapy. Lancet 1956; 25-26.
12. Holmberg CG, Laurell CB: Investigations in serum copper I. Nature of serum copper and its relation to the iron binding protein in human serum. Acta Chem Scand 1947; 1: 944-950.
13. Scheinberg IH, Gitlin D: Deficiency of ceruloplasmin in patients with hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). Brain 1952; 116: 484-485.
14. Bearn AG, Kunkel HG: Biochemical abnormalities in Wilson's disease. J Clin Invest 1952; 31: 616.
15. Frommer DJ: Defective biliary excretion of copper in Wilson's disease. Gut 1974; 15: 125-129.
16. Hall HC: La degenerescence hepato-lenticulaire. (Maladie de

- Wilson pseudosclerosis). Massom, Paris 1921; 318-337.
17. Bearn AG: A genetical analysis of thirty families with Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Ann Hum Genet* 1960; 24: 33-42.
 18. Frydman M: Genetics aspects of Wilson's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1990; 5: 483-490.
 19. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR: The Wilson disease gene is a putative copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet* 1993; 5: 327-337.
 20. Mufti AR, Burstein E, Csomos RA: XIAP is a copper binding protein deregulated in Wilson's disease and other copper toxicosis disorders. *Mol Cell* 2006; 21: 775-785.
 21. Bayersdorff A, Findeisen A: Morbus Wilson: case report of two year old child as first manifestation. *Scan J Gastroenterol* 2006; 41: 496-497.
 22. Ferenci P, Członkowska A, Merle U et al.: Late-onset Wilson's disease. *Gastroenterology* 2007; 132: 1294-1298.
 23. Ala A, Borjigin J, Rochwarger A, Schilsky M: Wilson disease in septuagenarian siblings: raising the bar for diagnosis. *Hepatology* 2005; 41: 668-670.
 24. Walshe JM., Waldenstrom E., Sams V et al.: Abdominal malignancies in patients with Wilson's disease. *QJM* 2003; 96: 657-662.
 25. Gow PJ, Smalwood RA, Angus PW et al.: Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut* 2000; 46: 415-419.
 26. Tissieres P, Chevret L, Debray D, Devictor D: Fulminant Wilson disease in children: appraisal of a critical diagnosis. *Pediatr. Crit Care Med* 2003; 4: 338-343.
 27. Scheinberg IH, Sternlieb I: Wilson's Disease. *Major Problems in Internal Medicine* 1984; 23.
 28. Strickland GT, Leu ML: Wilson's disease: clinical and laboratory manifestations in 40 patients. *Medicine* 1975; 54: 113-137.
 29. Svetel M, Kozic D, Stefanova E et al.: Dystonia in Wilson's disease. *Mov Disord* 2001; 16: 719-723.
 30. Walshe JM, Yealland M: Wilson's disease: the problem of delayed diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 692-696.
 31. Bhattacharya K, Velickovic M, Schilsky M, Kaufmann H: Autonomic cardiovascular reflexes in Wilson's disease. *Clin Auton Res* 2002; 12: 185-189.
 32. Denny-Brown D: Hepatolenticular degeneration. Wilson's disease. Two different components. *N Engl J Med* 1964; 22: 1149-1156.
 33. Akil M, Schwartz JA, Dutchak D, Yuzbasiyan-Gurkan V: The psychiatric presentation of Wilson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3: 377-382.
 34. Oder W, Grimm G, Kollegger H et al.: Neurological and neuropsychiatric spectrum of Wilson's disease: a prospective study of 45 cases. *J Neurol* 1991; 238: 281-287.
 35. Seniów J, Bak T, Gajda J et al.: Cognitive functioning in neurologically symptomatic and asymptomatic forms of Wilson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 1077-1083.
 36. Gromadzka G, Schmidt H, Genschel J et al.: The p.H1069Q mutation in ATP7B and biochemical parameters of copper metabolism and clinical manifestation of Wilson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 1-4.
 37. Gromadzka G, Schmidt H, Genschel J et al.: Frameshift and nonsense mutations in the gene for ATPase7B are associated with severe impairment of copper metabolism and with an early clinical manifestation of Wilson's disease. *Clin Genet* 2005; 68: 524-532.
 38. Medici V, Trevisan CP, D'Inca R et al.: Diagnosis and management of Wilson's disease: results of a single center experience. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 936-941.
 39. Golding DN, Walshe JM: Arthropathy of Wilson's disease: study of clinical and radiological features in 32 patients. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 99-111.
 40. Canelas HM, Carvalho N, Scaff M et al: Osteoarthropathy of hepatolenticular degeneration. *Acta Neurol Scand* 1978; 57: 481-487.
 41. Wiebers DO, Wilson DM, McLeod RA, Goldstein NP: Renal stones in Wilson's disease. *Am J Med* 1979; 67: 259-254.
 42. Leu ML, Strickland GT, Wang CC, Chen TS: Skin pigmentation in Wilson disease. *JAMA* 1970; 211: 1542-1543.
 43. Yarze JC, Martin P, Munoz SJ, Friedman LS: Wilson's disease: current status. *Am J Med* 1992; 92: 643-654.
 44. Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W: Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 811-818.
 45. Benson GD: Hepatic copper accumulation in primary biliary cirrhosis. *Yale, J Biol Med* 1979; 52: 83-88.
 46. Smallwood RA, Williams HA, Rosenoer VM, Sherlock S: Liver-copper levels in liver disease: studies using neutron activation analysis. *Lancet* 1968; 2: 1310-1313.
 47. Sinha S, Taly AB, Ravishankar S et al.: Wilson's disease: Cranial MRI observations and clinical correlation. *Neuroradiology* 2006; 48: 613-621.
 48. Kozic D, Svetel M, Petrovic B et al.: MR imaging of the brain in patients with hepatic form of Wilson's disease. *European Journal of Neurology* 2003; 10: 587-592.
 49. Walter U, Królikowski K, Tarnacka B et al.: Sonographic detection of basal ganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson disease. *Neurology* 2005; 64: 1726-1732.
 50. Ferenci P, Caca K, Loudianos G et al.: Diagnosis and phenotypic classification of Wilson's Diseases. *Liver International* 2003; 23: 139-142.
 51. Gu YH, Kodama H, Du SL et al.: Mutation spectrum and polymorphisms in ATP7B identified on direct sequencing of all exons in Chinese Han and Hui ethnic patients with Wilson's disease. *Clin Genet* 2003; 64: 479-484.
 52. Al Jumah M, Majumdar M, Al. Rajeh S et al.: A clinical and genetic study of 56 Saudi Wilson disease patients: identification of Saudi-specific mutations. *Eur J Neurol* 2004; 11: 121-124.
 53. Sechi G, Antonio Cocco GA, Errigo A et al.: Three sisters with very late onset major depression and parkinsonism. *Parkinsonism Rel Disord* 2007; 13: 122-125.
 54. Hartard C, Weisner B, Dieu C, Kunze K: Wilson's disease with cerebral manifestation: monitoring therapy by CSF copper concentration. *J.Neurol* 1993; 241: 101-107.
 55. Hoogenraad TU, Koevoet R, de Ruyter Korver EG: Oral zinc sulphate as long term treatment in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration) *Eur Neurol* 1979; 18: 205-211.
 56. Walshe JM: Hudson memorial lecture. Wilson's disease: genetics and biochemistry, their relevance to therapy. *J Inher Metab Dis* 1983; 6 (Suppl 1): 51-58.
 57. Brewer G: Zinc and tetrahydrothiomolybdate for treatment of Wilson's disease and the potential efficacy of anticopper therapy in wide variety of diseases. *Metallomics* 2009; 1: 199-206.
 58. Sinha S, Taly AB: Withdrawal of penicillamine from zinc sulphate-penicillamine maintenance therapy in Wilson's disease: Promising, safe and cheap. *Journal of Neurological Sciences* 2008; 264: 129-132.
 59. Członkowska A, Gajda J, Rodo M: Effects of long-term treatment in Wilson's disease with d-penicillamine and zinc sulphate. *J Neurol* 1996; 243: 269-273.
 60. Wiggelinkhuizen M, Tilanus MEC, Bollen CW, Houwen HJ: Systemic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 947-958.
 61. Brewer G, Askari F, Dick BR, Sitterley J: Treatment of Wilson's disease with tetrahydrothiomolybdate: V. control of free copper by tetrahydrothiomolybdate and comparison with trientine. *Translational Research* 2009; 154: 70-77.
 62. Weiss KH, Gothardt DN, Klemm D et al.: Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson's disease. *Gastroenterology* 2011, in press.
 63. Marin C, Robles R, Parrilla G et al.: Liver transplantation in Wilson's disease: are its indications established? *Transplantation Proceedings* 2007; 39: 2300-2301.
 64. Medici V, Mirante VG, Fassati LR et al.: Liver transplantation for Wilson's disease: the burden of neurological and psychiatric disorders. *Liver Transpl* 2005; 11: 1056-1063.

65. Dhawan A, Taylor RM, Cheesman P, De Silva P: Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transplantation* 2005; 11 (4): 441-448.
66. Litwin T, Gromadzka G, Członkowska A: Neurological presentation of Wilson's disease in a patient after liver transplantation. *Mov Disord* 2008; 23: 743-745.
67. Członkowska A, Tarnacka B, Litwin T et al.: Wilson's disease – cause of mortality in 164 patients during 1992-2003 observation period. *J Neurol* 2005; 252: 698-703.

otrzymano/received: 24.11.2011
zaakceptowano/accepted: 14.12.2011

Adres/address:
*Tomasz Litwin
Instytut Psychiatrii i Neurologii
II Klinika Neurologii
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa
tel.: +48 (22) 458-25-37, fax: +48 (22) 842-40-23
e-mail: tomlit@medprakt.pl