

Choroba Wilsona (postępujące zwyrodnienie soczewkowe Wilsona, zwyrodnienie wątrobowo-soczewkowe Halla, stwardnienie rzekome Westphala i Strumpella)

Wilson's disease (lenticular progressive degeneration, Hall's hepatolenticular degeneration, Westphal-Strumpell pseudosclerosis)

Beata Tarnacka

II Klinika Neurologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Słowa kluczowe: choroba Wilsona, patogenezę, rozpoznanie, leczenie

Key words: Wilson's disease, pathogenesis, diagnosis, treatment

Choroba Wilsona jest dziedzicznie uwarunkowanym zaburzeniem metabolizmu miedzi przekazywanym autosomalnie recesywnie. Pierwsze wzmianki na temat choroby Wilsona pojawiły się w piśmiennictwie pod koniec XIX w., gdy Westphal opisał przypadek 2 młodych pacjentów z postępującą chorobą neurologiczną, różniącą się od stwardnienia rozsianego i nazwał ją *pseudosklerosis*. W 1912 roku Wilson w uznanej dziś za klasyczną monografię opisał 12 przypadków rzadkiej, występującej rodzinnie choroby „postępującego zwyrodnienia soczewkowego”. W przeprowadzonym badaniu patologicznym ujawnił ogniska rozmiękania w obrębie jąder podstawy mózgu i marskość wątroby.

Schorzenie należy do rzadkich jednostek chorobowych. Częstość w populacji szacuje się na 30–90 przypadków na milion mieszkańców, zaś częstość występowania patologicznego genu na 1/140 do 1/200 mieszkańców [1]. Gen odpowiedzialny za wystąpienia choroby zlokalizowany jest na długim ramieniu 13 chromosomu, między 14q14 a q12 [2]. W ostatnim dziesięcioleciu zostało opisane białko syntetyzowane przez omawiany gen — jest to ATP-aza typu P, enzym błonowy obecny w hepatocytach, którego fizjologiczną funkcją jest aktywny transport miedzi w komórkach wątrobowych. Za wystąpienie objawów choroby odpowiedzialne są mutacje w genie ATP-azy.

Do chwili obecnej opisano ponad 300 mutacji genowych, wśród których najczęstszą w populacji północno-europejskiej jest mutacja punktowa typu *missens* w egzonie 14, polegająca na zamianie cytozyny w adeninę. Mutacja spowodowana jest obecnością histydyny zamiast glutaminy w pozycji 1069 łańcucha białkowego.

Patogeneza

Patogeneza choroby nie została jeszcze dokładnie poznana. Wiadomo, że u osób chorych dochodzi do zahamowania w budowywania miedzi do apoceruloplazminy w komórkach wątrobowych oraz do zaburzeń w wydalaniu miedzi z żółcią drogą jelitową. Prowadzi to do toksycznego gromadzenia się miedzi w wątrobie oraz w innych narządach, m.in. w mózgu, nerkach czy rogówce (pierścienia Kayser-Fleishera). Za podstawę defektu w chorobie Wilsona uważano niedobór ceruloplazminy, głównego białka transportującego miedź w organizmie. Jednak lokalizacja genu ceruloplazminy na chromosomie 3 przeczy założeniu,

że to właśnie jej niedobór może stanowić podstawowe zaburzenie biochemiczne. Obecnie uważa się, że proces patologiczny doprowadzający do wystąpienia objawów choroby zapoczątkowany jest nagromadzeniem się miedzi w hepatocytach w związku ze zmianą w strukturze enzymu błonowego ATP-azy typu P, odpowiedzialnego za aktywny transport miedzi i biorącego udział w procesach w budowywania tego pierwiastka do ceruloplazminy, a następnie wydalania go z żółcią (stadium I). Po przekroczeniu progu wydolności komórek wątrobowych dochodzi do masywnego przechodzenia jonów miedzi do przestrzeni międzykomórkowej z następowym rozpadem hepatocytów (stadium II). Po przekroczeniu punktu krytycznego wolne jony miedzi dostają się do krwiobiegu, gdzie znaczna ich ilość jest luźno związana z albuminami jako tak zwana wolna miedź i w tej postaci jony mogą przekraczać barierę krew-mózg i dostawać się do mózgu oraz innych narządów (stadium III). Obraz kliniczny pierwszego stadium jest bezobjawowy. Pierwsze symptomy pojawiają się w stadium drugim pod postacią: niewydolności wątroby, ostrej anemii hemolitycznej czy zaburzeń krzepliwości. W stadium tym może dojść do zgonu, ale znacznie częściej następuje samoistna poprawa. W stadium trzecim na początku może wystąpić okres bezobjawowy, z biegiem czasu jednakże dochodzi do wystąpienia objawów wątrobowych, neurologicznych lub wątrobowych i neurologicznych równocześnie. Enzymy związane z reakcjami oksydacyjnymi często zawierają jony metali, w tym również i miedź. Enzymy zawierające miedź pełnią rolę katalizatorów w procesie utleniania.

Objawy kliniczne

Obraz kliniczny choroby Wilsona charakteryzuje się dużą różnorodnością. W 40% przypadków choroba ujawnia się jako zaburzenie funkcji wątroby, w dalszych 40% jako zaburzenia neurologiczne, a w przypadku 15% chorych pierwszym objawem mogą być zaburzenia psychiatryczne. Dalsze 5% stanowią inne objawy, na przykład zaburzenia kostnowstawowe, niewydolność nerek, zaburzenia miesiączkowania czy poronienia samoistne. Objawy uszkodzenia wątroby mogą przybierać postać samowygasającego ostrego zapalenia wątroby, przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby, bezobjawowego powiększenia wątroby z/lub powiększeniem śledziony oraz nieprawidłowymi próbami wątrobowymi, piorunującego zapalenia wątroby czy wreszcie marskości wątroby z nadciśnieniem wrotnym. Objawy neurologiczne najczęściej pojawiają się między 20. a 30. rż. Wśród objawów neurologicznych najczęściej występują: ruchy mimowolne pod postacią drżenia, dystonii i atetoz. Drżenie typowe dla choroby Wilsona jest grubofaliste, posturalne i zamiarowe, dotyczące zwłaszcza kończyn górnych, przypominające uderzenia skrzydłami (*flopping-tremor*) oraz rytmiczne zginanie i rozciąganie nadgarstka, przy czym amplituda drżenia może wzrastać w stanie niepokoju. Obserwuje się również drżenie głowy o charakterze „potakiwania”. Drżenie może mieć także charakter spoczynkowy, przypominając drżenie parkinsonowskie. Dystonia może mieć cechy dystonii uogólnionej lub segmentarnej. Kurcze dystoniczne mogą powodować ruchy skręcające tułowia, głowy lub kończyn, trwające kilka minut do kilku godzin. W najcięższych przypadkach mogą

one prowadzić do powstania trwałych przykurczów w stawach.

Drugim, najczęściej występującym objawem, jest zaburzenie wzmożonego napięcia mięśniowego o typie pozapiramidowym. Zaburzenia mózdkowe występują bardzo często. Najczęściej stwierdza się zaburzenia chodu, diadochokinezy, równowagi i ataksję kończyn. W obrazie choroby spotyka się też zaburzenia postawy i chodu. U osób ze wzmożonym napięciem mięśniowym i drżeniem spoczynkowym mają one charakter parkinsonowski. Sylwetka pochylona jest do przodu, twarz hipomimiczna, chód drobnymi kroczkami ze słabym balansowaniem kończynami, skłonnością do pro- i retropulsji. U osób z dominującymi objawami zespołu mózdkowego obserwuje się chód na szerokiej podstawie. U chorych z cechami dystonii kończyn dolnych może wystąpić chodzenie na palcach, zewnętrznych krawędziach stóp, a postawa może przybierać groteskowe pozycje. Dochodzi również do zaburzeń mowy pod postacią dysartrii, dysfonii, dysprozodii, czyli zaburzeń w płynności mowy oraz do ślinotoku. U chorych można też niekiedy zaobserwować objawy piramidowe i padaczkę. Zaburzenia psychiczne w chorobie Wilsona to najczęściej zaburzenia zachowania i osobowości, psychozy schizofrenopodobne i zespoły maniako-depresyjne.

Postacie kliniczne choroby Wilsona, które można wyodrębnić ze względu na dominację któregoś z objawów, to (podział stosowany w warszawskim Instytucie Psychiatrii i Neurologii):

- przedkliniczna;
- wątrobowa;
- neurologiczna, w której wyodrębniono ponadto postać drżączkową, sztywnościową, sztywnościowo-drżączkową oraz dystoniczną;
- psychiatryczna.

Diagnostyka i rozpoznanie choroby Wilsona

Obraz kliniczny choroby oraz jej występowanie rodzinne często pozwalają na prawidłowe rozpoznanie choroby, bez konieczności wykonywania dodatkowych badań. Rozpoznanie jednak powinno być potwierdzone badaniami wskazującymi na zaburzenia w przemianie miedzi. Obecność pierścienia Kayser-Fleischera w 100% potwierdza chorobę, należy jednak zauważyć, że — w szczególności u pacjentów z postacią wątrobową — może on być nieobecny. Dalsza diagnostyka obejmuje oznaczanie w surowicy pacjenta poziomu ceruloplazminy, który w znacznej większości przypadków jest obniżony oraz poziomu miedzi całkowitej, który również zwykle jest niższy od prawidłowego. Wzmoczone jest natomiast dobowe wydalanie miedzi z moczem. W razie trudności diagnostycznych oraz w przypadku osób bezobjawowych (z rodziny chorego) lub gdy wyniki ww. badań nie pozwalają na postawienie diagnozy, wykonuje się badanie z miedzią radioaktywną. Test ten wykorzystuje zdolność wbudowywania miedzi do ceruloplazminy. W celu dalszej diagnostyki choroby Wilsona wykonuje się również badania genetyczne, pozwalające na wykrywanie mutacji w genie odpowiedzialnym za wystąpienie choroby, można też oznaczyć poziom miedzi w tkance wątrobowej. Przydatne w diagnostyce choroby może być również badanie MRI mózgu,

lecz zmiany w obrębie jąder podstawy lub w mózdku nie są specyficzne tylko dla tej choroby.

Obraz anatomopatologiczny

Obraz patomorfologiczny wątroby charakteryzuje się marskością makroguzkową oraz stłuszczeniem. Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym dotyczą wszystkich struktur istoty szarej i białej, lecz są szczególnie nasilone w jądrach podstawy (skorupa, jądro ogoniaste) i mózdku. Pod względem histopatologicznym omawiana choroba należy do gliopatii pierwotnych, w których podstawą jest przerost i proliferacja astrocytów z występowaniem form patologicznych gleju. Powstają trzy patologiczne formy astrocytów: „nagie” jądra komórkowe, czyli komórki Alzheimerera II, komórki Alzheimerera I (patogmoniczne dla choroby Wilsona) i komórki Opalskiego. Wszystkie omawiane komórki wykazują pozytywną reakcję na metalotioneiny w barwieniu immunocytochemicznym. Metalotioneiny to grupa białek niskocząsteczkowych wiążących metale, którym przypisuje się właściwości detoksykacyjne, magazynujące i regulujące homeostazę jonów miedzi i cynku oraz rolę „wymiataczy” wolnych rodników. Obserwuje się też nieswoiste zmiany wsteczne komórek nerwowych, ich ubytki, rozlane rozluźnienie podłoża i pola stanu gąbczastego, zwłaszcza na styku struktur białych i szarych.

Leczenie

Wczesne rozpoznanie i leczenie choroby Wilsona może zapobiec dalszemu uszkodzeniu narządów objętych chorobą. Pierwszym lekiem był 2,3-dimerkaptopropranol (BAL), następnie D-penicylamina, trójetylotetramina oraz sole cynku. Preparaty te stosuje się do dzisiaj, głównie sole cynku (w Polsce zarejestrowany jest siarczan) i penicylaminę. D-penicylamina i trójetylotetramina należą do związków chelatujących miedź. Z kolei sole cynku aktywują jelitową i wątrobową metalotioneinę, dzięki czemu miedź nie wchłania się w jelitach. D-penicylaminę stosuje się w dawce 1 g/d., zaś siarczan cynku w dawce 200 mg/d. około 0,5 godziny przed jedzeniem. D-penicylaminę należy podawać łącznie z pirydoksyną (witaminą B₆). Problemem mogącym ograniczać stosowanie D-penicylaminy mogą być jej liczne działania niepożądane (alergia, leukopenia, trombocytopenia, zespół miasteniczny itp.). Zamiast penicylaminy można zalecić sole cynku, których zastosowanie nie jest obarczone tak licznymi działaniami niepożądanymi, za to cechują się podobną skutecznością i są zarezerwowane dla pacjentów z postacią przedkliniczną [1].

Profilaktyka

Ze względu na genetyczne podłoże choroby Wilsona wskazane jest przeprowadzanie pełnej diagnostyki choroby u rodzeństwa i dzieci pacjentów, co może umożliwić wczesną terapię i zapobiec rozwinięciu się choroby.

Piśmiennictwo

1. Hoogenraad T. Wilson's Disease. Major Problems in neurology. W.B. Saunders Company Ltd, London 1996.
2. Thomas G., Forbes J., Roberts E., Walsche J. i wsp. The Wilson's Disease gene; Spectrum of mutations and their consequences. Nature Genetics 9 1995; 210.

Adres do korespondencji: dr med. Beata Tarnacka
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa
e-mail: tarnacka@ipin.edu.pl