VIA MEDICA

ISSN 1734–5251

www.neuroedu.pl OFICJALNE PORTALE INTERNETOWE PTN www.ptneuro.pl

Choroba Wilsona

Beata Tarnacka[1], Anna Członkowska[1,2]

[1]II Klinika Neurologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
[2]Katedra Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Choroba Wilsona należy do rzadkich, dziedziczących się autosomalnie recesywnie, schorzeń genetycznych. W wyniku mutacji w genie *ATP7B* dochodzi do zaburzeń wydalania miedzi z organizmu, co powoduje gromadzenie się jej w różnych narządach — głównie w wątrobie i w mózgu. Objawy pojawiają się najczęściej w 2.–3. dekadzie życia, pod postacią zaburzeń funkcji wątroby oraz objawów uszkodzenia układu pozapiramidowego i móżdżku. Ze względu na możliwość skutecznego leczenia choroby Wilsona bardzo ważne jest szybkie rozpoznanie i wdrożenie postępowania terapeutycznego.

Polski Przegląd Neurologiczny 2008; 4 (3): 125–128

Słowa kluczowe: choroba Wilsona, diagnostyka, leczenie

Wprowadzenie

Choroba Wilsona (WD, *Wilson's disease*) jest rzadkim, genetycznie uwarunkowanym schorzeniem dziedziczącym się autosomalnie recesywnie. Charakteryzuje się występowaniem zaburzeń funkcji wątroby oraz uszkodzeniem układu nerwowego. Jej częstość w populacji szacuje się na 30/100 000 mieszkańców. Pierwsze wzmianki na temat WD pojawiły się w piśmiennictwie pod koniec XIX wieku, gdy Westphal [1] opisał przypadek dwóch młodych pacjentów z postępującą chorobą neurologiczną różniącą się od stwardnienia rozsianego i nazwał ją *pseudosclerosis*. W 1912 roku S. Kinnier Wilson [2], w uznanej dziś za klasyczną monografii, opisał 12 przypadków rzadkiej, występującej rodzinnie choroby — „postępującego zwyrodnienia soczewkowatego". Pierwszym lekiem zastosowanym w 1948 roku był BAL (*British anti-Lewisite*) — preparat o dużej toksyczności. Jest to związek chelatujący miedź, który stosowano jako antidotum u pacjentów po zatruciu arszenikiem w czasie I wojny światowej [3]. Następnym preparatem wprowadzonym do leczenia WD w 1956 roku była d-penicylamina (d-p), która stała się podstawowym, i przez długie lata jedynym, lekiem w tej chorobie [4].

Genetyka i patogeneza choroby Wilsona

Choroba Wilsona jest przekazywana jako cecha autosomalna recesywna. Główny czynnik wpływający na wzrost zapadalności na WD to zawieranie małżeństw w obrębie rodzin (efekt założyciela). Za wystąpienie objawów chorobowych odpowiedzialne są mutacje w genie *ATP7B*, który lokalizuje się na chromosomie 13q14.3. Gen *ATP7B* koduje biosyntezę ATP-azy typu P — białka odpowiedzialnego za aktywny transport miedzi w komórkach wątroby. Do tej pory opisano ponad 300 mutacji w genie *ATP7*B, z których najczęstszą w populacji polskiej (72% alleli) jest mutacja punktowa typu *missens* w egzonie 14, skutkująca zamianą glutaminy w histydynę w pozycji 1069 łańcucha białkowego [5]. Dokładne dane na temat liczby mutacji w genie *ATP7B* można uzyskać na stronie internetowej Zakładu Genetyki Medycznej Uniwersytetu stanu Alberta (http://www.medgen.med.ualberta.ca/database.html,www.uofa-medical-genetics.org/wilson).

W wyniku defektu genetycznego zaburzone zostają transport miedzi do aparatu Golgiego i jej wbudowywanie do ceruloplazminy. Powoduje to upośledzenie wydzielania miedzi z żółcią. Miedź odkłada się w wątrobie i innych narządach: w mózgu, rogówce (pierścień Kaysera-Fleischera), sercu, nerkach.

Adres do korespondencji: dr med. Beata Tarnacka
II Klinika Neurologii
Instytut Psychiatrii i Neurologii
ul. Sobieskiego 9, 02–957 Warszawa
tel. 0 22 842 76 83, faks: 0 22 842 40 23
e-mail: tarnacka@ipin.edu.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2008, tom 4, 3, 125–128
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o." sp.k.
Copyright © 2008 Via Medica

Procesy patologiczne u osób z WD przebiegają w następujących etapach:

- etap I — gromadzenie się miedzi w obrębie hepatocytów; pacjenci w tym stadium często nie mają objawów klinicznych choroby;
- etap II — dalsze gromadzenie się miedzi w hepatocytach przewyższające wydolność detoksykacyjną komórek i przechodzenie jonów miedzi do przestrzeni międzykomórkowej z rozpadem hepatocytów i aseptyczną martwicą;
- etap III — dalsze uwalnianie miedzi z komórek wątrobowych i jej przechodzenie do krwi w formie niezwiązanej z ceruloplazminą i odkładanie w innych narządach.

Obraz patomorfologiczny wątroby oraz mózgu

W początkowym okresie, w wyniku akumulacji miedzi w obrębie hepatocytów, występują objawy stłuszczenia wątroby. Charakterystyczne jest występowanie, wspomnianych wyżej, zmian bez cech zastoju żółci [6]. W miarę postępu choroby dochodzi do wystąpienia procesu zapalnego, rozplemu tkanki łącznej, następnie powstania marskości mikro- i makroguzkowej. W obrazie mikroskopu elektronowego w wątrobie stwierdza się zmiany w mitochondriach — ich powiększenie, separację błon mitochondrialnych, zmiany w obrębie macierzy.

W mózgu dochodzi do rozplemu gleju astrocytarnego; pojawiają się formy gleju patologicznego w postaci komórek typu Alzheimera I, II i komórek Opalskiego. Komórki Alzheimera to stosunkowo duże komórki z charakterystycznym jądrem zawierającym jedno lub dwa jąderka. Komórki Alzheimera II, nazywane również „nagimi jądrami", to przerosłe jądra astrogleju. Komórki Opalskiego cechuje obfita protoplazma; mają jedno lub kilka małych jąder ułożonych bocznie lub centralnie. Są to komórki znacznie większe od astrocytów. Obserwuje się także ubytki neuronów, rozlane rozluźnienie podłoża oraz pola stanu gąbczastego, zwłaszcza w obrębie jąder podstawy czy w móżdżku.

Objawy choroby Wilsona

Objawy WD najczęściej pojawiają się pomiędzy 2. a 3. dekadą życia. W okresie dziecięcym przeważają objawy uszkodzenia komórki wątrobowej. U osób dorosłych pierwsze symptomy mogą mieć postać zaburzeń wątrobowych (40%) lub neurologicznych (dalsze 40%) oraz zaburzeń psychiatrycznych (15%) czy innych. Do innych początkowych objawów choroby należą: zaburzenia miesiączkowania i poronienia, zmiany kostno-stawowe, objawy dysfunkcji nerek.

Objawy uszkodzenia wątroby mogą przybierać postać samowygasającego ostrego zapalenia wątroby, przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby, bezobjawowego powiększenia wątroby, z/lub powiększeniem śledziony oraz nieprawidłowymi wynikami prób wątrobowych, piorunującym zapaleniem wątroby, zwykle z ciężką anemią hemolityczną czy wreszcie marskością wątroby z nadciśnieniem wrotnym.

U pacjentów z WD objawy neurologiczne wynikają głównie z uszkodzenia jąder podstawy, wzgórza, pnia mózgu oraz móżdżku.

Najczęściej obserwuje się:

- drżenie pozycyjne kończyn — często grubofaliste, przypominające bicie skrzydłami (*flopping-tremor*), drżenie głowy;
- objawy parkinsonowskie: zaburzenia napięcia mięśniowego, drżenie spoczynkowe kończyn, bradykinezję;
- dystonię segmentarną, uogólnioną;
- inne ruchy mimowolne, takie jak atetoza, pląsawica;
- zaburzenia móżdżkowe (dyzartria, drżenie, ataksja kończyn, chodu);
- zaburzenia dowolnych sakadycznych ruchów gałek ocznych;
- ślinotok oraz zaburzenie połykania.

Zaburzenia mowy typu pozapiramidowego lub móżdżkowego oraz ślinotok bardzo często są pierwszymi objawami choroby. Rzadko stwierdza się u pacjentów objawy uszkodzenie układu piramidowego czy padaczkę.

Ze względu na różnorodność objawów neurologicznych określenie stanu chorego jest trudne. W ocenie stopnia nasilenia objawów przydatna jest *Unified Wilson's Disease Rating Scale* (UWDRS) [7].

Wśród zaburzeń psychicznych najczęściej wymienia się: zaburzenia osobowości i zachowania (agresja, uzależnienia od różnych substancji, trudności szkolne i zawodowe), zaburzenia afektu (drażliwość, labilność emocjonalna, zaburzenia afektywne pod postacią depresji czy manii) [8].

Diagnostyka choroby Wilsona

Podstawowymi badaniami w diagnostyce WD są oznaczenia: stężenia ceruloplazminy, stężenia miedzi w surowicy oraz dobowego wydalania miedzi z moczem. U pacjentów z WD, z objawami neurologicznymi, zwykle obserwuje się pierścień Kaysera-Fleischera w rogówkach (w postaci wątrobowej obecny jest on tylko u 50% chorych). Stężenia ceruloplazminy oraz miedzi powinny być obniżone, jednak istnieje grupa pacjentów (ok. 5%), u któ-

rych stężenie ceruloplazminy w surowicy jest prawidłowe. Należy pamiętać, że szczególnie u chorych z objawami nasilonego uszkodzenia wątroby wartości ceruloplazminy mogą być prawidłowe, a także, że procesy zapalne oraz niektóre leki — takie jak preparaty antykoncepcyjne — mogą podwyższać stężenie ceruloplazminy w surowicy. Stężenie miedzi w surowicy jest najczęściej obniżone, co wynika z faktu, że w chorobie dochodzi do obniżenia stężeń ceruloplazminy i miedzi całkowitej w surowicy (u zdrowych osób 95% miedzi związane jest w organizmie z ceruloplazminą, a jedynie 5% jest luźno związane z albuminami). U niektórych pacjentów stężenie miedzi całkowitej nie maleje (najczęściej w wyniku gwałtownego rozpadu komórek wątroby i hemolizy), ponieważ dochodzi do wzrostu stężenia miedzi luźno związanej z albuminami. Wydalanie miedzi z moczem zwykle jest podwyższone. U pacjentów, u których powyższe badania nie dostarczają pełnego obrazu diagnostycznego choroby, w ośrodku autorów wykonuje się test z zastosowaniem miedzi radioaktywnej [9]. Badanie polega na dożylnym podaniu izotopu miedzi i pomiarach radioaktywności surowicy krwi pobieranej po 2 (wartość wyjściowa), 24 i 48 godzinach od podania miedzi. U zdrowych osób radioaktywność surowicy wzrasta po 24 i 48 godzinach, ponieważ miedź łączy się z apoceruloplazminą i powraca do krwiobiegu. W przypadku chorych na WD nie obserwuje się wzrostu radioaktywności surowicy. Inną dostępną metodą potwierdzenia rozpoznania jest badanie mutacji w obrębie genu *ATP7B*. Populacja chorych na WD w Polsce jest dość jednorodna; dwie najczęstsze mutacje — pierwsza, wspomniana już, mutacja punktowa H1069Q i druga pod względem częstości mutacja Del C3402 — występują na 80% chromosomów u osób z WD, jednak częstość innych mutacji gwałtownie maleje w populacji, co może utrudniać diagnostykę choroby tą metodą [5, 10]. W diagnostyce WD użyteczna jest również tomografia komputerowa, a przede wszystkim — rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*). U pacjentów z objawami neurologicznymi w ogromniej większości przypadków stwierdza się zmiany w MRI, ale także chorzy z objawami wątrobowymi, czy rzadko presymptomatyczni (głównie rodzeństwo chorych), również wykazują w tym badaniu pewne nieprawidłowości [11, 12]. W obrazie MRI stwierdza się hiperintensywne ogniska związane z przedłużeniem czasu relaksacji w obrazach T2-zależnych związane z obrzękiem, zmianami o typie zwyrodnienia wodniczkowego oraz rozplemem gleju. Ogniska te stwierdza się najczęściej w skorupach, gałkach bladych, jądrach ogoniastych, wzgórzach, śródmózgowiu, moście oraz w istocie białej i móżdżku. Zmiany hipointensywne w obrazach T2-zależnych występują głównie w gałkach bladych i wiążą się z depozytami metali, takich jak miedź, żelazo czy mangan w tych strukturach [12,13]. Często występują również zmiany zanikowe mózgu oraz móżdżku [12].

Leczenie choroby Wilsona

Do podstawowych leków w WD należą: d-p oraz sole cynku (siarczan lub octan). D-penicylaminę stosuje się w dawkach 1,0–1,5 g na dobę, w trzech dawkach podzielonych; dawka podtrzymująca wynosi 1 g na dobę. Lek podaje się około 0,5 godziny przed jedzeniem lub po posiłku. W Polsce stosuje się preparat Cuprenil, tabletki po 250 mg. W trakcie leczenia należy podawać pirydoksynę (witaminę B_6). Lek wprowadza się bardzo powoli, zwiększając dawkę co 3 dni o około 0,5 tabletki (po 0,25 g), co przeciwdziała zjawisku pogorszenia się stanu neurologicznego przy szybkim wprowadzaniu leku (związanemu z uwalnianiem się miedzi do krwi). Problemem, potencjalnie ograniczający stosowanie d-p, mogą być jej liczne działania niepożądane (alergia, leukopenia, trombocytopenia, nudności, wymioty, zespół miasteniczny, uszkodzenie nerek itp.). Należy pamiętać, że leuko- i trombocytopenia są częstymi objawami w WD, jeszcze przed rozpoczęciem terapii. Drugim, równie skutecznym, lecz wolniej działającym lekiem, są sole cynku. W Polsce dostępny jest preparat siarczanu cynku (Zincteral — tabletki po 200 mg, zawierające 126 mg siarczanu cynku). Lek stosuje w trzech dawkach podzielonych na dobę, według schematu: jedna tabletka rano, 2 tabletki w porze obiadowej, jedna wieczorem, również około 0,5 godziny przed jedzeniem. Nie wolno go popijać mlekiem. Leczenie można rozpocząć od pełnej dawki, ale ograniczenie wchłaniania miedzi z przewodu pokarmowego ujawnia się dopiero po 2 tygodniach. Uważa się, że sole cynku powodują mniej objawów niepożądanych (głównie nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka), dlatego lek ten zaleca się pacjentom z postacią przedkliniczną choroby oraz dzieciom i kobietom w okresie rozrodczym czy w ciąży [14]. Nie ma jednak prospektywnych badań, w których porównano by skuteczność d-p i soli cynku.

W przypadku nietolerancji wyżej opisywanych leków pacjentom można podawać jeszcze preparat trójetylotetraminy (trientynę — Syprine), który jest lepiej tolerowany niż d-p i wykazuje mniej działań

niepożądanych. Niestety lek ten nie jest zarejestrowany w Polsce i terapia nim jest bardzo kosztowna. Preparat podaje się w dawce 0,75–1,25 g na dobę 0,5 godziny przed jedzeniem (tabletki po 0,25 g). Trientyna nie jest jednak wolna od działań niepożądanych; może powodować objawy tocznia rumieniowatego układowego oraz anemii czy białkomoczu [15].

Tetratiomolibdat, również niezarejestrowany w Polsce, bardzo rzadko stosowany w leczeniu WD, działa szybko i silnie. Obecnie jest stosowany jedynie w Stanach Zjednoczonych — głównie u pacjentów z objawami neurologicznymi, w celu uniknięcia jatrogennego pogorszenia stanu neurologicznego [16].

Autorzy amerykańscy podawali lek 55 osobom przez 8 tygodni, potem obserwowali je przez 3 lata i stwierdzili, że w porównaniu z pacjentami leczonymi d-p jatrogenne pogorszenie stanu neurologicznego występowało jedynie u 4% badanych w porównaniu z 50% w grupie leczonej d-p [16]. Jednak z powodu poważnych działań niepożądanych (anemia spowodowana niedoborem miedzi w szpiku kostnym) jego zastosowanie jest ograniczone.

Inną dostępną metodą terapeutyczną w WD jest jeszcze transplantacja wątroby. Wskazaniami do jej przeprowadzenia są obecnie piorunujące uszkodzenie wątroby i powikłania marskości wątroby niepoddające się leczeniu farmakologicznemu w ciągu 2 miesięcy od rozpoznania [6]. W piśmiennictwie można znaleźć opisy przypadków pacjentów z objawami neurologicznymi, których stan poprawił się po przeszczepieniu wątroby [17, 18]. Pojawiły się sugestie, że metodę tę można brać pod uwagę jako terapeutyczną u chorych z bardzo nasilonymi objawami neurologicznymi, nawet jeśli nie występują objawy jawnej niewydolności wątroby [19]. Jednak u niektórych chorych, mimo wykonania przeszczepu, poprawa stanu neurologicznego nie następuje [20], dlatego ten rodzaj leczenia u pacjentów z neurologiczną postacią WD pozostaje dyskusyjny i nie jest zalecany.

Większość pacjentów dobrze odpowiada na leczenie opisanymi wcześniej preparatami cynku i d-p. Monitorowanie leczenia WD polega głównie na badaniu wydalania miedzi z moczem, które w trakcie podawania d-p wzrasta wielokrotnie, zaś w przypadku terapii siarczanem cynku maleje.

Farmakoterapia WD prowadzi do negatywnego bilansu miedzi i wiązania jej w nietoksyczny związek, ale nie znosi defektu genetycznego. Dlatego ważne jest, by leczenie było prowadzone regularnie. Nawet krótkotrwała przerwa w nim może spowodować nawrót objawów klinicznych, które zwykle trudno się cofają. Główną przyczyną zgonów i/lub pogorszenia stanu klinicznego w czasie farmakoterapii jest nieregularne leczenie lub wręcz jego zaniechanie.

Profilaktyka choroby Wilsona

Ze względu na genetyczne podłoże WD bezwzględnie konieczna jest pełna diagnostyka choroby u rodzeństwa. Zaleca się też badanie dzieci pacjentów, chociaż ryzyko rozwoju choroby u nich jest znacznie mniejsze niż u rodzeństwa. Rozpoznanie WD w stadium przedklinicznym i rozpoczęcie leczenia niemal całkowicie chroni przed rozwinięciem się klinicznych objawów choroby.

PIŚMIENNICTWO

1. Westphal C. Uber eine dem Bilde der cerebrospinalen grauen Degeneration ahnliche Erkrankung des centralen Nervensystems ohne anatomischen Befund, nebst einigen Bemerkung uber paradoxe Contraction. Arch. Psychiatr. 1883; 14: 87.
2. Wilson S.A.K. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. Brain 1912; 34: 20–59.
3. Robertson W. Wilson's disease. Arch. Neurol. 2000; 57: 276–277.
4. Walshe J.M. Penicillamine — a new oral therapy for Wilson's disease. Am. J. Med. 1956; 21: 487–495.
5. Gromadzka G., Schmidt H., Genschel J. i wsp. 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.
6. Ala A., Walker A., Ashkan K., Dooley J., Schilsky M. Wilson's disease. Lancet 2007; 369: 397–408.
7. Członkowska A., Tarnacka B., Moeller C. i wsp. Unified Wilson's Disease Rating Scale — a proposal for the neurological scoring of Wilson's disease patients. Neurol. Neurochir. Pol. 2007; 41: 1–12.
8. Denning T. The neuropsychiatry of Wilson's disease: a review. Int. J. Psych. Med. 1991; 21: 135–143.
9. Członkowska A., Galewicz A., Rodo M. Observation on copper metabolism in Wilson's disease. Acta Univ. Caro. Med. 1973; 56: 175–178.
10. Gromadzka G., Schmidt H., Genschel J. i wsp. 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. Gen. 2005; 68: 524–532.
11. Barbosa E., Caramelli C., Bacheschi L. i wsp. Wilson's disease: magnetic resonance imaging (MRI) with clinical correlations in 16 cases. Rev. Paul. Med. 1993; 111: 407–411.
12. Sinha S., Taly A., Ravishankar S. i wsp. Wilson's disaese: cranial MRI observations and clinical correlation. Neuroradiology 2006; 4: 613–621.
13. Hoogenraad T. Wilson's disease. WB. Saunders Company Ltd, London–Philadelphia–Toronto–Sydney–Tokyo 1997.
14. Anderson L., Hakojarvi S., Boudreaux S. Zinc acetate treatment in Wilson's disease. Ann. Pharmacother. 1998; 32: 78–87.
15. Walshe J. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. Lancet 1982; 1: 643–647.
16. Brewer G., Hedera P., Kluin K. i wsp. Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolybdate: III. Initial therapy in the total of 55 neurologically affected patients and follow up with zinc therapy. Arch. Neurol. 2003; 60: 379–385.
17. Wu J., Huang C., Jeng L. Correlation of neurological manifestations and MR images in a patient with Wilson's disease after liver transplantation. Acta. Neurol. Scand. 2000; 102: 135–139.
18. Stracciari A., Tempestini A., Borghi A., Guarino M. Effect of liver transplantation on neurological manifestations in Wilson's disease. Arch. Neurol. 2000; 57: 384–386.
19. Geissler I., Heinemann K., Rohm S., Hauss J., Lamesch P. Liver transplantation for hepatic and neurological Wilson's disease. Transplant. Proc. 2003; 35: 1445–1446.
20. Stracciari G., D'Alessandro R., Pazzaglia P. No neurological improvement after liver transplantation for Wilson's disease. Acta. Neurol. Scand. 1995; 92: 405–408.