

# Diagnostika a léčba Wilsonovy choroby

---

Zpracoval:  
Prof. MUDr. Z. Mareček, DrSc.  
[marecek@cesnet.cz](mailto:marecek@cesnet.cz)

Wilsonova choroba (WD) je autosomálně dědičné onemocnění způsobená deficitem měď transportující ATPázy (ATP 7B) vedoucí ke kumulaci mědi v orgánech především v játrech a mozku. Deficit měď transportující ATPázy 7B vede k poruše exkrece mědi do žluče a inkorporaci do apoceruloplasminu. Následkem je hromadění mědi v mozku, játrech i v dalších orgánech. Kumulace mědi v orgánech vede k nadbytku volných radikálů a k poklesu redukovaného glutathionu. Následkem je peroxidace membránových lipidů, poškození proteinů bohatých na SH skupiny a poškození DNA.

## Genetika

Dědičnost je autosomálně recesivní. Prevalence choroby je udávána 1 : 25.000 - 30. 000, výskyt heterozygotních nosičů genu je 1/90 obyvatel. Wilsonova choroba je nejčastějším geneticky podmíněným poškozením jater u dětí.

Přímá molekulárně genetická analýza WD se datuje od r. 1993, kdy se podařilo klonovat cDNA z oblasti 13q14.3. Identifikovaný gen pro Wilsonovu chorobu byl označen jako ATP7B. Vykazoval 62% shodu s již dříve objevenou ATPasou (ATP7A), defektní u Menkesovy choroby. Genetický defekt vede k poruše transportu mědi z oblasti trans-Golgi do lysozomů a odtud do žluče a k poruše transportu mědi pro syntézu ceruloplasminu. Gen je velmi variabilní. Do dnešního dne bylo nalezeno více než 500 mutací. Nejčastější mutací ve střední Evropě je záměna histidinu za glutamin v pozici 1069 (H1069G), kterou má v této geografické oblasti 30 – 65% nemocných.

Pokrok v genetice Wilsonovy choroby byl významným přínosem pro diagnostiku WD u sourozenců a v asymptomatické fázi onemocnění.

## Klinický obraz

Klinický obraz Wilsonovy choroby je velmi různorodý. Wilsonova choroba je onemocněním mladšího věku. Maximum výskytu spadá do druhého až třetího desetiletí (13.– 25. rok) života. Jen raritně onemocnění začíná před 5. rokem nebo po 50. roce života.

Jaterní forma manifestu je typická pro dětský věk a adolescentní období. Neurologická forma je typem manifestace dospělých. Dominující formou manifestace zůstává forma neurologicko-psychiatrická tvořící více než 50% všech případů. Forma jaterní tvoří asi 30% všech případů. Asi v 15 % je onemocnění zachyceno jako forma asymptomatická.

Podle převažující symptomatologie rozlišujeme formu:

- neurologicko-psychiatrickou
- jaterní
- asymptomatickou
- fulminantní

Jsou možné i jiné formy manifestace – renální, kostní a kloubní, hemolytické ataky.

### Neurologicko-psychiatrická forma

– často začíná nenápadnými příznaky – lehký třes, zhoršení řeči, mikrografie. V rozvinuté fázi onemocnění dominuje dysartrie, dystonie, rigidita, třes, hyperkinézy. Řeč je postižena u většiny nemocných. Téměř vždy je přítomna i symptomatologie psychiatrická.

Neléčené onemocnění rychle progreduje a zcela imobilizuje nemocného. Postižení korové oblasti s poruchami intelektu je velmi pozdní. Při CT a MR mozku nacházíme změny nejenom v bazálních gangliích, ale i kortikální atrofii, mozečkové a kmenové změny.

Výraznější jaterní symptomatologie téměř chybí. Jaterní testy jsou téměř vždy v normě nebo jen mírně

elevované. Laparoskopicky je již přítomna rozvinutá jaterní cirhóza.

### **Jaterní forma**

- Wilsonova choroba může probíhat pouze pod obrazem jaterního onemocnění, bez jakékoliv klinicky zachytitelné neurologické symptomatologie.

Jaterní onemocnění se může manifestovat v pěti klinických formách:

- akutní hepatitida
- jaterní steatóza
- fulminantní jaterní selhání
- chronická aktivní hepatitida
- jaterní cirhóza

Onemocnění může probíhat pod obrazem akutní hepatitidy. Onemocnění může i několik let předcházet vlastní manifestaci Wilsonovy choroby a ve většině případu se i bez léčby zcela upraví.

Jaterní steatóza bývá zachycena náhodně po provedené jaterní biopsii pro nejasnou elevaci jaterních testů. Klinický obraz je většinou němý, v laboratorních nálezech je lehká elevace bilirubinu a transamináz. Obraz je snadno zaměnitelný s benigní hyperbilirubinemií Gilbertova typu.

S fulminantním jaterním selháním se setkáváme buď na začátku onemocnění u mladých jedinců, nebo u nemocných, kteří dlouhodobě přerušili léčbu. Obraz je velmi bouřlivý, s rychlou progresí, hemolytickou anémií (Coombs negativní), intenzivním ikterem a známkami hemolyticko-uremického syndromu. Postiženy jsou především ženy ve věku 18 – 22 let. Diagnostika je velmi obtížná především proto, že klasické laboratorní příznaky – nízká hladina ceruloplasminu a mědi mohou být zcela v normě a někdy dokonce elevovány. Diagnóza je opřena o vysokou exkreci mědi močí a vysokých obsahů mědi v jaterním punktátu. Jaterní punkce je obtížná pro koagulační poruchu (transjugulární biopsie).

Manifestace formou chronické hepatitidy se morfologicky ani klinicky neliší od jiných chronických hepatitid. Klinická i laboratorní symptomatologie je výrazná. Přítomen může být ikterus, elevace transamináz, hodnoty ceruloplasminu jsou často jen mírně snížené. Konstantně je přítomna závažná koagulační porucha.

Nejčastější formou jaterní manifestace je jaterní cirhóza. Je přítomna klinická i laboratorní symptomatologie - ikterus, elevace transamináz, konstantním nálezem je těžká koagulační porucha, hodnoty ceruloplasminu jsou sníženy. Je přítomna hepatosplenomegalie, ascites. Onemocnění má tendenci k rychlé progresi. Proto všechny etiologicky nejasné jaterní cirhózy u osob mladších 45 let by měly být vyšetřeny na možnost WD.

## **Diagnostika Wilsonovy choroby**

Klinický obraz umožňuje jen vyslovení podezření na Wilsonovu chorobu. Definitivní diagnóza se opírá o biochemická, histologická, izotopová, oftalmologická a genetická vyšetření. Diagnostika je v mnoha případech pozdní, již ve fázi ireverzibilních změn. Značná část nemocných (až 50%) dříve unikala diagnóze a umírala jako nepoznané fulminantní hepatitidy a juvenilní cirhózy nebo v neurologicko-psychiatrických zařízeních jako nejasné extrapyramidové syndromy a progredující demence.

Biochemické změny – základním screeningovým vyšetřením je stanovení hladiny ceruloplasminu v séru. Snížení je přítomno u více než 80% všech nemocných. U většiny nemocných je snížení velmi výrazné pod 0,1g/l. U 10 – 15 % nemocných se setkáváme s hodnotami, které jsou jen lehce pod normálním rozmezím. Snížení sérové mědi je rovněž konstantním nálezem, ale pokles je méně průkazný, než pokles hladiny ceruloplasminu.

Měď v moči – exkrece mědi močí vyšší než 1,5  $\mu\text{mol}/24\text{hodin}$  je konstantním nálezem u symptomatické formy WD. Vzestup exkrece je většinou několikanásobný (5 – 7  $\mu\text{mol}/24\text{hod.}$ ).

Vyšetření je možno zpřesnit vyšetřením exkrece mědi moči po podání penicilaminu – 3 dny podáváme 1200 mg penicilaminu a sledujeme odpady moči. Mělo by dojít alespoň k pětinasobnému vzestupu exkrece. Výsledek je často falešně pozitivní.

Měď v játrech – je nejpřesnějším diagnostickým parametrem a stanoví diagnózu WD. Normální hodnoty jsou nízké 25-50 µg Cu/g suché jaterní tkáň. Horní hranice pro heterozygoty Wilsonovy choroby je 250 µg/g suché jaterní tkáň. Hodnoty u nemocných s Wilsonovou chorobou se nejčastěji pohybují mezi 450 – 1200 µg/g.

Kayser – Fleischerův prstenec je typickým příznakem Wilsonovy choroby. Pro jeho detekci je nezbytné vyšetření štěrbinovou lampou a zkušený oftalmolog. Prostým okem je patrný jen u malého počtu nemocných. Je příznakem specifickým a potvrzuje diagnózu Wilsonovy choroby. Je přítomný u neurologické formy choroby, ale chybí až u 50 % nemocných s jaterní formou onemocnění. V asymptomatické fázi onemocnění je přítomen vzácně. U jiných onemocnění se vyskytuje raritně – např. dlouhodobá cholestáza u primární biliární cirhózy. Testy s radioaktivní mědí se v České republice neprovádí.

Genetické vyšetření je přínosné především v rodinách s prokázaným výskytem Wilsonovy choroby – sourozenci nemocných. Rutinně jsou prováděna pouze vyšetření na nejčastěji se vyskytující mutace, kompletní genetické vyšetření je časově náročnější. Negativní výsledek genetického vyšetření nevylučuje onemocnění, může se jednat i jinou genetickou mutaci.

Diagnostika v asymptomatické fázi je obtížnější – častěji se setkáváme s normálními hodnotami ceruloplasminu a mědi v séru i s normální exkrecí mědi moči, rovněž Kayser- Fleischerův prstenec často chybí. Výrazné zvýšení obsahu mědi v játrech je však přítomno u všech asymptomaticky nemocných. Hodnoty bývají vyšší než u nemocných v symptomatické fázi onemocnění.

## Indikace pro testování na Wilsonovu chorobu

Neurologicko – psychiatrické onemocnění mladých nemocných (dystonie, extrapyramidový sy, tremor, dysartrie, hypersalivace, hysterie, psychóza)  
Nejasná jaterní leze u dětí a mladých jedinců (juvenilní jaterní cirhóza, nonA-nonB– nonC chronická hepatitida, jaterní steatóza, jaterní porucha s hemolýzou, fulminantní jaterní selhání)  
Aminoacidurie, Fanconiho sy  
Nefrolitiáza u mladého jedince  
Hypourikemie  
Kayser-Fleischerův prstenec  
Sourozenci postižených jedinců  
Sunflower katarakta

## Terapie

Smyslem léčby je vyplavit kumulovanou měď z orgánů a snížit její toxicitu.

Dieta s nízkým obsahem mědi má jen okrajový význam a striktně je dodržována pouze v 1. roce léčby.

Lékem první volby je stále penicilamin (beta-beta dimethylcystein), který vytváří s mědí chelát, který je vylučován močí. Navíc má schopnost reaktivovat enzymy obsahující SH skupiny. Léčba penicilaminem je léčbou celoživotní a nesmí být na delší dobu přerušena. Při chronické léčbě je nejčastěji podáváno 900 – 1200 mg/den. Vyšší dávky jsou podávány výjimečně. Základní zásadou je začínat malou dávkou 150-300 mg/den. Plně léčebné dávky je dosahováno ve 3.-5. měsíci. Nasazení plně dávky hned v úvodu léčby je často provázeno řadou závažných nežádoucích příznaků a může vést k významnému a ireverzibilnímu zhoršení neurologické i jaterní symptomatologie. Nástup účinku je pomalý. Výraznější efekt je možno očekávat až po 4 - 6 měsících léčby. Na našem trhu je v současné době dostupný preparát – Metalcaptase cps 150 a 300 mg. Vzhledem k zvýšené spotřebě vitamínu B6 je nutné nemocným trvale podávat malou dávku Pyridoxinu (40-60mg/den).

Zinek – je dnes nejčastější alternativou léčby penicilaminem. Většina autorů jej však stále považuje až za lék druhé volby. Základním mechanismem účinku je stimulace syntézy metalothioneinu ve střevních buňkách a vytvoření slizničního bloku pro resorpci mědi a tím zvýšení exkrece mědi stolicí.

Běžná léčebná dávka 3 x 50 mg esenciálního zinku denně. Nástup účinku je ještě pomalejší než u penicilaminu. Při porovnání klinického efektu jsou oba typy léčení srovnatelné. Problémem zůstává přetrvávání vysokých koncentrací mědi v játrech. Léčba má nižší výskyt nežádoucích reakcí než léčba penicilaminem. V současné době se u nás zinek podává ve formě magistraliter připravovaného sulfátu (Zincum sulphuricum heptahydrát 198,5 mg v 1 tbl, 3x1 tbl denně). U pacientů s intolerancí Zn sulphuricum lze po schválení revizním lékařem zdravotní pojišťovny podávat zinek ve formě acetátu (Wilzin tbl 50 mg®, 3x1 tbl).

Další možnou alternativou je terapie triethylén tetraminem (TETA). Používá se u nás výjimečně, většinou jako varianta chelační terapie u pacientů s intolerancí penicilaminu. Preparát Trientine Dihydrochloride capsules 300 mg® je dostupný po schválení revizním lékařem zdravotní pojišťovny a jeho použití podléhá nahlášení na SÚKL.

Transplantace jater je jedinou možnou formou léčení fulminantní formy Wilsonovy choroby, kde má vynikající výsledky. Bez transplantace jater končí tato forma Wilsonovy choroby smrtí nemocného. Další indikací pro transplantace u WD jsou progredující jaterní selhání nereagující na medikamentózní terapii a pokročilá portální hypertenze s recidivujícím krvácením.

## Prognóza

Do objevu účinné terapie byla prognóza infaustní.

Nemocní umírali za 1-6 let od manifestace klinické symptomatologie. Taková je i dnes prognóza neléčených nemocných.

Penicilamin zásadně změnil prognózu onemocnění. Při zahájení léčby v asymptomatické fázi je možno zcela zabránit manifestaci onemocnění. Léčbou se daří výrazně zlepšit i velmi pokročilé případy. Nejhorší na terapii odpovídá psychiatrická symptomatologie. Prognóza nemocných s WD a s jaterní cirhózou s portální hypertenzí je 10x lepší než prognóza stejně pokročilých jaterních cirhóz jiné etiologie. WD není kontraindikací gravidity.