

Jasna Klen<sup>1</sup>, Jurij Janež<sup>2</sup>

## Wilsonova bolezen – pogled internista in abdominalnega kirurga

*Wilson's Disease – The Perspective of An Internist and An Abdominal Surgeon*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: akutna jetrna odpoved, kronična jetrna odpoved, Wilsonova bolezen, kelatorji, presaditev jeter

Wilsonova bolezen ali hepatolentikularna degeneracija je redka bolezen, ki nastane zaradi motnje v metabolizmu bakra in se navadno pojavi med 5. in 35. letom. Klinična slika je zelo pestra. Poleg jetrne odpovedi lahko pričakujemo tudi nevrološke ali nevropsihiatrične motnje. Včasih težko ločimo bolezen od ostalih akutnih oz. kroničnih jetrnih odpovedi, vendar nam je v veliko pomoč izmerjena količina ceruloplazmina v plazmi ali pa baker v 24-urnem urinu. Temeljno zdravljenje so kelatorji in presaditev jeter v primeru akutne odpovedi. V prihodnosti bo treba možnosti in varnost genetskega zdravljenja Wilsonove bolezni še osvetliti.

### ABSTRACT

KEY WORDS: acute liver failure, chronic liver failure, Wilson disease, chelators, liver transplantation

Wilson's disease or hepatolenticular degeneration is a rare disease caused by a disorder of copper metabolism and usually occurs between the ages of 5 and 35. The clinical picture is very diverse, in addition to liver failure, neurological or neuropsychiatric disorders can occur. It is sometimes difficult to distinguish the disease from other acute or chronic hepatic failures, but the measured amount of ceruloplasmin in plasma or copper in 24-hour urine is very helpful. Main therapy is treatment with chelators and transplantation in case of acute liver failure. However, gene therapy still needs to be clarified for use in the future, and current use needs to be further elucidated.

<sup>1</sup> Doc. dr. Jasna Klen, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; jasna.klen@gmail.com

<sup>2</sup> Doc. dr. Jurij Janež, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

## UVOD

Hepatolentikularna degeneracija ali Wilsonova bolezen (angl. *Wilson's disease*, WD) je redka monogenetska motnja v metabolizmu bakra (Cu), ki se deduje avtosomno recisivno. Vzrok bolezn je mutacija gena *ATP7B* (angl. *copper-transporting ATPase 2*), ki se nahaja na kromosomu 13q14.3 in kodira encim ATP-azo tipa B. Ima 21 eksonov in 20 intronov. Najbolje opredeljen je 5' neprepisan del, kar lahko vidimo na sliki 1. V jetrih je velikost kodirane mRNA 8 kilobaz (kb). Omenjeni gen so odkrili leta 1993 (1).

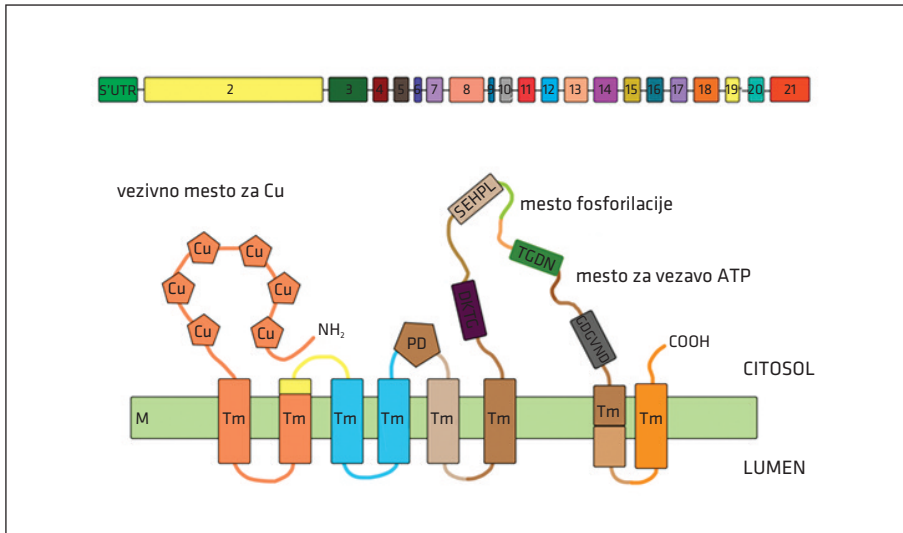
Najpogostejša mutacija v Evropi in Severni Ameriki je p.H1069Q, v Aziji pa p.R778L. Za WD zbolijo homozigoti ali sestavljeni heterozigoti. Trenutno je znanih 995 različnih mutacij, zato je težko postaviti molekularno diagnozo. Pri bolnikih z enakim genotipom se lahko bolezen kaže z različnimi kliničnimi znaki (2). Incidenca WD v Evropi znaša 1 na 30.000 prebivalcev. Prevalenca nosilcev gena pa je 1 na 100 prebivalcev (3). Ker v Sloveniji ni točnega

registra, predvidevamo, da naj bi bilo 10–20 bolnikov z WD (tako otrok kot odraslih), od tega sta dva bolnika potrebovala presaditev jeter.

## HOMEOSTAZA IN PATOFIZIOLOGIJA

### Fiziološke vloge bakra

Cu je redoks aktivni kovinski ion v sledovih in pomembno mikrohranilo ter služi kot kofaktor esencialnih encimov. Za normalno delovanje ga potrebujemo le v majhnih količinah. Povečano količino Cu najdemo v presnovno bolj aktivnih organih, kot so jetra, ledvice, srce in možgani. Vloga Cu v drugih tkivih je prikazana na sliki 2. Vpleta se v mnoge biološke oz. presnovne poti, kot so celično dihanje (mitohondrijske citokromoksidaze), aktivacija nevroendokrinih peptidov (peptidil- $\alpha$ -monooksigenaza), odstranjevanje prostih radikalov (superoxid dismutaza) v citosolu, pigmentacija (tirozinaza), izgradnja in očistek kateholaminov (dopamin  $\beta$ -monooksigenaza). Znano



**Slika 1.** Shematski prikaz zgradbe gena *ATP7B* (angl. *copper-transporting ATPase 2*) in domene beljakovine ATP7B. ATP7B se nahaja v hepatocitih in je večdomenska beljakovina z osmimi transmembranskimi vijačnicami, ki tvorijo tunel, ki s pomočjo hidrolize ATP črpa baker iz citosola v Golgijev aparat. Za poimenovanje zaporedja aminokislavin v beljakovini ATP7B se uporablja sistem enočrkvovnih oznak. Cu – baker, Tm – transmembranska domena (angl. *transmembrane*), PD – fosfatidna domena (angl. *phosphatase domain*).

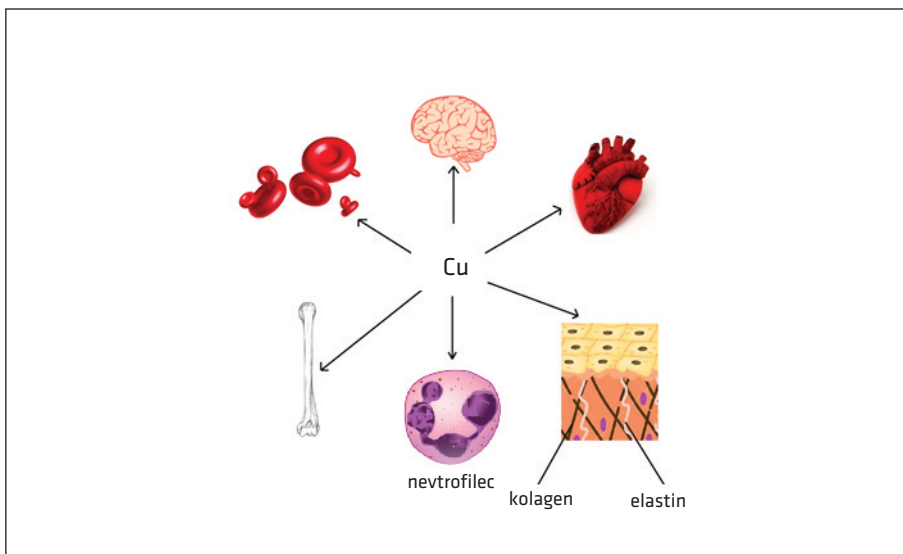
je, da je višek Cu škodljiv, saj katalizira Fentonovo reakcijo, kjer se tvori superoksidni anion. Cu lahko vpliva tudi na vrednosti maščob v krvi (4, 5).

### Homeostaza bakra

Cu je element, ki ga telo samo ne more proizvesti in ga zato vnašamo s hrano. Največ ga najdemo v naslednjih živilih: morskih sadežih (školjke), govedini, čokoladi, stročnicah, paradižniku, oreščkih in semenih. Koliko se ga bo vsrkalo v telo, pa je odvisno tudi od starosti, spola ali pa od zdravil, kot so npr. oralni kontraceptivi. Dnevno s hrano zaužijemo približno 0,5–2 mg Cu. Največ bakra se vsrka v želodcu in dvanajstniku, v črevesju pa se na dan vsrka približno 0,6–1,6 mg Cu. Po zaužitju se ga približno 25 % takoj izloči v blato, 50 % pa tvori komplekse z beljakovinami metalotionini, ki se sčasoma

izločijo z blatom (na dan se z blatom izloči 0,5–2 mg Cu). *De novo* vsrkani Cu se preko portalnega obtoka prenese v jetra, kjer se veže na ceruloplazmin (CP) in prenese v krvni obtok za dostavo v različna tkiva. V prebavni trakt se izloči 4,5 mg bakra na dan, in sicer 2 mg v sok trebušne slinavke in 2,5 mg v žolč. Odvečni baker se izloča z žolčem, pri čemer ne vstopa v enterohepatični obtok. Manj kot 5 % Cu kroži v serumu, večinoma vezanega na CP, lahko pa je v prosti obliki. V istem odstotku se izloča z urinom (4, 5).

Homeostazo Cu vzdržuje omrežje beljakovin, ki ga sestavljajo transmembranski prenašalci, citosolni nosilci beljakovin, metalotionini in encimi, ki za delovanje potrebujejo Cu. Pri homeostazi sodelujejo tudi beljakovine, ki ga ne vežejo neposredno, vendar uravnavajo dejavnost vezalcev



**Slika 2.** Prikaz različnih tkiv, kjer baker opravlja svoje fiziološke funkcije. Baker je zelo pomemben za zamreženje kolagena in elastina. Obe molekuli sta pomembni strukturni beljakovini v zunajceličnem matriksu v različnih vezivnih tkivih. Ustrezne količine bakra potrebujemo tudi za doseganje primerne kostne mase v dolgih kosteh, za normalen razvoj možganov in živčevja ter za delovanje encimov, ki so odvisni od bakra in vključeni v nastanek noradrenalina. Med drugim baker skrbi za elastičnost žil, kar je potrebno za vzdrževanje ustreznega krvnega tlaka. Krčljivost kardiomiocitov je pogojena z adenozintrifosfatom, ki je odvisen od mitohondrijskega bakra. Baker je ključen za dobro delovanje imunskega sistema, saj skupaj s cinkom deluje baktericidno in patogenom preprečuje znotrajcelično preživetje ter nadaljnji razsoj po telesu. Sodeluje pri presnovi železa (vsrkanje in tvorba hemoglobina). Cu – baker.

oz. prenašalnih beljakovin. Prenašalec Cu 1 (angl. *copper transporter 1*, CTR1) je homotrimer (polipeptid, sestavljen iz treh enakih podenot), ki oblikuje pore, ki delujejo kot ionski kanali in olajšajo transport Cu preko apikalne membrane enterocita. Pred privzemom skozi membrano pa se mora Cu iz hrane v oksidirani obliki ( $\text{Cu}^{2+}$ ) reducirati v  $\text{Cu}^{1+}$ . CTR1 se nahaja tako v področju apikalne membrane kot tudi v znotrajceličnih vezikularnih predelih.

Zatem se Cu s pomočjo prenašalne beljakovine za Cu, imenovane Atox1 (angl. *antioxidant 1 copper chaperone*) prenese do ATP7A (angl. *copper-transporting ATPase 1*) za privzem s pomočjo Golgijevega aparata (GA). Predvidevajo, da se nekaj Cu prenese tudi s pomočjo beljakovine COX17 (angl. *cytochrome c oxidase copper chaperone*) do citokrom oksidaze v mitohondriju in do superoksid dismutaze (SOD) s pomočjo prenašalne beljakovine za Cu. ATP7A je ključen pri izločanju Cu iz enterocitov. Cu se nato izloči v portalni obtok, kjer je vezan na serumske beljakovine, nato pa ga privzamejo hepatociti, kar je prikazano na sliki 3.

ATP7B sodeluje pri dveh pomembnih fizioloških procesih. ATP7B, ki se nahaja na GA, omogoča vgradnjo Cu v apoceruloplazmin in izločanje iz hepatocita v plazmo ter olajša proces izločanja Cu z žolčem. Neaktivnost ATP7B vodi v porušeno homeostazo Cu in posledično neaktivnost določenih encimov, ki so odvisni od Cu. Mitohondriji so ključni dejavnik za homeostazo Cu, saj so glavno mesto za uporabo Cu. Še vedno pa ni jasno, kako se Cu porazdeli med citosolnimi beljakovinami in beljakovinami, ki vežejo Cu v mitohondrijih.

CP je glikoproteinski plazemski  $\alpha$ -globulin, ki nastaja v jetrih. V telesu ima mnogo vlog. Odgovoren je za uravnavanje homeostaze Cu in železa, aktivnost feroksidaze, oksidira organske amine in preprečuje nastanek prostih radikalov. Med okužbo se poveča njegova sinteza in predstavlja beljakovino akutne faze. CP vsebuje šest ato-

mov Cu na molekulo (holoceruloplazmin) ali pa je brez atomov (apoceruloplazmin) (6, 5).

## Patofiziologija bakra

Okvarjena presnova Cu lahko privede do prekomernega odlaganja Cu predvsem v hepatocitih in živčnih celicah ter v ledvicah in roženici (1).

## Jetra

Jetra so centralni organ za uravnavanje systemskega ravnovesja Cu, prav tako imajo največjo tkivno izražanje ATP7B, ki je prenašalec Cu. Zato se WD najbolj zgodaj in najpogosteje izraža z jetrno okvaro.

Po zaužitju hrane se največ Cu vsrka v dvanajstniku in zgornjem delu tankega črevesja. Nato vstopa v enterocite, preko katerih se izloča v portalni obtok ter nato privzema v hepatocite. Beljakovina ATP7B je močno izražena v jetrih in pomaga pri vgradnji Cu v novo izgrajen CP in sodeluje tudi pri izločanju odvečnega Cu v žolč z eksocitozo (7). Pri mutaciji gena ATP7B je okvarjen prenos Cu v žolč. To ima za posledico nalaganje Cu v jetrih, posledično se razvije WD (slika 4) (8, 3). Ko je zmogljivost jeter za shranjevanje Cu presežena in so jetrne celice uničene, se Cu sprošča v kri in se nalaga v drugih organih.

## Možgani

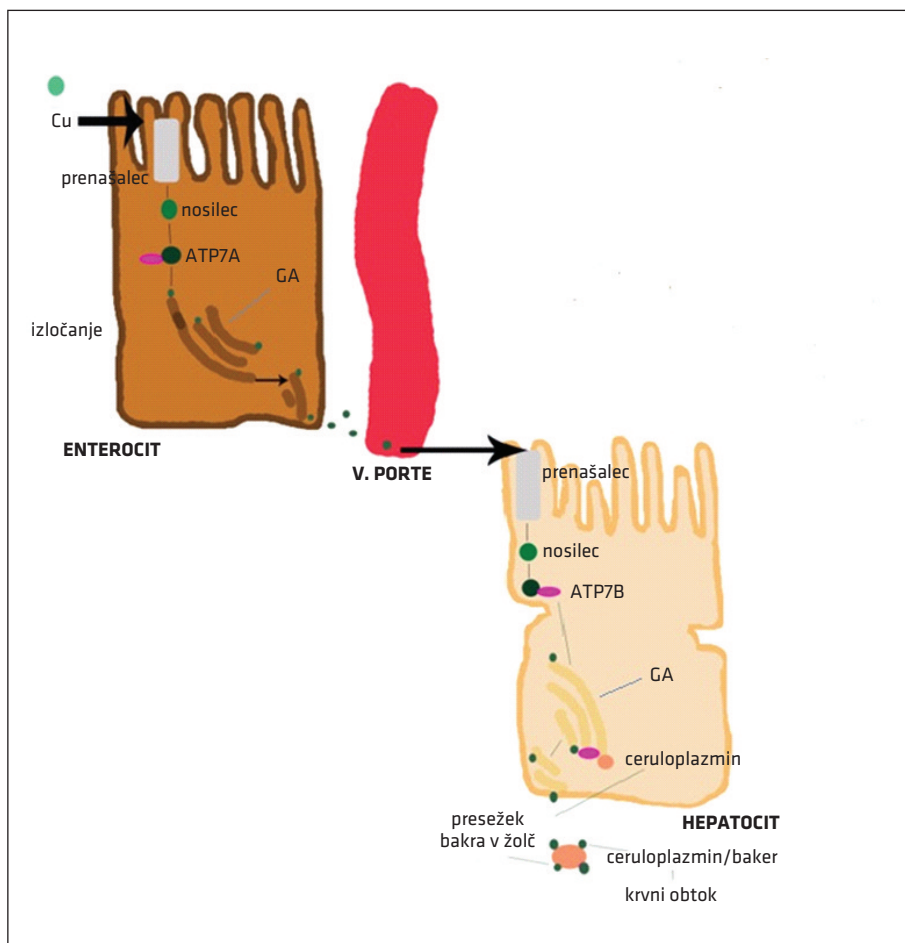
Cu je zelo pomemben element za razvoj in delovanje možganov. Sodeluje pri mnogih fizioloških procesih. Je pomemben kofaktor ali pa sestavni del encimov, ki so vključeni v redoks reakcije. V možgane prispe Cu iz periferije skozi krvno-možgansko pregrado. Znano je, da je v sivi možganovini več Cu. Največ se ga razporedi v črnem jedru (lat. *substantia nigra*) in sinjem jedru (lat. *locus coeruleus*) ter hipokampusu. Ključne celice v patofiziološkem nastanku WD so astrociti, ki so sestavni del krvno-možganske pregrade in zmanjšujejo toksične učinke Cu. Pri presežku Cu se število astrocitov

poveča, pride do celičnega edema le-teh ter nadzorovane izgradnje metalotioninov, ki povečajo zmožnosti skladiščenja Cu v astrocitih. Sčasoma pride do poškodbe astrocitov, nepravilnega delovanja krvno-možganske pregrade, prav tako so prizadeti nevroni in oligodendrociti. Patohistološka slika poškodbe možganov kaže na astroglizo,

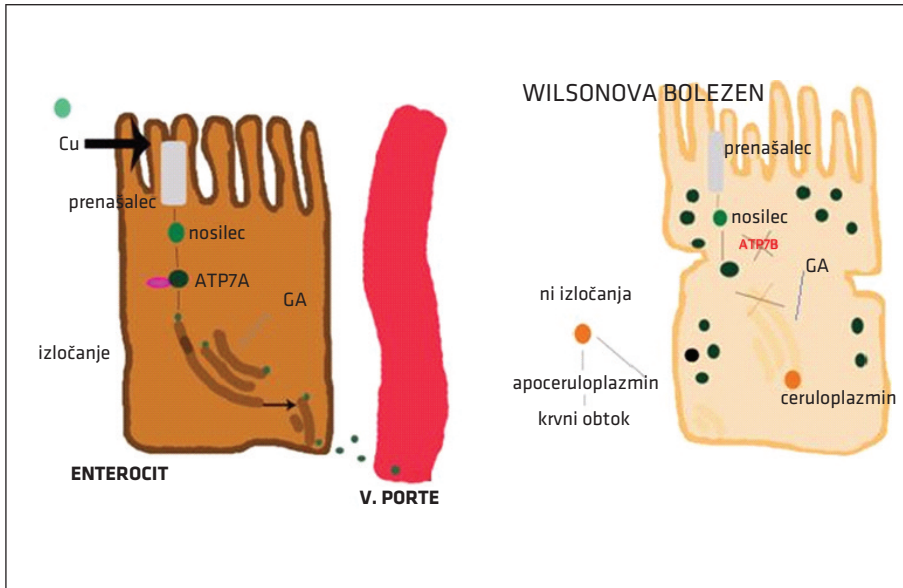
demielinizacijo in nekrozo, najpogosteje v bazalnih ganglijah, talamusu, malih možganih in možganskem deblu (5).

### Drugi organi

Ob masivni nekrozi hepatocitov pride do hitrega sproščanja Cu. Posledično se v nekaj dneh izrazito povišajo vrednosti le-tega



**Slika 3.** Shematski prikaz homeostaze bakra na celični ravni. Prva faza privzema in porazdelitve bakra sestoji iz prenosa bakra iz prebavil v portalni obtok ter privzema v hepatocite. Baker se s pomočjo prenašalca bakra 1 (angl. *copper transporter 1*, CTR1) vsrka iz lumna prebavil v citosol enterocita in se nato s pomočjo prenašalne beljakovine za baker imenovane Atox1 (angl. *antioxidant 1 copper chaperone*) prenese do beljakovine ATP7A na Golgijevem aparatu, ki služi za izločanje bakra iz celice. V portalnem obtoku se baker veže na serumske beljakovine, iz katerih se nato skoraj v celoti prenese v hepatocite, kjer se veže na apoceruloplazmin. V drugi fazi pride do izločanja holoceruloplazmina v kri. Višek bakra se iz hepatocitov izloči v žolč ter se nato iz telesa izloči skupaj z blatom. Cu – baker, ATP7A – angl. *copper-transporting ATPase 1*, ATP7B – angl. *copper-transporting ATPase 2*, GA – Golgijev aparat.



**Slika 4.** Prikaz patofiziologije Wilsonove bolezni (WD) na celični ravni. Pri WD pride do mutacije gena *ATP7B*, zato se višek bakra kopiči v jetrih ter drugih tkivih. Cu – baker, *ATP7A* – angl. *copper-transporting ATPase 1*, *ATP7B* – angl. *copper-transporting ATPase 2*, GA – Golgijev aparat.

v krvi, kar vodi v nastanek po Coombsu negativne hemolitične anemije. Cu lahko v eritocitih reagira z maščobami membrane ter zavira sulfhidrilno skupino glukoza-6-fosfat dehidrogenaze in glutation reduktazo. Ti procesi vodijo k oksidativni poškodbi hemoglobina in celičnih membran. Zaradi splenomegalije pa lahko v laboratorijskih izvidih najdemo znižane vrednosti levkocitov in trombocitov.

Nastanek rabdomiolize si lahko razlagamo z zavoro dejavnosti  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaze v mišičnih vlaknih s strani Cu. Cu v serumu, ki ni vezan na ceruloplazmin, se filtrira skozi epitelij ledvičnih tubulov in se izloča v urin. Do ledvične odpovedi vodijo prekomerne količine Cu v ledvičnem parenhimu. V primeru okvare skeletnega sistema je najbolj verjetna patofiziološka razlaga nalaganje Cu v hrustancu in sinovialni membrani, ki deluje preko izločanja sklepane tekočine in celic. Do demineralizacije kosti lahko pride tudi zaradi povečanega izločanja kalcija in fosfata z urinom. Zaradi

kronične okvare jeter pride tudi do zmanjšane delovanja osteoblastov.

Znano je, da se Cu nalaga v miokardu. Pri bolnikih lahko pride do pojava aritmij, kot je npr. atrijska fibrilacija, kardiomiopatij in avtonomne disfunkcije. Na ultrazvoku srca lahko najdemo zadebeljen medprekati pretin in zadnjo steno ter povečana prekata. Patohistološka slika miokardne okvare kaže na fibrozo, sklerozo intramiokardnih majhnih žil in fokalno celično vnetno infiltracijo (5).

## KLINIČNA SLIKA

Simptomi se lahko pojavijo v različnih življenjskih obdobjih od 5. do 35. leta starosti, najpogosteje pa pri otrocih in adolescentih. Klinična slika je zelo pestra.

## Jetra

V 40 % pride do poškodbe jeter, ki so glavni presnovni in sintetski organ. Jetra prav tako shranjujejo glikogen, železo in Cu. Poškodbe hepatocitov nastopijo kot posledice

dica povečanega oksidativnega stresa. Te spremembe lahko vodijo v fibrozo, cirozo in odpoved jeter. Okvara se po navadi izrazi kot nealkoholna zamaščenost jeter (steatoza ali steatohepatitis) ali pa najdemo le povišane vrednosti aminotransferaz. Prisotnost alela PNPLA3G (angl. *patatin-like phospholipase domain-containing 3*), predvsem GG-genotipa je povezana s steatozo. Včasih pa pri bolnikih naletimo na splenomegalijo kot posledico klinično neprepoznane ciroze s portalno hipertenzijo. WD se lahko kaže tudi kot prehodna zlatenica, ki nastane zaradi hemolize. Klinična slika jetrne odpovedi je zelo pestra in je posledica prepletanja več dejavnikov: genetskih, epigenetskih, hormonskih ter okoljskih.

Bolniki s cirozo so lahko brez kliničnih znakov – to obdobje bolezni imenujemo kompenzirani stadij. Pojavljajo pa se lahko nespecifični simptomi, kot npr. hujšanje, zmanjšan apetit, slabše splošno počutje in hitrejša utrujenost. V obdobju dekompenzacije se pojavijo pajkasti nevusi po koži hrbta in prsnega koša, hematomi zaradi motenj v strjevanju krvi, koža je srbeča in sivkasto-rumene barve. Skozi kožo prosevajo kolateralne vene. Pri telesnem pregledu najdemo skrčenost dlanske aponevroze, eritem. Lahko sta povečani obušesni žlezi. Na trebuhu, ki je žabje oblike zaradi ascitesa, pogosto vidimo popkovno kilo in razmaknitev premih trebušnih mišic (diastaza rektusov). Prav tako lahko otipljemo povečana jetra. Vidni so edemi spodnjih okončin. Pri ženskah zaradi endokrinih motenj nastopi oligo- ali amenoreja, pri moških feminizacija. Kasneje se lahko pojavi hepatična encefalopatija, spontano bakterijsko vnetje trebušnice, krvavitev iz varic požiralnika.

Pri zelo majhnem številu bolnikov lahko bolezen nastopi v obliki akutne jetrne odpovedi. Pomembno je, da ne spregledamo akutne po Coombsu negativne znotrajžilne hemolize, hude koagulopatije, relativno nizke ravnih transaminaz (v primerjavi z jetrno

okvaro, povzročeno z zdravili, ali akutnim virusnim hepatitisom), nizke vrednosti alkalne fosfataze, izrazite hiperbilirubinemije in encefalopatije. Poleg tega pa so bazalne vrednosti izločenega Cu v urinu desetkrat večje kot pri večini bolnikov z WD in same po sebi predstavljajo slabo prognozo. V takem primeru pride v poštev nujna presaditev jeter (1, 9).

### **Nevrološki in psihiatrični simptomi**

Prav tako se v 40 % primerov pojavijo težave s strani živčnega sistema, ki v 10–20 % vodijo v nevropsihiatrične težave. Razdelimo jih na distonični sindrom, sindrom ataksije in parkinsonizem. Po navadi se bolezen izrazi s simptomi vseh treh sindromov. Od ekstrapiramidnih znakov so pomembni tremor, horea in rigidna distonija. Najpogostejša oblika tremorja je nereden distonični tremor in je prisoten pri 55 % bolnikov pri postavitvi diagnoze. Viden je na distalnih delih zgornjih okončin in je lahko eno- ali obojestranski. Sčasoma pa je prisoten po celotnem telesu. Nehoteni gibi, ki so podobni tremorju in se imenujejo asteriks (ploskanje kril), se lahko pojavijo pri bolnikih z okvaro jeter, ki razvijejo encefalopatijo. Distonija je lahko fokalna, multifokalna, segmentna ali pa generalizirana in je prisotna pri vsaj tretjini bolnikov. Lahko nastane v področju obraza, žrela, trupa ali na okončinah. Motnji tvorbe govora oz. dizartriji se lahko pridružijo tudi počasni gibi jezika in ustno-obrazna diskinezija, vključujoč t. i. »*risus sardonius*«, ki ga najlažje opišemo kot neželjeno pačenje z odprtimi usti in skrčenjem zgornje ustnice. Pri nekaterih bolnikih je dizartija tako huda, da so nezmožni verbalnega sporazumevanja. V primeru nastanka motenj požiranja bolniki pogosto aspirirajo tekočino in hrano, kar lahko pripelje do pljučnice. Ker so prizadete faze požiranja, so podhranjeni (5).

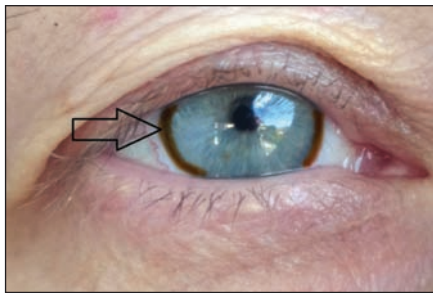
Bolniki imajo tudi simptome Parkinsonove bolezni, ki se lahko pojavijo v visokem odstotku (62 %) in se kažejo kot

upočasnjeno gibanje, oslABLJena obrazna mimika, podrsavajoča hoja in nezmožnost finih gibov. Pozorni moramo biti tudi na nezmožnost hoje peta-prsti in na tremor pri gibanju. Del klinične slike pa sestavljajo živahni refleksi, ki jih lahko uvrstimo v skupino piramidnih znakov. Vsekakor pa bolniki nimajo motene senzoričke. Pozorni moramo biti na pojav krčev, ki so predvsem generalizirani, migreno ter nespečnost (5).

Psihiatrične motnje nastopijo tako pri bolnikih, ki se že zdravijo, kot tudi pri tistih, ki se še ne. Katatonija, ki je psihomotorični sindrom in, kar je zelo pomembno, ni podtip shizofrenije, se lahko pojavi kot prvi znak WD. Pri 20 % bolnikov se lahko pojavijo vedenjske motnje v smislu razdražljivosti ali pa impulzivnosti (10). Pri mlajših bolnikih moramo pri pojavu depresije, nevroze, psihoze (redke), spremembe osebnosti vedno pomisliti tudi na WD (11). Depresivni bolniki so v velikem odstotku nagnjeni k samomorilnosti. Depresija ne nastane samo zaradi vedenja o kronični bolezni, temveč tudi zaradi nevroloških sprememb. Približno 18 % bolnikov ima bipolarno motnjo, ki je pogostejša pri WD kot pri zdravi populaciji istega spola in starosti. Seveda pa lahko tako pri simptomatskih kot asimptomatskih bolnikih naletimo na motnje pozornosti. Kognitivni upad je po navadi prisoten pri bolnikih z napredovalo, nezdravljeno WD, vsekakor pa imajo le-ti ohranjeno verbalno inteligenco in epizodični spomin (5).

## Ok

Kayser-Fleischerjevi (KF) obroči so sicer zelo patognomonični za WD, vendar se lahko pojavijo tudi pri primarni biliarni cirozi ali pa holestazi. Obroči so rjavkaste barve in se nahajajo okoli šarenice zaradi kopičenja Cu v Descemetovi membrani roženice, predvsem v zgornjem in spodnjem polu (slika 5). V 95 % so prisotni pri bolnikih s psihiatričnimi ali nevrološkimi simptomi, v 55–65 % pa pri jetrni okvari (12).



**Slika 5.** Kayser-Fleischerjev obroč.

## Drugi organski sistemi

WD se lahko izraža tudi v drugih organskih sistemih. V primeru ledvične okvare se lahko pojavijo hematurija, aminoacidurija, renalna tubularna acidoza in nefrolitiaz. S strani skeletno-mišičnega sistema se lahko kažejo težave kot osteoporoz, osteomalacija, osteoartritis, hondrokalcinoza, artralgijs in mialgijs. Zelo redko se pojavijo motnje ritma ali pa se razvije kardiomiopatija (13). Razjede v želodcu in dvanajstniku ter gastropatija so pogosti pri WD. V eni od raziskav so ugotovili 65,2-odstotno pojavnost gastropatij (14).

## DIAGNOSTIČNI ALGORITMI IN POTRDIČEV DIAGNOZE

Pri sumu na WD se odvzame kri za CP in določi bazalno 24-urno izločanje Cu v urin. Nizka vrednost serumskega CP (< 10 mg/dl ali < 100 mg/l) je značilna za WD, vendar so vrednosti lahko tudi normalne ali skoraj normalne. Rastopina CP je modra, v primeru povišanih vrednosti v serumu pa dobi zelenkast odtenek. Redko se poslužujemo biopsije jeter, saj gre za invaziven poseg. Na ta način lahko merimo parenhimsko količino Cu. Na drugi strani histološka slika ni patognomonična, vendar lahko opredeli stopnjo bolezni (1). V primeru prizadetosti jeter in nevropsihiatričnih simptomov lahko takrat, ko najdemo KF obroč in znižano koncentracijo CP (< 0,2 g/l) ter zvišan Cu v 24-urnem urinu, zagotovo potrdimo diagnozo. Biopsijo jeter s kvantifikacijo vsebnosti Cu v jetrnem



tkivu naredimo, ko imamo KF obroč in CP nižji ali višji od 0,2 g/l ter ob tem normalen ali zvišan Cu v 24-urnem urinu. Prav tako pa je biopsija zaželena v primeru, ko ne najdemo KF obroča, v laboratorijskih najdbah pa so vrednosti CP nižje od 0,2 g/l in je Cu v 24-urnem urinu zvišan. Če izmerimo več kot 250 µg/g suhe teže Cu, je diagnoza potrjena. Če je Cu pod 50 µg/g, pa je diagnoza izključena. V primeru, da je rezultat med obema omenjenima vrednostma, je potreben odvzem krvi za genetsko testiranje, ki je z leti vse bolj zanesljivo (13). S pomočjo teh vrednosti je možno izračunati točke po leipziški diagnostični lestvici (15). Če bolnik doseže več kot štiri točke, obstaja velika verjetnost, da ima WD.

Pri Wilsonovi bolezni lahko najdemo pozitivna protitelesa proti jedrnim antigenom (angl. *antinuclear antibody*, ANA) in proti gladkim mišicam (angl. *anti-smooth muscle antibody*, ASMA) ter povišano raven imunoglobulinov G.

Pri bolnikih s sumom na WD je treba opraviti natančen nevrološki pregled. Vsekakor pa je treba narediti slikovno diagnostiko, torej CT- ali MR-slikanje glave. Na MR-sliki je najpogostejša in najbolj tipična najdba hiperintenzivnost globus palidusa, striatuma in možganskega debla, predvsem pri T2-poudarjenem slikanju. Najbolj značilna je sprememba imenovana »obraz velike pande«, v predelu srednjih možganov, manj pogosta pa je »majhna panda« v predelu ponsa. Razpršena atrofija se razvije pri najtežjih primerih v subkortikalnih predelih in v možganskem deblu. Priročen je transkranialni UZ, kjer najdemo hiperhogenost v lentikularnem jedru. Poleg špranjske svetilke lahko za ugotavljanje depozitov Cu v očesu uporabimo tudi optično koherentno tomografijo (angl. *optical coherence tomography*, OCT). Obe sta ustaljeni diagnostični metodi v oftalmologiji. Najnovejše raziskave kažejo, da lahko pride v sklopu WD tudi do poškodbe očesnega živca in mrežnice (5).

## ZDRAVLJENJE

Cilj zdravljenja WD je odstranitev nakopičenega Cu iz tkiv in zaščita pred ponovnim nalaganjem. Zagotovo pa je zdravljenje dosmrtno. Trenutno so na voljo dieta, zdravila in presaditev jeter.

### Dieta

Kljub dolgoletnim raziskovalnim naporom so mnenja glede diete brez vsebnosti Cu deljena. Omenjena dieta lahko predstavlja breme za bolnike, prav tako pa lahko vodi v podhranjenost (16). Priporočljiv dnevni vnos Cu je 0,9 mg. V prvem letu zdravljenja se morajo bolniki izogibati hrani z visoko vsebnostjo Cu. Dieto vedno kombiniramo z zdravili, na ta način lahko odložimo začetek bolezni in nadzorujemo napredovanje. Vedno je potreben posvet z dietetikom, posebej pri vegetarijancih. Bolnike je treba opozoriti, naj se izogibajo pitju vode iz vodovoda, sestavljenega iz bakrenih cevi, ali uživanju hrane iz bakrenega posodja.

Znano je, da imajo bolniki z WD nizke vrednosti vitamina E v serumu in jetrih. Vitamin E, ki je antioksidant, se lahko uporablja kot dodatek k zdravljenju, čeprav kakovostnih raziskav, ki bi to proučevale, še ni bilo (17).

### Zdravila

V uporabi so kelatorji. To so snovi, ki glede na svojo strukturo selektivno vežejo kovinske katione in tako oblikujejo stabilno strukturo, podobno obroču. Trenutno razpolagamo z zdraviloma D-penicilamin in trientin hidroklorid. Znana pa sta še dimerkaptosukcinin in tetrahiomolibdat.

D-penicilamin je dimetiliran cistein, ki odstranjuje višek Cu iz tkiv, in sicer z izločanjem z urinom. Vendar pa se lahko nevrološki simptomi poslabšajo, saj se ob takem zdravljenju lahko poviša količina Cu v možganih (18). V dveh do šestih mesecih lahko pričakujemo izboljšanje delovanja jeter in kliničnih znakov. S podaljšanim zdravljenjem se lahko fibroza in ciroza do neke mere

izboljšata. Da se izognemo neželenim učinkom, začnemo zdravljenje z nižjimi odmerki, in sicer 125–250 mg na dan z zvišanjem do maksimalnega odmerka 1.000–1.500 mg na dan, razdeljenega na dva do štiri odmerke. Vzdrževalni odmerek je lahko 15 mg/kg. Ko zvišamo odmerek, se poveča količina Cu v urinu. Vedno moramo biti pozorni na redne kontrole celotne krvne slike, analize urina in serumskega kreatinina, in sicer po prvem tednu zdravljenja, nato tri mesece zaporedoma, zatem na tri mesece do tarčnih vrednosti, ob uravnoteženju zdravljenja pa dvakrat letno.

Zdravilo ima številne neželene učinke. Tako kot pri vseh zdravilih lahko nastopijo alergijska reakcija, težave s strani gastrointestinalnega trakta – kot so bolečina v trebuhu, izguba apetita, driska, zmanjšana zmožnost okušanja –, različne okužbe, bolečine v sklepih, oteženo dihanje, krvavitve, hematomi, glivične okužbe v ustni votlini, nepojasnjena utrujenost in težave s kožo. Lahko se pojavijo tudi simptomi, podobni lupusu, Wegenerjevi granulomatozi ali miasteniji gravis (18).

Tudi trientin je kelator, vendar pa imamo malo podatkov glede farmakokinetike. Raziskava iz leta 2018 je pokazala, da je farmakokinetika pri zdravi populaciji in pri obolelih z WD pravzaprav enaka. Črevesno vsrkanje se zgodi transcelularno, v analogni smeri fizioloških poliaminov, kot je spermin, s t. i. spermin-kompetitivnim inhibitorym trientin privzemom. Torej na biološko razpoložljivost trientina vpliva spremenljiva koncentracija fizioloških poliaminov v prebavilih, ki se zvišajo s hranjenjem. Trientin bo vezal Cu, ki je v prebavilih, in tvoril kompleks, ki se slabo absorbira in se zato izloča v blato. Bolnikom se svetuje, da vzamejo zdravilo 30 minut pred obrokom. Učinkovit je pri bolnikih, ki ne prenašajo penicilamina, in pri primarnem zdravljenju dekompenzirane jetrne bolezni. Ima manj neželenih učinkov. Začetni odmerek je 20 mg/kg na dan (250 mg), razdeljeno na dva do tri odmer-

ke na dan. Tudi pri trientinu lahko opazimo poslabšanje nevrološke simptomatike, vendar manj pogosto kot pri penicilaminu. Od neželenih učinkov se lahko pojavljajo: hemoragični gastritis, izguba okusa, urtikarija, vnetje črevesja ali dvanajstnika. Ker zdravilo vpliva na mitohondrijsko presnovo železa, se lahko pojavi sideropenična anemija (19).

Pri zdravljenju pa si lahko pomagamo s cinkovimi solmi (po navadi sulfat, acetat in glukonat). Le-te delujejo tako, da se vpletajo v privzem Cu iz prebavil s spodbujanjem metalotionina, ki kelira Cu in na ta način preprečuje vsrkanje preko enterocitov ter omogoča izločanje z blatom. Priporočeni odmerek je 150 mg na dan, razdeljeno na tri odmerke. Na srečo ima malo neželenih učinkov, pojavi se lahko draženje želodca, občasno tudi poslabšanje delovanja jeter (3).

## Gensko zdravljenje

V zadnjem času so naredili velik korak tudi v nadomestnem genskem zdravljenju. Z razvojem sistema gruče enakomerno prekinjenih kratkih palindromnih ponovitev (angl. *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*, CRISPR) in podobnimi metodami lahko urejamo genom, sedaj tudi *in vivo*. Še vedno je prezgodaj ugibati, ali bi bila omenjena metoda uporabna pri bolnikih z WD. Vendar pa bi lahko pri osebah, ki imajo monogenetsko avtosomno recesivno bolezen, gensko popravili vsaj enega od okvarjenih alelov in morda tako ozdravili bolezen (20).

## Presaditev jeter

Ena od možnosti zdravljenja WD je presaditev jeter. Indikacije za presaditev pri WD še vedno niso povsem jasne. Zagotovo se čimprejšnje presaditve jeter poslužimo v primeru akutne jetrne odpovedi v sklopu WD, sicer je smrtnost pri teh bolnikih 100-odstotna. Presaditev jeter pride v poštev pri kronični okvari jeter, ki se postopno poslabšuje in vodi v jetrno cirozo ter portalno

hipertenzijo, kljub ustreznemu farmakološkemu zdravljenju. Za presaditev jeter se lahko odločimo tudi, kadar se nevrološki status hitro poslabšuje kljub učinkovitosti kelatorjev ali vezalcev, čeprav je ta indikacija še vedno tema številnih razprav in še ni dokončno dorečena. Različni avtorji poročajo o svojih bolnikih z WD, pri katerih so kljub ohranjenemu delovanju jeter napravili presaditev zaradi napredujočega slabšanja nevrološkega stanja. Le-ta naj bi se znatno izboljšal pri večini bolnikov (tudi do 90 %) (20).

## ZAKLJUČEK

Ko naletimo na bolnika z akutno ali kronično okvaro jeter, je pomembno, da pomislimo na WD, čeprav je bolezen redka. Ker se bolezen sprva mnogokrat izrazi z nevro-

loškimi znaki, bi bilo smiselno tesno sodelovanje z nevrologi. Prav tako bi v prihodnje potrebovali center, kjer bi imeli možnost zdraviti redke bolezni na enem mestu, kar bi veljalo tako za odraslo kot tudi pediatrično populacijo. Na ta način bi imeli boljši nadzor nad omenjenimi boleznimi, v prihodnosti bi lahko uporabljali boljše metode zdravljenja. Najprej pa bi morali vzpostaviti register, ki ga trenutno v Sloveniji nimamo. Vemo pa, da je bila presaditev jeter v zadnjih letih opravljena pri le dveh odraslih osebah z WD zaradi akutne jetrne odpovedi.

## ZAHVALA

Avtorja se najlepše zahvaljujeva oblikovalcema slik, Juretu Klenu, ing. fotografije, in Marku Kolencu.

**LITERATURA**

1. Roberts EA. Update on the diagnosis and management of Wilson disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018; 20 (12): 56.
2. Sánchez-Monteaugudo A, Álvarez-Saucó M, Sastre I, et al. Genetics of Wilson disease and Wilson-like phenotype in a clinical series from eastern Spain. *Clin Genet.* 2020; 97 (5): 758–63.
3. Kelly C, Pericleous M. Wilson disease: More than meets the eye. *Postgrad Med.* 2018; 94 (1112): 335–47.
4. Polishchuk EV, Concilli M, Iacobacci S, et al. Wilson disease protein ATP7B utilizes lysosomal exocytosis to maintain copper homeostasis. *Dev Cell.* 2014; 29 (6): 686–700.
5. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4 (1): 21.
6. Wang B, Wang XP. Does ceruloplasmin defend against neurodegenerative diseases? *Curr Neuropharmacol.* 2019; 17 (6): 539–49.
7. Lutsenko S. Human copper homeostasis: A network of interconnected pathways. *Curr Opin Chem Biol.* 2010; 14 (2): 211–7.
8. Tang N, Sandahl TD, Ott P, et al. Computing the pathogenicity of Wilson's disease ATP7B mutations: Implications for disease prevalence. *J Chem Inf Model.* 2019; 59 (12): 5230–43.
9. Ahmed A, Keeffe EB. Liver chemistry and function tests. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease.* 10th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; c2016. p. 1243–53.
10. Braga CM, Pina I de F, Cantilino A et al. Catatonia- not only a schizophrenia subtype: A case report of Wilson's disease. *Braz J Psychiatry.* 2019. 41 (5): 460–2.
11. Kułak-Bejda A, Waszkiewicz N, Galińska-Skok B, et al. Primarily depression manifestation of Wilson's disease – case report. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020; 190: 105651.
12. Low QJ, Siaw C, Lee RA, et al. Kayser-Fleischer rings and Wilson's disease. *QJM.* 2020; 113 (9): 693–4.
13. Štabuc B. Bolezni prebavil. In: Košnik M, Štajer D. *Interna knjiga.* Ljubljana: Buča; 2018. p. 668–71.
14. Antczak-Kowalska M, Członkowska A, Litwin T, et al. Gastropathy in patients with Wilson disease. *Scand J Gastroenterol.* 2020; 55 (1): 14–7.
15. Ferenci P. Diagnosis of Wilson disease. *Handb Clin Neurol.* 2017; 142: 171–180.
16. Russell K, Gillanders LK, Orr DW, et al. Dietary copper restriction in Wilson's disease. *Eur J Clin Nutr.* 2017; 72 (3): 326–31.
17. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update. *Hepatology.* 2008; 47: 2089–111.
18. Baldari S, Di Rocco G, Toietta G. Current biomedical use of copper chelation therapy. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (3): 1069.
19. Pfeiffenberger J, Kruse C, Mutch P, et al. The steady state pharmacokinetics of trientine in Wilson disease patients. *Eur J of Clin Pharmacol.* 2018; 74 (6): 731–6.
20. Catana AM, Medici V. Liver transplantation for Wilson disease. *World J Hepatol.* 2012; 4 (1): 5–10.

Prispelo 10. 9. 2020