



Wilsonova bolest: današnji stavovi u dijagnostici i terapiji

M. Kalauz, S. Telarović¹, H. Ljubić²

SAŽETAK - Wilsonova bolest je autosomno recesivni poremećaj transporta bakra koji dovodi do prekomjernog nakupljanja tog metala u jetri, mozgu i rožnici. Radi se o rijetkoj bolesti s različitom prevalencijom ovisno o geografskom području, a javlja se otprilike u 1 od 30.000 do 80.000 ljudi. Gen za WB sekvencioniran je 1993.godine, a nalazi se na 13. kromosomu (13q14.3). Kodira transmembransku P-tip ATPazu (ATP7B) koja sudjeluje u transportu bakra te se naziva ATP7B gen. Bolest se klinički može manifestirati jetrenim, neurološkim i psihijatrijskim simptomima ili njihovom kombinacijom. U dijagnostičkom se postupku služimo kombinacijom različitih kliničkih i laboratorijskih pokazatelja s obzirom da ni jedan parametar sam po sebi nije dovoljno pouzdan za definitivno postavljanje dijagnoze. Napredovanjem laboratorijskih tehnika mutacijske analize postaju dio dijagnostičkog algoritma, a osobito su korisne u bolesnika s dvojbjenim kliničkim i laboratorijskim nalazima. Obiteljski probir je obvezatan u svih prvih srodnika bolesnika. Rana dijagnoza Wilsonove bolesti je presudna, jer ako se bolest ne liječi dovodi do razvoja teških komplikacija i smrtnog ishoda. Cilj liječenja je smanjiti toksičnu koncentraciju bakra u tkivima pojačavanjem njegove ekskrecije mokraćom ili smanjenjem apsorpcije u crijevu. Medikamentno liječenje uključuje primjenu keli-
rajućih tvari kao što su penicilamin i trientin kao i preparata cinka. Transplantacija jetre je terapijska opcija u slučajevima akutnog zatajenja jetre odnosno u slučajevima uznapredovale bolesti jetre koja ne reagira na medikamentnu terapiju. Nije indicirana u bolesnika koji se prezentiraju dominantno neurološkim simptomima.

Ključne riječi: Wilsonova bolest, dijagnostika, terapija

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za unutrašnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Zagreb, Hrvatska

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za neurologiju, Zagreb, Hrvatska

² Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Zagreb, Hrvatska

UVOD

Wilsonova bolest (WB) je rijetka autosomno recesivna nasljedna bolest metabolizma bakra. Osnovni defekt je poremećaj ekskrecije bakra u žuč što dovodi do prekomjernog nakupljanja tog metala u različitim organima, ali dominantno u jetri, mozgu i rožnici. Ovisno o geografskom području, incidencija bolesti je 1:30000-80000 (1). Simptomi se u većine bolesnika javljaju do 30. godine života. Važno je naglasiti da je WB progresivni poremećaj koji, s obzirom na vrlo šaroliku kliničku sliku, može ostati neprepoznat, te ako se ne liječi, dovesti do razvoja teških komplikacija i smrtnog ishoda.

MOLEKULARNA PATOGENEZA

Protekla dva desetljeća donijela su značajan napredak u poznavanju patogeneze, stanične biologije i molekularne genetike WB, dok još uvijek postoje brojne kontroverze vezane za dijagnostiku i terapiju tog poremećaja. U ljudskom hepatocitu ATP7B protein predstavlja jedan segment u složenom metabolizmu bakra čiji se putovi sve više rasvjetljavaju na molekularnoj razini (2). Bakar se apsorpira u želucu i duodenumu te se prenosi portalnim venskim sustavom do jetre, glavnog organa za održavanje uredne homeostaze bakra. Bakar se unosi u hepatocit transportnim proteinom (CTR1) na sinusoidalnoj strani hepatocita. Specifični *chaperon* bakra, označen kao ATOX1, doprema bakar do proteina WB, ATP7B proteina koji posreduje dalje pri prijenosu bakra u transgolgijev aparat i ceruloplazmin te, u stanju preopterećenja bakrom, pri ekskreciji bakra u žuč (2). Disfunkcija ATP7B proteina dovodi do prekomjernog nakupljanja bakra u jetri i mozgu što dovodi do razvoja jetrenih i neuroloških simptoma WB.

KLINIČKA GENETIKA

Gen za WB sekvencioniran je 1993. godine, a nalazi se na 13. kromosomu (13q14.3) (3,4,5). Sadrži 21 ekson koji se protežu odsječkom DNA veličine 100kb, a kodira protein od 1465 aminokiselina, transmembransku P-tip ATPazu koja sudjeluje u transportu bakra te se, prema proteinu koji kodira, naziva ATP7B gen. Transmembranski ATP7B protein sadrži više funkcionalnih domena: šest domena za vezanje i transport bakra (*Metal Binding Sites*, MBS), transdukcijsku domenu za prijetvorbu energije dobivene ATP hidrolizom koja se potom koristi za transport kationa, fosforilacijsku dome-

nu, domene za vezanje nukleotida i osam hidrofobnih transmembranskih sekvenci (6).

U bazu podataka Organizacije za ljudski genom do sada je upisano oko 400 različitih mutacija koje su raspoređene duž ATP7B gena, a uključuju *missense* i *nonsense* mutacije, delecije i insercije (7). Zbog toga je raširenost genotipova WB vrlo kompleksna i većina bolesnika su združeni heterozigoti i imaju dvije različite mutacije. Ipak, općenito gledano, u pojedinoj populaciji prevladava nekoliko najčešćih mutacija dok se neke rijetke mutacije nađu samo u jednog bolesnika ili obitelji. Skupina autora iz Češke i Slovačke izvijestila je da se određivanjem pet najčešćih mutacija u njihovoj populaciji može otkriti 70% mutiranih alela WB (8).

Najčešća mutacija u bijeloj populaciji je točkasta mutacija H1069Q koja se nalazi na 14. eksonu gena za WB i to unutar domene koja je zadužena za vezanje nukleotida čime ta mutacija drastično smanjuje afinitet vezanja za ATP. S najvećom učestalosti javlja se u Poljskoj i istočnoj Njemačkoj, a opada prema zapadu i jugu. Oko 50%-80% WB bolesnika iz tih područja nosi barem jedan alel s tom mutacijom, s frekvencijom alela između 30% i 70% (9). Južno od Alpa ta se mutacija javlja rijetko tako da je na Sardiniji uopće nema. Prema genotipsko-fenotipskoj analizi smatra se da je klinička slika bolesnika koji nosi tu mutaciju nešto lakša, a pojava simptoma u nešto kasnijoj životnoj dobi nego za mutacije kod kojih dolazi do pomaka okvira čitanja (što je najčešći slučaj kod delecija i insercija nukleotida u DNA sekvenci) ili prestanka sinteze proteina (*nonsense* mutacija). Slično je i u složenih heterozigota kada se H1069Q pojavljuje u kombinaciji s takvim, ozbiljnijim, mutacijama (10). Druge češće mutacije u centralnoj i istočnoj Europi nalaze se na eksonu 8 (2299insC, G701S), eksonu 15 (3400delC) i eksonu 13 (R969Q). Frekvencija alela kod tih je mutacija manja od 10% (9).

KLINIČKA PREZENTACIJA

Osnovna promjena kod WB je poremećaj ekskrecije bakra u žuč te posljedično prekomjerno nakupljanje u različitim organima i tkivima, dominantno u jetri i mozgu. Iako se bolest može manifestirati u bilo kojoj životnoj dobi (3-60 godina), 80% bolesnika razvija simptome bolesti do 30. godine života. Prezentacija bolesti iznimno je rijetka prije pete i nakon pedesete godine života. Klinički, bolest se može manifestirati vrlo različito te je za postavljanje sumnje i rane dijagnoze vrlo važno poznavati različite oblike prezentacije bolesti (ta-

Tablica 1. Klinička prezentacija Wilsonove bolesti

Bolest jetre

- Povišene vrijednosti jetrenih enzima
- Kronični hepatitis
- Ciroza (kompenzirana ili dekompenzirana)
- Fulminantno zatajenje jetre (+/- hemolitička anemija)

Neurološka bolest

- Tremor
- Poremećaj govora
- Distonija
- Koreiformne kretnje
- Parkinsonizam ili akinetsko rigidni sindrom
- Poremećaj hoda
- Pseudobulbarna paraliza

Oftalmološki simptomi

- KF prsten
- Katarakta poput suncokreta

Psihijatrijski poremećaji

- Depresija
- Neuroza
- Promjene osobnosti
- Psihoza

Ostali sustavi

- Bubrežni poremećaji: aminoacidurija i nefrolitijaza
- Hematopoetski: anemija, leukopenija, trombocitopenija
- Koštano-zglobni: osteoporoza, deformiteti kostiju i zglobova

blica 1). Bolesnik s WB može imati izolirano jetrene, neurološke ili psihijatrijske simptome ili pak kombinaciju tih simptoma.

HEPATOLOŠKA PREZENTACIJA WB

Jetrena bolest javlja se u otprilike 40% bolesnika, a može se manifestirati cijelim spektrom poremećaja od asimptomatskog zbivanja praćenog povišenim jetrenim enzimima, preko kroničnog hepatitisa, ciroze jetre pa sve do fulminantnog zatajenja jetre.

S obzirom na ograničenja laboratorijskih testova koji se koriste pri postavljanju dijagnoze WB ponekad je teško razlikovati jetreni oblik WB prema bolestima jetre druge etiologije. Isto tako, na WB treba misliti kod svakog bolesnika s patološkim nalazima jetrenih funkcionalnih testova te je u sklopu dijagnostičke obrade kod takvog bolesnika nužno učiniti pretrage koje upućuju na poremećaj metabolizma bakra. Ako se bolest ne prepozna u još uvijek reverzibilnoj fazi, može progredirati i bolesnik umrijeti od zatajenja jetre. Iako je Wilsonova bolest rijetka, oko 6-12% zatajenja jetre čini

baš Wilsonov fulminantni hepatitis (11). Akutni fulminantni hepatitis također je teško razlikovati od ostalih oblika bolesti jetre koji mogu dovesti do akutnog zatajenja (virusni, toksični hepatitis, ishemijski poremećaji). Brza dijagnoza u toj situaciji može biti teška, ali na Wilsonov fulminantni hepatitis treba posumnjati u svim slučajevima kada nalazimo kombiniranu anemiju, izrazitu žuticu i ne osobito visoke vrijednosti aminotransferaza u mlade ženske osobe (12). U bolesnika koji se prezentiraju bolešću jetre neurološka simptomatologija može se javiti 2-5 godina kasnije (13).

NEUROLOŠKA PREZENTACIJA WB

S obzirom na predilekciju nakupljanja bakra u bazalne ganglije, neurološka manifestacija WB najčešće obuhvaća ekstrapiramidne simptome i znakove (14). Veći depoziti tog metala jasno se prikazuju na magnetskoj rezonanciji mozga. Ovisno o mjestu i intenzitetu nakupina simptomi variraju od tek diskretnih do vrlo izraženih (15). WB se klinički najčešće očituje smetnjama govora te tremorom. Patognomonično za tu bolest jest da je tremor u nekih bolesnika vrlo velike amplitude te podsjeća na mahanje krilima (*flapping* tremor). Poremećaji govora najčešće su u obliku dizartrije, ponekad i disfonije, a nisu rijetki ni poremećaji gutanja. Bolesnici nadalje mogu imati distoniju različite lokalizacije i različitog opsega zahvaćenosti dijelova tijela, koja je najčešće fokalna ili multifokalna s afekcijom stopala i šaka. U nekih bolesnika dominira slika akinetsko-rigidnog parkinsonizma, a u drugih pak atetotske, koreiformne i ostale hiperkineze. Bolest može dovesti do otežanog hoda i ataksije, a u nekih bolesnika i do epileptičkih napadaja (1).

Kako je WB jedna od rijetkih bolesti s afekcijom ekstrapiramidnog sustava u koje postoji mogućnost vrlo učinkovite pravodobne specifične terapije, neprepoznavanje te bolesti može dovesti do ozbiljnih i trajnih posljedica, pa i do smrtnog ishoda. Stoga algoritam obrade nevoljnih hiperkineza ili bilo kojeg drugog znaka afekcije ekstrapiramidnog sustava u mlađoj i srednjoj životnoj dobi obvezno obuhvaća provjeru parametara metabolizma bakra, posebice stoga što je to testiranje dostupno, jednostavno i s obzirom na cijenu prihvatljivo. Jednako tako i psihijatrijski poremećaji nejasne etiologije, kao i oni s nespecifičnom kliničkom prezentacijom zahtijevaju isključenje WB.

DIJAGNOZA BOLESTI

Pri postavljanju dijagnoze WB služimo se određivanjem ceruloplazmina, bakra u serumu, 24-sat-

nom urinu i suhom tkivu jetre te pregledom na Kayser-Fleischerov prsten (KF prsten). Dijagnoza neurološkog oblika može biti jednostavna u bolesnika s tipičnim simptomima, pozitivnim KF prstenom i sniženim ceruloplazminom. Postavljanje dijagnoze u bolesnika s jetrenom bolesti kompleksnije je s obzirom da ni jedan od standardnih laboratorijskih parametara nije sam po sebi dovoljan za postavljanje dijagnoze (16). Za pouzdano

Tablica 2. Sustav bodovanja razvijen na 8. međunarodnom sastanku za Wilsonovu bolest, Leipzig, 2001. g.

Tipični klinički simptomi i znakovi	Drugi testovi
KF prsten	Bakar u jetri (u odsutnosti kolestaze)
Pozitivan	>5 x (>250 ug/g)
2	2
Negativan	50-250 ug/g
0	1
Neurološki simptomi	<50 ug/g
Teški	-1
Umjereni	Rodamin pozitivan na bakar u jetri
1	1
Odsutni	Bakar u 24-satnim urinu
0	0
Serumski ceruloplazmin	Uredan
Uredan (>0,2 g/L)	1-2x
0	1
0,1-0,2 g/L	>2x
1	2
<0,1 g/L	Uredan, ali >5x nakon DPA testa
2	2
Coombsova negativna hemolitička anemija	Mutacijske analize
Prisutna	Mutacija na oba kromosoma
1	4
Odsutna	Mutacija na jednom kromosomu
0	1
Ukupni zbroj bodova	Nije nađena mutacija
4 ili više	0
3	Dijagnoza potvrđena
2 ili manje	Dijagnoza vjerojatna; potrebna je dodatna obrada
	Dijagnoza malo vjerojatna

postavljanje dijagnoze najčešće je potrebna kombinacija različitih kliničkih i laboratorijskih pokazatelja. Na 8. međunarodnom sastanku za Wilsonovu bolest 2001. godine u Leipzigu razvijen je sustav bodovanja koji uzima pri izračunu u obzir različite kliničke, biokemijske i histološke parametre, a dobiveni zbroj bodova (*score*) upućuje na vjerojatnost da bolesnik ima WB (tablica 2)(17). Iako može biti koristan u kliničkoj praksi, nije prospektivno evaluiran.

KAYSER-FLEISCHEROV PRSTEN

Kayser-Fleischerov (KF) prsten nastaje odlaganjem bakra na vanjskom rubu rožnice. KF prsten je u većini slučajeva pozitivan u bolesnika s neurološkom kliničkom prezentacijom. Ipak, negativan KF prsten ne isključuje WB u bolesnika koji ima tipične neurološke simptome (1). KF prsten ne nalazi se u oko 50% bolesnika s jetrenom bolesti, a taj je postotak još i viši u bolesnika s fulminantnim zatajenjem jetre (15).

CERULOPLAZMIN

Ceruloplazmin je transportni protein bakra te u zdravih osoba veže oko 90% cirkulirajućeg bakra. Dok je ceruloplazmin snižen u većine neuroloških WB, čak u 45% onih s jetrenim oblikom bolesti može biti unutar vrijednosti nižih od normalnih. Međutim, klinička je vrijednost mjerenja razine ceruloplazmina ograničena s obzirom da se njegova snižena vrijednost može naći u 1% kontrola, 10% heterozigota za mutaciju WB, kod malapsorpcije i kroničnog zatajenja jetre (18).

IZLUČIVANJE BAKRA U 24-SATNOJ MOKRAĆI

Izlučivanje više od 1,6 μmol bakra u dnevnom urinu govori u prilog dijagnoze simptomatskog bolesnika s WB. No treba imati na umu da već i vrijednost 24-satne kupriurije koja je viša od 0,6 $\mu\text{mol}/\text{dU}$ može upućivati na dijagnozu WB kod asimptomatskog bolesnika te je nužno nastaviti dijagnostički postupak. Određivanje bakra u 24-satnom urinu uz test dozu penicilamina može biti korisno, ali test je standardiziran samo u pedijatrijskoj populaciji (19).

BAKAR U SUHOM TKIVU JETRE

Normalna vrijednosti bakra u suhom tkivu jetre je <50 $\mu\text{g}/\text{g}$. Za pouzdano određivanje bakra u suhom

tkivu jetre potreban je adekvatan uzorak jetrenog tkiva (najmanje cilindar tkiva dužine 1 cm i promjera 1-6 mm). Bakar u suhom tkivu jetre povišen je u 82% bolesnika i obično dosiže vrijednosti 250 µg/g suhe tvari (20). Najbolji je indikator bolesti, iako vrijednosti niže od 250 µg/g ne isključuju WB. Isto se tako povišene vrijednosti bakra u suhom tkivu jetre mogu naći u stanjima dugotrajne kolestaze. Uz navedena ograničenja, najbolji je biokemijski test u dijagnostici bolesti.

MUTACIJSKE ANALIZE

Postavlja se pitanje uloge mutacijskih analiza u bolesnika s WB. Naime, donedavno se smatralo da su mutacijske analize nepogodna metoda za dijagnostiku ove bolesti, ali napredovanjem laboratorijskih tehnika i poznavanjem karakterističnih mutacija u pojedinim populacijama genetsko testiranje postaje i sastavni dio dijagnostičkog algoritma. Zbog velikog broja mutacija u ATP7B genu, analiza sekvenciranjem najbolja je za molekularnu dijagnostiku WB, iako kod genetski izoliranih populacija (kao npr. Sardinija ili istočna Njemačka) mogu biti korisni tzv. specifični paneli dizajnirani u svrhu otkrivanja ograničenog broja mutacija karakterističnih upravo za tu populaciju. Naime, klinički spektar WB je vrlo širok, a dijagnoza bolesti nije uvijek jednostavna, osobito u jetrenih bolesnika. Naime, mutacijske analize iznimno su važne u bolesnika s atipičnom kliničkom slikom i dvojbena laboratorijskim nalazima. U njih, mutacijska analiza može definitivno potvrditi dijagnozu što znači pravodobni početak liječenja i dobru prognozu. WB je autosomno recesivni poremećaj što znači da je vjerojatnost da i srodnik boluje od WB 25%. Poznavanje mutacije kod indeksnog bolesnika olakšava probir unutar obitelji. Otkrivanje mutacije u asimptomatskog srodnika i pravodobno liječenje spriječit će nastajanje teških komplikacija bolesti (21).

LIJEČENJE

Liječenje WB je učinkovito, a zadnjih petnaestak godina stavovi u terapijskom pristupu ovim bolesnicima su se značajno mijenjali. Cilj medikamentnog liječenja je smanjiti nakupljanje bakra u organizmu poticanjem izlučivanja (primjenom keli-rajućeg agensa) ili smanjivanjem intestinalne apsorpcije bakra (primjenom preparata cinka).

S obzirom na prirodu bolesti medikamentnu terapiju potrebno je uzimati doživotno i redovito, kako bi se spriječilo relaps ili progresiju bolesti. Transplantacija jetre rješava osnovni patofiziološki po-

remećaj koji je u podlozi bolesti i terapijski je izbor u životno ugroženog bolesnika u kojega se ne očekuje povoljan učinak medikamentne terapije.

PENICILAMIN

Penicilamin je kelator koji se u Europi još uvijek široko primjenjuje. Terapija se započinje dozom od 10 mg/kg/dan u podijeljenim dozama, a u nastavku se doza lijeka podiže do maksimalnih 20-30 mg/kg. Terapija održavanja je 15-20 mg/kg, ali ta se doza može smanjiti nakon duže primjene (22). Penicilamin dovodi do brzog terapijskog odgovora, ali značajan dio bolesnika ima nuspojave. Najznačajnije rane nuspojave su supresija koštane srži, reakcije slične lupusu i nefrotski sindrom, a kasnije se mogu javiti kožne promjene poput pemfigusa, *elastosis perforans serpiginosa* i keloidnih reakcija. Isto tako, u nekih bolesnika s cirozom jetre nakon uvođenja terapije može doći do reverzibilnog, a ponekad čak i ireverzibilnog pogoršanja bolesti pa je te bolesnike, u inicijalnoj fazi terapije, nužno pažljivo pratiti. Kako bi se izbjegao razvoj hipovitaminoze B6, bolesnicima treba obavezno uz penicilamin davati piridoksin 25 mg/dan.

TRIENTIN

Trientin je kelator koji se počeo primjenjivati 1969. godine kao alternativa penicilaminu. Kao i penicilamin pospješuje izlučivanje bakra u urin. Doze u kojima se primjenjuje jednake su onima penicilamina, a široko se primjenjuje na američkom tržištu. Početno je primjenjivan samo u liječenju bolesnika koji su razvili nuspojave uz terapiju penicilaminom, međutim novije studije pokazuju njegovu korist i kao lijeka prvog izbora u liječenju WB, naročito u bolesnika s neurološkom prezentacijom, jer u njih u manjem broju slučajeva dovodi do pogoršanja simptoma u početnoj fazi liječenja (23-25).

TETRATIOMOLIBDAT

Tetratiomolibdat je snažan kelator koji se u SAD koristi u sklopu kliničkih studija i nije komercijalno dostupan. Prednost mu je što u provedenim studijama nije izazivao pogoršanje simptoma kod inicijalne terapije u bolesnika s neurološkom simptomatologijom (26).

CINK

Pripravke cinka u terapiji WB uvele su dvije skupine: Hoogenraad i sur. u Nizozemskoj te Brewer i

sur. u Sjedinjenim Američkim Državama (27,28). Osnovni mehanizam djelovanja cinka je blokiranje transportnog proteina bakra u sluznici crijeva (29). Dodatno, cink podiže razinu metalotioneina u crijevnom epitelu koji djeluje kao intracelularni ligand za vezanje bakra i zadržava ga dok se ne izluči fiziološkim ljuštenjem epitelnih stanica fecesom. Prema provedenim studijama radi se učinkovitoj i netoksičnoj terapiji (30). Najčešće nuspojave tijekom uzimanja cinka su blage gastrointestinalne smetnje i ovisi o vrsti preparata cinka koju bolesnik uzima. Općenito, cink-acetat i cink-glukonat izazivaju manje nuspojave nego cink-sulfat.

Pri uzimanju preparata cinka treba naglasiti da su vrlo važni doza i način uzimanja. Terapija cinkom najbolje je evaluirana u studijama u koje su bili uključeni bolesnici koji su uzimali cink-acetat i cink-sulfat (27,28). Preporučena dnevna doza cink-acetata za odrasle je 150 mg/dan podijeljeno u tri doze, a minimalna učinkovita doza je 100 mg/dan (2x50 mg). Poželjno ga je uzimati na tašte 1 sat prije obroka, a ako bolesnik ima gastrointestinalne smetnje vezane za uzimanje lijeka, cink se može uzeti i između obroka (30). Ako bolesnik zbog iritacije probavnog trakta uzima lijek s obrokom, njegova će učinkovitost biti smanjena, ali još uvijek dovoljna, ako lijek uzima u preporučenoj dozi (3x50 mg).

Cink ima ulogu u terapiji asimptomatskih bolesnika, terapiji održavanja u bolesnika prethodno liječenih kelatorima te početnoj terapiji bolesnika s blažim neurološkim simptomima. Monoterapija cinkom ne preporučuje se u simptomatskih bolesnika s obzirom da se njime ne može postići brzo isplavlivanje suvišnog bakra.

TRANSPLANTACIJA JETRE

Transplantacija jetre je terapijska opcija u bolesnika s teškom jetrenom bolešću. To se u prvom redu odnosi na bolesnike s fulminantnim zatajenjem jetre. Treba naglasiti da značajan dio bolesnika s umjereno izraženom dekompenzacijom jetrene bolesti (ascites, umjerena hiperbilirubinemija i portalna hipertenzija) ima dijelom reverzibilnu bolest i može dobro reagirati na medikamentnu terapiju. Oprez je potreban u bolesnika s vrlo uznapredovalom bolesti jetre kod kojih uz uvođenje medikamentne terapije dolazi do daljnjeg pogoršanja te je kod njih svakako potrebna brza transplantacija jetre. U tom smislu koristan je prognostički indeks koji su razvili Nazer i sur. (31). Transplantacija jetre kao terapijska opcija u bolesnika s isključivo neurološkom prezentacijom je

kontroverzno područje. Preporučuje se jedino ako se radi o bolesniku s teškim oblikom jetrene bolesti koji ima i značajne neurološke simptome (32).

DIJETA BEZ BAKRA

Ograničenje unošenja bakra hranom preporučuje se u svih novootkrivenih bolesnika. Namirnice koje sadrže obilno bakra su: orašasto voće, čokolada, kakao, školjke, iznutrice, naročito goveđa jetra, mahunarke i gljive. Izbjegavanje tih namirnica poželjno je tijekom prvih godina nakon postavljanja dijagnoze dok se suviše strog dijetni režim ne preporučuje, jer je za bolesnika neugodan i nepraktičan, a nema važnijeg upliva na tijek bolesti (33).

DANAŠNJI STAVOVI O TERAPIJSKOM PRISTUPU BOLESNIKU

Pri odluci o izboru terapije korisna je podjela bolesnika u tri skupine: simptomatski bolesnici odnosno bolesnici s aktivnom bolešću, asimptomatski bolesnici te bolesnici na terapiji održavanja.

S obzirom da nedostaju velike, multicentrične, prospektivne, kontrolirane randomizirane studije ne postoji univerzalno prihvaćen terapijski pristup kod svake, pojedine kliničke prezentacije bolesnika te to područje ostaje kontroverzno (1). Izbor lijeka u inicijalnoj i terapiji održavanja razlikuje se od centra do centra, ovisi o stavu i iskustvu pojedinog liječnika te dostupnosti i cijeni koštanja pojedinih lijekova. Prema sistematskoj analizi kojom je obuhvaćeno 12 opservacijskih i samo jedna randomizirana studija može se reći da su penicilamin i cink podjednako učinkoviti u kontroli bolesti kada se radi o presimptomatskim bolesnicima (34). Uzimajući u obzir veću incidenciju ozbiljnih nuspojava vezanih za terapiju penicilaminom, cink se čini prihvatljiviji i ima prednost u inicijalnom liječenju presimptomatskih bolesnika. Kod simptomatskog bolesnika terapija prvog izbora je kelirajući agens koji dovodi do brze eliminacije bakra iz tijela. Takav brzi učinak koji će smanjiti toksično djelovanje bakra potreban je u svih bolesnika koji se prezentiraju akutnim hepatitisom ili imaju uznapredovalu kroničnu bolest jetre. Međutim, odabir pojedinog kelirajućeg agensa predmet je kliničkih ispitivanja. Osim toga, treba napomenuti da u izvjesnog broja bolesnika s neurološkim simptomima može doći do reverzibilnog, pa čak i ireverzibilnog pogoršanja nakon započinjanja uzimanja penicilamina pa su stavovi o njegovoj primjeni u toj indikaciji različiti (35).

PRAĆENJE BOLESNIKA TIJEKOM TERAPIJE

Nakon započinjanja terapije bolesnika je potrebno redovito kontrolirati kako bi se procijenilo učinak terapije, suradljivost (*compliance*) bolesnika i javljanje nuspojava medikamentne terapije. Bolesnika kontroliramo u 6-mjesečnim intervalima tijekom prve dvije godine terapije, a kasnije se kontrole mogu planirati jednom godišnje. Kod kontrola je potrebno određivanje bakra i cinka u 24-satnom urinu (ako je bolesnik na terapiji cinkom), proteinurije u 24-satnom urinu (ako je na terapiji penicilaminom). Određivanje bakra u suhom tkivu jetre nije metoda kojom pratimo učinak terapije pa to ne smije biti razlog ponavljanja biopsija jetre. Biopsija jetre indicirana je jedino u slučajevima nejasnog pogoršanja jetrene bolesti.

Važno je napomenuti da je medikamentnu terapiju usmjerenu korigiranju poremećaja metabolizma bakra potrebno uzimati doživotno, kako bi se spriječilo relaps ili progresiju bolesti. Što više, kod naglog prekida terapije može doći do pogoršanja bolesti jetre sve do zatajenja ili ireverzibilnog pogoršanja neuroloških simptoma. Adolescenti nerijetko neredovito uzimaju terapiju te na to treba posebno upozoriti bolesnika i obitelj.

WILSONOVA BOLEST I TRUDNOĆA

Trudnoća nije kontraindicirana u bolesnicima s dobro kontroliranom bolešću i kompenziranom bolešću jetre. Treba naglasiti da je medikamentno liječenje potrebno nastaviti tijekom trudnoće i dojenja s obzirom da prekid terapije može dovesti do akutnog zatajenja jetre. Tijekom trudnoće preporučuje se terapija cinkom i trientinom (36). Prema studiji Brewera i sur. kojom je obuhvaćeno 26 trudnoća u 19 žena, frekvencija kongenitalnih malformacija u trudnicama koje su uzimale cink bila je 7% u odnosu na opću populaciju u kojoj iznosi 4% (37). Zaključke o tome je li frekvencija neželjenih posljedica u trudnicama na terapiji cinkom zaista veća u odnosu na opću populaciju moći će se donijeti tek nakon većih studija. O štetnosti se penicilamina još uvijek raspravlja. Dok jedni smatraju na nema veće opasnosti od njegove primjene tijekom trudnoće, drugi su oprezniji s obzirom da se u oko 5% trudnoća bolesnicima na terapiji penicilaminom javljaju ozbiljne embriopatije (mikrognatija, kontraktura, poremećaji CNS-a) (38).

ZAKLJUČAK

Wilsonova bolest je nasljedni poremećaj metabolizma bakra progresivnog karaktera koji, ako se ne prepozna i pravodobno ne liječi, dovodi do razvoja teških komplikacija i smrtnog ishoda. Na WB treba posumnjati u svakog bolesnika s poremećenim testovima funkcije jetre nejasnog uzroka i u svih bolesnika s novonastalim simptomima ili znacima poremećaja pokreta, kao i nejasnih psihičkih smetnji. Dijagnostički postupak kod tih bolesnika uključuje detaljnu anamnezu i pažljiv klinički pregled, određivanje serumskog bakra i ceruloplazmina te izlučivanja bakra u 24-satnom urinu. Određivanje koncentracije bakra u suhom tkivu jetre ostaje najbolji biokemijski pokazatelj WB. Mutacijske analize postale su dio dijagnostičkog algoritma WB, a to je naročito korisno u bolesnika s atipičnom kliničkom slikom i dvojbim laboratorijskim nalazima. Obiteljski probir na WB u prvih srodnika oboljelih je obavezan. S obzirom da se radi o rijetkoj bolesti sa šarolikom kliničkom prezentacijom i često dvojbim laboratorijskim nalazima s brojnim terapijskim dilemama u pozadini, preporuča se bolesnika uputiti u regionalni tercijarni ekspertni centar koji ima najviše iskustva u liječenju i praćenju tih bolesnika.

LITERATURA

1. Ala A, Walker AP, Ashkan K *et al.* Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369: 397-408.
2. Kim BE, Nevitt TJ, Thiele DJ. Mechanisms for copper acquisition, distribution and regulation. *Nat Chem Biol* 2008; 4: 176-85.
3. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM *et al.* The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993; 5: 327-37.
4. Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I *et al.* The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet* 1993; 5: 344-50.
5. Yamaguchi Y, Heiny ME, Gitlin JD. Isolation and characterization of a human liver cDNA as a candidate gene for Wilson disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 197: 271-7.
6. Cater MA, Forbes J, La Fontaine S *et al.* Intracellular trafficking of the human Wilson protein: the role of the six N-terminal metal-binding sites. *Biochem J* 2004; 380: 805-13.
7. Davies S, Kenney S, Cox DW. Wilson disease mutation database (<http://www.wilsondisease.med.ualberta.ca/database.asp>).

8. Vrabelova S, Letocha O, Borsky M *et al.* Mutation analysis of the ATP7B gene and genotype/phenotype correlation in 227 patients with Wilson disease. *Mol Genet Metabol* 2005; 86: 277-85.
9. Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. *Hum Genet* 2006; 120: 151-9.
10. Panagiotakaki E, Tzetis M, Manolaki N *et al.* Genotype-Phenotype Correlations for a Wide Spectrum of Mutations in the Wilson Disease Gene (ATP7B). *Am J Med Genet* 2004; 131A: 168-73.
11. Berman DH, Leventhal RI, Gavalier JS *et al.* Clinical differentiation of fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1991; 100: 1129-34.
12. McCullough Aj, Fleming CR, Thistle JL. Diagnosis of Wilson's disease presenting as fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1983; 84: 161-7.
13. Medici V, Mirante VG, Fassati LR. Monotematica AIFS 2000 OLT study group. Liver transplantation for Wilson's disease: The burden of neurological and psychiatric disorders. *Liver Transpl* 2005; 11: 1056-63.
14. Trocello JM, Chappuis P, Chaine P *et al.* Wilson disease. *Presse Med* 2009; 38: 1089-98.
15. Machado AA, Deguti MM, Genschel J *et al.* Neurological manifestations and ATP7B mutations in Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14: 246-9.
16. Steindl P, Ferenci P, Dienes HP *et al.* Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997; 113: 212-8.
17. Ferenci P, Caca K, Loudianos G *et al.* Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. Final report of the proceedings of the working part at the 8th international meeting on Wilson disease and Menkes disease. *Liver Int* 2001; 23: 139-42.
18. Medici V, Rossaro L, Sturniolo GC. Wilson disease-A practical approach to diagnosis, treatment and follow-up. *Digest Liver Dis* 2007; 39: 601-9.
19. Martins da Costa C, Baldwin D, Portmann B *et al.* Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. *Hepatology* 1992; 15: 609-15.
20. Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W *et al.* Diagnostic value of quantitative copper determination in patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 811-8.
21. Schmidt H.H-J. Role of genotyping in Wilson's disease. *J Hepatol* 2009; 50: 449-52.
22. Schilsky ML. Therapy for Wilson disease. In: Arroyo V *et al*, ed. Update in treatment of liver disease. Barcelona: Ars Medica, 2005: 325-30.
23. Walshe JM. The management of Wilson's disease with triethylenetetramine 2HC1 (Trien 2HC1). *Prog Clin Biol Res* 1979; 24: 271-80.
24. Saito H, Watanabe K, Sahara M *et al.* Triethylenetetramine (trien) therapy for Wilson's disease. *Tohoku J Exp Med* 1991; 164: 29-35.
25. Santos Silva EE, Sarles J, Buts JP *et al.* Successful medical treatment of severely decompensated Wilson's disease. *J Pediatr* 1996; 128: 285-7.
26. Brewer GJ, Askari F, Dick RB *et al.* Treatment of Wilson's disease with tetrathiomolybdate: V. Control of free copper by tetrathiomolybdate and a comparison with trientine. *Transl Res* 2009; 154: 70-7.
27. Hoogenrad TU, Koevoet R, de Ruyter Korver EG. Oral zinc sulphate as long-term treatment in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Eur Neurol* 1979; 18: 205-11.
28. Brewer GJ, Hill GM, Prasad AS *et al.* Oral zinc therapy for Wilson's disease. *Ann Intern Med* 1983; 99: 314-20.
29. Yuzbasiyan-Gurkan V, Grider A, Nostrant T *et al.* Treatment of Wilson's disease with zinc. X. Intestinal metallothionein induction. *J Lab Clin Med* 1992; 120: 380-6.
30. Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD *et al.* Treatment of Wilson's disease with zinc: XV long-term follow-up studies. *J Lab Clin Med* 1998; 132: 264-78.
31. Nazer H, Ede RJ, Mowat AP *et al.* Wilson's disease: Clinical presentation and use of prognostic index. *Gut* 1986; 27: 1377-81.
32. Brewer GJ, Askari F. Transplant Livers in Wilson's disease for hepatic, not neurologic, indications. *Liver Transpl* 2000; 6: 662-4.
33. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V, Dick R *et al.* Does a vegetarian diet control Wilson's disease? *J Am Coll Nutr* 1993; 12: 527-30.
34. Wiggelinkhuizen M, Tilanus MEC, Bollen CW *et al.* Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 947-58.

35. Brewer GJ. Penicillamine should not be used as initial therapy in Wilson's disease. *Mov Disord* 1999; 14: 551-4.
36. Devesa R, Alvarez A, de las Heras G *et al.* Wilson's disease treated with trientine during pregnancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20: 120-3.
37. Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD *et al.* Treatment during pregnancy. *Hepatology* 2000; 31: 364-70.
38. Pinter R, Hogge WA, McPherson E. Infant with severe penicillamine embryopathy born to a woman with Wilson disease. *Am J Med Genet* 2004; 128: 294-8.

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Mirjana Kalauz, dr. med. Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska; E-pošta: mirjana.kalauz@zg.t-com.hr

Wilson's disease: current concepts in diagnosis and management

ABSTRACT – Wilson's disease is a rare autosomal recessive disorder of copper transport resulting in copper accumulation in the liver, brain and cornea. The incidence is estimated to be 1:30000-80000 in most populations. The Wilson disease gene, now designated ATP7B, situated on 13th chromosome (13q14.3), was cloned in 1993. The clinical phenotypes include hepatic, neurologic and psychiatric diseases, or a combination of these. A combination of clinical features, various laboratory parameters and Kayser-Fleischer rings is necessary for making the diagnosis. Mutation analysis may provide definitive diagnosis and is becoming part of diagnostic algorithm, especially in patients with indeterminate clinical and biochemical features. Family screening of first-degree relatives should be undertaken. Recognition of the disease at an early stage is crucial because treatment prevents severe liver damage and/or lifelong neurologic disabilities. The aim of treatment is reduction of tissue copper concentration either by enhancing its urinary excretion or by decreasing its intestinal absorption. Treatment includes copper-chelators, such as penicillamine and trientine as well as zinc salts. Liver transplantation is treatment option in cases of acute liver failure or treatment-resistant and severe advanced liver disease. It is not indicated in patients with mainly neuropsychiatric presentation.

Key words: Wilson's disease, diagnosis, therapy