

WILSONOVA BOLEST

MAJA RELJA, VLADIMIR MILETIĆ*

Wilsonova bolest (hepatolentikularna degeneracija) autosomno recesivni je nasljedni poremećaj metabolizma bakra, a jedna je od rijetkih kroničnih neurodegenerativnih bolesti za koju postoji specifično i djelotvorno liječenje. Neprepoznavanje bolesti i odgoda terapije dovode do većeg rizika za trajno oštećenje jetre i/ili mozga, pa i smrtnog ishoda. Rana primjena terapije može dovesti do oporavka i regresije simptoma. Bolest je mnogo učestalija nego što se to misli. Nažalost, pogriješna dijagnoza česta je u ranom stadiju bolesti. Dijagnostičke dvojbe nije riješila identifikacija gena. Na temelju vlastitih rezultata u odraslih bolesnika s neurološkim oblikom bolesti, uz osvrt na dosad opisane studije iz literature, autori daju prikaz suvremenih spoznaja o hepatolentikularnoj degeneraciji.

Deskriptori: HEPATOLENTIKULARNA DEGENERACIJA; HRVATSKA; POREMEĆAJI POKRETA; BAKAR; TERAPIJA

UVOD

Wilsonova bolest (hepatolentikularna degeneracija) jedina je neurodegenerativna kronična bolest koja se može specifično liječiti, a ako se otkrije na vrijeme, simptomi su reverzibilni. Wilsonova bolest je autosomno recesivni nasljedni poremećaj metabolizma bakra. Bolest je prvi put 1912. godine opisao S. A. Kinnier Wilson po kome je dobila ime. Tada je bolest bila neizlječiva i smrtonosna. Wilson je opisao četvero bolesnika iz svoje prakse te još devetero iz literature s obiteljskom progresivnom i bez iznimke smrtonosnom bolešću mladih ljudi, koja se manifestira varijabilnom neurološkom simptomatologijom (nevoljni pokreti, spasticitet, disfagija, disartrija) uz često pridružene psihijatrijske poremećaje (1). Postmortalnom analizom uočio je simetrično oštećenje lentikularnih jezgara i cirozu jetre, pa je prvi uputio na povezanost dvaju udaljenih sustava: hepatobilijarnog

i središnjeg živčanog. Mandelbrote je 1948. godine zapazio povećanu količinu bakra u urinu ovih bolesnika, a Cumings iste godine postulira etiološku ulogu bakra u nastanku hepatolentikularne degeneracije te otkrićem terapijskog učinka kelatora bakra dimerkaptopropionola (BAL) čini prekretnicu u daljnjim istraživanjima (2, 3, 4).

Prevalencija Wilsonove bolesti procjenjuje se na oko 3 oboljela na 100 000 stanovnika (5). Iako epidemiološke studije u Hrvatskoj nisu provedene, procjenjuje se na temelju našeg rada s odraslom populacijom da u Hrvatskoj postoji oko 150 oboljelih s neurološkom prezentacijom bolesti (6). Unatoč dostupnim spoznajama i dijagnostičkim metodama, činjenica je da više od trećine bolesnika biva neprepoznato ili pogriješno liječeno. Prosječna dob pojave prvih simptoma je u 2. i 3. desetljeću života, no nije izuzetak da se prvi simptomi pojave i nakon 50. godine. Najstarijem bolesniku su bile 72 godine u trenutku postavljanja dijagnoze (7).

Gen odgovoran za nastanak Wilsonove bolesti otkriven je gotovo simultano u nekoliko različitih laboratorija 1993. godine (8-11). Gen *ATP7B* je lociran na kromosomu 13 (13q14.3) i kodira transmembranski enzim ATPazu koja posreduje prijenos bakra iz jetrenih stanica u međustanični žučni kanalić. Dosad je opisano

gotovo 300 mutacija gena *ATP7B*, a s obzirom na to da su bolesnici većinom heterozigoti, broj mogućih kombinacija permutacija doseže i do 90 000. Najčešća mutacija u našoj populaciji je H1069Q (His 1069 Gln). Bolest se nasljeđuje autosomno recesivno, a prevalencija nositelja mutiranog gena procjenjuje se otprilike 1 na 100 zdravih osoba. Ekspresija gena *ATP7B* najizraženija je u jetri, a posljedica mutacije je smanjena hepatocelularna ekskrecija bakra u bilijarni sustav, uzrokujući tako akumulaciju bakra u hepatocitima i njihovo oštećenje. Progresivnim oštećenjem hepatocita bakar se „razlijeva“ u krv i nakuplja u mozgu, oku, bubrezima i eritrocitima, uzrokujući multisistemske promjene. Na temelju našeg dugogodišnjeg rada s odraslim neurološkim bolesnicima iznosimo osnovna obilježja neurološkog oblika Wilsonove bolesti u Hrvatskoj.

PATOGENEZA I PATOLOGIJA

Bakar se u organizam unosi prehranom i osnovne dnevne potrebe iznose 1-2 mg. Apсорbira se crijevima i putem transportnog enzima ATPaze1 (*ATP7A*) (12) na enterocitima prenosi se u cirkulaciju. Povezan s albuminom transportira se do jetre gdje ga prihvaćaju hepatociti. Dio bakra tada se pohranjuje u hepatocitima, a

* Neurološka klinika Medicinskog fakulteta i Kliničkog bolničkog centra Sveučilišta u Zagrebu, Kišpatićeva 12, Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Maja Relja, dr. med., Neurološka klinika Medicinskog fakulteta i Kliničkog bolničkog centra Sveučilišta u Zagrebu, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: mrelja@mef.hr

dio se pomoću transmembranskog proteina ATPaze (ATP7B) izlučuje u bilijarni sustav. ATP7B sudjeluje i u formiranju proteina ceruloplazmina spajanjem apoceruloplazmina i bakra. Ceruloplazmin se otpušta u krvotok, nositelj je oko 90-95% serumskog bakra i služi kao izvor bakra za potrebe različitih organa. Ostatak bakra u plazmi (5-10%), koji nije vezan za ceruloplazmin, nestabilno je vezan za albumin i aminokiseline i naziva se „slobodni bakar“. Upravo se ta frakcija smatra citotoksičnom u povišenim koncentracijama (13).

Mutacija gena *ATP7B* kod Wilsonove bolesti uzrokuje redukciju konverzije apoceruloplazmina u ceruloplazmin, pa su njegove niske vrijednosti karakteristične za oboljele. Dodatno je oštećena i ekskrecija bakra u bilijarni sustav, što dovodi do toksične akumulacije unutar hepatocita. U ranoj fazi bolesti promjene na jetri uključuju mikro i makrosteatozu, ultrastrukturne promjene vidljive mikroskopom. Napredovanjem procesa nastupa periportalna upala, infiltracija mononuklearnih, nekroza i fibroza te u završnoj fazi ciroza jetre. Nakupljanje bakra remeti funkciju mitohondrija, potencirajući tako oksidativno oštećenje stanice, što u konačnici uzrokuje nekrozu hepatocita i „razlijevanje“ bakra u krvotok (14). Takav slobodan bakar taloži se u mozgu, bubrežima, oku i eritrocitima. Razumljiva je stoga sistemska priroda bolesti i izuzetno velika varijabilnost njenih kliničkih simptoma. Degeneracijom su najviše zahvaćene lenticularne jezgre, a oštećenja se mogu vidjeti i u moždanom deblu, talamusu, malom mozgu i cerebralnom korteksu. Nakupljanje bakra u Descementovoj membrani rožnice daje patognomoničan nalaz zlatnosmeđastog prstena (Kayser - Fleischerov prsten) (KF). Oštećenje funkcije proksimalnih bubrežnih tubula uzrokuje smanjenu reapsorpciju elektrolita, aminokiselina i ostalih hranjivih tvari (Fanconijev sindrom). Poremećaji ostalih organskih sustava (koštano-zglobni, kardiovaskularni, ginekološki) uglavnom imaju subklinički tijek. U kasnijim fazama bolesti ovi subklinički znakovi mogu postati manifestni, iako rijetko mogu biti inicijalni simptomi bolesti.

KLINIČKA SLIKA

Simptomi bolesti obično se javljaju između 5. i 50. godine života, s najvećom incidencijom u drugom i trećem desetljeću. U oko 80% oboljelih inicijal-

ni simptomi uključuju neurološke, jetrene i psihijatrijske poremećaje, dok su kod 20% bolesnika inicijalno zahvaćeni drugi sustavi. Može se reći da su neurološki, psihijatrijski i jetreni simptomi otprilike podjednako zastupljeni tijekom bolesti, no uočena je razlika između ranog i kasnog početka bolesti. Tako je dominantno jetreni oblik bolesti prisutan ako ona nastupi prije puberteta, dok je u adolescenata i odraslih osoba uobičajen neurološki oblik bolesti (15). Pojava neuroloških simptoma podmukla je i tiha s postupnim pogoršanjem. Moguća su i neobjašnjiva spontana, prolazna poboljšanja simptoma.

a) Jetreni oblik Wilsonove bolesti: prosječna dob bolesnika s jetrenim oblikom bolesti je oko 10-12 godina. Obično je riječ o subkliničkim epizodama akutnog hepatitisa karakteriziranim blago povišenim vrijednostima transaminaza, koji s vremenom prerasta u aktivni kronični hepatitis i naposljetku u cirozu. Asimptomski stadij obilježen je blagim povećanjem vrijednosti transaminaza, ev. hepatomegalijom, splenomegalijom te subkliničkom žuticom. Pojava ascitesa, hematemeze i melene znak je portalne hipertenzije i uznapredovalog stadija jetrenog oštećenja. Wilsonova bolest može se prezentirati i fulminantnim jetrenim zatajenjem s posljedičnom koagulopatijom, encefalopatijom, hemolitičkom anemijom i bubrežnim zatajenjem. Ovakav oblik javlja se kod 5% bolesnika i ishod je često letalan (16). Hitna transplantacija jetre u takvim je slučajevima jedina mogućnost liječenja.

b) Neurološki i neuropsihijatrijski oblik Wilsonove bolesti: pojava neuroloških simptoma obično je subakutnog tijeka i najčešće počinje u drugom i trećem desetljeću života. Neurološki simptomi posljedica su toksične akumulacije bakra u bazalnim ganglijima (osobito u putamenu i *globus palidus* s tek neznatnim zahvaćanjem *nukleus kaudatus*), atrofičnom promjenama cerebralnog korteksa i bijele tvari velikog mozga te degenerativnim promjenama korteksa i dubokih struktura malog mozga. Stoga su glavni neurološki simptomi baš poremećaji pokreta. Unatoč polimorfnosti neuroloških simptoma najčešće se među njima mogu prepoznati tri klinička sindroma (17): a) akinetsko-rigidni sindrom koji je sličan parkinsonizmu; b) distonički sindrom; c) oblik s intencijskim i posturalnim tremorom, često udružen s ataksijom udova, poremećajem hoda i disartrijom. Među

rjeđe neurološke manifestacije ubrajaju se epileptičke atake i glavobolje, a kognitivni poremećaji izuzetno rijetko. Katkad se mogu zamijetiti i prolazne slabosti okulomotora, ali je vidni put gotovo uvijek pošteđen. Disartrija je vjerojatno najčešći neurološki simptom (80-90% oboljelih), dok su parkinsonizam, distonija i tremor otprilike podjednako zastupljeni (15-65% oboljelih) (18). Koreoatetski poremećaji pokreta nešto su rjeđe zastupljeni (6-16% oboljelih).

Uočljiv je i širok raspon psihičkih promjena. Najčešće su to poremećaji pozornosti i pamćenja. Uobičajena je pojava neuspjeha u školi dotad dobrog učenika, koji se podvrgava neuspješnom tretmanu psihologa ili psihijatra. Dodatno može biti prisutno impulzivno i antisocijalno ponašanje, promjene osobnosti, opsesivno-kompulzivni sindrom, depresija, anksioznost, ali i razni oblici psihoza. Ako se ovakvi bolesnici liječe neurolepticima, pojava neuroleptičkog sindroma nije rijetkost. Važno je naglasiti da psihijatrijski simptomi mogu biti inicijalni znaci bolesti, bez prisutnosti drugih znakova, što može odgoditi postavljanje ispravne dijagnoze i stoga pravodobni početak liječenja.

c) Simptomi drugih organskih sustava: zbog nakupljanja bakra u Descementovoj membrani rožnici karakterističan nalaz kod oboljelih je zlatnosmeđasti prsten (Kayser-Fleischerov prsten) koji katkad može biti vidljiv i golim okom, no u većini slučajeva vidi se samo oftalmološkim biomikroskopskim pregledom. Prema nekim autorima prisutnost ovog prstena obvezna je kod neurološkog oblika Wilsonove bolesti. Ipak, prsten nije patognomoničan za Wilsonovu bolest i može se pojaviti u sklopu primarne bilijarne ciroze, kolestaze i kroničnog hepatitisa. Poremećaj bubrežne funkcije uključuje hematuriju, aminoaciduriju, gubitak elektrolita te vitamin D-rezistentni rahitis. Simptomi koštano-zglobnog sustava uključuju poliartritis, hondrokalcinoze, frakture i dislokacije. Kardijalni simptomi najčešće uključuje aritmije i simptome nalik na reumatsku vrućicu. Katkad se mogu uočiti hiperpigmentacije kože slične Addisonovoj bolesti. Hematološki poremećaji nastaju zbog toksičnog učinka bakra i oštećene jetrene funkcije, a očituje se hemolitičkom anemijom, trombocitopenijom i koagulopatijom. Često su prisutni i znaci autonomne disfunkcije u vidu posturalne hipotenzije, poremećaja kontrole sfinktera i seksualne disfunkcije.

Tablica 1. Osnovni dijagnostički pokazatelji Wilsonove bolesti

Parametar	Normalan nalaz	Karakterističan nalaz u WB*	Stanja s lažno pozitivnim nalazom	Stanja s lažno negativnim nalazom
KF prsten**	Odsutan	Prisutan	Primarna bilijarna ciroza, kronična kolestaza, kronični aktivni hepatitis	Rana faza WB
Ceruloplazmin u serumu (mg/L)	200 - 600	< 200	Teška hipoproteinemija, benigna hereditarna hipoceruloplazminemija, Menkesov sindrom	5% bolesnika s WB-om, rana faza WB-a, akutna upala, neoplazme, trudnoća, estrogeni
Bakar u jetri (µg/g suhe tvari)	< 50	> 250	Primarni bilijarna ciroza, kolestatski sindrom	Izuzetno rijetko u WB-u, liječena WB
Bakar u 24-satnom urinu (µmol/du)	< 1,57	> 1,57	Kronični hepatitis, ciroza, kolestatski sindrom, lijekovi (kelatni agensi, kaptopril, levamisol)	Rana faza WB-a, liječen WB
Bakar u serumu (µmol/L)	12 - 13	< 12	Sideropenična anemija, akutna leukemija u remisiji, malapsorpcija, Menkesov sindrom	Vrlo često u WB-u
Ugradnja radioaktivnog bakra u ceruloplazmin	Normalna	Niska	Hipoceruloplazminemija	WB udružen s akutnom upalom ili neoplazmom, trudnoća, estrogeni

*WB - Wilsonova bolest; **KF - Kayser- Fleischerov prsten

Prva prezentacija Wilsonove bolesti rijetko mogu biti neobjašnjivi spontani po-bačaji i primarna ili sekundarna amenoreja (19).

Epidemiološke studije provedene u Hrvatskoj se po rezultatima ne razlikuju od studija provedenih u drugim svjetskim centrima (20, 21).

DIJAGNOZA

Dijagnoza Wilsonove bolesti nije problem kad su prisutni klinički znaci oštećenja bazalnih ganglija i jetre, ako je prisutan Kayser-Fleischerov prsten, ako je prisutna većina karakterističnih biokemijskih parametara poremećaja metabolizma bakra (snižene koncentracija bakra i ceruloplazmina u serumu, povišena koncentracija bakra u tkivu jetre i 24-satnom urinu) te ako postoje podatci o hereditetu (tablica 1). Vrijednosti ceruloplazmina kod oboljelih iznose manje od 200 mg/L. Kod simptomatskih bolesnika vrijednosti bakra u 24-satnom urinu uvijek su veće od 100 µg (u zdravih pojedinaca vrijednosti su manje od 50 µg). No gledajući pojedinačno, niti jedan od navedenih parametara nije patognomoničan za Wilsonovu bolest. Baš zbog polimorfne kliničke slike, nepostojanja patognomoničnog nalaza, a radi mogućnosti uspješnog liječenja rana dijagnostika postaje imperativ. Stoga se preporuča da se u svih bolesnika sa simptomatskom ili asimptomatskom bolešću jetre, kao i kod onih s ekstrapiramidnom simptomatologijom s pozitivnom obiteljskom anamnezom ili bez nje isključi Wilsonova bolest. Razvijen je i sustav bodovanja (od 0 do 4) kliničkih i laboratorijskih parametara kako bi se olakšalo postavljanje dijagnoze

Tablica 2. Sustav bodovanja u dijagnostici Wilsonove bolesti (modificirano prema Ferenciju i sur.) (22)

Klinički znaci i simptomi	Drugi testovi
1) KF prsten	5) Bakar u jetri
Prisutan 2	> 4 µmol/g 2
Odsutan 0	0,8-4 µmol/g 1
2) Neurološki simptomi ¹	< 0,8 µmol/g -1
Teški 2	Rodanine pozitivne granule 1
Blagi 1	6) Bakar u urinu
Odsutni 0	Normalan 0
3) Serumski ceruloplazmin	1-2x gornja granica urednih vrijednosti 1
> 0,2 g/L 0	>2x gornja granica urednih vrijednosti 2
0,1-0,2 g/L 1	Normalan, ali > 5x gornje granice urednih vrijednosti 2
< 0,1 g/L 2	7) Genetička analiza
4) Coombs-negativna hemolitička anemija	Mutacija na oba kromosoma 4
Prisutna 1	Mutacija na jednom kromosomu 1
Odsutna 0	Nema mutacije 0
<i>Ukupno bodova</i>	<i>Dijagnoza</i>
<i>4 i više</i>	<i>Potvrđena</i>
<i>3</i>	<i>Vjerojatna</i>
<i>2 i manje</i>	<i>Manje vjerojatna</i>

KF - Kayser Fleischerov prsten; ¹ ili karakteristične lezije na MRI-u mozga

(4=definitivna bolest; 3=vjerojatna bolest; <2=manje vjerojatno da je riječ o Wilsonovoj bolesti) (22) (tablica 2). U nejasnim slučajevima biopsija jetre je nužni dijagnostički postupak i zlatni standard za postavljanje dijagnoze. Normalno se nalazi <50 µg bakra po gramu suhog tkiva jetre, dok nalaz >200 µg bakra po gramu suhog tkiva jetre u neličenih bolesnika upućuje na Wilsonovu bolest.

Slikovne metode središnjeg živčanog sustava pomoćna su sredstva za postavljanje dijagnoze. Nalaz na konvencionalnom MRI-u uključuje hiperintenzitete na T2 mjerenim snimkama u području lenti-formnih jezgara, talamusa, moždanog debla („lice pande“) i bijele tvari (23). Promjene mogu biti reverzibilne nakon primjene terapije. Mogu također biti prisutni hiperintenziteti bazalnih ganglija na

T1 mjerenim snimkama kao znak portosistemskih šantova.

Molekularno genetičko testiranje i obiteljska analiza

Dosad je opisano gotovo 300 mutacija gena *ATP7B* (najčešća mutacija u našoj populaciji je H1069Q). Većina bolesnika su heterozigoti i broj mogućih kombinacija doseže i do 90 000, a pojedinačno su vrlo rijetke, što je dijagnostički problem. Kad je u bolesnika dijagnosticirana Wilsonova bolest, nužna je analiza članova obitelji. Vjerojatnost homozigota među blizancima je 25% a među djecom 0,5%. Nijedan test za identifikaciju blizanaca ili nositelja heterozigota gena za Wilsonovu bolest nije u potpunosti pouzdan. Danas je analiza mutacije pouzdana metoda za

analizu i pretraživanje članova obitelji ako je poznata mutacija u oboljelog (22).

LIJEČENJE

Hepatolentikularna bolest je jedina neurodegenerativna bolest za koju postoji specifična terapija, primarno takozvani kelatni spojevi koji vežu bakar i omogućavaju njegovu detoksikaciju. Neliječena i/ili neadekvatno liječena bolest neizbježno ima letalan ishod, dok pravodobno liječenje spašava život. Općenito uzevši, prognoza je bolja u bolesnika s neurološkim oblikom bolesti. Danas je općeprihvaćeno mišljenje da osim bolesnika s izraženom bolešću treba liječiti i asimptomatske i/ili presimptomatske bolesnike. Nakon započetog liječenja terapija se ne smije prekidati. Prekid terapije neminovno vodi u egzacerbaciju bolesti s neobješljivo težom kliničkom slikom, pa i smrtnim ishodom.

D-Penicilamin

Penicilamin je razgradni produkt penicilina i najčešće primjenjivani kelatni agens u liječenju Wilsonove bolesti. Potiče urinarnu ekskreciju bakra. Inicijalna doza u djece iznosi 25 mg/kg razdijeljeno u dvije do tri dnevne doze. Doza održavanja kod odraslih iznosi 750-1500 mg, također razdijeljeno u dvije do tri dnevne doze (prije jela). Nužna je postupna titracija terapije zbog mogućih ireverzibilnih nuspojava. Budući da penicilamin interferira s metabolizmom piridoksina (vitamin B6), prije je potrebna supstitucijska terapija piridoksinom (25-50 mg/na dan). Kod otprilike 20% bolesnika s neurološkim oblikom Wilsonove bolesti zabilježeno je prolazno pogoršanje kliničke slike nakon uvođenja penicilamina. Primjena penicilamina povezana je s brojnim neželjenim popratnim pojavama, uključujući one blage poput osipa i povišene tjelesne temperature, do ozbiljnih komplikacija poput lupusa, nefritisa, kožnih lezija (pemfigus) i deplecije koštane srži.

Trientin

Trientin (trien) je iznimno potentan kelatni agens s malo zabilježenih nuspojava i najčešće se primjenjuje u bolesnika koji su razvili nuspojave na primjenu D-penicilamina. Preporučena dnevna doza iznosi 900-2700 mg razdijeljeno u tri doze. No zasad nema dovoljno izvješća o njenoj primjeni u ranom stadiju bolesti.

Cinkove soli

Posljednjih godina mnogo je izvješća o djelotvornosti cinkovih soli (sulfata i acetata) u liječenju Wilsonove bolesti. Učinak cinkovih soli temelji se na blokiranju apsorpcije bakra iz gastrointestinalnog sustava. Cinkov sulfat ne potiče ekskreciju bakra i stoga se više rabi kao terapija održavanja nego kao inicijalna terapija simptomatskih bolesnika. Može se primijeniti i u liječenju asimptomatskih bolesnika. Preporučena doza je 150 mg/na dan razdijeljeno u tri doze (prije jela). Najznačajnije neželjene popratne pojave primjene cinkovog sulfata su gastritis i sideropenična anemija, koji se rjeđe javljaju primjenom cinkova acetata. Od naših 110-ero odraslih bolesnika s neurološkim oblikom 35-ero ih je na terapiji cinkovim solima (acetatom). Cinkove soli uvodimo primarno u terapiju asimptomatskih bolesnika koji su dijagnosticirani na temelju obrade članova obitelji oboljelog, ili pak u vrlo ranom blagom stadiju bolesti, kao i u onih sa značajnim nuspojavama na kelatne agense. Osim toga, u dvije bolesnice tijekom trudnoće uspješno smo provodili terapiju cinkovim solima.

Amonij-tetratiomolibdat

Osim kelirajućeg učinka blokira i apsorpciju bakra iz gastrointestinalnog sustava. Primjenjuje se povremeno, uglavnom kod bolesnika rezistentnih na uobičajenu terapiju. Može uzrokovati depleciju koštane srži i poremećaj rasta epifiza (stoga kontraindiciran u djece, jer oštećuje rast kostiju). Šira iskustva primjene ovog lijeka nisu opisana.

BAL („British antilewisite“, dimercaptopropanol)

Prvi lijek upotrijebljen u liječenju Wilsonove bolesti. Primjenjivao se u intramuskularnim injekcijama a djeluje kao kelatni agens. Topiv je u mastima i lako prolazi krvno-moždanu barijeru. Ne preporuča se njegova uporaba kod djece. Nekad često upotrebljavani lijek primjenjuje se danas izuzetno rijetko. Primjena BAL-a pokazala se učinkovitom u bolesnika s teškom distonijom.

Transplantacija jetre

Prvi put je opisana 1982. godine, a metoda je izbora kod bolesnika s fulminantnim jetrenim zatajenjem i dekompenziranom cirozom (24).

Simptomatska terapija

Ostali načini liječenja uključuju simptomsku terapiju poremećaja ekstrapiramidnog sustava, uključujući i lokalnu primjenu botulinum toksina u fokalnoj distoniji. Radna terapija-rehabilitacija govora i fizikalna terapija primjenjuju se u ciljanim slučajevima. Bolesniku se preporučuje „dijeta bez bakra“, što uključuje izbjegavanje namirnica s velikom koncentracijom bakra.

NEUROLOŠKI OBLIK HEPATOLENTIKULARNE DEGENERACIJE U HRVATSKOJ

Tijekom 30-godišnjeg praćenja u Zavodu za poremećaje pokreta i hereditarne bolesti obradili smo 110-ero bolesnika s primarno neurološkim oblikom bolesti, 61 muškarca i 49 žena. U 45-ero bolesnika nađeni su psihički poremećaji već u ranoj fazi bolesti i/ili kao dio kliničke slike.

Sukladno rezultatima drugih autora, kakvoća života bolesnika u kojih su prisutni i psihijatrijski poremećaji lošija je u odnosu na izolirane neurološke simptome (25). Našem najstarijem bolesniku bile su 63 godine kod postavljanja dijagnoze, a klinički je vođen pod Parkinsonovom bolešću uz dominantno hipokinetsko rigidni sindrom. U čak 25% bolesnika nalaz KF prstena bio je negativan, što se može objasniti vrlo ranom dijagnosticiranjem bolesti u našem Zavodu tijekom dugogodišnjeg iskustva i rane obrade bolesnika upućenih zbog primjene botulinum toksina. Čak 10% naših bolesnika dijagnosticirano je s kliničkom slikom fokalne i posebice multifokalne distonije (26). Iskustva našeg Zavoda u skladu su s današnjim svjetskim rezultatima praćenja bolesnika s poremećajima pokreta. S obzirom na to da se testiranja na bolest ne rade rutinski, medicinsko osoblje treba biti adekvatno educirano kako bi navrijeme posumnjali na bolest. Kod osoba mlađe životne dobi (45 godina života) koje imaju neurološke poremećaje pokreta i nejasne psihijatrijske poremećaje treba obaviti dodatne pretrage, kako bi se potvrdila i/ili isključila dijagnoza Wilsonove bolesti. Posebno je važno naglasiti nužnost ciljane obrade bolesnika s poremećajima pokreta i/ili psihijatrijskih simptomima, jer su neki autori retrospektivnom analizom upozorili na to da je baš u ovim oblicima bolesti koji se javljaju u kasnijoj fazi otežano prepoznavanje. Nji-

hove analize pokazuju da do definitivne dijagnoze neuropsihijatrijskih oblika dolazi kasnije nego u hepatolentinih oblika bolesti (27). Rano prepoznavanje i liječenje spašavaju život bolesnika, što jasno pokazuje naše dugogodišnje iskustvo u odrasloj populaciji i velikom broju oboljelih s dugotrajnim praćenjem neurološkog oblika Wilsonove bolesti (6, 21).

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa.
Authors declare no conflict of interest.

Zahvala

Od prof. dr. sc. Milivoja Dupelja[†] došla sam prve spoznaje o značenju here-dodegenerativnih bolesti u neurologiji, njihovom prepoznavanju i liječenju, što nam je omogućilo stvaranje značajne baze podataka i dugogodišnje praćenje ovih bolesnika.

Napomena

Autori su neurolozi i rezultati i prikaz bolesnika odnose se primarno na Wilsonovu bolest-neurološki oblik u odraslih.

Potpomognuto sredstvima MZOS-a RH.

LITERATURA

- Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. Brain. 1912;34:295-507.
- Mandelbrote BM, Stainer MW, Thompson RHS, Thruston MN. Studies on copper metabolism in demyelinating diseases of the central nervous system. Brain. 1948;71:212-28.
- Cumings JN. The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepato-lenticular degeneration. Brain. 1948;71:410-5.
- Cumings JN. The effect of BAL in hepatolenticular degeneration. Brain. 1951;74:10-22.
- Frydman M. Genetic aspects of Wilson's disease. J Gastroenterol Hepatol. 1990;5:483-90.
- Babić T, Relja M. Hepatocerebral degeneration. Liječ Vjesn. 1991;113:348-52.
- Ala A, Borjigin J, Rochwarger A, Schilsky M. Wilson disease in septuagenarian siblings: Raising the bar for diagnosis. Hepatology. 2005;41:668-70.
- Frydman M, Bonne-Tamir B, Farrer LA, et al. Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13: linkage to the esterase D locus. Proc Natl Acad Sci USA. 1985;82:1819-21.
- Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. Nat Genet. 1993;5:327-37.
- 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.
- 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.
- Vulpe C, Levinson B, Whitney S, Packman S, Gitschier J. Isolation of a candidate gene for Menkes disease and evidence that it encodes a copper-transporting ATPase. Nat Genet. 1993;3:7-13.
- Robbins SL, Cotran R, Kumar V. Pathologic basis of disease. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1984:932.
- Schilsky M, Tavill AS. Wilson disease. In: Schiff ER, et al. Disease of the Liver. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2003;1169-218.
- Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilson disease. Medicine (Baltimore). 1992;71:139-64.
- Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, et al. U.S. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Ann Intern Med. 2002;137:947-54.
- Walshe JM, Yealland M. Wilson's disease: the problem of delayed diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55:692-6.
- Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. Ann NY Acad Sci. 2010;1184:173-87.
- Erkan T, Aktuglu C, Gulcan EM, Kutlu T, Cullu F, Apak H, Tumay GT. Wilson disease manifested primarily as amenorrhea and accompanying thrombocytopenia. J Adolesc Health. 2002;31:378-80.
- Zudenigo D, Relja M. Hepatolenticular degeneration. Neurologija. 1990;39:115-27.
- Relja M, Miletic V. Long-term experience with 110 Wilson's disease patients. Movement disord. 2010;25:S506.
- Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. Liver Int. 2003;23:139-42.
- Sinha S, Taly AB, Prashanth LK, Ravishankar S, Arunodaya GR, Vasudev MK. Sequential MRI changes in Wilson's disease with de-coppering therapy: a study of 50 patients. Br J Radiol. 2007;80:744-9.
- Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, et al. Evolution of liver transplantation. Hepatology. 1982;2:614-36.
- Carta M, Mauro G, Sorbell O, et al. Quality of life and psychiatric symptoms in Wilson's Disease. Clinical Pract Epid Mental Health. 2012;8:102-9.
- Relja M. Dyskinesias in Wilson's disease-Invited lecture. International Symposium on Chorea, Ataxia and Other Dyskinesias. Olomouc, Republika Češka 30. 11. 2012. Abstract Book p16.
- Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. Gut. 2007;56:115-20.

Summary

WILSON'S DISEASE

M. Relja, V. Miletic

Wilson's disease (hepatolenticular degeneration), an autosomal recessive inherited disorder of copper metabolism, is one of the very few chronic neurologic diseases for which specific and effective treatment is available. The longer the recognition and diagnosis is delayed, the greater is the risk of permanent damage primarily to the liver and/or brain. On the contrary, early treatment may reverse even long-lasting symptoms. The disease is more frequent than it is usually believed. Unfortunately, a misdiagnosis appears early in the course of the disease. Diagnostic dilemmas have for the most part not been resolved by the identification and cloning of the WD gene. On the basis of the authors' own long-term results in adult neurologic patients with Wilson's disease, along with the published studies from the literature, the authors give a survey of the current knowledge about hepatolenticular degeneration.

Descriptors: HEPATOLENTICULAR DEGENERATION; CROATIA; MOVEMENT DISORDERS; COPPER; THERAPY

Primljeno/Received: 9. 10. 2012.
Prihvaćeno/Accepted: 21. 1. 2013.