Atypický priebeh Wilsonovej choroby: kazuistika a prehľad literatúry

František Nehaj¹, Marianna Kubašková², Michal Mokáč¹, Juraj Sokol³, Vladimír Nosál⁴, Kamil Zelenák², Marián Mokáč¹

¹I. Interná klinika JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

²Rádiologická klinika JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

³Klinika hematológie a transfúziológie, Národné centrum hemostázy a trombózy JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

⁴Neurologická klinika JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

Súhrn

Wilsonova choroba (WCH) patrí medzi autozomálne recesívne dedičné metabolické ochorenia s mutáciou génu *ATP7B* na 13. chromozóme. Dôležitú úlohu pri WCH zohráva enzým ATPáza, ktorej hlavnou funkciou je vylučovanie medi do žlče. Tento gén sprostredkováva ATPázu modifikujúcu apoceruloplazmín. Pri tomto ochorení dochádza k nedostatočnému vylučovaniu medi z organizmu, a teda k jej hromadeniu v ľudskom organizme. Med' sa akumuluje predovšetkým v orgánoch ako je pečeň a mozog, čo môže zapríčiniť poruchu funkcie daného orgánu. Podľa toho, ktoré príznaky prevládajú, rozdeľujeme WCH chorobu na formu neurologickú, často spätú s formou psychiatrickou, hepatálnu a inú. Najčastejšie sa symptómy WCH prejavujú v období 15.–25. roku života, v závislosti na klinickej forme. Hepatálna sa často objaví skôr, naopak neurologická forma sa môže prejaviť neskôr. V našom článku prezentujeme kazuistiku 45-ročnej pacientky s atypickým priebehom WCH, ktorej diagnostika bola zdĺhavá a mala interdisciplinárny charakter.

Kľúčové slová: diagnostika – genetika – med' – mozog – panda – pečeň – Wilsonova choroba

Unusual history of Wilson disease: a case report and review of the literature

Summary

Wilson disease (WD) belongs to autosomal recessive genetic metabolic disorders with gene mutation *ATP7B* located on 13th chromosome. The enzyme ATPase plays an important role in WD. It facilitates excretion of copper into bile. This gene is responsible for modification of apoceruloplasmin. In this disease, it leads to insufficient release of copper from organism and accumulation of copper in organs such as liver, brain which can cause dysfunction of a certain organ. According to specific symptoms, we can divide WD into psychiatric, neurologic or hepatic form. The WD usually manifests between 15 and 25 years of age. Hepatic form often occurs sooner, on the contrary, the neurological variant usually occurs during the later stages. We present a case report of 45-years-old woman with atypical medical history of WD, in which the diagnostic process was very long and had interdisciplinary character.

Key words: brain – copper – diagnostic – genetics – liver – panda – Wilson disease

Úvod

Apoceruloplazmín je zodpovedný za tvorbu transportéra medi – ceruloplazmín, ktorý sa podieľa na transporte medi v organizme. Ceruloplazmín sa nepodieľa na vylučovanie medi z pečenevých buniek do žlče, čo predstavuje hlavný mechanizmus patogenézy ochorenia. Defekt génu *ATP7B* lokalizovaného na 13. chromozóme (13q14.3–q21.1) spôsobuje, že dochádza k poruche inkorporácie medi do apoceruloplazmínu. Táto porucha je dôležitá z diagnostického hľadiska, pretože vedie k nízkej hodnote ceruloplazmínu v sére, ale nepodieľa sa na pa-

togenéze ochorenia. Med' sa hromadí v organizme, vznikajú voľné radikály a klesá redukovaná forma glutationu. Tým dochádza k peroxidácii lipidov membrán, k poškodeniu proteínov obsahujúcich SH skupinu a genetickej informácie. Med' sa pre nedostatočné vylučovanie z organizmu hromadí v pečeni, bazálnych gangliách mozgu, rohovke oka, obličkách i kĺboch [1,2]. Dodnes bolo identifikovaných viac ako 500 mutácií génu *ATP7B*. Databáza je dostupná na <http://www.wilsonsdisease.med.ualberta.ca/database.asp>. Všeobecne uznávaná prevalencia Wilsonovej choroby bola udávaná na 30 000 obyvateľov,

no podľa posledných genetických štúdií je podstatne vyššia, až 1 na 7 000 obyvateľov. Wilsonovu chorobu (WCH) rozdeľujeme na neurologickú a hepatálnu formu.

Neurologickou formou trpí približne 50 % pacientov. Klinické príznaky začínajú typicky v období 2. a 3. dekády života, no ochorenie sa môže vyskytovať aj detskom ako aj vyššom veku. Z toho vyplýva, že je potrebné zobrať do úvahy možnosť ochorenia aj v detskom veku ako aj v starobe. Existujú 3 základné neurologické prejavy Wilsonovej choroby: **parkinsonský syndróm, dystonický syndróm a ataktický syndróm**. Väčšina pacientov klinicky prezentuje kombináciu uvedených syndrómov. Hoci je najbežnejšou formou tremoru u pacientov s Wilsonovou chorobou nepravidelný, trhavý, dystonický tremor, je potrebné zdôrazniť, že môžu byť prítomné aj iné typy tremorov (kľudový, statický, intencný, flapping tremor). Dystónia je prítomná u tretiny pacientov a môže mať charakter generalizovanej, segmentálnej, multifokálnej alebo fokálnej dystónie. Dysartria je často skombinovaná orofaciálnou dyskinéziou s obrazom typického úškrnu (risus sardonius) a pomalými pohybmi jazyka. Parkinsonský syndróm sa prezentuje hypokinéziou, hypomímiou, šúchavou chôdzou a poruchou jemnej motoriky prstov. Patologické zvýšenie šľachovokosticových reflexov svedčí pre léziu pyramídového systému, no prítomnosť parézy nie je typická pre Wilsonovu chorobu. Epileptické záchvaty sa môžu vyskytovať v akomkoľvek štádiu ochorenia, no vyskytujú sa častejšie počas začiatku liečby [3,4].

Okrem neurologických prejavov sú u pacientov s Wilsonovou chorobou časté aj **psychiatrické príznaky**. Približne 20 % pacientov navštívi psychiatria skôr, než sa im stanoví diagnóza Wilsonovej choroby. Spektrum psychiatrických prejavov zahŕňa zvýšenú podráždenosť, úzkosť, odbrzdenosť, depresie, apatiu, chronický únavový syndróm, poruchy spánku, pozornosti, pamäti, nálady a osobnostné zmeny [3–6]. V rámci neurologického vyšetrenia treba vylúčiť v rámci diferenciálnej diagnostiky esenciálny tremor, Parkinsonovu chorobu, cervikálnu dystóniu, idiopatickú generalizovanú dystóniu, blefarospazmus, Huntingtonovu chorobu, spinocerebe-

rálnu ataxiu a iné psychiatrické ochorenia [2–5]. Prehľad neurologických a psychiatrických príznakov pri WCH je uvedený v tab. 1 [7].

Hepatálnou formou trpí 20–30 % pacientov. Môže sa prejavovať ako akútna hepatitída (66 %), fulminantné zlyhanie pečene, chronická aktívna hepatitída, cirhóza pečene, steatóza pečene. Prirodzený priebeh ochorenia bez liečby nie je doposiaľ detailne objasnený, pričom pri zahájení liečby hepatálnej formy sa neurologické prejavy nikdy nerozvinú. Naopak, časť pacientov s neurologickou formou a manifestáciou medzi 25.–35. rokom života má v anamnéze eleváciu hepatálnych enzýmov v detskom veku (pred 10. rokom života). Medzi ďalšie sprievodné prejavy patrí ikterus, hemolytická anémia, koagulopatia, ascites, hepatomegália, edémy, portálna hypertenzia. Progresia ochorenia vedie až k transplantácii pečene, ktorá je indikovaná len pri akútnom hepatálnom zlyhaní [4,8]. Chronická hepatálna lézia s vývojom do cirhózy sa väčšinou pri liečbe stabilizuje a transplantácia je indikovaná len vo výnimočných prípadoch.

Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (World health organisation – WHO) môžeme pacientov rozdeliť do 4 skupín:

- forma pečenej s prejavom akútnej hepatitídy s ikterom
- forma pečenej ako chronické pečenej ochorenie
- forma neurologická so súčasným výskytom pečenej cirhózy
- forma neurologická s prítomnou asymptomatickou pečenej steatózou alebo pečenej fibrózou [8]

Z endokrinologického hľadiska môže dôjsť k poruchám menštruačného cyklu, k predčasnému klimaktériu, príp. spontánnym potratom. Liečbou WCH sú však tieto zmeny zvrtné. Prejaviť sa môže však aj ako renálna insuficiencia z dôvodu ukladania medi do proximálnych tubulov. Je sprevádzaná aminoacidúriou, hyperkalciúriou, hyperfosfátúriou, hyperurikosúriou, fosfátúriou a tiež poruchou vylučovania cukrov. Častým javom je tvorba nefrolitov. Poruchy kostného metabolizmu sa manifestujú ako

Tab. 1. Prehľad neurologických a psychiatrických príznakov pri WCH. Upravené podľa [7]

neurologické príznaky		psychiatrické príznaky	
tremor	51–77 %	depresívny syndróm	30–60 %
dysartria	84–100 %	anxieta	62 %
hypokineticko-rigidný syndróm	52–62 %	únava/apatia	24–52 %
cerebelárny syndróm	27–52 %	iritabilita	26–81 %
dystónia	35–65 %	kognitívne poruchy	25 %
typická facies	85 %	bipolárna porucha	18 %
pyramídové príznaky	16 %	psychotické prejavy	8 %
chorea	9–17 %		
myoklonus	3 %		
epileptické záchvaty	8 %		

osteoporóza, osteomalácia, osteoartróza, alebo degeneratívne zmeny na kĺboch, najmä kolenných [9,10].

Diagnostika

Základom každého vyšetrenia je cieleňá anamnéza. V biochemickom náleze nachádzame elevované hepatocelulárne enzýmy (alanínaminotransferáza – ALT, aspartátaminotransferáza – AST), zvýšený bilirubín. Dôležitá je nízka hladina ceruloplazmínu – v sére pod 0,1 g/l; 80–90 % pacientov (norma 0,20–0,60 g/l). Zvýšené hodnoty ceruloplazmínu môžu byť počas gravidity, po podaní estrogénov, pri zápalových procesoch. Med' v sére je z veľkej časti viazaná na ceruloplazmín (90–95 %), a preto s jeho poklesom klesá aj hladina medi a zvyšuje sa hladina voľnej medi (> 2 μmol/l). Odpad medi močom za 24 hod býva tiež zvýšený (> 1–1,6 μmol/l/24 hod – norma 0,242–0,63).

Pri penicilamínovom teste sa pacientovi pred zberom moču počas 24 hod podá 500 mg penicilamínu každých 12 hod. Tým sa podporí vylučovanie medi močom a jej odpad je až niekoľkonásobne vyšší. Dôležitá je počas tohto testu strava s malým množstvom medi. Tento test je však preukazný len v detskej populácii. Senzitivita tohto testu je až 92 % a špecifická 93 % u pacientov so symptómami.

Diagnostickým testom je biopsia pečene a obsah medi v sušine. U zdravých jedincov je obsah medi v sušine < 50 μg/l (0,8 μmol/g), u pacientov bez symptómov je obsah medi > 250 μg/g a u symptomatických medzi 450–1 200 μg/g. Za nešpecifické hodnoty sa považuje rozmedzie 50–250 μg/g. Takéto vyšetrené koncentrácie majú senzitivitu 83,3 % a špecifickú 98,6 %. Tie bývajú u heterozygotov a aj u niektorých pacientov. Falošne negatívny výsledok (tab. 2) býva pri nerovnomernom rozložení medi v pečeni, kedy sa biopsiou nezachytí reprezentatívna vzorka [1,7,8].

U pacientov s WCH môžeme nájsť pomocou zobrazenia mozgu magnetickou rezonanciou (MRI) hyperinten-

zívne zmeny (glióza, nekróza a cystické zmeny s lokálnym edémom) v T2 vážených obrazoch. Zmeny nachádzame v oblasti nucleus caudatus, putamen, talamu, ponsu, mezencefala, mozočka, globus pallidus, kde môžu byť prítomné aj hypointenzívne zmeny (možné paramagnetický efekt depozít feritínu).

Môžu sa objaviť aj demyelinizačné zmeny (supratentoriálne v bielej hmote), ktoré môžu imitovať zmeny pri sclerosis multiplex. Prítomná je cerebrálna, kortikálna aj kmeňová atrofia. Ako patognomický príznak sa udáva nález obrazu medvedíka pandy a príznak jasného claustra, no tieto sa vyskytujú iba u 12 % a 4 % pacientov. Oveľa častejšie sa vyskytujú T2 hyperintenzívne zmeny charakteru lézií bielej hmoty v tectum mesencephali a ponse charakteru centrálnej pontínnej demyelinizácie. Prítomná je cerebrálna, kortikálna aj kmeňová atrofia [11].

Oftalmologické vyšetrenie štrbinovou lampou so zameraním na rohovku je dôležité pre nález typického zlatohnedého Kayserovho–Fleischerovho prstenca, ktorý je patognomickým príznakom ochorenia. Kayserov–Fleischerov prstenec vzniká v dôsledku ukladania medi v descemetovej membráne rohovky, najmä v hornej časti. Vzácnnejšie sa vyskytne slnečnicová katarakta z dôvodu akumulácie medi v puzdre šošovky. V neposlednom rade netreba zabudnúť na genetické vyšetrenie, kde v prípade pozitívneho nálezu je potrebné doplnenie genetického vyšetrenia aj u prvostupňových príbuzných – súrodenci a deti pacienta. Genetické vyšetrenie je jednou z hlavných diagnostických metód, ktoré sa sústreďuje nielen na najčastejšie sa vyskytujúce mutácie, ale aj iné odchýlky v géne pre WCH [1,8,12–14].

Liečba

Cieľom liečby je navodenie negatívnej bilancie medi. To znamená vyplaviť naakumulovanú med' z organizmu, znížiť jej príjem v potravinách, zabrániť opätovnému hromadeniu v ľudskom organizme. Negatívna bilan-

Tab. 2. Falošná pozitivita a negativita výsledkov pri WCH

	falošne negatívne	falošne pozitívne
ceruloplazmín	tehotenstvo	malnutrícia
	hormonálna antikoncepcia	aceruloplazminémia
	ťažké zápalové ochorenie	heterozygoti pre <i>ATP7B</i> mutáciu
		hypokuprémia
24-hodinové vylučovanie medi močom	chybný zber moču	celiakia
		kontaminácia
		chronická cholestáza
		diéta s vysokým obsahom medi
hepatálna biopsia	nehomogénny obsah medi pri cirhóze pečene	chronická cholestáza
Kayserov–Fleischerov prstenec	neskúsený vyšetrujúci	primárna biliárna cholangiitída
voľná med' v sére		akútne hepatálne zlyhanie
		chronická cholestáza
		intoxikácia medi

cia sa dosahuje predovšetkým liečbou, ktorá je celoživotná. Cieľom liečby je prevencia poškodenia pečene a centrálneho nervového systému (CNS) u asymptomatických pacientov, u klinicky rozvinutej choroby to však môže byť zlepšenie, eventuálne stabilizácia klinického stavu.

Homozygoti, aj keď sú bezpríznakoví, by mali byť liečení. Heterozygoti (nosiči) nevyžadujú liečbu.

Medikamentózne sa používa penicilamín (dimetylcysteín). Tento liek viaže meď a vylučuje sa močom. V úvodnej dávke sa podáva 150 mg/deň. Postupne sa dávka zvyšuje na 600–1 200 mg/deň po dobu 4–6 mesiacov. Súčasne sa s ním podáva pyridoxín (vitamín B₆ – pre jeho vyššiu spotrebu pri terapii penicilamínom) v dávke 40–60 mg/deň. Zlepšenie príznakov nastane o 3–6 mesiacov. Dĺžka liečby a dávky penicilamínu sú individu-

álne, záleží na konkrétnej situácii. Niektorí pacienti sú liečení vysokou dávkou natrvalo, ktorá sa riadi biochemickým a klinickým nálezom. Ďalšou liečebnou alternatívou je liečba zinkom v dávke 3-krát 50 mg, ktorý sprostredkováva syntézu metalothioneínu v bunkách čreva. Zinok znižuje resorpciu medi črevom a zvýši sa vylučovanie medi stolicou. Liečba zinkom sa uprednostňuje u presymptomatických pacientov a pri neuropsychiatrickej forme, zatiaľ čo pri hepatálnej sa uprednostňuje liečba penicilamínom. Nežiadúce účinky liečby penicilamínom sa vyskytujú u 20 % pacientov v priebehu 1. týždňa liečby, ktoré sú vo väčšine prípadov mierne alebo dôjde k zhoršeniu už existujúcich príznakov. Patrí k nim horúčka, exantém, leukopénia, trombocytopénia. Lymfadenopatia – syndróm podobný systémovému lupus erythematosus, či imunokomplexová glomerulo-

Tab. 3. Potraviny s vyšším obsahom medi

potraviny s vyšším obsahom medi	
ovocie a zelenina	vlašské orechy, strukoviny, gaštany, petržlen, sušené slivky, nové zemiaky, konzervovaný hrášok, pór, hlávkový šalát, špenát, egreš, maliny, banány, datle, figy
potraviny s obsahom mäsa	kuracie mäso, morské plody, hovädzie a teľacie mäso, baranina, králik, anglická slanina, makrela, vnútornosti ako pečeň
mliečne výrobky	odtučnené sušené mlieko, smotane, sušeným vajciam, plnotučné sušené mlieko
sladkosti	čokoláda, kakaový prášok
obilniny	ovsené vločky, hladká a hrubá múka, biele pečivo, krupica, špagety
alkoholické a nealkoholické nápoje	červené víno, silná káva, silný čaj
iné	huby, čierne a karí korenie, kokosová múčka

Tab. 4. Potraviny s nižším obsahom medi

potraviny s nižším obsahom medi	
ovocie a zelenina	mandle, staré zemiaky, zeler, cibuľa, zelená fazuľka, ružičkový kel, karfiol, kel, mrkva, uhorka, reďkovky, kapusta, červená repa, ananás, pomaranče, grepy, jablká, hrušky, marhule, ríbezle, egreše, ostružiny, ringloty, slivky, jahody, čerešne, citrónová šťava
potraviny s obsahom mäsa	bravčové mäso, bravčová masť, šunka, filé
mliečne výrobky	kondenzované nesladené mlieko, šľahačka, syry ako camembert alebo gouda
sladkosti	puding
obilniny	makaróny
alkoholické a nealkoholické nápoje	hroznové víno

Tab. 5. Potraviny s najnižším obsahom medi

potraviny s najnižším obsahom medi	
ovocie a zelenina	dyňa, varená fazuľka, varený ružičkový kel, surový kel, surový karfiol, konzervovaná mrkva, ananásový kompót, broskyne, melóny, varená ryža
potraviny s obsahom mäsa	sardinky, konzervovaný losos, úhor
mliečne výrobky	mlieko, tavený syr, eidam, maslo
sladkosti	cukor, med
alkoholické a nealkoholické nápoje	mušty
iné	olivový olej, vajcia margarín, loj

nefritída s rozvojom nefrotického syndrómu sú extrémne vzácné. V prípade, ak sa objavia závažné nežiaduce účinky, k liečbe penicilamínom s kortikosteroidmi, ale sa zvolí iná forma liečby. Nežiaduce účinky zinku sú zriedkavé, môže sa objaviť gastritída, sideropénia.

U pacientov, ktorí netolerujú penicilamin, sa používa trientin (900–1 200 mg/deň). Mechanizmus účinku má podobný s penicilamínom, avšak na vylučovanie medi sa podieľa menej. Výhodou je však nižší výskyt nežiaducich účinkov a o tomto lieku sa uvažuje, že je na neurologické postihnutie vhodnejší v porovnaní s penicilamínom.

Podobne ako zinok pôsobí tetrathiomolybdenát, ktorý tvorí komplexy spolu s meďou a albumínom v čreve a krvi. Takýmto princípom bráni jej vstrebávaniu a viaže voľnú meď v krvi.

Počas medikamentózneho liečby sa sleduje vylučovanie medi močom. Tá po začatí liečby výrazne stúpe. V chronickej fáze by hodnota medi vylúčenej za 24 hod mala byť v rozmedzí 3–8 μmol . Hodnoty pod 3 μmol nasvedčujú buď pre hypokuprémiu spôsobenú liečbou, príp. pre nonkomplianciu pacienta. Následne vyšetrená vyššia hodnota voľnej medi v sére svedčí práve pre nonkomplianciu pacienta. V prípade terapie zinkom by vylučovanie medi močom nemalo presiahnuť hodnotu 1,2 μmol v priebehu 24 hod a koncentrácia zinku v moči by sa mala pohybovať okolo 2 mg/24 hod, pričom koncentrácia voľnej sérovej medi by nemala byť ani zvýšená ani znížená. U žien by sa mala obme-

dziť hormonálna antikoncepcia (s obsahom estrogénov, aj vnútromaternicové teliesko, ktoré môže obsahovať meď). Transplantácia pečene je indikovaná pri akútnom a chronickom pečenevom zlyhaní, ktoré neodpovedá na medikamentóznou terapiu [1,8,12,13].

Potraviny, ktoré obsahujú vyšší obsah medi, sú uvedené v tab. 3, nižší obsah medi v tab. 4 a nízky obsah medi v tab. 5.

Kazuistika

45-ročná pacientka bez závažného predchorobia, bez pozitívnej rodinnej anamnézy na genetické metabolické ochorenia, bola prvýkrát hospitalizovaná pre dlhodobé abdominálne a dyspeptické ťažkosti. Bola realizovaná výpočtová tomografia (CT) abdomenu s nálezom zhrubnutej steny jejunálnych kľúčiek v dĺžke asi 30 cm so zúženým lumenom. Enteroskopicky bola odobratá vzorka, histologicky sa nepotvrdilo autoimunitné ochorenie typu morbus Crohn, lymfóm ani iný neoplastický proces.

S odstupom času sa potvrdilo, že vyššie popísané okolnosti prípadu nesúviseli so základným ochorením pacientky. Do diferenciálnej diagnostiky boli zapojené ďalšie chirurgické a internistické disciplíny s nejednoznačným diagnostickým záverom. Pacientkine ťažkosti boli v priebehu vyšetrení spochybnené, absolvovala psychiatrické vyšetrenie s podávaním psychiatrickej liečby, po ktorej ťažkosti neustúpili.

V objektívnom náleze bol prítomný statický a intenzný tremor horných končatín trvajúci približne od 35. roku života, ktorý sa s pribúdajúcim vekom postupne zhoršoval. Pacientka udávala rozmazané videnie a vertigo. V laboratórnom obraze bola znížená hladina ceruloplazmínu a voľnej medi v sére, odpady medi močom boli znížené (tab. 6) [7].

Tab. 6. Laboratórne parametre pacientky (priemer za posledných 12 mesiacov)

laboratórny parameter	hodnoty za posledných 12 mesiacov	jednotky
bilirubín celkový (norma 0,0–21,0)	$\pm 9,41$; min. 7,2; max. 12,5	$\mu\text{mol/l}$
bilirubín konjugovaný (norma 0,1–3,4)	$\pm 1,6$; min. 1,0; max. 2,1	$\mu\text{mol/l}$
gama-glutamyltransferáza (norma 0,07–0,63)	$\pm 0,41$; min. 0,23; max. 0,64	$\mu\text{kat/l}$
aspartátaminotransferáza (norma 0,10–0,60)	$\pm 0,27$; min. 0,19; max. 0,42	$\mu\text{kat/l}$
alanínaminotransferáza (norma 0,10–0,60)	$\pm 0,41$; min. 0,20; max. 0,58	$\mu\text{kat/l}$
alkalická fosfatáza (norma 0,50–2,0)	$\pm 1,55$; min. 1,04; max. 1,99	$\mu\text{kat/l}$
laktátdehydrogenáza (norma 1,83–4,12)	$\pm 3,47$; min. 2,40; max. 4,54	$\mu\text{kat/l}$
ceruloplazmín (norma 0,20–0,60)	$\pm 0,15$; min. 0,12; max. 0,18	g/l
meď (Cu) v sére (norma 13,30–24,30)	$\pm 6,37$; min. 5,24; max. 7,95	$\mu\text{mol/l}$
meď (Cu) v moči za 24 hod (norma 0,242–0,63)	$\pm 0,27$; min. 0,18; max. 0,39	$\mu\text{mol/l}$
Cu2+ za 24 hod v moči	$\pm 0,64$; min. 0,56; max. 0,71	$\mu\text{mol/l}$
voľná meď v sére	$\pm 3,5$; min. 2,2; max. 4,8	$\mu\text{mol/l}$

Ob. Nález na magnetickej rezonancii pacientky

Na základe uvedených nálezov a príznakov, bolo vyjadrené podozrenie na WCH. Ultrasonografia potvrdila steatózu pečene, ktorá sa intermitentne prejavovala ľahkou biochemickou aktivitou.

Doplnilo sa očné vyšetrenie, ktoré bolo bez nálezu zlatohnedého prstenca – Kayserov-Fleischerov prstenec. Bolo doplnené zobrazenie mozgu magnetickou rezonanciou (MRI) a výsledkom bol patognomický nález obrazu medvedíka pandy (obr).

Pre pozitívitu výsledkov laboratórnych parametrov a klinického obrazu bolo indikované a realizované genetické vyšetrenie so záverom potvrdenia morbus Wilson a bolo zistené, že probandka je zložený heterozygot (c.3207C>A;p.His1069Gln)/(c.1995G>Ap.Met665Ile) génu *ATP7B*. Genetické vyšetrenie bolo realizované aj u prvoštupňových príbuzných (sestra, brat, dcéra s syn). U syna pacientky bolo dokázané nosičstvo mutácie c.1995G>Ap.Met665Ile.

Po skompletizovaní výsledkov bola pacientka konzultovaná so špecializovaným ústavom genetických metabolických porúch v Prahe s navrhnutím liečby, ktorú z pracovných a rodinných dôvodov odmietla. Penicilamínový test vzhľadom na negativistický postoj pacientky nebol realizovaný. Pacientka je v dispenzarizácii spádového gastroenterológa bez progresie základného ochorenia.

Diskusia

Prvé príznaky WCH sa najčastejšie prejavujú medzi 15.–25. rokom života. Pri diferenciálnej diagnostike treba myslieť na hepatitídu, malnutríciu a ďalšie ochorenia. Aceruloplasminémia a hypokuprémiu sú extrémne vzácné. Všeobecne u pacientov od 5–50 rokov s akýmkoľvek extrapyramídovým, cereberálnym, prípadne psychiatrickým ochorením, a najmä pri výskyte hepatopatie treba v rámci diferenciálnej diagnózy myslieť aj na WCH. Pre pravdepodobnosť určenia diagnózy možno použiť Ferenciho, prípadne Leipzig skóre, ktorého súčasťou je aj zhodnotenie neurologického postihnutia. Prítomnosť alebo neprítomnosť každého príznaku je bodovo ohodnotená a celkové skóre vyjadruje pravdepodobnosť diagnózy WCH (tab. 7).

Pri ťažkostiach v diagnostickom rozhodovaní existujú doporučené postupy, ktoré nám uľahčujú stanoviť a potvrdiť finálnu diagnózu (schéma) [7]. Vo všeobecnosti diferenciálna diagnóza závisí od veku pacienta a forme manifestácie.

Záver

Genetické metabolické ochorenie ako WCH postihuje pacientov v mladom, produktívnom veku a zásadným významom ovplyvňuje kvalitu života. Diagnóza býva nielen zložitá a zdĺhavá, ale často aj náhodná. Popísaný prípad

Schéma. Algoritmus stanovenia diagnózy Wilsonovej choroby

Tab. 7. Ferenciho, Leipzig skóre

nález		body
Kayserov–Fleischerov prstenec	neprítomný	0
	prítomný	2
neurologická symptomatika alebo typický nález na MRI	neprítomný	0
	prítomný	2
elevácia voľnej medi v sére > 1,6 alebo Coombs negatívna hemolytická anémia	neprítomný	0
	prítomný	1
odpad medi v moči za 24 hod	normálna	0
	1–2-krát horná hranica normy (1–2 µmol/24 hod)	1
	> 2-krát horná hranica normy (> 2 µmol/24 hod)	2
	normálna, ale > 5-krát horná hranica normy pri penicilamínovom teste	2
obsah medi v hepatálnej sušine	normálna (< 50 µg/g)	-1
	zvýšená (50–250 µg/g)	1
	> 5-krát zvýšená (> 250 µg/g)	2
ceruloplazmín v sére	normálny	0
	0,1–0,2 g/l	1
	< 0,1 g/l	2
genetické vyšetrenie	mutácia spôsobujúca ochorenie na oboch chromozónoch	0
	mutácia spôsobujúca ochorenie na jednom chromozóme	1
	bez mutácie	2

Prítomnosť, alebo neprítomnosť každého príznaku je bodovo ohodnotená.

Celkové bodové skóre vyjadruje pravdepodobnosť diagnózy Wilsonovej choroby

≥ 4	2–3	0–1
pravdepodobná	možná	nepravdepodobná

pacientky je zaujímavý a atypický tým, že prvé symptómy a príznaky sa u pacientky prejavili až v 35. roku života. V neposlednom rade treba zdôrazniť, aby sa zľahčovanie príznakov a symptómov pacienta, ktorý môže trpieť závažnou avšak ojedinelou chorobou, nezamieňala za psychiatrickú diagnózu.

Táto práca bola podporená grantami VEGA 1/0187/17.

Literatúra

- Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008; 47(6): 2089–2111. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.22261>>.
- Mareček Z, Brůha R. Wilsonova choroba. *Vnitř Lék* 2013; 59(7): 578–583.
- Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1184: 173–187. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05109.x>>.
- Merle U, Schaefer M, Ferenci P et al. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut* 2007; 56(1): 115–120.
- Akil M, Brewer GJ. Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's disease. *Adv Neurol* 1995; 65: 171–178.
- Svetel M, Potrebić A, Pekmezović T et al. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15(10): 772–775. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.01.010>>.
- Dušek P, Růžička E. Neurologická forma Wilsonovy nemoci. *Postgraduální medicína* 2011; 13(5): 472–478.
- Bruha R, Mareček Z, Pospisilová L et al. Long-term follow-up of Wilson disease: natural history, treatment, mutations analysis and phenotypic correlation. *Liver Int* 2011; 31(1): 83–91. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02354.x>>.
- Azizi E, Eshel G, Aladjem M. Hypercalciuria and nephrolithiasis as a presenting sign in Wilson disease. *Eur J Pediatr* 1989; 148(6): 548–549.
- Menerey KA, Eider W, Brewer GJ et al. The arthropathy of Wilson's disease: clinical and pathologic features. *J Rheumatol* 1988; 15(2): 331–337.
- Saatci I, Topcu M, Baltaoglu FF et al. Cranial MR findings in Wilson's disease. *Acta Radiol* 1997; 38(2): 250–258.
- Holscher S, Leinweber B, Heffter H et al. Evaluation of the symptomatic treatment of residual neurological symptoms in Wilson disease. *Eur Neurol* 2010; 64(2): 83–87. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000316066>>.
- Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D et al. Zinc Monotherapy Is Not as Effective as Chelating Agents in Treatment of Wilson's Disease. *Gastroenterology* 2011; 140(4): 1189–1198. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.12.034>>.
- Gromadzka G, Schmidt HH, Genschel J et al. p. H1069Q mutation in ATP7B and biochemical parameters of copper metabolism and clinical manifestation of Wilson's disease. *Mov Disord* 2006; 21(2): 245–248.

MUDr. Juraj Sokol, PhD.

✉ juraj.sokol@me.com

Klinika hematológie a transfúziológie, Národné centrum hemostázy a trombózy JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

www.jfmed.uniba.sk

Doručeno do redakce 16. 4. 2017

Prijato po recenzii 28. 8. 2017