

Wilsonova choroba

Z. Mareček¹, R. Brůha²

¹ KlinMed s.r.o., Praha, vedoucí prof. MUDr. Zdeněk Mareček, DrSc.

² IV. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.

Souhrn: Wilsonova choroba je autozomálně recesivně dědičné onemocnění vedoucí k hromadění mědi ve tkáních, především játrech a mozku. Genetický defekt je v genu kódujícím ATP-ázu typu P (ATP7B). Je popsáno přes 500 mutací způsobujících Wilsonovu chorobu. Nejčastější mutací ve střední Evropě je H1069Q. Wilsonova choroba se projevuje jaterním či neurologickým postižením. Jaterní forma se manifestuje jako steatóza, akutní či chronická hepatitida nebo cirhóza. Neurologické postižení se projevuje nejčastěji až po 20. roce věku poruchami motoriky (třes, poruchy řeči a písma), které mohou vyústit do těžkého extrapyramidového syndromu s rigiditou, dysartrií a svalovými kontrakturami. Diagnóza se stanoví na základě klinických a laboratorních vyšetření (neurologické projevy, jaterní léze, nízký ceruloplazmin, vyšší volná měď v séru, vysoké odpady Cu močí, Kayser-Fleischerův prstenec). Potvrzením diagnózy je vysoký obsah Cu v jaterní tkáni nebo genetický průkaz. Neléčená Wilsonova choroba vede ke smrti nemocného, při řádné léčbě se přežití blíží přežívání běžné populace. Léčba je založena buď na odstranění mědi z organismu chelačními látkami, které se vylučují do moči (penicilamin, trientin), nebo na omezení vstřebávání mědi ze střeva a snížení toxicity mědi (zinek, amonium-tetrathiomolybden). V ČR se používá penicilamin nebo zinek. Jaterní transplantace je indikována u pacientů s fulminantním jaterním selháním nebo s dekompenzovanou jaterní cirhózou. V rodině je nezbytné provést screening u všech sourozenců postiženého jedince a případné asymptomatické jedince také léčit.

Klíčová slova: Wilsonova choroba – léčba – D-penicilamin – zinek

Wilson's disease

Summary: Wilson's disease is an autosomal recessive genetic disorder in which copper accumulates in tissues, especially in the liver and the brain. The genetic defect affects the P type ATPase gene (ATP7B). More than 500 mutations causing Wilson's disease have been described. The most common mutation in Central Europe concerns H1069Q. The symptoms of Wilson's disease include hepatic or neurological conditions. The hepatic condition is manifested as steatosis, acute or chronic hepatitis or cirrhosis. The neurological conditions are most often manifested after the age of 20 as motor disorders (tremor, speech and writing disorders), which may result in severe extrapyramidal syndrome with rigidity, dysarthria and muscle contractions. The diagnosis is based on clinical and laboratory assessments (neurological signs, liver lesions, low ceruloplasmin, increased free serum copper, high Cu volumes in urine, Kayser-Fleischer ring). The diagnosis is confirmed by a high Cu level in liver tissue or genetic proof. Untreated Wilson's disease causes death of the patient. If treated properly the survival rate approximates to the survival rate of the common population. The treatment concerns either removal of copper from the body using chelating agents excreted into the urine (Penicillamine, Trientine) or limitation of copper absorption from the intestine and reducing the toxicity of copper (zinc, ammonium tetrathiomolybdate). In the Czech Republic, Penicillamine or zinc is used. A liver transplant is indicated in patients with fulminant hepatic failure or decompensated liver cirrhosis. In the family all siblings of the affected individual need to be screened in order to treat any asymptomatic subjects.

Key words: Wilson's disease – treatment – D-penicillamine – zinc

Úvod

Wilsonova choroba se vyskytuje na celém světě bez větších rasových rozdílů a svou prevalencí 3 nemocných na 100 000 obyvatel patří mezi jednu z nejčastějších vrozených poruch metabolismu. Podkladem choroby je vrozená porucha vylučování mědi do žluči s následným hromaděním mědi v játrech, mozku i jiných orgánech. Choroba byla popsána před více než 100 lety jako familiární „progresivní lentikulární degenerace“ – smrtelná neurologická choroba provázená jaterní cirhózou [1]. V následujících desetiletích byla postupně objevena sou-

vislost Wilsonovy choroby s mědí a byl stanoven autozomálně recesivní typ dědičnosti.

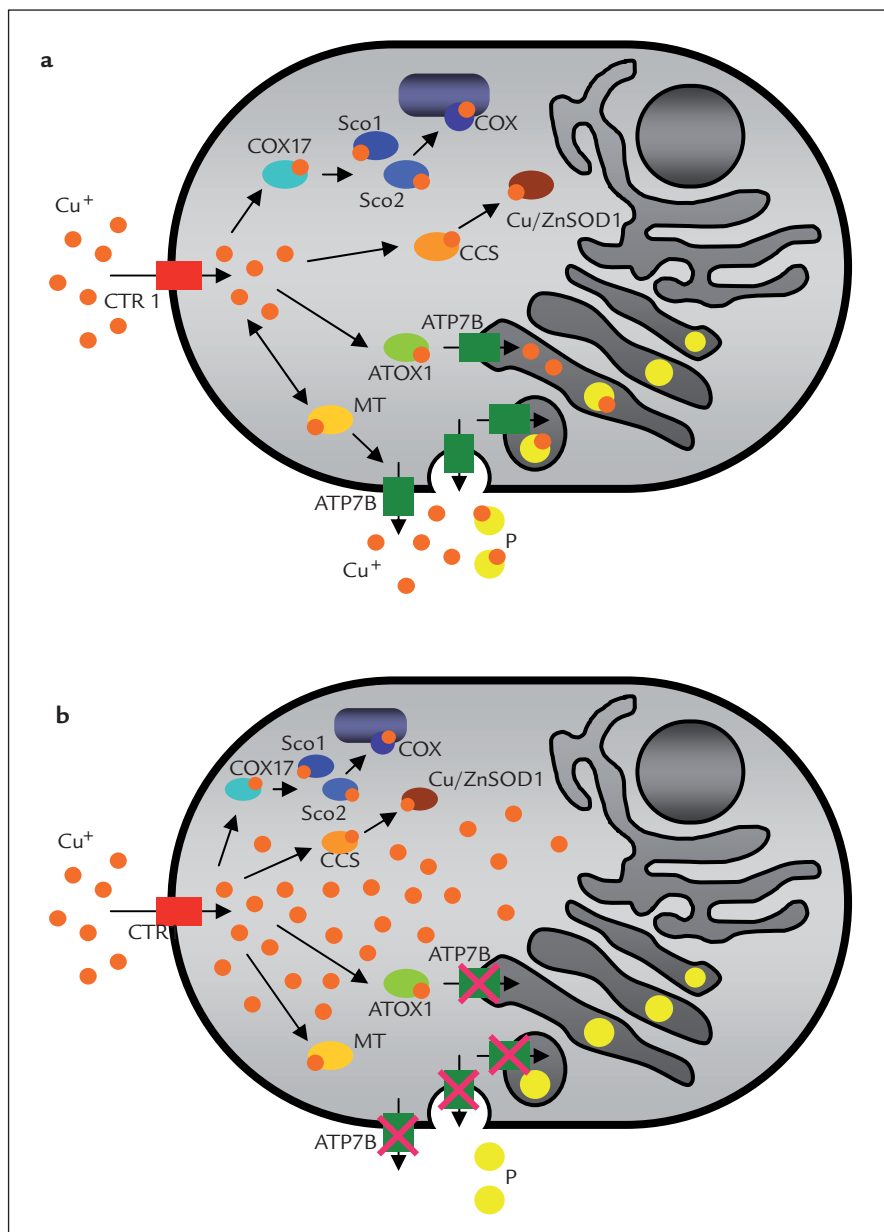
Měď, jež je nezbytnou součástí proteinů, které jsou odpovědné za mnoho enzymatických pochodů v živém organismu [2], se z přijaté potravy vstřebává neomezeně. Většina vstřebané mědi musí být z organismu vyloučena. Jedinou přirozenou cestou eliminace mědi je exkrece do žluči (obr. 1).

Za transport mědi v hepatocytu je odpovědné několik proteinů, klíčovou roli v exkrece do žluči hraje enzym ATP-áza 7-β (ATP7B) lokalizovaný v Golgiho aparátu [3]. Další funkcí to-

hoto proteinu je inkorporace mědi do apoceruloplazminu. Uvolňování apoceruloplazminu z jaterních buněk bez navázané mědi pak vede k typickému snížení samotného ceruloplazminu v séru, neboť apoceruloplazmin má podstatně kratší poločas.

Gen pro ATP7B je umístěn na 13. chromozomu. Mutace tohoto genu je podkladem Wilsonovy choroby [4,5]. V dnešní době je známo již více než 500 mutací ATP7B, které mohou způsobit Wilsonovu chorobu.

Stále nevyjasněný zůstává vztah mezi genetickým defektem a fenotypickým projevem. Stejný genetický de-



Obr. 1. Schéma transportu mědi v buňce: a) fyziologický stav, b) patologický stav způsobený poruchou proteinu ATP7B při Wilsonově chorobě.

Cu^+ – atomy mědi, COX – cytochrom c oxidáza, P – protein (např. ceruloplazmin), MT – metallothionein, Cu/Zn SOD1, Cu/Zn superoxiddismutáza 1, CTR1 – přenašeč mědi, ATP7B – membránová ATP-áza – Wilsonův protein, COX17, Sco1, Sco2, CCS, ATOX1 – metalochaperony [23].

fekt může mít zcela odlišné fenotypické projevy [6]. Lze předpokládat existenci dalších endogenních či exogenních vlivů, které způsobí rozdílnou klinickou manifestaci. Jedním z takových faktorů by mohla být např. schopnost organismu vypořádat se s oxidačním stresem. Na našem pracovišti jsme prokázali, že neurologická manifestace Wilsonovy choroby je spjata s nižší antioxidační kapacitou séra ve srovnání

s jaterní či asymptomatickou formou (obr. 2) [7].

Klinická manifestace choroby

Wilsonova choroba se nejčastěji manifestuje jaterním postižením nebo neuropsychiatrickými příznaky (jaterní nebo neurologická forma). Může se projevit jen jaterním postižením, samostatným neurologickým postižením či oběma společně. Neurologická

forma se objevuje v průměru až o 10 let později než forma jaterní. V době neurologické manifestace je u většiny pacientů s Wilsonovou chorobou přítomna též jaterní cirhóza. Pokud se jako první diagnostikuje jaterní forma, pak se většinou neurologické postižení nevyvine. V rámci rodinného screeningu můžeme chorobu zachytit ve fázi asymptomatické.

Jaterní forma Wilsonovy choroby

Wilsonova choroba je chronické onemocnění, které se však může manifestovat **akutní hepatitidou**. Ta se nejčastěji objeví v dětství nebo dospívání a klinicky se podobá akutní hepatitidě jiné etiologie (virová, autoimunitní) s elevací transamináz, mírným ikterem, únavou. U většiny pacientů akutní fáze odezní, většinou pak přetrvává elevace jaterních testů i jiné známky chronické jaterní choroby (hepatomegalie).

U části pacientů však může vyústit do **fulminantního jaterního selhání**. V tom případě je typická hemolýza [8] a velmi vysoké odpady Cu moči; hodnota ceruloplazminu nemusí být v této fázi výrazně snížena.

Choroba se může také manifestovat **jaterní cirhózou** v mladém věku (i před 20. rokem života) nebo **chronickou hepatitidou** s různým stupněm fibrózy. Klinicky se nemusí lišit od chronických hepatitid jiného původu. Stejně tak se může projevit steatózou či steatohepatitidou napodobující NASH (nealkoholickou steatohepatitidou).

Neurologická forma

Tato forma se objevuje většinou až po 20. roce života a později, vzácně až po 30. roce věku. Prvními projevy bývá třes rukou, obtíže s psaním a dalšími jemnými činnostmi. Neléčená choroba progreduje do plného parkinsonského syndromu s dysartrií, dysfagií a rigiditou, která vede ke svalovým kontrakturám a následným deformitám končetin. Téměř všichni pacienti s neurologickou formou mají jaterní cirhózu a v anamnéze mají často přechodnou a řádně nevyšetřenou elevaci jater-

ních testů v dětství. Závažnost neurologického postižení se hodnotí pomocí „WD rating scale“ – WDRS [9]. Málo známou skutečností jsou různé poruchy spánku u pacientů s Wilsonovou chorobou. Světově prioritní práce popisující problematiku poruch spánku pochází z našeho centra [10].

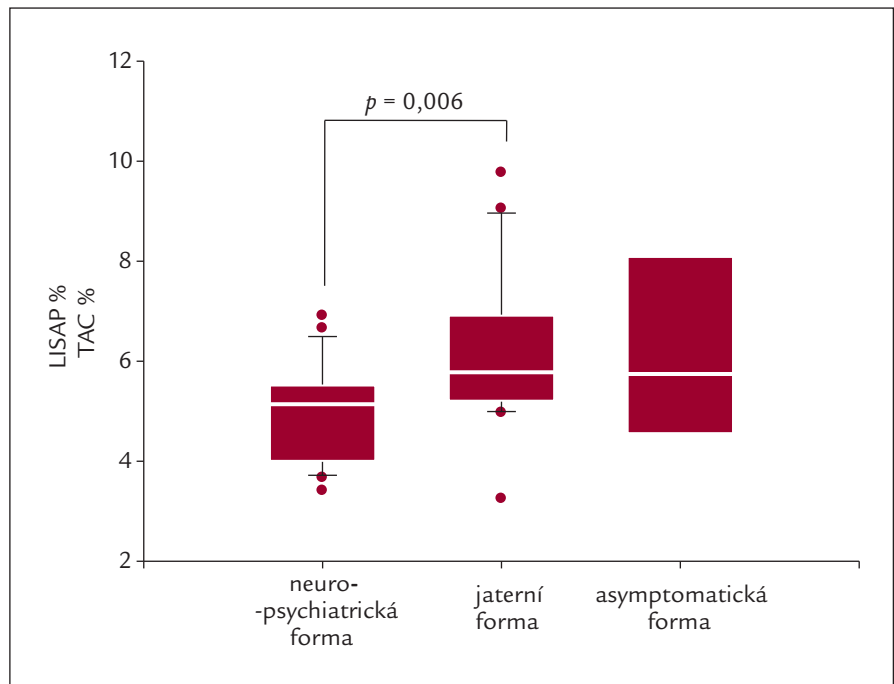
Dle mezinárodních kritérií [11] by se pacienti s Wilsonovou chorobou měli rozdělovat do následujících skupin:

- H1 – jaterní forma s manifestací jako akutní hepatitida s ikterem,
- H2 – manifestace jako chronická jaterní choroba,
- N1 – neurologická manifestace a současná přítomnost symptomatické jaterní léze (t.j. jaterní cirhóza),
- N2 – neurologická manifestace bez známek symptomatické jaterní léze (může být přítomna steatóza či fibróza).

Diagnóza

Diagnóza je většinou založena na kombinaci klinických a laboratorních parametrů, v rámci rodinného screeningu může být založena jen na genetickém vyšetření.

Při fyzikálním vyšetření lze nalézt neurologické symptomy či případně projevy akutní nebo chronické jaterní choroby. Specifickým příznakem je Kayser-Fleischerův prstenec. Je přítomen u většiny pacientů s neurologickou formou, ale jen u méně než poloviny pacientů s jaterní formou. Ceruloplazmin bývá výrazně snížen (pod 0,1 g/l), může však být zvýšen při fulminantní hepatitidě nebo při infekčních komplikacích. Celková měď v séru nemá pro stanovení diagnózy význam, typické je zvýšení sérové koncentrace volné mědi. Velmi specifický je zvýšený nativní odpad Cu do moči (na více než dvojnásobek normy). V poslední době se již neklade takový důraz za „zátěžový“ penicilaminový test, který spočívá v indukci vylučování mědi do moči penicilaminem. Test není validován pro dospělé osoby; jediný prokázaný přínos penicilaminového testu v diagnostice Wilsonovy choroby je u dětí,



Obr. 2. Celková antioxidační kapacita (TAC) u jednotlivých skupin pacientů s Wilsonovou chorobou. Upraveno podle [7].

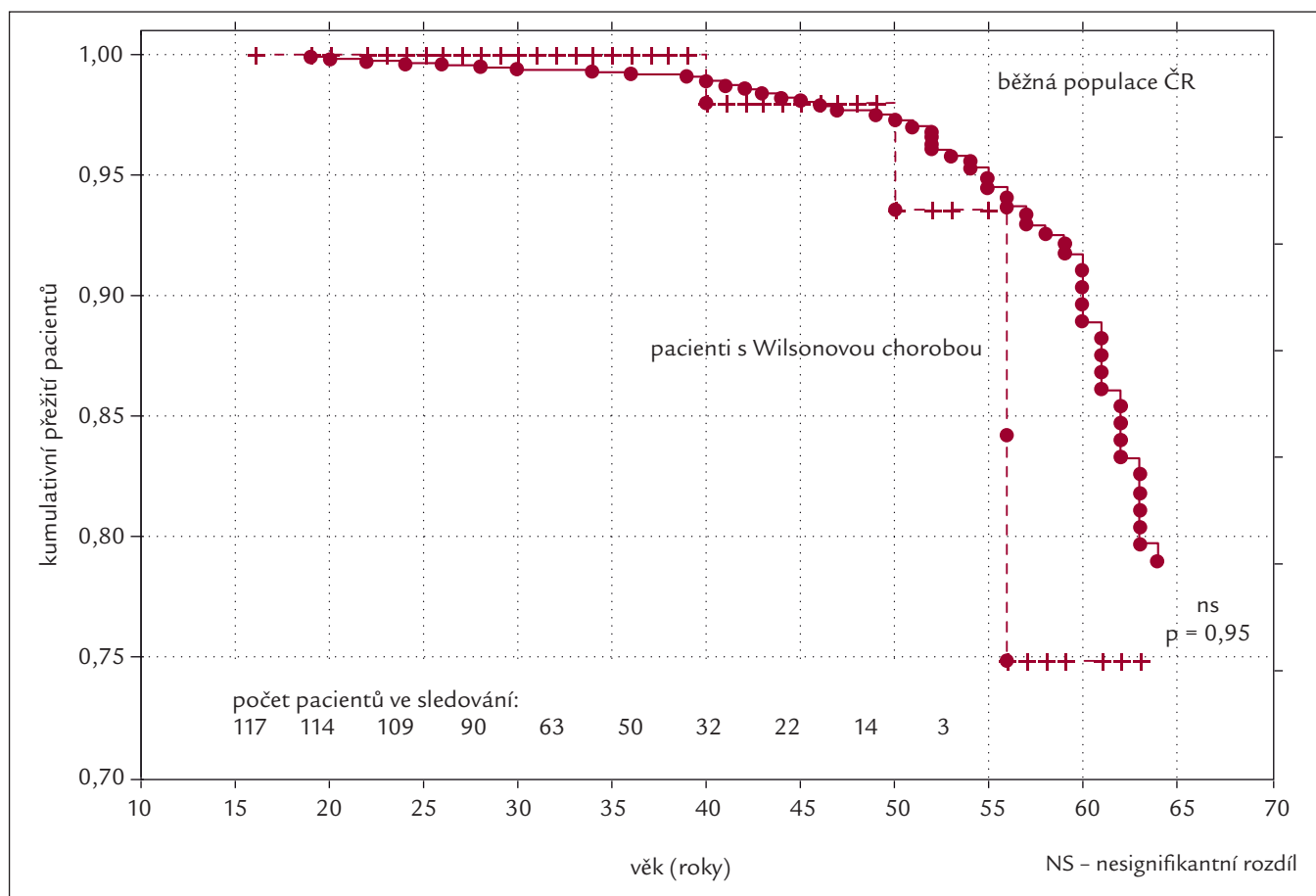
Tab. 1. Mutace v genu pro ATP7B genu: četnost u 117 pacientů s Wilsonovou chorobou sledovaných v našem centru (VFN v Praze). Upraveno podle [15].

Mutace	Exon	Změna nukleotidu	Počet alel	Četnost (%)
H1069Q ^(*)	14	3207C>A	127	54,3
W779X ^(#)	8	2336G>A	9	3,85
P768fs ^(§)	8	2301_2302insC	9	3,85
P1133fs ^(§)	15	3402delC	5	2,13
Q447fs ^(§)	3	1340_1343delAAAC	2	0,85
R778G ^(*)	8	2332C>G	2	0,85
L1088X ^(#)	15	3263T>A	2	0,85
K175fs ^(§)	2	522_523insA	1	0,43
L748fs ^{1(§)}	8	???	1	0,43
P840L ^(*)	10	2519C>T	1	0,43
K844fs ^(§)	10	2532delA	1	0,43
V890M ^(*)	11	2668G>A	1	0,43
D918N ^(*)	12	2752G>A	1	0,43
D1047fs ^(§)	14	3140delA	1	0,43
G1099S ^(*)	15	3295G>A	1	0,43
G1176R ^(*)	16	3526G>A	1	0,43
V1262F ^(*)	18	3784G>T	1	0,43
D1267V ^(*)	18	3800A>T	1	0,43
L1305P ^(*)	19	3914T>C	1	0,43
R1319X ^(#)	19	3955C>T	1	0,43
S1389fs ^{1(§)}	21	???	1	0,43

Změny nukleotidů jsou označeny dle GenBank NM_000053.

¹ Nové mutace, dosud nepublikováno (Pospisilova et al)

Typy mutací: ^(*)missense, ^(#)nonsense, ^(§)frameshift



Obr. 3. Přežívání pacientů s Wilsonovou chorobou ve srovnání s přežíváním běžné populace v ČR, hodnoceno metodou Kaplan-Meier. Data pro pacienty s Wilsonovou chorobou pocházejí z našeho centra (VFN v Praze), data pro českou populaci byla získána z ÚZIS (<http://www.uzis.cz>). Upraveno podle [15].

Tab. 2. Skórovací diagnostický systém pro Wilsonovu chorobu. Upraveno podle [11].

Parametr	Body	Parametr	Body
Kayser-Fleischerův prstenec:		Měď v jaterní tkáni:	
• přítomen	2	• > 250 µg/g sušiny	2
• nepřítomen	0	• 50–250 µg/g sušiny	1
		• < 50 µg/g sušiny	-1
		Rhodamin-pozitivní granule	1
Neurologické symptomy:		Odpady mědi do moči/24 hod:	
• těžké	2	• normální	0
• lehké	1	• 1–2násobek normy	1
• žádné	0	• > 2násobek normy	2
		• > 5násobek po penicilaminu	2
Sérový ceruloplazmin:		Přítomnost kauzální mutace:	
• > 0,2 g/l	0	• na obou chromozomech	4
• 0,1–0,2 g/l	1	• na 1 chromozomu	1
• > 0,1 g/l	2	• není	0
Hemolytická anémie, Coombs negativní:			
• přítomna	1		
• nepřítomna	0		

Hodnocení skóre: ≥ 4 body – diagnóza Wilsonovy choroby vysoce pravděpodobná;
3 body – diagnóza možná, nutno dovyšetřit; ≥ 2 body – diagnóza Wilsonovy choroby velmi nepravděpodobná.

kdy se podá 500 mg penicilaminu na začátku sběru, dalších 500 mg po 12 hod a celkový odpad za 24 hod by měl přesáhnout 25 µmol [12]. V ČR lze připustit podání 600 mg namísto původně popisovaných 500 mg. U dospělých se používají různé dávky penicilaminu i různý interval sběru (až 3 dny, 1 200 mg penicilaminu denně), při kterém by měly hodnoty Cu v moči dosáhnout alespoň 5násobku původní nativní hodnoty. Není však zřejmé, jak pozitivní výsledek testu zpřesní diagnózu. Zásadní podmínkou správně provedeného sběru moči na odpady mědi je použití sběrných nádob, které jsou zbaveny případné kontaminace (t.j. řádné vmytí destilovanou vodou).

Jaterní biopsie slouží jak k diagnostice (zvýšená hodnota mědi na 250 µg/g sušiny jaterní tkáně), tak ke stagingu jaterního postižení. Histologický obraz může být velmi různý, od prosté steatózy až po jaterní cirhózu, ale není spe-

cifický. Ani při speciálním barvení se granula mědi nepodaří mikroskopicky vždy prokázat.

Genetické vyšetření přineslo zásadní přelom v diagnostice Wilsonovy choroby. Problémem je skutečnost, že v současnosti je známo více než 500 různých mutací, které mohou chorobu způsobit. Aktuální údaje o známých mutacích lze nalézt na internetové adrese: <http://www.wilsondisease.med.ualberta.ca/database.asp>. V daném geografickém regionu by většina pacientů měla mít jen několik nejčastěji se opakujících mutací (tab. 1), ale stále existuje až 20 % pacientů, u kterých se nepodaří genetický defekt jednoduchými metodami nalézt. Prevalentní mutací ve střední Evropě je H1069Q [13–15].

Před 10 lety byl vypracován skórovací systém [11], který hodnotí jak klinické nálezy, tak laboratorní vyšetření (tab. 2). U pacientů se součtem bodů 4 a více je diagnóza Wilsonovy choroby téměř jistá.

Metodou screeningu je buď molekulárně genetické vyšetření u známé mutace, nebo základní vyšetření metabolismu mědi (ceruloplazmin, volná měď v séru, nativní odpady Cu močí), vyšetření jaterních testů, sonografie jater, případně neurologické vyšetření tam, kde genetická diagnostika není jednoznačná. Vyšetření musejí být všichni sourozenci postiženého jedince. V rámci genetického poradenství většinou vyšetřujeme i rodiče a případně děti nemocného s Wilsonovou chorobou.

Léčba

Léčba se liší podle manifestace a stadia choroby [16]. Neléčená Wilsonova choroba vede ke smrti nemocného. Řádná léčba vede většinou k plné stabilizaci choroby. Léčba je založena buď na odstranění mědi z organismu chelačními látkami, které se vylučují do moči (D-penicilamin, trientin), nebo na omezení vstřebávání mědi ze střeva a snížení toxicity mědi v organismu (zinek, amonium tetrathiomolybden). V našich podmínkách se

používá D-penicilamin nebo zinek (Zn-sulfát či Zn-acetát).

Při fulminantním jaterním selhání na podkladě Wilsonovy choroby je jedinou účinnou léčbou jaterní transplantace [17,18]. Jinak vede tato forma manifestace téměř ve 100 % ke smrti postiženého jedince.

Penicilamin je indikován především v léčbě **jaterní formy** Wilsonovy choroby. Nezbytné je zahájit léčbu nízkou dávkou penicilaminu (150 mg/den) a k cílové denní dávce 900–1 200 mg/den dospět v průběhu 3–6 měsíců. Při okamžitém nasazení plné dávky hrozí vznik ireverzibilního neurologického poškození či jaterního poškození [12]. Dále je nezbytné léčbu penicilaminem doplňovat podáváním pyridoxinu 20–40 mg/den. Kontrola dodržování léčebného postupu se provádí pravidelným vyšetřováním odpadů mědi do moči. Nízké či výrazně kolísající hodnoty Cu v moči s velkou pravděpodobností naznačují, že pacienti léčbu neužívají správně. Po stabilizaci choroby je možno přejít na podávání preparátů zinku. Účinek různých hepatoprotektiv býval v minulosti velmi přeceňován a jejich podávání nemá žádný smysl.

U pacientů s **neurologickou symptomatologií** není výběr léčby tak jednoznačný [16]. Řada autorů se v poslední době přiklání k léčbě trientinem či zinkem [19]. Důvodem je riziko zhoršení neurologické symptomatologie po zahájení léčby penicilaminem. Dle našich zkušeností jsou však negativní důsledky penicilaminu dány především nepřiměřeně rychlým zvyšováním dávky. V případě léčby zinkem musí být denní dávka nejméně 150 mg esenciálního zinku (t.j. přibližně 600 mg Zn sulphuricum). Při intoleranci magistraliter připravovaného Zn sulphuricum lze podávat komerčně dostupný Zn aceticum (Wilson®, Orphan). Plná dávka zinku se podává od zahájení léčby, nástup jeho účinku je však pomalejší než u penicilaminu. Plné účinnosti při neurologickém poškození lze dosáhnout i po několika letech [20]. Neurologické příznaky u většiny pacientů mohou vymizet či

z velké míry ustoupit. Léčbu kontrolujeme vyšetřením odpadů Zn do moči – ty by měly být vyšší než 35 µg/den.

Velkou roli při neurologickém postižení má i symptomatická léčba extrapyramidového syndromu.

Asymptomatictí jedinci zachycení screeningem se v dnešní době většinou léčí zinkem [21].

Dietní opatření spočívající v omezení potravin s vysokým obsahem zinku mají význam v úvodních fázích léčby, při stabilizaci choroby již přísné dietní restriktce není tak nezbytná.

Prognóza

Neléčená choroba má velmi špatnou prognózu a téměř jistě vede ke smrti nemocného. Předpokládalo se, že při správné (celoživotní) léčbě nemusí být život pacientů s Wilsonovou chorobou výrazněji zkrácen [22]. Tento předpoklad potvrdila dlouhodobá studie provedená na našem pracovišti (obr. 3) [15].

Dle našich zkušeností může být příčinou neúspěšné léčby špatná adherence pacienta. Je třeba pacienty pravidelně kontrolovat, dostatečně motivovat a provádět laboratorní kontroly léčby.

Závěr

Wilsonova choroba je vrozené onemocnění, které je při včasné diagnóze velmi dobře léčitelné. Pomyslet na tuto chorobu by se mělo u všech mladších pacientů s nevysvětlenou elevací jaterních testů a dále u pacientů s neurologickou symptomatologií. Nezbytný je screening v rodině postiženého jedince.

Podpořeno IGA MZ ČR NT 11247/4 a NT 12290/4.

Literatura

1. Wilson SA. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Lancet* 1912; 1: 1115–1119.
2. Culotta VC, Gitlin JD. Disorders of copper transport. In: Scriver CS (ed). *The molecular and metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill 2001: 3105–3126.
3. Schaefer M, Hopkins RG, Failla ML et al. Hepatocyte-specific localisation and copper-dependent trafficking of the Wilson's disease protein in the liver. *Am J Physiol* 1999; 276: G639–G646.

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: 344–350.
5. 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: 327–337.
6. Mareček Z. Wilsonova choroba. Praha: Galén 1996.
7. Bruha R, Vitek L, Marecek Z et al. Decreased serum antioxidant capacity in patients with Wilson disease is associated with neurological symptoms. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 541–548.
8. Janda J, Kotalová R, Nevoral J et al. Akutní hemolytická krize se selháním jater jako první manifestace morbus Wilson u dětí. *Čs Pediat* 1996; 51: 509–514.
9. Walter U, Krolkowski K, Tarnacka B et al. Sonographic detection of basal ganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson disease. *Neurology* 2005; 64: 1726–1732.
10. Nevimalova S, Buskova J, Bruha R et al. Sleep disorders in Wilson's disease. *Eur J Neurol* 2011; 18: 184–190.
11. Ferenci P, Caca K, Loudianos G et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver* 2003; 23: 139–142.
12. Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003; 37: 1475–1492.
13. 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 Metab* 2005; 86: 277–285.
14. Gojova L, Jansova E, Külm M et al. Genotyping microarray as a novel approach for the detection of ATP7B gene mutations in patients with Wilson disease. *Clin Genet* 2008; 73: 441–452.
15. Bruha R, Marecek Z, Pospisilova L et al. Long-term follow-up of Wilson disease: natural history, treatment, mutations analysis and phenotypic correlation. *Liver Int* 2011; 31: 83–91.
16. Wiggelinkhuizen M, Tilanus ME, 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: 947–958.
17. Petrasek J, Jirsa M, Sperl J et al. Revisited Kings's College score for liver transplantation in adult patients with Wilson's disease. *Liver Transpl* 2007; 13: 55–61.
18. Geissler I, Heinemann K, Rohm S et al. Liver transplantation for hepatic and neurological Wilson's disease. *Transplant Proc* 2003; 35: 1445–1446.
19. Hoogenraad TU. Zinc treatment of Wilson's disease. *J Lab Clin Med* 1998; 132: 240–241.
20. 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: 264–278.
21. Huster D, Leonhardt K, Mossner J. Wilson disease – update on pathophysiology and management. *Čes Slov Gastroent Hepatol* 2008; 62: 220–228.
22. 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: 115–120.
23. Lutsenko S, Petris MJ. Function and regulation of the mammalian copper transporting ATPases: insights from biochemical and cell biological approaches. *J. Membran Biol* 2002; 191: 1–12.

doc. MUDr. Radan Brůha, CSc.

<http://int4.lf1.cuni.cz>

e-mail: bruha@cesnet.cz

Doručeno do redakce: 5. 5. 2013