

WILSONOVA BOLEST

Rada Ješić, Miodrag Krstić

Sažetak: Wilsonova bolest (WB) je retko nasledno oboljenje, pretežno mladih ljudi, koje se karakteriše cirozom jetre, degeneracijom bazalnih gangliona mozga i zelenobraonkastim prstenom na rožnjači (takozvani Kayser-Fleisherov prsten). Ovaj kompleksni poremećaj prvi put je opisao Wilson 1912. WB u početku prolazi kroz dug asimptomatski stadijum u kome se vrši nagomilavanje bakra u jetri bez ikakvih vidljivih posledica. Pošto je bakar hemijski vrlo aktivan element to će višak bakra vremenom dovesti do uništenja ćelija jetre i ispoljavanja hepatične forme bolesti u vidu: akutnog hepatitisa, hroničnog aktivnog hepatitisa i ciroze jetre. Jedan deo od tog viška bakra resporediće se u druge organe u telu bolesnika, najviše u mozgu, tada su dominantne smetnje vezane za oštećenje centralnog nervnog sistema. U praksi su česte i mešovite forme bolesti. Mada retko, WB može da protiče sa znacima disfunkcije drugih organa. Dijagnostikovanje Wilsonove bolesti nije teško pod uslovom da se na ovu bolest misli. Algoritam dijagnostičkog postupka podrazumeva: određivanje serumskog ceruloplazmina, utvrđivanje prisustva Kayser-Fleischerovog prstena, određivanje bakra u suvoj masi jetre i test na inkorporaciju radiokativnog bakra. Uspešnost terapije i prognoza Wilsonove bolesti u mnogome zavisi od trenutka kada je lečenje započeto, posebno kada je u pitanju hepatična forma bolesti.

Ključne reči: Wilsonova bolest, metabolizam bakra, oštećenje jetre, oštećenje mozga .

Abstract: The Wilson's disease (WD) gene is located on chromosomu 13. Deficiency of the WD gene product is likely to be responsible for the lack of copper incorporation into ceruloplasmin and the defective biliary excretion of copper in WD. The majority of symptomatic WD patients present with hepatic or neuropsychiatric features; the principal hepatic manifestacions include fulminant hepatic failure, chronic hepatitis, and cirrhosis. In patients with a low serum ceruloplazmin, diagnosis of WD in the absence of Kayser-Fleischer rings requires determination of hepatic copper concentration. Serum detection of radiocopper incorporation into ceruloplazmin may be a useful alternative test when liver biopsy is contraindicated. The use of DNA marker studies is limited largely to genetic screening of young family members of difficult diagnostic situations, using the index patients DNA as a reference. The drug of choice for treating WD patients is D-penicillamine, but alternatives under selected circumstances include, zinc, or

Klinički centar Srbije, Beograd, Institut za bolesti digestivnog sistema, Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju.

tetrathiomolybdate. Liver transplantation is indicated for patients with fulminant hepatitis or decompensated cirrhosis unresponsive to therapy.

Uvod

Ispitivanja su pokazala da je WB rasprostranjena u svim krajevima sveta i da je u pitanju nasledni poremećaj metabolizma bakra, koji se nasleđuje po autozomno-recesivnom tipu. Globalno uzevši učestalost ove bolesti je 1:160.000, a u nekim krajevima kao što su Japan i Sardinija (gde su česti brakovi između bliskih srodnika) odnos je 1:30.000. U svom razdoblju oboljenje se karakteriše dosta dugim asimptomatskim periodom koji može trajati od 5 do 14 godina, izuzetno preko 40 godina. Tokom ovog perioda bakar se nakuplja pre svega u jetri a i u drugim organima. Zapaženo je da postoje razlike u životnom dobu prema geografskim područjima kada se ova bolest ispoljava, pa se najranije javlja u Aziji, a najkasnije u Istočnoj Evropi. Pretpostavlja se da je tome uzrok veći sadržaj bakra u namirnicama ili veći sadržaj bakra u vodi za piće (1).

Bakar, kao oligoelement, u fiziološkim uslovima ulazi u sastav nekolicine esencijalnih enzima. Sa hranom i vodom čovek svakog dana unosi oko dva miligrama bakra u svoje telo. Deo te količine (25–60%) resorbuje se preko epitelijalnih ćelija dvanestopalačnog creva i vezan za belančevinu ceruloplazmin putuje do onih ćelija i organa kojima je potreban. U normalnim okolnostima, ćelije koriste samo mali deo tako unetog bakra za svoje funkcionisanje, a veliki deo predstavlja nepotrebnii višak koji se izlučuje uglavnom putem žuči, a u maloj količini znojem i urinom. U WB ova regulacija prometa bakra je znatno poremećena, počevši od rođenja sa svakim danom se u telu nagomilavaju nove količine bakra koje oni ne mogu da izluče. Ovaj višak bakra kada zasiti sve depoe u telu počinje hemijski da se vezuje za delove ćelija najvažnijih organa kao što su jetra i lentikularna jedra u mozgu. Otuda potiče latinski naziv za ovo oboljenje: *degeneratio hepatolenticularis* (hepatolenticularna degeneracija). U hepatocitima bakar se vezuje sa metallothioninom ili glutationom i upotrebljava se kao kofaktor za specifične celularne enzime, inkorporiše se u ceruloplazmin, ili eksk্রে-

tuje u žuč. Pretpostavlja se da je produkt WB gena (ATP 7 B) koji je lokalizovan subcelularno u Golgi aparatu u hepatocitima, odgovoran za transport bakra u te odeljke i neposrednu inkorporaciju u ceruloplazmin (2).

GENETIKA

Najnovija ispitivanja pokazala su da WB predstavlja autosomnu recesivnu bolest. Još 1985. godine otkriven je gen za WB na hromozomu. Trinaesti, abnormalni genski lokus je još jasnije definisan kao 13 q 14-q 21. Danas je poznato više od 60 varijanti gena odgovornog za pojavu bolesti (3). Zavisno na kom delu gena se mutacija odigrala može se predvideti životno doba i forma ispoljavanja bolesti. Tako se određena mutacija gena češće sreće u Poljskoj i daje neurološku formu bolesti koja ima blag tok, za razliku od mutacija koje se češće otkrivaju na Dalekom Istoku i dovođe veoma rano do ispoljavanja bolesti (4).

PATOGENEZA

Toksičnost samog bakra igra primarnu ulogu u patogenezi ovog oboljenja. Održavanje normalne homeostaze bakra zavisi od balansa između gastrointestinalne apsorpcije i bilijarne ekskrecije. Bilijarna ekskrecija bakra je smanjena u WB. Još uvek nije dokazano: da li deficit plazminog proteina ceruloplazmina ima ulogu u patogenezi WB. Studije na životinjama su pokazale normalnu transkripciju i translokaciju na ceruloplazmin RNA. Smatra se da je nizak serumski nivo ceruloplazmina rezultat smanjene inkorporacije bakra u apoceruloplazmin, koji ima kraći poluživot nego bakar vezan za ceruloplazmin (5,6).

Višak bakra deluje toksično na generaciju slobodnih radikala, što rezultuje u lipidnoj peroksidaciji, praznjenjenju depoa antioksidanasa i polimerizaciji Cu-thioneina. Korisna uloga bakra kao proksidanta je redukcija hepatičke koncentracije antioksidanasa sličnih glutationu i vitaminu E, što rezultuje u smanjenu nivoa vitamina E u pacijenata sa nelečenom WB.

Patološko nakupljanje bakra u mozgu, naročito u nukleusu kaudatusu i putamenu, rezultuje u neurološkim i psihijatrijskim manifestacijama bolesti, dok ekcesivno nakupljanje u Descemet s membrani kornee vodi stvaranju Kayser-Fleischerovog prstena.

KLINIČKE MANIFESTACIJE

Klinički simptomi se retko ispoljavaju pre pete godine života. Pacijenti sa WB mogu biti asimptomatski, mada većina je sa hepatičkim i neurološkim manifestacijama. U jednoj velikoj seriji hepatičke kliničke manifestacije su u 42%, neurološke u 34%, psihijatrijske u 10 % i hematološke u 12 %. Ređe ovi pacijenti mogu imati bubrežne, koštane, kardiološke, oftalmološke, endokrinološke, ili dermatološke simptome (7).

HEPATIČKE MANIFESTACIJE

Za razliku od neuroloških, kliničke hepatičke manifestacije se ispoljavaju u mlađem životom dobu (muškarci, 8-12 godina). Tri glavna oblika hepatične forme bolesti mogu biti ispoljena: ciroza, hronični hepatitis ili fulminantna insuficijencija jetre.

U početnoj fazi ciroze može biti sa minimalnim simptomima ili bez simptoma sa skoro normalnim funkcionalnim testovima jetre. U kasnijem toku ispoljava se slabost, anoreksija, žutica i krvarenje iz variksa. Za razliku od ostalih bolesnika sa cirozom jetre, pacijenti sa Wilsonovom bolešću koji pate od ciroze ispoljavaju veliku skolonost ka brzom razvoju portne hipertenzije.

Procena je da manje od 5 % pacijenata sa hroničnim hepatitisom mlađi od 35 godina imaju WB, a da 5-30 % svih pacijenata sa WB razvija sliku hroničnog hepatitisa. Umereno povećanje nivoa serumskih aminotransferaza i prisustvo teške hepatocelularne nekroze i inflamacije jasno govori u prilog Wilsonovog hroničnog hepatitisa. Dijagnoza može biti teška, zato što oko 50% tih pacijenata nema ispoljen Kayser-Fleischerov prsten i nema neurološke manifestacije, štaviše, pacijenti sa teškom hepatičkom inflamacijom mogu imati normalan nivo serumskog ceruloplazmina (8).

Prognoza lečenih pacijenata je dobra čak i kada se razvije ciroza jetre.

Fulminantna hepatična insuficijencija uglavnom se javlja kod mlađih pacijenata, a karakteriše je klinička slika intravaskularne hemolize, splenomegalije, prisustvo Kayser-Fleischerovog prstena i fulminantni tok bolesti. Serumske transaminaze su umereno povećane sa jasnim povećanjem serumskog bilirubina i niskim nivoom serumske alkalne fosfataze i evidentnom hemolitičkom anemijom. Serumski ceruloplazmin može biti u granicama normale, međutim, 24-časovno izlučivanje bakra urinom i slobodni serumski nivo bakra obično su povećani. Biopsija jetre može jasno pokazati povećanje koncentracije bakra i obično već formiranu cirozu jetre (9).

NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE

Najčešće se dešavaju u drugoj i trećoj deceniji života i Kayser-Fleischerov prsten je skoro stalno prisutan. Najčešći rani simptomi su dizartrija, tremor, skandiran govor, ukočenost udova i muskulature lica, nevoljni pokreti, poremećaj hoda koji postaje ataksičan, pojačano lučenje pljuvačke i otežano gutanje hrane i tečnosti. WB može ličiti na Parkinsonovu bolest zbog prisustva hipomimije, bradikinezije i oleoznog facijesa (9). Kognitivne sposobnosti obično ostaju normalne uprkos teškim neurološkim ispadima. Neurološki poremećaji mogu se jasno popraviti sa terapijom, premda rezidue ostaju uprkos adakvatnoj helatnoj terapiji. Na osnovu kliničke slike i magnetne rezonance (MRI) definisane su tri podgrupe (10).

PSIHIJATRIJSKE MANIFESTACIJE

Pored neuroloških smetnji, intoksikacija bakrom uzrokuje i psihičke smetnje kod velikog broja pacijenata sa Wilsonovom bolešću: uznemirenost, iritabilnost, depresija, neadekvatno ponašanje u vidu patološke razdražljivosti ili afektne inkontinencije. Uz afektivne, kod bolesnika sa ovom formom bolesti često se javljaju i kognitivni poremećaji, opadanje sposobnosti koncentracije, uče-

nja i pamćenja. Psihijatrijski poremećaji se gotovo uvek javljaju udruženo sa neurološkim poremećajima. U literaturi se sreće podatak da kod ovih bolesnika dolazi i do demencije. Međutim, takvi bolesnici se danas vrlo retko sreću, najverovatnije zbog blagovremenog i efikasnog lečenja. Psihijatrijski simptomi se obično povlače na helatnu terapiju (10).

OFTALMOLOŠKE MANIFESTACIJE

Kayser-Fleischerov prsten se sreće kod većine simptomatskih WB pacijenata, a 90-100% njih sa neurološkim manifestacijama. Generalno je odsutan kod asimptomatskih bolesnika i u više od 40% pacijenata sa hepatičnom formom bolesti (najviše ovih sa hroničnim hepatitisom). Njegovo prisustvo ili odsustvo može biti potvrđeno sa špalt lampom. Ovaj prsten nije patognomogičan za WB, može se otkriti i kod pacijenata sa intrahepatičnom holestazom, primarnom bilijarnom cirozom i bilijarnom atrezijom. Povlači se u 80 % slučajeva sa helatnom terapijom posle 3-5 godina (11).

OŠTEĆENJE DRUGIH ORGANA U TOKU WILSONOVE BOLESTI

Pored jetre i mozga i drugi organi kod bolesnika sa Wilsonovom bolešću trpe usled taloženja bakra u njima, ali su ti poremećaji izraženi u manjoj meri i najčešće nisu u prvom planu. Oštećenje bubrega se najčešće ispoljava u vidu disfunkcije bubrežnih tubula koji gube sposobnost zakiseljevanja mokraće ili resorpcije sastojaka iz primarnog urina nazad u krv. Zbog ovoga se može pojaviti kamen u bubregu ili acidoza, pored toga mogu se javiti hematurija, proteinurija i glokozurija, kao i Fanconijev sindrom (12). Kod izvesnog broja bolesnika prisutan je veliki gubitak fosfata mokraćom, što može uzrokovati demineralizaciju kostiju i osteoporozu, a ponekad se može sresti i ostemalacija. Simptomatska arthropatija sreće se kod 25-50 % pacijenata. Ove promene na kostima su obično asimptomatske.

U Wilsonovoj bolesti zapažene su promene i na kardiovaskularnom sistemu: različiti oblici autoimunih disfunkcija, srčanih arit-

mija ili dilatativne miokardiopatije. Acuta intravaskularna hemoliza može se sresti u preko 15 % pacijenata. Tu se sreće zakasneli pubertet, ginekomastija i amenoreja. Kod pojedinih se viđa hiperpigmentacija kože, a kod pojedinih se može javiti hipoparatiroidizam.

DIJAGNOZA

Kada sumnjati na Wilsonovu bolest? 1) Ako postoji neobjašnjivo povećanje nivoa serumskih aminotransferaza, postojanje fulminantne insuficijencije jetre, hroničnog hepatitisa ili ciroze. 2) Neurološka slika nepoznate etiologije (poremećeno ponašanje, nekoordinisani pokreti, premor, diskinezija). 3) Psihijatrijski poremećaji sa znacima hepatične ili neurološke bolesti, ili pacijenti koji su refrakterni na terapiju. 4) Kayser-Fleischerov prsten otkriven rutinskim pregledom očiju. 5) Coombs-negativna hemolitička anemija nepoznate etiologije (13).

Od dijagnostičkih modaliteta najvažnije je ispitivanje nivoa ceruloplazmina. Devedeset posto od svih pacijenata i 65-85 % pacijenata sa ispoljenim hepatičnim manifestacijama bolesti imaju nivo ceruloplazmina ispod granica normale. Normalan nivo nađen je kod više od 15% pacijenata sa WB i oštećenjem jetre. Smanjenje nivoa nije patognomonično za WB (14).

Većina simptomatskih pacijenata sa WB imaju urinarno izlučivanje bakra veće od 100 mikrograma na 24h, i pacijenti sa fulminantnom hepatičnom insuficijencijom često imaju nivo koji prelazi 1000 mikrograma na 24h. Asimptomatski pacijenti mogu imati normalni nivo urinarnog izlučivanja bakra.

Patohistološki pregled tkiva jetre dobijenog biopsijom jetre sa bojenjem na bakar nedvosmisleno potvrđuje da se radi o WB kao i određivanje hepatične koncentracije bakra u suvoj masi jetre mora biti iznad 250 mikrograma na gram suve mase jetre. Nalaz normalne hepatičke koncentracije bakra isključuje dijagnozu, ali povećanje nivoa može biti nađeno i u drugim bolestima jetre.

U svim dijagnostički nejasnim slučajevima WB, konačnu potvrdu da li se radi o WB li ne daje test inkorporacije radioaktivnog

izotopa bakra Cu 64 u ceruloplazmin. Ovaj test se ne koristi kao rutinska metoda. U WB radioaktivnost ne pojavljuje se u serumu. Heterozigoti pokazuju spor ili nizak nivo pojavljivanja radioaktivnosti u odnosu na normalne osobe.

Genetska dijagnostika, korišćenje DNA markera je veoma skupa i ima svoja ograničenja. Mogućnost greške je od 1-2 %. Ona je rezervisana za mlade pacijente kada standardni biohemijski testovi ne daju definitivni odgovor.

TERAPIJA

Dva osnovna principa lečenja WB jesu: započeti lečenje što ranije i jednom započeto lečenje je doživotno, odnosno ne sme se prekinuti. Idealno je započeti lečenje u asimptomatskoj fazi WB kada nema neuroloških poremećaja, a promene u jetri se svode samo na steatozu, a to je nažalost i najređa situacija. Terapija WB veoma je efikasna u pogledu popravljivanja funkcije jetre, oporavka CNS, bubrega i eritrocitne loze.

Ovi pacijenti moraju sprovoditi dijetu sa smanjenim unošenjem bakra. Izbegavati: orahe, čokoladu, kakao, pečurke, džigericu i druge iznutrice i morsku hranu. Pored toga, korisno je hranu spremati na destilovanoj vodi jer vodovodska voda sadrži često veliku količinu bakra. S obzirom da se bakar izlučuje i sa znojem, sauna se može preporučiti pacijentima sa blagom formom WB.

Danas postoji nekoliko različitih lekova kojima se postiže povećana mobilizacija bakra iz depoa i njegovo povećano izlučivanje iz organizma.

Dimerkaptopropanol (BAL) je prvo sredstvo koje je pokazalo efikasnost u lečenju WB. Zbog načina davanja (i.m.) i toksičnih efekata, obično se koristi samo u inicijalnoj fazi terapije i kod pacijenata sa klinički najtežom formom bolesti.

Penicilamin je lek izbora u lečenju WB još od 1956. godine, kada ga je Walsche uveo u kliničku upotrebu. D-penicilamin sa bakrom stvara netoksični kompleks i povećava ekskreciju bakra iz organizma. Pored toga, indukuje sintezu metalotioneina koji u jetri sa bakrom, takođe, gradi netoksični kompleks. Male doze piridok-

sina moraju se davati uz njega. Kod oko 20 % pacijenata razviju se štetni efekti unutar prvih meseci terapije. Aplazije kostne srži ili značajna proteinurija zahtevaju prekid terapije (15).

Trietilentetramin dihidrohlorid (Trientine, Trien) uveden je 1969. godine kao alternativni helatini agens D-peniciaminu. Mehanizmi akcije uključuju povećano izlučivanje bakra i njegovu detoksikaciju. Sideroblastna anemija jedna je od glavnih štetnih efekata ovog leka. S obzirom da ima slabiji helatni odgovor nego D-penicilamin, on spada u drugu liniju terapije (16).

Peroralno davanje soli cinka predstavlja dokazanu izvanredno efikasnu terapiju održavanja kod pacijenata sa WB kod kojih je terapija D-penicilaminom morala bila prekinuta zbog teških toksičnih efekata.

Međutim, postoje izvesne nesuglasice u pogledu primene soli cinka kao inicijalne terapije kod WB, posebno kod klinički manifestnih formi. U hepatocitima i u intestinumu povećava sintezu metallothioneina, tako povećava stvaranje kompleksa Cu-metallothionein koji se ne može apsorbovati, a u hepatocitima deluje protektivno i nije toksičan (17).

Amonium tetratiomolibdat zbog brzine dejstva i male toksičnosti, predstavlja, za sada, najperspektivniji lek za upotrebu u inicijalnoj fazi lečenja simptomatske WB, posebno sa izraženom neurološkom formom. Za sada je mali broj bolesnika sa WB lečen amonijum tertramolibdatom pa se još uvek ne može sa sigurnošću reći krije li on neke potencijalne terapijske zamke (18).

Transplantacija jetre indikovana je kod pacijenata sa fulminantnim hepatitisom ili dekompensovanom cirozom jetre koja ne reaguje na terapiju. Transplantacija jetre rezultuje u potpunom izlečenju ovog metaboličkog poremećaja bakra, što se manifestuje u poboljšanju (popravljanju) i hepatoloških i neuroloških manifestacija. Po novijim statistikama, oko 80 % bolesnika sa WB kojima je transplantirana jetra preživi prvu godinu posle transplantacije (19,20).

Literatura:

1. Sherlock S., Dooley J.: Diseases of the liver and biliary system. London: Blackwell Scientific Publications 1993; 54:35-42.
2. Brmbolić B.: Wilsonova bolest. U: Teodorović i asr. Gastroenterologija III. Dečje Novine; Gornji Milanovac 1993; 205-208.
3. Nazer H., Ede R.J, Mowal A.P, Williams R.: Wilson s disease: clinical presentation and use of prognostic index. Gat. 1986. 27:1377-81.
4. Braunewald E., Isselbacher K., Petersdorf R. eds.: Harrison's principles of Interenal Medicine. 11 th ed. New York; Mc Graw Hill Co 1987.
5. Cuthbert J.A.: Wilsons disease: a new gene and an animal model for an old disease. J. Invest. Med. 1995; 43:323-36.
6. Schilsky M.L.: Wilson disease: genetic basis of copper toxicity and natural history. Semin. Liver. Dis. 1996; 16:83-95.
7. Saito T.: Presenting symptoms and natural history of Wilsonos disease. Eur. J. Pediatr. 1987; 146:261-265.
8. Dobyns W.B., Goldstein N.P, Gordon H.: Clinical spektrum of Wilsons disease. Mayo Clin. Proc. 1979; 54:35-42.
9. Zudenigo M., Relja M.: Hepatolenticular degeneration. Neurologija 1990; 39:115-127. 11.
10. Hiyamuta S., Shimizu K., Aoki T.: Early diagnosis of Wilsons disease. Lancet 1993; 2:56-57.
11. Cairns J.E., Walshe J.M.: The Kayser-Fleischer ring. Trans.Ophtalmol. Soc. UK. 1971;90:187-190. 10.
12. Bearn A.G., Yu T.F, Gutman A.B.: Renal function in Wilsons disease. J. Clin. Invest. 1957; 36:1107-1114.
13. Walshe J.M.: Diagnosis and treatment of presymptomatic Wilsons disease. Lancet 1988; 2:435-437.
14. Cartwright G.: Diagnosis of treatable Wilsons disease. N. Engl. J. Med. 1978; 298:1347-1350.
15. Perrett D.: The metabolism and pharmacology of D-penicillamine in man. J.Rheumatol. 1981;8:41.
16. Walshe J.M.: Treatment of Wilsons disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. Lancet 1982; 1: 643-647. 18.
17. Brewer G.J., Yuzbasiyan Gurkan V., Dick R.: Zink therapy of Wilsons disease: dose response studies. J. Trace. Elem. Exp. Med. 1990; 3: 227-234.

18. Brewer G.J., Dick R.D., Yuzbasiyan Gurkan V., Tankanow R., Young A.B., Kluin K.: Initial therapy of patients with Wilson's disease with tetrathiomolybdate. *Arch. Neurol.* 1991; 48:42-47.
19. Stampf D.A., Munoz S.J., Moritz M.J. et al.: Heterotopic liver transplantation for Wilson's disease. *Gastroenterology* 1990; 99:1834-1836.
20. Schilsky M.L., Scheinberg I.H., Sternlieb I.: Liver transplantation of Wilson's disease: indications and outcome. *Hepatology* 1994; 19:583-7.