

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Pokroky v diagnostice a terapii Wilsonovy choroby

Petra Behančínová

Bakalářská práce

2017

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2016/2017

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Petra Behančínová**
Osobní číslo: **C14235**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Název tématu: **Pokroky v diagnostice a terapii Wilsonovy choroby**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování:

- 1) Přehledně zpracujte aktuální poznatky o výskytu, příčině a projevech Wilsonovy choroby.
- 2) Zaměřte se zejména na aktuální dostupné informace o včasné diagnostice onemocnění.
- 3) Podrobněji se zaměřte také na pokroky v terapii jednotlivých forem onemocnění.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce:

Mgr. Pavla Královcová, Ph.D.

Katedra biologických a biochemických věd

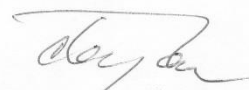
Datum zadání bakalářské práce: **28. listopadu 2016**

Termín odevzdání bakalářské práce: **7. července 2017**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2017

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 27. 6. 2017

Petra Behančínová

Poděkování

Ráda bych poděkovala Mgr. Pavle Královcové, Ph. D. za vedení bakalářské práce, za cenné a užitečné rady, připomínky, trpělivost, a především za ochotu a sdílnost při konzultacích.

Ráda bych také poděkovala i své rodině a přátelům za veškerou podporu během studia.

ANOTACE

Tato bakalářská práce se zaměřuje na pokroky v diagnostice a terapii Wilsonovy choroby. První část práce je věnována mědi samotné a jejímu osudu v lidském těle. Dále jsou shrnuty obecné informace o tomto onemocnění, formy manifestace a hlavní klinické příznaky. V druhé části je věnována pozornost diagnostice a terapii onemocnění. Jsou zde popsány nejen základní diagnostické metody, ale i veškeré možnosti léčby.

KLÍČOVÁ SLOVA

metabolismus mědi, Wilsonova choroba, Kayserův-Fleischerův prstenec, terapie, penicilamin, zinek, chelatační polymerní mikročástice

TITLE

The Progress in Diagnosis and Treatment of Wilson's Disease

ANNOTATION

This bachelor thesis deals with the progress in diagnostics and therapy of Wilson's disease. The first part of the thesis focuses only on copper and its destiny in the human body. Next there is presented general information about the disease, the forms of manifestation and main clinical symptoms. The second part specifies diagnostics and therapy of the disease. Not only the basics of diagnostic methods are described but also all the options of treatment.

KEYWORDS

copper metabolism, Wilson's disease, Kayser-Fleisher ring, treatment, penicillamine, zinc, chelating polymeric beads

OBSAH

ÚVOD.....	11
1 MĚĎ.....	12
1.1 Měď v organismu.....	12
1.2 Metabolismus mědi.....	13
2 CHARAKTERISTIKA WILSONOVY CHOROBY.....	14
2.1 Historie.....	14
2.2 Výskyt a princip dědičnosti.....	14
2.3 Genetické pozadí.....	16
3 KLINICKÝ OBRAZ.....	17
3.1 Jaterní forma.....	18
3.2 Neurologická forma.....	20
3.3 Psychiatrická forma.....	21
3.4 Oftalmologická forma.....	21
3.4.1 Kayserův-Fleischerův prstenec.....	21
3.4.2 Slunečnicové katarakty.....	23
3.5 Vzácné formy manifestace.....	23
4 DIAGNOSTIKA.....	25
4.1 Biochemické změny.....	26
4.1.1 Ceruloplazmin.....	26
4.1.2 Měď v séru.....	27
4.1.3 Exkrece mědi močí.....	27
4.1.4 Měď v játrech.....	27
4.2 Genetické vyšetření.....	28
4.3 Testy s radioaktivní mědí.....	28
4.4 Diagnostika v asymptomatické fázi.....	29
4.5 Diagnostika fulminantní formy.....	29
4.6 Zobrazovací metody.....	29
4.7 Neurofyziologické metody.....	30
5 TERAPIE.....	32

5.1	Medikamentózní léčba	32
5.1.1	Penicilamin	32
5.1.2	Trientin	34
5.1.3	Tetrathiomolybden amonný.....	35
5.1.4	Zinek.....	36
5.1.5	Dimerkaptosukcinát sodný (Na-DMS), Dimerkaptosukcinová kyselina (DMSA), Dimerkaptosulfát sodný (DMPS) a Kaptopril	37
5.1.6	Kombinovaná terapie.....	38
5.2	Chirurgická léčba	38
5.3	Podpůrná a symptomatická léčba	39
5.4	Dietní opatření.....	39
5.5	Chelatační polymerní mikročástice.....	40
5.6	Další možnosti léčby	41
6	ZÁVĚR.....	42
7	POUŽITÁ LITERATURA	43

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1 Znáznornění typu dědičnosti Wilsonovy choroby.....	15
Obrázek 2 Kayserův-Fleischerův prstenec	23
Obrázek 3 Slunečnicové katarakty.....	23
Obrázek 4 MR obraz 15leté nemocné s rychle progredujícím neurologickým postižením u smíšené formy Wilsonovy choroby.....	30
Obrázek 5 Struktura D-penicilaminu.....	34
Tabulka 1 Klinický obraz u pacientů s Wilsonovou chorobou	18
Tabulka 2 Zastoupení příznaků neurologické formy Wilsonovy choroby.....	21
Tabulka 3 Příklady indikace pro testování na Wilsonovu chorobu.....	25
Tabulka 4 Biochemická kritéria diagnózy	26
Tabulka 5 Diagnostická kritéria fulminantní formy Wilsonovy choroby	29
Tabulka 6 Skórovací systém pro diagnózu Wilsonovy choroby.....	31
Tabulka 7 Příklad potravin s vysokým obsahem mědi.....	40

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

ALP – alkalická fosfatáza

ALT – alaninaminotransferáza

AST – aspartátaminotransferáza

ATP – adenosintrifosfát

ATPáza – enzym adenosintrifosfatáza

ATP7B – měď transportující ATP-áza 7B, protein s ATP-ázovou aktivitou

BAL – dimerkaptopropanol

Bi – bilirubin

CNS – centrální nervová soustava

CT – počítačová tomografie

DPAB – *N,N*-di(2-pyridylmethyl)amin

EEG – elektroencefalografie

EP – kognitivní evokovaný potenciál

GGT – gama-glutamyltransferáza

GIT – gastrointestinální trakt

INR – mezinárodní normalizovaný poměr, jednotka na měření koagulace

KF kruh – Kayserův-Fleischerův kruh

MR – magnetická rezonance

PET – pozitronová emisní tomografie

TETA – trietylentetramin dihydrochlorid

TM – tetrathiomolybden

TTAB – trietylentetramin

8HQB – 8-hydroxychinolin

ÚVOD

Wilsonova choroba, dříve označována jako hepatolentikulární degenerace, je vzácné autozomálně recesivní dědičné onemocnění způsobené deficitem měď transportující adenosintrifosfatázy, která vede ke kumulaci mědi v orgánech. Následkem toxického ukládání mědi dochází k multiorgánovému poškození.

Klinický obraz pacientů s Wilsonovou chorobou je různorodý, je dán postižením různých orgánů, odlišným průběhem a různou formou první manifestace nemoci. Jde o onemocnění především mladšího věku, méně často je nemoc rozpoznána až v dospělosti. Včasná a správná diagnóza je pro léčbu rozhodující, je ovšem náročná a snadno přehlédnutelná. Diagnostika zůstává biochemicky založená, je však možná i genetického testování pro potvrzení diagnózy. Léčba je založena především na medikamentózní terapii, která je podporována dietním opatřením.

Hlavním cílem bakalářské práce bylo zaměřením se na pokroky v diagnostice a terapii tohoto onemocnění.

1 MĚĎ

Měď, latinsky *Cuprum*, je ušlechtilý kovový prvek načervenalé barvy. Patří mezi úzkou skupinu kovových prvků, které jsou pro lidské tělo nepostradatelné. Pro organismus je prvkem stopovým, který lze nalézt v téměř každé buňce lidského těla a je esenciální pro mnohé fyziologické procesy [1, 2].

1.1 Měď v organismu

Měď je třetím nejčastěji se vyskytujícím esenciálním prvkem v našem těle hned po železu a zinku, se kterými je také metabolicky úzce spjata. V lidském těle je přibližně 100 mg mědi a z toho je 10 % v plazmě a krevních elementech a 90 % ve tkáních (játra, srdce, plíce, mozek, ledviny, kostní dřeň) [2, 3].

Hodnoty nalezené v krvi se u jednotlivých pohlaví mírně liší. U žen se referenční hodnoty pohybují v rozmezí 12,5–24 $\mu\text{mol/l}$ a u mužů 11–22 $\mu\text{mol/l}$. Vliv na hladinu mědi v těle mohou mít i zvyky spojené s kouřením a pitím, jelikož látky obsažené v cigaretách a alkohol mají vliv na funkci jater, a tím i na metabolismus mědi. Také bylo zjištěno, že fyzická aktivita snižuje koncentraci mědi v séru. Absorpce a rovnováha mědi se s věkem nemění. Nedostatek mědi, ať už genetický nebo získaný, způsobuje závažná onemocnění až smrt. Projevuje se anémií, zpomalením duševního vývoje a zhoršením metabolismu cukrů. Dochází k vypadávání vlasů, ztrátě pigmentu a k poruše tvorby a kvality kostí a vaziva. Naopak nadbytek mědi je u zdravých osob velmi vzácný a možný pouze po požití minimálně 250 mg mědi současně. V takovém množství se měď začíná chovat jako jed a může vyvolat závažné zdravotní problémy a vážná onemocnění. Nadbytek mědi je spíše spojován s poruchou jejího metabolismu známou pod názvem Wilsonova choroba [1, 2, 4, 5].

Měď je důležitým kofaktorem mnoha biologických procesů ve všech živých organismech. Je obsažena nejméně v 15 různých bílkovinách lidského těla, je důležitá pro integritu kardiovaskulárního systému, endokrinní funkce, správný růst a přispívá ke správnému fungování celého organismu. Dále je součástí metabolických procesů, jako je metabolismus železa, a tudíž se nepřímo podílí na krvetvorbě, cholesterolu, syntézy myelinu a melaninu a glukózy. Mimo jiné má měď i pozitivní vliv na udržování imunity a plodnosti [1, 2, 6, 7].

Za určitých podmínek může být měď pro organismus vysoce škodlivá, proto je důležité, aby byla její hladina v buňce dobře regulována. Jedná se především o její toxicitu, která nastává při vysokých koncentracích volné mědi. Ionty volné mědi nacházíme přímo v krevní plazmě.

Nejsou vázány na žádnou transportní molekulu a jsou schopny redoxních reakcí, které následně způsobují poškození buněčných složek.

Koncentrace mědi v organismu není homogenní. Vysoký obsah mědi je v játrech, mozku, ledvinách a v srdci. Nejnižší obsah mědi nalezneme v žaludku, endokrinních žlázách, svalech a kostech [1, 2, 6, 7].

1.2 Metabolismus mědi

Denně běžně přijmeme ve stravě průměrně asi 1 až 3 mg mědi, což je dostatečné množství pro potřeby těla. Měď přijatá potravou je částečně absorbovaná v žaludku, kde kyselé prostředí uvolňuje ionty mědi vázané v potravě. Větší část přijaté mědi putuje do duodena a ilea, kde je hlavní místo absorpce. Vysoký příjem vitamínu C, železa a zinku výrazně redukuje resorpci mědi. Měď tvoří komplexy s organickými kyselinami, aminokyselinami nebo jinými cheláty a stává se tak rozpustnou. Ionty mědi se dostávají jednoduchou difúzí přes sliznici a specifickým transportérem vystupují na bazolaterálním povrchu enterocytů. Měď, která vstoupí do vnitra buněk sliznice gastrointestinálního traktu (GIT), je vázaná na metalotionein, který reguluje rychlost transportu mědi z buněk sliznice GIT do vnitřního prostředí, hlavně do zásob v játrech. V plazmě se měď váže na albumin a bílkovinu transkuprein a portálním oběhem se dostává do jater. V játrech je zabudována do jaterních enzymů a do ceruloplazminu. Z jater je měď transportována do extrahepatálních tkání prostřednictvím albuminu, aminokyselin a ceruloplazminu. Velká část cirkulující mědi se vrací zpět do jater jako měď vázaná na ceruloplazmin a ten je konstantně vylučován z jater do krve.

Hlavním způsobem vylučování mědi je její vylučování z jater do žluče, kdy se tak vyloučí až 80 % hepatální mědi. Dále se pak měď vylučuje močí a stolicí.

Celkový obsah mědi v těle může být ovlivněn specifickými dietními změnami a procesy, které inhibují absorpci mědi a využívají se při léčbě pacientů s jejím přebytkem [2, 3, 4, 7].

2 CHARAKTERISTIKA WILSONOVY CHOROBY

Wilsonova choroba, dříve označována jako hepatolentikulární degenerace, je vzácné autozomálně recesivní dědičné onemocnění, které vyžaduje celoživotní léčbu a je způsobené mutací v genu kódujícím kov-transportní P-tytu adenosintrifosfatázy (ATP-ázy) a vedoucí ke kumulaci mědi v orgánech. Následkem toxického působení mědi dochází k multiorgánovému poškození [8, 9, 10].

Deficit mědi transportující ATP-ázy vede k poruše vylučování mědi do žluče a zabudování mědi do ceruloplazminu. Následkem je nadměrné hromadění mědi v játrech s následným ukládáním do mozku, ale i do řady dalších orgánů, jako například do rohovky a renálního proximálního tubulu. Předpokládá se, že ukládaná měď je pro tkáň toxická zvláště vinou zvýšené tvorby volných kyslíkových radikálů a také dochází k poklesu redukovaného glutathionu. Následkem je oxidativní stres, peroxidace membránových lipidů, poškození proteinů bohatých na SH skupiny a poškození DNA [8, 11, 12, 13].

2.1 Historie

Úplný obraz onemocnění byl poprvé popsán v roce 1912 neurologem narozeným v USA a působícím ve Velké Británii, Samuelem Alexandrem Kinnierem Wilsonem, který popsal onemocnění jako progredující familiární onemocnění postihující centrální nervový systém a játra, které je neléčitelné a vede ke smrti do pěti let od klinické manifestace onemocnění. Tento originální popis byl publikován jako samostatné číslo časopisu *Brain* a byly v něm popsány celkem 4 případy, které Wilson sám viděl a studoval [14, 15, 16].

Již před Wilsonem pozorovali Kayser (roku 1902) a Fleischer (roku 1903) prstenec na rohovce, který Wilson později zahrnul mezi základní příznaky onemocnění. První důležité pozorování vedoucí k odhalení příčiny nemoci, které se zdálo být přehlédnuté, učinil Rumpel v roce 1913, který oznámil zjištění přebytku mědi v játrech pacienta umírajícího na Wilsonovu chorobu. Zásadním pokrokem v diagnostice byl nález snížené hladiny ceruloplazminu v séru roku 1952 a obratem v prognóze onemocnění bylo zavedení penicilaminu do léčby v roce 1956 Walshem. V roce 1993 se dvěma skupinám autorů podařilo identifikovat gen pro Wilsonovu chorobu. [8, 14, 15, 16].

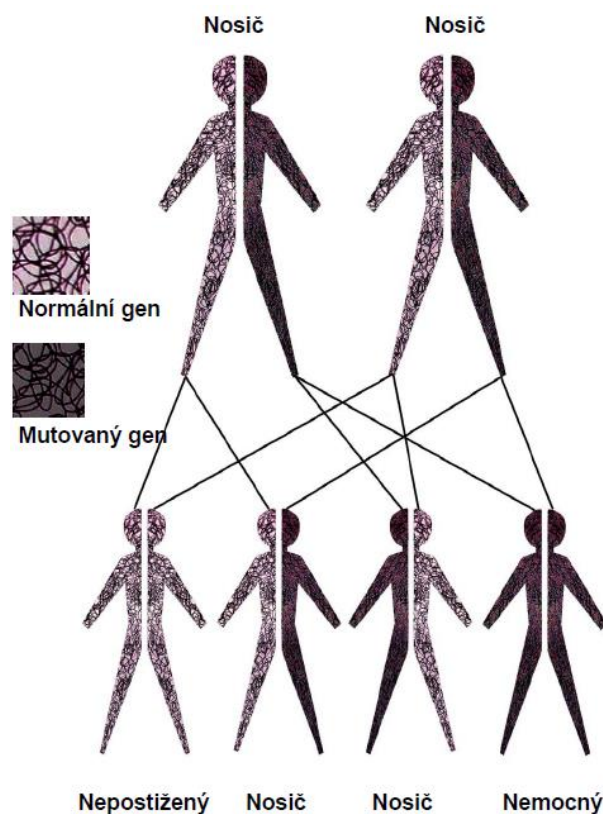
2.2 Výskyt a princip dědičnosti

Dnes je onemocnění známé po celém světě a je jedním z nejčastějších dědičných onemocnění jater. Zvýšená frekvence v určitých zemích je způsobena vysokou mírou příbuznosti. Fulminantní forma tohoto onemocnění, o které bude blíže pojednáno dále, je

častější u žen než u mužů. Nejčastěji uváděná hodnota prevalence je 1:25 000-30 000. Výskyt heterozygotních nosičů genu je 1:90–150 obyvatel a jde o zdravé jedince [8, 11, 17, 18].

Ke klinické manifestaci onemocnění dochází pouze v homozygotním stavu. Z principu autozomální recesivní dědičnosti (obrázek 1) vyplývá, že sourozenci nemocného mají 25% pravděpodobnost, že mohou být úplně zdraví, 25% pravděpodobnost, že mohou být nemocní a s 50% pravděpodobností mohou být heterozygotními přenašeči nemoci, tzn. že zdědí jen jednu kopii mutovaného genu. Zda dojde k přenosu mutovaného, nebo normálního genu je zcela náhodné. Pravděpodobnost zůstává stejná pro každé další těhotenství a není ovlivněna pohlavím dítěte. Autozomálně recesivní onemocnění není obvykle vidět v každé generaci postižené rodiny [13, 19, 20].

Wilsonova choroba se může projevit v jakémkoliv věku, jedná se však o nejčastější geneticky podmíněné poškození jater u dětí a mladých dospělých. Výjimečně se onemocnění může projevit i po 50. roce věku [8, 9].



Obrázek 1 Znáornění typu dědičnosti Wilsonovy choroby¹³

2.3 Genetické pozadí

Zásadním pokrokem byla lokalizace genu pro Wilsonovu chorobu na dlouhé raménko chromozomu 13 do oblasti 13q14.3-q21.1. Identifikovaný gen pro Wilsonovu chorobu byl označen jako ATP7B. Kóduje stejnojmenný protein s ATP-ázovou aktivitou, který je exprimován zejména v hepatocytech, dále byl prokázán také v ledvinách, mozku, plicích, srdci, mléčných žlázách a placentě. Měď transportující ATP-áza 7B (ATP7B) je 165 kDa velký protein, který je nejčastěji označován jako Wilsonův protein. ATP7B patří do kation-transportujícího P-typu ATP-ázy, skupiny proteinů, které transportují kovy dovnitř a ven z buněk za využití energie uložené v adenosintrifosfátu (ATP). V hepatocyty je intracelulární distribuce ATP7B závislá na koncentraci mědi v hepatocyty. Při normální koncentraci mědi je ATP7B lokalizován v Golgiho aparátu, kde se podílí na zabudování mědi do kuraproteinů, zejména ceruloplazminu a při zvýšené koncentraci dochází k jeho přesunu do buněčné membrány žlučového pólu hepatocyty, kde zajišťuje exkreci mědi do žlučových kanálků [11, 12, 18, 19, 21].

Defekt ATP7B vede ke dvěma poruchám, a to k poruše vylučování mědi do žlučových cest a k zabudování mědi do apoceruloplazminu pro syntézu funkčního ceruloplazminu. Uvolňování apoceruloplazminu z jaterních buněk bez navázané mědi pak vede ke snížení samotného ceruloplazminu v séru [8, 11, 12].

Gen je velmi variabilní, do dnešního dne bylo nalezeno více než 500 mutací, z nichž má 380 potvrzenou roli v patogenezi onemocnění. Většina z nich jsou bodové mutace. Nejčastější mutací u pacientů Evropského původu je záměna histidinu za glutamin v pozici 1069 (H1069Q), kterou má v této geografické oblasti kolem 30-65 % nemocných. Zatímco u pacientů Asijského původu je nejběžnější mutace R778L, kdy se jedná o aminokyselinovou substituci v exonu 8 [8, 17, 19].

Genetické výsledky byly významným přínosem pro diagnostiku onemocnění, především u sourozenců a v asymptomatické fázi onemocnění, ale byly využity i v prenatální diagnostice. Avšak vzhledem k velkému množství mutací, které byly identifikovány, je genetické testování nepraktické a přesná diagnóza se tak opírá o rozumné využívání laboratorních a dalších diagnostických testů [9, 18, 19].

Stále nevyjasněný zůstává vztah mezi genetickým defektem a fenotypickým projevem, jelikož stejný genetický defekt může mít odlišné fenotypické projevy. Proto lze předpokládat existenci dalších endogenních nebo exogenních vlivů, které způsobují rozdílnou klinickou manifestaci. Příkladem takového faktoru by mohla být například schopnost organismu vypořádat se s oxidačním stresem [15, 19].

3 KLINICKÝ OBRAZ

Klinický obraz Wilsonovy choroby je velmi různorodý a jde o onemocnění především mladšího věku. V minulosti se dokonce tvrdilo, že typický obraz pro toto onemocnění neexistuje. Maximum výskytu spadá do druhého až třetího desetiletí (13.-25. rok) života. Jen vzácně onemocnění začíná před 5. rokem anebo po 50. roce života. Nejmladší hlášený pacient s cirhózou jater kvůli Wilsonově chorobě bylo dítě ve věku 3 let a nejstarší pacienti s diagnózou byly ve své osmé dekádě života [9, 15, 17, 22].

Klinický obraz je dán postižením různých orgánů, odlišným průběhem a různou formou první manifestace nemoci. Základním dělením můžeme rozlišit dvě fáze – asymptomatickou a symptomatickou. Za asymptomatickou fází se označuje období před manifestací nemoci, kdy nemocní ještě nemají potíže způsobené ukládáním mědi v organismu. Je-li onemocnění podchyceno před jeho manifestací, jsou tak dané nejlepší podmínky pro terapii. Onemocnění tak nemusí vůbec propuknout. Tito nemocní bývají obvykle z řad sourozenců pacientů s již diagnostikovanou Wilsonovu chorobu [15, 21, 23].

Podle převažující symptomatologie rozlišujeme formu:

- neurologicko-psychiatrickou
- jaterní
- asymptomatickou
- fulminantní
- vzácnější formy manifestace – renální, kostní a kloubní, hemolytické ataky, oční změny, postižení srdce, cholelitiáza (přítomnost žlučových kamenů ve žlučníku či žlučových cestách)

Formy se mohou překrývat a například psychiatrická se prakticky samostatně nevyskytuje, bývá součástí formy neurologické. Mezi nejčastější patří formy jaterní a neurologicko-psychiatrické. Asi v 15 % je onemocnění zachyceno jako asymptomatická forma, kdy je dnes záchyt onemocnění usnadněn metodami genetické diagnostiky. Klinický obraz u pacientů s neurologickou, jaterní, nebo psychiatrickou formou onemocnění je uveden v Tabulce 1 [15, 17, 22].

Tabulka 1 Klinický obraz u pacientů s Wilsonovou chorobou²⁴

Forma	Výskyt	Období manifestace	Hepatální příznaky	Neurologické příznaky	Psychiatrické příznaky	Kayser-Fleischerův prstenec
<i>Hepatální forma</i>	~40%	6-45 (3-70)	+	+/-	+/-	~50%
<i>Neurologická forma</i>	~40%	dospívající - středně dospělí (6-50)	-/mírné	+	+/-	~90%
<i>Psychiatrická forma</i>	~20%	adolescenti - mladí dospělí	-/mírné	+/-	+	~90%

3.1 Jaterní forma

Jaterní forma je typická pro dětský věk a adolescentní období. Představuje asi 30 % všech případů. Wilsonova choroba může probíhat pouze pod obrazem jaterního onemocnění, bez jakékoliv klinicky zachytilné neurologické symptomatologie. Onemocnění jater může předcházet neurologické projevy až o 10 let a u pacientů se může vyskytnout jakýkoliv typ jaterního onemocnění.

Příznaky jaterní formy jsou zřetelné, např. ikterus, krvácivé stavy, zvětšení jater a steatóza, často chybí Kayserův-Fleischerův prstenec (viz kapitola 3.4.1). Symptomy se u jednotlivých pacientů liší v rozmezí od příznaků pouze asymptomatických forem se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů nebo zvětšenými játry, přes chronické hepatitidy se steatózou a fibrózou až po chronickou cirhózu jater se všemi jejími komplikacemi. Wilsonova choroba se také může projevit jako akutní selhání jater někdy spojené s Coombs negativní hemolytickou anémií, kdy jsou v séru pacienta přítomny nenávané protilátky proti červeným krvinkám určitého typu, které mohou způsobit hemolýzu, a dále akutním selháním ledvin [9, 12, 17, 21, 23, 24, 25].

Jaterní onemocnění se může manifestovat v pěti klinických formách:

- Jaterní steatóza
- Akutní hepatitida
- Chronická aktivní hepatitida
- Fulminantní jaterní selhání
- Jaterní cirhóza

U jaterní steatózy se jedná převážně o změny histologické – „ztukovatění“ jater různého stupně spojené s abnormální hepatální funkcí. Steatóza jater nemá charakteristický klinický obraz a bývá zachycena náhodně po provedené jaterní biopsii pro nejasnou elevaci jaterních testů. V laboratorních nálezech je lehká elevace bilirubinu a transamináz [9, 24].

Další klinickou formou je akutní hepatitida. Tato forma onemocnění může předcházet i několik let manifestaci samotné Wilsonovy choroby a ve většině případů se i bez léčby zcela upraví, jen u části nemocných přetrvává lehké zvýšení nekonjugovaného bilirubinu v séru. Obraz akutní hepatitidy může být k nerozeznání od akutní virové hepatitidy, se žloutenkou a bolestí břicha. U některých pacientů příznaky vymizí, ale jakmile je diagnóza stanovena, je nutná celoživotní léčba. Zvýšené podezření na akutní formu Wilsonovy choroby by mělo být především u pacientů s hlubokou žloutenkou, nízkou hladinou hemoglobinu, nízkou cholinesterázou, pouze mírně zvýšenou transaminázou a nízkou hladinou alkalické fosfatázy (ALP) [8, 9, 17, 24].

Chronická aktivní hepatitida se morfologicky ani klinicky neliší od jiných chronických hepatitid. Klinická i laboratorní symptomatologie je výrazná. Přítomen může být ikterus, elevace transamináz a hodnoty ceruloplazminu jsou často jen mírně snižené. Charakteristickým znakem je závažná porucha krevní koagulace [9].

Mezi závažné manifestace Wilsonovy choroby patří fulminantní jaterní selhání a cirhóza jater. S fulminantním jaterním selháním se nejčastěji setkáváme na začátku onemocnění u mladých jedinců, nebo u nemocných, kteří dlouhodobě přerušují léčbu. Jedná se o velmi závažnou a vzácnou formu manifestace. Postiženy jsou především ženy ve věku 18–22 let (v poměru s muži 4:1). Může dojít k rychlému zhoršování s akutním selháním jater. Wilsonova choroba představuje 6-12 % všech pacientů s akutním selháním jater, kteří jsou značeni za nouzové transplantace. Obraz je velmi bouřlivý, s rychlou progresí, hemolytickou anemií (Coombs negativní), intenzivním ikterem a známkami hemolyticko-uremického syndromu. Diagnostika je velmi náročná, jelikož klasické laboratorní příznaky – nízká hladina ceruloplazminu a mědi mohou být zcela v normě a někdy dokonce elevovány. Diagnóza se opírá o vysokou exkreci mědi močí, vysoký obsah mědi v jaterním punktátu a výrazně zvýšený protrombinový čas, který neodpovídá ani na podávání vitamínu K. Jaterní punkce je komplikovaná pro koagulační poruchu, musí být provedena transjugulární biopsií. Bez transplantace jater končí vždy smrtí [8, 9, 24, 25].

Jaterní cirhóza je běžnou, nejčastější formou jaterní manifestace. Může se projevit už u dětí, ale také může být po řadu let v asymptomatické fázi. Je zde přítomna klinická a laboratorní symptomatologie – ikterus, elevace transamináz, snížené hodnoty ceruloplazminu

a těžká koagulační porucha. Je přítomna hepatosplenomegalie, kdy se jedná o současné zvětšení jater a sleziny, a ascites. Onemocnění má tendenci k rychlé progresi, proto všechny etiologicky nejasné jaterní cirhózy u osob mladších 45 let by měly být vyšetřeny na možnost Wilsonovy choroby [8, 9].

Velmi zřídka, odhadovaný výskyt je nižší než 1 %, se můžeme setkat i s jaterním hepatocelulárním karcinomem, který pravděpodobně vzniká následkem dlouhodobého oxidačního stresu, tedy jaterního zánětu a cirhózy. Pozorován byl u dlouhodobě nemocných pacientů [26].

3.2 Neurologická forma

Neurologická forma je typem manifestace převážně u dospělých, která se objevuje současně s jaterní formou, nebo o několik let později. Dominující formou manifestace zůstává neurologicko-psychiatrická forma, která tvoří více než 50 % případů. Dříve se neurologická forma dělila na formu Wilsonovu (třes, poruchy polykání, motorickou poruchu řeči) a formu Westphall-Strümpelovou (intenční třes, rychlé a trhavé pohyby očí, které jsou nekontrolované a nadměrné vyrážení slabik a slov) [15, 17, 27, 28].

První příznaky u pacientů se projevují v pozdějším věku, a to nejčastěji ve věku 15–21 let. Jejich nástup může být velmi jemný a přerušovaný po mnoho let, nebo se můžou projevit velmi rychle, což vede během několika měsíců ke kompletnímu postižení. Pokud je přítomna i symptomatologie psychiatrická, pak se projevuje abnormálním chováním až psychotickými stavy záchvatů zuřivosti a nakonec demencí.

Příznaky mohou být u jednotlivých pacientů různé a kombinují se, každý s různou úrovní závažnosti. Tato forma onemocnění začíná nenápadně – lehký třes, zhoršení řeči a mikrografie. S postupným vývojem onemocnění a převážně tedy v rozvinuté fázi dominuje motorická porucha řeči, porucha svalového napětí, neohebnost, třes. Řeč je postižena u většiny nemocných. Zastoupení některých příznaků neurologické formy je znázorněno v Tabulce 2. Neléčené onemocnění rychle progreduje a zcela imobilizuje nemocného. U pacientů s pokročilým onemocněním jater mohou být neurologické příznaky zaměněny za příznaky jaterní encefalopatie. Při počítačové tomografii (CT) a magnetické rezonanci (MR) mozku nacházíme změny v bazálních gangliích, kortikální atrofii, změny kmene nebo mozečku [14, 18, 21, 29, 30].

Tabulka 2 Zastoupení příznaků neurologické formy Wilsonovy choroby³¹

Počet pacientů	361
Motorická porucha řeči	57,60 %
Porucha svalového napětí	42,40 %
Abnormální držení těla	37,80 %
Třes	36,20 %
Parkinsonismus	17,30 %
Poruchy hybnosti	15,30 %
Záchvaty	4,70 %

3.3 Psychiatrická forma

Příznaky mohou být nespecifické a přítomny především na počátku onemocnění, lehčí projevy mohou být sledovány až u 50 % nemocných. Přibližně 30 % nemocných je léčeno primárně psychiatrem pro poruchy chování, depresi nebo emoční labilitu.

Počáteční symptomy jsou často špatně diagnostikovány jako problémy spojené s chováním v pubertě. U starších osob často pozorujeme příznaky podobné paranoie, schizofrenie, deprese a změny v chování. Závažná kognitivní zhoršení lze pozorovat u pacientů s pokročilými neurologickými onemocněními, ale obecně nejsou kognitivní funkce nějak výrazně narušeny.

Existuje celá škála dalších příznaků, mezi které patří například mánie, změny osobnosti a temperamentu, úzkost, ztráta schopnosti učit se, změny sexuálního chování aj. Opožděná diagnostika Wilsonovy choroby u pacientů s neurologicko-psychiatrickou formou je častá a v jedné případě byla dokonce 12 let. Při nerozpoznání příznaků může stav vyústit až k těžkým psychózám s katatonickým stavem [12, 15, 23, 27].

3.4 Oftalmologická forma

Mezi nejtypičtější oční příznaky Wilsonovy choroby patří Kayserův-Fleischerův prstenec a Slunečnicové katarakty (kapitola 3.4.2). Méně časté doprovodné projevy jsou noční slepota, šilhání nebo záněty zřetivého nervu [21].

3.4.1 Kayserův-Fleischerův prstenec

Kayserův-Fleischerův prstenec, neboli Kayserův-Fleischerův kruh (KF), patří mezi typický příznak Wilsonovy choroby. Prstenec je velmi snadno přehlédnutelný, jelikož je prostým okem patrný jen u malého počtu pacientů. Jde však o příznak charakteristický

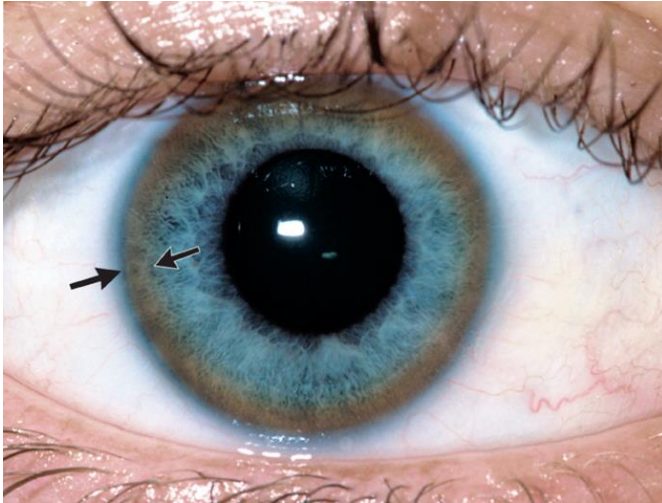
a potvrzuje diagnózu. Pro jeho detekci je nutné vyšetření štěrbinovou lampou a zkušeným oftalmologem [15, 17, 32].

Prstenec byl poprvé popsán nezávisle německým oftalmologem Bernhardem Kayserem roku 1902 a Brunem Fleischerem roku 1903 u pacientů, u kterých byla diagnostikována roztroušená skleróza. Fleischer jej v roce 1912 uznal za součást Wilsonovy choroby. Zpočátku se věřilo, že zbarvení rohovky je způsobeno endogenním ukládáním těžkých kovů, jako je stříbro a měď. Tato hypotéza byla podpořena nálezy velkého množství stříbra a mědi ve vnitřních orgánech. Roku 1936 byla histospektroskopicky prokázána přítomnost mědi a absence stříbra v oblasti KF kruhu [32].

KF kruhy jsou způsobeny ukládáním mědi v Descementově membráně rohovky, tj. v místě, kde bělima přechází v rohovku. Předpokládá se, že částice mědi pronikají do Descementově membrány přes endoteliární buňky z oční tekutiny. Kruhy jsou nejvíce patrné na periferii rohovky. Obvykle jsou zbarveny od zlatavé, po hnědou až žlutohnědou (Obrázek 2), někdy mohou být zbarveny i rubínovo-červeně. Obtížněji jsou tak ve většině případů pozorovatelné u jedinců s hnědýma očima. Jsou více výrazné v horní a dolní části rohovky, kdy se nejprve objevují v horní části, později v dolní části a poté postupně po celém obvodu [12, 31, 32, 33].

Prstenec se začíná tvořit jako ostrá čára, v místě Schwalbeho linie (přechod od epitelu do endotelu), rozšiřující se centrálně zřídka víc jak 5 mm a postupně směrem ke středu rohovky slábne. Téměř vždy je prstenec bilaterální, byl však popsán i případ pacienta s unilaterálním kruhem [32, 33].

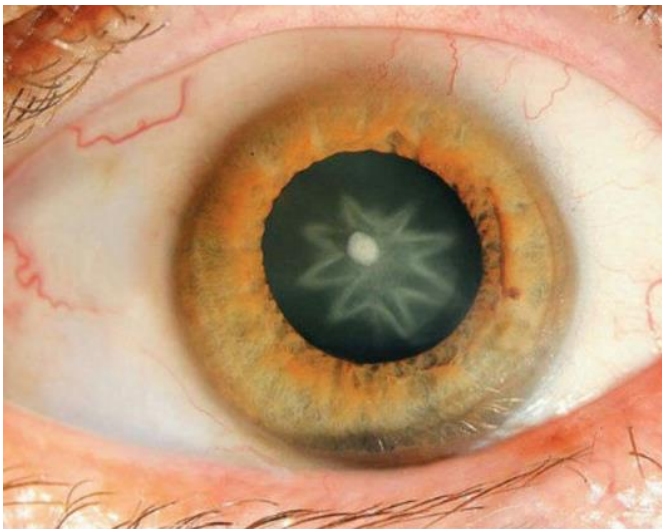
Kruhy odrážejí vysoký stupeň ukládání mědi v těle. Nemají žádný vliv na vidění a jsou sníženy nebo zcela zmizí s účinnou léčbou nebo po transplantaci jater. Naopak se znovu objevují při selhání léčby nebo s případným nedodržováním léčebného plánu. Jsou přítomny u 95 % pacientů s neurologickými symptomy a u více než poloviny pacientů bez neurologických příznaků. U pacientů, kteří patří do skupiny s jaterními příznaky, prstenec obvykle chybí. Nejsou zcela specifické pro Wilsonovu chorobu, lze je raritně nalézt i u pacientů např. s dlouhodobou cholestázou a primární biliární cirhózou. Diagnostická opatrnost je důležitá, protože kruhy mohou chybět až u 50 % pacientů s Wilsonovou chorobou [9, 17, 24, 31, 32].



Obrázek 2 Kayserův-Fleischerův prsteneček³⁴

3.4.2 Slunečnicové katarakty

Jedná se o pestré barevné skvrny, které představují ložiska mědi v oční čočce (Obrázek 3). Poprvé byly popsány roku 1922 Siemerlingem a Oloffem. Stejně jako KF kruhy neovlivňují kvalitu vidění a jsou částečně nebo plně reversibilní. Pozorování Slunečnicových katarakt je možné pouze šterbinovou lampou a u Wilsonovy choroby jsou poměrně vzácné. Studie uvádí, že mohou nastat pouze v 17 % případů [12, 33, 35].



Obrázek 3 Slunečnicové katarakty³⁶

3.5 Vzácné formy manifestace

Kostní a kloubní změny jsou nedostatečně uznávanou součástí Wilsonovy choroby. Vyskytují se jako důsledek porušeného metabolismu. Jedná se o změny časté, avšak ne výrazné. Dle radiografických důkazů je osteoporóza neboli řídnutí kostní tkáně přítomna až u 88 % pacientů s Wilsonovou chorobou a jsou přítomny i abnormality páteře, které jsou patrné u 20 %

až 33 % pacientů. Dále může docházet ke spontánním zlomeninám a bolesti kloubů, nejčastěji kolen, které mohou být příznakem onemocnění [33].

Hemolytická anémie, která je pravděpodobně způsobena oxidačním poškozením erytrocytů působením mědi, může být počáteční projev Wilsonovy choroby v 10 % až 15 % případů. Důležitou diagnostickou stopou pro Wilsonovu chorobu může být nastávající fulminantní jaterní selhání souběžně s přítomností hemolytické anémie. S hemolytickou anémií nebo samostatně se může vyvinout také trombocytopenie.

Při Wilsonově chorobě může dojít velmi vzácně také k poškození ledvin. Nejčastěji jde o renální tubulární dysfunkci s následkem aminoacidurie, hyperkalciurie, hyperfosfaturie, abnormalitám v exkreci cukrů, defektu acidifikace. Díky poškozené resorpci se v moči objevuje zvýšené množství aminokyselin, především glycin, cystein, treonin a serin. Pravděpodobně sekundární projevy renální tubulární dysfunkce, které můžeme pozorovat, jsou hypokalémie se svalovou slabostí, a dokonce i respirační selhání [9, 12, 33].

Jinými komplikacemi bývají v důsledku ukládání mědi ve tkáni kardiovaskulární dysfunkce (kardiomyopatie, srdeční arytmie), endokrinní poruchy (parahypothyreóza), gynekologické abnormality (menstruační nepravidelnost, opožděná puberta, zvětšení prsní žlázy u mužů), kožní problémy a jiné [21, 24, 33].

4 DIAGNOSTIKA

Diagnostika Wilsonovy choroby je náročná a nemoc je snadno přehlédnutelná. Neexistuje pro ni žádný specifický test. Klinický obraz umožňuje pouze podezření na Wilsonovu chorobu. Definitivní diagnóza se opírá o histologická, biochemická, oftalmologická, genetická a izotopová vyšetření. Diagnostika ještě stále není na dostatečné úrovni, a tak v mnoha případech je onemocnění rozpoznáno pozdě, už ve fázi ireverzibilních změn. Značná část nemocných (až 50 %) stále uniká diagnóze a umírá tak jako nepoznané fulminantní hepatitidy, jaterní selhání, cirhózy, nebo na neurologicko-psychiatrických klinikách jako nejasné extrapyramidové syndromy (poruchy extrapyramidového systému, který zahrnuje např. bazální ganglia a jejich spoje, a který zajišťuje držení těla a hybnost) a progredující demence [37, 38].

Přestože genetické testování může poskytnout konečný důkaz pro diagnózu Wilsonovy choroby, je v současnosti drahé a někdy i nejednoznačné, jelikož specifickou mutaci nelze identifikovat u všech pacientů. Pro stanovení diagnózy je obvykle nezbytná kombinace klinických nálezů a biochemického testování. V Tabulce 3 jsou uvedeny příklady indikace pro testování na Wilsonovu chorobu [10, 33].

Tabulka 3 Příklady indikace pro testování na Wilsonovu chorobu¹⁵

Nejasná jaterní léze u dětí a mladých jedinců	Neurologicko-psychiatrické onemocnění mladých jedinců
<ul style="list-style-type: none">• Jaterní cirhóza• Non-A, non-B, non-C chronická hepatitida (hepatitida virového původu, kde nelze prokázat virus A, B ani C)• Jaterní steatóza• Jaterní porucha s hemolýzou• Fulminantní jaterní selhání	<ul style="list-style-type: none">• Porucha svalového napětí• Extrapyramidový syndrom• Třes• Motorická porucha řeči• Hysterie• Deprese• Psychóza• Kayserův-Fleischerův prstenec• Slunečnicová katarakta aj.

Diagnostické testy jsou prováděny screeningově a cíleně. Mezi screeningové patří vyšetření ceruloplazminu, mědi v séru, volné mědi v séru a exkrece mědi močí. Cíleně

je vyšetřována exkrece mědi močí po podání penicilaminu, genetické a izotopové vyšetření a biopsie jater, pomocí které se stanovuje obsah mědi v jaterní tkáni [38].

4.1 Biochemické změny

Biochemické vyšetření se stanovením hladiny ceruloplazminu. mědi v séru a hladiny mědi v moči patří mezi základní diagnostické metody. Všechny laboratorní výsledky by měly být interpretovány v kombinaci, protože každý parametr samostatně může být patologický i u jiných chorob. Biochemická kritéria s normálními hodnotami i hodnotami pro Wilsonovu chorobu jsou shrnuta v Tabulce 4 [39].

Tabulka 4 Biochemická kritéria diagnózy^{38,39}

Parametr	Hodnoty WN	Norma
Diagnózu určující		
Cu v játrech	> 250 $\mu\text{g/g}$ suché hmotnosti	<50 $\mu\text{g/g}$ suché hmotnosti
Diagnózu podporující		
ceruloplazmin	<0,2 g/l	0,2-0,4 g/l
Cu v séru	<13 $\mu\text{mol/l}$	11-24 $\mu\text{mol/l}$
Exkrece Cu v moči/24 hod.	> 1,8 $\mu\text{mol/l}$	<0,6 $\mu\text{mol/l}$
Exkrece Cu v moči po penicilaminu	> 5 $\mu\text{mol/l}$	

4.1.1 Ceruloplazmin

Charakteristickým nálezem u Wilsonovy choroby jsou snížené hladiny ceruloplazminu v séru. Výrazně snížená (pod 0,1 g/l) až neměřitelná hodnota je až u 80 % nemocných, tento deficit je přítomný zejména u nemocných s neurologickou symptomatologií. U pacientů (asi 20 %) převážně s jaterní formou onemocnění je hladina ceruloplazminu normální nebo jen hraničně snižena. Normální hladina ceruloplazminu tedy diagnózu u Wilsonovy choroby nevyklučuje. S lehce s níženou hladinou ceruloplazminu se naopak setkáváme u heterozygotních nosičů choroby, v preklinické asymptomatické fázi nebo zcela nespecificky při diagnosticky odlišném onemocnění. Snížené hodnoty ceruloplazminu mohou být přítomné při značné renální nebo enterické ztrátě proteinů a při závažné hepatální chorobě různé etiologie. Snížená hladina byla rozpoznána i u pacientů s Menkesovou chorobou, kdy se jedná o dědičnou poruchu metabolismu mědi a zinku způsobenou vadným genem ATP7A. Tak jak nemůžeme přítomnost Wilsonovy choroby úplně vyloučit u pacientů s normálními hladinami ceruloplazminu,

tak i při zjištění snížených hodnot nemůžeme definitivně tvrdit, že jde o Wilsonovu chorobu. Hladina ceruloplazminu nám může sloužit jako vodítko, které nám diagnostiku podpoří, ale ne úplně vyvrátí nebo potvrdí. Prospektivní studie využívající hladinu sérového ceruloplazminu jako jediného screeningového faktoru potvrdila jeho pozitivní prediktivní hodnotu pouze v 6 % případů. Z 2867 pacientů mělo 17 subnormální hladiny ceruloplazminu a z nich byl jen jeden pacient, kterému byla potvrzena Wilsonova choroba [10, 23, 38].

4.1.2 Měď v séru

Měď v séru je z 90–95 % vázaná na ceruloplazmin, proto s jeho poklesem klesá i hladina mědi. Zvyšuje se naopak hladina tzv. volné (neceruloplazminové) mědi ($> 2,0 \mu\text{g/l}$), která se ukládá do tkáně a je tedy potencionálně toxická. Volná měď je proto významnějším diagnostickým kritériem než měď celková. Hladina neceruloplazminové mědi může být výrazně zvýšená při chronické cholestáze, akutním selhání jater různé etiologie a v případech intoxikace mědí při jejím požití, nebo otravě [10, 33, 38].

4.1.3 Exkrece mědi močí

Exkrece mědi močí vyšší než $1,8 \mu\text{mol}/24 \text{ hod.}$ je konstantním nálezem u symptomatické formy Wilsonovy choroby a je i podstatnějším nálezem než hladina mědi v séru. Množství mědi vyloučené močí se využívá i u sledování léčby. Vzestup exkrece je u pacientů před léčbou několikanásobně vyšší a nejčastěji jde o hodnoty kolem $5\text{--}7 \mu\text{mol/l}$. Vylučování mědi močí výrazně stoupá po podání penicilaminu ($> 5 \mu\text{mol/l}$), a proto je jeho třídní podávání v podobě penicilaminového testu používáno jako pomocné kritérium v diagnostice Wilsonovy choroby. Běžně podávaným preparátem je Metalcaptase 300 mg s denní dávkou $3 \times 1 \text{ tbl.}$ Výsledek je často falešně pozitivní. Moč je sbírána do nádoby, která nesmí být kontaminovaná mědí, a tak se nádoba před sběrem vyplachuje HCl [9, 38, 40].

4.1.4 Měď v játrech

Pro diagnózu určujícím nálezem je stanovení obsahu mědi v játrech punkční biopsií jater. Jde o výkon, který nemocné nezatíží a pro stanovení diagnózy má rozhodující význam. Při vyšetření se klade velký důraz na získání reprezentativního vzorku, protože malé vzorky jater mají větší náchylnost k nepřesnostem. Jaterní biopsie je zásah, který není nijak velký, ale jde o metodu invazivní a skutečná rizika z komplikací tak argumentují proti jejímu použití při každém podezření na Wilsonovu chorobu. Obvykle není nutná u osob s neurologickými, nebo psychiatrickými dysfunkcemi, kdy diagnostiku umožňují i jiné testy. Primární použití biopsie je u pacientů s jaterními poruchami, kde měď ještě nebyla vypuzena z jater, aby

zaplavila jiné orgány a tkáně. Normální hodnoty mědi v jaterní tkáni jsou nízké, pohybují se v rozmezí od 25-50 $\mu\text{g Cu/g}$ suché jaterní tkáně. U většiny pacientů s Wilsonovou chorobou je obsah zvýšený, dokonce i u pacientů v preklinické fázi nemoci a u asymptomatických nosičů. Horní hranice pro heterozygoty Wilsonovy choroby je 250 $\mu\text{g Cu/g}$ sušiny jaterní tkáně. Hodnoty u nemocných s Wilsonovou chorobou se nejčastěji pohybují mezi 450-1200 $\mu\text{g Cu/g}$ a za pozitivní výsledek se považuje už hodnota vyšší jak 250 $\mu\text{g Cu/g}$. Zvýšené hodnoty nad 250 $\mu\text{g Cu/g}$ nejsou patogenní pouze u Wilsonovy choroby, mohou se vyskytnout dále také např. u dlouhotrvajících cholestatických onemocnění, primární biliární cirhózy a autoimunitní (aktivní chronické) hepatitidy. V pozdějších stádiích Wilsonovy choroby je měď rozložena v játrech nerovnoměrně a měření množství mědi v jaterní tkáni je tak méně spolehlivé. Přínosný je i výsledek morfologického a elektronoptického vyšetření vzorku jaterní tkáně [9, 10, 24, 33, 38].

4.2 Genetické vyšetření

Rutinně jsou prováděna vyšetření pouze na nejčastěji se vyskytující mutace (nepřímé vyšetření vazebného polymorfizmu DNA markerů). Kompletní genetické vyšetření (přímá sekvenční analýza) je pro variabilitu mutací značně časově i finančně náročnější.

Genetické vyšetření je přínosné především v rodinách s prokázaným výskytem Wilsonovy choroby – sourozenci nemocných. Dále je využíváno zejména u atypických či asymptomatických nemocných, možná je i prenatální diagnostika. Negativní výsledek vyšetření nevylučuje onemocnění, může se jednat o jinou genetickou mutaci. Genetické vyšetření Wilsonovy choroby je v současné době dobře dostupné, ale stále existuje až 20 % pacientů, u kterých se nepodaří genetický defekt jednoduchými metodami nalézt [9, 15, 38].

Molekulárně genová analýza je u nás dostupnou vyšetřovací metodou ve specializovaných laboratořích v Brně a v Praze. Hlavní indikací je vyšetření na průkaz mutace v rodinách s prokázaným výskytem Wilsonovy choroby. Vyšetření je limitované možností výskytu jiné mutace, což v praxi znamená, že negativní výsledek nevylučuje přítomnost onemocnění. Molekulárně genetické testování je přínosné na identifikaci dvou, popřípadě jedné alely zapříčiňující Wilsonovu chorobu u osob, u kterých není klinicky ani biochemicky možné jednoznačně určit diagnózu Wilsonovy choroby [23, 24].

4.3 Testy s radioaktivní mědí

Testy se v České republice neprovádějí, byly vytlačeny genetickým vyšetřením. Jedná se o pomocné vyšetření, kdy po jejím perorálním podání u pacientů s Wilsonovou chorobou dochází k rychlejšímu vzestupu, vyššímu vrcholu a zejména k pomalejšímu poklesu

značkové mědi v porovnání s normálními hodnotami. U pacientů s Wilsonovou chorobou s normálními hladinami ceruloplazminu je inkorporace izotopů mědi do tohoto proteinu signifikantně snižena v porovnání se zdravými lidmi, nebo s většinou heterozygotů [15, 38].

4.4 Diagnostika v asymptomatické fázi

Jedná se o obtížnější diagnostiku, jelikož se častěji setkáváme s normálními hodnotami ceruloplazminu a mědi v séru i s normální exkrecí mědi močí. Téměř vždy chybí i Kayserův-Fleischerův prstenec. Jediným stoprocentním ukazatelem asymptomatické fáze je obsah mědi v játrech, který bývá přítomen u všech asymptomaticky nemocných. Hodnoty bývají vyšší než u nemocných v symptomatické fázi onemocnění [15].

4.5 Diagnostika fulminantní formy

Diagnostika fulminantní formy manifestace je o dost náročnější, a proto byla na základě pozorování pacientů stanovena určitá diagnostická kritéria (Tabulka 5), která mají pomoci ke správnému odhalení příčiny fulminantního selhání jater [9].

Tabulka 5 Diagnostická kritéria fulminantní formy Wilsonovy nemoci⁵

1. Ženy	75 %
2. Hemolytická neautoimunitní anémie	95 %
3. Bilirubin	350-700 $\mu\text{mol/l}$
4. Nízká ALP – ALP:Bi	<2
5. Nízké aminotransferázy AST:ALT	> 4
6. Nízký haptoglobin	
7. INR	> 2,5
8. Normální nebo zvýšená sérová měď	
9. Lehce zvýšený ceruloplazmin	
10. Vysoká exkrece Cu v moči	
11. Vysoká koncentrace Cu v játrech	> 600 $\mu\text{g/g}$
12. Kayserův-Fleischerův prstenec	60 %

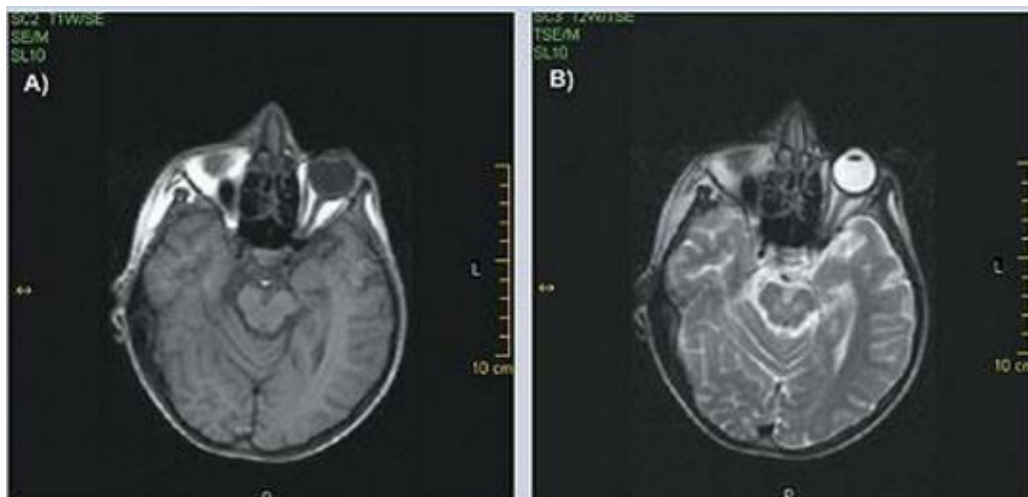
4.6 Zobrazovací metody

Nejdůležitější ze zobrazovacích metod je MR vyšetření. Patologické nálezy jsou přítomny až u 100 % nemocných s rozvinutou neurologickou formou onemocnění, u necelých 50 % nemocných s jaterní formou choroby a změny bývají přítomny i v preklinické asymptomatické fázi onemocnění.

Přítomny jsou atrofie kortikálních struktur, mozečku i mozkového kmene. Abnormalita signálu bývá nejčastěji v oblasti talamu a v mozkovém kmeni, vzácnější je postižení bílé hmoty. Bývá popisován typický obraz příznaku „hlavy medvídky pandy“, který je způsoben na jedné straně zvýšením intenzity signálu v bílé hmotě mezencefala na T2 vážených obrazech, na druhé straně pak zvýraznění hypointenzit v jádrech šedé hmoty. Tento obraz bývá dominující u pacientů s převládající extrapyramidovou symptomatikou. S reverzibilitou klinického obrazu při léčbě mohou MR změny ustupovat [29, 38].

Vyšetření CT má oproti MR nižší senzitivitu. Nejčastěji zachytí atrofii mozku a ložiskové změny v oblasti talamu a bazálních ganglií [29, 38].

Na Obrázku 4 můžeme vidět difúzní postižení šedé hmoty (bazální ganglia, talamus) i subkortikální bílé hmoty. Změny denzity v T2 váženém snímku (část B) připomínají tvář medvídky pandy.



Obrázek 4 MR obraz 15leté nemocné s rychle progredujícím neurologickým postižením u smíšené formy Wilsonovy nemoci³⁷

4.7 Neurofyziologické metody

Neurofyziologická vyšetření mají pouze podpůrný význam. Elektroencefalografie (EEG) vykazuje zpravidla jen u části nemocných lehkou a nespecifickou abnormalitu záznamu se zpomalením základní aktivity a výskytem drobných dysrytmií s výboji theta vln. Nejčastější je vyšetření kognitivních evokovaných potenciálů (EP) – prodloužení tolerance vlny P300, které je přínosnější a citlivost tohoto vyšetření je srovnatelná s MR vyšetřením. Neinvazivnost a dostupnost vyšetření umožňuje dlouhodobou monitoraci včetně sledování efektu léčby [23, 38].

Tabulka 6 Skórovací systém pro diagnózu Wilsonovy choroby^{17,40}

Klinické příznaky	Počet bodů
<i>K-F prstenec</i>	
nepřítomný	0
přítomný	1
<i>Hemolytická anémie (negativní Coombsův test)</i>	
nepřítomná	0
přítomná	1
<i>Neuropsychiatrické příznaky typické pro Wilsonovu chorobu</i>	
nepřítomné	0
mírné	1
závažné	2
Laboratorní příznaky	Počet bodů
<i>Obsah mědi v jaterní sušině (bez cholestázy)</i>	
norma (< 50 µg Cu/g sušiny)	-1
2 - 5x zvýšený proti normě	1
víc než 5x zvýšený oproti normě	2
<i>Histologicky pozitivní barvení s rhodanidem</i>	
nepřítomné	0
přítomné	1
<i>Ceruloplazmin v séru</i>	
norma (> 0,2 g/l)	0
0,2-0,1 g/l	1
< 0,1 g/l	2
<i>Měď v moči</i>	
norma	0
1 - 2x zvýšená oproti normě	1
> 2x zvýšená oproti normě	2
Norma, ale víc než 5x zvýšená oproti normě po penicilaminovém testu	2
DNA diagnostika	Počet bodů
bez prokázané mutace	0
1 prokázaná mutace	1
obě prokázané mutace	4

Hodnocení:

Body: 0-1 – Wilsonova choroba je nepravděpodobná

Body: 2-3 – Wilsonova choroba je pravděpodobná, je potřebné další vyšetření

Body: 4 a víc – Wilsonova choroba je vysoce pravděpodobná

5 TERAPIE

Léčba nemoci se liší podle manifestace a stádia choroby. Jejím cílem je vyloučit z těla co nejvíce mědi a snížit tak její toxický účinek. Pokud je onemocnění u pacientů objeveno včas a správně léčeno, nemusí být jejich život výrazně zkrácený, a ani nemusí docházet ke snížení jeho kvality. Avšak neléčená Wilsonova choroba vede ke zhoršení stavu až k smrti nemocného. Léčba je založena na odstranění mědi chelatačními látkami z organismu, nebo omezením vstřebávání mědi a snížení její toxicity v organismu. K léčbě lze použít medikamentózní terapii ke zvýšení exkrece mědi močí či stolicí, chirurgickou léčbu zahrnující transplantaci jater, dietní terapii a podpůrnou symptomatickou léčbu [21, 38, 41].

5.1 Medikamentózní léčba

Do roku 1951 neexistovala pro Wilsonovu chorobu žádná účinná léčba. Přesto byla Wilsonova choroba jedna z prvních jaterních onemocnění, pro které byla účinná farmakologická léčba objevena. Historicky se léčba vyvíjela od intramuskulárního podávání dimerkaptopropanolu (BALu), což bylo první zavedené chelatační činidlo pro léčbu nemoci, až k lépe podávanému perorálnímu penicilaminu. Počáteční klinické využití penicilaminu bylo omezeno dostupností samotného léku. Zajímavostí je, že když se tato léčba stala dostupnou, byla nejprve vyhrazena pro pacienty se symptomatickou formou manifestace, protože nebyly ještě k dispozici žádné vhodné diagnostické testy k identifikaci presymptomatické fáze. Jelikož někteří pacienti nebyli schopni penicilamin tolerovat, byl vyvinut alternativní přípravek – trientín, který byl speciálně určen pro pacienty s nežádoucími účinky na penicilamin. Zinek byl vyvinut samostatně, stejně jako tetratiomolybden, který využívali hlavně veterináři při otravě zvířat mědí a v současné době je vyhodnocován v USA pro léčbu pacientů s neurologickou formou onemocnění [10, 21, 42].

5.1.1 Penicilamin

Jedná se o cystein, dvojnásobě substituovaný methylovou skupinou, kdy volná sulfonylová skupina působí jako chelatační činidlo mědi (Obrázek 5) [21].

Na počátku padesátých let začal Walshe pracovat s penicilaminem (dimethylcysteinem) a produkty jeho hydrolýzy ve spojení s léčbou Wilsonovy choroby. První pacient užívající penicilamin pravidelně zahájil léčbu roku 1955, kdy se po jednom roce sledování léčba ukázala jako účinná. Penicilamin vykazoval stejné účinky jako BAL, ale nevýhodou BALu bylo především to, že léčba ním vyžadovala časté intramuskulární injekce, které s sebou přinášely

hodně toxických efektů a byly bolestivé. Penicilamin byl tak první perorální činidlo pro léčbu pacientů s Wilsonovou chorobou [21, 42, 43].

Mechanismus účinku penicilaminu spočívá v tom, že s těžkými kovy vytváří komplexy (cheláty), čímž podporuje a urychluje jejich vylučování močí. Spolu s chelátovanou mědí se ho tak vyloučí močí více než 80 %. Může vést také k sekvestraci volné intracelulární mědi. Celková biologická využitelnost penicilaminu se po jeho perorálním podání pohybuje od 40-70 %. U některých pacientů působí i na indukci metalotioneinu, což je protein bohatý na cystein, který je endogenní chelátor kovů. Zároveň interferuje s kolagenovým síťováním (cross-linking) a má imunosupresivní aktivitu. Používá se i při léčbě cystinurie, revmatické artritidě a při terapii primární biliární cirhózy a sklerodermie (porucha kůže a pojivové tkáně) [10, 21].

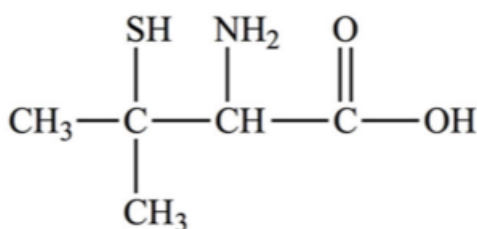
Klinický přínos penicilaminu u Wilsonovy choroby je dobře zdokumentován. Regulací mědi v těle poskytuje pacientům zmírnění klinických příznaků. U pacientů s těžkým jaterním onemocněním funkci jater obvykle zlepšuje. K obnově syntetických funkcí jater a zlepšení klinických příznaků, jako je např. ascites a ikterus, dochází už v průběhu 2–6 měsíců od zahájení léčby, přičemž postupné zlepšení můžeme pozorovat v průběhu prvního roku po zahájení léčby penicilaminem. S přechodným zhoršením klinického obrazu se setkáváme u pacientů s neurologickou formou onemocnění z důvodu náhlého uvolnění extrémního množství mědi z centrálního nervového systému (CNS) i ostatních orgánů po zahájení léčby. V roce 2006 tak bylo hlášeno 10–50 % pacientů, u kterých došlo ke zhoršení během počáteční fáze onemocnění. Na léčbu jsou rezistentní pouze pacienti v pokročilém stádiu choroby s ireverzibilními depozity mědi v CNS a těžkým neurologickým postižením [10, 17, 21, 38].

U nás je nejčastěji užívaným preparátem Metalcaptase cps 150 a 300 mg. K dostání na trhu je však i druhý preparát Trolovol. Počáteční dávka penicilaminu by neměla převyšovat 300 mg za den. Dávka se postupně během několika týdnů zvyšuje do dosažení optimální dávky. Maximální denní dávka činí 1000-1500 mg za den ve dvou až čtyřech rozdělených dávkách. Dětem se podává množství penicilaminu v rozmezí 20 mg/kg/den rozdělené do 2–3 dávek. Podávání dávek 1500 mg nebo vyšších najednou může vést k nevratnému poškození neurologických funkcí. Léčba je nejlepší 1 hodinu před jídlem, nebo 2 hodiny po jídle. Absorbance penicilaminu při užívání s jídlem je snížena pouze na 50 %. Léčba penicilaminem je léčbou celoživotní a neměla by být na delší dobu přerušována. Nezbytnou součástí léčby je i podávání pyridoxinu vzhledem ke zvýšené spotřebě vitamínu B6 [17, 21, 38].

Nevýhodou léčby je možnost výskytu nežádoucích účinků. Závažné nežádoucí účinky vyžadující ukončení léčby se vyskytují u 20–30 % pacientů. Z tohoto důvodu se doporučuje

průběh léčby sledovat. Monitorování léčby je prováděno měřením 24 hodinové exkreci mědi v moči. Pokud jsou v průběhu sledování pozorovány nějaké závažnější vedlejší účinky, měla by být léčba zastavena a měl by být použit jiný alternativní lék. Mezi nejčastěji se vyskytující úvodní nežádoucí účinky (během prvních 1-3 týdnů) patří horečka, trombocytopenie, alergická kožní reakce, agranulocytóza a proteinurie. V průběhu léčby se mohou objevit ledvinové komplikace včetně glomerulonefritidy, poruchy syntézy kolagenu, svalové onemocnění se známkami zánětu a lupoidní reakce. Vzácně může průběh onemocnění komplikovat aktivní hepatitida. Dále se nevylučuje ani teratogenní účinek penicilaminu na plod, a proto se v těhotenství doporučuje snížit dávku na počáteční množství [10, 17, 21, 38, 42].

Pokud při léčbě dochází ke zhoršení stavu nemocného, může být dávka penicilaminu po zkušební dobu zvýšena, nebo je pacient zařazen na naléhavou transplantaci jater [21].



Obrázek 5 Struktura D-penicilaminu⁴⁴

5.1.2 Trientin

Trientin (triethylentetramin dichlorid nebo 2,2,2-tetraamin) byl roku 1969 vyvinut a zaveden k léčbě Wilsonovy choroby jako alternativní lék k penicilaminu. Jedná se o chelatační látku s polyaminovou strukturou, která se od penicilaminu liší tak, že jí chybí thiolová skupina a měď je tak chelátovaná tím, že tvoří stabilní komplexy se čtyřmi základními dusíky v rovinném kruhu. Trientin je chelátor nejen mědi, ale například i zinku a železa [12, 17].

Trientin se špatně vstřebává z GIT a ta část, která je absorbovaná, je dále metabolizovaná a inaktivovaná. Močí je nakonec vyloučeno asi 1 % z podaného trientinu a 8 % biotransformovaného metabolitu trientinu. Množství vylučované mědi, zinku a železa v moči roste paralelně s množstvím vyloučeného trientinu. Stejně jako penicilamin podporuje vylučování mědi močí. I když je považován za slabší chelatační činidlo, toto tvrzení je stále hodně diskutabilní. Penicilamin a trientin totiž pravděpodobně mobilizují rozdílné zásoby mědi v těle [17, 21].

Počáteční dávka je 1200-1800 mg/den ve dvou nebo třech denních dávkách. Udržovací léčba je 900-1500 mg denně. U dětí se dávka nestanovuje podle hmotnosti, ale obvykle činí 20 mg/kg/den zaokrouhleno s přesností na 250 mg podávaných ve dvou nebo třech rozdělených dávkách. Podávání léku by mělo být hodinu před jídlem, nebo tři hodiny po jídle. Tablety trientinu nemusí být při vysokých teplotách skladování dlouho stabilní, což je problematické zejména pro pacienty, kteří cestují do teplého podnebí [17, 21].

Pro léčbu Wilsonovy choroby je trientin účinný a uznáván jako efektivní počáteční léčba, protože existuje jen málo hlášených vedlejších účinků. Neurologická zhoršení po zahájení léčby byla hlášena, ale jsou méně časté než u léčby penicilaminem. Jelikož trientin chelátuje i železo, je třeba se jeho současnému užívání se železem vyhnout, protože komplexy se železem jsou toxické. Velmi vzácným vedlejším účinkem trientinu je trientinem indukovaná kolitida, která se po vysazení léku sama zlepšila. Při objevení kolitidy je účinnou alternativou terapie zinkem [17, 21, 45].

V zahraničí je trientin doporučován pro léčbu jako lék první volby, zatímco u nás je jeho dostupnost zatím limitována [38].

5.1.3 Tetrathiomolybden amonný

Tetrathiomolybden amonný (TM) je velmi silné, měď vylučující činidlo. Vytváří tripartitní komplexy s mědí a bílkoviny, které jsou velmi stabilní a zabráňují ve střevním traktu absorpci a v cirkulaci činí měď nedostupnou pro buněčné vylučování. TM lze přímo a reverzibilně regulovat (down-regulace) dodávání mědi do vylučovacích metaloenzymů. Při nižších dávkách TM odstraňuje měď z metalothioneinu, ale u vyšších dávek tvoří nerozpustné komplexy mědi, které se ukládají v játrech. TM zůstává stále experimentální terapií, a proto není komerčně dostupný [17, 46, 47].

Klinické zkušenosti jsou s tímto lékem ještě omezené. Kontrola volné mědi byla prospektivně studována jako počáteční léčba při neurologických příznacích u pacientů s Wilsonovou chorobou. Z hlediska účinnosti je hlavním problémem zabránit počátečnímu neurologickému zhoršení, ke kterému dochází přibližně 50 % času léčbou penicilaminem, a výsledkem je asi 25 % pacientů s trvalými poškozeními vyvolanými léky. Pacienti byli léčeni po dobu osmi týdnů s TM a poté zinkem, kdy TM ukázal velmi silnou kontrolu nad hladinou volné mědi. V další dvojité zaslepené studii TM výrazně lépe kontroloval hladiny volné mědi než trientin. U několika pacientů užívajících trientin bylo pozorováno neurologické zhoršení, a to bylo spojené s významným prudkým nárůstem volné mědi v séru [46, 47, 48].

Potencionální nežádoucí účinky zahrnují útlum kostní dřeně, hepatotoxicitu a příliš agresivní odstraňování mědi, které způsobuje neurologickou dysfunkci. TM má také anti-angiogenní účinky kvůli svému rozsáhlému účinku odstraňování mědi [17].

5.1.4 Zinek

Poprvé byl zinek k léčbě Wilsonovy choroby použit na počátku 60. let v Holandsku, ale oficiálně uznán až v roce 1978. Mechanismus jeho působení se od penicilaminu a trientinu liší. Zinek zasahuje do vstřebávání mědi už v GIT. Působí nepřímo, indukuje tvorbu metalothioneinu, což je cystein bohatý na protein, který je endogenní chelátor kovů. Metalothionein má větší afinitu k mědi než zinek, a proto se váže na měď v enterocytech přednostně a brání tak jejímu vstupu do portálního oběhu. Jakmile je měď takto vázaná, neabsorbuje se a je vyloučena stolicí. Možným působením zinku je i inhibice peroxidace lipidů a zvýšení dostupného glutathionu v hepatocytech, což snižuje oxidační poškození. Jelikož měď vstupuje do GIT ze slin a žaludečních sekretů, může léčba zinkem vyvolat negativní bilanci mědi a snižovat tak zásoby mědi v organismu [12, 17].

K léčbě Wilsonovy choroby se používají různé soli zinku – síran, octan, glukonát. Použití rozdílné soli nemá žádný vliv na účinnost zinku, může pouze ovlivnit jeho snášenlivost. Uvádí se, že ve formě acetátu je zinek lépe tolerován. K dispozici na trhu máme Zinctreal s obsahem 45 mg zinku v 1 tabletě. Doporučená denní dávka elementárního zinku je 150 mg, přičemž pod 50 kg tělesné hmotnosti je dávka snížena na 75 mg/den. Denní dávka je rozdělena do tří dávek, 30 minut před jídlem. Užívání s jídlem snižuje schopnost absorpce zinku. Většinou se léčba zinkem kombinuje i s léčbou pomocí chelatačních činidel. Výhody kombinované léčby nejsou zatím plně známy, ale mělo by se zabránit užívání dávek ve stejný čas, aby nenastala neutralizace účinků zinku chelátory. Soulad dávek by mohl být problematický [8, 17].

Adekvátnost léčby pomocí zinku se posuzuje podle klinického a biochemického zlepšení a i 24 hodinovým měřením exkrece mědi močí, která by měla být nižší než 1,6 μmol za 24 hodin při stabilní léčbě. Zinek má málo vedlejších účinků. Patří mezi ně např. podráždění žaludku, které může záviset na použité soli, imunosupresivní účinky a také snížení schopnosti chemotaxe leukocytů. Neurologické zhoršení je známé pouze zřídka [11, 17].

Ačkoliv je zinek v současné době užíván především v udržovací terapii, využívá se nejčastěji také jako léčba první linie u asymptomatických nebo presymptomatických pacientů. Pro nepřítomnost teratogenních účinků je metodou volby v těhotenství, a to v monoterapii, nebo v kombinaci s nízkými dávkami penicilaminu či trientinu. Monoterapie zinkem je účinná a bezpečná u pacientů s neurologickou formou onemocnění

a u asymptomatických pacientů. Velké opatrnosti u monoterapie je zapotřebí u pacientů s hepatální formou Wilsonovy choroby, kdy bylo příležitostně hlášeno poškození jater a v jednom případě léčba skončila fatálně [11, 17, 38].

Zinek je pravděpodobně při léčbě Wilsonovy choroby méně účinný než chelatační činidla, což je řadou autorů připisováno jeho poměrně pomalému nástupu účinku. Avšak data jsou velmi omezená a nekontrolovaná.

Ve studii provedené v Japonsku v letech 2008 až 2016 se zkoumala účinnost a bezpečnost monoterapie zinku u malých dětí do 10 let s presymptomatickou Wilsonovou nemocí. Jednalo se o první multicentrickou studii. Celkem 24 dětí splnilo vstupní kritéria studie. Hlavním zájmem sledování byly v séru AST (aspartátaminotransferáza), ALT (alaninaminotransferáza), GGT (gama-glutamyltransferáza), volná měď a 24 hodinové monitorování moči před a po zahájení monoterapie. Výsledky ukázaly vysokou efektivitu a bezpečnost, kdy se ALT a AST výrazně snížily již po 1 měsíci léčby a měď v moči se snížila po 6 měsících. Všichni pacienti pokračovali v užívání zinku a u nikoho z nich se nestal symptomatickým [30].

5.1.5 Dimerkaptosukcinát sodný (Na-DMS), Dimerkaptosukcinová kyselina (DMSA), Dimerkaptosulfát sodný (DMPS) a Kaptopril

Dimerkaptosukcinát sodný (Na-DMS) se považuje za dominantní intravenózní lék pro čínské pacienty s Wilsonovou chorobou. Používá se zvláště u hospitalizovaných pacientů v těžké a pokročilé fázi onemocnění, protože zajišťuje vysoké vylučování mědi močí a má méně výrazné nežádoucí účinky [28].

DMPS byl vyvinut v Rusku, a byl úspěšně použit pro pacienty s Wilsonovou chorobou v Číně po dobu 50 let. Dimerkaptosukcinová kyselina (DMSA) byla vyvinuta v Číně roku 1950 a jedná se o lék užívaný orálně. Orální podání léku může zvýšit jeho účinek na vylučování mědi. Jedná se o první volbu léčby pro ambulantní pacienty v Číně. Předchůdce DMSA tobolky je dimerkaptosulfát sodný (Na-DMPS), který je intravenózní s nízkou toxicitou a méně výraznými vedlejšími účinky. Nevýhodou však je, že léky DMSA a Na-DMPSA mají malý vliv na těžkou nebo pokročilou fázi onemocnění [28].

Kaptopril je používán k léčbě hypertenze, je silný a kompetitivní inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE). Bylo zjištěno, že kaptopril může lehce oddělit a snížit jaterní portální hypertenzi u cirhózy pacientů s Wilsonovou chorobou [28].

5.1.6 Kombinovaná terapie

Pro léčbu Wilsonovy choroby se často využívá kombinované terapie zinku s chelátorem. Vzhledem k častému nesouladu ohledně nejlepšího léku pro pacienty byla provedena studie, jejímž cílem bylo přezkoumání a vyvrácení nebo potvrzení účinnosti různé kombinované terapie. Studie ukázala daleko nižší účinnost, než se očekávalo. Účinnost byla pouze 60 %. Dále se ukázalo, že pacienti s jaterní formou onemocnění reagovali na léčbu daleko hůře než pacienti s neurologickou formou. Neočekávaným nálezem bylo i zjištění vyšší míry úmrtnosti u pacientů užívající chelátor spolu se síranem zinečnatým ve srovnání s jiným typy kombinované terapie [49].

Někteří výzkumníci tvrdí, že neexistuje žádná výhoda souběžného podávání chelátoru a zinku, což naznačuje možné vzájemné ovlivňování a pravděpodobnou inhibici absorpce a působení chelátoru zinkem [49].

5.2 Chirurgická léčba

Transplantace jater je doporučena u pacientů s Wilsonovou chorobou, u kterých dojde k rozvoji fulminantního jaterního selhání, nebo u pacientů s neústupným progredujícím jaterním selháním navzdory konzervativní léčbě. Ve všech ostatních případech se dává přednost medikamentózní terapii. Transplantace je využívána zvláště v dětském věku. Pokud není onemocnění správně a včas diagnostikované a transplantace jater provedena jako urgentní výkon, je onemocnění ve všech případech smrtelné. Konzervativní léčba svým pomalým nástupem účinku nemá v těchto případech žádnou naději na úspěch. Optimální a nejrychlejší volbou je dárcovství heterozygotní matky nebo otce postiženého dítěte. Dosud v literatuře nebyla zjištěna po provedené transplantaci recidiva onemocnění. Dochází k normalizaci ceruloplazminu i ke snížení vylučování mědi močí. V některých případech je popisován ústup až vymizení KF kruhu. Transplantace jater koriguje základní jaterní metabolismus a je jednou z indikací léčby, u které neexistuje riziko opakování potíží, pokud nešťastně a nepravděpodobně nedojde k přijetí štěpu od nositele Wilsonovy choroby. S dostupností účinné léčby není však transplantace indikována k léčbě metabolického defektu, ale spíše jako záchranný postup v případech pokročilé cirhózy a fulminantního selhání jater.

Dosavadní výsledky ukazují, že po provedené transplantaci jater nebylo zaznamenáno výraznější zlepšení neurologické symptomatologie, a proto není indikována k ústupu neurologických obtíží [12, 38, 47].

5.3 Podpůrná a symptomatická léčba

U případů s těžkou neurologickou symptomatologií a původními dystonickými projevy na akrech končetin, tj. na posledních částí končetin, zejména prstů, je indikována aplikace botulotoxinu. Extrapyramidové hypokinetické a dystonické projevy lze ovlivnit vysokými dávkami skupinou látek blokující účinek acetylcholinu – anticholinergik. Nootropika (léky zlepšující schopnosti lidského myšlení) v kombinaci s vazodilatancii lze použít jako podpůrnou terapii cílenou na zlepšení kognitivních funkcí. Doplnkem léčby penicilaminem je vitaminoterapie skupiny B, zejména pyridoxinu. U případů symptomatické epilepsie je plně indikována antiepileptická léčba [38].

5.4 Dietní opatření

Dietní opatření slouží spíše jako podpůrné a doplňující pro léčbu Wilsonovy choroby, především na jejím začátku. Dieta sestává hlavně z vyloučení potravin s vysokým obsahem mědi (Tabulka 7). Obecně je třeba se takovým potravinám vyhnout hlavně v prvním roce léčby. Nicméně měď je všudypřítomná téměř ve všech spotřebních materiálech, strava bez mědi je takřka nemožná, a proto se dieta se sníženým obsahem mědi nedoporučuje jako jediná terapie. Na prvním místě je léčba medikamentózní. Dieta postrádající měď může zpozdit nástup onemocnění a kontrolovat jeho progresi. Pro vegetariány je doporučena konzultace s dietologem, protože hodně potravin vegetariánské stravy má vysoký obsah mědi [10, 50].

Opatrnosti se musí dbát i na volně prodávané doplňky stravy a rostlinné přípravky, které tvrdí, že jsou prospěšné pro některé části těla. Některé doplňky totiž mohou nepříznivě reagovat s již užívanými léky. Doplňky mohou být prospěšné, avšak mohou vážně poškodit zdraví. Mnohé doplňky jsou zpracovávány v játrech a mohou způsobit jejich další poškození.

Důležitá je i voda v domácnosti. Pokud je voda přiváděna přes měděné trubky, je třeba zkontrolovat její obsah mědi. Obecně však není kontrola přívodu vody nutná. Při koncentraci mědi vyšší než 0,1mg/l padá v úvahu zvážení alternativního zdroje vody nebo investice do dobrého filtračního systému, který odstraňuje měď. Obsah mědi ve vodě se dá snížit také i odpuštěním vody před jejím použitím. Jak voda sedí v trubkách, měď se do ní uvolňuje [10, 37, 50].

Tabulka 7 Příklad potravin s vysokým obsahem mědi⁵¹

Potravina (100 mg)	obsah mědi (mg)
hovězí maso	14,3
sezamová semínka	4,08
čokoláda	3,2
ústřice	2,9
kešu ořechy	2,22
houby	0,9
sušené ovoce	0,61
sója	0,56
fazole	0,35
avokádo	0,3

5.5 Chelatační polymerní mikročástice

Nejnovějším navrhovaným doplňkem stravy pro léčbu Wilsonovy choroby jsou makroporézní polymerní mikročástice obsahující skupiny, které selektivně chelatují měď. Makroporézní povaha mikročástic zajišťuje úplnou přístupnost chelátových skupin k měďnatým kationtům. Polymer by prošel spolu s obsahem GIT a navázal na sebe všechnu uvolněnou měď z jídla během trávení. Mimo to by také měly mikročástice absorbovat měď, která je sekretovaná do GIT, tj. 5,3 mg mědi denně, z toho 7 % se vylučuje do slin, 20 % do žaludeční tekutiny, 50 % do žluče, 18 % do pankreatické šťávy a 5 % do duodenální sekrece, dále by měly posouvat bilanci mědi směrem k eliminaci. Vzhledem k tomu, že jsou polymerní mikročástice obecně neresorbovatelné a nerozpustné, jsou zcela netoxické a jsou vyloučeny společně s výkaly [37].

Studie prováděná u nás, na Karlově Univerzitě v Praze, zkoumala polymerní mikročástice se třemi různými chelatačními skupinami - *N,N*-di(2-pyridylmethyl)amin (DPAB), triethylentetramin (TTAB) a 8-hydroxychinolin (8HQB). Cílem experimentu bylo zjistit, zda jsou mikročástice po perorálním podání neabsorbovatelné, zda je polymer schopen snížit dostupnost mědi z potravy bez vedlejších účinků a získání předběžného pochopení toho, jak mohou perličky snížit příjem mědi stravou. Pro studii byly použity samice potkanů náhodně rozdělené do tří skupin, z čehož byly dvě skupiny experimentální a jedna kontrolní.

Pro sledování osudu mědi v těle byl použit roztok s radioaktivní mědi s polymery, nebo bez nich. Potkani byli po 24 hodinách usmrceni a radioaktivita stanovena ionizací [37].

Výsledky ukázaly, že 8HQB je účinný při blokování absorpce mědi z GIT a tento výsledek byl potvrzen zobrazovací technikou PET/CT pomocí radioaktivně značené ⁶⁴Cu-8HQB. Dále výsledky potvrdily, že polymer není resorbovatelný. Ve vnitřních orgánech, s výjimkou těch, kterými polymer prošel, nebyla nalezena žádná měřitelná radioaktivita. V neposlední řadě se dlouhodobým krmením potkanů stravou obsahující polymery DPAB, TTAB a 8HQB prokázalo, že polymery neměly vliv na množství konzumované potravin nebo hmotnost potkanů, a proto jsou pravděpodobně netoxické, jak se očekávalo. Měřením koncentrace mědi ve vybraných orgánech bylo zjištěno, že v některých dávkách jsou všechny tři polymery schopny výrazně snížit obsah mědi v ledvinách a DPAB a TTAB jsou schopny výrazně snížit obsah mědi v játrech a mozku potkanů.

Díky všem výsledkům jsou tyto polymery se specifickými ligandy slibné pro novou terapii Wilsonovy choroby [37].

5.6 Další možnosti léčby

Antioxidanty, zejména vitamín E, mohou sehrát roli v pomocné léčbě. Sérové a jaterní hodnoty byly u pacientů s Wilsonovou chorobou nízké. Po přidání podávání vitamínu E k léčbě byly hlášeny některé případy se symptomatickým zlepšením. Nebyly však provedeny žádné přímé studie nabízející spolehlivé důkazy jeho použití. Jedna studie dokonce nenaznačuje žádný vzájemný vztah nedostatku antioxidantu s klinickými příznaky [12, 17].

Studie na zvířatech naznačují úlohu amitriptylinu (lék ovlivňující chemické látky v mozku, které mohou být nevyvážené u lidí s depresemi a využívající se i při jiných potížích, např. léčbě chronické bolesti) v blížícím se jaterním selhání kvůli Wilsonově chorobě, protože snižuje mědi indukovanou apoptózu jaterních buněk a tím zvyšuje přežití potkanů s ATP7B deficitem. Nicméně nejsou k dispozici žádné údaje týkající se lidí [17].

Jednou z možností léčby je i tradiční čínská medicína využívající řadu léčivých rostlinných přípravků na podporu vylučování mědi žlučí, močí a stolicí. V současné době podle klinických zkušeností se tradiční čínská medicína doporučuje zejména pacientům v počáteční fázi nemoci a ve stádiu udržovací terapie [28].

6 ZÁVĚR

Wilsonova choroba je závažné metabolické onemocnění způsobující nadměrné ukládání mědi v těle, především v játrech a mozku, které má za následek multiorgánové poškození. Úplný obraz tohoto onemocnění byl poprvé popsán roku 1912 Samuelem A. K. Wilsonem, po kterém byla nemoc i pojmenována. Nejčastější projevy tohoto onemocnění jsou jaterní, neurologické, nebo psychiatrické problémy.

Pokud je Wilsonova choroba diagnostikována včas a je zahájena i správná léčba, jsou tak dané nejlepší podmínky pro její léčení a nemusí tak dojít k jejímu úplnému rozvinutí. Léčbou první volby je medikamentózní terapie, kdy se nejčastěji využívá kombinace chelatačních činidel, které podporují vylučování mědi močí, a zinku. Výhody kombinované terapie nejsou zatím plně známy. Existují však i studie, které tvrdí, že žádné výhody souběžného užívání zinku s chelátory neexistují, a poukazují tak spíše na jejich vzájemné ovlivňování, kdy dochází ke snížení účinků chelatačních látek zinkem.

Wilsonova choroba není nijak zvlášť běžně známá a není díky svému zařazení mezi takzvaná „vzácná onemocnění“ příliš v zorném poli velkých farmaceutických firem. Díky výzkumu nové potencionální terapie na lékařské fakultě Univerzity Karlovy se jí však v poslední době dostalo větší pozornosti, což vedlo k novým studiím a výzkumům. Potencionální terapie zahrnuje léčbu pomocí určitých látek - tzv. specifických ligandů, které by vážaly měď z potravy, a ta by tak prošla zažívacím traktem nemocných bez vstřebávání do organismu. Díky výzkumům na laboratorních potkanech se podařilo ověřit tři vhodné ligandy, které byly schopny snížit obsah mědi ve vybraných orgánech zvířete – DPAB, TTAB a 8HQB. Výsledky výzkumu také potvrdily, že jsou mikročástice s navázanými ligandy po perorálním podání neabsorbovatelné a pro zvířata zcela netoxické. Primárním cílem je dosáhnout toho, aby se nalezené sloučeniny mohly v budoucnosti stát potravinovým doplňkem a ideálně schváleným léčivem. Existují sice již vhodné léky zachycující měď, ale jejich nevýhodou je, že kromě mědi zachycují i další kovy, jako je např. železo a zinek, což může u nemocných v důsledku nedostatku těchto potřebných kovů vyvolat chudokrevnost, snížit imunitu a způsobit další zdravotní problémy.

7 POUŽITÁ LITERATURA

1. ANGELOVA M., ASENOVA S. et al. Copper in the human organism. *Trakia Journal of Sciences*, 2011, vol. 9, no. 1, p. 88-98.
2. PECHLOVÁ A., JABOR A. Encyklopedie laboratorní medicíny pro klinickou praxi [online]. 2005, [cit. 2017-05-09]. Dostupné z: <http://www.enclabmed.cz/encyklopedie/A/AJBGD.htm>
3. ROSENCRANTZ R., SCHILSKY M. Wilson Disease: Pathogenesis and Clinical Considerations in Diagnosis and Treatment. *Thieme Medical Publishers*, 2011, vol. 31, no.3, p. 245-259.
4. BREWER G. J., HARRIS E. D. et al. Normal copper metabolism and lowering copper to subnormal levels for therapeutic purposes. *Rodes*, 2013, vol. 3, no. 2 p. 226-233.
5. JURAŠKOVÁ B., HEGEROVÁ P. a kol. Mikroelementy ve stáří. *Interní medicína pro praxi*, 2011, roč. 13, č. 9, s. 334-336.
6. PROHASKA J. R. Impact of copper deficiency in humans. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2014, vol. 1314, p. 1-5.
7. ZADÁK Z. *Výživa v intenzivní péči*. 2. vyd. Praha: Grada, 2008. 544 s. ISBN 978-80-247-2844- 5.
8. BRODANOVÁ M. Nejčastější metabolicky podmíněná onemocnění jater u nemocného v adolescentním věku. *Pediatric pro praxi*, 2002, č. 4, s. 175-179.
9. MAREČEK Z. Diagnostika a léčba Wilsonovy choroby. *Postgraduální medicína*, 2001, roč. 2, č. 8, s. 875-878.
10. ROBERTS E., SCHILSKY M. Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An Update. *Hepatology*, 2008, vol. 47, no. 6, p. 2089-2111.
11. DUŠEK P., BRŮHA R. a kol. Wilsonova choroba. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 2013, roč. 76/109, č. 5, s. 539-549.
12. RODRIGUEZ-CASTO K. I., HEVIA-URRUTIA F. J. et al. Wilson's disease: A review of what we have learned. *World Journal of Hepatology*, 2015, vol. 18, no. 7, p. 2859-2870.
13. ÚSTAV BIOLOGIE A LÉKAŘSKÉ GENETIKY UK 2. LF V MOTOLE. Autosomálně recesivní dědičnost: Informace pro pacienty a rodiny. *EuroGentest*, 2008, s. 1-4.
14. BROUSSOLLE E., TROCELLO J. M. et al. Samuel Alexander Kinnier Wilson. Wilson's disease, Quenn Square and neurology. *Revue Neurologique*, 2013, vol. 169, p. 927-935.
15. EHRMANN J., HŮLEK P. a kol. *Hepatology*. 2. vyd. Praha: Grada, 2014. 658 s. ISBN 859-404-924-027-2.

16. JOHN M. W. History of Wilson's Disease: 1912 to 2000. *Historical Review*, 2006, vol. 21, no. 2, p. 142-147.
17. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *Journal of Hepatology*, 2012, vol. 56, p. 671-685.
18. NAYEEM M., HAQUE M. A. et al. A Case of Wilson's Disease Presenting as Chronic Liver Disease. *Bangladesh Journal of Medical Science*, 2016, vol. 15, no. 3, p. 495-498.
19. BEHARI M., PARDASANI V. Genetics of Wilson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 2010, vol. 16, p. 639-644.
20. MICHAEL L., SCHILSKY M. D. et al. Wilson Disease. *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*, 2014, no. 14-4684, p. 1-12.
21. AFTAB A., WALKER A. P. et al. Wilson's disease. *Lancet*, 2007, vol. 369, no. 3, p. 397-408.
22. ROBERTS E. A. Wilson's disease. *Metabolic liver disease*, 2011, vol. 39, no. 10, p. 602-604.
23. VALIŠ M., TALÁB R. a kol. Pozdní manifestace Wilsonovy choroby: kazuistika. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 2007, roč. 70/103, č. 3, s. 328-331.
24. COX D., ROBERTS E. Wilson disease. Gene Reviews [online]. 1999, last revision 24th January of 2006 [cit. 2017-04-05]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1512/>
25. SHAH D. Wilson's disease: Hepatic manifestations. *Disease-a-Month*, 2014, vol. 60, p. 465-474.
26. GUNJAN D., SHALIMAR et al. Hepatocellular Carcinoma: An Unusual Complication of Longstanding Wilson Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 2016, no. 411, p. 1-3.
27. DALVI A. Wilson's disease: Neurological and psychiatric manifestations. *Disease-a-Month*, 2014, vol. 60, p. 460-464.
28. WANG X.P., YANG R.M. et al. Current Drug Managements of Wilson's disease: From West to East. *Current Neuropharmacology*, 2016, vol. 14, p. 322-325.
29. DALVI A., PADMANABAN M. Wilson's disease: Etiology, diagnosis, and treatment. *Disease-a-Month*, 2014, vol. 60, p. 450-459.
30. EDA K., Mizuochi T. et al. Zinc monotherapy for young children with presymptomatic Wilson disease: a multicenter study in Japan. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2017, DOI 10.1111/jgh. 13812.
31. LORINCZ M. T. Neurologic Wilson's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2010, no. 1184, p. 173-187.

32. SUVARNA J. Kayser-Fleischer ring. *Journal of Postgraduate Medicine*, 2008, vol. 54, no. 3, p. 238-240.
33. PFEIFFER R. F. Wilson's Disease. *Seminars in neurology*, 2007, vol. 27, no. 2, 123-132.
34. SCHRAG A., SCHOTT J. et al. Kayser-Fleischer Rings in Wilson's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 2012, vol. 366, no. 12. p. 18.
35. SUBRAHMANYAM D. K. S., DEEPAK S. A. et al. Ocular signs in Wilson disease. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 2012, vol. 15, no. 3, p. 200-201.
36. PINTERESR. Sunflower cataract [online]. [cit. 2017-04-15]. Dostupné z: <https://cz.pinterest.com/pin/413346072032016201/>
37. MATTOVÁ J., POUČKOVÁ P. et al. Chelating polymeric beads as potential therapeutics for Wilson's disease. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2014, vol. 62, p. 1-7.
38. NEVŠÍMALOVÁ S., BRŮHA R. Wilsonova choroba. *Postgraduální medicína*, 2006, roč. 8, č. 5, s. 535-539.
39. DROHOBECKÁ O., BALÁŽ M. a kol. Akutní neuropsychiatrické symptomy Wilsonovy nemoci, léčba a problematika non-compliance: kazuistika mladého pacienta. *Neurologie pro praxi*, 2012, roč. 13, č. 3, s. 135-193.
40. PROCHÁZKOVÁ D. Diagnostika a terapie dědičných poruch metabolismu: Wilsonova choroba. Brno, 2004. 88 s. Disertační práce na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity v Brně na 1. dětské interní klinice. Vedoucí disertační práce Hana Hrstková.
41. BRŮHA R., MAREČEK Z. a kol. Wilsonova choroba. *Časopis lékařů českých*, 2009, roč. 148, č. 11, s. 544-548.
42. TEIVE H. A. G., LESS A. Wilson's disease: the 60th anniversary of Walshe's article on treatment with penicillamine. *Arq Neuropsiquiatr*, 2017, vol. 75, no. 1, p. 69-71.
43. DEISS A. Treatment of Wilson's disease. *ANNALS of Internal Medicine*, 1983, vol. 99, no. 3, p. 389-400.
44. KATERJI M., BARADA K. et al. Chemosensitivity of U251 Cells to the Co-treatment of D-Penicillamine and Copper: Possible Implications on Wilson Disease Patients. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2017, vol. 10, no. 10, p. 1-18.
45. BOGA S., JAIN D. et al. Trientine induced colitis during therapy for Wilson disease: a case report and review of the literature. *BioMed Central Pharmacology a Toxicology*, 2015, vol. 16, no. 30, p. 1-4.
46. BREWER G., HEDERA P. et al. Treatment of Wilson Disease With Ammonium Tetrathiomolybdate. *American Medical Association*, 2003, vol. 60, p. 379-385.

47. HEDERA P. Update on the clinical management of Wilson's Disease. *Dovepress*, 2017, vo. 10, p. 9-19.
48. BREWER G., LORINCZ M. T. et al. Treatment of Wilson Disease With Ammonium Tetrathiomolybdate. *American Medical Association*, 2006, vol. 63, p. 521-527.
49. CHEN J. C., WANG J. D. et al. Combination Therapy Using Chelating Agent and Zinc for Wilson's disease. *Journal of Medical and Biological Engineering*, 2015, vol. 35, p. 697-708.
50. THE WILSON DISEASE ASSOCIATION. Diet and Nutrition [online]. 1978-2017 [cit. 2017-05-30]. Dostupné z: <https://www.wilsonsdisease.org/about-wilson-disease/diet-nutrition>
51. HEALTH ALICIOUS NESS. ToP 10 Foods Highest in Copper [online]. 2008-2017 [cit. 2017-05.30]. Dostupné z: <https://www.healthaliciousness.com/articles/high-copper-foods.php>