

Wilsonova nemoc

Wilson Disease

Souhrn

Wilsonova nemoc je vzácné hereditární metabolické onemocnění s autozomálně recesivní dědičností. Příčinou je dysfunkce proteinu ATP7B způsobující poruchu vylučování mědi z hepatocytů do žlučových cest a inkorporaci mědi do ceruloplazminu. Příznaky onemocnění jsou způsobeny akumulací mědi v různých orgánech, zejména v játrech a mozku. Projevy onemocnění mohou být velmi různorodé a je třeba na něj myslet u pacientů s jakýmkoliv extrapyramidovým, cerebelárním či psychiatrickým postižením, zejména ve věku 5–50 let, a při anamnéze hepatopatie. Nejčastějšími neuropsychiatrickými příznaky jsou třes, dysartrie, anxiózně-depresivní syndrom, dále parkinsonský syndrom, poruchy osobnosti, ataxie a dystonie. K potvrzení diagnózy je třeba provést řadu pomocných vyšetření: oftalmologické, genetické, magnetickou rezonanci mozku a biochemický průkaz poruchy metabolismu mědi. Stanovit diagnózu a zahájit terapii je nutné co nejdříve, neboť hrozí riziko ireverzibilního poškození mozku a jater. Onemocnění má výbornou prognózu v případě časně zahájené celoživotní terapie a pravidelného monitorování jejího efektu.

Abstract

The Wilson disease is a rare hereditary metabolic disease with autosomal recessive inheritance. It is caused by a dysfunction of the ATP7B protein that hampers copper excretion into the bile ducts and its integration into the ceruloplasmin. Disease symptoms arise as a consequence of excess copper accumulation in various organs, especially in the liver and brain. Manifestations of the Wilson disease may be very diverse and it is necessary to consider this diagnosis in any patient aged 5–50 years with extrapyramidal, cerebellar or psychiatric symptoms, especially in a setting of liver dysfunction. The most common neuropsychiatric symptoms include tremor, dysarthria, anxiety, depression, Parkinsonism, personality disorders, ataxia and dystonia. Final diagnosis requires the use of several auxiliary investigations: ophthalmic, genetic, brain magnetic resonance imaging and biochemical proof of disturbed copper metabolism. Early diagnosis and treatment is necessary to avoid irreversible brain and liver damage. The Wilson disease has an excellent prognosis subject to early therapy initiation and life-long regular monitoring of its effect.

Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy PRVOUK-P26/LF1/4.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**P. Dušek¹, R. Brůha²,
A. Burgetová³,
D. Záhoráková⁴, E. Růžička¹**

1. LF UK a VFN v Praze:

¹ Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd

² IV. interní klinika

³ Radiodiagnostická klinika

⁴ Klinika dětského a dorostového lékařství, Laboratoř pro studium mitochondriálních poruch

Přijato k recenzi: 4. 6. 2013

Přijato do tisku: 9. 8. 2013



MUDr. Petr Dušek, Ph.D.
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd

1. LF UK a VFN

Kateřinská 30

120 00 Praha 2

e-mail: pdusek@gmail.com

Recenzenti:

doc. MUDr. David Školoudík, Ph.D.

MUDr. Martin Kuliha

Klíčová slova

Wilsonova nemoc – neurologická manifestace – hepatolentikulární degenerace – mutace *ATP7B* – chelatační léčba

Key words

Wilson disease – neurologic manifestation – hepatolenticular degeneration – *ATP7B* mutation – chelation therapy

Úvod

Wilsonova nemoc (WN), dříve označovaná jako hepatolentikulární degenerace, je autozomálně recesivně dědičné onemocnění, které je způsobeno poruchami genu pro ATP7B protein uloženého na dlouhém raménku 13. chromozomu [1,2]. Nejčastěji uváděná hodnota prevalence WN je 1 : 30 000, extrémní odhady ale kolísají mezi 1 : 7 000 až 1 : 100 000 [3]. Dle epidemiologických údajů lze tedy předpokládat, že v České republice je cca 300 pacientů s WN, z nichž se přibližně u poloviny iniciálně manifestují neuropsychiatrické příznaky [4–6].

Patofyziologie

Příčinou klinických projevů WN je porucha metabolismu mědi, jejíž homeostáza je za fyziologických okolností udržována biliární exkrecí za pomoci proteinu ATP7B. ATP7B je protein s ATPázovou aktivitou, který je exprimován zejména v hepatocytech. Intracelulární distribuce ATP7B je závislá na koncentraci mědi v hepatocytu. Při její normální koncentraci je ATP7B lokalizován v Golgiho aparátu a podílí se na inkorporaci mědi do kuproproteinů, zvláště ceruloplazminu. Při její zvýšené koncentraci dochází k přesunu ATP7B do buněčné membrány žlučového pólu hepatocytu, kde zajišťuje exkreci mědi do žlučových kanálků. V důsledku dysfunkce ATP7B je u WN tedy omezeno vylučování mědi do žlučových cest a inkorporace mědi do ceruloplazminu [7]. Postupná akumulace mědi v hepatocytech vede k jejich dysfunkci a v konečném důsledku k nekróze. V průběhu progresu nemoci dochází k vyčerpání kapacity jaterních buněk pro skladování mědi a ta se uvolňuje do krevního řečiště a ukládá se v tkáních těla, zejména v mozku, rohovce a ledvinách, ale i v jiných orgánech. Předpokládá se, že ukládaná měď je pro tkáň toxická zvláště vinou zvýšení tvorby volných kyslíkových radikálů. To vede k oxidativnímu stresu [8], ale pravděpodobně působí i dalšími mechanismy, jako například indukci apoptózy [9]. Na intracelulární úrovni dochází zejména k poškození mitochondrií a dysfunkci dýchacího řetězce [10].

Klinický obraz

Příznaky WN se mohou objevit v kterémkoliv věku, ale ve většině případů začíná onemocnění mezi 5. a 40. rokem. U 3 %

nemocných se příznaky objevují až po 40. roce a byly popsány případy začátku onemocnění před 3. rokem i po 70. roce života [11,12]. Klinické projevy onemocnění jsou velmi variabilní, nejčastější a nejvýznamnější jsou příznaky jaterní a neuropsychiatrické. Arbitrárně se někdy rozlišuje hepatální, neurologická, psychiatrická a smíšená forma. Zhruba 50 % pacientů se manifestuje neurologickými příznaky a 50 % jaterními příznaky, přičemž cca 60 % pacientů s neurologickou formou má již v době diagnózy těžké postižení jater dosahující stupně cirhózy a tato skupina tvoří tzv. smíšenou formu [6]. Časté jsou rovněž příznaky oftalmologické (Kayser-Fleischerův prstenec, slunečnicová katarakta), renální (urolitiáza, hematurie, hyperkalciurie, nefrokalcinóza), kostní (chondrokalcinóza, osteoartritis) a hematologické (akutní hemolytická anémie, trombocytopenie). Vzácněji se WN může projevit neplodností a opakovanými potraty, symptomy kardiálními, pankreatitidou a poruchou funkce příštinných tělísek [13,14].

V neurologické praxi je třeba na diagnózu WN myslet u pacienta s jakýmkoliv psychiatrickým, extrapyramidovým či cerebelárním příznakem, který nemá jiné vysvětlení. Je třeba upozornit na to, že u pacienta s pokročilým hepatálním selháním v rámci nerozpoznané WN mohou být neurologické příznaky modifikovány a někdy mylně přičítány výlučně jaterní encefalopatii.

Neuropsychiatrické příznaky

První příznaky se u neuropsychiatrické formy projevují obvykle ve 2.–3. dekádě, tedy později než u čistě hepatální formy, která typicky začíná již v dětství [15]. Frustrní poruchy jsou však často detekovatelné mnohem dříve, dynamika jejich progresu navíc může být různá a mnohdy nebývá lineární. U dětí jsou někdy pozorovány dlouhodobě stacionární frustrní preklinické projevy behaviorální (únavnost, podrážděnost, zhoršení školní výkonnosti) a neurologické (nešikovnost, zhoršení rukopisu či jemný tremor). V adolescenci nebo časně dospělosti může dojít k prudké progresi těchto příznaků, která během několika měsíců způsobí těžkou invaliditu.

Neurologické projevy bývají velmi pestré, mezi nejčastější patří třes a dysartrie a dále různé kombinace parkinsonského

syndromu, dystonie, cerebelární ataxie a instability chůze. Porucha hybnosti je někdy bizarní a může evokovat dojem psychogenní poruchy. Diferenciální diagnóza WN je velmi široká a onemocnění se může projevit jakýmkoliv extrapyramidovým, cerebelárním či psychiatrickým příznakem (tab. 1).

Někteří autoři rozdělují neurologické projevy WN do čtyř typů:

1. parkinsonský syndrom,
2. pseudoskleróza s dominujícím třesem a dysartrií,
3. ataxie,
4. dystonický syndrom [16].

Vzhledem k jejich variabilitě a častým kombinacím ale nelze neurologické příznaky v řadě případů do těchto kategorií jednoznačně zařadit.

Tremor může být jakéhokoliv typu: uni- i bilaterální, vyskytující se na hlavě či horních končetinách, klidový, statický nebo intencí. Fenotypově může připomínat akcentovaný fyziologický, esenciální, parkinsonský či rubrální tremor. Charakteristický, ale zdaleka ne vždy přítomný, je takzvaný „wingbeating“ tremor, hrubý nepravidelný proximální, asymetrický, avšak obvykle bilaterální třes rubrálního typu, který je nejlépe patrný při vyšetření horních končetin s abdukci v ramenních kloubech a flexi v loktech a připomíná mávání křídel. Tremor by neměl být zaměňován za **asterixis** neboli **negativní myoklonus**, který se manifestuje krátkým výpadkem svalového tonu ruky v zápěstí při předpažených horních končetinách s dorziflexí v zápěstí. Tento příznak je projevem jaterní encefalopatie u WN a někdy bývá terminologicky ne zcela přesně nazýván „flapping tremor“.

Dysartrie může být důsledkem léze mozkového kmene, mozečku i bazálních ganglií, tedy struktur, které jsou u WN nejčastěji postiženy. To vysvětluje její vysokou prevalenci u WN (tab. 1). Dysartrie bývá většinou smíšená se spastickou, cerebelární, hypokinetickou a dystonickou komponentou. K dysartrií se velmi často přidružují další poruchy bulbárního svalstva – dysfagie, faryngeální dysmotilita a dále i postižení obličejového svalstva projevující se jako oro-buko-linguální dyskineze, blefarospasmus a grimasování způsobující **typickou facies** s retrahovanými rty, otevřenými ústy, sialoreou a tzv. prázdným úsměvem (vacuous

smile). Někdy bývá tento výraz obličej nepřesně uváděn jako risus sardonius.

Dystonie bývá zpočátku fokální, kromě výše popsané obličejové dystonie se může manifestovat blefarospazmem, cervikální dystonií nebo grafospazmem. S progresí onemocnění dochází postupně i ke generalizaci dystonie, která v době před zavedením chelatační léčby obvykle ústila v imobilizaci a bolestivé kontraktury.

Parkinsonský syndrom obvykle nebývá tremor dominantní a spíše se projevuje akinezí, rigiditou a posturální instabilitou. U pacientů s parkinsonským syndromem byla prokázána korelace mezi klinickou tíží a pre- i postsynaptickým dopaminergním deficitem ve striatu zjištěným pomocí scintigrafie [17]. S tím může souviset i někdy částečně zachovaná pozitivní odpověď na dopaminergní terapii.

Spasticita s pozitivními pyramidovými iritačními příznaky se objevuje vzácněji, stejně jako **cerebelární ataxie** nebo **chorea** (tab. 1).

Prevalence **epileptických záchvatů** u WN bývá udávána kolem 6 %, většinou se objevují těsně po nasazení chelatační terapie a jejich prognóza bývá dobrá [18].

Paralelně s neurologickými se rozvíjejí i **psychiatrické příznaky**, které ale mohou být i první manifestací nemoci. Pečlivá anamnéza může objevit iniciální psychiatrické příznaky dokonce až u 2/3 pacientů [19]. Nejčastěji se jedná o změny osobnosti, podrážděnost a úzkostně-depresivní syndrom. Dalšími projevy mohou být únavnost, poruchy spánku, poruchy paměti, změny v sexuologické oblasti nebo i psychotické projevy charakteru poruchy s bludy nebo schizoafektivní poruchy [20]. Psychiatrická forma WN je obtížně diagnostikovatelná, a často tak dochází k pozdnímu rozpoznání choroby a oddálenému nasazení léčby. Varovnými příznaky WN v psychiatrické praxi jsou anamnéza hepatopatie, citlivost na neuroleptika a pozitivní rodinná anamnéza [21]. Psychiatrické příznaky navíc mnohdy přetrvávají i při dlouhodobé léčbě [22].

U **jaterní encefalopatie**, která může být důsledkem hepatopatie u WN, obvykle dominují kognitivní poruchy či poruchy vědomí, zejména zpomalení psychomotorického tempa, apatie, poruchy pozornosti a krátkodobé paměti, somnolence, dezorientace nebo zmatenost. Extrapyramidové projevy s výjimkou asteri-

Tab. 1. Četnost neuropsychiatrických příznaků WN.

Neurologické příznaky	Četnost
Časté	
třes	51–77 %
dysartrie	84–100 %
hypokineticko-rigidní syndrom	52–62 %
cerebelární syndrom	27–52 %
dystonie	35–65 %
typická facies	85 %
Vzácné	
pyramidové jevy	16 %
chorea	9–17 %
myoklonus	3 %
epileptické záchvaty	8 %
Psychiatrické příznaky	
Časté	
depresivní syndrom	30–60 %
anxieta	62 %
únava/apatie	24–52 %
dezinhibice/iritabilita	26–81 %
Vzácné	
kognitivní poruchy	25 %
bipolární porucha	18 %
psychotické projevy	8 %

Četnosti výskytu jednotlivých neuropsychiatrických příznaků v průběhu WN dle publikovaných souborů pacientů [20,22,46,52–55].

xis se u hepatální encefalopatie vyskytují vzácněji, nejčastěji se jedná o tremor či hypokineticko-rigidní syndrom. Pro neurologické příznaky WN způsobené akumulací mědi platí opak: obvykle dominují extrapyramidové příznaky, zatímco kognitivní poruchy jsou pouze mírné. V nejasných případech může pomoci stanovení sérové hladiny amoniaku.

Hepatální příznaky

Projevy jaterního postižení jsou rovněž velmi variabilní. Může se projevit pouze asymptomaticky zvýšenými hodnotami jaterních enzymů nebo onemocněním připomínající virovou akutní hepatitidu se spontánním ústupem obtíží. Jedná se vždy o chronické jaterní onemocnění, které se také může manifestovat jako

akutní jaterní selhání, často asociované s Coombs-negativní hemolytickou anémií, nápadným ikterem a renálním selháním. WN tedy patří do diferenciální diagnostiky akutního jaterního selhání u mladého pacienta, přičemž je příčinou 6–12 % jaterních selhání, které jsou indikovány k akutní transplantaci jater [23]. K akutnímu jaternímu selhání může dojít i při náhlém vysazení chelatační léčby.

Jindy probíhá jaterní léze pod obrazem steatózy, steatohepatitidy či chronické hepatitidy s možným vývojem do stadia cirhózy. Dominujícími příznaky ve fázi pokročilé cirhózy může být nauzea, nechutenství, hubnutí a žloutenka, doprovázené ascitem či hemoragickou diatézou. Žloutenka může být způsobena také akutní hemolytickou anémií, která vzácně

Tab. 2. Příčiny falešně pozitivních a negativních výsledků v diagnostice WN.

	Falešně negativní	Falešně pozitivní
ceruloplazmin	těhotenství hormonální antikoncepce těžké zánětlivé onemocnění (zejména hepatitis)	malnutrice aceruloplazminemie heterozygoti pro <i>ATP7B</i> mutaci hypokupremie celiakie
24hodinové vylučování mědi do moče	chybná kolekce moči	kontaminace chronická cholestáza dieta s vysokým obsahem mědi
jaterní biopsie	nehomogenní obsah mědi při jaterní cirhóze	chronická cholestáza
KF prstenec	nezkoušený vyšetřující (zejména na hnědé duhovce)	primární biliární cirhóza
volná sérová měď		akutní jaterní selhání chronická cholestáza intoxikace mědi

Žádná z diagnostických metod nemá 100% senzitivitu ani specifitu a jejich výsledky jsou ovlivněny řadou faktorů. Zde jsou uvedeny nejčastější příčiny falešně pozitivních a negativních výsledků diagnostických testů WN.

bývá také iniciálním příznakem WN [24]. Pacienti s neurologickou formou WN mají nezářka v anamnéze údaj o elevaci jaterních testů či prodělané hepatitidě „nejasného původu“ předcházející neurologické postižení o řadu let a v době diagnózy mají již ve většině případů známky chronického jaterního postižení [12]. Neurologickou formu WN lze tedy chápat jako důsledek „benigně“ subklinicky probíhající akumulace mědi v játrech, díky čemuž není onemocnění včas rozpoznáno ani léčeno, a umožní se tak akumulace toxického množství mědi v mozku.

Oftalmologické příznaky

Nejtypičtějším oftalmologickým příznakem je Kayser-Fleischerův (KF) prstenec, který vzniká ukládáním mědi v descemetové membráně rohovky. Není zcela specifický pro WN, může být přítomen u chronických cholestatických onemocnění jater různé etiologie (např. u primární biliární cirhózy). Depozita mědi mají zlatěhnědé zbarvení a nejprve se objevují při horním okraji rohovky, v další fázi jsou patrné při dolním okraji rohovky a teprve posléze tvoří celý prstenec [25]. Nejlépe je vidět u lidí s modrou duhovkou, kdy bývá patrný i prostým okem, většinou je ale nutné k jeho potvrzení či vyloučení oftalmologické vyšetření štěrbinovou lampou. KF prstenec je přítomen u 80–95 % pacientů s neurologickou formou WN, u ja-

terní formy a u asymptomatických nosičů mutace je jeho výskyt kolem 50 % [13].

Dalším specifickým, ale vzácnějším příznakem je slunečnicová katarakta, opacifikace v čočce způsobené ukládáním mědi v jejím pouzdře.

Intenzita KF prstence, stejně jako změny v čočce se snižují při farmakologické léčbě nebo po transplantaci jater a někdy mohou zcela vymizet.

Laboratorní nálezy

Laboratorní vyšetření při diagnostice WN spočívá zejména v průkazu abnormit metabolismu mědi. Zvýšení jaterních transamináz je patrné u většiny pacientů s jaterní formou, ale často nebývá přítomno u pacientů s neuropsychiatrickou formou. Hodnoty transamináz navíc nekorelují se stupněm postižení jater. Pro diagnózu WN svědčí kombinace sníženého ceruloplazminu, vysoké volné mědi v séru, vysokého odpadu v moči a zvýšení obsahu mědi v jaterní sušině. Žádné vyšetření není dostatečně specifické samo o sobě (tab. 2), a vždy je proto nutné vyšetřit celý panel [13,26].

Ceruloplazmin je protein akutní fáze s feroxidázovou aktivitou, který je snížen u většiny nemocných s WN, včetně presymptomatického stadia. 5–15 % pacientů s WN má ovšem pouze lehce subnormální nebo normální hladinu. Zejména v případech akutního jaterního selhání bývá

hladina ceruloplazminu zvýšená a prediktivní hodnota vzhledem k diagnóze WN velmi nízká (tab. 2). Vyšetření ceruloplazminu má při zvolené hraniční hodnotě 0,2 g/l senzitivitu 80–95 %. Vzhledem k tomu, že ceruloplazmin je u WN zčásti enzymaticky neaktivní, je citlivější metodou enzymatické stanovení jeho feroxidázové aktivity v séru, které se ovšem rutinně neprovádějí [27]. Hladina ceruloplazminu v čase značně kolísá, a při nejasné diagnóze je tedy vhodné vyšetření zopakovat. Dle doporučení je velmi nízká hodnota (< 0,05 g/l) silným prediktorem diagnózy WN, zatímco lehce abnormní hodnoty jsou nespecifické a vyžadují další vyšetřování [26].

Odpad mědi v moči za 24 hod je u pacientů s WN obvykle zvýšen nad 1,6 $\mu\text{mol}/24$ hod, ale již při hodnotě 1 či dokonce 0,6 $\mu\text{mol}/24$ hod se doporučuje další vyšetření [13]. Zejména děti a presymptomatictí pacienti mají nejméně ve 20 % případů odpad mědi močí nižší než 1,6 $\mu\text{mol}/24$ hod. Pacienta je před sběrem moči nutno upozornit na dodržování diety s nízkým obsahem mědi (bližší v kapitole Terapie). U neléčených pacientů odráží odpad močí sérovou hladinu volné mědi. Odpady mědi močí se u WN zvýší po podání penicilaminu několikrát násobně, čehož se diagnosticky využívá při **penicilaminovém testu**, který je validován pouze v dětské populaci. Při zvolené hranici 25 $\mu\text{mol}/24$ hod má penicilaminový test s podáním dvou dávek 500 mg v rozpětí 12 hod u symptomatických pacientů senzitivitu 92 % a specifitu 93 % [28].

Sérová hladina volné mědi je důležitější diagnostický ukazatel v porovnání s celkovou plazmatickou mědí, která odráží především měď navázanou na ceruloplazmin a u WN bývá snížená. Stanovení volné mědi je prováděno výpočtem, odečtením mědi vázané na ceruloplazmin od celkové hladiny mědi. Sérová hladina vyšší než 1,6 $\mu\text{mol/l}$ je považována za patologickou. Hladina mědi je mimo jiné závislá i na aktuálním příjmu potravy a abnormní výsledky u zdravých ani normální výsledky u WN nejsou výjimkou (tab. 2).

Jaterní biopsie a stanovení obsahu mědi v jaterní sušině je nejcitlivější a nejpresnější diagnostický test WN. Hladina mědi u zdravých osob nepřekračuje 50 $\mu\text{g/g}$ (0,8 $\mu\text{mol/g}$) sušiny, zatímco u WN, včetně presymptomatických jedinců,

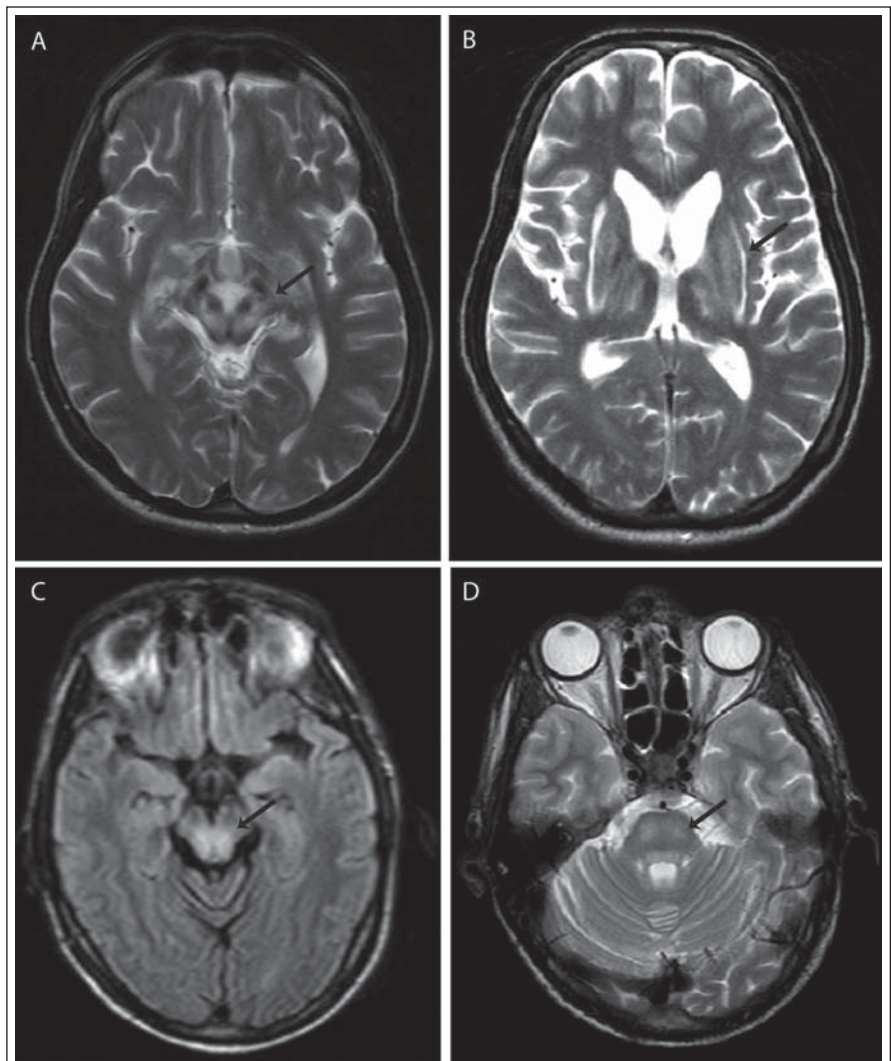
obvykle přesahuje 250 $\mu\text{g/g}$. Při takto stanovené hranici má toto vyšetření senzitivitu 83,3 % a specifitu 98,6 % [29]. Hodnoty mezi 50 a 250 $\mu\text{g/g}$ jsou nespecifické, bývají nalézány u heterozygotů, ale i některých pacientů. Falešně negativní výsledek může být zapříčiněn nerovnoměrným uložením mědi v játrech, kdy jaterní biopsie nezíská dostatečně reprezentativní vzorek (tab. 2). Histochemická zkouška na měď rhodaninem nebo orceinem je pozitivní pouze u 10 % pacientů a není náhradou za kvantitativní stanovení mědi v sušině [13].

Genetika

V současné době je známo minimálně 600 mutací v *ATP7B* genu, z nichž téměř 500 je prokazatelně patogenních. Mutace se mohou vyskytnout ve kterémkoliv z 21 exonů tohoto genu, nebo v přilehlých nekódujících regulačních oblastech [30]. V ČR, stejně jako v celé střední a východní Evropě je zdaleka nejčastější mutace p.H1069Q ve 14. exonu, která má 50–60% podíl na všech mutovaných alelách. Spolu s dalšími čtyřmi nejčastějšími mutacemi je odpovědná za 70 % případů z celkového počtu případů [31]. Další mutace jsou již velmi vzácné a při negativitě skriningového vyšetření pěti prevalentních mutací je nutno provést sekvenaci celého genu. Pozitivní výsledek genetického vyšetření prakticky potvrzuje diagnózu WN.

Frekvence mutací v *ATP7B* genu v populaci není přesně známa, nejčastěji uváděná hodnota je 1 : 90, ale dle nových populačních studií by se mohlo jednat až o 1 : 40 [3]. Riziko onemocnění pro potomka pacienta s WN se tedy pohybuje v rozmezí 1 : 80–1 : 180. Genetické vyšetření u rodinných příslušníků se rutinně doporučuje pouze pro sourozence a potomky pacienta s WN. Pokud je známa kauzální mutace, provádí se genetické vyšetření cílené pouze na její detekci.

Onemocnění se vyznačuje obrovskou klinickou heterogenitou, která nebyla doposud zcela vysvětlena. Bylo prokázáno, že část klinické variability je způsobeno typem mutace. U prevalentní mutace p.H1069Q zůstává protein aspoň částečně funkční, onemocnění se tak projevuje relativně v pozdějším věku a nástup symptomů bývá pozvolnější. Tato mutace je spojována s vyšším podílem neuropsychiatrické formy WN [32]. Genetická va-



Obr. 1. Patognomické MR nálezy u WN (označené šipkami).

Obr. 1a) Obraz medvídky pandy v mezencefalu vzniklý na podkladě hypointenzit v substantia nigra a nucleus ruber a hyperintenzit v okolním mezencefalu v T2 váženém obrazu.

Obr. 1b) Příznak jasného klastra v T2 váženém obrazu.

Obr. 1c) Hyperintenzity v mezencefalickém tectu způsobené demyelinizací, FLAIR sekvence.

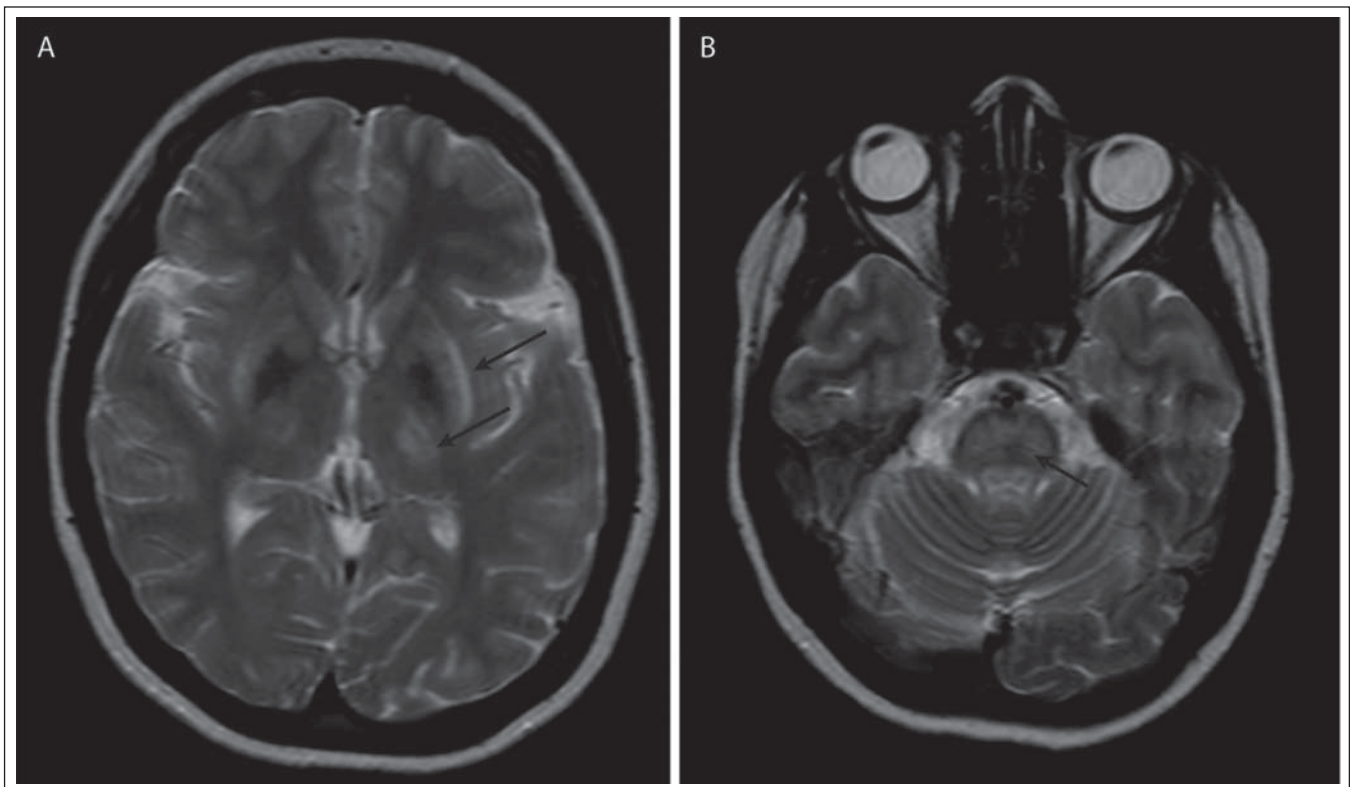
Obr. 1d) Hyperintenzity v pontu připomínající osmotickou myelinolýzu, T2 vážený obraz.

riabilita však vysvětluje fenotypové rozdíly pouze z malé části a onemocnění se může projevit u pacientů s identickou mutací, včetně monozygotních dvojčat, zcela odlišně [33].

Nálezy v zobrazovacích vyšetřeních

Změny v zobrazení mozku magnetickou rezonancí (MR) mají téměř všichni pacienti s neurologickou formou WN a někteří pacienti s jaterní formou i v presymptomatickém stadiu [34]. Existují však

i pacienti s WN, kteří mají neurologické příznaky a normální nálezy na MR [15]. Typickým obrazem jsou hyperintenzní změny v T2 vážených obrazech v oblasti striata, globus pallidus, pontu a mezencefala, méně často i v thalamech a mozečku. Ty jsou někdy doprovázeny i hypointenzitami v T2 vážených obrazech, zejména v globus pallidus. Předpokládá se, že podkladem T2 hyperintenzit jsou glióza, nekróza a cystické změny spolu s lokálním edémem. Původ hypointenzit v T2 vážených obrazech není zcela vy-



Obr. 2. Příklad současného postižení bazálních ganglií a mozkového kmene u jednoho pacienta.

Obr. 2a) Šipky označují hyperintenzity v thalamu, striatu a claustru spolu s hypointenzními změnami v globus pallidus, T2 vážený obraz.

Obr. 2b) Šipka označuje hyperintenzní změny v pontu v T2 váženém obraze.

světlen, může se jednat o paramagnetický efekt depozitů ferritinu. U pokročilé jaterní formy WN byly popsány hyperintenzity v T1 vážených obrazech, nejčastěji v globus pallidus, které je možné pozorovat i u pacientů s chronickým jaterním onemocněním jiné etiologie. Předpokládá se, že odpovídají depozitům manganu. Demyelinizační změny, někdy až připomínající roztroušenou sklerózu, bývají vzácně popisovány v bílé hmotě supratentoriálně. Jsou spojovány s rezistencí na terapii, psychiatrickými příznaky a epilepsií [35]. Velmi častým nálezem je mozková atrofie, zvláště kortikální, cerebelární a kmenová. Morfometrická studie prokázala nejvýraznější úbytek tkáně v oblasti kmene [36].

Jako specifický MR nálež bývá uváděn obraz medvídky a příznak jasného claustra v T2 vážených obrazech (obr. 1a, b), v rozsáhlé studii byly však nalezeny pouze u 12 %, resp. 4 % pacientů [34]. Dalšími téměř patognomickými nálezy jsou T2 hyperintenzní léze bílé hmoty v mezencefalickém tectu a v pontu (obr. 1c, d), kde mohou dosáhnout až ob-

razu centrální pontinní myelinolýzy. Ty se vyskytují až u 80 % pacientů [37]. Současná přítomnost změn signálu v kmeni, bazálních gangliích a thalamu je také velmi typická pro WN (obr. 2a, b). Patologické nálezy na MR ustupují při farmakologické léčbě i po transplantaci jater a mohou i zcela vymizet, atrofie však zůstává nezměněna [38]. Rozsáhlá atrofie a změny v bílé hmotě jsou prognosticky nepříznivé, ale bylo popsáno i jejich vymizení po dlouhodobé léčbě [39].

Transkraniální sonografie může detekovat hyperechogenitu v oblasti nucleus lentiformis a/nebo substantia nigra dokonce i v případě normálního nálezu na MR. Neuropatologický podklad tohoto nálezu však není jasný [40,41].

Diagnostický postup

Diagnostika WN se opírá o klinické, laboratorní, oftalmologické, radiologické a genetické nálezy. Ačkoliv je u typických případů diagnostika relativně jednoduchá, může být vzhledem k velké variabilitě klinických projevů a k časté nepřítomnosti

některých charakteristických nálezů složitá. Průměrná latence od objevení se prvních příznaků k diagnóze je delší u neurologické v porovnání s hepatální formou, často kolem 24–48 měsíců [15]. Vzhledem k tomu, že žádná z paraklinických metod nemá dostatečnou senzitivitu ani specifitu, je k definitivní diagnóze vždy třeba vzít v úvahu výsledky všech vyšetření. Pro diagnostické účely byla vyvinuta skórovací tabulka (tab. 3) budující přítomnost či nepřítomnost patologických projevů. Bodový součet je uváděn jako Ferenciho či Leipzig skóre a vyjadřuje pravděpodobnost diagnózy WN [42]. Tento skórovací systém byl vyvinut převážně hepatology a není zcela praktický pro neurologické pacienty, neboť bodově nezohledňuje současnou přítomnost neurologického postižení a typického nálezu na MR vyšetření.

Doporučený postup při diagnostice pacienta s klinickým podezřením na neuro-psychiatrickou formu WN je znázorněn na obr. 3. Doporučuje se nejprve provést vyšetření ceruloplazminu, oftalmologické

Tab. 3. Diagnostická skórovací tabulka WN.

Nález	Body	
Kayser-Fleischerův prstenec	nepřítomen	0
	přítomen	2
neurologická symptomatika nebo typický nález na MR	nepřítomen	0
	přítomen	2
elevace sérové volné mědi nad 1,6 $\mu\text{mol/l}$ nebo Coombs negativní hemolytická anémie	nepřítomna	0
	přítomna	1
odpad mědi v moči za 24 hod	normální	0
	1–2 \times horní hranice normy (1–2 $\mu\text{mol}/24$ hod)	1
	> 2 \times horní hranice normy (> 2 $\mu\text{mol}/24$ hod)	2
	normální, ale > 5 \times horní hranice normy při penicilaminovém testu	2
obsah Cu v jaterní sušině	normální (< 50 $\mu\text{g/g}$)	-1
	zvýšená (50–250 $\mu\text{g/g}$)	1
	> 5 \times zvýšená (> 250 $\mu\text{g/g}$)	2
sérový ceruloplazmin	normální	0
	0,1–0,2 g/l	1
	< 0,1 g/l	2
genetické vyšetření	mutace způsobující onemocnění na obou chromozomech	4
	mutace způsobující onemocnění na jednom chromozomu	1
	bez detekce mutací	0

Přítomnost či nepřítomnost každého z příznaků či patologického výsledku vyšetření je bodově ohodnocena. Celkové skóre vyjadřuje pravděpodobnost diagnózy WN:

- 4 a více bodů – pravděpodobná WN,
- 2–3 body – možná WN,
- 0–1 bod – nepravděpodobná WN.

vyšetření šterbinovou lampou a stanovení odpadu mědi močí za 24 hod. V případě dostupnosti je vhodné doplnit i vyšetření volné sérové mědi. Dle výsledků a charakteru klinických obtíží pacienta je dále na místě doplnit MR mozku, genetické vyšetření a jaterní biopsii [26].

Terapie

Léčba WN spočívá v nastolení negativní bilance mědi snížením přísunu nebo zvýšením exkrece pomocí chelátů. Princip chelatační terapie je vazba mědi na farmakum a její následné vyloučení. K dispozici jsou v současné době dva preparáty, penicilamin a trientin. Ve skupině 380 pacientů bylo po nasazení chelatační léčby pozorováno zlepšení hepatální symptomatiky v 90 % a neurologické symptomatiky v 55 % případů [43].

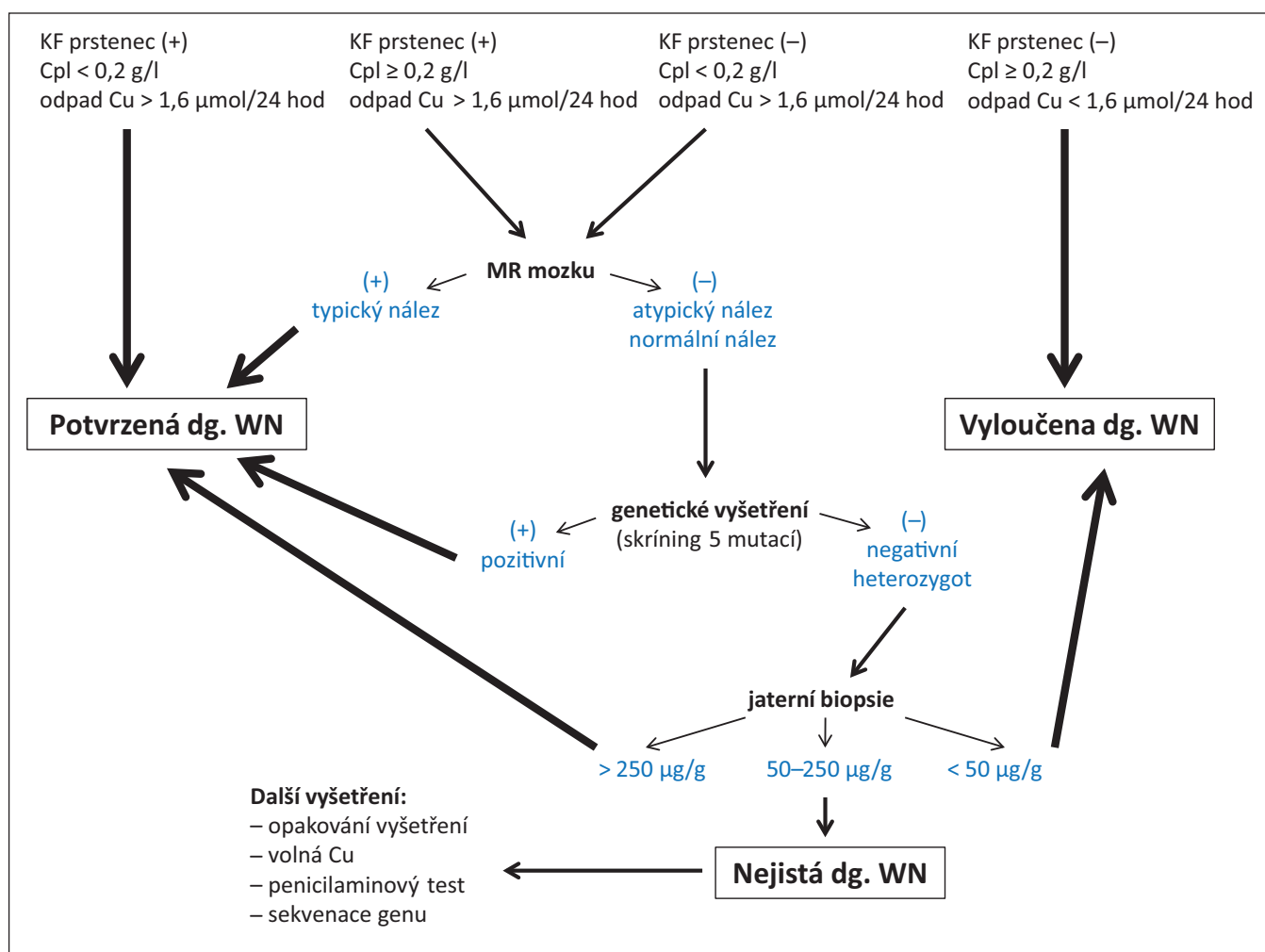
Důležitý aspekt léčby je i správná dieta. Pacienti by se měli vyhýbat játrům, čokoládě, ořechům, mořským plodům, hou-

bám a luštěninám. Měď obsažená v zelenině má menší biologickou dostupnost, a vegetariánská dieta může tedy sama o sobě zmírnit pozitivní bilanci mědi [44]. Pozor je třeba dát i na obsah mědi ve vodě a užívání vitaminových doplňků. U žen je kontraindikováno používání hormonální antikoncepce obsahující estrogény a nitroděložní tělíska obsahující měď. Snížit přísun mědi do organismu lze také farmakologicky pomocí zinku a tetrathiomolybdenanu, které inhibují její absorpci ze střeva.

Penicilamin (dimetylcystein) váže měď s velkou afinitou, a je tedy velmi účinným chelátem, ale jeho užívání je spojeno s relativně vysokým výskytem nežádoucích účinků. Doporučená startovací dávka je 150 mg denně s postupným zvyšováním na 600 až 1 800 mg denně během 4–8 týdnů. Spolu s penicilaminem by měl být užíván pyridoxin v dávce 20–40 mg/den. Relativně vzác-

nou, ale závažnou komplikací je akutní toxická reakce, která se projeví obvykle do dvou týdnů po zahájení terapie jako kožní exantém, lymfadenopatie, horečka, eozinofilie, leukopenie a trombocytopenie. Častou komplikací spojenou zejména s příliš rychlou eskalací dávky penicilaminu je zhoršení neurologické symptomatiky. Proto je doporučováno zvyšovat dávku pozvolna a monitorovat přítom klinické příznaky. Po několika letech chronického užívání penicilaminu se vzácně mohou objevit další komplikace, především lupus-like syndrom s polyartritidou a pozitivitou antinukleárních protilátek, dále pemfigus a progerické změny kůže. Mezi raritní pozdní komplikace patří i myastenický syndrom, nefrotický syndrom, polymyositis, polyneuropatie, optická neuritis, trombocytopenie a IgA deficit.

Alternativa penicilaminu je **trientin**, který se obvykle používá v dávkách 900–2 100 mg/den. Mechanismus účinku



Obr. 3. Doporučený postup při vyšetření pacienta s podezřením na WN.

Upraveno dle [23], jedná se o obecné doporučení vycházející z naší klinické zkušenosti a v konkrétních případech lze postupovat jinak. Typickými nálezy na MR v T2 vážených obrazech jsou: obraz medvídky pandy, příznak jasného claustra, hyperintenzity v mezencefalickém tectu a hyperintenzity v pontu připomínající osmotickou myelinolýzu.

je podobný jako u penicilaminu, je však méně potentní ve vylučování mědi a při jeho užívání častěji perzistují neurologické příznaky. Jeho výhodou je naopak menší riziko nežádoucích účinků, proto se používá u pacientů netolerujících penicilamin [43].

Zinek působí nepřímo, indukuje tvorbu metalothioneinu, který pak v enterocytech váže měď a nedovolí její vstřebání. Je dostupný ve formě sulfátu a acetátu a doporučená dávka je 3krát denně 50 mg ekvivalentu elementárního zinku. Z nežádoucích účinků se mohou objevit sideropenická anémie a zejména gastrointestinální obtíže, které jsou v případě sulfátu velmi časté. Zinek ve formě acetátu je lépe tolerován. Má poměrně pomalý nástup účinku a vytvořená negativní bilance mědi není při-

liš velká. Proto se obvykle nepoužívá jako terapie první volby u symptomatických pacientů, zvláště s hepatální formou WN. Někteří autoři doporučují jeho iniciální nasazení u neurologické formy WN [13]. Zinek je ideální volba pro presymptomatické pacienty a bývá používán také při udržovací terapii a v těhotenství.

Tetrathiomolybdenát tvoří s mědí a albuminem komplexy ve střevě, a zabraňuje tak jejímu vstřebávání. Tyto komplexy se navíc tvoří i v krvi, kde neutralizují toxickou volnou měď. V současné době se jedná o experimentální terapii, která není komerčně dostupná [44].

V neposlední řadě patří do léčby i **jaterní transplantace**, jež je léčebnou metodou volby u fulminantního jaterního selhání. Výjimečně se může transplantace

indikovat i pro léčbu dekompenzované jaterní cirhózy. V některých případech měla jaterní transplantace velmi dobrý efekt také na neurologickou a psychiatrickou symptomatiku [45].

Monitorování terapie a dlouhodobá prognóza

Předpokládá se, že onemocnění má 100% penetranci a léčba je indikována i u zcela asymptomatického nosiče mutace obou alel genu *ATP7B*. Léčbu je třeba zahájit co nejdříve, neboť s každým oddálením hrozí ireverzibilní poškození. Neléčená WN je fatální a pacienti umírají na jaterní selhání či komplikace imobilizace způsobené neurologickými projevy. Při včasné nasazené terapii je prognóza pacientů dobrá a délka života není oproti

zdravé populaci zkrácena [6,46]. Nadále tedy platí, že nejčastější příčinou úmrtí u WN je pozdní diagnóza [47]. Zavedená léčba by měla probíhat celoživotně, a to i během těhotenství.

U symptomatických pacientů je v ČR lék první volby penicilamin. Zlepšení příznaků nelze po jeho nasazení očekávat dříve než po 3–6 měsících a zlepšování trvá obvykle 1–2 (maximálně tři) roky, poté se většinou neurologické příznaky ustálí. Posléze lze snížit dávku penicilaminu nebo přejít na léčbu zinkem. V iniciální fázi léčby cheláty dochází u 10–50 % pacientů ke zhoršení neurologických příznaků. Většinou je přechodné, ale byly popsány i případy, u kterých se obtíže v dalším průběhu nezlepšily [48]. Dle některých souborů může docházet ke zhoršování neurologické symptomatiky i přes optimální léčbu až ve 24 % případů [15]. Dystonie a typická facies byly identifikovány jako příznaky nejvíce rezistentní k léčbě a jejich přítomnost je spojena s horší prognózou. Naopak forma s dominujícím tremorem je nejlépe ovlivnitelná terapií [16]. Ukazuje se, že průběh hepatální a neurologické symptomatiky v průběhu léčby spolu nekorelují, a je tedy možné, že patofyziologie poškození mozku a jater u WN jsou odlišné [12,15].

U presymptomatických pacientů se preferuje nasazení zinku, zejména u dětí mladších tří let. Někteří autoři preferují zinek i pro neuropsychiatrickou formu, zatímco pro hepatální formu dávají přednost penicilaminu [49]. Kontroverze panují ohledně současného podávání penicilaminu a zinku u neuropsychiatrické formy WN [26].

U pacientů s reziduálním neurologickým deficitem se uplatňuje i **symptomatická léčba** klinických obtíží pacienta [50]. V případě parkinsonského syndromu je na místě vyzkoušet dopaminergní terapii, levodopu či dopaminergního agonistu. Efekt může mít i amantadin. Fokální dystonii je obvykle možno příznivě ovlivnit botulotoxinem, generalizovanou dystonií anticholinergním přípravkem. Staticko-kinetický tremor horních končetin může reagovat na primidon či clonazepam.

Problém je poměrně častá non-compliance pacientů [51]. Pacienti by měli být upozorněni na riziko vysazení léčby, které spočívá v zhoršení neurologických i jaterních příznaků. Monitoring léčby je

důležitý pro sledování ústupu klinických a laboratorních známek onemocnění, compliance pacientů a pro správné nastavení dávky farmak zajišťující optimální vylučování mědi z organismu. Doporučený interval sledování je minimálně dvakrát ročně, vždy s vyšetřením krevního obrazu, chemickým vyšetřením moči, volné mědi v séru a vylučování mědi močí za 24 hod. Kupriuréza iniciálně po zavedení terapie penicilaminem výrazně stoupne, ale při chronické léčbě by se hodnoty měly pohybovat v rozmezí 3–8 $\mu\text{mol}/24$ hod. Hodnoty pod 3 $\mu\text{mol}/24$ hod mohou znamenat buď non-compliance nebo hypokupremii způsobenou léčbou. Zvýšená volná sérová měď v tomto případě svědčí pro non-compliance. Příznaky hypokupremie jsou sideroblastická anémie, neutropenie, hyperferitinemie a myelopatie. Po dvou dnech vysazení penicilaminu či trientinu by při adekvátní léčbě by neměla kupriuréza překročit hodnotu 1,6 $\mu\text{mol}/\text{l}$ [13].

Při léčbě zinkem by kupriuréza neměla překročit hodnotu 1,6 $\mu\text{mol}/24$ hod a volná sérová měď by se měla pohybovat ve fyziologickém rozmezí. K potvrzení dobré compliance lze změřit odpad zinku močí za 24 hod.

Pacient by měl být pravidelně sledován také oftalmologem a vyšetřován pomocí MR mozku. Známkou non-compliance je znovuobjevení se KF prstence, slunečnicové katarakty nebo zhoršení změn na MR mozku u pacienta, u něhož již tyto příznaky vymizely.

Závěr

Wilsonova nemoc je relativně vzácné, ale dobře léčitelné onemocnění s výbornou prognózou v případě časně zahájené terapie. Vzhledem k absenci doporučených postupů založených na randomizovaných studiích je vhodné, aby léčba a monitorování pacientů probíhalo ve specializovaných centrech se zkušenostmi s touto diagnózou. Projevy onemocnění mohou být velmi různorodé a je třeba na ně myslet u pacientů s jakýmkoliv extrapyramidovým či cerebelárním postižením, zejména v mladším věku.

Literatura

1. Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, Pellequer JL, Wasco W, Ross B et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet* 1993; 5(4): 344–350.

2. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993; 5(4): 327–337.

3. Coffey AJ, Durkie M, Hague S, McLay K, Emmerson J, Lo C et al. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. *Brain* 2013; 136(Pt 5): 1476–1487.

4. Walshe JM. Wilson's disease. The presenting symptoms. *Arch Dis Child* 1962; 37: 253–256.

5. Akil M, Schwartz JA, Dutchak D, Yuzbasiyan-Gurkan V, Brewer GJ. The psychiatric presentations of Wilson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3(4): 377–382.

6. Bruha R, Marecek Z, Pospisilova L, Nevsimalova S, Vitek L, Martasek P et al. Long-term follow-up of Wilson disease: natural history, treatment, mutations analysis and phenotypic correlation. *Liver Int* 2011; 31(1): 83–91.

7. Lalioti V, Sandoval I, Cassio D, Duclos-Vallee JC. Molecular pathology of Wilson's disease: a brief. *J Hepatol* 2010; 53(6): 1151–1153.

8. Nagasaka H, Inoue I, Inui A, Komatsu H, Sogo T, Murayama K et al. Relationship between oxidative stress and antioxidant systems in the liver of patients with Wilson disease: hepatic manifestation in Wilson disease as a consequence of augmented oxidative stress. *Pediatr Res* 2006; 60(4): 472–477.

9. Brewer GJ. A brand new mechanism for copper toxicity. *J Hepatol* 2007; 47(4): 621–622.

10. Merle U, Stremmel W. Copper toxicity in Wilson disease explained in a new way. *Hepatology* 2011; 54(1): 358–360.

11. Ferenci P, Czlonkowska A, Merle U, Ferenc S, Gromadzka G, Yurdaydin C et al. Late-onset Wilson's disease. *Gastroenterology* 2007; 132(4): 1294–1298.

12. Lee BH, Kim JH, Lee SY, Jin HY, Kim KJ, Lee JJ et al. Distinct clinical courses according to presenting phenotypes and their correlations to ATP7B mutations in a large Wilson's disease cohort. *Liver Int* 2011; 31(6): 831–839.

13. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012; 56(3): 671–685.

14. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369(9559): 397–408.

15. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut* 2007; 56(1): 115–120.

16. Burke JF, Dayalu P, Nan B, Askari F, Brewer GJ, Lorincz MT. Prognostic significance of neurologic examination findings in Wilson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17(7): 551–556.

17. Barthel H, Hermann H, Kluge R, Hesse S, Collingridge DR, Wagner A et al. Concordant pre- and postsynaptic deficits of dopaminergic neurotransmission in neurologic Wilson disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24(2): 234–238.

18. Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1184: 173–187.

19. Akil M, Brewer GJ. Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's disease. *Adv Neurol* 1995; 65: 171–178.

20. Taly AB, Meenakshi-Sundaram S, Sinha S, Swamy HS, Arunodaya GR. Wilson disease: description of 282 patients evaluated over 3 decades. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86(2): 112–121.

21. Srinivas K, Sinha S, Taly AB, Prashanth LK, Arunodaya GR, Janardhana Reddy YC et al. Dominant psychiatric manifestations in Wilson's disease: a diagnostic and therapeutic challenge! *J Neurol Sci* 2008; 266(1–2): 104–108.

22. Svetel M, Potrebic A, Pekmezovic T, Tomić A, Kresojević N, Jesić R et al. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15(10): 772–775.
23. Eisenbach C, Sieg O, Stremmel W, Encke J, Merle U. Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13(11): 1711–1714.
24. Saito T. Presenting symptoms and natural history of Wilson disease. *Eur J Pediatr* 1987; 146(3): 261–265.
25. Walshe JM. The eye in Wilson disease. *QJM* 2011; 104(5): 451–453.
26. Roberts EA, Schilsky ML, American Association for Study of Liver D. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008; 47(6): 2089–2111.
27. Macintyre G, Gutfreund KS, Martin WR, Camicioli R, Cox DW. Value of an enzymatic assay for the determination of serum ceruloplasmin. *J Lab Clin Med* 2004; 144(6): 294–301.
28. Martins da Costa C, Baldwin D, Portmann B, Lolin Y, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. *Hepatology* 1992; 15(4): 609–615.
29. Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W, Jessner W, Gschwantler M, Stauber R et al. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(8): 811–818.
30. Kenney SM, Cox DW. Sequence variation database for the Wilson disease copper transporter, ATP7B. *Hum Mutat* 2007; 28(12): 1171–1177.
31. Vrabelova S, Letocha O, Borsky M, Kozak L. Mutation analysis of the ATP7B gene and genotype/phenotype correlation in 227 patients with Wilson disease. *Mol Genet Metab* 2005; 86(1–2): 277–285.
32. Stapelbroek JM, Bollen CW, van Amstel JK, van Erpecum KJ, van Hattum J, van den Berg LH et al. The H1069Q mutation in ATP7B is associated with late and neurologic presentation in Wilson disease: results of a meta-analysis. *J Hepatol* 2004; 41(5): 758–763.
33. Czlonkowska A, Gromadzka G, Chabik G. Monozygotic female twins discordant for phenotype of Wilson's disease. *Mov Disord* 2009; 24(7): 1066–1069.
34. Sinha S, Taly AB, Ravishankar S, Prashanth LK, Venugopal KS, Arunodaya GR et al. Wilson's disease: cranial MRI observations and clinical correlation. *Neuroradiology* 2006; 48(9): 613–621.
35. Huang CC, Chu NS. Psychosis and epileptic seizures in Wilson's disease with predominantly white matter lesions in the frontal lobe. *Parkinsonism Relat Disord* 1995; 1(1): 53–58.
36. Semnić R, Svetel M, Dragasević N, Petrović I, Kozic D, Marinković J et al. Magnetic resonance imaging morphometry of the midbrain in patients with Wilson disease. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29(6): 880–883.
37. Prashanth LK, Sinha S, Taly AB, Vasudev MK. Do MRI features distinguish Wilson's disease from other early onset extrapyramidal disorders? An analysis of 100 cases. *Mov Disord* 2010; 25(6): 672–678.
38. Kim TJ, Kim IO, Kim WS, Cheon JE, Moon SG, Kwon JW et al. MR imaging of the brain in Wilson disease of childhood: findings before and after treatment with clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27(6): 1373–1378.
39. Huang CC, Chu NS. Resolution of cerebral white matter lesions following long-term penicillamine therapy for Wilson's disease: report of a case. *J Formos Med Assoc* 1992; 91(6): 627–629.
40. Walter U, Krolikowski K, Tarnacka B, Benecke R, Czlonkowska A, Dressler D. Sonographic detection of basal ganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson disease. *Neurology* 2005; 64(10): 1726–1732.
41. Svetel M, Mijajlović M, Tomić A, Kresojević N, Pekmezović T, Kostić VS. Transcranial sonography in Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18(3): 234–238.
42. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003; 23(3): 139–142.
43. Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, Schafer M, Teufel U, Wiegand F et al. Efficacy and Safety of Oral Chelators in Treatment of Patients with Wilson Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(8): 1028–1035.
44. Brewer GJ. Neurologically presenting Wilson's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs* 2005; 19(3): 185–192.
45. Catana AM, Medici V. Liver transplantation for Wilson disease. *World J Hepatol* 2012; 4(1): 5–10.
46. Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C, Hefter H, Kreuzpaintner G, Strohmeyer G. Wilson disease: clinical presentation, treatment, and survival. *Ann Intern Med* 1991; 115(9): 720–726.
47. Walshe JM. Cause of death in Wilson disease. *Mov Disord* 2007; 22(15): 2216–2220.
48. Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM, Hill GM. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol* 1987; 44(5): 490–493.
49. Wiggelinkhuizen M, Tilanus ME, Bollen CW, Houwen RH. Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(9): 947–958.
50. Holscher S, Leinweber B, Hefter H, Reuner U, Gunther P, Weiss KH et al. Evaluation of the symptomatic treatment of residual neurological symptoms in Wilson disease. *Eur Neurol* 2010; 64(2): 83–87.
51. Walshe JM, Dixon AK. Dangers of non-compliance in Wilson's disease. *Lancet* 1986; 1(8485): 845–847.
52. Carta M, Mura G, Sorbello O, Farina G, Demelia L. Quality of Life and Psychiatric Symptoms in Wilson's Disease: the Relevance of Bipolar Disorders. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2012; 8: 102–109.
53. Starosta-Rubinstein S, Young AB, Kluin K, Hill G, Aisen AM, Gabrielsen T et al. Clinical assessment of 31 patients with Wilson's disease. Correlations with structural changes on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1987; 44(4): 365–370.
54. Machado AA, Deguti MM, Genschel J, Cancado EL, Bochow B, Schmidt H et al. Neurological manifestations and ATP7B mutations in Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14(3): 246–249.
55. Prashanth LK, Sinha S, Taly AB, Mahadevan A, Vasudev MK, Shankar SK. Spectrum of epilepsy in Wilson's disease with electroencephalographic, MR imaging and pathological correlates. *J Neurol Sci* 2010; 291(1–2): 44–51.



MUDr. Petr Dušek, Ph.D.

V letech 1996–2003 absolvoval 3. LF UK v Praze a od té doby pracuje na Neurologické klinice 1. LF UK a VFN, postupně jako sekundární lékař, doktorand a odborný asistent těžké kliniky. V roce 2009 získal atestaci z neurologie a v roce 2011 titul Ph.D. obhajobou dizertační práce na téma „Kortikální a subkortikální mechanismy percepce času“. V témže roce absolvoval stáž v Parkinson's Disease Center and Movement Disorders Clinic na Baylor College of Medicine v Houstonu, USA. Od roku 2013 pracuje na částečný úvazek jako výzkumný pracovník na klinice neuroradiologie v Göttingen a v Max-Delbrück centru v Berlíně. Je autorem nebo spoluautorem asi 25 článků v recenzovaných časopisech, několika kapitol v monografiích a na webových vzdělávacích portálech, dále je recenzentem řady zahraničních periodik. Jeho subspecializacemi v neurologii jsou extrapyramidová onemocnění a zobrazovací metody. V současnosti je jeho hlavním výzkumným zájmem zejména vztah mezi akumulací železa a těžkých kovů v CNS a rozvojem neurodegenerace. Je jedním ze zakládajících členů Neuropsychiatrického fóra, v rámci kterého pravidelně spoluorganizuje odborné konference zaměřené na edukaci a mezioborovou spolupráci v rámci neurovědních oborů.

Vědomostní test

- Příčinou Wilsonovy nemoci je mutace genu pro:**
 - ATP7A
 - ATP7B
 - ceruloplazmin
 - ferritin
- Hlavní rolí ceruloplazminu je:**
 - přeměna Fe^{2+} na Fe^{3+} díky ferroxidázové aktivitě
 - transport mědi v organizmu, zejména do mozku a rohovky
 - vyučování nadbytečné mědi do žluče
 - skladování mědi v játrech
- Role proteinu ATP7B v játrech je:**
 - inkorporace mědi do ceruloplazminu
 - vyučování nadbytečné mědi do žluče
 - ani jedna možnost není správně
 - obě možnosti jsou správně
- Pro příznaky Wilsonovy nemoci platí:**
 - jsou přítomny u novorozenců krátce po porodu
 - vždy začínají před 45. rokem věku
 - typicky se objevují mezi 5. a 40. rokem života
 - neurologické příznaky se typicky objevují dříve než hepatální
- Mezi nejčastější neurologické příznaky Wilsonovy nemoci patří:**
 - třes a dysartrie
 - parkinsonismus a dystonie
 - epileptické záchvaty
 - známky léze pyramidové dráhy a poruchy zraku
- Tremor u Wilsonovy nemoci:**
 - je typicky parkinsonského typu (tj. klidový, unilaterální)
 - obvykle se jedná o tzv. flapping tremor
 - může být jakéhokoliv typu
 - obvykle je rubrálního typu (tj. unilaterální, klidově-akční)
- Z neurologických příznaků WN má nejhorší prognózu:**
 - parkinsonismus
 - tremor
 - dystonie
 - chorea
- Pro psychiatrické příznaky WN neplatí:**
 - často bývají rezistentní na léčbu
 - objevují se vzácně
 - mohou se projevit jako anxiózně-depresivní syndrom,
- schizoafektivní porucha nebo kognitivní porucha**
 - mohou být i první manifestací onemocnění
- Kayser-Fleischerův prstenec je u neurologické formy WN přítomen:**
 - zhruba stejně jako u hepatální formy, tj. v 50 % případů
 - prakticky ve 100 % případů
 - vzácně
 - cca v 80–95 % případů
- Pro Kayser-Fleischerův prstenec neplatí:**
 - ustupuje po dlouhodobé léčbě cheláty
 - nejdříve bývá vidět při dolním okraji rohovky
 - pro jeho detekci je velmi citlivé vyšetření štěrbinovou lampou
 - je 100% specifický pro Wilsonovu nemoc
- Pro biochemický průkaz poruchy metabolismu mědi u WN je nejcitlivější vyšetření:**
 - sérová hladina ceruloplazminu
 - stanovení volné mědi v séru
 - stanovení vylučování mědi do moči za 24 hod
 - stanovení obsahu mědi v jaterní sušině
- Pro vyšetření sérového ceruloplazminu platí:**
 - u WN je vždy snížená hladina
 - hladina pod 0,05 g/l je silným prediktorem diagnózy WN
 - u WN je většinou zvýšená hladina
 - při těžké hypokupremii je obvykle detekována normální hladina
- Odpad mědi do moči za 24 hod u WN:**
 - je typicky vyšší než 1,6 $\mu\text{mol}/24$ hod
 - se snižuje po jednorázovém podání penicilaminu
 - se zvyšuje při dlouhodobé terapii zinkem
 - nemůže být ovlivněn dietou s vysokým obsahem mořských plodů a čokolády
- Pro detekci mědi v materiálu z jaterní biopsie platí:**
 - kvantitativní stanovení mědi v jaterní sušině má stejnou výpovědní hodnotu jako barvení na měď pomocí rhodanidu
 - normální obsah mědi v jaterní sušině nepřekračuje 50 $\mu\text{g/g}$
 - heterozygoti pro mutaci ATP7B mají obvykle normální hodnotu obsahu mědi v jaterní sušině
- i v případě jaterní cirhózy je měď v játrech uložena rovnoměrně a při jaterní biopsii nehrozí odběr málo reprezentativního vzorku**
- Riziko postižení Wilsonovou nemocí je pro sourozence pacienta s tímto onemocněním:**
 - 50 %
 - 25 %
 - 75 %
 - 1 %
- Riziko postižení Wilsonovou nemocí je pro potomka pacienta s tímto onemocněním:**
 - 1 : 2
 - 1 : 80 až 1 : 180
 - 1 : 1 000 až 1 : 2 000
 - 1 : 4
- Pro mutace v genu ATP7B platí:**
 - v současné době je známo kolem 50 mutací
 - sekvenace genu ATP7B nemá pro diagnostiku WN význam
 - pozitivní nález patogenních mutací na obou alelách genu ještě nepotvrzuje diagnózu WN
 - nejčastější mutace ve střední a východní Evropě je p.H1069Q ve 14. exonu
- Typickým MR nálezem u neurologické formy WN bývá:**
 - hyperintenzity v T2 vážených obrazech v mezencefalu, pontu, bazálních gangliích a thalamu
 - MR nález bývá obvykle normální
 - hypointenzity v T2 vážených obrazech v thalamech a striatech
 - změny v bílé hmotě v T2 a FLAIR vážených obrazech
- Principem terapie u WN je nastolení negativní bilance mědi v organizmu:**
 - pomocí chelatační léčby penicilaminem či trientinem
 - pomocí zinku
 - dodržíváním diety s nízkým obsahem mědi
 - všechny možnosti jsou správně
- Pro léčbu Wilsonovy nemoci platí:**
 - musí být zahájena co nejdříve, jinak hrozí ireverzibilní postižení
 - co nejdříve musí být dosažena cílová hladina chelatačního činidla
 - zlepšení neurologických příznaků lze očekávat během prvního týdne léčby
 - po ústupu neurologických příznaků je možné léky vysadit