



Izzivi pri diagnostiki Wilsonove bolezni

Challenges in the diagnosis of Wilson's disease

Jernej Breclj^{1,2*}

¹ Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva c. 20, Ljubljana, Slovenija

² Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva c. 20, Ljubljana, Slovenija

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 2: 25–29

Ključne besede: kopičenje bakra, mutacija *ATP7B*, diagnostika, kelacijsko zdravljenje.

Keywords: copper accumulation, *ATP7B* mutation, diagnostics, chelation therapy.

IZVLEČEK

Wilsonova bolezen je redka avtosomno recesivna bolezen presnove bakra, ki jo povzroča mutacija v genu *ATP7B* in je posledica okvarjenega izločanja bakra iz jeter v žolč. Kopičenje bakra v jetrih, možganih in drugih organih povzroči moteno delovanje organov in se kaže z raznoliko klinično sliko jetrne, nevrološke ali psihiatrične bolezni, pogosto brez jasne povezave med simptomi in stopnjo kopičenja bakra. Najpogosteje se pojavi med 4. in 50. letom starosti. Diagnostika temelji na kombinaciji kliničnih, biokemijskih, histoloških in genetskih metod. Ključni diagnostični testi so določitev ceruloplazmina, 24-urnega izločanja bakra z urinom, relativnega izmenljivega bakra in količina bakra v jetrnem tkivu. Leipziška točkovna lestvica omogoča sistematično oceno verjetnosti bolezni. Genetska analiza gena *ATP7B* je pomembna za potrditev diagnoze in presejanje sorodnikov, vendar negativen izvid ne izključuje bolezni. Zdravljenje vključuje kelatorje (penicilamin, trientin), ki omogočajo

ABSTRACT

Wilson disease is a rare, autosomal recessive inherited disorder of copper metabolism caused by mutations in the *ATP7B* gene, which leads to impaired copper excretion from the liver into the bile. The accumulation of copper in the liver, brain and other organs leads to organ dysfunction. It manifests itself in a broad spectrum of hepatic, neurological or psychiatric symptoms, although there is often no clear correlation between the clinical presentation and the extent of copper overload. The disease is most commonly presented between the ages of 4 and 50 years. Diagnosis is based on a combination of clinical, biochemical, histological and genetic methods. The most important diagnostic tests include serum ceruloplasmin, 24-hour urinary copper excretion, relative exchangeable copper and hepatic copper levels. The Leipzig scoring system provides a structured assessment of the probability of disease. Genetic analysis of the *ATP7B* gene is important for confirming the diagnosis and

* Doc. dr. Jernej Breclj, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva c. 20, Ljubljana, Slovenija

E-pošta: jernej.breclj@kelj.si

izločanje odvečnega bakra iz telesa in cinkove preparate, ki zmanjšujejo absorpcijo bakra. Pri simptomatskih bolnikih je priporočljivo začeti s kelatorji, pri predsimptomatskih pa je možna tudi terapija s cinkom. Zgodnje prepoznavanje in ustrezno zdravljenje sta ključna za preprečevanje ireverzibilnih okvar organov. V članku je opisan tudi primer družine iz Slovenije z različnimi kliničnimi slikami Wilsonove bolezni.

for family screening, although a negative result does not rule out the disease. Treatment includes chelating agents (penicillamine, trientine), which promote copper excretion, and zinc supplements, which reduce copper absorption. In symptomatic patients, chelating agents are the preferred first-line therapy, while zinc may be considered in pre-symptomatic individuals. Early detection and appropriate treatment are crucial to prevent irreversible organ damage. The article also presents a case study of a Slovenian family with various clinical manifestations of Wilson's disease.

UVOD

Wilsonova bolezen je redka dedna bolezen, ki povzroči kopičenje bakra v jetrih, možganih in drugih organih (1). Opisi povezav nevrološke bolezni s cirozo jeter izvirajo iz l. 1860, v l. 1902 in 1903 sta Kayser in Fleischer opisala obročaste spremembe na očeh. Nato jo je leta 1912 opisal Samuel K. Wilson kot 'progresivno lentikularno degeneracijo'. V naslednjih desetletjih so jo povezali s kopičenjem bakra in v 50. letih prejšnjega stoletja začeli za zdravljenje uporabljati kelatorje. Leta 1993 je bil sekvencioniran gen, ki jo povzroča (2). Klinična slika je zelo raznolika in vključuje jetrne, nevrološke in psihiatrične simptome in znake, ki se lahko pojavijo posamično ali v kombinacijah (1).

Wilsonova bolezen je posledica mutacij v genu *ATP7B*, ki kodira jetrni transportni protein za baker. V normalnih pogojih ta protein omogoča izločanje presežnega bakra v žolč in njegovo vključevanje v ceruloplazmin. Pri Wilsonovi bolezni pa je izločanje bakra zmanjšano, kar vodi do kopičenja bakra v hepatocitih, okvare jeter in sproščanja bakra v krvni obtok, kjer nato prizadene druge organe, zlasti možgane (1).

Wilsonova bolezen se deduje avtosomno recesivno. Večina bolnikov je sestavljenih heterozigotov za dve različni patogeni mutaciji v genu *ATP7B*. Do danes je bilo opisanih približno 800 mutacij. Najpogo-

stejša v severnoevropski populaciji je *p.H1069Q*. Genotipsko-fenotipska korelacija je lahko različna pri enakih kombinacijah mutacij (1, 3), kar bom ponazoril z našim primerom družine z Wilsonovo boleznijo v nadaljevanju članka.

Ocenjena prevalenca Wilsonove bolezni je 1/30.000-50.000 oseb, kar jo uvršča med redke bolezni. Genetske raziskave sicer nakazujejo, da je verjetno pogostejša, a ne vedno prepoznana zaradi različne klinične slike. Lahko se pojavi v katerikoli starosti, najpogosteje pa med 4. in 50. letom (1, 3).

Diagnostika Wilsonove bolezni je zahtevna zaradi njene klinične heterogenosti, nespecifičnih simptomov in omejene zanesljivosti posameznih diagnostičnih testov. Bolezen se lahko kaže kot jetrna, nevrološka ali psihiatrična motnja, pogosto brez jasne povezave med simptomi in stopnjo kopičenja bakra. Diagnostična merila, kot so nizka koncentracija ceruloplazmina, povišano izločanje bakra z urinom in prisotnost Kayser-Fleischerjevih obročev, niso vedno prisotna, zlasti ne pri otrocih ali asimptomatskih bolnikih. Poleg tega lahko številne druge bolezni posnemajo Wilsonovo bolezen, kar dodatno otežuje diagnozo. Zato je za zanesljivo diagnozo pogosto potreben multidisciplinaren pristop, ki vključuje kombinacijo kliničnih, biokemijskih, histoloških in genetskih podatkov, podprt z diagnostičnimi algoritmi, kot je leipziška točkovna lestvica (3, 4).

KLINIČNA SLIKA

Pri otrocih in mladostnikih se Wilsonova bolezen najpogosteje izraža kot jetrna bolezen, ki lahko variira od asimptomatskega povišanja transaminaz do akutne jetrne odpovedi, medtem ko se pri odraslih pogosteje pojavljajo tudi ali samo nevrološki in psihiatrični simptomi in znaki. Nevrološki znaki vključujejo distonijo, tremor, ataksijo, parkinsonizem in dizartrijo, medtem ko so med psihiatričnimi simptomi in znaki pogosti depresija, bipolarna motnja, psihoze in kognitivne motnje. Poleg jeter in možganov so lahko prizadeti tudi drugi organi, kot so oči (Kayser-Fleischerjev obroč), ledvice, srce, skelet in endokrini sistem (1) (Tabela 1).

DIAGNOSTIKA WILSONOVE BOLEZNI

Zaradi raznolike klinične slike je potrebno na Wilsonovo bolezen pomisliti pri vsakem bolniku z nepojasnjeno jetrno boleznijo. Prvi diagnostični korak vključuje določitev serumske koncentracije ceruloplazmina in 24-urno izločanje bakra z urinom. Novejša preiskava je določitev relativnega izmenljivega bakra (angl. *relative exchangeable copper*, REC), ki predstavlja delež prostega aktivnega bakra v serumu (3) in jo bomo v sodelovanju s Kliničnim inštitutom za klinično kemijo in biokemijo z UKC Ljubljana uvedli tudi v Sloveniji.

Tabela 1: Klinična slika Wilsonove bolezni (prirejeno po (3)).

Področje	Značilnosti
Jetra in vranica	hepatomegalija splenomegalija steatoza jeter povečana AST in/ali ALT ciroza jeter z ali brez zapletov akutna jetrna odpoved
Nevrološka klinična slika	tremor dizartrija ataksija distonija parkinsonizem disfagija choreo-atetozni gibi kognitivne spremembe težave pri pisanju
Psihiatrična klinična slika	motnje razpoloženja spremembe osebnosti depresija anksioznost psihoza
Prizadetost drugih organov	Kayser-Fleischerjev obroč katarakta prizadetost ledvic (tubulopatija) kardiomiopatija pankreatitis skeletne nepravilnosti (npr. artropatija)

Ceruloplazmin v serumu je pogosto znižan pri bolnikih z Wilsonovo boleznijo (< 0,2 g/l), vendar ima lahko do 20 % bolnikov normalne vrednosti. 24-urno izločanje bakra z urinom > 1,6 µmol/24 h je praviloma prisotno bolnikih z Wilsonovo boleznijo. Pri otrocih je priporočena mejna koncentracija nižja > 0,65 µmol/24 h, kar zveča senzitivnost preiskave za to populacijo. REC > 15 % je visoko specifična in občutljiva preiskava za diagnostiko Wilsonove boleznin in je uporaben tudi pri družinskem presejanju. V primeru nejasne diagnoze je priporočljivo določiti vsebnost bakra v jetrnem tkivu (suha teža), kjer je diagnostična koncentracija bakra > 250 µg/g jetrnega tkiva (3, 5).

Pomembno orodje za diagnostiko Wilsonove boleznin je leipziško točkovanje (Tabela 2), ki vključuje klinične, biokemične in genetske podatke. Lestvica vključuje prisotnost Kayser-Fleischerjevega obroča,

nevroloških simptomov, hemolize, izločanja bakra z urinom, koncentracije ceruloplazmina, vsebnosti bakra v jetrih in genetsko analizo mutacij v genu *ATP7B*. Skupni rezultat ≥ 4 točk pomeni visoko verjetnost Wilsonove boleznin, ko se priporoča takojšnje zdravljenje, tudi če genetska in druga diagnostika še nista zaključeni (3).

Genetska analiza gena *ATP7B* je pomembna za potrditev diagnoze in omogoča presejanje sorodnikov. Večina bolnikov ima dve patogeni mutaciji (pogosto kot sestavljeni heterozigoti). Vendar pa odsotnost identificiranih mutacij ne izključuje Wilsonove boleznin, zato genetsko testiranje ne sme biti edini diagnostični kriterij. V nejasnih primerih je priporočljivo sekvenciranje celotnega gena z uporabo metod nove generacije (NGS), vključno z analizo intronskih in regulatornih regij (3).

Tabela 2: Leipziško točkovanje za diagnostiko Wilsonove boleznin (prirejeno po (3)).

	Točke				
Parameter	-1	0	1	2	4
Kayser-Fleischerjev obroč		odsoten		prisoten	
Nevropsihiatrični simptomi ali značilne spremembe na MRI možganov		odsoten		prisoten	
Coombs-negativna (neimunska) hemolitična anemija in visoka serumska koncentracija bakra		odsotna	prisotna		
24-urno izločanje bakra z urinom		normalno	1–2-kratna zg. norm. vrednost	>2-kratna zg. norm. vrednost ali >5-kratna zg. norm. vrednost pri penicilaminskem testu	
Količina bakra v jetrih	normalna		< 250 µg/g	> 250 µg/g	
Serumski ceruloplazmin		> 0,2 g/l	0,1–0,2 g/l	< 0,1 g/l	
Patogene utacije gena <i>ATP7B</i>		brez	1		2

Interpretacija:

- ≥ 4: Wilsonova bolezen je zelo verjetna,
- 2–3: Wilsonova bolezen je verjetna,
- 0–1: Wilsonova bolezen je malo verjetna.

Pri bolnikih z akutno jetrno odpovedjo je diagnostika Wilsonove bolezni še težja, saj so običajni diagnostični testi še manj zanesljivi. Tipični znaki vključujejo Coombs-negativno hemolitično anemijo, nizko alkalno fosfatazo, visoko razmerje AST/ALT in prisotnost Kayser-Fleischerjevega obroča. Vrednosti ceruloplazmina so lahko normalne ali le rahlo znižane. V takih primerih je priporočljivo hitro določanje REC, če je na voljo, ter čimprejšnja genetska analiza. V primeru suma na Wilsonovo bolezen kot povzročitelja akutne jetrne odpovedi, je treba zdravljenje začeti takoj (3).

OPIS DRUŽINE Z WILSONOVO BOLEZNIJO

Pri 2-mesečni deklici z neonatalno holestazo in slabšanjem jetrne funkcije razširjena diagnostika ni ugotovila vzroka jetrne bolezni. Biopsija jeter je pokazala gigantocelični hepatitis s holestazo. Zaradi jetrne odpovedi smo jo v starosti 7 mesecev premestili v bolnišnico v Bergamo v Italiji za presaditev jeter, kjer so opravili dodatne genetske preiskave in potrdili Wilsonovo bolezen (sestavljeno heterozigot *p.His1069Gln* in *p.Gln7fs*). Kljub zdravljenju s penicilaminom je potrebovala presaditev jeter. Osem let po presaditvi je na imunosupresivni terapiji zaradi presaditve, zdrava in obiskuje šolo. Zaradi presaditve jeter ne potrebuje specifičnega zdravljenja za Wilsonovo bolezen (6).

V sklopu družinskega testiranja so opravili genetsko diagnostiko še ostali družinski člani, starša in starejša brata. Pri mami (do takrat nediagnosticirani) je bila tudi potrjena Wilsonova bolezen (dokazani dve mutaciji *p.His1069Gln*) in je zdravljena s trientinom. Oče je zdrav prenašalec (ugotovljena mutacija *p.Gln7fs*), starejši brat tudi vendar za drugo mutacijo (*p.His1069Gln*), drugi brat pa ima Wilsonovo bolezen in enako kombinacijo mutacij kot sestra s presajenimi jetri (sestavljeno heterozigot *p.His1069Gln* in *p.Gln7fs*), a smo ga diagnosticirali v predsimptomatski fazi in je zdravljen s cinkom (6).

ZDRAVLJENJE

Kot začetno zdravljenje jetrne bolezni pri Wilsonovi bolezni priporočamo kelator penicilamin. Ob neželenih učinkih ali nedostopnosti preparata na tržišču pa kelator trientin, ki je na voljo v dveh oblikah, kot dihidroklorid in tetrahidroklorid. Pri predsimptomatskih bolnikih ali kot nadaljevalno zdravljenje po izločenju viška bakra v telesu s kelatorjem, je ena od možnosti zdravljenje s cinkom (1, 3).

Dieta ni zadostna za zdravljenje, a je priporočljivo izogibanje živilom z visoko vsebnostjo bakra, kot so školjke, oreški, temna čokolada, kakav v prahu, gobe, jetra in ostala drobovina (3).

ZAKLJUČEK

Diagnostika Wilsonove bolezni je težka, ker gre za redko bolezen z zelo različno klinično sliko in se lahko skriva pri pogostih jetrnih stanjih, kot so povečani jetrni testi in/ali steatozi jeter. Vedno pa moramo nanjo pomisliti in opraviti dodatne preiskave pri bolnikih, ki imajo poleg jetrne bolezni tudi znake nevrološke ali psihiatrične bolezni.

Reference

1. Roberts EA, Schilsky ML. Current and emerging issues in Wilson's Disease. *N Engl J Med* 2023; 389(10): 922-38.
2. Dooley JS. The history of Wilson disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2024; 23(1): e0238.
3. EASL-ERN Clinical practice guidelines on Wilson's disease. *J Hepatol* 2025. Online ahead of print.
4. Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM, Dhawan A, Hamilton JP, Rivard AM, et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2023; 77: 1428-55.
5. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, et al. Wilson's disease in children: a position paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66(2): 334-44.
6. Nicastro E, Iacone M, Di Giorgio A, Brecelj J, Petruzelli R, Polishchuk RS, et al. Infantile ATP7B-related end-stage liver disease: an exceptional Wilson disease phenotype from consecutive generations. *JPGN Rep* 2021; 2(3): e112.