

Wilsonova choroba

MUDr. Radana Kotalová, CSc.

Pediatrická klinika 2. LF UK a FNM Praha

Z prezentace byly odstraněny fotografie pacientů a ostatní podklady, k nimž se vztahují autorská práva

Wilsonova choroba

AR dědičné onemocnění



Cu je patologicky akumulována
játra, nervový systém
rohovka , ledviny
další tkáně

Wilsonova choroba

pokud není léčena

progresivní akumulace Cu



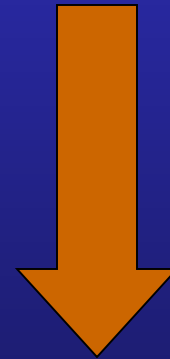
buněčná toxicita



FATÁLNÍ ONEMOCNĚNÍ

Wilsonova choroba

včasná
diagnóza + terapie



plnohodnotný život

Wilsonova choroba

prevalence

1 : 30 000

v ČR - 333 jedinců s Wilsonovou chorobou

determinace metabolismu mědi

gen

chromozóm

řízení resorpce Cu ze střeva

X

syntéza metalothioneinů

16

tvorba ceruloplasminu

3

Wilsonova choroba (ATP7B)

13

gen pro Wilsonovu chorobu

13.chromozóm

> 300 mutací

produkt genu: ATP-aza 7B

lokalizovaná v Golgiho aparátu
HEPATOCYTU

 transportér pro Cu

inkorporace Cu do ceruloplasminu
vazba Cu na metalothioniny
eliminace Cu do žluči



gen pro Wilsonovu chorobu 13.chromozóm

> 300 mutací

u české populace

mutace	frekvence %
H1069Q	57
340delC	3,5
W779X	2,75
R778G	2,0
1340del14	1,25

metabolismus Cu

resorbce 50% přijatého Cu
v horní části tenkého střeva

1,5 – 3 mg /den

ALBUMIN - Cu



hepatocyt

CERULOPLASMIN

EXKRECE ŽLUČÍ

CERULOPLASMIN

- glykoprotein
- 6 atomů Cu
- tetramer L₂H₂ – heterogenita
- syntéza v játrech
- ferooxidáza

CERULOPLASMIN

0,2 – 0,4 g/l



WILSONOVA CHOROBA

95% homozygotů

20% heterozygotů Wilsonovy ch.

malnutrice

exudativní enteropathie

nefrotický syndrom

jaterní selhání

heredit. hypoceruloplasmie

MENKESOVA CHOROBA

NOVOROZENCI

estrogenní terapie

těhotenství

zánět

jaterní léze

normální nález

steatóza

steatofibróza

chronická aktivní hepatitida

cirhóza

JATERNÍ SELHÁNÍ

fulminantní

chronické

obsah Cu v jaterní tkáni

dospělý organismus 100 – 150 mg Cu
v játrech 10% z celkové Cu

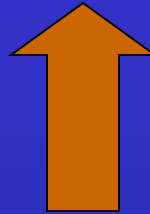
(ostatní v ceruloplasminu)

resp. < 40 ug Cu /g sušiny jaterní tkáně

Wilsonova choroba

> 250 ug Cu /g sušiny jaterní tkáně

rohovka



plasma



**nadbytek Cu
toxicita**

NEKRÓZA HEPATOCYTU



plasma

basální ganglia

ostatní tkáně

Kayser – Fleischerův prstenec

kruhovitá depozita mědi v rohovce v Descemet. m.

- **Wilsonova choroba**

v 50% jaterní formy

(vzácně u dětí)

v 100% neurolog. a
psychiatrické formy

- primární biliární cirhóza
- krytogenní cirhóza
- intrahepatální cholestáza

Wilsonova choroba

1902-1903 Kayser a Fleischer

prstenec u 3 neurologických pacientů

1911 Wilson 4 pacienti – dysarthrie, tremor, poruchy hybnosti, změny v basálních gangliích a + CIRHÓZA

1921 Hall – hepatolentikulární degenerace

AR dědičnost

1945 Glazebrook - vysoký obsah Cu v basálních gangliích

1948 Cummings – vysoký obsah Cu v játrech

1953 Walshe - penicillamin jako th

1983 gen pro Wilsonovu chorobu

diagnostika

pozitivní rodinná anamnéza zvl. sourozenci

nález v biochemismu – náhodně při infektu

kontakt s virovou hepatitidou

příznaky hepatopatie



biochemismus – nález dle věku

míry jaterní léze

AST, ALT

mírně zvýšené

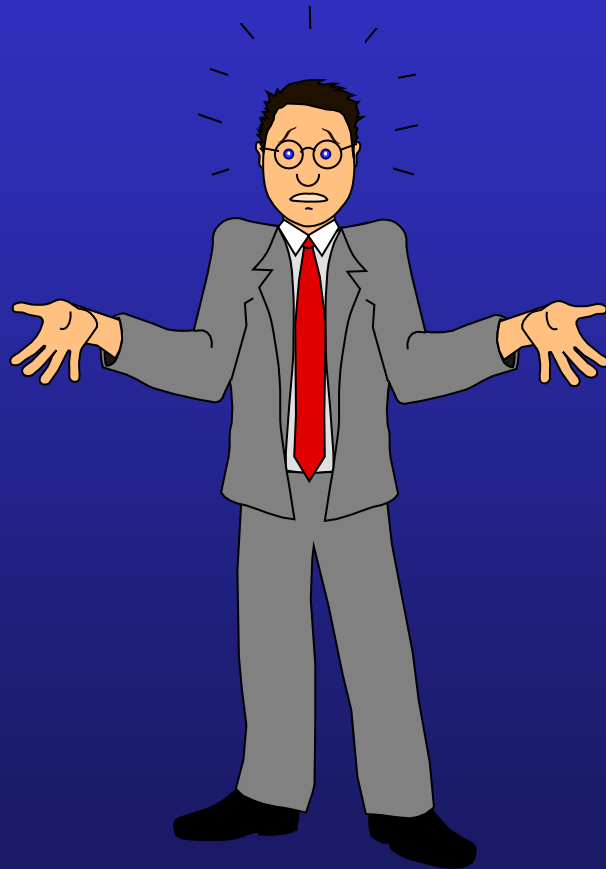
GMT, ALP

norma x mírně zvýšené

bilirubin

norma x mírně zvýšený

nejasné jaterní onemocnění



možnost



morbus WILSON

diagnostika

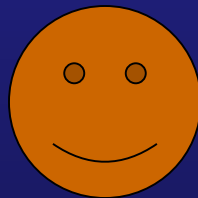
	norma	WILSON
K-F prstenec	není	přítomen není u dětí
ceruloplasmin g/l	> 0,2	< 0,2
odpad Cu v moči/24h umol/l	< 1,25	> 3,0
dtto po penicilaminu	< 25	> 25
Cu v sušině jaterní tkáně ug/g	15 - 50	> 250
sérový Cu umol/l	11– 24	
volná Cu v séru umol/l	< 1,6	> 7

diagnostika

játerní biopsie

- Cu v sušině
- histologický morfologický nález

molekul.genet. průkaz **mutací ATP7B genu**

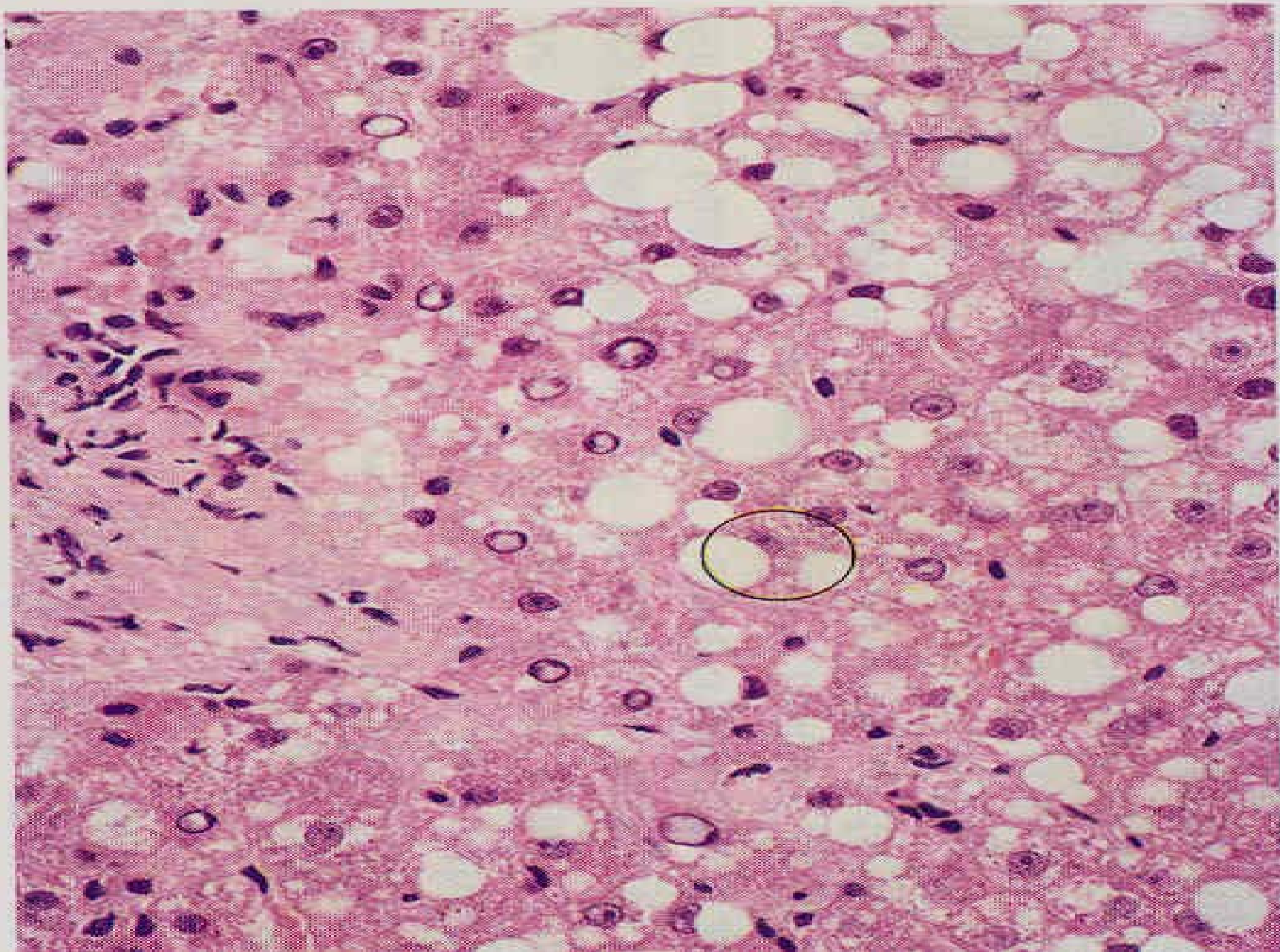


Skórovací schéma WN (≥ 4 body)

Ferenci P, Caca K, Loudianos G et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. Liver Int 2003, 23, 139 – 142

142

test	body	test	body
Cu v játrech		sérový ceruloplasmin	
< 50 ug/g	-1	normální > 0,2g/l	0
50 – 250 ug/g	1	0,1 -0,2 g/l	1
> 250 ug/g	2	< 0,1g/l	2
pozitivita reakce s rhodaninem v jaterní tkáni		KF prstenec	
negativní	0	přítomen	2
pozitivní	1	nenalezen	0
mutační analýza		neurologické příznaky	
2 patogenní mutace	4	výrazné	2
1 patogenní mutace	1	mírné	1
nenalezena mutace	0	chybí	0
Cu v moči		hemolytická anemie s negativním Coombsovým testem	
normální (< 0,9 umol/24 hodin x < 100 ug/24 hodin)	0	přítomna	1
1 – 2 x > horní hranice normy	1	chybí	0
> 2x > horní hranice normy	2		
! ale > 5x > horní hranice normy po penicilaminovém testu	2		

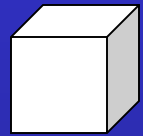


novorozenci

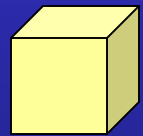


hodnoty u dospělých
cca v 1. roce života

klinické projevy



asymptomatická forma - limitována věkem

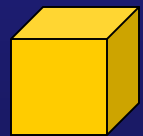


symptomatická forma

- symptomy **jaterní**

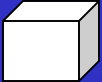
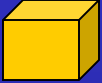
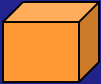



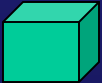
neurologické

psychiatrické

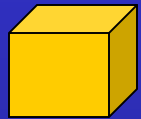


fulminantní forma

fulminantní jaterní selhání

-  anamnéza: věk - druhá dekáda
male : female 1 : 2
-  klinika: žloutenka, encefalopathie
+ další symptomy jaterního selhání
+ renální selhání
K- F prstenec v 50%
-  laboratoř: **hemolytická anemie Coombs neg.**
 -  ceruloplasmin, ALP
 -  ALT,AST,GMT
 -  INR, amoniak, volný Hb, Cu v moči
-  terapie: urgentní Tx jater

terapie

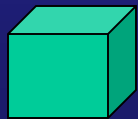


farmakoterapie
chelační činidla

D- penicillamin – *Metalcaptase*
trietien

BAL (British anti Lewisite, dimecaprol)
amoniumtetrathiomolybdat

zinek acetát, zinek sulfát

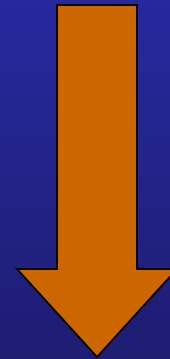


transplantace jater – chronické jat. selhání

- fulminantní jat. selhání

Wilsonova choroba

včasná
diagnóza + terapie



plnohodnotný život