

Beata Tarnacka, Anna Członkowska

Leczenie choroby Wilsona

II Klinika Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
Zakład Farmakologii Klinicznej i Doświadczalnej Akademii Medycznej w Warszawie

Streszczenie

W pracy przedstawiono współczesne możliwości leczenia choroby Wilsona. Choroba Wilsona jest dziedzicznie uwarunkowanym zaburzeniem metabolizmu miedzi. Do lat 50. ubiegłego wieku prowadziła nieuchronnie do śmierci, po wprowadzeniu leków chelatujących miedź rokowanie w chorobie bardzo się poprawiło. Obecnie dostępne do leczenia w Polsce są dwa preparaty: d-penicylamina oraz siarczan cynku, równie skuteczne, jednak d-penicylamina obciążona jest większą liczbą objawów niepożądanych. Leczenie należy prowadzić przez całe życie, bowiem główne niepowodzenia terapeutyczne związane są z nieregularnym pobieraniem leków przez pacjenta lub wprowadzeniem leczenia w zbyt zaawansowanym stadium choroby.

Summary

In the present study current therapeutic possibilities were described. Wilson's disease is an genetic disorder of cooper metabolism. Since the fifties of the past century it led inevitable to death, but after the introduction of chelating therapy the prognosis are good. Nowadays in Poland there are two specimens available in treatment of this disease: d-penicillamine and zinc sulphate, both are equally effective, but d-penicillamine has more side effects. The prognosis of survival in the majority of WD patients is favorable, provided that therapy is introduced in not very advanced stage of disease and long live continued.

Choroba Wilsona czyli (zwyrodnienie wątrobowo-soczewkowe) jest dziedzicznie uwarunkowanym zaburzeniem metabolizmu miedzi przekazywanym autosomalnie recesywnie. Pierwsze wzmianki na temat choroby Wilsona pojawiły się w piśmiennictwie pod koniec XIX, a w 1912 r. S. Wilson w uznanej dziś za klasyczną monografię opisał 12 przypadków rzadkiej, występującej rodzinie choroby „postępującego zwyrodnienia soczewkowatego” (6). Schorzenie należy do rzadkich jednostek chorobowych. Częstość występowania w populacji szacuje się na około 30–90 na 1 milion mieszkańców (7). Gen odpowiedzialny za wystąpienia choroby zlokalizowany jest na długim ramieniu 13 chromosomu, między 14q14 a q12. W ostatnim dziesięcioleciu zostało opisane białko syntetyzowane przez omawiany gen – jest to ATP-aza typu P, enzym błonowy obecny w hepatocytach, którego fizjologiczną funkcją jest aktywny transport miedzi w komórkach wątrobowych. Za wystąpienie objawów choroby odpowiedzialne są mutacje w genie ATP-azy. Obraz kliniczny choroby Wilsona charakteryzuje się dużą różnorodnością, w około 40% przypadków choroba ujawnia się jako zaburzenie funkcji wątroby, w dalszych 40% jako zaburzenia neurologiczne, a w przypadku 15% chorych pierwszym objawem mogą być zaburzenia psychiatryczne czy uszkodzenie innych narządów jak nerki. Pojawienie się ww. objawów stało się podstawą do

wyodrębnienia też trzech postaci choroby: wątrobowej, neurologicznej i przedklinicznej (choroba wykryta w związku z badaniem rodzin chorych osób). Uszkodzenie wątroby przejawia się np. jedynie podwyższonym poziomem enzymów wątrobowych, poprzez objawy marskości wątroby czy też piorunującego zapalenia wątroby. Objawy neurologiczne najczęściej pojawiają się pomiędzy 20 a 30 rokiem życia, najczęściej pod postacią uszkodzenia układu pozapiramidowego i mózdzku. Zaburzenia psychiczne w chorobie Wilsona to najczęściej zaburzenia zachowania i osobowości, psychozy schizofrenopodobne i zespoły maniakalno-depresyjne.

Obraz kliniczny choroby oraz jej występowanie rodzinne, stwierdzenie obecności pierścienia Kayser-Fleischera, często pozwala na prawidłowe rozpoznanie choroby bez konieczności wykonywania dodatkowych badań. Jednak w każdym wypadku wykonuje się oznaczanie w surowicy pacjenta poziomu ceruloplazminy, który w znacznej większości przypadków jest obniżony, oraz poziomu miedzi całkowitej, który również zwykle jest niższy od prawidłowego. Wzmózone jest natomiast dobowe wydalanie miedzi z moczem.

Do lat 50. ubiegłego wieku choroba prowadziła nieuchronnie do śmierci w wyniku zaburzeń wątrobowych, czy neurologicznych prowadzących do wyniszczenia. Pierwszym lekiem wprowadzonym do leczenia chW był w 1948 r. 2,3-dimerkaptopropranol (BAL), zauważono bowiem, że u zdrowych osób podanie BALu powoduje wzrost wydalania miedzi z moczem (9). Po paru latach obserwacji pacjentów leczonych tym specyfikiem, stwierdzano poprawę stanu klinicznego, bowiem jest to jeden z najsilniej działających leków chelatujących miedź (4). W 1956 roku Walshe, wprowadził do leczenia omawianej choroby D-penicylaminę (D-p) (12). Następnym lekiem zastosowanym w chW były sole cynku (w Polsce dostępny jest siarczan), a następnie trójetylotetramina oraz tetratiomolibdat. D-penicylamina (D-p) i trójetylotetramina oraz BAL należą do związków chelatujących miedź, tworząc kompleksy z miedzią powodują wzmózone jej wydalanie z moczem. Z kolei sole cynku blokują wchłanianie miedzi w jelitach aktywując jelitową i wątrobową metalotioneinę. Tetratiomolibdat bardzo rzadko stosowany w terapii chW, działa poprzez formowanie kompleksów z miedzią i białkami, podawany razem z jedzeniem łączy się z miedzią co przeciwdziała jej absorpcji, w okresie między posiłkami tworzy kompleksy we krwi z albuminami oraz miedzią (2).

Do podstawowych leków w chW należą: D-p oraz siarczan cynku (ZnS). D-penicylaminę stosuje się w dawkach 1,5–1 g/dobę, w czterech dawkach podzielonych, dawka podtrzymująca wynosi 1g/dobę, około 0,5 godziny przed jedzeniem, należy ją podawać łącznie z pirydoksyną (witaminą B₆). Lek wprowadza się bardzo powoli zwiększając co 3 dni o około 0,5 tabletki (po 0,25 g), przeciwdziałając w ten sposób częstemu zjawisku pogorszenia się stanu neurologicznego przy szybkim wprowadzaniu leku. Problemem mogącym ograniczać stosowanie D-p mogą być jej liczne działania uboczne (alergia, leukopenia, trombocytopenia, nudności, wymioty, zespół miasteniczny, uszkodzenie nerek itp.). Drugim równie skutecznym, lecz wolniej działającym lekiem jest ZnS, podawany w dawce 200 mg/dobę w trzech dawkach podzielonych, również około 0,5 godziny przed jedzeniem. Należy go również wprowadzać wolno jak D-p. Obarczony jest on znacznie mniejszą liczbą

działań ubocznych (głównie objawy nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka), dlatego lek ten polecany jest pacjentom z postacią przedkliniczną choroby oraz polecany jest u dzieci i kobiet w okresie rozrodczym czy w ciąży (1).

Z doświadczeń naszej kliniki wynika, że leki te są na równi skuteczne i nie obserwowaliśmy różnic w efektywności leczenia tymi preparatami. Wskaźnik śmiertelności w grupie leczonej D-p czy też ZnS w ciągu ponad 40 lat obserwacji był podobny (3). W literaturze można znaleźć doniesienia, że u około 50% pacjentów dochodzi do pogorszenia się stanu neurologicznego w wyniku terapii D-p, a u 25% stopień inwalidztwa może być większy niż na początku leczenia. Pogorszenie to można tłumaczyć wzrostem poziomu miedzi w mózgu ze względu na duże uwalnianie miedzi z innych narządów. Jednakże Walshe uważa, że około 90% pacjentów dobrze odpowiada na leczenie D-p (13), podobne są i nasze doświadczenia.

W przypadku nietolerancji ww. opisywanych leków można podawać pacjentom jeszcze preparat trójetylotetraminy (Syprine), który jest lepiej tolerowany od D-p i ma mniej działań ubocznych, niestety lek ten nie jest zarejestrowany w Polsce i leczenie tym specyfikum jest bardzo kosztowne. Preparat podaje się podobnie jak D-p w dawce 1 g/dzień, 0,5 godziny przed jedzeniem (tabletki po 0,25g). Specyfik ten nie jest wolny od działań ubocznych, w bardzo rzadkich przypadkach może powodować objawy tocznia rumieniowatego układowego oraz anemii czy białkomoczu (14).

BAL był używany masowo przed wprowadzeniem D-p, należy, jak wspomniano do najsilniejszych preparatów chelatujących. Należy jednak podkreślić, że stosuje się go sporadycznie ze względu na liczne działania uboczne (bolesność iniekcji, nefrotoksyczność, nudności, wymioty, gorączka, bóle głowy). Lek podaje się domięśniowo przez okres około 2 tygodni (10 iniekcji), kurację można powtarzać parę razy w roku. Głównym wskazaniem do stosowania omawianego leku jest obecnie brak tolerancji na inne leki, czy pogarszanie się stanu pacjenta mimo wdrożenia leczenia innymi preparatami.

Tetratiomolibdat, również nie zarejestrowany w Polsce, bardzo rzadko stosowany w leczeniu chW, działa szybko i silnie. Jednak z powodu poważnych działań ubocznych (anemia spowodowana niedoborem miedzi w szpiku kostnym) jego zastosowanie jest ograniczone.

Wczesne rozpoznanie i leczenie choroby Wilsona może zapobiec dalszemu uszkodzeniu narządów objętych chorobą. Należy nadmienić, że choroba ta jest jedną z niewielu schorzeń genetycznych, neurologicznych czy wątroby, w której dostępne jest leczenie, nie leczona prowadzi często do inwalidztwa i śmierci.

W okresie od 1958–2000 r. przeanalizowaliśmy przyczyny zgonów u pacjentów z chorobą Wilsona w grupie 362 pacjentów (3). W badanej grupie 82 (22,6%) osoby zmarły. W grupie (102 osób) nieleczonej lub leczonej nieregularnie zmarło 56 (54,9%). W grupie 244 leczonych regularnie zmarło jedynie 26 (10,6%). Najczęstszą przyczyną zgonu w grupie leczonej nieregularnie było: niestosowanie się do zaleceń lekarza i przerywanie leczenia po wystąpieniu poprawy. W grupie leczonej, najczęstszym powodem śmierci było rozpoznanie choroby w zaawansowanym stadium choroby.

Prawidłowe leczenie choroby przeciwdziała więc dalszemu jej postępowi. W wielu przypadkach doprowadza do zmniejszenia się nasilenia objawów, a nawet ich ustąpienia. Odrębny problem stanowi niezdyscyplinowanie pacjentów związane z nie przyjmowaniem leków zgodnie z zaleceniem lekarza. Wielu pacjentów przerywa leczenie z różnych powodów, najczęściej po wystąpieniu poprawy, uznając dalsze leczenie za bezcelowe.

W leczeniu chW, stosuje się także witaminę E w dawce 2 tabletek dziennie, bowiem udowodniono, że dochodzi do dysfunkcji mitochondriów w wątrobie u osób chorych. Uważa się, że w patogenezie choroby biorą udział wolne rodniki uwalniane poprzez odkładanie się miedzi w mitochondriach (5).

Istnieje możliwość skontrolowania, czy pacjent przyjmuje leki regularnie poprzez badanie poziomu miedzi w moczu. Osoba przyjmująca D-p, w odpowiedniej dawce 4 tabletek, będzie wydalala bardzo dużo miedzi z moczem (około dziesięciokrotnie powyżej normy), zaś pacjent przyjmujący zaleconą dawkę ZnS będzie miał niski poziom miedzi w moczu, poniżej 50 $\mu\text{g/ml/24 h}$. W przypadku leczenia ZnS, oznacza się również poziom cynku w surowicy, jeśli mieści się on w górnej granicy normy, lub powyżej, dowodzi to regularnemu przyjmowaniu leku przez pacjenta.

Pacjenci leczeni przewlekłe siarczanem cynku, powinni mieć wykonywane okresowo badanie poziomu cynku w surowicy. W przypadku przekroczenia dopuszczalnych norm należy zmniejszyć ilość przyjmowanych tabletek do trzech, jednak nie na długi okres (około 3 miesiące), powracając do dawki wyjściowej.

U kobiet w ciąży, jak wcześniej wspomniano najbardziej wskazane jest podawanie ZnS, preparaty cynku zostały zarejestrowane przez Food Drug Administration (FDA) do kategorii A, czyli kategorii najbezpieczniejszej w ciąży i okresie laktacji (1). Drugi najczęściej stosowany lek w Polsce, czyli D-p została zakwalifikowana do grupy C i nie można wykluczyć, że może mieć działanie teratogenne. W naszych badaniach obejmujących 46 pacjentek nie zaobserwowaliśmy wzrostu liczby wad u potomstwa pacjentek, które przyjmowały D-p przez okres ciąży, jednak pojawiły się prace, które potwierdzają jej teratogenność, ale na niewielkim materiale. Uważa się również, że nie wskazane jest zamienianie w ciąży D-p na ZnS (8, 10, 11). Walshe i wsp. sugerują w pierwszym trymestrze ciąży nie przekraczanie dawki D-p powyżej 1g/dobę, a także wykonywanie przerw w okresie między 6 a 12 tygodniem ciąży (14).

Pisząc o leczeniu chW, należy wspomnieć także o przeszczepach wątroby. Obecnie uważa się, że kandydatami do przeszczepów są osoby z chW:

- w przebiegu której doszło do wystąpienia: piorunującego zapalenia wątroby,
- młodzi pacjenci z objawami nasilonej marskości wątroby i jej powikłaniami, u których nie obserwuje się poprawy po 2–3 miesiącach leczenia dostępnymi preparatami,
- efektywnie leczeni pacjenci, którzy nie leczyli się regularnie i doszło u nich do objawów ciężkiej niewydolności wątroby (6).

Dla pacjentów z piorunującym zapaleniem wątroby, leczenie to jest absolutnie ratujące życie, problem oczywiście jest czas oczekiwania na przeszczep. Należy jeszcze podkreślić, że przeszczep wątroby stwarza szansę na poprawę objawów

neurologicznych, gospodarka miedziowa normuje się, zanika pierścien Kayser-Fleischera (6).

W przyszłości chW może być również dobrą kandydatką do terapii genowej, czyli wprowadzania, zwłaszcza do komórek wątrobowych prawidłowego genu ATP-azy typu P. W doświadczeniach na psach na odpowiednik chW udowodniono, że transplantacje prawidłowych hepatocytów w okresie neonatalnym zapobiega wystąpieniu choroby (17).

W omawianej chorobie bardzo ważna jest także profilaktyka. Ze względu na genetyczne podłoże choroby Wilsona wskazane jest przeprowadzanie pełnej diagnostyki choroby u rodzeństwa i dzieci pacjentów, co umożliwi wczesną terapię i zapobiega rozwinięciu się choroby.

Wczesne zdiagnozowanie oraz leczenie chW wyraźnie wpływa na polepszenie rokowania w chW. Choroba Wilsona jest jedną z niewielu schorzeń genetycznych, dotyczących wątroby oraz układu nerwowego, w której dostępne jest leczenie. Należy jednak podkreślić, że leczenie nie jest skuteczne we wszystkich przypadkach.

Piśmiennictwo

1. Anderson LA, Hakonarvi SL, Boudreaux SK. Zinc acetate treatment in Wilson's disease. *Ann Pharmacother* 1998, 32:78–87
2. Brewer GJ, Yusbasiyan-Gurkan V, Tankanow R. Initial therapy of Wilson's patients with tetrathiomolybdate. *Arch Neurol* 1991, 48:42–7.
3. Członkowska A, Tarnacka B, Litwin T, Gajda J, Rodo M, Ciesielska A. WILSON DISEASE – mortality, its causes and factors predisposing to failure in treatment – results of the 42 years observation period (1958–2000), praca nieopublikowana.
4. Cumings JN. The effects of BAL in hepatolenticular degeneration. *Brain* 1951, 74:10–22.
5. Gu M, Cooper J, Butler A, Walker P, Mistry P, Dooley J, Schapira A. Oxidative-phosphorylation defects in liver of patients with Wilson's disease. *Lancet* 2000, 356:469–73.
6. Hefter H, Rautenberg W, Kreutzpainter G, Arendt G, Freung H, Pilchmayr R, Strohmayer G. Does orthotopic liver transplantation heal Wilson's disease. Clinical follow-up of liver – transplanted patients. *Acta Neurol Scand* 1991, 84: 192–196.
7. Hoogenraad T. Wilson's Disease. London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders Company Ttd, 1997.
8. Linares A, Zarranz JJ, Rodriguez-Alacon J, Diaz-Perez JL. Reversible cutis laxa to maternal d-penicillamine treatment. *Lancet* 1979, 7:43.
9. McCance RA, Widdowson EM. Observations on the administration of BAL-Intrav to man. *Nature* 1946, 157:837.
10. Mjølnerod OK, Rasmussen K, Dommerud SA. Congenital connective – tissue defect probably due to d-penicillamine treatment in pregnancy. *Lancet* 1971, 1: 673.
11. Tarnacka B, Rodo M, Cichy S, A.Członkowska: Procreation ability in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 2000, 101:395.
12. Walshe JM. Penicillamine a new oral therapy for Wilson's disease. *Am J Med* 1956, 21:487–95.
13. Walshe JM. Wilson's disease: yesterday, today, and tomorrow. *Mov Dis* 1988, 3:10–29.
14. Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *Lancet* 1982, 1:643–7.
15. Walshe JM. Pregnancy in Wilson's disease. *Q J Med* 1977, 46:73–83.
16. Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Lancet* 1912, 1:1115–9.
17. Yoshida Y, Tokusashi Y, Lee G, Ogawa K. Intrahepatic transplantation of normal hepatocytes prevents Wilson's disease in Long-Evans Cinnamon rats. *Gastroenterology* 1996, 111:1654–7.