

Postępowanie w chorobie Wilsona

Stanowisko Sekcji Hepatologicznej
Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2025

**dr hab. n. med. Ewa Wunsch¹, prof. dr hab. n. med. Piotr Socha², prof. dr hab. n. med. Piotr Milkiewicz^{1,3},
prof. dr hab. n. med. Halina Cichoż-Lach⁴, prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska³,
prof. dr hab. n. med. Tomasz Litwin⁵, prof. dr hab. n. med. Anna Członkowska⁵, dr n. med. Maciej Janik³,
dr n. med. Katarzyna Kozłowska-Petriczko¹, prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb⁶**

¹ Zakład Medycyny Translacyjnej, Katedra Gastroenterologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

² Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

³ Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁴ Klinika Gastroenterologii i Hepatologii z Pracownią Endoskopową, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁵ II Klinika Neurologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

⁶ Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Skróty: ALP – fosfataza zasadowa, ALT – aminotransferaza alaninowa, AS-OCT (*anterior segment optical coherence tomography*) – optyczna koherentna tomografia przedniego odcinka oka, AST – aminotransferaza asparaginianowa, ChW – choroba Wilsona, CuEXC (*exchangeable copper*) – miedź wymienialna, DPA – D-penicylamina, GKS – glikokortykosteroidy, MR – rezonans magnetyczny, NCC (*non-ceruloplasmin-bound copper*) – miedź niezwiązana z ceruloplazminą, NWI – New Wilson Index, OUN – ośrodkowy układ nerwowy, REC (*relative exchangeable copper*) – względna miedź wymienialna

Jak cytować: Wunsch E., Socha P., Milkiewicz P., Cichoż-Lach H., Raszeja-Wyszomirska J., Litwin T., Członkowska A., Janik M., Kozłowska-Petriczko K., Hartleb M.: Postępowanie w chorobie Wilsona. Stanowisko Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2025. Med. Prakt., 2025; 7-8: 24–41, 61

Wstęp

Choroba Wilsona (ChW) jest uwarunkowaną genetycznie chorobą, spowodowaną mutacjami w genie *ATP7B*, kodującym białko transportujące miedź w hepatocytach.¹ Dysfunkcja tego białka prowadzi do zaburzenia wydalania miedzi z wątroby do żółci, co skutkuje nadmiernym gromadzeniem się tego pierwiastka w wątrobie, a następnie w innych narządach.² Jest to przyczyną wieloukładowych zaburzeń o zróżnicowanych objawach klinicznych z przewagą nieprawidłowości ze strony wątroby i ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Nieleczona prowadzi do śmierci. Wczesne rozpoznanie i właściwe leczenie ChW zmniejsza nasilenie objawów klinicznych i znacząco poprawia rokowanie.^{3,4}

ChW jest chorobą rzadką, dziedziczną autosomalnie recesywnie. Jej średnią częstość szacuje się na około 1/30 000–1/50 000 osób.⁵ Jednak jej występowanie może być znacznie wyższe w niektórych izolowanych populacjach.^{6,7} Rodzice chorego

zazwyczaj są zdrowymi nosicielami – częstość nosicielstwa wynosi około 1/90 osób zdrowych. Ryzyko wystąpienia ChW u rodzeństwa chorego wynosi 25%, a u dziecka osoby chorej – 4%.

Patogeneza

Miedź odgrywa istotną rolę w organizmie, wchodząc w skład wielu metaloproteinaz. Dostarczana z pokarmem miedź po wchłonięciu w dwunastnicy i proksymalnej części jelita cienkiego dociera z krążeniem wrotnym do hepatocytów, gdzie jest związana z apoceruloplazminą do funkcjonalnej ceruloplazminy. W tej formie jest wydzielana do krwi. W warunkach prawidłowych miedź związana z ceruloplazminą stanowi 90% całkowitej miedzi krążącej we krwi. Przeciętne dzienne spożycie miedzi (2–5 mg) przekracza zapotrzebowanie metaboliczne na ten pierwiastek (0,9 mg). W związku z tym, dla utrzymania homeostazy miedzi w organizmie, niezbędne jest wydalanie jej nadmiaru, które w warunkach fizjologicznych

odbywa się niemal wyłącznie przez wątrobę do żółci. Tylko niewielka ilość miedzi jest wydalana z moczem.

W prawidłowym wewnątrzkomórkowym transporcie miedzi w hepatocycie bierze udział ATP-aza ATP7B. Prawidłowa funkcja tego białka zapewnia przezbłonowy transport miedzi do układu Golgiego i dalsze procesy jej wydzielania z komórki w formie związanej z ceruloplazminą.⁸ W ChW na skutek mutacji genu kodującego ATP7B jej funkcja jest upośledzona lub nie występuje. Zaburzenie wewnątrzkomórkowego transportu miedzi zmniejsza jej wydalanie z żółcią i sprzyja gromadzeniu tego pierwiastka w wątrobie.¹ Skutkuje to postępującym uszkodzeniem wątroby z włóknieniem jej miąższu aż do rozwoju marskości i jej powikłań. W miarę postępu choroby nadmiar miedzi przedostaje się z wątroby do krążenia ogólnego w formie niezwiązanej z ceruloplazminą i odkłada się w innych narządach, m.in. w mózgu, nerkach czy oku, wywołując zaburzenia wieloukładowe. Dysfunkcja białka ATP7B powoduje również upośledzone wątrobowe wiązanie miedzi z apoceruloplazminą, która ma krótszy okres półtrwania we krwi niż ceruloplazmina. To powoduje zmniejszenie stężenia ceruloplazminy w surowicy u większości pacjentów z ChW.

Obraz kliniczny

ChW jest chorobą systemową o różnorodnej, często niespecyficznym symptomatologii – od postaci bezobjawowych do gwałtownie postępujących, zakończonych zgonem.³ Zwykle wyróżnia się postaci: z dominującymi objawami ze strony wątroby (postać wątrobową), ze strony układu nerwowego (postać neurologiczną) oraz objawami psychiatrycznymi (postać psychiatryczną). Objawy neurologiczne i psychiatryczne często współistnieją (postać neurologiczno-psychiatryczną) jako wyraz zajęcia OUN. Pierwsze objawy pojawiają się najczęściej u dzieci, ale mogą wystąpić w każdym wieku, również u osób dorosłych, nawet w 7. i 8. dekadzie życia.^{9,10} Objawy ze strony wątroby rzadko ujawniają się przed 5. rż., a objawy neurologiczne przed 10. rż. Pełnoobjawowa postać ChW typowo ujawnia się między 2. a 4. dekadą życia. Z uwagi na fakt, że jest to choroba pierwotnie dotycząca

wątroby, nawet u pacjentów z izolowanymi objawami klinicznymi ze strony układu nerwowego, w badaniach laboratoryjnych i obrazowych stwierdza się również cechy uszkodzenia wątroby, ale nie u wszystkich występuje marskość.¹¹ Jako pierwsze objawy wątrobowe nieznacznie częściej występują u płci żeńskiej (57%), natomiast objawy neurologiczne – u płci męskiej (60%). U kobiet częściej rozwija się ostra niewydolność wątroby. Nie ma wyraźnej korelacji pomiędzy genotypem a fenotypem choroby.

Objawy wątrobowe

Objawy ze strony wątroby przybierają zarówno postać przewlekłą – najczęściej w formie bezobjawowej hiperaminotransferazemii (zwiększonej aktywności aminotransferaz [ALT i AST] w surowicy) lub marskości – jak i ostrą, pod postacią ostrej niewydolności wątroby, która nierzadko jest pierwszą manifestacją choroby, szczególnie u młodych kobiet.¹²

W okresie przedklinicznym ChW może przebiegać całkowicie bezobjawowo. Jedynym odchyleniem bywa izolowana hiperaminotransferazemia, wykrywana przypadkowo. Rozpoznanie w tej fazie jest zwykle skutkiem uważnej diagnostyki różnicowej. U części chorych pojawiają się niespecyficzne objawy, takie jak przewlekłe zmęczenie, utrata apetytu czy dyskomfort w nadbrzuszu. Brak leczenia prowadzi do stopniowego uszkodzenia wątroby i rozwoju marskości, która może wystąpić już u dzieci.

Marskość wątroby w przebiegu ChW nie różni się istotnie pod względem klinicznym od marskości innego pochodzenia. Początkowo objawia się ogólnym złym samopoczuciem, bólem brzucha i zmęczeniem, a w miarę postępu prowadzi do nadciśnienia wrotnego oraz przewlekłej niewydolności wątroby z wszystkimi jej powikłaniami. Pewną odmiennością może być nasilona żółtaczka, wynikająca z nieimmunologicznej hemolizy wewnątrznaczyniowej, będącej efektem toksycznego działania wolnej miedzi.¹³

W części przypadków pierwszą manifestacją choroby jest ostra niewydolność wątroby. Charakteryzuje się gwałtownym przebiegiem, z szybko narastającą koagulopatią, encefalopatią wątrobową,

niewydolnością nerek oraz ciężką żółtaczką. W badaniach biochemicznych mogą zwracać uwagę: niewielka hiperaminotransferazemia z większą aktywnością AST niż ALT, zmniejszona aktywność fosfatazy zasadowej (ALP) oraz znacząca hipoceruloplazminemia.¹⁴ Dotyczy to 3–5% pacjentów, głównie młodych kobiet. ChW jest odpowiedzialna za 6–12% przypadków ostrej niewydolności wątroby wymagających transplantacji tego narządu.

W praktyce klinicznej ostra niewydolność wątroby często bywa pierwszą dekomensacją wcześniej nierozpoznanej, ale już dokonanej marskości. Wystąpienie encefalopatii wątrobowej wskazuje na ciężką dekomensację i stanowi jedno z kluczowych kryteriów kwalifikujących do pilnego przeszczepienia wątroby – zgodnie z modyfikacją kryteriów King's College dla ChW. W przypadkach bez encefalopatii znajduje zastosowanie tzw. Wilson Index for Predicting Mortality, opracowany przez Dhawana i wsp., który uwzględnia stężenie bilirubiny, INR, aktywność AST, stężenie albuminy i liczbę leukocytów.¹⁵

W przypadku ostrej niewydolności wątroby niezbędne jest natychmiastowe wdrożenie leczenia chelatującego oraz rozważenie plazmaferezy jako terapii pomostowej do transplantacji. Zgodnie z wytycznymi European Association for the Study of the Liver–European Reference Network (EASL–ERN) taka intensywna strategia terapeutyczna powinna być wdrożona niezwłocznie po rozpoznaniu lub silnym podejrzeniu ostrej niewydolności wątroby w przebiegu ChW.

Z uwagi na brak cech patognomonicznych diagnostyka w kierunku ChW powinna być rutynowo rozważana w przypadku:

- 1) niewyjaśnionej hiperaminotransferazemii
- 2) marskości o niejasnej etiologii, szczególnie u osób poniżej 40. rż.
- 3) obrazu klinicznego sugerującego autoimmunologiczne zapalenie wątroby bez odpowiedzi na glikokortykosteroidy (GKS).

Należy pamiętać, że podobne fenotypy kliniczne mogą występować również w innych rzadkich jednostkach chorobowych, takich jak aceruloplazminemia, niedobór MDR3 (*multidrug resistance protein 3*) czy wrodzone defekty glikozylacji, co dodatkowo podkreśla konieczność zintegrowanego podejścia diagnostycznego.

Objawy neurologiczne

U 18–68% pacjentów z ChW zaburzenia neurologiczne są pierwszymi klinicznymi objawami przy rozpoznaniu choroby.^{16,17} Pojawiają się najczęściej w 3.–4. dekadzie życia, tj. około 10 lat później od występowania objawów uszkodzenia wątroby. Najczęstszymi neurologicznymi objawami ChW są: ruchy mimowolne (drżenie, do 55%), dystonia (11–65%), ataksja (do 30%), zespół parkinsonowski (19–62%) oraz płasawica i balizm (6–16%). Wtórnie do tych objawów występują zaburzenia mowy (dyszartria u niemal 100% chorych z objawami neurologicznymi), ślinotok (do 46%), zaburzenia połykania (30%), zaburzenia postawy i chodu (44–75%). Rzadziej obserwuje się zaburzenia autonomicznego układu nerwowego (do 38%), węchu, smaku, napady padaczkowe i objawy uszkodzenia obwodowego układu nerwowego.¹⁸ Ze względu na to, że miedź w przebiegu ChW odkłada się we wszystkich strukturach mózgu (największe stężenie w jądrach podkorowych), objawy neurologiczne zazwyczaj są mieszane, dlatego często trudno jest jednoznacznie określić neurologiczny fenotyp choroby. Najczęściej wyróżnia się na podstawie dominujących objawów postacie: 1) drżawkową, 2) dystoniczną, 3) sztywnościowo-drżawkową (parkinsonizm) oraz 4) postać z objawami dyskretnymi (niesklasyfikowaną).^{16,19} Z powyższej klasyfikacji postać drżawkowa jest postacią najlepiej rokującą pod względem ustępowania objawów.

Objawy psychiatryczne

U około ⅓ pacjentów zaburzenia psychiatryczne są pierwszymi objawami ChW. Najczęściej występują pod postacią zaburzeń zachowania i nastroju i, jeśli są nasilone, mogą spełniać kryteria depresji lub zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Mogą również pojawiać się zaburzenia snu i dyskretne deficyty poznawcze.^{20,21}

Inne objawy pozawątrobowe

ChW jest chorobą układową. Uwolniona z wątroby do krwiobiegu miedź odkłada się w wielu narządach, wywołując różnorodne objawy chorobowe. Charakterystycznym objawem pozawątrobowym

ChW jest złocisto-brązowe przebarwienie obwodowej części rogówki zwane pierścieniem Kaysera i Fleischera (ryc. 1), powstające w wyniku odkładania się depozytów miedzi w błonie Descemeta. Zarówno u dzieci, jak i u dorosłych pierścień Kaysera i Fleischera można stwierdzić niemalże u wszystkich chorych z postacią neurologiczną, natomiast nawet u połowy chorych z izolowaną postacią wątrobową może nie występować. Obecność tego objawu u osób z objawami neurologicznymi i zmniejszonym stężeniem ceruloplazminy potwierdza rozpoznanie (p. Kryteria rozpoznania). Z innych nieprawidłowości ze strony narządu wzroku mogą wystąpić: zaćma słonecznikowa, rozwijająca się w wyniku odkładania się złogów miedzi w soczewce, oraz dysfunkcja siatkówki i nerwu wzrokowego.²²

Nieimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna (z ujemnym odczynem Coombsa), pojawiająca się najczęściej razem z ostrą niewydolnością wątroby, jest wyrazem uszkadzającego wpływu miedzi na krwinki czerwone.²³

Nieprawidłowościami ze strony innych narządów są m.in. nerkowa kwasica cewkowa (w zespole Fanconiego), kardiomiopatia i zaburzenia rytmu serca. Niepłodność lub powtarzające się poronienia mogą wystąpić u kobiet w wieku prokreacyjnym, u których nie zdiagnozowano jeszcze ChW.²⁴

Diagnostyka

W przypadku wystąpienia objawów sugerujących ChW współczesne metody diagnostyczne umożliwiają ustalenie rozpoznania i wdrożenie leczenia, zanim się rozwiną groźne dla życia powikłania ze strony wątroby i objawy neurologiczne. Ponieważ ChW jest chorobą wieloukładową, zasadnicze znaczenie w diagnostyce różnicowej objawów mogących sugerować ChW jest współpraca interdyscyplinarna obejmująca ocenę hepatologiczną, neurologiczną, okulistyczną, psychologiczną i/lub psychiatryczną. Nawet w przypadkach izolowanej postaci wątrobowej konieczna jest konsultacja neurologiczna i odwrotnie. W wybranych przypadkach wskazane są konsultacje innych specjalistów, w tym genetyka klinicznego, kardiologa czy nefrologa.

Pierwszym krokiem diagnostycznym jest uważnie zebrany wywiad osobniczy i rodzinny. Istotne



Ryc. 1. Pierścień Kaysera i Fleischera

► Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące objawów klinicznych choroby Wilsona

- W diagnostyce różnicowej przewlekłej hiperaminotransferazemii należy brać pod uwagę chorobę Wilsona (ChW).
- Diagnostyka w kierunku ChW jest konieczna w przypadku przewlekłej choroby wątroby / marskości wątroby o niejasnej etiologii, szczególnie u chorych przed 55. rż., z towarzyszącymi objawami neurologicznymi i/ lub psychiatrycznym albo bez tych objawów.
- ChW należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej ruchów mimowolnych (np. drżenie, dystonia, płasawica, balizm, parkinsonizm) w każdym wieku, a szczególnie u młodych dorosłych.
- ChW należy brać pod uwagę w przypadku ostrej niewydolności wątroby, szczególnie z nasiloną koagulopatią i nieimmunologiczną hemolizą oraz szybkim rozwojem niewydolności nerek.

informacje, które można uzyskać od pacjenta, obejmują charakter i chronologię zgłaszanych objawów ze strony wątroby, układu nerwowego i innych narządów. Typowo cechy uszkodzenia wątroby, które można stwierdzić na podstawie badań laboratoryjnych czy obrazowych, wyprzedzają pojawienie się pierwszych objawów neurologicznych o około 10 lat. Dlatego u osób z postacią neurologiczną i/lub psychiatryczną w wykonywanych nie tylko aktualnie, ale również w przeszłości badaniach można stwierdzić nieprawidłowości ze strony wątroby. Należy zwrócić uwagę na występowanie w rodzinie pacjenta przypadków marskości i/lub ostrej niewydolności wątroby, zaburzeń neurologicznych i psychiatrycznych oraz przedwczesnych zgonów.

Tabela 1. Badania laboratoryjne i obrazowe stosowane w diagnostyce choroby Wilsona

Badanie	Wartości diagnostyczne (komentarz)
dobowe wydalanie miedzi z moczem	>100 µg miedzi w dobowej zbiorce moczu (u 65% pacjentów)
test obciążeniowy z D-penicylaminą	>1600 µg miedzi w dobowej zbiorce moczu (wysoka czułość i swoistość tylko u pacjentów z zaawansowanym uszkodzeniem wątroby [z dużą ilością miedzi zgromadzoną w wątrobie])
stężenie miedzi całkowitej w surowicy	małe u pacjentów bezobjawowych (wtórnie do zmniejszenia stężenia ceruloplazminy) albo duże w aktywnej chorobie wątroby (z powodu wzrostu stężenia wolnej miedzi w surowicy)
stężenie wolnej miedzi (NCC) w surowicy	>25 µg/dl (parametr wyliczony przy założeniu, że ceruloplazmina zawiera 0,3% miedzi)
stężenie ceruloplazminy w surowicy	<20 mg/dl oznaczone metodą nefelometryczną (u >80% pacjentów)
zawartość miedzi w suchej masie tkanki wątroby	>250 µg/g
badanie w lampie szczelinowej	pierścien Kaysera i Fleischera i niekiedy optyczna koherentna tomografia przedniego odcinka oka (AS-OTC) (konieczna ocena przez doświadczanego okulistę)
rezonans magnetyczny mózgu	wynik nieprawidłowy
diagnostyka genetyczna	>900 mutacji genu <i>ATP7B</i> (w populacji polskiej najczęściej H1069Q)

W badaniu przedmiotowym poza przypadkami dokonanej marskości i ostrej niewydolności wątroby nie stwierdza się wykładników choroby wątroby. Badania okulistyczne i neurologiczne są niezbędne u wszystkich chorych, w tym w okresie izolowanych klinicznych objawów uszkodzenia wątroby. Do obiektywnej oceny ciężkości zespołu neurologicznego u pacjentów z ChW w praktyce klinicznej i w badaniach klinicznych używa się zwalidowanej skali Unified Wilson Disease Rating Scale (UWDRS), która składa się z 3 części: I – oceny świadomości, II – oceny deficytów funkcjonalnych i III – dokładnego badania neurologicznego; im więcej punktów, tym większy deficyt i niesprawność.²⁵

Do uwidocznienia złogów miedzi w rogówce wskazane jest badanie przedniego odcinka oka w lampie szczelinowej, choć czasami pierścien Kaysera i Fleischera bywa widoczny bezpośrednio, szczególnie u osób o jasnym kolorze tęczówki. W razie wątpliwości dokładnych informacji może dostarczyć optyczna koherentna tomografia przedniego odcinka oka (AS-OCT).²⁶

Podstawowa diagnostyka laboratoryjna obejmuje ocenę parametrów wątrobowych – aktywności aminotransferaz, parametrów cholestazy i wykładników wydolności syntezy w wątrobie (stężenie albuminy, INR). Na tym etapie należy przeprowadzić podstawowe badania w kierunku innych przyczyn chorób wątroby, takich jak wirusowe zapalenia wątroby, stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi (MASLD) czy choroba wątroby związana z alkoholem. Ich stwierdzenie nie wyklucza ChW, ale ma wpływ na dalsze postępowanie. Szczególnych trudności przysparza różnicowanie ChW z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby. W ChW często bowiem stwierdza się immunologiczne (dodatni wynik oznaczenia przeciwciał przeciwjądrowych) i histopatologiczne cechy (w biopsji wątroby) sugerujące to rozpoznanie. Często brak odpowiedzi lub niezadowolająca odpowiedź na leczenie GKS nakierowuje na właściwe rozpoznanie.²⁷

Po wysunięciu podejrzenia ChW należy przeprowadzić diagnostykę oceniającą gospodarkę miedzi w organizmie. W pierwszym etapie ocenia się jednocześnie stężenie ceruloplazminy w surowicy i 24-godzinne wydalanie miedzi z moczem, można dodatkowo rozważyć test wydalania miedzi po obciążeniu D-penicylaminą.²⁸ Nieprawidłowe wyniki tych badań mogą wskazywać na ChW, jednak pojedyncze badanie nie pozwala na ostateczne ustalenie rozpoznania. Uzyskane wyniki zawsze należy interpretować w kontekście całości obrazu klinicznego z uwagi na trudności metodologiczne oraz ograniczoną swoistość i czułość poszczególnych parametrów.³ W ChW może występować prawidłowe stężenie ceruloplazminy i prawidłowe lub nieznacznie zwiększone wydalanie miedzi z moczem, natomiast w innych patologii wątroby zdarzają się nieprawidłowe wyniki wyżej wymienionych badań. Badania genetyczne najczęściej rozstrzygają o rozpoznaniu. W tabeli 1 podsumowano badania laboratoryjne i obrazowe stosowane w diagnostyce ChW wraz z interpretacją wyników.

Oznaczenie stężenia ceruloplazminy w surowicy

Ceruloplazmina (holoceruloplazmina) jest metaloproteiną powstającą w wątrobie z prekursora biał-

kowego (apoceruloplazminy) po wbudowaniu do jej cząsteczki 6–8 atomów miedzi. Jej zasadniczą rolą w organizmie jest transport miedzi we krwi. Utrata funkcjonalnego białka ATP7B upośledza wbudowywanie miedzi do apoceruloplazminy i jej przekształcenie w ceruloplazminę. W efekcie do krążenia jest uwalniana apoceruloplazmina. Ponieważ apoceruloplazmina ma krótszy okres półtrwania niż ceruloplazmina, w surowicy większości pacjentów z ChW stwierdza się zmniejszone stężenie ceruloplazminy (w istocie mierzone jest w tej sytuacji stężenie apoceruloplazminy).

Oznaczenie stężenia ceruloplazminy w surowicy powinno być wykonane u wszystkich pacjentów z podejrzeniem ChW. Interpretując wyniki pomiaru, należy zwracać uwagę, jaką metodę pomiaru i wartości referencyjne stosuje laboratorium, w którym wykonano oznaczenie. Wartości referencyjne badania przeprowadzonego metodą nefelometryczną mieszczą się w przedziale 20–40 mg/dl. Wartości <14 mg/dl mają wysoką pozytywną wartość predykcyjną.²⁹ Umiarkowane zmniejszenie stężenia ceruloplazminy w przedziale 14–20 mg/dl jest mniej swoiste.³⁰ Trzeba pamiętać, że wartości prawidłowe nie wykluczają ChW. Ponadto w interpretacji wyniku należy brać pod uwagę inne możliwe przyczyny nieprawidłowego stężenia ceruloplazminy, wymienione w tabeli 2.

Oznaczenie stężenia miedzi w surowicy

Oznaczenie całkowitego stężenia miedzi w surowicy ma ograniczoną przydatność w diagnostyce ChW. Wynik oznaczenia odzwierciedla przede wszystkim ilość miedzi związanej, gdyż 95% miedzi w surowicy jest wbudowana do ceruloplazminy. Stężenie ceruloplazminy w surowicy u chorych jest zwykle zmniejszone, dlatego stwierdza się również zmniejszone stężenie miedzi całkowitej. Natomiast w przypadku gwałtownego uwalniania nagromadzonej w wątrobie miedzi w przebiegu ostrej niewydolności wątroby z hemolizą stężenie miedzi w surowicy może być bardzo duże. Poza ChW zmniejszone stężenie miedzi stwierdza się również w stanach niedoboru tego pierwiastka.

Parametrem o większej przydatności klinicznej jest stężenie w surowicy wolnej miedzi – niezwiązanej z ceruloplazminą (*non-ceruloplasmin-bound*

Tabela 2. Inne stany związane ze zmniejszonym stężeniem ceruloplazminy w surowicy

heterozygota z mutacją <i>ATP7B</i> w jednym allelu
niewydolność syntezy w wątrobie, np. w przebiegu marskości wątroby
utrata białka z moczem, np. w zespole nerczycowym
niedobór miedzi w przebiegu zaburzeń wchłaniania po operacjach przewodu pokarmowego, np. operacji bariatrycznej
celiakia
przewlekła suplementacja cynku / zatrucie cynkiem
aceruloplazminemia

copper – NCC). Jest to parametr wyliczany poprzez odjęcie od wartości całkowitego stężenia miedzi (μg/dl) 3-krotności stężenia ceruloplazminy (mg/dl), co wynika z faktu, że 1 mg ceruloplazminy wiąże 3 μg miedzi. Niestety z uwagi na różnorodność stosowanych metod oznaczania stężenia ceruloplazminy wyliczone wartości NCC często są zaniżone (zdarzają się nawet wyniki fałszywie ujemne).³¹ Nowa metoda bezpośredniego pomiaru NCC – CuEXC (*exchangeable copper*) jest bardziej precyzyjna i wykorzystywana do monitorowania leczenia. Z kolei względna miedź wymienialna (*relative exchangeable copper* – REC) wyliczany z CuEXC (iloraz miedzi wymienialnej i miedzi całkowitej w surowicy) jest stosowany w diagnostyce ChW.³² Parametry te są wprowadzane do praktyki klinicznej w wielu krajach, w tym również w Polsce. Polskim ośrodkiem, który aktualnie waliduje nowe metody, jest Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie.

Badanie 24-godzinne wydalania miedzi z moczem

Oznaczenie ilości miedzi w 24-godzinnej zbiorce moczu wykonane jednocześnie z oznaczeniem ceruloplazminy w surowicy są podstawowymi badaniami w diagnostyce ChW. Mocz należy zbierać 24 godziny do specjalnego jednorazowego zbiornika na pierwiastki śladowe, według standardowej procedury dobowej zbiórki moczu. W ChW typowo 24-godzinne wydalanie miedzi z moczem przekracza 100 μg (>1,6 μmol), jednak u osób bezobjawowych i dzieci może być mniejsze. Dlatego

w tych grupach pacjentów wartości przekraczające 40 µg/24 h (0,6 µmol/24 h) upoważniają do dalszej diagnostyki w kierunku ChW.³⁰ Przydatnym testem może być próba obciążeniowa z D-penicylaminą. Badanie polega na oznaczeniu wydalania miedzi w 24-godzinnej zbiórce moczu po podaniu doustnym 500 mg D-penicylaminy na początku zbiórki i w 12. godzinie jej trwania (w sumie 1000 mg).³³ Wartości przekraczające 1600 µg/24 h (25 µmol/24 h) wskazują na ChW, ale uzyskuje się je przede wszystkim u osób z zaawansowanym uszkodzeniem wątroby (dużą ilością miedzi zgromadzoną w wątrobie). Czulość testu jest niska u osób bezobjawowych.³

Należy pamiętać, że poza ChW do wzrostu wydalania miedzi z moczem prowadzą różne choroby wątroby związane z cholestazą i przyjmowanie suplementów diety zawierających ten pierwiastek.

W latach 70. XX wieku wprowadzono do diagnostyki badanie z miedzią radioaktywną (Cu64), wykazujące upośledzenie wiązania miedzi z ceruloplazminą. Badanie to obecnie jest rzadko wykonywane ze względu na dostępność badań genetycznych i trudności techniczne, jednak może być przydatne w razie dużych trudności diagnostycznych. W Polsce jego wykonanie jest możliwe w Pracowni Metabolicznej Zakładu Genetyki w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie.³⁴

Biopsja gruboigłowa wątroby

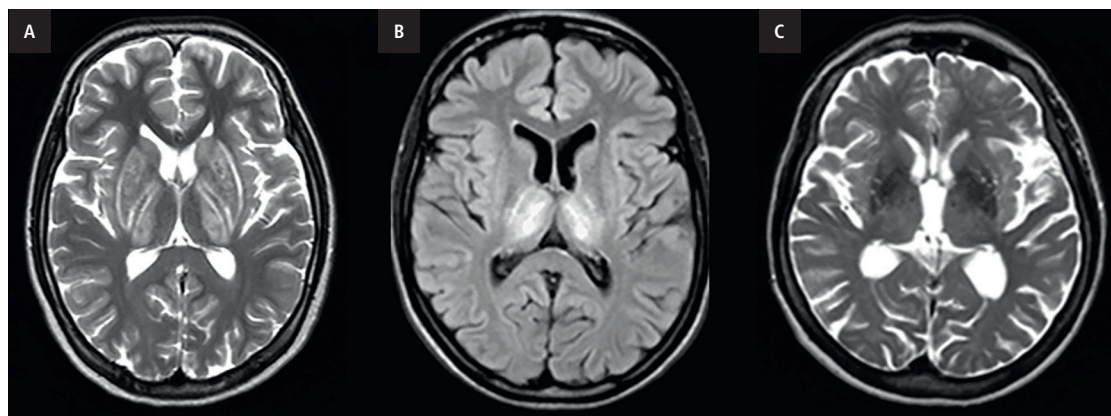
Biopsja gruboigłowa wątroby nie jest badaniem rutynowo zalecanym w diagnostyce ChW, gdyż zmiany histopatologiczne nie są specyficzne. We wczesnej fazie obserwuje się stłuszczenie drobnokropelkowe przechodzące w wielokropelkowe imitujące MASLD oraz zmiany jak w przewlekłym zapaleniu wątroby. Często obserwuje się zmiany przypominające autoimmunologiczne zapalenie wątroby z naciekami komórek jednojądrzastych w obrębie zrazika i martwicą kęsową. W zaawansowanym stadium uszkodzenia wątroby włóknienie wrotne i okołowrotne prowadzi do przebudowy marskiej wątroby, typowo wielkoguzkowej.³⁵

Barwienie bioptatu wątroby w kierunku miedzi (najczęściej rodaminą) często daje wynik ujemny, szczególnie w skąpym materiale biopsyjnym, z powodu niejednorodnego rozmieszczenia de-

pozytów miedzi w tkance wątrobowej i niskiej czulości metody.³⁶ Bardziej swoiste i czulsze jest barwienie w kierunku metalotioneiny, białka wiążącego miedź.³⁷ Dużą wartość diagnostyczną ma badanie ilościowe miedzi w suchej masie tkanki wątrobowej. Wartości przekraczające >250 µg/g miedzi w suchej masie przemawiają za ChW.²⁸ U pacjentów nieleczonych prawidłowa zawartość miedzi (<50 µg/g) w suchej tkance wątrobowej z dużym prawdopodobieństwem wyklucza ChW.³⁸ Dla prawidłowej interpretacji wyników kluczowy jest adekwatny rozmiar (długość ≥5 mm) oraz odpowiednia technika pobrania bioptatu. Należy go pobrać z pojedynczego nakłucia wątroby najlepiej igłą tnącą do suchego pojemnika niezawierającego śladów miedzi i natychmiast zamrozić do czasu oznaczenia w laboratorium. Najczęściej stosowaną metodą laboratoryjną oznaczenia ilościowego miedzi jest absorpcyjna spektrometria atomowa po wcześniejszej mineralizacji tkanki. W Polsce takie oznaczenia można wykonać dzięki współpracy 2 laboratoriów w Warszawie (w Szkole Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie i na Uniwersytecie Warszawskim).

Badania genetyczne

Opisano ponad 900 mutacji genu *ATP7B* i ciągle opisywane są nowe nieprawidłowości, zwraca się również uwagę na delecje jako jedną z przyczyn genetycznych dysfunkcji białka ATP7B. W Polsce dominuje mutacja H1069Q, występująca nawet u 86% pacjentów (w 45% są to homozygoty H1069Q, a w 41% przypadków heterozygoty z obecnością mutacji H1069Q na jednym allele).^{39,40} Dla potwierdzenia rozpoznania przydatne może być rozszerzone badanie molekularne. Coraz częściej wykorzystywaną metodą diagnostyki genetycznej jest sekwencjonowanie całego genu *ATP7B*.⁴¹ Diagnostyka molekularna umożliwia wczesne rozpoznanie ChW w okresie bezobjawowym. Należy jednak pamiętać, że ujemny wynik badania molekularnego nie wyklucza ChW, szczególnie w przypadku wybiórczego badania genetycznego. U pacjentów z obrazem klinicznym odpowiadającym ChW nie należy odraczać rozpoczęcia terapii chelatującej do czasu uzyskania wyniku badania genetycznego.



Ryc. 2. Zmiany w MR mózgu. **A** – w sekwencjach T2 zlokalizowane w skorupach, wzgórzach oraz głowach jąder ogoniastych. **B** – w sekwencji FLAIR zlokalizowane we wzgórzach (tzw. ostra toksyczność wg skali Duska – zmiany potencjalnie odwracalne, charakterystyczne dla ChW). **C** – w sekwencji T2 zmiany hipointensywne w gałkach białych (zmiany nieodwracalne; tzw. przewlekłe uszkodzenie wg skali Duska)⁴⁴

Neuroobrazowanie

Odkładanie złogów miedzi w strukturach OUN skutkuje charakterystycznymi zmianami w rezonansie magnetycznym (MR) mózgu. Można je stwierdzić u wszystkich pacjentów z objawami neurologicznymi, u 30–40% chorych wyłącznie z objawami wątrobowymi oraz u około 20% pacjentów bezobjawowych.^{16,19} Dlatego badanie to dostarcza cennych informacji przy rozpoznaniu i monitorowaniu ChW. W okresie wczesnym choroby są to hiperintensywne zmiany w sekwencjach T2/FLAIR w jądrach podstawy (najczęściej w skorupach, gałkach białych), wzgórzach, jądrach ogoniastych, śródmózgowiu i moście (ryc. 2A), w okresach późniejszych dominują uogólnione zmiany neurodegeneracyjne (widoczne najlepiej w sekwencjach T2/T2*, SW1).⁴² Dodatkowo opisywane są w piśmiennictwie tzw. neuroradiologiczne objawy patognomoniczne dla ChW – „głowa dużej pandy” w śródmózgowiu, „mała panda” w moście, objaw cebuli we wzgórzach, objaw okółka w skorupach oraz jasnego przedmurza. Występują one tylko w postaciach neurologicznych (do 43%) i są bardzo przydatne w diagnostyce różnicowej zespołów pozapiramidowych. Jednak wyżej wymienione zmiany występują również (choć bardzo rzadko) w innych chorobach (np. w chorobie Leigh), co ogranicza ich znaczenie.⁴³ Zmiany w OUN związane z ChW stwierdzane w MR mogą nawet zupełnie ustąpić pod wpływem leczenia chelatującego

czy po przeszczepieniu wątroby. Proces ten jest możliwy na wczesnym etapie ChW, kiedy zmiany takie jak demielinizacja i obrzęk są odwracalne (tzw. ostra toksyczność wg półilościowej skali oceny MR wg Duska, ryc. 2B). Z kolei zmiany związane z martwicą (złogi żelaza wtórne do napływu makrofagów) i zanikiem (tzw. przewlekłe uszkodzenie w skali Duska) są nieodwracalne (ryc. 2C).¹⁸ Skala półilościowa oceny MR mózgu według Duska i wsp. jest obecnie najczęściej używanym narzędziem obiektywnej oceny neuroradiologicznej do monitorowania ChW.⁴⁴

Kryteria diagnostyczne

Podstawą rozpoznania ChW jest całość obrazu klinicznego wraz z wynikami badań pomocniczych. Klasyczne kryteria rozpoznania ChW obejmują triadę nieprawidłowości: 1) typowe objawy neurologiczne, 2) pierścień Kaysera i Fleischera oraz 3) zmniejszone stężenie ceruloplazminy w surowicy. W przypadkach wątpliwych można się posłużyć skalami punktowymi ułatwiającymi rozpoznanie. Najszerzej stosowanym systemem diagnostycznym jest skala z Lipska przedstawiona w tabeli 3.⁴⁵ Skala ta uwzględnia wymienione w tabeli 1 parametry oraz cechy kliniczne, nadając im odpowiednie wartości punktowe. Suma przynajmniej 4 punktów upoważnia do pewnego rozpoznania ChW. W przypadku wątpliwości diagnostycznych przy

Tabela 3. System punktowy z Lipska rozpoznawania choroby Wilsona (wg AASLD 2022)

Kryterium	Punktacja
typowe nieprawidłowości	
pierścień Kaysera i Fleischera	2
objawy neurologiczne lub psychiatryczne wskazujące na chorobę Wilsona (lub typowe zmiany w MR mózgu)	2
stężenie ceruloplazminy	
<0,1 g/l	2
0,1–0,2 g/l	1
niedokrwistość hemolityczna z ujemnym odczynem Coombsa	1
dodatkowe badania^a	
dobowe wydalenie miedzi z moczem ^a	
>2 × ggn (lub >5 × ggn w teście z penicylaminą u dzieci)	2
>1–2 × ggn	1
wyjściowo prawidłowe, ale >500 µg po 1 dniu od obciążenia penicylaminą (500 mg 2 × dz.)	2
zawartość miedzi w suchej tkance wątroby	
>250 µg/g	2
>50 i ≤250 µg/g lub ziarnistości barwiące się rodaniną, jeśli nie ma możliwości oceny ilościowej	1
≤50 µg/g	–1
obecność mutacji genu <i>ATP7B</i> odpowiedzialnej za chorobę Wilsona	
w obu chromosomach	4
w 1 chromosomie	1
Interpretacja: ≥4 pkt – rozpoznanie bardzo prawdopodobne, 2–3 pkt – rozpoznanie prawdopodobne (wskazana dalsza diagnostyka), ≤1 pkt – rozpoznanie bardzo mało prawdopodobne	
^a Jeśli nie występuje ostre zapalenie wątroby.	
ggn – górna granica normy	
przedruk z: Mach T., Szczepanek M.: <i>Choroba Wilsona. W: Gajewski P., Jaeschke R., red.: Interna Szczeklika 2025/26. Mały podręcznik. Kraków, Medycyna Praktyczna, 2025</i>	

<4 pkt należy wykonać kolejne badania, w tym oznaczenie miedzi w biopsji wątroby i badanie molekularne.

Skala z Lipska została zwalidowana u dzieci,³⁰ ale nie u dorosłych. W wytycznych EASL 2025 utrzymano zalecenie stosowania tej skali, ale dodatkowo zaproponowano wskaźnik REC (p. wyżej: Oznaczenie stężenia miedzi w surowicy) jako uzupełnienie diagnostyki i metodę alternatywną dla innych testów.³

Szczególnym problemem klinicznym jest ustalenie rozpoznania ChW manifestującej się jako ostra niewydolność wątroby. Z powodu gwałtownego przebiegu wiele badań diagnostycznych ma

ograniczoną przydatność ze względu na długi czas oczekiwania na wynik (np. badania molekularne) lub trudności w wykonaniu i interpretacji wyników (np. biopsja wątroby). Wówczas w ustaleniu wstępnego rozpoznania mogą pomóc pewne cechy laboratoryjne, takie jak: stosunkowo małe zwiększenie aktywności aminotransferaz przy gwałtownie rozwijającej się niewydolności syntezy w wątrobie (czego wykładnikiem jest szybko nasilająca się koagulopatia), nieproporcjonalnie duże stężenie bilirubiny i zmniejszone stężenie hemoglobiny wynikające z niedokrwistości hemolitycznej oraz stosunek fosfatazy zasadowej do bilirubiny <2 czy AST/ALT >2.^{14,46} Jednak należy zaznaczyć, że nie zawsze obserwuje się wymienione cechy ostrego przebiegu ChW. Diagnostyka ChW w ostrej niewydolności wątroby opiera się również na kryteriach skali z Lipska, ze zwróceniem uwagi na ryzyko uzyskania wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych. Na przykład w ostrej niewydolności wątroby o innej etiologii można obserwować spadek stężenia ceruloplazminy, ale również jej wzrost na skutek procesu zapalnego. Podobnie w innych chorobach przebiegających z ostrą niewydolnością wątroby i cholestazą może wzrastać wydalenie miedzi w moczu. Ilość wydalonej miedzi w ostrej niewydolności wątroby w przebiegu ChW jest znacznie większa niż w przewlekłej chorobie wątroby.

Badania rodzin

Diagnostyka przesiewowa w kierunku ChW powinna być przeprowadzona u rodzeństwa i wszystkich krewnych 1. stopnia nowo zdiagnozowanych pacjentów. Jeśli u probanta zidentyfikowano mutację *ATP7B*, należy w pierwszej kolejności przeprowadzić celowane badanie genetyczne u rodzeństwa, gdyż ryzyko choroby wynosi u nich 25%. ChW na tym etapie można wykluczyć, jeśli nie stwierdza się patogenicznej mutacji wykrytej u probanta. U pozostałych krewnych diagnostykę należy zacząć od badania klinicznego z oceną okulistyczną w lampie szczelinowej oraz badań laboratoryjnych – oceniających funkcję wątroby, oznaczenia stężenia ceruloplazminy w surowicy oraz dobowego wydalenia miedzi z moczem.

Leczenie

Nieleczona ChW doprowadza do śmierci chorego. Większość chorych umiera z powodu powikłań wątrobowych, mniej z powodu powikłań postępującej choroby neurologicznej. Terapie zmniejszające zawartość miedzi w organizmie i przeszczepienie wątroby wydłużają przeżycie chorych, jednak rokowanie długoterminowe co do przeżycia zależy od ciężkości choroby wątroby i zajęcia układu nerwowego oraz nieprzerwanego stosowania leczenia farmakologicznego. U większości chorych bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby czynność wątroby wraca do normy po 1–2 latach leczenia, a następnie pozostaje stabilna bez postępującej choroby wątroby, pod warunkiem przestrzegania reżimu stałego leczenia.⁴⁷ Pacjenci z objawami neurologicznymi żyją dłużej, zwłaszcza jeśli choroba wątroby jest ograniczona. Jednakże objawy neurologiczne wydają się jedynie częściowo odwracalne w trakcie leczenia, a po jego rozpoczęciu mogą nawet ulec pogorszeniu, a także nie cofnąć się po przeszczepieniu wątroby. Dlatego nawet w okresie początkowym choroby, jak i w późniejszych fazach w zależności od typu zaburzeń neurologicznych można stosować leczenie objawowe, które w wielu przypadkach przynosi poprawę jakości życia. Jest to leczenie zgodne z ogólnymi wytycznymi leczenia objawów neurologicznych (np. dystonia ogniskowa – toksyna botulinowa; dystonia uogólniona – benzodiazepiny, baklofen; drżenie – β -blokery, barbiturany).

Leczenie farmakologiczne

U pacjentów z obrazem klinicznym odpowiadającym ChW nie należy odraczać rozpoczęcia terapii do czasu uzyskania wyniku badania genetycznego. Leczenie ChW obejmuje indukację remisji choroby oraz terapię podtrzymującą, którą prowadzi się do końca życia. Celem leczenia indukującego, trwającego 6–12 miesięcy, jest tzw. odmiedziowanie, czyli wspomaganie wydalania miedzi z organizmu za pomocą leków chelatujących (D-penicylamina [DPA] lub trientyna) lub na ograniczaniu wchłaniania miedzi z przewodu pokarmowego (sole cynku). U pacjentów bezobjawowych zaleca się DPA lub preparaty cynku, a u chorych z objawami

► Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące diagnostyki choroby Wilsona

- Pacjent z podejrzeniem choroby Wilsona (ChW) wymaga interdyscyplinarnej diagnostyki z uwzględnieniem oceny hepatologicznej, neurologicznej, okulistycznej, psychiatrycznej lub innej w zależności od objawów klinicznych.
- Należy przeprowadzić dokładny wywiad rodzinny.
- Podstawowa diagnostyka laboratoryjna powinna obejmować ocenę parametrów wątrobowych (aktywności aminotransferaz, GGT i ALP, stężenie bilirubiny wolnej i związanej, stężenie albuminy i INR) oraz podstawowe parametry gospodarki miedzią, tj. stężenie ceruloplazminy w surowicy i dobowe wydalanie miedzi z moczem.
- W przypadkach diagnostycznie wątpliwych lub podejrzanych o współistnienie innej choroby wątroby należy rozważyć wykonanie biopsji wątroby z oceną histologiczną i w miarę dostępności z oznaczeniem zawartości miedzi w suchej tkance wątrobowej.
- U każdego pacjenta z podejrzeniem ChW należy wykonać badanie przedniego odcinka oka w lampie szczelinowej, a w razie diagnostycznych wątpliwości optyczną koherentną tomografię przedniego odcinka oka (AS-OCT).
- Wszyscy pacjenci, dorośli i dzieci >10. rż. oraz dzieci z objawami neurologicznymi niezależnie od wieku, wymagają wykonania MR mózgu i konsultacji neurologicznej.
- U każdego pacjenta należy wykonać badania w kierunku mutacji genu *ATP7B* (w pierwszej kolejności analizy 3 najczęstszych mutacji w populacji polskiej – ekson 14, 15 i 20).
- Nie należy zwlekać z rozpoczęciem leczenia do momentu uzyskania wyników badań molekularnych u pacjentów spełniających kryteria kliniczne rozpoznania ChW na podstawie skali z Lipska.
- U rodzeństwa i wszystkich krewnych 1. stopnia należy wykonać adekwatne badania w kierunku ChW.

istotnego uszkodzenia wątroby (niewydolność wątroby, cechy kliniczne marskości wątroby) lekami z wyboru są chelatory (DPA lub trientyna). Postać neurologiczną ChW leczy się preparatami cynku, DPA lub trientyną. Istotą leczenia jest zapobieganie rozwojowi objawów u pacjentów bezobjawowych, a jeśli objawy już wystąpiły – spowodowanie ich ustąpienia. Poprawa kliniczna w zakresie funkcji neurologicznych oraz ustępowanie objawów wątrobowych (ustąpienie wodobrzusza, zmniejszenie stężenia bilirubiny u pacjentów z żółtaczką) powinna następować w ciągu pierwszych 2–6 miesięcy leczenia. Przypadkom pogorszenia objawów neurologicznych w początkowym okresie leczenia zwykle

Tabela 4. Leki stosowane w leczeniu choroby Wilsona

Lek	Nazwa handlowa	Dawkowanie	Refundacja / dostępność	Wskazania wg charakterystyki produktu leczniczego
D-penicylamina	Cuprenil tabl. 250 mg	dawka początkowa 250 mg/d, zwiększana stopniowo o 250 mg/d do 1000–1500 mg/d (15–20 mg/kg/d, maks. 2000 mg/d) w 2–4 dawkach podzielonych; w leczeniu podtrzymującym 10–15 mg/kg/d (ok. 750–1000 mg/d) w 2 dawkach podzielonych	tak	leczenie ChW, skuteczna u pacjentów objawowych i bezobjawowych
czterochlorowodorek trientyny	Cuprior® tabl. 150 mg	dawka początkowa stopniowo zwiększana do 225–600 mg/d u dzieci i 600–975 mg/d u dorosłych w 2–4 dawkach podzielonych; dawka podtrzymująca 225–600 mg/d u dzieci i 450–975 mg/d u dorosłych w 2–4 dawkach podzielonych	tak (w programie lekowym B.123)	leczenie ChW u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 5 lat, nietolerujących leków 1. linii (DPA/ cynk), skuteczny u pacjentów objawowych i bezobjawowych
siarczan cynku	Zincteral® tabl. 124 mg siarczanu cynku = 45 mg cynku elementarnego	u pacjentów >16 . rż. i o masie ciała >50 kg – 150 mg cynku elementarnego/d w 3 dawkach podzielonych; u pacjentów w wieku 6–16 lat i o masie ciała <50 kg – 75 mg cynku elementarnego/d w 3 dawkach podzielonych; u pacjentów w wieku <6 lat – 50 mg cynku elementarnego/d w 2 dawkach podzielonych	nierefundowany	może być stosowany jako lek 1. linii w postaci neurologicznej bez nasilonego uszkodzenia wątroby i w postaci bezobjawowej; stosowany jako lek podtrzymujący remisję we wszystkich postaciach choroby
octan cynku	Wilzin® tabl. 250 mg		import docelowy / ratunkowy dostęp do technologii lekowych (RDTL)	

nie towarzyszy pogorszenie objawów wątrobowych. Niestosowanie się do zaleceń terapeutycznych często prowadzi do szybkiego postępu niewydolności wątroby, prowadzącej do zgonu lub wymagającej przeszczepienia wątroby. Skuteczność leczenia i przestrzeganie zaleceń terapeutycznych ocenia się na podstawie obrazu klinicznego i parametrów laboratoryjnych, spośród których obligatoryjne jest 24-godzinne wydalanie miedzi z moczem.^{3,48} Leki stosowane w ChW przedstawiono w tabeli 4.

■ D-penicylamina

DPA, izomer penicylaminy, jest metylovaną cysteiną zawierającą wolną grupę sulfhydrylową działającą jak chelator miedzi. Lek szybko się wchłania z przewodu pokarmowego, osiągając biodostępność na poziomie 40–70%.⁴⁹ Około 80% DPA jest wydalane z moczem, co wymaga okresowego monitorowania parametrów nerkowych.⁵⁰

D-penicylamina wykazuje wiele działań niepożądanych, wśród nich ciężkie, wymagające zaprzestania stosowania leku. U 10–50% chorych z objawami neurologicznymi w początkowej fazie leczenia można zaobserwować pogorszenie tych objawów, wynikające najprawdopodobniej ze zwiększonej mobilizacji miedzi z wątroby.⁵¹ W ciągu 1–3 tygodni od rozpoczęcia stosowania DPA mogą się pojawić wczesne reakcje nadwrażliwości,

charakteryzujące się gorączką i zmianami skórnymi/śluzówkowymi (perforujące dermatozy, pęcherzyce, liszaj płaski, aftowe zapalenie jamy ustnej), powiększeniem węzłów chłonnych, białkomoczem, neutropenią, małopłytkowością lub pełną aplazją szpiku. Objawy te wymagają natychmiastowego odstawienia leku. Ciężkie reakcje alergiczne mogą być także odpowiedzią na wznowienie podania leku po wcześniejszym zaprzestaniu jego stosowania. W późniejszym okresie stosowania DPA mogą się pojawić objawy uszkodzenia nerek (białkomocz, elementy komórkowe w moczu), ciężka małopłytkowość lub aplazja szpiku, która może być nieodwracalna pomimo odstawienia DPA.⁵² Innymi niepożądanymi i późnymi reakcjami na lek są zespół toczniopodobny z krwimoczem, białkomoczem i przeciwciałami przeciwjądrowymi, wiotkość skóry, miastenia, zapalenie wielomięśniowe, zaburzenia smaku i węchu, zmniejszenie stężenia immunoglobuliny A, surowicze zapalenie siatkówki lub zapalenie jelita grubego.

Stopniowe i powolne zwiększanie dawki DPA w leczeniu inicjującym zwiększa tolerancję na lek i często pozwala uniknąć pogorszenia stanu neurologicznego. Zalecane dawkowanie – p. tabela 4. Przyjmowanie DPA z posiłkami zmniejsza jej wchłanianie o około 50%, zatem lek należy przyjąć 1 godzinę przed posiłkiem albo 2 godziny po posiłku.

■ Trientyna

Czterochlorowodorek trientyny jest chelatorem miedzi, zwiększającym jej wydalanie z moczem. Lek podawany z pokarmem blokuje także wchłanianie miedzi w przewodzie pokarmowym.⁵³ Trientyna jest skuteczna u pacjentów objawowych i bezobjawowych oraz wykazuje mniej efektów niepożądanych niż DPA, wśród których dominują nudności. Nie obserwowano objawów nadwrażliwości, rzadko raportowano pancytopenię, zespół toczniopodobny czy zapalenie okrężnicy. Trientynę preferuje się u pacjentów z ciężką małopłytkowością lub neutropenią. Jest też zalecana w terapii inicjującej u chorych z niewyrównaną chorobą wątroby. Wydaje się, że do pogorszenia funkcji neurologicznych po rozpoczęciu leczenia trientyną dochodzi rzadziej niż w przypadku DPA. Trientyna wykazuje także działanie chelatujące w stosunku do żelaza, stąd należy unikać równoczesnego stosowania jego preparatów. Z uwagi na możliwość podrażnienia przełyku należy popijać trientynę dużą ilością płynu. Zalecane dawkowanie – p. tabela 4.^{3,54} W Polsce trientyna może być stosowana od 2021 r. w leczeniu ChW w ramach programu terapeutycznego B.123, a kryteriami dostępu do tego leku jest udowodniona nietolerancja DPA w postaci wątrobowej lub mieszanej neurologiczno-wątrobowej z cechami istotnego uszkodzenia wątroby bądź też nietolerancji DPA lub soli cynku w postaci neurologicznej tej choroby.

■ Cynk

Cynk hamuje wchłanianie miedzi z przewodu pokarmowego i wykazuje słabsze działanie w zakresie przywracania równowagi gospodarki miedziowej niż DPA i trientyna. W Polsce dostępny jest przede wszystkim siarczan cynku. Octan cynku jest zarejestrowany w Polsce w leczeniu ChW, lecz ze względu na wyższą cenę i brak refundacji jest rzadko stosowany. Zalecane dawkowanie – p. tabela 4. Lek należy przyjąć do 1 godziny przed posiłkiem albo 2 godziny po posiłku. Preparaty cynku zaleca się w terapii podtrzymującej oraz jako lek 1. linii u pacjentów bezobjawowych i skąpoobjawowych, szczególnie tych nietolerujących DPA, a także w postaci neurologicznej bez istotnego uszkodzenia wątroby. Spośród efektów niepożądanych soli cynku dominują nudności, wymioty i ból brzucha, co stanowi częsty powód odstawienia leku. W przebiegu leczenia mogą się pojawiać owrzodzenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy, zapalenie żołądka, czasem niedokrwistość. Objawy te mogą zależeć od rodzaju soli cynku, zatem zmiana preparatu może je złagodzić.⁵⁵ Rzadko pojawia się wzrost aktywności enzymów wątrobowych i znacznie rzadziej niż w przypadku stosowania DPA wczesne pogorszenie stanu neurologicznego.⁵⁶ Podczas leczenia cynkiem czasem obserwuje się wzrost stężenia lipazy lub amylazy w surowicy, bez klinicznych i radiologicznych cech zapalenia trzustki. Cynk można stosować u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

■ Monitorowanie leczenia

Prawidłowo prowadzone leczenie jest skuteczne w 80% przypadków ChW, szczególnie dotyczy to jej fenotypów wątrobowych.⁵⁷ W celu uzyskania pożądaných efektów terapeutycznych konieczny jest nadzór nad bilansowaniem gospodarki miedziowej w pierwszym etapie leczenia oraz zasobami miedzi w okresie stabilizacji. Nadzór nad efektami leczenia, jak i samo leczenie prowadzi się przez całe życie pacjenta. Celem monitorowania przebiegu leczenia jest nie tylko ocena jego skuteczności, ale także ocena przestrzegania zaleceń terapeutycznych oraz identyfikacja polekowych działań niepożądanych. Zaniechanie nadzoru może prowadzić, pomimo stosowania leków, do skrytego postępu choroby w kierunku marskości wątroby ze wszystkimi jej powikłaniami. Nie wykazano do tej pory znaczenia diety w leczeniu ChW, natomiast rekomenduje się – zwłaszcza w 1. roku leczenia – ograniczenia w spożywaniu produktów zawierających znaczne ilości miedzi.³ Średnia zawartość miedzi w diecie wynosi 2–5 mg dziennie, natomiast zalecane dzienne spożycie miedzi nie powinno przekraczać 1 mg. W tym celu należy unikać zawierających znaczne ilości miedzi produktów, do których należą orzechy, czekolada, grzyby, podroby czy produkty sojowe. Jeśli zawartość miedzi w pitnej wodzie pochodzącej z sieci miejskiej lub studziennej przekracza 100 mg/l, to należy poszukiwać alternatywnych źródeł zaopatrzenia w wodę lub zastosować odpowiednie filtry.

Tabela 5. Nadzór laboratoryjny nad leczeniem choroby Wilsona

		D-penicylamina	Trientyna	Cynk
początek leczenia	miedź w moczu	↑	↑	bez zmiany, później ↓
leczenie podtrzymujące	24-godzinne wydalanie miedzi z moczem	200–500 µg/24 h (3–8 µmol/24 h)	150–500 µg/24 godz. (2,4–8 µmol/24 h)	<75 µg/24 h (<1,6 µmol/24 h)
	miedź we krwi niezwiązana z ceruloplazminą	5–15 µg/dl	5–15 µg/dl	5–15 µg/dl
	aminotransferazy	trend normalizacyjny	trend normalizacyjny	trend normalizacyjny
	bilirubina/INR	↓	↓	↓
nadmierne dawki leku	24-godzinne wydalanie miedzi z moczem	<100 µg/24 h	<100 µg/24 h	<30 µg/24 h
	miedź we krwi niezwiązana z ceruloplazminą	<5 µg/dl	<5 µg/dl	<5 µg/dl
	inne	ceruloplazmina ↓↓ miedź (surowica) ↓↓ WBC ↓ żelazo ↑ niedokrwistość syderoblastyczna	ceruloplazmina ↓↓ miedź (surowica) ↓↓ WBC ↓ żelazo ↑ niedokrwistość syderoblastyczna	ceruloplazmina ↓↓ miedź (surowica) ↓↓ WBC ↓ żelazo ↑ niedokrwistość syderoblastyczna
niepowodzenie przewlekłej terapii (niestosowanie się do zaleceń, działania niepożądane leku)	24-godzinne wydalanie miedzi z moczem	>500 µg/24 h	>500 µg/24 h	>100 µg/24 h (wcześniej w normie lub prawie w normie)
	miedź we krwi niezwiązana z ceruloplazminą	>25 µg/dl	>25 µg/dl	>25 µg/dl
	aminotransferazy	↑	↑	↑

► Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące leczenia choroby Wilsona

- Leczenie zmniejszające zawartość miedzi w organizmie należy prowadzić przez całe życie chorego.
- U pacjentów z cechami istotnego uszkodzenia wątroby zaleca się rozpoczęcie terapii od leków chelatujących (D-penicylamina, trientyna), a w leczeniu chorych bezobjawowych lub skąpoobjawowych oraz w postaci neurologicznej – od soli cynku lub (w 2. kolejności) od leków chelatujących.
- Leczenie chelatorami miedzi rozpoczyna się od małych dawek leków, szczególnie w postaci neurologicznej i stopniowo zwiększa dawkę do docelowej przed upływem 6 mies. od początku terapii.
- Po 6–12 mies. należy ocenić efekty leczenia farmakologicznego.
- Leczenie choroby Wilsona wymaga monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz adherencji lekowej na podstawie obrazu klinicznego i wybranych parametrów laboratoryjnych.

Kliniczna ocena efektów leczenia obejmuje monitorowanie parametrów enzymatycznych i wydolności metabolicznej wątroby oraz zmian w zakresie

objawów neurologicznych, jeśli występują. Najważniejszym wykładnikiem prawidłowego doboru dawki leku jest ocena kliniczna objawów oraz pomiary dobowego wydalania miedzi z moczem (tab. 5).³ Duże stężenie miedzi w moczu może sugerować nieprzyjmowanie leków, przyjmowanie nieregularne lub przyjmowanie leków wraz z posiłkami bądź w krótkim odstępie od posiłku. Z kolei stwierdzenie małej zawartości miedzi w moczu wraz z obliczonym małym stężeniem we krwi miedzi niezwiązanej z ceruloplazminą wskazuje na niedobór miedzi spowodowany nadmiernymi dawkami leku. Klinicznymi objawami wskazującymi na niedobór miedzi są leukopenia, niedokrwistość, duże stężenie ferrytyny i polineuropatia obwodowa.

Przyczyną nieprzyjmowania leku przez pacjenta mogą być działania niepożądane (występują w ok. 30% przypadków stosowania DPA) oraz brak adherencji (występuje u ok. 30–40% młodych pacjentów), co może mieć związek z koniecznością przyjmowania leku w dawkach podzielonych lub z dobrym samopoczuciem pacjenta z jednoczesną

nieświadomością potencjalnych konsekwencji rezygnacji z leczenia. Za nieodpowiedzialne należy uznać zalecenia odstawienia terapii przez lekarzy, motywowane obawą o interakcje z innymi lekami lub uszkodzeniem płodu w okresie ciąży.

U bezobjawowego pacjenta z ChW przyjmującego lek z grupy chelatorów lub soli cynku nadzór polega na wykonywaniu następujących badań:

- 1) 24-godzinne wydalanie miedzi z moczem – badanie wykonuje się bez przerywania leczenia lub po 48 godzinach od odstawienia leku (pomiar odzwierciedla bieżący stan przeciążenia organizmu miedzią), w odstępach 12-miesięcznych lub częściej (w początkowej fazie leczenia oraz w przypadku pogarszającego się stanu klinicznego lub wystąpienia działań niepożądanych leków)
- 2) stężenie albuminy w surowicy, INR
- 3) morfologia krwi i badanie ogólne moczu (zwłaszcza w przypadku stosowania DPA lub trientyny)
- 4) aktywność enzymów wątrobowych w surowicy
- 5) stężenia miedzi i ceruloplazminy we krwi (badania służące do oceny stężenia miedzi nie związanej z ceruloplazminą);

badania 2–5 wykonuje się w odstępach 6-miesięcznych.

U pacjentów leczonych DPA należy w badaniu przedmiotowym poszukiwać zmian skórnych. W razie wątpliwości odnośnie do przyjmowania soli cynku przez pacjenta wskazuje się na potrzebę sprawdzenia stężenia cynku w moczu.

Nieskuteczność początkowej fazy leczenia rozpoznaje się w przypadku progresji klinicznej choroby (dekompensacja metaboliczna wątroby, narastanie objawów neurologiczno-psychiatrycznych) lub braku poprawy wskaźników laboratoryjnych, zwłaszcza zmniejszenia aktywności aminotransferaz. Poprawa lub ustąpienie objawów neurologicznych zajmuje czasem ponad 2–3 lata. Istotne zmniejszenie lub pełna normalizacja aktywności aminotransferaz powinny nastąpić po kilku tygodniach od rozpoczęcia leczenia, natomiast normalizacja wskaźników syntezy wątrobowej (stężenie albuminy, INR) następuje po 3–18 miesiącach leczenia. W dłuższej perspektywie czasowej metodami przydatnymi w ocenie regresji włóknienia wątrobowego mogą być nieinwazyjne

badania: wskaźniki APRI, FIB-4 oraz elastografia wątroby. W przypadku niespójnych wyników badań oceniających włóknienie wątroby należy rozważyć wykonanie biopsji. Pacjent jest potencjalnym kandydatem do przeszczepienia wątroby, jeśli nie obserwuje się obniżenia punktacji MELD poniżej 15.

Przeszczepienie wątroby

Dwa podstawowe wskazania do przeszczepienia wątroby w ChW to schyłkowa niewydolność narządu w przebiegu marskości oraz ostra niewydolność wątroby. Bardzo rzadko wskazaniem do transplantacji jest rak wątrobowokomórkowy występujący w marskiej wątrobie, jeżeli rozmiar guza mieści się w powszechnie zaakceptowanych kryteriach i nie stwierdzono pozawątrobowych ognisk nowotworu.⁵⁸

Najczęstszą przyczyną zaawansowanej niewydolności wątroby wtórnej do marskości jest późne rozpoznanie etiologii choroby lub nieregularne przyjmowanie leków przez pacjenta. Typowe objawy kliniczne to żółtaczka, wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa czy krwawienie z żyłaków przełyku/żołądka. Dodatkowo można obserwować hemolizę oraz małą aktywność ALP w surowicy.⁴⁸ O umieszczeniu pacjenta na liście oczekujących na przeszczepienie i jego miejscu na tej liście decyduje najczęściej wynik wskaźnika MELDNa.

W przypadkach ostrej niewydolności wątroby należy jak najszybciej włączyć leczenie chelatujące. Ostatnio zwrócono uwagę na potencjalną skuteczność serii plazmaferaz leczniczych, które mogą stanowić leczenie pomostowe przed przeszczepieniem wątroby. U pacjentów z objawami encefalopatii ryzyko zgonu bez transplantacji jest bardzo duże. Tacy pacjenci powinni być jak najszybciej umieszczani na liście do pilnego przeszczepienia wątroby. U chorych bez objawów encefalopatii bardzo przydatne w podjęciu decyzji o skierowaniu do transplantacji są przeznaczone dla ChW punktowe modele prognostyczne, takie jak New Wilson Index (NWI)¹⁵ (tab. 6). Wynik ≥ 11 punktów wiąże się z dużym ryzykiem zgonu i wskazuje na konieczność leczenia przeszczepieniem wątroby. U chorych z ostrą niewydolnością wątroby stosuje się ponadto typowe kryteria King's College,

Tabela 6. New Wilson Index (NWI)

Punkty	Bilirubina mg/dl ($\mu\text{mol/l}$)	INR	AST (IU/l)	Leukocyty (tys. $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Albumina (mg/dl)
0	$\leq 5,8$ (≤ 100)	$< 1,3$	0–100	0–6,7	$\geq 4,5$
1	5,9–8,7 (101–150)	1,3–1,6	101–150	6,8–8,3	3,4–4,4
2	8,8–11,7 (151–200)	1,7–1,9	151–200	8,4–10,3	2,5–3,3
3	11,8–17,5 (201–300)	2,0–2,4	201–300	10,4–15,3	2,1–2,4
4	$> 17,5$ (> 300)	$\geq 2,5$	> 300	$> 15,3$	$< 2,1$

na podstawie 15. poz. piśmiennictwa

► Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące przeszczepienia wątroby w chorobie Wilsona

- Przeszczepienie wątroby należy rozważyć w zdekompensowanej marskości wątroby oraz w ostrej niewydolności wątroby.
- Decyzję o transplantacji powinno się podjąć niezwłocznie w przypadku ostrej niewydolności wątroby z encefalopatią wątrobową lub ≥ 11 pkt w New Wilson Index.
- Przeszczepienie wątroby u pacjentów ze stabilną funkcją wątroby i nasilonymi objawami neurologicznymi powinno być rozważane przez zespoły wielodyscyplinarne indywidualnie w każdym przypadku i po uprzedniej próbie leczenia zmniejszającego zawartość miedzi w organizmie.
- Opieka potransplantacyjna powinna być prowadzona zgodnie ze standardami obowiązującymi w innych chorobach wątroby.
- Po przeszczepieniu wątroby nie jest potrzebne leczenie zmniejszające zawartość miedzi w organizmie.

służące do kwalifikacji do leczenia transplantacją wątroby w ostrej niewydolności narządu.⁵⁹ Brak rozpoznania przyczyny ostrej niewydolności wątroby nie przekreśla możliwości przekazania choro- go do ośrodka przeszczepowego, wręcz przeciwnie, z uwagi na niepomysłne rokowanie.

Kwalifikacja do przeszczepienia wątroby u pacjentów ze stabilną funkcją wątroby i objawami neurologicznymi o różnym stopniu nasilenia pozostaje kontrowersyjna i powinna odbywać się na indywidualnych zasadach, po konsultacji zespołu wielodyscyplinarnego, składającego się z hepatologa, neurologa i chirurga.^{48,60} Stwierdzono, że u części chorych na ChW, którym przeszczepiono wątrobę ze wskazań hepatologicznych, objawy neurologiczne ulegały częściowej reduk-

cji. W badaniu retrospektywnym poddano analizie 18 pacjentów z marskością wątroby i szybko nasilającymi się objawami neurologicznymi nieodpowiadającymi na leczenie chelatujące; u wszystkich przeszczepiono wątrobę, a po zabiegu obserwowano istotne zmniejszenie się objawów neurologicznych. Odsetek 5-letnich przeżyć w tej grupie wynosił 72%, ponieważ 4 pacjentów zmarło z powodu powikłań związanych pośrednio lub bezpośrednio z transplantacją.⁶¹ Przeżywalność 5- i 10-letnia po przeszczepieniu wątroby z powodu ChW w ostatnim 20-leciu znacznie się poprawiła i wynosi aktualnie odpowiednio 88% i 82%.^{62,63}

Opieka potransplantacyjna nie różni się od stosowanej u chorych po przeszczepieniu wątroby z innych wskazań niż ChW. Ponieważ transplantacja usuwa defekt odpowiedzialny za kumulację miedzi w organizmie, po przeszczepieniu wątroby nie jest potrzebne leczenie chelatujące.

■ Ciąża u pacjentki z chorobą Wilsona

O ile jest to możliwe, u pacjentek z ChW ciążę należy planować, aby umożliwić optymalne przygotowanie w zakresie farmakoterapii, ustalenie miejsca prowadzenia ciąży oraz ewentualnych konsultacji w zakresie badań genetycznych partnera.³ Płodność skutecznie leczonych kobiet i mężczyzn z wczesną postacią wątrobową ChW jest podobna jak w populacji osób zdrowych.⁶⁴ Zaawansowana, zdekompensowana marskość wątroby w przebiegu ChW może natomiast stanowić przeciwwskazanie do ciąży.

Pacjentki z ChW będące w ciąży powinny niezwłocznie się zgłosić na wizytę do lekarza prowadzącego. Farmakoterapię w trakcie ciąży należy kontynuować, ponieważ odstawienie leczenia może spowodować gwałtowne pogorszenie się stanu klinicznego i się go nie zaleca.⁴⁸ Leki chelatujące – DPA (kategoria D wg amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków [FDA]) i trientyna (kategoria C wg FDA) – stosowane w dużych dawkach wykazywały działanie teratogenne w badaniach na zwierzętach oraz u ludzi, ograniczone dane sugerują jednak, że stosowanie tych leków w standardowych dawkach jest bezpieczne dla płodu i matki. Dlatego w zależności od wyjścio-

wego schematu leczenia leczenie można zmodyfikować. W przypadku DPA lub trientyny rozważa się zmniejszenie dawki do 50% w I trymestrze.^{3,48} Sole cynku uważa się za najbardziej bezpieczną terapię ChW w trakcie ciąży, dlatego dla kobiet planujących ciążę opcją z wyboru może być zmiana leczenia z terapii chelatującej na sole cynku. Taką decyzję należy podjąć z wyprzedzeniem umożliwiającym osiągnięcie stabilnej dawki leku, dla której skuteczność została potwierdzona badaniami laboratoryjnymi. Rekomenduje się monitorowanie funkcji wątroby w celu oceny skuteczności terapii w czasie ciąży.

Ograniczone dane wskazują, że nie ma istotnego przenikania leków chelatujących do mleka kobiecego, jak i istotnego wpływu tych leków na stężenie cynku w mleku kobiecym. Przyjmowanie cynku w trakcie karmienia wiązało się z większym stężeniem cynku w mleku kobiecym, jednak według opublikowanych danych nie wpłynęło to negatywnie na rozwój dzieci.⁶⁵ Stąd nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do karmienia piersią przez pacjentkę z ChW.

Choroba Wilsona u dzieci i przekazywanie opieki

Obraz ChW jest różnorodny i nawet u rodzeństwa może ona przebiegać inaczej.⁴⁵ Pierwszymi objawami u dzieci są najczęściej hepatomegalia (niekiedy ze splenomegalią), zapalenie wątroby i rzadko ostra niewydolność wątroby. Najczęściej jednak chorobę wykrywa się przypadkowo, w trakcie diagnostyki dziecka z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz w surowicy lub – rzadziej – z powodu hiperbilirubinemii. U dzieci rzadko obserwuje się zaburzenia neurologiczne, takie jak drżenie, dyzartria, dystonia, opóźnienie nauki w szkole, zmiany w zachowaniu. Niezwykle rzadko stwierdza się pierścień Kaysera i Fleischera. Praktycznie ChW nie jest rozpoznawana w 1. roku i rzadko przed 10. rż. Kazuistycznie opisywano objawy uszkodzenia wątroby w wieku 3 lat (hepatosplenomegalia, wodobrzusze). Stłuszczenie wątroby u szczupłego pacjenta powinno być analizowane pod kątem ChW. Nieleczona ChW ma zazwyczaj charakter postępującego uszkodzenia wątroby.¹⁵

► Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące ciąży u pacjentek z chorobą Wilsona

- Leczenie zmniejszające zawartość miedzi w organizmie należy kontynuować u kobiet w ciąży.
- Z uwagi na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków chelatujących dla kobiet planujących ciążę opcją może być zmiana leczenia na sole cynku.
- Rekomenduje się monitorowanie funkcji wątroby w celu oceny skuteczności terapii w czasie ciąży w porozumieniu z ośrodkiem prowadzącym leczenie choroby Wilsona.

Należy podkreślić mniejszą czułość testów diagnostycznych u małych dzieci, ponieważ na przykład wydalanie miedzi z moczem zależy m.in. od stopnia nagromadzenia miedzi w organizmie, który pośrednio odpowiada czasowi trwania choroby. U małych dzieci pojawiają się dodatkowe problemy techniczne związane z prowadzeniem dobowej zbiórki moczu i wykonaniem niektórych innych badań.

Leczenie ChW u dzieci, podobnie jak u dorosłych, opiera się na lekach chelatujących miedź (DPA, trientina).⁶⁶ Działania uboczne DPA (białkomocz, obrzęki, supresja szpiku) ujawniają się rzadko, jednak niekiedy wymagają zmiany leczenia. Może dojść do nasilenia objawów neurologicznych i dlatego stopniowo zwiększa się dawkę DPA od włączenia leczenia (3–4 tyg.). Alternatywnie stosuje się preparaty cynku (siarczan i octan cynku), które rzadziej wywołują działania niepożądane i są bezpieczniejsze dla dzieci.⁵² Siarczan cynku częściej powoduje działania uboczne w postaci nudności, bólu brzucha, a nawet owrzodzeń żołądka i dwunastnicy⁵⁵, jednak ze względu na niższą cenę jest w Polsce częściej stosowany niż octan cynku. Dawkowanie leków stosowanych u dzieci przedstawiono w tabeli 4.

Leczenie wymaga monitorowania wydalania miedzi z moczem i stężenia cynku (jeśli chory przyjmuje preparat cynku) oraz działań niepożądanych leków.

W ostrej niewydolności wątroby z encefalopatią wątrobową leczeniem z wyboru jest przeszczepienie wątroby. Ostłą niewydolność wątroby bez encefalopatii w wielu przypadkach można

► Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania w chorobie Wilsona u dzieci

- U dzieci diagnostykę w kierunku choroby Wilsona należy rozważać po 1. rz.
- U dzieci należy stosować badania diagnostyczne jak u chorych dorosłych, z uwzględnieniem wieku i mniejszej czułości testów.
- Leczenie zmniejszające zawartość miedzi w organizmie należy prowadzić u dzieci podobnie jak u osób dorosłych, z uwzględnieniem wieku i masy ciała.

skutecznie leczyć farmakologicznie (za pomocą leków chelatujących), jednak część pacjentów wymaga przeszczepienia wątroby.¹⁵ U dzieci z ostrą niewydolnością wątroby w przebiegu ChW również stosuje się NWI (tab. 6) dla oceny wskazań do przeszczepienia wątroby; wartości ≥ 11 punktów można uznać za wskazanie do przeszczepienia wątroby.

Szczególnym wyzwaniem jest przekazywanie pacjenta pediatrycznego pod opiekę internistyczną. Nie opublikowano doświadczeń odnoszących się bezpośrednio do ChW, jednak stanowisko European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) dotyczące różnych chorób wątroby odnosi się również do ChW.⁶⁷ Wskazana jest współpraca ośrodków pediatrycznego i internistycznego mających doświadczenie w opiece nad chorymi na ChW, stworzenie metod komunikacji i przygotowanie pacjenta do samodzielności i opieki w ośrodku internistycznym. Do przekazania opieki dochodzi zwykle między 15. a 23. rz., różnie u poszczególnych chorych. W tym czasie należy wzmacniać świadomość pacjenta w zakresie istoty choroby, celu leczenia oraz uświadamiać pacjentowi rosnącą odpowiedzialność za własne leczenie. Pomocne mogą się okazać konsultacje psychologiczne, jak i specjalne programy przekazywania chorych między ośrodkami.

Jakość życia

Zróznicowane objawy oraz heterogenny przebieg kliniczny ChW są powodem zmiennego wpływu tej choroby na jakość życia chorych. Jednak uważa się, że jakość życia pacjentów z ChW jest istotnie gorsza w porównaniu z populacją osób zdrowych.⁶⁸

Szczególnie zagrożeni są pacjenci z postacią neurologiczną i psychiatryczną ChW, u których jakość życia jest niższa niż u pacjentów z izolowaną postacią wątrobową.^{48,68} Jednym z kluczowych czynników negatywnie wpływających na jakość życia jest współwystępowanie choroby afektywnej dwubiegunowej oraz zaburzeń snu, które są zdecydowanie częstsze w ChW niż w populacji ogólnej.⁶⁹ Jakość życia chorych na ChW po przeszczepieniu wątroby jest podobna jak w populacji ogólnej.⁴

W polskim badaniu obejmującym 50 dzieci z ChW w wieku 7–18 lat ustalono, że zaburzenia emocjonalne z grupy internalizujących, takie jak smutek i przygnębienie, prowadzące do wycofania społecznego, są istotnym czynnikiem prognostycznym jakości życia. Najlepszą jakość życia odnotowano w grupie dzieci z częstszym występowaniem zaburzeń eksternalizujących, takich jak impulsywność, zachowania nieadekwatne do sytuacji czy nadpobudliwość psychoruchowa.⁷⁰ Ocena pod tym kątem może pomóc klinicyście we wstępnej identyfikacji chorych zagrożonych obniżoną jakością życia.

Przestrzeganie zaleceń

Przestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym systematyczne przyjmowanie leków, ma zasadnicze znaczenie w każdej chorobie przewlekłej, również w ChW, której leczenie trwa przez całe życie. Szczególnym wyzwaniem jest przestrzeganie zaleceń przez chorych na ChW bez objawów klinicznych, u których terapię stosuje się w celu uniknięcia ujawnienia się choroby, a zalecane leczenie często nie jest odpowiednio przyjmowane przez pacjentów, co prowadzi do nasilenia objawów choroby.⁷¹ Kluczowym aspektem w dążeniu do lepszego przestrzegania zaleceń jest edukacja pacjentów – dokładne wytłumaczenie istoty choroby i wpływu leczenia na jej przebieg. Pacjent powinien znać plan leczenia i możliwe leki alternatywne oraz mieć świadomość konsekwencji zdrowotnych nieprzyjmowania przepisanego leku, które mogą się pojawić po około 3–6 miesiącach.⁴⁸ Jeśli ChW została rozpoznana w dzieciństwie, ważny jest okres przekazania z opieki pediatrycznej do opieki dorosłych (p. wyżej).

PIŚMIENNICTWO

- Tao T.Y., Gitlin J.D.: Hepatic copper metabolism: insights from genetic disease. *Hepatology*, 2003; 37: 1241–1247
- Lutsenko S., Petris M.J.: Function and regulation of the mammalian copper-transporting ATPases: insights from biochemical and cell biological approaches. *J. Membr. Biol.*, 2003; 191: 1–12
- European Association for the Study of the Liver (EASL): EASL-ERN Clinical Practice Guidelines on Wilson's disease. *J. Hepatol.*, 2025
- Litwin T., Antos A., Smolinski L.: Wilson's Disease – an early diagnosis to improve outcomes. *United European Gastroenterol. J.*, 2023; 11: 1024–1025
- Sandahl T.D., Laursen T.L., Munk D.E. i wsp.: The prevalence of Wilson's disease: an update. *Hepatology*, 2020; 71: 722–732
- Ferenci P.: Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. *Hum. Genet.*, 2006; 120: 151–159
- Collet C., Laplanche J.L., Page J. i wsp.: High genetic carrier frequency of Wilson's disease in France: discrepancies with clinical prevalence. *BMC Med. Genet.*, 2018; 19: 143
- Holtzman N.A., Gaumnitz B.M.: Studies on the rate of release and turnover of ceruloplasmin and apoceruloplasmin in rat plasma. *J. Biol. Chem.*, 1970; 245: 2354–2358
- Ferenci P., Członkowska A., Merle U. i wsp.: Late-onset Wilson's disease. *Gastroenterology*, 2007; 132: 1294–1298
- Nilles C., Obadia M.A., Sobesky R. i wsp.: Diagnosis and outcomes of late-onset Wilson's disease: a national registry-based study. *Mov. Disord.*, 2023; 38: 321–332
- 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: 115–120
- Gow P.J., Smallwood R.A., Angus P.W. i wsp.: Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut*, 2000; 46: 415–419
- Saito T.: Presenting symptoms and natural history of Wilson disease. *Eur. J. Pediatr.*, 1987; 146: 261–265
- Berman D.H., Leventhal R.I., Gavalier J.S. i wsp.: Clinical differentiation of fulminant Wilsonian hepatitis from other causes of hepatic failure. *Gastroenterology*, 1991; 100: 1129–1134
- Dhawan A., Taylor R.M., Cheeseman P.: Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl.*, 2005; 11: 441–448
- Członkowska A., Litwin T., Dusek P. i wsp.: Wilson disease. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2018; 4: 21
- Członkowska A., Litwin T., Dzieżyc K. i wsp.: Characteristics of a newly diagnosed Polish cohort of patients with neurological manifestations of Wilson disease evaluated with the Unified Wilson's Disease Rating Scale. *BMC Neurol.*, 2018; 18: 34
- Członkowska A., Niewada M., Litwin T. i wsp.: Seven decades of clinical experience with Wilson's disease: report from the national reference centre in Poland. *Eur. J. Neurol.*, 2024; 31: e15646
- Litwin T., Dusek P., Antos A. i wsp.: Tackling the neurological manifestations in Wilson's disease – currently available treatment options. *Expert Rev. Neurother.*, 2023; 23: 1249–1259
- Mura G., Zimbrea P.C., Demelia L., Carta M.G.: Psychiatric comorbidity in Wilson's disease. *Int. Rev. Psychiatry*, 2017; 29: 445–462
- Zimbrea P., Seniow J.: Cognitive and psychiatric symptoms in Wilson disease. *Handb. Clin. Neurol.*, 2017; 142: 121–140
- Chevalier K., Mauget-Fayssat M., Vasseur V. i wsp.: Eye involvement in Wilson's disease: a review of the literature. *J. Clin. Med.*, 2022; doi: 10.3390/jcm11092528
- Członkowska A.: A study of haemolysis in Wilson's disease. *J. Neurol. Sci.*, 1972; 16: 303–314
- Członkowska A., Schilsky M.L.: Wilson disease. *Handbook of clinical neurology volume 142, 3rd series*. Amsterdam, Netherlands, Elsevier, 2017: 157–171
- Członkowska A., Tarnacka B., Moller J.C. i wsp.: Unified Wilson's Disease Rating Scale – a proposal for the neurological scoring of Wilson's disease patients. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2007; 41: 1–12
- Broniek-Kowalik K., Dzieżyc K., Litwin T. i wsp.: Anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT) as a new method of detecting copper deposits forming the Kayser-Fleischer ring in patients with Wilson disease. *Acta Ophthalmol.*, 2019; 97: e757–e760
- Jańczyk W., Biera J.B., Trojanowska I. i wsp.: Prevalence and significance of autoantibody seropositivity in children with Wilson's disease. *Diagnostics (Basel)*, 2023; doi: 10.3390/diagnostics13040768
- Ryan A., Nevitt S.J., Tuohy O., Cook P. c. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2019; 97: e757–e760
- Mak C.M., Lam C.W., Tam S.: Diagnostic accuracy of serum ceruloplasmin in Wilson disease: determination of sensitivity and specificity by ROC curve analysis among ATP7B-genotyped subjects. *Clin. Chem.*, 2008; 54: 1356–1362
- Nicastro E., Ranucci G., Vajro P. i wsp.: Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease. *Hepatology*, 2010; 52: 1948–1956
- Duncan A., Yacoubian C., Beetham R. i wsp.: The role of calculated non-caeruloplasmin-bound copper in Wilson's disease. *Ann. Clin. Biochem.*, 2017; 54: 649–654
- Poujois A., Troceno J.M., Djebrani-Oussedik N. i wsp.: Exchangeable copper: a reflection of the neurological severity in Wilson's disease. *Eur. J. Neurol.*, 2017; 24: 154–160
- Martins da Costa C., Baldwin D., Portmann B. i wsp.: Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. *Hepatology*, 1992; 15: 609–615
- Członkowska A., Rodo M., Wierchowska-Ciolek A. i wsp.: Accuracy of the radioactive copper incorporation test in the diagnosis of Wilson disease. *Liver Int.*, 2018; 38: 1860–1866
- Fanni D., Guido M., Gerosa C. i wsp.: Liver changes in Wilson's disease: the full spectrum. A report of 127 biopsies from 43 patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2021; 25: 4336–4344
- Liggi M., Mais C., Demutras M. i wsp.: Uneven distribution of hepatic copper concentration and diagnostic value of double-sample biopsy in Wilson's disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2013; 48: 1452–1458
- Wiethoff H., Mohr I., Fichtner A. i wsp.: Metallothionein: a game changer in histopathological diagnosis of Wilson disease. *Histopathology*, 2023; 83: 936–948
- Smallwood R.A., Williams H.A., Rosenoer V.M., Sherlock S.: Liver-copper levels in liver disease: studies using neutron activation analysis. *Lancet*, 1968; 2: 1310–1313
- Kluska A., Kulecka M., Litwin T. i wsp.: Whole-exome sequencing identifies novel pathogenic variants across the ATP7B gene and some modifiers of Wilson's disease phenotype. *Liver Int.*, 2019; 39: 177–186
- Członkowska A., Rodo M., Gajda J. i wsp.: Very high frequency of the His1069Gln mutation in Polish Wilson disease patients. *J. Neurol.*, 1997; 244: 591–592
- Jardel A., Bonnet C., Frismand-Kryloff S. i wsp.: Next-generation sequencing: a decisive diagnostic aid for atypical Wilson's disease. *J. Neurol.*, 2022; 269: 6664–6666
- Redzia-Ogrodnik B., Członkowska A., Bembek J. i wsp.: Brain magnetic resonance imaging and severity of neurological disease in Wilson's disease – the neuroradiological correlations. *Neurol. Sci.*, 2022; 43: 4405–4412
- Redzia-Ogrodnik B., Członkowska A., Antos A. i wsp.: Pathognomonic neuroradiological signs in Wilson's disease – truth or myth? *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2023; 107: 105247
- Dusek P., Smolinski L., Redzia-Ogrodnik B. i wsp.: Semiquantitative scale for assessing brain MRI abnormalities in Wilson disease: a validation study. *Mov. Disord.*, 2020; 35: 994–1001
- Ferenci P., Caca K., Loudianos G. i wsp.: Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int.*, 2003; 23: 139–142
- Korman J.D., Volenberg I., Balko J. i wsp.: Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology*, 2008; 48: 1167–1174
- Schilsky M.L.: Long-term outcome for Wilson disease: 85% good. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2014; 12: 690–691
- Schilsky M.L., Roberts E.A., Bronstein J.M. i wsp.: 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*, 2022
- Kukovetz W.R., Beubler E., Kreuzig F. i wsp.: Bioavailability and pharmacokinetics of D-penicillamine. *J. Rheumatol.*, 1983; 10: 90–94
- Bergstrom R.F., Kay D.R., Harkcom T.M., Wagner J.G.: Penicillamine kinetics in normal subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1981; 30: 404–413
- Brewer G.J., Terry C.A., Aisen A.M., Hill G.M.: Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch. Neurol.*, 1987; 44: 490–493
- Wiggelinkhuizen M., Tilanus M.E., Bollen C.W., Houwen R.H.: Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2009; 29: 947–958
- Lu J., Poppitt S.D., Othman A.A. i wsp.: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and metabolism of triethylenetetramine in healthy human participants: an open-label trial. *J. Clin. Pharmacol.*, 2010; 50: 647–658
- Schilsky M.L., Członkowska A., Zuin M. i wsp.: Trientine tetrahydrochloride versus penicillamine for maintenance therapy in Wilson disease (CHELATE): a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, 2022; 7: 1092–1102
- Wiernicka A., Janczyk W., Dadalski M. i wsp.: Gastrointestinal side effects in children with Wilson's disease treated with zinc sulphate. *World J. Gastroenterol.*, 2013; 19: 4356–4362
- Członkowska A., Gajda J., Rodo M.: Effects of long-term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate. *J. Neurol.*, 1996; 243: 269–273
- Socha P., Członkowska A., Janczyk W., Litwin T.: Wilson's disease – management and long term outcomes. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2022; 56–57: 101768
- Heimbach J.K., Kulik L.M., Finn R.S. i wsp.: AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2018; 67: 358–380
- European Association for the Study of the Liver (EASL): EASL clinical practical guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J. Hepatol.*, 2017; 66: 1047–1081
- Litwin T., Bembek J., Antos A. i wsp.: Liver transplantation as a treatment for Wilson's disease with neurological presentation: a systematic literature review. *Acta Neurol. Belg.*, 2022; 122: 505–518

► cd. na s. 61

►► cd. ze s. 41

Postępowanie w chorobie Wilsona

61. Poujois A., Sobesky R., Meissner W.G. i wsp.: Liver transplantation as a rescue therapy for severe neurologic forms of Wilson disease. *Neurology*, 2020; 94: e2189–e2202
62. Guillaud O., Dumortier J., Sobesky R. i wsp.: Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: experience in France. *J. Hepatol.*, 2014; 60: 579–589
63. Ferrarese A., Morelli M.C., Carrai P. i wsp.: Outcomes of liver transplant for adults with Wilson's disease. *Liver Transpl.*, 2020; 26: 507–516
64. Iorio G.G., Conforti A., Vallone R. i wsp.: Reproductive function of long-term treated patients with hepatic onset of Wilson's disease: a prospective study. *Reprod. Biomed. Online*, 2021; 42: 835–841
65. Kodama H., Anan Y., Izumi Y. i wsp.: Copper and zinc concentrations in the breast milk of mothers undergoing treatment for Wilson's disease: a prospective study. *BMJ Paediatr. Open*, 2021; 5: e000948
66. Socha P., Jańczyk W., Dhawan A. i wsp.: 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: 334–344
67. Vajro P., Fischler B., Burra P. i wsp.: The health care transition of youth with liver disease into the adult health system: position paper from ESPGHAN and EASL. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2018; 66: 976–990
68. Balijepalli C., Yan K., Gullapalli L. i wsp.: Quality of life in Wilson's disease: a systematic literature review. *J. Health Econ. Outcomes Res.*, 2021; 8: 105–113
69. Carta M., Mura G., Sorbello O. i wsp.: Quality of life and psychiatric symptoms in Wilson's disease: the relevance of bipolar disorders. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health*, 2012; 8: 102–109
70. Biernacka M., Jakubowska-Winecka A., Biernacki M. i wsp.: Internalizing and externalizing behaviors in children and adolescents with Wilson's disease in the context of quality of life. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2024; 79: 206–212
71. Dzieżyc K., Karliński M., Litwin T., Czulonkowska A.: Compliant treatment with anti-copper agents prevents clinically overt Wilson's disease in pre-symptomatic patients. *Eur. J. Neurol.*, 2014; 21: 332–337