БОЛЕСТ НА WILSON

Диагностичен и терапевтичен алгоритъм (консенсус)

Хепатолентикуларната дегенерация е описана за първи път през 1912 година от Kinnear Wilson. Той определя болестта като « фамилно неврологично заболяване, характеризиращо се с прогресивна лентикуларна дегенерация и фатален край. Болестта се придружава се от хронично чернодробно увреждане, прогресиращо към цироза». Болестта на Wilson няма характерно географско разпределение. Честотата й е ниска- засяга около 30 индивиди на 1 милион население. Проявява се в млада възраст- между 3 и 45 години.

Болестта на Wilson. е автозомно рецесивно заболяване, свързано с генетичен дефект в ATP7B гена, кодиращ синтеза на специфичен трансмембранен преносител, свързан с транспорта на медния йон през мембраната на хепатоцитите към жлъчните каналчета. Чернодробното увреждане се дължи на отлагане на токсичен меден йон в чернодробния паренхим. Генетичният дефект в ATP7B гена се съпътства от дефектен синтез на церулоплазмин (апоцерулоплазмин), който има скъсен плазмен полуживот и показва ниски стойности при изследване в серума. Отлагането на медни йони в мозъка, бъбреците и кореята определя разнообразния клиничен спектър на болестта (табл.1)

Табл.1 Спектър на клиничните прояви при болестта на Wilson

Чернодробно увреждане	Безсимптомна хепатомегалия Изолирана спленомегалия Повишени трансаминази Стеатоза на черния дроб Остър хепатит Фулминантна чернодробна недостатъчност
Неврологични прояви	Тремор, некоординирани движения Дизартрия Ригидност, дистония Псевдобулбарна пареза Мигрена, главоболие безсъние
Очни прояви	Пръстен на Kayser-Fleischer
Психични прояви	Депресия Неврози Промени на личността психози
Други системи	Бъбречни увреждания-аминацидурия, нефролитиаза Остеопороза, артрити Кардиомиопатия, ритъмни нарушения на сърцето Панкреатити Хипопаратиреоидизъм Менструални нарушения, стерилитет, спонтанни аборти

Пациенти с неалкохолен стеатохепатит, както и такива с автоимунен хепатит, които не се влияят от конвенционалната кортикостероидна терапия, трябва да се изследват за болест на Wilson. Болестта на Wilson трябва да се подозира при всеки пациент с фулминантна чернодробна недостатъчност и Coombs- негативна вътресъдова хемолиза, умерено повишени серумни трансаминази ниска алкална фосфатаза и отношение на алкалната фосфатаза спрямо серумния билирубин, по-малко от 2.

Изследвания:

Пръстен на Kayser- Fleischer

За Болестта на Wilson са подозрителни всички пациенти на възраст между 3 и 45 години с неясно чернодробно увреждане. При тези болни е задължително провеждането на офталмологично изследване за наличие на пръстена на Kayser- Fleischer ("slit-lamp examination"от опитен специалист). Липсата на пръстена на Kayser- Fleischer не изключва наличието на болестта на Wilson, дори при болни с водеща неврологична симптоматика.

Серумен церулоплазмин

Изследване на серумния церулоплазмин е показано при всички случаи с неясни чернодробни, неврологични и психични прояви, особено когато се касае за млади хора и деца. Диагнозата е сигурна при нива на церулоплазмина < 50 mg/L (< 5 mg/dL). Нормалните стойности не изключват диагнозата.

Серумна мед и екскреция на медта в 24-часова урина

При болестта на Wilson серумната мед обикновено е намалена. Нормалните стойности не изключват болестта. Базалнта 24-часова екскреция на мед в урината при болестта на Wilson надвишава 100μg (1.6 μmoles). Стойноси от порядъка на 40 μg (>0.6 μmoles или > 600 nmoles) не изключват заболяването и изискват допълнителни изследвания.

Провокационен тест с D- Penicillamine при деца

Повишаване на медната екскреция > 1600 μg/ 24-часова урина (> 25 μmoles/24 часа) след прием на 500 mg D-Penicillamine в началото на опита и 12 часа по-късно потвърждава диагнозата. При възрастни провокационният тест не е показателен.

Съдържание на мед в чернодробен биоптат

Показателно е съдържанието на > 250 μg мед на 1 g сухо тегло. При нелекувани пациенти диагнозата се изключва при наличие на < 40-50 μg мед на 1 g сухо тегло.

Неврологична консултация и МРТ на главен мозък.

Болни с неврологични прояви, съвместими с клиничната картина при болест на Wilson, подлежат на неврологична консултация и МРТ на главен мозък.

Генетични изследвания

В специализирани лаборатории се прилага хаплотипен анализ за фамилен скрининг на болестта. Всички роднини по права линия на всеки новооткрит болен с болестта на Wilson, са показани за генетичен анализ.

Лечение

В клиничната практика за лечение на болестта на Wilson се използват 2 групи лекарства:

1. Хелатори, повишаващи отделянето на медта в урината с 2 основни представители- пенициламин и триентин

2. Металотионеини, блокиращи чревната абсорбция на медта с основен представтел- цинк.

D-Penicillamine

Пенициламинът е хелатор, провокиращ повишена екскреция на медта в урината.

Дозиране: лечението започва с малки дози (250- 500 mg/дневно) като дозата се повишава стъпаловидно с 250 mg на 4-7 дни , до достигане на максимална доза от 1000- 1500 mg дневно, разделена в 2 до 4 приема. Поддържащата дозировка е 750- 1000 mg / дневно разделена в два приема. D-Penicillamine се приема 1 час преди хранене или 2 часа след хранене, тъй като храната подтиска абсорбцията на хелатора.

Проследяване на ефекта от лечението : лечението е ефективно при отделяне на 200- 500 μg (3-8 μmoles) мед в 24/часова урина на фона на провежданото лечение. Концентрацията на не-свързаната с церулоплазмина мед в серума намалява при ефективно лечение. Клиничен ефект при болни с декомпенсирано чернодробно заболяване може да се отчете след втория месец от започване на лечението.

Заместително лечение: прилага се пиридоксин в доза 25- 50 mg дневно.

Ранни странични ефекти от лечението :фебрилитет, кожни обриви, лимфаденопатия, неутропения, тромбоцитопения, протеинурия през първите 1-3 седмици от лечението. При прояви на хиперсензибилизация лечението се спира. В 10%-50% от случаите неврологичната симптоматика се влошава при започване на лечението.

Късни странични прояви : нефротоксичен ефект, " lupus-like" синдром , Goodpasture syndrome, подтискане на костния мозък с прояви на тромбоцитопения и тотална аплазия, пемфигус, лихен планус, афтозен стоматит. При прояви на нефротоксичност лечението се спира незабавно. При други странични прояви може да се опита лечение с кортикостероиди.

Trientine (triethylene tetramine dihydrochloride)

Триентинът е хелатор, провокиращ повишена екскреция на медта в урината. Прилага се при непоносимост към пенициламин, при данни за бъбречно заболяване, тромбоцитопения, автоимунни прояви и при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване. При лечение с триентин се наблюдава по-рядко влошаване на неврологичната симптоматика, в сравнение с пенициламина.

Дозиране: терапевтичната доза на триентина е 750- 1500 mg/ дневно, разпределена в 2 до 3 приема, а поддържащата доза е 750- 1000 mg дневно. Прилага се 1 час преди , или 2 часа след хранене, тъй като приемът

с храна намалява резорбцията му.

Проследяване на ефекта от лечението: лечението е ефективно при отделяне на 200-500 μg (3-8 μmoles) мед в 24/часова урина на фона на провежданото лечение. Концентрацията на не-свързаната с церулоплазмина мед в серума намалява при ефективно лечение

Странични ефекти: при лечение с триентин рядко са наблюдавани хиперсензитивни реакции, панцитопения. Триентинът е хелатор и на желязото, поради което не може да се прилага успоредно с препарати за лечение на железен дефицит.

Цинк.

Цинкът индуцира чревната продукция на металотионеини, които блокират резорбцията на медния йон.

Дозиране: прилага се 150 mg/ дневно, разпределени в 3 приема преди или след хранене.

Проследяване на ефекта от лечението: проследява се куприурията в 24- часова урина. Лечението е ефективно при отделяне на < 75 μg (1.2 μmoles) мед в 24/часова урина на фона на провежданото лечение. Концентрацията на не-свързаната с церулоплазмина мед в серума намалява при ефективно лечение

Странични ефекти: наблюдавани са гастрити, подтискане на хемотаксиса на левкоцитите, повишаване на серумната липаза и амилаза, без клинични данни за панкреатит. При лечение с цинк не е наблюдавано влошаване на неврологичнатасимптоматика, нито увреждане на бъбречната функция.

Tetrathiomolybdate.

Той е хелатор за начално лечение при болни с водеща неврологична симптоматика. При лечение с tetrathiomolybdate не е наблюдавано млошаване на неврлогичната симптоматика, а серумните концентрации на не-свързаната с церулоплазмина мед в серума намалява през първите 8 седмици от започване на лечението.

Лечение в специални групи от пациенти

Пациенти без клинични оплаквания

При новооткрити носители на генетичен дефект, които нямат клинични прояви се прилага се лечение с D-Penicillamine или цинк за предотвратяване на клиничните прояви и прогресията на болестта.

Поддържаща терапия

След ефективно лечение с хелатори в продължение най-малко на 1 година, може да се опита поддържащо лечение с цинк. Цинкът е слабо токсичен, в сравнние с пенициламина и триентина и притежава по- малко странични ефекти.

Фулминантна чернодробна недостатъчност. Показана е чернодробна трансплантация

Бременни

Дозировката на пенициламинът и триентина се намалява с 25% до 50% в последния триместър на бременността. Показано е родоразрешение чрез цезарово сечение. Дозовата редукция на хелаторите осигурява по-добро зарастване на опертивната рана. Ограничава се и токсичният ефект на хелаторите спрямо плода. Цинковите соли нямат токсичен ефект и тяхната дозировка не налага сериозна редукция.

Проследяване на пациентите:

1.При започване на лечение с хелатори всяка седмица се проследява кръвната картина с диференциално броене и урината за наличие на протеинурия.

2. Клиничен преглед, кръвна картина с диференциално броене, биохимия, коагулация, серумна мед и церулоплазмин, белтък в уринта количествено са показани на всеки 3 месеца.

2. Куприурията се проследява веднъж годишно на фона на лечение с хелатори и цинк. При лечение с хелатори куприурията трябва да се движи между 200-500 μg (3-8 μmoles) в 24/часова урина. При лечение с цинк целта е отделяне на < 75 μg (1.2 μmoles) мед в 24/часова урина.

3. При смяна на медикамент или промяна в дозировката му схемата на проследяване се променя от експертите.