

Akutní neuropsychiatrické symptomy Wilsonovy nemoci, léčba a problematika non-compliance: kazuistika mladého pacienta

Olesja Drohobecká¹, MUDr. Marek Baláž, Ph.D.^{2,3}, doc. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.^{2,3}

¹Lékařská fakulta MU, Brno

²1. neurologická klinika LF MU, FN u sv. Anny, Brno

³Středoevropský technologický institut, CEITEC MU, Brno

Wilsonova nemoc (WN) vyžaduje včasnou diagnostiku a následně důsledné dodržování předepsané léčby. Non-compliance může mít až fatální následky. Uvádíme kazuistiku mladého muže sledovaného pro neuropsychiatrické symptomy WN, které se rozvinuly v návaznosti na abúzus návykových látek. Z neurologických symptomů v počátku sledování dominovala dystonie až s rozvojem status dystonicus, dysmetrie, rigidita, akineze, motorické a vokální tiky, poruchy řeči a chůze. Po postupném navyšování terapie penicilaminem se stav upravil a stabilizoval do té míry, že pacient založil rodinu. Poté si však pacient svévolně medikaci vysadil a došlo k prudkému zhoršení neuropsychiatrické symptomatiky, kterou se přes opakované nastavení léčby nepodařilo zmírnit.

Klíčová slova: Wilsonova nemoc, abúzus návykových látek, penicilamin, non-compliance, status dystonicus.

Acute neuropsychiatric symptoms of Wilson's disease, treatment and the issue of non-compliance a case report of a young patient

Wilson's disease (WD) has to be diagnosed early and the treatment regimen must be followed very carefully. Non-compliance may have fatal consequences. We report a case of a young man with neuropsychiatric symptoms of WD that developed in association with drug abuse. The dominating neurological symptoms included dystonia and even status dystonicus, dysmetria, rigidity, akinesia, motor and vocal tics, impairment of speech and gait. A gradual increase of the penicilamine daily dose led to overall clinical improvement which was reflected by the fact that the patient got married and had a child. Later on, the patient withdrew the medication which was followed by an abrupt worsening of neuropsychiatric symptoms of WD. Despite the re-installment of treatment and repeated changes of penicilamine dosage over the time the clinical status remained unchanged.

Key words: Wilson's disease, substance abuse, penicillamine, non compliance, status dystonicus.

Neurol. praxi 2012; 13(3): 135–139



videozáznam ke kazuistice na
www.neurologiepropraxi.cz

Seznam zkratk

MRI – magnetická rezonance

WN – Wilsonova nemoc

Úvod

Wilsonova nemoc (WN) je autozomálně recesivní dědičná choroba, která je způsobena poruchou metabolismu mědi, jejíž ukládání a hromadění ve specifických orgánech má toxický účinek na organismus. Protein lokalizovaný v Golgiho aparátu, ATP7B (adenozintrifosfatáza), je zodpovědný za transport mědi přes membránu jaterních lysozomů i za inkorporaci mědi do

ceruloplazminu (Fernandes et al., 2008; Fahn et al., 2007). Dodnes bylo popsáno více jak 200 mutací v genu tohoto proteinu (Frucht a Fahn, 2005). Mutace má za následek poruchu vylučování mědi do žluče, a tím i hromadění mědi v játrech a následně i v dalších orgánech. Absorpce mědi ve střevech je při této nemoci zachována. To vše vede k pozitivní bilanci mědi a následné systémové otravě. Mutace ATP7B je také zodpovědná za to, že nedochází k inkorporaci mědi do ceruloplazminu. Jelikož počas ceruloplazminu bez mědi je snížen, dochází k poklesu jeho sérové koncentrace. Ceruloplazmin může být snížen

i omezenou schopností jater vylučovat jej do krve a žluče. Charakteristickým nálezem u WN je tedy snížená hladina ceruloplazminu.

Klinické příznaky onemocnění poprvé popsal Samuel Wilson v roce 1912. Ke vzniku klinických projevů nemoci dochází nejčastěji mezi 11. až 25. rokem. Nejčastější první manifestací choroby jsou symptomy z poškození jater. Může probíhat jako akutní hepatitida, chronická aktivní hepatitida, jaterní cirhóza, jaterní steatóza či fulminantní jaterní selhání. V 50% případů se objevuje neurologická symptomatika. Méně často jsou to psychiatrické projevy nemoci. Není jasné, proč se u některých

Tabulka 1. Výsledky biochemických vyšetření u WN (Fernandes et al., 2008)

	WN	Norma
Ceruloplazmin v séru mg/l	0–200	200–400
Měď v séru umol/l	< 11	11–24
Měď v moči umol/24 hod.	> 1,6*	< 0,6
Měď v játrech ug/g suché váhy	> 250	< 50

* hodnota je však obvykle desetinasobná oproti normě

Tabulka 2. Léčba WN

Přípravek	Denní dávka	Poznámka
Penicilamin	1 g	Chelatační činidlo. S mědí vytváří stabilní komplex a následně je ledvinami odstraněn z organismu. Má mnoho nežádoucích účinků.
Zinek	150 mg	Blokuje resorpci mědi střevními buňkami a tím zvyšuje odpad mědi stolicí. Má minimum nežádoucích účinků.
Trientin*	1 g	Chelatační činidlo. Alternativa při intoleranci penicilaminu.
Ammonium tetrathiomolybdate*	120 mg	Blokuje absorpci mědi přijímané potravou.

* v ČR není registrován, je možný přímý dovoz na základě specifického léčebného programu MZČR

nemocných jako první manifestují hepatální příznaky, zatímco u jiných je manifestace neurologická nebo psychiatrická. Neurologické projevy choroby jsou dány ukládáním mědi v bazálních gangliích mozku a v mozečku. V bazálních gangliích dochází k nekróze putamen a nucleus caudatus spojené se ztrátou neuronů, k axonální degeneraci, astrocytóze a atrofii mozkové kůry (Fahn et al., 2007). Neurologické postižení se u pacientů projevuje jako akineticko-rigidní syndrom, generalizovaný dystonický syndrom nebo posturální a intencí tremor s ataxií, titubací a dysartrií (Fahn et al., 2007). Pokud je přítomný tremor, je obvykle pomalý, proximální a s velkou amplitudou. Typická je velká variabilita příznaků mezi jednotlivými pacienty. Charakteristická je hypersalivace a časně pseudobulbární změny. Onemocnění může být spojeno s rozvojem psychických projevů nebo dochází až k rozvoji psychiatrických příznaků, jako jsou změny osobnosti, anxieta, emoční labilita, iritabilita, abúzus návykových látek, deprese a psychóza. Často se vyskytuje i kognitivní postižení, které u neléčených pacientů může vést k demenci (LeWitt a Czlonkowska, 2009).

Hromaděním mědi v organismu dochází i k postižení dalších orgánů. Charakteristickým projevem je ukládání mědi v Descemetově membráně v limbu rohovky (Kayser-Fleischerův prstenec). Nežádka je choroba doprovázená poškozením renálního parenchymu v důsledku zvýšeného vylučování mědi ledvinami. Následkem ukládání mědi v chrupavčitých tkáních dochází k rozvoji degenerativních změn kloubů, osteoporóze či osteomalacii. Častěji dochází i k rozvoji cholelitiázy, poruchám srdečního rytmu, postižení žláz s vnitřní sekrecí, vzniku katarakty a hemolytické anémie.

Základní diagnostickou metodou je biochemické vyšetření se stanovením hladiny ceruloplazminu a mědi v séru a hladiny mědi v moči. Všechny laboratorní výsledky by měly být interpretovány v kombinaci, protože každý parametr samostatně může být patologický i u jiných chorob. U neurologické formy WN nacházíme na MRI mozku atrofii v oblasti kmene, bazálních ganglií a mozečku, gliózu a depozita mědi a železa ve specifických oblastech, viz též text níže. Charakteristickou známkou může být tzv. příznak obličeje medvídky Pandy, který vzniká kombinací hypo- a hyperintenzit v oblasti mezencefala. Kayser-Fleischerův prstenec lze někdy pozorovat pouhým okem, ale zejména u hnědých očí je nutné provést vyšetření šterbinovou lampou zkušeným oftalmologem. Bioptické stanovení mědi v jaterní sušině potvrdí diagnózu (tabulka 1). Genetické vyšetření může být definitivním kritériem stanovení nemoci, pokud je pozitivní. Vzhledem k tomu, že u nás nelze vyšetřit všechny známé mutace, negativita genetického testování nevylučuje WN.

Terapie WN zahrnuje léčbu medikamentózní (tabulka 2), symptomatickou, podpůrnou a dietní opatření. Zahajovací léčbou jsou chelatační přípravky, které se nasazují v nižších dávkách a pozvolna se navyšují. Při poklesu hladiny mědi v séru a klinické stabilitě nemocného se zahajuje udržovací léčba zinkem. Léčba zinkem se nedoporučuje k zahájení terapie u symptomatických pacientů vzhledem k jeho pomalému nástupu účinku. Při převádění pacienta na udržovací léčbu se musí pokračovat v podávání obou přípravků současně po dobu 2–3 týdnů, jelikož tato doba je nutná k úplné blokádě mědi zinkem. Léčbu vlastní WN nastavují hepatologové. Pro

přesné informace o titraci a dávkování přípravků odkazujeme na příbalový leták a internetovou stránku AISLP. Pyridoxin nasazujeme pro hepatotoxicitu penicilaminu. U fulminantních forem se doporučuje transplantace jater.

U neurologické formy WN může mít částečný efekt i symptomatická terapie – například anti-parkinsoniky (L-DOPA, agonisté dopaminových receptorů), amantadinem nebo anticholinergiky (u silných projevů dystonie). U fokální dystonie lze aplikovat botulotoxin do dystonických svalů.

Vlastní kazuistika

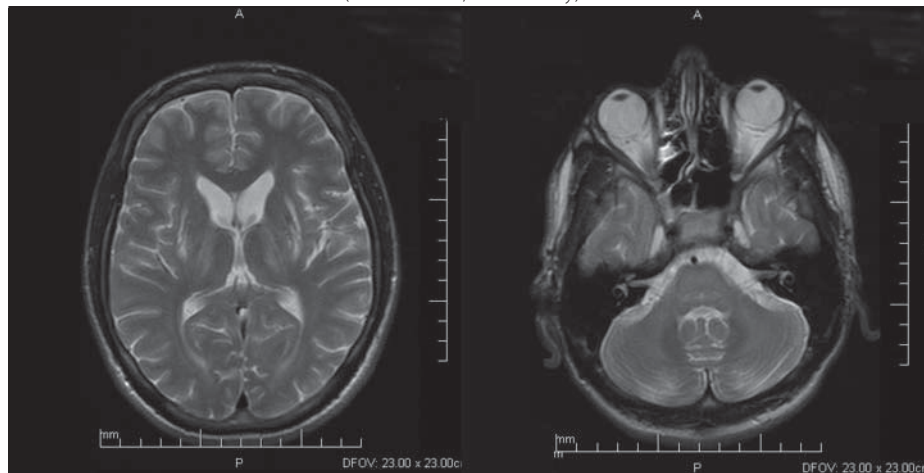
Pacient ve věku 33 let trpí WN, která mu byla diagnostikována jako hepatální forma nemoci v šesti letech. Diagnóza byla potvrzena biopťicky. Pacient byl od 6 let věku sledován na gastroenterologické klinice v Olomouci a od roku 2003 (od 25 let věku) pro cca půlroční rozvoj neurologické symptomatiky na 1. neurologické klinice LF MU ve FN u sv. Anny v Brně. V osobní anamnéze má cholecystolitíazu. Rodinná anamnéza je vzhledem k nynějšímu onemocnění negativní.

Dramatický rozvoj příznaků choroby nastal současně se vnikem závislosti na alkoholu a drogách (extáze, pervitin, cannabis) v letech 2001–2003. Dle dokumentace z opakovaných hospitalizací na psychiatrii (FN Brno, PL Černovice v Brně, PL v Kroměříži, PL v Jihlavě) je popisována též úzkostná porucha a deprese se suicidálními ideacemi, bez dokumentovaného sebevražedného pokusu. V časové souvislosti s abúzem se objevily první tiky a postupně rozvoj i další neurologické symptomatiky. V roce 2003 je popisován i generalizovaný epileptický záchvat s poruchou vědomí a křečemi končetin. V томtéž roce pacient úspěšně absolvoval odvykací léčbu na Psychiatrické klinice LF MU ve FN Brno. Mimo penicilaminu (dávkování se dle dokumentace pohybovalo mezi 300–1 350 mg/den, poslední dokumentovaná dávka byla 300 mg/den) a pyridoxinu pacient užíval sul-

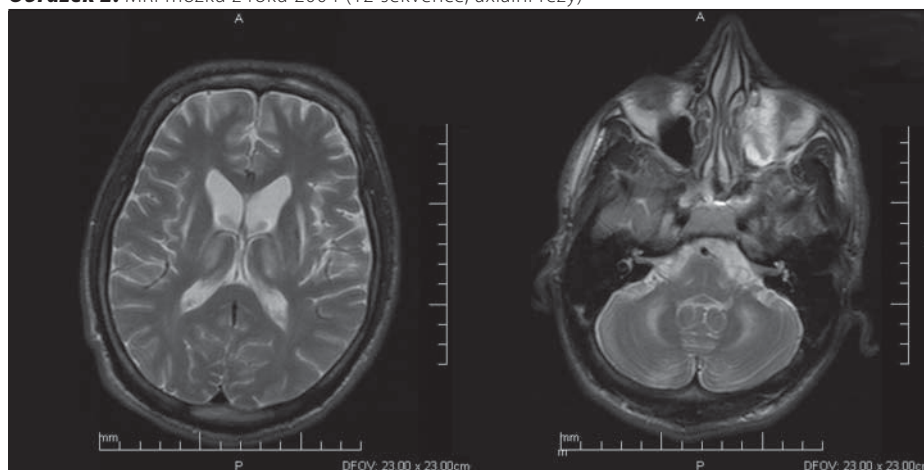
Tabulka 3. Laboratorní výsledky Cu v moči/24 hod.

Rok	Měď v moči (umol/l/24 hod.)
2004	29,9; 21,5
2005	9,13; 11,28; 10,38
2006	17,4
2007	10,52
2008	4,2
2009	2,62
2011	11,32

Mnohonásobně zvýšený výdej mědi močí oproti normálu poukazuje na compliance léčby, při non-compliance je měď zadržována v organismu a její vylučování ledvinami je nízké

Obrázek 1. MRI mozku z roku 2003 (T2 sekvence, axiální řezy)

Symetrické zvýšení MRI signálu v pallidu a putaminu, laterálních partiích talamu, substantia nigra, nucleus ruber, periaqueduktální šedé hmoty – depozita mědi a železa, glióza, atrofie

Obrázek 2. MRI mozku z roku 2004 (T2 sekvence, axiální řezy)

Supratentoriálně obraz hyperintenzních změn obou talamů, obraz smíšených hyper- a hypointenzních změn v oblasti putamin a pallida. Hyperintenzní změny nucleus dentatus oboustranně v mozečkových hemisférách

pirid (150–400 mg/den), tiaprid (100–300 mg/den), clonazepam (1,5 mg/den), citalopram (20 mg/den) a gabapentin (900 mg/den).

Na naší klinice je pacient léčen od roku 2003. V té době měl abnormální pohyby charakteru jednoduchých i komplexních motorických tiků v oblasti šíje (retroflexe) a horních končetin (stereotypní pohyby jako „mlýnek prstů“ či „počítání peněz“). Dle otce byly v anamnéze i vokální tiky charakteru koprolálií. Dalšími symptomy byly oromandibulární dystonie, bolestivá dystonie pravé dolní končetiny a palce levé nohy, lehká dysmetrie na horních končetinách a rigidita a mírná akineze v kvadrudistribuci bez stranové lateralizace. Řeč byla sakadovaná, někdy až omezena na nesrozumitelné zvuky či úplná afonie. Byla přítomna porucha chůze s projevy ataxie a spasticity, pacient byl schopen chůze jen s dopomocí jedné osoby nebo s berlemi (video 1). Klinickému stavu odpovídal i nález typických depozit mědi v oblasti motorického talamu, v putaminu, pallidu a mozkovém kmeni na MRI mozku (obrázek 1). Po velmi pomalém navýšení dávky penicilami-

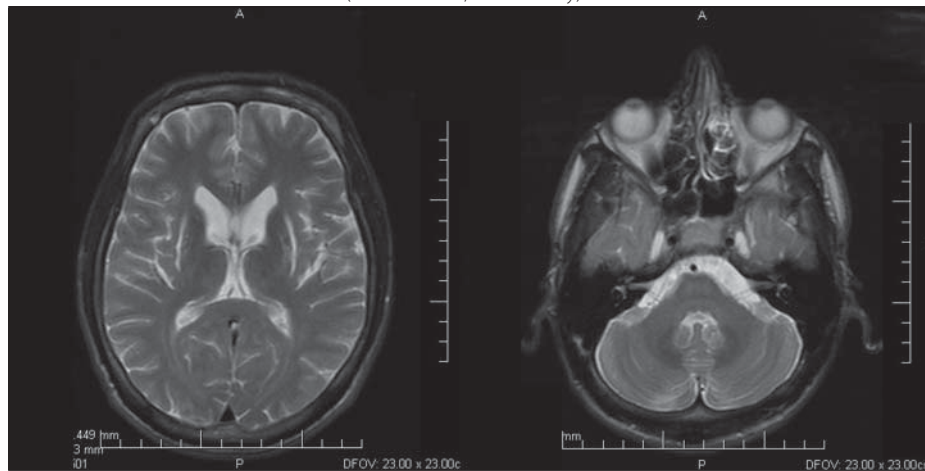
nu z původních 300 mg na 900 mg/den došlo ke zlepšení klinického stavu a zmírnění výše uvedených projevů. Další medikace zahrnovala pyridoxin, sulpirid (400 mg/den), clonazepam (1,5 mg/den), gabapentin (900 mg/den), risperidon (2 mg/den).

V roce 2004 nastalo zhoršení projevů nemoci. Byla pozorovaná dystonie, která se vyskytovala na dolních končetinách, v oromandibulární oblasti, paroxysmálně se objevovala až generalizovaná dystonie charakteru opistotonu. Byly přítomny tiky motorické periorální a linguální, na horních končetinách („poluskávání prsty“ a „drbání brady“), výrazné tiky hlavy až celého těla, i vokální tiky charakteru koprolálií. Byla přítomna i dysartrie a hypofonie. Pacient byl schopen chůze jen o berlích či s dopomocí dvou osob. Po navýšení dávky penicilaminu na 1 050 mg/den a následně na 1 200 mg/den došlo na krátkou dobu ke zlepšení některých symptomů – pacient byl schopen chůze bez berlí, došlo i ke zlepšení řeči. Přetrvávala však dysfagie, tiky a byl přítomen i třes a pocení. Na

MRI mozku byl nález typických depozit mědi v oblasti motorického talamu, bazálních ganglií, mozkového kmene a navíc přibyl nález v mozečkových hemisférách (obrázek 2).

Na přelomu let 2004–2005 se stav pacienta dále prudce zhoršil a dle domácího videa byla přítomna generalizovaná dystonie, splňující kritéria pro status dystonicus (domácí video 2). Nejednalo se o epileptický záchvat, pacient byl plně při vědomí. Záchvaty generalizované dystonie se opakovaly několikrát denně a trvaly až 15 min., byly spojeny s bolestivými svalovými spazmy. Pacient byl hospitalizován pro možné riziko respiračního, renálního či metabolického selhání. Tehdy byla konzultována terapie pacienta s prof. LeWitem z Wayne State University School of Medicine, Henry Ford West Bloomfield Hospital, MI, USA a bylo doporučeno velmi pomalé navýšení dávky penicilaminu až do dávek nad 2 000 mg/den, nebo jako alternativní řešení nasazení trientinu. Byly zjišťovány možnosti získání trientinu na přímý dovoz, ale to by bývalo trvalo až několik měsíců. Vzhledem k akutnímu stavu byla zvolena varianta postupného navýšování penicilaminu do dávky 2 250 mg/den, navíc byl do medikace přidán zinek (3 x 1 tbl denně). Další užívanou medikací byl pyridoxin, clonazepam (3 mg/den), sulpirid (400 mg/den), gabapentin (900 mg/den). Dle psychiatrického doporučení byl postupně změněn sulpirid za olanzapin v dávce 10 mg/den. Byla zkoušena opakovaně i aplikace botulotoxinu pro dystonické tiky charakteru retrocollis (Botox v dávce 40 MU do m. splenius capitis bilaterálně). Léčba botulotoxinem však zůstala bez efektu na dystonické tiky.

Postupné navýšení léčby penicilaminem mělo efekt a v následujících letech 2005 a 2006 došlo k výraznému zlepšení symptomatiky neurologické i psychiatrické (video 3). Vymizely záchvaty tiků. Chůze byla bez dopomoci, jen s mírnou protruzí hlavy. Byl přítomen velmi mírný akční a posturální tremor na horních končetinách. Došlo i ke zlepšení komunikace a nápadnému zmírnění dystonie, záchvaty generalizované dystonie zcela ustoupily. Zlepšení klinického stavu odrážel i ústup změn na MRI mozku, kde byla výrazná regrese depozit mědi (obrázek 3). Stav byl natolik zlepšen, že si pacient našel přítelkyni a založil rodinu, narodila se mu zdravá dcera. Penicilamin byl poté postupně snížen na 1 800 mg/den s dlouhodobým plánem postupného dalšího snižování za přísné monitorace klinického stavu a metabolismu mědi v séru a moči. Z medikace byl postupně vysazen gabapentin, clonazepam, olanzapin.

Obrázek 3. MRI mozku z roku 2006 (T2 sekvence, axiální řezy)

Regrese hypersignálních změn v oblasti bazálních ganglií, talamu, mezencefalon, pontu, prodloužené míchy a zejména v mozečku

Pokračovala terapie pyridoxinem a zinkem. Pro přetrvávající tremor byl nasazen biperiden (6 mg/den). Neuropsychologické vyšetření v době nejlepšího stavu pacienta roce 2006 prokázalo IQ 86 s parciálním snížením kvality kognitivních schopností (funkční oslabení frontální a temporální) bez obrazu jasně manifestované demence. V popředí bylo oslabení exekutivních schopností, dále snížená kvalita mnestických schopností a narušena exekutivní složka konstruktivně-praktických schopností.

Bohužel po období celkového ustálení stavu došlo na přelomu let 2007–2008 k non-compliance pacienta, který nerespektoval rozpis léčby a sám si přes přísný zákaz začal velmi rychle snižovat medikaci a pravděpodobně ji na čas i úplně vysadil (dle anamnézy od otce). V roce 2008 došlo nejen ke zhoršení neurologických projevů, ale zejména k objevu se agresivity, paranoidně persekucního syndromu a k rozvoji schizoforní psychózy. Pacient byl hospitalizován na uzavřeném oddělení PL Černovice v Brně po dobu 1 měsíce, odcházel po psychiatrické stránce relativně kompenzován s nasazeným quetiapinem prolong (400 mg/den). Neurologický náález byl kolísavého charakteru. Přetrvávala mírná dysartrie, akineze na dolních končetinách a tiky horních končetin. Dystonie přetrvávala v oblasti orofaciální, na horních končetinách a trupu. Mimo quetiapinu pacient užíval penicilamin (1 800 mg/den), tiaprid (200 mg/den), promethazin (75 mg/den), zinek a pyridoxin. Subjektivní i objektivní progresse onemocnění ale pokračovala i v roce 2009. Znovu se objevila výrazná generalizovaná dystonie a tiky horních končetin. Došlo k opětovnému rozvoji persekucních bludů, emoční lability až stavu ohrožování sebe a okolí. Anamnesticky bylo zjištěno, že v roce 2009 pacient opět svévolně snížil léčebnou

dávku penicilaminu (z 1 800 mg na 900 mg/den) údajně pro křeče svalů, což mělo nepochybně vliv na zhoršení průběhu nemoci. Penicilamin byl opět nastaven na dávku 1 200 mg/den, dále doporučen zinek, pyridoxin. Přes výrazné kolísání klinického stavu byl náález na MRI mozku stejného rozsahu postižení jako v roce 2006.

V roce 2010 byla znovu nasazena a postupně navyšována léčba pro psychiatrické projevy nemoci (s dg závěrem organická porucha s bludy podobná schizofrenii). Neurologický stav byl kolísavého charakteru, dominovala dystonická symptomatika obličejového svalstva, horních končetin akrálně a těžká axiální dystonie, četné tiky horních končetin (charakteru „cucání“ prstu pravé ruky, „strkání prstu do úst“, „doteky ušních boltců“), až generalizovaný motorický tik („schoulení do klubíčka“). Vzhledem ke klinickému stavu a k laboratorním výsledkům jsme přistoupili k opětovnému pozvolnému navyšování penicilaminu na dávku 1 800 mg/den. Další medikace zahrnovala tetrazepam (50 mg/den), kodein (60 mg/den), clonazepam (1,5 mg/den), quetiapin (400 mg/den). Hladina mědi v krvi činila 5,7 $\mu\text{mol/l}$ a hladina ceruloplazminu v krvi byla 0,057 g/l.

Při posledním vyšetření v roce 2011 byla přítomna dystonie, tiky horních končetin a orofaciální, mozečková dysartrie a občas i generalizovaná dystonie. Náález na MRI mozku vykazuje stacionární stav, tedy beze změn ve srovnání s nálezem z let 2006 a 2009. Z psychiatrických projevů přetrvávají auditivní pseudohalucinace. Současná medikace zahrnuje penicilamin (1 800 mg/den), quetiapin (400 mg/den), zinek, pyridoxin.

Vzhledem k možným a popisovaným nežádoucím účinkům dlouhodobé léčby penicilaminem, ke kterým patří poškození kostní dřeně (leukopénie, trombocytopenie, až agranulocytóza), renální potížení (glomerulonefritida),

myozitida aj. jsme pravidelně 2x ročně kontrolovali krevní obraz, sedimentaci erytrocytů, hemokoagulaci, biochemické vyšetření krve se stanovením iontů, metabolitů, bílkovin, jaterních enzymů, glukózy, chemické a mikroskopické vyšetření moči. Výsledky všech popsaných laboratorních testů byly v průběhu léčby dlouhodobě v normě.

Diskuze

Videokazuistika našeho pacienta názorně ukazuje, jak obtížné může být dlouhodobé léčení pacienta s WN a jaké možné komplikace mohou nastat. Rozvoj neurologické symptomatiky WN byl u námi sledovaného pacienta v časové souvislosti s abúzem alkoholu a drog (extáze, pervitin, cannabis). Spyridi et al., (Spyridi et al., 2008) popisují podobný případ pacienta s WN, u kterého byl abúzus alkoholu asociován s rozvojem psychiatrických projevů WN (bludů charakteru patologické žárlivosti). Abúzus návykových látek lze tedy pokládat za možný spouštěč a spoličitel rozvoje neuropsychiatrických symptomů choroby. Domníváme se, že rozvoj komplexních motorických a vokálních tiků u našeho pacienta mohl souviset s abúzem drog. Abúzus návykových látek lze ale také považovat za první (psychiatrický) symptom WN. Behaviorální změny jsou často prvním klinickým příznakem, zejména u jedinců s následným rozvojem neurologické formy WN. V praxi to vede k opožděnému stanovení diagnózy a oddálenému nasazení adekvátní terapie. Na druhé straně je možné v literatuře dohledat i kazuistiky pacientů s WN, u kterých kouření cannabisu vedlo ke zlepšení neurologických projevů této nemoci (dystonie, dysartrie), ale také ke zmírnění spasticity, dyskineze, třesu a tiků u jiných neurologických onemocnění (Uribe et al., 2005). Nelze proto s jistotou říci, jaká návyková látka, v jakém množství a formě a za jakých okolností může mít vliv na rozvoj či průběh WN.

Ojedinelou, ale velmi závažnou a život ohrožující komplikací progresse WN je status dystonicus (Rektorová, 2009). Jedná se o stále se stupňující frekventní záchvaty generalizované dystonie, které mohou být velmi bolestivé a vyžadují urgentní hospitalizaci nemocného pro možné závažné interní komplikace renální, metabolické a/nebo respirační. Status dystonicus se může rozvinout u primární i sekundární dystonie a precipitačními faktory mohou být zejména trauma, chirurgický zákrok, infekce, teplota a náhlá změna medikace (Brewer, 2005). Dystonický status však může nastat i bez jasné vyvolávající příčiny (Jech et al., 2009), jak

tomu bylo pravděpodobně v případě našeho pacienta. Navýšení dávky penicilaminu vedlo k ústupu akutní neurologické symptomatiky a zlepšení se projevilo i v obraze MRI mozku, kde byla popisována regrese změn signálu zejména v oblasti mozečku. Je však třeba vědět, že status dystonicus se může na druhé straně rozvinout i jako nežádoucí efekt rychlého navýšování léčby penicilaminem (Paliwal et al., 2010).

Správná, včasná a pečlivě dávkovaná léčba WN může být natolik úspěšná, že může zabránit rozvoji choroby a při včasné zachytu nemoci se dokonce zcela zamezí manifestaci genetického defektu. Základním léčebným přípravkem pro symptomatickou WN je penicilamin, po jehož nasazení dochází ke zlepšení klinické symptomatologie a stabilizaci zdravotního stavu pacienta (Lowette et al., 2010). Penicilamin je nutné titrovat velmi pozvolna v průběhu několika měsíců, protože náhlé uvolnění velkého množství mědi vede ke zhoršení projevů choroby (Prashanth et al., 2005; Hilz et al., 1990). Dávka pro dospělého v úvodu léčby může dosáhnout až 2 g na den. Po ústupu klinických projevů se následně dávka léku postupně snižuje a obvykle bývá kolem 0,6 až 1 g/den. Penicilamin se nesmí náhle vysadit, mohlo by dojít k rychlému zhoršení klinického stavu. Non-compliance je jednou z nejčastějších příčin neúspěchu terapie (Maselbas et al., 2010; Prashanth et al., 2005) a může vést až ke smrti pacienta (Walshe 2007; Walshe a Dixon, 1986). Non-compliance nastala i u našeho pacienta. Penicilamin nepřijímal v nastavené denní dávce a následně léčbu na čas zcela vysadil. To vedlo ke zhoršení neurologických i psychiatrických projevů nemoci. Zajímavé je, že jak klinický stav, tak i hodnoty mědi vylučované močí přesně časově kopírovaly vysazení léčby a non-compliance, zatímco nález na MRI mozku zůstával po počátečních popisovaných změnách již stacionární. Vzhledem k non-compliance u našeho pacienta lze ovšem předpokládat, že nedodržel ani rozpis užívání psychiatrické medikace, což samo o sobě mohlo mít za následek kolísání psychického stavu nemocného. Nelze zcela vyloučit ani opakovaný abúzus

návykových látek, ovšem toxikologické vyšetření provedené při zahájení léčby v psychiatrické léčebně bylo negativní. Zhoršení symptomatiky nemoci bohužel přetrvává, nepodařilo se nám doposud navrátit pacientův stav do obrazu před vysazením léčby, ačkoliv se zdá dle anamnézy i dle laboratorních hodnot, že pacient užívá v současnosti léky skutečně podle rozpisu.

Lze tedy shrnout, že výsledek léčby záleží na včasnosti jejího zahájení, pokročilosti onemocnění a vhodnosti zvoleného léčebného postupu. Neexistuje jediný pro všechny nemocné a pro všechny fáze onemocnění stejný léčebný postup. Léčbu je nutné individualizovat a v průběhu onemocnění pečlivě monitorovat a měnit. Bohužel prognóza u neurologických a psychiatrických forem WN není tak dobrá jako u forem hepatálních. I přes terapii, po které dojde k jasnému zlepšení a dlouhodobé stabilizaci, bývá patrna mírná progresse onemocnění. Léčba je doživotní a nelze ji vysadit, což dokazuje popisovaná kazuistika. Po vysazení léčby může být zhoršení symptomů WN již nevratné.

Závěr

Byla prezentována kazuistika muže s neuro-psychiatrickou symptomatikou WN. Tento velmi komplikovaný případ poukazuje na nutnost dodržování přesného rozpisu terapie a pečlivého monitorování efektu a nežádoucích účinků léčby. Správná léčba může zabránit rozvoji projevů nemoci či vést ke zlepšení příznaků choroby. Non-compliance je závažnou komplikací WN a může mít až fatální následky.

Literatura

1. Brewer GJ. Wilson's disease. In: Frucht SJ, Fahn S (Eds). Movement disorder emergencies: diagnosis and treatment. Totowa, New Jersey, Humana Press 2005; 195–207.
2. Fahn S, Jankovic J, Hallett M, Jenner P. Principles and practice of Movement disorders. Philadelphia, Churchill livingstone elsevier 2007: 589–595.
3. Houwen RHJ. Poruchy transportu mědi, zinku a hořčíku. In: Fernandes J, Saudubray JM, Berghe G, Walter J (Eds). Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch. Praha, Triton 2008: 517–519.

4. Hilz MJ, Druschky KF, Bauer J, Neundörfer B, Schuierer G. Wilson's disease – critical deterioration under high-dose parenteral penicillamine therapy. Dtsch Med Wochenschr 1990; 115: 93–97.
5. Jech R, Bares M, Urgosik D, Cerná O, Klement P, Adamovicová M, Růžicka E, Příhodová I, Oslejsková H. Deep brain stimulation in acute management of status dystonicus. Mov Disord 2009; 24: 2291–2292.
6. LeWitt PA, Czulonkowska A. Wilson's disease. In: Lisak RP, Truong DD, Carroll WM, Bhidayasiri R (Eds). International neurology: a clinical approach. Oxford, Wiley-Blackwell 2009: 644–647.
7. Lowette KF, Desmet K, Witters P, Laleman W, Verslype C, Nevens F, Fevery J, Cassiman DM. Wilson's disease: long-term follow-up of a cohort of 24 patients treated with D-penicillamine. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010; 22: 564–571.
8. Maselbas W, Chabik G, Czulonkowska A. Persistence with treatment in patients with Wilson disease. Neurol Neurochir Pol 2010; 44: 260–263.
9. Paliwal VK, Gupta PK, Pradhan S. Gabapentin as a rescue drug in D-penicillamine-induced status dystonicus in patients with Wilson disease. Neurol India 2010; 58: 761–763.
10. Prashanth LK, Taly AB, Sinha S, Ravishankar S, Arunodaya GR, Vasudev MK, Swamy HS. Prognostic factors in patients presenting with severe neurological forms of Wilson's disease. QJM 2005; 98: 557–563.
11. Procházková D. Klinické, biochemické a genetické aspekty Wilsonovy choroby. Brno, 2008.
12. Pulkrábek J. Wilsonova nemoc. In: Rektor I, Rektorová I a kol (Eds). Centrální poruchy hybnosti v praxi: movement disorders. Triton 2003: 139–152.
13. Rektorová I. Akutní stavy s extrapyramidovou symptomatikou. Neurol. praxi 2009; 10: 360–362.
14. Rosenberg RN. Atlas of clinical neurology. Philadelphia, Springer 2009.
15. Spyridi S, Diakogiannis I, Michaelides M, Sokolaki S, Iacovides A, Kaprinis G. Delusional disorder and alcohol abuse in a patient with Wilson's disease. Gen Hosp Psychiatry 2008; 30: 585–586.
16. Uribe Roca MC, Micheli F, Viotti R. Cannabis sativa and dystonia secondary to Wilson's disease. Mov Disord 2005; 20: 113–115.
17. Walshe JM. Cause of death in Wilson disease. Mov Disord 2007; 22: 2216–2220.
18. Walshe JM, Dixon AK. Dangers of non-compliance in Wilson's disease. Lancet 1986; 1: 845–847.

Článek doručen redakci: 27. 12. 2011

Článek přijat k publikaci: 28. 2. 2012

doc. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.

1. neurologická klinika LF MU
a FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
irena.rektorova@fnusa.cz

