

## Streszczenie

### Wstęp

Choroba Wilsona (WD) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny, występującą z częstością 1:30000 (w większości populacji), spowodowaną zaburzeniem metabolizmu miedzi. W związku z mutacją genową błonowego białka ATP wiążącego miedź (kodowanego przez gen *ATP7B*) dochodzi do upośledzenia wydzielania tego pierwiastka z hepatocytów do żółci i zaburzenia wiązania miedzi z ceruloplazminą. Nadmiar tego pierwiastka w hepatocytach prowadzi do uszkodzenia wątroby, a w dalszej kolejności innych tkanek (głównie ośrodkowego układu nerwowego). Obraz kliniczny jest zróżnicowany, a u dzieci dominuje postać wątrobowa. W badaniu histopatologicznym wątroby nie występują zmiany patognomoniczne dla WD – opisywane jest stłuszczenie wątroby, włóknienie z zapaleniem oraz marskość.

Przyczyną choroby jest mutacja w genie *ATP7B* zlokalizowanym na chromosomie 13. Dotychczas stwierdzono ponad 800 patogennych wariantów molekularnych tego genu, jednak pomimo wielu badań nie udało się powiązać rodzaju mutacji z objawami klinicznym i ciężkością przebiegu choroby. Większość opisanych mutacji jest niezwykle rzadka (ograniczona do pojedynczych pacjentów). Podstawą rozpoznania WD są testy diagnostyczne w połączeniu z cechami klinicznymi, jednak szczególne trudności w diagnostyce różnicowej wiążą się z różnicowaniem WD z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby (AIH).

W związku z powyższym, celami pracy są:

- opis zróżnicowanego obrazu klinicznego choroby Wilsona w polskiej populacji dzieci,
- ocena zmian histopatologicznych oraz ich związku z obrazem klinicznym i parametrami laboratoryjnymi uszkodzenia wątroby, jak również z nieinwazyjnymi markerami włóknienia wątroby,
- ocena częstości poszczególnych mutacji genu *ATP7B* oraz rodzaju mutacji i ich korelacja z obrazem klinicznym oraz zmianami w obrazie histopatologicznym,
- ocena trudności diagnostyki różnicowej WD i AIH na przykładzie serii przypadków.

### Materiały i metody

Przeprowadzono retrospektywną analizę historii chorób pacjentów z rozpoznaną WD hospitalizowanych w Klinice Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” (IPCZD) lub będących pod opieką Poradni

Chorób i Transplantacji Wątroby IPCZD w latach 1996-2021. Analizie poddano wiek w momencie pojawienia się pierwszych objawów i w momencie postawienia rozpoznania, objawy kliniczne choroby, parametry laboratoryjne przed włączeniem leczenia (w tym parametry metabolizmu miedzi), wynik badania molekularnego, poziom miedzi w biopsji wątroby oraz wyliczone wskaźniki FIB-4 i APRI. U wszystkich pacjentów, u których dostępne były preparaty histopatologiczne zostały one ocenione metodą ilościową za pomocą zmodyfikowanego wieloparametrycznego systemu. W części poświęconej trudnościom

w różnicowaniu WD opisano 3 przypadki, w których pierwotna diagnoza została zmieniona lub poddana w wątpliwość.

### Wyniki

Do badania włączono 187 pacjentów z chorobą Wilsona. W 97,3% opisano postać wątrobową. Wśród tych pacjentów u 8 występowały również objawy neurologiczne, a u 5 – psychiatryczne. 2,7% dzieci zostało zdiagnozowanych przed pojawieniem się jakichkolwiek objawów, w ramach diagnostyki rodzeństwa.

Postać wątrobową w naszej pracy obejmowała zapalenie wątroby (81,8%) i niewydolność wątroby (ostrą lub zaostrzenie przewlekłej) – 15,5%. Najczęściej występowała izolowana hiperaminotransferazemia, którą stwierdzono u 99 pacjentów (52,9%). Spośród pacjentów z niewydolnością wątroby u 15 dzieci wykonano przeszczepienie tego narządu. Troje dzieci wymagało retransplantacji. Troje pacjentów zmarło.

W 90,2% przypadków poziom ceruloplazminy był obniżony (wartość  $\leq 0,2$  g/l), a w 54,6% przypadków poziom miedzi, w DZM był  $> 100$   $\mu\text{g}/24\text{h}$ . U wszystkich pacjentów, u których wykonano oznaczenie zawartości miedzi w suchej tkance wątroby stężenie było powyżej normy. Stwierdzono zależność pomiędzy wiekiem rozpoznania a poziomem ceruloplazminy i wynikiem miedzi w DZM.

W analizie histopatologicznej opisano różnego stopnia włóknienie, zapalenie (zarówno wrotne jak i śródzrakikowe) oraz stłuszczenie drobno- i wielkokropelkowe. W 65% występowało jednocześnie stłuszczenie drobno- i wielkokropelkowe, natomiast w 18,2% nie opisano żadnego rodzaju stłuszczenia. U większości pacjentów nie występowała cholestaza.

Nasilenie stłuszczenia wielkokropelkowego miało wpływ na wyniki gospodarki miedzią (miedź w suchej tkance wątroby oraz w dobowej zbiórce moczu, jak i na ceruloplazminę). Oba analizowane wskaźniki włóknienia FIB4 oraz APRI wykazały dodatnią korelację ze stopniem nasilenia włóknienia.

Najczęstszą mutacją (zgodnie z przewidywaniami) okazała się H1069Q, która została stwierdzona z częstością alleli 67,56% (227 spośród 336 alleli) – w 71 przypadkach opisano układ homozygotyczny. Inne najczęstsze mutacje opisane w badanej populacji według częstości występowania: A1135fs, Q1351X, R969Q. Przeprowadziliśmy analizę statystyczną zależności genotyp-fenotyp i stwierdziliśmy istotny związek ze stężeniem ceruloplazminy i albumin. Nie stwierdzono istotnego statystycznie związku pomiędzy ciężkością mutacji a innymi wynikami laboratoryjnymi lub histopatologicznymi.

U trzech opisanych pacjentów wystąpiły istotne trudności diagnostyczne w różnicowaniu WD z AIH: w początkowej diagnostyce podstawowe testy biochemiczne nie wykazały WD (ceruloplazmina i wydalanie miedzi z moczem były prawidłowe) w przypadku pierwszego i drugiego pacjenta. U trzeciego dziecka postawiono natomiast rozpoznanie WD, ale nadal nie można było wykluczyć współwystępowania z AIH.

### Wnioski

- Obraz kliniczny choroby Wilsona w polskiej populacji dzieci jest zróżnicowany, a dominująca u dzieci z WD jest manifestacja wątrobowa.
- Obraz histopatologiczny biopsji wątroby w WD wykazuje dużą różnorodność. Nie ma zmian patognomicznych, jednak stosunkowo często występuje stłuszczenie. Zmiany histopatologiczne, a w szczególności stłuszczenie, mają związek z parametrami gospodarki miedzią.
- Nieinwazyjne wskaźniki włóknienia takie jak APRI i FIB-4 mogą być użyteczne w monitorowaniu postępu włóknienia u dzieci z WD.
- Najczęstszym patogennym wariantem molekularnym genu ATP7B polskiej populacji dzieci z WD jest H1069Q.
- Brak związku pomiędzy obrazem histopatologicznym i parametrami laboratoryjnymi uszkodzenia wątroby oraz wynikiem badania genetycznego potwierdza niewielki wpływ genotypu na fenotyp.
- Postawienie diagnozy jest stosunkowo proste, jeśli obecne są główne cechy kliniczne i laboratoryjne, jednak w szczególnych przypadkach ustalenie diagnozy może być dużym