

Univerzita Hradec Králové
Přírodovědecká fakulta

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2017

Jana Mládková

Univerzita Hradec Králové
Přírodovědecká fakulta
Katedra biologie

Faktory ovlivňující biodostupnost mědi a železa
v organismu

Bakalářská práce

Autor: Jana Mládková
Studijní program: B 1501 Biologie
Studijní obor: Systematická biologie a ekologie
Vedoucí práce: RNDr. Martin Kuneš, Ph.D.

Univerzita Hradec Králové
Přírodovědecká fakulta

Zadání bakalářské práce

Autor:	Jana Mládková
Studijní program:	B 1501 Biologie
Studijní obor:	Systematická biologie a ekologie
Název práce:	Faktory ovlivňující biodostupnost mědi a železa v organismu
Název práce v AJ:	Factors influencing the bioavailability of copper and iron in the organism
Cíl a metody práce:	Měď a železo mají pro lidských organismus zásadní význam. Cílem této práce je poskytnout komplexní informaci o poměru benefit/risk těchto prvků a popsat vybrané, v klinické praxi nejčastěji se manifestující, genetické poruchy související právě s těmito elementy.
Garantující pracoviště:	Katedra biologie Přírodovědecké fakulty UHK
Vedoucí práce:	RNDr. Martin Kuneš, Ph.D.
Oponent:	RNDr. Alena Fučíková, Ph.D.
Datum zadání práce:	20.1.2015
Datum odevzdání práce:	

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem, „ *Faktory ovlivňující biodostupnost mědi a železa v organismu*“ vypracovala samostatně a že jsem v seznamu použité literatury uvedla všechny zdroje, ze kterých jsem čerpala.

V Hradci Králové dne:

.....

Jana Mládková

Poděkování:

Ráda bych poděkovala vedoucímu práce RNDr. Martinu Kunešovi, Ph.D. za pomoc a poskytnuté rady při zpracování bakalářské práce, dále také MUDr. Petru Duškovi, Ph.D. za poskytnutí kazuistik pacientů a konzultaci. Velké díky patří mé rodině a přátelům, kteří mě podporovali v době studia.

Anotace

MLADKOVA, J. *Faktory ovlivňující biodostupnost mědi a železa v organismu*. Hradec Králové, 2017. Bakalářská práce na Přírodovědecké fakultě Univerzity Hradec Králové. Vedoucí bakalářské práce RNDr. Martin Kuneš, PhD. 99 s.

Tato bakalářská práce se zabývá přehledem poznatků o stopových prvcích železa a mědi v lidské výživě rostlinného či živočišného původu, včetně průměrných doporučených dávek těchto elementů. Železo jako součást důležitých proteinů hemoglobinu a myoglobinu plní funkci reverzibilní vazby a následného transportu kyslíku do tkání. Měď se podílí na tvorbě červeného krevního barviva a podporuje metabolismus železa, je však klíčová i pro správný průběh imunitních reakcí. Oba tyto prvky jsou pro lidský organismus esenciální. Cílem této práce je předložit vybrané spektrum informací o chorobách a případných symptomech vyplývajících z deficiencie a/nebo nadbytku těchto prvků v lidském organismu s ohledem na jejich příjem ve stravě a dále na jejich využití v těle ovlivněné genetickými faktory. V další části práce jsou popsány genetické poruchy nejčastěji se manifestující v klinické praxi, související s nedostatkem nebo nadbytkem těchto prvků. Formou přílohy jsou předloženy dva klinické případy pacientů s detailní diferenciální diagnostikou onemocnění dané problematiky.

klíčová slova: železo, měď, anémie, Menkesův syndrom, Wilsonova choroba

Annotation

MLADKOVA, J. Factors influencing the bioavailability of copper and iron in the organism. Bachelor Thesis at Faculty of Biology University of Hradec Králové. Thesis supervisor RNDr. Martin Kuneš, PhD. 99 p.

This bachelor thesis deals with overview of trace elements Iron and Copper in human nutrition of plant and animal origin, including average recommended dose of these elements. Being a part of important proteins hemoglobin and myoglobin, Iron works in reversible bindings and transport of oxygen into tissue. Copper participates in creating red blood pigment and supports metabolism of Iron, it is also the key for immune systém to work correctly. Both of these elements are essential for human body. The aim of this thesis is to present selected report about diseases and symptoms that are a result of deficit or excess of iron and copper in human body, considering diet intake and use in body influenced by genetics. This thesis also deal with genetic disorders most often manifested to the lack or excess of these elements. Two clinical cases of patients with detailed differential giagnosis of the disease are presented in annex.

keywords: Iron, Copper, anemia, Menkes syndrome, Wilson disease

Obsah

ÚVOD.....	10
1 Železo	11
1.1 Význam železa v lidském organismu	11
1.2 Zdroje železa v potravě	12
1.3 Železo jako suplement	12
1.3.1 Doporučená denní dávka	14
1.4 Vstřebatelnost železa	16
1.4.1 Inhibitory a aktivátory absorpce železa	16
1.5 Nadbytek železa	17
1.6 Železo a jeho nedostatek.....	18
1.7 Distribuce železa v lidském organismu	20
1.8 Metabolismus železa	20
1.9 Homeostáza železa.....	22
1.10 Exkrece železa.....	22
2 Měď.....	23
2.1 Význam mědi v lidském organismu	23
2.2 Zdroje mědi v potravě.....	23
2.3 Měď jako suplement.....	24
2.3.1 Doporučená denní dávka mědi	24
2.4 Vstřebatelnost mědi	25
2.4.1 Inhibitory a aktivátory absorpce mědi	26
2.5 Nadbytek mědi.....	26
2.6 Měď a její nedostatek.....	27
2.7 Distribuce mědi v lidském organismu.....	27
2.8 Metabolismus mědi.....	28
2.9 Homeostáza mědi	28
2.10 Exkrece mědi	30
3 Dědičné poruchy transportu nebo utilizace železa a mědi	31
3.1 Hereditární hemochromatóza (HH)	31

3.2	Menkesův syndrom (MS).....	33
3.3	Wilsonova nemoc (WN)	36
3.3.1	Historie.....	36
3.3.2	Epidemiologie a patofyziologie.....	37
3.3.3	Klinický obraz.....	38
3.3.4	Diagnostika.....	44
3.3.5	Léčba	46
3.3.6	Prognóza.....	49
4	Příklady diagnóz Wilsonovy choroby.....	50
5	Závěr.....	57
6	Seznam použité literatury.....	58
7	Přílohy	68

Seznam použitých zkratek:

ATOX1	antioxidant 1 copper chaperone
ATP7A	P-type copper transporting ATPase
CCS	copper chaperone for superoxide dismutase
CTR1	serine/threonine-protein kinase
Cu	cuprum (měď)
Dcytb	duodenal cytochrom b
DMT1	divalent metal transporter 1
DNA	deoxyribonucleic acid (deoxyribonukleová kyselina)
DRIs	dietary reference intakes (doporučené denní dávky)
Fe	ferrum (železo)
GIT	gastrointestinal tract (gastrointestinální trakt)
HCP1	heme carrier protein
IOM	Institute of Medicine
LDL	low density lipoprotein LDL (lipoprotein s nízkou hustotou)
MRI	magnetic resonance imaging (magnetická rezonance)
NMDA	N-methyl-D-asparagová kyselina
RLS	Restless Legs Syndrom (syndrom neklidných nohou)
ROS	reactive oxygen species
SOD	superoxide dismutase (superoxid dismutázy)
WHO	World Health Organization

ÚVOD

V dnešní uspěchané předimenzované době plné stresu se stal životní styl velmi propíraným tématem. Pod pojmem životní styl je možné si představit hned několik faktorů jako třeba kvalitu spánku, míru pohybu a prostředí ve kterém se nacházíme jak v osobním životě, tak i v kariéře. Míra stresu, která je na nás v těchto podmínkách vyvíjena je také nemalá. Značně markantním faktorem je však i vyvážená strava, která by měla obsahovat všechny potřebné vitamíny a minerály. Velká část populace se snaží vynahradit špatné stravování příjmem doplňků stravy (suplementy) pod dojmem pokrytí denních potřebných dávek vitamínů a minerálů. Tento trend podporuje i četná propaganda v médiích. U většiny případů je tato suplementace zbytečná, stačí se pouze zaměřit na kvalitu potravin a způsob stravování. Obecně lze říci, že vzdělanější část populace tíhne k lepším stravovacím návykům, zatímco nižší sociální vrstvy vyhledávají spíše kvantitu za nižší cenu a potravinám nevěnují přílišnou pozornost, tím však ochuzují tělo o potřebné makro i mikro nutrienty. Tyto nutrienty jsou potřebné jak pro správné fyziologické fungování našeho těla, tak i pro psychický vývoj a stabilitu naší mysli.

Cílem této práce je především přiblížit významnost esenciálních prvků, konkrétně železa a mědi, které se v lidském organismu vyskytují za fyziologických podmínek v přesně definovaném množství. Zdravotní komplikace mohou nastat, naopak v případech, kdy je potravinový příjem těchto prvků nedostatečný nebo naopak nadbytečný ve srovnání s reálnou potřebou. Součástí této práce je charakteristika nejčastěji se vyskytujících onemocnění souvisejících s poruchou metabolismu železa a mědi, jejichž klinická manifestace je založena na genetickém podkladě. Jsou zde popsány nemoci jako je hereditární hemochromatóza, Menkesův syndrom, a hlavně pak velmi zajímavá Wilsonova choroba. Tyto poruchy jsou celkem vzácné a jejich průběh může mít i fatální následky. U Wilsonovy choroby jsou zde uvedeny dva klinické případy pacientů s touto diagnózou.

Původně měla práce být založena na porovnání statistických dat výskytu Wilsonovy nemoci v České republice, avšak po kontaktování mnoha institucí bylo zjištěno, že v České republice neexistují ucelené registry pacientů s touto diagnózou.

1 Železo

1.1 Význam železa v lidském organismu

Už tisíce let před naším letopočtem byly egyptské železité vody užívány jako posilující prostředek. Avšak teprve začátkem dvacátého století byla prozkoumána úloha železa v organismu (Mandžuková, 2005).

Železo představuje nezastupitelnou roli v řadě metabolických procesů transportu kyslíku a elektronů, syntézy DNA apod. Z těchto důvodů musí být koncentrace železa v tělesných tkáních přísně regulována. Železo je velmi důležité pro správnou funkci krve, odvádění oxidu uhličitého a dalších odpadních zplodin z tkání pomocí hemoglobinu. (Jordán et. Hemzalová, 2001). Nadbytečné železo vede k poškození tkáně v důsledku tvorby volných radikálů (Lieu P.T. et al., 2001). Na druhou stranu bez železa by nebyl možný přenos kyslíku z plic do nejrůznějších orgánů těla, jako jsou srdce, svaly, játra a mozek. Štítná žláza, centrální nervová soustava, udržování tělesné teploty a imunitní systém bez železa nefungují. Železo je důležité pro některé mozkové funkce (schopnost učení). Je obsaženo v enzymech oxidačního metabolismu dýchacího řetězce, kde se podílí na katabolismu látek (bílkovin, tuků, sacharidů), předchází vyčerpání, prospívá kůži, vlasům a nehtům (Roedigerová-Streubelová, 1997).

Poruchy metabolismu železa patří mezi nejčastější onemocnění u lidí a zahrnují široké spektrum onemocnění s různými klinickými projevy související s nedostatkem, počínaje anémií, až po nadbytek železa. Zvláštní skupinu pak tvoří neurodegenerativní choroby (Lieu et al., 2001).

Světová zdravotnická organizace (WHO) v roce 1985 uveřejnila tvrzení, že téměř 30 % světové populace trpí klinickými symptomy anémie. O několik let později bylo toto konstatování upřesněno o informaci, že 37 % všech žen je anemických. Analýza WHO z roku 2008 uvádí, že anémie postihuje 24.8 % populace na světě, konkrétně 42 % těhotných žen, 30 % netěhotných žen a 47 % dětí předškolního věku. V poslední době byla prevalence celosvětové anémie u těhotných žen odhadována na 29 %, 38 % u netěhotných žen a 43 % dětí (Pasricha, 2014). Podle

autora Kessebauma (Kessebaum et al. 2014) je odhadována globální prevalence anémie na 32,9 % a tento údaj se vztahuje k roku 2010.

1.2 Zdroje železa v potravě

Nejběžnějším přírodním zdrojem železa je tmavé maso, ledvinky, vepřová, hovězí, telecí a jehněčí játra. Játra však depotizují kromě esenciálních prvků a dalších vitamínů i škodlivé látky. Z tohoto důvodu není doporučován jejich příjem častěji než jedenkrát týdně. Z přírodních zdrojů železa živočišného původu pak můžeme ještě zařadit do výčtu ústřice a vejce.

Z rostlinných zdrojů podpoříme organismus dávkou železa při požívání luštěnin, konkrétně čočky, fazolí a čerstvého hrachu. Napomůže i konzumace listové zeleniny, například špenátu. Dalším zdrojem jsou sušené meruňky a fíky, ořechy, zejména kokosové ořechy a mandle, dále kakao, melasa, pšeničné klíčky, bílá mouka a výrobky s jejím obsahem, celozrnná mouka, pivovarské kvasnice a v menší míře houby (Jordán et Hemzalová, 2001; Fantó, 1993; Rodrigerová-Streubelová, 1996).

V rostlinách bývá železo vázáno v různých komplexech, zvláště s fytoovou kyselinou, alifatickými hydroxykyselinami, aminokyselinami, thioly, fenolovými látkami, nukleotidy, peptidy a bílkovinami (Velíšek et Hajšlová, 2009).

1.3 Železo jako suplement

Na rozdíl od jiných minerálních látek se o preventivní suplementaci železa vedou dlouhé diskuse. Neexistují doklady o tom, že by zvýšený přísun železa představoval pozitivní efekt na zdravotní stav člověka. Suplementace železa se nejčastěji doporučuje zejména v období těhotenství, kdy jeho nedostatek zvyšuje riziko předčasného porodu nebo nízké porodní váhy dítěte. U novorozenců vydrží zásoby železa asi 4 měsíce (Suková, 2009). Během růstu a vývoje dětí je potřeba železa vysoká a z tohoto důvodu dochází častěji ke klinickému projevu deficiencie, která může způsobit nevratné změny v centrální nervové soustavě. U dětí s deficitem železa bylo po jeho suplementaci prokázáno zlepšení kognitivních funkcí (Suková, 2009). Dále autorka Suková (2009) uvádí, že příznivé účinky suplementace žele-

zem jsou pozorovány i v případě syndromu neklidných nohou (Restless Legs Syndrom, RLS), což je častá senzomotorická porucha charakterizovaná nepříjemnými pocity v dolních končetinách, někdy až tupými bolestmi a nutkavými pohyby.

Farmakokinetické vlastnosti železa, zejména pak absorpce a následně biologická dostupnost, jsou dependentní na pH prostředí žaludku a doporučuje se podávání přípravků s obsahem železa nalačno, tedy minimálně půl hodiny před jídlem. Avšak tato aplikace je velmi často doprovázená gastrointestinálním diskomfortem. Z tohoto důvodu je v těchto případech vhodné užívat železo s jídlem nebo po jídle, a to i za cenu vstřebání menšího množství do organismu. Samozřejmě vstřebávání železa je limitováno i dalšími faktory (Mandžuková, 2015).

V perorálních přípravcích se vyskytuje železo ve formě dvojmocných a trojmocných solí s rozdílnou vstřebatelností (fumarát, sukcinát, sulfát a polysacharidové komplexy). Sukcinát a sulfát patří mezi nejlépe vstřebatelné soli železa, nevýhodou sulfátu je, že dráždí střevní sliznici. Vstřebatelnost sulfátu se pohybuje okolo 18-20 %. Železo ve formě proteinových komplexů je lépe snášeno, ale vstřebatelnost je horší (Novotná et Calda, 2016).

Ministerstvo zdravotnictví České republiky (2008) dle přílohy vyhlášky 225/2008 Sb. o požadavcích na doplňky stravy a obohacování potravin uvádí tyto formy minerálních látek železa:

- uhličitan železnatý
- citronan železnatý
- citronan železito-amonný
- glukonan železnatý
- fumaran železnatý
- difosforečnan sodno-železitý
- mléčnan železnatý
- síran železnatý
- difosforečnan železitý
- elementární železo (získané redukcí vodíkem nebo elektrolyticky)
- sacharát železitý
- oxid železitý se sacharosou
- bisglycinát železitý

1.3.1 Doporučená denní dávka

Doporučená denní dávka železa je ovlivněna mnoha faktory jako je pohlaví, věk, strava a zejména klinickým stavem jedince. Dokonce i různé organizace a různí autoři uvádějí odlišné hodnoty doporučených denních dávek.

Tuto heterogenitu názoru na optimální doporučenou denní dávku je možné doložit tvrzením Ministerstva zdravotnictví České republiky (2008), dle přílohy vyhlášky 225/2008 Sb. o požadavcích na doplňky stravy a obohacování potravin, kde doporučená denní dávka železa je stanovena na 14 mg. Na rozdíl od Státního úřadu pro kontrolu léčiv (2017), který uvádí doporučenou perorální denní dávku pro dospělé na 120mg. U dětí do 6 let by denní dávka železa neměla překročit 60 mg, stejně jako u gravidních žen.

Americká nezávislá nezisková organizace Institute of Medicine (IOM, 2011), zveřejnila tzv. Dietary reference intakes (DRIs), které jsou uvedeny v tabulce č. 1, společně v porovnání s doporučenými denními dávkami od Velíška et Hajšlové (2009).

Tabulka č. 1- Doporučené denní dávky železa (IOM, 2011; Velíšek et Hajšlová, 2009)

Zdroj	Životní fáze	Množství v mg
Institute of Medicine	děti 0-6 měsíců	2
	7-12 měsíců	3
	1-3 roky	3
	4-8 let	5
Velíšek a Hajšlová	děti do 6 měsíců	6
	6 měsíců - 10 let	10
Institute of Medicine	muži 9-13 let	8
	14-18 let	11
	19-30 let	11
	31-50 let	11
	51-70 let	11
	nad 70 let	11
Velíšek a Hajšlová	chlapci 11-18 let	12
	muži nad 50 let	10
Institute of medicine	ženy 9-13 let	8
	14-18 let	9
	19-30 let	8
	31-50 let	8
	51-70 let	8
	nad 70 let	8
Velíšek a Hajšlová	dívky a ženy 11-50 let	15
	ženy nad 50 let	10
Institute of Medicine	těhotné ≤ 18 let	12
	19-30 let	11
	31-50 let	11
Velíšek a Hajšlová	těhotné bez rozlišení	30
Institute of Medicine	kojící ≤ 18 let	13
	19-30 let	12
	31-50 let	12
Velíšek a Hajšlová	kojící bez rozlišení	15

1.4 Vstřebatelnost železa

Resorpce železa v gastrointestinálním traktu je ovlivňována biologickými faktory (zdravotní stav, věk a pohlaví jedince) a chemickými faktory (formy železa v potravě a složení stravy). Obecně jsou hemové formy železa vstřebávány účinněji než nehemové. Proto je železo obsažené v masě lépe biologicky využitelné ve srovnání s železem obsaženým v potravinách rostlinného původu (Velíšek et Hajšlová, 2009). Železo patří mezi nejobtížněji stravitelné minerály. Až 90 % konzumovaného železa zůstává nevyužito. Předpokládá se, že u zeleniny využití kolísá okolo 10 %, u sóji 20 % a u masa do 30 % (Mandžuková, 2005).

1.4.1 Inhibitory a aktivátory absorpce železa

Látky snižující resorpci železa tvoří se železem často nerozpustné sloučeniny (kyselina fytová) nebo natolik stabilní sloučeniny, že z nich železo nemůže být uvolněno pro vazebné bílkoviny. Vařením nebo fermentací dochází k redukci fytátů a fosfátů. Fytáty najdeme v obilovinách a celozrnných výrobcích, ořechách, semenách a luštěninách, zelenině i ovoci, otrubách a ovsu a potravinách s vysokým obsahem vlákniny. Jeden šálek čaje nebo kávy s obsahem metylxantinů spolu s jídlem snižuje celkovou absorpci železa o 75–80 %. Oxaláty působí obdobným mechanismem. Tyto látky jsou obsaženy ve špenátu, kapustě, červené řepě, ořechách, čokoládě, čaji a pšeničných otrubách. Vápník v množství nad 100 mg inhibuje absorpci železa až o 50 %. Léky ovlivňující pH žaludečního prostředí (antacida či blokátory protonové pumpy) mohou vést k výraznému ovlivnění vstřebávání železa z potravy (Brančíková, 2012). Státní úřad pro kontrolu léčiv (2017) uvádí, že soli železa snižují vstřebávání zinku, přičemž je tato interakce oboustranná.

Některé složky potravy mohou naopak pozitivně ovlivňovat absorpci železa z potravy vytvořením komplexů s látkami, které s železem vytváří špatně vstřebatelné sloučeniny. K takovým protektivním látkám patří například kyselina askorbová (vitamin C) a další organické kyseliny, bílkoviny masa, vitamin A, sacharidy, především fruktóza a sorbitol. Pijeme-li vitamin C spolu s černým čajem, zamezí kyselina askorbová vytvoření komplexu železo-tanin a ruší inhibiční účinek taninu

na absorpci železa. Na šálek černého čaje je zapotřebí přibližně 100 mg kyseliny askorbové.

Maso, ryby a drůbež obsahují hemovou i nehemovou formu železa. Předpokládá se, že na absorpci nehemové formy mají vliv peptidy bohaté na aminokyselinu cystein. Maso tak stimuluje absorpci nehemového železa a zároveň dodává hemové železo (Brančíková, 2012).

1.5 Nadbytek železa

Kumulace železa v organismu vzniká při pozitivní bilanci tohoto prvku, způsobené zvýšeným příjmem a/nebo vstřebáváním železa, dále při zvýšeném katabolismu hemoglobinu u hemolýz a inefektivní erytropoézy a také při poruchách transportu železa z buněk (Novotný, 2009).

Pokud jsou vyčerpány proteiny, které jsou schopné vázat železo (ferritin, transferin), železnaté ionty se vyskytují v organismu ve volné formě a zásadním způsobem se podílejí na tvorbě volných kyslíkových radikálů (ROS-reactive oxygen species) vyvolávajících buněčné poškození zejména v oblasti sliznice gastrointestinálního traktu (GIT), poškození jater, myokardu a dalších tkání. V případě rozsáhlého poškození těchto struktur může docházet až k rozvoji život ohrožujícího šokového stavu (Modrá et al, 2014).

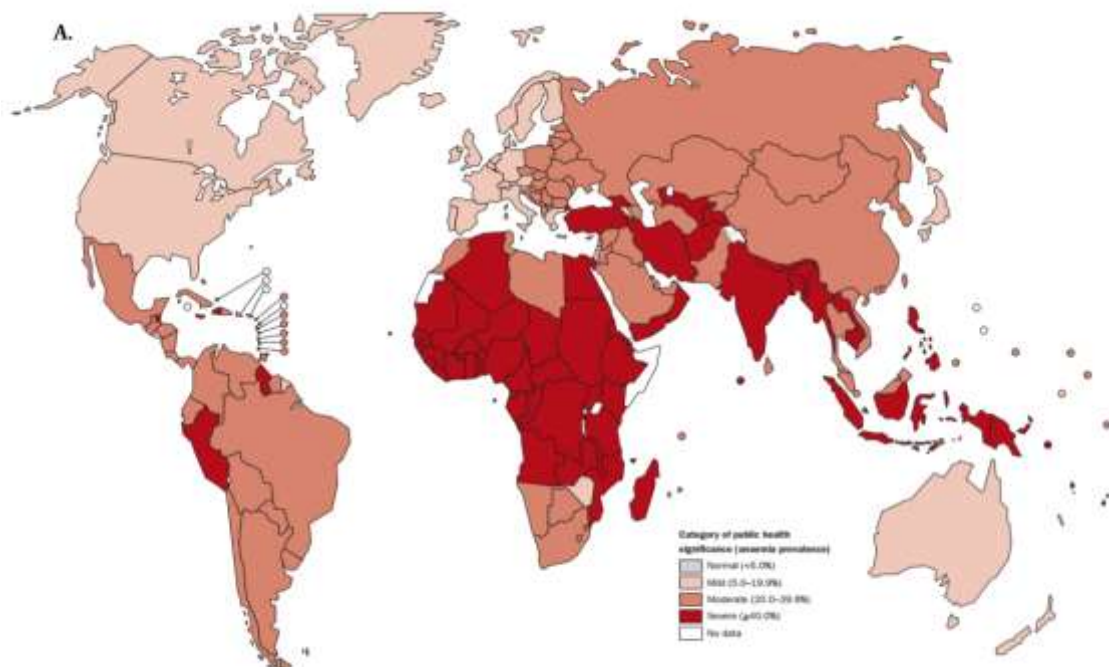
Tabulka č. 2 - Akutní otrava železem (Modrá et al, 2014)

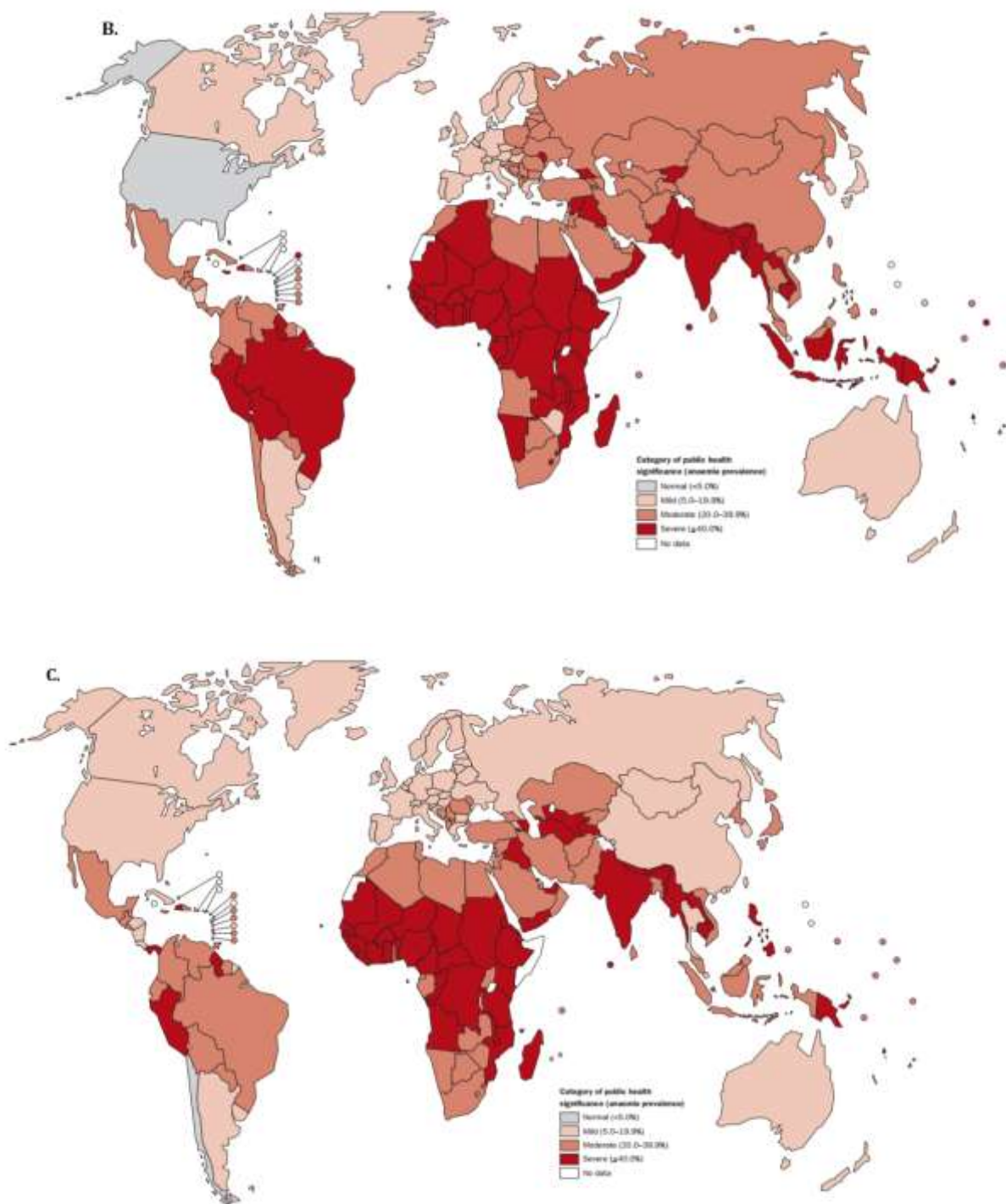
Stádia otravy	Průběh
1.stádium (0-6 hodin)	zvracení, průjem, abdominální bolestivost, deprese
2.stádium (7-24 hodin)	přechodné zlepšení klinického stavu
3. stádium (2-6 týdnů)	zvracení, průjem, abdominální bolestivost, krvácení v GIT, únava, šok, případně smrt
4. stádium (2-6 týdnů)	fibróza a obstrukce GIT

1.6 Železo a jeho nedostatek

Deficit železa způsobený nedostatečným potravinovým příjmem, je znám velmi dlouho a vyskytuje se zejména u některých rizikových skupin, jako jsou rostoucí děti, těhotné a kojící ženy, staří lidé s malnutricí a jedinci na okraji společnosti se špatnou výživou. Tito jedinci mívají hraniční hodnoty železa i pro normální podmínky a při závažné infekci, zranění nebo operaci se velmi rychle manifestuje klinický deficit železa (Zadák, 2008).

Podle autorů Penky et al. (2001), rozlišujeme tři stupně nedostatku železa. Prvním stupněm je prelatentní sideropenie, kde dochází k postupnému snižování zásob železa v organismu, není ovlivněna dodávka do erytroblastů kostní dřeně. Druhým stupněm je latentní sideropenie, při které jsou zásoby železa z organismu vyčerpány a je snížena dodávka tohoto prvku pro erythropoézu, není však přítomna anémie. Stupeň třetí, při kterém již dochází k rozvoji anémie z nedostatku železa, nazýváme sideropenická anémie.





Obrázek č. 1 – Anémie jako problém veřejného zdraví podle zemí výskytu. A. těhotné ženy. B. Děti předškolního věku. C. Netěhotné ženy v produktivním věku (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43894/1/978924_1596657_eng.pdf)

1.7 Distribuce železa v lidském organismu

Železo se ze všech biogenních kovů vyskytuje v organismu v nejvyšším množství, což představuje asi 35mg/kg u žen a 45mg/kg u mužů. (Trojan et al, 2003). Nejvyšší koncentrace železa se nachází v krvi (hemoglobin), játrech a slezině (ferritin a homosiderin); nižší koncentrace je v ledvinách, srdečním a kosterním svalu (myoglobin). Koncentrace železa v pankreatu a mozku je asi dvakrát až desetkrát nižší, než obsah v játrech nebo slezině (Velíšek et Hajšlová, 2009). V enzymech je obsaženo jen nepatrné množství celkového železa, významné sloučeniny s obsahem železa vyskytující se v lidském organismu jsou zaznamenány v tabulce č.3 (Velíšek et Hajšlová, 2009).

Tabulka č. 3 – Důležité sloučeniny železa vyskytující se v lidském těle (Velíšek et. Hajšlová, 2009)

Sloučenina	Množství v g	Obsah Fe v g	% celkového množství Fe
hemoglobin	900	3	60-70
myoglobin	40	0,13	3,0-5,0
ferritin	2,0-4,0	0,4-0,8	7,0-15,0
transferrin	10	0,004	0,1
katalasa	5	0,004	0,1
cytochrom c	0,8	0,004	0,1

1.8 Metabolismus železa

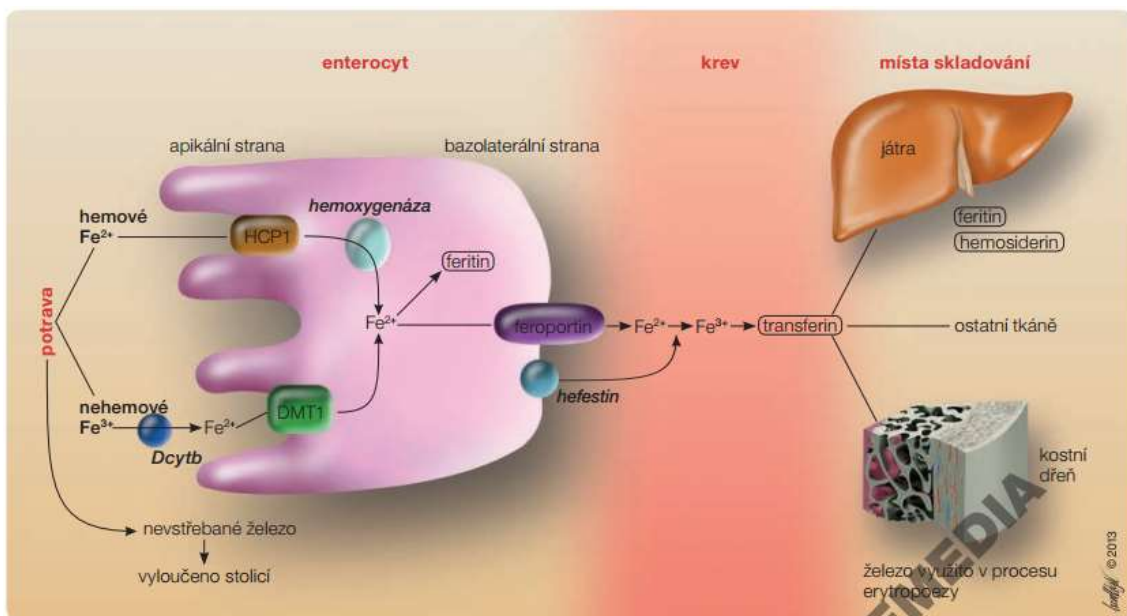
Metabolismus železa v organismu představuje uzavřený systém, v němž je většina železa opětovně využita a malé ztráty jsou doplňovány ze zevních zdrojů (Trojan et al., 2003).

Regulace metabolismu železa zajišťuje přítomnost dostatečného, avšak bezpečného množství železa v lidském organismu zejména pro potřeby hemopoézy. Jeho regulace probíhá jak na buněčné, tak na systémové úrovni (Sedláčková et. Racek, 2009). Třebaže většina železa přijatého potravou je přítomna v oxidované formě Fe³⁺, tato je zejména vlivem kyselého žaludečního prostředí redukována na

dvojmocné Fe^{2+} , které se vstřebává především v duodenu a horním jejunu (Slíva, 2013). Železo obsažené v potravě je absorbováno kartáčovým lemem enterocytů duodena v hemové a nehemové formě (Sedláčková et Racek, 2009).

Nehemové železo (Fe^{3+}) pochází obvykle z rostlinné stravy a je do enterocytu vstřebáno pomocí transportéru DMT1 (divalent metal transporter 1) poté, co je redukováno na Fe^{2+} duodenálním cytochromem b (duodenal cytochrom b) za účasti redukčních činidel, např. kyseliny askorbové nebo některých aminokyselin, jako jsou cystein či histidin (Sedláčková et Racek, 2009).

Hemové železo je transportováno přes HCP1 (heme carrier protein). V enterocytu může být část železa uskladněna ve formě feritinu; prostřednictvím enzymu feroxidázy, nazvaného hefeštin, se Fe^{2+} oxiduje zpět na Fe^{3+} . Část absorbovaného železa přestupuje do plazmy, kde je transportováno ve vazbě na transferin. Důležitou roli při transferu železa přes bazolaterální membránu enterocytů má protein ferroportin (nachází se i v membráně makrofágů a hepatocytů). Feritin a hemosiderin jsou zásobními proteiny pro železo (Slíva, 2013).



Obrázek č. 2 – Metabolismus železa v těle

(<http://www.remedia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2013/5-2013/Zezezo-a-jeho-vyuziti-v-organismu/e-1pe-1xr-1y0.magarticle.aspx>)

1.9 Homeostáza železa

Udržování rovnováhy mezi příjmem, spotřebou železa a jeho uvolňováním ze zásob v organismu je nezbytné. (Horváthová et Pospíšilová, 2010).

Hlavním regulátorem metabolismu železa v organismu je peptid hepcidin. Je to peptid tvořený v játrech. Snižuje vstřebávání železa a rovněž snižuje jeho uvolňování z makrofágů. Ovlivňuje tak množství železa v těle i v plazmě. Při nedostatku či zvýšené spotřebě železa se množství hepcidinu snižuje, což umožní vstřebání většího množství železa. Přívod železa množství hepcidinu zvyšuje a zabraňuje tak vzniku jeho nadbytku. Hepcidin se nadměrně rovněž tvoří při zánětových stavech, což vede k snížení množství železa v krvi a k omezení krve tvorby – je to jeden z mechanismů přispívajících k vzniku anémie chronických chorob neboli tzv. anémie zánětů (Vokurka et al., 2012).

1.10 Exkrece železa

V současné době není jednotný názor v dostupných literárních zdrojích na množství exkrece železa z organismu.

Denní ztráty železa z organismu pocházejí ze ztrát krve gastrointestinálním traktem (0,35 mg), odlupováním buněk gastrointestinální sliznice (0,1 mg), ztrát železa žlučí (0,2 mg), močí (0,08 mg) a kůží (0,2 mg), které mohou být způsobeny například zánětlivými onemocněními.

Průměrné denní ztráty (střevem, močí a potem) činí u mužů 0,5-1,0 mg, u žen téměř dvojnásobek této hodnoty. U žen k exkreci železa přispívají ztráty železa menstruační krví (Trojan, 2003). Za normálních okolností stačí resorpce 5-10 % železa přijatého potravou tyto ztráty nahradit (Trojan, 2003).

2 Měď

2.1 Význam mědi v lidském organismu

Měď patří k nejstarším kovům, které lidstvo zná a používá pro svoji potřebu (Mandžuková, 2005). V živých organismech byla poprvé objevena před více než 170 lety v rostlinách a brzy potom i ve tkáních živočichů (Mareček, 1996).

Měď se účastní na tvorbě různých enzymů, zejména superoxid dismutázy (SOD), který je jedním z nejúčinnějších antioxidantů v organismu. Chrání tak tkáň před poškozením volnými radikály a napomáhá prevenci rakoviny a srdečních chorob. Podle řady výzkumných zpráv podporuje měď tvorbu endorfinů, které se označují jako hormony štěstí s analgetickými a jinými účinky (Mandžuková, 2005).

Měď je nezbytná pro aktivní fyziologické pochody každé buňky v našem organismu. Podílí se na katalýze životně nezbytných enzymatických procesů – buněčného dýchání, biosyntézy neurotransmiterů a peptidových hormonů, strukturalizace elastinu, kolagenu a keratinu. Měď je nepostradatelná pro homeostázu železa, a tudíž se nepřímo podílí na krvetvorbě. Dále se účastní krevní koagulace a angiogeneze (Bechná, 2013). Měď je velmi důležitá pro normální vývoj a funkci mozku. Jako kofaktor několika enzymů a/nebo jako strukturální součást, podílí se na mnoha fyziologických drahách v mozku (Schreiber et al.,2014).

Měď je esenciální i pro další biologické procesy v organismu jako například zvýšení obranyschopnosti organismu, působí pozitivně na plodnost, redukuje hladinu histaminu a pomáhá udržovat nízkou hladinu LDL cholesterolu v krvi (Mandžuková, 2005).

Měď je po železu a zinku třetím nejčastěji se vyskytujícím esenciálním prvkem v našem těle. S těmito kovy je měď také úzce metabolicky spjata (Bechná, 2013).

2.2 Zdroje mědi v potravě

Měď přichází do organismu s potravou v průměrném množství 3-5 mg/den (Mareček,1996). V potravinách je široce distribuována. Hromadění mědi v rostlinách není ovlivněno obsahem mědi v půdě, ve které rostou. Hlavními zdroji

mědi v potravinovém příjmu, jsou vnitřnosti, mořské plody, ořechy, celozrnné výrobky a pšeničné otruby obilovin (IOM, 2001). Mezi další zástupce potravin s vyšším obsahem mědi patří čokoláda, kuřecí maso, káva a luštěniny (Vališ, Masopust, Urban, 2011). Většina potravin obsahuje méně než 10 mg/kg mědi. Zvláště chudé na měď je pak mléko (Čepelová, 2008).

2.3 Měď jako suplement

Ministerstvo zdravotnictví České republiky (2008) dle přílohy vyhlášky 225/2008 Sb. o požadavcích na doplňky stravy a obohacování potravin uvádí tyto formy minerálních látek železa, které lze použít pro výrobu doplňků stravy:

- uhličitan měďnatý
- citronan měďnatý
- glukonan měďnatý
- síran měďnatý
- komplex mědi a lysinu

2.3.1 Doporučená denní dávka mědi

Podle WHO je minimální příjem mědi asi 0,9 až 1,3 mg za den, zatímco průměrný člověk spotřebuje 2mg denně. Požití 2-3 mg mědi za den je bezpečné a dostatečně tak zabraňuje deficienci v těle. Nicméně, příjem vyšší jak 5 mg za den je již považován za toxický (Squitti et al., 2014).

Podle Ministerstva zdravotnictví České republiky (2008), dle přílohy vyhlášky 225/2008 Sb. o požadavcích na doplňky stravy a obohacování potravin, je doporučená denní dávka železa stanovena na 1mg.

IOM v roce 2011 zveřejnila tzv. Dietary reference intakes (DRIs), které jsou uvedeny v tabulce č. 4 spolu s doporučenými dávkami v průběhu ontogenetického vývoje jedince od Velíška et Hajšlové (2009).

Tabulka č. 4 - Doporučené denní dávky mědi (IOM, 2011; Velíšek et. Hajšlová, 2009)

DRI Cu		
Zdroj	Životní fáze	Doporučené dávky v mg
Institute of Medicine	děti 0-6 měsíců	0,20
	7-12 měsíců	0,22
	1-3 roky	0,34
	4-8 let	0,44
Velíšek a Hajšlová	děti do 1 roku	0,40-0,70
	1 rok- 10 let	0,70-2,00
Institute of Medicine	dívky a chlapci 9-13 let	0,70
	14-18 let	0,89
Velíšek a Hajšlová	adolescenti	1,50-2,50
Institute of Medicine	ženy a muži 19-30 let	0,90
	31-50 let	0,90
	51-70 let	0,90
	nad 70 let	0,90
Velíšek a Hajšlová	dospělý jedinec	1,50-3,00
Institute of Medicine	těhotné ≤ 18 let	1,00
	19-30 let	1,00
	31-50 let	1,00
	kojící ≤ 18 let	1,30
	19-30 let	1,30
	31-50 let	1,30

2.4 Vstřebatelnost mědi

Místem maximální resorpce mědi je žaludek a horní části tenkého střeva. U lidí je v průměru absorbováno 32 % podané dávky. Absorpce závisí na chemické formě, ve které je měď podána. Absorpce mědi je energeticky závislý proces s limitovanou kapacitou (Mareček, 1996). Vstřebávání je závislé na obsahu mědi ve stravě (při obsahu 0,4 mg Cu/den je 75 %, při 7,5mg/ den klesá na 12 %) (Kazda, 2010).

2.4.1 Inhibitory a aktivátory absorpce mědi

Je známo několik chemicky podobných prvků, které si mohou při absorpci v organismu konkurovat, což může mít za následek klinickou manifestaci deficitu mědi. Mezi tyto prvky, které ovlivňují metabolismus mědi, patří kadmium, rtuť, stříbro a zinek. Vzhledem k chemické podobnosti mědi a prvků výše uvedených, se jedná o kompetitivní inhibici na vazebná místa v rámci specifických metabolických systémů, včetně střevní absorpce.

Například zinek současně podaný s mědí se mohou vzájemně ovlivňovat na několika úrovních střevní sliznice, a to buď na jejím povrchu nebo v lumen.

Tato skutečnost je potvrzena výzkumným týmem, který objevil protein vázající kov ve dvanáctníku kuřete. Kompetitivní inhibicí vazby mědi na tento protein prostřednictvím kadmia nebo zinku dochází k zásadním změnám v absorpci. (Evans, 1973). Vyšší dávky kyseliny askorbové, fruktózy, molybdenu, sirných sloučenin a zinku výrazně snižují resorpci mědi (Velíšek et Hajšlová, 2009). Například nedávné studie prokázaly, že pacienti, kteří používají adhezivní krém na zubní protézy obohacený zinkem, příliš často trpí progresivní myelopolyneuropatií, což bylo způsobeno nedostatkem mědi (Velíšek et Hajšlová, 2009).

Prebiotika, přirozeně se vyskytující nebo přidávaná do potravin, jako jsou například fruktooligosacharidy s krátkým řetězcem, pektin a inulin, mají pozitivní vliv na absorpci mědi (Hordyewska et al, 2014). Využitelnost mědi zvyšuje také přítomnost bílkovin a aminokyselin v potravě. Rovněž karboxylové a hydroxykarboxylové kyseliny stimulují resorpci mědi (Velíšek et Hajšlová, 2009).

2.5 Nadbytek mědi

Toxické projevy zvýšeného příjmu mědi se objevují až tehdy, když se příjem mědi zvýší 200 - 500násobně nad doporučený příjem. Vdechovaná měď ve formě aerosolu nebo jemného prachu vyvolává příznaky akutní intoxikace „horečku z kovů“ s příznaky stejnými jako v případě zinku, tj. kašlem, třesavkou, teplotou, malátností a bolestí hlavy (Dastyh, 2004).

Perorální požití gramových dávek rozpustných solí mědi vede k iritaci zažívacího traktu s vomitem a průjmy. Následné vysoké koncentrace mědi v séru mohou vyvolat poškození jater a ledvin, intravazální hemolýzu s častým fatálním prů-

během. Chronickou otravu může způsobit i její vysoký obsah v pitné vodě, který bývá považován za jeden z možných faktorů vyvolávajících jaterní cirhózu indických dětí (Pechová et al, 2016). Abnormálně zvýšená koncentrace mědi, může způsobit oxidační poškození lipidů, nukleových kyselin a proteinů (Bjørklund, 2013).

2.6 Měď a její nedostatek

Deficit mědi je charakterizován nízkými hladinami mědi a ceruloplazminu v plazmě, mikrocytární a hypochromní anémií, neutropenií, degenerativními změnami ve stěně cévní a osteoporózou (Zadák, 2008).

Nedostatek se vyskytuje zpravidla jen při jednostranné výživě, např. při extrémní redukční dietě nebo například u bulimie. Deficit mědi se vyskytuje se také při zánětu vedlejších nosních dutin a při zánětu prostaty. A přirozeně při nadměrném krvácení, kdy dochází současně k velkým úbytkům železa (Roedigerová-Streubelová, 1997). Nedostatek mědi lze vyvolat čistě mléčnou dietou (mléko je chudé na železo i měď), která se v extrémních případech může projevit anémií a poruchami vývoje pojiva (Němečková et al., 1990).

S nedostatkem mědi jsou spojovány i některé chorobné stavy, které odpovídají na suplementaci deficientního prvku zlepšením klinického stavu mědi. Jsou to především anémie, porucha tvorby kostí, pigmentace, keratinizace, poruchy nervové soustavy, poruchy fertility. Objevují se i kardiovaskulární poruchy způsobené porušenou tvorbou elastinu (Mareček, 1996).

2.7 Distribuce mědi v lidském organismu

Informace o tom, jaké množství mědi je trvale obsaženo v lidském těle, není jednotná. Tělo dospělého člověka obsahuje asi 100–180 mg mědi, což odpovídá průměrné koncentraci cca 1,7mg/kg tělesné hmotnosti (Velíšek et. Hajšová, 2009). Autor Mareček (1996) ve své publikaci uvádí, že v lidském těle je 80 - 150 mg mědi a autorka Mandžuková (2005) dokonce uvádí hodnoty mezi 80–100 mg mědi. Koncentrace mědi v tělech novorozenců je podstatně vyšší, asi 4,7 mg.kg⁻¹ tělesné

hmotnosti (Velíšek et Hajšlová, 2009, kdy převážná část je depotizována v játrech a s postupným vývojem jedince dochází k přesunu tohoto množství do centrální nervové soustavy (Fantó, 1993).

Tabulka č. 5- Průměrné koncentrace mědi v jednotlivých tkáních a orgánech lidského těla (Velíšek et Hajšlová, 2009)

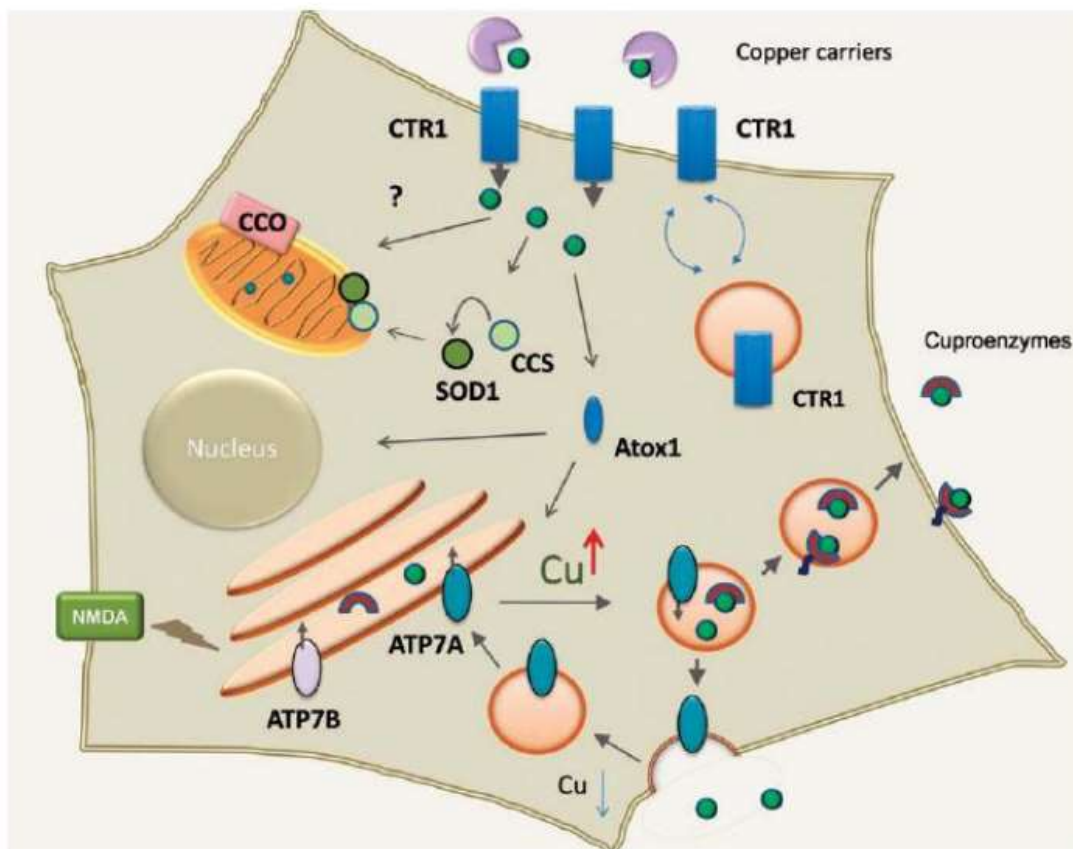
Tkáň / orgán	Průměrná koncentrace
játra (dospělý)	15, mg.kg ⁻¹
játra (novorozenec)	230, mg.kg ⁻¹
ledviny	2,1 mg.kg ⁻¹
svalstvo	0,7mg,kg ⁻¹
mozek	5,6 mg.kg ⁻¹
plíce	2,2 mg.kg ⁻¹

2.8 Metabolismus mědi

Hlavním orgánem, kde probíhá metabolismus mědi, jsou játra. Měď je integrální součástí některých enzymů (cytochromy, cytochromidasa, oxidasy, lisyloxidasa). Absorbovaná měď se transportuje krevní plazmou ve vazbě na albumin a dostává se do jater. V hepatocytech se váže na cytosolovou bílkovinu a v malé míře i do molekuly enzymu SOD, malý zbytek mědi se transportuje do jiných orgánů. Z hepatocytů se měď mobilizuje do podoby transportní bílkoviny ceruloplasminu (Němečková et al.,1990).

2.9 Homeostáza mědi

Koncentrace mědi v buňce je velmi striktně regulována. Dlouhou dobu byly poznatky o intracelulárním hospodaření s mědí nejasné a teprve nedávné studie odhalily detailní principy těchto procesů (Bechná, 2013).



Obrázek č. 3 – Osud mědi v buňce

(https://dspace.cuni.cz/bitstream/handle/20.500.11956/61295/DPTX_2011_1_11160_0_267976_0_115632.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

Schéma distribuce mědi (zelené kuličky) v buňce. Extracelulární měď je k membráně buňky přinášena extracelulární tekutinou, navázaná na konkrétním přenašeči. Prostřednictvím regulovatelného transportéru mědi (CTR1) vniká do buněčného prostředí, kde se o ni dělí jednotlivé chaperony (např. ATOX1 a CCS). Ty měď přerozdělují buněčným organelám, které ji dále využijí (př. tvorba cytochrom-c – oxidasy, SOD). ATPasové přenašeče (7A, 7B) zajišťují vstup mědi do lumen Golgiho komplexu, kde dochází k zabudování do kuproenzymů (ať už volných nebo membránově vázaných). V situacích, kdy je množství Cu zvýšené nebo při jiných signálech (aktivace NMDA - N-methyl-D-asparagové kyseliny), se ATP7A ve vezikulách pohybuje k membráně a usnadňuje exkreci mědi (Bechná, 2013).

Hepatocyty jakožto regulátory, nevratně vyloučí nadbytečnou měď (30 – 60 $\mu\text{g}/\text{den}$) z organismu hepatobiliární cestou (Bechná, 2013).

Defekty v dráhách kontrolujících homeostázu mědi mají vážné zdravotní následky, zejména pro vývoj a celkové zdraví mozku. Toto je dobře doloženo v případech dvou genetických poruch, které jsou rozdílně charakterizovány, a to nedostatkem, v případě Menkesovy choroby (MD), a naopak nadbytkem mědi u Wilsonovy choroby (WD) ve vztahu k celkovému obsahu mědi v těle (Squitti et al., 2014).

2.10 Exkrece mědi

Měď je exkretována především žlučí a do enterální oblasti se dále dostává určité množství mědi z pankreatické a intestinální tekutiny a společně s neresorbovanou mědí z diety je vyloučeno stolicí. Část těchto špatně vstřebatelných komplexů je opět resorbována ze střeva. Vylučování tohoto prvku gastrointestinálním traktem je jedním z hlavních regulačních mechanismů udržování rovnováhy mezi příjmem a potřebou (Pechová et al, 2016).

3 Dědičné poruchy transportu nebo utilizace železa a mědi

3.1 Hereditární hemochromatóza (HH)

Nejtypičtější příčinou patologického hromadění železa v těle je genetická (hereditární) hemochromatóza. První popis onemocnění pochází od A. Rousseaua, který v roce 1865 popsal klinický syndrom sestávající z tzv. bronzového diabetu a jaterní cirhózy. V roce 1889 F. D. von Recklinghausen použil termín hemochromatóza a zjistil, že tmavá barva jater je způsobena železem. Konečně J. H. Sheldon v roce 1935 označil hemochromatózu za vrozenou poruchu metabolismu železa. Přelom ve výzkumu hemochromatózy byl roku 1996 Federem a jeho spolupracovníky, kdy byl sekvenován takzvaný HFE gen („gen pro hemochromatózu“) na krátkém raménku 6. chromozomu a popsány jeho nejčastější mutace, které vedou k naprosté většině případů geneticky podmíněné hemochromatózy.

Hereditární (též genetická) hemochromatóza (GH) je relativně časté dědičné onemocnění charakterizované vstřebáváním nadbytku železa, jeho ukládáním v orgánech a z toho pak rezultujícím poškozením organismu (Dostálíková, 2010).

U této choroby je výskyt odhadován na 3-10 jedinců na 1000 obyvatel, klinická manifestace je však desetkrát nižší. Jedná se převážně o chorobu mužů středního věku, u kterých je onemocnění až 10krát častější než u žen. Ženy jsou „chráněny“ menstruací a těhotenstvím, proto je u nich první projevení dosud skrytého onemocnění pozdější (Kaláb, 2007).

Podstatou choroby je už zmíněné vstřebávání železa, a to v duodenu v důsledku mutace některého z proteinů regulujících metabolismus železa, nejčastěji tzv. HFE proteinu. Choroba je přenášena autozomálně recesivně a je lokalizována na krátkém raménku 6. chromozomu (Horák, 2010; Kaláb, 2007). Předpokládá se klíčová role hepcidinu, jakožto centrálního regulátoru metabolismu železa. Bylo zjištěno, že u pacientů s hemochromatózou je hladina hepcidinu nepřiměřeně snížena, a to právě v důsledku HFE proteinu, který ovlivňuje expresi hepcidinu v játrech (Dostálíková, 2010). V současné době rozlišujeme několik typů he-

mochromatózy, které jsou přehledně uvedeny v tabulce č. 6, včetně diagnostických a terapeutických charakteristik (Dostalíková, 2010).

Tabulka č. 6- Diagnostické a terapeutické charakteristiky různých typů hemochromatózy (Dostalíková, 2010)

Onemocnění	diagnóza	klinické příznaky	terapie
hereditární hemochromatóza typ 1	zvýšené hladiny sérového železa, feritinu, saturace transferinu	nástup během 40.-50.roku života, progresivní akumulace železa v parenchymu	flebotomie, chelační terapie
hereditární hemochromatóza typ 2 (juvenilní)	zvýšené hladiny sérového železa, feritinu, saturace transferinu	nástup během 2.dekády života, hypogonadismus, kardiopatie	flebotomie, chelační terapie, transplantace srdce
hereditární hemochromatóza typ 3	zvýšené hladiny sérového železa, feritinu, saturace transferinu	nástup během 40.-50.roku života, progresivní akumulace železa v parenchymu	flebotomie, chelační terapie
hereditární hemochromatóza typ 4 (feroportinová choroba)	zvýšené hladiny sérového feritinu, normální hladiny sérového železa, saturace transferinu	předchází akumulace železa v retikuloendotelovém systému	flebotomie, erythropoetin

Nemoc je provázena kožní hyperpigmentací, poškozením jater, které může vyústit až v jaterní cirhózu a poškozením mužských pohlavních žláz. U 60 % nemocných bývá přítomna cukrovka. Část pacientů trpí kloubním poškozením, a to převážně v oblasti rukou a kolenních kloubů. Závažnou komplikací může být nález primární rakoviny jater. Kolem 50 % nemocných má sníženou funkci hypofýzy. Poškozeny jsou buňky produkující gonadotropiny, což vede ke ztrátě libida, atrofii testes, impotenci a ztrátě kororálního ochlupení. Často se vyskytuje hypotyreóza a kortikoadrenální insuficience (Kaláb, 2007). Běžná je hepatomegalie. Pankreatická dysfunkce může vést k diabetu, adrenální dysfunkce může vést k Addisonově chorobě (Hoffmann et al., 2006).

Základní léčbu představuje flebotomie – krevní odběry. Tuto léčbu je nutno zahájit co nejdříve, neboť jen tak lze předejít orgánovému poškození, případně

zpomalit progresi existujícího poškození. Zpočátku se odebírá 500 ml krve jednou až dvakrát týdně. S 500 ml krve se z organismu odstraní asi 250 mg železa. Úvodní intenzivní léčba se ukončuje po dosažení deplece železa, což odpovídá sérové koncentraci feritinu pod 50 µg/l. Deplece je rychlejší u cirhotiků. Udržovací léčba se provádí v závislosti na koncentraci feritinu, obvykle je dostatečná jedna flebotomie každé tři měsíce (Horák, 2010).

Léčba deferoxaminem a jinými chelátory železa není u naprosté většiny pacientů s HH indikována (Novotný, 2009). Pokud je však tato méně účinná a velmi nákladná léčba použita, tak hlavně u nemocných netolerujících krevní odběry (Horák, 2010). V současné době jsou k dispozici 3 chelatační přípravky: deferoxamine, deferiprone a deferasirox a cílem jejich podávání není jen odstranění již vzniklého přetížení železem, ale prevence jeho vzniku a toxického působení volného železa (Čermák, 2009).

3.2 Menkesův syndrom (MS)

Neboli Menkesova „kinky hairy“ nemoc, je vzácná, na chromozom X vázaná recesivní choroba (Gandhi et al.,2012). V literatuře se označuje tato nemoc také jako trichopoliodystrofie.

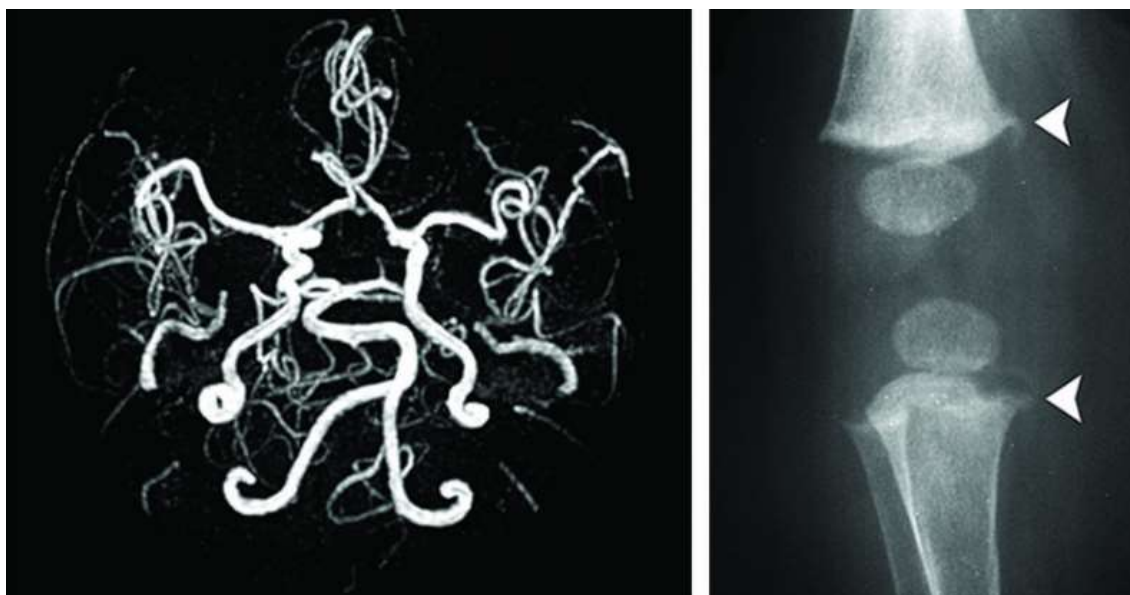
Při Menkesově syndromu, v širším slova smyslu, dochází k poruše metabolismu mědi na základě vrozené poruchy charakterizované snížením absorpce mědi a zvýšením její exkrece, která je důsledkem celkově porušeného transportu prvku (Zadák, 2008).

U této choroby je normální vstup mědi do buňky, ale měď nemůže být exportována z buněk z důvodu deficitu proteinu ATP7A, přenašeče mědi z buněk, který je lokalizován v Golgiho aparátu. Stoupne-li intracelulární koncentrace mědi, dostává se normální protein ATP7A do vezikulárního kompartmentu v cytoplazmě a do plazmatické membrány. Měď je tak dostupná pro vyloučení a inkorporaci do enzymů, které vyžadují měď. Je-li ATP7A deficitní, jsou tyto cesty blokovány. Mezi postiženými enzymy v mozku, které vyžadují měď, jsou dopamin b- hydroxyláza, která je zásadní pro biosyntézu katecholaminů, peptidylglycinmonooxidáza, která se účastní zpracování neuropeptidových prekurzorů, a cytochrom C oxidáza. Defi-

cit aktivity těchto enzymů je pravděpodobně zodpovědný za významnou část mozkové patologie u Menkesovy choroby (Houwen, 2008).

Frekvence onemocnění se odhaduje 1: 35 000 porodů (Mareček, 1996). Porod postiženého může být předčasný a jako úvodní symptomy se často objevují hypotermie a hypoglykemie (Hoffmann et al., 2006). MS postihuje téměř výhradně mužské pohlaví a projevuje se mezi 2-3 měsícem života (Gandhi et al., 2012). Pacienti umírají ve stáří 3-4 let, nejčastěji na pneumonii, někteří mohou umřít zcela náhle. Ženy jsou nejčastěji pouze nositelkami této nemoci a není zde žádná rasová zaměřenost (Choudhary et al., 2012). Heterozygotní ženy přenašečky mutovaného genu MS mohou mít skvrnité změny kůže a vlasů (Hoffmann et al., 2006). Přibližně 5-10% pacientů s „atypickou Menkesovou chorobou“ se vyznačuje delším přežitím, cerebrální ataxií a vývojovým zpožděním (Bansagi et al., 2016).

Můžeme zde pozorovat mnoho symptomů jako depigmentace vlasů a bledost pokožky způsobené nedostatkem tyrozinázy. Hypotermii způsobenou nedostatkem cytochrom c oxydázy. Deficienci lyzyl oxidázy, která zapříčiňuje vinuté tepny v mozku (obrázek č. 4- vlevo) a progresivní cévní změny předurčující trombózu a nedostatečné krevní zásobení mozku pro správný vývoj (Choudhary et al., 2012). Můžou se projevit také poruchy tvorby kostí a osteoporóza, hyperlaxita kloubů (obrázek č. 4- vpravo). Somatické odchylky zahrnují zavalitě tváře a pokleslé čelisti a rty. Vlasy a obočí jsou hypopigmentované, vlasy jsou řídké, hrubé a lámavé. Vlasy byly původně popsány Menkesem jako uzlíkovité (kinky), ale ve skutečnosti mají drátovitý, kartáčovitý vzhled, při mikroskopickém vyšetření mají vzhled plochých zakroucených stužek označovaných jako pili torti (Hoffmann et al., 2006).



Obrázek č. 4 - Vinuté nitrolební cévy zobrazené na MR angiografii (vlevo) a ukázka stehenní a tibiální metafýzní ostruhy (vpravo) -označeno šipkami.
(<http://www.forgottendiseases.org/assets/Menkes.html>)



Obrázek č. 5 - Vlasy na hlavě s pravidelně rozloženými zákruty kompatibilními s pili torti (vlevo) a uzly trichorrhexis-nodosa (vpravo) – označeno šipkou
(<http://www.forgottendiseases.org/assets/Menkes.html>)

Pacienti ztrácejí časné vývojové dovednosti a hypotonie je progresivně nahrazována spasticitou. Problémy s krmením, zvracení a/nebo chronické průjmy jsou běžné, váhové přírůstky jsou obecně nedostatečné. Uvolněná kůže, která se objevuje zvláště na zadní straně krku a na hrudníku, je důsledkem poruchy křížení vláken kolagenu a divertikly močového měchýře, které jsou přítomny u téměř všech pacientů.

Divertikly měchýře jsou častým zdrojem infekce (Houwen, 2008).

Léčba s požitím histidinátu mědi zmírňuje Menkesovu chorobu zpomalením progresu neurologických symptomů, musí se však zahájit co nejdříve. Zahájení léčby před osmým měsícem věku je jedinou cestou, jak dosáhnout zlepšení stavu. Nálezy u léčené Menkesovy choroby připomínají mírnější poruchu transportu mědi, zvanou Ehlerův-Danlosův syndrom typu IX (occipital horn syndrome). Pacienti s touto poruchou mají změny pojivových tkání jako u MS, ale neurologické postižení je minimální nebo chybí (Hoffmann et al., 2006).

3.3 Wilsonova nemoc (WN)

3.3.1 Historie

Toto onemocnění bylo zřejmě známo již ve starověku, někteří autoři, podle vyobrazení a vyšetření mumie, uvažují dokonce o tom, že egyptský faraón Tutanchamon zemřel na tuto chorobu (Mareček, 1996).

Označení choroby je odvozeno od jména v Americe narozeného a ve Velké Británii pracujícího neurologa Samuela Alexandra Kinnier Wilsona, který v roce 1912 popsal familiární onemocnění postihující játra a centrální nervový systém v práci: „Progressive lenticular degeneration: A familiar nervous disease associated with cirrhosis of the liver (Mareček, 1996). U nás demonstroval jednoho nemocného v roce 1920 Jánský a Taussig poté publikoval jeho podrobný chorobopis v Časopise lékařů českých. WN se zabýval také internista Josef Pelnář ve své monografii z roku 1923 s názvem Choroby z poruch mimokorové šedi mozkové (Vališ, Masopust, Urban, 2011).

3.3.2 Epidemiologie a patofyziologie

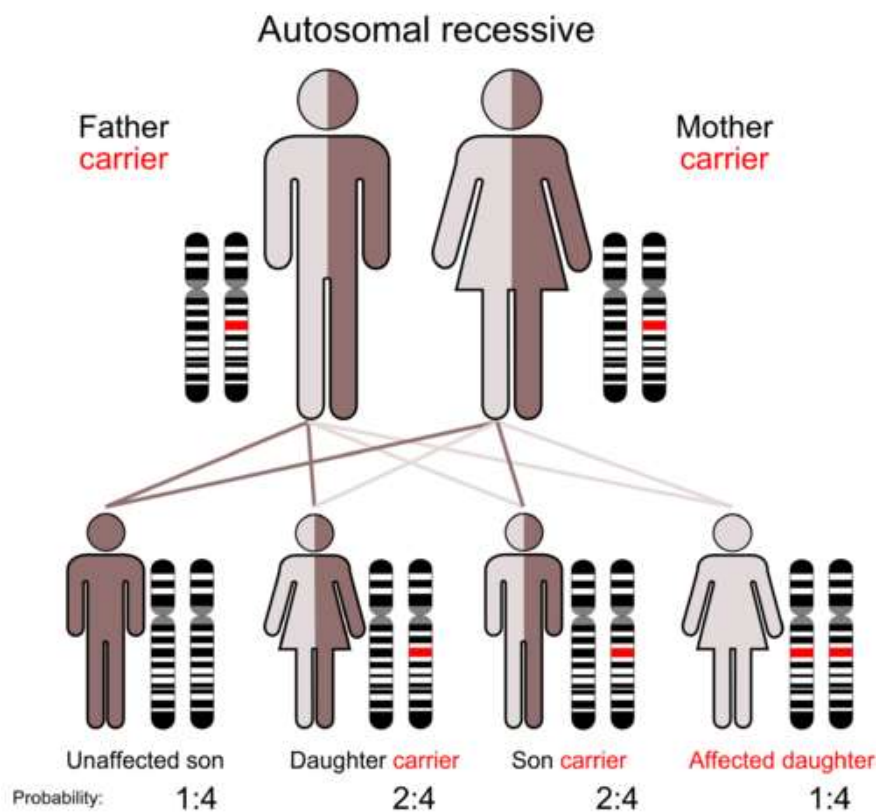
Progresivní hepatolentikulární degenerace neboli Wilsonova choroba, je genetická porucha metabolismu mědi (Ala et al., 2007). Genetický defekt postihuje gen kódující ATPázu typu P (ATP7B), který je umístěn na 13. chromozomu. Tento protein hraje centrální úlohu v metabolismu mědi (Martásek et Zeman, 2010). Jedná se o lyzozomální onemocnění (Vališ et al., 2007).

Zmiňovaný transportní protein (ATPáza7B) je umístěn v Golgiho aparátu hepatocytů a je odpovědný za transport mědi z nitrobuněčných chaperonů dále do žluči a za inkorporaci do ceruloplasminu. Měď kumulující se v organismu způsobuje tvorbu volných radikálů, které zasahují do respiračního cyklu mitochondrií a snižují aktivitu cytochrom c-oxidázy. Tento proces je navíc v játrech provázen peroxidací lipidů a vede k iniciálnímu jaternímu poškození (Martásek et Zeman, 2010). To vede k oxidativnímu stresu, ale pravděpodobně působí i dalšími mechanismy, jako například indukci apoptózy. V průběhu progresu nemoci dochází k vyčerpání kapacity jaterních buněk pro skladování mědi a ta se uvolňuje do krevního řečiště a ukládá se v tkáních těla, zejména v mozku, rohovce a ledvinách, ale i v jiných orgánech (Dušek et al., 2013).

Gen je velmi variabilní a do dnešního dne bylo v tomto genu nalezeno přes 500 mutací. Většina z nich jsou mutace bodové (Mareček et Brůha, 2010). Ve střední Evropě je nejčastější mutací H1069Q, která se nachází až u 45 % pacientů (Martásek et Zeman, 2010).

Tato porucha má globální výskyt 1: 30 000 a je přítomna u všech populací (Rosencrantz et Schilsky, 2011). V 80. letech minulého století bylo také ukázáno, že frekvence WN byla vyšší v blízkých společenstvích, pravděpodobně v důsledku nižší rychlosti migrace a časté pokrevnosti příbuznosti. Tyto hlášené incidence byly v poměru 1: 2600 (Kanárské Ostrovy), 1: 7000 (Sardinie), a 1: 10 000 (Čína a Japonsko) (Dušek, Litwin, Czlonkowska, 2015). Dle epidemiologických údajů lze předpokládat, že v České republice je cca 300 pacientů s WN, z nichž se přibližně u poloviny iniciálně manifestují neuropsychiatrické příznaky (Dušek et al., 2013). Frekvence výskytu genu je 1/100-200 obyvatel (Nevšímalová, 2002). Z recesivně dědičného charakteru onemocnění vyplývá, že oba rodiče jsou heterozygoty – $\frac{1}{4}$

děti je zdravá, $\frac{1}{2}$ dětí je heterozygotními nosiči genu WN a $\frac{1}{4}$ dětí onemocní Wilsonovou chorobou, jak je znázorněno v obrázku č. 3. (Mareček, 1996). K onemocnění dochází pouze v homozygotním stavu, heterozygotní nositelé patologického genu jsou klinicky zdraví. Při mnohočetném výskytu v rodině bývá postižena pouze jedna generace - horizontální typ dědičnosti (Nevšimalová, 2002). Gen pro WN označen jako ATP7B je velmi podobný ATPáze (ATP7A), defektní u Menkesovy choroby. Identita dosahuje 62 % (Mareček, 2001).



Obrázek č. 6 – Znázornění autosomálně recesivní dědičnosti

(<http://www.genetika-biologie.cz/geneticky-podminene-choroby>)

3.3.3 Klinický obraz

Klinický obraz Wilsonovy choroby je velmi různorodý. Pestrý obraz onemocnění je dán postižením různých orgánů, odlišným průběhem a různou formou první manifestace choroby (Pulkrábek, 2003). Choroba je onemocněním mladšího vě-

ku. Jen raritně začíná před 5. rokem nebo po 50. roce života (Mareček et Brůha, 2010). Ačkoli je porucha exkrece mědi do žluči přítomna již od narození, je onemocnění typické různě dlouhé bezpříznakové období (Pulkrábek, 2003). Nicméně, u většiny pacientů začínají příznaky mezi 5. a 35. rokem stáří (Dušek, Litwin, Czlonkowska, 2015). Časnější bývá manifestace u žen než u mužů. Onemocnění je o něco častější u mužů. WN lze rozdělit do dvou období, a to na fázi asymptomatickou a symptomatickou neboli manifestní (Mareček, 1996). Dále podle charakteru symptomů můžeme dělit na:

- jaterní manifestaci
- psychiatrickou manifestaci
- neurologickou manifestaci
- oftalmologickou manifestaci

Autoři Mareček et Brůha (2013) uvádějí, že dle mezinárodních kritérií by se pacienti s Wilsonovu chorobou měli rozdělovat do následujících skupin:

- H1 – jaterní forma s manifestací jako akutní hepatitida s ikterem,
- H2 – manifestace jako chronická jaterní choroba,
- N1 – neurologická manifestace a současná přítomnost symptomatické jaterní léze (tj. jaterní cirhóza),
- N2 – neurologická manifestace bez známek symptomatické jaterní léze (může být přítomna steatóza či fibróza).

Klinické projevy onemocnění jsou velmi variabilní, nejčastější a nejnápadnější jsou příznaky jaterní a neuropsychiatrické. Zhruba 50 % pacientů se manifestuje neurologickými příznaky a 50 % jaterními příznaky, přičemž cca 60 % pacientů s neurologickou formou má již v době diagnózy těžké postižení jater dosahující stupně cirhózy a tato skupina tvoří tzv. smíšenou formu. Časté jsou rovněž příznaky oftalmologické (Kayser-Fleischerův prstenec, slunečnicová katarakta), renální (uroliáza, hematurie, hyperkalciurie, nefrokalcinóza), kostní (chondrokalcinóza, osteoartritis) a hematologické (akutní hemolytická anémie, trombocytopenie). Vzácněji se WN může projevit neplodností a opakovanými potraty, symptomy kardiálními, pankreatitidou a poruchou funkce příštítných tělísek (Dušek et al., 2013).

Jaterní manifestace

U 40-50 % osob s Wilsonovou chorobou, se objevuje dysfunkce jater jako počáteční klinická manifestace (Pfeiffer, 2007). Jaterní forma onemocnění je typická pro 1. – 2. decennium a je proto oblastní zájmu pediatriů (Pulkrábek, 2003). Průměrný věk pacientů, u kterých se začínají projevovat jaterní symptomy je 11,4 let (Pfeiffer, 2007). Vzácně se symptomy projevují před dosažením pátého roku života, i když Wilsonova choroba byla diagnostikována již u dvouletého dítěte. Jaterní prezentace je také neobvyklá u pacientů starších čtyřiceti let, nicméně, ve zprávě z jednoho centra bylo 17 % pacientů starších tohoto věku v době diagnózy (Pfeiffer, 2007).

Přibližně 2/3 případů probíhá pod obrazem akutní hepatitidy, která odezní a s latencí několika měsíců až let se rozvine i další klinická symptomatologie WN. Fulminantní jaterní selhání se objevuje jako první příznak onemocnění typicky u dětských pacientů, má dramatický průběh, a není-li správně diagnostikováno, vede k exitu. K akutnímu jaternímu selhání může dojít i u dlouhodobě léčených pacientů, kteří náhle přeruší léčbu (Nevšímalová, 2002).

Psychiatrická manifestace

Psychiatrické symptomy jsou další nejběžnější skupinou příznaků WN. Jejich frekvence výskytu je v literatuře uvedena velmi variabilně od 20-65 % (Litwin, Czlonkowska, 2012). Avšak výhradně psychiatrická forma onemocnění je vzácná. Obraz se často překrývá s neurologickou symptomatikou. Psychiatrické příznaky dominují v časných fázích onemocnění (Pulkrábek, 2003). Změny jsou nespecifické a lehčí projevy můžeme najít až u poloviny nemocných (Mareček, 1996). Často jsou tyto psychické změny pouze lehkého stupně – ztráta schopnosti učit se, změny nálad a emoční nestabilita, změny sexuálního chování. Tyto změny při nerozpoznání onemocnění mohou progredovat do těžké psychózy a do tzv. schizofrenic – like disorders (Pulkrábek, 2003). Přibližně 30 % nemocných je léčeno primárně psychiatrem pro poruchy chování, depresi nebo emoční labilitu. Dále se může vyskytovat úzkost, dezinhibice chování, zvýšená dráždivost nebo agresivita, mánie, změny osobnosti, progredující kognitivní postižení a psychotické příznaky. Příznaky se u jednotlivých pacientů i mezi rodinami liší (Vališ, Masopust, Urban, 2011).

Tabulka č. 7- Psychiatrické příznaky Wilsonovy nemoci (Mitchell, 2004)

Psychiatrické symptomy	
úzkostné poruchy	iritabilita a agrese
deprese a dysfonie	mánie a hypománie
Dezinhibice	osobnostní změny
emoční labilita	psychotická porucha
porucha pozornosti s hyperaktivitou u dětí (ADHD)	progresivní úpadek kognitivních funkcí

Neurologická manifestace

Neurologické symptomy se obvykle rozvinou ve druhé nebo třetí dekádě, ale pacientům může být i osm let (Houwen, 2008). Onemocnění často začíná nenápadnými příznaky. Nejčastěji lehkým třesem, zhoršením řeči, mikrografií (Mareček, 1996). Řeč je postižena téměř u všech nemocných (Mareček et Brůha, 2010). Třes neboli tremor může mít charakter jak statického (posturálního), tak i kinetického (intenčního) třesu, a je proto zahrnován pod pojmem akčního tremoru (Nevšimalová, 2002). Charakteristický, ale zdaleka ne vždy přítomný, je takzvaný „wing beating“ tremor, hrubý nepravidelný proximální, obvykle bilaterální třes rubrálního typu, který je nejlépe patrný při vyšetření horních končetin s abdukci v ramenních kloubech a flexí v loktech a připomíná mávání křídel (Dušek et Růžička, 2011). Tento třes začíná většinou na horních končetinách, později postihuje hlavu a v pokročilejších stádiích nemoci i trup a dolní končetiny (Nevšimalová, 2002).

Dalšími symptomy je zhoršená kontrola pohybů, doprovázená v pozdějším stadiu již zmiňovaným třesem (tremorem), rigiditou a poruchami polykání se sliněním. Častým časným příznakem je zhoršení kvality písma (Houwen, 2008). Mozečková symptomatologie je spojena s ataxií, která ovlivňuje poruchu jemné i hrubé motoriky a manifestuje se zejména poruchou chůze. Kombinací hypomimie a obličejové dystonie vzniká charakteristický výraz obličeje s tupým úsměvem až úšklebkem (Nevšimalová, 2002). WN se nezřídka projevuje i parkinsonským syndromem (Dušek et Růžička, 2011). Parkinsonský syndrom obvykle nebývá tremor dominantní a spíše se projevuje akinezií, rigiditou a posturální instabili-

tou (Dušek et al., 2013). Častým projevem dyskinetické poruchy je dysotnie, pro WN velmi typická. Stresové situace dystonické pohyby zvýrazňují, naopak v klidu se jejich intenzita zmírňuje a ve spánku zpravidla mizí. V pokročilé fázi onemocnění vede dystonie ke vzniku abnormální postury se vznikem těžkých svalových kontraktur, které nemocného imobilizují (Nevšímalová, 2002). V tabulce číslo 8 jsou uvedeny další neurologické příznaky, které uvádí autor Mitchell.



Obrázek č. 7 - Dystonické projevy v pokročilém stadiu Wilsonovy choroby (<http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/wilsonova-choroba-271477>)

Tabulka č. 8 - Neurologické příznaky Wilsonovy nemoci (Mitchell, 2004)

Neurologické symptomy	
narušení autonomních funkcí	parkinsonismus
mozečkové příznaky	narušení písma
Chorea	epileptické záchvaty
Dysartrie	tiky
paréza okohybných svalů	třes
Dystonie	

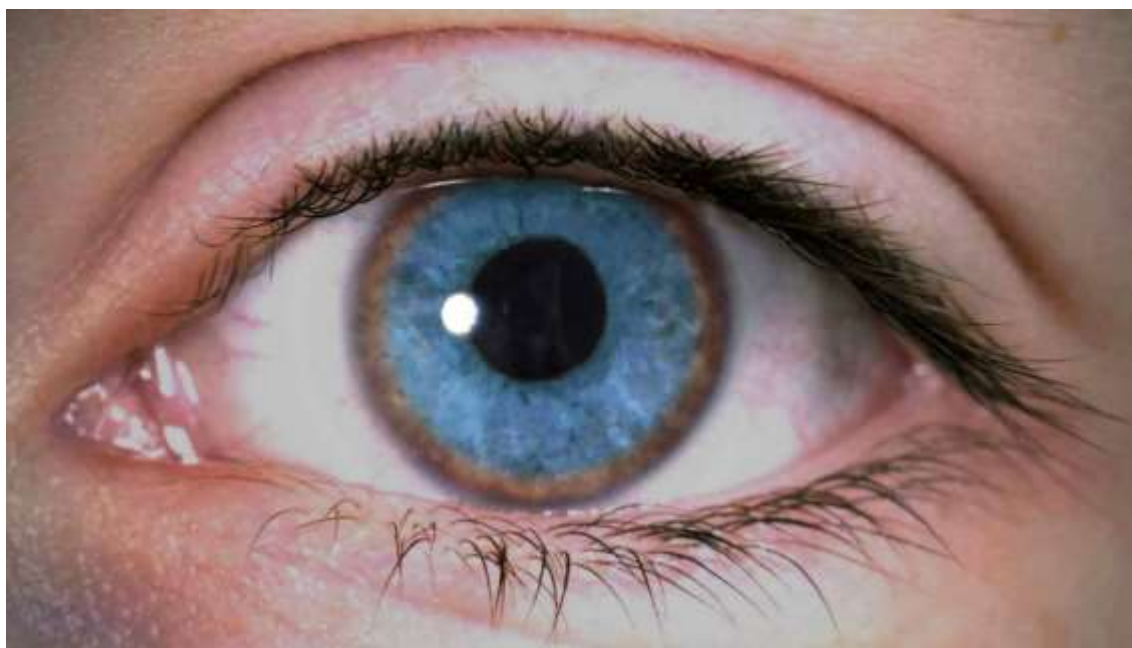
Tabulka č. 9 - Prediktory výskytu psychiatrických symptomů u Wilsonovy nemoci (Mitchell, 2004)

Závažnost nemoci (posuzovaná dle tíže dysartrie a ostatních neurologických známek nemoci).
Problémy v rodině pacienta.
Dlouhodobé hospitalizace.
Začátek nemoci v nízkém věku.

Oftalmologická manifestace

Nejvýznamnějším projevem oftalmologického postižení je tzv. Kayser-Fleischerův prstenec, jehož podkladem jsou depozita mědi na periférii rohovky v její limbické oblasti. Na počátku onemocnění bývá patrný pouze v horním zevním kvadrantu a v průběhu špatně léčené či neléčené nemoci se postupně cirkularizuje (Pulkrábek, 2003). Prstenec má zlatě-hnědé zbarvení a nejvýraznější je při horním okraji rohovky. Nejlépe je pozorovatelný u lidí s modrou duhovkou, kdy je někdy viditelný i prostým okem, většinou je ale nutné k jeho potvrzení či vyloučení oftalmologické vyšetření štěrbinovou lampou. Prevalence KF prstence je popisována v rozmezí 71-100 % pacientů s neurologickou formou WN, u jaterní formy a u nesymptomatických pacientů je nižší. Ačkoliv bývá někdy uváděno, že nepřítomnost KF prstence vylučuje neurologickou formu WN, byly popsány případy s neurologickou formou onemocnění bez KF prstence. Intenzita KF prstence se stejně jako změny v čočce snižuje při farmakologické léčbě nebo po transplantaci jater a někdy může zcela vymizet (Dušek et Růžička, 2011).

Dalším očním příznakem WN je slunečnicová katarakta, kterou poprvé popsali Siemerling a Oloff v roce 1922 (Amalnath et. Subrahmanyam, 2012). Jde o opacifikace v čočce způsobené ukládáním mědi v jejím pouzdře (Dušek et al., 2013).



Obrázek č. 8 - Kayser-Fleischerův prstenec

(<http://www.mindsofmalady.com/2015/03/wilsons-disease.html>)

Asymptomatická forma

Onemocnění jedince začíná již porodem homozygota Wilsonovy choroby. Pro onemocnění je typické že jedinec prochází různě dlouhým asymptomatickým obdobím. Při záchytu onemocnění v asymptomatickém stádiu jsou dány optimální podmínky pro účinnou terapii, je totiž možno zabránit ireverzibilním změnám v mozku a játrech. Asymptomatictí jedinci jsou téměř vždy zachyceni mezi sourozenci postižených jedinců, proto je nezbytně nutné vyšetřit všechny sourozence jedinců s WN (Pulkábek, 2003). Asi v 15 % procentech je WN zachycena v této asymptomatické formě (Vališ, Masopust, Urban, 2011).

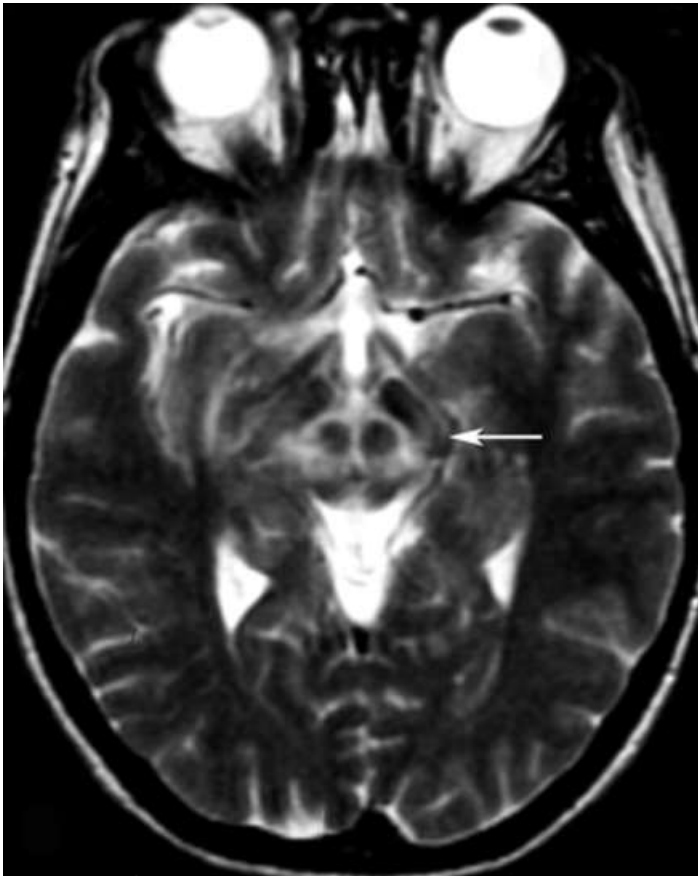
3.3.4 Diagnostika

Definitivní diagnóza se opírá o histologické, genetické, biochemické a oftalmologické vyšetření. Diagnostika je v mnoha případech obtížná a pozdní, ve fázi ireverzibilních změn. Nejproblematictější je v asymptomatické fázi, kdy se nejčastěji setkáváme s normálními hodnotami ceruloplazminu a mědi v séru i s normální exkrecí mědi močí, rovněž Kayser-Fleischerův prstenec často chybí. Výrazné zvýšení obsahu mědi v játrech je však přítomno u všech asymptomaticky nemocných.

I v dnešní době část pacientů není diagnostikována a nemoc zůstává skryta pod obrazem fulminantní hepatitidy či juvenilní cirhózy nebo jako nejasné extrapyramidové syndromy a progredující demence. Řada lidí končí také v psychiatrických léčebnách s blíže nespecifikovanou diagnózou „organického psychosyndromu“ (Vališ, Masopust, Urban, 2011).

Diagnózu WN potvrdí zvýšená exkrece mědi v moči, případně penicilaminový test, zvýšená hladina volné mědi v séru doprovázená zpravidla sníženou hladinou ceruloplazminu a atrofie mozku s hypersignálními změnami bazálních ganglií při vyšetření za pomoci MRI. Průkazem onemocnění je zvýšený obsah mědi při jaterní biopsii a molekulárně genetické vyšetření (Nevšímalová, 2014). Diagnostické hodnoty různých vyšetření jsou uvedeny v tabulce č. 10, převzaté od Marečka et Brůhy (2013). Molekulární genová analýza je další dostupnou vyšetřovací metodou ve specializovaných laboratořích v Praze a Brně. Vyšetření je limitováno možnostím výskytu jiné mutace, což v praxi znamená, že negativní výsledek genetického vy-

šetření nevyklučuje přítomnost onemocnění (Vališ, Masopust, Urban, 2011). Při vyšetření mozku magnetickou rezonancí (MRI) jsou typické léze centrální šedi a bílé hmoty mozkové supratentoriálně. Postižení centrální šedi bývá symetrické a postižení bílé hmoty mozkové je asymetrické (Seidl et Vaněčková, 2007). Někdy můžeme při vyšetření MRI mozku vidět typický obraz hlavy medvídka pandy, jak je znázorněno na obrázku č. 9. Je způsoben zvýšením intenzity signálu v bílé hmotě mezencefala na T2-vážených obrazech spolu s akcentací hypodenzit v jádrech šedé hmoty. Vyskytuje se převážně u nemocných s extrapyramidovou symptomatikou (Vališ, Masopust, Urban, 2011).



Obrázek č. 9 - Obraz medvídka pandy na T2-váženém snímku MR mozku
(<http://www.neurology.org/content/61/7/969/F2.expansion.html>)

Tabulka č. 10 – Skórovací diagnostický systém pro Wilsonovu chorobu (Mareček et Brůha, 2013)

Hodnocení skóre: > 4 body – diagnóza Wilsonovy choroby vysoce nepravděpodobná; 3 body . diagnóza možná, nutno dovyšetřit; > 2 body – diagnóza Wilsonovy choroby nepravděpodobná.

Parametr	Body	Parametr	Body
Kayser-Fleischerův prstenec:		Měď v jaterní tkáni:	
• přítomen	2	• > 250 µg/g sušiny	2
• nepřítomen	0	• 50-250 µg/g sušiny	1
		• < 50µg/g sušiny	-1
		• Rhodamin- pozitivní granule	1
Neurologické symptomy:		Odpady mědi do moči/ 24hod	
• těžké	2	normální	0
• lehké	1	• 1-2 násobek normy	1
• žádné	0	• > 2násobek normy	2
		• >5 násobek po penicilaminu	2
Sérový ceruloplazmin:		Přítomnost kauzální mutace:	
• > 0,2 g/l	0	• na obou chromozomech	4
• 0,1-0,2 g/l	1	• na jednom chromozomu	1
• >0,1g/l	2	• není	0
Hemolytická anémie, Coombs negativní			
• přítomna	1		
• nepřítomna	0		

3.3.5 Léčba

Kauzální terapie Wilsonovy choroby s reparací genetického defektu zatím není možná. Pomocným opatřením zejména v prvním roce léčby je dietní terapie s omezením mědi (Vališ, Masopust, Urban, 2011). Mezi takzvané rizikové potraviny s vysokým obsahem Cu patří: játra, luštěniny, ořechy, čokoláda, kakao, čerstvé houby, silná káva a čaj a z koření především kari. Při sestavování diety je rovněž důležitým faktorem obsah mědi v pitné vodě. Přísnější dieta je doporučována především v počáteční fázi léčby onemocnění (Pulkrábek,2003). Léčba se liší podle manifestace a stadia choroby (Mareček et Brůha, 2013).

Do kategorie farmakoterapie patří hned několik možností medikamentů. Moderní léčba využívá chelatační látky (Kaláb, 2007). Radikální zvrát v osudu nemoc-

ných nastal po zavedení léčby penicilaminem (Nevšimalová, 2002). Jeho chelátové vlastnosti byly objeveny náhodně. Dnes je v terapii používána jen D-forma. První použil penicilamin v léčbě Wilsonovy nemoci Walsche v prosinci 1955 a zpráva byla publikována v roce 1956 (Mareček, 1996). Tvorbou chelátu s mědí odstraňuje reverzibilní depozita mědi z tkání, vede k jejímu uvolňování do oběhu a ke zvýšené exkreci moči. Při náhlém uvolnění extrémního množství nashromážděné mědi v CNS a ostatních orgánech může u pacientů s neurologickou symptomatologií dojít k přechodnému klinickému zhoršení (Nevšimalová, 2002). Penicilamin (dimethylcystein) váže měď s velkou afinitou, a je tedy velmi účinným chelátem. Doporučovaná startovací dávka je 150mg denně s postupným zvyšováním na 600 až 1 800 mg denně během 4–8 týdnů. Spolu s penicilaminem by měl být užíván pyridoxin v dávce 20–40 mg/den (Dušek et al., 2013). Penicilamin nejenom odstraňuje měď z tkání, ale kontroluje i její toxicitu (Mareček, 1996). Je nutno zmínit, že u významné části pacientů s neurologickým postižením se po zahájení léčby penicilaminem zpočátku objeví zhoršení symptomů. U těchto pacientů jsou šance na úplné uzdravení nižší. Až u 20% pacientů léčených penicilaminem jsou pozorovány vedlejší účinky (Houwen, 2008).

Tabulka č. 11 - Nežádoucí účinky penicilaminu (Pavleka, Šedová, 2003)

Nežádoucí účinky penicilaminu	
renální kožně-slizniční	raš stromatitida
hematologické	leukopenie trombocytopenie
GIT	dysgeuzie nauzea zvracení anorexie
Neurologické	myastenické projevy

Jako první alternativa byl zaveden trien (trientin). Tato látka je také chelatační činidlo, které váže měď s účinností penicilaminu. Vedlejší účinky se však zdají být méně časté (Houwen, 2008). V České republice není registrován, je možný přímý dovoz na základě specifického léčebného programu MZČR (Drohobecká, Baláž, Rektorová, 2012).

Další možností léčby je terapie pomocí zinku, ten se používá v léčbě Wilsonovy choroby už více než 25 let. Indukuje syntézu metalothioneinu v epitelu sliznice tenkého střeva (Houwen, 2008). Metalothionein vytváří s mědí v enterocyту nevstřebatelný komplex a při přirozené obměně enterocytů dochází v konečném důsledku k zvýšenému vylučování mědi stolicí. K indukci metalothioneinu dochází i v játrech (Pulkrábek, 2003). Zinek se podává buď ve formě sulfátu, nebo acetátu. Acetát zinku je lépe tolerován. Běžná dávka pro dospělé je 3x denně 50 mg elementárního zinku podávaného na lačno, což odpovídá 3x150-220 mg *zincum sulphuricum* či *zincum aceticum* (Mareček, 1996; Pulkrábek, 2003). Ve srovnání s penicilaminem zinek nemá žádné vedlejší účinky. Vzhledem k příznivému profilu účinnosti je zinek považován za lék volby u presymptomatických jedinců. Kvůli vedlejším účinkům penicilaminu a výskytu úvodního zhoršení stavu pacientů s neurologickými projevy by měl být zinek zvažován v této skupině (Houwen, 2008). Nevýhodou terapie zinkem je pomalý nástup účinku (čtyři až osm měsíců), tzn. že preparát nemůže být použit k iniciální dekuperaci organismu (Pulkrábek, 2003).

Tetrathiomolybdát, chelatační činidlo s vyšší afinitou k mědi než u penicilaminu, se používá hlavně pro úvodní odstraňování mědi u pacientů s neurologickými symptomy (Houwen, 2008). Výhodou užití tetrathiomolybdátu je jeho možnost působit chelačně nejen v játrech, střevu a moči, ale i v séru a po průniku hematolikorovou bariérou i v mozkomíšním moku. Proto zde není popisované iniciální zhoršení neurologických projevů. Tetrathiomolybdát není České republice zatím registrován, jeho použití je omezeno pouze na několik center ve světě (Pulkrábek, 2003).

Mezi invazivní postupy při terapii Wilsonovy nemoci patří ortotopická transplantace jater a v poslední době i plazmaferéza (Pulkrábek, 2003). První zprávu o úspěšné transplantaci jater u nemocného s WN podal Dubois v roce 1971. Transplantace byla provedena u 11let starého chlapce v terminální fázi WN. Po transplantaci dochází k rychlému vyplavení retinované mědi v orgánech, k vymizení klinické symptomatologie, obsah mědi v transplantovaných játrech zůstává po výkonu v mezích normy, exkrece mědi v moči za 6 měsíců po výkonu je rovněž v mezích (Mareček, 1996). Jaterní transplantace je léčebnou metodou u akutního či chronického jaterního selhání. Nově se ukazuje, že jaterní transplantace má i velmi

dobrý efekt na neurologickou a psychiatrickou symptomatiku, která se nezlepšuje farmakologickou léčbou (Dušek et Růžička, 2011). U fulminantní formy WN je transplantace jedinou vysoce účinnou léčbou s jednoletou účinností až 90 %, tříleté přežití se pohybuje kolem 78 %. Problémem akutní transplantace je skutečnost, že pro všechny potřebné není vždy včas dostupný dárce a nemocní jsou odesíláni na transplantační pracoviště velmi pozdě, již s pokročilým hepatorenálním selháním. V České republice bylo na pracovišti IKEM několik nemocných s fulminantní formou WN úspěšně transplantováno (Mareček, 2005).

3.3.6 Prognóza

Do objevu účinné terapie byla prognóza infaustní (Mareček et Brůha, 2010). Bez léčby vedlo onemocnění v naprosté většině případů během několika let k imobilizaci nemocných a k exitu (Nevšímalová, 2002). Nemocní umírali za 1-6 let po manifestaci klinické symptomatologie. Výjimečně se i neléčení nemocní dožívali až 40 let (Mareček, 1996). Stejný osud čeká však i dnes všechny nediodagnostikované nemocné. Obecně se dá říci, že čím pozdější je manifestace onemocnění, tím chroničtější a pomalejší je jeho průběh (Pulkrábek, 2003).

Prognóza je výborná u pacientů, kteří zahájili léčbu předtím, než došlo k závažnému poškození tkání, tj. jsou-li presymptomatictí nebo diagnostikováni v časném stádiu. Prognóza může být ještě dobrá u pacientů s pokročilejší chorobou za podmínky, že ihned po stanovení diagnózy je zahájena agresivní léčba (Houwen, 2008). Avšak u pacientů s fulminantním selháním jater je vážná (Kaláb, 2007). Přibližně polovina pacientů s jaterním postižením se uzdraví, druhá polovina bude potřebovat transplantaci jater (Houwen, 2008). Pro nemocné s neurologickou formou platí, že po překonání úvodního rizikového období terapie, přibližně 1 rok, při pravidelné léčbě onemocnění neprogreduje a nezkracuje se přežití nemocných (Pulkrábek, 2003). Autor Houwen (2008) uvádí že, z pacientů s neurologickým postižením se přibližně polovina zcela uzdraví, 25 % se uzdraví, ale má určité reziduální postižení, a 25 % pacientům zůstává závažné reziduální postižení nebo zemřou. Dlouhodobé přerušení terapie může náhle změnit příznivou prognózu nemocného (Mareček, 1996).

4 Příklady diagnóz Wilsonovy choroby

Ve spolupráci s MUDr. Petrem Duškem, který poskytl úplné klinické protokoly, které jsou uvedeny v kompletním znění v kapitole Přílohy.

Příklad diagnózy Wilsonovy choroby č. 1:

Pacient muž, * 1955

Anamnéza:

rodinná anamnéza: bratr z nejasných okolností zemřel ve 20 letech, matka stáří 85 let, otec zemřel ve věku 79 let, pacient má 3 zdravé děti

pracovní anamnéza: elektromontér, od listopadu 2012 je v pracovní neschopnosti

osobní anamnéza:

trombocytopenie

hepatitida typu C v remisi

biliární cirhóza

jícnové varixy

hypertenze

hypercholesterolémie

pásový opar na podzim roku 2012

operace varixů v roce 2011

farmakologická anamnéza:

carvedilol 12,5 mg 1-0-0

vinpocetin 5 mg 1-0-0

silymarin 70 mg 1-0-1

Současné onemocnění:

Pacient pozoruje na podzim roku 2012 zmenšení a roztřesení písma. Tou dobou prodělal herpetickou infekci levého oka, přeléčeno herpesinem. Od prosince roku 2012 subjektivně zhoršená obratnost a zpomalení pohybu horních končetin, ztišení hlasu a setřelost mluvy. Pozorována zvýšená produkce slin, ale dysfagie negována, zakucká se jen při rychlém vypití většího množství tekutin, přechodně otoky dolních končetin. Dle manželky objektivně bronchopatie, v roce 2012 byla výraznější a občas s apnoickými pauzami. Váhouvě stabilní, přibližně 90 kg.

Objektivní nález:

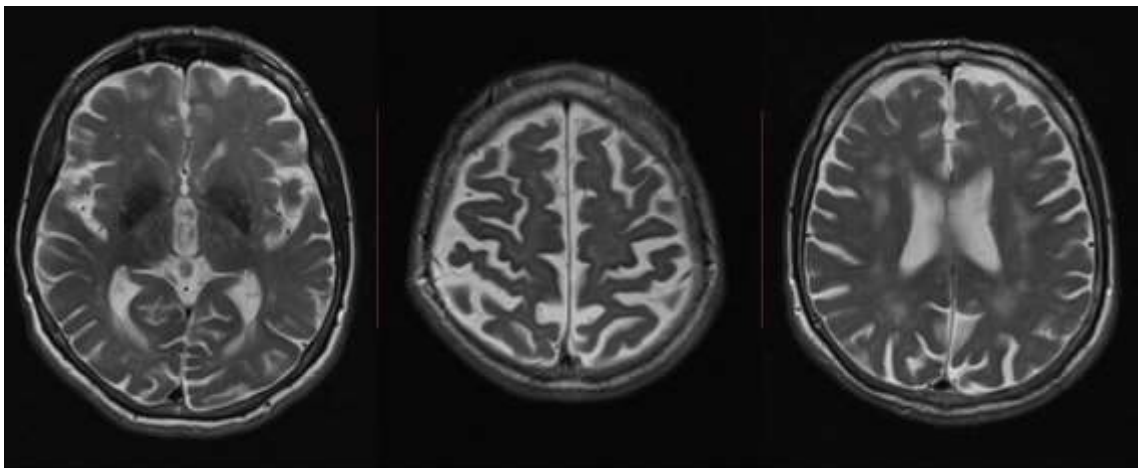
Pacient 12.06.2013 přijat k diferenciálně diagnostickému pobytu. objektivně neurologicky ze vstupního vyšetření. Pacient je orientovaný, spolupracuje, psychomotorické tempo je zpomalené. Mozkové nervy – štěrbiny symetrické, bulby ve středním postavení, volně pohyblivé všemi směry, pomalejší sakády v horizontále. Hlava bez známek traumatu, kolísavě jemný tremor hlavy a brady. Vertebrae cervicales zvýšený svalový tonus, pacient není meningeální. Vyšetření horní končetiny, pacient je pravák a na levé ruce se vyskytuje tremor stupeň 1-2, na levé 0, rigidity stupeň 1-2, akineze stupeň 3 bilaterálně. Vyšetření dolních končetin v pořádku. Stoj fleční držení, ale ve stabilní normě. Chůze I (normální) a II (po špičkách) v normě, v tandémové (provazochodecké) chůzi 3 odchylky na 10 kroků, pull test vyrovná. Z tohoto vstupního neurologického vyšetření vznikl závěr rychle progresujícího (cca 6-8 měsíců) parkinsonského symptomu u 57letého pacienta. V diferenciální diagnóze multisystémová atrofie.

Doporučeno psychologické, neurologické vyšetření a screening mozku.

Diferenciální diagnóza:

V objektivním nálezu dominuje poměrně symetrický parkinsonský syndrom a porucha řeči charakteru dysfonie a centrální dysartrie, dále pomalejší hypermetrické sakadické sledovací pohyby, kvadruhyperreflexie, frustně instabilita při tandémové chůzi. Vzhledem k jednorázovému záchytu fascikulací na lýtkách a zadní straně stehů doplněno EMG, nález neprokázal poruchu motoneuronu, lehce známky axonální polyneuropatie. Dle rekognoskace ambulantně provedené MRI mozku (obrázek č.10) kromě již popsané atrofie kortikálně, kmene a lehce cerebella i známky kumulace železa v pallidech a substrania nigra, dále T2w hyperintensity v bílé hmotě Zpočátku zvažovanou diagnosiku MSA nepodporuje ani nález MRI, chybí i typické autonomní dysfunkce (absence poruchy sfinkterů a erektilní dysfunkce, Schellongův ortostatický test je bez průkazů hypotenze. Základní autonomní screening v normě. Laboratorně kromě známé trombocytopenie bez závažnější patologie. Byl doplněn screening na Wilsonovu chorobu – u pacienta přítomen Kaiser-Fleischerův prstenec (hnědá depozita v oblasti Descemetové membrány), elevace mědi v séru a vyšší odpady v moči. Telefonicky sdělen výsledek

genetického vyšetření provedeného v Olomouci, byla detekována kauzální mutace c.2128G> a c.3207C>A na úrovni proteinu ATP7B. Po domluvě s hepatologem byla za krytí Kanavitem doplněna gastrokopie s nálezem počínajících jícnových varixů a antrální gastritis (*Helicobacter* negativní), dále katetrizace jaterních žil s průkazem významné portální hypertenze, dále sérologie hepatitid, která byla negativní. Původně plánována biopsie jater, vzhledem ke genetické verifikaci a dalším nálezům potvrzujícím diagnózu Wilsonovy nemoci nebyla provedena, nasazena chelatační léčba. Pacient dimitován do domácího prostředí ve stabilizovaném stavu, bez progresu výše zmíněného neurologického deficitu se zahájenou cílenou terapií penicilaminem.



Obrázek č. 10 - Pacient 1 (T2 vážené obrazy), subkortikální a kortikální atrofie středně těžká až těžká, paramagnetická depozita v globus pallidus a motorickém kortexu bilaterálně, postischemické změny v bílé hmotě (získáno od MUDr. Petra Duška, Ph.D.)

Na základě nálezů z provedených klinických vyšetření byly určeny tyto diagnózy:

hlavní diagnóza:

porucha metabolismu mědi – Wilsonova nemoc

sekundární parkinsonismus

vedlejší diagnóza:

jícnové varixy

trombocytopenie

biliární cirhóza

doporučená medikace:

penicillamin 150 mg 1-0-0 s postupným navýšením dávky

silymarin 70 mg 1-0-1

carvedilolum 12,5 mg 1-0-0

lactulosa 10ml 1x denně

pyridoxin 20 mg 1x denně

Shrnutí klinického případu:

Pacientovi s klinickými projevy Parkinsonského syndromu, poruchou řeči a na základě genetických testů byla diagnostikována Wilsonova nemoc. Pacientovi byla nastavena léčba penicilaminem a je v soustavné péči lékaře, který v závislosti na aktuálních hodnotách klinicko-biochemických parametrů optimalizuje farmakoterapii. U tohoto případu se nabízí hypotéza, že bratr, který zemřel ve 20 letech mohl taktéž trpět touto chorobou, jelikož podle genetické predispozice uvedené v kapitole 3.3.2. se tato choroba vyskytuje často i u sourozenců. Bratr zemřel za nejasných okolností, pravděpodobně mohl projít asymptomatickou formou, která byla bez diagnózy a léčby fatální. Za předpokladu že by pacient se symptomatologií prezentovaného jedince byl podroben genetickému screeningu, léčba by mohla být nasazena mnohem dříve a předešlo by se některým závažnějším projevům probíhající Wilsonovy choroby.

Příklad diagnózy Wilsonovy choroby č. 2:

Pacient žena, *1963

Anamnéza:

rodinná anamnéza: bratr 57 let, zdrav, pacient má 2 syny 34 a 35 let, matka stáří 77 let (ischias – zánět sedacího nervu, kyčle, vysoký krevní tlak), otec zemřel ve věku 75 let na cukrovku

pracovní anamnéza: manipulační dělník, catering na letišti, od srpna 2015 je v pracovní neschopnosti

gynekologická anamnéza: 2 porody, 1 miniinterrupce, menses přibližně rok neměla, nyní se opět objevil

osobní anamnéza:

od mládí bolesti hlavy – migrenózní

operace karpálního tunelu na podzim roku 2015

farmakologická anamnéza:

nepřavidelně ibuprofen na bolesti hlavy

Současné onemocnění:

V roce 2012 provedena jaterní biopsie a také gastroscopie, údajně s nálezem zánětu žaludeční sliznice a počínajícím vředem v žaludku. V průběhu roku 2013 se při sonografii ledvin z důvodu krvi v moči náhodně diagnostikovaly známky jaterní léze. V průběhu roku 2014 pacientka pozoruje třes horních končetin, postupně i hlavy, začátkem roku 2015 hůře artikuluje, příznaky se postupně zhoršovaly. Od léta roku 2015 navíc celková únava a lehká instabilita chůze. Na podzim roku 2015 podrobně vyšetřena ve Fakultní nemocnici Motol oddělení neurologie z pohledu možné Wilsonovy choroby. Začátkem roku 2016 se celkový stav zhoršuje ve smyslu asistence druhé osoby je na kluzkém povrchu vyžadována. Zhoršení spánku, hůře usíná, častěji se budí. Deprese nejuje.

Objektivní nález:

Pacientka přijata dne 14.1.2016 k hepatologickému vyšetření, objektivně ze vstupního vyšetření. Pacientka bez příznaků žloutenky, břicho měkké, prohmatné, játra na pohmat lehce citlivá. Na výšku 168 cm, váha 83 kg. Dne 20.1.2016 objektivně neurologicky z vyšetření. Pacientka je orientovaná, spolupracuje, psychomotorické tempo v normě. Hlava a mozkové nervy – lehká cervikální dystonie s rotací doleva a antepozicí, mírný tremor hlavy. Oční štěrby symetrické, bulby ve středním postavení, volně pohyblivé všemi směry. Vyšetření krku a *vertebrae cervicales* v pořádku. Vyšetření horní končetiny – svalový tonus bilaterálně nespecificky zvýšený, rigidní není, na levé horní končetině lehká dystonie, na pravé horní končetině klidový třes stupeň 2, staticko-akční třes stupeň 2 (bilaterálně), lehce nepřesná taxie prst-nos, rušená třesem. Vyšetření dolních končetin – svalový tonus nespecificky zvýšený (bilaterálně) jako u horních končetin, vpravo pyramidové jevy iritační, lehce nepřesná taxie pata-koleno. Stoj – I-III v normě, Rombergův test stoje

spatného se zavřením očí negativní. Mírně širší báze při chůzi, tandemovou chůzi (provazochodeckou) nesvede, pull test vyrovná.

Doporučeno oftalmologické vyšetření.

Diferenciální diagnóza:

V objektivním nálezů dominuje difúzní hepatopatie cirhózního charakteru, mnohočetný drobnoložiskový proces v rámci cirhotické přestavby. Neurologicky centrální dysartrie s celebrální složkou, mírná ataxie horních končetin i chůze, staticko-akční třes horních končetin a hlavy. Na pravé horní končetině i klidový třes, nespecifický zvýšený tonus na horních i dolních končetinách. Babinského reflex prokázán jako pozitivní. MR nález slučitelný s Wilsonovou chorobou.

Na základě nálezů z provedených klinických vyšetření byly určeny tyto diagnózy:

Hlavní diagnóza:

porucha metabolismu mědi – Wilsonova nemoc
difúzní hepatopatie – charakteru cirhózy

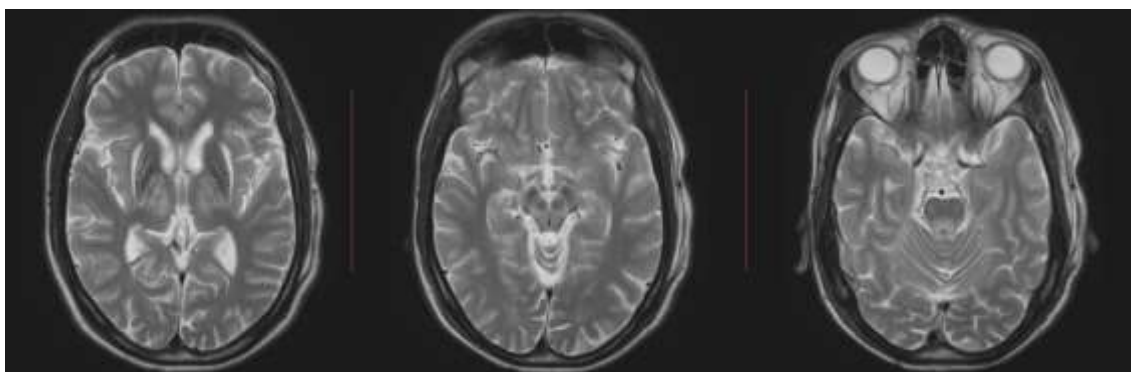
Vedlejší diagnóza:

nitrooční hypertenze

Doporučená medikace:

penicilamin 150mg 1-0-0 s postupným navýšením dávky

pyridoxin 20mg 1x denně



Obrázek č. 11 - Pacient X (T2 vážené obrazy) zvýšený signál v putamen, thalamu a clautrech (bright claustrum sign), zvýšený signál v bílé hmotě mesencefala (způsobuje tzv. obraz medvídka Pandy) a pontinního tegmenta (získáno od MUDr. Petra Duška, Ph.D.) Bohužel snímky pacienta č.2 nejsou dostupné, jsou zde proto přiloženy snímky s podobným průběhem Wilsonovy nemoci.

Shrnutí k pacientovi č. 2:

Pacientce s klinickými projevy difúzní hepatopatie, centrální disartrie, staticko-akčním třesem horních i dolních končetin a klidovým třesem na horní pravé končetině a na základě MR nálezu a biochemických výsledků byla diagnostikována Wilsonova nemoc. Pacientce byla nastavena léčba penicilaminem a je v soustavné péči lékaře, který v závislosti na aktuálních hodnotách klinicko-biochemických parametrů optimalizuje farmakoterapii.

U obou zde popisovaných diagnostik pacientů jde o velmi raritní případy onemocnění a to z toho důvodu, že obvykle se symptomy objevují mezi 5. a 35. rokem života postiženého. Velmi unikátně však po 50. roce života. U přibližně 80 - 95 % pacientů s Wilsonovou chorobou se při neurologické formě prokáže přítomnost Kayser-Fleischerova prstence (Dušek et al., 2013), to se však nestalo u našeho pacienta č.2. Prevalence Wilsonovy choroby není v České republice vysoká a s velkou pravděpodobností je toto důvod latence diagnostiky onemocnění. K časové prodlevě od projevu prvních symptomů až po státní diagnózy však také může přispět i heterogenita jednotlivých příznaků a zejména pak několik forem nemoci, které se projevují v menší či větší míře a v různých kombinacích. Oběma zde popisovaným pacientům byla diagnostikována smíšená forma Wilsonovy choroby, a to v kombinaci neurologicko-hepatální varianty. V současné době nebyly v České republice publikovány případy neurologické formy tohoto onemocnění s pozdním začátkem příznaků po 50. roce života.

Chorobopisy jsou zde uvedeny pouze po určení diagnózy Wilsonovy choroby a nasazení medikace. Celé klinické protokoly jsou uvedeny v kapitole Přílohy.

5 Závěr

Železo a měď představují pro lidský organizmus nepostradatelné elementy pro správné fungování mnoha fyziologických funkcí. Ačkoliv se jedná o relativně běžně se vyskytující prvky v každodenní stravě, jejich nadbytek stejně jako nedostatek mohou znamenat symptomatické projevy na úrovni banalit až po závažné poškození zdravotního stavu, které může být způsobeno dietetickými chybami nebo zcela pouze genetickou predispozicí. Častými příznaky nedostatku i nadbytku železa a nebo mědi, které bývají bagatelizovány konkrétním jedincem a/nebo odborníkem ve smyslu lékaře, jsou únava, nedostatečná soustředěnost, bolesti hlavy, bledost pokožky a celková imunosuprese. Tyto klinické projevy mohou se stejnou intenzitou přetrvávat i roky. Až zhoršující se zdravotní stav pacienta doplněný o genetický screening je jednoznačným ukazatelem některého z onemocnění související s těmito elementy.

Předložená bakalářská práce se snaží poskytnout ucelený přehled o významu železa a mědi, kinetických vlastnostech těchto prvků a jejich dynamických účincích na lidský organizmus. Cílem práce nebylo podat pouze běžný přehled o rizicích spojených s nedostatkem či nadbytkem těchto prvků v běžné stravě, ale zacílit i na vážnější zdravotní rizika demonstrována příloženými chorobopisy pacientů.

6 Seznam použité literatury

1. ALA, A., et al. Wilson's disease. *The Lancet*. 2007, roč. 369, č. 9559, s. 397-408. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60196-2
2. AMALNATH, D. S., SUBRAHMANYAM, D. K. S., Okular signs in Wilson disease, *Annals of Indian Academy of Neurology*, 2012, 15(3), s. 200-201, doi: 10.4103/0972-2327.99716
3. BANSAGI, B. et al, Phenotypic convergence of Menkes and Wilson disease, *Neurology Genetics*, 2016, 2(6), s.119, doi: 10.1212/NXG.0000000000000119
4. BECHNÁ, Klára. Měď a její pato/fyziologický význam v lidském organismu. [online]. Hradec Králové, 2013. Dostupné z: <https://is.cuni.cz/webapps/zzp/download/120124861>. Diplomová práce. Univerzita Karlova. Vedoucí práce PharmDr. Přemysl Mladěnka, Ph.D.
5. BJØRKLUND, G. The role of zinc and copper in autism spectrum disorders. *Acta neurobiologica experimentalis*. 2013, roč. 73, č. 2, s. 225-236. ISSN: 0065-1400
6. BRANČÍKOVÁ, D., Jak ovlivnit anémii stravováním? *Interní medicína pro praxi*, 2012, roč. 14, č. 5, s. 231-234. ISSN 1803-5256
7. ČEPELOVÁ, J. *Vliv zinku a mědi na chemické složení zeleniny* [online]. Zlín, 2008. Diplomová práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně. Dostupné z: http://digilib.k.utb.cz/bitstream/handle/10563/7567/%C4%8Depelov%C3%A1_2008_dp.pdf?sequence=1
8. ČERMÁK, J., Přetížení železem – novinky v patogenezi a léčbě. *Vnitřní lékařství*. 2009, 55 (1), s. 59-63, ISSN 0042-773X
9. DASTYCH, Milan. Měď-esenciální stopový prvek. In: *Labor Aktuell*. Brno: Roche Diagnostics, 2004, č.1, s. 23-25. ISSN 1214-7672
10. DOSTALÍKOVÁ, M. *Geneticky podmíněné poruchy metabolismu železa*. In: HORÁK, J. et al. *Hemochromatóza*. Vyd 1. Praha: Grada, 2010, s. 43-67. ISBN 978-80-247-3287-9.
11. DROHOBECKÁ, O., BALÁŽ, M., REKTOROVÁ, I., Akutní neuropsychiatrické symptomy Wilsonovy nemoci, léčba a problematika non-compliance: kazuis-

- tika mladého pacienta, *Neurologie pro praxi*, 2012, 13(3), s. 135-139, ISSN - 1803-5280
12. DUŠEK, P., BRŮHA, R., BURGETOVÁ, A., ZÁHORÁKOVÁ, D., RŮŽIČKA E., Wilsonova nemoc, *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2013, 76/109(5), s. 539-549. ISSN: 1802-4041
 13. DUŠEK, P., LITWIN, T., CZLONKOWSKA, A., Wilson Disease and Other Neurodegenerations With Metal Accumulations, *Neurologic clinics*. 2015, 33 (1), s. 175-204. doi: 10.1016/j.ncl.2014.09.006
 14. DUŠEK, P., RŮŽIČKA, E., Neurologická forma Wilsonovy nemoci. *Postgraduální medicína*, 2011. roč.11, č.5. ISSN: 1212-4184
 15. EVANS, G. W. Copper homeostasis in the mammalian system. *Physiological reviews*. 1973, roč. 53, č. 3, s. 553-570.
 16. FANTÓ, A. *Vitamíny a prevence: Příručka k dosažení dlouhověkosti a svěžesti pomocí vitamínů a minerálních látek*. České Budějovice: DONA, 1993, 123 s. ISBN 80-85463-18-0.
 17. GANDHI, R., et al., Menkes Kinky Hair Syndrome: A Rare Neurodegenerative Disease. *Case Reports in Radiology*, 2012, 4. doi: 10.1155/2012/684309.
 18. HOFFMANN G. F., NYHAN W. L., ZSCHOCKE J., KAHLER S. G., MAYATEPEK E., *Dědičné metabolické poruchy*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2006, 416 s. ISBN 80-247-0831-0.
 19. HORÁK, J. *Genetická hemochromatóza*. In: EHRMANN, J., HŮLEK, P. et al. *Hepatologie*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2010, s. 339-345. ISBN 978-80-247-3118-6.
 20. HORDYEWSKA, A., POPIOŁEK L., KOCOT J. The many “faces” of copper in medicine and treatment. *BioMetals*. 2014, roč. 27, č. 4, s. 611-622. doi: 10.1007/s10534-014-9736-5
 21. HORVÁTHOVÁ, M., POSPÍŠILOVÁ D., Nové poznatky o homeostáze železa a jejich důsledky pro klinickou praxi. *Postgraduální medicína*. 2010, roč. 10, č. 6. ISSN: 1212-4184
 22. HOUWEN, R. H. J., *Poruchy transportu mědi, zinku a hořčíku*. FERNANDES, J., SAUDUBRAY, J. M., BERGHE, G., WALTER, J. *Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch*. Vyd. 4. Praha: Triton 2008, 607 s. ISBN 978-80-7387-096-6.

23. CHOUDHARY, S. V., GADEGONE, R. W., KOLEY, S., Menkes Kinky Hair Disease. *Indian Journal of Dermatology*. 2012, 57 (5), s. 407-409. doi: 10.4103/0019-5154.100503.
24. IOM (Institute of Medicine), National Academy of Science, Food and Nutrition Board. *Recommended Dietary Allowance and Adequate Intake Values, Vitamins and Elements* [online]. 2011 Dostupné z: http://nationalacademies.org/hmd/~media/Files/Activity%20Files/Nutrition/DRIs/New%20Material/6_%20Elements%20Summary.pdf
25. IOM (Institute of Medicine), National Academy of Science, Food and Nutrition Board. *Copper Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington, D.C., National Academy Press, 2001, 773 s. ISBN 0-309-07279-4.
26. JORDÁN, V., HEMZALOVÁ, M., *Antioxidanty zázračné zbraně vitamíny-aminokyseliny stopové prvky-minerály a jejich využití pro zdravý život*. Brno: Jota, 2001, 160 s. ISBN 80-7217-156-9.
27. KALÁB, M. *Metabolická a další onemocnění jater*. In: LUKÁŠ, K., ŽÁK, A. et al. *Gastroenterologie a hepatologie*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2007, s. 179-201. ISBN 987-80-247-1787-6.
28. KASSEBAUM, N. J. et al, A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010, *Blood*, 2014, 123(5), s.615-624, doi: 10.1182/blood-2013-06-508325.
29. KAZDA, A., *Stopové prvky*. In. SVAČINA et al. *Poruchy metabolismu a výživy*. Vyd. 1. Praha: Galén, 2010, s. 61-77. ISBN 978-80-7262-676-2.
30. LIEU, P. T., et al., The roles of iron in health and disease. *Molecular Aspects of Medicine*. 2001, roč. 22, č. 1-2, s. 1-87. doi:10.1016/S0098-2997(00)00006-6
31. LITWIN, T., CZLONKOWSKA, A., Choroba Wilsona – obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie - review, *Postępy Nauk Medycznych*, 2012, (1), s. 33-34, ISSN 1731-2469
32. MANDŽUKOVÁ, J., *Léčivá síla vitaminů, minerálů a dalších látek: praktický domácí rádce*. Vyd. 1. Benešov: Start, 2005. ISBN 80-86231-36-4.
33. MAREČEK, Z. *Wilsonova choroba*. Praha: Galén, 1996. ISBN 80-85824-37-X.

34. MAREČEK, Z., *Akutní jaterní selhání v důsledku metabolických chorob jater a akutní porfyrie*. In. LATA, J., VAŇÁSEK, T. et al., Kritické stavy v hepatologii. Vyd. 1., Praha: Grada, 2005, s. 44-47. ISBN 80-247-0404-8
35. MAREČEK, Z., BRŮHA, R. *Wilsonova choroba*. In. EHRMANN, J., HŮLEK, P. et al., Hepatologie. Vyd. 1. Praha: Galén, 2010, s. 347-355. ISBN 978-80-247-3118-6
36. MAREČEK, Z., BRŮHA, R., Wilsonova choroba. *Vnitřní lékařství*, 2013, 59(7), s. 578-582. ISSN: 0042-773XISSN
37. MAREČEK, Z., Wilsonova choroba, *Postgraduální medicína*, 2001, roč. 1, č. 5. Do stupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/wilsonova-choroba-140261>
38. MARTÁSEK, P., ZEMAN, J. *Častější dědičné poruchy metabolismu*. In. SVAČINA et al. Poruchy metabolismu a výživy. Vyd. 1. Praha: Galén, 2010, s. 81- 92. ISBN 978-80-7262-676-2.
39. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. *Vyhláška 225/2008 Sb. o požadavcích na doplňky stravy a obohacování potravin*. Sbírka zákonů, 2008 Dostupné z: <http://portal.gov.cz/app/zakony/zakonPar.jsp?idBiblio=67160&nr=225~2F2008&rpp=10#local-content+>
40. MITCHELL, J. M., *Neuropsychiatry and Behavioural Neurology Explained*. Vyd. 1., Saunders Ltd., 2004, 536 s. ISBN-10: 0702026883
41. MODRÁ, H., SVOBODOVÁ S., ŠIROKÁ Z, BLÁHOVÁ J. *Toxikologie potravin - vybrané kapitoly* [online]. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita, 2014, s. 59-63. Dostupné z: <http://www.vfu.cz/inovace-bc-a-navmgr/realizovane-klicove-aktivity/skripta/lis-2013-2014/toxikologie-potravin---vybrane-kapitoly.pdf>
42. NĚMEČKOVÁ, A. et al., *Lékařská chemie a biochemie*. Praha: Avicenum osveta, 1990, s. 545-546, ISBN 80-201-0114-4
43. NEVŠÍMALOVÁ, S. *Vzácná neurodegenerativní onemocnění a neurometabolická onemocnění mozku*. In. KUBÁČKOVÁ, K. et al., *Vzácná onemocnění v kostce*. Vyd. 1. Praha: Mladá fronta, 2014, s. 144-162. ISBN: 978-80-204-3149-3.

44. NEVŠÍMALOVÁ, S. *Wilsonova nemoc*. In. RŮŽIČKA, E., ROTH, KAŇOVSKÝ, P. et al. *Dyskinetické syndromy a onemocnění*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2002, s. 215-225. ISBN 80-7262-154-8
45. NOVOTNÁ, M., CALDA, P., *Železo v těhotenství*, *Actual Gyn.* 2016;8:48-53. ISSN 1803-9588z
46. NOVOTNÝ, J., *Přetížení organismu železem* In. PENKA, M., BULÍKOVÁ, A. et al. *Neonkologická hematologie*. Vyd. 2. Praha: Grada, 2009, 248 s. ISBN 978-80-247-2299-3.
47. PASRICHA, S. R., *Anemia: a comprehensive global estimate*, *Blood*, 2014, 123 (5), s.611-612, doi: 10.1182/blood-2013-12-54340
48. PAVELKA, K., ŠEDOVÁ, L., *Nežádoucí účinky léků používaných v revmatologii a základní principy monitorování jejich bezpečnosti – I. Choroby modifikující léky revmatoidní artritidy (DMARDs)*, *Klinická farmakologie*, 2003, 17, s. 102-209, ISSN 1803-5353
49. PECHOVÁ, A. et al., *Měď* [online]. Národní číselník laboratorních položek MZ ČR [cit. 2016]. Dostupné z: <http://ciselniky.dasta.mzcr.cz/CD/hypertext/AJBGD.htm>
50. PENKA, M. et al. *Hematologie I. neonkologická hematologie*. Praha: Grada, 2001. ISBN 80-247-0023-9.
51. PFEIFFER, R. F., *Wilson's Disease*, *Seminars in Neurology*, 2007, 27(2), s. 123-132, doi: 10.1055/s-2007-971173
52. PULKRÁBEK, J., *Wilsonova nemoc*. In. REKTOR, I., REKTOROVÁ, I. et al. *Centrální poruchy hybnosti v praxi*. Vyd. 1. Praha: Triton, 2003, s. 140 – 152. ISBN 80-7254-418-7
53. ROEDIGEROVÁ-STREUBELOVÁ, S., *Minerální látky a stopové prvky*. Praha: Ivo Železný, 1997. ISBN 80-237-3490-3.
54. ROSENCRANTZ, R., SCHILSKY, M., *Wilson Disease: pathogenesis and clinical consideration in diagnosis and treatment*. *Seminars in Liver Disease*. 2011, 31 (3), s. 245-259. doi: 10.1055/s-0031-1286056
55. SEDLÁČKOVÁ, T., RACEK J., *Metabolismus železa a jeho regulace*. *Klinická bi-ochemie a metabolismus*, 2009, roč. 17, č. 38, s. 17-23. Dostupné z: <http://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2009/1-09/2009-1-Sedlackova.pdf>

56. SEIDL, Z., VANĚČKOVÁ, M., *Magnetická rezonance hlavy, mozku a páteře*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2007, s. 93-94. ISBN 978-80-247-1106-5
57. SCHREIBER, I., F., MERCER, J., F., B., DRINGER R. Metabolism and functions of copper in brain. *Progress in neurobiology*. 2014, roč. 116, s. 33-57. doi: 10.1016/j.pneurobio.2014.01.002
58. SLÍVA, J., Železo a jeho využití v organismu. *Remedia*, 2013, roč. 23, č. 5, s. 354-357. ISSN 2336-3541
59. SQUITTI, R., SIOTTO, M., a POLIMANTI R., Low-copper diet as a preventive strategy for Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2014, roč. 35, č. 2, s. 40-50. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.031.
60. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017-07-01]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0094328&tab=texts>
61. SUKOVÁ, I., *Význam železa* [online]. Celostní medicína, 2009. Dostupné z: <http://www.celostnimedicina.cz/vyznam-zeleza.htm>
62. TROJAN, S., *Lékařská fyziologie*. Vyd. 4. Praha: Grada, 2003, 772 s. ISBN 80-247-0512-5.
63. VALIŠ, M., MASOPUST, J., URBAN, A., *Wilsonova nemoc*. In. VALIŠ, M., MASOPUST, J., URBAN, A. et al., *Neuropsychiatrické případy*. Vyd. 1. Praha: Galén, 2011, s. 159-169. ISBN 978-80-7262-801-8
64. VALIŠ, M., TALÁB, R., BÁRTOVÁ, J., HŮLEK, P., ŽIŽKA, J., MASOPUST, J., *Pozdní manifestace Wilsonovy choroby: kazuistika, Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 70/103(3), s. 328-331, ISSN: 1802-4041
65. VÉGH, V., *Význam železa*. *Edukafarm FarmiNews*, 2013, roč. 11, č. 1, s. 52. ISSN 1213-1717.
66. VELÍŠEK, J., HAJŠLOVÁ J. *Chemie potravin I*. Vyd. 4. Tábor: Osis, 2009, 343 s. ISBN 978-80-86659-15-2.
67. VOKURKA, M., *Patofyziologie pro nelékařské směry*. Vyd. 3. Univerzita Karlova, Praha: Karolinum, 2012, 305 s. ISBN 978-80-246-2032-9.
68. WHO, FAO. *Guidelines on food fortification with micronutrients*. Geneva: World health organization, 2006, s. 4. ISBN 92 4 159401 2. Dostupné z: <http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/9241594012/en/>

69. ZADÁK, Z. *Výživa v intenzivní péči*. Vyd. 2. Praha: Grada, 2008, s. 544, ISBN 978-80-247-2844-5.

Seznam obrázků

Obrázek č. 1 - Anémie jako problém veřejného zdraví podle zemí. Převzato z: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43894/1/9789241596657_eng.pdf

Obrázek č. 2 - Metabolismus železa v těle. (Slíva, 2013) Převzato z: <http://www.remedia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2013/5-2013/Zelez-a-jeho-vyuziti-v-organismu/e-1pe-1xr-1yO.magarticle.aspx>

Obrázek č. 3 - Osud mědi v buňce. (Bechná, 2013) Převzato z: <https://is.cuni.cz/webapps/zzp/download/120124861>

Obrázek č. 4 - Vinuté nitrolební cévy zobrazené na MR angiografii a ukázka stehenní a tibiální metafýzní ostruhy. Převzato z: <http://www.forgottendiseases.org/assets/Menkes.html>

Obrázek č. 5 - Vlasy na hlavě s pravidelně rozloženými zákruty kompatibilními s pili torti a uzly trichorrhaxis-nodosa. Převzato z: <http://www.forgottendiseases.org/assets/Menkes.html>

Obrázek č. 6 - Znázornění autosomálně recesivní dědičnosti. Převzato z: <http://www.genetika-biologie.cz/geneticky-podminene-choroby>

Obrázek č. 7 - Dystonické projevy v pokročilém stadiu Wilsonovy choroby. Převzato z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/wilsonova-choroba-271477>

Obrázek č. 8 - Kayser-Fleischerův prstenec. Převzato z: <http://www.mindsofmalady.com/2015/03/wilsons-disease.html>

Obrázek č. 9 - Obraz medvídky pandy na T2-váženém snímku MR mozku. Převzato z: <http://www.neurology.org/content/61/7/969/F2.expansion.html>

Obrázek č. 10 - Pacient 1 (T2 vážené obrazy), subkortikální a kortikální atrofie středně těžká až těžká, paramagnetická depozita v globus pallidus a motorickém kortexu bilaterálně, postischemické změny v bílé hmotě (získáno od MUDr. Petra Duška, Ph.D.)

Obrázek č. 11 - Pacient X (T2 vážené obrazy) zvýšený signál v putamen, thalamu a clautrech (bright claustrum sign), zvýšený signál v bílé hmotě mesencefala (způsobuje tzv. obraz medvídka Pandy) a pontinního tegmenta (získáno od MUDr. Petra Duška, Ph.D.)

Seznam tabulek

Tabulka č. 1- Doporučené denní dávky železa (IOM, 2011; Velíšek et Hajšlová, 2009)

Tabulka č. 2 - Akutní otrava železem (Modrá et al, 2014)

Tabulka č. 3 – Důležité sloučeniny železa vyskytující se v lidském těle (Velíšek et. Hajšlová, 2009)

Tabulka č. 4 - Doporučené denní dávky mědi (IOM, 2011; Velíšek et. Hajšlová, 2009)

Tabulka č. 5- Průměrné koncentrace mědi v jednotlivých tkáních a orgánech lidského těla (Velíšek et Hajšlová, 2009)

Tabulka č. 6- Diagnostické a terapeutické charakteristiky různých typů hemochromatózy (Dostalíková, 2010)

Tabulka č. 7- Psychiatrické příznaky Wilsonovy nemoci (Mitchell, 2004)

Tabulka č. 8 - Neurologické příznaky Wilsonovy nemoci (Mitchell, 2004)

Tabulka č. 9 - Prediktory výskytu psychiatrických symptomů u Wilsonovy nemoci (Mitchell, 2004)

Tabulka č. 10 – Skórovací diagnostický systém pro Wilsonovu chorobu (Mareček et Brůha, 2013)

Tabulka č. 11 - Nežádoucí účinky penicilaminu (Pavleka, Šedová, 2003)

7 Přílohy

Klinické protokoly pacientů s pozdním nástupem Wilsonovy nemoci (neurologicko-hepatální), Ve spolupráci s MUDr. Petrem Duškem, PhD.

Pacient 1, muž, narozen 1955

Vstupní neurologické vyšetření - zpráva ze dne: 12.06.13.

Anamnéza:

RA: bratr z nejasných okolností zemřel ve 20 letech, matka 85 let, otec + 79, 3 zdravé děti

OA: trombocytopenie v r. 2011, Hepatitida typu C v remisi, biliární cirhóza, jícnové varixy, krevní tlak a cholesterol kompenzované, herpes zoster OL na podzim roku 2012, ostatní závažné interní, neurologické, psychiatrické i jiné onem. neguje, operace - varixy v r. 2011 PDK, úrazy, otravy a bezvědomí neguje

AA: sine

FA: Cavinton 1-0-0, Simepar 70 mg 1-0-1, Coryol 12,5 mg 1-0-0

Abusus: neguje

PSA: elektromontér, od 11/2012 v pracovní neschopnosti

Nynější onemocnění:

Na podzim roku 2012 si všiml zmenšení a rotřesení písma. Tou dobou prodělal herpetickou infekci levého oka, přeléčeno herpesinem. Od 12/2012 měl pocit zhoršené obratnosti a zpomalení pohybu HKK. Nově zaznamenal ztišení hlasu a setřelost mluvy. Pozoruje zvýšenou produkci slin, ale dysfagii neguje, zakucká se jen při rychlém vypití většího množství tekutin. Přechodně měl otoky DKK. Manželka popisuje ronchopatii, v r. 2012 byla výraznější a občas jsou apnoické pauzy. Poruchy nálady, psychotickou produkci, RBD rodina i pacient negují. Váhově stabilní cca 90 kg. Psychologické vyšetření se závěrem exekutivní dysfunkce. Na ambulantně provedené MR mozku byla posána kortikální atrofie, tato i v oblasti kmene a cerebela - dle rekognoskace s Dr. Duškem známky kumulace železa v bazálních gangliích. Vyšetření mozkomíšního moku včetně paraneoplastických protilátek bylo negativní. Screening na Wilsonovu nemoc podle dokumentace

proběhl, elevace Cu v séru 2,86, odpad v moči 7,15, kor. 5,57. Pacient byl sledován na Neurologii v Olomouci, další kontrola je v plánu 20.7.2013, zde vyšetřen na přání rodiny k rekognoskaci provedených vyšetření a zvážení diff. dg.

Obj. neurologicky:

Orientovaný, spolupracuje, PM tempo zpomalené. Bez fatické a mnestické poruchy, hypofonie, dysfonie. Hlava bez známek traumatu, poklepově nebolestivá. Uši a nos bez výtoku. M nn. Štěrbiny sym., bulby ve středním postavení, volně pohyblivé všemi směry, pomalejší sakády v horizontále. Perimetr orientačně normální. Nystagmus 0, diplopii neguje, zornice iso, foto + přímá i nepřímá bilat., výstupy nervů nebolestivé, čítí sym., masseter norm. Hypomimie sym, axiální 0. Patrové oblouky sym. snížený patrový ref. , hypofonace norm. Jazyk středem, nepokousán. C páteř: Zvýšený sval. tonus, meningeální není. HK: pravák, síla, tonus, trofika, hybnost přim. sym. C5-C8 + sym. Pyr jj. irit. 0 a zánikové 0. Taxe cílená, diadochokineza. Tremot vlevo 1-2, vpravo 0, rigidita 1-2, akineze 3 bilat. DK: síla, tonus, trofika, hybnost přim. sym. L2-L4 +, L5-S2 + sym. Pyr jj. irit. 0 a zánikové 0. Taxe cílená. Laségue 90 bilat. **Páteř** poklepově nebolestivá, dynamika přim. Manévry na kyčle a SI klouby neg. **Stoj** flekční držení, ale stabilní normě, **chůze** I a II v normě, v tandémové 3 dochylky na 10 kroků, pull test vyrovná. **Čítí** v normě.

Ré: parkinsonský syndrom celkem symetrický, hypofonie a dysfonie, instabilita v tandemové chůzi

Ortostatický test leh - 125/84 AS 59 stoj 101/72 AS 67 Logopedické vyšetření

Závěr: Rychle progredující (cca 6-8 měsíců) parkinsonský syndrom u 55-letého pacienta. V diff. dg. MSA a Wilsonova choroba.

Plán:

1/ Nutno vyloučit definitivně Wilsonovu nemoc. Podle MR dle dr. Duška susp. kumulace Fe v BG. = Nabrat Fe a feritin. Zkontrolovat provedená vyšetření (včetně genetiky) v Olomouci. 2/ Dovyšetřit dysfagii. Vyšetření řeči již provedeno - výsledk bude v MEDEE.

Propouštěcí zpráva ze dne: 10.07.13

Diagnózy:

E830 Poruchy metabolismu mědi - Wilsonova nemoc

G219 Sekundární parkinsonismus, NS

I982 Jícnové varixy při nemocech zařazených jinde

D696 Trombocytopenie, NS

K745 Biliární cirhóza, NS

Anamnéza:

RA: bratr za nejasných okolností zemřel ve 20 letech, matka 85 let, otec + 79, 3 zdravé děti

OA: trombocytopenie v r. 2011, Hepatitida typu C v remisi dle sdělení pacienta, biliární cirhóza, jícnové varixy, krevní tlak a cholesterol kompenzované, herpes zoster OL na podzim roku 2012, ostatní závažné interní, neurologické, psychiatrické i jiné onem. neguje, operace - varixy v r. 2011 PDK, chronická žilní nedostatečnost, úrazy, otravy a bezvědomí neguje

AA: sine

FA: Cavinton 1-0-0, Simepar 70 mg 1-0-1, Coryol 12,5 mg 1-0-0

Abusus: neguje

PSA: elektromontér, od 11/2012 v pracovní neschopnosti

Nynější onemocnění:

Na podzim roku 2012 si všiml zmenšení a roztřesení písma. Tou dobou prodělal herpetickou infekci levého oka, přeléčeno herpesinem. Od 12/2012 měl pocit zhoršené obratnosti a zpomalení pohybu HKK. Nově zaznamenal ztišení hlasu a setřelost mluvy. Pozoruje zvýšenou produkci slin, ale dysfagii neguje, zakucká se jen při rychlém vypití většího množství tekutin. Přechodně měl otoky DKK. Manželka popisuje ronchopatii, v r. 2012 byla výraznější a občas jsou apnoické pauzy. Poruchy nálady, psychotickou produkci, RBD rodina i pacient negují. Váhou stabilní cca 90 kg. Ambulantně byl vyšetřován v Pelhřimově a v Olomouci - psychologické vyšetření se závěrem exekutivní dysfunkce, MR mozku s obrazem kortikální atrofie, tato i v oblasti kmene a cerebela - dle naší rekognoskace známky

kumulace železa v bazálních gangliích. Dále proběhlo vyšetření mozkomíšního moku, které bylo negativní a to včetně paraneoplastických protilátek. Proveden screening na Wilsonovu nemoc - dle elevace Cu v séru i odpadu v moči, byl proveden odběr krve na genetické vyšetření. Na naší klinice pacient vyšetřen na přání rodiny k rekognoskaci provedených vyšetření a zvážení další diff. dg.

Objektivně neurologicky:

Orientovaný, spolupracuje, PM tempo zpomalené. Bez fatické a mnesticke poruchy, hypofonie, dysfonie, dysartrie bulbárního charakteru **Hlava** bez známek traumatu, pokleповě nebolestivá, kolísavě jemný tremor hlavy a brady. Uši a nos bez výtoků. **M nn.** Štěrbiny sym., bulby ve středním postavení, volně pohyblivé všemi směry - při sledování sakadické pohyby bulbů, pomalejší ale hypermetrické sakády v horizontále, porucha fixace sin. Perimetr orientačně normální. Nystagmus 0, diplopii neguje, zornice iso, foto + přímá i nepřímá bilat., výstupy nervů nebolestivé, čití sym., masseter snížen. Hypomimie sym, axiální 0. Patrové oblouky elevují asymetricky - levý obleněn, dávivý reflex vyhaslý, Jazyk středem, nepokousán. **C páteř:** rigidita 1-2, meningeální není. **HK:** pravák, síla, tonus, trofika, hybnost přim. sym. C5-C8 ++ sym. (až difuze reflexů) Pyr jj. irit. 0 a zánikové 0. Taxe cílená, diadochokineza. Tremor 1-2 klidový více sin., statický bilat., rigidita 2/3, akineze 2-3 bilat. **DK:** síla, tonus, trofika, hybnost přim. sym. L2-L4 ++ s rozšířenou zónou, L5-S2 ++ sym. Pyr jj. irit. nepřesvědčivě, zánikové 0. Taxe cílená. Laséque 90 bilat., rigidita 1/1, bradykineze 2/2, záchyt fascikulací v oblasti lýtek a zadní části stehen **Páteř** pokleповě nebolestivá, dynamika přim. Manévry na kyčle a SI klouby neg. **Stoj** flekční držení, ale stabilní normě, **chůze** I a II v normě, v tandemové 3 dochyly na 10 kroků, pull test vyrovná. **Čití** v normě.

Ré: *parkinsonský syndrom celkem symetrický, hypofonie a dysfonie, bulbární syndrom, pomalejší hypermetrické sakády, lehce porucha fixace sledování sin., instabilita v tandemové chůzi, susp. fascikulace DKK*

Pomocné vyšetřovací metody:

TK: 102-130/59-74 mmHg TF: 59-72/min afebrilní výška 188 cm váha 88 kg
Ortostatický test leh - 125/84 AS 59 stoj 101/72 AS 67

Výsledky z 13/06/13: **Minerály+Osmolalita:** Na: 143, K: 4,6, Cl: 107, Mg: 0,77, Fe: 31,7, Fecelk.vazeb.kap.: **32,1**, Fe-saturace: 0,99, Cu: 14,6, Volná měď: **3**, Zn: 12, Osmolalita: 292, **Dusíkové metabolismy:** Urea: 2,9, Kreat.: 80, **Jaterní testy:** Bilirubin: 29,4, Bili př.: 13,9, ALT: 0,78, AST: 0,59, GGT: 1,35, ALP: 1,4, **Bílkoviny:** Albumin: 28,8, CB: 65,9, CRP: <1, Transferrin: 1,56, Saturace transferrinu: **89,4**, CPL: 0,23, **ELFO bílkovin:** PP%: neprokáz, Alb.%: 44,9, A1G%: 2,9, A2G%: 8,8, BG%: 10, GG%: **33,4**, Alb.: 29,6, A2G abs.: 5,8, A1G abs.: 1,91, BG: 6,59, GG: 22,01, A/G koef.: 0,815, Imunofixační ELFO: Txt+HisMetodou IMF PENTA v krvi M-komponenta neprokázána **Lipidy:** Chol: 3,93, TAG: 0,71, **Štítná žláza:** FT4: 16,1, TSH: 1,208, **Sérum spec.vyšetření:** Ferritin:303,4, **Diabetický profil:** Glykemie: 3,7, **Sérum-tumor.markery:** Beta-2-mikro: 2,4, **Krevní obraz:** Leu: 4,46, Ery: 4,01, HB: 132, HTC: 0,396, MCV: 98,8, MCH: 32,9, MCHC: 333, RDW: 14,6, Plt: 105, MPV: 10,7, PCT: 0,111, PDW: 17,1, **Dif.stroj. relativní:** Ne: 44,3, Ly: 38,6, Mo: 8,2, Eo: 8,4, Ba: 0,4, **Dif.stroj. absolutní:** Ne abs.: 1,98, Ly abs.: 1,72, Mo abs.: 0,37, Eo abs.: 0,38, Ba abs.: 0,02, **Koagulační vyšetření:** Quickův test INR: **1,61**, APTT: 41,2, D-Dimer: 31, **Moč chemicky:** pH: 6, Hustota: 1,025, Bílkovina orient.: 0,2, Glykosurie: neg, Ketolátky: neg, Bilirubin: neg, Urobilinogen: neg, Erytrocyty v moči: neg, Leuko: neg, Nitrity: neg, **Moč - sediment:** Oxaláty: neg, Hlen: poz, ERY: 5, LEUKO: 29, Epit.pl: 2,

Výsledky z 17/06/13: **Moč:** Objem moči: 2100, Doba sběru: 24, **Minerály+Osmolalita:** Cu v moči: **3,2**, Cu odpad: **6,72**, **Borrelie sérum:** Borrelia bg. EIA IgM: negativ., Borrelia bg. EIA IgG: negativ., **Autoimun.kardiovask:** APLAb IgG screening: 1,6, APLAb IgM screening: 1,2, **Autoimunita základ:** Revmatoidní faktor: <10, Anti-ENA ELISA: negat, Anti-ds-DNA: negat., **Autoimunita nefrolog:** AntiANCA-MPO: 0,8, Anti-ANCA-PR3: 1,5, ANCAb BPI: negat, ANCAb elastase: negat, ANCAb cathepsin G: negat, ANCAb lysozym: negat, ANCAb lactoferrin: negat,

Výsledky z 21/06/13: **Minerály+Osmolalita:** Na: 145, K: 4,2, Cl: 113, **Dusíkové metabolismy:** Urea: 3,7, Kreat.: 73, **Bílkoviny:** CRP: 1,4, Haptoglobin: 0,25, **Hepatitis sérum:** HBsAg: negativ., Anti Hbc: negativ., **Krevní obraz:** Leu: 2,62, Ery: 3,39, HB: 112, HTC: 0,339, MCV: 100,1, MCH: 32,9, MCHC: 329, RDW: 14,6, Plt: 61, MPV: 8,9, PCT: 0,054, PDW: 17,5, Shluky PLT: text, **Dif.stroj. relativní:** Ne: 48,5, Ly: 32,8, Mo: 10,9, Eo: 7,2, Ba: 0,6, **Dif.stroj. absolutní:** Ne abs.: 1,3, Ly abs.: 0,9, Mo abs.: 0,3, Eo abs.: 0,2, Ba abs.: 0, **Koagulační vyšetření:** Quickův test INR: **1,66**, APTT: 43,9, **Autoimunita základ:** ANAb IgG 1:20: negat., SMAb: negat., **Au-**

toimunita hepatol: AMAb: negat., Anti-LKM: negat., **Imunohematologie:** PAT: poz, Screening protilátek: neg,

Výsledky z 22/06/13: **Krevní obraz:** Leu: 3,43, Ery: 3,5, HB: 116, HTC: 0,343, MCV: 98,2, MCH: 33,1, MCHC: 337, RDW: 15, Plt: 71, MPV: 9, PCT: 0,064, PDW: 16,9, **Dif.stroj. relativní:** Ne: 42,5, Ly: 37, Mo: 11,3, Eo: 8,8, Ba: 0,5, **Dif.stroj. absolutní:** Ne abs.: 1,46, Ly abs.: 1,27, Mo abs.: 0,39, Eo abs.: 0,3, Ba abs.: 0,02,

Výsledky z 23/06/13: **Koagulační vyšetření:** Quickův test INR: **1,6**, APTT: 46,3,

Výsledky z 24/06/13: **Nálezy:** CLO: neg.,

Výsledky z 25/06/13: **Krevní obraz:** Leu: 2,73, Ery: 3,47, HB: 115, HTC: 0,338, MCV: 97,6, MCH: 33,1, MCHC: 339, RDW: 15,5, Plt: 73, MPV: 8,9, PCT: 0,065, PDW: 16,7, **Dif.stroj. relativní:** Ne: 43,7, Ly: 33,3, Mo: 13,1, Eo: 9,3, Ba: 0,5, **Dif.stroj. absolutní:** Ne abs.: 1,19, Ly abs.: 0,91, Mo abs.: 0,36, Eo abs.: 0,25, Ba abs.: 0,01, **Koagulační vyšetření:** Quickův test INR: **1,64**, APTT: 43,1

Výsledky z 25/06/13: **Krevní obraz:** Leu: 3,47, Ery: 3,7, HB: 123, HTC: 0,359, MCV: 97,1, MCH: 33,4, MCHC: 344, RDW: 15,3, Plt: 89, MPV: 8,9, PCT: 0,079, PDW: 17, **Dif.stroj. relativní:** Ne: 53,2, Ly: 30,7, Mo: 7,7, Eo: 8,2, Ba: 0,2, **Dif.stroj. absolutní:** Ne abs.: 1,85, Ly abs.: 1,06, Mo abs.: 0,27, Eo abs.: 0,29, Ba abs.: 0,01

RTG hrudníku 13.6.2013: Fyziol. nález nitrohrudně.

EMG 19.6.2013:

Komentář: V testech vedení na HKK lehce prodloužená DML a zpomalená SCV n. medianus v oblasti pravého zápěstí. Motorický neurogram n. ulnaris vpravo a n. medianus vlevo s normální DML, MCV, amplit. CMAP, latencí a výbavností F vln. Na DKK nevýbavnost senzitivního neurogramu n. suralis bilat. Motorický neurogram n. peroneus bilat. s amplit. CMAP na dolní hranici normy, ostatní parametry v norm. Při vyšetření koncentrickou jehlovou elektrodou ve všech vyšetřených svalech (viz. tbl.) včetně svalů jazyka nebyla zachycená spontánní patologická aktivita či patologická přestavba MUPs.

Závěr: *Na HKK lehká fokální demyelinizační léze n. medianus v oblasti KT vpravo. Na DKK senzitivní (primárně axonální v.s.) polyneuropatie. Bez elektrofyziologických známek podporujících dg. MND.*

Ultrasonografie epigastria 21.6.2013:

Slinivka je štíhlá, bez expanze. Velikost a echogenita jater jsou přiměřené. Struktura je bez ložiskových změn, ale difuzně dost výrazně zhrubělá, granulární. Ve žlučníku je větší počet nástěnně přisedlých hyperechogenit kolem 5 mm bez akust. stínů. V krčku mezi nimi nevyloučím i hyperechogenitu s akust. stínem. Stěny jsou zesílené až na 7 mm. Žlučovody jsou bez obstrukce. Průměr vrátnice je normální. V dolním pólu vpravo je buďto cysta 21 mm nebo kulovitě dilatovaný kalich. Jinak jsou ledviny bez dalších změn, neměstnají. Slezina je homogenní a zvětšená na 14,5 x 6 cm. Břicho bez volné tekutiny.

Závěr: Nehomogenní struktura jater, cholesterolóza žlučníku, event. litiázu taky nevyloučím stejně jako chron. cholecystitidu. Mírná splenomegalie. Potvrzující lékař:

Kontrola hepatologem 19.6.2013:

Subj. t.č. pacienta nejvíce trápí zhoršení řeči, obtížné polykání. Obj. krom neurologického nálezu je přítomen foetor ex ore a nelze vyloučit flapping tremor. Játra nejsou hmatná a pravděpodobně nemá ascites. I přes věk pacienta je dg. Wilsonovy choroby možná, prosím o doplnění následujících vyšetření: HBsAg, anti HBc, anti HCV, AMA, ANA, anti-LKM, SMA, genetika m. Wilson (prof. Martásek), haptoglobin, retikulocyty, Coombsův test, kontrola Quickova testu a APTT. Oční vyšetření, sonografii břicha. Dále provedeme: Gastroskopii 23.6. (neděle), Katetrizaci jaterních žil + jaterní biopsii 25.6.

Léčebně prosím o **Kanavit 2 x denně 1 amp i.v.**, dále bych zkusil **Lactulosu 3x20 ml p.o.** (nelze vyloučit přítomnost jaterní encefalopatie).

FEES 21.6.2013:

Přes nosní dutinu vpravo volně zaveden flexibilní laryngoskop č. 3.

VF uzávěr - kompletní oboustranně.

Struktury hltanu, hypopharyngu, a kořene jazyka - hltan symetrický, valleculy a piriformní recesy volné.

Hrtan - hlasivky bledé, hybné symetricky, hladké, zadní komissura i aryepiglottické řasy bez otoku. Subglottis volná.

Polknutí pyré - orální přípravná i transportní fáze neprodloužena, predeglutivní zatékání do hltanu nezachyceno. Po polknutí hojně hlenové můstky, patrná stagnace bolusu ve vallekulách i piriformních recesech, více vpravo, bez průkazu laryngeální penetrace a aspirace. Na laryngeální plochu epiglotis se dostává pouze trochu hlenu.

Polknutí tekutiny - orální přípravná i transportní fáze bez patologie. Predeglutivně zatékání do hltanu neprokazují. Tekutina prochází bez stagnace do hypofaryngu. Laryngeální penetrace a aspirace neprokázána.

Polknutí pevné stravy - lehce prodloužená orální přípravná i transportní fáze. Patrná stagnace ve vallekulách a v pravém piriformním recessu, bez průkazu laryngeální penetrace či aspirace.

Závěr: *stagnace bolusu tuhé stravy a konzistence pyr*é ve vallekulách a piriformních recesech, více v pravém. Penetrace a aspirace potravy dnes neprokázány. Ale na laryngeální plochu epiglotis se po polknutí dostává vazký hlen. Tekutiny prochází volně do hypofaryngu. Bez známek zjevně morfologické patologie.

Gastroskopie 23.6.2013:

Přístroj zaveden v poloze na levém boku, kardie ve výši 40 cm, těsní. V dist. jícnu lehce prosvítají rozšířené žíly, nijak se nevyvyšují nad okolní sliznici. Jinak normální nález. V žaludku jezírko bělavé tekutiny, sliznice políčkovaná, v inverzi obdobný nález. V oblasti antra zarudlé vrcholky řas, pylorus průchodný. V bulbu a dále do D2 normální nález. Odebrány biopsie na H.P. ureázovou reakcí.

Závěr: *Nelze vyloučit počínající jícnové varixy. Znamky kongesce žaludeční sliznice, antrální gastritis. Odebrány biopsie na H.P. (výsledek bude zítra v NIS Medea). Pac. bez premedikace, může na oddělení. Hodinu po výkonu nejíst a nepít, jiná opatření nejsou nutná.*

Oční vyšetření - štěrbinová lampa 24.6.2013:

OPL: spojivka klidná, rohovka hladká, lesklá, transparentní, gerontoxom, hnědavá deposita v obl. Descemetové membr., na OL strom jizva s vaskularizací po opak. herp. keratitidách, PK normálně hluboká, čirá, duhovka klidná, zornice okrouhlá, centrovaná, volná, reaguje, čočka čirá.

K-F prstenec je přítomen

Katetrizace jaterních žil 25.6.2013:

Přístup cestou v jugularis int. l. dx, anestezie 10 ml 1% Mesocainu, bez komplikací. Katetrizace jaterních žil:

WHVP: 21 mm Hg

FHVP: 1 mm Hg

CŽT 0 mm Hg

gradient ze zaklínění: 20 mm Hg

Spotřeba kontrastní látky Telebrix 380: 3 amp.

Rtg přístroj: Ziehm Exposcop 8000, r.v. 2005, výr č. 4922.

Spotřeba materiálu: sada ke katetrizaci jaterních žil 1x, vodič 1x.

Závěr: Klinicky významná portální hypertenze (HVPG 20 mm Hg, norma do 5 mm Hg).

Vzhledem k tomu že jak dg Wilsonovy choroby, tak přítomnost jaterní cirhózy je nepochybná, jaterní biopsii neprovádíme. Pac. předán na dospávací pokoj kardiopulmonálně kompenzován, dop. TK a P a 30 min, celkem 1 hodinu. Poté může být vleže transportován na oddělení. Po návratu na oddělení může jíst a pít, chodit může za 2 hodiny po výkonu. Dnes odpoledne prosím kontrolní krevní obraz a kontrolu službou.

Z mého pohledu je možno zahájit léčbu W. choroby - penicilamin 150 mg denně + Pyridoxin 1 tbl. Zvýšení dávky bych dop. až po 3-4 týdnech. Pacient by měl mít časnou kontrolu (já jsem k dispozici do 19.7., pak po 10.8.). Jinak stran jaterní cirhózy by měl mít každého půl roku sonografii jater a každé 2 roky gastrokopii.

Logopedické vyšetření:

Pacient je spolupracující, orientovaný všemi kvalitami, oční kontakt fixuje dobře, velmi zpomalené psychomotorické tempo.

SPONTÁNNÍ ŘEČOVÁ KOMUNIKACE: je verbální, informační hodnota sdělení je zachovaná. Při vyšetření v konverzaci reagoval verbálně adekvátně, udržoval role dialogu, oční kontakt fixuje velmi omezeně, je však patrná značná únava, orientačně nejsou porušeny fatické ani mestické funkce.

FACIOKINEZE: obličej symetrický, expresivní mimika výrazně hypokinetická, retní uzávěr částečný, pohyblivost rtů je laterálně omezená, jazyk s bílým povlakem, narušení hybnosti jazyka ve všech segmentech, zřetelná dysdiadochokineza, hybnost dolní čelisti omezená při elevaci a depresi, rotaci čelisti nenavodí, měkké patro symetrické, VFI, projevy bukální a orální apraxie.

FONORESPIRACE: klidová respirace je pravidelná, převažuje typ dýchání ústy. Výdrž expirace bez fonace je není schopen navodit, výdrž expirace s fonací je zkrácena na 10s, nádechy při řeči jsou nedostatečné, nouzově umístěné, délka mluvních frází výrazně zkrácena, znaky hypernazality,

FONETIKA: artikulace setřelá, výrazně zpomalená, s námahou tvořená, výrazná deformace vokálů v řeči, sakadování nepozorují, tempo řeči velmi pomalé, kolísavé, rytmus není schopen udržet, melodie značně setřelá, důraz nevyjádřený, pauzy umísťuje převážně správně.

ZÁVĚR: - R 47.1 spasticko-atakticko–hypokinetická dysartrie

Doporučení: možné pravidelné docházení do ambulance klinické logopedie v místě bydliště. Kontakt na logopedická pracoviště na www.klinickalogopedie.cz_vsekciproverejnost.

Terapie za hospitalizace: Cavinton 1-0-0; Simepar 70 mg 1-0-1; Coryol 12,5 mg 1-0-0; Lactulosa 10 ml 1-1-1; Kanavit 1 amp ad 20 ml F1/1 i.v. 2xd, Rehabilitace

Průběh a závěr hospitalizace:

57-letý pacient s rychle progredující poruchou řeči a hypokineticko-rigidním syndromem v posledních 7-8 měsících byl přijat dne 12.6.2013 k diferenciatně diagnostickému pobytu. V objektivním nálezu dominuje poměrně symetrický parkinsonský syndrom a porucha řeči charakteru dysfonie a centrální dysartrie, dále pomalejší hypermetrické sakadické sledovací pohyby, kvadruhyperreflexie, frustně instabilita při tandemové chůzi. Vzhledem k jednorázovému záchytu fascikulací na lýtkách a zadní straně stehů jsme doplnili EMG, nález neprokazuje poruchu motoneuronu, lehce známky axonální polyneuropatie. Dle rekognoskace ambulantně provedené MRI mozku kromě již popsané atrofie kortikálně, kmene a lehce cerebela i známky kumulace železa v pallidech a substantia nigra, dále nespecifické T2w hyperintensity v bílé hmotě. Zpočátku zvažovanou diagnózu

MSA nepodporuje ani nález MRI, chybí i typické autonomní dysfunkce (absence poruchy sfinkterů a erektilní dysfunkce, Schellongův ortostatický test je bez průkazu hypotenze). Základní autoimunitní screening v normě. Laboratorně kromě známé trombocytopenie bez závažnější patologie. Byl doplněn screening na Wilsonovu chorobu - přítomen Kaiser-Fleischerův prstenec, elevace mědi v séru a vyšší odpady močí. Telefonicky sdělen výsledek genetického vyšetření provedeného za hospitalizace v Olomouci, byla detekována kauzální mutace c.2128G>A a c.3207C>A na úrovni proteinu ATP7B. Po domluvě s hepatologem byla za krytí Kanimitem doplněna gastroskopie s nálezem počínajících jícnových varixů a antrální gastritis (Helicobacter negativní), dále katetrizace jaterních žil s průkazem významné portální hypertenze, dále sérologie hepatitid, která negativní. Původně plánovaná biopsie jater vzhledem ke genetické verifikaci a dalším nálezům potvrzujícím diagnózu Wilsonovy nemoci nebyla provedena, nasazena chelatační léčba. Pacienta dimittujeme do domácího prostředí ve stabilizovaném stavu, bez progresu výše zmíněného neurologického deficitu se zahájenou cílenou terapií penicilaminem.

Diagnózy:

- Wilsonova nemoc (genetická verifikace - mutace c.2128G>A a c.3207C>A na úrovni proteinu ATP7B v heterozygotní formě, vyšší hladiny volné sérové mědi a odpady v moči, přítomen K-F prstenec, jaterní cirhoza, klinicky rychle (během 7-8 měsíců) progredující parkinsonský syndrom a porucha řeči)
- biliární cirhóza, významná portální hypertenze s jícnovými varixy
- trombocytopenie
- st.p. herpes zoster OL na podzim roku 2012
- st.p. operaci varixů v r. 2011 PDK
- chronická žilní nedostatečnost DKK

Doporučení:

- vhodné absolvovat genetickou konzultaci, která v plánu v polovině 7/2013, dále dle preferencí pacienta možno nadále neurologické sledování na naší klinice v rámci Expy centra, v případě zájmu sledování v naší poradně se prosím objednejte ke kontrole v 9/2013

- v případě nutnosti jakéhokoli operativního výkonu vhodné krytí Kanavitem, spontánní INR okolo 1,6 - kontrola na hepatologii naplánována na 18.7.2013 ve 13 hodin na Fakultní poliklinice Karolovo náměstí 32, budova C1, 1. patro, ambulance gastroenterologie (dveře 1.56), ke kontrole prosím donést s sebou provedené kontrolní odběry (cestou praktického lékaře) - mineralogram, urea, kreatinin, JT, CRP, glykémie, KO+diff.

- kontrolní gastrokopie á 2 roky, kontrolní sonografie jater á 1/2 roku

- logopeda v místě bydliště lze vyhledat na www.klinickalogopedie.cz v sekci pro veřejnost.

Doporučená medikace: Simepar 70 mg 1-0-1; Coryol 12,5 mg 1-0-0; Lactulosa 10 ml 1xd; Metalcaptase 150 mg 1-0-0 (navýšit na 2xd až po 4 týdnech), Pyridoxin tbl. 1xd

0066755 ; METALCAPTASE 150 POR TBL FLM 50X150MG ; exp. 2 ; S: 1-0-0

0000280 ; PYRIDOXIN LÉČIVA TBL 20X20MG ; exp. 3 ; S: 1-0-0

Hepatologická kontrola 18.07.13

Pacient byl v VI/2013 hosp. na naší Neurologické klinice pro nově dg Wilsonovu chorobu - smíšenou jaterní a neurologickou formu. byla zahájena léčba penicilaminem, t.č. užívá 150 mg/den, toleruje dobře. Třes se již nezhoršuje, řeč též ne. Obj, anikter., kardiopulmonálně komp., zpomalené ps\ychomotor. tempo + obtížnější vyjadřování. Klidový třes HK. Břicho měkké, prohmatné, palp. nebol.

Dop. nadále pokračovat v léčbě wilsonovy choroby, ode dneška navýšit penicilamin na 300 mg/den (metalcaptase 2x1 tbl a 150 mg).

Dále bych zvýšil lactulosu na 3x10 ml denně (nelze vyloučit, že část obtíží pacienta je na vrub jaterní encefalopatie (stran této dg by bylo vhodné EEG či brain mapping).

Jinak pac. si zavolá koncem srpna na moji ambulanci - dohodli bychom se na případném zvýšení dávky penicilaminu. Jinak kontrola zde v průběhu září 2013 (spojená s neurologickou kontrolou).

Prosím o vyšetření základní biochemie, KO, koagulace a odpadů Cu do moče/24 hodin v místě bydliště v průběhu srpna 2013. Výsledky možno konzultovat po mailu.

Stran jaterní cirhózy by pacient měl mít v půlročních intervalech sonografické vyšetření jater a zhruba po 2 letech kontrolní gastroscopii.

Hepatologická kontrola 13.09.13

Pacient byl v VI/2013 hosp. na naší Neurologické klinice pro nově dg Wilsonovu chorobu - smíšenou jaterní a neurologickou formu.

Byla zahájena léčba penicilaminem, t.č. užívá od půli července 2013 300 mg/den, toleruje dobře. Třes se již nezhoršuje, v posledních týdnech došlo ke zhoršení řeči.

Obj. anikter., kardiopulmonálně komp., zpomalené psychomotor. tempo + obtížnější vyjadřování. Jen velmi diskrétní klidový třes HK. flapping tremor není. Břicho měkké, prohmatné, palp. nebol.

Dop. nadále pokračovat v léčbě penicilaminem 300 mg/den (dávku bych nyní vzhledem ke zhoršení řeči nezvyšoval - odpady Cu močí jsou dostatečně vysoké), dop. přidat zinek.

Dále bych pokračoval v léčbě lactulosou 3x10 ml denně (nelze vyloučit, že část obtíží pacienta je na vrub jaterní encefalopatie - nemám k disp. výsledek EEG či brain mappingu.

Prosím o vyšetření základní biochemie, KO, koagulace a odpadů Cu a Zn do moče/24 hodin v místě bydliště v koncem října 2013. Výsledky možno konzultovat po mailu. Jinak kontrola zde opět spojená s kontrolou na neurologii - cca za 3 měsíce.

Stran jaterní cirhózy se stav nemění - pacient by měl mít v půlročních intervalech sonografické vyšetření jater a zhruba po 2 letech kontrolní gastroscopii.

Neurologická kontrola 13.09.13

Pacient s Wilsonovou nemocí, ověřenou geneticky, smíšenou hepatální a neurologickou formou, první příznaky na podzim 2012.

Po nasazení Metalcaptase 2x150mg bezvýrazné změny, poslední týdny zhoršování dysartrie, ostatní obtíže beze změny. Většinu běžných činností zvládá bez dopomoci, ale někdy potřebuje asistenci při krájení jídla a oblékání.

Obj: hypomimie 2, středně těžká centrální dysartrie, rigidita šíje 2, HKK 2/2, DKK 2/2, mírný kidově-akční tremor HKK 2/1, akineza HKK 2/2, DKK 2/2, anteflexe trupu při stoji a chůzi, šouravý krok, pull test vyváží. UWDRS - neurologické subskore - 50.

MRI mozku: středně těžká cerebelární a kortikální atrofie, vícečetná nespecifická ložiska gliosy v bílé hmotě supratentoriálně, známky mineralizací v substantia nigra a pallidech bilat. Ve srovnání s minulým vyšetřením bez výrazné změny.

Závěr: Wilsonova nemoc, z neurologické symptomatiky dominuje středně těžká centrální dysartrie a Parkinsonský syndrom.

Doporučení:

- možno vysadit Cavinton
- pokud nebude dostatečný efekt chelatační terapie do půlroku, zvážíme nasazení L-DOPA
- vzhledem ke stupni neurologického postižení dop. zahájit řízení ohledně přiznání invalidního důchodu

Neurologická kontrola 03.01.14

Pacient s Wilsonovou nemocí, ověřenou geneticky, smíšenou hepatální a neurologickou formou, první příznaky na podzim 2012.

Po nasazení Metalcaptase 2x150mg a Zn 50mg v poledne iniciálně bez výrazné změny, v průběhu podzimu výrazné zhoršování dysartrie a hybnosti. Hůře se mu kouše strava, neguje ale dysfáгии, nehubne. Hypersalivace.

Často již potřebuje asistenci při krájení jídla, oblékání i hygieně.

V noci spí dobře, ale občas jej budí křeče v lýtkách. Nálada slušná.

Obj: hypomimie 3, těžká centrální dysartrie, susp. bulbární složka, rigidita šíje 2, HKK 1/2, DKK 1/2, mírný kidově-akční tremor HKK 2/1, akineza HKK 2/2, DKK 2/2, anteflexe trupu při stoji a chůzi, šouravý krok, pull test vyváží. UWDRS - neurologické subskore - 55.

Závěr: Wilsonova nemoc, z neurologické symptomatiky dominuje těžká centrální dysartrie a Parkinsonský syndrom, minimální zhoršení v porovnání s minulou kontrolou.

Doporučení:

- z neurologického hlediska nadále bez specifické terapie

Hepatologická kontrola 03.01.14

Pacient byl v VI/2013 hosp. na naší Neurologické klinice pro nově dg Wilsonovu chorobu - smíšenou jaterní a neurologickou formu.

Byla zahájena léčba penicilaminem, od července 2013 užíval 300 mg/den, toleroval dobře. byl přidán Zn sulphuricum 1 tbl. Během podzimu 2014 zhoršování neurologických projevů (dysartrie, hybnost, třes). V posledním období již víceméně stacionární stav. Stěžuje si na občasné křeče DK v noci.

Obj, anikter., kardiopulmonálně komp., zpomalené psychomotor. tempo + obtížnější vyjadřování. Jen velmi diskrétní klidový třes HK. flapping tremor není.

Břicho měkké, prohmatné, palp. nebol. Mírné perimaleolární prosáknutí na DK.

Dop. zvýšit penicilamin na 450 mg/den (t.j. Metalcaptase a 150 mg 2-0-1 tbl), zinek 0-2-0 tbl. Dále bych pokračoval v léčbě lactulosou 3x10 ml denně. Nadále Pyridoxin 1x1 tbl.

Prosím o vyšetření základní biochemie, KO, koagulace a odpadů Cu a Zn do moče/24 hodin v místě bydliště v koncem ledna 2014. Výsledky možno konzultovat po mailu. Jinak kontrola zde opět spojená s kontrolou na neurologii - cca za 3 měsíce. V případě stabilizace stavu bych dále navýšil cca za měsíc dávku Metalpase na 600 mg/den. Dále dop. Verospiron 25 mg/den - event. úprava dávky dle otoků DK.

Stran jaterní cirhózy se stav nemění - pacient by měl mít v půlročních intervalech sonografické vyšetření jater a zhruba po 2 letech kontrolní gastrokopii.

Neurologická kontrola 28.03.14

Pacient s Wilsonovou nemocí, ověřenou geneticky, smíšenou hepatální a neurologickou formou, první příznaky na podzim 2012.

Po nasazení Metalcaptase 150mg 2-0-1 a Zn 50mg v poledne iniciálně bez výrazné změny, v průběhu podzimu výrazné zhoršování dysartrie a hybnosti. Hůře se mu kouše strava, neguje ale dysfáгии, nehubne. Hypersalivace. Často již potřebuje asistenci při krájení jídla, oblékání i hygieně.

Od minulé kontroly stav kolísá v rámci dnů, ale celkově bez vývoje.

V noci spí dobře, ale před usnutím uvádí "křeče" v lýtkách, které ustupují pohybem DKK, někdy se musí projít. Nálada slušná, neguje úzkosti a deprese.

Obj: hypomimie 4, těžká centrální dysartrie, susp. bulbární složka, rigidita šíje 2, HKK 2/2, DKK 2/2, mírný klidově-akční tremor HKK 2/1, akineza HKK 2/2, DKK 2/2, anteflexe trupu při stoje a chůzi, šouravý krok, pull test vyváží.

UWDRS - neurologické subskore - 52.

Závěr: Wilsonova nemoc, z neurologické symptomatiky dominuje těžká centrální dysartrie a Parkinsonský syndrom, od poslední kontroly stacionární stav. Syndrom neklidných nohou.

Doporučení:

- Isicom 100mg 1/4-1/4-1/4, za 3 dny 1/2-1/2-1/2, za další 3 dny 3/4-3/4-3/4, za další 3 dny 1-1-1, za další týden 1.5-1.5-1.5

- Lecardop 200mg před spaním v 21 hod

Hepatologická kontrola 28.03.14

Pacient byl v VI/2013 hosp. na naší Neurologické klinice pro nově dg Wilsonovu chorobu - smíšenou jaterní a neurologickou formu.

Byla zahájena léčba penicilaminem, od července 2013 užíval 300 mg/den, toleroval dobře. byl přidán Zn sulphuricum 1 tbl. Během podzimu 2014 zhoršování neurologických projevů (dysartrie, hybnost, třes). V posledním období od začátku r. 2014 již stacionární stav. Křeče DK snad lepší. Otoky DK též lepší.

Obj, anikter., kardiopulmonálně komp., zpomalené psychomotor. tempo + obtížnější vyjadřování. Jen velmi malý klidový třes HK. Flapping tremor není.

Břicho měkké, prohmatné, palp. nebol. DK bez otoků.

Dop. zvýšit penicilamin na 600 mg/den (t.j. Metalcaptase a 150 mg 2-0-2 tbl), zinek 0-2-0 tbl. Dále bych pokračoval v léčbě Lactulosou 3x10 ml denně. Nadále Pyridoxin 1x1 tbl.

Prosím o vyšetření základní biochemie, KO, koagulace a odpadů Cu a Zn do moče/24 hodin v místě bydliště v květnu 2014. Výsledky možno konzultovat po mailu. Jinak kontrola zde opět spojená s kontrolou na neurologii - cca za 3 měsíce.

Stran jaterní cirhózy se stav nemění - pacient by měl mít v půlročních intervalech sonografické vyšetření jater a zhruba po 2 letech kontrolní gastrokopii. Nadále bych podával minimální dávku Verospironu.

Neurologická kontrola 29.08.14

FA: Isicom 100mg 1.5-1.5-1.5 tbl, Lecardop 200mg před spaním v 21 hod, Zn 0-2-0, Metacaptase 300mg 1-0-1, Coryol 1-0-0, Verospiron 1-0-0, Pyridoxin 1-0-1, Ac. folicum 1-0-0, Vitamin B12 1-0-0, Laktuloza 3x10ml,

Simepar 1-0-1, oční kapky na glaukom

Pacient s Wilsonovou nemocí, ověřenou geneticky, smíšenou hepatální a neurologickou formou, první příznaky na podzim 2012.

Po nasazení Metalcaptase 300mg 1-0-1 a Zn 100mg v poledne iniciálně bez výrazné změny, v průběhu podzimu 2013 navíc výrazné zhoršování dysartrie a hybnosti. 3/14 u nás nasazena L-DOPA do dávky 450mg/d, dále i navýšena dávka Zn a metalcaptase, postupně došlo k výraznému zlepšení hybnosti, v současné době možné sebeobsluha (jídlo, pití, oblékání) bez dopomoci, je cca 2x pomalejší.

Největším problémem je dysartrie, nadále se hůře kouše strava, neguje ale dysfáгии, nehubne. Hypersalivace +. Syndrom neklidných nohou po nasazení dopaminergní mediakce zmírněn, ale neklid se posunul do ranních hodin. Nálada slušná, neguje úzkosti a deprese. Na oftalmologie zjištěn vyšší NOT - nasazena léčba.

Obj: hypomimie 3, těžká centrální dysartrie, susp. bulbární složka, rigidita stupně 1 na šiji a končetinách, mírný klidový tremor LHK stupně 1, akineza HKK 1 bilat., DKK 1 bilat., anteflexe trupu při stoji a chůzi, šouravý krok, pull test vyváží.

UWDRS - neurologické subskore - 31.

MRI mozku - stacionární nález - středně významná kortikální atrofie, vasikulární změny v bílé hmotě, v T2 vážených obraz paramagnetická depozita v pallidech bilat. V T1 obrazech bez zřejmých změn signálu v pallidech.

Závěr: Wilsonova nemoc, z neurologické symptomatiky dominuje těžká centrální dysartrie, od poslední kontroly zlepšení Parkinsonského syndromu. Syndrom neklidných nohou částečně kompenzován terapií. Zlepšení je částečně na vrub symptomatického efektu L-DOPA a částečně díky anti-Wilsonske terapii. Podíl zlepšení hepatální encefalopatie je možný.

Doporučení:

- vzhledem k dopaminergní medikaci prosím oftalmologa o kontroly očního tlaku
- Lecardop 200mg 1a1/2 tbl před spaním v 21 hod, ostatní medikace beze změny.
- vhodná logopedická péče v místě bydliště

Neurologická kontrola - 23.01.15

FA: Isicom 100mg 1.5-1.5-1.5 tbl, Lecardop 200mg 1.5 tbl před spaním v 21 hod, Zn 0-2-0, Metacaptase 300mg

1-0-1, Coryol 1-0-0, Verospiron 1-0-0, Pyridoxin 1-0-1, Ac. folicum 1-0-0, Vitamin B12 1-0-0, Laktuloza 3x10ml, Simepar 1-0-1, cyklo3fort 1-0-1, oční kapky na glaukom

Pacient s Wilsonovou nemocí, ověřenou geneticky, smíšenou hepatální a neurologickou formou, první příznaky na podzim 2012.

Po nasazení Metacaptase 300mg 1-0-1 a Zn 100mg v poledne iniciálně bez výrazné změny, v průběhu podzimu 2013 navíc výrazné zhoršování dysartrie a hybnosti. 3/14 u nás nasazena L-DOPA do dávky 450mg/d, dále i navýšena dávka Zn a metacaptase, postupně došlo k výraznému zlepšení hybnosti, v současné době možné sebeobsluha (jídlo, pití, oblékání) bez dopomoci, je cca 2x pomalejší.

Největším problémem je dysartrie, nadále se hůře kouše strava, mírná dysfágie, nehubne. Hypersalivace +. Syndrom neklidných nohou po nasazení dopaminergní medikace zmírněn, ale neklid trvá intermitentně během dne. Nálada slušná, neguje úzkosti a deprese.

Obj: hypomimie 3, těžká centrální dysartrie, susp. bulbární složka, rigidita stupně 1-2 na šíji a končetinách, mírný klidový tremor LHK stupně 1, akineza HKK 1 bilat., DKK 1 bilat., anteflexe trupu při stoji a chůzi, šouravý krok.

UWDRS - neurologické subskore - 43.

Provedena MRI mozku - výsledek zatím není k disp.

Závěr: Wilsonova nemoc, z neurologické symptomatiky dominuje těžká centrální dysartrie a relativně mírný parkinsonský syndrom. Syndrom neklidných nohou částečně kompenzován terapií.

Doporučení:

- vzhledem k dopaminergní medikaci prosím oftalmologa o kontroly očního tlaku
- Lecardop 200mg 1a1/2 tbl před spaním v 21 hod.
- Isicom 100mg zvýšit na 2-2-2
- vhodná logopedická péče v místě bydliště

Hepatologická kontrola 23.01.15

Pacient byl v VI/2013 hosp. na naší Neurologické klinice pro nově dg Wilsonovu chorobu - smíšenou jaterní a neurologickou formu.

Byla zahájena léčba penicilaminem (aktuálně 600 mg), následně byl přidán Zn sulphuricum (aktuálně 1x2 tbl). Během podzimu 2013 zhoršování neurologických projevů (dysartrie, hybnost, třes). V posledním období od začátku r. 2014 již stacionární stav. Křeče DK snad lepší. Otoky DK jen minimální. Hůře se mu polyká (tužší sousta), tekutiny bez problémů - stacionární stav.

Obj, anikter., kardiopulmonálně komp., zpomalené psychomotor. tempo + dysartrie. Jen minimální klidový třes HK. Flapping tremor není.

Břicho měkké, prohmatné, palp. nebol. DK s mírným perimial otokem.

Dop. penicilamin na 300 mg/den (t.j. Metalcaptase a 300 mg 1-0-0 tbl), Zn Sulphuricum 1-1-1 tbl.

Dále bych pokračoval v léčbě Lactulosou 3x10 ml denně a Verospiron 25 mg 1-0-0.

Nadále Pyridoxin 1x1 tbl. Další medikace dle neurologického závěru (Lecardop 200 mg 0-0-1,5 tbl, Isicom 100 mg 2-2-2 tbl.

Prosím opětně o vyšetření základní biochemie, KO, koagulace a odpadů Cu a Zn do moče/24 hodin v místě bydliště v během jara 2015. Výsledky možno konzultovat po mailu. Jinak kontrola zde opět spojená s kontrolou na neurologii cca v polovině roku 2015.

Stran jaterní cirhózy se stav nemění - pacient by měl mít v půlročních intervalech sonografické vyšetření jater a v letošním roce kontrolní gastrokopii. Nadále bych podával minimální dávku Verospironu.

Neurologická kontrola - 10.07.15

FA: Isicom 100mg 2-2-2 tbl, Lecardop 200mg 1.5 tbl před spaním v 21 hod, Zn 0-2-0, Metacaptase 300mg 1-0-1,

Coryol 1-0-0, Verospiron 1-0-0, Pyridoxin 1-0-1, Ac. folicum 1-0-0, Vitamin B12 1-0-0, Laktuloza 3x10ml, Simepar 1-0-1, Detralex 1-0-1, oční kapky na glaukom

Pacient s Wilsonovou nemocí, ověřenou geneticky, smíšenou hepatální a neurologickou formou, první příznaky na podzim 2012.

Po nasazení Metalcaptase 300mg 1-0-1 a Zn 100mg v poledne iniciálně bez výrazné změny, v průběhu podzimu

2013 navíc výrazné zhoršování dysartrie a hybnosti. 3/14 u nás nasazena L-DOPA až do dávky 600mg/d, dále i navýšena dávka Zn a metalcaptase, postupně došlo k výraznému zlepšení hybnosti, v současné době možné sebeobsluha (jídlo, pití, oblékání) bez dopomoci.

Největším problémem je dysartrie, ale postupné zlepšování na logopedii, nadále se hůře kouše strava, mírná dysfágie, nehubne. Hypersalivace +, zejména v noci.

Syndrom neklidných nohou po nasazení dopaminergní medikace zmírněn, ale neklid trvá intermitentně během dne. Nálada se po popadu po úmrtí manželky pomalu stabilizuje, neguje úzkosti a deprese. T.č. žije u dcery.

Obj: hypomimie 2, středně těžká centrální dysartrie, susp. bulbární složka, rigidita stupně 1-2 na šíji a končetinách, mírný klidový tremor LHK stupně 1, akineza HKK 1 bilat., DKK 1 bilat., mírná anteflexe trupu při stoji a chůzi, krok nezkrácen, pull test vyváží. UWDRS - neurologické subskore - 35.

MRI mozku 1/15 : V porovnání s vyš. 29.8.2014 nález bez podstatných změn.
Dnes provedena kontrolní MRI mozku - výsledek zatím není k disp.

Závěr: Wilsonova nemoc, z neurologické symptomatiky dominuje středně těžká centrální dysartrie a relativně mírný parkinsonský syndrom. Soběstačnost v domácím prostředí je zlepšena, nadále však nutná asistence druhé osoby mimo domov, neschopen dlouhodobější zátěže. Syndrom neklidných nohou částečně kompenzován terapií.

Doporučení:

medikace beze změny:

- Lecardop 200mg 1a1/2 tbl před spaním v 21 hod.
- Isicom 100mg 2-2-2
- vhodná logopedická péče v místě bydliště

Hepatologická kontrola 10.07.15

Pacient je od r.2013 léčen pro nově dg Wilsonovu chorobu - smíšenou jaterní a neurologickou formu.

Byla zahájena léčba penicilaminem (aktuálně 300 mg), následně byl přidán Zn sulphuricum (aktuálně 3x1 tbl). V úvodu léčby zhoršování neurologických projevů (dysartrie, hybnost, třes). V posledním období již stav stacionární, event. mírně zlepšen. Přetrvává horší polykání (tužší sousta), tekutiny bez problémů - stacionární stav.

Nyní asi 3-4 týdny léčen pro otok PDK - opakovaně vyloučena žilní trombóza, stav uzavírán jako infekce měkkých tkání, užíval amoksiklav, nyní Doxycyklin. Užívá Detralex a Vessel Due. Stav je lepší.

Obj, anikter., kardiopulmonálně komp., zpomalené psychomotor. tempo + dysartrie. Jen minimální klidový třes HK. Flapping tremor 0.

Břicho měkké, prohmatné, palp. nebol. PDK s otokem do 2/3 lýtka, drobný defekt na vnitřním kotníku. pigmentové změny chronické žilní insuf..

Zatím jsou dostupné některé výsledky z dnešního dne (nízký odpad Cu do moče ???)

Dop. zvýšit penicilamin na 2x300 mg/den (t.j. Metalcaptase a 300 mg 1-0-1 tbl), Zn Sulphuricum 1-1-1 tbl. Nadále Lactulosa 3x5 ml p.o., Ca eff., Mg eff. Vero-

spiron 25 mg 1-0-0, Pyridoxin 1x1 tbl, Coryol 12.5 mg 1/2-01/2 tbl.. Další medikace dle neurologického závěru (Lecardop 200 mg 0-0-1,5 tbl, Isicom 100 mg 2-2-2 tbl.

Prosím opětně o vyšetření základní biochemie, KO, koagulace a odpadů Cu a Zn do moče/24 hodin a sonografii jater v místě bydliště v během podzima 2015. Výsledky možno konzultovat po mailu. Jinak kontrola zde koncem roku 2015 - pac. se předem ozve mailem k dohodě o termínu gastroskopie a sonografie.

Prosím i nadále věnovat maximální péče doléčení erysipelu PDK.

Neurologická kontrola - 16.02.16

FA: Isicom 100mg 2-2-2 tbl, Lecardop 200mg 1.5 tbl před spaním v 21 hod, Zn 1-1-1, Metacaptase 300mg 1-0-1,

Coryol 1-0-0, Verospiron 1-0-0, Pyridoxin 1-0-1, Ac. folicum 1-0-0, Vitamin B12 1-0-0, Essentiale forte 1-0-1, Laktuloza 3x10ml, Detralex 1-0-1, Vessel due F 1-0-1, oční kapky na glaukom

Pacient s Wilsonovou nemocí, ověřenou geneticky, smíšenou hepatální a neurologickou formou, první příznaky na podzim 2012. Při minulé kontrole na hepatologii vzhledem k nízkým odpadů Cu zvýšena dávka penicilaminu. Od minulé kontroly je stav subjektivně beze změny, nadále téměř soběstačný s nutností malé asistence při oblékání a jídle od rodiny. Největším problémem je dysartrie, ale postupné zlepšování na logopedii, řeč je srozumitelná, nadále mírná dysfágie, zejména při polykání léků. Hypersalivace +.

Syndrom neklidných nohou po nasazení dopaminergní medikace zmírněn, ale neklid trvá intermitentně během dne.

Obj: hypomimie 2, středně těžká centrální dysartrie, susp. bulbární složka, rigidita stupně 1-2 na šiji a končetinách, mírný klidový tremor 1/2, akineza HKK 2 bilat., DKK 1 bilat., mírná anteflexe trupu při stoji a chůzi, krok nezkrácen, ale šouravý, pull test vyváží. UWDRS - neurologické subscore - 45.

Závěr: Wilsonova nemoc, z neurologické symptomatiky dominuje středně těžká centrální dysartrie a relativně mírný parkinsonský syndrom. Syndrom neklidných nohou částečně kompenzován terapií.

Doporučení:

medikace beze změny:

- místo Lecardopu užívat madopar HBS 3 tbl před spaním v 21 hod.
- Isicom mírně navyšuji 250mg 1-1-1
- nadále vhodná logopedická péče v místě bydliště - dnes MRI mozku v od 14 hod

Biochemické výsledky:

Výsledky z 19/03/13:

Minerály+Osmolalita:

Měď: 9,61 umol/l [10,99..21,98]

Moč Minerály+Osmolal:

Měď: 2,86 umol/l [0,03..1,26]

Měď-odpad: 7,15 umol/čas [0,00..1,00]

Měď-odpad korigovaný: 5,57 uM/d/m²

Výsledky z 13/06/13:

Minerály+Osmolalita:

Měď: 14,6 umol/l [10,99..21,98]

Měď volná: 3 umol/l [0..1,6]

Zinek: 12 umol/l [9,6..16,4]

Bílkoviny:

Ceruloplasmin: 0,23 g/l [0,2..0,6]

Výsledky z 17/06/13:

Moč Minerály+Osmolal:

Měď: 3,2 umol/l [0,03..1,26]

Měď-odpad: 6,72 umol/čas [0..1]

Výsledky z 05/08/13:

Moč Minerály+Osmolal:

Měď: 8,7 umol/l [0,03..1,26]

Měď-odpad: 13,83 umol/čas [0..1]

Výsledky z 10/07/15:

Minerály+Osmolalita:

Měď: 8,40 umol/l [10,99..21,98]

Měď volná: 0,0 umol/l [0,0..1,6]

Bílkoviny:

Ceruloplasmin: 0,19 g/l [0,20..0,60]

Moč Minerály+Osmolal:

Měd: <0,90 umol/l [0,03..1,26]

Výsledky z 16/02/16:

Minerály+Osmolalita:

Měd: 13,00 umol/l [10,99..21,98]

Měď volná: 1,9 umol/l [0,0..1,6]

Zinek: 24,9 umol/l [9,6..16,4]

Bílkoviny:

Ceruloplasmin: 0,22 g/l [0,20..0,60]

Moč Minerály+Osmolal:

Zinek: 46,0 umol/l [4,6..12,2]

Zinek-odpad: 89,7 umol/čas [2,1..12,2]

Měd: 3,44 umol/l [0,03..1,26]

Měd-odpad: 6,71 umol/čas [0,00..1,00]

Měd-odpad korigovaný: 5,42 uM/d/m²

MRI mozku - 10.7.2015

Vyš. provedeno v protokolu pro m. Wilson.

V morfologickém obraze je patrný obraz pandy v obl. mesencefala. Snížený signál je v dentatu, v gl. pallidus a v putamen bilat. v sekvenci T2*, což by svědčilo pro zvýš. ukládání Fe/Mn/Cu. V bílé hmotě nejvýrazněji periventrikulárně jsou ložiska zvýšeného signálu v T2WI, nález nespecifický, vzhledem k věku může být podíl postischemických změn (leukoaraiosa).

Známky mozkové atrofie, širší vnitřní i zevní likvorové prostory, šíře 3. komory 10 mm. Závěr: V porovnání s vyš. 23.1.2015 nález bez podstatných změn.

Pacient 2, žena, narozena 1963

Hepatologické vyšetření - 14.01.16

Pac. odeslána z FN Motol k vyšetření pro podezření na Wilsonovu chorobu.

Asi před 3 lety se při sonografii ledvin (krev v moči) náhodně objevily známky jaterní léze (cirhózy ??), v r. 2012 měla jaterní biopsii (dle dokumentace tehdy snad jen steatóza), měla i gastrokopii (údajně gastritis a počínající vřed v žaludku ?? - H.P. pozit. - měla eradikační léčbu, při kontrole již snad v pořádku - vše v r. 2012). Asi před 2 roky se objevil třes HK, postupně i hlavy, asi před rokem si všimla, že hůře artikuluje. Na podzim 2015 podrobně vyšetřena ve FN Motol (Neurologie) z pohledu možné Wilsonovy choroby - MR nález slučitelným odpady Cu močí 1.67, ceruloplasmin 0,11, Cu v sušině 500 ug/g, histologicky jaterní cirhóza, K-F negativní). Dle dokumentace byla odeslána krev na genetické vyšetření do naší laboratoře.

Pac. zažívací obtíže nemá, bolesti t.č. nemá. Již od mládí jí občas bolí hlava.

V XI/2015 operace karpálního tunelu na PHK (brnění HK, poté ustalo). Léky pravidelně neužívá (občas Apo-Ibuprofen na bolesti hlavy). Kouřila 10 cig denně, od r. 2016 nekouří. Alkohol ne.

RA: bratr 57 let, zdrav, děti 34 a 35 let (synové), matka 77 let (ICHS, kyčle, hypertenze), otec + 76 let na DM.

Pracovní anamnéza: manipulační dělník, catering na letišti (t.č. od VIII/2015 v pracovní neschopnosti).

GA: 2 porody, jedna miniinterruptce. Menses asi rok neměla, nyní se opět objevily.

AA: neudává.

Obj: Anikter., TK 140/90, P 78', pravid., klidový třes na HK, více vpravo, lehká dysartrie. Břicho měkké, prohmatné, játra + 2, palp. lehce citlivá, slezina nezv. persist +. DK bez otoků. Výška: 168 cm, váha 83 kg.

Dne 19.1.2016 gastrokopie, v ten den také krevní náběry i sběr moče na odpady Cu/24 hodin, sono břicha. Kontrola zde za 14 dní k zahájení léčby.

Ultrazvuk břicha - 19.01.16

přístroj Acuson S 2000, výrobní číslo SN 207877

Játra nezvětšena, parenchym je výrazně nehomogenní, až obraz mnohočetných kulovitých ložisek, která jsou mírně hypoechogenní, do vel. cca 10 mm, parenchym celkově mírně hyperechogenní, cévy jsou nepravidelné, povrch jater je nerovný, jiné ložiskové změny patrné nejsou. V. portae bez dilatace, rychlost toku v normě, cca 18 cm/s.

Žlučník je objemný, měří 94x57mm, v lumen sludge. Hepatocholedochus 5mm, IH žlučovody bez dilatace.

Slinivka je přehledná v oblasti hlavy a těla, kde je nezvětšena, homogenní, ohraničená, mírně hyperechogenní.

Obě ledviny normální velikosti, s dostatečným funkčním parenchymem přiměřené echogenity, bez městnání v dutém systému Slezina nezvětšena, homogenní.

Volná tekutina v dutině břišní patrná není.

Evidentní ložisko v malé pánvi patrné není. ARFI jater (medián z 10 měření) 2,64 m/s.

ARFI sleziny (medián z 5 měření) 3,28 m/s

Závěr: us obraz difuzní hepatopatie charakteru ci, čemuž odpovídá i hodnota ARFI, us obraz mnohočetného drobnoložiskového procesu v rámci ci přestavby? objemný žlučník se sludgem.

Gastrofibroskopické vyšetření - 19.01.16

Přístroj zaveden v poloze na levém boku, kardie ve výši 40 cm, těsní. V jícnu normální nález. V žaludku jezírko bělavé tekutiny, sliznice normálního vzhledu, v inverzi normální nález.

V oblasti antra normální nález, pylorus průchodný. V bulbu a dále do D2 normální nález. Odebrány biopsie na H.P. ureázovou reakcí.

Spotřeba materiálu: biopt. kleště Olympus FBK-1 1x Endoskop: Olympus GIF V2 (výr.číslo 2912013)

Závěr: Normální nález v rozsahu jícen - D2. Varixy přítomny nejsou. Odebrány biopsie na H.P. ureázovou reakcí.

Neurologické vyšetření - 20.01.16

1. Anamnéza:

RA: bratr 57 let, zdrav, děti 34 a 35 let (synové), matka 77 let (ICHS, kyčle, hypertenze), otec + 76 let na DM.

Pracovní anamnéza: manipulační dělník, (t.č. od VIII/2015 v pracovní neschopnosti).

OA: od mládí bolesti hlavy - migrenozní v.s., v XI/2015 operace karpálního tunelu na PHK (brnění HK, poté ustalo).

GA: 2 porody, jedna miniinterrupce. Menses asi rok neměla, nyní se opět objevily.

AA: neudává.

FA: Ibalgin na cefaleu d.p., sine

AA: alergii na léky pacient neguje

SA: žije s manželem

Abusus: nekouří od ledna 2016, předtím 10 cig./d alkohol nepije

NO:

2012 při sonografii ledvin (krev v moči) náhodně objevily známky jaterní léze (cirhózy ??), následně měla jaterní biopsii (dle dokumentace tehdy snad jen steatóza), měla i gastrokopii (údajně gastritis a počínající vřed v žaludku ?? - H.P. pozit. - měla eradikační léčbu, při kontrole již snad v pořádku - vše v r. 2012). Poté chodila na UZ kontroly - snad stacionární nález.

2014 se objevil třes HK, postupně i hlavy, asi před rokem si všimla, že hůře artikuluje, tyto obtíže se postupně zhoršovaly. Od léta 2015 navíc celková únava a lehká instabilita chůze. Aktuálně potřebuje na kluzkém povrchu aistenci druhé osoby. Spánek je horší - hůře usíná a častěji se probouzí. Deprese a úzkosti neguje. Bolesti krom chronické cefaley (difuzní či hemikranie, někdy s vegetativním doprovodem, dříve i zvracela) nemá. Na podzim 2015 podrobně vyšetřena ve FN Motol (Neurologie) z pohledu možné Wilsonovy choroby - MR nález slučitelný, odpady Cu močí 1.67, ceruloplasmin 0,11, Cu v sušině 500 ug/g, histologicky jaterní cirhóza, KF negativní - v plánu další vyšetření).

2. Fyzikální nález - neurologické vyšetření:

Při vědomí, orientovaná (osobou, místem, časem), spolupracuje, psychomotorické tempo v normě, bez fatické a mnesticke poruchy, nálada přiměřená, bez známek úzkosti, verbální projev přiměřený.

Hlava a MN: lehká cervikální dystonie s rotací doleva a antepozicí, mírný tremor hlavy. Sluch v normě, vertigo a tinnitus 0, oční štěrbiný sym., bulby ve středním postavení, volně hybné všemi směry, sledovací pohyby sakadické, bez nystagmu a diplopie, zornice okrouhlé, isokorické, fotoreakce + bilat. přímá i nepřímá, výstupy n.V. nebolestivé, čítí sym., inervace n.VII sym., Chvostek 0, axiální jevy 0, patrové oblouky sym. elevují, centrální dysartrie - jistěpodíl cerebelární, jazyk pláží středem, bez atrofie, bez fascikulací

Crk a C páteř: bez omezení hybnosti, horní meningeální příznaky negativní

HK: Svalový tonus bilat. nespecificky zvýšený, nemá jednoznačný charakter spasticity ani rigidity, lehká dystonie LHK, trofika, síla, hybnost pasivní - v normě, rr. C5-8 + sym., pyramidové jevy iritační 0, zánikové 0, na PHk klidový třes st 2, staticko-akční třes bil. st. 2, taxe prst-nos lehce nepřesná, rušena třesem, akineza 2/2, mírná dysdiadochokineze bil., Stewart-Holmes neg.

DK: Svalový tonus bilat. nespecificky mírně zvýšený (Gegenhalten), trofika, síla, hybnost pasivní - vše v normě, akineza 1/2, rr. L2-4 vlevo nižší. jinak L2S2 + sym., pyramidové jevy iritační + vpravo, zánikové 0, taxe patakoleno lehce nepřesná, Lassegue volný bilat.

Stoj: I-III v normě, Romberg neg., chůze s mírně širší bazí, tandemovou nesvede, pull test vyváží **čítí:** taktilní, algické a termické, a vibrační čítí na DKK orientačně v normě

3. Syndromologický souhrn:

centrální dysartrie s cerebelární složkou, mírná ataxie HK i chůze, staticko-akční třes HK a hlavy, na PHK i klidový třes, nespecifický zvýšený svalový tonus, Babinski + dx. UWDRS neurologické subskore 34

Závěr:

Dg: susp. Wilsonova nemoc, smíšená hepatální a neurologická forma.

Doporučení:

- z neurologického hlediska t.č. bez symptomatické terapie, vyčkáme efektu specifické léčby

Edukace pacienta:

Pacient byl poučen o onemocnění, diagnostickém procesu, výsledcích vyšetření, léčbě a režimových doporučeních.

Oftalmologické vyšetření - 25.01.16

NO: pac. odeslána k vyšetření pro K-F prstenec, vyšetřována pro m.Wilson (třes, poruchy řeči, cirhoza jater..)

Na podzim 2015 podrobně vyšetřena ve FN Motol (Neurologie) z pohledu možné Wilsonovy choroby - MR nález slučitelný, odpady Cu močí 1.67, ceruloplasmin 0,11, Cu v sušině 500 ug/g, histologicky jaterní cirhóza, K-F negativní - v plánu další vyšetření).

Bolest: neguje

Oční A: v mládí VOP = VOL, brýle na dálku 0, na blízko pár let **neguje:** glaukom, záněty, strabismus, laser, úraz

Přehled očních výkonů a hospitalizací: dosud nebyly

RA: bratr 57 let, zdrav, děti 34 a 35 let (synové), matka 77 let (ICHS, kyčle, hypertenze), otec + 76 let na DM.

Pracovní anamnéza: manipulační dělník, (t.č. od VIII/2015 v pracovní neschopnosti).

OA: od mládí bolesti hlavy - migrenozní v.s., v XI/2015 operace karpálního tunelu na PHK (brnění HK, poté ustalo).

GA: 2 porody, jedna miniinterrupce. Menses asi rok neměla, nyní se opět objevily.

AA: neudává.

FA: Ibalgin na cefaleu d.p., sine

AA: alergii na léky pacient neguje

SA: žije s manželem, pracuje jakomanipulační dělnice cateringu na letišti

Abusus: nekouří od ledna 2016, předtím 10 cig./d alkohol nepije

Oční nález:

VOP 6/6 p nat. NT 28 torr (AT 24) CCT545

VOL 6/6 p nat. NT 26 torr (AT 23) CCT 543

Změny na obličejí a/nebo v okolí očí - nejsou patrné OL v mírné esotrofii

OP: spojivka klidná, rohovka hladká, lesklá, transparentní, u č 7 jemná sideroza sklery, PK přiměřeně hluboká, čirá, duhovka klidná, zornice okrouhlá, volná, reaguje, čočka in situ

OL: spojivka klidná, rohovka hladká, lesklá, transparentní, PK přiměřeně hluboká, čirá, duhovka klidná, zornice okrouhlá, volná, reaguje, čočka in situ

Fu OPL axiálně: sklivec čirý, terč růžový, ohraničený, v úrovni, C/D 0,2, makula pn, sítnice leží,

perimetr v mezích normy RNFL OPL: fyziolo nález

Diagnózy/závěr: bez zn K-F prstnece,
nitrooční hypertenze

Doporučujeme: 0091624 ; BETOPTIC OPH GTT SOL 1X5ML ; exp. 1 ; S: OPL: 1-0-1 pravidelné dispenzariace na očním dle spádu kontrola a další postup ad neurologie,

Hepatologická kontrola - 18.02.16

Pac. s nově manifestovanou Wilsonovou chorobou, smíšená jaterní a neurologická forma.

Dne 28.1.2016 zahájena léčba penicilaminem: Metalcaptase 150 mg 1-0-0 tbl, pyridoxin 1-0-0 tbl. Subjektivně se cítí unavenější, třes na pravé ruce je o něco horší, jinak beze změn.

Pac. byla dnes na náběru, odevzdala sbíranou moč (odpady Cu), výsledky zatím nejsou. Zatím bych dávku penicilaminu nezvyšoval - v příštím týdnu se pac. ozve mailem. Konrola zde v druhé půlce března 2016.

Hepatologická kontrola - 25.02.16

Pac. s nově manifestovanou Wilsonovou chorobou, smíšená jaterní a neurologická forma.

Dne 28.1.2016 zahájena léčba penicilaminem: Metalcaptase 150 mg 1-0-0 tbl, Pyridoxin 1-0-0 tbl. Subjektivně je třes na pravé ruce o něco horší, jinak beze změn.

Pac. byla před týdnem na náběru, došlo k mírnému poklesu volné mědi v séru, má nyní vysoké odpady mědi do moče.

Dop. zvýšit dávku **Metalcaptase 150 mg na 1-0-1 tbl**. Kontrola na naší ambulanci dne 24.3.2016, prosím o kontrolní vyšetření moče u praktického lékaře (erythrocyturie - viz níže).

Hepatologická kontrola - 24.03.16

Pac. s nově manifestovanou Wilsonovou chorobou, smíšená jaterní a neurologická forma.

Dne 28.1.2016 zahájena léčba penicilaminem, od 25.2.2016 zvýšena na Metalcaptase 150 mg 1-0-1 tbl, Pyridoxin 1-0-0 tbl.

Subjektivně je stav přibližně stejný.

Dop. zvýšit dávku **Metalcaptase 150 mg na 1-1-1 tbl**. Kontrola na naší ambulanci za měsíc. Dle vyšetření v místě bydliště pokles erythrocyturie.

Hepatologická kontrola - 28.04.16

Pac. s nově manifestovanou Wilsonovou chorobou, smíšená jaterní a neurologická forma.

Dne 28.1.2016 zahájena léčba penicilaminem, od března 2016 zvýšena na Metalcaptase 150 mg 1-1-1 tbl, Pyridoxin 1-0-0 tbl.

Subjektivně je stav přibližně stejný, kolísá i s přechodnými zhoršeními.

Dop. zvýšit dávku **Metalcaptase 150 mg na 2-1-1 tbl**. Kontrola na naší ambulanci za měsíc. Erythrocyturie o něco nižší.

Hepatologická kontrola - 09.06.16

Pac. s nově manifestovanou Wilsonovou chorobou, smíšená jaterní a neurologická forma.

Dne 28.1.2016 zahájena léčba penicilaminem, od května 2016 zvýšena na Metalcaptase 150 mg 2-1-1 tbl, Pyridoxin 1-0-0 tbl.

Subjektivně je stav přibližně stejný, kolísá i s přechodnými zhoršeními.

Dop. zvýšit dávku **Metalcaptase 150 mg na 2-2-1 tbl**. Erythrocyturie přetrvává - Kontrola na naší ambulanci za 3-4 týdny.

Výsledky biochemie:

Výsledky z 19/01/16:

Minerály+Osmolalita:

Měd: 13,00 umol/l [12,56..24,34]

Měď volná: 2,4 umol/l [0,0..1,6]

Bílkoviny:

Ceruloplasmin: 0,21 g/l [0,20..0,60]

Moč Minerály+Osmolal:

Měd: <0,90 umol/l [0,03..1,26]

Výsledky z 18/02/16:

Minerály+Osmolalita:

Měd: 13,80 umol/l [12,56..24,34]

Měď volná: 2,2 umol/l [0,0..1,6]

Bílkoviny:

Ceruloplasmin: 0,23 g/l [0,20..0,60]

Moč Minerály+Osmolal:

Měd: 11,55 umol/l [0,03..1,26]

Měd-odpad: 13,92 umol/čas [0,00..1,00]

Měd-odpad korigovaný: 12,41 uM/d/m²

Výsledky z 27/04/16:

Minerály+Osmolalita:

Měd: 14,10 umol/l [12,56..24,34]

Měď volná: 2,5 umol/l [0,0..1,6]

Bílkoviny:

Ceruloplasmin: 0,23 g/l [0,20..0,60]

Moč Minerály+Osmolal:

Měd: 15,85 umol/l [0,03..1,26]

Měd-odpad: 23,06 umol/čas [0,00..1,00]

Měd-odpad korigovaný: 20,46 uM/d/m²

Výsledky z 09/06/16:

Minerály+Osmolalita:

Měd: 12,77 umol/l [12,56..24,34]

Měď volná: 2,2 umol/l [0,0..1,6]

Bílkoviny:

Ceruloplasmin: 0,21 g/l [0,20..0,60]

Moč Minerály+Osmolal:

Měd: 8,24 umol/l [0,03..1,26]

Měd-odpad: 16,56 umol/čas [0,00..1,00]

Měd-odpad korigovaný: 14,77 uM/d/m²