



Wilsonin tauti

Wilsonin tauti on maksan kupariaineenvaihdunnan häiriö. Kuparin kertyminen aiheuttaa maksan ja keskushermoston vaurioita. Wilsonin tautia tulee epäillä aina, kun lapsella tai nuorella todetaan maksasairaus. Tauti voi ilmentyä myös vaikeina neurologisina tai neuropsykiatrisina häiriöinä. Diagnoosi viivästyy usein, vaikka kuparin kertyminen elimistöön voidaan osoittaa monin keinoin. Näistä tunnetuin on Kayser-Fleischer-renkaiden löytyminen sarveiskalvon reunoilta. Ajoissa aloitettu lääkehoito pysäyttää kuparin kertymisen elimistöön. Mikäli hoito viivästyy tai ei tehoa, maksansiirto on tehtävä ennen palautumattomien neurologisten vaurioiden kehittymistä.

Helsingin yliopiston patologian ja anatomian professori Ernst Alexander Homén (1851–1926) julkaisi 1890 ja 1892 ensimmäiset kliinisch-patologiset kuvaukset hepatolentikulaarisesta degeneraatiosta. Kaksikymmentä vuotta myöhemmin brittiläinen Samuel A. Kinnier Wilson (1912) kuvasi etenevän hermosairauden, johon liittyi maksakirroosi. Toisin kuin Wilson Homén ei kyennyt osoittamaan taudin liittymistä kupariaineenvaihduntaan. Wilson siteerasi Homénia kirjoituksissaan (Hillbom 1961, Haltia 1992).

Wilsonin taudin esiintyvyys on noin 1–3/100 000, ja yli puolessa tapauksista sairaus todetaan ennen 18 vuoden ikää (Merle ym. 2007). Taudissa kuparia kertyy maksaan, keskushermostoon, sarveiskalvoon, munuaisiin ja niveliin aiheuttaen niissä degeneratiivisia muutoksia. Wilsonin tauti periytyy autosomissa peittyvästi, ja kantajat pysyvät terveinä. The Human Genome Organisation

(The HUGO Wilson's disease database) on listannut taudin 300 eri geenimutaatiota, jotka on paikannettu kromosomin 13 kuparia siirtävään ATPaasi-geeniin (*ATP7B*). Joka sadas kantaa mutaatiota. Mutaatioista tärkein on Euroopassa H1069Q. Geeni koodaa kuparia kuljettavaa proteiinia, joka siirtää kuparia seruloplasmiiiniin ja ylimääräisen kuparin sappihappoihin ja sitä kautta elimistöstä pois. Kuparin poistumisen tärkein mekanismi, erittyminen sappeen, on häiriintynyt geenivirheen seurauksena (Pikkarainen 2007). Kuparia kertyy ensin maksaan, ja kylläisyysasteen saavuttamisen jälkeen sitä alkaa kertyä muihinkin kudoksiin.

Oireet

Wilsonin taudin oireet riippuvat pahimmin vaurioituneesta elinjärjestelmästä. Hallitsevana voivat olla niin maksasairauteen liittyvät kuin neurologiset tai psykiatriset oireet (Sevmis ym. 2008), viimeksi mainitut 40–50 %:lla potilaista. Neurologiset oireet ovat useimmiten kroonisia, ja niistä tyypillisiä ovat ataksia, atetoosi, dysartria, nielemisvaikeudet, päänsärky sekä lihasspasmit ja kouristukset (Pikkarainen 2007). Ne voivat myös muistuttaa Parkinsonin taudin oireita ilmentyessään dystoniana, jäykkyytenä ja vapinana. Ennen neurologisten oireiden kehittymistä voi esiintyä muutoksia käyttäytymisessä, vaikeuksia koulunkäynnissä ja häiriöitä tarkkuutta vaativissa tehtävissä.

Tautiin liittyvinä psykiatrisina oireina on kuvattu kaksisuuntaista mielialahäiriötä ja masennusta, ja myös psykoottistasoisia häiriöitä esiintyy (Shanmugiah ym. 2008). Psykiatris-

ten ongelmien osuudeksi Wilsonin taudin ensioireena on arvioitu yli 20 %.

Maksaoireet voivat muistuttaa akuuttia tai kroonista hepatiittia tai kompensoitunutta kirroosia. Vaikea äkillinen maksan vajaatoiminta todetaan 5 %:lla potilaista (Merle ym. 2007). Tällöinkin taustalta löytyy käytännössä aina krooninen, aikaisemmin oireeton maksasairaus. Akuuttiin muotoon sairastuneet ovat yleensä puberteetin ohittaneita tyttöjä (Petrasek ym. 2007). Pienten lapsipotilaiden ryhmässä on yhtä paljon tyttöjä ja poikia. Maksatautiin voi liittyä Coombs-negatiivinen hemolyyysi. Lapsipotilaiden maksasairautta tutkittaessa on aina syytä huomioida Wilsonin taudin mahdollisuus (Pikkarainen 2007).

Diagnoosi

Kayser–Fleischerin rengas syntyy kuparin kertymisestä sarveiskalvon takapinnalle. Muutos näkyy rakolamppututkimuksessa ja toisinaan myös paljaalla silmällä (KUVA 1). Löydös on tavallinen ennen kaikkea neurologisista tai psykiatrisista oireista kärsivällä, mutta lapsilla se on selvästi harvinaisempi (Dhawan ym. 2005).

Laboratoriodiagnostiikka. Aminotransferaasiarvojen suureneminen voi olla lievää, eikä se korreloi taudin vaikeusasteeseen akuuteisakaan muodoissa (Petrasek ym. 2007).

Wilsonin taudin diagnostiikassa seerumin seruloplasmiinipitoisuuden viitealuetta (0,22–0,48 g/l) pienempää arvoa on pidetty liiankin



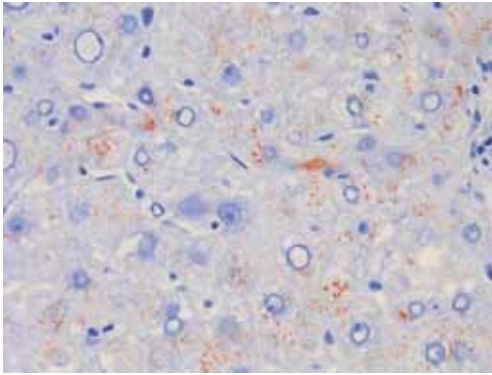
KUVA 1. Sarveiskalvojen reunoja ympäröivät Kayser–Fleischerin renkaat (nuolet) näkyvät selvästi ilman rakolamppuakin (potilas 2).

$$\text{Seerumin vapaan kuparin pitoisuus} = \text{seerumin kuparipitoisuus } (\mu\text{mol/l}) - 0,047 \times \text{seerumin seruloplasmiinipitoisuus } (\text{mg/l})$$

merkittävänä löydöksenä. Se varmistaa diagnoosin neurologisiin oireisiin sairastuneella, jos sarveiskalvon reunoilla todetaan myös Kayser–Fleischerin rengas. Hieman normaalia pienempiä seruloplasmiinipitoisuuksia voi esiintyä geenivirheen suhteen heterotsygooteilla, ja toisaalta akuutin vaiheen proteiinina seruloplasmiinin pitoisuus kasvaa maksan akuutissa vajaatoiminnassa, jolloin arvo voi olla Wilsonin taudissa normaalikin. Seerumin kuparipitoisuus on taudissa pienentynyt mutta vapaan kuparin pitoisuus suurentunut. Normaalisti vapaan kuparin osuus kokonaiskuparipitoisuudesta on alle 10 % mutta Wilsonin taudissa se voi olla 30–50 % (Gaffney ym. 2000).

Wilsonin taudissa kuparin vuorokausieritystä virtsaan pidetään taudin tarkimpana diagnostisena mittarina. Eritys on tavallisesti yli 1,5 mmol. Terveillä se on alle 0,6 mmol (Roberts ja Schilsky 2008). Potilailla, joilla Wilsonin taudin oireet ovat yksinomaan maksasta johtuvia, vuorokausivirtsan kuparimäärä voi olla normaalikin (Kumagi ym. 2004). Diagnostiikkaa voidaan tehostaa stimuloimalla kuparineritystä penisillamiinilla (Foruny ym. 2008).

Maksabiopsia. Ellei diagnoosi varmistu laboratoriotutkimuksella, on aiheellista ottaa maksasta histologinen näyte (Foruny ym. 2008). Histologinen kuva on epäspesifinen ja muistuttaa autoimmuunihepatiittia alkuvaiheessa, jolloin myös rasvoittuminen on tyypillistä. Periportaalin tulehdus ja silloittava tai panlobulaarinen nekroosi johtaa pitkittyessään silloittavaan fibroosiin ja kirroosiin. Maksasoluissa voidaan nähdä kupariin assosioituneiden proteiinien panlobulaarisia kertymiä, jotka ovat osoitettavissa rodaniinivärjäyksellä (KUVA 2). Kertymät ovat paikallisia, minkä vuoksi negatiivinen värjäystulos yksittäisessä biopsiassa ei



KUVA 2. Rodaniinivärjäyksessä näkyy granulaista sytoplasmista värjäytymistä periportaalisissa maksasoluissa (potilas 1).

sulje pois diagnoosia. Lisäksi periportaalin kuparikertymä on tavallinen pitkälle edenneissä kolestaattisissa maksasairauksissa. Puolella potilaista todetaan myös Malloryn kappaleita, joita esiintyy muissakin maksasairauksissa, kuten alkoholikirroosissa (Roberts ja Schilsky 2008).

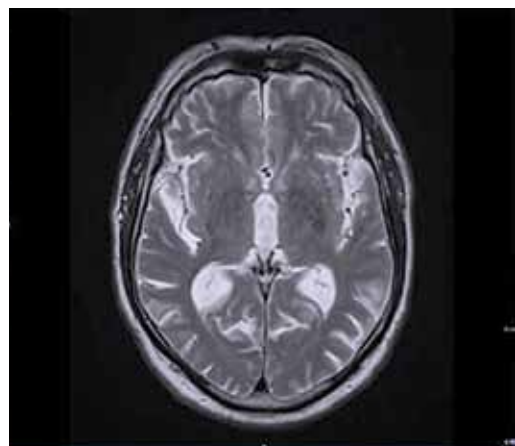
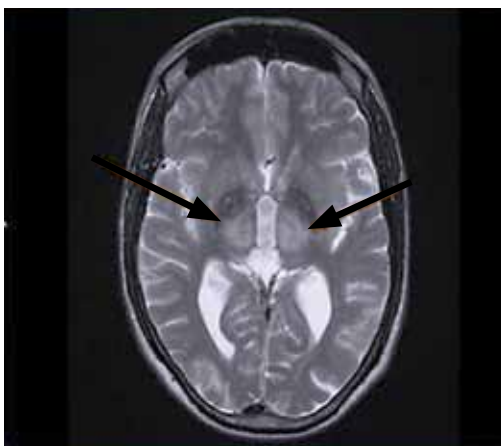
Wilsonin taudin diagnostiikassa kultaisena standardina on pidetty kuparin histokemiallista määrittystä maksanäytteen kuivapainosta. Kuparimäärän mittaamiseen liittyy kuitenkin paljon virhelähteitä, ja kuivapainoanalyysi tulee suhteuttaa muihin löydöksiin (Kaplan 2009).

Radiologia. Sinhan ym. (2007) aineiston 50:llä Wilsonin tautia sairastavalla potilaalla

muutokset aivojen magneettikuvassa olivat laaja-alaisia. Neurologisista oireista kärsivillä tietokonetomografia osoittaa tyvitumakkeiden tiheyden suurentuneen tai magneettikuvauksessa todetaan signaalinvahvistuma T2-painotteisissa kuvissa (**KUVA 3**). Muutoksia voi olla myös muilla alueilla. Wilsonin tautia epäiltäessä potilas tulisi aina lähettää neurologin konsultaatioon.

Genetiikka. Diagnoosi varmistuu todettaessa *ATP7B*-geenin mutaatio, mutta kaikkia mutaatioita ei kyetä määrittämään (Ala ym. 2007). Omat näytteemme olemme lähettäneet Berliiniin (looman@gene-analysis-service.de). Koska sairastuneen sisaruksilla on 25 %:n riski kantaa molempia alleelimutaatioita ja sairastua tautiin, potilaat on syytä ohjata kliinisen genetiikan poliklinikkaan ohjausta ja perhesuunnittelua varten (Wilson's Disease Association International 2009).

Erotusdiagnoosi. Wilsonin taudin mahdollisuus tulee pitää mielessä epäiltäessä lapsella autoimmuunihapatiittia tai jos aikuisen autoimmuunihapatiitti ei vastaa kortikosteroidihoitoon. Epäilyksen tulee herätä myös akuutissa hepatiitissa, johon liittyy Coombs-negatiivinen hemolyyttinen anemia (Roberts ja Schilsky 2008). Lisäksi valproaattilääkityksen aiheuttama maksanekroosi mitokondriaalista resessiivistä ataksiasyndroomaa (MIRAS) sairastavalla voi muistuttaa Wilsonin taudin akuuttia muotoa (Hakonen ym., painossa).



KUVA 3. T2-painotteisissa magneettikuvissa näkyy molemmissa talamuksissa keskiaivoihin ja aivosillan alueelle ulottuvaa signaalin voimistumaa (potilas 1). Oikeanpuoleisessa kuvassa normaalilöydös.

Wilsonin tauti on todennäköinen, jos kaksi seuraavista kriteereistä täyttyy

- Wilsonin tautia suvussa
- Seerumin seruloplasmiinipitoisuus alle 0,2 g/l
- Kuparipitoisuus yli 250 mg/g maksan kuivapainosta
- Kayser–Fleischerin renkaat sarveiskalvoissa
- Vuorokausivirtsan kuparieritys yli 1 µmol
- Vuorokausivirtsan kuparieritys yli 25 µmol 2,5 gramman penisillamiiniannoksen jälkeen
- Coombs-negatiivinen hemolyttinen anemia

Hoito

Wilsonin taudin hoidon päämääränä on estää kuparin imeytyminen suolistosta tai lisätä sen eritystä virtsaan kelaattoreilla. Saksalaisessa 163 potilaan aineistossa vain 5 %:lle kehittyi maksaoireita ja 19 %:lle neurologisia oireita hoidon aloittamisen jälkeen (Merle ym. 2007). Dekompensatioon ehtinyt maksasairaus näyttää kuitenkin vaativan maksansiirron, joka korjaa tehokkaasti myös keskushermosto-oireita (Sevmis ym. 2008). Neurologisista tai psykiatrisista oireista kärsiville onkin ehdotettu maksansiirtoa maksan riittävästä toiminnasta huolimatta (Marin 2007).

Sinkkisulfaatti estää kuparin imeytymistä maha-suolikanavasta ja lisää sen eritystä ulosteisiin. Sinkki indusoi sekä suoliston että maksan metalleja sitovia proteiineja metallotioniineja. Suolistossa nämä sitoutuvat enterosyyteissä kupariin estäen sen imeytymistä verenkiertoon. Enterosyytin hajotessa kupari vapautuu suolistoon. Maksassa metallotioniinit vähentävät vapaan kuparin toksisia vaikutuksia maksaan (Ala ym. 2007).

Penisillamiinia on käytetty sitomaan kuparia jo yli puolen vuosisadan ajan (Hillbom 1961). Yli 80 % sen kelatoimasta kuparista erittyy virtsaan. Penisillamiinin suositeltu annos on 1 000–1 500 mg/vrk jaettuna 2–4 annoskertaan. Lääke tulisi ottaa tuntia ennen ateriaa, koska ruoan kanssa otettuna lääkkeestä absorboituu vain noin 50 % (Walshe 2007).

Penisillamiini aiheuttaa 10–20 %:lle potilaista haittavaikutuksia, jotka rajoittavat lääkkeen käyttöä ja hoitomyöntyvyyttä. Hoito voi vaikeuttaa pyridoksiinin (B₆-vitamiini) metaboliiaan, ja raskaana oleville, aliravituille ja lapsille suositellaan vitamiinikorvaushoitoa 50 mg:n viikkoannoksin.

Vakavassa maksan toimintahäiriössä penisillamiinin hyöty näyttää selvältä, mutta neurologisista oireista kärsivillä lääke voi alussa pahentaa oireistoa ja jättää osalla potilaista muutokset pysyviksi. Näille potilaille täytyy suositella muita ensilinjan lääkkeitä (Ala ym. 2007).

Trientiini on polyamiini, joka kelatoi kuparia. Vähäisempien haittavaikutustensa vuoksi sitä voidaan pitää Wilsonin taudin aloituslääkkeenä. Aloitusannos on 1 200–1 800 mg/vrk jaettuna 2–3 antokertaan. Trientiiniä tulisi ottaa tunti ennen ateriaa parhaan kelatoivan tehon aikaansaamiseksi (Walshe 2007). Trientiini näyttäisi aiheuttavan vähemmän neurologisten oireiden pahenemista kuin penisillamiini. Haittavaikutuksina voi esiintyä joskus harvoin pansytopeniaa, yliherkkyysoireita tai munuaisvaikutuksia. Suomessa lääkettä on saatavissa erityisluvalla.

Tetratiomolybdaatti (ammoniumtetratiomolybdaatti) muodostaa kompleksin kuparin ja valkuaisen kanssa. Lääke ei näytä aiheuttavan neurologisten oireiden pahenemista. Sitä ei ole toistaiseksi saatavissa Suomessa (Roberts ja Schilsky 2008).

Yhdistelmähoitoa penisillamiinilla ja sinkkisulfaatilla on käytetty hyvin tuloksin (Sinha ja Taly 2008), mutta näiden lääkkeiden on esitetty voivan myös estää toistensa tehoa (Walshe 2007). Useimmissa suosituksissa katsotaan parhaaksi ainakin aloittaa hoito trientiinillä ja sinkkisulfaatin yhdistelmällä ja siirtyä mahdollisesti myöhemmin yhden lääkkeen käyttöön.

Maksansiirto. Kolmasosa potilaista saa lääkähoidosta haittavaikutuksia, mikä johtaa hoitomyöntyvyysoongelmiin ja sitä kautta huonoihin hoitotuloksiin (Dhawan ym. 2005). Ellei lääkähoidon ilmaannu vastetta, maksansiirto tulee tehdä ennen korjaantumattomien neurologisten oireiden kehittymistä. Kuitenkin

vain 5 % lääkkeillä hoidetuista on päätynt siirtoon.

Potilailla, joilla Wilsonin tauti ilmenee maksaoirein, on viisinkertainen kuolleisuusriski verrattuna neurologisiin oirein sairastuneisiin (Raiamani ym. 1987). Maksansiirto korjaa kupariaineenvaihdunnan häiriön ja parantaa neurologisia ja psykiatrisia oireita jopa 78 %:lla potilaista (Stacciaro ym. 2000). Enkefalopatiaan ajautuneelle maksansiirto on ainoa hoito, mutta pitkälle edenneet neurologiset vauriot ovat sen vasta-aihe (Ala ym. 2007). Siirtotarpeen arvioimiseksi on kehitetty pisteytysjärjestelmiä, joista tarkkin näyttäisi olevan King's Collegessa laadittu (TAULUKKO) (Petrasek ym. 2007). Ennuste Wilsonin taudin vuoksi tehdyn maksansiirron jälkeen on hyvä.

Muuta huomioitavaa. Ruokavaliassa pyritään välttämään runsaasti kuparia sisältäviä ravintoaineita, esimerkiksi suklaata, maksaa, pähkinöitä, sienä ja äyriäisiä. Tällaista dieettiä suositellaan ainakin ensimmäisen vuoden ajaksi lääkehoidon alusta (Roberts ja Schilsky 2008).

Raskauden aikana lääkitystä tulisi jatkaa, koska sen keskeytys on johtanut maksavaurion akutisoitumiseen. Penisillamiinia käytävien äitien ei tule imettää, koska lääkettä erittyä äidinmaitoon ja se voi vaurioittaa lasta. Trientiiniin ja sinkin turvallisuudesta imetyksen suhteen ei tiedetä tarpeeksi.

Omat potilaat

POTILAS 1. Urheilullisella 33-vuotiaalla miehellä todettiin vuonna 2006 pitkittyneen flunssan yhteydessä trombosytopenia ja suurentunut perna. Luuydinnäytteisessä hematopoieesi oli normaalia, ja trombosyto-

YDINASIAAT

- ▶ Wilsonin tauti on kupariaineenvaihdunnan häiriö, jonka varhainen diagnoosi ja hoito ovat hyvän ennusteen edellytyksiä.
- ▶ Lapsella tai nuorella todetun maksan toimintahäiriön ja neurologisten tai psykiatristen oireiden tulisi herättää epäily Wilsonin taudista.
- ▶ Paras tutkimus on vuorokausivirtsan kuparierityksen määrittäminen.

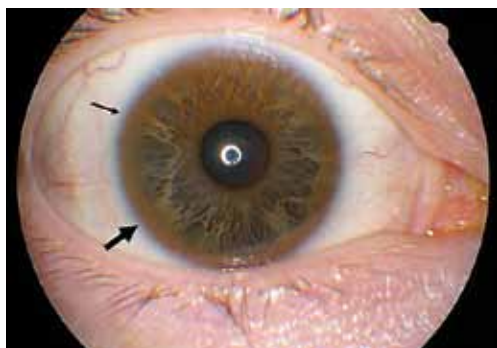
penia näytti johtuvan lisääntyneestä kulutuksesta. Maksabiopsiassa todettiin pitkälle edennyt fibroosi ja kohtalaista rasvoittumista. Jatkotutkimuksissa ei löytynyt maksasairaudesta syytä, ja potilasta jäätettiin seuraamaan. Diagnoosina oli synnynnäinen maksa-fibroosi.

Vuoden päästä potilas ohjattiin neurologin tutkimuksiin puheen hitauden ja tasapainovaikeuksien vuoksi. Lisäksi tietokonehiiren käyttö oli vaikeutunut ja nimikirjoitusta tehdessä vasen käsi "kirjoitti" samaan tahtiin oikean käden kanssa.

Aivojen magneettikuvauksen (KUVA 3) ja neurologisen tutkimuksen perusteella heräsi epäily Wilsonin taudista. Rakolamppututkimuksessa todettiin molemmin puolin Kayser–Fleischerin renkaat (KUVA 4). Seerumin kuparipitoisuus oli pieni (8 µmol/l, viitealue 14–23 µmol/l) kuten myös seerumin seruloplasmiinipitoisuus (alle 0,10 g/l). Vuorokausivirtsan kuparinesitys oli lisääntynyt huomattavasti (6,86 µmol, viitealue 0,24–0,47 µmol). Maksabiopsianäytteessä yleisrakenne oli häiriintynyt ja aikaisempaan tapaan todettiin sidekudosseinämiä ja paikoin sappitieproliferaatiota sekä lymfosyyttilisää. Hepatosyyteissä todettiin rasvadegeneraatiota ja runsaasti glykogeenvakuoleja ja kuparivärjäyslöydös oli positiivinen (KUVA 2). Wilsonin taudin geenitestissä todettiin *ATP7B*-geenin

TAULUKKO. Pisteytys Wilsonin taudin vaikeusasteen määrittämiseksi. Yhteenlasketun pistemäärän ylittäessä 11 potilas ei todennäköisesti selviä taudistaan ilman maksansiirtoa (Dhawan ym. 2005).

Pistemäärä	Plasman bili-rubiini (µmol/l)	INR	Plasman ASAT (IU/l)	Veren valkosolut (10 ⁹ /l)	Plasman albumiini (g/l)
0	0–100	0–1,29	0–100	0–6,7	yli 45
1	101–150	1,3–1,6	101–150	6,8–8,3	34–44
2	151–200	1,7–1,9	151–300	8,4–10,3	25–33
3	201–300	2,0–2,4	301–400	10,4–15,3	21–24
4	yli 301	yli 2,5	yli 401	yli 15,4	alle 20



KUVA 4. Hento ruskea Kayser–Fleischerin rengas sarveiskalvon reunassa (potilas 1). Rengas on todettavissa kahdella kolmasosalla Wilson-potilaista.

mutaatiot: toiselta vanhemmalta potilas oli perinyt *ATP7B*-geenin eksonissa 14 olevan H1069Q-mutaation ja toiselta eksonissa 17 olevan V1216M-mutaation.

Potilaalle aloitettiin sinkkikorvaushoito ja trientii-nihydrokloridilääkitys. Ravitsemusterapeutti ohjasi välttämään kuparia sisältäviä elintarvikkeita.

Lääkehoidon aikana neurologinen oireilu ei parantunut, ja potilas päätyi maksansiirtoon kymmenen viikon kuluttua lääkehoidon aloittamisesta. Vuoden kuluttua maksansiirrosta seerumin kupari- ja seruloplasmiiniarvot olivat normaalit, silmien Kayser–Fleischerin renkaat olivat ohentuneet ja aikaisempi 15-kertainen kuparin eritysvirtsaan oli vähentynyt kaksinkertaiseksi. Tietokonehiiren käyttö sujui jo hyvin, dysartria oli hävinnyt, ja potilas voi muutenkin erinomaisesti.

POTILAS 2. Aikaisemmin terveellä naisella todettiin 1990-luvun lopulla trombosytopenia, hematuria ja suurentunut perna. Hän oli hyvävointinen kymmenen vuotta, mutta 47 vuoden iässä hän hakeutui tutkimuksiin lisääntyvän turvotuksen ja väsymyksen vuoksi. Tietokonetomografiassa todettiin maksakirroosi ja portapaineen kohoamisen merkit. Veren hemoglobiinipitoisuus oli 110 g/l, valkosolujen määrä $4,5 \times 10^9/l$, trombosyyttien määrä $72 \times 10^9/l$, plasman albumiinipitoisuus 21 g/l, bilirubiinipitoisuus 73 $\mu\text{mol/l}$, ASAT 225 U/l ja INR 2,7. Maksabiopsiassa todettiin fibroosilisiä ja kohtalaista tulehdusta mutta ei kirroosia. Nähtiin myös lipofuskiinipigmenttiä, muutamia Malloryn kappaleita ja kuparivärjäyksessä yksittäisiä positiivisia soluja, mikä tulkittiin kolestaasiin liittyväksi. Wilsonin tauti suljettiin pois histologisen löydöksen ja seerumin vain vähän alentuneen seruloplasmiinipitoisuuden (0,14 g/l) perusteella. Seerumin kuparipitoisuus oli lievästi pienentynyt. Potilas kotiutui kohtalaisen hyväkuntoisena tutkimusten jälkeen ilman spesifistä diagnoosia. Hän sai kuitenkin muutamaa viikkoa myöhemmin kotona kahdesti ta-

juttomuuskohtauksen. Pupillit olivat symmetriset ja valoon reagoivat, ja plasman ammoniakkipitoisuus todettiin suureksi. Akuutti tilanne laukesi, mutta ajoittainen sekavuus jatkui, ”jalat eivät kantaneet”, ja potilaalla esiintyi voimakasta vapinaa.

Maksasairauden syyt selviteltäessä määritettiin vielä vuorokausivirtsan kupari, ja vastaus saatiin kaksi ja puoli kuukautta ensimmäisen sairaalakäynnin jälkeen. Kuparipitoisuus oli 2,7 $\mu\text{mol/l}$ eli huomattavasti suurentunut. Koska tulos viittasi Wilsonin tautiin, aiemmasta maksabiopsianäytteestä tehtiin uusi kuparivärjäys, ja sen tulos olikin laajalti positiivinen. Aivojen magneettikuvauksessa todetut muutokset tyvitumakkeiden alueella sekä selkeät Kayser–Fleischerin renkaat sarveiskalvoissa vahvistivat diagnoosin. Potilaalle aloitettiin sinkkihoito ja hänet lähetettiin päivystystapauksena maksansiirtoyksikköön. Maksan vajaatoiminta eteni nopeasti, minkä vuoksi aloitettiin albumiinidialyysihoidot (MARS). Potilas kuoli verenvuotoihin ja keuhkokuumeeseen odotettuaan kolme viikkoa maksasiirrettä ja kuusi viikkoa diagnoosin vahvistumisen jälkeen.

Geenitutkimuksen perusteella potilaan *ATP7B*-geenissä eksonissa 18 oli P1273L- ja H1069Q-mutaatiot, mikä sopi Wilsonin tautiin.

Omista potilaista opittavaa

Wilsonin tauti on harvinainen, minkä vuoksi sen diagnoosi viivästyy usein. Kelan sairauskoodin E830 (kupariaineenvaihdunnan häiriöt) mukaan uusia lääkekorvauksia myönnettiin vuonna 2005 kaksi, seuraavana vuonna ei yhtään ja vuosina 2007 ja 2008 yksi. Ennen ICD-10:n käyttöönottoa tapaukset luokiteltiin ryhmään synnynäiset aineenvaihduntahäiriöt (Kela 2009). Näin ollen tarkkaa kuvaa Wilson-potilaiden määrästä ei ole, ja suuri osa heistä ei välttämättä ole terveydenhuollon piirissä. Osalla potilaista on varmaankin diagnoosina taustaltaan epäselvä kryptogeeninen kirroosi. Esimerkiksi Satakunnan sairaanhoitopiirin alueella pitäisi olla ainakin seitsemän potilasta hoidossa yhden sijasta ja Helsingissä 18.

Potilaan 1 tauti olisi voitu todeta jo kahta vuotta aikaisemmin ja oikealla hoidolla joko välttyä kokonaan maksansiirrolta tai ainakin myöhentää sen ajankohtaa. Potilaalle 2 maksansiirto olisi todennäköisesti ollut ainoa pelastava toimenpide, joskin sairastumisensa alussa hän olisi saanut vain yhdeksän pistettä

Wilsonin taudin vaikeutta kuvaavalla asteikolla (TAULUKKO). Nopeampi diagnoosiin pääsy olisi antanut joka tapauksessa enemmän aikaa maksasiirteen hankkimiseen. Vaikka Wilsonin taudin mahdollisuus otettiin huomioon potilaan 2 tapauksessa heti tutkimusten alussa, diagnoosiin päästiin vasta kaksi kuukautta myöhemmin. Negatiivinen kuparivärjäyslöydös maksabiopsiasta ja vain vähän pienentynyt seerumin seruloplasmiinipitoisuus johtivat harhaan. Lisäksi potilaan ikä oli poikkeuksellisen korkea akuuttiin Wilsonin tautiin sairastuneelle. Myös seerumin kuparipitoisuus voi johtaa harhaan, ellei sitä osata tulkita oikein. Vaikka seerumin vapaan kuparin määrä on suurentunut Wilsonin taudissa, rutiinimaisesti määritettävä kokonaiskuparipitoisuus on pienentynyt kuten oli potilaallammekin. Kayser–Fleischerin renkaat (KUVA 1) olisivat näkyneet paljaalla silmällä pupillireaktioita tutkittaessa, jos asia olisi ollut tutkijalle tuttu.

Vuorokausivirtsan kuparin määrittäminen on halpa ja paras seulontatutkimus Wilsonin taudissa. Jos tuloksen saaminen vie jopa kolme viikkoa, vastaus voi jäädä klinikolta huomaamatta ja kallisarvoista lääkehoitoaika menetetään.

Seuranta

Lääkehoidossa olevien potilaiden kliiniseen seurantaan kuuluu seerumin seruloplasmiinin, tavanomaisten maksa-arvojen ja täydellisen verenkuvan määrittäminen. Vuorokausivirtsan kuparin määrittäminen pitäisi tehdä vuosittain ja useamminkin, jos epäillään hoitomyönteisyysongelmia lääkityksen suhteen (Roberts

ja Schilsky 2008). Maksakirroosi lisää maksaolosuhteiden riskiä, mutta kuparilla sinänsä ei ole syöpää edistävää vaikutusta (Xu ym. 2007).

Lopuksi

Lääkäri saattaa kohdata harvinaisen sairauden vain kerran elämässään. Tästä syystä ei riitä, että hän ottaa opikseen aikaisemmista tapauksistaan, vaan myös muiden kokemuksista on osattava hyötyä. Toivomme, että kroonisen tai akutisoituneen maksasairauden taustalta muistettaisiin hakea ainakin kertaalleen Wilsonin tautia ja oikein tutkimuksin. Yksinkertaiset tutkimukset ovat seerumin kuparin ja seruloplasmiinin määritykset toisiinsa suhteutettuina. Lisätutkimuksina ovat vuorokausivirtsan kuparin määrittäminen ja silmälääkärin tekemä rakolamppututkimus Kayser–Fleischerin renkaiden osoittamiseksi. Maksabiopsianäytteen kuparivärjäys voi antaa lisäapua, mutta sitä tehdään vain joissakin harvoissa laboratoriossa rutiinimaisesti, mikä heikentää tutkimuksen osuvuutta. Diagnoosi saattaa varmistua magneettikuvauksella ja geenitestillä, mutta näitä pyytäessään klinikko on usein jo oivaltanut, mistä taudista on kysymys. ■

VEIKKO MOILANEN, LL, erikoislääkäri

Satakunnan keskussairaala, sisätautien klinikka
Sairaalantie 3
28500 Pori

HEIKKI MÄKISALO, dosentti, erikoislääkäri

HUS, operatiivinen toimiala, elinsiirto- ja maksakirurgia, Kirurginen sairaala

Summary

Wilson's disease

Wilson's disease is a disorder of the liver's copper metabolism. Accumulation of copper causes liver and central nervous system damage. Wilson's disease should always be suspected, when a liver disease is detected in a child or an adolescent. The disease may also manifest itself as severe neurological or neuropsychiatric disorders. The diagnosis is often delayed despite the fact that the accumulation of copper in the body can be shown by various means. Early started medication will stop the accumulation of copper into the body. If the treatment is delayed or ineffective, liver transplantation is required.

KIRJALLISUUTTA

- Ala A, Walker AP, Ashkan K, ym. Wilson's disease. Seminar. Lancet 2007; 369:397–408.
- Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's College score for liver transplantation. Liver Transpl 2005;11:441–8.
- Foruny J R, Boixeda D, Lopez-Sandroman A, ym. Usefulness of penicillamine-stimulated urinary copper excretion in the diagnosis of adult Wilson's disease. Scand J Gastroenterol 2008;43:597–603.
- Gaffney D, Fell GS, O'Reilly DS. Wilson's disease: acute and presymptomatic laboratory diagnosis and monitoring. J Clin Pathol 2000;53:807–12.
- Hakonen AH, Isohanni P, Rantamäki M, ym. Mitokondriaalinen resessiivinen ataksia-syndrooma ja valproaattitoksisuus. Duodecim 2010 (painossa).
- Haltia M. Homénin vai Wilsonin tauti? Duodecim 1992;108:1957–9.
- Hillbom E. Wilsonin tauti eli hepatose-rebraalinen degeneraatio. Duodecim 1961; 77:691–702.
- Homén EA. Eine eigenthümliche bei drei Geschwistern auftretende typische Krankheit unter der Form einer progressiven Dementia in Verbindung mit ausgedehnten Gefäßveränderungen (wohl Lues hereditaria tarda). Arch Psychiatr Nervenkr 1892;24:1–38.
- The HUGO Wilson's disease database. www.uofa-medical-genetics.org/Wilson/index.php.
- Kaplan MM. Diagnosis of Wilson's disease. Last literature review version 17.1 tammikuu 2009 [päivitetty 5.1.2009]. www.uptodate.com.
- Kela. Kelasto-raportit: Lääkkeiden korvausoikeuksien hakemus- ja ratkaisutiedot, ratkaisut sairauskoodeittain. 2008. www.kela.fi Helena Repo, henkilökohtainen tiedonanto.
- Kumagi T, Horiike N, Michitaka K ym. Recent clinical features of Wilson's disease with hepatic presentation. J Gastroenterol 2004;39:1165–9.
- Marin C, Robies R, Parrilla G, ym. Liver transplantation in Wilson's disease: are its indications established? Transpl Proc 2007; 39:2300–1.
- Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. Gut 2007;56:115–20.
- Petrasek J, Jirsa M, Sperl J, ym. Revised King's College score for liver transplantation in adult patients with Wilson's disease. Liver Transpl 2007;13:55–61.
- Pikkarainen P. Wilsonin tauti. Kirjassa: Höckerstedt K, Färkkilä M, Kivilaakso E, Pikkarainen P, toim. Gastroenterologia ja hepatologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2007, s. 754–7.
- Rajamani K, Sharma RN, John G, Raju JM, Ganesh A, John L. Wilson's disease in India: clinical and laboratory manifestations in thirty patients. J Assoc Physicians India 1987;35:438–41.
- Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson's disease: An update. AASLD practice guidelines. Hepatology 2008;47:2089–111.
- Sevmis S, Karakayali H, Aliosmanoglu I, ym. Liver transplantation for Wilson's disease. Transpl Proc 2008;40:228–30.
- Shanmugiah A, Sinha S, Taly AB, ym. Psychiatric manifestations in Wilson's disease: a cross-sectional analysis. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2008;20:81–5.
- Sinha S, Taly AB, Prashant LK, ym. Sequential MRI changes in Wilson's disease with de-coppering therapy: a study of 50 patients. Brit J Radiol 2007;80:744–9.
- Sinha S, Taly AB. Withdrawal of penicillamine from zink sulphate-penicillamine maintenance therapy in Wilson's disease: Promising, safe and cheap. J Neuro Sci 2008;264:129–32.
- Stacciarri A, Tempestini A, Borghi A, ym. Effect of liver transplantation on neurological manifestation in Wilson's disease. Arch Neurol 2000;57:384–6.
- Walshe JM. Wilson's disease. Correspondence. Lancet 2007;369:902.
- Wilson's Disease Association International. Inheritance: How is Wilson's disease inherited? [verkkodokumentti].[siteerattu 18.5.2009]. www.wilsonsdisease.org/default.asp.html.
- Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. Brain 1912;34:295–509.
- Xu R, Bu-Ghanim M, Fiel MI, Schiano T, Cohen E, Thung SN. Hepatocellular carcinoma associated with an atypical presentation of Wilson's disease. Semin Liver Dis 2007;27:122–7.

SIDONNAISUUDET

VEIKKO MOILANEN: Osallistunut EASLD-kokoukseen Schering-Plough'n kustantamana ja Anemia and inflammation -kokoukseen Vifor France SA:n kustantamana.

HEIKKI MÄKISALO: Luennoitsijana AstraZenecan ja Ferringin järjestämissä tilaisuuksissa. Osallistunut kongresseihin eri lääkealan yritysten kustantamana (MSD, Ferring, Tyco, Novartis).