

Wilsonova choroba

Miroslava Alexa

Medirex a. s., Bratislava, Slovenská republika

Wilsonova choroba je zriedkavé progresívne genetické ochorenie charakteristické poruchou metabolizmu medi. Je spôsobené mutáciou v géne ATP7B, lokalizovanom na dlhom ramienku 13. chromozómu (13q14). Na diagnostiku Wilsonovej choroby sa často využíva laboratórne stanovenie hladiny sérového ceruloplazmínu a medi a odpadu medi v 24-hodinovom moči. Medzi neodmysliteľnú časť diagnostiky patrí genetické vyšetrenie, oftalmologické vyšetrenie, magnetická rezonancia mozgu a dôležitý je aj rodinný skríning. Biopsia pečene a stanovenie medi v pečeni po jej vysušení sa indikuje vzhľadom na invazívnosť v prípade, ak nie sú presvedčivé ostatné diagnostické parametre.

Kľúčové slová: Wilsonova choroba, ATP7B, meď

Wilson disease

Summary

Wilson's disease is a rare progressive genetic disorder characterised by a problem with copper metabolism. It results from a mutation in the ATP7B gene, situated on the long arm of the 13th chromosome (13q14). To diagnose Wilson's disease, laboratory tests such as serum ceruloplasmin, copper levels, and 24-hour urinary copper excretion are commonly utilised. Genetic testing, ophthalmological examination, magnetic resonance imaging of the brain, and family screening are vital components of the diagnostic process. Liver biopsy and measurement of copper in dried tissue are highly invasive procedures and are only performed if other diagnostic tests are inconclusive.

Keywords: Wilson disease, ATP7B, copper

NewsLab, 2025, roč. 15 (2): 35-40

Wilsonova choroba je zriedkavé progresívne genetické ochorenie charakteristické poruchou metabolizmu medi. Dochádza k toxickému hromadeniu medi v tkanivách, najmä v pečeni, mozgu a rohovke (1). Toto ochorenie, nazývané aj hepatolentikulárna degenerácia, spôsobuje mutácia génu ATP7B. Ide o autozomálne recesívne ochorenie (2). ATP7B sa nachádza na dlhom ramienku 13. chromozómu (13q14), má veľkosť 80 kb a obsahuje 21 exónov, 20 intrónov. Kóduje transmembránovú meď-transportnú ATP-ázu P-typu (3). Gén je veľmi variabilný, v databáze The Human Gene Mutation Database bolo popísaných viac ako 700 mutácií. Proteín Wilsonovej choroby, ATP7B, je exprimovaný najmä v pečeni ale aj v obličkách, mozgu a placenty (3, 4). Mutovaný ATP7B a inaktivácia ATP7B transportéra vedie k poruche transportu medi z oblasti trans-Golgiho systému do lyzozómov a odtiaľ do žlče. Tým je porušená homeostáza medi. Taktiež je porušený transport medi pre syntézu ceruloplazmínu, v čoho dôsledku je znížená jeho sérová hladina (5, 6). Defekt v ATP7B vedie k nadmernému množstvu medi v hepatocytoch a k patológii pečene. Nadbytok medi je uvoľňovaný aj do cirkulácie a dochádza tak k patologickej akumulácii v tkanivách. Hromadenie medi v mozgu vedie k neurologickým symptómom a psychickým poruchám (1).

Svetová incidencia sa dnes odhaduje na 1:30 000 živonarodených detí a výskyt heterozygotných nosičov na 1:90 (7). Ochorenie postihuje rovnako mužov aj ženy. V niektorých častiach Európy, ako Rumunsko a Sardínia, bol zaznamenaný niekoľkonásobne vyšší výskyt ochorenia (8).

Na Kréte v malej horskej dedinke neďaleko mesta Heraklion bola počas 25 rokov klinicky a/alebo biochemicky diagnostikovaná Wilsonova choroba až šiestim z 90 narodených detí (9).

Funkcia medi v ľudskom organizme

Meď je esenciálny stopový prvok u ľudí a zvierat, patrí medzi ťažké kovy. Atóm medi má zabudovaný vo svojom aktívnom centre množstvo enzýmov, ktoré katalyzujú najmä oxidačno-redukčné reakcie. Patrí sem napr. cytochróm c oxidáza, Cu/Zn-závislá superoxidodismutáza, tyrozináza či dopamín- β -hydroxyláza. Meď sa zúčastňuje mnohých biochemických procesov ako kofaktor metaloenzýmov. Tie katalyzujú veľké množstvo enzymatických procesov, ako napr. bunková respirácia, syntéza neurotransmitterov, tvorba pigmentu, ochrana proti oxidačnému stresu, „cross-linking“ kolagénu, elastínu a keratínu. Meď je taktiež esenciálna pre homeostázu železa a tak nepriamo ovplyvňuje hematopoézu a participuje na koagulácii a angiogenéze (10–12). Ľudský organizmus si zásoby medi nevytvára. Vzhľadom na vysoký toxický potenciál medi v bunke, musí byť jej príjem a výdaj v organizme precízne regulovaný (10). Pre správnu funkciu ľudského tela je zásadná potreba udržiavať homeostázu medi. Pri jej narušení dochádza k patologickým prejavom. Príklady ťažkých vrodených ochorení pečene, pri ktorých dochádza k výraznému hromadeniu medi v pečeni sú Wilsonova choroba a

idiopatická toxikóza. Naopak, vrodená Menkesova choroba sa prejavuje závažným nedostatkom medi v organizme (12). Nedávno sa zistilo, že abnormálna homeostáza medi zohráva úlohu aj v neurodegeneratívnych ochoreniach ako Parkinsonova choroba, Alzheimerova a Huntingtonova choroba, v priónových ochoreniach či v systémovom lupuse erythematosus (13).

Klinický obraz Wilsonovej choroby

V počiatočných štádiách choroby sa med' hromadí v pečeni. Po prekročení skladovacej kapacity pečene nastáva hromadenie medi v extrahepatálnych tkanivách s ich poškodením. V dôsledku mutácií enzýmu ATPáza 7B dochádza k hromadeniu medi v pečeni od narodenia a následné histologické zmeny sa môžu zistiť dlho pred klinickou manifestáciou Wilsonovej choroby. Klinický obraz môžu dokresľovať prejavy poškodenia ďalších orgánov a ovplyvňujú ho pravdepodobne aj epigenetické faktory a faktory vonkajšieho prostredia. U liečených pacientov (najmä D-penicilamínom) môžu klinickú symptomatológiu dokresľovať prejavy nežiaducich účinkov liekov (10).

Hoci sa môže Wilsonova choroba vyskytnúť v akomkoľvek veku, prvé príznaky ochorenia pozorujeme najčastejšie medzi 5-35 rokom. Môže sa vyskytnúť aj neskorá manifestácia, u pacientov nad 70 rokov. Preto treba na toto ochorenie myslieť aj u starších pacientov. Naopak, najmladší pacient mal len 9 mesiacov. Asymptomatickí pacienti sú diagnostikovaní pri rodinnom skríningu (1, 14). Klinický priebeh a symptómy ochorenia sú veľmi variabilné. Rozlišujeme tri základné formy- hepatálnu, neurologickú a psychiatrickú. Veľa pacientov má súčasne hepatálnu s neurologickou formou. Zvyčajne po asymptomatickom období v rannom veku prevláda hepatálna forma. Hepatálna forma bola pozorovaná väčšinou u mladších jedincov, 83% pacientov bolo vo veku menej ako 10 rokov. Neuropsychiatrické formy sa vyskytovali so zvyšujúcim sa vekom, 74% pacientov malo viac ako 18 rokov (15, 16).

Hepatálna forma

Pečeňové poškodenie pri Wilsonovej chorobe môže manifestovať pestrým obrazom, a to od náhodného nálezu zvýšených hodnôt sérovej aktivity aminotransferáz až po obraz pokročilej cirhózy alebo fulminantného zlyhania pečene. Poškodenie pečene odráža rôznu stupeň zápalových zmien v pečeni, nekrózy hepatocytov so vznikom fibrózy a cirhózy pečene, rozvojom portálnej hypertenzie a následne jej komplikácií najčastejšie v prvej alebo druhej dekáde života. Podiel pacientov s čisto hepatálnym postihnutím pri Wilsonovej chorobe je 35-50% (10).

Neurologická forma

Neurologická dysfunkcia je počiatočným klinickým prejavom Wilsonovej choroby u 40-60% pacientov. Typický je nástup okolo 20-teho roku, môže sa však vyskytovať v rozmedzí medzi 6. a 72. rokom (17). Neurologické príznaky Wilsonovej choroby sú rôzne, ale väčšinou sa týkajú dysfunkcie v extrapyramídovom systéme. Poškodenie centrálného nervového systému v dôsledku ukladania medi sa prejavuje dysartriou, poruchami pohybu (tremor, ataxia, mimovoľné pohyby, chorea, choreoatetóza), dystóniou, dysautóniou, parkinsonizmom, epileptickými záchvatmi a poruchami spánku (2, 18).

Psychiatrické prejavy pri Wilsonovej chorobe

Epidemiologické dáta uvádzajú, že 30% pacientov s Wilsonovou chorobou má spočiatku psychiatrické symptómy. Prvé psychiatrické prejavy sa môžu vyskytnúť v detstve. Medzi najčastejšie psychiatrické symptómy patrí zmena osobnosti, podráždenosť, úzkosť a depresia. Pacienti môžu mať aj samovražedné sklony. V priebehu progresie ochorenia sa môžu pridružiť ďalšie príznaky ako impulzivnosť, antisociálne správanie, katatónia, mánia, a zriedkavo psychóza (charakteristická schizofréniou, paranojou, bludmi a halucináciami). Boli pozorované aj kognitívne poruchy, poruchy spánku (dysomnia), sexuálna dysfunkcia (vrátane nadmernej sexuálnej túžby), obsesívno-kompulzívna porucha či bipolárna porucha. Klinické symptómy sú často nešpecifické a spôsobujú ťažkosti v diagnostike. V prípade, že chýbajú hepatálne a neurologické prejavy, zvykne sa diagnostika Wilsonovej choroby oneskoriť (19, 20).

Očné príznaky pri Wilsonovej chorobe

Očné prejavy Wilsonovej choroby zahŕňajú Kayser-Fleischerov prstenec a takzvaný „sunflower cataract“ (21). Kayser-Fleischerov prstenec je takmer vždy obojstranný a je spôsobený extracelulárnym ukladaním medi v Descemetovej membráne rohovky. Javí sa zlaté, hnedé alebo zelené sfarbenie periférnej časti rohovky. Vyskytuje sa u takmer 100% pacientov s neurologickou formou, u 40-50% s hepatálnou formou a u 20-30% bezpríznakových pacientov. Je dôležitým diagnostickým znakom a na jeho identifikáciu je potrebné vyšetrenie štrbinovou lampou skúseným oftalmológom (22). Metódou, ktorá dokáže detegovať signifikantne viac prípadov Kayser-Fleischerových prstencov je optická koherentná tomografia predného segmentu (anterior segment optical coherence tomography, AS-OCT). Ide o rýchlu bezkontaktnú vyšetrovaciu metódu, ktorá si nevyžaduje lokálnu anestézu. To je veľkou výhodou najmä u pacientov s neuropsychiatrickou formou Wilsonovej choroby (10).

Okrem vyššie spomenutých foriem Wilsonovej choroby sa vyskytujú aj ďalšie, menej časté formy manifestácie. Pozorujeme hematologické prejavy, poškodenie srdca a obličiek, kostné a kĺbové poškodenie, dermatologické

zmeny, gastrointestinálne prejavy a poškodenie endokrinného systému.

Diagnostika

Diagnostický algoritmus pre Wilsonovu chorobu je podľa Európskej asociácie pre štúdium pečene (European Association for Study of Liver EASL) založený na diagnostickom indexe, tzv. „Leipzigovom skóre“. Toto skóre zohľadňuje klinické, biochemické a molekulárne nálezy (23).

genetické vyšetrenie, magnetická rezonancia mozgu a dôležitý je aj rodinný skríning (15).

1. Laboratórne vyšetrenia

Sérový ceruloplazmín

Pri Wilsonovej chorobe je koncentrácia ceruloplazmínu zvyčajne pod 0,1 g/l. Sérové zníženie ceruloplazmínu pozorujeme najmä u pacientov s neurologickou formou Wilsonovej choroby. Treba myslieť na to, že v prípade akútneho zápalu môže dôjsť k nárastu koncentrácie na normálnu hladinu, keďže patrí medzi proteíny akútnej fázy.

Tabuľka 1: Diagnostický skórovací systém pri Wilsonovej chorobe, upravené podľa Ferenci a kol. (23).

Test	Parameter	Skóre
Typické klinické príznaky		
Kayser-Fleischerov prstenec	prítomný neprítomný	2 0
Neurologické symptómy*	závažné mierne neprítomné	2 1 0
Sérový ceruloplazmín	normálny (> 0,2 g/l) 0,1 – 0,2 g/l < 0,1 g/l	0 1 2
Coombs-negatívna hemolytická anémia	prítomná neprítomná	1 0
Iné testy		
Koncentrácia medi v pečeni v grame sušiny (pri absencii cholestázy)	> 250 µg (> 4 µmol) 50 – 249 µg (0,8-4 µmol) normálna: <50 µg (0,8 µmol) rodamin pozitívne farbenie **	2 1 -1 1
Exkrécia medi v moči (pri absencii akútnej hepatitídy)	normálna 1- až 2-násobok horného limitu normy > 2-násobok horného limitu normy normálna ale > 5-násobok horného limitu normy po podaní D-penicilamínu	0 1 2 2
ATP7B molekulárno-genetické testovanie	mutácia na oboch chromozómoch mutácia na jednom chromozóme žiadna mutácia	4 1 0
Celkové skóre		
Vyhodnotenie	stanovená diagnóza diagnóza možná, potrebné ďalšie testy diagnóza veľmi nepravdepodobná	≥ 4 3 ≤ 2

* alebo typické abnormality na MRI mozgu

** ak nie je dostupné kvantitatívne stanovenie medi v pečeni

Na diagnostiku Wilsonovej choroby sa často využíva stanovenie hladiny sérového ceruloplazmínu a medi, medi v 24-hodinovom moči a detekcia Kayser-Fleischerovho prstenca. Medzi neodmysliteľnú časť diagnostiky patrí

Sérový ceruloplazmín môže byť nízky aj v prípade značnej renálnej alebo črevnej straty bielkovín, malabsorpčného syndrómu alebo pri konečnom štádiu ochorenia pečene akejkoľvek etiológie (24).

Med' v sére

Množstvo sérovej medi je pri Wilsonovej chorobe zvyčajne znížené, porovnateľne so zníženým ceruloplazmínom. U pacientov so závažným poškodením pečene môže byť v norme. V prípade akútneho zlyhania pečene v dôsledku Wilsonovej choroby môže byť hladina medi v sére dokonca výrazne zvýšená. Je to spôsobené náhlým uvoľnením kovu z tkanivových zásob pečene (24).

Exkrécia medi v moči

Množstvo vylúčenej medi v 24-hodinovom moči je užitočné na diagnostiku a monitorovanie liečby Wilsonovej choroby. Ide o citlivý test, ktorý odráža hladinu voľnej sérovej medi. Moč je potrebné zbierať do nádoby bez obsahu medi a test sa má vykonať pred podaním chelátov. Je to výborný test u symptomatických pacientov, u asymptomatických však môže byť falošne negatívny (15, 24).

Pri diagnostike Wilsonovej choroby u detí môže byť nápomocný provokačný penicilamínový test. Pozitívny je, ak po podaní 1000 mg penicilamínu (500 mg podaných na začiatku zberu moču a ďalších 500 mg podaných po 12 hodinách v priebehu zberu moču) stúpne exkrécia medi nad 1600 µg/24 hod (25 µmol/24 hod). (10).

2. Biopsia pečene a kvantitatívne stanovenie medi v pečeni

Obsah medi v pečeni > 250 µg (4 µmol)/g tkaniva po vysušení sa považuje za najlepší biochemický dôkaz Wilsonovej choroby (22). Biopsia pečene s kvantifikáciou medi v parenchýme pečene je potrebná v prípade ak klinické príznaky a neinvazívne vyšetrenia neumožňujú určiť konečnú diagnózu alebo ak je podozrenie na inú, prípadne ďalšiu patológiu pečene.

3. Genetické vyšetrenie

Genetické testy sa stávajú čoraz dôležitejšími pre validáciu Wilsonovej choroby a umožňujú identifikovať postihnutých členov rodiny ešte v presymptomatickom štádiu. Výsledok je veľmi užitočný aj z dôvodu poznania či ide o homozygotného alebo heterozygotného jedinca (15). V prvom kroku sa pri podozrení na Wilsonovu chorobu zisťuje genetickým vyšetrením prítomnosť najčastejších mutácií vyskytujúcich sa v danej populácii. V slovenskej populácii sú to predovšetkým mutácie 3207>A (H1069Q); 3402delC; W779X; R778G; 1340del4. Diagnostiku môžu urýchliť DNA čipy, ktoré umožňujú súčasnú analýzu viacerých mutácií a polymorfizmov. Ak sa genotypovaním nezistia 2 mutácie génu pre Wilsonovu chorobu a pretrváva podozrenie na ňu, nasleduje sekvenovanie ATP7B génu (10).

4. Rodinný skrining

V rodine pacienta s Wilsonovou chorobou je nevyhnutný skrining ostatných členov rodiny. Riziko, že súrodenec bude homozygot, a preto sa vyvinie aj klinicky ochorenie, je 25%. U potomkov je riziko oveľa nižšie, len 0,5% (24).

5. Zobrazovacie techniky v diagnostike Wilsonovej choroby

Medzi zobrazovacie techniky používané na hodnotenie Wilsonovej choroby patrí magnetická rezonancia (MRI), MRS (magnetic resonance spectroscopy), SPETC (singlephoton emission computed tomography), PET (positron emission tomography) (25).

Terapia

Všetci pacienti s Wilsonovou chorobou, vrátane presymptomatického štádia, vyžadujú celoživotnú medikamentóznú liečbu (16). Cieľom terapie je dosiahnuť normálnu homeostázu medi. U pacientov s preťažením medi je cieľom jej negatívna bilancia, čo možno dosiahnuť zvýšenou exkréciou chelatačnou terapiou a znížením absorpcie medi zinkom (18). Pri liečbe sa využívajú dve skupiny látok- chelatačné látky (D-penicilamín a trietyléntetraamín) a zinkové soli (síran zinočnatý, glukonát zinočnatý, acetát zinočnatý, octan zinočnatý). Transplantácia pečene je jedinou liečebnou metódou u pacientov s Wilsonovou chorobou, u ktorých závažné poškodenie pečene neposkytuje dostatočný časový priestor pre zlepšenie medikamentóznou liečbou alebo u pacientov, u ktorých medikamentózna liečba nevedla k zlepšeniu klinického stavu (10).

Záver

Prejavy Wilsonovej choroby môžu byť veľmi rôznorodé a je potrebné na ne myslieť aj pri pacientoch s akýmkoľvek extrapyramídovým a cerebrálnym poškodením či s psychiatrickými poruchami. Je dôležité, aby sa toto ochorenie dostalo do povedomia praktických lekárov rovnako ako špecialistov. Hepatolentikulárna degenerácia je jednou z mála metabolických chorôb, ktoré možno úspešne farmakologicky liečiť, ak je diagnóza stanovená včas. Oneskorená diagnostika je jedným z najvýznamnejších faktorov, ktorý je zodpovedný za nedostatočné liečebné výsledky. Pri včasnom nasadení terapie je prognóza pacientov dobrá a dĺžka života nie je v porovnaní so zdravou populáciou skrátená. Laboratórium stanovením sérovej koncentrácie medi a ceruloplazmínu, a medi v moči vie výrazne prispieť ku včasnému stanoveniu diagnózy, u diagnostikovaných pacientov môže monitoringom pacientov dopomôcť k adekvátnemu manažmentu terapie a tým k zlepšeniu klinického stavu pacientov.

Literatúra:

1. Bandmann O., Weiss K.H., Kaler S.G. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol.* 2015;14:103–13; doi: 10.1016/S1474-4422(14)70190-5.
2. Weiss K.H., Schilsky M. Wilson Disease. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
3. Bull P.C., Thomas G.R., Rommens J.M., Forbes J.R., Cox D.W. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet.* 1993;5:327–37; doi: 10.1038/ng1293-327.
4. Tanzi R.E., Petrukhin K., Chernov I., Pellequer J.L., Wasco W., Ross B., et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet.* 1993;5:344–50; doi: 10.1038/ng1293-344.
5. Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. *Hum Genet.* 2006;120:151–9; doi: 10.1007/s00439-006-0202-5.
6. Stenson P.D., Mort M., Ball E.V., Evans K., Hayden M., Heywood S., et al. The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. *Hum Genet.* 2017;136:665–77; doi: 10.1007/s00439-017-1779-6.
7. Sandahl T.D., Laursen T.L., Munk D.E., Vilstrup H., Weiss K.H., Ott P. The Prevalence of Wilson's Disease: An Update. *Hepatology.* 2020;71:722–32; doi: 10.1002/hep.30911.
8. Lo C., Bandmann O. Epidemiology and introduction to the clinical presentation of Wilson disease. *Handb Clin Neurol.* 2017;142:7–17; doi: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00002-1.
9. Dedoussis G.V.Z., Genschel J., Sialvera T.-E., Bochow B., Manolaki N., Manios Y., et al. Wilson disease: high prevalence in a mountainous area of Crete. *Ann Hum Genet.* 2005;69 Pt 3:268–74; doi: 10.1046/j.1529-8817.2005.00171.x.
10. Žigrai M. Wilsonova choroba. *Herba*; 2021.
11. Gupta A., Lutsenko S. Human copper transporters: mechanism, role in human diseases and therapeutic potential. *Future Med Chem.* 2009;1:1125–42; doi: 10.4155/fmc.09.84.
12. Pavelková M., Vysloužil J., Kubová K., Vetchý D. Biological role of copper as an essential trace element in the human organism. *Ceska Slov Farm.* 2018;67:143–53.
13. Gromadzka G., Tarnacka B., Flaga A., Adamczyk A. Copper Dyshomeostasis in Neurodegenerative Diseases-Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci.* 2020;21:9259; doi: 10.3390/ijms21239259.
14. Lucena-Valera A., Perez-Palacios D., Muñoz-Hernandez R., Romero-Gómez M., Ampuero J. Wilson's disease: Revisiting an old friend. *World J Hepatol.* 2021;13:634–49; doi: 10.4254/wjh.v13.i6.634.
15. Nagral A., Sarma M.S., Matthai J., Kukkle P.L., Devarbhavi H., Sinha S., et al. Wilson's Disease: Clinical Practice Guidelines of the Indian National Association for Study of the Liver, the Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, and the Movement Disorders Society of India. *J Clin Exp Hepatol.* 2019;9:74–98; doi: 10.1016/j.jceh.2018.08.009.
16. Huster D. Wilson disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:531–9; doi: 10.1016/j.bpg.2010.07.014.
17. Pfeiffer R.F. Wilson Disease. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2016;22 4 Movement Disorders:1246–61; doi: 10.1212/CON.0000000000000350.
18. Mulligan C., Bronstein J.M. Wilson Disease: An Overview and Approach to Management. *Neurol Clin.* 2020;38:417–32; doi: 10.1016/j.ncl.2020.01.005.
19. Dalvi A. Wilson's disease: neurological and psychiatric manifestations. *Dis Mon.* 2014;60:460–4; doi: 10.1016/j.disamonth.2014.07.003.
20. Litwin T., Dusek P., Szafranski T., Dziezyc K., Członkowska A., Rybakowski J.K. Psychiatric manifestations in Wilson's disease: possibilities and difficulties for treatment. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2018;8:199–211; doi: 10.1177/2045125318759461.
21. Goel S., Sahay P., Maharana P.K., Titiyal J.S. Ocular manifestations of Wilson's disease. *BMJ Case Rep.* 2019;12:e229662; doi: 10.1136/bcr-2019-229662.
22. Członkowska A., Litwin T., Dusek P., Ferenci P., Lutsenko S., Medici V., et al. Nature Reviews Disease Primers article: Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:21; doi: 10.1038/s41572-018-0018-3.
23. Ferenci P., Caca K., Loudianos G., Mieli-Vergani G., Tanner S., Sternlieb I., et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int.* 2003;23:139–42; doi: 10.1034/j.1600-0676.2003.00824.x.
24. Ferenci P. Diagnosis of Wilson disease. *Handb Clin Neurol.* 2017;142:171–80; doi: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00014-8.
25. Członkowska A., Litwin T., Chabik G. Wilson disease: neurologic features. *Handb Clin Neurol.* 2017;142:101–19; doi: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00010-0.

Mgr. Miroslava Alexa

Medirex a. s., člen MEDIREX GROUP
Galvaniho 17/C, Bratislava
miroslava.alex@medirex.sk