



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Klinikinės medicinos instituto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika

Greta Galinytė, 6 kursas, 4 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Vilsono liga: klinikinių atvejų analizė ir literatūros apžvalga

Wilson's Disease: Analysis of Clinical Cases with Literature Review

Darbo vadovas

Asist. dr. Rūta Kaladytė Lokominienė

Katedros ar klinikos vadovas

Prof. dr. Dalius Jatužis

Vilnius, 2026.

Studento elektroninio pašto adresas greta.galinyte@mf.stud.vu.lt

TURINYS	
SANTRUMPOS	3
SANTRAUKA	4
SUMMARY	4
1. ĮVADAS	5
2. LITERATŪROS PAIEŠKOS STRATEGIJA IR DARBO METODAI	7
3. LITERATŪROS APŽVALGA	7
3.1. Epidemiologija	7
3.2. Patogenezė	8
3.3. Klinikinis pasireiškimas	9
3.3.1. Hepatinė VL forma	9
3.3.2. Neurologinė VL forma	10
3.3.3. Psichiatrinė VL forma	12
3.3.4. Kitos organų sistemos	13
3.4. Diagnostika	13
3.4.1. Laboratoriniai tyrimai	13
3.4.2. Vaizdiniai tyrimai	15
3.4.3. Kepenų biopsija	16
3.4.4. Genetinė diagnostika	17
3.4.5. Diagnostinės skalės	17
3.5. Gydymas	19
3.5.1. Mityba	20
3.5.2. Chelatiniai preparatai	20
3.5.3. Cinko preparatai	21
3.5.4. Gydymo efektyvumas	22
3.5.5. Simptominis gydymas	23
3.5.6. Kepenų transplantacija	24
3.6. Vilsono ligos prognozė ir pacientų gyvenimo kokybė	24
4. KLINIKINIŲ ATVEJŲ APRAŠYMAI	25
4.1. Atvejis A	25
4.2. Atvejis B	26
4.3. Atvejis C	29
4.4. Atvejis D	33
5. DISKUSIJA	36
6. IŠVADOS	44
7. LITERATŪROS SĄRAŠAS	45

SANTRUMPOS

ADTL – aktyvintas dalinis tromboplastino laikas

ALT – alaninaminotransferazė

AST – aspartataminotransferazė

BDI-II – Becko depresijos aprašas II (*angl. Beck Depression Inventory II*)

DP – D-penicilaminas

EASL – Europos kepenų tyrimų asociacija (*angl. European Association for the Study of the Liver*)

GGT – gamagliutamintransferazė

INR – tarptautinis normalizuotas santykis

KF žiedai – Kaizer-Fleišer žiedai

KT – kompiuterinė tomografija

MLPA – dauginė liguojamų zondų amplifikacija

MMSE – protinės būklės mini tyrimas (*angl. Mini Mental State Examination*)

MoCA – Monrealio kognityvinio vertinimo testas (*angl. Montreal Cognitive Assessment*)

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

NKS – naujos kartos sekoskaita

PAM – psichoaktyvios medžiagos

SPA – protrombino laikas

ŠF – šarminė fosfatazė

UWDRS – Vieninga Vilsono ligos vertinimo skalė (*angl. Unified Wilson's Disease Rating Scale*)

ŪKN – ūminis kepenų nepakankamumas

VEGDS – videoezofagogastroduodenoskopija

VL – Vilsono liga

VOE – vidaus organų echoskopija

SANTRAUKA

Vilsono liga – tai paveldimas vario metabolizmo sutrikimas, kurio metu varis kaupiasi įvairiuose organuose, dažniausiai kepenyse ir smegenyse, ir sukelia platų spektrą hepatinių, neurologinių ir psichiatrinių simptomų. Liga gali pasireikšti asimptominiu kepenų fermentų aktyvumo padidėjimu, ūminiu ir lėtiniu hepatitu, kepenų ciroze, tremoru, parkinsonizmu ar net generalizuota distonija ir psichozėmis. Dėl tokio didelio fenotipų heterogeniškumo, Vilsono ligos atpažinimas ir diagnostika iki šiol išlieka sudėtinga. Liga diagnozuojama remiantis klinikinės apžiūros, laboratorinių, vaizdinių ir genetinių tyrimų deriniu – atliekami serumo ceruloplazmino, vario kiekio 24 val. šlapime tyrimai, nustatomi Kaizer-Fleišer žiedai ar pokyčiai galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos tyrimuose, atliekama kepenų biopsija ar ATP7B geno mutacijų nustatymas. Diagnozės nustatymą bei Vilsono ligos metu pasireiškiančių simptomų atpažinimą gali palengvinti kriterijų, tokių kaip Leipcigo kriterijų naudojimas, o ligos neurologinės simptomatikos geresniam įvertinimui padeda Vieningos Vilsono ligos vertinimo skalės naudojimas. Laiku diagnozavus ligą iš karto galima paskirti efektyvų Vilsono ligos gydymą. Pagrindiniai farmakoterapiniai vaistai, naudojami ligos gydymui, yra chelatiniai (D-penicilaminas ir trientinas) ar cinko preparatai. Kadangi farmakoterapinis Vilsono ligos gydymas yra skiriamas visą gyvenimą ir turi būti vartojamas nepertraukiamai, nemaža dalis pacientų susiduria su gydymo režimo laikymosi iššūkiais. Anksti atpažinus pirmuosius požymius, tiksliai diagnozavus ligą, laiku paskyrus efektyvų farmakologinį gydymą bei vartojant jį nuosekliai visą gyvenimą, Vilsono ligos pacientų gyvenimo kokybė bei išgyvenamumas gali išlikti panašus į bendrosios populiacijos.

Šio darbo tikslas – pateikti literatūros apžvalgą apie Vilsono ligos epidemiologiją, klinikinį pasireiškimą, diagnostiką ir gydymo galimybes bei pristatyti ir palyginti keturis Vilsono liga sergančius pacientus. Darbe aprašomi Vilsono liga sergantys pacientai, kuriems pasireiškė skirtingos ligos formos – hepatinė, neurologinė ir neuropsichiatrinė. Klinikiniai atvejai iliustruoja literatūroje pateikiamą informaciją apie Vilsono ligos fenotipo heterogeniškumą, diagnostinius iššūkius bei skirtingą atsaką į farmakoterapinį gydymą.

Raktažodžiai: Vilsono liga, ATP7B, varis, ceruloplazminas, chelatiniai preparatai.

SUMMARY

Wilson disease is an inherited copper metabolism disorder in which copper accumulates in various organs, most commonly in the liver and brain, and causes a variety of hepatic, neurological

and psychiatric symptoms. The disease can manifest as asymptomatic elevation of liver enzymes, acute or chronic hepatitis, liver cirrhosis, tremor, parkinsonism or even generalised dystonia and psychosis. Due to high heterogeneity of phenotypes, the recognition and diagnosis of Wilson disease remain difficult to date. The diagnosis is based on a combination of clinical examination, laboratory, imaging and genetic tests – serum ceruloplasmin, 24-hour urine copper tests, Kayser-Fleischer rings or changes in brain magnetic resonance imaging, liver biopsy or detection of ATP7B gene mutations. The use of standardised criteria, such as the Leipzig score, can help to establish the diagnosis and identify symptoms of Wilson disease, while the Unified Wilson's Disease Rating Scale assists in a more accurate evaluation of the neurological manifestations of the disease. Early diagnosis allows to prescribe effective treatment for Wilson disease. The main pharmacotherapeutic drugs used to treat the disease are chelating agents (D-penicillamine and trientine) or zinc salts. Since the treatment is lifelong and must be taken without interruption, a significant number of patients face challenges with treatment adherence. Early recognition of initial symptoms, accurate diagnosis, early initiation of treatment and consistent adherence to therapy can allow patients to maintain quality of life and survival rate similar to the general population.

The aim of this study is to provide a literature review of epidemiology, clinical manifestations, diagnostics and treatment options of Wilson disease and to present and compare four Wilson disease patients. The study describes patients who presented with different forms of Wilson disease – hepatic, neurological and neuropsychiatric. Clinical cases illustrate the information provided in the literature about the heterogeneity of the disease phenotype, diagnostic challenges and different responses to treatment.

Keywords: Wilson disease, ATP7B, copper, ceruloplasmin, chelating agents.

1. ĮVADAS

Vilsono liga (VL) – tai reta autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, kurios metu dėl ATP7B geno mutacijų sutrinka vario metabolizmas. Varis pradeda kauptis kepenyse, smegenyse bei kituose organuose, sukeldamas įvairių organų sistemų pažeidimą, kuris pasireiškia skirtingais klinikiniais požymiais (1,2). Vilsono ligos metu dažniausiai nustatomas didelis spektras nespecifinių hepatinių, neurologinių ar psichiatrinų simptomų, kurie gali svyruoti nuo asimptominio kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo iki generalizuotos distonijos ar psichozių (3). Anksti ligos eigoje pastebėjus pirmuosius požymius, tiksliai diagnozavus ligą ir paskyrus efektyvų farmakologinį gydymą, VL pacientų gyvenimo kokybė bei išgyvenamumas gali išlikti panašus į bendrosios

populiacijos. Tačiau negydoma liga, negrįžtamai pažeidžianti organus, kuriuose yra susikaupęs varis, gali baigtis mirtimi (4,5).

Nors liga pirmą kartą buvo aprašyta dar 1912 m., jos diagnostika iki šiol kelia iššūkių įvairių sričių specialistams (1,6). Nepaisant tobulėjančių diagnostikos metodų, Vilsono ligos diagnozė vidutiniškai nustatoma per 2 metus nuo pirmųjų požymių pasireiškimo, o sunkiais ar atipiniais atvejais diagnostika gali užtrukti ir iki 30 metų (6). Vilsono ligos paplitimas pasaulyje vidutiniškai siekia apie 1:29 000–40 000 gyv., tačiau 2019 m. atliktas tyrimas nustatė, jog genetinis VL paplitimas iš tiesų yra apie 1:7000 gyv. Tai rodo, jog didelė pacientų dalis yra nediagnozuojama arba diagnozuojama klaidingai (7,8). Lietuvoje, kaip ir visoje Centrinėje, Rytų bei Šiaurės Europoje, dažniausiai nustatomas p.His1069Gln (H1069Q) ATP7B geno variantas, kurį būdingose teritorijose turi apie 38%, o Lietuvoje net 69,2% sergančiųjų (9,10). Nepaisant didelio to paties varianto paplitimo, genotipo ir fenotipo koreliacijos nėra nustatyta (11). Šiuos rezultatus lemia didelis pacientų fenotipų heterogeniškumas.

Vilsono ligos diagnostikos metu naudojami įvairūs laboratoriniai, vaizdiniai ir genetiniai tyrimai – nustatomas serumo ceruloplazmino kiekis, vario koncentracija paros šlapime, vario kiekis kepenyse, galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrime esantys pažeidimai ar ATP7B geno variantai (3). Vis dėlto, iki šiol nėra vieno patikimo diagnostinio tyrimo, kuris užtikrintai patvirtintų Vilsono ligą, todėl ligos diagnozei yra naudojamas kelių skirtingų požymių derinys (3,12). Didelis VL pacientų fenotipų heterogeniškumas bei diagnostinių tyrimų įvairovė yra pagrindinės vėlyvos ar klaidingos diagnozės priežastys. Vilsono liga yra retas sutrikimas, todėl klinikinė įvairių specialistų patirtis su šia liga taip pat gali būti ribota – gastroenterologai gali neatpažinti subtilių neurologinių požymių, o neurologai – nepastebėti hepatinių sutrikimų (12). Moksliniai darbai, tiriantys Vilsono ligos kliniką, diagnostiką, gydymo ypatumus, prisideda prie geresnio klinikinių požymių atpažinimo, greitesnės ir tikslesnės diagnostikos, laiku paskirto gydymo bei pacientų didesnio išgyvenamumo.

Šiame baigiamajame darbe pateikiami keturių pacientų, sergančių skirtingomis Vilsono ligos formomis, klinikiniai atvejai ir mokslinės literatūros apžvalga. Šio baigiamojo darbo tikslas – įvertinti Vilsono ligos epidemiologijos, fenotipo ypatumus, diagnostikos ir gydymo iššūkius atliekant literatūros apžvalgą, šią informaciją iliustruojant aprašant klinikinius atvejus bei juos palyginant tarpusavyje ir su naujausia literatūra.

2. LITERATŪROS PAIEŠKOS STRATEGIJA IR DARBO METODAI

Literatūros apžvalga buvo atlikta naudojant PubMed, Google Scholar, ResearchGate bei Vilniaus universiteto virtualios bibliotekos duomenų bases. Mokslinių publikacijų paieška atlikta naudojant raktinių žodžių derinius anglų kalba: „Wilson disease“, „copper“, „ATP7B“, kartu su „epidemiology“, „pathogenesis“, „phenotype“, „hepatic“, „neurologic“, „neuropsychiatric“, „diagnosis“, „genetics“, „treatment“, „liver transplantation“, „prognosis“, „quality of life“. Literatūros apžvalgai nagrinėti straipsniai, publikuoti 2015–2026 metais, tačiau įtrauktos ir kelios senesnės publikacijos dėl jose esančios aktualios informacijos. Literatūros apžvalgai atrinkta 71 publikacija, parašyta anglų ar lietuvių kalbomis. Citavimui naudota „Zotero“ bibliografijos tvarkymo programa.

Baigiamajame darbe aprašyti keturių pacientų, kurie serga Vilsono liga ir 2025 m. gegužės – rugsėjo mėnesiais lankėsi Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Konsultacijų poliklinikoje, klinikiniai atvejai. Ambulatorinių vizitų metu kartu su gydančiu gydytoju atliktas pacientų ištyrimas naudojant standartizuotas skales – Vieningą Vilsono ligos vertinimo skalę (*angl. Unified Wilson's Disease Rating Scale, UWDRS*, lietuviškas skalės vertimas atliktas darbo autorės), Monrealio kognityvinio vertinimo testą (*angl. Montreal Cognitive Assessment, MoCA*) ir Becko depresijos aprašą II (*angl. Beck Depression Inventory II, BDI-II*, lietuviškas skalės vertimas atliktas darbo autorės), siekiant tiksliau įvertinti ir palyginti pacientų ligos klinikines išraiškas.

Šio darbo tikslas – įvertinti Vilsono ligos epidemiologiją, fenotipą, diagnostikos ir gydymo ypatybes atliekant literatūros apžvalgą, šią informaciją iliustruojant aprašant klinikinius atvejus bei juos palyginant tarpusavyje ir su naujausia literatūra. Baigiamojo darbo uždaviniai:

- palyginti Vilsono ligos pacientų simptomų pradžios amžių ir laiko tarpą iki klinikinės ligos diagnozės patvirtinimo, pasireiškiant skirtingoms Vilsono ligos formoms;
- įvertinti ATP7B geno variantų paplitimą bei jų sąsają su ligos heterogenišku fenotipu;
- apžvelgti pagrindinius klinikinius, laboratorinius, vaizdinius ir genetinius tyrimus, reikalingus Vilsono ligos diagnozės patvirtinimui;
- įvertinti Vilsono ligos gydymo galimybes ir ypatumus;
- įvertinti papildomų standartizuotų skalių klinikinėje praktikoje panaudojimą.

3. LITERATŪROS APŽVALGA

3.1. Epidemiologija

1984 m. Sternlieb ir Scheinberg pirmą kartą apskaičiavo VL paplitimą pasaulyje, kuris pagal jų duomenis buvo 1:30 000 gyv. Net ir po daugiau nei 50 metų VL paplitimas išlieka panašus,

bei daugelyje šalių jis yra apie 1:29 000–40 000 gyv. (7). Įdomu tai, jog 2019 m. Jungtinėje Karalystėje atliktas tyrimas atskleidė, kad genetinis ligos paplitimas iš tiesų yra žymiai didesnis ir sudaro 1:7194 gyv. Tokį didelį skirtumą tarp klinikinio ir genetinio paplitimo gali lemti nepilnas genetinių variantų penetrantiškumas ar atvejų nediagnozavimas dėl dar kliniškai nepasireiškusios ligos ar didelio fenotipų heterogeniškumo (8). VL paplitimas konkrečiose šalyse skiriasi reikšmingai ir yra didesnis Pietų Europoje, kai kuriose Azijos šalyse, o mažesnis – šiaurės ir rytų Europoje. Didžiausias ligos paplitimas (1:10 000–1:20 000 gyv.) stebimas Maroke, Kinijoje, Indijoje ir Vokietijoje, o dar didesnis fiksuojamas uždaroje bendruomenėje ar izoliuotose teritorijose kaip Graikija, Sardinija, Kanarų salos ar Islandija. Šį skirtumą lemia pradininko (įkūrėjo) efektas (*angl. founder effect*), kraujomaiša, ar pagerėjusi VL diagnostika (9,13,14).

Šiuo metu yra žinoma daugiau nei 1200 skirtingų ATP7B geno variantų, iš kurių dažniausiai pasitaikantys yra taškinės klaidingos prasmės (*angl. missense*) ar beprasmės (*angl. nonsense*) mutacijos. Centrinėje, Rytų, Šiaurės Europoje, Šiaurės Amerikoje ir Šiaurės Afrikoje labiausiai paplitusi p.His1069Gln (H1069Q) mutacija 14-ame egzone (1,10,15). Šį geno variantą būdingose teritorijose turi 38% gyventojų, o kai kuriose Rytų Europos valstybėse varianto dažnumas siekia net apie 70% (9). Skirtingai nuo Europos ir Amerikos, Rytų Azijoje labiausiai paplitęs p.Arg778Leu (R778L) variantas, Artimuosiuose Rytuose bei Pietų Azijoje – p.Cys271Ter (C271), Pietų Amerikoje – p.Met645Arg (M645R) variantas (1,10). Lietuvoje labiausiai paplitęs H1069Q variantas, kurį turi apie 69,2% gyventojų (9).

Pirmieji VL simptomai atsiranda vaikystėje, paauglystėje ar ankstyvoje pilnametystėje, dažniausiai apie 15,7 metus (10). Didžioji dauguma atvejų (87,8%) prasideda 5–35 metų amžiaus žmonėms, tačiau gali pasireikšti ir vyresniems nei 40 metų žmonėms. Pastebėta, jog hepatinė VL pradžia yra būdingesnė moterims, o neuropsichiatrinė – vyrams (15,16). Nors reikšmingo skirtumo tarp lyčių nėra, nustatyta, jog VL suaugusiųjų grupėje yra labiau paplitusi tarp vyrų (53–60%) (10,13,16).

3.2. Patogenezė

VL yra autosominiu recesyviniu būdu paveldimas vario metabolizmo sutrikimas, kurį sukelia mutacijos ATP7B gene. VL gali sukelti homozigotinės mutacijos, tačiau dažniau nustatomi du skirtingi geno variantai (sudėtinės heterozigotinės mutacijos) (15,17). Šis genas lokalizuojasi 13 chromosomoje ilgojo peties 14.3 srityje ir koduoja 1465 amino rūgščių baltymą – varį transportuojančią P tipo ATPazę, kuri yra atsakinga už vario transportavimą per ląstelių membranas (17,18).

Organizmas varį pasisavina su maistu iš plonojo žarnyno ir kraujo baltymų pagalba transportuojamas į kepenis. Hepatocituose šaperonų pagalba varis pernešamas baltymams ir yra įtraukiamas į fiziologinius procesus ląstelėse. Vienas iš šaperonų ATOX1 transportuoja varį iki ATP7B baltymo, kuris daugiausiai yra ekspresuojamas kepenyse. Hepatocituose šis baltymas atlieka dvi funkcijas – varį sujungia su apoceruloplazminu, kuris tampa ceruloplazminu ir yra sekretuojamas į kraują, bei, esant vario pertekliui, išskiria jį į tulžį ir su išmatomis pašalina iš organizmo (17,19).

Esant mutacijoms ATP7B gene, sutrinka abi šio baltymo funkcijos – sumažėja ceruloplazmino gamyba ir jo kiekis kraujyje bei sutrinka perteklinio vario pašalinimas su tulžimi, todėl jis pradeda kauptis kepenyse. Vario jonai bei susidarę laisvieji radikalai pažeidžia ląstelių lizosomas, mitochondrijas, membranas, jos tampa pralaidžios ir, išsekus kepenų galimybei kaupti varį, nesurištas su ceruloplazminu laisvasis varis patenka į kraujotaką bei kitus organus. Laisvas varis gali pradėti kauptis smegenyse, ragenose, kauluose bei sąnariuose, miokarde ir kraujo ląstelėse, dėl to yra sukliamas oksidacinis stresas, DNR pažeidžia bei ląstelių apoptozė (15,20,21).

Dėl hepatocitų lėtinės pažeidos kepenyse pradeda vystytis steatozė ir uždegiminiai procesai – hepatitas, o vėliau išsivysto fibrozė ir negrįžtama cirozė. Smegenyse varis sukelia nervinių ląstelių disfunkciją, demielinizaciją, kraujo – smegenų barjero pažeidimą, oksidacinį stresą ir ląstelių žūtį. Daugiausia vario smegenyse akumuliuojasi pamato branduoliuose, gumbure ir smegenėlėse, todėl didelė dalis neurologinių simptomų pasireiškia judėjimo sutrikimais, taip pat stebimas vario kaupimasis ir smegenų kamiene (21,22).

3.3. Klinikinis pasireiškimas

Yra išskiriamos kelios pagrindinės Vilsono ligos formos – hepatinė, neurologinė ir psichiatrinė. VL fenotipas pasireiškia dideliu heterogeniškumu, todėl simptomai gali vyrauti nuo asimptominio kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo ar pilvo skausmo iki hepatinės encefalopatijos, generalizuotos distonijos, psichozės ar dekompenсуoto kepenų nepakankamumo (3). Hepatiniai simptomai diagnozės nustatymo metu yra būdingi daugiau nei pusei VL pacientų (~ 70%), tuo tarpu neurologiniai simptomai – nuo 30% iki 60% sergančiųjų. Pastebėta, jog pacientams, kuriems simptomai atsiranda vaikystėje ar paauglystėje, liga dažniau pasireiškia hepatine forma, o vyresniame amžiuje, vidutiniškai 5–10 metų vėliau, būdinga neuropsichiatrinė ligos pradžia (3,13,16,23).

3.3.1. Hepatinė VL forma

Hepatinė forma ankstyvoje VL stadijoje gali pasireikšti tik pakitusiais laboratorinių tyrimų rezultatais – padidėjusiu kepenų fermentų aktyvumu (AST, ALT). Šie pokyčiai dažniausiai nustatomi atsitiktinai rutininių laboratorinių tyrimų metu ar tiriant jau diagnozuoto paciento šeimos

narius. Pacientai dažniausiai neišsako jokių simptomų, o apžiūros ar vaizdinių tyrimų metu gali būti nustatoma tik hepatomegalija (3,24).

Nepradėjus gydymo ir toliau tęsiantis kepenų pažeidai vystosi steatozė ir ūminis hepatitas. Pacientams gali pasireikšti pilvo skausmai, vėmimas, anoreksija, gelta, stebimas tamsus šlapimas ar šviesios išmatos. Kadangi šie požymiai nėra specifiniai Vilsono ligai, simptomų pradžioje gali būti sunku diferencijuoti šią ligą nuo nealkoholinės suriebėjusios kepenų ligos, autoimuninio ar infekcinio hepatito (25,26).

Ilgą laiką liga gali išlikti asimptominė ir pasireikšti jau esant lėtiniam hepatitui ar susidarius reikšmingam kepenų pažeidimui – fibrozei ar cirozei. Medici *et al.* nustatė, jog VL diagnozės metu daugiau nei 60% pacientų jau yra susidariusi kepenų fibrozė, o beveik 8% iš jų – kepenų cirozė (12,23). Esant lėtiniam hepatitui ar kompensuotai kepenų cirozei pacientai gali jausti tik nespecifinį nuovargį ar pilvo skausmą, o laboratorinių ir vaizdinių tyrimų ar apžiūros metu gali būti nustatomos tik teleangiektazijos, hepatosplenomegalija ar trombocitopenija (12,19). Portinei hipertenzijai dar labiau didėjant, išsivysto dekompensuota kepenų cirozė, kuri pasireiškia gelta, ascitu, kraujavimu iš stemplės varikozinių venų bei sintetinės kepenų funkcijos sutrikimu – hipoalbuminemija, koagulopatija. Sunkiais atvejais dekompensuota kepenų cirozė gali sukelti hepatinę encefalopatiją ar hepatorenalinį sindromą (12,19,22).

Sunkiausia kepenų pažeidimo forma Vilsono ligos metu – ūminis kepenų nepakankamumas (ŪKN). Nesuteikiant gydymo, Vilsono ligos sukulto ŪKN mirtingumas siekia ~ 95%, o išgyvenamumas be kepenų transplantacijos yra itin retas. ŪKN gali būti pirmasis VL požymis arba pasireikšti pacientams, kurie nutraukė VL gydymą (22,26). Vilsono liga sudaro nuo 5% iki 9% visų ŪKN atvejų ir keturis kartus dažniau pasireiškia moterims nei vyrams (12,24). Pagrindiniai požymiai, leidžiantys įtarti ŪKN, yra neigiama tiesioginė Kumbso hemolizinė anemija, koagulopatija, staigus neurologinis pablogėjimas ir progresuojantis inkstų funkcijos nepakankamumas (3,22,26).

3.3.2. Neurologinė VL forma

Neurologiniai požymiai – tai antra pagal dažnumą simptomų grupė, stebima VL sergantiems pacientams. Neurologinė VL forma dažniausiai manifestuoja antrajame–trečiajame dešimtmetyje, tačiau simptomų pasireiškimo amžius gali svyruoti nuo 6 iki 72 metų (3,22). Neurologinė ligos forma pasireiškia dideliu požymių heterogeniškumu, todėl yra išskiriamos pagrindinės simptomų grupės: tremoras, distonija, parkinsonizmas, bulbariniai ir smegenėlių pažeidimo simptomai bei kognityviniai sutrikimai (12).

Tremoras yra vienas iš dažniausiai pasireiškiančių neurologinių simptomų, nustatomų beveik 90% VL sergančiųjų, o net iki 55% pacientų pasireiškia kaip pirmasis neurologinis ligos požymis. Vilsono ligos metu tremoras gali būti įvairaus dažnio ir amplitudės, priklausomai nuo pažeistos smegenų vietos. Būdingiausia forma Vilsono ligai – posturalinis sparnų plakimo (*angl. „wing-beating“*) tremoras, stebimas rankas laikant pakeltas ir sulenktas per alkūnes (12,14,27). Tačiau klinikinėje praktikoje yra stebimas ramybės, posturalinis ir veiksmo tremoras. Svarbu paminėti, jog tremoro vieta, dažnis ir intensyvumas ligos eigoje gali kisti, ypač negydomiems pacientams. Tremoras dažniausiai prasideda vienoje arba abiejose viršutinėse galūnėse, tačiau vėliau gali atsirasti ir kojose, galvoje ar paveikti visą kūną. Zhou *et al.* tyrimo metu buvo nustatyta, jog tremoro asimetriškumas VL metu gali būti nulemtas skaidulų storio asimetrijos tarp gumburo ir smegenėlių bei gumburo ir uodeguotojo branduolio (28,29). VL metu stebimas nespecifinis tremoras, kaip parkinsoninis ramybės tremoras, esencialinis tremoras ar smegenėlių pažeidimo metu pasireiškiantis intencinis tremoras, gali sukelti daug iššūkių nustatant VL ir pavėlinti ligos diagnozę keliais metais (14,27).

Distonija yra labiausiai sukeliantis negalią ir antras pagal dažnumą neurologinis simptomas, nustatomas 11–65% pacientų. Distonija skiriasi savo pasireiškimo stiprumu ir gali būti lokali, segmentinė ar progresuojant ligai – generalizuota (12,28). 2019 m. atlikto tyrimo metu nustatyta, jog pacientams, kuriems pasireiškė distonijos simptomai, galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrime dažniausiai stebėtas kiauto pažeidimas (80,7% atvejų), o daugiau nei trečdaliui pacientų – tilto (48,2%) ar gumburo (37,1%) radiologiniai pakitimai. Būdingiausias distonijos tipas VL metu yra lokali veido distonija, sukelianti nevalingą fiksuotą šypseną, vadinamą *risus sardonicus*, kuri pasireiškia 10–72% VL pacientų. Distonija, pažeidžianti veido, burnos raumenis ir balso stygas gali sukelti dizartriją, disfagiją ir disfoniją. Kai kuriais ligos atvejais, progresuojant distonijos simptomatikai, gali išsivystyti distoninė audra, pasireiškianti sunkiais generalizuotais distoniniais raumenų spazmais (*lot. status dystonicus, angl. dystonic storm*). Ilgalaikės distonijos pasekmės – skausmingos kontraktūros, ryškūs laikysenos ir mobilumo sutrikimai (12,14,22,27).

Parkinsonizmas, derinyje su kitais judėjimo sutrikimais, kaip distonija ar tremoras, gali būti nustatomas net iki 62% VL sergančiųjų pacientų. Sindromui yra būdinga bradikinezija, rigidiškumas, ramybės tremoras ir posturalinis nestabilumas ar sutrikusi eisena. Taip pat gali būti stebimas hipomimiškas paciento veidas ar mikrografija. Parkinsonizmas Vilsono ligos metu pasireiškia dėl laisvojo vario susikaupimo pamato branduoliuose (pažeidimai kiaute nustatomi 81,9% pacientų) bei juodojoje medžiagoje (32,2% atvejų) (12,14,28). Vilsono ligos metu parkinsonizmo simptomai dažniausiai pasireiškia simetriškai abipus, priešingai nuo asimetrinio simptomų

pasireiškimo Parkinsono ligos metu. Diferencijuoti Parkinsono ligą nuo parkinsonizmo taip pat padeda VL metu pasireiškiantys smegenėlių pažeidimo požymiai (27).

Dizartrijs yra vienas iš ankstyviausių ir dažniausiai pasireiškiančių neurologinių simptomų, nustatomų net iki 97% pacientų (12,30). Pažeidimo lokalizacija galvos smegenyse, esant dizartrijai VL metu, yra labai įvairi ir gali apimti pamato branduolius, smegenėlių branduolius ar jų laidus bei kortikobulbarinius laidus (*lot. tractus corticobulbaris*). Priklausomai nuo vyraujančios pažeidimo vietos smegenyse, dizartrijs gali būti mišri, ataksinė (skanduota kalba, netolygus tempas ir garsas), hipokinetinė (monotoniška, hipofoniška kalba) ar distoninė (įtemptas balsas, tyli, netaisyklinga kalba). Vilsono ligai dažniausiai būdinga mišri dizartrijs, atsirandanti dėl kelių smegenų struktūrų pažeidimo vienu metu (14,28,30). Disfagijs nustatoma apie 50% pacientų su neurologine VL forma ir sukelia vienas iš sunkiausių komplikacijų, kaip aspiracinė pneumonija ar mitybos nepakankamumas (14,28). Disfagijs VL metu gali atsirasti dėl oromandibulinės distonijos, susilpnėjusios kramtymo raumenų jėgos ar smegenėlių pažeidimo sukeltų nekoordinuotų kramtymo ir rijimo judesių. Šios priežastys taip pat gali sąlygoti ir seilėtekį, stebimą daugiau nei dviem trečdaliams pacientų (22,28).

Be jau anksčiau minėto intencinio tremoro ir ataksinės kalbos, kiti galimi smegenėlių pažeidimo požymiai VL metu yra plati ataksinė eisena, sutrikusi pusiausvyra ir koordinuoti judesiai, dismetrijs, disdiadochokinezijs ar rečiau pasitaikantis nistagmas. Minėti simptomai daugiausiai yra susiję su Purkinjė ląstelių pažaida ir nykimu smegenėlėse. Smegenėlių pažeidimo požymiai Vilsono ligos metu pasireiškia kartu su kitais judėjimo sutrikimais ir yra nustatomi 30% pacientų (14,27,30). 2017 m. atliktame tyrime, kurio metu 20 metų stebėta 1500 pacientų, sergančių progresuojančia smegenėlių liga, nenustatyta nei vieno Vilsono ligos atvejo – tai rodo, jog izoliuoti smegenėlių pažeidimo požymiai VL metu beveik niekada nepasireiškia (12).

Kognityviniai sutrikimai VL metu yra nustatomi apie 25% pacientų ir gali pasireikšti anksti ligos eigoje. Dauguma jų yra lengvos formos ir gali būti grįžtami paskyrus tinkamą gydymą. Dažniausiai pažeidžiamos sritys yra dėmesys, vizualinis ir erdvinis suvokimas, abstraktus mąstymas, darbinė atmintis ar informacijos apdorojimo greitis. Manoma, jog šie simptomai yra susiję su laisvojo vario susikaupimu ir pažaida jungtyse tarp žievės ir dryžuotojo kūno (*angl. cortico-striatal pathways*) (12,31,32).

3.3.3. Psichiatrinė VL forma

Iki trečdalis pacientų Vilsono liga manifestuoja psichiatriniais simptomais, tačiau ligos eigoje įvairaus sunkumo psichiatrinė klinika nustatoma beveik 100% sergančiųjų. Šie požymiai VL metu yra nespecifiniai, todėl kelia daug iššūkių diagnostikoje – Vilsono ligai manifestuojant

psichiatrine klinika, liga diagnozuojama 1–2 metais vėliau, nei pasireiškiant hepatiniais ar neurologiniais simptomais. Nustatyta, jog net 20% pacientų yra lankęsi pas psichiatrą dar prieš diagnozuojant Vilsono ligą. Psichiatrinei VL formai būdingas įvairus spektras simptomų – nuo nuotaikos sutrikimų, elgesio ir asmenybės pokyčių iki psichozinių sutrikimų (15,32,33).

Nuotaikos sutrikimai yra dažniausiai pasireiškiantys psichiatriniai simptomai Vilsono ligos metu. Depresija nustatoma 30–60% atvejų, o bipolinis sutrikimas – iki penktadalio pacientų. Kiti afektiniai simptomai, stebimi VL metu, gali būti emocijų labilumas, apatija ar euforija. Nuotaikos sutrikimai prisideda prie padidėjusios savižudybių rizikos – savižudybių bandymų tarp VL pacientų fiksuojama net iki 16% (22,32). Elgesio ir asmenybės pokyčiai dažnai nustatomi Vilsono liga sergantiems vaikams, tačiau neretai klaidingai interpretuojami kaip brendimui būdingi pakitimai. Bendroje VL populiacijoje šie sutrikimai stebimi 46–71% pacientų ir pasireiškia impulsyvumu, dirglumu, agresija ar asocialiu elgesiu (3,32). Sunkiais atvejais, VL gali manifestuoti ūmia psichozine simptomatika, tokia kaip kliesėsiai, haliucinacijos ar paranojiškos mintys (34).

3.3.4. Kitos organų sistemos

Dėl ragenose Descemeto membranoje susikaupusio vario rainelių periferijoje galima stebėti Kaizer-Fleišer (KF) žiedus. Žiedai stebimi abipus akyse ir gali būti auksinio, rudo ar žalio atspalvio. Pacientams su neurologine VL forma Kaizer-Fleišer žiedai nustatomi apie 95% atvejų, su hepatine VL forma – 40–50%, o asimptominiams pacientams – 20–30% atvejų. Efektyvaus VL gydymo metu žiedai po kelerių metų gali išnykti. Varis taip pat gali akumuliuotis akies lęšiuje ir retai sukelti „saulėgrąžos“ kataraktą, kuri nedaro įtakos regėjimo aštrumui (22,30). Sutrikus vario transportui į tulžį, didžioji jo dalis pašalinama per šlapimą, todėl retkarčiais dideli laisvo vario kiekiai gali pažeisti inkstų kanalėlių epitelį ir sukelti Fanconi sindromą ar ūminį inkstų nepakankamumą. Dėl kalcio ir fosforo praradimo inkstų pažeidimo metu ar tiesioginio vario poveikio kaulams gali išsivystyti osteomaliacija ar osteoporozė (1,22). Dideli vario kiekiai, patekę į kraują, gali pažeisti eritrocitus ir sukelti hemolizinę anemiją. Varis, susikaupęs širdyje, sukelia kardiomiopatiją ar aritmijas, o endokrininės sistemos pažeidimas lemia hipoparatiroidizmą, hipogonadizmą ar pasikartojančius persileidimus (21,31,32).

3.4. Diagnostika

3.4.1. Laboratoriniai tyrimai

Vienas iš pagrindinių laboratorinių tyrimų, atliekamų įtariant Vilsono ligą, yra kraujo serumo ceruloplazmino kiekis. Normali ceruloplazmino koncentracija serume vyrauja nuo 0,2 iki 0,5

g/l, tačiau sergantiems Vilsono liga ji būna žemesnė už apatinę normos ribą. Svarbu paminėti, jog sumažėjęs ceruloplazmino kiekis būdingas ne tik VL, bet gali būti nustatomas ir kitų kepenų ligų metu ar asimptominiams ligos nešiotojams (heterozigotams). Dėl šios priežasties koncentracija $< 0,2$ g/l yra mažai specifiška ir turėtų būti vertinama kaip riba detalesniems tyrimams atlikti (14,34–37). Nustatyta, jog ceruloplazmino kiekis $< 0,14$ g/l pasižymi didžiausiu jautrumu ir specifiškumu Vilsono ligai, o nustačius ceruloplazmino koncentraciją $< 0,1$ g/l kartu su Kaizer-Fleisher žiedais – galima diagnozuoti ligą (3,4,14). Pažymėtina, jog ceruloplazminas yra ūmios fazės baltymas, todėl šis rodiklis gali būti klaidingai padidėjęs įvairių uždegiminių ligų metu, taip pat esant padidėjusiam estrogeno kiekiui vartojant kontraceptines tabletes ar nėštumo metu (34,36).

Bendra vario koncentracija kraujo serume susideda iš 90% vario, surišto su ceruloplazminu, bei 10% laisvojo vario, kuris kaupiasi organizmo audiniuose. Esant mažai ceruloplazmino koncentracijai, proporcingai sumažėja ir serumo bendrojo vario kiekis. Kadangi šis rodiklis neatspindi laisvojo vario kiekio kraujyje, šio rodiklio diagnostinė vertė išlieka ribota (35,36). Papildomai gali būti atliekamas laisvojo vario kiekio serume nustatymas, tačiau jis yra apskaičiuojamas pagal formulę ir tiesiogiai priklauso nuo ceruloplazmino ir serumo bendrojo vario nustatymo tikslumo. Dėl šios priežasties laisvojo vario kiekis klinikinėje praktikoje diagnostikai laikomas nepakankamai patikimu rodikliu bei dažniau naudojamas gydymo veiksmingumo sekimui (22,25,35).

Laisvojo vario kiekį, cirkuliuojantį kraujyje, atspindi vario koncentracija paros šlapime, kuri normos atveju būna 0–50 $\mu\text{g}/24$ val. VL metu suaugusiųjų vario koncentracija paros šlapime viršija 100 $\mu\text{g}/24$ val., vaikų – 40 $\mu\text{g}/24$ val. (14,35,38). Padidėjęs vario išsiskyrimas su šlapimu gali būti stebimas ir ligos nešiotojams (heterozigotams), tačiau vario koncentracija dažniausiai nėra didesnė nei 100 $\mu\text{g}/24$ val. Esant tokiems sutrikimams, kaip ŪKN, cholestazinėms kepenų ligoms ar inkstų nepakankamumui, galima nustatyti klaidingai padidėjusią vario koncentraciją (4,36,37). Nustačius ribinę vario koncentraciją vaikams, kurie turi VL simptomų, diagnozei patvirtinti naudojamas D-penicilamino provokacinis testas. Skiriamos dvi 500 mg D-penicilamino dozės per 24 val. (0 val. ir 12 val.). Stebint didesnę nei 1600 $\mu\text{g}/24$ val. vario koncentraciją paros šlapime – diagnozuojama liga (4,14).

Pirmieji laboratorinių tyrimų nukrypimai gali būti nustatomi asimptominiams pacientams rutininių laboratorinių kraujo tyrimų metu arba ligai manifestuojant kepenų ciroze ar ŪKN. Lėtinį kepenų pažeidimą atspindi nežymiai padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, kuris VL metu viršija normą 2–5 kartus. Nustatyta, jog esant pažengusiai ligai ir kepenų cirozei, yra būdingas didesnis AST nei ALT padidėjimas ($\text{AST/ALT} > 1$) (4,35,39). Kepenų sintetinės funkcijos nepakankamumo metu gali būti stebima hipoalbuminemija ir padidėjęs INR, o dėl kepenų cirozės sukkelto hipersplenizmo – trombocitopenija (22,35). Pacientams taip pat randamas padidėjęs bendro

bilirubino kiekis bei normali ar net sumažėjusi šarminės fosfatazės (ŠF) koncentracija. Įtarti Vilsono ligos sukeltą ŪKN reikėtų nustatčius AST/ALT santykį didesnę nei 2,2 bei ŠF/bendro bilirubino santykį mažesnę už 4 (3,34,35).

3.4.2. Vaizdiniai tyrimai

Nors Kaizer-Fleisher žiedai gali būti matomi plika akimi, tyrimas plyšine lempa išlieka auksiniu standartu nustatant žiedus ragenose. Pastebėta, jog varis ragenoje pirma nusėda viršutinėje Descemeto membranoje, vėliau plinta apačioje ir tik pažengusios ligos metu stebimas susidaręs pilnas žiedas. Plyšine lempa taip pat galima nustatyti ir „saulėgrąžos“ kataraktą (4,37). VL ligos metu varis ragenoje susikaupia priekinės akies kameros kampe, todėl su plyšine lempa gali būti ne visada aptinkamas. Tikslesnis ir jautresnis tyrimas KF žiedų nustatymui yra priekinės kameros optinė koherentinė tomografija. Šio tyrimo metu galima pamatuoti ragenoje susikaupusio vario tankį bei taip nustatyti ligos sunkumą ir sekti atsaką į ligos gydymą (22,40).

Neinvaziniai vaizdiniai tyrimai, tokie kaip vidaus organų echoskopija (VOE), kompiuterinė tomografija (KT), MRT ar elastografija, naudojami ne tik kepenų pažeidimui diagnozuoti, bet ir ligos progresavimui sekti. Šių tyrimų metu randami pokyčiai kepenyse dažnai būna nespecifiniai, būdingi ir kitos etiologijos sukeltai kepenų steatozei, fibrozei ar cirozei – randama riebalinė infiltracija, netolygus kepenų kraštas, dešinės skilties atrofija (22,24). Vis dėlto, diferencijuoti Vilsono ligą nuo kitos kilmės kepenų pažeidimo gali padėti tokie požymiai, kaip daugiabiniai mazgeliai parenchimoje, perihepatinis riebalinis audinys bei uodeguotosios kepenų skilties hipertrofijos nebuvimas kepenų cirozės metu. KT tyrime taip pat galima stebėti korio išvaizdos kepenų parenchimą. Pažengusios kepenų cirozės metu KT ir MRT tyrimuose nustatoma venų varikozė, portosisteminiai šuntai ar splenomegalija. Kepenų elastografija padeda įvertinti fibrozės sunkumą bei diagnozuoti cirozę neatliekant invazinių tyrimų (15,24,41).

Galvos smegenų MRT tyrimas turėtų būti atliekamas visiems diagnozuotiems VL pacientams, taip pat ir tiems, kuriems yra tik įtariama VL liga ir vyrauja neuropsichiatriniai simptomai. Pokyčiai MRT tyrime yra nustatomi daugiau nei 90% pacientų su neurologine VL forma, 40–70% su hepatine VL forma ir 20% asimptominių pacientų. Dažniausiai MRT stebimi gumburo, pamato branduolių, smegenų kamieno ir smegenėlių pažeidimai (3,4,28). MRT T1 sekoje galima nustatyti smegenėlių, frontalinės smegenų žievės, giliųjų pilkosios medžiagos struktūrų, vidurinių smegenų atrofiją, kuri dažniausiai gydymo fone nepagerėja ir yra negrįžtama (1,28,35). Dažniausi pokyčiai Vilsono ligos metu, stebimi MRT T2 ar FLAIR sekose – abipusis simetriškas hiperintensyvumas kiauto, uodeguotojo branduolio, blyškiojo kamuolio, gumburo, vidurinių smegenų ir tilto srityse. Šių sričių hipointensinis signalas T1 sekoje nustatomas esant pažengusiai

ligai ir sunkiems smegenų pažeidimams (22,28,42). MRT T2 sekoje ašinėje projekcijoje taip pat galima nustatyti charakteringus Vilsono ligai požymius – didžiosios ir mažosios pandų veidus, tačiau šie radiniai pasitaiko tik iki 27% pacientų. Didžiosios pandos veidas (*angl. face of the giant panda*) stebimas vidurinėse smegenyse: hiperintensiniame vidurinių smegenų dangčio (*lot. tegmentum mesencephali*) signalo fone nustatomi hipointensiniai raudonieji branduoliai (*lot. nuclei rubri*) sudaro pandos akis, hipointensinis juodosios medžiagos tinklinės dalies (*lot. substantia nigra pars reticulata*) signalas imituoja pandos ausis, o hipointensiniai viršutiniai kalneliai (*lot. superior colliculi*) matomi kaip pandos smakras. Mažosios pandos veidas (*angl. face of the miniature panda*) nustatomas smegenų tilte: pandos akis sudaro hipointensiniai vidinio išilginio pluošto (*lot. fasciculus longitudinalis medialis*) bei centrinio dangčio laidai (*lot. tractus tegmentalis centralis*) esantys hiperintensinio smegenų tilto dangčio (*lot. tegmentum pontis*) signalo fone, pandos nosimi ir burna laikomas hiperintensinis vandentiekio (*lot. aqueductus*), nusitęsiančio į 4 skilvelį, signalas, o pandos skruostus sudaro hiperintensinis viršutinių smegenėlių kojųčių (*lot. pedunculus cerebellaris superior*) signalas. Priešingai nei smegenų atrofija, MRT T2 sekose nustatomi signalo intensyvumo pokyčiai gali būti dalinai grįžtami taikant tinkamą gydymą (3,22,28,42,43).

3.4.3. Kepenų biopsija

Kepenų biopsija dažniausiai atliekama pacientams su hepatine VL forma, kurių simptomai ir laboratoriniai ar vaizdiniai tyrimai leidžia įtarti Vilsono ligą, tačiau yra nepakankami nustatyti diagnozę. Asimptominiams pacientams bei vaikams invaziniai tyrimai paprastai neatliekami dėl procedūros rizikų. Esant neurologinei VL formai, diagnozę dažniausiai pavyksta nustatyti neinvaziniais metodais, todėl kepenų biopsija retai būna reikalinga (34–36).

Histologiniai kepenų pokyčiai Vilsono ligos metu yra nespecifiniai. Anksčiausiai kepenų pažeidimo metu stebima steatozė, kuri gali būti klaidingai diagnozuojama kaip nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga. Progresuojant pažeidimui histologiniai pokyčiai gali atitikti lėtinio hepatito vaizdą, o pažengusiose ligos stadijose biopsijoje nustatoma kepenų fibrozė. Specialūs histocheminiai dažai, tokie kaip rodaninas ar rubeaninė rūgštis, leidžia vizualizuoti vario depozitus kepenyse, tačiau tyrimas naudojamas retai dėl pasitaikančių klaidingai neigiamų rezultatų. Vario histologiškai gali būti neaptinkamas dėl jo heterogeniško pasiskirstymo kepenų parenchimoje bei ribotų dažų galimybių aptikti tik varį, susikaupusį ląstelių lizosomose (4,25,35).

Vienu iš tiksliausių tyrimų Vilsono ligai diagnozuoti laikomas vario kiekio nustatymas kepenų parenchimoje. Daugumai pacientų, sergančių VL, nustatoma padidėjusi vario koncentracija, kuri viršija 250 µg/g sauso kepenų audinio. Dėl netolygaus vario pasiskirstymo kepenyse galimas klaidingas tyrimo įvertinimas, todėl normali vario koncentracija audinyje nepaneigia Vilsono ligos

diagnozės. Padidėjusios vario koncentracijos taip pat gali būti stebimos ir pacientams su cholestazinėmis kepenų ligomis (3,4,34–36,39).

3.4.4. Genetinė diagnostika

Genetiniai tyrimai diagnozei patvirtinti nėra privalomi, tačiau atliekami tada, kai simptomų ar laboratorinių ir instrumentinių tyrimų rezultatų nepakanka diagnozei nustatyti. Vilsono liga diagnozuojama nustatant patogeninius ar galimai patogeninius bialelinius ATP7B geno variantus. Neaiškios klinikinės reikšmės variantai ligos nei patvirtina, nei ją paneigia (3,44,45).

Įtariant Vilsono ligą, atliekama Sanger sekoskaita siekiant ištirti 21 geno egzoną bei egzono – introno jungties vietas. Tyrimo metu nustatoma didžioji dalis iškirtų (*angl. deletions*), tarpų (*angl. insertions*), klaidingos prasmės ar beprasmių variantų. Radus tik vieną ar nei vieno geno varianto, atliekami platesni genetiniai tyrimai, tokie kaip naujos kartos sekoskaita (NKS) ar dauginė liguojamų zondų amplifikacija (MLPA), kuri gali nustatyti didesnius kopijų skaičiaus pokyčius (iškirtas, duplikacijas). Retais atvejais diagnostikai gali būti pasitelkiamas viso egzomo ar genomo ištyrimas (3,4,44,45). Vis dėlto, net 10–27% kliniškai ar laboratorinių tyrimų metu diagnozuotų pacientų nustatomas tik vienas ATP7B geno variantas, o kai kuriais atvejais jie neaptinkami visai (44,46).

Diagnozavus Vilsono ligą, probando pirmos eilės giminaičiams, tėvams, broliams, seserims bei vaikams, turėtų būti atliktas genetinis ištyrimas, nepaisant to, ar jiems pasireiškia klinikiniai simptomai. Nustačius probando mutacijas, genetinis tyrimas gali būti taikomas kaip atrankinis testas probando giminaičiams, leidžiantis anksti diagnozuoti ligą, kai laboratoriniai tyrimai dar nerodo pokyčių, ir laiku pradėti gydymą. Tikimybė probando seserims ir broliams sirgti VL siekia 25%. Remiantis ligos paplitimo duomenimis pasaulyje, apskaičiuota, jog vidutiniškai 1:90 žmonių yra ATP7B geno varianto nešiotojas. Nuo probando partnerio genetikos priklauso palikuonių rizika sirgti VL: jei partneris yra sveikas, rizika siekia 0,5%, tačiau jei partneris yra nešiotojas, rizika išauga net iki 50% (3,22,44,45).

3.4.5. Diagnostinės skalės

Kadangi nei vienas simptomas ar laboratorinis ir vaizdinis tyrimas nėra specifinis ar galutinai patvirtinantis Vilsono ligą, diagnozei yra reikalingas skirtingų požymių derinys. Dėl šios priežasties buvo sukurti Leipcigo kriterijai, leidžiantys įvertinti Vilsono ligos tikimybę (1 lentelė) (3,4,22).

1 lentelė. Leipcigo kriterijai Vilsono ligai diagnozuoti. Europos kepenų tyrimų asociacijos (*angl. European Association for the Study of the Liver, EASL*) gairės, 2025.

Požymiai	Balai	Požymiai	Balai		
Kaizer-Fleisher žiedai		Vario koncentracija 24 val. šlapime (nesant ūminiam hepatitui)			
Nėra	0	Normali	0		
Yra	2				
Neuropsichiatriniai simptomai, būdingi VL (arba būdingi galvos smegenų MRT pokyčiai)				1–2 k. didesnė už VNR	1
Nėra	0			> 2 k. didesnė už VNR	2
Yra	2				
Vario kiekis kepenyse		Normali, tačiau padidėja > 5 k. nuo viršutinės normos ribos DP provokacinio testo metu	2		
Normalus	-1				
< 250 µg/g	1				
> 250 µg/g	2				
Kumbso neigiama hemolizinė anemija (+ didelis vario kiekis kraujo serume)		Rodaninu nusidažę hepatocitai (tik jei kiekybinis vario kiekio nustatymas kepenyse negalimas)			
Nėra	0	Nėra	0		
Yra	1	Yra	1		
Ligą sukeliantys ATP7B geno variantai		Serumo ceruloplazminas			
Nėra	0	> 0,2 g/l	0		
1	1	0,1 – 0,2 g/l	1		
2	4	< 0,1 g/l	2		

VL – Vilsono liga, MRT – magnetinio rezonanso tomografija, VNR – viršutinė normos riba, DP – D-penicilaminas.

Remiantis Europos kepenų tyrimų asociacijos (*angl. European Association for the Study of the Liver, EASL*) 2025 m. gairėmis, Vilsono ligos diagnostika pradedama nuo vyraujančių simptomų įvertinimo bei pagrindinių dviejų laboratorinių tyrimų atlikimo: vario koncentracijos 24 val. šlapime ir serumo ceruloplazmino koncentracijos nustatymo. Šių tyrimų rezultatai, kartu su klinikiniais požymiais, leidžia įvertinti Vilsono ligos tikimybę remiantis Leipcigo kriterijais. Surinkus 4 ir daugiau balų, Vilsono ligos diagnozė patvirtinama ir galima pradėti ligos gydymą. Esant 2–3 balams, liga yra tikėtina – diagnozei patvirtinti yra būtini papildomi tyrimai, tokie kaip kepenų biopsija ar genetinis ištyrimas. Surinkus užtektinai balų ligos diagnozei priimti taip pat galima pradėti gydymą. Jei surenkama 0–1 balas, Vilsono ligos tikimybė yra labai maža (3,4).

Išsamiam neurologinių simptomų įvertinimui sukurta Vieniinga Vilsono ligos vertinimo skalė (*angl. Unified Wilson's Disease Rating Scale, UWDRS*) (47). Ši skalė susideda iš 3 dalių: I-oje dalyje įvertinama paciento sąmonė (1 punktas vertinamas 0–3 balais), II-oje dalyje vertinamos kasdienės gyvenimo veiklos (*angl. Activities of Daily Living, ADL*) (10 punktų vertinamų 0–4 balais) ir III-oje dalyje – neurologiniai požymiai (34 punktai, maksimalus balų skaičius – 143) (3,28,30).

Dauguma UWDRS punktų buvo sukurti remiantis jau patvirtintomis ir standartizuotomis skalėmis, tokiomis kaip Bartelio indeksas (*angl. Barthel Index*), Vieninga Parkinsono ligos vertinimo skalė (*angl. Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS*) ar Tarptautinė kooperatinė ataksijos vertinimo skalė (*angl. International Cooperative Ataxia Rating Scale, ICARS*), siekiant įvertinti specifiškai Vilsono ligai būdingą heterogenišką fenotipą (3,28,47,48). UWDRS skalė leidžia išsamiai įvertinti paciento būklę diagnozės metu bei jos dinamiką taikant farmakoterapiją. Būklė laikoma pablogėjusi, kai skalės III–ios dalies įvertis padidėja 4 ar daugiau balų arba II–os dalies įvertis padidėja 2 ar daugiau balų (3,30). Skalė buvo sukurta kiekybiškai įvertinti simptomus mokslinių tyrimų metu, todėl išsamus būklės įvertinimas pagal šią skalę reikalauja daug laiko ir kasdieninėje klinikinėje praktikoje naudojamas retai (4).

Kognityviniai sutrikimai, būdingi Vilsono ligai, taip pat gali būti nustatomi taikant standartizuotas skales, tokias kaip Monrealio kognityvinio vertinimo testas (*angl. Montreal Cognitive Assessment, MoCA*) ar protinės būklės mini tyrimas (*angl. Mini Mental State Examination, MMSE*) (4). Šiai ligai dažniausiai būdingas lengvo laipsnio kognityvinis sutrikimas, kuris daugiausiai pasireiškia vykdomųjų funkcijų susilpnėjimu (12,31). Sisteminiuose apžvalgoje, kurios tikslas buvo palyginti MoCA ir MMSE skalių diagnostinį tikslumą, nustatyta, jog daugiau nei 80% tyrimų MoCA buvo tikslesnė už MMSE diagnozuojant lengvą kognityvinį sutrikimą. Taip pat nustatyta, jog MoCA skalė yra jautresnė už MMSE vertinant būtent vykdomųjų funkcijų sutrikimus. Dėl šių priežasčių MoCA skalė yra tinkamesnė lengvam kognityviniam sutrikimui Vilsono ligos metu diagnozuoti (49,50). Kognityvinis sutrikimas nustatomas MoCA skalėje surinkus 25 ar mažiau balų (51).

Vienas iš dažniausių psichiatrinių požymių, nustatomų VL metu, yra depresija. Kaip atrankinė skalė šiam sutrikimui atpažinti ir nustatyti gali būti naudojamas Becko depresijos aprašas II (*angl. Beck Depression Inventory II, BDI-II*) (52,53). Ši skalė pasižymi dideliu jautrumu (84%) ir specifiškumu (90%) atrenkant pacientus su nuotaikos sutrikimais. Surinkus 0–13 balų vertinama, jog pacientas neturi depresijos arba ji yra minimali, 14–19 balų rodo lengvą depresiją, 20–28 – vidutinio sunkumo, o 29 ir daugiau balų – sunkaus laipsnio depresiją (53,54). Svarbu paminėti, jog tik BDI-II skalės nepakanka depresijos diagnozei nustatyti, nes padidėję įverčiai gali būti būdingi ir kitiems psichikos sutrikimams, tokiems kaip nerimo sutrikimo ar suicidinių minčių atvejais. Dėl šios priežasties šis metodas naudojamas kaip atrankinė priemonė depresijai atpažinti (53).

3.5. Gydymas

Diagnozavus VL, gydymas pradedamas nedelsiant bei tęsiamas visą gyvenimą. Pagrindinis farmakoterapijos tikslas – sumažinti vario pasisavinimą iš žarnyno ar pašalinti iš organizmo perteklinį vario kiekį su šlapimu bei užkirsti kelią tolimesniam jo kaupimuisi organuose.

Gydymas turėtų būti tęsiamas nepertraukiamai, net ir nėštumo metu. Vienintelė priežastis nutraukti gydymą – kepenų transplantacija. Farmakoterapija susideda iš dviejų etapų – pradinio, kurio metu aktyviai šalinamas perteklinis varis, ir palaikomojo, kurio metu, ligai stabilizavusis, vaistų dozė sumažinama, siekiant išvengti vario trūkumo (3,15,35).

3.5.1. Mityba

Rekomenduojamas su maistu suvartojamo vario kiekis per dieną sveikiems žmonėms yra 1,3 mg/d moterims ir 1,6 mg/d vyrams. Vilsono liga sergantiems pacientams rekomenduojama dieta su sumažintu vario kiekiu, tačiau tikslios dienos normos nėra nustatytos. Pacientams patariama vengti didelį vario kiekį turinčių produktų, ypač jūros gėrybių (vėžiagyvių) ir kepenų, taip pat riešutų, juodojo šokolado ar grybų (3,35,55). Šios dietos rekomenduojama laikytis pradėjus farmakoterapinį VL gydymą, ypač pirmuosius metus, kol stabilizuosis ligos simptomai. Svarbu paminėti, jog pasisavinti varį galima ne tik per maistą, bet ir vandenį ar vario turinčius virtuvės reikmenis (3,14,55).

3.5.2. Chelatiniai preparatai

Chelatiniai preparatai yra pagrindinis farmakologinis Vilsono ligos gydymas. Šie vaistai jungiasi su laisvuju variu ir perteklinį jo kiekį iš audinių pašalina su šlapimu. Pagrindiniai farmakoterapijai naudojami preparatai yra D-penicilaminas (DP) ir trientinas (14,22).

D-penicilaminas yra dažniausiai skiriamas pirmos eilės vaistas VL gydymui. Šis preparatas veikia dviem mechanizmais: skatina vario pasišalinimą su šlapimu ir tuo pačiu metu stimuliuoja kepenų metalotioneino gamybą, kuris neutralizuoja toksišką laisvąjį varį ir apsaugo hepatocitus nuo oksidacinio streso (13,25). DP skiriamas simptominiams pacientams, nepriklausomai nuo ligos formos, pradiniam ir palaikomajam VL gydymui. Pradiniame gydymo etape skiriama 250–500 mg/d D-penicilamino, kas savaitę didinant dozę po 250 mg, kol pasiekiamas 1000–1500 mg/d vaisto kiekis. Vaikams skiriama D-penicilamino dozė yra 20 mg/kg/d. Paros vaisto kiekis turi būti suvartojamas per 2–3 kartus, 1 val. iki arba 2 val. po maisto. Palaikomojo gydymo metu DP dozė sumažinama iki 750–1000 mg/d, siekiant išvengti per didelio vario kiekio pašalinimo iš organizmo (3,4,15). Svarbu paminėti, jog D-penicilaminas taip pat skatina piridoksino (vit. B6) pasišalinimą su šlapimu, todėl taikant DP terapiją, kartu reikėtų skirti ir 25–50 mg/d vitamino B6. DP farmakoterapija yra veiksmingesnė pacientams su hepatine, nei neurologine ligos forma – hepatiniai simptomai gydymo metu sumažėja daugiau nei 90% pacientų, dažniausiai po pirmųjų 6–12 mėnesių, tuo tarpu neurologinių požymių pagerėjimas stebimas tik po 1–3 metų ir tik apie 50–60% atvejų (4,22,56). Neurologinės VL formos metu, pradėjus gydymą, simptomai gali ne tik nesumažėti, bet kai kuriais atvejais net paūmėti. Paradoksalus neurologinis pablogėjimas, dažniausiai atsirandantis per pusę

metų nuo chelatininių preparatų paskyrimo, stebimas 14% visų VL atvejų ir beveik 22% neurologine VL forma sergančių pacientų bei daliai jų gali būti negrįžtamas. Manoma, jog šis fenomenas susijęs su staigiu laisvojo vario kiekio padidėjimu kraujyje pradėjus gydymą. Su ceruloplazminu nesusijungęs varis, patekęs į centrinę nervų sistemą, sukelia ląstelėse oksidacinį stresą ir pažeidžia smegenų audinius, taip sukeldamas neurologinių simptomų paūmėjimą. Siekiant išvengti neurologinio pablogėjimo, taikoma „lėta pradžia – lėtas titravimas“ (*angl. „start low, go slow“*) taktika, kurios metu farmakoterapija pradeda mažomis dozėmis ir yra didinama pamažu iki rekomenduojamos vaisto dozės per parą (3,35,56–59). DP taip pat susijęs su kitomis nepageidaujamomis reakcijomis, dėl kurių net 30% pacientų nutraukia šio vaisto vartojimą. Pasireiškus šalutiniams poveikiams, tokiems kaip anafilaksija, sunki trombocitopenija ar neutropenija, glomerulonefritas ar miastenija, vaisto vartojimas turi būti nutrauktas ir gydymas pratęstas antros eilės vaistais (1,35,56).

Trientinas, alternatyvus chelatinis preparatas, buvo sukurtas kaip antros eilės vaistas pacientams, netoleruojantiems D-penicilamino. Vis dažniau trientinas pasirenkamas ir kaip pirmos eilės vaistas pradiniam gydymo etape. Jis yra toks pat veiksmingas, kaip ir DP, tačiau turi mažiau šalutinių poveikių ir net 4 kartus rečiau nutraukiamas nei DP. Be to, šis vaistas rečiau sukelia paradoksinį neurologinį pablogėjimą nei D-penicilaminas (4,15,25,56). Šiuo metu egzistuoja dvi trientino formos – trientino dihidrochloridas (trientino-2HCl) ir trientino tetrahydrochloridas (trientino-4HCl). Suaugusiems gydymo metu trientino-2HCl dozė didinama etapiškai iki 750–1600 mg per parą, o vaikams pradiniam gydymui skiriama 20 mg/kg/d vaisto, palaikomajam – 10–15 mg/kg per parą. Pažymėtina, jog toks pats trientino-4HCl veiksmingumas pasiekiamas mažesnėmis dozėmis nei trientino-2HCl. Paros dozė turi būti suvartojama per 2–4 kartus, laikantis 1–2 val. intervalų tarp maisto (3,56,59). Svarbu paminėti, jog trientinas sudaro kompleksus ne tik su variu, bet ir su geležimi, todėl ilgalaikio gydymo metu vaistas gali sukelti geležies stokos anemiją. Geležies papildai padeda išvengti šios komplikacijos, tačiau, dėl geležies ir trientino junginio nefrotoksiškumo, turi būti vartojami atskirai nuo vaistų (25,56,60).

3.5.3. Cinko preparatai

Kita vaistų grupė, naudojama VL gydymui, yra cinkas. Patekęs į virškinamojo trakto enterocitus, cinkas stimuliuoja metalotioneino sintezę. Šis baltymas susijungia su laisvuoju variu, esančiu enterocituose, ir ten yra kaupiamas. Tokiu būdu su maistu patekęs varis nepatenka į portinę sistemą ir kepenis. Atsinaujinant enterocitams, juose sukauptas varis pašalinamas per žarnyną su išmatomis. Cinkas taip pat turi įtakos ir hepatocituose esančio metalotioneino sintezei, taip sumažindamas žalingą laisvo vario poveikį kepenims (4,61).

Cinko druskos skiriamos kaip pirmos eilės gydymas labai mažiems vaikams, asimptominiais pacientams bei nėščiosioms. Cinkas taip pat gali būti naudojamas palaikomojo gydymo metu po pradinės farmakoterapijos chelatoriais. Vis dėlto, cinko monoterapija pacientams, sergantiems kepenų ciroze, nerekomenduojama (3,4,15,61). Monoterapijos metu svarbu stebėti kepenų fermentų aktyvumą, o jam padidėjus – pradėti gydymą chelatiniais preparatais. Tang *et al.* atliktas tyrimas parodė, jog simptominiams pacientams pirmos eilės gydymui skirtas cinkas yra toks pat veiksmingas kaip D-penicilaminas bei yra geriau toleruojamas. Tačiau toks cinko skyrimas išlieka prieštaringas, ypač pacientams, kurie turi žymų kepenų pažeidimą (3,35,61). Dėl klinikinių tyrimų stokos, vieningo susitarimo dėl kombinuoto gydymo su chelatoriais nėra. Vis dėlto, taikant tokią farmakoterapiją svarbu vaistus vartoti bent 3 valandų intervalais, siekiant išvengti galimos jų sąveikos (3,4,14). VL gydymui naudojamas cinko acetatas, cinko sulfatas ar cinko gliukonatas. Rekomenduojama dozė suaugusiems yra 150 mg/d, jaunesniems nei 5 metų vaikams – 25 mg/d. Cinko paros dozė turi būti suvartojama per 2–3 kartus, 1 valanda prieš arba 2 valandos po maisto. Vartojant cinko preparatus šalutiniai poveikiai nustatomi apie 10% žmonių. Dauguma jų būna nesunkūs ir dažniausiai pasireiškia virškinamojo trakto sutrikimais: skrandžio sudirginimu, pykinimu, epigastriumo skausmu ar gastritu (3,4,35).

3.5.4. Gydymo efektyvumas

Gydymo efektyvumas, vartojant chelatorius ar cinko preparatus, turi būti monitoruojamas bent 1–2 kartus per metus. Gydymo sekimo tikslas – įvertinti, ar skiriamos vaistų dozės yra pakankamos ir ne per didelės, užtikrinti, jog pacientas laikosi paskirto gydymo režimo ir laiku pastebėti vaistų sukeliamus šalutinius poveikius. Nustatant gydymo efektyvumą vertinami paciento simptomai bei laboratoriniai tyrimai, tokie kaip kepenų fermentų aktyvumas, bendras kraujo tyrimas, inkstų funkcija ar vario koncentracija 24 val. šlapime (3,4,22).

Farmakoterapijos efektyvumo vertinimas bei vaisto dozių korekcija atliekama pagal vario kiekį 24 val. šlapime. Gydymo pradžioje, vartojant chelatinis preparatus, pašalinamo vario kiekis su šlapimu gali viršyti 1000 µg/24 val. Palaikomojo gydymo metu vario kiekis sumažėja ir turėtų siekti apie 150–500 µg/24 val. šlapime. Tuo tarpu taikant gydymą cinko preparatais, vario koncentracija paros šlapime neturėtų viršyti 100 µg/24 val., kadangi cinkas riboja vario patekimą į kraujotaką ir neskatina vario išskyrimo per inkstus. Jei palaikomojo gydymo metu vario koncentracija, prieš tai buvusi rekomenduotinių normų ribose, padidėja >500 µg/24 val. šlapime, tai gali indikuoti apie gydymo režimo nesilaikymą, skiriamą per mažą vaisto dozę ar esantį ŪKN (3,4,59). Jei vario koncentracija šlapime, taikant chelatinis preparatus, yra mažesnė nei 100 µg/24 val. (skiriant cinko preparatus – < 20 µg/24 val.) bei nustatomos mažos serumo ceruloplazmino ir

bendrojo vario koncentracijos, tai gali rodyti per agresyvų gydymą ir per didelį vario pašalinimą iš organizmo. Vario trūkumas gali sukelti sideroblastinę anemiją ir neutropeniją, kurios, koregavus VL gydymą, yra grįžtamos. Taip pat gali būti pažeidžiama ir nervų sistema – pasireikšti sensomotorinė polineuropatija, nugaros smegenų mielopatija, demielinizacija ar net traukuliai (4,62). Gydymo veiksmingumas palaikomojo etapo metu taip pat gali būti vertinamas nustatant trečios dienos vario koncentraciją paros šlapime po 2 dienų pertraukos nevartojant chelatorių preparatų – vario koncentracija neturėtų viršyti 100 µg/24 val. šlapime (3,59).

3.5.5. Simptominis gydymas

Be pagrindinio VL gydymo chelatiniais ar cinko preparatais, ligos eigoje skiriamas ir simptominis gydymas. Šio gydymo teigiamą poveikį ne visada gali būti lengva atskirti nuo simptomų gerėjimo dėl pagrindinio VL gydymo ar gydymo efekto nebuvimo dėl būklės sunkėjimo ligai natūraliai progresuojant (22). Pagrindiniai neurologiniai simptomai, kuriems gali būti skiriamas simptominis gydymas, yra tremoras, distonija ar parkinsonizmas. Tremoro simptominis gydymas priklauso nuo šio požymio tipo – pasireiškiant posturaliniam tremorui, skiriamas pirmos eilės gydymas propranololiu, nustatant parkinsoninį ramybės tremorą, skiriami dopamino agonistai, o esant tremorui, atspariam gydymui, gali būti skiriami benzodiazepinai (28,63). Distonija gali būti gydoma anticholinerginiais vaistais (triheksifenidiliu), baklofenu, benzodiazepinais ar botulino toksino injekcijomis. Parkinsonizmo simptomams sumažinti VL metu rekomenduojama skirti dopamino agonistus, tokius kaip ropinirolį, ar levodopos preparatus. Svarbu paminėti, jog levodopa gali būti efektyvi ne visiems Vilsono ligos pacientams dėl galvos smegenyse ligos eigoje susidariusios dopamino presinaptinių receptorių pažeidos. Esant sunkiems bei gydymui atspariems simptomams, gydymui gali būti taikoma gilioji smegenų stimuliacija (27,28). Pasireiškiant dizartrijai ar disfagijai gali būti taikoma logoterapija, esant eisenos sutrikimams ar galūnių ataksijai paskiriama kineziterapija ar ergoterapija (3,4,63).

Taikant pagrindinį VL farmakoterapinį gydymą, būklė pagerėja tik apie trečdaliui pacientų su psichiatrine simptomatika. Dėl šios priežasties yra skiriamas papildomas simptominis gydymas priklausomai nuo vyraujančios psichiatrinės klinikos. Simptominis psichiatrinių požymių gydymas VL metu gali kelti iššūkių dėl skiriamų vaistų galimos pažeidos kepenims ar rizikos sukelti neurologinės būklės pablogėjimą (4,22,32). Nuotaikos sutrikimams gydyti gali būti skiriami selektyviųjų serotonino reabsorbcijos inhibitorių (SSRI), serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitorių (SNRI) ar triciklių antidepresantų grupės vaistai. VL metu depresijos simptomams mažinti svarbu neskirti antidepresantų, kurie turi didelę kepenų pažeidos riziką, pavyzdžiui, amitriptilino ar duloksetino. Esant sunkiai ligos eigai ir pasireiškiant sunkiems manijos epizodams ar psichozėms,

pacientams gali būti skiriami antipsichotikai. Pažymėtina, jog dalis antipsichotinių vaistų gali ne tik sukelti papildomą pažeidimą kepenims, bet ir pasunkinti jau esamus ekstrapiramidinius simptomus. Pirmos eilės neuroleptikai, skiriami VL sergantiems pacientams, yra kvetiapienas ir klozapinas. Svarbu paminėti, jog klozapinas turėtų būti skiriamas tik labai sunkių ar gydymui atsparių būklių atvejais, nes šis vaistas gali sukelti leukopeniją, kurios rizika taip pat padidėja skiriant chelatininius preparatus (14,22,31,32).

3.5.6. Kepenų transplantacija

Kepenų transplantacija yra vienintelė Vilsono ligos intervencija, galinti atkurti normalų vario metabolizmą kepenyse. Pagrindinės indikacijos atlikti kepenų transplantaciją, sergant VL, yra dekompensuota kepenų cirozė, atspari farmakoterapijai, ir ŪKN. Nustatyta, jog ŪKN mirštamumas be kepenų transplantacijos siekia net 80%–99% (3,4,64). Norint įvertinti kepenų transplantacijos poreikį, taikomas Vilsono indeksas (*angl. New Wilson Index*), kuris susideda iš laboratorinių tyrimų – bilirubino kiekio, INR, AST, trombocitų skaičiaus ir albumo kiekio kraujyje. Surinkus ≥ 11 balų – mirštamumas be intervencijos yra itin didelis, todėl tai yra laikoma indikacija kepenų transplantacijai (4,25).

Ilgalaikiai tyrimai rodo, jog VL pacientų išeitys po kepenų transplantacijos yra labai geros – išgyvenamumas siekia 80,5%–87,5% po 3, 5 ir 10 metų. Svarbu paminėti, jog atlikti tyrimai nustatė tik pacientų su hepatine VL forma išeitis. Kepenų transplantacija, esant neuropsichiatriniais simptomams be pažengusio kepenų pažeidimo požymių, išlieka diskutuotina dėl trūkstamų išsamesnių mokslinių tyrimų. EASL gairės nurodo, jog kepenų transplantacijos atlikimas neuropsichiatrinės VL formos metu yra sprendžiamas individualiai tik tais atvejais, kai sunkūs neurologiniai simptomai yra atsparūs farmakoterapijai (3,15,64,65).

3.6. Vilsono ligos prognozė ir pacientų gyvenimo kokybė

Anksti diagnozavus ir tinkamai paskyrus gydymą, Vilsono ligos išgyvenamumas yra panašus į bendros populiacijos. Pagrindiniai veiksniai, lemiantys blogas kliniškes išeitis, yra paskirtos per mažos vaistų dozės, pacientų gydymo režimo nesilaikymas bei vėlyva diagnozė. Be to, neuropsichiatrinė ligos pradžia yra susijusi su didesne 10 metų mirtingumo rizika (21%) nei pacientų, kuriems nepasireiškė minėti simptomai (4%). Manoma, jog neuropsichiatriniai simptomai yra labiau susiję su gydymo režimo nesilaikymu ar labiau pažengusia liga ir didesniu kepenų pažeidimu. Negydoma liga per trumpą laiką negrįžtamai pažeidžia organus ir baigiasi mirtimi (4,5,66).

Priešingai nei išgyvenamumas, VL pacientų gyvenimo kokybė, lyginant su bendrąja populiacija, yra ženkliai prastesnė. Atlikti tyrimai nustatė, jog pacientai su neurologine VL forma

pasižymi blogesne gyvenimo kokybe nei pacientai, sergantys hepatine VL liga. Svarbu pabrėžti, jog prastesnė gyvenimo kokybė nustatoma ne tik Vilsono liga sergantiems, bet ir pas pacientų šeimos narius (5,67,68).

4. KLINIKINIŲ ATVEJŲ APRAŠYMAI

4.1. Atvejis A

50 metų pacientas 2010 m. pradžioje planine tvarka stacionarizuotas į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) hepatologijos – gastroenterologijos skyrių dėl pasikartojančių skausmų po dešiniuju šonkaulių lanku. Remiantis ligos ir gyvenimo anamneze, vyras pilvo skausmais skundžiasi nuo 1995 metų, 1996 m. histologinis kepenų tyrimas nustatė granuliominį hepatitą, o pakartotinis tyrimas 2006 m. nustatė lėtinį idiopatinį hepatitą. 1995–2010 metų laikotarpiu stebėtas nuolatinis kepenų fermentų didėjimas nepaisant gydymo hepatoprotektoriais.

Hospitalizacijos metu atliktuose kraujo tyrimuose stebėtas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (AST 95 U/L, ALT 142 U/L, GGT 548 U/L). Žinant, jog paciento brolis 2009 m., būdamas 52 metų, mirė dėl Vilsono ligos, o sūnėnui buvo nustatyta Vilsono ligos geno mutacija, pacientui atliktas serumo bendro vario bei ceruloplazmino koncentracijos nustatymas, kuris buvo normos ribose (bendras varis 14,9 μ mol/l, ceruloplazminas 0,34 g/l). Atlikus kepenų biopsiją diagnozuotas steatohepatitas ir III–IV laipsnio kepenų fibrozė bei paskirtas gydymas hepatoprotektoriais.

Atliekant reguliarius laboratorinius bei vaizdinius tyrimus, 2010 m. pabaigoje buvo pastebėtas baltymo alfa fetoproteino didėjimas (sausio mėn. 19,8 → spalio mėn. 41 kU/l) bei, lyginant su 2009 m., neigiama kepenų parenchimos dinamika (stebimi daugybiniai didėjantys židiniai bei 40x15 mm darinys). Siekiant diferencijuoti kepenų darinį tarp hepatoceliulinės karcinomos ir regeneracinio mazgo, buvo atlikta kepenų biopsija – nustatyta aktyvi kepenų cirozė, rasta židininė vario depozicija periseptaliniuose ir centrolobuliniuose hepatocituose. Oftalmologo konsultacijos metu taip pat rasti pradiniai Kaizer-Fleischer žiedai ragenose. Laboratoriniai tyrimai nustatė ženkliai padidėjusį GGT kiekį (326 U/L), nežymiai padidėjusį kepenų fermentų aktyvumą (AST 52 U/L, ALT 63 U/L), tačiau serumo bendro vario ir ceruloplazmino sumažėjimo nestebėta (bendras varis 18,51 μ mol/l, ceruloplazminas 0,28 g/l). Remiantis laboratoriniais, histologiniais ir vaizdiniais tyrimais pacientui diagnozuota Vilsono liga bei paskirtas gydymas D-penicilaminu.

Nuo diagnozės nustatymo iki pat 2020 m. buvo reguliariai atliekami kraujo ir instrumentiniai tyrimai: liga išliko stabili, pacientas neišreiškė naujų nusiskundimų, vartojo D-penicilaminą (1000 mg/d) bei dėsningai lankėsi pas gydytoją gastroenterologą. Tačiau 2021 m. fiksuotas laipsniškas kepenų fermentų aktyvumo didėjimas, kuris 2024 m. gruodžio mėn. tapo 3

kartus didesnis nei viršutinė normos riba (AST 106 U/L, ALT 140 U/L). Tą patį mėnesį atliktoje VEGDS užfiksuotos stemplės venų varikozės F0–F1, nurodančios aktyvią kepenų cirozę. Stebint neigiamą laboratorinių bei vaizdinių tyrimų dinamiką nuspręsta koreguoti gydymą – pacientui papildomai skirti cinko preparatai bei padidinta D-penicilamino dozė (cinko preparatai 250 mg/d, DP 1250 mg/d). Pakartotinės kepenų biopsijos metu 2025 m. nustatyta aktyvi kepenų cirozė su steatoze, vario depozitų hepatocituose nestebėta (galimai dėl židininės vario depozicijos).

Dėl progresuojančios ligos, 2025 m. vasarą 65 metų pacientas buvo konsultuotas gydytojo neurologo. Objektyvaus neurologinio ištyrimo metu nustatytas tik nežymus posturalinis rankų tremoras, kuris paryškėjo sparnų plakimo (*angl. „wing-beating“*) pozijoje.

2025 m. rugpjūčio mėn. taip pat buvo atliktas genetinis tyrimas Sanger sekoskaita, kuris nustatė, jog pacientas yra ATP7B geno patogeninio H1069Q varianto nešiotojas viename alelyje (NM_000053.4:c.3207C>A, NP_000044.2:p.(His1069Gln)).

Stebint išliekančius aukštus kepenų pažeidimo rodiklius, gydytojų konsiliumo metu buvo nuspręsta pakeisti paciento gydymą iš D-penicilamino į trientino tetrahydrochloridą, kurį pacientas pradėjo vartoti 2025 m. rugpjūtį. Pradinė trientino tetrahydrochlorido dozė buvo 300 mg/d, kuri per 2 mėn. padidinta iki 600 mg. Pacientas gydymą toleravo gerai, šalutinių reiškinių neatsirado, tačiau dinamikoje padidėjo kepenų fermentų aktyvumas (AST 94 → 139 U/L, ALT 102 → 158 U/L). Naujo gydymo laikotarpiu vario kiekis paros šlapime padidėjo dvigubai: 2025-09-03 97,8 µg/24 val. → 2025-11-10 202 µg/24 val. (tyrimas atliktas vartojant trientiną). Praėjus 5 mėn. nuo gydymo koregavimo ir sumažinus trientino dozę iki 450 mg, pasiekta stabili paciento būklė, stebimas kepenų fermentų aktyvumo sumažėjimas (AST 81 U/L, ALT 82 U/L), alfa fetoproteinas, bendras serumo varis ir ceruloplazminas išliko normos ribose.

4.2. Atvejis B

36 metų pacientė 2018 m. sausio mėn. planine tvarka hospitalizuota į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Nervų ligų skyrių dėl pablogėjusios eisenos, dažnų griuvimų, sustiprėjusio epizodinio galvos, rankų ir kojų drebėjimo, dešinės plaštakos spazmų, kairės kojos tempimo, kalbos ir kalbėjimo sutrikimo, silpnėjančios atminties.

Pirmieji laboratorinių tyrimų pokyčiai nustatyti 2012 m. – epizodiškai buvo randamas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (didžiausias nustatytas AST – 94 U/L, o ALT – 133 U/L), tačiau simptomus pacientė pradėjo jausti tik nuo 2015 m. (33 metų) – atsirado epigastriumo skausmas. VUL SK gastroenterologai VOE metu nustatė kepenų cirozę, tačiau padidėjusio kepenų fermentų aktyvumo tuo metu nebuvo fiksuota. Nustačius Kaizer-Fleisher žiedus abipus akyse ir žemą serumo bendro vario (6,89 µmol/l) ir ceruloplazmino (0,09 g/l) kiekį kraujyje įtarta Vilsono liga. 2015 m.

pabaigoje, nustačius vario depozitus kepenų biopsijos metu, patvirtinta VL diagnozė ir inicijuotas gydymas 500 mg/d D-penicilaminu. 2016 m. pradžioje pacientė buvo nukreipta genetiko konsultacijai, atlikus genetinį ištyrimą nustatytas ATP7B geno homozigotinis H1069Q variantas. Pacientė tais pačiais metais, progresuojant neurologiniai simptomatikai, buvo konsultuota neurologo, apžiūros metu stebėtas tremoras galvoje, rankose ir kojose, galūnių bradikinezė, koordinacijos sutrikimas, kairiųjų galūnių distonijos elementai, pakitusi kalba. Atsižvelgiant į dominuojančią neurologinę simptomatiką, buvo nuspręsta padidinti D-penicilamino dozę iki 1250 mg/d, tačiau pacientės būklė dar labiau pablogėjo, todėl dozė buvo sumažinta iki 1000 mg/d, paskirtas papildomas simptominis gydymas levodopos preparatais (450 mg/d) ir propranololiu (80 mg/d). 2017 m. pradžioje pacientei taip pat buvo diagnozuota depresija, tačiau psichiatro paskirtų vaistų nevartojo, nes sertralinas sukėlė alergiją, o bromazepamas ir escitalopramas – pykinimą. 2017 m. pabaigoje pacientei pradėjo blogėti rega, didėti rankų tremoras, sutriko eiseną.

2018 m. sausio mėn. hospitalizacijos metu atlikus neurologinį ištyrimą fiksuota skanduota kalba, rinolalija, sulėtintos fragmentuotos akių sakados, KF žiedai abipus akyse. Stebėtas nepastovus, veiksmo metu stiprėjantis galvos bei liemens tremoras, posturalinis abiejų rankų tremoras, ryškesnis kairėje rankoje, ramybės kairiųjų galūnių tremoras. Laikant pakeltas rankas stebėti kairės plaštakos pirštų bei nepriklausomi nuo padėties kairės pėdos distoniniai judesiai. Taip pat nustatytas kairiųjų galūnių rigidiškumas bei visų galūnių bradikinezė, žymesnė kairėje. Rombergo pozoje pacientė buvo nestabili, vyraavo ataksinė eiseną su kairės kojos distonine poza, ryškėjančia einant ilgesnius atstumus.

Dėl progresuojančios neurologinės simptomatikos D-penicilamino dozė pakartotinai padidinta iki 1500 mg/d, skirti cinko preparatai, B grupės vitaminai. Pacientė teigiamą vaistų efektą jautė 7 mėnesius. Tačiau, 2018 m. rugsėjo mėnesį atlikus laboratorinius tyrimus, pastebėtas žymus serumo bendro vario kiekio mažėjimas (02-27 2,00 $\mu\text{mol/l}$ $\rightarrow$ 05-17 0,27 $\mu\text{mol/l}$ $\rightarrow$ 09-13 $<0,10$ $\mu\text{mol/l}$) bei ženkliai padidėjusi vario koncentracija paros šlapime – 1734 $\mu\text{g}/24$ val. (tyrimas atliktas vartojant DP). Įtartas D-penicilamino perdozavimas, todėl vaisto dozė buvo sumažinta iki 1250 mg/d. Po 4 mėn. atlikti pakartotiniai tyrimai – nustatytas padidėjęs serumo bendras varis bei sumažėjusi vario koncentracija paros šlapime (1135 $\mu\text{g}/24$ val.).

Per metus laiko nuo sumažintos D-penicilamino dozės pacientės neurologinė būklė progresavo – paryškėjo veiksmo tremoras, kairėje rankoje nebegalėjo išlaikyti daiktų, sustiprėjo galūnių distonija, tapo sunkiau kalbėti, labai pablogėjo atmintis, dėmesio koncentracija, koordinacija, padaugėjo griuvimų. 2019 m. rugsėjo mėn. stacionarinio gydymo VUL SK Nervų ligų skyriuje metu pakartotinai diagnozuota depresija, rekomenduotas gydymas, tačiau gydymo pacientė atsisakė. Atliktas MMSE nenustatė kognityvinių sutrikimų (28 balai).

2020–2021 m. laikotarpiu pacientė toliau vartojo 1250 mg/d D-penicilamino. Moteris nurodė, jog vis labiau prastėja atmintis bei dėmesio koncentracija. Paskirtas pramiracetamas (1200 mg/d) simptomatiką pagerino tik trumpam laikui. Taip pat nutrauktas cinko vartojimas, dėl nustatytos per didelės jo koncentracijos kraujyje. Dėl tuo pačiu laikotarpiu ryškėjančių parkinsonizmo simptomų levodopos dozė padidinta iki 800 mg/d. 2021 m. atliktas galvos smegenų MRT tyrimas neigiamos dinamikos nuo 2017 m. nenustatė: T2 ir FLAIR sekose vidurinėse smegenyse nustatyti hiperintensiniame fone esantys hipointensiniai signalai raudonuosiuose branduoliuose ir juodojoje medžiagoje, blyškiuosiuose kamuoliuose, taip pat hiperintensinis signalas tilto dangtyje (*lot. tegmentum pontis*).

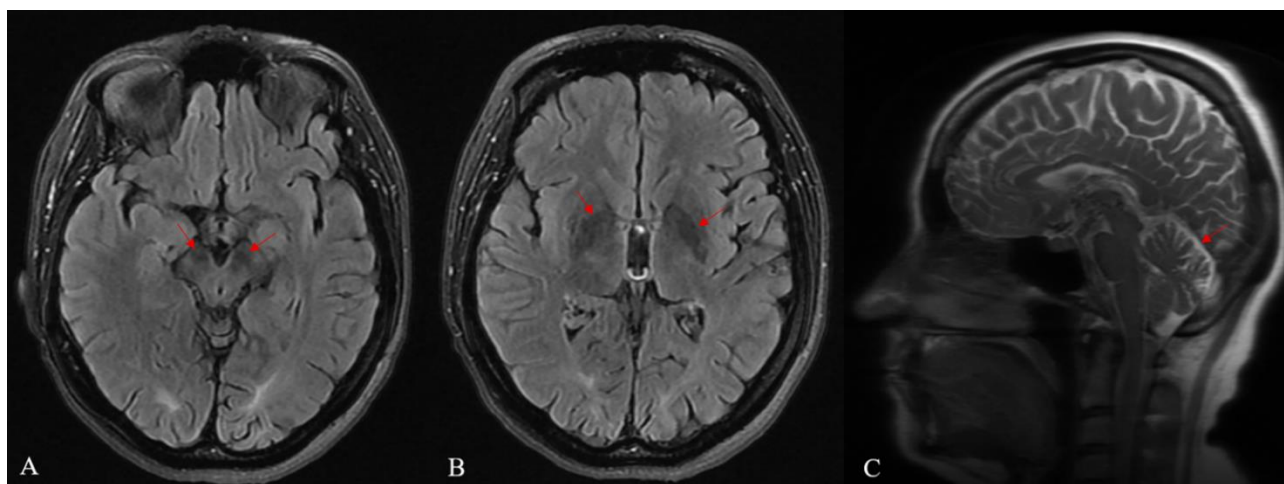
2021 m. pabaigoje dėl pacientės mėnesį nevartoto D-penicilamino neurologinė būklė stipriai pablogėjo, siekta koreguoti gydymo planą ir skatinti pacientę laikytis gydymo režimo, tačiau ateinančius metus situacija negerėjo – atsirado žastų mioklonijos, buvo stebimas išreikštas posturalinis abiejų rankų tremoras. Nuspręsta padidinti vaistų dozes: levodopos iki 1000 mg/d, propranololio iki 120 mg/d ir D-penicilamino iki 1500 mg/d. Didesnės propranololio dozės pacientei sukėlė priepuolius su sąmonės netekimu, todėl šis vaistas buvo nutrauktas. Nepaisant 6 mėn. vartotos didesnės DP dozės, pacientės neurologinė būklė progresavo – fiksuotas žymesnis kairės rankos nevikrumas, tremoras, padidėjęs kairiųjų galūnių ridigiškumas, dar labiau pasunkėjo dizartrijs. Taip pat, pirmą kartą nuo diagnozės nustatymo, 2022 m. pabaigoje, stebėtas kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas – AST 81 U/L ir ALT 90 U/L. Atlikus vario koncentracijos paros šlapime tyrimą nustatytas ženkliai padidėjęs vario išsiskyrimas: 1427 µg/24 val. (vartojant DP). Sumažinus D-penicilamino dozę iki 1250 mg/d bei stebint vis dar padidėjusį vario išsiskyrimą (>1200 µg/24 val. paros šlapime), nuspręsta paskirti 1000 mg/d DP.

2023 m. birželio mėnesį pacientė 3 savaites buvo nutraukusi D-penicilamino vartojimą. Atnaujinus gydymą, buvo paskirta 1000 mg/d dozė. Moteris teigė, jog būklė yra pagerėjusi: sumažėjo galūnių mioklonijos, pykinimas, nebeliko vėmimo. Laboratoriniai tyrimai nustatė teigiamą biocheminių rodiklių dinamiką (AST, ALT ir bendro bilirubino kiekiai normos ribose). Tuo pačiu metu atliktas galvos smegenų MRT nenustatė jokių pokyčių lyginant su 2021 m. MRT tyrimu. Metus laiko pacientės būklė išliko stabili.

2024 m. pavasarį pacientei savavališkai nutraukus D-penicilamino vartojimą 2,5 mėn., neurologinė bei hepatinė būklės ženkliai pablogėjo. Laboratoriniai tyrimai nustatė padidėjusius kepenų pažeidimo rodiklius – AST 96 U/L, ALT 195 U/L, GGT 58 U/L. Neurologinio ištyrimo metu birželio mėn. nustatytas padidėjęs galūnių rigidiškumas bei tremoras, kairės rankos nevikrumas, ženkliai padidėjusios galūnių mioklonijos (žymesnės kairėse galūnėse). Galvos smegenų MRT tyrimas taip pat nustatė naujus smegenėlių atrofijos požymius (1 pav.). Per ateinančius pusę metų simptomai nelengvėjo. Pacientė dar kartą buvo nutraukusi farmakoterapinį gydymą, todėl kepenų

pažeidimas vystėsi toliau: VOE metu nustatyta naujai atsiradusi splenomegalija, pažengusi kepenų cirozė, pirmą kartą nuo ligos pradžios nustatytas padidėjęs alfa fetoproteinas (49,3 kU/L).

Nuo 2025 m. pacientės būklė išlieka sunkiai koreguojama. Nors kepenų pažeidimo rodikliai stabilizavosi, neurologiniai simptomai kinta nepriklausomai nuo farmakoterapijos. Mažesnės DP dozės (1000 mg/d) skatina normalų vario išsiskyrimą 24 val. šlapime (222 $\mu\text{g}/24$ val. (tyrimas atliktas vartojant DP)), tačiau neurologinė būklė dinamikoje progresuoja. Paskyrus didesnę DP dozę (1250 mg/d), stebimas didesnis vario išsiskyrimas iš organizmo (1020 $\mu\text{g}/24$ val. $\rightarrow$ 700 $\mu\text{g}/24$ val. $\rightarrow$ 577 $\mu\text{g}/24$ val.), tačiau pacientės neurologiniai simptomai palengvėja tik porai mėnesių. Dėl būklės nepastovumo moteriai atsirado prislėgta nuotaika, didelis nerimastingumas bei stresas, panikos atakos. Pacientė toliau sekama neurologų ir gastroenterologų. Gydytas koreguojamas atsižvelgiant į pacientės simptomatiką. Vis dėlto, sėkmingas gydymo procesas priklauso ir nuo pacientės bendradarbiavimo bei reguliaraus vaistų vartojimo, kuris pacientei iki šiol kelia sunkumų.



1 pav. Galvos smegenų MRT (2024 06 07). A – aksialinė plokštuma, FLAIR seka; hipointensinis signalas juodosios medžiagos projekcijoje (raudonos rodyklės). B – aksialinė plokštuma, FLAIR seka; hipointensinis signalas abipus blyškiųjų kamuolių projekcijoje (raudonos rodyklės). C – sagitalinė plokštuma, T2 seka; smegenėlių atrofija (raudona rodyklė).

4.3. Atvejis C

28 metų pacientas 2023 m. kovo mėn. konsultuotas Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) judėjimo sutrikimų kabinete dėl ryškėjančio rankų drebėjimo valgant, neaiškos ir neartikuluotos kalbos, apsunkinto maisto rijimo, sulėtėjimo, apatiškumo ir vangumo.

Pirmieji neurologiniai simptomai atsirado 2022 m., pacientui esant 27 m., tačiau kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas fiksuotas jau nuo 2014 m. (19 metų). Pacientas detaliau nesityrė, tuo metu piktnaudžiavo alkoholiu bei psichoaktyviomis medžiagomis (PAM) ir tik 2020 m. spalio mėn.

buvo konsultuotas gastroenterologo – rasti padidėję AST (86 U/L), ALT (105 U/L), ŠF (176 U/L), GGT (239 U/L) kiekiai, vidaus organų echoskopijos metu nustatyta splenomegalija. Pacientas detaliau taip pat nesityrė, išvyko studijuoti, vartojo PAM. 2021 m. pradžioje vyras pradėjo jausti nerimą, išsivystė sunki nemiga, pasidarė sunku mokytis, pacientas tapo emociškai nestabilus, lėtesnis, jautė nuovargį, didelę baimę (paranoją). 2021 m. birželį dėl psichozės skubos tvarka hospitalizuotas į Respublikinę Vilniaus psichiatrijos ligoninę, kur diagnozuota šizofrenija bei paskirtas gydymas neuroleptikais – aripiprazoliu per os ir injekciniu depo po 400 mg kas 28 d., kvetiapiu 200 mg ir triheksifenidiliu 6 mg/d. 2022 sausio mėn. gydytas dėl apsinuodijimo alkoholiu, vėliau pas toksikologus nesilankė, piktnaudžiavimą alkoholiu neigė. Metų eigoje pacientas pastebėjo, jog tampa vis labiau lėtesnis, atsirado rankų drebinimas, sutriko kalba, yra apatiškas, vangus, tapo vis sunkiau mokytis.

2023 m. kovo mėn. III lygio neurologo konsultacijos metu atliekant neurologinį ištyrimą stebėtas žymus psichomotorinis sulėtėjimas, bradilalija, hipofonija, žemas užpakalinis ryklės refleksas. Veidas hipomimiškas, akių sekamieji lėtieji judesiai fragmentuoti, pilkšvų rainelių periferijoje stebėtas ryškus rudas apvadas – Kaizer-Fleišer žiedas. Sausgysliniai antkaulio ir giliųjų sausgyslių refleksai rankose gyvesni, abipus rankose išgautas Rozolimo refleksas. Stebėta žymi bendra bradikinezė, labiau išreikšta kairėse galūnėse, taip pat hipokinezė ir aksialinis bei galūnių rigidiškumas, labiau išreikštas dešinėje. Stebėtas nežymus abiejų rankų posturalinis tremoras, dešinėje rankoje kiek didesnės amplitudės. Ambulatoriškai atliktame galvos smegenų MRT tyrime T2 ir FLAIR režimuose abipus pamato branduoliuose, tarpinėse smegenyse, abiejose smegenų kojųose ir smegenų tilte nustatytas difuzinis, neryškių kontūrų hiperintensinis signalas, T2* (star) režime abipus pamato branduoliuose stebėtos difuzinės metalo jonų depozitų zonos. Gastroenterologo konsultacijos metu atlikta VOE ir kepenų elastografija, kurių metu fiksuota splenomegalija, kepenų cirozė su kompensuota kepenų funkcija. Atliktuose kraujo tyrimuose stebėta sumažėjusi vario ($3,76 \mu\text{mol/l}$) ir ceruloplazmino ($0,07 \text{ g/l}$) koncentracija. Remiantis neurologine simptomatika, tipiškais galvos smegenų MRT radiniais bei laboratoriniais ir vaizdiniais tyrimais pacientui diagnozuota Vilsono liga ir pradėtas gydymas D-penicilaminu 250 mg/d. Papildomai skirta 300 mg/d levodopos.

Ligos gydymo kontrolei, būklės ir kraujo rodiklių stebėjimui pacientas 2023 m. balandžio mėn. stacionarizuotas į VUL SK Nervų ligų skyrių. Specialistų konsultacijų metu bei diagnostinių tyrimų pagalba pacientui nustatyta ryški dizartija, disfonija, nedidelio laipsnio disfagija, kraujyje nustatyta saikinga leukopenija ($2,28 \times 10^9/\text{l}$), trombocitopenija ($70 \times 10^9/\text{l}$), hipalbuminemija (albuminas $30,1 \text{ g/l}$), kraujo krešumo pokyčiai (SPA 35%, INR 1,68). Hematologo ir gastroenterologo konsultacijų metu nustatyta, jog trombocitų skaičius nėra reikšmingai pasikeitęs ir galimai sukeltas hipersplenizmo, dėl kitų kraujo rodiklių pokyčių tolimesnio hematologinio

ištyrimo nereikėjo, todėl D-penicilamino dozė buvo padidinta iki 500 mg/d. Taip pat buvo gautas atlikto genetinio tyrimo atsakymas – nustatytas patogeninio varianto (NM_000053.4:c.3207C>A, NP_000044.2:p.(His1069Gln)) heterozigotinis genotipas ATP7B gene. Stacionarinio gydymo metu būklė nežymiai pagerėjo, pacientas buvo aktyvesnis, nedaug sumažėjo bradikinezė.

Po stacionarinio gydymo, neurologinėi būklei išliekant stabiliai, padidėjus leukocitų ($3,95 \times 10^9/l$) ir trombocitų ($86 \times 10^9/l$) skaičiui, per mėnesį laiko palaipsniui didinta D-penicilamino dozė iki 1000 mg/d, taip pat skirtas papildomas gydymas cinko preparatais (50–100 mg/d). Tačiau, praėjus mėnesiui laiko (2023 m. birželį), pacientas pastebėjo blogėjančią neurologinę būklę – ryškiau sutriko kalba, galėjo tarti tik pavienius žodžius, valgyti galėjo tik trintą maistą bei tik gulėdamas, dėl žymaus rijimo sutrikimo pradėjo kristi svoris, išryškėjo ramybės keičiantis intensyvumą tremoras dešinėse galūnėse bei nestabilumas tandeminės eisenos metu. 2023 m. rugsėjį sumažinus dozę iki 500 mg/d vyro savijauta tapo geresnė – nežymiai pagerėjo kalba ir rijimas, padidėjo apetitas bei svoris, tačiau valgymas išliko sudėtingas, pasitaikydavo springimo epizodų. Dizartrijos ir disfagijos kontrolei pacientui paskirtas papildomas gydymas baklofenu (10–20 mg/d) bei dėl išreikštos ir išliekančios bradikinezės, rigidiškumo ir kitų neurologinių simptomų padidinta levodopos dozė iki 400 mg/d. Nepaisant geresnio rijimo ir kalbos dėl baklofeno poveikio, nesant naujos patologijos pakartotiniame galvos smegenų MRT tyrime 2023 m. gruodžio mėn., paciento būklė išliko dekompensuota.

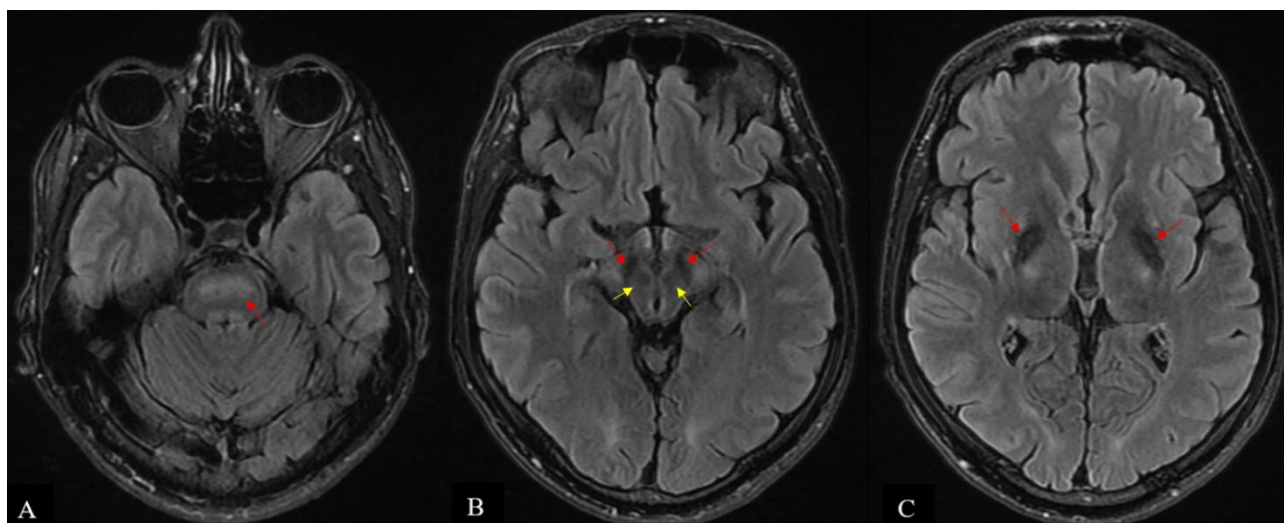
2023 m. gruodžio mėn. vyrą nuspręsta pakartotinai hospitalizuoti į VUL SK Nervų ligų skyrių siekiant apsvarstyti tolimesnę gydymo taktiką. Laboratoriniai tyrimai parodė išliekančią leukopeniją ($2,54 \times 10^9/l$), trombocitopeniją ($71 \times 10^9/l$) bei hipoalbuminiją (31,1 g/l), nežymiai padidėjusį AST (45 U/L) kiekį, krešėjimo rodiklių sutrikimą (ADTL 47,2 s; SPA 33%; INR 1,76). Dėl išliekančios leukopenijos, kuri paryškėjo pradėjus gydymą, ir negalint ekskliuduoti vaisto šalutinio poveikio, gydytojų konsiliumo metu nutarta keisti gydymą į trientiną, o iki vaisto gavimo pratęsti D-penicilamino vartojimą didinant dozę iki 750 mg/d, po mėnesio – iki 1000 mg/d. Per mėnesį, vartojant didesnę vaistų dozę paciento kalba vėl ženkliai sutriko, ją tapo sunku suprasti, motinos teigimu taip pat suprastėjo paciento kognityvika, jis tapo mažiau orientuotas.

2024 m. balandžio mėn. pabaigoje gydymas pakeistas iš D-penicilamino į trientiną, vaisto pradinė dozė buvo 300 mg/d. Praėjus 3 mėn. po naujo gydymo paskyrimo ir vartojant 600 mg/d trientino pacientas nurodė, jog jaučiasi ženkliai geriau, aiškiau kalba, lengviau ryja, mažiau springsta, taip pat sumažėjo rankų drebinimas. Objektivaus ištyrimo metu stebėta teigiama bradikinezės dinamika abipus galūnėse, išlikęs nežymus ekstrapiramidinis rigidiškumas, labiau išreikštas kairėse galūnėse, tremoro galūnėse nestebėta. Pacientas nurodė minimalius vaisto šalutinius poveikius – padidėjusį seilėtekį bei rytinį pykinimą, taip pat stebėtas nežymus ŠF padidėjimas (157 U/L). Atliktas ir vario koncentracijos paros šlapime tyrimas – 107 µg/24 val. (vartojant trientiną).

Gastroenterologo konsultacijos metu atlikus laboratorinius bei vaizdinius tyrimus nustatyta, jog kepenų funkcija yra lėtai gerėjanti.

Nuo 2024 m. rugsėjo mėn., padidinus vaisto dozę iki 750 mg/d, paciento būklė išliko stabili. Nors vis dar pasireiškė disfonija ir vidutinio sunkumo dizartrijs, paciento kalba tapo žymiai aiškesnė ir sklandesnė, taip pat pagerėjo rijimas, sumažėjo springimo epizodų, o šalutinių požymių pacientas nebeatžymėjo. Atliktas paros šlapimo tyrimas nustatė 75,6 $\mu\text{g}/24$ val. vario konc., nevartojant vaisto 3 dienas.

Praėjus metams nuo gydymo trientinu pradžios (2025 m. gegužės mėn.), objektyvaus ištyrimo metu pacientui stebėta nežymi bradikinezė tik kairėse galūnėse, ekstrapiramidinio rigidiškumo ir tremoro nestebėta. Tą patį mėnesį atliktuose tyrimuose gauti rezultatai: pakartotiniame galvos smegenų MRT tyrime, lyginant su 2023 m. duomenimis, dinamikoje naujos patologijos neišryškėjo (2 pav.); VEGDS metu nustatytos stemplės venų varikozės, tačiau kepenų cirozė išlieka kompensuota (Child-Pugh A); paros šlapimo tyrimas 3 dienas nevartojant vaistų nustatė 35,5 $\mu\text{g}/24$ val. vario konc., kas rodo pasiektą vario konc. kontrolę. Atsižvelgiant į gerėjančią paciento būklę, nuspręsta palaipsniui nutraukti cinko vartojimą bei sumažinti levodopos dozę. Šiuo metu pacientas simptominiam gydymui naudoja tik baklofeno preparatus.



2 pav. Galvos smegenų MRT (2025 05 31). A – aksialinė plokštuma, FLAIR seka; hiperintensinis signalas smegenų tilto projekcijoje (raudona rodyklė). B – aksialinė plokštuma, FLAIR seka; hipointensinis signalas abipus raudonųjų branduolių (geltonos rodyklės) bei juodosios medžiagos (raudonos rodyklės) projekcijose (didžiosios pandos veidas). C – aksialinė plokštuma, FLAIR seka; hipointensinis signalas abipus blyškiųjų kamuolių projekcijoje (raudonos rodyklės).

4.4. Atvejis D

32 metų pacientė 2019 m. balandžio mėn. planine tvarka hospitalizuota į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Nervų ligų skyrių dėl kelis mėnesius stiprėjančio bendro silpnumo, galvos svaigimo, galūnių tremoro, koordinacijos ir eisenos sutrikimo, didelio nerimo, dirglumo bei depresiškos nuotaikos.

Pirmieji laboratorinių tyrimų pokyčiai atsitiktinai rasti 2004 m., pacientei esant 17 metų. Atliekant rutininius biocheminius kraujo tyrimus, stebėti padidėję kepenų pažeidimo rodikliai – AST 98,6 U/L, ALT 119,1 U/L, GGT 305 U/L, ŠF 301 U/L. Stebint neaiškos kilmės kepenų fermentų pakitimus, pacientei atlikti detalesni kraujo tyrimai, kurių metu buvo nustatyta sumažėjusi serumo ceruloplazmino (0,07 g/l) ir bendrojo vario (8,68 μ mol/l) koncentracija bei ženkliai padidėjusi vario koncentracija paros šlapime (119 μ g/24 val.). Oftalmologo apžiūros metu buvo nustatyti Kaizer-Fleisher žiedai abipus akyse bei atliktoje VOE rasti lėtinio kepenų pažeidimo požymiai. Įtariant Vilsono ligą, 2005 m. lapkričio mėn. atlikta kepenų biopsija – nustatyta kepenų cirozė bei rastos židininės vario depozicijos hepatocituose dažant rodoninu. Diagnozavus VL, paskirto gydymo cinko preparatais pacientė netoleravo dėl atsiradusių dispepsinių simptomų. Farmakoterapija tęsta su D-penicilaminu, tačiau dėl išsivysčiusios odos alergijos vaistas taip pat nutrauktas. Nuo 2008 m. pacientei buvo paskirtas antros eilės gydymas trientinu (pradinio gydymo dozė – 1500 mg/d, vėliau sumažinta iki 1200 mg/d). Papildomai paskirti B grupės vitaminai. Paskirtas farmakoterapinis gydymas buvo veiksmingas, pagerėjo pacientės savijauta, laboratoriniuose tyrimuose nenustatyta kepenų pažeidimo požymių. Stabili būklė išliko iki 2012 m. Atliktuose kontroliniuose tyrimuose pastebėta, jog yra nustatomas labai mažas vario kiekis paros šlapime arba jo išvis neaptinkama, todėl trientino dozė buvo sumažinta iki 900 mg/d. Praėjus 6 metams nuo gydymo trientinu pradžios (2014 m.), pacientė pradėjo skųstis nuolatiniu pykinimu, vėmimu bei skausmu epigastriume išgėrus vaistą. Per 2014–2018 m. laikotarpį dėl pasireiškiančių šalutinių poveikių moteris savavališkai trientino dozę sumažino iki 300 mg/d bei vaistus vartojo nereguliariai. Nors vario išsiskyrimas su šlapimu išliko nepakankamas, laboratoriniai kepenų pažeidimo tyrimai nekito ir buvo normos ribose, atlikta kepenų echoskopija taip pat buvo be neigiamos dinamikos. Nuo 2018 m. pacientei atsirado psichiatrinių simptomų – apatija, bloga nuotaika, padidėjęs verksmingumas, beviltiškumo jausmas, panikos atakos. Diagnozavus vidutinio sunkumo depresiją, paskirtas gydymas antidepresantais – venlafaksinu, tačiau pacientė teigiamo vaistų efekto nepastebėjo. Po antidepresantų paskyrimo atsiradus kojų, vėliau ir rankų tremorui, sukaustymui, pakitus eisenai, dar labiau pasunkėjus psichiatrinei būklei 2019 m. vasario mėn. pacientė nutraukė visų vaistų vartojimą.

2019 m. balandžio mėn. hospitalizacijos metu atlikus neurologinį ištyrimą stebėtas nežymus posturalinis rankų tremoras, kitų parkinsonizmo požymių nenustatyta. Atlikti laboratoriniai tyrimai neparodė kepenų fermentų padidėjusio aktyvumo, serumo ceruloplazmino bei laisvojo vario

koncentracijos buvo be reikšmingos dinamikos. Moters būklė vertinta kaip negydyto emocijų sutrikimo, padidėjusio nerimo pasekmė, todėl paskirtas gydymas tianeptinu (37,5 mg/d). Po hospitalizacinio gydymo, 2019 m. ambulatoriškai atliktame galvos smegenų MRT T2 ir FLAIR sekose nustatyti hiperintensinio signalo židiniai abipus kiaute, blyškiajame kamuolyje ir gumbure, kurie nusitęsia per smegenų kojų iki vandentiekio, pagal 4 skilvelį į smegenėlių kojų.

Farmakoterapinis VL gydymas buvo atnaujintas tik po pusės metų, 2019 m. rugpjūtį, palaipsniui didinant dozę iki 1200 mg/d. Vartojant terapinę trientino dozę, pacientė pradėjo skūstis stiprėjančiu tremoru, dar labiau blogėjančia eisena bei 2020 m. pradžioje atsiradusiais nevalingais viso kūno judesiais. Ambulatorinio apsilankymo metu, 2020 m. liepos mėn., stebėtas išliekantis posturalinis rankų tremoras bei naujai atsiradęs labai ženklus ramybės viso kūno tremoras. Paskirto papildomo gydymo tetrabenazinu (75 mg/d) hiperkinezių gydymui pacientė netoleravo dėl pasunkėjusių depresijos simptomų, todėl vaistas buvo nutrauktas. Pakartotinai atliktame galvos smegenų MRT, lyginant su 2019 m. tyrimu, stebėta daugiau paramagnetinių medžiagų (geležies arba vario) depozitų abipus pamato branduoliuose (kiaute ir blyškiajame kamuolyje) bei nustatyti atrofiniai pakitimai smegenų pusrutulių žievėje bei smegenėlėse, ryškesni kirmine.

2021 m. pradžioje, praėjus 1,5 metų nuo farmakoterapinio VL gydymo atnaujinimo pacientės savijauta pagerėjo, sumažėjo nevalingų judesių, pagerėjo eisena, dispepsinių simptomų nepasireiškė, paskyrus papildomą gydymą bromazepamu (3 mg/d) stebėtas teigiamas efektas nerimui. Galvos smegenų MRT, lyginant su prieš metus atliktu tyrimu, nustatė sumažėjusį T2 sekos hiperintensinį signalą pamato branduoliuose, vidurinėse smegenyse bei tilto dangtyje (*lot. tegmentum pontis*). Be to, Sanger sekoskaitos būdu atliktame genetiniame tyrime nustatytas patogeninio varianto (NM_000053.3:c.3207C>A, NP_000044.2:p.(His1069Gln)) heterozigotinis ATP7B genotipas. Iš gyvenimo anamnezės buvo žinoma, jog pacientės motina yra ATP7B geno varianto nešiojoja.

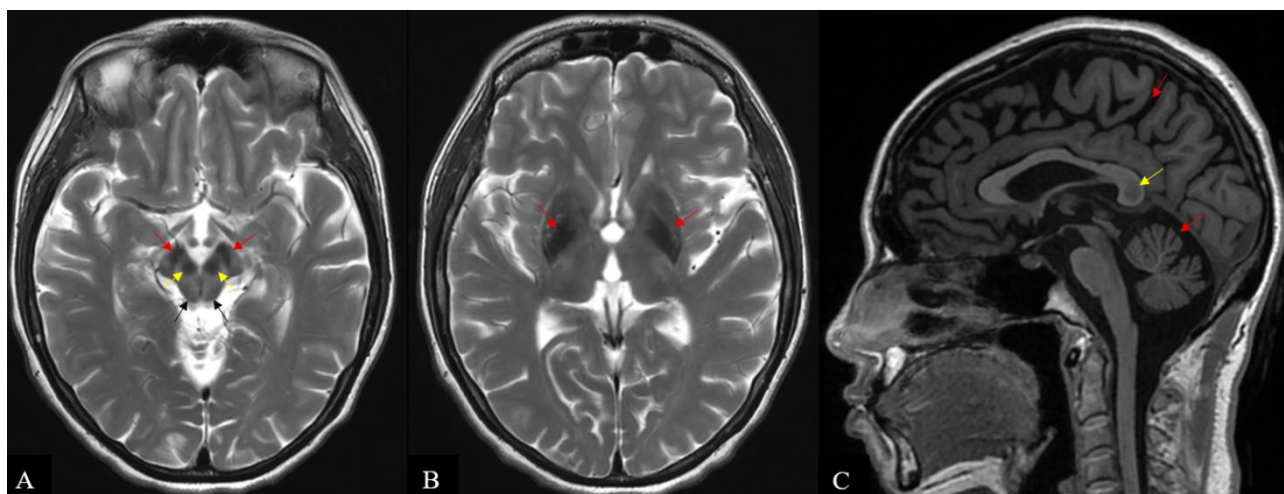
Teigiama savijauta išliko tik iki 2021 m. rugsėjo. Pacientei pradėjus dirbti atsirado intensyvus kasdieninis galvos skausmas, nerviniai tikai, sustiprėjo galūnių posturalinis tremoras, kairės kojos ramybės tremoras, sustiprėjo nuotaikų kaita, atsirado nemiga. Šie simptomai vis stiprėjo iki 2023 m. pabaigos. Per 2021–2023 m. laikotarpį dėl pasireiškiančių simptomų pacientė savarankiškai padidino trientino dozę iki 1800 mg/d. Nuo 2023 m. gruodžio mėn. moteriai atsirado psichozės, pasunkėjo depresija, nerimas, visiškai sutriko miegas. Psichiatro paskirto gydymo antidepresantais nevartojo, kartais išgerdavo tik bromazepamo, kuris simptomus palengvindavo trumpam laikui. 2024 m. vasario mėnesį buvo koreguotas gydymas – trientino dihidrochloridas pakeistas trientino tetrahydrochloridu, kurio dozė buvo titruojama palaipsniui iki 600 mg/d. Taip pat psichiatro paskirtas papildomas gydymas mirtazapinu (7,5 mg/d). Nepaisant farmakoterapinio gydymo, pacientės neuropsichiatrinė būklė toliau blogėjo – nuolatos drebėjo kojos, padidėjo verksmingumas, dėl nerimo ir baimės pacientė nebegalėjo savimi pasirūpinti, nesiorientavo

aplinkoje. Išsakius skundus dėl atsiradusio skausmo po dešiniuoju šonkaulių lanku, buvo pakartoti laboratoriniai bei vaizdiniai tyrimai – kepenų pažeidimo rodiklių padidėjimo nenustatyta (AST 26 U/L, ALT 21 U/L, ŠF 70 U/L, GGT 28 U/L), kepenų echoskopijos metu neigiamos dinamikos taip pat nestebėta. Pakartotinis galvos smegenų MRT T2 sekoje nustatė teigiamą dinamiką – dar labiau sumažėjusį hiperintensinį signalą abipus pamato branduoliuose bei gumbure. Tačiau, neuropsichiatrinei būklei negerėjant, 2024 m. balandžio mėn. nuspręsta sumažinti trientino dozę iki 450 mg/d bei paskirti papildomą gydymą paroksetinu (15 mg/d), lamotriginu (100 mg/d) bei kvetiapinu (25 mg).

Praėjus pusei metų nuo farmakoterapinio gydymo korekcijos, 2024 m. rugsėji, ambulatorinio apsilankymo metu pacientė teigė, jog vartojant tik paroksetiną (20 mg/d) savijauta pagerėjusi, nuotaika stabili, nerimo bei miego sutrikimų nebėra. Pacientę vargino tik neurologiniai simptomai – galūnių ramybės tremoras, pasunkėjusi eisena, nevalingi kūno judesiai. Atliktas vario kiekio paros šlapime tyrimas nustatė labai didelę vario koncentraciją, o pakartotiniame galvos smegenų MRT T2 sekoje stebėtas reikšmingai sustiprėjęs ir padidėjęs hiperintensinis didžiosios smegenų jungties nugarinės dalies (*lot. corpus callosum splenium*) židiny, tačiau sumažėjęs hiperintensinis signalas abipus pamato branduoliuose (3 pav.). Remiantis pacientės klinika bei tyrimais nuspręsta padidinti trientino dozę iki 600 mg/d bei paskirti papildomą gydymą levodopa (300 mg/d).

Koreguoto gydymo pacientė laikėsi iki 2025 m. sausio mėn. Pradinis efektas buvo teigiamas – pagerėjo pacientės savijauta, sumažėjo galūnių tremoras. Tačiau didėjant nerimui bei vėl atsiradus panikos atakoms, moteris siejo šiuos simptomus su nauju levodopos gydymu bei vaisto vartojimą nutraukė. Pavasario pradžioje pacientė taip pat nutraukė ir antidepresantų vartojimą.

Šiuo metu pacientės būklė patenkinama. Moteris vartoja tik VL farmakoterapinį gydymą trientinu (600 mg/d), kurį toleruoja gerai. Stebima ligos kontrolė – vario išsiskyrimas paros šlapime siekia 50,6 µg/24 val., nevartojant vaisto 3 dienas. Visą simptominių gydymą pacientė yra nutraukusi, teigia nesijaučianti blogiau, stebi tik padidėjusį nerimą bei kairės kojos drebinimą. Vertinant pacientės neurologinę ir psichiatrinę būklę stebimas emocijų nestabilumas, didelė įtampa ir nerimas. Pacientei rekomenduota planinė psichiatro konsultacija ir medikamentinis gydymas, tačiau moteris šiuo metu nepageidauja papildomo farmakoterapinio gydymo, neatsižvelgiant į tai, jog per visą ligos gydymo laikotarpį pacientės neurologinė būklė labai koreliuoja su psichine ir emocine būkle.



3 pav. Galvos smegenų MRT (2024 09 03). A – aksialinė plokštuma, T2 seka; hipointensinis signalas abipus raudonųjų branduolių (geltonos rodyklės), juodosios medžiagos (raudonos rodyklės) bei viršutinių kalnelių (juodos rodyklės) projekcijose (didžiosios pandos veidas). B – aksialinė plokštuma, T2 seka; hipointensinis signalas abipus blyškiųjų kamuolių projekcijoje (raudonos rodyklės). C – sagitalinė plokštuma, T1 seka; hipointensinis signalas didžiosios smegenų jungties nugarinės dalies projekcijoje (geltona rodyklė), smegenų pusrutulių žievės bei smegenėlių atrofija (raudonos rodyklės).

5. DISKUSIJA

Darbe aprašyti keturi klinikiniai Vilsono ligos (VL) atvejai iliustruoja šio sutrikimo fenotipo heterogeniškumą bei diagnostikos ir gydymo iššūkius. Visi keturi pacientai turėjo patvirtintą VL diagnozę pagal klinikinį pasireiškimą, laboratorinius, vaizdinius ir genetinius tyrimus. Tačiau ligos pasireiškimo amžius, dominuojanti forma bei jos simptomai, atsakas į paskirtą gydymą ir ligos eiga reikšmingai skyrėsi (2 lentelė). Aprašytų atvejų analizė leidžia palyginti juos su literatūroje pateikta informacija ir išskirti klinikinius aspektus, turinčius reikšmės ankstyvai diagnostikai bei efektyviam gydymui.

2 lentelė. Aprašytų Vilsono ligos atvejų klinikiniai duomenys.

Pacientai	Atvejis A	Atvejis B	Atvejis C	Atvejis D
Lytis	Vyras	Moteris	Vyras	Moteris
Amžius pirmųjų požymių/diagnozės metu *	35/50	30/33	19/28	17/18
Klinikinė VL forma	Hepatinė	Neuropsichiatrinė	Neurologinė	Neuropsichiatrinė

2 lentelė. Aprašytų Vilsono ligos atvejų klinikiniai duomenys (tęsinys).

ATP7B mutacijos	Heterozigotinis H1069Q variantas	Homozigotinis H1069Q variantas	Heterozigotinis H1069Q variantas	Heterozigotinis H1069Q variantas
Leipcigo kriterijų balas	3 (6) **	5	6	6
MRT tyrimų metu nustatytos pažeistos galvos smegenų struktūros	–	Pamato branduoliai, vidurinės smegenys, tiltas, smegenėlės	Pamato branduoliai, tarpinės smegenys, smegenų kojytės, tiltas	Pamato branduoliai, vidurinės smegenys, smegenų kojytės, smegenų pusrutulių žievė, tiltas, smegenėlės, didžioji smegenų jungtis
Ligos eigoje skirtas gydymas	D-penicilaminas, cinkas, trientinas	D-penicilaminas, cinkas	D-penicilaminas, cinkas, trientinas	D-penicilaminas, cinkas, trientinas
Ceruloplazmino kiekis serume	0,28 g/l	0,09 g/l	0,07 g/l	0,07 g/l
UWDRS įvertis	II dalis – 0 b. III dalis – 5 b.	II dalis – 13 b. III dalis – 64 b.	II dalis – 6 b. III dalis – 17 b.	II dalis – 0 b. III dalis – 19 b.
MoCA įvertis	29 b.	27 b.	22 b.	28 b.
BDI-II įvertis	1 b.	17 b.	3 b.	20 b.

*Pirmieji požymiai – pacientų nusiskundimai ar ištyrimo metu nustatyti tyrimų pokyčiai; **Balai, gauti pirminio (3) bei papildomo (6) ištyrimo metu. VL – Vilsono liga, MRT – magnetinio rezonanso tomografija, UWDRS – Vieninga Vilsono ligos vertinimo skalė (*angl. Unified Wilson's Disease Rating Scale*), MoCA – Monrealio kognityvinio vertinimo testas (*angl. Montreal Cognitive Assessment*), BDI-II – Becko depresijos aprašas II (*angl. Beck Depression Inventory II*).

Aprašytų keturių pacientų ligos pasireiškimo amžius svyruoja nuo 17 iki 35 metų. Pristatyti klinikiniai atvejai atspindi literatūros apžvalgoje minėtą informaciją, jog didžioji dauguma VL atvejų (87,8%) prasideda būtent 5–35 metų amžiaus intervale, nors liga taip pat gali būti diagnozuojama ir vyresniems pacientams (15,16). Nors literatūroje minima, jog dažnai neuropsichiatrinė VL forma prasideda 5–10 m. vėliau už hepatinę (3,15), šios tendencijos tarp aprašytų pacientų nestebėta – pacientui A su hepatine ligos forma simptomai prasidėjo vėliausiai lyginant su likusiais pacientais, kuriems vyravo neuropsichiatriniai simptomai.

Visuose aprašytuose atvejuose pastebimas reikšmingas laiko tarpas nuo pirmųjų simptomų iki galutinės VL diagnozės. Pacientui A diagnozė nustatyta po 15 metų nuo pirmojo padidėjusio kepenų fermentų nustatymo, pacientui C – po 9 metų, pacientei B – po 3 metų, o pacientei D – po 1 metų nuo pirmųjų laboratorinių pakitimų. Svarbu paminėti, jog paciento C diagnozės vėlavimas buvo paciento nebendradarbiavimo su gydytojais pasekmė – pradėjus aktyvią diagnostiką, Vilsono liga

nuo pirmųjų paciento neurologinių simptomų pasireiškimo nustatyta per maždaug vienerius metus laiko. Literatūroje nurodoma, jog vidutiniškai diagnozės vėlavimas nuo pirmųjų simptomų pasireiškimo yra apie 2 metus, tačiau gali siekti net ir iki 30 metų (6). 3-ims iš 4 darbe aprašomų pacientų diagnozė buvo nustatyta 1–3 metų tarpe ir tai atitinka literatūroje minimą vidutinį 2 metų diagnozės vėlavimą tarp VL pacientų (~ 1,8 metų). Taip pat mokslinėje literatūroje nustatyta, jog pacientams su neurologiniais simptomais diagnozė nuo pirmųjų ligos požymių pasireiškimo nustatoma tris kartus vėliau nei pacientams su hepatiniais simptomais (44,4 mėn. ir 14,4 mėn.) (15). Ši tendencija tarp aprašytų atvejų nestebėta – pacientui A su dominuojančia hepatine ligos forma diagnostinis vėlavimas buvo ilgiausias. Medici *et al.* nustatė, jog VL diagnozės metu beveik 8% pacientų jau yra susidariusi kepenų cirozė (23). Visiems darbe aprašytiems pacientams diagnozės metu taip pat buvo nustatyta kepenų cirozė, kuri galėjo būti sąlygota vėlyvos diagnostikos. Literatūroje teigiama, jog ankstyvas ir veiksmingas gydymas gali reikšmingai pagerinti VL pacientų gyvenimo kokybę bei prognozę (65). Šie duomenys atskleidžia VL metu pasitaikančius diagnostinius iššūkius, lemiančius pavėluotą gydymo pradžią, prastesnę pacientų gyvenimo kokybę ar mažesnę išgyvenamumą.

Visais keturiais atvejais pirmieji ligos požymiai pasireiškė kepenų fermentų aktyvumo padidėjimu, kuris buvo nustatytas atsitiktinai rutininių kraujo tyrimų metu. 3 iš 4 pacientų šie laboratorinių tyrimų pokyčiai buvo nustatyti esant asimptominei pacientų būklei. Tai atitinka literatūroje aprašytą informaciją, jog ankstyvieji VL požymiai gali pasireikšti tik asimptominiais pakitusiais laboratorinių tyrimų rezultatais – padidėjusiu kepenų fermentų aktyvumu, o šie pokyčiai dažniausiai nustatomi atsitiktinai (3,24). Taip pat literatūroje minima, jog kepenų fermentų aktyvumas VL metu virš normos ribos padidėja apie 2–5 kartus (4,35,39). Šis požymis buvo stebimas ir tarp aprašytų pacientų – nustatytas nežymus kepenų fermentų padidėjimas, kuris viršijo normos ribas tik 2–3 kartus. Svarbu paminėti, jog asimptominė ligos pradžia su nežymiu kepenų fermentų padidėjimu negydančių pacientų gali išsivystyti į įvairias VL formas, kaip ir nutiko darbe aprašytuose atvejuose (28).

Paciento A klinikinis atvejis reprezentuoja hepatinę VL formą. Nors diagnozės metu, atlikus kepenų biopsiją, buvo rasta vario depozicija, laboratoriniai kraujo tyrimai nenustatė sumažėjusios ceruloplazmino bei bendrojo vario koncentracijų bei šie rodikliai išliko normos ribose visą ligos laikotarpį. Literatūros duomenimis, net iki 20% pacientų, sergančių Vilsono liga, ceruloplazminas gali būti nustatomas normos ribose (3). Biopsijos metu taip pat buvo nustatyta ir kepenų cirozė, tačiau kepenų cirozei būdingo AST/ALT santykio didesnio nei 1 laboratoriniuose tyrimuose nestebėta – šis santykis buvo lygus 0,83 (AST 52 U/L, ALT 63 U/L). Svarbu paminėti, jog šis rodiklis nėra specifinis Vilsono ligai ir gali būti nustatomas kitų etiologijų sukeltos kepenų cirozės metu (4,35,39). Remiantis Leipcigo kriterijais, VL galima diagnozuoti surinkus 4 ir daugiau balų (3,4,22). Pacientui A diagnozės

metu buvo rasti Kaizer-Fleisher žiedai bei histologiškai nustatytas varis kepenyse – šie požymiai atitinka 3 balus pagal Leipcigo kriterijus. Remiantis EASL gairėmis (3), šiam pacientui buvo indikuotina atlikti papildomus laboratorinius ar vaizdinius tyrimus, tam, kad būtų galima diagnozuoti Vilsono ligą. Papildomi tyrimai buvo atlikti praėjus 15 metų nuo diagnozuotos Vilsono ligos – nustatytas vienas ATP7B geno variantas (+1 b.) bei rastas padidėjęs vario kiekis paros šlapime (+2 b.). Remiantis atliktų tyrimų rezultatais, pacientas surinko 6 balus, kurie patvirtina Vilsono ligos diagnozę. Įdomu tai, jog net dominuojant hepatinei ligos formai, pacientui A neurologinio ištyrimo metu nustatytas posturalinis sparnų plakimo (*angl. „wing-beating“*) tremoras. Tai parodo, jog šis rankų tremoras yra viena iš būdingiausių tremoro formų, pasireiškiančių VL metu (12,27).

Paciento C atvejis demonstruoja neurologinę Vilsono ligos formą su dideliu spektru neurologinių simptomų, tarp kurių vyravo ekstrapiramidinės sistemos pažeidimas. Nors prieš pirmuosius neurologinius simptomus, nuo 2021 m. pacientui pasireiškė psichiatriniai simptomai, tokie kaip nerimas, emocijų labilumas, psichozė, kurie galėjo būti sustiprinti vartotų PAM, ligos eigoje psichiatrinė simptomatika nebenustatyta – stebėti tik neurologinę VL formą atitinkantys požymiai. Ligos eigoje nustatyta bradikinezė, rigidiškumas, hipofonija, hipomimija, ramybės tremoras bei disfagija – parkinsoniniam sindromui būdingi simptomai, kuriuos sukelia galvos smegenų pamato branduolių bei juodosios medžiagos pažeidimai (12,14,28). Paciento C atliktame galvos smegenų MRT tyrime nustatyti pažeidimai sutampa su vyraujančia klinika – abipus pamato branduoliuose T2 režime stebėtas hiperintensinis signalas bei T2* (star) režime – metalo jonų depozitai. Taip pat pacientui buvo nustatytas ir VL būdingas pažeidimas galvos smegenų tilto srityje. Šių galvos smegenų sričių pakitimai yra vieni iš dažniausiai VL metu nustatomų požymių bei yra būdingi net 90% pacientų su neurologine VL forma (3,4,35,42). Literatūroje nurodoma, jog neurologinė VL forma dažniausiai pasireiškia atrajame–trečiajame dešimtmetyje (3,12,22). Pacientas C atitinka šiuos požymius – pirmieji neurologiniai simptomai stebėti nuo 27 metų. Įdomu tai, jog prieš atsirandant neurologiniams požymiams, pacientui 8 m. anksčiau nustatytas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas. Tai taip pat atitinka literatūroje pateikiamą informaciją, jog hepatiniai pokyčiai gali būti stebimi 5–10 metų anksčiau už neurologinius simptomus (3,15). Paciento C klinikiniai požymiai bei laboratoriniai ir vaizdiniai tyrimai buvo pakankami diagnozuoti VL – nustatyti Kaizer-Fleisher žiedai (+ 2 balai), stebėti neuropsichiatriniai simptomai su būdingais galvos smegenų MRT pokyčiais (+ 2 balai), taip pat nustatyta maža serumo ceruloplazmino koncentracija (+ 2 balai). Remiantis Leipcigo kriterijais, pacientas C iš viso surinko 6 balus, kas patvirtina VL diagnozę (3,4,22).

Pacientės B ir D reprezentuoja neuropsichiatrinę VL formą, kuri pasižymi tiek neurologinių, tiek psichiatrinų simptomų deriniu. Abi pacientės turėjo ryškius neurologinius sutrikimus (tremorą, eisenos sutrikimą, distoniją, rigidiškumą bei bradikinezę) kartu su reikšmingais psichiatriniais

simptomais, ypač vyraujant depresijai ir nerimui. Literatūroje nurodoma, jog afektiniai sutrikimai yra dažniausiai pasireiškiantys psichiatriniai simptomai VL metu, iš kurių depresija nustatoma net 30–60% atvejų (22). Gromadzka *et al.* nustatė, jog depresija VL atveju gali būti ne tik reakcinė, kaip atsakas į lėtinę ligą, bet ir organinio pobūdžio, susijusi su pamato branduolių pažeidimu. Depresija dažnai siejama su neurologinių simptomų sukeliama fizine negalia, kuri sąlygoja prastesnę gyvenimo kokybę (32). Šiame darbe aprašytoms pacientėms B ir D vyravo neurologiniai simptomai, tokie kaip galūnių tremoras, eisenos sutrikimai, rankų distonija, kurie galėjo riboti kasdieninę veiklą bei socialinį gyvenimą ir taip sukelti psichologinės būklės prastėjimą ir sukelti psichiatrinį simptomų atsiradimą ar pasunkėjimą. Tačiau literatūroje taip pat minima, jog Vilsono ligos depresijos metu yra nustatomi ir organiniai pokyčiai galvos smegenyse – neurotransmiterių, tokių kaip serotonino, sumažėjimas pamato branduoliuose, gumbure ar pogumburyje (31). Tai sutampa su Gromadzka *et al.* teiginiais, jog psichiatriniai sutrikimai VL metu yra ne tik psichologinė reakcija į ligą, bet ir tiesioginė smegenų pažeidimo pasekmė. Analizuojant klinikinius atvejus pastebėta, jog abi pacientės su neuropsichiatrine ligos forma turėjo sunkumų laikytis paskirto gydymo režimo. Abi moterys ligos eigoje kelis kartus savavališkai keitė ar nutraukė paskirtus vaistus. Literatūroje nurodoma, jog net 30% VL pacientų nuosekliai nesilaiko paskirto farmakoterapinio gydymo. Šios problemos dažnai pasireiškia tarp VL pacientų, turinčių psichiatrinį sutrikimą (5). Aprašyti literatūros duomenys įrodo psichiatrinį simptomų aktyvaus gydymo svarbą ne tik gyvenimo kokybei gerinti, bet ir gydymo režimo laikymuisi užtikrinti. Remiantis Leipigo kriterijais (3), abiems pacientėms nustatyta pakankamai požymių, jog būtų diagnozuota Vilsono liga – pacientė B surinko 5 balus, o pacientė D – 6 balus. Pacientei B diagnozuoti Vilsono ligą buvo galima atlikus apžiūrą (nustatyti KF žiedai) bei laboratorinius kraujo tyrimus (nustatytas sumažėjęs serumo ceruloplazmino kiekis) – surinkta 4 balų suma, patvirtinanti VL ligą. Papildomai nustatyti vario depozitai kepenų biopsijos metu tik dar labiau sustiprino VL diagnozę. Pacientei D liga taip pat galėjo būti diagnozuota dar iki kepenų biopsijos – nustatyti KF žiedai (+2 b.), sumažėjęs serumo ceruloplazmino kiekis (+2 b.) bei padidėjusi vario koncentracija paros šlapime (+1 b.) sudarė 5 balus, kurie yra užtektini Vilsono ligos diagnozei priimti. Šie atvejai parodo, jog Leipigo kriterijai klinikinėje praktikoje gali padėti efektyviau ir greičiau nustatyti Vilsono ligą bei laiku pacientams suteikti farmakoterapinį gydymą.

Nustatyta, jog galvos smegenų pokyčiai MRT yra randami daugiau nei 90% pacientų su neurologine VL forma (28). Dažnas MRT tyrimų pokytis tarp neurologinės VL formos pacientų nustatytas ir darbe aprašytiems pacientams – galvos smegenų MRT pažeidimai nustatyti visiems trimis pacientams, kuriems pasireiškė neurologinė ar neuropsichiatrinė ligos forma. Tipiniai galvos smegenų pakitimai MRT apėmė smegenėlių atrofiją bei T2 ir FLAIR sekose nustatytą hiperintensinį signalą pamato branduoliuose, gumbure, tilte ir vidurinėse smegenyse. Tai atitinka literatūroje aprašytus klasikinius galvos smegenų MRT radinius VL metu (1,28,42). Taip pat, 2 iš 3 pacientų,

kuriems buvo atliktas galvos smegenų MRT tyrimas (pacientams C ir D), vidurinėse smegenyse nustatytas Vilsono ligai charakteringas požymis – didžiosios pandos veidas. Tačiau svarbu paminėti, jog šie radiniai pasitaiko tik iki 27% pacientų ir nėra būtini VL diagnozei patvirtinti (3,42). Verta paminėti, jog tiesioginis ryšys tarp neurologinių simptomų sunkumo ir MRT stebimų pažeidimų masto pastebimas ne visada (69). Aprašytuose atvejuose pakitimai MRT taip pat ne visada sutapo su klinicine pacientų simptomatika. Pacientei B 2021 m. atliktame galvos smegenų MRT neigiamos dinamikos nuo 2017 m. nebuvo stebėta, tačiau pacientės būklė per šį laikotarpį ženkliai pablogėjo. Pacientei D 2024 m. taip pat stebėta progresuojanti neuropsichiatrinė būklė, tačiau atliktas galvos smegenų MRT nustatė teigiamą dinamiką – T2 sekoje sumažėjusį hiperintensinį signalą abipus pamato branduoliuose bei gumbure. Remiantis atliktos Vieningos Vilsono ligos vertinimo skalės (*angl. Unified Wilson's Disease Rating Scale, UWDRS*) (47) rezultatais, sutapimo tarp simptomų sunkumo ir nustatytų pažeidimų galvos smegenų MRT taip pat nepastebėta. Pacientams B ir C nustatyti pažeidimai pamato branduolių, tilto bei vidurinių ar tarpinių smegenų projekcijose, pacientui C taip pat rasti metalo jonų depozitai pamato branduoliuose, tačiau UWDRS skalės III dalies balų sumos skyrėsi ženkliai – pacientė B surinko net 64 balus, o pacientas C – 17 balų. Tarp pacienčių B ir D taip pat stebėti panašumai galvos smegenų MRT – abejais atvejais nustatyta smegenėlių atrofija, o pacientės D atveju stebėta net smegenų žievės atrofija, tačiau UWDRS III dalies įvertinimai taip pat buvo didesni pas pacientę B (pacientė B – 64 b., pacientė D – 19 b.).

Visi keturi pacientai gavo chelatinį gydymą D-penicilaminu arba trientinu. Pacientas A didžiąją ligos dalį buvo gydomas D-penicilaminu, kurį toleravo gerai ir pasiekė ligos kontrolę, tačiau kiti trys pacientai, vartodami DP, susidūrė su gydymo sunkumais. Pacientė B vaisto efektą jaučia tik trumpam laikui, neuropsichiatrinė būklė vis progresuoja ir ligos kontrolė nėra pasiekta, pacientė D netoleravo preparato dėl odos alerginių reakcijų, o pacientas C, vartodamas D-penicilaminą, patyrė paradoksinį neurologinės būklės pablogėjimą nepaisant lėto preparato titravimo. Neurologinis pablogėjimas VL gydymo pradžioje yra aktuali problema, galinti kelti iššūkių specialistams, kuri literatūroje aprašoma apie 14% atvejų bei pasitaiko dar dažniau pacientams, turintiems neurologinius simptomus gydymo pradžioje (58). Ši komplikacija stebėta pacientui C – pradėjus D-penicilamino vartojimą, neurologinė būklė po 4 mėn. pradėjo blogėti – sustiprėjo dizartrijs, disfagija, atsirado ramybės tremoras bei eisenos nestabilumas. Nustatyta, jog net 30% pacientų, vartojančių DP, nutraukia šio vaisto vartojimą dėl nepageidaujamų reakcijų. Pasireiškus šalutiniams poveikiams, gydymas turi būti pratęstas antros eilės vaistais (1,35,56). Trientinas buvo veiksminga alternatyva pacientams C ir D, kurie netoleravo pirmo pasirinkimo vaisto. Paciento C atveju stebėtas ženklus būklės pagerėjimas po farmakoterapinio gydymo korekcijos – pagerėjo kalba, disfagija bei eisena, sumažėjo tremoras, bradikinezė.

Vieninga Vilsono ligos vertinimo skalė (*angl. Unified Wilson's Disease Rating Scale, UWDRS*) buvo naudojama visų keturių pacientų neurologinės būklės įvertinimui (47). UWDRS III dalies rezultatai, kurie vertina neurologinius simptomus, svyravo nuo 5 balų (pacientas A) iki 64 balų (pacientė B) – tai atspindi neurologinės būklės sunkumo heterogeniškumą. UWDRS skalė buvo sukurta ir patvirtinta kaip standartizuotas įrankis VL pacientų neurologinei būklei įvertinti ir sekti (3,28,30). Członkowska *et al.* tyrimas parodė, jog UWDRS skalė yra patikima objektyviai įvertinti ligos sunkumą ir sekti gydymo efektyvumą (48). Atlikta skalė leido pacientų būklę įvertinti kiekybiškai bei juos palyginti – pacientas A, esantis su lengviausia būkle, UWDRS III dalyje surinko mažiausiai balų (5 b.), pacientai C ir D yra pasiekę ligos kontrolę, tai atspindi surinkti nedideli įvertinimai (17 ir 19 balų), o pacientė B, susidurianti su sudėtingiausia ligos eiga skalėje surinko daugiausiai balų (64 balus). Członkowska *et al.* tyrimas taip pat nustatė, jog UWDRS II dalies balų suma, kuri vertina paciento apsitarnavimą kasdieninėje veikloje, atspindi UWDRS III dalyje stebėtą neurologinės būklės sunkumą (48). Šis panašumas matomas ir tarp aprašytų pacientų – pacientė B, surinkusi daugiausiai balų UWDRS III dalyje, taip pat surinko daugiausiai balų ir UWDRS II dalyje (13 balų, kiti pacientai surinko nuo 0 iki 6 balų).

Literatūroje nurodoma, jog net 25% VL pacientų nustatomi kognityviniai sutrikimai, tarp kurių dažniausiai pasitaiko lengvas kognityvinių funkcijų sutrikimas. Monrealio kognityvinio vertinimo testas (*angl. Montreal Cognitive Assessment, MoCA*) yra jautriausia priemonė šiam sutrikimui nustatyti (49,50,70). Iš keturių darbe aptartų pacientų, lengvas kognityvinis sutrikimas buvo nustatytas pacientui C – surinkti 22 balai. Dažniausiai pažeidžiamos sritys VL metu yra dėmesys, vizualinis ir erdvinis suvokimas, abstraktus mąstymas, darbinė atmintis ar informacijos apdorojimo greitis (12,31,32). Šių sričių pažeidimas nustatytas ir pacientui C – stebėtas vizualinio ir erdvinio suvokimo sutrikimas (-2 balai) bei dėmesio sutrikimas (-1 balas). Nors VL būdinga darbinės atminties pažeidimas, pacientui C pasireiškė epizodinės atminties sutrikimas (-4 balai). Taip pat 1 balas buvo prarastas dėl neįvykdytos kalbos sklandumo užduoties.

Atliktas Becko depresijos aprašas II (*angl. Beck Depression Inventory II, BDI-II*) (71) nustatė ženklius depresijos simptomus dviem pacientėms – pacientės B rezultatai atitinka lengvą depresiją (17 balų), pacientės D – vidutinio sunkumo depresiją (20 balų). Tai sutampa su literatūroje randama informacija, jog depresija tarp VL pacientų yra reikšmingai paplitusi (būdinga 30–60% atvejų) (22,32). Pacientų A ir C žemi BDI-II rezultatai (atitinkamai 1 ir 3 balai) rodo depresijos simptomų nebuvimą, kas gali turėti įtakos ir šių pacientų geresniam farmakoterapinio gydymo režimo laikymuisi bei dėl to nustatomi geresnei neurologinei būklei. Nors psichiatriniai simptomai ligos pradžioje nustatomi apie trečdaliui pacientų, tačiau ligos eigoje įvairaus sunkumo psichiatrinė klinika nustatoma beveik 100% sergančiųjų (32). Šie duomenys patvirtina BDI-II skalės naudingumą

afektinių ar nerimo sutrikimų atrankai ne tik diagnozės metu, bet ir ligos eigoje, nepriklausomai nuo vyraujančios VL formos.

Lietuvoje labiausiai paplitusi ATP7B mutacija, nustatoma beveik 70% VL pacientų, yra p.His1069Gln (H1069Q) (9). Visiems keturiems darbe aprašytiems pacientams taip pat nustatyta H1069Q mutacija ATP7B gene, tačiau jų klinikinė išraiška reikšmingai skiriasi – nuo izoliuotos hepatinės formos (pacientas A) iki sunkios neuropsichiatrinės formos (pacientė B). Literatūroje nustatyta, jog aiškos genotipo ir fenotipo koreliacijos Vilsono ligos metu nestebima, o pacientai su H1069Q variantu demonstruoja didelį klinikinių požymių heterogeniškumą (4,10). Sapuppo *et al.* aprašė dviejų seserų, turinčių vienodą genotipą, atvejus – nustatyti skirtingi Vilsono ligos klinikiniai pasireiškimai (46). Tai parodo, jog genetika VL metu nėra vienintelis veiksnys, nulemiantis ligos fenotipą. Literatūros duomenimis, klinikinę VL išraišką lemia ne tik ATP7B geno mutacijos, bet ir kiti faktoriai, tokie kaip epigenetiniai ar aplinkos veiksniai (4). Šio darbo rezultatai sutampa su mokslinėje literatūroje pateikiama informacija – visi pacientai turėjo tą pačią mutaciją, tačiau jiems pasireiškė skirtingi ligos fenotipai. Literatūroje minima, jog dažniausiai VL metu nustatomos sudėtinės heterozigotinės ATP7B geno mutacijos (15,17). Vis dėlto, 3-ims iš 4 pacientų Sanger sekoskaitos būdu buvo nustatytas tik vienas geno variantas (heterozigotinis genotipas), o pacientei B – homozigotinis genotipas. Sanger sekoskaitos būdu yra tiriamos tik geno egzonų ir egzonų – intronų dalys, todėl genetiniai pokyčiai, esantys už šių sričių ribų, gali būti neaptikti (44,45). Taip galėjo nutikti ir pacientų A, C ir D atvejais. Radus tik vieną ATP7B geno variantą, rekomenduojama atlikti platesnius genetinius tyrimus, tokius kaip NKS ar MLPA (3,4,44,45). Svarbu paminėti, jog beveik trečdaliui VL pacientų nustatomas tik vienas geno variantas, tačiau tai nepaneigia Vilsono ligos diagnozės (44,46).

Šis darbas turi keletą trūkumų, kuriuos svarbu paminėti. Pirma, tai yra aprašomasis darbas, kuriame trūksta ilgalaikio pacientų sekimo su vienodais laiko intervalais. Antra, ne visiems pacientams atrinktos skalės buvo atliktos tuo pačiu metu ar toje pačioje ligos stadijoje, o tai apsunkina objektyvų pacientų fenotipų palyginimą. Taip pat, parinkta per maža pacientų imtis, jog būtų galima daryti išvadas apie pacientų fenotipus ar genotipo – fenotipo koreliacijas. Be to, šiame darbe nebuvo įtraukti vaikai su VL, todėl pateikiama informacija negali būti tiesiogiai pritaikoma atvejams su ankstyvame amžiuje nustatyta Vilsono liga, nes literatūroje nurodoma, jog ligos pasireiškimas ir gydymas vaikų amžiuje turi tam tikrų ypatumų (25).

Nepaisant šių apribojimų, šis darbas turi keletą privalumų. Pirma, aprašyti klinikiniai atvejai reprezentuoja skirtingas VL klininkines formas (hepatinę, neurologinę ir neuropsichiatrinę) ir suteikia išsamų ligos pasireiškimo spektrą. Be to, visiems pacientams buvo atliktas simptomų įvertinimas naudojant standartizuotas skales (UWDRS, MoCA, BDI-II), o tai leidžia kiekybiškai įvertinti pacientų fenotipą bei objektyviau palyginti pacientus tarpusavyje ir su mokslinėje literatūroje minima

informacija. Trečia, tam tikrų pacientų ilgas ligos pasireiškimo laikotarpis (kai kuriais atvejais net iki 30 metų) leidžia įvertinti VL eigą ir gydymo efektyvumą ilgalaikėje perspektyvoje bei taip pat palyginti šiuos aspektus tarp visų pacientų.

6. IŠVADOS

1. Vilsono liga pasireiškia jauname amžiuje, dažniausiai 5–35 metų amžiaus žmonėms. Hepatinė Vilsono ligos forma siejama su ankstyvesne ligos pradžia ir diagnostika. Neurologinė Vilsono ligos forma pasireiškia maždaug dešimtmečiu vėliau, o iki teisingos diagnozės nustatymo praeina 3 kartus daugiau laiko nei hepatinės ligos formos atveju.
2. Vilsono ligos genetinių variantų paplitimas skiriasi priklausomai nuo geografinės vietovės – Lietuvoje daugiau nei pusei šia liga sergančių pacientų yra nustatoma H1069Q mutacija ATP7B gene. Nepaisant vyraujančio vienodo genotipo, pacientų fenotipas pasižymi dideliu heterogeniškumu – būdingiausi simptomai apima hepatinės, neurologinės ir psichiatrinės sistemų pažeidimą.
3. Vilsono ligos diagnozė remiasi klinikinių požymių, laboratorinių, vaizdinių ir genetinių tyrimų rezultatų visuma. Kadangi nėra nei vieno požymio ar tyrimo, kuris galėtų užtikrintai patvirtinti Vilsono ligą, diagnozei nustatyti taikomi Leipcigo kriterijai, kurie, remiantis būdingų ligos požymių ir tyrimų visuma, nustato Vilsono ligos tikimybę. Tiksli ir greita Vilsono ligos diagnostika yra vienas iš svarbiausių veiksnių, turinčių įtakos pacientų gyvenimo kokybei ir išgyvenamumui.
4. Farmakoterapija yra pagrindinis Vilsono ligos gydymas, kurio metu visą gyvenimą yra skiriami chelatiniai (D-penicilaminas ir trientinas) ar cinko preparatai. Papildomai gali būti skiriamas simptominis gydymas ar taikoma mitybos korekcija. Gydymas parenkamas individualiai kiekvienam pacientui, atsižvelgiant į ligos formą, simptomų sunkumą bei paciento preparatų toleravimą. Geresnę pacientų gyvenimo kokybę ir prognozę lemia gydymo režimo laikymasis – tai ypač svarbu pacientams su psichiatrine ligos forma, kuriems nuoseklus gydymo laikymasis kelia iššūkių. Dėl Vilsono ligos metu pasireiškiančio daugiasisteminio pažeidimo, šio sutrikimo efektyvi diagnostika ir ilgalaikis gydymas reikalauja glaudaus ir pastovaus skirtingų sričių specialistų, ypač gastroenterologų, neurologų bei psichiatrų, bendradarbiavimo.
5. Papildomų skalių, tokių kaip Vieningos Vilsono ligos vertinimo skalės, Monrealio kognityvinio vertinimo testo ar Becko depresijos aprašo II, naudojimas klinikinėje praktikoje gali suteikti objektyvų pacientų neurologinių, kognityvinių ir psichiatrinų požymių

įvertinimą bei padėti efektyviau nustatyti tokius sutrikimus, kaip lengvas kognityvinis sutrikimas ar depresija.

7. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Liu J, Luan J, Zhou X, Cui Y, Han J. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Wilson's disease. *Intractable Rare Dis Res.* 2017;6(4):249–55. doi:10.5582/irdr.2017.01057
2. Scheiber IF, Brůha R, Dušek P. Pathogenesis of Wilson disease. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2017 [cited 2026 Feb 26]. p. 43–55. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444636256000057> doi:10.1016/B978-0-444-63625-6.00005-7
3. Socha P, Jańczyk W, Zanetto A, Burra P, Czlonkowska A, Debray D, et al. EASL-ERN Clinical Practice Guidelines on Wilson's disease. *J Hepatol.* 2025 Apr;82(4):690–728. doi:10.1016/j.jhep.2024.11.007
4. Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM, Dhawan A, Hamilton JP, Rivard AM, et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2025 Sep;82(3):E41–90. doi:10.1002/hep.32801
5. Socha P, Czlonkowska A, Janczyk W, Litwin T. Wilson's disease- management and long term outcomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2022 Feb;56–57:101768. doi:10.1016/j.bpg.2021.101768
6. Poujois A, Woimant F. Challenges in the diagnosis of Wilson disease. *Ann Transl Med.* 2019 Apr;7(S2):S67–S67. doi:10.21037/atm.2019.02.10
7. Sandahl TD, Laursen TL, Munk DE, Vilstrup H, Weiss KH, Ott P. The Prevalence of Wilson's Disease: An Update. *Hepatology.* 2020 Feb;71(2):722–32. doi:10.1002/hep.30911
8. Gao J, Brackley S, Mann JP. The global prevalence of Wilson disease from next-generation sequencing data. *Genet Med.* 2019 May;21(5):1155–63. doi:10.1038/s41436-018-0309-9
9. Ovchinnikova EV, Garbuz MM, Ovchinnikova AA, Kumeiko VV. Epidemiology of Wilson's Disease and Pathogenic Variants of the ATP7B Gene Leading to Diversified Protein Disfunctions. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb 18;25(4):2402. doi:10.3390/ijms25042402
10. Beyzaei Z, Mehrzadeh A, Hashemi N, Geramizadeh B. The mutation spectrum and ethnic distribution of Wilson disease, a review. *Mol Genet Metab Rep.* 2024 Mar;38:101034. doi:10.1016/j.ymgmr.2023.101034
11. Ferenci P, Stremmel W, Członkowska A, Szalay F, Viveiros A, Stättermayer AF, et al. Age and Sex but Not ATP7B Genotype Effectively Influence the Clinical Phenotype of Wilson Disease. *Hepatology.* 2019 Apr;69(4):1464–76. doi:10.1002/hep.30280
12. Shribman S, Warner TT, Dooley JS. Clinical presentations of Wilson disease. *Ann Transl Med.* 2019 Apr;7(S2):S60–S60. doi:10.21037/atm.2019.04.27

13. Tang S, Hou W, Yu H, Wang Y, Jiang H, Duan Z, et al. Global burden of Wilson disease: a comprehensive evidence synthesis. *Orphanet J Rare Dis*. 2026 Jan 13. doi:10.1186/s13023-025-04185-2
14. Kipker N, Alessi K, Bojkovic M, Padda I, Parmar MS. Neurological-Type Wilson Disease: Epidemiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Management. *Cureus*. 2023 Apr 26. doi:10.7759/cureus.38170
15. Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: A 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018 Dec;42(6):512–20. doi:10.1016/j.clinre.2018.03.007
16. Cai L, Huang X, Ye Y, Yang D, Xie L, Fu D, et al. Role of gender and age in features of Wilson's disease. *Front Neurol*. 2023 Jul 5;14:1176946. doi:10.3389/fneur.2023.1176946
17. Chang IJ, Hahn SH. The genetics of Wilson disease. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2017 [cited 2026 Feb 25]. p. 19–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444636256000033> doi:10.1016/B978-0-444-63625-6.00003-3
18. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet*. 1993 Dec 1;5(4):327–37. doi:10.1038/ng1293-327
19. Ma Y, Pu Y, Chen H, Zhou L, Yang B, Huang X, et al. The pathogenesis of liver fibrosis in Wilson's disease: hepatocyte injury and regulation mediated by copper metabolism dysregulation. *BioMetals*. 2026 Feb;39(1):1–23. doi:10.1007/s10534-025-00748-9
20. Stremmel W, Weiskirchen R. The role of copper dysregulation in Wilson disease: an expert opinion. *Front Med*. 2025 Oct 20;12:1673283. doi:10.3389/fmed.2025.1673283
21. Chen H, Wang X, Xing J, Pu Y, Ye H, Ma Y, et al. Role and mechanisms of cuproptosis in the pathogenesis of Wilson's disease (Review). *Int J Mol Med*. 2025 May 30;56(2):1–13. doi:10.3892/ijmm.2025.5558
22. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primer*. 2018 Sep 6;4(1):21. doi:10.1038/s41572-018-0018-3
23. Medici V, Kebede N, Stephens J, Kunjappu M, Vierling JM. Clinical signs and symptoms of Wilson disease in a real-world cohort of patients in the United States: a medical chart review study. *Front Gastroenterol*. 2024 Jan 4;2:1299182. doi:10.3389/fgstr.2023.1299182
24. Boga S, Ala A, Schilsky ML. Hepatic features of Wilson disease. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2017 [cited 2026 Mar 3]. p. 91–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444636256000094> doi:10.1016/B978-0-444-63625-6.00009-4
25. Chanpong A, Dhawan A. Wilson disease in children and young adults - State of the art. *Saudi J Gastroenterol*. 2022 Jan;28(1):21–31. doi:10.4103/sjg.sjg_501_21
26. Delle Cave V, Di Dato F, Iorio R. Wilson's Disease with Acute Hepatic Onset: How to Diagnose and Treat It. *Children*. 2024 Jan 6;11(1):68. doi:10.3390/children11010068

27. Ortiz JF, Morillo Cox Á, Tambo W, Eskander N, Wirth M, Valdez M, et al. Neurological Manifestations of Wilson's Disease: Pathophysiology and Localization of Each Component. *Cureus*. 2020 Nov 16. doi:10.7759/cureus.11509
28. Dusek P, Litwin T, Członkowska A. Neurologic impairment in Wilson disease. *Ann Transl Med*. 2019 Apr;7(S2):S64–S64. doi:10.21037/atm.2019.02.43
29. Zhou X, Li X, Chen D, Wu C, Feng L, Chu J, et al. The asymmetry of neural symptoms in Wilson's disease patients detecting by diffusion tensor imaging, resting-state functional MRI , and susceptibility-weighted imaging. *Brain Behav*. 2018 May;8(5):e00930. doi:10.1002/brb3.930
30. Członkowska A, Litwin T, Chabik G. Wilson disease. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2017 [cited 2026 Mar 12]. p. 101–19. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444636256000100> doi:10.1016/B978-0-444-63625-6.00010-0
31. Litwin T, Dusek P, Szafranski T, Dzieżyc K, Członkowska A, Rybakowski JK. Psychiatric manifestations in Wilson's disease: possibilities and difficulties for treatment. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018 Jul;8(7):199–211. doi:10.1177/2045125318759461
32. Gromadzka G, Antos A, Sorysz Z, Litwin T. Psychiatric Symptoms in Wilson's Disease—Consequence of ATP7B Gene Mutations or Just Coincidence?—Possible Causal Cascades and Molecular Pathways. *Int J Mol Sci*. 2024 Nov 18;25(22):12354. doi:10.3390/ijms252212354
33. Zimbren PC, Schilsky ML. Psychiatric aspects of Wilson disease: a review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014 Jan;36(1):53–62. doi:10.1016/j.genhosppsych.2013.08.007
34. Pfeiffer RF. Wilson Disease. *Continuum*. 2016 Aug;22(4):1246–61. doi:10.1212/CON.0000000000000350
35. Kasztelan-Szczerbinska B, Cichoz-Lach H. Wilson's Disease: An Update on the Diagnostic Workup and Management. *J Clin Med*. 2021 Oct 30;10(21):5097. doi:10.3390/jcm10215097
36. Martínez-Morillo E, Bauça JM. Biochemical diagnosis of Wilson's disease: an update. *Adv Lab Med Av En Med Lab*. 2022 Jun 30;3(2):103–13. doi:10.1515/almed-2022-0020
37. Roy D, Mukherjee A, Chakravarty A. Pitfalls in the Diagnosis of Wilson Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2025 Dec;25(1):40. doi:10.1007/s11910-025-01424-8
38. Alkhouri N, Gonzalez-Peralta RP, Medici V. Wilson disease: a summary of the updated AASLD Practice Guidance. *Hepatol Commun*. 2023 Jun;7(6). doi:10.1097/HC9.0000000000000150
39. Schroeder SM, Matsukuma KE, Medici V. Wilson disease and the differential diagnosis of its hepatic manifestations: a narrative review of clinical, laboratory, and liver histological features. *Ann Transl Med*. 2021 Sep;9(17):1394–1394. doi:10.21037/atm-21-2264
40. Chevalier K, Mauget-Faÿsse M, Vasseur V, Azar G, Obadia MA, Poujois A. Eye Involvement in Wilson's Disease: A Review of the Literature. *J Clin Med*. 2022 Apr 30;11(9):2528. doi:10.3390/jcm11092528

41. Paternostro R, Pfeiffenberger J, Ferenci P, Stättermayer AF, Stauber RE, Wrba F, et al. Non-invasive diagnosis of cirrhosis and long-term disease monitoring by transient elastography in patients with Wilson disease. *Liver Int.* 2020 Apr;40(4):894–904. doi:10.1111/liv.14368
42. Litwin T, Rędzia-Ogrodnik B, Antos A, Przybyłkowski A, Członkowska A, Bemberek JP. Brain Magnetic Resonance Imaging in Wilson's Disease—Significance and Practical Aspects—A Narrative Review. *Brain Sci.* 2024 Jul 19;14(7):727. doi:10.3390/brainsci14070727
43. Patel K, Bhayana A, Bagri N, Malik A. Case series on neuroimaging spectrum of Wilson's disease: knowing the known and the uncommonly known. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2024 Aug 12;55(1):157. doi:10.1186/s43055-024-01328-6
44. Espinós C, Ferenci P. Are the new genetic tools for diagnosis of Wilson disease helpful in clinical practice? *JHEP Rep.* 2020 Aug;2(4):100114. doi:10.1016/j.jhepr.2020.100114
45. Gromadzka G, Bendykowska M, Przybyłkowski A. Wilson's Disease—Genetic Puzzles with Diagnostic Implications. *Diagnostics.* 2023 Mar 29;13(7):1287. doi:10.3390/diagnostics13071287
46. Sapuppo A, Pavone P, Praticò AD, Ruggieri M, Bertino G, Fiumara A. Genotype-phenotype variable correlation in Wilson disease: clinical history of two sisters with the similar genotype. *BMC Med Genet.* 2020 Dec;21(1):128. doi:10.1186/s12881-020-01062-6
47. Członkowska A, Tarnacka B, Carsten Möller J, Leinweber B, Oertel WH, Bandmann O, et al. 1.313 Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS) – a proposal for the neurological scoring of Wilson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007 Jan;13:S80. doi:10.1016/S1353-8020(08)70548-0
48. Członkowska A, Litwin T, Dzieżyc K, Karliński M, Bring J, Bjartmar C. Characteristics of a newly diagnosed Polish cohort of patients with neurological manifestations of Wilson disease evaluated with the Unified Wilson's Disease Rating Scale. *BMC Neurol.* 2018 Dec;18(1):34. doi:10.1186/s12883-018-1039-y
49. Pinto TCC, Machado L, Bulgacov TM, Rodrigues-Júnior AL, Costa MLG, Ximenes RCC, et al. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly? *Int Psychogeriatr.* 2019 Apr;31(4):491–504. doi:10.1017/S1041610218001370
50. Fu C, Jin X, Chen B, Xue F, Niu H, Guo R, et al. Comparison of the Mini-Mental State Examination and Montreal Cognitive Assessment executive subtests in detecting post-stroke cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int.* 2017 Dec;17(12):2329–35. doi:10.1111/ggi.13069
51. Milani SA, Marsiske M, Cottler LB, Chen X, Striley CW. Optimal cutoffs for the Montreal Cognitive Assessment vary by race and ethnicity. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit.* 2018 Jan;10(1):773–81. doi:10.1016/j.dadm.2018.09.003
52. Chevalier K, Rahli D, De Veyrac L, Guillaume J, Obadia MA, Poujois A. Quality of life and depression in Wilson's disease: a large prospective cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis.* 2023 Jun 29;18(1):168. doi:10.1186/s13023-023-02777-4
53. Grigutytė N, Mikuličiūtė V, Petraškaitė K, Kairys A. Beck Scales (BDI-II, BAI, BHS, BSS, and CBOCI): Clinical and Normative Samples' Comparison and Determination of Clinically Relevant Cutoffs. *Psichologija.* 2023 Jan 27;67:89–111. doi:10.15388/Psichol.2022.61

54. Wang YP, Gorenstein C. Assessment of depression in medical patients: A systematic review of the utility of the Beck Depression Inventory-II. *Clinics*. 2013 Sep;68(9):1274–87. doi:10.6061/clinics/2013(09)15
55. Russell K, Gillanders LK, Orr DW, Plank LD. Dietary copper restriction in Wilson's disease. *Eur J Clin Nutr*. 2018 Mar;72(3):326–31. doi:10.1038/s41430-017-0002-0
56. Mohr I, Weiss KH. Current anti-copper therapies in management of Wilson disease. *Ann Transl Med*. 2019 Apr;7(S2):S69–S69. doi:10.21037/atm.2019.02.48
57. Mohr I, Pfeiffenberger J, Eker E, Merle U, Poujois A, Ala A, et al. Neurological worsening in Wilson disease – clinical classification and outcome. *J Hepatol*. 2023 Aug;79(2):321–8. doi:10.1016/j.jhep.2023.04.007
58. Antos A, Członkowska A, Smolinski L, Bembenek J, Przybyłkowski A, Skowrońska M, et al. Early neurological deterioration in Wilson's disease: a systematic literature review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2023 Oct;44(10):3443–55. doi:10.1007/s10072-023-06895-6
59. Stremmel W, Weiskirchen R. Therapeutic strategies in Wilson disease: pathophysiology and mode of action. *Ann Transl Med*. 2021 Apr;9(8):732–732. doi:10.21037/atm-20-3090
60. Weiskirchen R. Comprehensive Pharmacological Management of Wilson's Disease: Mechanisms, Clinical Strategies, and Emerging Therapeutic Innovations. *Sci*. 2025 Jul 1;7(3):94. doi:10.3390/sci7030094
61. Teufel-Schäfer U, Forster C, Schaefer N. Low Copper Diet—A Therapeutic Option for Wilson Disease? *Children*. 2022 Jul 28;9(8):1132. doi:10.3390/children9081132
62. Litwin T, Antos A, Bembenek J, Przybyłkowski A, Kurkowska-Jastrzębska I, Skowrońska M, et al. Copper Deficiency as Wilson's Disease Overtreatment: A Systematic Review. *Diagnostics*. 2023 Jul 20;13(14):2424. doi:10.3390/diagnostics13142424
63. Ganaraja VH, Holla VV, Pal PK. Current Management of Neurological Wilson's Disease. *Tremor Hyperkinetic Mov*. 2025 May 5;15(1):17. doi:10.5334/tohm.938
64. Ferrarese A, Cazzagon N, Burra P. Liver transplantation for Wilson disease: Current knowledge and future perspectives. *Liver Transpl*. 2024 Dec;30(12):1289–303. doi:10.1097/LVT.0000000000000422
65. Ismail MS, Hassan M, Martinez-Camacho A, May SB, Goss JA, Kanwal F, et al. Retrospective analysis of long-term outcome 10 years after liver transplantation for Wilson disease: experience over three decades. *Transpl Int*. 2020 Aug;33(8):925–35. doi:10.1111/tri.13622
66. Åberg F, Shang Y, Strandberg R, Wester A, Widman L, Hagström H. Four-fold increased mortality rate in patients with Wilson's disease: A population-based cohort study of 151 patients. *United Eur Gastroenterol J*. 2023 Nov;11(9):852–60. doi:10.1002/ueg2.12452
67. Unavane O, Tiwari K, Nagral A, Aggarwal R, Garg N, Nagral N, et al. Quality of Life of Patients with Wilson's Disease and Their Families. *J Clin Exp Hepatol*. 2022 Mar;12(2):461–6. doi:10.1016/j.jceh.2021.05.013

68. Balijepalli C, Yan K, Gullapalli L, Barakat S, Chevrou-Severac H, Druyts E. Quality of Life in Wilson's Disease: A Systematic Literature Review. *J Health Econ Outcomes Res.* 2021 Dec 8;8(2):105–13. doi:10.36469/jheor.2021.29987
69. Rędzia-Ogrodnik B, Członkowska A, Bembenek J, Antos A, Kurkowska-Jastrzębska I, Skowrońska M, et al. Brain magnetic resonance imaging and severity of neurological disease in Wilson's disease — the neuroradiological correlations. *Neurol Sci.* 2022 Jul;43(7):4405–12. doi:10.1007/s10072-022-06001-2
70. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Apr;53(4):695–9. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
71. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Beck depression inventory: BDI-II. 2. ed. San Antonio: Pearson; 1996. 38 p.

PRIEDAI

1 priedas. VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų sutikimas atlikti klinikinių atvejų aprašymą.

ORIGINALAS NEBUS SIUNCIAMAS



Vilniaus universiteto ligoninė
SANTAROS KLINIKOS



Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. D. Jatužiui
mf@mf.vu.lt

2026-01-16 Nr. SR- 534
2025-12-29 Nr. 25GR-12355

Kopija
Gretai Galinytei
El. paštu: greta.galinyte@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto V kurso studentė **Greta Galinytė** rengdama mokslinį darbą „Vilsono liga: klinikinių atvejų bei jų gydymų analizė ir literatūros apžvalga“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateiktų pacientų duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė Dr. Rūta Kaladytė – Lokominienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktorė valdymui

 Jolita Jakutienė

M. Skardžiūtė mingaile.skardziute@santa.lt



Viešoji įstaiga
Santariškių g. 2,
LT-08406 Vilnius
Tel. +370 5 236 5000

El.p. info@santa.lt
www.santa.lt
E. priėmimo dėžutės
adresas 124364561

Duomenys kaupiami
ir saugomi Juridinių
asmenų registre
Kodas 124364561

