

# Kliniczne uwarunkowania i znaczenie opóźnienia w rozpoznaniu choroby Wilsona

## Streszczenie

### Wstęp

Choroba Wilsona (chW) jest chorobą rzadką, dziedziczną autosomalnie recesywnie, której przyczyną są zaburzenia metabolizmu miedzi. Choroba jest spowodowana mutacjami w genie *ATP7B*, kodującym białko biorące udział w wewnątrzkomórkowym transporcie miedzi. Uszkodzenie narządów w chW jest spowodowane bezpośrednim toksycznym wpływem miedzi na komórki. Z przeciążonej wątroby do krążenia systemowego miedź jest uwalniana w postaci wolnej, która stopniowo odkłada się w kolejnych narządach (w mózgu, rogówkach, nerkach, sercu, kościach). Następstwem tego są objawy kliniczne. Na podstawie dominujących objawów klinicznych (lub ich braku) wyróżnia się postać wątrobową, neurologiczną, psychiatryczną i bezobjawową. Powszechnie stosowane leki w chW to d-penicylamina (DPA), która zwiększa wydalanie miedzi z moczem oraz sole cynku (ZS), które zmniejszają wchłanianie miedzi w przewodzie pokarmowym. Celem terapii jest usunięcie nadmiaru miedzi z organizmu i zapobieganie jej ponownemu gromadzeniu się. Konieczne jest regularne stosowanie leków przeciwmiedziowych od momentu rozpoznania choroby do końca życia.

Poważnym problemem mogącym wpływać na rokowanie pacjentów z chW jest opóźniona diagnoza i tym samym leczenie. Rzadkość występowania chW w populacji powoduje niedostatek wiedzy wśród lekarzy o tej chorobie i brak świadomości konieczności poszerzenia diagnostyki. Różnorodność objawów klinicznych, nietypowy wiek wystąpienia objawów, niecharakterystyczne wyniki metabolizmu miedzi i enzymów wątrobowych, mogą być spowodowane różnym stopniem uszkodzenia genu *ATP7B*, co stanowi ogromne wyzwanie diagnostyczne. Dostępne są publikacje na temat opóźnienia rozpoznania chW, nie ma jednak pracy dotyczącej polskiej grupy chorych, która identyfikowałaby czynniki powodujące opóźnienie oraz wpływ wielkości opóźnienia na rokowanie pacjentów z chW.

### Cel pracy

Celem pracy jest określenie opóźnienia rozpoznania chW w populacji polskiej, identyfikacja potencjalnych czynników wpływających na opóźnienie rozpoznania chW oraz określenie wpływu opóźnienia rozpoznania chW na rokowanie pacjentów.

## **Material i metody**

Opóźnienie rozpoznania chW zdefiniowano jako czas od wystąpienia pierwszych objawów chW do postawienia rozpoznania choroby. Pojęcie opóźnienia dotyczy pacjentów objawowych, osoby bezobjawowe nie miały opóźnienia, gdyż były badane na podstawie screeningu rodzinnego. Analizowano grupę 268 dorosłych pacjentów z chW, rozpoznanych w latach 2008 – 2023 z opóźnieniem rozpoznania wynoszącym maksymalnie 120 miesięcy. Chorzy zostali podzieleni ze względu na obecność objawów klinicznych oraz nieprawidłowości w badaniach dodatkowych na grupę wątrobową, neurologiczną, psychiatryczną oraz bezobjawową. Uzyskano informację na temat wielkości opóźnienia w całej grupie pacjentów i w poszczególnych postaciach choroby oraz opracowano charakterystykę grupy. Wyznaczono potencjalne czynniki mogące mieć wpływ na opóźnienie rozpoznania. Następnie przeprowadzono analizy jedno- i wieloczynnikowe, celem oceny wpływu opóźnienia rozpoznania choroby na rokowanie pacjentów z chW.

## **Wyniki**

Średni czas opóźnienia w postawieniu diagnozy chW w badanej grupie to prawie 22,5 miesiąca. Najkrótszy czas od pojawienia się pierwszych objawów do postawienia diagnozy chW występował wśród pacjentów z objawami wątrobowymi (18,3 miesiąca), następnie w grupie chorych z postacią neurologiczną (26,8 miesiąca), a najdłuższy czas opóźnienia w diagnozie chW dotyczył pacjentów z objawami psychiatrycznymi (65 miesięcy).

Czynnikami istotnie wpływającymi na opóźnienie w rozpoznaniu chW okazał się rodzaj objawów choroby stwierdzanych w momencie diagnozy (najkrótsze opóźnienie występowało wśród pacjentów z objawami wątrobowymi, dłuższe w grupie chorych z objawami neurologicznymi i psychiatrycznymi) oraz czas związany z większą liczbą wcześniejszych konsultacji i nieprawidłowymi diagnozami. W analizie skrajnych kwartyli określających wielkość opóźnienia rozpoznania stwierdzono, że większe opóźnienie w diagnozie chW wiązało się z wyższą średnią wieku pacjentów przy rozpoznaniu oraz z

częstszym występowaniem objawów neurologicznych, których obecność wiązała się z większym opóźnieniem rozpoznania średnio o 8 miesięcy ( $p=0,04$ ). Natomiast czynniki na poziomie tendencji statystycznej wiążące się z większym opóźnieniem to płeć męska, obecność objawów psychiatrycznych w wywiadzie oraz nasilony zespół neurologiczny wg UWDRS. W analizach jednoczynnikowych wykazano, że opóźnienie w rozpoznaniu chW nie ma związku ze złożonym punktem końcowym (zgon, przeszczep wątroby, niesamodzielność chorego) ( $p=0,75$ ), ani ze zgonem ( $p=0,32$ ), natomiast ma istotny statystycznie związek z pogorszeniem stanu neurologicznego ( $p=0,02$ ). W analizach wieloczynnikowych nie stwierdzono jednak, aby opóźnienie diagnozy wpływało na ryzyko złożonego punktu końcowego (w modelu regresji logistycznej  $p=0,44$ , w modelu Coxa  $p=0,63$ ), zgonu (w modelu regresji logistycznej  $p=0,49$ , w modelu Coxa  $p=0,54$ ), czy pogorszenia neurologicznego (w modelu regresji logistycznej  $p=0,49$ , w modelu Coxa  $p=0,78$ ). W wieloczynnikowej regresji logistycznej wykazano jednak, że starszy wiek pojawienia się pierwszych objawów choroby ( $p=0,002$ , OR=1,05, CI=1,02-1,09), obecność objawów wątrobowych przy rozpoznaniu ( $p=0,01$ , OR=3,13, CI=1,40-7,64) oraz niesamodzielności chorego przy rozpoznaniu ( $p<0,001$ , OR 7,69, CI=2,86-20) istotnie wpływają na prawdopodobieństwo wystąpienia złożonego punktu końcowego; starszy wiek pojawienia się pierwszych objawów choroby ( $p=0,002$ , OR=1,08, CI=1,03-1,13) oraz niesamodzielność chorego przy rozpoznaniu ( $p<0,001$ , OR=12,5, CI=3,57-50) istotnie wpływają na prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu; płeć żeńska ( $p=0,03$ , OR=2,5, CI=1,14-5,88) oraz obecność objawów neurologicznych przy rozpoznaniu ( $p<0,001$ , OR=38, CI=10,30-248,45) istotnie wpływają na prawdopodobieństwo wystąpienia pogorszenia neurologicznego. Natomiast w analizie wieloczynnikowej Coxa stwierdzono, że większe ryzyko osiągnięcia złożonego punktu końcowego mają osoby z objawami wątrobowymi przy rozpoznaniu ( $p=0,03$ , HR=1,97, CI=1,08-3,61), objawami psychiatrycznymi przy rozpoznaniu ( $p=0,02$ , HR=2,61, CI=1,20-5,66), oraz pacjenci niesamodzielni przy rozpoznaniu ( $p<0,001$ , HR=6,01, CI=3,23-11,11); większe ryzyko zgonu występuje u osób, u których pierwsze objawy występują później (ryzyko zgonu wzrasta o 6% dla każdego kolejnego roku do czasu wystąpienia objawów ( $p=0,01$ , HR=1,06, CI=1,02-1,11), oraz u chorych niesamodzielnych przy rozpoznaniu ( $p<0,001$ , HR=7,69, CI=2,38-25); większe ryzyko pogorszenia stanu neurologicznego występuje u kobiet ( $p=0,03$ , HR=2,08, CI=1,05-4,00) oraz u chorych z objawami neurologicznymi przy rozpoznaniu ( $p<0,001$ , HR=9,2, CI=3,86-21,92).

## **Wnioski**

Wielkość opóźnienia w rozpoznaniu chW wykazała związek z rodzajem pierwszych objawów. Najkrótszy czas od pojawienia się pierwszych objawów do postawienia diagnozy chW występował wśród pacjentów z objawami wątrobowymi, następnie w grupie chorych z postacią neurologiczną, a najdłuższy czas dotyczył pacjentów z objawami psychiatrycznymi. Czynnikiem związanym z opóźnieniem w rozpoznaniu chW okazały się rodzaj objawów stwierdzanych w momencie diagnozy, większa liczba wcześniejszych konsultacji i błędne diagnozy. Opóźnienie rozpoznania chW wiązało się z wyższą średnią wieku pacjentów w chwili rozpoznania choroby. Nie stwierdzono, aby samo opóźnienie w rozpoznaniu chW wpływało negatywnie na rokowanie pacjentów, wykazano jednak gorsze rokowanie wśród pacjentów z objawami neurologicznymi lub psychiatrycznymi, z bardziej nasilonym uszkodzeniem wątroby, wśród chorych niesamodzielnych oraz wśród osób u których objawy choroby pojawiły się w późniejszym wieku. Objawy te świadczą o zaawansowaniu chW, wynikają z długotrwałego przebiegu choroby bez odpowiedniego leczenia i pośrednio wskazują na negatywny wpływ opóźnienia w zdiagnozowaniu chW na rokowanie chorych. Trudności w określeniu znaczenia opóźnienia w rozpoznaniu choroby wynikają z małej swoistości objawów chW. Zróżnicowany przebieg choroby, zaawansowanie w momencie rozpoznania chW, zmienne stosowanie się pacjentów do zaleceń terapeutycznych, jak i inne czynniki prognostyczne mogą zaburzać określenie wielkości wpływu opóźnienia w rozpoznaniu chW na rokowanie.

# Abstract

## Introduction

Wilson's disease (WD) is a rare autosomal recessive inherited disorder characterized by copper metabolism disturbances. The disease is caused by mutations in the *ATP7B* gene, which encodes a protein involved in intracellular copper transport. Organ damage in WD is a result of the direct toxic impact of copper on cells. Copper, released from overloaded liver into the systemic circulation, accumulates gradually in various organs (brain, corneas, kidneys, heart, bones) as free copper. This leads to clinical symptoms. Based on the dominant clinical symptoms (or their absence), WD is classified into hepatic, neurological, psychiatric, and asymptomatic forms. Commonly used drugs for WD include D-penicillamine (DPA), which enhances copper excretion in urine, and zinc salts (ZS), which reduce copper absorption in the gastrointestinal tract. The goal of therapy is to remove excess copper from the body and prevent its re-accumulation. Regular use of anti-copper drugs is necessary from the time of disease diagnosis throughout the patient's life.

A significant challenge in the prognosis of WD patients is delayed diagnosis, and consequently, treatment. The rarity of WD in the population contributes to a lack of knowledge among physicians about this disease and a lack of awareness of the need to expand diagnostics. The diversity of clinical symptoms, atypical age of symptom onset, and non-characteristic results of copper metabolism and liver enzyme tests may be due to varying degrees of *ATP7B* gene damage, posing a considerable diagnostic challenge. While publications exist on the delay in diagnosing WD, there is no study focusing on the Polish patient group, identifying factors causing delays, and assessing the impact of the delay's duration on the prognosis of WD patients.

## Aim

The aim of the study is to determine the delay in the diagnosis of WD in the Polish population, identify potential factors influencing the delay in the diagnosis of WD, and assess the impact of the delay in the diagnosis of WD on the prognosis of patients.

## Material and methods

The delay in diagnosing WD was defined as the time from the onset of the first symptoms of WD to the diagnosis of the disease. The concept of delay pertains to symptomatic patients; asymptomatic individuals did not experience a delay as they were

examined based on family screening. A group of 268 adult patients with WD, diagnosed between 2008 and 2023, with a diagnostic delay of up to 120 months, was analyzed. The patients were categorized based on the presence of clinical symptoms and abnormalities in additional tests into hepatic, neurological, psychiatric, and asymptomatic groups. Information on the extent of the delay was obtained for the entire patient group and for each disease category, and the group's characteristics were developed. Potential factors that could influence the delay in diagnosis were identified. Subsequently, univariate and multivariate analyses were conducted to assess the impact of the diagnostic delay on the prognosis of patients with WD.

## Results

The average delay in diagnosing WD in the examined group was almost 22,5 months. The shortest time from the onset of the first symptoms to the diagnosis of WD occurred among patients with liver symptoms (18,3 months), followed by those with neurological symptoms (26,8 months), while the longest delay in WD diagnosis was observed in patients with psychiatric symptoms (65 months).

Factors significantly influencing the delay in diagnosing WD included the type of symptoms present at the time of diagnosis (the shortest delay was observed among patients with hepatic symptoms, while longer delays were noted in patients with neurological and psychiatric symptoms) and the time associated with a higher number of previous consultations and incorrect diagnoses. An analysis of the extreme quartiles defining the extent of diagnostic delay revealed that a longer delay in diagnosing WD was associated with a higher average age at diagnosis and a more frequent occurrence of neurological symptoms, which were linked to an average delay of 8 months ( $p=0.04$ ). Additionally, factors with a statistical trend toward longer delays included male gender, the presence of psychiatric symptoms in the patient's history, and a more severe neurological syndrome according to UWDRS. Univariate analyses showed that the delay in diagnosing WD was not associated with the composite endpoint (death, liver transplant, patient dependency) ( $p=0.75$ ) or death ( $p=0.32$ ), but it was significantly associated with the deterioration of neurological status ( $p=0.02$ ). However, multivariate analyses did not indicate that the diagnostic delay impacted the risk of the composite endpoint (logistic regression model  $p=0.44$ , Cox model  $p=0.63$ ), death (logistic regression model  $p=0.49$ , Cox model  $p=0.54$ ), or neurological deterioration (logistic regression model  $p=0.49$ , Cox model  $p=0.78$ ). In multivariate logistic regression, it was found that an older age at the onset of symptoms

( $p=0.002$ ,  $OR=1.05$ ,  $CI=1.02-1.09$ ), the presence of hepatic symptoms at diagnosis ( $p=0.01$ ,  $OR=3.13$ ,  $CI=1.40-7.64$ ), and patient dependency at diagnosis ( $p<0.001$ ,  $OR=7.69$ ,  $CI=2.86-20$ ) significantly influenced the likelihood of the composite endpoint; an older age at the onset of symptoms ( $p=0.002$ ,  $OR=1.08$ ,  $CI=1.03-1.13$ ) and patient dependency at diagnosis ( $p<0.001$ ,  $OR=12.5$ ,  $CI=3.57-50$ ) significantly influenced the likelihood of death; female gender ( $p=0.03$ ,  $OR=2.5$ ,  $CI=1.14-5.88$ ) and the presence of neurological symptoms at diagnosis ( $p<0.001$ ,  $OR=38$ ,  $CI=10.30-248.45$ ) significantly influenced the likelihood of neurological deterioration. In the multivariate Cox analysis, it was found that a higher risk of achieving the composite endpoint was associated with hepatic symptoms at diagnosis ( $p=0.03$ ,  $HR=1.97$ ,  $CI=1.08-3.61$ ), psychiatric symptoms at diagnosis ( $p=0.02$ ,  $HR=2.61$ ,  $CI=1.20-5.66$ ), and patient dependency at diagnosis ( $p<0.001$ ,  $HR=6.01$ ,  $CI=3.23-11.11$ ); a higher risk of death was associated with older age at the onset of symptoms (the risk of death increased by 6% for each additional year until symptom onset) ( $p=0.01$ ,  $HR=1.06$ ,  $CI=1.02-1.11$ ), and patient dependency at diagnosis ( $p<0.001$ ,  $HR=7.69$ ,  $CI=2.38-25$ ); a higher risk of neurological deterioration was associated with female gender ( $p=0.03$ ,  $HR=2.08$ ,  $CI=1.05-4.00$ ) and the presence of neurological symptoms at diagnosis ( $p<0.001$ ,  $HR=9.2$ ,  $CI=3.86-21.92$ ).

## **Conclusions**

The extent of the delay in diagnosing WD was related to the type of initial symptoms. The shortest time from the appearance of the first symptoms to the diagnosis of WD was observed among patients with hepatic symptoms, followed by those with neurological symptoms, and the longest time was seen in patients with psychiatric symptoms. Factors associated with the delay in diagnosing WD included the type of symptoms present at the time of diagnosis, a higher number of previous consultations, and incorrect diagnoses. The delay in diagnosis was also associated with a higher average age at the time of diagnosis. It was not found that the delay itself negatively affected patient prognosis, but a worse prognosis was observed among patients with neurological or psychiatric symptoms, more severe liver damage, patients who were dependent, and those whose symptoms appeared at an older age. These symptoms indicate the advanced stage of WD, resulting from the prolonged course of the disease without appropriate treatment, indirectly suggesting the negative impact of delayed diagnosis on patient prognosis. Difficulties in determining the significance of the delay in diagnosis arise from the low specificity of WD symptoms. The variable course of the disease, the stage at which WD is

diagnosed, patients' adherence to therapeutic recommendations, and other prognostic factors can obscure the determination of the extent to which diagnostic delay affects patient prognosis.