

Kriteriji za postavljanje dijagnoze Wilsonove bolesti u pedijatrijskih bolesnika

Petrak, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:621101>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Iva Petrak

**Kriteriji za postavljanje dijagnoze Wilsonove
bolesti u pedijatrijskih bolesnika**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u Zavodu za dječju gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC Zagreb, pod vodstvom prof. dr. sc. Jurice Vukovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

Mentor rada: prof. dr. sc. Jurica Vuković

POPIS KRATICA I OBJAŠNJENJA:

WB – Wilsonova bolest

PCT – Penicilaminski test

KF - Kayser-Fleischerov prsten

AST – aspartat aminotransferaza

ALT – alanin aminotransferaza

PV – protrombinsko vrijeme

APTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

EBV – Epstein-Barr virus

CMV – citomegalovirus

VCA IgG – virus capsid antigen immunoglobulin G

TM - tetratiomolibdat

Sadržaj:

1. SAŽETAK	
2. ABSTRACT.....	
3. UVOD	1
4. KLINIČKE ZNAČAJKE BOLESTI.....	2
4.1. Jetra	2
4.2. Neurološki sustav	3
4.3. Ostali organi	3
4.4. Kayser-Fleischerov (KF) prsten	3
5. DIJAGNOSTIČKA OBRADA	5
5.1. Razina bakra u serumu	5
5.2. Razina ceruloplazmina u serumu	6
5.3. Bazalna kupriurija u 24 sata	6
5.4. Kupriurija nakon primanja penicilamina	7
5.5. Biopsija jetre	7
5.6. Koncentracija bakra u parenhimu jetre	8
5.7. Genetska istraživanja	9
5.8. Sustav vrednovanja Wilsonove bolesti	10
6. LIJEČENJE.....	12
6.1. Penicilamin	12
6.2. Trientin	13
6.3. Cink	13
6.4. Tetratiomolibdat (TM)	13
6.5. Primjena terapije	13
6.6. Prognoza	14
7. PRIKAZ SLUČAJA.....	15
7.1. Pacijent 1	15
7.2. Pacijent 2	16
8. ZAKLJUČAK	18

9. ZAHVALA	19
10. POPIS LITERATURE:	20
11. ŽIVOTOPIS	21

1. SAŽETAK

Kriteriji za postavljanje dijagnoze Wilsonove bolesti u pedijatrijskih bolesnika

Iva Petrak

Wilsonova bolest je rijetka autosomno recesivna nasljedna bolest uzrokovana mutacijom ATP7B gena. Prevalencija bolesti u općoj populaciji iznosi 1/30000. Mutacije dovode do poremećaja metabolizma bakra i nakupljanja bakra u različitim organima, ali najviše u jetri i neurološkom sustavu uzrokujući različite jetrene i neuropsihijatrijske kliničke prezentacije. Bolest se uglavnom prezentira u djece starije od 3 godine, ali može se javiti i u mlađih pacijenata ili pak u odrasloj dobi. Spektar simptoma WB uključuje blage simptome, koji se mogu tretirati različitim lijekovima, do vrlo teških oblika koji zahtijevaju transplantaciju jetre. Neki su pak slučajevi asimptomatični, tako da se bolest otkriva slučajno kada se otkriju poremećene jetrene funkcije. Ako su simptomi minimalni i nejasni, dijagnoza bolesti može biti pravi izazov. Dijagnostički testovi koji se provode u svrhu otkrivanja i potvrđivanja bolesti su biokemijski jetreni testovi, razina serumskog ceruloplazmina, razina bakra u serumu, ekskrecija bakra urinom i ekskrecija bakra urinom nakon penicilaminskog testa, koncentracija bakra u parenhimu jetre, biopsija jetre, neurološki nalaz, genetske analize. Wilsonova je bolest letalna ako se ne liječi, stoga je vrlo važno otkriti bolest kako bi se što ranije počelo s terapijom. Neki od lijekova koji se primjenjuju su D-penicilamin, trientini, cink i tetratiomolibdat.

Ključne riječi: Wilsonova bolest, metabolizam bakra, poremećena funkcija jetre, koncentracija bakra

2. ABSTRACT

Diagnostic criteria for Wilson's disease in pediatric patients

Iva Petrak

Wilson's disease is a rare autosomal recessive genetic disease, caused by mutations in ATP7B gene, with a prevalence of 1 in 30000 in the general population. These mutations leads to copper metabolism disorder and copper accumulation in various organs but mostly in liver and neurological system, causing hepatic and neuropsychiatric presentations. The disease usually presents in children after the age of 3, but it can present in younger patients and even in adults. Symptoms of Wilson's disease can range from mild, which can be treated with medications, to a very difficult disease that requires liver transplantation. Some cases are asymptomatic, so the disease is discovered incidentally when abnormal liver function tests are found. If symptoms are minimal, the diagnosis can be very challenging. A diagnostic tests that are performing in order to detect Wilson's disease are biochemical liver tests, serum ceruloplasmin level, serum copper, urinary copper excretion and urinary copper excretion after penicillamine challenge test, hepatic parenchymal copper concentration, liver biopsy findings, neurologic findings, and genetic studies. Wilson's disease is fatal, but treatable, so it is very important to diagnose the disease in order to initiate appropriate treatment. Some of medications are D-penicillamine, trientine, zinc and tetrathiomolybdate.

Key words: Wilson's disease, copper metabolism, abnormal liver function, copper concentration

3. UVOD

Bakar je esencijalni metal, u organizmu zadužen za funkciju niza proteina, uključujući ceruloplazmin, superoksid dizmutazu, citokrom c oksidazu itd. Prosječan dnevni unos bakra hranom iznosi 2-5 mg, dok je preporučena količina 0.9 mg/dan. Apsorbira se enterocitima, uglavnom u duodenumu i proksimalnom dijelu tankog crijeva te, vezan za albumin i histidin, portalnom cirkulacijom dolazi do jetre. U jetri se raspoređuje tako da se dio iskorištava za metaboličke potrebe, sintezu i sekreciju ceruloplazmina, a višak se luči putem žuči.

Wilsonova bolest (WB) je nasljedna autosomno recesivna bolest koju karakterizira poremećen metabolizam bakra. Otkrio ju je 1912. godine Kinnear Wilson kao progresivnu lentikularnu degeneraciju - obiteljsku, letalnu, neurološku bolest praćenu kroničnom bolešću jetre i cirozom. (Roberts, 2008.) Danas se zna da je uzrok bolesti mutacija gena ATP7B koji se nalazi na kromosomu 13q14.3. Gen kodira sintezu transportnog proteina P-tip adenozin-trifostataze (ATPaze) čija je uloga sudjelovanje u transmembranskom transportu bakra u hepatocitima. Nedostatak ili nedovoljna funkcija ATP7B proteina dovodi do smanjenog izlučivanja bakra u žuč, što dovodi do akumulacije bakra u jetri i oštećenja hepatocita. S vremenom, višak bakra se otpušta u cirkulaciju i taloži u drugim organima, prvenstveno mozgu, bubrezima, rožnici, kostima i zglobovima. (Nicastro, 2010.) Osim toga, nedostatak proteina onemogućava inkorporaciju bakra u ceruloplazmin. Zbog toga jetra proizvodi i luči ceruloplazmin bez bakra – apoceruloplazmin. Rezultat je smanjena koncentracija ceruloplazmina u krvi jer je polutranje života apoceruloplazmina kraće od ceruloplazminskog.

Bolest se javlja širom svijeta, bez obzira na rasu. Prevalencija je 30/milijun ljudi (Roberts, 2008.). Može se prezentirati kao bolest jetre, što je često kod djece i mlađih odraslih pacijenata, ali i kao progresivni neurološki poremećaj, ili pak psihijatrijska bolest. Simptomi su uglavnom nespecifični.

Wilsonova bolest je bila neliječiva sve do 1951. kada se počeo koristiti kelat dimerkaptopropanol. Revolucija u liječenju se dogodila 1956. godine primjenom D-penicilamina koji se mogao primjenjivati peroralno. Nakon toga otkriveni su brojni načini liječenja, uključujući i soli cinka koji blokiraju enteralnu apsorpciju bakra, tetratiomolibdat koji kelira bakar i blokira enteralnu apsorpciju, te konačno, transplantaciju jetre.

4. KLINIČKE ZNAČAJKE BOLESTI

Bakar djeluje prooksidacijski i dovodi do stvaranja slobodnih hidroksilnih radikala, te time i oštećenja staničnih organela. Zbog toga, do desete godine života u više od 80 % bolesnika prevladava jetrena prezentacija bolesti. Kako se bakar nakuplja i u drugim organima, može uzrokovati neurološke i psihijatrijske smetnje, nastanak Kayser-Fleischerovog prstena. Također nije rijetka ni pojava Coombs negativne hemolitičke anemije, osobito iza desete godine života. Ukoliko se uz jetrenu bolest javi i hematološka, renalna ili endokrinološka bolest, trebalo bi posumnjati na WB.

Značajka bolesti je velika raznolikost u vremenu pojavljivanja tegoba, ali i težini kliničke slike. To je posljedica velikog broja (preko 300) mutacija istog gena i nekih drugih čimbenika, budući da se i bolesnici s istim genotipom mogu fenotipski međusobno značajno razlikovati. (Vuković, 2010.)

4.1. Jetra

Hepatalna disfunkcija je najčešća početna manifestacija WB i uglavnom se javlja u dobi od 10 do 13 godina, dok se neurološki simptomi često javljaju desetljeće, a nekad i duže nakon hepatalnih. (Loudianos, 2000.) Klinička slika jetrene bolesti je najraznolikija. Neka djeca nemaju nikakvih simptoma, ali im se slučajno otkrije hepatomegalija i/ili abnormalne razine serumskih aminotferaza. Kod druge djece se javi klinička slika nalik na akutni virusni hepatitis, kod nekih pak pedijatrijskih pacijenata se teško može razlikovati bolest jetre uzrokovane Wilsonovom bolešću od autoimunog hepatitisa. Kod mnogih pacijenata se može javiti kronični hepatitis, čak i sa znakovima kompenzirane ili dekompenzirane ciroze jetre. U određenom broju pacijenata se prvo pronađe splenomegalija koja nastaje kao posljedica klinički nevidljive ciroze praćene portalnom hipertenzijom. Wilsonova bolest se može prezentirati i kao akutno zatajenje jetre povezano s Coombs – negativnom hemolitičkom anemijom i akutnim renalnim zatajenjem. Dio bolesnika ima prolazne epizode žutice kao posljedica hemolize. (Roberts, 2008.) U jednoj seriji, hemoliza se prezentirala u 25 od ukupno 220 pacijenata (11%). U nekih od tih pacijenata, hemoliza se pojavila kao jedna akutna epizoda, u drugih se pojavljivala rekurentno, a u nekih je bila kronična. (Roberts, 2008.)

4.2. Neurološki sustav

U Wilsonovoj bolesti neurološke manifestacije se uglavnom nalaze kod adolescenata i mlađih odraslih, te u samo 4-6% predijatrijskih pacijenata, ali tek nakon pojave jetrenih simptoma bolesti. (Nicastro, 2010.) Promjene koje se javljaju su često vrlo suptilne, na primjer promjene ponašanja, pogoršanje u školi, ili nemogućnost izvođenja kretnji koje zahtjevaju koordinaciju oka i ruku. Pogoršava se rukopis i razvija se mikrografija kao kod Parkinsonove bolesti. Mogu se pojaviti i tremor, slinjenje, disartrijska, distonija i spazmi. Neka djeca se žale na migrene ili nesаницe.

Uz promjene ponašanja, psihijatrijske manifestacije uključuju i depresiju, anksioznost, čak i psihoze. (Roberts, 2008.)

Bitno je napomenuti da brojni pacijenti s neurološkim i/ili psihijatrijskim simptomima već imaju razvijenu cirozu jetre, ili neku drugu jetrenu bolest, ali su asimptomatični.

4.3. Ostali organi

Zahvaćenost bubrega može se prezentirati aminoacidurijom ili nefrolitijazom. Koštane abnormalnosti uključuju preranu osteoporozu i artritis. Mogu se javiti i kardiomiopatija, pankreatitis, hipoparatiroidizam, neplodnost ili ponavljajući spontani pobačaji. (Roberts, 2008.)

4.4. Kayser-Fleischerov (KF) prsten

KF prsten je tamno smeđa pigmentacija na periferiji rožnice. Nastaje zbog taloženja bakra u Descemetovoj membrani rožnice. Osim u Wilsonovoj bolesti, KF prsten se može naći i kod pacijenata s kroničnom kolestatskom bolešću (Fleming, 1977.) i u djece s neonatalnom kolestazom (Dunn, 1987.). Prsten se nalazi uglavnom u pacijenata s postojećim neurološkim simptomima, ali čak i kod takvih pacijenata KF prsten je odsutan u 5% slučajeva. Rijetko se nalazi u pacijenata sa izoliranom prezentacijom jetrenih bolesti. (Roberts, 2008.)

Tablica 1. Kliničke prezentacije u pacijenata s Wilsonovom bolesti (Prema: Roberts, 2008. str. 2092)

Jetrene	Neurološki	Psijatrijski	Ostali sustavi
Asimptomatska hepatomegalija	Poremećaji pokreta (temor)	Depresija	Kyser-Fleischerov prsten
Izolirana splenomegalija	Slinjenj, disartrija	Promjene osobnosti	Aminoacidurija i nefrolitijaza
Perzistentno povišene vrijednosti aktivnosti aminotransferaza (AST, ALT)	Rigidna distonija	Psihoze	Prematura osteoporoza i artritis
Masna jetra	Pseudobulbarna paraliza		Kardiomiopatija i aritmije
Autoimuni hepatitis	Disautonomija		Pankreatitis
Kompenzirana / dekompenzirana ciroza jetre	Migrene		Hipoparatiroidizam
Akutno zatajenje jetre	Nesanica		Poremećaji ciklusa, neplodnost, ponavljajući pobačaji

5. DIJAGNOSTIČKA OBRADA

Prilikom postavljanja dijagnoze Wilsonove bolesti nema obrade koja će sa sigurnošću potvrditi ili odbaciti dijagnozu. To posebno vrijedi za asimptomatske slučajeve, tj. one sa slučajno otkrivenim poremećenim jetrenim nalazima prilikom rutinskog laboratorijskog ispitivanja i članovima obitelji u kojoj prvi rođak ima dijagnosticiranu Wilsonovu bolest. Dijagnoza se temelji na sniženim serumskim vrijednostima ceruloplazmina, povećanoj bazalnoj kupriuriji, značajnom povećanju kupriurije nakon opterećenja penicilaminom te određivanju koncentracije bakra u suhoj jetri. Nerijetko, kada se i nakon svih ovih pretraga ne može sa sigurnošću potvrditi bolest, pribjegava se genetskom testiranju na najčešću mutaciju u određenim krajevima. Egzaktne laboratorijske vrijednosti ovih pretraga, koje predstavljaju jasnu crtu razdjelnicu između bolesti i zdravlja, do danas su stalni predmet reevaluacija. Prisustvo neurološke simptomatologije uz odgovarajući MR nalaz, te prisustvo Kayser – Fleischerovog prstena rijetke su prigode kada je postavljanje dijagnoze jednostavnije. (Vuković, 2010.)

5.1. Razina bakra u serumu

Iako sama bolest podrazumijeva "prenapunjenost" bakrom, količina bakra u serumu je snižena s obzirom da je i količina ceruloplazmina u cirkulaciji snižena. Međutim, u pacijenata s teškim oštećenjem jetre, serumski bakar može biti u granicama normalnih vrijednosti, unatoč sniženoj razini ceruloplazmina. Također, u akutnom zatajenju jetre (posljedica Wilsonove bolesti) razina serumskog bakra može biti značajno povišena zbog iznenadnog otpuštanja metala pohranjenog u tkivu. (Roberts, 2008.)

Ukoliko se u serumu nalazi normalna ili povišena razina bakra, a ceruloplazmin je snižen, to indicira da je taj bakar u serumu slobodan, to jest nije vezan za ceruloplazmin. U većine neliječenih pacijenata slobodni je bakar povišen iznad 25 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (normalno ispod 15 $\mu\text{g}/\text{dl}$). (Roberts, 2008.)

Međutim, razina slobodnog bakra u serumu može biti povišena u akutnom zatajenju jetre bilo koje etiologije (ne samo kod Wilsonove bolesti), kao i pri kroničnoj kolestazi ili u slučajevima intoksikacije bakrom ingestijom ili trovanjem. Veliki problem za postavljanje razine slobodnog serumskog bakra kao dijagnostičkog kriterija je i ovisnost točnosti rezultata o

adekvatnom mjerenju i serumskog bakra i ceruloplazmina, što često može biti upitno. Stoga koncentracija serumskog bakra nije pouzdan ključ za dijagnozu. (Vuković, 2010.)

5.2. Razina ceruloplazmina u serumu

Mjerenje razine ceruloplazmina u serumu je jedna od prvih obrada pri dijagnosticiranju Wilsonove bolesti. Za graničnu vrijednost prihvatilo se 20 mg/dl pri čemu se test pokazao kao dobro osjetljiv i prihvatljivo specifičan. (Nicastro, 2010.) Ipak, niska razina ceruloplazmina nije uvijek pokazatelj poremećaja u pohranjivanju bakra. Naime, u neonatalnoj dobi je normalna koncentracija ceruloplazmina niža (0,05 – 0,26 g/l) i raste tijekom prvih godina života, a vrijednosti normalne za odraslu dob postižu se tek u adolescenciji. Također, ceruloplazmin je protein akutne faze upale, stoga raste u svim upalnim stanjima. Razina ceruloplazmina ispod 0,05 g/l smatra se dijagnostički značajnom, ali s druge strane, u kroničnoj jetrenoj insuficijenciji bilo kojeg uzroka smanjena je sinteza proteina, pa tako i ceruloplazmina. Malapsorpcijski sindromi, nefrotski sindrom ili gubitak proteina crijevom također mogu biti uzrok snižene koncentracije ceruloplazmina u serumu. (Vuković, 2010.) Nadalje, pokazalo se da je razina serumskog ceruloplazmina i pod utjecajem ATP7B genotipa. (Nicastro, 2010.)

5.3. Bazalna kupriurija u 24 sata

Količina bakra izlučenog u urinu tijekom 24 sata može biti korisna metoda za postavljanje dijagnoze WB, ali i za praćenje liječenja. 24-satna kupriurija ukazuje na količinu bakra koji nije vezan za ceruloplazmin u cirkulaciji. Uobičajena razina bakra u urinu koja se uzima za postavljanje dijagnoze iznosi više od 100 µg/24h u simptomatičnih pacijenata. (Roberts, 2008.) Međutim, prema rezultatima niza istraživanja, smatra se da bi gornja granica kupriurije, za dječju populaciju, trebala biti niža. Većina laboratorija kao gornju granicu normalnoga uzima 40 µg/24h. Pri višim vrijednostima postavlja se sumnja na Wilsonovu bolest, ali i neke druge jetrene bolesti, na primjer autoimuni hepatitis, kada se kupriurija može povećati i na 100-200 µg/24h. (Roberts, 2008.)

5.4. Kupriurija nakon primanja penicilamina

Budući da 24-satna bazalna kupriurija nije pouzdana kao samostalana metoda u dijagnosticiranju Wilsonove bolesti u pedijatrijskoj populaciji, ukoliko se nađe da je kupriurija povišena, pribjegava se penicilaminskom testu (PCT). Pokus je jednodnevan, i sastoji se od davanja D-penicilamina u ukupnoj dozi od 750 mg/m² tjelesne površine (Vuković, 2010.), podijeljenoj u dva davanja u razmaku od 12 sati, peroralno. Ukoliko se kupriurija poveća 5 do 10 puta, Wilsonova bolest je vrlo vjerojatna.

2007. godine objavljeno je istraživanje u kojem je bilo uključeno 38 djece s Wilsonovom bolešću i 60 djece s nekim drugim jetrenim poremećajem (kontrolna grupa). Između ostalog, istraživalo se koliki je utjecaj penicilamina na kupriuriju kod djece s Wilsonovom bolešću i kod kontrolne grupe. Nakon penicilaminskog testa, ekskrecija bakra u urinu bila je značajno veća kod pacijenata s Wilsonovom bolešću (medijan 37 μmol/24h, opseg 6,8-219) u odnosu na ekskreciju kod pacijenata s drugim jetrenim bolestima (medijan 12,4 μmol/24h, opseg 0,5-49,8). 29 od 38 pacijenata s WB, imalo je razinu bakra u urinu veću od 25 μmol/24h (>1600 μg/24h), dok je u kontrolnoj grupi toliku razinu imalo samo 4 pacijenta (2 s autoimunim hepatitisom, 1 s akutnim hepatitisom i aplastičnom anemijom i 1 s fulminantnim zatajenjem jetre). (Müller, 2007.) Dakle, prema ovom istraživanju PCT je vrijedna pretraga kojom se mogu razlikovati pacijenti s Wilsonovom bolešću i oni s nekom drugom jetrenom bolešću. Lažno pozitivan PCT pronađen je u samo 4 od 60 pacijenata iz kontrolne grupe. Stoga se pozitivan PCT može protumačiti i kao dokaz ozbiljnog oštećenja jetre. Međutim, kod 7 od 13 asimptomatskih pacijenata, kupriurija nakon penicilaminskog testa nije dosegla graničnu vrijednost, što pokazuje da metoda nije dovoljno osjetljiva za isključivanje bolesti. Dakle, na temelju negativnog PCT kod presimptomstke ili asimptomatske djece ne može se isključiti Wilsonova bolest. (Müller, 2007.) (U ovom pokusu primjenjivano je 500 mg D-penicilamina u 24 sata, podijeljeno u 2 doze, svakih 12 sati.)

5.5. Biopsija jetre

Najranije histološke abnormalnosti koje se nalaze prilikom biopsije jetre su blaga steatoza (mikrovezikularna i makrovezikularna), glikogenizacija jezgri hepatocita, te fokalna hepatocelularna nekroza. Kako bolest napreduje, dolazi do sve većeg parenhimnog oštećenja te fibroze i konačno ciroze jetre. Ciroza se u većine pacijenata nalazi u drugom desetljeću

života i uglavnom je makronodularna. Apoptoza hepatocita je značajna karakteristika akutnog zatajenja jetre uzrokovanog Wilsonovom bolešću. (Roberts, 2008.)

Histokemijskom analizom (bojanje rodaninom) može se otkriti bakar u hepatocitima. Međutim ta je dijagnostička pretraga vrlo nesigurna jer je u ranim fazama bolesti bakar vezan za metalotionein u citoplazmi i histokemijski se ne može otkriti; s druge strane, u kasnijim fazama bolesti, bakar se uglavnom nalazi u lizosomima. Također, količina bakra je različita od nodula do nodula u cirotičnoj jetri, a u precirotičnoj fazi može se razlikovati čak i od stanice do stanice. (Roberts, 2008.)

Ultrastrukturalna analiza uzoraka steatotične jetre otkriva specifične mitohondrijalne abnormalnosti kao što su različite veličine i oblici mitohondrija, povećana gustoća matriksa, te brojne inkluzije poput lipida ili fino granuliranog materijala, moguće bakra. Najupečatljivija promjena je povećanje intrakristalnog prostora, s dilatacijom vrha krista, što izgleda kao cistična promjena. Ukoliko nema kolestaze, ovakve se promjene smatraju patognomoničnima za Wilsonovu bolest. Uz adekvatnu terapiju, ove se promjene mogu povući. (Roberts, 2008.)

Smatra se da je razvoj hepatocelularnog karcinoma kao posljedica Wilsonove bolesti rijedak, ali neka istraživanja govore da je ipak češći nego se mislilo. Također, zabilježen je i slučaj kolangiokarcinoma kao komplikacija Wilsonove bolesti. (Roberts, 2008.)

5.6. Koncentracija bakra u parenhimu jetre

Određivanje koncentracije bakra u parenhimu jetre jedna je od temeljnih dijagnostičkih postupaka. Kao granična vrijednost kojom se potvrđuje dijagnoza bolesti uzima se koncentracija bakra veća od 250 µg/g suhe tvari. Normalna koncentracija rijetko prelazi 50 µg/g suhe tvari. Koncentracija bakra u jetri kod heterozigota, iako često veća od normalne, ipak ne prelazi 250 µg/g suhe tvari. (Roberts, 2008.)

U već spomenutom istraživanju T. Müllera i suradnika iz 2007. godine, 20/22 ispitana pacijenta s WB imalo je koncentraciju bakra u jetri veću od 250 µg/g suhe tvari. Kod dva asimptomatična rođaka pronađena je granična (*borderline*) vrijednost od 222 i 242 µg/g suhe tvari. Također je kod dva pacijenta iz kontrolne grupe, s dijagnosticiranim autoimunim hepatitisom, pronađena povišena vrijednost koncentracije bakra (382 i 391 µg/g suhe tvari). (Müller, 2007.) Dakle, povišena koncentracija bakra u hepatocitima, osim kod WB, može se, u pedijatrijskoj populaciji, naći i kod bolesti poput bilijarne atrezije, primarnog

sklerozirajućeg kolangitisa, obiteljskih kolestatskih sindroma i slično, te kod dojenčadi. (Rosencrantz, 2010.)

Glavni problem u mjerenju koncentracije parenhimalnog bakra u uznapredovalim fazama bolesti je u tome što je distribucija bakra u jetri nehomogena. U nekim ekstremnim slučajevima, dok jedan cirotični nodul uopće ne sadrži bakar koji se histokemijski može otkriti, nodul pokraj njega obiluje bakrom. Stoga se preciznost pretrage povećava tako što se povećava uzorak, tj. uzima se uzorak veličine barem 1-2 cm. (Roberts, 2008.)

Konačno, ova je metoda jako bitna kod mladih pacijenata kod kojih se hepatocelularni bakar nalazi uglavnom u citoplazmi te ga je tako nemoguće otkriti rutinskim histokemijskim metodama. (Roberts, 2008.)

5.7. Genetska istraživanja

Uzrok Wilsonove bolesti je mutacija gena ATP7B, stoga je jedna od metoda dokazivanja bolesti dokazivanje same mutacije i trebala bi se provoditi u svih pacijenata kod kojih je teško postaviti dijagnozu bolesti na temelju kliničkog i biokemijskog testiranja. Također, testiranje haplotipova ili specifično testiranje za nepoznate mutacije mogu se koristiti za probir (*screening*) prvih rođaka pacijenta s dokazanom WB. (Roberts, 2008.)

Ipak, pri analizi mutacija gena interpretacija rezultata ponekad može biti teška jer su većina pacijenata heterozigoti s različitim mutacijama na svakom alelu.

Do sada je pronađeno preko 300 različitih mutacija ATP7B, ali nisu sve te promjene dokazane kao uzročnici bolesti. U suštini je analiza mutacija posebno vrijedna u određenim populacijama u kojima prevladava ograničeni spektar mutacija. Na primjer u nekim populacijama u Istočnoj Europi prevladava mutacija H1069Q (Roberts, 2008.), kao i u Grčkoj, gdje 86% bolesnika ima 20 mutacija (Manolaki, 2008.). U bijele rase osim H1069Q, česte su i mutacije 3400delC i 2299insC, dok je npr. u Japanaca, Koreanaca i Kineza česta mutacija R778L. (Ferenci, 2010.)

Do sada nije pronađena korelacija između genotipa i fenotipa, dobi prezentiranja i dijagnosticiranja bolesti, razine ceruloplazmina, prisutnosti ciroze ili ishoda bolesti. (Manolaki, 2008.)

5.8. Sustav vrednovanja Wilsonove bolesti

Sustav vrednovanja Wilsonove bolesti temelji se na kombinaciji kliničkih simptoma i laboratorijskih nalaza. Koristi se uglavnom kod pacijenata s jetrenom prezentacijom bolesti, ali kod kojih laboratorijski nalazi djeluju neuvjerljivo, odnosno ne može se potvrditi točna dijagnoza samo na temelju tih nalaza.

Ako je ukupni zbroj bodova veći ili jednak 4, dijagnoza Wilsonove bolesti je vrlo vjerojatna. Zbroj veći od 4 ne implicira teži oblik bolesti ili pak nekakvu razliku u prognozi. Zbroj ispod 4 ne isključuje sa sigurnošću Wilsonovu bolest, nego upućuje na daljnja testiranja. (Ferenci, 2010.)

Tablica 2. Sustav vrednovanja za postavljanje dijagnoze Wilsonove bolesti (Prema: Ferenci, 2010. str. 141.)

Simptomi:	Zbroj:
KF-prsten (pregled biomikroskopom)	
Prisutan	2
Odsutan	0
Neuropsihijatrijski simptomi (ili tipičan nalaz MRI mozga)	
Prisutni	2
Odsutni	0
Coombs negativna hemolitička anemija (+ visoki serumski bakar)	
Prisutna	1
Odsutna	0
Laboratorijski testovi	
Kupririja (bez akutnog hepatitisa)	
Normalna	0
1-2x gornje granične vrijednosti normale	1
> 2x gornje granične vrijednosti normale	2
Normalna, ali >5x gornje granične vrijednosti nakon penicilaminskog testa (2x0.5 g D-penicilamina)	2
Kvantitativni bakar u jetri	
Normalan	-1
Do 5x gornje granične vrijednosti	1
>5x gornje granične vrijednosti	2
Rodanin poz. hepatociti (ako nije moguće odrediti bakar u hepatocitima kvantitativno)	
Prisutni	1
Odsutni	0
Serumski ceruloplazmin (norm: >20 mg/dl)	
Normalan	0
10-20	1
<10	2
Analiza mutacija	
Mutacije na oba kromosoma	4
Mutacije na jednom kromosomu	1
Nema pronađenih mutacija koje uzrokuju bolest	0
Ukupni zbroj: (0 nije moguća)	

6. LIJEČENJE

Liječenje WB uključuje doživotnu farmakološku terapiju, te transplantaciju jetre kod pacijenata s teškim oštećenjem jetre ili onih koji ne odgovaraju na medikamentnu terapiju. Odabir lijekova za pojedinog pacijenta ovisi o kliničkim simptomima istog, stoga se različito pristupa pacijentima s hepatalnom ili neurološkom kliničkom slikom. Također, važan element pri odabiru odgovarajućeg lijeka je i težina kliničke slike.

6.1. Penicilamin

Penicilamin je prvi peroralni lijek koji se počeo koristiti u liječenju WB, 1956. godine. Djeluje tako što mobilizira bakar iz jetre i drugih skladišta, te dovodi do njegove ekskrecije urinom. Djeci se daje u dozi od 750 mg/m² tjelesne površine na dan ili 20 mg/kg/dan, podijeljeno u dvije doze. Svaka doza bi se trebala dati barem pola sata do sat prije jela ili dva sata nakon jela. Budući da je penicilamin antimetabolit piridoksina (vitamin B6), kako bi se izbjegla deficijencija vitamina, potrebno je pacijentima davati i taj vitamin.

Penicilamin je potpuno djelotvoran lijek u liječenju WB, dok se god pacijent pridržava terapije. Suradljivost pacijenta i status bakra se dokazuje mjerenjem neceruloplazmanskog bakra u plazmi. Kako bi se dokazala ta vrijednost, istovremeno se mjere serumski bakar i ceruloplazmin. Budući da 1 mg/dl ceruloplazmina sadrži 3 µg/dl bakra, na temelju toga može se jednostavno izračunati koliko se slobodnog bakra nalazi u serumu. Normalna je vrijednost neceruloplazmanskog serumskog bakra 10-15µg/dl, dok je kod neliječenih bolesnika često 30-50µg/dl. Održavanje te vrijednosti ispod 25µg/dl nam ukazuje na odgovarajuću kontrolu bolesti. (Brewer, 2005.)

Kod 20-25% pacijenata se na početku terapije javlja hiperosjetljivost. Osim toga, neke od akutnih i subakutnih nuspojava penicilamina su supresija koštane srži i proteinurija. Dugoročne posljedice ovog lijeka mogu biti sistemski lupus eritematosus, Goodpastureov sindrom, povećan rizik od infekcija.

Kod neuroloških pacijenata, primjena penicilamina kao inicijalne terapije je diskutabilna jer se procjenjuje da kod dijela takvih pacijenata dovodi do pogoršanja neurološkog stanja. Oko 50% pacijenata kod kojih je došlo do pogoršanja, nikad se ne oporavi do stanja kakvo je bilo prije primjene penicilamina. (Brewer, 2005.)

6.2. Trientin

Trientin se počeo koristiti 1982. godine, kao zamjena za penicilamin kod pacijenata koji ga nisu podnosili. Također je kelator, i djeluje slično kao penicilamin. Doza je jednaka kao i kod penicilamina, kao i oprez pri uzimanju hrane. Nuspojave trientina su također jednake, ali im je manja učestalost. Najčešća nuspojava je vjerojatno proteinurija, koja se javlja u 2-5% slučajeva. Rizik od neurološkog pogoršanja je također manji nego kod penicilamina, i iznosi manje od 20%. (Brewer, 2005.)

6.3. Cink

Cink se kao terapija održavanja počeo primjenjivati 1997. godine u Sjedinjenim Državama. U pedijatrijskih pacijenata daje se u sljedećim dozama: djeci mlađoj od 6 godina - 25 mg, dva puta dnevno; djeci između 6 i 15 godina - 25 mg tri puta dnevno; djeci staroj 16 godina ili starijoj - 50 mg, 3 puta dnevno. Svaka doza mora se uzimati barem 1 sat prije ili poslije bilo kakvog unosa hrane ili tekućine, osim vode. Pri održavanju terapije očekuje se da koncentracija bakra u urinu iznosi 50-125 µg/dan, a koncentracija cinka u urinu više od 2,0 mg/dan. Porast bakra ili pad cinka u urinu ne znači da terapija nije djelotvorna, nego da se pacijent ne pridržava terapije.

Cink u 5-10% pacijenata uzrokuje iritaciju želuca. (Brewer, 2005.)

6.4. Tetratiomolibdat (TM)

Tetratiomolibdat je lijek koji s bakrom i još nekim proteinom čini trodijelni kompleks. Nakon apsorpcije TM, u krvi se spaja sa slobodnim bakrom i albuminom. Bakar tada više ne može ući u stanice i na taj se način titrira toksični učinak bakra. Uglavnom se koristi kao početna terapija kod pacijenata s neurološkom prezentacijom bolesti. (Brewer, 2005.)

6.5. Primjena terapije

Preporučuje se primjena cinka i/ili trientina kod sljedećih pacijenata: presimptomatični; pacijenti kod kojih su jedini simptom povišene transaminaze; pacijenti s povišenim transaminazama i cirozom, ali bez znakova dekompenzacije jetre (niski albumin,

povišeni bilirubin, produženo protrombinsko vrijeme). (Brewer, 2005.) Ako se kod pacijenta nađe jetrena dekompenzacija, potrebno je utvrditi je li tom pojedincu dovoljna samo medikamentozna terapija, ili je ipak potrebna transplantacija jetre. O potrebitosti transplantacije odlučuje se na temelju klasifikacije jetrenog zatajenja, ovisno o "zbroju" (score) nalaza.

Tablica 3. Izbor lijekova za inicijalnu terapiju kod pacijenata s hepatalnom prezentacijom WB (Prema: Brewer, 2005. str. 16)

Pacijent	Izborlijeka	
	1. izbor	2. izbor
Povišenetransaminaze, bez zatajenjajetre	Cink	Trientin
Ciroza, bez zatajenja	Cink	Trientin
Blago-srednjezatajenjejetre	Trientin + cink	Penicilamin + cink
Teškozatajenjejetre	Transplantacijajetre	Trientin + cink

Nekada se smatralo kako dijetni režim pacijenata s WB mora isključivati hranu bogatu bakrom. Međutim, dokazano je da samo jetra i morske školjke sadrže visoke koncentracije bakra, stoga ih je potrebno izbjegavati. Za ostalu hranu koja je bila zabranjivana – čokolada, kakao, orasi, kikiriki i slično, danas se ipak smatra da može biti dio prehrane pacijenta. Važno je naglasiti da se vitaminski i mineralni nadomjesci koji sadrže bakar ne bi smjeli unositi. Također, pacijenti trebaju piti vodu koja sadrži manje od 0.1 mg/L bakra. (Brewer, 2005.)

6.6. Prognoza

Otprilike u 75 % pacijenata koji se inicijalno počnu liječiti cinkom i trientinom nalazi serumskog albumina, bilirubina i AST se normaliziraju u roku godine dana. Neke histološke abnormalnosti kao što je ciroza ili slično, ostaju trajne, ali čak se tijekom godina i ti nalazi nekad mogu blago popraviti. (Brewer, 2005.) Stupanj uznapređovalosti bolesti u trenutku otkrivanja bolesti i početka liječenja utječe na uspjeh terapije. Kada liječenje počinje u subkliničkoj fazi bolesti, prognoza je povoljna, a progresija bolesti bude potpuno zaustavljena. Bolesnici sa slikom fulminantnog hepatitisa imaju najlošiju prognozu, nažalost i u slučaju pravodobne transplantacije jetre, mortalitet iznosi oko 50%. (Vuković, 2010.)

7. PRIKAZ SLUČAJA

7.1. Pacijent 1

Pacijentica D.B. rođena je 4. travnja 1996. iz majčine treće, uredno protekle trudnoće. Imala je normalan psihomotorni razvoj i redovito je cijepljena. Aktivna je odbojkašica, igra za prvoligaški klub, i pohađa treći razred srednje škole.

Od 20.5. do 24.5. 2013. prvi put je hospitalizirana u KBC Zagreb, nakon što je tog proljeća dijagnosticirana WB njenoj mlađoj sestri I.B. Tada je, u dogovoru s njihovim ocem, dogovoren pregled svih bližih članova obitelji I.B. kako bi se otkrilo ima li još koji član obitelji WB.

D.B. govori kako je u travnju te godine stalno osjećala umor te da su joj kroz dva tjedna oticale noge u bilo koje doba dana.

Nakon perkutane biopsije, koja je izvedena pod blagom sedacijom s 5 mg Midazolama iv. i bez nuspojava, dobiveni su nalazi na temelju kojih je patolog zaključio da je jetra blago aktivno cirotična. Naime, u nalazima bioptata su pronađeni povećani i umjereno polimorfni hepatociti s brojim upalnim infiltratima – limfocitima, histiocitima, plazma stanicama te Councilmanova tjelešca (ili eozinofilna tjelešca – okrugle citoplazmatske tvorbe bez jezgre, nastaju apoptozom). U citoplazmi su pronađena Malloryjeva inkluzijska tjelešca. Na periferiji portalnih prostora nađena je rubna nekroza (piecema), što upućuje na aktivnost bolesti. Također je nađena vrlo izražena pericelularna i perisinusoidalna fibroza.

Histokemijska bojenja s Rodaninom (za bakar) i berlinskim modrilom (za hemosiderin) su bila negativna.

Prema ovakvom nalazu nije se mogla točno postaviti dijagnoza, pa je diferencijalna dijagnoza uključivala Wilsonovu bolest, autoimuni hepatitis, i toksično oštećenje parenhima jetre.

Biokemijski testovi su pokazali povišene transaminaze – AST 136 U/l, ALT 118 U/l. Koagulacijskim testom dobivena je PT aktivnost 40%, dok je APTV 41,3 s. Albumin je bio 28,5 g/l (referentna vrijednost 41-51 g/l). Koncentracija bakra u urinu je bila 14,52 $\mu\text{mol/dU}$, nakon PCT 15,65 $\mu\text{mol/dU}$.

Na temelju ovih rezultata zaključeno je da D.B. ima Wilsonovu bolest. Započeta je terapija Penicilaminom, 300 mg 2+1+2 tablete, 2 sata poslije jela, i vitaminom B6 50 mg/dan.

Od 14. do 19. lipnja 2013. pacijentica je bila drugi puta hospitalizirana. Od prethodne hospitalizacije nije dobivala na težini, ali i dalje su joj oticali gležnjevi. Snimljena je

magnetska rezonancija mozga. Kako je nalaz bio uredan, isključena je neurološka prezentacija bolesti. APTV je sada iznosio 42,6 s, albumin je i dalje bio nizak – 28,5 g/l. Koncentracija bakra u urinu u 24 sata iznosila je 82,42 $\mu\text{mol/dU}$. Također je, genetskom analizom, otkriveno kako pacijentica nema mutaciju H1069Q na egzonu 14 za ATP7B gen, koja je inače najčešća mutacija za istočnoeuropsko područje.

Sredinom srpnja 2013. pacijentica je, prema dogovoru, hospitalizirana treći put. I dalje se tuži na oticanje zglobova u svako doba dana. Transaminaze su povišene – AST 97 U/l, ALT 101 U/l. Bakar u urinu je iznosio 43.24 $\mu\text{mol/dU}$.

2. rujna 2013. pacijentica tvrdi kako joj zglobovi nisu oticali u zadnjih mjesec dana. Biokemijski nalazi su se poboljšali – APTV je brži, a transaminaze su snižene (AST 64 U/l, ALT 59 U/l). Savjetovano joj je da pripazi na intenzitet tjelesne aktivnosti.

D.B. je hospitalizirana ponovo od 16. do 19. prosinca 2013., kada je tvrdila da su zglobovi oticali blago i nekoliko puta u zadnjih nekoliko mjeseci.

7.2. Pacijent 2

Pacijentica I.B. rođena je 8. ožujka 2002. godine, iz majčine četvrte, uredno protekle trudnoće. Psihomotorno se uredno razvijala. Redovito je cijepljena. Početkom studenoga 2012, žalila se na osjećaj pečenja u grlu i povišenu temperaturu koja je trajala jedan dan. Dobila je Klavocin, ali nakon prve doze razvila se urtikarija, te je terapija prekinuta. Nakon dva dana, laboratorijski testovi su pokazali povišene jetrene enzime te je pacijentica upućena u Klinikum za infektivne bolesti u Mostaru na kliničku obradu, gdje joj je dijagnosticirana mononukleoza. Tu su također dokazani i povišeni serumski bakar i ceruloplazmin, ali za to nema dokumentacije.

I.B. je upućena i primljena u KBC Zagreb, u Zavod za pedijatrijsku gastroenterologiju, u razdoblju od 2. do 17. travnja 2013. godine, pod sumnjom da ima Wilsonovu bolest. Na temelju abdominalnog ultrazvuka, jetra i slezena su opisane kao blago povećane. Pacijentica je podvrgnuta biopsiji jetre, te je uzet uzorak jetrenog tkiva, veličine 2,5 cm. Pri analizi uzorka, opisana je poremećena arhitektura tkiva te nešto upalnih infiltrata. Na periferiji portalnih prostora nađena je rubna nekroza. Histokemijska bojenja s Rodaninom, berlinskim modrilom i PAS su bila negativna. Patolog je zaključio da se WB ne može isključiti, iako nisu nađene nakupine bakra. Međutim, analizom suhog tkiva jetre, nađeno je 864,5 μg bakra po gramu suhog tkiva. Toksikološkim analizama dokazano je da je količina željeza u normalnom rasponu. Genetskom analizom pacijentičine DNA nije dokazana najčešća H1069Q mutacija.

Serologija za hepatitis B i hepatitis C je bila negativna, a pozitivna za EBV VCA IgG (što je posljedica preboljele mononukleoze), kao i na CMV IgG.

Testovi jetrene funkcije su bili poremećeni. Transaminaze su bile povišene – AST 163 U/l, ALT 352 U/l. Koagulacijski testovi su bili unutar normalnog raspona. Bakar u urinu je iznosio 2,18 $\mu\text{mol/l}$, a nakon PCT 17,64 $\mu\text{mol/l}$.

Oftalmološkim pregledom utvrđen je normalan nalaz, a patognomoničan Kayser-Fleischerov prsten nije pronađen. Neurološkim pregledom je nađen diskretan tremor prstiju. EEG nalaz je bio uredan.

Na temelju nalaza bakra u urinu prije i poslije penicilaminskog testa, suhog tkiva bioptata jetre te velike količine bakra u suhom tkivu jetre, zaključeno je da pacijentica ima Wilsonovu bolest.

Pacijentica je počela koristiti terapiju penicilamina, 300 mg, 3 puta dnevno, uz napomenu da izbjegava hranu bogatu bakrom.

8. ZAKLJUČAK

Prezentacija Wilsonove bolesti, osobito u pedijatrijskoj populaciji je vrlo šarolika, što znatno otežava prepoznavanje bolesti i postavljanje dijagnoze, osobito kada su simptomi diskretni. Za sada nema ni jednog samostalnog dijagnostičkog postupka ili testa kojim bi sa sigurnošću mogli potvrditi ili isključiti WB. Stoga je potrebno provesti niz laboratorijskih, patoloških, histokemijskih, genetskih analiza kako bi bili što sigurniji u postavljanju dijagnoze.

Konačno, kad je dijagnoza postavljena, potrebno je što ranije početi s terapijom, najčešće penicilaminom ili cinkom, kako bi se spriječilo daljnje toksično djelovanje bakra, osobito na jetru i neurološki sustav, ali i kako bi što ranije započeo postupak oporavka oštećenih sustava. Po postavljanju dijagnoze potrebno je dobro proučiti funkcionalnost jetre te utvrditi stupanj njenog oštećenja i procijeniti je li pojedinom pacijentu, ako je oštećenje ozbiljno, potrebna transplantacija jetre, ili se pak lijekovima može poboljšati funkcionalnost jetre i zdravstveno stanje pacijenta.

Nakon započete terapije, potrebno je redovito kontrolirati pacijenta kako bi se procijenila njegova suradljivost i učinak terapije.

WB je doista ozbiljna i konačno letalna bolest. Međutim, uz što ranije prepoznavanje bolesti i postavljanje dijagnoze te početak i održavanje terapije, može se znatno poboljšati kvaliteta života bolesnika uz minimalne posljedice.

9. ZAHVALA

Prvenstveno zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Jurici Vukoviću na strpljenju, vodstvu i stručnim savjetima pri izradi ovog diplomskog rada.

Posebno zahvaljujem svojim roditeljima Zdenki i Stevi te bratu Verneru na neizmjerne podršci i razumijevanju tijekom cijelog studija.

10. POPIS LITERATURE:

1. Brewer GJ, Askari FK. Wilson's disease: clinical management and therapy. *Journal of Hepatology* 2005; 42:13-21
2. Dunn LL, Annable WL, Kliegman RM. Pigmented corneal rings in neonates with liver disease. *J Pediatr* 1987; 110: 771-776
3. Ferenci P, Caca K et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver International* 2003; 23:139-142
4. Fleming CR, Dickson ER, Wahner HW, Hollenhorst RW, McCall JT. Pigmented corneal rings in non-Wilsonian liver disease. *Ann Intern Med* 1977; 86: 285-288
5. Loudianos G, Gitlin JD. Wilson's Disease. *Seminars in liver disease* – vol. 20, No. 3, 2000.
6. Manolaki N, Nikolopoulou G, et al. Wilson Disease in Children: Analysis of 57 Cases. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2008; 48:72-77
7. Müller T et al. Re-evaluation of the penicillamine challenge test in the diagnosis of Wilson's disease in children. *Journal of Hepatology* 2007; 47:270-276
8. Nicastro E, Ranucci G, Vajro P, Vegnente A, Iorio R. Re-evaluation of the Diagnostic Criteria for Wilson Disease in Children With Mild Liver Disease. *Hepatology* 2010; 52:1948-1956
9. Roberts EA, Schilsky MI. Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An Update. *AASLD Practice Guidelines. Hepatology* 2008;47
10. Rosencrantz RA, Schilsky ML. Mining for a Diagnosis of Wilson's Disease in Children: Genetics, Score, and Ore. *Hepatology* 2010; 52:1872-1874
11. Vuković J. Wilsonova bolest u dječjoj dobi – osobitosti pojavnosti bolesti, dijagnostika i liječenje. 2010.
12. Walshe JM. The liver in Wilson Disease. In: Schiff L, Schiff ER, eds. *Diseases of the Liver*. 6th ed. Philadelphia, PA: J B Lippincot; 1987: 1037-1050

11. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Iva Petrak

Datum rođenja: 16.04.1990.

Mjesto rođenja: Bosanska Gradiška, Republika Bosna i Hercegovina

OBRAZOVANJE:

2009. – 2015. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2005. – 2009. Opća Gimnazija Nova Gradiška

1997. – 2005. Osnovna škola "Mato Lovrak" u Novoj Gradiški

STRANI JEZICI:

Aktivno napredno služenje engleskim jezikom, poznavanje osnova njemačkog jezika