

## **Zaburzenia psychiatryczne jako pierwszy objaw choroby Wilsona – opis przypadku**

### **Psychiatric disturbances as a first clinical symptom of Wilson's disease – case report**

Tomasz Litwin<sup>1</sup>, Karolina Dzieżyc<sup>1</sup>, Michał Karliński<sup>1</sup>,  
Tomasz Szafrąński<sup>2</sup>, Anna Członkowska<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> II Klinika Neurologii IPiN w Warszawie

<sup>2</sup> Specjalistyczna Praktyka Lekarska Tomasz Szafrąński, Warszawa

<sup>3</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej i Doświadczalnej WUM

#### **Summary**

**Introduction.** Wilson's disease (WD) is an inherited disorder of copper metabolism with wide spectrum of clinical symptoms, mainly hepatic or neurological. Psychiatric disorders occur less frequently and are not pathognomonic for WD. However, in almost 20% of cases they are in fact the first clinical manifestation of WD.

**Aim.** The aim of this paper is to emphasise the importance of including WD in differential diagnosis of psychiatric disorders in young adults, as well as caution in initiating psychiatric treatment for patients with already established diagnosis of WD.

**Methods.** Case report of a patient with primarily psychiatric manifestation of WD.

**Results.** The authors present the case of a 26-year-old patient treated for 3 years due to depressive syndrome who was diagnosed as WD in the differential diagnosis shortly after extrapyramidal symptoms developed. During the further WD treatment the manic episode occurred. The patient was treated with atypical neuroleptics and anxiolytics, with good psychiatric effect, but with severe neurological deterioration. However, long term use of valproic acid and olanzapine combined with continuation of anti-copper treatment and rehabilitation resulted in good psychiatric and neurological outcome.

**Conclusions.** WD should be always considered in differential diagnosis of psychiatric disorders in young patients, especially if they present additional extrapyramidal or hepatic symptoms. It is also extremely important to remain cautious when drugs with high affinity to

dopamine D2 receptors need to be initiated in patients already diagnosed with WD, as they may result in severe and often irreversible neurological complications.

**Słowa kluczowe:** choroba Wilsona, choroba dwubiegunowa, choroby jąder podkorowych

**Key words:** Wilson's disease, bipolar disorder, basal ganglia disorders

## Wstęp

Choroba Wilsona (chW) jest chorobą autosomalną recesywną związaną z zaburzeniami metabolizmu miedzi, które powodują jej patologiczną akumulację w narządach i tkankach (głównie wątroba, mózg, rogówka, nerki), prowadząc do ich wtórnego uszkodzenia [1, 2].

Procesem patologicznym objęte są liczne narządy. Dlatego pierwsze objawy choroby cechują się dużą różnorodnością, zarówno pod względem symptomatologii, jak i wieku pacjenta w trakcie ich wystąpienia (od 3 r.ż. w przypadku objawów wątrobowych po ósmą dekadę życia w przypadku objawów neurologicznych) [2]. Klinicznie objawowa chW rozpoczyna się zwykle pomiędzy drugą a trzecią dekadą życia. Najczęstsze jej objawy wynikają z uszkodzenia: 1) wątroby (od bezobjawowego wzrostu aktywności enzymów wątrobowych, poprzez objawy zapalenia wątroby i marskość wątroby, aż po piorunującą niewydolność wątroby), 2) układu nerwowego (szerokie spektrum objawów pozapiramidowych i mózdkowych, zaburzenia psychiczne), 3) innych narządów, m.in. gałek ocznych (odkładanie barwnika w rogówce, zaćma słonecznikowa), stawów, nerek.

Objawy psychiatryczne chW nie należą do specyficznych dla choroby i obejmują szerokie spektrum kliniczne. W dzieciństwie dominują zaburzenia behawioralne, impulsywność i zaburzenia nastroju. W wieku dorosłym, oprócz zaburzeń zachowania, występują często zaburzenia nastroju (zespoły depresyjne, choroba afektywna dwubiegunowa), objawy psychotyczne przypominające schizofrenię oraz zaburzenia poznawcze [2].

Należy zaznaczyć, że zaburzenia psychiatryczne w chW mogą rozwijać się zarówno w późniejszym okresie choroby, jak i stanowić pierwszą manifestację kliniczną [3–7]. Dlatego choroba ta powinna być brana pod uwagę w diagnostyce różnicowej zaburzeń psychicznych, szczególnie jeśli współistnieją one z cechami uszkodzenia wątroby lub wspomnianymi wcześniej objawami neurologicznymi. Warto również wziąć pod uwagę wywiad rodzinny dotyczący występowania objawów uszkodzenia wątroby oraz neurologicznych, szczególnie o niejasnej etiologii.

Z kolei pojawienie się objawów psychiatrycznych u pacjenta z rozpoznaną już chW stanowi duży problem farmakoterapeutyczny ze względu na możliwe działania niepożądane leków psychiatrycznych. Leki modulujące układ dopaminergiczny (neuroleptyki, leki przeciwdepresyjne) mogą nasilać albo wręcz wywołać objawy neurologiczne [8–11]. Dlatego też konieczna jest dobra współpraca psychiatry i neurologa.

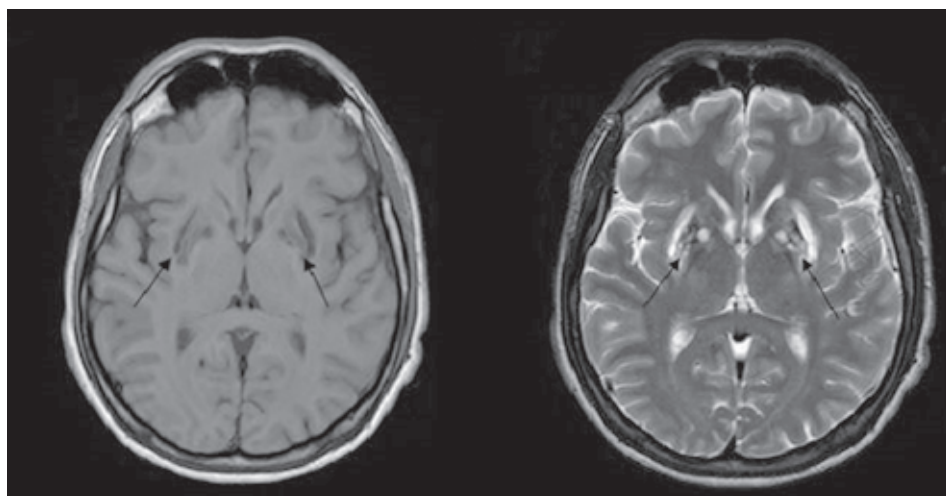
## Cel

Celem niniejszej pracy jest zwrócenie uwagi na konieczność diagnostyki różnicowej chW u młodych dorosłych z różnorodnymi objawami psychiatrycznymi i współ-

istniejącymi objawami pozapiramidowymi lub/i uszkodzeniem wątroby. Dodatkowo omówiono problemy farmakoterapii zaburzeń psychiatrycznych w chW.

### Opis przypadku

U 26-letniego mężczyzny, dotychczas nieleczonego się przewlekle z żadnego powodu, we wrześniu 2010 r. pojawiły się: obniżony nastrój, problemy z koncentracją uwagi, skargi na bóle głowy oraz zaburzenia snu. Pacjent początkowo zgłosił się do neurologa, który z kolei skierował go na konsultację psychiatryczną w warunkach ambulatoryjnych. Rozpoznano zespół depresyjny i włączono leczenie klomipraminą (75 mg) oraz mianseryną (10 mg) z niewielkim efektem. W sierpniu 2012 r. pojawiły się pierwsze objawy neurologiczne pod postacią dyskretnej dyzartrii, ślinotoku oraz drżenia pozycyjnego prawej kończyny górnej. Wówczas pacjent ponownie został skierowany do neurologa. Wykonano rezonans magnetyczny głowy, w którym wykazano symetryczne hiperintensywne zmiany w sekwencjach T2 i hipointensywne w sekwencjach T1 w skorupach i gąłkach białych (zdj. 1) mogące występować w chW.



A

B

Zdjęcie 1. Badanie mózgu rezonansem magnetycznym: A) w sekwencji T1 hipointensywne zmiany w skorupach i gąłkach białych (czarne strzałki); B) w sekwencji T2 – hiperintensywne zmiany w gąłkach białych oraz skorupach (czarne strzałki)

W marcu 2013 r. pacjent był hospitalizowany w Klinice Neurologii, gdzie postawiono rozpoznanie chW na podstawie objawów klinicznych (objawy neuropsychiatryczne; objawy wątrobowe: hiperbilirubinemia 1,7 mg/dl przy normie 0–1,2; pierścień Kaysera–Fleischera) oraz zaburzonego metabolizmu miedzi. Stwierdzono obniżony

poziom ceruloplazminy w surowicy krwi (2,1 mg/dl; norma: 25–45), obniżony poziom miedzi w surowicy krwi (36 µg/dl; norma 70–140) oraz podwyższone wydalanie miedzi w moczu (91 µg/dobę; norma: 0–50). Rozpoznanie choroby Wilsona zostało potwierdzone w badaniu genetycznym (homozygota dla mutacji p.H1069Q w obu allelach genu *ATP7B*). Rozpoczęto leczenie siarczanem cynku (180 mg elementarnego Zn<sup>2+</sup> na dobę) oraz zmodyfikowano leczenie przeciwdepresyjne (odstawiono klomipraminę, ze względu na trudności z zasypianiem utrzymano mianserynę w zmniejszonej dawce – 5 mg/noc).

Uzyskano ustąpienie ruchów mimowolnych i zmniejszenie zaburzeń mowy. Pacjent był w stanie stabilnym, pracował fizycznie i według relacji rodziny stosował się do zaleceń lekarskich. W połowie czerwca 2013 roku wystąpiła nagle zmiana zachowania, szybko narastały objawy zespołu maniakalnego z dużą agresją czynną i bierną w stosunku do osób trzecich, wymagające hospitalizacji na oddziale psychiatrycznym bez zgody pacjenta. Przy przyjęciu na oddział pacjent był niespokojny, pobudzony psychoruchowo, wulgarny, agresywny słownie i czynnie (wymagał unieruchomienia w kaftanie bezpieczeństwa), miał przyspieszony tok myślenia, jednocześnie był prawidłowo zorientowany auto- i allopsychicznie. Rozpoznano epizod maniakalny. Początkowo stosowano kwetiapinę, aripiprazol, a następnie – ze względu na brak zadowalającego efektu terapeutycznego, utrzymujące się objawy pobudzenia i agresji – olanzapinę w dawce 15 mg/dobę. Na stałe włączono również kwas walproinowy w dawce 1 500 mg/dobę. Dodatkowo stosowano klorazepat i hydroksyzynę. Stopniowo uzyskano poprawę stanu psychicznego. Równolegle jednak w trakcie dwóch tygodni leczenia na oddziale psychiatrycznym narastały u pacjenta zaburzenia mowy oraz wystąpiły zaburzenia połykania wymagające karmienia przez sondę dożołądkową.

Z tego względu pacjent został przeniesiony na oddział neurologiczny, gdzie przy przyjęciu stwierdzono anartrię, ciężką dysfagię, ślinotok, dyskinezy ustno-twarzowe oraz niewielkie drżenie pozycyjne kończyn górnych. Parametry metabolizmu miedzi pacjenta wskazały prawidłowy przebieg farmakoterapii chW. Poziom cynku w surowicy był wysoki (220 µg/dl), a poziom wolnej miedzi (7,2 mg/dl) mieścił się w przedziale typowym dla chorych leczonych (5–15 µg/dl). Kontynuowano leczenie kwasem walproinowym (1 500 mg/d) oraz olanzapiną (15 mg/d). W wyniku dwumiesięcznej rehabilitacji logopedycznej uzyskano ustąpienie dysfagii i dyzartrii. Pozostały jednak dyskinezy ustno-twarzowe oraz drżenie pozycyjne kończyn górnych. Po wypisie z oddziału neurologicznego stopniowo odstawiono olanzapinę, utrzymując dobrze tolerowane leczenie normotymiczne kwasem walproinowym.

## Dyskusja

Wśród lekarzy niezajmujących się na co dzień chW powszechne jest przekonanie, że – zgodnie z nazwą choroby – zwyrodnienie wątrobowo-soczewkowe – objawy kliniczne chW dotyczą przede wszystkim uszkodzenia wątroby (objawy niewydolności wątroby) i jąder podkorowych mózgu (różnorodne zespoły pozapiramidowe).

Jednak objawy psychiatryczne występujące w przebiegu chW były opisywane już w monografii S.A.K. Wilsona z 1912 r. Zaburzenia określane jako „emocjonalność”

oraz „zaburzenia mentalne” stwierdzono u 8 z 12 (66%) pierwszych przypadków zwyrodnienia wątrobowo-soczewkowego (później od nazwiska odkrywcy nazwanego chorobą Wilsona) [1]. Należy podkreślić, że w grupie sześciu pacjentów badanych osobiście przez S.A.K. Wilsona u dwóch pierwszymi objawami choroby była chwiejność emocjonalna, a u dwóch kolejnych zaburzenia podobne do schizofrenii [1].

Szacuje się, że objawy psychiatryczne występujące w przebiegu chW występują u 50–70% pacjentów, a w 20% mogą być pierwszym objawem choroby [2, 3–7, 12–15]. Aktualnie stosuje się podział tych objawów na pięć grup wg Akila. Są to: 1) zaburzenia poznawcze (< 25%), 2) zaburzenia osobowości (46–71%), 3) zaburzenia nastroju (30–60%), 4) psychozy (< 8% pacjentów z objawami neurologicznymi), 5) inne rzadsze zaburzenia (np. zespoły lękowe lub anoreksja) [12].

Obecność psychiatrycznych objawów w przebiegu chW, niekiedy nawet bez współistnienia objawów klinicznych tej choroby dotyczących innych narządów, powoduje, że chW powinna być brana pod uwagę w diagnostyce różnicowej zaburzeń psychicznych, szczególnie u osób młodych (druga–trzecia dekada życia) [2, 16]. W literaturze opisywane są próby stosowania rutynowych oznaczeń ceruloplazminy w surowicy krwi (obniżony poziom stwierdzany w chW) jako testu przesiewowego w kierunku chW wśród pacjentów z zaburzeniami psychiatrycznymi o niejasnej etiologii. Niestety, ze względu na niską czułość testu wyniki okazały się niezachęcające [17]. Aktualnie proponuje się połączenie podstawowych badań funkcji wątroby (oczywiście przed włączeniem leków psychiatrycznych), badania okulistycznego w kierunku pierścienia Kaysera–Fleischera, neuroobrazowania (obraz rezonansu magnetycznego mózgu może sugerować chW) oraz dokładnego wywiadu rodzinnego dotyczącego chorób wątroby oraz chorób neurologicznych [16]. Dopiero nieprawidłowości w powyższych badaniach powinny prowadzić do dalszej, dokładniejszej diagnostyki chW zgodnie z zaleceniami EASL [2].

ChW jest chorobą neurodegeneracyjną, poddającą się leczeniu farmakologicznemu, ale rokowanie zależy między innymi od szybkości rozpoczęcia terapii, tj. czasu od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania [18]. Niestety, w przypadku objawów psychiatrycznych, jak dotąd, ten czas jest najdłuższy (2,4 roku bez diagnozy i leczenia w porównaniu z 0,5 roku w przypadku objawów wątrobowych i 1,5 roku w przypadku objawów neurologicznych) [2, 16].

Obecność objawów psychiatrycznych u pacjenta z chW staje się dużym problemem zarówno diagnostycznym (opóźnione rozpoznanie chW), jak i leczniczym.

Trudny pozostaje wybór stosowanego leku ze względu na możliwe działania niepożądane wprowadzanych leków psychiatrycznych (neuroleptyki, leki przeciwdepresyjne) związane z modulowaniem i tak już zaburzonego w chW przekąźnictwa dopaminergicznego [8]. Choroba Wilsona dotyczy m.in. układu pozapiramidowego. Z tego względu pacjenci, zwłaszcza młodzi mężczyźni, należą do grupy ryzyka wystąpienia klasycznych zaburzeń ruchowych wywoływanych lekami (medication induced movement disorders – MIMD) [8, 10]. Jednak fakt, że pogorszenia stanu neurologicznego w chW przy zastosowaniu leków modulujących przekąźnictwo dopaminergiczne w dużej mierze polegają na narastaniu ciężkości objawów już istniejących, zazwyczaj nie pozwala na zakwalifikowanie ich do klasycznych MIMD (jak w opisywanym

przypadku) [10]. Istnieją pojedyncze doniesienia dotyczące skuteczności klozapiny, kwetiapiny, olanzapiny oraz soli litu w leczeniu chW [2, 19–21]. W piśmiennictwie można też spotkać opisy przypadków dramatycznego pogorszenia stanu neurologicznego u pacjentów z chorobą Wilsona leczonych neuroleptykami [9, 11].

Prace analizujące przyczyny śmiertelności i pogorszenia objawów wskazują obecność objawów psychiatrycznych i ich leczenie jako jeden z czynników ryzyka pogorszenia [9]. Wytyczne European Association for the Study of the Liver (EASL) oraz American Association Study of The Liver Disease (AASLD) nie odnoszą się niestety w żaden sposób do leczenia objawów psychiatrycznych chW [2]. Zwraca się jedynie uwagę na konieczność bardzo rozważnego i ostrożnego włączania leków mogących wpływać na ośrodkowy układ nerwowy [2, 9, 22].

Pacjenci z chW są grupą szczególnie podatną na leki potencjalnie blokujące receptory dopaminergiczne (neuroleptyki, niektóre leki przeciwdepresyjne, a nawet leki przeciwwymiotne) [8–10]. W przebiegu chW zaobserwowano spadek liczby receptorów dopaminergicznych D2 w jądrach podkorowych, co powoduje ich nadwrażliwość i łatwość występowania pozapiramidowych zaburzeń ruchowych indukowanych lekami. Wydaje się, że ryzyko powikłań jest wyższe w przypadku stosowania klasycznych neuroleptyków. Jednak w opisywanym przypadku do pogorszenia stanu neurologicznego pacjenta doszło pomimo ostrożnego włączania atypowych neuroleptyków (kwetiapiny czy aripiprazolu). Skuteczną opcją terapeutyczną opisywaną w chorobie Wilsona, dotyczącą leczenia choroby dwubiegunowej, mogą być sole litu. Nie wpływają one na przekazywanie dopaminergiczne, nie są metabolizowane przez wątrobę i nie powodują leukopenii (jak klozapina) [19]. Pojawiły się nawet hipotezy, że lit, który wpływa na ATP-azę sodowo-potasową, mógłby teoretycznie modulować funkcje ATP-azy typu P związanej z chW i biorącej udział w transporcie jonów miedzi. Wymagają one jednak dalszych badań [19, 23, 24].

### Wnioski

Podsumowując, w diagnostyce różnicowej zaburzeń psychiatrycznych u młodych dorosłych konieczne należy uwzględnić chorobę Wilsona, ponieważ nawet w 20% objawy psychiatryczne mogą być jej pierwszą manifestacją kliniczną [2–7]. Współistnienie objawów neurologicznych (głównie pozapiramidowych) oraz zaburzeń funkcji wątroby powinno stanowić sygnał ostrzegawczy, że podłożem organicznym choroby psychicznej może być chW [2]. Warto pamiętać, że u pacjentów z psychiatrycznymi i neurologicznymi objawami tej choroby badania mózgu metodą rezonansu magnetycznego oraz badanie okulistyczne w ponad 90% przypadków wykazują charakterystyczne nieprawidłowości [2]. Należy zawsze bardzo wnikliwie analizować możliwe działania niepożądane, włączając leczenie psychiatryczne u pacjentów z rozpoznaną chW, i unikać stosowania leków powodujących objawy pozapiramidowe [9] – nawet jeżeli dotychczasowy przebieg choroby podstawowej był skąpoobjawowy lub niemy klinicznie.

## Piśmiennictwo

1. Wilson SAK. *Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver*. Brain 1912; 34: 20–509.
2. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's Disease*. J. Hepatol. 2012; 56(3): 671–685.
3. Carta MG, Mura G, Sorbello O, Farin G, Demelia L. *Quality of life in psychiatric symptoms in Wilson's disease; the relevance of bipolar disorders*. Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health 2012; 8: 102–109.
4. Denning TR. *Psychiatric aspects of Wilson's disease*. Br. J. Psychiatry 1985; 147: 677–682.
5. Denning TR, Berrios G. *Wilson's disease psychiatric symptoms in 195 cases*. Arch. Gen. Psychiatry 1989; 46(12): 1126–1134.
6. Kumar R, Datta S, Jaysellan L, Gnanmuthu C, Kuruvill K. *The psychiatric aspects of Wilson's disease – a study from neurologic unit*. Indian J. Psychiatry 1996; 38(4): 208–211.
7. Srinivas K, Sinh S, Taly AB, Prashanth LK, Arundoy GR, Reddy Janardhana YC. i wsp. *Dominant psychiatric manifestations in Wilson's disease: diagnostic and therapeutic challenge*. J. Neurol. Sci. 2008; 266(1–2): 104–108.
8. Litwin T, Gromadzka G, Samochowiec J, Grzywacz A, Członkowska A. *Association of dopamine receptor gene polymorphisms with the clinical course of Wilson disease*. JIMD Rep. 2013; 8: 73–80.
9. Członkowska A, Tarnacka B, Litwin T, Gajda J, Rodo M. *Wilson's disease – cause of mortality in 164 patients during 1992–2003 observation period*. J. Neurol. 2005; 252(6): 698–703.
10. Litwin T, Chabik G, Członkowska A. *Acute focal dystonia induced by a tricyclic antidepressant in a patient with Wilson disease: a case report*. Neurol. Neurochir. Pol. 2013; 47(5): 502–506.
11. Chroni E, Lekka NP, Tsibri E, Economou A, Paschalis C. *Acute progressive akinetic-rigid syndrome induced by neuroleptics in a case of Wilson's disease*. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2001; 13(4): 531–532.
12. Shmugiah A, Sinha S, Prashanth LK, Tomar M, Arunodaya GR, Reddy Janardhana YC. i wsp. *Psychiatric manifestations in Wilson's disease: a cross-sectional analysis*. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2008; 20(1): 81–85.
13. Akil M, Brewer GJ. *Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's disease*. Adv. Neurol. 1995; 65: 171–178.
14. Svetel M, Potrebic A, Pekmezovic T, Tomic A, Kresojevic N, Jesic R. i wsp. *Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease*. Parkinsonism Relat. Disord. 2009; 15(10): 772–775.
15. Seniów J, Bak T, Gajda J, Poniatowska R, Członkowska A. *Cognitive functioning in neurologically and asymptomatic forms of Wilson's disease*. Mov. Disord. 2002; 17(5): 1077–1083.
16. Zimbrea PC, Schilsky ML. *Psychiatric aspects of Wilson's disease: a review*. Gen. Hosp. Psychiatry 2014; 36(1): 53–62.
17. Cox DW. *A screening test for Wilson's disease and its application to psychiatric patients*. Can. Med. Assoc. J. 1967; 96(2): 83–86.
18. Dusek P, Roos PM, Litwin T, Schneider SA, Flaten TP, Aaseth J. *The neurotoxicity of iron, copper, and manganese in Parkinson's and Wilson's disease*. J. Trace Elem. Med. Biol. 2015; 31: 193–203.
19. Rybakowski JK, Litwin T, Chłopocka-Woźniak M, Członkowska A. *Lithium treatment of a bipolar patient with Wilson's disease: a case report*. Pharmacopsychiatry 2013; 46(3): 120–121.

20. Krim E, Barroso B. *Psychiatric disorders treated with clozapine in a patient with Wilson's Disease*. Presse Med. 2001; 30(15): 73.
21. Kulaksizoglu IB, Polat A. *Quetiapine for mania with Wilson's disease*. Psychosomatics 2003; 44(5): 438–439.
22. Członkowska A, Litwin T, Karliński M, Dzieżyc K, Chabik G, Czerska M. *D-penicillamine versus zinc sulfate as first-line therapy for Wilson's Disease*. Eur. J. Neurol. 2014; 21(4): 599–606.
23. Litwin T, Członkowska A. *Wilson disease – factors affecting clinical presentation*. Neurol. Neurochir. Pol. 2013; 47(2): 161–169.
24. Dusek P, Litwin T, Członkowska A. *Wilson Disease and other neurodegenerations with metal accumulations*. Neurol. Clin. 2015; 33(1): 175–204.

Adres: Tomasz Litwin  
II Klinika Neurologii  
Instytut Psychiatrii i Neurologii  
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9

Otrzymano: 14.03.2015  
Zrecenzowano: 13.05.2015  
Otrzymano po poprawie: 9.06.2015  
Przyjęto do druku: 10.06.2015