

Neuropsichiatriniai sutrikimai, sergant Vilsono liga: literatūros apžvalga

S. Galnaitytė*

A. Musneckis**

*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

**Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Psichiatrijos klinika

Santrauka. Vilsono liga yra reta, autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, atsirandanti dėl *ATP7B* geno mutacijos ir pasireiškianti sutrikusiu vario išsiskyrimu kepenyse bei jo kaupimusi audiniuose ir organuose. Kliniškai vario apykaitos sutrikimas manifestuoja įvairia simptomatika, dažniausiai – kepenų funkcijos pokyčiais, neuropsichiatriniais simptomais, Kaizerio-Fleišerio (*Kayser-Fleischer*) žiedais ragenoje. Vilsono liga gali pasireikšti įvairiais neuropsichiatriniais sutrikimais: kognityviniais, vykdomųjų funkcijų, miego ir nuotaikos sutrikimais, asmenybės pokyčiais ar psichozėmis. Ligos diagnostika dažnai nėra savalaikė, ypač pasireiškiant psichiatrinei simptomatikai. Šių simptomų mechanizmas nėra aiškus, o atliktų tyrimų duomenys – prieštaringi. Gydimui skiriami vario chelatoriai ir cinkas, o psichikos sutrikimams gydyti yra vartojami psichotropiniai vaistai, gali būti taikoma psichoterapija. Sveikatos priežiūros specialistams svarbu suprasti ir susieti Vilsono ligos bei neuropsichiatrinio sutrikimų simptomus, siekiant savalaikės ligos diagnostikos ir veiksmingo gydymo. Šiame straipsnyje apžvelgiama naujausia mokslinė literatūra apie neuropsichiatrinio sutrikimų pasireiškimą, sergant Vilsono liga, pateikiamos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos.

Raktažodžiai: Vilsono liga, neuropsichiatriniai sutrikimai, psichozės, depresija, miego sutrikimai, kognityviniai sutrikimai.

ĮVADAS

Vilsono liga, dar vadinama hepatolentikuline degeneracija, – tai autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, atsirandanti dėl *ATP7B* geno mutacijos ir pasireiškianti sutrikusiu vario išsiskyrimu kepenyse bei jo kaupimusi įvairiuose audiniuose ir organuose [1, 2].

Literatūros duomenimis, šia liga serga 1 iš 30 000 žmonių pasaulyje, o genų nešiotojų dažnis yra 1 iš 90, tačiau teigiama, kad genetinis paplitimas yra daug didesnis, nei rodo epidemiologiniai duomenys [3, 4].

Kliniškai vario apykaitos sutrikimas manifestuoja įvairia simptomatika, dažniausiai – kepenų funkcijos pokyčiais, neuropsichiatriniais simptomais, Kaizerio-Fleišerio (*Kayser-Fleischer*) žiedais ragenoje [2, 5]. Padidėjęs

transaminazių kiekis, lėtinis hepatitas arba cirozė gali būti kepenų pažaidos apraiškos, tuo tarpu tremoras, choreoateozė, dizartrija, disfagija, distonija ir eisenos sutrikimai – neurologinės simptomatikos požymiai [2, 6]. Beveik visiems sergantiesiems ligos eigoje pasireiškia įvairūs psichikos sutrikimų simptomai – afektiniai, psichoziniai, elgesio, asmenybės, nerimo, miego ar kognityviniai sutrikimai [2, 7]. Tipiniai simptomai pasireiškia beveik 65 % sergančiųjų Vilsono liga, o iki 25 % pacientų psichikos simptomatika gali būti pradinis ligos ženklas [8]. Pažymėtina, kad ši daugiasistemė liga gali manifestuoti ir netipiškais simptomais bei komplikuotis sudėtingomis klinikinėmis būklėmis [5, 9]. Galima izoliuota neurologinė simptomatika be kepenų pažeidimo, encefalopatija, hepatopulmoninis sindromas be ryškių klinikinių kepenų nepakankamumo požymių ar plautinė ir vartų venos hipertenzija [5, 9, 10].

Nėra vieno specifinio tyrimo, patvirtinančio Vilsono ligos diagnozę [11]. Atlikus laboratorinius tyrimus, daugumai pacientų nustatomas padidėjęs vario kiekis paros šlapime, sumažėjusi ceruloplazmino koncentracija ir vario kiekis kraujyje [9]. Vis dėlto kraujo tyrimas nėra išsamus:

Adresas:

Simona Galnaitytė
Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija,
Medicinos fakultetas
A. Mickevičiaus g. 9, LT-44307 Kaunas
El. paštas galn.simona@gmail.com

© Neurologijos seminarai, 2022. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

teigiama, kad šie pokyčiai nenustatomi 3 % genetiniais tyrimais patvirtintų sergančiųjų Vilsono liga kraujyje, tačiau juos turi 16 % sveikų heterozigotinių nešiotųjų [12]. Siekiant išvengti diagnostikos klaidų, naudojama tarptautinė Leipzig balų sistema: nuo 0 (požymių nėra) iki 2 (požymiai yra) vertinami pasireiškiantys klinikiniai požymiai (Kaiserio-Fleischerio žiedai ragenoje, neurologiniai simptomai), laboratoriniai tyrimai (vario kiekis kraujyje serume, šlapime, kepenyse, ceruloplazmino koncentracija serume) ir genetiniai tyrimai. Surinkus 4 ir daugiau balų, yra labai tikėtina Vilsono ligos diagnozė [11].

Vilsono liga sėkmingai gydoma vario chelatoriais (D-penicilaminu arba trientinu), o cinkas skiriamas pacientams su neurologinėmis simptomatika [2, 13]. Esant kepenų funkcijos nepakankamumui, gali būti atliekama kepenų transplantacijos operacija [14]. Be to, reikalingas ir kitų komorbidinių būklių gydymas, tačiau, nors ir yra paskelbtos kepenų pažeidimo bei neurologinių simptomų gydymo rekomendacijos, vis dar mažai žinoma apie psichikos sutrikimų klinikinį gydymą ir prognozę [2, 15].

Vilsono liga yra reta, todėl dažnai jos diagnostika yra apsunkinta [12]. Galima tikėtis, kad dėl reikšmingo pandemijos poveikio sergantiesiems neurologiniais ir psichikos sutrikimais, šie Vilsono liga sergančių pacientų sutrikimai dar pablogės [16]. Tad itin svarbu, kad kiekvienas sveikatos priežiūros specialistas atpažintų net ir ankstyvus bei retus ligos simptomus, siekiant savalaikės diagnostikos ir tinkamo gydymo bei geresnių ligos išiečių [12].

Šiame straipsnyje apžvelgiama naujausia mokslinė literatūra apie neuropsichiatrinį sutrikimų pasireiškimą, sergant Vilsono liga, pateikiamos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos.

METODIKA

Mokslinės literatūros paieška vykdyta „Google Scholar“ ir „Pubmed“ elektroninėse duomenų bazėse. Buvo naudoti šie raktiniai žodžiai ir jų kombinacijos: „Wilson disease“, „neuropsychiatric symptoms“, „psychosis“, „depression“, „sleep disorders“, „cognitive impairment“. Apžvelgtos 32 visatekstės publikacijos anglų kalba, skelbtos 2012–2021 m. (pasirinktas ilgesnis, nei rekomenduojamas 5 metų, publikacijų skelbimo intervalas dėl nepakankamo literatūros šaltinių kiekio). Literatūrai analizuoti taikyta aprašomoji analizė.

NEUROPSICHIATRINIŲ SUTRIKIMŲ RYŠYS SU VILSONO LIGA

Sergant Vilsono liga, gali pasireikšti kognityviniai, vykdomųjų funkcijų, miego ir nuotaikos sutrikimai, asmenybės pokyčiai ar psichozės [1, 12, 17]. Vaikams yra stebimi pablogėję mokymosi rezultatai, asmenybės pokyčiai, impulsyvumas ir netinkamas elgesys, todėl iki ligos diagnozės

patvirtinimo pradiniai simptomai dažnai klaidingai priskiriami elgesio problemoms [11].

Sutrikimai gali pasireikšti visoje Vilsono ligos eigoje, net ir nesant kepenų funkcijos pablogėjimo ar neurologinės simptomatikos [18]. Šių simptomų mechanizmas nėra aiškus. Anksčiau manyta, kad tai nulemia dopamino reguliacijos sutrikimas [15, 17]. Teigiama, kad varis kaupiasi smegenyse, dažniausiai bazaliniuose ganglijuose, ir pažeidžia blyškųjų branduolį bei dryžuotojo kūno kiautą, o patologiniai pokyčiai paveikia ir kitus regionus, ypač smegenų kamieną [19]. Tikėtina, kad galimas mechanizmas yra smegenų pažeidimas dėl vario toksiškumo arba alternatyvaus biocheminio poveikio, sukkelto kitų pažeistų organų (pvz., kepenų), tačiau atlikti tyrimai yra prieštaringi [17].

Tyrimų duomenimis, 64,8 % pacientų ligos pradžioje turėjo psichikos sutrikimų simptomų (su kepenų ar neurologinė pažeidimo arba be jų), o iki 20 % pacientų lankėsi pas gydytoją psichiatrą prieš diagnozuojant Vilsono ligą. Taip pat nustatyta, kad vidutinis laikas tarp pirmųjų psichikos simptomų atsiradimo ir Vilsono ligos diagnozės buvo 2,42 m., kai tuo tarpu pasireiškus neurologinėi simptomatikai – 1,5 m., o kepenų ligai – 0,5 m. Manoma, kad psichiatrinį sutrikimų simptomai gali ne tik pabloginti paciento gyvenimo kokybę, bet ir lemti nesavalaikę Vilsono ligos diagnozę [17].

PSICHOZĖS

Sergant Vilsono liga, psichoziniai simptomai gali manifestuoti kaip kliesėsiai, haliucinacijos ar panašūs į šizofreniją psichoziniai sutrikimai [20]. Visgi psichozės pasitaiko retai [21]. Literatūros duomenimis, pradiniai psichozės simptomai stebimi iki 4,2 % sergančiųjų, o gydymo eigoje gali būti iki 40 % pacientų [17]. Šizofreninių sutrikimų, katatonijos ir haliucinacijų paplitimas tarp pacientų, sergančių Vilsono liga, yra panašus į bendrosios populiacijos rodiklius, dažniau pasitaiko kartu su neurologiniais Vilsono ligos simptomais [6].

Jeigu psichozė yra susijusi su Vilsono liga, pacientams turėtų būti skiriami antipsichoziniai vaistai mažomis dozėmis, stebint, ar neatsiranda ekstrapiramidinių šalutinių reiškinių. Literatūros duomenys atskleidžia, kad vario chelatorių skyrimas sumažina antipsichozinių vaistų poreikį Vilsono liga sergantiems pacientams [6].

Įprastai, turint psichozės simptomus, pradėjus vartoti antipsichozinius vaistus, pasireiškia neurologinė simptomatika, kuri interpretuojama kaip vaistų šalutinis poveikis. Kadangi nemažai pacientų iki diagnozės nustatymo iš pradžių gydomi tik psichikos simptomus mažinančiais vaistais, yra reikalinga neurologo konsultacija, kuri gali padėti diagnozuoti Vilsono ligą [17, 22]. Vis dėlto vien tik antipsichozinių vaistų vartojimas gali pabloginti paciento psichikos būklę [1]. Klinikiniame atvejuje pateikiamas pavyzdys, kai, pasireiškus psichozės simptomams, pacientui buvo klaidingai diagnozuota šizofrenija: gydymo metu jis turėjo remisijų ir atkryčių epizodų, tačiau iki pra-

dedant vartoti vario chelatorius visiškai remisija nebuvo pasiekta. Taigi, ankstyvas gydymas penicilaminu gali pagerinti psichozės simptomus, net ir neskiriant neuroleptikų [23].

Įdomu tai, kad aprašytas atvejis, kai psichozė ir manija pasireiškė pradėjus vartoti penicilaminą, o simptomai pagerėjo sumažėjus vario kiekiui kraujyje, tad šiuo atveju nėra aišku, ar liga, ar gydymui skirti vaistai buvo pagrindinė psichikos ligų simptomus sukėlusios priežastis [17].

Nors psichiatriniai Vilsono ligos simptomai gerai kontroliuojami psichotropiniais vaistais, kai kurie pacientai nereaguoja į jokių gydymą. Esant organinės kilmės psichozei, pastebėta reikšminga psichikos simptomų kontrolė, taikant elektroimpulsinę terapiją, kai yra blogas atsakas į antipsichozinius vaistus [24].

AFEKTINIAI SUTRIKIMAI

Depresijos simptomai dažnai stebimi tarp sergančiųjų Vilsono liga: literatūros duomenimis, depresija pasireiškia 30–60 % pacientų, o sunki depresija – nuo 4 iki 47,8 % pacientų [17, 25]. Panašius duomenis atskleidžia ir retrospektyvinis tyrimas: naudojant Paciento sveikatos klausimyną-9 (angl. *Patient Health Questionnaire-9*, PHQ-9), buvo tirti 68 pacientai, iš kurių 21 % nustatyta sunkios depresijos pasireiškimo rizika, o 35 % – lengvos depresijos formos rizika [26].

Pažymėtina, kad depresija dažnai stebima ligos pradžioje, todėl ji nepaaiškinama kaip psichosocialinė lėtinės ligos pasekmė [17]. Šiems pacientams atliekant vienos fotonų emisijos kompiuterinę tomografiją (SPECT), gali būti matomas sumažėjęs presinapsinių serotonino transporterių tankis bazaliniuose ganglijuose, gumbure ir pogumburyje [2].

Depresijai gydyti vartojami visi antidepresantai, įskaitant triciklius antidepresantus (TCA), selektyvius serotonino reabsorbcijos inhibitorius (SSRI), serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius (SNRI), serotonino antagonistus ir reabsorbcijos inhibitorius (SARI), taip pat rezistentiškais atvejais gali būti taikoma elektros impulso terapija [2]. Palaikomoji psichoterapija, kognityvinė elgesio terapija ar grupinė psichoterapija gali būti naudinga gydant lengvos depresijos epizodus, sergant Vilsono liga, tačiau nėra duomenų, patvirtinančių šio gydymo veiksmingumą [2, 7].

MIEGO SUTRIKIMAI

Sergant Vilsono liga, dažniausiai pasireiškiantys miego sutrikimai yra nemiga (insomnija) ir REM (angl. *Rapid Eye Movement*, greitų akių judesių) miego elgesio sutrikimas [7, 19, 27]. Kiti miego sutrikimai nėra dažnesni nei bendroje populiacijoje, tačiau gali manifestuoti sunkiais simptomais [27]. Nors miego sutrikimai ligos fone yra nuvertinami, jie gali turėti didelę įtaką paciento gyvenimo

kokybei, todėl, esant simptomams, reikalinga atlikti polisomnografijos tyrimą ir, patvirtinus diagnozę, skirti gydymą [19, 28]. Tyrimai turėtų būti kartojami, kadangi miego sutrikimai kinta ligos eigoje, o anksti pradėjus gydymą vario chelatoriais ar cinko druskomis, jie gali visiškai regresuoti. Tokia būklė paprastai yra reta, kadangi dauguma miego sutrikimų, susijusių su neurologinėmis ligomis, yra ilgalaikiai dėl negrįžtamos neurodegeneracijos [28].

Nemiga – tai subjektyvi, pasikartojanti būklė, susijusi su negalėjimu užmigti, nepatenkinama miego trukme ar kokybe, atsirandanti nepaisant esamos galimybės išsimiegoti ir sutrikdanti dienos ritmą [29]. Manoma, kad insomnijai išsivystyti, sergant Vilsono liga, įtakos gali turėti daugelis veiksnių: šlapinimosi sutrikimai, akinezija, depresija, nerimas, psichozės, įvairūs miego ir cirkadinio ritmo sutrikimai, miego reguliavimo sistemų pažeidimai, kepenų cirozė ir jatrogeninės priežastys [19]. Nemiga dažniau pasireiškia sergant neurologine Vilsono ligos forma, o jos sunkumas yra siejamas su depresijos simptomų sunkumu [27]. Tai gali būti pirmasis Vilsono ligos simptomas, progresuojantis kartu su liga ir pasireiškiantis savavališkai nutraukus vaistų, skirtų Vilsono ligai gydyti, vartojimą [19]. Esant nemigai, susijusiai su psichologiniais ar psichiatriniais sutrikimais, turėtų būti aptariami konkretūs gydymo būdai: taikoma kognityvinė elgesio terapija, vartojami migdomieji vaistai, antidepresantai ar melatoninas [27, 28]. Esant skausmui ir motoriniams simptomams, taip pat turėtų būti taikomas specifinis gydymas, atsižvelgiant į skausmą sukėlusią priežastį: siekiant jį palengvinti, esant distonijai gali būti skiriamas botulino toksinas, tremorui sumažinti – beta blokatoriai, barbitūratai ir benzodiazepinai, o skausmui slopinti – anticholinerginiai ar antiepilepsiniai vaistai, benzodiazepinai [28].

REM miego elgesio sutrikimas – tai parasomnija, apibūdinama nenormaliu motoriniu elgesiu ir raumenų atonijos nebuvimu REM miego fazės metu, leidžiančiu išreikšti sapno turinį: juoktis, šaukti, kovoti ir atlikti kitus veiksmus, susijusius su sapnu [19, 28, 30]. Yra duomenų, kad Vilsono ligos neurologinė ir kepenų ligos formos neturi įtakos REM miego elgesio sutrikimo išsivystymui, tačiau pažymėtina, kad pacientams, gydytiems D-penicilaminu, gali pasireikšti daugiau šio sutrikimo simptomų, nei gydymui vartojusiems cinko druskas [28]. Vis dėlto pagrindiniai sutrikimo išsivystymo mechanizmai nėra aiškūs [30]. REM miego elgesio sutrikimui išliekant, jam dažnėjant ar reikšmingai paveikiant paciento arba kartu miegančiojo gyvenimo kokybę, turi būti taikomas specialus gydymas [28]. Pacientas informuojamas apie galimą žalą savo bei aplinkinių sveikatai ir aptariamos savisaugos priemonės, siekiant sumažinti traumų tikimybę: iš miegamojo rekomenduojama pašalinti aštirus daiktus ir baldus, sumažinti lovos aukštį, šalia jos paminkštinti grindis. Be to, patariama nutraukti vaistų, įskaitant selektyvius serotonino reabsorbcijos inhibitorius, serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius bei triciklius antidepresantus, stiprinančių REM miego elgesio sutrikimą, vartojimą arba sumažinti jų dozę [28, 31]. Galima skirti klonazepamo 0,5–2 mg arba melatonino 3–12 mg nakčiai [28].

KOGNITYVINIAI SUTRIKIMAI

Kognityviniai sutrikimai gali lemti autonomijos sumažėjimą, nuotaikos pokyčius ar nesutikimą gydytis [32]. Sergant Vilsono liga, maždaug 25 % pacientų jie gali pasireikšti sumažėjusiu darbo našumu ar vykdomųjų funkcijų sutrikimu (programavimo, organizavimo, valdymo). Kliniškai demencija stebima retai, tik esant pažengusiai Vilsono ligai [8]. Vykdomųjų ir pažintinių funkcijų sutrikimai greičiau atpažįstami sergant Vilsono ligos neuropsichiatrie, nei lengva, kepenų forma [17]. Išsamūs neuropsichologiniai tyrimai patvirtino, kad, pasireiškiant nežymiems kepenų pažeidimams, kai kuriems pacientams kognityvinės funkcijos išlieka nepakitusios [8].

Siekiant įvertinti atmintį, vykdomąsias funkcijas, vizualinius ir erdvinius gebėjimus, atliktas neuropsichologinis tyrimas, lyginantis neurologinius simptomus turinčius ir neturinčius pacientus, parodė, kad abi tiriamųjų grupės turi gerą verbalinio intelekto ir epizodinės atminties įgūdžių, tačiau, atliekant kognityvinius testus, susijusius su greita motorine funkcija, abstrakčiu mąstymu ir darbine atmintimi, pacientai su neurologinėmis simptomatika pasirodė prasčiau [32].

Skirtingai nuo neurodegeneracinės demencijos, intelekto sutrikimai, atsirandantys pacientams, sergantiems Vilsono liga, yra antriniai dėl medžiagų apykaitos pokyčių ir gali būti grįžtami, skiriant vario chelatorius [2]. Tai šiuo metu yra vienintelė prieinama farmakologinė priemonė, gydant sergančiųjų Vilsono ligos kognityvinius sutrikimus, kadangi nėra ištirtas cholinesterazės inhibitorių bei memantino saugumas ir veiksmingumas šiems pacientams [2, 13].

APIBENDRINIMAS

Sergant Vilsono liga, įprastai pasireiškia neuropsichiatrinų sutrikimų simptomai – kognityviniai, vykdomųjų funkcijų, miego ir nuotaikos sutrikimai, asmenybės pokyčiai ar psichozės, o liga dažnai nediagnozuojama laiku [1, 2, 12, 17]. Be to, yra mažai mokslinių duomenų apie šių klinikinių apraiškų gydymą ir prognozę [15]. Kadangi šiuo metu nėra Vilsono ligos psichikos simptomų gydymo gairių, psichikos sutrikimai dažnai gydomi remiantis bendromis psichiatrinėmis žiniomis [2].

Pirminiam Vilsono ligos gydymui, siekiant paskatinti vario ekskreciją iš organizmo, skiriami vario chelatoriai arba cinko druskos pagerina ir neuropsichiatrinų sutrikimų simptomus, o specifiniams psichikos sutrikimams gydyti yra vartojami psichotropiniai vaistai, gali būti taikoma psichoterapija [15].

Pažymėtina, kad, sergant lėtinėmis somatinėmis ligomis, gretutiniai neuropsichiatriniai sutrikimai neigiamai veikia ligos baigtį, gydymo veiksmingumą ir gyvenimo kokybę, todėl, siekiant savalaikės Vilsono ligos diagnostikos ir tinkamo ligos valdymo, sveikatos priežiūros specialistams svarbu atpažinti ankstyvus Vilsono ligos simpto-

mus, atlikti tolimesnius tyrimus ir parengti konkrečias psichikos sutrikimų simptomų vertinimo skales, leidžiančias parinkti atitinkamą gydymą, sergant Vilsono liga [2, 12].

Literatūra

1. Biswas S, Agarwal S, Soneja M, Biswas A. Acute psychosis and Wilson's disease. *QJM* 2019; 112(2): 129–30. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcy267>
2. 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; 8(7): 199–211. <https://doi.org/10.1177/2045125318759461>
3. Gao J, Brackley S, Mann JP, Mrcp M. The global prevalence of Wilson disease from next-generation sequencing data. *Genet Med* 2019; 21: 1155–63. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0309-9>
4. Li H, Tao R, Liu L, Shang S. Population screening and diagnostic strategies in screening family members of Wilson's disease patients. *Ann Transl Med* 2019; 7(Suppl 2): S59. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.03.54>
5. Lahiri D, Agarwal R, Mondal D, Roy MK, Sarkar N, Mukhopadhyay J. Hepatopulmonary syndrome as the first manifestation of Wilson disease. *JCR* 2015; 5(1): 37–41. <https://doi.org/10.17659/01.2015.0011>
6. Grover S, Sarkar S, Jhanda S, Chawla Y. Psychosis in an adolescent with Wilson's disease: a case report and review of the literature. *Indian J Psychiatry* 2014; 56(4): 395–8. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.146530>
7. Cleymaet S, Nagayoshi K, Gettings E, Faden J. A review and update on the diagnosis and treatment of neuropsychiatric Wilson disease. *Expert Rev Neurother* 2019; 19(11): 1117–26. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1645009>
8. Ferenci P, Litwin T, Seniow J, Członkowska A. Encephalopathy in Wilson disease: copper toxicity or liver failure? *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5(Suppl 1): S88–95. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.09.002>
9. Rezaeetalab F, Mozdourian M. Pulmonary hypertension as an initial presentation of Wilson's disease: a case report. *Reviews in Clinical Medicine* 2020; 6(4): 178–81. <https://doi.org/10.22038/rcm.2020.45474.1298>
10. Ranjan S, Saurabh K. Varied and atypical presentation of Wilson disease in a family: report of 3 cases in siblings. *Int J Contemp Pediatr* 2016; 3(4): 1466–8. <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20163702>
11. Ferenci P. Diagnosis of Wilson disease. *Handb Clin Neurol* 2017; 142: 171–80. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63625-6.00014-8>
12. Poujois A, Woimant F. Challenges in the diagnosis of Wilson disease. *Ann Transl Med* 2019; 7(Suppl 2): S67. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.02.10>
13. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012; 56(3): 671–85. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.007>
14. Schilsky ML. Wilson disease: diagnosis, treatment, and follow-up. *Clin Liver Dis* 2017; 21(4): 755–67. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.06.011>
15. Zimbrea PC, Schilsky ML. The spectrum of psychiatric symptoms in Wilson's disease: treatment and prognostic considerations. *Am J Psychiatry* 2015; 172(11): 1068–72. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15030371>

16. Lanza G, Godani M, Ferri R, Raggi A. Impact of COVID-19 pandemic on the neuropsychiatric status of Wilson's disease. *World J Gastroenterol* 2021; 27(39): 6733–6. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i39.6733>
17. Zimbrea PC, Seniów J. Cognitive and psychiatric symptoms in Wilson disease. *Handb Clin Neurol* 2017; 142: 121–40. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63625-6.00011-2>
18. Zimbrea PC, Schilsky ML. Psychiatric aspects of Wilson disease: a review. *Gen Hosp Psychiatry* 2014; 36(1): 53–62. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2013.08.007>
19. Cochen De Cock V, Girardot-Tinant N, Woimant F, Poujois A. Sleep abnormalities in Wilson's disease. *Curr Treat Options Neurol* 2018; 20(11): 46. <https://doi.org/10.1007/s11940-018-0531-4>
20. Mura G, Zimbrea PC, Demelia L, Carta MG. Psychiatric comorbidity in Wilson's disease. *Int Rev Psychiatry* 2017; 29(5): 445–62. <https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1311845>
21. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol* 2015; 14(1): 103–13. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70190-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70190-5)
22. Raveh Y, Khoury T, Lachish M, Safadi R, Kohn Y. Acute psychosis and movement disorders as first presentations of Wilson's disease. *Isr Med Assoc J* 2018; 20(12): 788–9.
23. Bidaki R, Mahdy Mirhosseini S, Hejrati M, Shariati B, Zarei M, Moghadami S, et al. Mismanagement of Wilson's disease as psychotic disorder. *Adv Biomed Res* 2012; 1(1): 61. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.100182>
24. Vaishnav P, Gandhi HA. Electro convulsive therapy in psychiatric manifestations in Wilson's disease. *Indian J Psychol Med* 2013; 35(2): 206–8. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.116257>
25. Carta MG, Sorbello O, Moro MF, Bhat KM, Demelia E, Serra A, et al. Bipolar disorders and Wilson's disease. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 52. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-52>
26. Schaefer M, Gotthardt DN, Ganion N, Wohnsland S, Seessle J, Stremmel W, et al. Wilson disease: health-related quality of life and risk for depression. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40(3): 349–56. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2015.09.007>
27. Cochen De Cock V, Lacombe S, Woimant F, Poujois A. Sleep disorders in Wilson's disease. *Sleep Med* 2021; 83: 299–303. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.07.007>
28. Cochen De Cock V, Woimant F, Poujois A. Sleep disorders in Wilson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019; 19(11): 84. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-1001-4>
29. Bhaskar S, Hemavathy D, Prasad S. Prevalence of chronic insomnia in adult patients and its correlation with medical comorbidities. *J Family Med Prim Care* 2016; 5(4): 780–4. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.201153>
30. Zhang F, Niu L, Liu X, Liu Y, Li S, Yu H, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and neurodegenerative diseases: an update. *Aging Dis* 2020; 11(2): 315–26. <https://doi.org/10.14336/AD.2019.0324>
31. Videnovic A, Ju YES, Arnulf I, Cochen-De Cock V, Högl B, Kunz D, et al. Clinical trials in REM sleep behavioural disorder: challenges and opportunities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91(7): 740–9. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-322875>
32. Wenisch E, De Tassigny A, Trocello JM, Beretti J, Girardot-Tinant N, Woimant F. Cognitive profile in Wilson's disease: a case series of 31 patients. *Rev Neurol (Paris)* 2013; 169(12): 944–9. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2013.06.002>

S. Galnaitytė, A. Musneckis

NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS IN WILSON'S DISEASE: LITERATURE REVIEW

Summary

Wilson's disease is a rare autosomal recessive disease due to the pathogenic mutations in the ATP7B gene that causes impaired copper excretion in the liver and its accumulation in tissues and organs. Clinically, the disorder of copper metabolism is manifested by various symptoms, usually changes in the liver function, neuropsychiatric symptoms, and Kayser-Fleischer rings in the cornea. Wilson's disease can be manifested by various neuropsychiatric disorders: cognitive and executive function, sleep and mood disorders, personality changes, or psychosis. Diagnosis of the disease is often delayed, especially when psychiatric symptoms appear. The mechanism of these symptoms is not clear, and the data of the conducted studies are controversial. Copper chelators and zinc are prescribed for the treatment. In order to treat mental disorders, psychotropic drugs and psychotherapy can be used. It is important for healthcare professionals to understand the link of the symptoms of Wilson's disease and neuropsychiatric disorders in order to achieve timely disease diagnosis and effective treatment. In this article, we review the latest literature on neuropsychiatric disorders in people with Wilson's disease, their causes, diagnosis, and treatment recommendations.

Keywords: Wilson's disease, neuropsychiatric symptoms, psychosis, depression, sleep disorders, cognitive impairment.

Gauta:
2022 11 24

Priimta spaudai:
2022 12 15