

Neuropsychiatryczny obraz choroby Wilsona – opis przypadku

Neuropsychiatric presentation of Wilson's disease – a case report

Kamil Poniewierski¹, Karolina Dzieżyc², Aleksander Turek³, Anna Krupa³, Adrian Andrzej Chrobak¹, Marcin Siwek¹, Anna Członkowska², Dominika Dudek¹

¹Klinika Psychiatrii Dorosłych, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Polska

²II Klinika Neurologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

³Koło Naukowe Psychiatrii Dorosłych, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Polska

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2018; 13, 1: 31–42

Adres do korespondencji:

Aleksander Turek
Koło Naukowe Psychiatrii Dorosłych
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. M. Kopernika 21A
31-501 Kraków, Polska
e-mail: alekt94@gmail.com
tel. +48 660 169 635

Streszczenie

Praca przedstawia przypadek 22-letniej pacjentki, u której wystąpiły zaburzenia psychiatryczne jako pierwsze objawy choroby Wilsona (chW). Pacjentkę z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej przeniesiono do kliniki psychiatrii z powodu niepowodzeń terapeutycznych w ciągu ośmiu miesięcy trwania choroby. Przy przyjęciu uwagę zwracały nasilone objawy pozapiramidowe: wzmożona sztywność mięśniowa, drżenie głowy oraz kończyn, przymusowe zgięciowe ustawienie kończyn górnych, hipomimia, dysfagia, ślinotok, dyzartria oraz spłycony afekt. Początkowo uznano te objawy za działania niepożądane stosowanych wcześniej neuroleptyków. Z powodu utrzymywania się objawów mimo modyfikacji leczenia przeciwpsychotycznego zlecono konsultację neurologiczną oraz wysunięto podejrzenie chW. Wykonanie badań: stężenia ceruloplazminy w osoczu krwi, miedzi w dobowej zbiórce moczu, rezonansu magnetycznego (MRI) głowy, tomografii komputerowej jamy brzusznej, a także współpraca z neurologiem, okulistą i gastroenterologiem pozwoliły na rozpoznanie chW. W celu leczenia choroby podstawowej pacjentkę przeniesiono na oddział internistyczny, a następnie do kliniki neurologii. Mimo wdrożenia leczenia przeciwmiedziowego stan pacjentki ulegał stopniowemu pogorszeniu. Wystąpiła uogólniona dystonia oraz powikłania ogólnomedyczne, w wyniku których pacjentka zmarła.

Słowa kluczowe: choroba Wilsona, schizofrenia, opis przypadku.

Wstęp

Choroba Wilsona (chW) jest rzadkim, genetycznie uwarunkowanym schorzeniem objawiającym się zazwyczaj między drugą a trzecią dekadą życia, związanym z zaburzeniem transportu miedzi w hepatocytach. W wyniku mutacji w ob-

Abstract

The article describes a 22-year-old woman who presented with neuropsychiatric symptoms in the course of Wilson's disease. The patient, diagnosed with paranoid schizophrenia, was transferred to a university hospital's psychiatric ward due to treatment failure in the past eight months of progressing disease. On admission the patient showed severe extrapyramidal symptoms: rigidity, tremor, dystonia, dysphagia, sialorrhoea, masked facies, flat affect, and dysarthric speech. Initially, these symptoms were interpreted as side effects of the neuroleptic treatment. Despite the modification of the antipsychotic treatment, the aforementioned symptoms persisted. After performing the following tests: ceruloplasmin level, head MRI, 24-hour urine copper test, and CT of the abdomen, and cooperating with a neurologist, ophthalmologist, and gastroenterologist, Wilson's disease was diagnosed. To provide an adequate treatment, the patient was transferred to a neurological medical ward. Despite the anti-copper treatment, the patient's state was constantly worsening. Generalised dystonia and overall medical complications resulted in the patient's death.

Key words: Wilson's disease, schizophrenia, case report.

rzebie genu *ATP7B* kodującego ATP-azę typu P transportującą miedź pojawia się do dysfunkcja enzymu, co skutkuje zaburzonym transportem miedzi w szlaku sekrecyjnym hepatocytu. Wraz z rozwojem choroby dochodzi do nadmiernego odkładania się związków miedzi w narządach ciała (głównie w wątrobie i mózgu) i zaburzenia

ich funkcji (Wilson 1912). Wśród najczęstszych postaci chW wyróżnia się postać wątrobową (od wzrostu enzymów wątrobowych bez objawów klinicznych do żółtaczki, wodobrzusza, marskości, a nawet piorunującej niewydolności wątroby) i neuropsychiatryczną (głównie objawy mózdkowe i pozapiramidowe, wśród nich najczęściej drżenia, dystonie, ataksje, obraz podobny do parkinsonizmu oraz szerokie spektrum zaburzeń psychiatrycznych). Mogą występować dodatkowe objawy związane z gromadzeniem się miedzi poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) i wątrobą, m.in. zaburzenia hormonalne, sercowe, uszkodzenie gałek ocznych, nerek czy stawów (EASL 2012).

W zależności od źródła zaburzenia psychiczne w przebiegu chW występują w ok. 50% przypadków, jednak niektórzy autorzy twierdzą, że pojawiają się one u każdego pacjenta na pewnym etapie choroby (Roessler-Górecka i Seniów 2015; Portala i wsp. 2001). Objawy psychiatryczne w chW są wyjątkowo różnorodne – w początkowych fazach choroby dominują zaburzenia osobowości (46% chorych) (Akil i wsp. 1991). W zaawansowanym stadium chW najczęściej występują zaburzenia depresyjne (27–30%), nieadekwatne zachowania (30%) i obniżenie sprawności intelektualnej (28%) (Zimbrea i Schilsky 2014).

Szacuje się, że ok. 1/5 pacjentów korzystała z pomocy psychiatry przed rozpoznaniem chW (Dening i Berrios 1989). Postać psychiatryczna chW dominuje u ok. 15% chorych, z kolei nawet u co czwartego pacjenta jest pierwszą manifestacją choroby, wyprzedzając objawy wątrobowe i neurologiczne (Roberts i Schilsky 2008; Carta i wsp. 2012). Pacjenci z dominującą formą psychiatryczną chW są szczególnie narażeni na wydłużony proces diagnostyczny, gdyż szacowany średni czas od wystąpienia pierwszych objawów do postawienia prawidłowej diagnozy w tej grupie wynosi ok. 2,4 roku (Zimbrea i Schilsky 2014).

W sytuacji odpowiednio wcześniej wykrytej choroby, wdrożenia adekwatnego leczenia i przestrzegania zaleceń lekarskich w wyniku zahamowania postępu choroby pacjenci z chW są w stanie osiągnąć przeżycie porównywalne z populacją ogólną (Dzieżyc i wsp. 2014; Członkowska i wsp. 1996). Z tego powodu w praktyce klinicznej zwraca się szczególną uwagę na wykrycie choroby w jak najwcześniejszym stadium, zanim akumulacja miedzi doprowadzi do nieodwracalnych defektów neurologicznych i wątrobowych (Cox 1967).

Celem pracy jest opis pacjentki z chW, u której jako pierwszy objaw choroby wystąpiły zaburze-

nia psychiatryczne, oraz przedstawienie trudności diagnostycznych i terapeutycznych, które mogą towarzyszyć temu schorzeniu.

Opis przypadku

Dwudziestodwuletnia pacjentka w chwili przyjęcia do Kliniki Psychiatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego była leczona ambulatoryjnie przez ok. sześć miesięcy w rejonowym szpitalu psychiatrycznym z powodu rozpoznania schizofrenii paranoidalnej. Bezpośrednim powodem przeniesienia do kliniki było wystąpienie i utrzymywanie się u niej objawów przypominających objawy pozapiramidowe po zastosowanym leczeniu neuroleptycznym. Pacjentka miała wzmożone napięcie mięśniowe, masywny ślinotok i duże trudności z polykaniem. Wcześniej nie chorowała i nie leczyla się psychiatrycznie. Nie leczyla się też z powodu żadnych chorób somatycznych.

Pacjentka po raz pierwszy trafiła do psychiatry w kwietniu 2016 r. Powodem zgłoszenia się do szpitala było utrzymujące się od ok. miesiąca pogorszenie stanu psychicznego. Pacjentka była wycofana, miała obniżony nastrój, skarżyła się na bezsenność, zgłaszała urojenia ksobne i prześladowcze. Nie odnotowano w tym czasie jakichkolwiek nieprawidłowości w badaniu neurologicznym, a w wykonanych wówczas badaniach laboratoryjnych (morfologia z rozmazem, poziom glukozy i badanie ogólne moczu) nie zaobserwowano odchyień od normy. W ostatnim tygodniu przed udaniem się do szpitala pacjentka przestała jeść i pić – jak twierdziła – w celu odebrania sobie życia. Straciła na wadze ok. 4 kg. W trakcie pierwszej hospitalizacji w badaniu psychiatrycznym opisywano: nienawiązywanie przez pacjentkę kontaktu werbalnego, obniżony nastrój, silne napięcie, ambiwalencję, urojenia, halucynacje, otamowania myślenia, myśli i tendencje samobójcze. Nie odnotowano w tym czasie jakichkolwiek nieprawidłowości w badaniu neurologicznym.

U pacjentki rozpoznano schizofrenię paranoidalną i zastosowano leczenie w postaci aripiprazolu 30 mg/dobę, olanzapiny 20 mg/dobę i sertraliny 50 mg/dobę. Dodatkowo zażywała biperyden w dawce 6 mg/dobę, choć w dokumentacji medycznej nie znaleziono uzasadnienia takiego działania. Raportowano o powolnej poprawie stanu psychicznego pacjentki i ustąpieniu wszystkich ostrych objawów psychotycznych opisywanych przy przyjęciu. Ich miejsce zaczęły natomiast zajmować objawy opisywane jako negatywne objawy schizofrenii. Pacjentka stała

się mało aktywna, była w powierzchownym kontakcie werbalnym, afektywnie blada. W wykonanym na oddziale badaniu EEG nie stwierdzono u niej cech ogniskowości ani napadowości. Nie wykonywano diagnostyki obrazowej OUN. Ostatecznie pacjentka została wypisana z oddziału z zaleceniem kontynuacji leczenia w poradni zdrowia psychicznego i podjęcia leczenia na oddziale rehabilitacyjnym.

Po wyjściu ze szpitala pacjentka zaniechała leczenia farmakologicznego. Tłumaczyła, że odstawiła leki, ponieważ powodowały u niej podwójne widzenie oraz trudno jest jej połykać „tak dużą ilość tabletek”. Rodzina pacjentki była zaniepokojona odstawieniem przez nią leków i postępującym pogorszeniem się jej stanu psychicznego. Pacjentka stała się jeszcze bardziej niż dotychczas wycofana i bierna.

Po 19 dniach spędzonych w domu pacjentka ponownie została przyjęta na ten sam co poprzednio oddział ogólnopsychiatryczny, na którym spędziła prawie pięć miesięcy. W dokumentacji opisywano próbę włączenia do leczenia risperidonu, po którym u pacjentki wystąpiły ślinotok, wzmożone napięcie mięśniowe i narastające trudności z połykaniem. Pomimo odstawienia risperidonu objawy te się utrzymywały. Nadal nie wykonano badania obrazowego OUN; w badaniach laboratoryjnych stwierdzono następujące nieprawidłowości: hemoglobina: 11,3 g/dl, żelazo: 4,5 μ mol/l, ALT: 46 U/l, AST: 52 U/l, CRP: 8,26 mg/l.

Nieskuteczność terapii i stałe nasilanie się wyżej wymienionych objawów stały się podstawą do przeniesienia pacjentki do kliniki psychiatrii. W chwili przyjęcia jesienią 2016 r. pacjentka zażywała: haloperidol w kroplach w dawce 6 mg/dobę, olanzapinę w dawce 10 mg/dobę, amitryptylinę w dawce 20 mg/dobę, biperiden w dawce 6 mg/dobę i propranolol w dawce 40 mg/dobę. W karcie informacyjnej pacjentki nie umieszczono informacji, które wyjaśniałyby zasadność zastosowanej farmakoterapii.

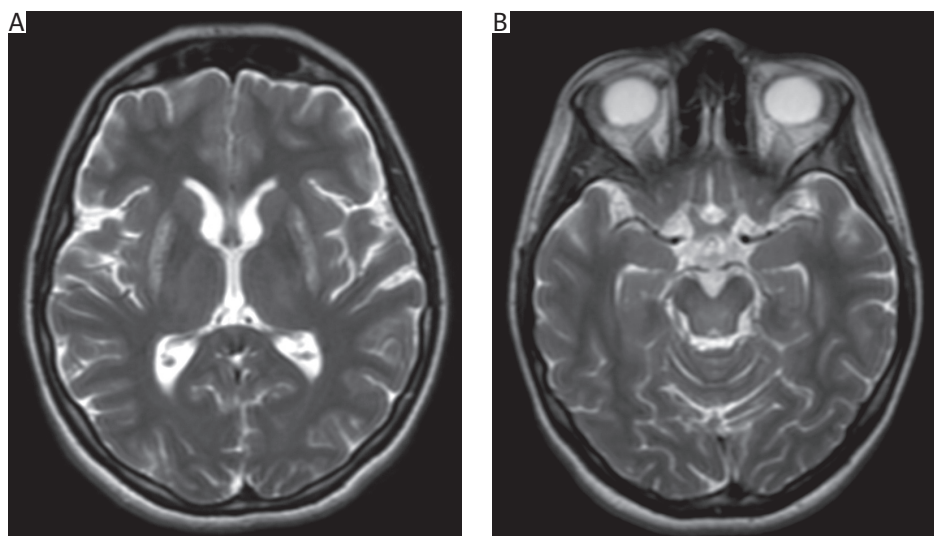
Pacjentka jako dziecko rozwijała się prawidłowo i nie ujawniała jakichkolwiek zaburzeń neurologicznych. W późniejszym wieku nie sprawiała trudności wychowawczych, w szkole uczyła się dobrze. W domu rodzinnym mieszkała z ojcem, trójką braci i babcią. Z wywiadu wiadomo, że najmłodszy brat pacjentki ujawniał cechy nadpobudliwości i z tego powodu okresowo spotykał się ze szkolnym psychologiem, natomiast nigdy nie przeprowadzono u niego pełnej diagnostyki. U matki pacjentki i jej czterech siostr rozpoznano ataksję Friedreicha. W rodzinie pacjentki nikt nie leczył się psychiatrycznie. Zaprzeczała ura-

zom głowy, utratom przytomności, napadom drgawkowym. Nie nadużywała substancji psychoaktywnych. Negowała choroby somatyczne, nie leczyła się przewlekle.

Podczas przyjęcia na oddział pacjentka była wszechstronnie zorientowana, w logicznym kontakcie werbalnym, na zadawane pytania odpowiadała zdawkowo. Zasób słownictwa wydawał się nieco zubożony. Kontakt werbalny był utrudniony z racji cichej i niewyraźnej mowy. Głównymi zgłaszanymi przez pacjentkę dolegliwościami były objawy somatyczne: ślinotok, sztywność mięśni, ból mięśni ramion i trudności z przełykaniem. Była krytyczna w stosunku do przeżywanego przez nią w przeszłości objawów wytwórczych. W chwili badania negowała halucynacje. Jej nastrój był obojętny, afekt adekwatny, ale wyraźnie spłycony, mimika uboga. Pacjentka nie wypowiadała treści urojonych, negowała omamy oraz myśli samobójcze. Skarżyła się na trudności z zasypianiem i łatwe wybudzenie się w nocy. Jej stan ogólny był dobry, była prawidłowo odżywiona (BMI 18,8), zaniedbana higienicznie. We wstępnym badaniu neurologicznym stwierdzono niewielkie drżenie głowy, drżenie spoczynkowe i zamiarowe kończyn górnych, bardziej nasilone w lewej kończynie górnej, kończyny górne w ustawieniu zgięciowym, bez niedowładów. Pacjentka chodziła samodzielnie, ale niepewnie, obserwowano brak współruchów kończyn górnych.

Początkowo interpretowano objawy jako wynik aktualnego leczenia neuroleptycznego i ewentualnych nasilonych działań niepożądanych farmakoterapii. W pierwszym tygodniu hospitalizacji dokonano redukcji stosowanych wcześniej leków, a do leczenia włączono kwetiapinę i systematycznie zwiększano jej dawkę (ostatecznie do 200 mg/dobę). W kolejnych dniach obserwowano nieznaczną redukcję wzmożonego napięcia mięśniowego, pacjentka poruszała się nieco pewniej, chód był nieco bardziej stabilny. Nadal utrzymywał się natomiast wyraźny ślinotok i zgłaszane przez pacjentkę trudności z połykaniem. Pacjentce rozpuszczano leki i podawano je w takiej formie, posiłki szpitalne przyjmowała raczej niechętnie. Nie ujawniała ostrych objawów psychotycznych ani afektywnych.

W podstawowych badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone poziomy enzymów wątrobowych: ALT 42 (5–33) AST 40 (5–32), GGTP 142 (5–36), fosfataza zasadowa 128 (35–104). Po 9 dniach od przyjęcia pacjentkę konsultowano neurologicznie i w efekcie wysunięto podejrzenie chW. Zgodnie z zaleceniami neurologa wykonano oznaczenie stężenia



Ryc. 1. Rezonans magnetyczny głowy (styczeń 2017 r.). Hiperintensywne zmiany w obrazach T2-zależnych zlokalizowane w obrębie skorup, jąder ogoniastych (A) oraz w śródmózgowiu (B)

ceruloplazminy, które okazało się obniżone – 0,09 g/l (0,25–0,60 g/l). Ponadto stwierdzono zwiększone wydalanie miedzi w dobowej zbiórce moczu – 74,5 µg (norma poniżej 40 µg). W wykonanym badaniu rezonansu magnetycznego (MRI) głowy opisano hiperintensywne zmiany w obrębie jąder podstawy, śródmózgowia, mostu oraz rdzenia przedłużonego (ryc. 1). W badaniu okulistycznym stwierdzono obecność pierścieni Kaysera-Fleischera. U pacjentki wykonano USG jamy brzusznej, a następnie tomografię komputerową jamy brzusznej, w której stwierdzono przebudowę wątroby. Powyższe objawy pozwoliły rozpoznać chW.

Pacjentka była mało krytyczna wobec swojej choroby, bywała negatywistyczna i ambiwalentna w stosunku do leczenia, okresowo odmawiała zażywania leków i przestrzegania zaleceń lekarskich, w zachowaniu infantylna, niekiedy dziwaczna. Za pomocą oddziaływań terapeutycznych udawało się osiągnąć z nią porozumienie i współpracę, dlatego zdecydowano o kontynuacji leczenia na oddziale psychiatrycznym z regularnymi konsultacjami internistycznymi. Włączono leczenie dietetyczne (usunięcie z diety produktów bogatych w miedź) oraz farmakologiczne. Początkowo stosowano cynk 45 mg/dobę *p.o.* i dalej zwiększano częstość dawek do trzech dziennie po 45 mg. Po ok. 10 dniach terapii zgodnie z zaleceniem konsultanta z kliniki hepatologii do leczenia włączono d-penicylaminę: początkowo w dawce 250 mg dwa razy dziennie, którą zwiększono stopniowo do 1 g/dobę. Dodatkowo stosowano suplementację witaminą B₆.

Z leczenia neuroleptycznego wycofano się poza stosowaniem amisulpirydu w dawce 50 mg/

dobę, licząc głównie na jego aktywizujący potencjał. U pacjentki obserwowano postępujące pogorszenie sprawności ruchowej związane z narastającym napięciem mięśniowym. Kobieta stawała się coraz bardziej niesamodzielna, często zalegała w łóżku. Narastały zaburzenia mowy – do całkowitej afonii. Z powodu nasilających się zaburzeń odżywiania (BMI 17,5) pacjentka wymagała karmienia sondą dożołądkową i została przeniesiona początkowo na oddział internistyczny, a następnie do II Kliniki Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii.

W badaniu neurologicznym przy przyjęciu do kliniki stwierdzono hipomimię, bardzo nasilone zaburzenia mowy (afonię), dystonię ustno-żuchwową, znacznie wzmożone napięcie mięśniowe czterokończynowe, chód spowolniony z przodopochyleniem sylwetki (ryc. 2A). W skali UWDRS (*The Unified Wilson's Disease Rating Scale*) w części II (stan funkcjonalny) pacjentka została oceniona na 26 punktów (maks. 40 punktów), w części III – na 71 (maks. 143) (Członkowska i wsp. 2007). Dawka d-penicylaminy została zredukowana do 2 tabletek, a następnie stopniowo zwiększona do 4 tabletek. W trakcie hospitalizacji u pacjentki obserwowano stopniowe nasilenie uogólnionej dystonii (ryc. 2B). Podjęto bezskuteczne próby ostrzykiwania toksyną botulinową kończyn górnych oraz szyi. Z powodu niedożywienia i zaburzeń polykania pacjentka wymagała założenia przezskórnej gastrostomii. Była rehabilitowana ruchowo. Ze względu na uogólnioną dystonię nie wykonano powtórnego MRI głowy. Nie uzyskano poprawy stanu neurologicznego, nastąpiło pełne unieruchomienie pacjentki (UWDRS: w części II 40 punktów, w części III 89). Dwukrotnie prze-



Ryc. 2. Pacjentka przy przyjęciu do II Kliniki Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii. W badaniu neurologicznym stwierdzono afonię, dystonię ustno-żuchwową, znacznie wzmożone napięcie mięśniowe czterokończynowe, chód spowolniony z przodopochyleniem sylwetki (A). Pacjentka z dystonią uogólnioną po 4 miesiącach hospitalizacji (B)

szła zapalenie płuc. Po 4 miesiącach hospitalizacji pacjentka została przeniesiona do zakładu opiekuńczo-leczniczego, gdzie zmarła w drugiej dobie po przyjęciu.

Dyskusja

Choroba Wilsona może przybrać postać wątrobową, neurologiczną bądź psychiatryczną, jednak podział ten jest umowny. Objawy z poszczególnych grup współwystępują ze sobą, tworząc złożony obraz choroby.

Psychiatryczny obraz chW jest niejednorodny. Zaburzenia o podłożu psychicznym jako pierwsze symptomy choroby występują u 10–25% chorych i przez wiele lat mogą być jedynymi oznakami chW. Najczęściej występują wtedy zaburzenia osobowości (45%), zaburzenia depresyjne (27%), hiperseksualność (14%) i inne. Wśród opisów przypadków dominują zaburzenia psychotyczne oraz depresja jako pierwsze psychiatryczne symptomy choroby. Najczęstsze objawy psychiatryczne w przebiegu rozpoznanej uprzednio chW obejmują depresję, zaburzenia osobowości, nieadekwatne zachowania, zaburzenia poznawcze, drażliwość i psychozy (Zimbreań i Schilsky 2014). Wiele badań wskazuje pozytywną korelację pomiędzy nasileniem objawów psychiatrycznych i neurologicznych (Dening i Berrios 1989; Oder i wsp. 1991).

Zaburzenia neurologiczne w chW, podobnie jak objawy psychiatryczne, mają niejednorodny obraz.

Najczęstszym objawem jest dyzartria o różnym nasileniu. W większości przypadków występują drżenia spoczynkowe, zamiarowe i pozycyjne, często również tzw. drżenia typu bicia skrzydłami (*wing-beating*). U ok. 40% pacjentów z prezentacją neurologiczną występuje dystonia (ogniskowa, wielogniskowa, segmentowa i uogólniona). Późna faza dystonii zazwyczaj prowadzi do przykurczy. U ok. 1/4 pacjentów obserwuje się objawy mózdkowe i szerokie spektrum ruchów mimowolnych (Litwin i Członkowska 2012).

Pacjentka opisana w artykule miała przykurcz prawej kończyny górnej, drżenia, masywny ślinotok, zaburzenia mowy i połykania oraz zaburzenia chodu. Objawy te w praktyce psychiatrycznej mogą być interpretowane na wiele sposobów. W przypadku towarzyszących objawów schizofrenopodobnych – jak miało to miejsce u przedstawionej pacjentki – takich jak halucynacje słuchowe, urojenia czy zaburzenia lękowe, objawy neuropsychiatryczne chW mogą być interpretowane jako objawy postępującej schizofrenii. Halucynacje i urojenia odnoszące się do układu ruchu czy zachowania katatoniczne występujące u części pacjentów ze schizofrenią mogą naśladować objawy pozapiramidowe i mózdkowe. Ponadto mutyzm i inne zaburzenia mowy mogą być mylone z dyzartrią. Obraz kliniczny schizofrenii i chW może pokrywać się także w zakresie degradacji sprawności poznawczej, zmian behawioralnych czy zaburzeń depresyjnych i psychotycznych (WHO 2010).

Kolejną trudnością diagnostyczną w różnicowaniu chW i schizofrenii może być częstsze występowanie zaburzeń neurologicznych u pacjentów dotkniętych schizofrenią w porównaniu z populacją ogólną. Najczęstsze z nich to objawy mózdkowe i zaburzenia motoryczne (Chan i Chen 2007).

W omawianym przypadku wstępną diagnozą pacjentki była schizofrenia paranoidalna. Za tym rozpoznaniem przemawiało szereg symptomów: u pacjentki dominowały objawy pozytywne, takie jak halucynacje, urojenia czy dezorganizacja zachowania, oraz negatywne – spłycony afekt, awolucja, wycofanie społeczne i zubożenie mowy. Obrazu schizofrenii dopełniały ambiwalencje oraz częste w tej grupie chorych tendencje samobójcze (WHO 2016). Pomimo początkowego pozornego sukcesu terapeutycznego i wyeliminowania objawów pozytywnych leczeniem antypsychotycznym gwałtownie postępujące defekty neurologiczne po włączeniu farmakoterapii oraz jej zaprzestaniu nie wskazywały na izolowaną schizofrenię i skłaniały do poszukiwania podłoża organicznego choroby.

Sprawą wartą uwagi w kontekście psychiatrycznej postaci chW jest odpowiednia farmakoterapia i jej możliwe skutki. Prezentowana pacjentka przed przeniesieniem do szpitala uniwersyteckiego była poddawana farmakoterapii m.in. haloperidolem i olanzapiną. Leki te zwiększają częstość występowania objawów neurologicznych w chW. Haloperidol zwiększa ryzyko pojawienia się drżeń, ślinotoku, bradykinezji, jadłowstrętu i utraty wagi. Olanzapina powoduje przyrost wagi, lecz może wywołać wyżej wymienione objawy neurologiczne, choć w mniejszym stopniu niż haloperidol (Ishigooka i wsp. 2001). Z uwagi na spadek liczby receptorów D2 w chW leczenie blokerami receptorów dopaminergicznych wiąże się z większą wrażliwością na występowanie objawów pozapiramidowych (Litwin i wsp. 2013; Zimbrea 2017). Może to jeszcze bardziej skomplikować obraz choroby, ale także posłużyć jako wartościowa wskazówka diagnostyczna, jeśli przy niskich dawkach neuroleptyków pacjent doświadcza nasilonych objawów pozapiramidowych. Problem włączenia leków przeciwpsychotycznych może występować również po zdiagnozowaniu chW – opisano przypadki wystąpienia manii i psychoz po zastosowaniu d-penicylaminy (Kulaksizoglu i Polat 2003; McDonald i Lake 1995; Medalia i Scheinberg 1989). W wytycznych *European Association for the Study of the Liver* (EASL) oraz *American Association Study of The Liver Disease*

(AASLD) brakuje szczegółowych wskazań dotyczących leczenia zaburzeń psychiatrycznych w przebiegu chW (EASL 2012; Litwin i wsp. 2018).

Neuroleptyki w chW powinny być stosowane w możliwie jak najmniejszych dawkach i najkrótszym czasie. Jest to ważne ze względu na ryzyko wystąpienia lub nasilenia się objawów pozapiramidowych. Wybór neuroleptyku powinien się ograniczać do leków z najmniejszym ryzykiem wywołania objawów pozapiramidowych, takich jak kwetiapina stosowana w chorobie Parkinsona czy kłozapina (Ferreira i wsp. 2013; Krim i Barroso 2001; Kulaksizoglu i Polat 2003; Zimbrea i Schilsky 2014). W opisywanym przypadku nie można wykluczyć, że szybko postępujące zaburzenia neurologiczne nie wynikały ze stosowania neuroleptyków i stanowiły następstwo leczenia d-penicylaminą. D-penicylamina powinna być wprowadzana przez minimum miesiąc, u pacjentki był to krótszy okres (2 tygodnie). Pacjentka otrzymała d-penicylaminę, gdy miała już zaburzenia neurologiczne i zmiany w rezonansie magnetycznym głowy. Przyjmowała neuroleptyki znacznie zwiększające ryzyko objawów pozapiramidowych, co praktycznie nie pozwala ustalić powodu szybkiego i nieodwracalnego postępu choroby. W każdym przypadku chW należy jednak pamiętać o powolnym wprowadzaniu d-penicylaminy. Według pracy z Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie u pacjentów z chW, którzy doświadczyli wczesnego pogorszenia stanu neurologicznego, największe znaczenie miały: zaawansowanie objawów neurologicznych, zaawansowanie zmian w rezonansie magnetycznym głowy oraz dodatkowe stosowanie leków działających antagonistycznie na receptory dopaminergiczne. Te wszystkie czynniki były obecne u prezentowanej pacjentki (EASL 2012; Litwin i wsp. 2015).

Postać wątrobowa chW przebiega z różnym nasileniem: od asymptomatycznego, klinicznie podwyższonego stężenia enzymów wątrobowych we krwi przez przewlekłe zapalenie wątroby z marskością po piorunującą niewydolność wątroby (Litwin i Członkowska 2012; EASL 2012). Wielu autorów oprócz uszkodzeń mózgu w przebiegu chW uwzględnia znaczącą rolę zaburzeń funkcji wątroby w pojawieniu się zaburzeń psychicznych (Carta i wsp. 2012). W praktyce klinicznej wśród pacjentów psychiatrycznych podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych we krwi może zostać zignorowane ze względu na wiele okoliczności. Jedną z nich jest częste występowanie u tych pacjentów innych chorób, a w konsekwencji przy-

Tabela 1. Wybrane opisy przypadków choroby Wilsona z objawami psychiatrycznymi

Autorzy	Płeć pacjenta	Wiek wystąpienia objawów	Czas od rozpoczęcia objawów do rozpoznania choroby Wilsona	Psychopatologia	Stosowane leki neuropsychiatryczne (podano dawki w mg/dobę)	Objawy neurologiczne	Objawy somatyczne	Przyczyna diagnostyki w kierunku choroby Wilsona	Wynik badania MRI	Stan kliniczny po włączeniu leczenia przeciwmiedziowego
opisywana pacjentka	K	21	9 miesięcy	halucynacje głosowe: głosy komentujące, urojenia kłobne, lęk, odmowa przyjmowania pokarmu i napojów, nieadekwatny śmiech, dziwaczność i dezorganizacja zachowania, myśli rezygnacyjne i samobójcze	aripiprazol 30 mg, olanzapina 20 mg, sertralina 50 mg, biperiden 6 mg, następnie haloperidol 6 mg, olanzapina 10 mg, amitryptylina 20 mg, biperiden 6 mg, propranolol 40 mg; po rozpoznaniu początkowo kwetiapina, następnie amitryptydu 50 mg w celu aktywizacji	dyzartria, wzmożone napięcie mięśniowe, przykurcz kończyn górnych, ślinotok, trudności w polykaniu, zaburzenia chodu i równowagi, drżenie pozycyjne prawej kończyny górnej	utrata masy ciała, cechy wyniszczenia, marskość wątroby	objawy neuropsochiatryczne	obustronnie hiperintensywne zmiany w obrębach w jądrach podstawy, śródmózgowiu, móście i rdzeniu przedłużonym	postęp choroby prowadzący do zgonu w ciągu 6 miesięcy
Bidaki i wsp. 2012	M	23	10 lat	pseudohalucynacje i halucynacje głosowe: głosy imperatywne, urojenia wielkościowe, urojenia kłobne, zaburzenie toku myślenia, nieadekwatny afekt, drażliwość, agresja słowna i czynna, bezsenność, odhamowanie seksualne	haloperidol 0,5 mg, chlordiazepoksyd 25 mg, tiorydazyna 110 mg, piracetam 800 mg, próby leczenia: karbamazepiną, litem, amitryptyliną, diazepamem, kiozapiną; po rozpoznaniu chD nie leczono psychiatrycznie	stereotypowe ruchy: okrężne ruchy palców, dystonia mięśni szyi i w obrębie prawej kończyny górnej	żółtaczka	objawy wątrobowe	–	poprawa stanu klinicznego
Sahoo i wsp. 2010	K	< 20	–	zaburzenia koncentracji, wycofanie z kontaktów społecznych, apatia, anhedonia, objawy katatoniczne: posturyczny, wpatrywanie się, mutyzm	olanzapina 5–15 mg po okresie odstawienia pencylaminy, po kolejnym odstawieniu olanzapina i lorazepam 8 mg, bez efektu, po terapii EW poprawa z koniecznością utrzymania psychofarmakoterapii	ślinotok, dyzartria	–	objawy neuropsychiatryczne	umiarkowany zanik mózgu	poprawa stanu klinicznego, konieczność leczenia psychiatrycznego

Tabela 1. Cd.

Autorzy	Płeć pacjenta	Wiek wystąpienia objawów	Czas od rozpoczęcia objawów rozpoznania choroby Wilsona	Psychopatologia	Stosowane leki neuro-psychiatryczne (podano dawki w mg/dobę)	Objawy neurologiczne	Objawy somatyczne	Przyczyna diagnostyki w kierunku choroby Wilsona	Wynik badania MRI	Stan kliniczny po włączeniu leczenia przeciwmiedziowego
Huang i Chu 1995	K	17	3 lata	urojenia kobne, przesładowcze, bezsenność, drażliwość, napięcie, utrudnione kontakty społeczne, objawy katoniczne: posturyzm, nieadekwatny śmiech	haloperidol 3 mg, triheksyfenidyl 6 mg, witamina B ₆ 50 mg, z powodu napadów padaczkowych fenytoina 300 mg	dżenie lewej kończyny górnej, dżenie typu bicia skrzydłami, dystonia w obrębie lewej kończyny górnej, napady padaczkowe, dyzartria	marskość wątroby	objawy neuropscyhiatryczne	–	poprawa stanu klinicznego, konieczność leczenia psychiatrycznego
Huang i Chu 1995	M	20	3 lata	impulsywność, drażliwość, napięcie, obsesje, urojenia prześladowcze, manieryzmy, posturyzm, niezdolność do mycia i ubierania się bez pomocy, zanieczyszczanie się moczem, nieadekwatny śmiech, akatyżja, kilka prób samobójczych podczas hospitalizacji	terapia EW, bez poprawy, po rozpoznaniu chD z powodu napadów padaczkowych fenytoina 300 mg i karbamazepina 500 mg oraz witamina B ₆ 50 mg	dżenie lewej kończyny górnej, utrudniony chód, upadki, dystonia ustnózuchwowa oraz w obrębie kończyn górnych i dolnych, ataksja, napady padaczkowe	marskość wątroby	objawy neuropscyhiatryczne	hiperintensywne zmiany w obrazach T2-zależnych w jądrach podstawy, moście, śródmózgowiu, płatach czołowych	poprawa stanu klinicznego, konieczność leczenia psychiatrycznego
Basu i wsp. 2015	K	19	ok. 2 lat	podrażliwość, lęk, rozkojarzenie toku myślenia, odhamowanie behawioralne, spowolnienie psychoruchowe, zubożenie wypowiedzi, apatia, objawy katatoniczne: posturyzm, grymasowanie, wpatrywanie się, mutyzm; utrata energii, brak reaktywności nastroju, wycofanie społeczne, zaburzenia świadomości: GCS 10	risperidon 6 mg, następnie olanzapina 20 mg, olanzapina 25 mg, aripi prazol 20 mg, kветiapi na 600 mg, po rozpoznaniu lorazepam 4 mg	wzmózone napięcie mięśniowe	wysoka gorączka, utrzymująca się przez ok. tydzień	objawy neuropscyhiatryczne	hiperintensywne zmiany w obrazach T2-zależnych w obrębie jąder podstawy	–

Tabela 1. Cd.

Autorzy	Płeć pacjenta	Wiek wystąpienia objawów	Czas od rozpoczęcia objawów do rozpoznania choroby Wilsona	Psychopatologia	Stosowane leki neuropsychiatryczne (podano dawki w mg/dobę)	Objawy neurologiczne	Objawy somatyczne	Przyczyna diagnostyki w kierunku choroby Wilsona	Wynik badania MRI	Stan kliniczny po włączeniu leczenia przeciwmiedziowego
Sorbello i wsp. 2011	M	–	kilka miesięcy	halucynacje słuchowe, wzrokowe, somatyczne, urojenia prześladowcze, bezsenność, brak apetytu, obniżony nastrój, wycofanie z kontaktów społecznych	–	–	astenia, gorączka do 39°C, biegunka, wymioty, ból w prawej okolicy podżebrowej, ginekomastia, obrzęki ciastowate, hepatosplenomegalia, marskość wątroby	objawy wątrobowe	bez odchyień od normy	poprawa stanu klinicznego po przeszczerpieniu wątroby
Amin i wsp. 2011	K	–	8 miesięcy	nieadekwatny uśmiech, nawracające epizody mutyzmu, somnambulizm, zaniechanie się, utrata apetytu, epizody płaczu, zaburzenia koncentracji	brak nazw leków i ich dawek, po rozpoznaniu bez psychofarmakoterapii	stereotypowe ruchy kończyn górnych, bardziej nasilone po stronie lewej, zaburzenia chodu, choreoatetozja	gorączka, spadek masy ciała	objawy neuropsychiatryczne	zmiany hiperintensywne w obrazach T2-zależnych w jądrach podstawy, obraz „twarzy wielkiej pandy” i „twarzy małej pandy”	częściowa poprawa stanu klinicznego
Grover i wsp. 2014	M	12	kilka tygodni	drażliwość i chwilejny nastrój, urojenia ksbne, prześladowcze, odmowa pójścia do szkoły, utrata apetytu, pobudzenie psychoruchowe, odhamowanie behawioralne	po rozpoznaniu risperidon 1 mg	–	ból brzucha, marskość wątroby z naciśnięciem wrotnym	objawy uszkodzenia wątroby	–	poprawa stanu klinicznego, konieczność leczenia psychiatrycznego

Tabela 1. Cd.

Autorzy	Płeć pacjenta	Wiek wystąpienia objawów	Czas od rozpoczęcia objawów rozpoznania choroby Wilsona	Psychopatologia	Stosowane leki neuro psychiatryczne (podano dawki w mg/dobę)	Objawy neurologiczne	Objawy somatyczne	Przyczyna diagnostyki w kierunku choroby Wilsona	Wynik badania MRI	Stan kliniczny po włączeniu leczenia przeciwmiedziowego
Litwin i wsp. 2016	M	23	3 lata	epizod depresyjny: obniżony nastrój, zaburzenia koncentracji, snu, bólgłowy; epizod maniakalny: niepokój, pobudzenie psychoruchowe, agresja słowna i czynna, przyspieszony tok myślenia	klomipramina 75 mg, mianseryna 10 mg, po rozpoznaniu mianseryna 5 mg, w epizodzie manii bez poprawy, potem kwetiapina, aripiprazol, olanzapina 15 mg, kwas walproinowy 1500 mg oraz klorazepat i hydroksyzyna, ostatecznie leczenie kwasem walproinowym 1500 mg	dyzartria, ślinotok, drżenie kończyny górnej prawej	hiperbilirubinemia	objawy neuropsychiatryczne	hipointensyjne (T1) i hiperintensyjne (T2) zmiany w skorupach i gałkach białych	poprawa stanu klinicznego, konieczność leczenia psychiatrycznego
Woerwag-Mehta i wsp. 2011	M	15	8 miesięcy	poczucie „pustki w umyśle”, podczas rozmów, płaczliwość, chwiejność emocjonalna, obniżenie nastroju, poczucie niskiej wartości, utrata energii, trudności w nawiązywaniu rozmów, wątpliwości dotyczące własnych wypowiedzi i działań, trudności w nauce, drażliwość, impulsywność, odhamowanie, skrócenie czasu snu	italopram 20 mg, olanzapina 2,5 mg, lit 900 mg	dżżenia kończyn górnych, języka	ból brzucha, nudności, wymioty	–	obustronnie hiperintensyjne zmiany w obrazach T2-bicia skrzydłami w jądrach podstawy i skorupie	częściowa poprawa stanu klinicznego, konieczność leczenia psychiatrycznego
Prashanth i wsp. 2004	K	25	4 lata	epizody maniakalne	haloperidol, chlorpromazyna, propranolol, lewodopa, karbidopa	dżżenia kończyn górnych i dolnych	–	objawy neuropsychiatryczne	–	–

mowanie dużej ilości leków mogących wpływać na funkcje wątroby. Inną przyczyną może być większa skłonność pacjentów psychiatrycznych do uzależnienia od alkoholu (Kessler i wsp. 1996; Reiger i Farmer 1990).

Szacuje się, że 1% populacji jest nosicielami mutacji genu odpowiedzialnego za wystąpienie chW. W rodzinie opisanej pacjentki nie było przypadku, w którym można by podejrzewać chW, chociaż dokładny wywiad był trudny do zebrania. Z racji rzadkiego występowania (1 przypadek na 30 tys. osób) oraz dziedziczenia mechanizmem autosomalnie recesywnym choroba może ujawnić się u osób, u których nigdy w rodzinie nie występowała (Litwin i Członkowska 2012). Ważną wskazówką w diagnozie chW może być pozytywny wywiad w kierunku występowania w rodzinie chorób wątroby i chorób neurologicznych (Dzieżyc i wsp. 2014). W opisanym przypadku u matki pacjentki i rodziny z jej strony występowały ataksje Friedreicha. Historia genetycznie uwarunkowanej choroby neurodegeneracyjnej u krewnego pierwszego stopnia w połączeniu z występującymi u pacjentki objawami neurologicznymi mogły wskazywać na rozwój choroby organicznej. W opisywanej sytuacji zalecane jest wykonanie diagnostyki różnicowej w kierunku organicznej choroby mózgu poprzez obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego.

Według zaleceń EASL pierwszymi krokami w diagnozie chW powinny być zbadanie podstawowych parametrów wątrobowych przed wprowadzeniem leczenia, przeprowadzenie badania okulistycznego na obecność pierścieni Kaysera-Fleischera oraz neuroobrazowania przy użyciu rezonansu magnetycznego. Odchylenia od normy w powyższych badaniach powinny skłonić do pogłębienia diagnostyki chW (EASL 2012).

Na potrzeby opisanego przypadku autorzy przygotowali tabelę, w której przedstawiono 10 przypadków chW z objawami psychiatrycznymi, z uwzględnieniem m.in. czasu od początku objawów do rozpoznania chW, występujących zaburzeń psychopatologicznych, objawów neurologicznych, wyników badania MRI głowy, zastosowanego leczenia i jego skuteczności (tab. 1). Przegląd piśmiennictwa oparto na bazach danych EBSCO i PubMed przy zastosowaniu słów kluczowych: „Wilson’s disease psychosis”, „Wilson’s disease psychotic”, „Wilson’s disease schizophrenia”, „Wilson’s disease psychiatric”.

Wnioski

W przypadku prezentowanej pacjentki rozpoznanie chW nie powinno budzić wątpliwości. Za

diagnozą przemawiają obraz kliniczny, nieprawidłowe wyniki metabolizmu miedzi, charakterystyczne zmiany w rezonansie magnetycznym głowy, obecność pierścieni Kaysera-Fleischera w rogówce, rozpoznana marskość wątroby.

W piśmiennictwie objawy neuropsychiatryczne w przebiegu chW tłumaczone są głównie zmianami degeneracyjnymi w ośrodkowym układzie nerwowym. Nadmierne nagromadzenie związków miedzi prowadzi do tworzenia dużych ilości reaktywnych form tlenu, uszkodzeń DNA i dysfunkcji mitochondrium. Ponadto wysokie stężenia miedzi powodują stabilizację białek prionowych, czyniąc je mniej podatnymi na degradację, co prowadzi do neurodegeneracji (Chen i wsp. 2016).

Piśmiennictwo

1. Akil M, Schwartz JA, Dutchak D i wsp. The psychiatric presentations of Wilson’s disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3: 377-382.
2. Amin R, Hasan R, Saha A i wsp. Wilson’s Disease in a Young Girl with Abnormal Behaviour. *J Bangladesh Col Phys Surg* 2011; 29: 170-173.
3. Basu A, Thanapal S, Sood M i wsp. Catatonia: An Unusual Manifestation of Wilson’s Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2015; 27: 72-73.
4. Bidaki R, Zarei M, Mirhosseini M i wsp. Mismanagement of Wilson’s disease as psychotic disorder. *Adv Biomed Res* 2012; 1: 61.
5. Carta MG, Mura G, Sorbello O i wsp. Quality of life in psychiatric symptoms in Wilson’s disease; the relevance of bipolar disorders. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2012; 8: 102-109.
6. Chan RCK, Chen EYH. Neurological abnormalities in Chinese schizophrenic patients. *Behav Neurol* 2007; 18: 171-181.
7. Chen P, Miah MR, Aschner M. Metals and Neurodegeneration. *F1000Research* 2016; 5(F1000 Faculty Rev): 366.
8. Cox DW. A screening test for Wilson’s disease and its application to psychiatric patients. *Can Med Assoc J* 1967; 96: 83-86.
9. Członkowska A, Gajda J, Rodo M. Effects of long-term treatment in Wilson’s disease with d-penicillamine and zinc sulphate. *J Neurol* 1996; 243: 269-273.
10. Członkowska A, Tarnacka B, Moller JC i wsp. Unified Wilson’s Disease rating scale – a proposal for the neurological scoring of Wilson’s disease patients. *Neurol Neurochir Pol* 2007; 41: 1-12.
11. Denning TR, Berrios GE. Wilson’s disease: a prospective study of psychopathology in 31 cases. *Br J Psychiatry* 1989; 155: 206-213.
12. Denning TR, Berrios GE. Wilson’s disease: psychiatric symptoms in 195 cases. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 1126-1134.
13. Dzieżyc K, Karliński M, Litwin T, Członkowska A. Compliant treatment with anti-copper agents prevents clinically overt Wilson’s disease in pre-symptomatic patients. *Eur J Neurol* 2014; 12: 332-337.
14. European Association for Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson’s disease. *J Hepatol* 2012; 56: 671-685.

15. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR i wsp. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20: 5-15.
16. Grover S, Sarkar S, Jhanda S i wsp. Psychosis in an adolescent with Wilson's disease: A case report and review of the literature. *Indian J Psychiatry* 2014; 56: 395-398.
17. Huang CC, Chu NS. Psychosis and Epileptic Seizures in Wilson's Disease with Predominantly White Matter Lesions in the Frontal Lobe. *Parkinsonism Relat Disord* 1995; 1: 53-58.
18. Ishigooka J, Inada T, Miura S. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia: results of the Japan multicenter, double-blind olanzapine trial. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55: 403-414.
19. Kessler RC, Nelson CB, McGonagale KA i wsp. Epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: Implications for prevention and service utilization. *Am J Orthopsychiatry* 1996; 66: 17-31.
20. Krim E, Barroso B. Psychiatric disorders treated with clozapine in a patient with Wilson's disease. *Presse Med* 2001; 30: 738.
21. Kulaksizoglu IB, Polat A. Quetiapine for mania with Wilson's disease. *Psychosomatics* 2003; 44: 438-439.
22. Litwin T, Członkowska A. Choroba Wilsona – obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie. *Post Nauk Med* 2012; 25: 34-44.
23. Litwin T, Dzieżyc K, Karliński M i wsp. Zaburzenia psychiatryczne jako pierwszy objaw choroby Wilsona – opis przypadku. *Psychiatr Pol* 2016; 50: 337-344.
24. Litwin T, Gromadzka G, Samochowiec J i wsp. Association of dopamine receptor gene polymorphisms with the clinical course of Wilson disease. *JIMD Rep* 2013; 8: 73-80.
25. Litwin T, Dzieżyc K, Karliński M i wsp. Early neurological worsening in patients with Wilson's disease. *J Neurol Sci* 2015; 355: 162-167.
26. Litwin T, Dusek P, Szafranski T i wsp. Psychiatric manifestations in Wilson's disease: possibilities and difficulties for treatment. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018; 8: 199-211.
27. McDonald LV, Lake CR. Psychosis in an adolescent patient with Wilson's disease: effects of chelation therapy. *Psychosom Med* 1995; 57: 202-204.
28. Medalia A, Scheinberg IH. Psychopathology in patients with Wilson's disease. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 662-664.
29. Oder W, Grimm G, Kollegger H i wsp. Neurological and neuropsychiatric spectrum of Wilson's disease: a prospective study of 45 cases. *J Neurol* 1991; 238: 281-287.
30. Portala K, Westermark K, Ekselius L i wsp. Personality traits in treated Wilson's disease determined by means of the Karolinska Scales of Personality (KSP). *Eur Psychiatry* 2001; 16: 362-371.
31. Prashanth LK, Taly AB, Sinha S i wsp. Wilson's disease: diagnostic errors and clinical implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 907-909.
32. Reiger DA, Farmer ME. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. *JAMA* 1990; 264: 2511-2518.
33. Roberts EA, Schilsky M. Diagnosis and treatment of Wilson's disease: an update. *Hepatology* 2008; 47: 2089-2111.
34. Roessler-Górecka M, Seniów J. Psychopatologiczne aspekty choroby Wilsona – przegląd piśmiennictwa. *Neuropsychiatr Neuropsychol* 2015; 10: 47-55.
35. Sahoo MK, Avasthi A, Sahoo M i wsp. Psychiatric manifestations of Wilson's disease and treatment with electroconvulsive therapy. *Indian J Psychiatry* 2010; 52: 66-68.
36. Sorbello O, Riccio D, Sini M i wsp. Resolved Psychosis after Liver Transplantation in a Patient with Wilson's Disease. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2011; 7: 182-184.
37. WHO. Schizophrenia Fact sheet N°397. Updated April 2016.
38. WHO. International Classification of Diseases 10th Revision. World Health Organization 2010.
39. Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of liver. *Brain* 1912; 34: 295-509.
40. Woerwag-Mehta S, Hindley P, Hedderly T i wsp. Complex psychiatric presentation in adolescent onset Wilson's disease. *BMJ Case Rep* 2011. doi: 10.1136/bcr.01.2010.2628.
41. Zimbrea PC, Schilsky ML. Psychiatric aspects of Wilson's disease: a review. *Gen Hosp Psychiatry* 2014; 36: 53-62.
42. Zimbrea P. Cognitive and psychiatric symptoms in Wilson disease. *Handb Clin Neurol* 2017; 142: 121-140.