

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Σεβαστή Μποσταντζοπούλου, Ζωή Κατσαρού, Ιωάννης Δαγκλής

Γ' Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Οι μεταβολικές διαταραχές καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα νοσημάτων και έχουν σαν υπόβαθρο επίκτητες και κληρονομικές δυσλειτουργίες οργάνων, ανεπάρκειες ενζυμικών μηχανισμών, ελλείψεις τροφικών παραγόντων κ.λ.π. Συχνά οι διαταραχές αυτές επηρεάζουν λειτουργικά και δομικά τον εγκέφαλο, οπότε μαζί με την υπόλοιπη συμπτωματολογία των μεταβολικών συνδρόμων εμφανίζονται πλήθος νευρολογικών εκδηλώσεων που συχνά υπάγονται στην κατηγορία των κινητικών διαταραχών. Συνήθης είναι η εμφάνιση τρόμου, μυόκλονου, παρκινσονισμού, χορείας κ.ά., που μπορεί να υποχωρήσουν με τη βελτίωση της μεταβολικής δυσλειτουργίας (π.χ. κινητικές διαταραχές σε ηπατική ή ουραιμική εγκεφαλοπάθεια) ή άλλοτε παραμένουν και εξελίσσονται (π.χ. επίκτητη ηπατοεγκεφαλική εκφύλιση). Στο άρθρο αυτό θα περιγράψουμε τις διαταραχές κινητικότητας που εμφανίζονται σε μεταβολικές διαταραχές, όπως ηπατική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, διαταραχή ηλεκτρολυτών και διαταραχή του μεταβολισμού του χαλκού, μαγγανίου και σιδήρου, προσφέροντας στους νευρολόγους μία σύντομη ενημέρωση που αφορά σε αυτό το συχνό πρόβλημα.

Λέξεις ευρετηρίου: μεταβολικές διαταραχές, ηπατική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, κινητικές διαταραχές, παρκινσονισμός

MOVEMENT DISORDERS IN METABOLIC DISORDERS

Sevasti Bostantjopoulou, Zoe Katsarou, Ioannis Dagklis

3rd University Dept. of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki

Abstract

Systemic metabolic disorders are frequently accompanied by movement disorders. Tremor, asterixis, parkinsonism, dystonia e.t.c. may be an important component of the clinical spectrum of these disorders, which sometimes is subtle and transient and other times predominant and debilitating, needing emergency treatment. Frequently a neurological consultation may contribute significantly to the evaluation and treatment of patients with metabolic disorders and motor symptoms. The scope of this article is to highlight the importance of movement disorders in the clinical course of metabolic disorders, such as hepatic and renal insufficiency, electrolyte imbalance and metal metabolism defects, providing the neurologist with a quick update to this significant everyday problem.

Key words: metabolic disorders, hepatic failure, renal failure, movement disorders, parkinsonism

Διαταραχές κινητικότητας συχνά αναδύονται από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ σύνθετων παθοφυσιολογικών μηχανισμών μεταξύ του Νευρικού Συστήματος (ΝΣ) και των διαφόρων οργάνων. Οι διαταραχές κινητικότητας μπορεί να είναι το αρχικό σύμπτωμα μιας μεταβολικής διαταραχής ή να εμφανισθούν στην πορεία της νόσου. Πολλές μεταβολικές παθήσεις εμφανίζουν νευρολογική σημειολογία και οι διαταραχές κινητικό-

τητας (τρόμος, μυόκλονος, χορεία κ.λπ.) μπορεί να αποτελέσουν το κλειδί για την διάγνωση. Στο άρθρο αυτό θα περιγράψουμε τις διαταραχές κινητικότητας που εμφανίζονται σε μεταβολικές διαταραχές, όπως ηπατική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, διαταραχή ηλεκτρολυτών και διαταραχή μεταβολισμού των μετάλλων.

ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΕ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Ο εγκέφαλος εξαρτάται απόλυτα από το ήπαρ για: α) τη διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης, β) τον ενδιάμεσο μεταβολισμό θρεπτικών ουσιών, βιταμινών, ιχνοστοιχείων κ.ά. απαραίτητων για τη φυσιολογική του λειτουργία και γ) την απομάκρυνση τοξικών παραγώγων του μεταβολισμού [1]. Ένα πλήθος νοσημάτων κληρονομικής και επίκτητης αιτιολογίας μπορεί να επηρεάσει πρωτοπαθώς το ήπαρ και τον εγκέφαλο ταυτόχρονα (π.χ. αλκοολισμός, ν. Niemann-Pick τύπου C κ.λ.π.) ή δευτεροπαθώς λόγω πρόκλησης βαριάς ηπατικής ανεπάρκειας και/ή λόγω πυλαίας υπέρτασης με ενεργοποίηση πυλαιο-συστηματικών αναστομών, που συνεπάγεται, σε υψηλό ποσοστό, σοβαρή διαταραχή σε επίπεδο ΚΝΣ [2, 3]. Στην παρούσα ανασκόπηση θα γίνει αναφορά μόνο σε κινητικές διαταραχές, που εμφανίζονται σε ασθενείς με δευτεροπαθή προσβολή του εγκεφάλου λόγω επίκτητης ηπατικής βλάβης.

Ηπατική εγκεφαλοπάθεια (HE)

Πρόκειται για επιπλοκή της οξείας (κεραυνοβόλου) και της χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας. Χαρακτηρίζεται από προοδευτικά επιδεινούμενη διαταραχή της προσωπικότητας, των γνωστικών λειτουργιών, της συνείδησης και της κιντικής λειτουργίας. Υπάρχουν τρεις κύριοι τύποι HE, που διαχωρίζονται ανάλογα με το υποκείμενο αίτιο. Ο τύπος Α εμφανίζεται στην κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια, ο τύπος Β στις περιπτώσεις πυλαιο-συστηματικής αναστομωτικής κυκλοφορίας, χωρίς εμφανή ηπατική δυσλειτουργία και ο τύπος Γ σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος και πυλαιο-συστηματική αναστομωτική κυκλοφορία. Ορισμένοι αναγνωρίζουν και ένα τύπο Δ, για τις περιπτώσεις που σε χρόνια HE εμφανίζεται οξεία έξαρση. Ο πιο συχνός και χαρακτηριστικός τύπος HE είναι ο τύπος Γ [4]. Με βάση ένα διεθνές σύστημα ταξινόμησης η HE διαιρείται σε τέσσερα κύρια στάδια (I-IV), που διαφοροποιούνται ανάλογα με μια κλιμακούμενη επιδείνωση της διαταραχής των γνωστικών λειτουργιών και της συνείδησης, με κορύφωση το ηπατικό κώμα. Προτείνεται και ένα πέμπτο, πρόδρομο, στάδιο της υποκλινικής ή ελάσσονος HE, που γίνεται αντιληπτό μόνο με ειδικές ψυχομετρικές δοκιμασίες [5-7]. Εκτός από τις γνωστικές και συνειδησιακές διαταραχές, στην κλινική εικόνα, συνυπάρχουν πολλαπλές κινητικές διαταραχές όπως, αστηριξία (asterixis), παρκινσονισμός, τρόμος θέσης, μυόκλονος, δυσαρθρία, αταξία και σπάνια χορεία, βαλλισμός, στοματο-προσωπική δυσκινησία. Οι κινητικές διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν σε όλα τα στάδια της HE, ακόμη και χωρίς να υπάρχει εμφανής διαταραχή των γνωστικών λειτουργιών [2-4].

Αστηριξία: Είναι η πιο χαρακτηριστική κινητική διαταραχή της HE, αλλά μπορεί να εμφανισθεί και σε άλλες μεταβολικές εγκεφαλοπάθειες ή να σχετίζεται

με φάρμακα (π.χ. υδαντοΐνη, βαλπροϊκό, λίθιο κ.λπ.) [2]. Περιγραφή της αστηριξίας γίνεται στην ουραιμική εγκεφαλοπάθεια. Στην HE η εμφάνιση αστηριξίας αναμένεται στο ελαφρό ως μέσο στάδιο, αλλά όχι στο τελευταίο. Αν σε έναν ασθενή τρίτου σταδίου εξαφανισθεί η αστηριξία, που προϋπήρχε μέχρι εκείνη τη στιγμή, αυτό αποτελεί σοβαρή ένδειξη επιδείνωσης και κινδύνου μετάπτωσης σε ηπατικό κώμα [8].

Η αστηριξία στην HE μπορεί να περιορίζεται μόνο στα δάκτυλα, έχει μικρό εύρος και συχνότητα 5-12Hz (mini asterixis). Κλινικά μοιάζει με τρόπο και η διαφοροποίηση της μπορεί, στις περισσότερες περιπτώσεις, να γίνει μόνο νευροφυσιολογικά [2].

Παρκινσονισμός: Η υποκινησία και η ασυνέργεια των κινήσεων στη HE είναι σύνθετες φαινόμενα, όμως αυτό εντάσσεται μέσα στο σύνολο των συμπτωμάτων της πάθησης και είναι δύσκολο να διαχωριστεί από το γενικό πλαίσιο. Παρκινσονισμός αναφέρεται στο 4-21% των ασθενών με κίρρωση ήπατος [5, 9, 10]. Στις διάφορες μελέτες όμως συμπεριλαμβάνονται περιστατικά ασθενών με κίρρωση του ήπατος και παρκινσονισμό, που είτε συνυπάρχει με επεισόδια τυπικής HE ή χωρίς. Αναφέρονται περιπτώσεις που ο παρκινσονισμός υποχωρεί με τη θεραπεία της HE μαζί με τα υπόλοιπα συμπτώματα της εγκεφαλικής δυσλειτουργίας και άλλες που παραμένει και εξελίσσεται. Οι ασθενείς αυτοί ανήκουν στην κατηγορία της επίκτητης ηπατο-εγκεφαλικής εκφύλισης [10].

Σπάνιες κινητικές διαταραχές: Στη βιβλιογραφία αναφέρονται μεμονωμένες περιπτώσεις με γενικευμένη χορεία ή βαλλισμό, στοματο-προσωπική δυσκινησία μαζί με τρόπο θέσης στα άνω άκρα, κορμική δυστονία με εκδήλωση συνδρόμου Πίζας κ.ά., που υποχώρησαν με θεραπευτική αντιμετώπιση της HE [11-13]. Η παθοφυσιολογία της HE είναι πολύπλοκη και σε αρκετά σημεία αδιευκρίνιστη [5, 6]. Στον εγκέφαλο παρατηρούνται βλάβες στην αστρογλοία (αστροκύτταρα Alzheimer τύπου II), τη μικρογλοία και τους νευρώνες. Οι βλάβες αυτές αποδίδονται στη συγκέντρωση τοξικών ουσιών (αμμωνία, μαγγάνιο), σε φλεγμονή με αύξηση προφλεγμονωδών κυτοκινών (TNFα, IL-1β, IL-6), σε μεταβολικές και τροφικές διαταραχές, καθώς και σε ενεργοποίηση της GABA-εργικής νευρομεταβίβασης λόγω έκλυσης νευροστεροειδών (αλληλοπρεγνανολόνη) [6].

Η διάγνωση της HE είναι κλινική. Τα εργαστηριακά ευρήματα που έχουν μεγάλη σημασία είναι η αύξηση των επιπέδων της αμμωνίας στο αίμα, που είναι χαρακτηριστικό εύρημα. Η αυξημένη αμμωνία δεν συμβαδίζει με την βαρύτητα της HE και συνήθως δεν χρησιμεύει ως προγνωστικό στοιχείο. Τα φυσιολογικά επίπεδα αμμωνίας μας απομακρύνουν από τη διάγνωση HE [4, 7].

Στο HEΓ παρατηρείται επιβράδυνση των ρυθμών ιδιαίτερα στις πρόσθιες περιοχές και είναι πιθανό να εμφανισθούν τα χαρακτηριστικά τριφασικά συμπλέγματα της HE. Τα ευρήματα του HEΓ δεν είναι ειδικά

για την ΗΕ και δεν χρησιμοποιούνται στη διάγνωση, αλλά είναι χρήσιμα για παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου [3].

Στην MRI εγκεφάλου περιγράφονται ευρήματα που αντιστοιχούν σε εγκεφαλικό οίδημα με αυξημένο σήμα στην T2 ακολουθία στο φλοιό και τις υποφλοιώδεις δομές. Κάποιες φορές ειδικά σε χρονίζουσες καταστάσεις αναφέρεται αυξημένο σήμα στα βασικά γάγγλια στην T1 ακολουθία. Τα ευρήματα υποχωρούν με τη θεραπεία της ΗΕ. Δεν αποτελούν διαγνωστικό κριτήριο [5, 10].

Η θεραπεία της ΗΕ αρχίζει με τον προσδιορισμό και διόρθωση του εκλυτικού παράγοντα (λοίμωξη, αιμορραγία πεπτικού, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, διατροφικές παρεκτροπές, φάρμακα π.χ. διουρητικά, βενζοδιαζεπίνες, οπιούχα κ.λπ.). Παράλληλα γίνεται προσπάθεια μείωσης της απορρόφησης της αμμωνίας από το έντερο με τη χρήση λακτουλόζης, ριφαξιμίνης, ορνιθίνης-ασπαργινικού, προβιοτικών. Η πλήρης θεραπευτική αντιμετώπιση γίνεται μόνο με τη μεταμόσχευση ήπατος [5, 7].

Επίκτητη ηπατοεγκεφαλική εκφύλιση (ΕΗΕ)

Η ΕΗΕ είναι ένα ετερογενές νευρολογικό σύνδρομο με προοδευτική εξέλιξη, που περιλαμβάνει ποικίλες κινητικές και γνωστικές διαταραχές και εμφανίζεται σε έδαφος ηπατικής κίρρωσης ή πυλαιο-συστηματικής αναστομωτικής κυκλοφορίας [2, 3, 14-17]. Σημαντικός παράγοντας στην εμφάνιση του συνδρόμου είναι η σοβαρού βαθμού πυλαιο-συστηματική αναστομωτική κυκλοφορία, καθόσον μέσω αυτής προκαλείται άμεση διαρροή τοξικών παραγόντων του μεταβολισμού στη συστηματική κυκλοφορία. Για το λόγο αυτό ΕΗΕ μπορεί να εμφανιστεί και σε ασθενείς που έχουν μεν φυσιολογική ηπατική λειτουργία, αλλά παρουσιάζουν πυλαιο-συστηματική αναστομωτική κυκλοφορία εξω-ηπατικής αιτιολογίας [3, 15, 16]. Η συχνότητα ΕΗΕ ανέρχεται στο 1-2% των ασθενών με χρόνια ηπατική νόσο [15, 16]. Επειδή δεν υπάρχουν σαφή διαγνωστικά κριτήρια και η ετερογένεια της ΕΗΕ είναι μεγάλη είναι πιθανό πολλά περιστατικά να παραμένουν αδιάγνωστα.

Ανάλογα με την κλινική εικόνα διακρίνουμε τις εξής μορφές ΕΗΕ: 1) με κινητικές διαταραχές, 2) με γνωστικές και ψυχικές εκδηλώσεις, 3) με ηπατική μυελοπάθεια. Οι τρεις μορφές μπορεί να αλληλοεπικαλύπτονται και στον ίδιο ασθενή και χαρακτηριστικά της μιας εμφανίζονται μαζί με τα κύρια συμπτώματα της άλλης [3, 15, 16].

Στην παρούσα ανασκόπηση θα γίνει αναφορά στις περιπτώσεις με κύρια εκδήλωση τις κινητικές διαταραχές.

ΕΗΕ με κινητικές διαταραχές: Αποτελεί την πολυπληθέστερη ομάδα (60%) των ασθενών με ΕΗΕ [15]. Κλινικά μοιάζει με τη νόσο του Wilson και σε παλαιότερες κλινικές αναφορές υπάρχει ο όρος επίκτητη ηπα-

τοφακοειδής εκφύλιση μη Wilson [9]. Διαφοροποιείται από τη νόσο του Wilson από το γεγονός ότι στην ΕΗΕ δεν παρατηρείται μείωση της σερούληπλάσμινς στον ορό, απουσιάζει ο δακτύλιος Kayser-Fleischer και η απέκκριση του χαλκού στα ούρα είναι φυσιολογική [3]. Οι ασθενείς με ΕΗΕ μπορεί να εμφανίσουν παρκινσονισμό, τρόμο θέσης, μυόκλινο, χορεία, αταξία, δυστονία κ.ά., μεμονωμένα ή σε συνδυασμούς. Τα συμπτώματα ενδέχεται να εμφανιστούν στη διάρκεια επεισοδίου ΗΕ, αλλά δεν υποχωρούν με τη θεραπεία και συνεχίζουν να επιδεινώνονται μέσα στο χρόνο ή εκδηλώνονται ανεξάρτητα από την ΗΕ [2]. Η συχνότερη κινητική διαταραχή είναι ο παρκινσονισμός (10-25%) [15]. Τα συμπτώματα του παρκινσονισμού σε έδαφος ΕΗΕ είναι: αμφοτερόπλευρη συμμετρική βραδυκινησία, δυσκαμψία και διαταραχή βάδισης. Η δυσκολία στη βάδιση ενδέχεται να είναι από τα πρώιμα συμπτώματα. Ο τρόμος ηρεμίας είναι σπάνιος και επικρατεί ο τρόμος θέσης και ενέργειας. Διαχωρίζεται έτσι από τη νόσο του Parkinson, η οποία έχει ασύμμετρη έναρξη, ο τρόμος ηρεμίας είναι συχνός και η διαταραχή βάδισης εμφανίζεται όψιμα. Πολύ σπάνια αναφέρονται μεμονωμένα περιστατικά με τρόπο ηρεμίας και ασύμμετρη έναρξη [18]. Η κλινική εικόνα μπορεί να γίνει σύνθετη, με εμφάνιση στο ίδιο άτομο, άλλων κινητικών διαταραχών όπως χορεία, στοματοπροσωπική δυσκινησία, δυστονία και αταξία [2, 3]. Υπάρχει μικρό ποσοστό ασθενών που κλινικά παρουσιάζουν εικόνα παρεγκεφαλιδικής αταξίας χωρίς παρκινσονικά ή χορειο-δυστονικά συμπτώματα [19]. Αρκετοί ασθενείς με ΕΗΕ παρουσιάζουν σοβαρές γνωστικές και συμπεριφορικές διαταραχές [20].

Το χαρακτηριστικό απεικονιστικό εύρημα της ΕΗΕ στην MRI είναι η εμφάνιση αυξημένου σήματος στην T1 ακολουθία στην ωχρά σφαίρα άμφω. Το αυξημένο αυτό σήμα μπορεί να επεκτείνεται σε όλο το φακοειδή πυρήνα, τη μέλαινα ουσία και τον οδοντωτό πυρήνα της παρεγκεφαλίδας. Η παρουσία του οφείλεται σε συσσώρευση μαγγανίου [2, 3]. Αναφέρονται και σπάνιες περιπτώσεις με ΕΗΕ χωρίς απεικονιστικά ευρήματα [21]. Μια ιδιαίτερη απεικονιστική εμφάνιση στην MRI, αναφέρεται στις περιπτώσεις με αμιγή αταξία, όπου περιγράφεται παρεγκεφαλιδική ατροφία και αυξημένο σήμα στα μέσα παρεγκεφαλιδικά σκέλη στην T2 ακολουθία [19].

Σε αρκετούς ασθενείς με ΕΗΕ και παρκινσονισμό παρατηρήθηκαν παθολογικά ευρήματα στο DaTSCAN, γεγονός που δείχνει ύπαρξη προσυναπτικού ελλείμματος ντοπαμίνης, ενώ σε άλλους τα ευρήματα ήταν φυσιολογικά [9, 22]. Το ίδιο συνέβη και με το I123 IBZM SPECT. Η επικρατέστερη θεωρία για την παθογένεια της ΕΗΕ στηρίζεται στην τοξικότητα του μαγγανίου καθόσον αυξημένα επίπεδα μαγγανίου παρατηρούνται στο 38% των ασθενών με ΕΗΕ και σε νεκροτομικά ευρήματα έχει παρατηρηθεί συγκέντρωση μαγγανίου στα βασικά γάγγλια ασθενών με ΕΗΕ [10, 20].

Εκτός από την ΕΗΕ συσσώρευση μαγγανίου πα-

ρατηρείται σε δηλητηριάσεις λόγω επαγγελματικής ή διατροφικής έκθεσης σε μαγγάνιο και σε σπάνια κληρονομικά σύνδρομα διαταραχής του μεταβολισμού του μαγγανίου [23].

Η θεραπεία του παρκινσονισμού στη ΕΗΕ δεν είναι απλή διότι θα πρέπει να λάβουμε υπόψη την ηπατική ανεπάρκεια και τις επιπτώσεις της στο μεταβολισμό πολλών φαρμάκων, καθώς επίσης το παθολογοανατομικό υπόστρωμα και τα άλλα συνοδά συμπτώματα της ΕΗΕ, κυρίως στον τομέα της ψυχικής και γνωστικής σφαίρας. Προτείνεται η χρήση της λεβοντόπα σε όλους τους ασθενείς και η αύξηση της δόσης σταδιακά ανάλογα με την ανοχή και το αποτέλεσμα. Έχει παρατηρηθεί ότι η δράση του φαρμάκου σε ασθενείς με ΕΗΕ πολλές φορές δεν είναι ικανοποιητική. Πρέπει να γνωρίζουμε ότι στις περιπτώσεις που η βλάβη στα βασικά γάγγλια είναι καταστροφική η θεραπεία δεν μπορεί να έχει αποτέλεσμα. Οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν, αλλά η αποτελεσματικότητά τους θεωρείται ότι είναι μικρή, ιδιαίτερα υπό το πρίσμα της ύπαρξης διαταραχής των D2 υποδοχέων στα βασικά γάγγλια. Η χρήση αντιχολινεργικών δεν είναι επιθυμητή λόγω του κινδύνου επιδείνωσης των γνωστικών λειτουργιών. Η χορήγηση κηλικών παραγόντων για την απομάκρυνση του μαγγανίου δεν έδωσε θεραπευτικό όφελος [2, 3, 10, 23, 24].

Πάντοτε αντιμετωπίζοντας ένα περιστατικό με ΕΗΕ θα πρέπει να έχουμε υπόψη τον κίνδυνο εμφάνισης επεισοδίων ΗΕ καθώς και περαιτέρω επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας. Είναι απαραίτητη η συνεργασία με γαστρεντερολόγο για την από κοινού αντιμετώπιση όλων των παραμέτρων της ηπατοπάθειας.

Τέλος η μεταμόσχευση ήπατος έχει δώσει σε αρκετούς ασθενείς τη δυνατότητα να βελτιωθούν τόσο κλινικά όσο και απεικονιστικά και θεωρείται η καλύτερη λύση για την αντιμετώπιση της ΕΗΕ [25].

Κινητικές διαταραχές σε μεταμόσχευση ήπατος

Η μεταμόσχευση ήπατος δίνει τη δυνατότητα στους ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια να επανέλθουν σε μια καλή λειτουργική κατάσταση. Στην πορεία της εξέλιξης του μεταμοσχευμένου ασθενή όμως, μπορεί να ανακύψουν νευρολογικές επιπλοκές, που είτε σχετίζονται με άμεσες μετεγχειρητικές επιπτώσεις ή με τα φάρμακα που χορηγούνται για την αποφυγή απόρριψης του μοσχεύματος ή με την επανεμφάνιση ηπατικής ανεπάρκειας σε περίπτωση δυσλειτουργίας του μοσχεύματος. Η συχνότερη κινητική διαταραχή είναι ο τρόμος (26.5%) με χαρακτήρες ενισχυμένου φυσιολογικού τρόμου και ο μυόκλονος (3.1%) [26]. Ο τρόμος οφείλεται κυρίως στη δράση των φαρμάκων (τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη) και έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις, που προϋπήρχε τρόμος πριν τη μεταμόσχευση και επιδεινώθηκε μετά. Ο μυόκλονος σχετίζεται με εγκεφαλοπάθεια που μπορεί να προκληθεί από

τοξική δράση φαρμάκου ή στα πλαίσια εγκεφαλικού οιδήματος και λευκοεγκεφαλοπάθειας. Σπάνια αναφέρονται περιστατικά με εμφάνιση παρκινσονισμού μετά τη μεταμόσχευση ήπατος [27]. Οι κινητικές διαταραχές σε άτομα με μεταμόσχευση ήπατος αντιμετωπίζονται με προσπάθεια διόρθωσης του αιτιολογικού παράγοντα.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ

Οι χρόνιες παθήσεις των νεφρών παρουσιάζουν μία συνεχή αύξηση της συχνότητας και του επιπολασμού τους. Το 2017 νοσούσαν από χρόνια πάθηση των νεφρών 697.5 εκατομμύρια άτομα σε όλο τον κόσμο με επιπολασμό 9.1% παγκοσμίως [28]. Η σχέση μεταξύ ΝΣ και παθήσεων των νεφρών είναι σύνθετη και πολυπλευρη. Η παθογενετική βάση των διαταραχών κινητικότητας σε παθήσεις των νεφρών είναι πολυπληθής. Οι διαταραχές κινητικότητας μπορεί να προκαλούνται από την ουραιμία, από τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές, από την τοξικότητα διαφόρων φαρμάκων των οποίων ο μεταβολισμός επηρεάζεται από την διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, από τις επιπλοκές της αιμοκάθαρσης και από τις επιπλοκές της νεφρικής μεταμόσχευσης. Αντίστροφα νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να προκληθεί από ορισμένες διαταραχές κινητικότητας. Τέλος υπάρχουν γενετικά και επίκτητα αίτια τα οποία μπορούν να προσβάλλουν ταυτόχρονα το ΝΣ (προκαλώντας διαταραχές κινητικότητας) και τους νεφρούς.

Ι. Διαταραχές κινητικότητας λόγω νεφρικής νόσου

Α. Άμεσα αποτελέσματα της νεφρικής ανεπάρκειας

α. Ουραιμική εγκεφαλοπάθεια. Το σύνδρομο της ουραιμικής εγκεφαλοπάθειας αποτελεί την εκδήλωση της ουραιμίας από τον εγκέφαλο. Οι πιο χαρακτηριστικές διαταραχές κινητικότητας που εμφανίζονται στην ουραιμική εγκεφαλοπάθεια είναι η αστηριξία, ο τρόμος και ο μυόκλονος [29-32]. Οι διαταραχές κινητικότητας συνήθως εμφανίζονται σε συνδυασμό με τα άλλα συμπτώματα της ουραιμίας από το ΚΝΣ. Στην πρώιμη φάση μαζί με τις διαταραχές μνήμης και συγκέντρωσης, τις διακυμάνσεις της διάθεσης και τις διαταραχές λόγου εμφανίζονται η αστηριξία και ο τρόμος. Στα προχωρημένα στάδια η έκπτωση του επιπέδου συνείδησης (που φτάνει μέχρι και το κώμα), το παραλήρημα και οι ψευδαισθήσεις συνοδεύονται από επιληπτικές κρίσεις και μυόκλονο. Στην παθοφυσιολογία της ουραιμικής εγκεφαλοπάθειας εμπλέκονται συσσώρευση τοξικών μεταβολιτών, ανισορροπία μεταξύ διεγερτικών και ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών και ορμονικές διαταραχές. Τα συμπτώματα της ουραιμίας είναι πιο βαριά και εξελίσσονται πιο γρήγορα στην οξεία νε-

φρική ανεπάρκεια [29, 30]. Το ΗΕΓ είναι συνήθως παθολογικό με γενικευμένη επιβράδυνση (με δέλτα και θήτα δραστηριότητα), κυρίως μετωπιαία [29-32]. Επίσης υπάρχουν συμπλέγματα αιχμής-βραδέως κύματος, που δεν σχετίζονται όμως με τον μυόκλονο. Η MRI του εγκεφάλου μπορεί να είναι φυσιολογική ή να έχει μη ειδικά ευρήματα. Σπάνια έχουν παρατηρηθεί αλλοιώσεις στα βασικά γάγγλια, στην περικοιλιακή λευκή ουσία και στην έσω κάψα [29-30].

Αστηριξία: η πιο συχνή μορφή αρνητικού μυόκλονου χαρακτηρίζεται από ακούσιες, επαναλαμβανόμενες, άρρυθμες, βραχείας διάρκειας (1-3sec) πτερυγοειδείς κινήσεις των τεντωμένων άκρων, λόγω παροδικής αναστολής των μυών που διατηρούν την στάση (50-200 msec silent period στο ηλεκτρομυογράφημα) [29, 33]. Οι αγωνιστές μύες εμφανίζουν απώλεια τόνου που ακολουθείται από αντιρροπιστικό τίναγμα των ανταγωνιστών μυών. Κλινικά προσβάλλει τα άνω άκρα (παρατηρούμε κυρίως αστηριξία όταν τα άνω άκρα είναι απλωμένα με τεντωμένους τους αγκώνες και τους καρπούς και ανοιχτά τα δάχτυλα), αλλά μπορεί να εμφανίζεται και στα κάτω άκρα ή μαζί στα άνω και κάτω άκρα. Επίσης αναφέρεται και αστηριξία του κορμού, του προσώπου (κλείσιμο ματιών, έλξη γωνίας στόματος) και της γλώσσας.

Τρόμος: ο τρόμος στην ουραιμία είναι αδρός τρόμος στάσης και κίνησης. Δεν υπάρχει τρόμος ηρεμίας.

Μυόκλονος: είναι συχνός στους ουραιμικούς ασθενείς και γενικά εμφανίζεται στην βαριά μεταβολική διαταραχή. Ο μυόκλονος είναι κυρίως πολυεστιακός, αλλά μπορεί να είναι και αυθόρμητος, κινητικός και αντανakλαστικός (εκλυόμενος κυρίως από ακουστικά ερεθίσματα) ή διάχυτος mini-μυόκλονος [24, 29, 31]. Η ανατομική προέλευση του μυόκλονου είναι είτε φλοιϊκή είτε υποφλοιώδης. Προσβάλλει τόσο τους κεντρικούς όσο και τους περιφερικούς μύες. Σε μερικούς ασθενείς μπορεί να συμβαίνουν ταυτόχρονα μυοκλήνους και αστηριξία, οπότε προκύπτει ο όρος uremic twitching [29, 34]. Ο μυόκλονος και η αστηριξία συνήθως υποχωρούν με την αιμοκάθαρση [24, 29]. Εάν χρειάζεται θεραπεία τα προτεινόμενα φάρμακα είναι η κλοναζεπάμη και η λεβετιρασετάμη. Επειδή η κλοναζεπάμη απεκκρίνεται από τους νεφρούς πρέπει να χορηγείται σε χαμηλές δόσεις. Η λεβετιρασετάμη απεκκρίνεται με την αιμοκάθαρση, γι' αυτό είναι καλό να χορηγείται μετά το τέλος της αιμοκάθαρσης ή 20min πριν από το πέρας της αιμοκάθαρσης [24]. Δεν υπάρχουν οδηγίες για την αντιμετώπιση του τρόμου. Εάν χρησιμοποιηθεί η ιριμιδόνη θα πρέπει να δοθεί σε πολύ χαμηλές δόσεις [24].

β. Βλάβες βασικών γαγγλίων στην ουραιμία (ουραιμικό σύνδρομο ραβδωτού σώματος). Στο σύνδρομο αυτό, σε ασθενείς με ουραιμία, εμφανίζονται οξέως διαταραχές κινητικότητας σε συνδυασμό με αμφοτερόπλευρες βλάβες στα βασικά γάγγλια [29, 31]. Πρόκειται συνήθως για ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια που χρειάζονται (ή βρίσκονται)

υπό αιμοκάθαρση (συνήθως πάσχουν και από διαβητική νεφροπάθεια). Οι κύριες διαταραχές κινητικότητας είναι παρκινσονισμός ή χορεία ανάλογα με το πόσο έντονη είναι η προσβολή της έσω ή της έξω μοίρας της ωχράς σφαίρας [29, 31]. Ο παρκινσονισμός χαρακτηρίζεται από βραδυκινησία, δυσκαμψία, διαταραχή ισορροπίας και βάδισης, χωρίς τρόπο ηρεμίας και έχει πτωχή απάντηση στην ντοπαμινεργική αγωγή. Η χορεία, οξεία ή υποξεία, μπορεί να είναι γενικευμένη, εστιακή ή ετερόπλευρη. Η MRI εγκεφάλου δείχνει αμφοτερόπλευρες, σχεδόν συμμετρικές βλάβες στα βασικά γάγγλια, οι οποίες είναι υψηλού σήματος στις T2 και χαμηλού στις T1 ακολουθίες [29, 31]. Στην Diffusion Weighted Imaging οι βλάβες στα βασικά γάγγλια έχουν υψηλό σήμα με αντίστοιχο χαμηλό σήμα στους ADC maps (κυτταροτοξικό οίδημα). Άλλοι όμως ερευνητές βρήκαν στα βασικά γάγγλια αυξημένο σήμα στην Diffusion Weighted Imaging και επίσης ελαφρά αυξημένο στις ADC values (αγγειογενές οίδημα) [29, 31]. Στη μελέτη με PET βρέθηκε μειωμένος μεταβολισμός γλυκόζης στα βασικά γάγγλια και στη μελέτη με SPECT μειωμένη αιματική ροή [29, 31]. Στην MRI αγγειογραφία βρέθηκαν εκσεσημασμένες φακορραβδωτές αρτηρίες (αγγειογενές οίδημα). Η MR Spectroscopy έδειξε μειωμένη κορυφή της N-ακετυλο-ασπαρτάτης και αυξημένη κορυφή γαλακτικού μέσα στις βλάβες των βασικών γαγγλίων (όπως σε ισχαιμικές βλάβες) [29, 31, 35]. Οι διαταραχές κινητικότητας και οι απεικονιστικές βλάβες των βασικών γαγγλίων υποχωρούν με την θεραπεία της νεφρικής ανεπάρκειας. Πρώτα υποχωρούν οι απεικονιστικές βλάβες των βασικών γαγγλίων, ενίοτε αφήνοντας μικρές εστίες κυστικής εκφύλισης. Ο παρκινσονισμός υποχωρεί μερικώς ή τελείως μέσα σε εβδομάδες ή μήνες. Η χορεία υποχωρεί σε ημέρες ή εβδομάδες και γενικά αυτοί οι ασθενείς έχουν καλύτερη πρόγνωση. Τα νευρολογικά συμπτώματα σπάνια υποχωρούν τελείως παρά την απεικονιστική βελτίωση. Γενικά η πρόγνωση της ουραιμίας με βλάβες στα βασικά γάγγλια είναι πτωχή και η εμφάνιση αυτού του συνδρόμου είναι δείκτης επικείμενων επιπλοκών.

γ. Σύνδρομο ανησύχων άκρων. Το σύνδρομο των ανησύχων άκρων εμφανίζεται σε >40% των ασθενών με διαφόρου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια συχνά σε συνδυασμό με ουραιμική πολυνευροπάθεια [36]. Είναι συχνότερο σε βαριά νεφρική ανεπάρκεια και στους ασθενείς με αιμοκάθαρση. Στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου μπορεί να φτάσει μέχρι το 83% των ασθενών [29, 30, 37]. Ανεπάρκεια σιδήρου και αναιμία σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου. Στις καταστάσεις αυτές συνιστάται θεραπεία με σίδηρο ενδοφλεβίως και θεραπεία συντήρησης με ερυθροποιητίνη [29, 30]. Οι λίγες μελέτες που υπάρχουν για την αντιμετώπιση του συνδρόμου δείχνουν ότι η λεβοντόπα, οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές, η γκαμπαπεντίνη και η κλονιδίνη έχουν την τάση να είναι αποτελεσματικές [29,32]. Για την γκαμπαπεντίνη προτείνεται μία αρχική

δόση 300-400mg και στη συνέχεια δόση διατήρησης 200-300mg τρεις φορές την εβδομάδα μετά την αιμοκάθαρση [29, 30].

Β. Επιπλοκές της αιμοκάθαρσης. Οι κυριότερες παρενέργειες της αιμοκάθαρσης είναι το σύνδρομο ρήξης της ωσμωτικής ισορροπίας, η ανεπάρκεια θειαμίνης με εγκεφαλοπάθεια Wernicke και η εγκεφαλοπάθεια αιμοκάθαρσης ή άνοια αιμοκάθαρσης.

Το σύνδρομο ρήξης της ωσμωτικής ισορροπίας [29, 30, 34, 37, 38] είναι μία επιπλοκή η οποία οφείλεται στην ταχεία μεταβολή της ουρίας και άλλων ωσμωτικών ουσιών που προκαλεί οίδημα του εγκεφάλου. Εμφανίζεται κατά την διάρκεια ή στο τέλος της αιμοκάθαρσης σε ασθενείς που αρχίζουν αιμοκάθαρση ή την έχουν διακόψει και την ξαναρχίζουν. Μαζί με τα συμπτώματα του εγκεφαλικού οιδήματος μπορεί να εμφανισθούν μυόκλονος, τρόμος, και σπάνια, δυστονία. Το σύνδρομο αυτό εμφανίζεται τώρα σπάνια λόγω βελτίωσης της τακτικής της αιμοκάθαρσης.

Ανεπάρκεια θειαμίνης και εγκεφαλοπάθεια Wernicke [29, 30, 37]: οι ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση είναι επιρρεπείς σε ανεπάρκεια θειαμίνης (περίπου 18% των ασθενών σε αιμοκάθαρση έχουν χαμηλά επίπεδα θειαμίνης). Σε μερικούς ασθενείς η αρχική εκδήλωση της εγκεφαλοπάθειας είναι χορεία και μυόκλονος. Επίσης οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν αταξία. Οι ασθενείς που εμφανίζουν χορεία έχουν αμφοτερόπλευρες βλάβες στα βασικά γάγγλια στην MRI του εγκεφάλου (υψηλής έντασης σήμα στις T2 ακολουθίες). Τόσο οι διαταραχές κινητικότητας όσο και οι βλάβες στην MRI υποχωρούν με χορήγηση θειαμίνης.

Εγκεφαλοπάθεια αιμοκάθαρσης ή Άνοια αιμοκάθαρσης [29, 30, 34, 36, 37]: η εγκεφαλοπάθεια αυτή είναι ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο που έχει συσχετισθεί με υψηλά επίπεδα αλουμινίου στον ορό και στον εγκέφαλο. Το πρώτο σύμπτωμα του συνδρόμου είναι συνήθως δυσαρθρία και απραξία του λόγου και ακολουθούν ψευδαισθήσεις με ψύχωση μαζί με μυόκλινο, αστηριξία, τρόμο, αταξία και επιληπτικές κρίσεις. Αρχικά τα συμπτώματα είναι διαλείποντα αλλά στη συνέχεια εγκαθίσταται γνωστική διαταραχή και άνοια. Στα πρώιμα στάδια ο μυόκλονος απαντά στην διαζεπάμη αλλά στα όψιμα στάδια δεν μπορεί να ελεγχθεί.

Μαγγανισμός: η σχέση παρκινσονισμού, μαγγανίου και βλαβών στα βασικά γάγγλια παραμένει ακόμα ασαφής [29]. Σε περιορισμένο αριθμό ασθενών οι da Silva και συν[39] αναφέρουν εμφάνιση παρκινσονισμού με τρόμο και σπανιότερα μυόκλινο σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα μαγγανίου στον ορό και αμφοτερόπλευρες υψηλού σήματος βλάβες στα βασικά γάγγλια.

Γ. Καρκίνος νεφρού. Παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις από τον καρκίνο του νεφρού δεν είναι συχνές. Σε μικρό αριθμό ασθενών εμφανίσθηκε χορεία (με αντισώματα CV2/CRMP5) [28, 40] και σύνδρομο οψόκλονου-μυόκλονου [28].

Δ. Φάρμακα που προκαλούν διαταραχές κινητικότητας σε ασθενείς με ουραιμία. Οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νευρολογικών επιπλοκών από διάφορα φάρμακα. Η πιο συχνή διαταραχή είναι ο μυόκλονος και τα φάρμακα που τον προκαλούν είναι η ακυκλοβίρη, οι κεφαλοσπορίνες, η σιπροφλοξασίνη, η δοβουταμίνη, η μετοκλοπραμίδη, οι φαινοθειαζίνες, τα οπιοειδή (ιδιαιτέρως η μεπεριδίνη) και η γκαμπαπεντίνη [31, 41]. Οι αναστολείς της καλσινευρίνης που χρησιμοποιούνται στις μεταμοσχεύσεις νεφρού μπορεί να προκαλέσουν τρόμο και αταξία [31].

II. Κινητικές διαταραχές που προκαλούν νεφρική βλάβη. Σπάνια κινητικές διαταραχές μπορεί να προκαλέσουν νεφρική βλάβη, κυρίως μέσω μηχανισμού ραβδομυόλυσης και μυοσφαιρινουρίας [28]. Τέτοια μεμονωμένα παραδείγματα πρόκλησης νεφρικής βλάβης είναι η έντονη χορεία (στην νόσο Huntington), η έντονη δυστονία, η όψιμη δυσκινησία και το κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο. Η αντιμετώπιση στοχεύει στην θεραπεία της διαταραχής κινητικότητας μαζί με ενυδάτωση. Ενίοτε μπορεί να χρειασθεί και αιμοκάθαρση.

III. Παθήσεις που προκαλούν ταυτόχρονα διαταραχή κινητικότητας και νεφρική βλάβη. Πολύ λίγες τόσο κληρονομικές (φυσιοσωματικές παθήσεις, μιτοχονδριοπάθειες, οργανικές οξυουρίες, διαταραχές του κύκλου της ουρίας, διαυλοπάθειες κ.λπ.) όσο και επίκτητες παθήσεις (αγγειακές, αυτοάνοσες, τοξικές) που προσβάλλουν το νεφρό (σωληνιαρική βλάβη ή βλάβη του σπειράματος) μαζί με το ΝΣ σχετίζονται με την εμφάνιση διαταραχών κινητικότητας [29, 31]. Ένα χαρακτηριστικό σύνδρομο είναι το σύνδρομο κινητικού **μυόκλονου με νεφρική ανεπάρκεια** (action myoclonus-renal failure syndrome)[29,31,34,41]. Το σύνδρομο αυτό είναι μία μορφή προϊούσας μυοκλωνικής επιληψίας. Εμφανίζεται στη 2^η με 3^η δεκαετία της ζωής. Νευρολογικά οι ασθενείς εμφανίζουν τρόμο (στα άνω άκρα, που είναι ηρεμίας και επιτείνεται με την κίνηση, καθώς και στο κεφάλι και τον κορμό), κινητικό μυόκλινο, αταξία και επιληπτικές κρίσεις. Με την εξέλιξη της νόσου ο μυόκλονος γίνεται πολύ έντονος πολυεστιακός κινητικός μυόκλονος που επιφέρει σοβαρή αναπηρία. Ταυτόχρονα από το νεφρό παρατηρείται πρωτεϊνουρία που εξελίσσεται στην συνέχεια σε νεφρική ανεπάρκεια. Το σύνδρομο κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο τύπο και οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου SCARB2 που κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη των φυτοσσωματίων, την πρωτεΐνη LIMP-2. Θεραπευτικά χορηγούνται λιβετιρασετάμη, τοπιραμάτη, ζονισαμίδη και κλιναζεπάμη.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές συχνά εκδηλώνονται με νευρολογική σημειολογία τόσο από το ΚΝΣ όσο

και από το ΠΝΣ. Εκτός από την εγκεφαλοπάθεια οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές μπορεί να προκαλέσουν διάφορες διαταραχές κινητικότητας.

ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ. Ως υπονατρίαμια ορίζεται συγκέντρωση νατρίου αίματος μικρότερη των 135mmol/L [42]. Η υπονατρίαμια έχει πολλαπλά αίτια και η νευρολογική σημειολογία της είναι ποικίλη, η κύρια όμως ανησυχία αφορά στην ενδεχόμενη πρόκληση εγκεφαλικού οίδηματος και ενδοκρανίου υπερτάσεως. Συμπτώματα από το ΝΣ, όπως εγκεφαλοπάθεια και επιληπτικές κρίσεις, εμφανίζονται στην οξεία εγκατάσταση της υπονατρίαμιας [31, 42-44]. Όσον αφορά σε διαταραχές κινητικότητας οι ασθενείς με υπονατρίαμια είναι δυνατόν να εμφανίσουν τρόμο, μυόκλινο, αταξία και δυσκαμψία [31, 42-43]. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται η αποκατάσταση της υπονατρίαμιας (αποφυγή ταχείας αποκατάστασης των επιπέδων του νατρίου) για να μην προκληθεί το ωσμωτικό απομυελινωτικό σύνδρομο που περιλαμβάνει την κεντρική γεφυρική και την εξωγεφυρική μυελινοδύση [31,41-45]. Στη **γεφυρική μυελινοδύση** παρατηρείται τετραπάρηση, προμηνική παράλυση και κώμα, με χαρακτηριστική εικόνα στη γέφυρα στην MRI εγκεφάλου. **Εξωγεφυρική μυελινοδύση:** Στο σύνδρομο αυτό προσβάλλονται τα βασικά γάγγλια (σε άλλες αναφορές 34% και σε άλλες >76%), η παρεγκεφαλίδα(33%-55%), ο θάλαμος (34%), ο ιππόκαμπος, ο μετωπο-κροταφικός φλοιός και η υποφλοιώδης λευκή ουσία. Οι ασθενείς εμφανίζουν πρώιμες και όψιμες διαταραχές κινητικότητας. Στις πρώιμες περιλαμβάνονται παρκινσονισμός (44%-50%), εστιακή ή τμηματική δυστονία, μυόκλινο, τρόμος, οψόκλινο, διαταραχή βάδισης και κατατονία. Οι όψιμες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν παρκινσονισμό, δυστονία, χορεία-χοριοαθέτωση και διαταραχές βάδισης. Οι ασθενείς επίσης όψιμα μπορεί να εμφανίσουν υποφλοιώδη άνοια, κατάθλιψη και άλλες νευροψυχιατρικές διαταραχές. Στην MRI εγκεφάλου φαίνονται συμμετρικές βλάβες στα βασικά γάγγλια και στον θάλαμο, υψηλού σήματος στις T2 και FLAIR ακολουθίες και χαμηλού σήματος στην T1 ακολουθία. Στην εξέταση με SPECT βρέθηκε παθολογική απεικόνιση των μεταφορέων της ντοπαμίνης και των ντοπαμινεργικών υποδοχέων, εύρημα που συνηγορεί υπερ προσυναπτικής και μετασυναπτικής βλάβης της μελαινοραβδωτής οδού. Η οξεία εμφάνιση παρκινσονισμού απαντά καλά στην θεραπεία με λεβοντόπα και με πραμιπεξόλη. Η κλινική βελτίωση του παρκινσονισμού συμβαδίζει με την απεικονιστική βελτίωση στο SPECT. Ο παρκινσονισμός που εμφανίζεται όψιμα δεν απαντά στην θεραπεία.

ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ. Ως υπερνατρίαμια ορίζεται συγκέντρωση νατρίου αίματος μεγαλύτερη των 145mmol/L [41]. Τα συμπτώματα της υπερνατρίαμιας συνήθως εμφανίζονται στην οξεία εγκατάσταση της. Από το ΚΝΣ έχουμε εγκεφαλοπάθεια (που κυμαίνεται από υπνηλία μέχρι κώμα), επιληπτικές κρίσεις και διαταραχές κινητικότητας (τρόμος, χορεία, μυόκλινο

και δυσκαμψία) [31, 41-44]. Η υπερνατρίαμια είναι ανάμεσα στα αίτια του συνδρόμου που αποκαλείται «σύνδρομο αναστρέψιμης βλάβης σπληνίου» [43] και χαρακτηρίζεται από εντετοπισμένο κυτταροτοξικό οίδημα στο σπληνίο (μη προσλαμβάνουσα υψηλού σήματος βλάβη στις T2 και FLAIR ακολουθίες στην MRI εγκεφάλου).

ΆΛΛΕΣ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ. Οι νευρολογικές εκδηλώσεις της **υπομαγνησιαμίας** [31,42-44] περιλαμβάνουν εγκεφαλοπάθεια (σύγχυση, παραλήρημα, λήθαργο, κώμα), επιληπτικές κρίσεις, σημείο Chvostek και Trousseau καθώς και διαταραχές κινητικότητας όπως τρόμο, χορεία, μυόκλινο και υπερέκπληξη (startle). Αυτή η συμπτωματολογία εμφανίζεται με τιμές μαγνησίου ορού < 0.8mEq/liter.

Στην **υποφωσφαταιμία** [31, 42-44] υπάρχει συμμετοχή του ΚΝΣ όταν ο φωσφόρος είναι <0.5mg/dL. Οι εκδηλώσεις μοιάζουν με την εγκεφαλοπάθεια Wernicke με επιληπτικές κρίσεις, νυσταγμό, αμφοτερόπλευρη παράλυση απαγωγών νεύρων, τρόμο και αταξία.

Οι **διαταραχές του καλίου** δεν προκαλούν διαταραχές κινητικότητας όπως και η **αύξηση του μαγνησίου και του φωσφόρου**. Οι **διαταραχές του ασβεστίου** έχουν σχέση με τις παθήσεις των παραθυροειδών αδένων.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΜΕΤΑΛΛΩΝ

Ι. ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΧΑΛΚΟΥ

Ο χαλκός είναι απαραίτητο ιχνοστοιχείο για τον οργανισμό και τόσο η έλλειψη του όσο και η περίσσεια του οδηγούν σε νευρολογικές διαταραχές. Ο σημαντικότερος εκπρόσωπος των διαταραχών του μεταβολισμού του χαλκού είναι η νόσος του Wilson, η οποία συχνά δεν γίνεται έγκαιρα αντιληπτή και η καθυστέρηση στη διάγνωση της θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς.

1. Νόσος του Wilson

Η ηπατοφακοειδής εκφύλιση ή νόσος του Wilson είναι μία κληρονομική πάθηση της μεταφοράς του χαλκού και οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου ATP7B, που κωδικοποιεί μία Ρ- τύπου ΑΤΡάση (ATP7B), η οποία είναι υπεύθυνη για την μεταφορά του χαλκού από τις συνοδούς ενδοκυττάριας πρωτεΐνες στην απεκκριτική οδό. Αποτέλεσμα της απώλειας της λειτουργικότητας της πρωτεΐνης ATP7B είναι η συσσώρευση χαλκού στο ήπαρ, στο ΚΝΣ και σε άλλα όργανα [46, 47]. Κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Οι γνωστές μεταλλάξεις του γονιδίου ATP7B είναι πολλές και μέχρι σήμερα έχουν ανιχνευθεί 659 με παθολογωμονικό χαρακτήρα, ενώ υπάρχουν και άλλες με άγνωστη σημασία. Στη βάση

δεδομένων: <http://clingen.igib.res.in/WilsonGen/>, έχουν καταχωρηθεί όλες οι γνωστές μεταλλάξεις και μπορούν οι ενδιαφερόμενοι να πληροφορηθούν, αν μια συγκεκριμένη μετάλλαξη έχει διαγνωστική σημασία για τη νόσο του Wilson [48]. Ο επιπολασμός της νόσου παγκοσμίως υπολογίζεται σε 1:30000-1:50000. Σε ορισμένες χώρες, λόγω ειδικών συνθηκών π.χ. συνήθεις γάμοι μεταξύ συγγενών ή με πληθυσμούς σε απομόνωση, ο επιπολασμός αυξάνει σημαντικά [49].

Κλινικές εκδηλώσεις: Η νόσος εμφανίζει μεγάλη φαινοτυπική ετερογένεια και απαιτείται ιδιαίτερη ευαισθητοποίηση για την σωστή διάγνωση και έγκαιρη έναρξη της θεραπείας. Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Το νεότερο περιστατικό που αναφέρεται είχε έναρξη σε ηλικία 9 μηνών και το γηραιότερο σε ηλικία 72 ετών [46, 50]. Τα αρχικά συμπτώματα και σημεία είναι από το ήπαρ στο 40-50% των ασθενών, από το νευρικό σύστημα στο 40%-60% ή από την ψυχική σφαίρα στο 30-40% των ασθενών. Η νόσος μπορεί να αρχίσει με σύνθετη κλινική εικόνα και συνδυασμούς συμπτωμάτων [50]. Στις νευρολογικές εκδηλώσεις της νόσου περιγράφονται διαταραχές κιντικότητας (τρόμος, δυστονία, παρκινσονισμός, αταξία), επιληπτικές κρίσεις, δυσσαυτονομία, πυραμιδική σημειολογία, κεφαλαλγία, ψευδο-προμηκική παράλυση και νοτική έκπτωση. Τρεις διαφορετικές κλινικές νευρολογικές μορφές έχουν περιγραφεί, ανάλογα με τα συμπτώματα που επικρατούν: δυστονικό σύνδρομο, αταξικό και παρκινσονικό [46]. Τις περισσότερες φορές υπάρχει μεγάλη αλληλοεπικάλυψη συμπτωμάτων και τα σύνδρομα δεν μπορούν να διαχωριστούν [51]. Στις εκδηλώσεις από την ψυχική σφαίρα περιλαμβάνονται κατάθλιψη, διπολική διαταραχή, ψύχωση, καταναγκαστική διαταραχή και διαταραχή συμπεριφοράς με άρση αναστολών [47]. Η σημειολογία από το ήπαρ κυμαίνεται από απλή, ήπια, αύξηση τρανσαμινασών, μέχρι οξεία ηπατική ανεπάρκεια [47]. Επίσης μπορεί να εμφανιστούν οξεία ή χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Ο δακτύλιος Kayser-Fleischer βρίσκεται περίπου στο 50% των ασθενών με ηπατική βλάβη και στο 90-99% των ασθενών με νευρολογικές εκδηλώσεις [47]. Στην νόσο μπορεί να υπάρχει προσβολή και άλλων οργάνων όπως προσβολή των νεφρών, καρδιομυοπάθεια, σκελετικές ανωμαλίες, υποπαραθυρεοειδισμός, στειρότητα κ.ά. [50].

Εργαστηριακά ευρήματα: Οι εργαστηριακές εξετάσεις που είναι σημαντικές για τη διάγνωση της νόσου του Wilson είναι: α) Σερουλοπλάσμινη ορού. Μείωση των επιπέδων σερουλοπλάσμινης ορού κάτω του 20 mg/dL είναι παθογνωμονικό εύρημα για τη νόσο του Wilson. Θα πρέπει να έχουμε υπόψη ότι χαμηλά επίπεδα σερουλοπλάσμινης μπορεί να παρατηρηθούν σε συστηματικές παθήσεις, όπως βαριά ηπατική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο, υποθρεψία, στους ετεροζυγώτες φορείς, σε σπάνια κληρονομικά σύνδρομα διαταραχής του μεταβολισμού του χαλ-

κού, όπως τα σύνδρομα MEDNIK (γονίδιο AP1S1) και Huppke-Brendl (γονίδιο SLC33A1) καθώς και σε ασερουλοπλάσμιαιμία [46, 47]. Η φυσιολογική τιμή σερουλοπλάσμινης δεν αποκλείει την παρουσία της νόσου [50], β) 24ωρη απέκκριση χαλκού στα ούρα: η αύξηση της απέκκρισης χαλκού στα ούρα >100 mg το 24ωρο είναι διαγνωστική της νόσου σε συμπτωματικούς ασθενείς. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, αν ακόμη η αντιρροπιστική λειτουργία του ήπατος είναι καλή, ο χαλκός των ούρων μπορεί να είναι φυσιολογικός [50], γ) Χαλκός αίματος: Ο χαλκός στο αίμα με βάση τις συνηθισμένες μετρήσεις είναι μειωμένος, αλλά η εξέταση αυτή δεν έχει πρακτικό χαρακτήρα για τη διάγνωση της νόσου, επειδή η μείωση οφείλεται στη μειωμένη σερουλοπλάσμινη [50]. Σημασία έχει ο προσδιορισμός των επιπέδων του ελεύθερου χαλκού στο αίμα, τα οποία είναι αυξημένα και όταν η αύξηση υπερβεί το όριο των 25μg/Dl, θεωρείται διαγνωστικό εύρημα της νόσου. Πρακτικά τα επίπεδα του ελεύθερου χαλκού στο αίμα δεν χρησιμοποιούνται, γιατί υπάρχουν μεθοδολογικά προβλήματα στον προσδιορισμό τους [50], 4) Χαλκός ήπατος: η αύξηση του χαλκού του ηπατικού παρεγχύματος, σε επίπεδο 5 φορές πάνω από το φυσιολογικό θέτει την διάγνωση σε αδιευκρίνιστες περιπτώσεις [46].

Άλλες εργαστηριακές εξετάσεις: Ενδείξεις ηπατικής δυσλειτουργίας και αιμολυτικής αναιμίας με αρνητική Coombs παρατηρούνται στις εξετάσεις αίματος. Υπάρχει περίπτωση σε ασθενείς με νευρολογικές εκδηλώσεις, οι εξετάσεις αυτές να είναι φυσιολογικές [46].

Ευρήματα στη MRI εγκεφάλου: Παθολογικά ευρήματα παρατηρούνται σε περισσότερους από το 90% των ασθενών με νευρολογικά συμπτώματα και στο 20% των ασυμπτωματικών [51]. Οι πιο συχνές βλάβες εντοπίζονται στα βασικά γάγγλια (κέλυφος, κερκοφόρος πυρήνας), στο θάλαμο, τη γέφυρα, το μεσεγκέφαλο και χαρακτηρίζονται από υπέρηχνη εμφάνιση στην T2 ακολουθία. Η χαρακτηριστική εικόνα για τη νόσο του Wilson «το πρόσωπο του γιγάντιου πάντα» στο μεσεγκέφαλο, παρατηρείται μόνο στο 14.3% των ασθενών [46]. Συχνές είναι οι απομυελινωτικού τύπου βλάβες στην γέφυρα. Πολλές από τις βλάβες υποχωρούν με τη θεραπεία. Όσες αντιστοιχούν σε μη αναστρέψιμες αλλοιώσεις παραμένουν παρά την κλινική βελτίωση [46, 47, 50].

Η διάγνωση της νόσου του Wilson τίθεται με βάση τα κλινικά και τα εργαστηριακά ευρήματα. Απαραίτητα για τη διάγνωση του ασθενή με νευρολογική σημειολογία είναι: μειωμένη σερουλοπλάσμινη στο αίμα, αύξηση του χαλκού στα ούρα, δακτύλιος Kayser-Fleischer. Σε αμφίβολες περιπτώσεις καθώς για την ανίχνευση ασυμπτωματικών συγγενών ο γενετικός έλεγχος συμβάλλει σημαντικά. Επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν ως διαγνωστικό οδηγό τα κριτήρια Leipzig, που ενσωματώνουν σε λειτουργικό σύνολο τα βασικά χαρακτηριστικά της νόσου [47, 52, 53].

Θεραπεία: Η θεραπεία της νόσου του Wilson βασίζεται είτε σε σκευάσματα που σχηματίζουν χηλικές ενώσεις με το χαλκό και προάγουν την απέκκριση του από τα ούρα (D-πενικιλλαμίνη, τριεντίνη), είτε σε σκευάσματα που αποτρέπουν την απορρόφηση του χαλκού από το έντερο (ψευδάργυρος). Η θεραπευτική παρέμβαση περιλαμβάνει μια αρχική οξεία θεραπεία απομάκρυνσης του χαλκού και όταν βελτιωθούν τα συμπτώματα και τα εργαστηριακά ευρήματα, ακολουθεί η εφ' όρου ζωής θεραπεία διατήρησης. Συνοπτικά η αντιμετώπιση έχει ως εξής: α) Ασυμπτωματικοί ασθενείς: Χορήγηση μόνο ψευδαργύρου (zinc acetate tabl. 150mg ημερησίως). Σε περίπτωση που δεν απαντήσει ο ασθενής και εμφανιστούν συμπτώματα προσθέτουμε χηλική ένωση μαζί ή χωρίς ψευδάργυρο, β) Ασθενείς με ηπατική βλάβη: χηλικοί παράγοντες και ψευδάργυρος, γ) Ασθενείς με νευρολογική σημειολογία: χηλικοί παράγοντες και ενδεχομένως ψευδάργυρος [50, 53]. Είναι σημαντικό να έχουμε υπόψη τον κίνδυνο επιδείνωσης του ασθενή με την έναρξη της θεραπείας με χηλικό παράγοντα που παρατηρείται σε σημαντικό ποσοστό ασθενών λόγω τοξικής δράσης του ελεύθερου χαλκού, ο οποίος κινητοποιείται με το φάρμακο. Για το λόγο αυτό συνιστάται έναρξη αγωγής με μικρή δόση και σταδιακή αύξηση [47, 50].

Λοιπές θεραπευτικές δυνατότητες: α) Συμπτωματική αντιμετώπιση. Σε μερικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε αυτούς που δεν υπάρχει βελτίωση της νευρολογικής συμπτωματολογίας, η συμπτωματική θεραπεία μπορεί να επιφέρει βελτίωση. Ανάλογα με τα συμπτώματα χορηγούνται λεβοντόπα, βακλοφαίνη, αντιχολινεργικά, νευροληπτικά, αντιεπιληπτικά και ενέσεις αλβαντικής τοξίνης για εστιακή δυστονία, β) Μεταμόσχευση ήπατος. Ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος πραγματοποιείται σε ασθενείς, που εμφανίζουν οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Η επιβίωση είναι ικανοποιητική και είναι καλύτερη για τους ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο, παρά για αυτούς με οξεία ηπατική βλάβη [46, 47, 50]. Μερικοί προτείνουν μεταμόσχευση ήπατος σε βαριά νευρολογική κλινική εικόνα, που δεν απαντά στην αγωγή με χηλικούς παράγοντες, αλλά αυτό δεν είναι αποδεκτό από τις επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες [53, 54], γ) Γονιδιακή θεραπεία. Σε πειραματικό επίπεδο γίνονται προσπάθειες για παρέμβαση στο παθολογικό γονίδιο ATP7B με σκοπό τη διόρθωση της βλάβης, με ενθαρρυντικές ενδείξεις, αλλά ακόμη η εφαρμογή στον άνθρωπο θεωρείται πρόωπη [55].

Για λεπτομερή ανάλυση της θεραπείας της νόσου του Wilson ο αναγνώστης μπορεί να ανατρέξει σε ανάλογη δημοσίευση μας στο περιοδικό *Νευρολογία*, 2018,27:18-20.

2. Νόσος του Menkes

Η νόσος Menkes είναι μια φυλοσύνδετη γενετική διαταραχή του μεταβολισμού του χαλκού, λόγω

μετάλλαξης που εντοπίζεται στο γονίδιο ATP7A στο χρωμόσωμα Xq12-q13. Σε αντίθεση με τη νόσο του Wilson ο χαλκός είναι μειωμένος στο αίμα, φυσιολογικός στα ούρα και η σερουλοπλασμίνη ορού είναι φυσιολογική. Στην τυπική της μορφή χαρακτηρίζεται από έναρξη στη βρεφική ηλικία με επιληψία, υποτονία, χαλαροδερμία, χαρακτηριστική αλλοίωση των μαλλιών (kinky hair), σκελετικές βλάβες κ.ά. Στον εγκέφαλο μεταξύ άλλων παρατηρούνται βλάβες και στα βασικά γάγγλια. Η επιβίωση, χωρίς αγωγή σπάνια ξεπερνά τα 2-3 χρόνια [46]. Στο 5-10% των πασχόντων οι μεταλλάξεις στο γονίδιο ATP7A, εκδηλώνονται με ηπιότερα συμπτώματα και η επιβίωση είναι μακρόχρονη. Σε αυτή την κατηγορία αναφέρονται περιστατικά με αμφοτερόπλευρη σπαστικότητα, δυστονία και παρεγκεφαλιδική αταξία [56, 57]. Θεραπευτικά προτείνεται περιοδική ενδοφλέβια χορήγηση συμπλόκου χαλκού-ιστιδίνης, που έχει καλά αποτελέσματα, αν αρχίσει νωρίς. Δυστυχώς η αγωγή αυτή δεν μπορεί να χορηγηθεί μακροχρόνια λόγω κινδύνου νεφρικής βλάβης [46, 56].

II. ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΜΑΓΓΑΝΙΟΥ

Το μαγγάνιο είναι απαραίτητο ιχνοστοιχείο για τον οργανισμό γιατί λειτουργεί ως συνένζυμο για αρκετά σημαντικά ένζυμα [58]. Η αυξημένη συγκέντρωση του μαγγανίου στο σώμα είναι τοξική για τον εγκέφαλο, με χαρακτηριστικό παράδειγμα το «μαγγανισμό», δηλαδή την επαγγελματική νόσο των εργατών ορυχείων μαγγανίου και άλλων εργασιακών χώρων, όπου χρησιμοποιείται το μαγγάνιο, που χαρακτηρίζεται από άτυπο παρκινσονισμό χωρίς ικανοποιητική απάντηση στη λεβοντόπα, μαζί με δυστονία και ψυχικές διαταραχές [59]. Έχει σημασία να αναφερθούν δύο σπάνια κληρονομικά νοσήματα με υπερμαγγαναιμία, επειδή μπορούν να θεραπευτούν, αν διαγνωστούν έγκαιρα.

1. Υπερμαγγαναιμία με δυστονία-1 (HMNDYT1).

Πρόκειται για κληρονομική μεταβολική διαταραχή του μαγγανίου, που κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οφείλεται σε μετάλλαξη στο γονίδιο SLC30A10 στο χρωμόσωμα 1q41 [60]. Χαρακτηρίζεται από μεγάλη αύξηση των επιπέδων του μαγγανίου στον ορό, κινητικές διαταραχές (δυστονία, παρκινσονισμός), πολυκυτταραιμία, ηπατική βλάβη, που σε ορισμένες περιπτώσεις οδηγεί σε κίρρωση. Οι γνωστικές λειτουργίες δεν επηρεάζονται. Η νόσος αρχίζει στην παιδική και εφηβική ηλικία με προοδευτικά επιδεινούμενα δυστονικά συμπτώματα. Χαρακτηριστικό είναι το δυστονικό βάδισμα τύπου «πετεινού», με κάμψη των ισχίων, των γονάτων και έντονη πελματιαία κάμψη του άκρου ποδός, που αναφέρεται και σε άτομα με επαγγελματική έκθεση σε μαγγάνιο [23, 61]. Αναφέρονται 2 περιστατικά με κλινική εικόνα παρκινσονισμού και έναρξη στην ενήλικη ζωή [61]. Στην MRI εγκέφαλου παρατηρείται εναπόθεση

μαγγανίου με αυξημένο T1 σήμα στην ωχρά σφαίρα και λιγότερο στο κέλυφος και τον κερκοφόρο, ενώ ο θάλαμος δεν επηρεάζεται. Αυξημένο σήμα παρατηρείται επίσης στη λευκή ουσία, την παρεγκεφαλίδα και το ραχιαίο τμήμα της γέφυρας. Ένα χαρακτηριστικό εύρημα είναι η απουσία βλάβης στο κοιλιακό τμήμα της γέφυρας. Στην T2 ακολουθία εμφανίζεται μειωμένο σήμα στην ωχρά σφαίρα. Στο αίμα παρατηρείται υπερβολικά μεγάλη αύξηση των επιπέδων του μαγγανίου (κατά μέσο όρο δεκαπλάσια από τα φυσιολογικά). Η θεραπεία της νόσου είναι ισόβια και βασίζεται στην απομάκρυνση του μαγγανίου με μηνιαία, ενδοφλέβια χορήγηση Calcium edetate de sodium (φάρμακο IΦΕΤ), με πολύ καλά αποτελέσματα. Συνιστάται επίσης χορήγηση σιδήρου [61].

2. Υπερμαγγαναιμία με δυστονία-2 (HMNDYT2).

Πρόκειται για κληρονομική μεταβολική διαταραχή του μαγγανίου, που κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οφείλεται σε μετάλλαξη στο γονίδιο SLC39A14 στο χρωμόσωμα 8p21. Τα συμπτώματα εμφανίζονται από τον πρώτο χρόνο της ζωής με καθυστέρηση των σταδίων κινητικής ανάπτυξης. Αργότερα εμφανίζονται γενικευμένη δυστονία, σπαστικότητα, σημεία παρκινσονισμού και προμηνιακές διαταραχές. Οι ασθενείς χάνουν την ικανότητα βάδισης μέσα στον πρώτο χρόνο της ζωής. Δεν αναφέρεται πολυκυτταραιμία, ούτε ηπατική δυσλειτουργία. Στην MRI εγκεφάλου παρατηρείται εναπόθεση μαγγανίου με αυξημένο σήμα στην ωχρά σφαίρα και τις άλλες εγκεφαλικές δομές που προσβάλλονται στην HMNDYT1 [62]. Η θεραπεία επίσης στηρίζεται στη μηνιαία χορήγηση Calcium edetate de sodium. Θα πρέπει να λάβουμε υπόψη το γεγονός ότι τα αποτελέσματα της θεραπείας είναι καλύτερα, όσο νωρίτερα αρχίσει η θεραπεία. Είναι αυτονόητο ότι στα προχωρημένα στάδια έχουν ήδη γίνει στον εγκέφαλο ανεπανόρθωτες βλάβες και το θεραπευτικό όφελος είναι μικρότερο [61, 62].

III. ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ

Ο σίδηρος αποτελεί βασικό στοιχείο απαραίτητο για την παραγωγή ενέργειας, για την μυελίνωση και των μεταβολισμό των φωσφολιπιδίων και τη σύνθεση νευροδιαβιβαστών. Ο όρος Νευροεκφύλιση με συσσώρευση σιδήρου στον εγκέφαλο (Neurodegeneration with brain iron accumulation – NBIA) περιλαμβάνει μία μεγάλη ομάδα ετερογενών νευρολογικών διαταραχών που χαρακτηρίζονται από την συσσώρευση σιδήρου σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου (που απεικονίζεται στην MRI εγκεφάλου). Από τις παθήσεις αυτές δύο οφείλονται σε διαταραχή πρωτεϊνών που συνδέονται άμεσα με τον μεταβολισμό του σιδήρου: η κληρονομική φερριτινοπάθεια και η ασερουλοπλάσμαιναιμία [63]. Οι άλλες Νευροεκφυλίσεις με συσσώρευση σιδήρου στον εγκέφαλο (PKAN, PLAN, FAHN, Kufor-Rakeb, MPAN κ.λπ.) προκαλούνται από μεταλλάξεις

σε γονίδια που δεν εμπλέκονται άμεσα στην μεταβολική οδό του σιδήρου και οφείλονται σε άλλα αίτια (π.χ. διαταραχή μεταβολισμού κηραμιδίων/φωσφολιπιδίων, λυσοσωμικές διαταραχές, κ.λπ.).

1. Νευροφερριτινοπάθεια. Η Νευροφερριτινοπάθεια (ή κληρονομική φερριτινοπάθεια) είναι μια σπάνια γενετική νόσος που κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα και προκαλεί την παθολογική εναπόθεση σιδήρου σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου (ιδίως στα βασικά γάγγλια), λόγω ελαττωματικής λειτουργίας του γονιδίου της ελαφριάς αλυσίδας της φερριτίνης 1 (FTL1) [64]. Τα συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως την 3^η με 5^η δεκαετία της ζωής και περιλαμβάνουν κινητικές διαταραχές όπως δυστονία (80%), ιδίως στα κάτω άκρα, χορεία (70%), στερεοτυπίες και σπανιότερα παρκινσονισμό (10%) [63, 64]. Χαρακτηριστικό κλινικό εύρημα μπορεί να είναι η στοματογεννητική δυστονία (65%) με δήξη γλώσσας (σύμπτωμα που μοιάζει με την χορεία-νευροσκανθοκυττάρωση) [63, 64]. Σε πιο προχωρημένο στάδια εμφανίζονται επιπλέον νοντικές και ψυχιατρικές διαταραχές [65]. Από τον εργαστηριακό έλεγχο, διαπιστώνονται χαμηλά επίπεδα της φερριτίνης του ορού ενώ απεικονιστικά η MRI εγκεφάλου, μέσω των ακολουθιών T2* και SWI, αναδεικνύει εναποθέσεις σιδήρου στα βασικά γάγγλια (κυρίως στην ωχρά σφαίρα και στο κέλυφος) στα αρχικά στάδια της νόσου και αργότερα στον φλοιό του εγκεφάλου, στον οδοντωτό πυρήνα και στην μέλαινα ουσία. Η οριστική διάγνωση γίνεται με γενετικό έλεγχο. Οι θεραπείες που χρησιμοποιήθηκαν για την τροποποίηση των εναποθέσεων του σιδήρου ήταν ανεπιτυχείς [63, 65]. Οι συμπτωματικές θεραπείες (όπως για την δυστονία αντιχολινεργικά, βενζοδιαζεπίνες, μυοχαλαρωτικά, ενέσεις αλβαντικής τοξίνης, για τον παρκινσονισμό λεβοντόπα και για την χορεία και τα τικς σουληπιρίδη και τετραβενάζινη) είχαν ποικίλη αποτελεσματικότητα [63, 65].

2. Ασερουλοπλάσμαιναιμία. Η Ασερουλοπλάσμαιναιμία είναι επίσης μια σπάνια γενετική νόσος κληρονομούμενη με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Η ασερουλοπλάσμαιναιμία είναι μια πρωτεΐνη του πλάσματος που παίζει σημαντικό ρόλο στη μεταφορά του χαλκού αλλήλα και στην είσοδο του σιδήρου στα κύτταρα. Η ελαττωματική λειτουργία της μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη εναπόθεση σιδήρου σε σημαντικά όργανα (όπως ο εγκέφαλος, το ήπαρ, το πάγκρεας, η καρδιά κ.ά.) καθώς και σε διαταραχή της φυσιολογικής αιμοποίησης [66]. Η ηλικία εμφάνισης των συμπτωμάτων είναι συνήθως τα 40-60 χρόνια. Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα κινητικών διαταραχών όπως τρόμο, δυστονία (βλεφαρόσπασμος, προσώπου, αυχενική), χορεία, παρκινσονισμό καθώς και εκδηλώσεις από την παρεγκεφαλίδα (αταξία, δυσαρθρία) ή νοντική διαταραχή [63, 67]. Επιπρόσθετα, συχνή είναι η εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη (συνήθως ινσουλινοεξαρτώμενου), αναιμίας και αμφιβληστροειδοπάθειας.

Τα συνήθη εργαστηριακά ευρήματα είναι νορμόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία, ελαττωμένη σερουπλιασμίνη πλάσματος και αυξημένες τιμές φερριτίνης με χαμηλό κορεσμό τρανσφερίνης [67]. Η MRI εγκεφάλου μέσω των ακοιλουθιών T2* και SWI αναδεικνύει εναποθέσεις σιδήρου στα βασικά γάγγλια, στον οδοντωτό πυρήνα της παρεγκεφαλίδας και στον θάλαμο. Η θεραπεία στηρίζεται στην χορήγηση χηλικών παράγοντων του σιδήρου, που σκοπό έχουν την απομάκρυνση του πλεονάζοντος σιδήρου, χωρίς όμως να βοηθά ιδιαίτερα στην αντιμετώπιση των νευρολογικών εκδηλώσεων. Ενθαρρυντικά αποτελέσματα, σε μεμονωμένες όμως περιπτώσεις, έδειξαν η χορήγηση ψευδαργύρου, τετρακυκλινών καθώς και η χορήγηση ανθρώπινης σερουπλιασμίνης [67].

3. Αιμοχρωμάτωση. Η αιμοχρωμάτωση είναι διαταραχή του μεταβολισμού του σιδήρου που έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση και εναπόθεσή του σε όργανα όπως το ήπαρ, το πάγκρεας, η καρδιά, οι αρθρώσεις και η υπόφυση. Μπορεί να οφείλεται σε γενετικά αίτια (κληρονομική ή ιδιοπαθής) ή να είναι αποτέλεσμα άλλου υποκείμενου αιτίου (δευτεροπαθής) [68].

Η κληρονομική αιμοχρωμάτωση κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και ανάλογα με το γονίδιο που εμπλέκεται μπορεί να ταξινομηθεί σε δύο κατηγορίες: συσχετιζόμενη με το γονίδιο HFE και μη συσχετιζόμενη με το γονίδιο [69]. Στην πρώτη περίπτωση οι μεταλλάξεις C282Y και H63D του γονιδίου HFE συναντώνται στο 87% των περιπτώσεων ενώ στη δεύτερη συχνότερες είναι οι HJV, HAMP, FPN και Tfr2 μεταλλάξεις [66]. Τα συμπτώματα της νόσου εμφανίζονται συνήθως στη μέση ηλικία και αρχικά είναι μη ειδικά περιλαμβανοντας κόπωση, αρθραλγίες και κοιλιακό άλγος. Εν συνεχεία, μπορεί να εμφανιστούν οι βασικές επιπλοκές από τα όργανα στόχος, όπως είναι η κίρρωση ήπατος, το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και αρρυθμίες, οι αρθρίτιδες, ο υπογοναδισμός και η καφεοειδής χρώση του δέρματος [66]. Οι νευρολογικές εκδηλώσεις είναι σπάνιες. Ωστόσο, έχουν περιγραφεί ασθενείς με κληρονομική αιμοχρωμάτωση και παρουσία κινητικών διαταραχών (παρκινσονισμός, χορεία, τρόμος, δυστονία) [70]. Επιπλέον, έχει αναφερθεί η πιθανότητα αυξημένου κινδύνου εμφάνισης πολυνευροπάθειας σε αυτούς τους ασθενείς [71].

Η διάγνωση της αιμοχρωμάτωσης βασίζεται συνήθως στην εύρεση αυξημένων τιμών της φερριτίνης και σιδήρου στον ορό καθώς και του κορεσμού της τρανσφερίνης, ενώ η οριστική διάγνωση γίνεται με γενετικό έλεγχο. Η φλεβοτομία θεωρείται η μοναδική αποδεδειγμένη αποτελεσματική θεραπεία για τη συσσώρευση σιδήρου στον οργανισμό [66].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Parker J N, Parker PM. Hepatic encephalopathy.

ICON Group International, Inc., San Diego Ca, USA, 2004: 1-71.

2. Hinkle-Johnston L, Ferrara JM. Movement disorders in liver disease. In: Movement Disorders in Neurologic and Systemic Disease, Poewe W, Jankovic J (eds.); Cambridge University Press. 2014: 144-171.
3. Schwendimann RN, Minagar A. Liver Disease and Neurology. Continuum 2017;23:762-777.
4. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. Drugs 2019; 79(Suppl 1):5-9.
5. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology 2014; 60: 715-35.
6. Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, Jalan R. Hepatic encephalopathy: a critical current review. Hepatol Int 2018; 12(Suppl 1):135-147.
7. Bajaj JS, Lauridsen M, Tapper EB, Duarte-Rojo A, Rahimi RS, Tandon P, et al. Important Unresolved Questions in the Management of Hepatic Encephalopathy: An ISHEN Consensus. Am J Gastroenterol 2020; 115:989-1002.
8. Agarwal R, Baid R. Asterixis. J Postgrad Med 2016; 62:115-7.
9. Tryc AB, Goldbecker A, Berding G, Rümke S, Afshar K, Shahrezaei GH. Cirrhosis-related Parkinsonism: Prevalence, mechanisms and response to treatments. Journal of Hepatology 2013; 58: 698-705.
10. Butterworth RF. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. Drugs 2019; 79 (Suppl 1):S17-S21.
11. Sousa AL, Salgado P, Alvez JE, Silva S, Ferreira S, Magalhães M. Uncommon Movement Disorders in Chronic Hepatic Disease with Response to Rifaximin. Hyperkinet Mov 2019; 9.
12. Miranda B, Mestre TA, Rodrigues D, Coelho M, Ferreira JJ. A rare cause of orofacial dyskinesias. Parkinsonism Relat Disord 2018;50:122-123.
13. Maccora S, Smorlesi G, Volpes R, Sparacia G, Marrone G, Gruttadauria S, et al. Acute and reversible Pisa syndrome as unusual presentation of portosystemic encephalopathy. Clin Neurol Neurosurg 2020; 196:106040.
14. Sureka B, Bansal K, Patidar Y, Rajesh S, Mukund A, Arora A. Neurologic Manifestations of Chronic Liver Disease and Liver Cirrhosis. Curr Probl Diagn Radiol 2015; 44:449-61.
15. Shin HW, Park HK. Recent Updates on Acquired Hepatocerebral Degeneration. Tremor Other Hyperkinet Mov 2017; 7: 463.
16. Jog MS, Lang AE. Chronic acquired hepatocerebral degeneration: case reports and new insights. Mov Disord 1995; 10:714-22.

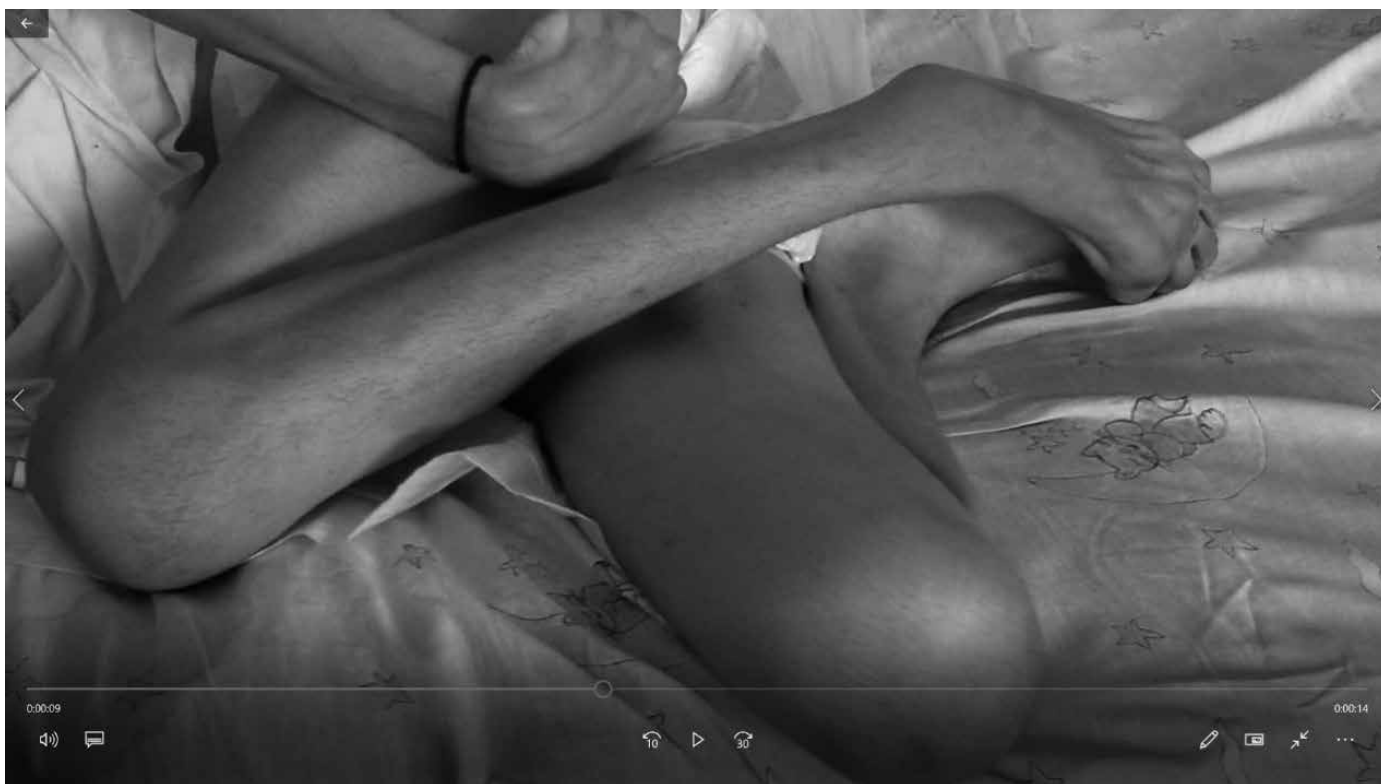
17. Huang FZ, Hou X, Zhou TQ, Chen S. Hepatic encephalopathy coexists with acquired chronic hepatocerebral degeneration. *Neurosciences* 2015; 20:277-9.
18. Filipović Grčić P, Džamonja P, Filipović Grčić A, Dolić K, Matijaca M, Titlić M. Regression of asymmetric upper extremity tremor after liver transplantation in a patient with hepatic encephalopathy: case report. *Acta Clin Croat* 2018; 57:181-186.
19. Malaquias MJ,CM, Ramos C, Ferreira S, Gandara J, Almeida A, Cavaco S, et al. Acquired hepatocerebral degeneration and hepatic encephalopathy: one or two entities? *Eur J Neurol* 2020; 27:2396-2404.
20. Chirchiglia D, Torre AD, Chirchiglia P, Pugliese D, Gabriele D. New-onset extrapyramidal symptoms in hepatic cirrhosis without neuroimaging signs of encephalopathy. *Rev Neurol* 2019; 175:407-409.
21. Fujino MVT, Ciarlariello VB, José da Rocha A, Almeida MD, Barsottini OGP, Pedrosa JL. The cerebellar form of acquired hepatocerebral degeneration: The hepatic ataxia. *Parkinsonism Relat Disord* 2020; 72:72-74.
22. Kim JM, Kim JS, Jeong SH, Kim YK, Kim SE, Kim SH et al. Dopaminergic neuronal integrity in parkinsonism associated with liver cirrhosis. *Neurotoxicology*. 2010;31:351-5.
23. Ferreira CR, Gahl WA. Disorders of metal metabolism. *Transl Sci Rare Dis*. 2017; 2:101-139.
24. Riboldi GM, Frucht SJ. Neurologic manifestations of Systemic disease: Movement Disorders. *Curr Treat Options Neurol* 2021;23:3-22.
25. Qavi AH, Hammad S, Rana AI, Salih M, Shah NH, Dar FS, et al. Reversal of acquired hepatocerebral degeneration with living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2016;22:125-129.
26. Fu KA, DiNorcia J, Sher L, Velani SA, Akhtar S, Kalayjian LA et al. Predictive factors of neurological complications and one-month mortality after liver transplantation. *Front Neurol* 2014;5:275.
27. Rifaie N, Koeppen S, Treckmann JW, Paul A, Saner FH. New-onset Parkinson syndrome after liver transplantation. *Transplantation* 2012 27;94:e56-7.
28. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease 2017. *Lancet* 2020; 395:709-733.
29. Teodoro T, Ferreira J. Movement disorders in renal diseases. In: Poewe W, Jankovic J (eds) *Movement Disorders in Neurologic and Systemic Disease*. Cambridge Univestiy Press 2014;172-188.
30. Baumgaertel M, Kraemer M, Berlit P. Neurological complications of acute and chronic renal disease. In: Biller J, Ferro J (eds). *Handbook of Clinical Neurology. Neurologic Aspects of Systemic Diseases-Part I*. Edinburgh 2014;119:383-393.
31. Bhowmick S, Lang A. Movement disorders and renal diseases. *Movement Disorders and Clinical Practice* 2020;7:763-779.
32. Seifter J, Samuels M. Uremic encephalopathy and other brain disorders associated with renal failure. *Semin Neurol* 2011;31:139-143.
33. Ellul M, Cross T, Lerner A. Asterix. *Pract Neurol* 2016;1-3.
34. Hocker S. Renal disease and neurology. *Continuum* 2017;23:722-743.
35. Dicuonzo F, Di Fede R, Salvati A, Palma M, de Mari M, Baldassarre G et al. Acute extrapyramidal disorder with bilateral reversible basal ganglia lesions in a diabetic uremic patient: diffusion-weighted imaging and spectroscopy findings. *J Neurol Sci* 2010;293:119-121.
36. Raskin N. Neurological complications of renal failure. In: Aminoff M (editor). *Neurology and General Medicine (3rd edition)* Churchill Livingstone, Philadelphia 2001:293-306.
37. Bansal V, Bansal S. Nervous system disorders in dialysis patients. In: Biller J, Ferro J (eds). *Handbook of Clinical Neurology. Neurologic Aspects of Systemic Diseases-Part I*. Elsevier 2014;395-404.
38. Arnold R, Issar T, Krishnan A, Pussell B. Neurological complications in chronic kidney disease. *JRSM Cardiovasc Dis* 2016;5:1-13.
39. da Silva C, da Rocha A, Jeronymo S, Mendes M, Milani F, Maia A et al. A preliminary study revealing a new association in patients undergoing maintenance hemodialysis manganism symptoms and T1 hyperintense changes in the basal ganglia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;28:1474-1479.
40. Vigliani M, Honnorat J, Antoine J, Vitaliani R, Giometto B, Psimaras D et al. Chorea and related movement disorders of paraneoplastic origin: the PNS EuroNetwork experience. *J Neurol* 2011;258:2058-2068.
41. Pedrosa J, Barsottini O, Espay A. Movement disorders in metabolic disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019;19:7.
42. Jakoby N. Electrolyte disorders and the nervous system. *Continuum* 2020;26:632-658.
43. Espay A. Neurologic complications of electrolyte disturbances and acid-base balance. In: Biller J, Ferro J (eds). *Handbook of Clinical Neurology. Neurologic Aspects of Systemic Diseases-Part I*. Edinburgh 2014:365-382.
44. Riggs J. Neurologic manifestations of electrolyte disturbances. *Neurol Clin* 2002;20:227-239.
45. de Souza A. Movement disorders and the osmotic demyelination syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:709-716.
46. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's dis-

- ease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol* 2015;14:103-13.
47. Mulligan C, Bronstein JM. Wilson Disease: An Overview and Approach to Management. *Neurol Clin* 2020; 38:417-432.
 48. Kumar M, Gaharwar U, Paul S, Poojary M, Pandhare K, Scaria V, Binukumar B. WilsonGen a comprehensive clinically annotated genomic variant resource for Wilson's Disease. *Sci Rep* 2020;10:9037.
 49. Sandahl TD, Laursen TL, Munk DE, Vilstrup H, Weiss KH, Ott P. The Prevalence of Wilson's Disease: An Update. *Hepatology* 2020; 71:722-732.
 50. Pfeiffer RF. Wilson Disease. *Continuum* 2016 22:1246-61.
 51. Dusek P, Litwin T, Członkowska A. Neurologic impairment in Wilson disease. *Ann Transl Med* 2019; 7(Suppl 2):S64.
 52. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Review Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003; 23:139-42.
 53. Saroli Palumbo C, Schilsky ML. Clinical practice guidelines in Wilson disease. *Ann Transl Med* 2019;7(Suppl 2):S65.
 54. Poujois A, Sobesky R, Meissner WG, Brunet AS, Broussolle E, Laurencin C, et al. Liver transplantation as a rescue therapy for severe neurologic forms of Wilson disease. *Neurology* 2020, 26;94:e2189-e2202.
 55. Pöhler M, Guttman S, Nadzemova O, Lenders M, Brand E, Zibert A, et al. CRISPR/Cas9-mediated correction of mutated copper transporter ATP7B. *PLoS One* 2020; 15:e0239411.
 56. Bansagi B, Lewis-Smith D, Pal E, Duff J, Griffin H, Pyle A. Phenotypic convergence of Menkes and Wilson disease. *Neurol Genet* 2016; 2:e119.
 57. Tümer Z, Petris M, Zhu S, Mercer J, Bukrinski J, Bilz S, et al. A 37-year-old Menkes disease patient-Residual ATP7A activity and early copper administration as key factors in beneficial treatment. *Clin Genet* 2017; 92:548-553.
 58. Chen P, Bornhorst J, Aschner M. Manganese metabolism in humans. *Front Biosci* 2018;23:1655-1679.
 59. Huang C, Chua NS, Lua CS, Chena RS, Schulzerb M, Calne DB. The natural history of neurological manganism over 18 years. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13: 143-145.
 60. Tuschl K, Clayton PT, Gospe SM Jr, Gulab S, Ibrahim S, Singhi P, et al. Syndrome of hepatic cirrhosis, dystonia, polycythemia, and hypermanganesemia caused by mutations in SLC30A10, a manganese transporter in man. *Am J Hum Genet* 2012; 90:457-66.
 61. Anagianni S, Tuschl K. Genetic Disorders of Manganese Metabolism. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019;19:33.
 62. Tuschl K, Meyer E, Valdivia L E, Zhao N, Dadswell C, Abdul-Sada A, et al. Mutations in SLC39A14 disrupt manganese homeostasis and cause childhood-onset parkinsonism-dystonia. *Nature Commun* 2016;7:11601.
 63. Dusek P, Jankovic J, Weidong Le. Iron dysregulation in movement disorders. *Neurobiol Dis* 2012;46:11-12.
 64. Curtis A, Fey C, Morris C, Bindoff L, Ince P, Chinney P et al. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nat Genet* 2001;28:350-354.
 65. Kumar N, Rizek P, Jog M. Neuroferritinopathy: pathophysiology, presentation, differential diagnosis and management. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)* 2016;6:355.
 66. Corradini E, Buzzetti E, Pietrangelo A. Genetic iron overload disorders. *Mol Aspects Med* 2020;75:100896.
 67. Marchi G, Busti F, Zidanes A, Castagna A, Girelli D. Aceruloplasminemia: a severe neurodegenerative disorder deserving an early diagnosis. *Front Neurosci* 2019;13:325.
 68. Franchini M, Veneri D. Hereditary hemochromatosis. *Hematology* 2005;10:145-149.
 69. Palmer C, Vishnu P, Sanchez W, Aqel B, Riegert-Johnson D, Seaman L et al. Diagnosis and management of genetic iron overload disorders. *J Gen Inter Med* 2018;33:2230-2236.
 70. Kumar N, Rizek P, Sadikovic B, Adams P, Jog M. Movement disorders associated with hemochromatosis. *Can J Neurol Sci* 2016;43:801-808.
 71. Woothuis S, van Deursen C, te Lintelo M, Roze-man C, Beckman R. Neuromuscular manifestations in hereditary hemochromatosis. *J Neurol* 2010;257:1465-1472.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Ασθενής ηλικίας 17 ετών παρουσίασε αύξηση τρανσαμινασών, παράταση του INR και αναιμία, που διαπιστώθηκαν σε εργαστηριακό έλεγχο για διερεύνηση εμμυνορρυσιακών διαταραχών. Χορηγήθηκε

ορμονική θεραπεία για αποκατάσταση της εμμήνου ρύσεως και δεν έγινε περαιτέρω διερεύνηση της ηπατικής λειτουργίας. Τρεις μήνες μετά παρουσίασε συμπεριφορικές διαταραχές με αντικοινωνική συμπεριφορά, διαταραχή προσοχής και ύπνου. Τρεις μήνες αργότερα

Εικόνα 1.

επιδεινώθηκαν οι συμπεριφορικές διαταραχές και προστέθηκε νευρολογική σημειολογία με τρόμο και δυσχέρεια βάδισης. Προκειμένου να αντιμετωπιστούν τα ψυχιατρικά συμπτώματα χορηγήθηκαν νευροληπτικά, αντικαταθλιπτικά και βενζοδιαζεπίνες. Η κατάσταση της ασθενούς, κυρίως στα πλαίσια της κίνησης, συνέχισε να επιδεινώνεται και 3 μήνες μετά έχασε την ικανότητα βάδισης και παρουσίασε δυσκολία στην ομιλία και τη σίτιση. Εισήχθη αρχικά σε ψυχιατρική κλινική για διερεύνηση πιθανής αντίδρασης μετατροπής. Με τη συνδρομή νευρολόγου υπεβλήθη σε MRI, η οποία ανέδειξε συμμετρικές, αμφοτερόπλευρες, υψηλού σήματος βλάβες στον κερκοφόρο και το φακοειδή πυρήνα στην T2 και FLAIR ακολουθία, μαζί με εστίες υψηλού σήματος στους θαλάμους, το μεσεγκέφαλο και τη γέφυρα. Στην ωχρά σφαίρα παρατηρήθηκε αύξηση του σήματος στην T1 ακολουθία. Η κλινική

εικόνα και τα ευρήματα της MRI ήταν ύποπτα για νόσο του Wilson και ο περαιτέρω έλεγχος, που έδειξε χαμηλό επίπεδο σερουλοπλασμίνης στο αίμα (12mg/dL), αυξημένο επίπεδο χαλκού στα ούρα 24ώρου (195 $\mu\text{g}/24\text{h}$), δακτύλιο Kayser-Fleisher, ηπατικές διαταραχές κίρρωτικού τύπου, επιβεβαίωσαν τη διάγνωση της νόσου Wilson. Η ασθενής τη στιγμή της διάγνωσης παρουσίαζε βαριά γενικευμένη δυστονία με μόνιμη παραμόρφωση του προσώπου, του κορμού και άκρων (εικόνα 1), πλήρη αδυναμία ομιλίας και σίτισης. Υποβλήθηκε σε αγωγή με τριεντίνη, διϋδρικό οξικό ψευδάργυρο και συμπτωματική αγωγή για τη δυστονία (αντιχολινεργικά και βενζοδιαζεπίνες). Η κατάσταση της σταθεροποιήθηκε αρχικά και κατόπιν βελτιώθηκε, αλλά η ασθενής σήμερα, 2 χρόνια μετά τη διάγνωση δεν ανέκτησε ακόμη τη δυνατότητα ανεξάρτητης κίνησης.