

MANIFESTIMET EKSTRAHEPATIKE TË SËMUNDJES WILSON NË VENDIN TONË

Prof. JOSIF E. ADHAMI, PASKAL CULLUFI*

Summary

EXTRAHEPATIC MANIFESTATION OF WILSON'S DISEASE

A total of 40 cases of Wilson's disease diagnosed by us, showed an incidence rate of 1:75000 and a prevalence rate of 1:148000. There was an occurrence of neurological symptoms in 24 (60%) patients: tremor 95.8%, dysarthria 91.7%, hypohidrosis 66.7% and less often hypomimia and muscular hypertony, in addition to unique cases with saltatory gait, steppage gait, and torticollis. There was an obvious occurrence of neurological signs during their second decade of life (15.5 \pm 4.02 years) which followed hepatic signs ($p < 0.01$). There were 9 cases (37.5%) with nervous disorders as the first manifestation of disease. Sensory troubles were confirmed by the presence of headache in three patients. There was evidence of psychiatric signs in 27.5% of patients: dementia in all cases, but emotional, personality and behavior troubles were less frequent. The Kayser-Fleischer ring was present in 100% of cases with neurological signs and in 37.9% of those with hepatic signs only. Six patients developed haemolytic anemia, two osteoporosis, two presented arthralgia and two others retarded puberty. There were two cases with involvement of the parotid gland with pain, bilateral hypertrophy and hypersalivation. There was a regression of parotidian signs after the administration of D-Penicillamin.

Sëmundja Wilson (SW) është një çrregullim gjenetik i metabolizmit të bakrit që karakterizohet nga depozitimi i tij në mëlçi, sistemin nervor, veshkat, sytë etj.

Sëmundja transmetohet sipas tipit recesiv autosomik. Geni përgjegjës për sëmundjen është i vendosur në krahun e gjatë të kromozomit 13 (1). Ai është një ATPazë bakër-transportues analog me genin e sëmundjes Menkes (2).

Mendohet se dy janë shkaqet e grumbullimit të bakrit në indet:

1. Pakësimi i eliminimit të bakrit në anën e rrugëve biliare.

2. Ulja e theksuar e inkorporimit të bakrit në apoceruloplazminë (3,4) të cilat mund të vijnë për shkak të një defekti në nivelin "messenger-RNA production" (5).

Sipas Epstein dhe Sherlock (6) baza e sëmundjes është në genin e kontrollit dhe si pasojë, metabolizmi i bakrit në të rritur bëhet me të njëjtën rrugë si në fetus ose në të porsalindur.

Qëllimi i studimit është të analizojë manifestimet klinike ekstrahepatike të të sëmurëve me sindromën Wilson.

Materiali, metodat, rezultatet dhe diskutimi

Të dhënat që ne kemi mundur të mbledhim përfshijnë 40 të sëmurë: 24 meshkuj dhe 16 femra sipas raportit 3 : 2. Incidenca ka qenë 1:75000 dhe prevalenca 1: 148000 banorë (7).

Diagnoza u përcaktua midis moshave 4,5 dhe 56 vjeç (mosha mesatare 18.8 ± 8.47), por 65% e rasteve u diagnostikuan në dekatën e dytë dhe të tretë të jetës. Prekjen e sistemit nervor e kemi konstatuar në 24 nga 40 të sëmurët e studiuar, ose në 60% të rasteve (7). Kurse një autor tjetër (8) ka konstatuar se nga 24 të sëmurët e analizuar, në kohën e vënies së diagnozës vetëm 6 ose 25% paraqitnin shenja neurologjike të lehta. Kjo është e kuptueshme, sepse sa më e gjatë të jetë koha e ndjekjes së të sëmurëve aq më të shumta do të jenë edhe shenjat e prekjes të sistemit nervor. Për këtë mjafton të kujtojmë se në një punim të botuar në vitin 1991 (9) ne gjetëm se po në këtë kontigjent prej 40 të sëmurësh, sistemi nervor ishte prekur në 21 veta ose 52.5%. Dëmtimi i sistemit nervor zakonisht shfaqet në dy forma klinike:

1. Pseudosklerotike ku tremori përbën shenjë madhore.
2. Distonike ose klasike që karakterizohet nga hipertonja dhe kontraktura muskulare. Megjithatë,

* Dërguar në Redaksi më 26 Dhjetor 1995, miratuar për botim në 20 janar 1996.

Nga Shërbimi i Gastrohepatologjisë i Qendrës Spitalore Universitare, Tiranë (J.DH., P.C).

Adresa për letërkëmbim J. Adhami, Shërbimi i Gastrohepatologjisë i Qendrës Spitalore Universitare, Tiranë

pothuajse në çdo të sëmurë, shenjat pseudo-sklerotike gërshetohen me ato distonike.

Nga të dhënat tona duket qartë se shenjat nervore janë shfaqur gjatë dekadës së dytë të jetës (15.5 ± 4.02 vjeç) dhe pasojnë shenjat hepatike ($p < 0.01$). Megjithatë, në 9 të sëmurë (37.5%), shenjat nervore përbënin manifestimin e parë të sëmundjes. Prej këtyre të fundit, në 4 raste tremori ishte shenja e parë e sëmundjes, në dy ishte hipersalivacioni, në dy të tjerë dizartria, kurse në një të fundit dhimbja e kokës.

Autorë të tjerë (5,10,11), po ashtu kanë përshkruar disa raste ku shenjat neurologjike ishin shfaqur para atyre hepatike.

Në 15 të sëmurë të tjerë ne gjetëm se dëmtimet e sistemit nervor kishin filluar me një ose dy shenja neurologjike. Shenjat më të shpeshta të dëmtimit të këtij sistemi kanë qenë: tremori në 23 të sëmurë (95.8%), dizartria në 22 të sëmurë (91.7%) dhe hipersalivacioni në 16 të sëmurë (66.7%) dhe më rrallë hipomimia dhe hipertonia muskulare. Në 6 raste (26.1%) ishte fjala për tremor qetësie me lëvizje të rregullta, të imta dhe ritmike të duarve apo gishtërinjve të tyre, kurse në 17 veta (73.9%) tremori ishte intencional, që shfaqej kur i sëmuri përpigjej të kryej ndonjë veprim si p.sh. të shkruaj, të hajë, të vishej etj. Ky tremor theksohet më tepër gjatë emocioneve, në prani të personave të tjerë dhe mund të prekë edhe kokën, trupin, nifullën e poshtëme ose gjuhën. Si pasojë e tremorit dhe hipertonisë muskulore, dhjetë nga të sëmurët tanë (41.7%) paraqitnin çrregullim të bukurshkrimit, që në një rast përbënte shenjën e parë të sëmundjes. Kjo është arsyeja që shpeshherë mësuesit janë të parët ata që vënë në dukje fillimin e sëmundjes. Në 9 pacientë (37.5%) të rasteve u vunë re lëvizje korreolatoze të duarve, të cilat në dy të sëmurë (8.3%) ishin të gjeneralizuara. Çrregullimet e të folurit, kur shoqërohen me hipertoni muskulore dhe/ose kontraktim të muskujve mandibularë, nuk e lejojnë të sëmurin të flasë. Në tre raste dizartria ishte shenja e parë e dëmtimeve neurologjike. Çrregullimet e të folurit shoqëroheshin me hipersalivacion.

Shtatë (29.17%) nga të sëmurët tanë me dëmtime neurologjike paraqitnin disfagji, e cila ishte shfaqur 3 – 7 vjet pas fillimit të sëmundjes.

Me 11 pacientë (45.8%) u vu në dukje ataksi, kurse më rrallë mistagmus, grimasa, Babinski pozitiv uni ose bilateral dhe në raste të veçanta ecje stepante, torticollis etj.

Polimorfizmi klinik, veçanërisht në të rritur e bën të vështirë diagnozën diferenciale me sëmundjen e Parkinsonit ose sklerozën e diseminuar (12). Në sëmundjen Wilson sfera sensorë dëmtohet shumë rrallë. Tre të sëmurë kanë pasur turbullime sensorë në formë dhimbjesh koke, të cilat nuk mund të shpjegoheshin me shkaqe të tjera. Në sëmundjen Wilson, gjatë stadeve të ndryshme të procesit patologjik, mund të shfaqen çrregullime mendore.

Beart A.W. (cituar nga 13) beson se çrregullimet emocionale dhe mendore tek të sëmurët me sëmundje Wilson janë rezultat i veprimit të drejtpërdrejtë toksik

të depozitimit të bakrit në qendrat cerebrale të pacientëve kundrejt efekteve somatike (veçanërisht neurologjike) të toksikozës nga bakri. Tani për tani është e pamundur të përcaktohet rëndësia relative e të dy faktorëve në një pacient të veçantë. Megjithëse tepria (ekcesi) e bakrit është e pranishme në të gjithë pjesët e trurit, karakteri selektiv i dukurive psikike të sëmundjes Wilson, sikurse ai i aytre neurologjike, tregojnë se disa zona të funksioneve të sistemit nervor qendror janë më të ndjeshme kundrejt toksikacitetit të bakrit, sesa të tjerat. Çrregullimet e sjelljes p.sh., janë shumë të zakonshme dhe deri në një farë shkalle të shoqëruara me çrregullime të lobit frontal. Megjithatë fenomenet agnostike, apraksike dhe afazike janë deri diku të jashtëzakonshme në sëmundjen Wilson, megjithëse atje duket se nuk ka diferenca sinjifikative në koncentrimin e bakrit në lobet parietalë, temporalë dhe oksipitalë (ku besohet se rregullohen këto funksione) nga ato të lobit frontal (13).

Në studimin tonë, çrregullimet e sferës mendore u takuan në 11 të sëmurë (27.5%) dhe moshë e tyre luhatej nga 11-35 vjeç (mosha mesatare ishte 18.1 ± 6.94) v/s një moshë të afërt me atë të të sëmurëve me çrregullime neurologjike që është 16.79 ± 5.16 ($p > 0.05$), por shumë më e madhe se ajo e pacientëve me shenja hepatike: 14.4 ± 3.06 ($p < 0.01$).

Çrregullimet mendore gjatë sëmundjes Wilson janë të shumta. Sindroma më e shpeshtë është demenca, të cilën ne e gjetëm në të gjithë të sëmurët me çrregullime të tilla. Rënia e kapacitetit intelektual me nota të këqia në shkollë, gjykime të varfëra dhe sipërfaqësore karakterizojnë demencën. Në dy raste ajo ishte aq e theksuar sa ne nuk mund të komunikojmë fare me të sëmurët. Në një rast tjetër pacienti nuk mund të orientohej në hapësirë dhe kohë. Në përgjigje të pyetjeve tona ai vetëm buzëqeshte dhe fytyra e tij merrte një pamje idioti. Gjashtë nga të sëmurët tanë (54.5%) paraqitnin çrregullime emocionale, të cilat manifestoheshin me qeshje të pamotivuara dhe spontane, që disa herë japin përshtypjen e një britme inspiratore karakteristike për sëmundjen Wilson. Disa të tjerë janë shumë emotivë, të lëvizshëm, me emocione të paqëndrueshme: ata qeshin aq shumë sa mundin. Në disa raste ata janë shumë euforikë, optimistë, shumë të lumtur, të papërqëndruar deri në një gjendje hipomaniakale të vërtetë.

Sindroma tjetër që ndeshet përfaqësohet nga çrregullimet e sjelljes, e cila u gjet në katër pacientë (36.4%) dhe manifestohet me sjellje ekscentrike, shumë të çuditshme, herë tjetër puerile, impulsive dhe me kriza violente. Tre nga të sëmurët tanë paraqitnin turbullime të personalitetit, kurse një delir madhështie.

Edhe lëvizjet e vullnetshme mund të pësojnë çrregullime gjatë sëmundjes Wilson, siç e pamë në dy nga të sëmurët tanë. Ndërsa njëri prej tyre paraqiste një gjendje stupori dhe ndenji tri ditë pa lëvizur, tjetri vazhdonte lëvizjet dhe kohë pas kohe i shfaqeshin lëvizje psikomotorë: gjithmonë në lëvizje, bërtiste me zë të fortë, përplaste këmbët, nuk desh t'i afrohej asnjëri pranë, dhe nuk dëshironte të komunikonte me të tjerët. Kështu simptomat psikologjike mund të jenë shenjat e para të

sëmundjes Wilson, ashtu siç ndodhi me një nga të sëmurët tanë.

Si rezultat i depozitimit të bakrit në kornea, formohet unaza Kayser – Fleischer e cila megjithëse nuk është patognomonike, ajo është një tregues shumë specifik i sëmundjes Wilson.

Në kemi gjetur në 30 (75%) të të sëmurëve tanë. Unaza Kayser – Fleischer u takua në 100% të rasteve me simptoma dhe në 37.9% të atyre që paraqitnin vetëm shenja hepatike. Fëmija me moshë më të vogël tek e cila u gjet unaza ishte 8 vjeç. Kjo përkon edhe me të dhënat e Dankes D. (14). Zvogëlimi ose zhdukja e unazës Kayser-Fleischer është një shenjë e zhvendosjes së bakrit nga indet (15).

Në gjashtë nga të sëmurët tanë ne vërejtëm shenjat e një hemolize akute të shoqëruar me anemi sekondare jo ferrideficitare, Coombs negative. Hemoliza mendohet të jetë shkaktuar nga çlirimi i përnjëhershëm i joneve të hekurit prej mëlçisë dhe hyrja e tyre në sasi të madhe në gjak, që siç dihet janë shumë toksike për eritrocitet pasi dëmtojnë proceset oksidative të tyre (16). Ky fenomen ngjet sipas të dhënave të Deiss (17), në stadin e dytë të sëmundjes kur bakri gjendet interlisosomal.

Shenja të tjera ekstrahepatike që ne kemi takuar në të sëmurët tanë janë: osteoporoza, artralgjitë dhe vonesa e pubertetit (për çdo simptomë nga dy raste).

Një dëmtim tjetër nga sëmundja Wilson që ne nuk e kemi gjetur në literaturën e konsultuar, ishte prekje e gjendrave karotide. Këtë e vumë re në dy raste, ku manifestohet me dhimbje hipertrofi bilaterale të gjendrave, dhe hipersalivacion. Pas mjekimit me D-Penicilaminë shenjat e mësipërme regreduan. Sipas mendimit tonë, këto shenja duhet t'i detyrohen

grumbullimit të bakrit në këto gjendrra. Autorë të tjerë (18) kanë përshkruar dëmtime të tilla në gjendrrat paratiroide.

Përfundime

1. Nga shenjat ekstrahepatike të sëmundjes Wilson çrregullimet neurologjike janë më të shpeshta duke zënë 60% të të gjitha rasteve të studiuara. Ato vijnë pas shenjave hepatike ($p < 0.01$) dhe 65% e të sëmurëve me shenja neurologjike u diagnostikuan në dekatën e dytë dhe të tretë të jetës.

2. Shenjat neurologjike më të shpeshta janë tremori, dizartria dhe hipersalivacioni përkatësisht me 95.8%, 91.7% dhe 66.7% të rasteve, kurse më rrallë hipomimia dhe hipertonia muskulore.

3. Sipas të dhënave tona çrregullimet psikologjike janë shumë më të rralla se ato neurologjike (27.5% të rasteve), por në raport me moshën kur ato shfaqen ndryshimet e gjetura nuk janë sinjifikative ($p > 0.05$).

4. Në të sëmurët me çrregullime nervore sindroma më e shpeshtë është demenca (100%), pastaj çrregullimet emocionale (54.5%) dhe më rrallë ato të sjelljes (36.4%)

5. Unaza e Kayser-Fleischer, megjithëse nuk është patognomonike ajo është një indeks shumë specifik, veçanërisht në të sëmurët me shenja neurologjike kjo shenjë është gjetur në 100% të rasteve me çrregullime nerovre dhe është më pak e përhapur me ata që kanë vetëm shenja hepatike (37.9%).

6. Dëmtimi i gjendrave parotide gjatë sëmundjes Wilson në dy nga të sëmurët tanë dhe regredimi i simptomave që lidheshin me këtë dëmtim gjatë përdorimit të D-Penicilaminës, sugjeron se shkaktimi i dëmtimeve i detyrohet sëmundjes bazë.

BIBLIOGRAFIA

1. Mc Kusick V.: Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). In: "Mendelian inheritance in Man". Baltimore, 1988; 1233-1235.
2. Tanzi RE., Petrukhin K., Chernov J., Pellequer JL.: The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. Nature Genetics 993,5,4:344-350.
3. Mankes John M.: Disorders of mental metabolism, Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). In: "Textbook of Child Neurology". Philadelphia, 1985 :86-90.
4. Guérin J., Meyer Ph.: La maladie de Wilson. La vie medicale 1988,1 :31-34.
5. Oski Frank: Wilson's disease. In: "Principles and practice of Pediatrics". Philadelphia, 1990:1760-1761.
6. Epstein O., Sherlock S.: Is Wilson's disease caused by a controller gene mutation, resulting in perpetuation of the fetal mode of copper metabolism in childhood? Lancet, 1981, I:303-305.
7. Adhami JE., Cullufi P.: Wilson's disease in Albania. Panminerv Medica, 1995;37,1:18-21.
8. Ignatova TM.: Hepatic Wilson's disease (A clinical analysis of twenty four patients) X International Congress of Liver Diseases: Acute and chronic Liver Diseases: Molecular Biology and Clinics; Basel, October 19-21, 1995; Falk Symposium 87 : 273.
9. Adhami JE., Cullufi P.: Dëmtimet e sistemit nervor në sëmundjen Wilson (Degjenerimi hepatolenticular). Revista Mjekësore, 1991;1 :46-52.
10. Cartwright G.E.: Diagnosis of treatable Wilson's Disease. New England J. of Med. 1978; 298:1347-1349.
11. Pançev T., Radivenka A.: Bolest na Wilson – konovalov. In: "Gastroenterologija v detskata vozrast". Sofija, 1988 :333-339.
12. Adhami J.E.: Mbi disa veçori klinike dhe të dhëna terapeutike në cirrozën Wilson. Revista Mjekësore, 1985; 5: 33-38.
13. Scheinberg I.H., Sternlieb I.: Wilson's disease. Philadelphia, 1984: 78.
14. Danks D.M.: Disorders of copper transport. In: Stanburg J.B. "The metabolic basis of inherited

- disease". New York, 1989: 1411-1429.
15. Sternlieb J., Scheinberg J.H.: *Maladie de Wilson*. In: "Hepatologie clinique". Ed : "Benhamou J-P, Bircher J, McIntyre N, Rizzeto M, Rodes J. Paris, Flammarion, 1993: 945-948.
 16. Roche – Sicot J, Benhamou J-P.: Acute intravascular hemolysis and acute liver failure associate as a first manifestation of Wilson's Disease. *Ann.Int.Med*, 1977;86:301-306.
 17. Deiss A., Lunch RE., Lee GR, Cartwright GE.: Long term therapy of Wilson's disease. *Ann Intern Med*, 1971;75:57-65.
 18. Carpenter Th.: Hypoparathyroidism in W.Disease. *New Engl.J.Med.*, 1983;309 : 873-877.