



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΘΕΜΑ
ΝΟΣΟΣ WILSON ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ

ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ

ΖΑΧΑΡΙΑΔΟΥ ANNA

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

ΚΑΚΑΪΔΗ ΒΑΡΒΑΡΑ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ – 2022

ΝΟΣΟΣ WILSON ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ

Ζαχαριάδου Άννα

AM:1038

Φοιτήτρια Η' Εξαμήνου Τμήματος Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου
Ιωαννίνων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η νόσος Wilson είναι μία σπάνια αυτοσωματική υπολειπόμενα κληρονομούμενη νόσος του μεταβολισμού. Στην ουσία η αύξηση του χαλκού που δε μεταβολίζεται από το ήπαρ στον οργανισμό γίνεται τοξική εώς θανατηφόρα.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας ανασκοπικής μελέτης είναι η διερεύνηση των ασθενών με νόσο Wilson με στόχο την ορθή χρήση των νοσηλευτικών παρεμβάσεων σε αυτές τις καταστάσεις.

Υλικό- Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed και Google Scholar και την έντυπη ελληνική και ξενόγλωσση βιβλιογραφία της βιβλιοθήκης του τμήματος. Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν επιλεγμένα άρθρα δημοσιευμένα κατά κύριο λόγο τα τελευταία έτη. Λέξεις που χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμούς κατά την αναζήτηση ήταν «ήπαρ», «Νόσος Wilson», «Wilson disease», «patients», «nurse», «child», «caregiver», «hepatolenticular degeneration».

Συμπεράσματα: Όντας μια νόσος με πολλές μεταλλάξεις που ακόμα δεν έχουν καταγραφεί όλες, η διάγνωση και θεραπεία καθίσταται δύσκολη με το νοσηλευτή να παρέχει συγκεκριμένες παρεμβάσεις για την ανακούφιση και τη βελτίωση του ασθενή.

ABSTRACT

Introduction: Wilson disease is a rare autosomal recessive inherited metabolic disease. In essence, the increase in copper which is not metabolized by the liver in the body becomes toxic to fatal.

Objective: The purpose of this review study is to investigate patients with Wilson disease with aim of proper use of nursing interventions in these conditions.

Material- Method: A review of international literature in the electronic databases PubMed and Google Scholar, and the printed Greek and foreign language bibliography of the library of the department. The study material consisted of selected articles published mainly in recent years. Keywords used in search terms were «ήπαρ», «Νόσος Wilson», «Wilson disease», «patients», «nurse» , «child», «caregiver», «hepatolenticular degeneration».

Conclusions: Being a disease with many mutations tha have not yet been all recorded, diagnosis and treatment become difficult with the nurse providing specific interventions to relieve and improve the patient.

Πίνακας περιεχομένων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο - ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΝΟΣΟΥ WILSON	8
1.1. ΟΡΙΣΜΟΣ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	8
1.2. ΑΝΑΤΟΜΙΑ	8
1.3. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	9
1.4. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ	10
1.5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	11
1.6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ	11
1.7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο – ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ.....	14
2.1. ΡΟΛΟΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	14
2.2. ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ.....	14
2.3. ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ – ΣΧΕΔΙΟ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο – ΝΕΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	18
3.1 Geographic distribution of ATP7B mutations in Wilson disease	18
3.2 Mutation analysis of Wilson disease in the Spanish population -- identification of a prevalent substitution and eight novel mutations in the ATP7B gene	19
3.3 The dilemma to diagnose Wilson Disease by Genetic Testing Alone	21
3.4 Wilson Disease in Children: Analysis of 57 Cases	22
3.5 Nutritional Status and Body Composition in Wilson Disease: A Cross-Sectional Study from China	24
3.6 Therapeutic Strategies in Wilson Disease: Pathophysiology and Mode of Action	26
3.7 Wilson’s Disease: Facing the Challenge of Diagnosing a Rare Disease.....	27
3.8 Wilson Disease: Description of 282 Patients Evaluated Over 3 Decades	28
3.9 Wilson Disease: High Prevalence in a Mountaineous Area of Crete	30
3.10 Wilson’s Disease: Diagnosis of Wilson’s Disease in Ethiopian Young Sisters	32

3.11	Mental Health, Cognitive, and Neuropsychiatric Needs in Children and Young People with Wilson Disease	33
3.12	Altered Diversity and Composition of Gut Microbiota in Wilson’s Disease .	35
3.13	Classification and Differential Diagnosis of Wilson’s Disease	37
3.14	The Analysis on The Mental Status of Patients with Hepatolenticular Degeneration	38
3.15	Predictors of Caregiver Burden in Patients with Neurologic Wilson Disease	39
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ^ο - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	42
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	43

Εισαγωγή

Η νόσος Wilson είναι μία σπάνια ασθένεια η οποία εντοπίστηκε και ερευνήθηκε πρώτη φορά το 1912 από τον Βρετανό νευρολόγο Samuel Alexander Kinnier Wilson από όπου και πήρε την ονομασία της. Οι διαταραχές που προκαλεί εντοπίζονται στον εγκέφαλο, το νευρικό σύστημα και το συκώτι. Η νόσος οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου ATP7B όπου το χρωμόσωμα 13 μεταφέρει το χαλκό από τα ηπατοκύτταρα (Rosencrantz & Schilsky, 2011). Στην νόσο δε μεταβολίζεται ο χαλκός με αποτέλεσμα τη σταδιακή του συσσώρευση στον οργανισμό, καθιστώντας τον έτσι τοξικό. Καθότι η συμπτωματολογία ποικίλει και άλλες φορές απουσιάζει, η διάγνωση της νόσου είναι αρκετά δύσκολη διαδικασία. Η θεραπεία είναι μακροχρόνια με ορισμένες παρενέργειες, διαφορετικές ανάλογα με το τύπο της μετάλλαξης και τον ασθενή που τις φέρει. Η αποτελεσματικότερη λύση είναι μεταμόσχευση ήπατος που ενδείκνυται σε βαριές καταστάσεις και προχωρημένα επίπεδα της νόσου. Αν δε θεραπευτεί η νόσος Wilson η θανατηφόρα έκβαση είναι μονόδρομος (Lo & Bandmann, 2017).

Κεφάλαιο 1° : ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΝΟΣΟΥ WILSON

1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ-ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η νόσος Wilson ή ηπατοφακοειδής εκφύλιση είναι μια αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή με επίπτωση 1:200.000 άτομα. Οφείλεται σε αυξημένη συσσώρευση χαλκού σε όργανα του ανθρώπου, κυρίως στο ήπαρ και στο ΚΝΣ, λόγω αυξημένης παρουσίας του στο κυκλοφορικό σύστημα. Συνήθως κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο. Η βασική γενετική ανωμαλία αφορά την ελαττωμένης σύνθεσης σερουλοπλασμίνης, μίας δεσμευτικής πρωτεΐνης χαλκού, και την παθολογική απέκκριση του χαλκού στη χολή. Το παθολογικό γονίδιο της νόσου βρίσκεται στο χρωμόσωμα 13 και ειδικότερα στο γονίδιο έκφρασης πρωτεΐνης λεγόμενη ATP7B. Έχουν καταγραφεί πάνω από 200 μεταλλάξεις του γονιδίου που οδηγούν σε νόσο με διαφορετική βαρύτητα και έκφραση (Βλαχογιαννόπουλος & Τζιούφας, 2018; Lissauer & Clayden, 2012).

Ένα γονίδιο ή μία γενετική νόσος θεωρείται ως υπολειπόμενη όταν απαιτούνται δύο αντίγραφα ανώμαλων γονιδίων προκειμένου να εκδηλωθεί η νόσος. Οι αυτοσωμικές υπολειπόμενες νόσοι συνιστούν το αποτέλεσμα ανωμαλίας σε ένα γονίδιο οποιουδήποτε από τα 22 αυτοσωμικό χρωμοσώματα. Ένα άτομο κληρονομεί μία υπολειπόμενη νόσο όταν έχει το ένα μεταλλαγμένο γονίδιο από τη μητέρα και το άλλο από το πατέρα του. Συνήθως κανένας από τους γονείς δε πάσχει, επομένως, καθένας από τους γονείς θα πρέπει να φέρει στο ένα χρωμόσωμα ένα μεταλλαγμένο γονίδιο και στο άλλο χρωμόσωμα του ζεύγους ένα φυσιολογικό γονίδιο. Οι γονείς αυτοί αποκαλούνται φορείς της συγκεκριμένης νόσου και συνήθως δεν εκδηλώνουν σημεία και συμπτώματα αυτής (LeMone, P., et al, 2014).

1.2 ANATOMIA

Το ήπαρ ή αλλιώς συκώτι βρίσκεται κυρίως στη δεξιά πλευρά του κορμού κάτω από το δεξιό θόλο του διαφράγματος και σχεδόν ακουμπάει και ακολουθεί τη πορεία του δεξιού πλευρικού τόξου. Αυτό το όργανο είναι ένα καστανοκόκκινο ενδοπεριτοναϊκό όργανο που καλύπτεται πλήρως από περισπλάγγνιο περιτόναιο που του δίνει μία λεία και γυαλιστερή εμφάνιση με βάρος περίπου 1500 γραμμάρια. Προσφύεται στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα, στο δωδεκαδάκτυλο και στο ελάσσον τόξο του στομάχου μέσω των αντίστοιχων περιτόναιων και

συνδέσμων. Χωρίζεται στη κυρτή διαφραγματική επιφάνεια και τη σπλαχνική επιφάνεια (Moore, et al., 2016; Platzer, et al, 2011).

Το ήπαρ περιβάλλεται από μία ινώδη κάψα η οποία συνοδεύει τα ηπατικά αγγεία σχηματίζοντας ένα υποστηρικτικό δίκτυο συνδετικού ιστού στο εσωτερικό του οργάνου γνωστό ως κάψα του Glisson. Ανάμεσα από το συνδετικό υπόστρωμα βρίσκονται τα ηπατοκύτταρα, τα επιθηλιακά κύτταρα του ήπατος, και όλα αυτά μαζί σχηματίζουν τα ηπατικά λόβια δηλαδή τις αρχιτεκτονικές δομικές μονάδες αυτού. (Platzer, et al, 2011).

Μεταξύ των πολλών μεταβολικών δραστηριοτήτων του, αποθηκεύει γλυκογόνο και εκκρίνει χολή, ένα καστανοκίτρινο ή πράσινο υγρό που συντελεί στη γαλακτοματοποίηση του λίπους. Όλα τα θρεπτικά συστατικά που απορροφούνται από το πεπτικό σωλήνα οδηγούνται πρώτα στο ήπαρ μέσω του πυλαίου φλεβικού συστήματος. Η χολή φέρεται από το ήπαρ μέσω των χοληφόρων πόρων, δεξιού και αριστερού ηπατικού πόρου, οι οποίοι ενώνονται και σχηματίζουν τον κοινό ηπατικό πόρο, ο οποίος ενώνεται με τον κυστικό πόρο και σχηματίζει τον κοινό χοληδόχο πόρο. Η χολή παράγεται συνεχώς, όμως μεταξύ των γευμάτων συσσωρεύεται και αποθηκεύεται μέσα στη χοληδόχο κύστη η οποία συμπυκνώνει τη χολή μέσω της απορρόφησης ύδατος και αλάτων. Όταν η τροφή φτάνει στο δωδεκαδάκτυλο η χοληδόχος κύστη αποστέλλει εκεί συμπυκνωμένη χολή μέσω των χοληφόρων πόρων (Moore, et al., 2016).

Υπό χαμηλή μεγέθυνση, ο φυσιολογικός ηπατικός ιστός παρουσιάζει ένα πρότυπο ηπατικών λοβίων εξαγωνικού σχήματος. Κάθε λόβιο έχει μία κεντρική φλέβα που πορεύεται διαμέσου του κέντρου από την οποία κολποειδή, δηλαδή μεγάλα τριχοειδή, και σειρές ηπατοκυττάρων ακτινοβολούν προς μια νοητή περίμετρο η οποία σχηματίζεται όταν τραβηχτούν γραμμές από τις περιβάλλουσες μεσολόβιες πυλαίες τριάδες, δηλαδή τους τελικούς κλάδους της ηπατικής πυλαίας φλέβας, της ηπατικής αρτηρίας και των αρχικών κλάδων των χοληφόρων πόρων (Moore, et al., 2016).

1.3 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Το ήπαρ είναι το μεγαλύτερο και σημαντικότερο μεταβολικό όργανο του σώματος. Πέρα από τη πέψη των τροφών με την έκκριση χολικών αλάτων και πληθώρα άλλων λειτουργιών, το ήπαρ είναι υπεύθυνο για την αποθήκευση γλυκογόνου, λιπών, σιδήρου, χαλκού και πολλών βιταμινών. Λόγω των πολλών λειτουργιών που εκτελεί το όργανο αυτό, τα ηπατοκύτταρα

εμφανίζουν περιορισμένη εξειδίκευση επιτελώντας τις ίδιες μεταβολικές και εκκριτικές λειτουργίες (Sherwood 2016).

Ο χαλκός αποτελεί απαραίτητο θρεπτικό ιχνοστοιχείο και συμμετέχει σε πολλαπλές κυτταρικές λειτουργίες όπως: στη μιτοχονδριακή αναπνευστική αλυσίδα, στη σύνθεση μελανίνης, στο μεταβολισμό ντοπαμίνης, στην ομοιόσταση του σιδήρου, στην αντιοξειδωτική δράση και παραγωγή συνδετικού ιστού (Βλαχογιαννόπουλος Τζιούφας, 2018).

Ο χαλκός που προσλαμβάνεται μέσω της τροφής, απορροφάται από το έντερο και αφού συνδεθεί με λευκωματίνη μεταφέρεται στα ηπατοκύτταρα για να συνδεθεί μέρος αυτού με μεταλλοθειονίνη και το υπόλοιπο να μεταφερθεί στη συσκευή Golgi αυτών (Βλαχογιαννόπουλος & Τζιούφας, 2018).

Σε περιπτώσεις αυξημένης παρουσίας χαλκού ,συνδέεται με τη πρωτεΐνη ATP7A που δεν ευρίσκεται μόνο στα ηπατοκύτταρα, και εξέρχεται στο κυκλοφορικό σύστημα , ενώ στα ηπατοκύτταρα με τη δράση της ATP7B εξέρχεται στα κολποειδή, αφού συνδεθεί με σερουλοπλασμίνη, ή αποβάλλεται στα χοληφόρα (Βλαχογιαννόπουλος & Τζιούφας,2018).

1.4 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Το παθολογικό γονίδιο της ηπατοφακοειδούς εκφύλισης, βρίσκεται στο χρωμόσωμα 13 και πιο συγκεκριμένα στο γονίδιο έκφρασης πρωτεΐνης αποκαλούμενης ATP7B. Η μεταβίβαση του παθολογικού γονιδίου στο παιδί και από τους δύο γονείς, προκαλεί διαταραχή στο μεταβολισμό και στη συγκέντρωση του χαλκού κυρίως στο ήπαρ, στον εγκέφαλο και στον κερατοειδή χιτώνα του οφθαλμού (Βλαχογιαννόπουλος & Τζιούφας, 2018).

Στη νόσο Wilson η δράση της ATP7B υπολείπεται, με αποτέλεσμα την συσσώρευση μη συνδεδεμένου με τη πρωτεΐνη χαλκού στα ηπατοκύτταρα προκαλώντας ηπατοκυτταρική βλάβη και την απελευθέρωση αυξημένων ποσοτήτων του στα ηπατικά κολποειδή που οδηγεί στην εναπόθεση του μέσω της κυκλοφορίας σε όλα τα όργανα του σώματος όπως στον κερατοειδή , στο ΚΝΣ και στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Τα υψηλά επίπεδα χαλκού πέραν του φυσιολογικού έχουν τοξική δράση και αντιστοίχως προκαλούν την εμφάνιση δακτυλίου Kayser- Fleischer στην ίριδα των οφθαλμών, νευρο-ψυχιατρικών εκδηλώσεων και αιμολυτικής αναιμίας. Η τοξική δράση υπερβολικού όγκου χαλκού στο σώμα προκαλεί οξειδωτικό stress (Βλαχογιαννόπουλος & Τζιούφας, 2018; Benjamin, et al, 2018).

1.5 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η νόσος Wilson αν δε διαγνωστεί και δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο ενώ οι πιθανότητες για πλήρης ανάκαμψη είναι αυξημένες. Για το λόγο αυτό κάθε ασθενείς με συμπτώματα ηπατικής δυσλειτουργίας πρέπει να εξετάζεται για τυχόν γονιδιακή μετάλλαξη ATP7B (Gitlin, 2003).

Η διάγνωση της νόσου Wilson γίνεται συνήθως σε άτομα ηλικίας 10-30 ετών. Στα παιδιά η νόσος εκδηλώνεται με συμπτώματα από το ήπαρ μετά την ηλικία των 3 χρόνων ενώ στη δεύτερη δεκαετία και μετά από το ΚΝΣ. Το 20-46% των ασθενών εμφανίζουν συμπτώματα μόνο από το ήπαρ. Ο δακτύλιος Kayser- Fleischer παρατηρείται στο 95% των ασθενών με νευρο-ψυχιατρικές εκδηλώσεις και στο 55% των ασθενών με ηπατικές εκδηλώσεις ενώ πριν την ηλικία των 7 ετών δε παρατηρούνται (Βλαχογιαννόπουλος & Τζιούφας 2018; Lissauer & Clayden, 2012).

Στα παιδιά παρουσιάζεται με οποιαδήποτε μορφή ηπατικής νόσου όπως οξείας, κεραυνοβόλου ηπατίτιδας, κίρρωσης και πυλαίας υπέρτασης. Τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα περιλαμβάνουν τη μειωμένη απόδοση στο σχολείο ή τη δουλειά, μεταβολές στη διάθεση και τη συμπεριφορά, απουσία συντονισμού κινήσεων, βραδυκινησία, τρόμο, κατάθλιψη, ευσυγκινησία, δυσκολία στην ομιλία και στην γραφή, ακόμη και ψύχωση, τα οποία επιδεινώνονται με την πάροδο του χρόνου. Επίσης, οι ηπατίτιδες συνοδεύονται από αιμολυτική αναιμία ή οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Στον εργαστηριακό έλεγχο παρατηρείται αύξηση των τρανσαμινασών (Βλαχογιαννόπουλος & Τζιούφας, 2018; Lissauer & Clayden, 2012).

1.6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της νόσου δεν είναι εύκολη. Στηρίζεται στις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου και τα ευρήματα του εργαστηριακού ελέγχου (Βλαχογιαννόπουλος και συν, 2018) ενώ μοριακό τεστ γονιδίων δεν υπάρχει κάποιο διαδεδομένο όπως DNA τεστ για την ανεύρεση της γονιδιακής μετάλλαξης, που επιταχύνει τη διάγνωση με ακρίβεια (Roberts & Schilsky, 2003).

Ασθενείς με εκδηλώσεις από το ΚΝΣ έχουν συνήθως θετικό δακτύλιο Kayser-Fleischer στην οφθαλμολογική εξέταση. Σε περιπτώσεις που ο δακτύλιος εκλείπει, η μαγνητική τομογραφία αναδεικνύει στις ακολουθίες T1 αυξημένη ένταση σήματος του φακοειδούς πυρήνα και της περιοχής του μεσεγκεφάλου και στις T2 ακολουθίες αυξημένη ένταση σήματος στο θάλαμο κα στα βασικά γάγγλια (Βλαχογιαννόπουλος και Τζιούφας, 2018).

Στο βιοχημικό ηπατικό έλεγχο ανιχνεύονται τα επίπεδα τρανσαμινάσης κυρίως σε νεαρή ηλικία. Η σερουλοπλασμίνη είναι μια ηπατική πρωτεΐνη που συνδέεται με 6 μόρια χαλκού και απομακρύνει 90% χαλκού του οργανισμού μέσω του κυκλοφορικού, για αυτό στον ορό των ασθενών νόσου Wilson είναι μειωμένη, όπως η αλκαλική φωσφατάση και ο χαλκός. Αντίθετα στον χαλκό των ούρων 24ωρου καταγράφεται αύξηση, ιδίως μετά τη χορήγηση ενός χηλικού παράγοντα, της πενικιλλαμίνης (Roberts & Schilsky, 2003).

Σύμφωνα με την ευρωπαϊκή ηπατολογική κοινότητα έχουν προταθεί σε μια κλίμακα διάγνωσης της νόσου με αθροιστική βαθμολογία τα εξής κριτήρια: δακτύλιος Kayser-Fleischer, εκδηλώσεις από ΚΝΣ , σερουλοπλασμίνη ορού, Coombs αρνητικά αιμολυτική αναιμία, βιοψία ήπατος για την ανίχνευση των επιπέδων χαλκού και της χρώσης rodamine(+), ποσοστά χαλκού ούρων και γενετικός έλεγχος για τυχόν μεταλλάξεις. Για τη σίγουρη διάγνωση χρειάζονται 4 και άνω μονάδες , για πιθανή 2-3 μονάδες και κάτω από 2 μονάδες είναι απίθανη (Βλαχογιαννόπουλος και Τζιούφας, 2018).

1.7 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία γίνεται με χορήγηση D-πενικιλλαμίνης ή τρεντίνης που προάγουν την απέκκριση του χαλκού στα ούρα μειώνοντας έτσι τη συγκέντρωση του στο ήπαρ και το ΚΝΣ. Επίσης χορηγείται ψευδάργυρος που μειώνει επίσης την απορρόφηση του χαλκού. Για την πρόληψη της περιφερικής νευροπάθειας δίδεται πυροδιξίνη και για τη νευρολογική βελτίωση μπορεί να χρειαστούν έως και 12 μήνες θεραπείας. Η μεταμόσχευση ενδείκνυται σε περιπτώσεις κεραυνοβόλου ηπατίτιδας και οξείας ηπατικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου, η οποία θεραπεύει την ηπατική ανεπάρκεια και τη νόσο Wilson (Βλαχογιαννόπουλος & Τζιούφας, 2018; Lissauer & Clayden, 2012).

Πιο αναλυτικά, η λίστα των ενδείξεων έχει γρήγορα διευρυνθεί από τη στιγμή εφαρμογής της κλινικής μεταμόσχευσης ήπατος, ενώ έχει περιοριστεί η λίστα των αντενδείξεων. Η νόσος Wilson αποτελεί από τις λιγότερες συχνές ενδείξεις μεταμόσχευσης. Ο αριθμός ασθενών που βρίσκονται σε λίστα για μεταμόσχευση ήπατος αυξάνεται ετησίως οδηγώντας σε βαθμιαία αύξηση των θανόντων ασθενών εν αναμονής με αποτέλεσμα τη χαλάρωση των προηγούμενων δεδομένων καταλληλότητας των ηπατικών μοσχευμάτων. Τα ήπατα που μεταμοσχεύονται επιτυχώς σήμερα είναι από δότες ηλικίας άνω των 80 ετών. Προτιμάται να υπάρχει συμβατότητα ομάδας αίματος αλλά αυτό δεν είναι απόλυτη ανάγκη ενώ η

διασταύρωση των ιστικών αντιγόνων δεν είναι αναγκαστικά σημαντική. Παρά το ότι το ήπαρ είναι ένα από τα μεγαλύτερα όργανα που μεταμοσχεύονται με βάση το μέγεθος, φαίνεται ότι απαιτείται λιγότερη ανοσοκαταστολή ως συντήρησης σε σύγκριση με άλλα όργανα. Τα κορτικοστεροειδή μπορούν να διακοπούν με ασφάλεια και το μόνο που χρειάζεται είναι ένας αναστολέας καλσινευρίνης σε χαμηλή δόση προς αναστολή μακροπρόθεσμης απόρριψης. Τέλος, οι επιπλοκές μετά από μεταμόσχευση ήπατος είναι συχνές, αλλά μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά (Doherty, G., 2018).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο - ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Η νόσος Wilson όντας μία σπάνια διαταραχή εκδηλώνεται κυρίως σε παιδικές ηλικίες. Ο νοσηλευτής είναι η πρώτη γραμμή επικοινωνίας με τον ασθενή και τους συνοδούς του και συνδεδετικός κρίκος αυτών με τους θεράποντες ιατρούς. Η παρατήρηση και η γνώση του νοσηλευτή αλλά και η καλή επικοινωνία και οι σχέσεις εμπιστοσύνης μεταξύ νοσηλευτή και ασθενών είναι βασικοί παράγοντες για την παροχή βέλτιστης βοήθειας στον σκοπό ίασης. Ο ρόλος του νοσηλευτή στην ηπατοφακοειδούς εκφύλιση διακρίνεται σε τρεις κατηγορίες, την παρακολούθηση και τον έλεγχο της πορείας του ασθενούς στη προβλεπόμενη από τον ιατρό αγωγή θεραπείας, στη αντιμετώπιση των ψυχικών και νευρολογικών συμπτωμάτων από την αρχή μέχρι μετά το πέρας της θεραπείας και στη διαχείριση του ασθενούς προ και μετεγχειρητικά. (Lissauer & Clayden, 2012; Day, et al. 2021).

2.1 ΡΟΛΟΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σύμφωνα με τη συμπτωματολογία, ο νοσηλευτής καλείται να ανακουφίσει τον ασθενή από τυχόν πόνους και να καταγράφει καθημερινά ζωτικά σημεία και τη κλινική εικόνα του ασθενή. Λαμβάνοντας υπόψιν τη δυσκολία του οργανισμού στο μεταβολισμό του χαλκού κατανοούμε πως ο ασθενής πρέπει να έχει ειδικά διαμορφωμένο διαιτολόγιο. Αποφεύγει τη κατανάλωση τροφίμων σε υψηλή περιεκτικότητα χαλκού όπως οστρακοειδή, ξηρούς καρπούς, σοκολάτα, μανιτάρια και κρέατα οργανισμών. Το νερό από χάλκινους σωλήνες πρέπει να φιλτράρεται για την αφαίρεση ιχνοστοιχείων. Όταν βελτιωθεί η κατάσταση υγείας του ασθενούς από τη θεραπεία μπορεί να καταναλώνει με σταθερή αύξηση μικρή ποσότητα χαλκού, πάντα με παρακολούθηση. Λόγω της ηπατικής εκφύλισης θα πρέπει να αποφεύγονται τα λιπαρά που δυσκολεύουν τον μεταβολισμό τους από το συκώτι και την αύξηση υδατανθράκων και θερμίδων. (Schilsky, 2021; McKinney, et al, 2020).

Ο νοσηλευτής είναι υπεύθυνος για το προγραμματισμό της ημέρας του ασθενή σχετικά με τους εργαστηριακούς ελέγχους και τις εξετάσεις, την εφαρμογή της θεραπείας και τη καταγραφή της πορείας του ασθενή καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας αλλά και μετά αυτής. Τα συμπτώματα που πιθανόν εντοπίσει ο νοσηλευτής και πρέπει να αντιμετωπίσει είναι μεταξύ άλλων : διαταραχές στη συμπεριφορά, τρέμουλο, δυστονία, παρκινσονισμό, χορεία, σπαστικότητα και ανάλογα την έκφραση που έχει πάρει η νόσος ίκτερο, αιμολυτική αναιμία, ανορεξία, στεατόρροια, έντονο κνησμό, κοιλιακή διάταση κα. Οι νευρολογική

συμπτωματολογία δεν διαθέτει οδηγίες διαχείρισης πέρα από τη θεραπεία αποχολκοποίησης της νόσου (Litwin, et al,2017). Συγκεκριμένα , ο νοσηλευτής πρέπει να χορηγεί 20mg/ημερησίως D-πενικιλλαμίνης μοιρασμένη σε 3 ξεχωριστές δόσεις. Τα δισκία θα πρέπει να χορηγούνται πριν από τα γεύματα. Όμως η D-πενικιλλαμίνη είναι ειδικός ανταγωνιστής της πυριδοξίνης, πρέπει να χορηγούνται 25mg/ημερησίως πυριδοξίνης συμπληρωματικά. Ακόμη και στους βαριά πάσχοντες ασθενείς η ημερήσια δόση δε πρέπει να υπερβαίνει τα ~ 2g/μέρα τουλάχιστον για χρονικό διάστημα όχι μεγαλύτερο των 3 μηνών, λόγω κινδύνου πρόκλησης αιμορραγικής δερματοπάθειας. Αξίζει να σημειωθεί πως ο νοσηλευτής πρέπει να είναι πολύ προσεκτικός στην αντιμετώπιση του πόνου και του πυρετού με αναλγητικά και αντιπυρετικά φάρμακα καθώς επιβαρύνουν τη λειτουργία του ήπατος (Maier, 1996; Schilsky, 2021; Αντωνιάδης, 2007).

2.2 ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Ο νοσηλευτής καλείται σε μία περίπτωση ασθενούς με νόσο Wilson να παρέχει συμβουλευτική και ψυχολογική υποστήριξη τόσο στον ίδιο τον ασθενή που συνήθως είναι νεαρής ηλικίας όσο και στο οικογενειακό περιβάλλον αυτού. Αρχικά θα πρέπει να σχεδιαστεί ένα οργανωμένο και εύληπτο καθημερινό πλάνο θεραπείας του ασθενή για να μειώσει τα επίπεδα άγχους και σύγχυσης. Η παροχή πληροφοριών για οποιοδήποτε απορία και ανάγκη είναι επίσης πολύ σημαντική. Η δυνατότητα έκφρασης της αγωνίας, του πόνου και των συναισθημάτων του ασθενούς μπορεί να συνεισφέρει στην ανακούφιση κάποιων ψυχικών συμπτωμάτων όπως αγχώδης διαταραχή και κατάθλιψη, και να αυξήσει τη δεκτικότητα του οργανισμού του στη θεραπεία. Η άσκηση, η δημιουργική έκφραση μέσα από το χώρο της τέχνης και η επαφή με το εξωτερικό περιβάλλον θα βοηθήσουν εξίσου (McKinney, et al, 2020).

2.3 ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ – ΣΧΕΔΙΟ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ

Το 70-80% των ασθενών με μεταμόσχευση ήπατος επιβιώνουν τουλάχιστον για 3 χρόνια με καλή ποιότητα ζωής. Μετά από τη χειρουργική επέμβαση θα τοποθετηθεί ένας σωλήνας T και ένας Jackson-Pratt. Ο ασθενής θα λαμβάνει κυκλοσπορίνη εφόρου ζωής, προκειμένου να αποφευχθεί η απόρριψη του μοσχεύματος. Επίσης, μπορεί να χορηγηθούν άλλα ανοσοκατασταλτικά όπως η αζαθειοπρίνη, κορτικοστεροειδή, τακρόλιμους, μονοκλωνικό αντίσωμα OKT3 και ανταγωνιστές των υποδοχέων της ιντερλευκίνης 2 όπως Simulect και

Zenarax. Για να αποφευχθεί λοίμωξη θα πρέπει να ληφθούν αυστηρά μέτρα και ο ασθενής να παρακολουθείται στενά για σημεία αιμορραγίας και υποογκαιμίας. Τα μετρα αυτά έχουν στόχο τη πρόληψη από πνευμονία, ατελεκτασία και πλευριτική συλλογή. Ακόμη παρακολουθούνται στενά η ηπατική λειτουργία, το κάλιο του ορού, η γλυκόζη και οι παράγοντες πήξης. Απόρριψη του μοσχεύματος μπορεί να υποδηλώνουν ο πόνος στο δεξιό υποχόνδριο, η αύξηση της χολερυθρίνης, ο πυρετός και οι μεταβολές στο χρώμα των ούρων και των κοπράνων (DeWit, S., 2009).

Σκοποί	Νοσηλευτικές παρεμβάσεις	Αιτιολόγηση	Εκτίμηση Αποτελεσμάτων
Ο ασθενής να μην φοβάται τόσο για την επιτυχία του χειρουργείου	<ul style="list-style-type: none"> • Ενθάρρυνση ασθενούς να επικοινωνήσει τις ανησυχίες του και τους προβληματισμούς του • Ενημέρωση για τη διάρκεια και τη διαδικασία του χειρουργείου 	<ul style="list-style-type: none"> • Η εξωτερίκευση βοηθά στη μείωση των επιπέδων άγχους • Η γνώση ελαχιστοποιεί την αγωνία για το άγνωστο 	<ul style="list-style-type: none"> • Μίλησε για τους ενδοιασμούς του και ήδη είναι πιο χαλαρός • Λύθηκαν απορίες και ο ασθενής είναι συνειδητοποιημένος
Σταδιακή μείωση επιπέδων προσλαμβανόμενου χαλκού	<ul style="list-style-type: none"> • Τακτικές λήψεις δείγματος ούρων/εβδομαδιαία • Ειδικά διαμορφωμένο διαιτολόγιο χαμηλό σε ποσοστά χαλκού 	<ul style="list-style-type: none"> • Έλεγχος επιπέδων χαλκού σε ούρα • Ελεγχόμενη προσλαμβανόμενη ποσότητα χαλκού 	<ul style="list-style-type: none"> • Ο χαλκός ούρων σημειώνει σταδιακή μείωση • Ημερήσια λήψη διατροφικών αναγκών χωρίς επιβάρυνση οργανισμού από το χαλκό.

(LeMone, Burke, & Bauldoff, 2014; DeWit, 2009).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο - ΝΕΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

3.1 Geographic distribution of ATP7B mutations in Wilson disease

Abstract:

Background: Geographic distribution of ATP7B mutations in different populations.

Objective: To summarize common mutations in the ATP7B gene and graphically illustrate their prevalence in different populations.

Methods: A literature search was done using PubMed and the Wilson Disease Mutation Database

Results: p.His1069Gln is the most prevalent mutation seen in Europe. In the Mediterranean countries, the array of prevalent mutations is different from the rest of Europe. In Far East Asian countries, the mutation p.Arg778Leu is the most common. In India, no single mutation seems to be dominant, owing to the vast ethnic diversity of the country. The p.Cys271* mutation is dominant in the east, west and south, but not reported in the north. In the Middle East, data from Saudi Arabia shows the p.Gln1399Arg mutation as the most prevalent. In the US, the p.His1069Gln is dominant, whereas in Brazil the mutation c.3402delC dominates.

Conclusion: Clinical features in WD patients can be misleading and often absent. Genetic testing is used to confirm the diagnosis. However, owing to the large gene size and vast diversity in the mutations, genetic testing can be time-consuming and tedious. This study reviews ATP7B mutations seen in different populations and can help develop time-saving methods and expediate the process of genetic analysis of WD.

Γεωγραφική κατανομή μεταλλάξεων ATP7B στη νόσο Wilson

Περίληψη:

Ιστορικό: Σύμφωνα με το άρθρο των Gomes & Dedoussis, (2016) έγινε γεωγραφική κατανομή μεταλλάξεων του ATP7B σε διαφορετικούς πληθυσμούς.

Σκοπός: Να συνοψιστούν οι κοινές μεταλλάξεις στο γονίδιο ATP7B και να απεικονιστεί γραφικά ο επιπολασμός τους σε διαφορετικούς πληθυσμούς.

Μέθοδοι: Έγινε αναζήτηση βιβλιογραφίας χρησιμοποιώντας PubMed και Wilson Disease Mutation Database.

Αποτελέσματα: Η p.His1069Gln είναι η πιο διαδεδομένη μετάλλαξη που έχει παρατηρηθεί στην Ευρώπη. Στις μεσογειακές χώρες, η σειρά των διαδεδομένων μεταλλάξεων είναι διαφορετική από την υπόλοιπη Ευρώπη. Στις χώρες της Άπω Ανατολής, της Ασίας, η μετάλλαξη p.Arg778Leu είναι η πιο κοινή. Στην Ινδία, καμία μεμονωμένη μετάλλαξη δεν φαίνεται να κυριαρχεί λόγω της τεράστιας εθνοτικής ποικιλομορφίας της χώρας. Η μετάλλαξη p.Cys271* είναι κυρίαρχη στα ανατολικά, δυτικά και νότια, αλλά δεν αναφέρεται στα βόρεια. Στη Μέση Ανατολή, δεδομένα από τη Σαουδική Αραβία δείχνουν τη μετάλλαξη p.Gln1399Arg ως την πιο διαδεδομένη. Στις ΗΠΑ κυριαρχεί το p.His1069Gln, ενώ στην Βραζιλία κυριαρχεί η μετάλλαξη c.3402delC.

Συμπέρασμα: Τα κλινικά χαρακτηριστικά σε ασθενείς με WD μπορεί να είναι παραπλανητικά και συχνά απουσιάζουν. Για την επιβεβαίωση της διάγνωσης χρησιμοποιείται γενετικός έλεγχος. Ωστόσο, λόγω του μεγάλου μεγέθους γονιδίου και της τεράστιας ποικιλομορφίας στις μεταλλάξεις, ο γενετικός έλεγχος μπορεί να είναι χρονοβόρος και κουραστικός. Αυτή η μελέτη εξετάζει τις μεταλλάξεις του ATP7B που παρατηρούνται σε διαφορετικούς πληθυσμούς και μπορεί να βοηθήσει στην ανάπτυξη μεθόδων εξοικονόμησης χρόνου και στην επιτάχυνση της διαδικασίας γενετικής ανάλυσης του WD.

3.2 Mutation analysis of Wilson disease in the Spanish population -- identification of a prevalent substitution and eight novel mutations in the ATP7B gene

Abstract:

Background and Aims: Wilson disease (WD) is a copper metabolism disorder characterized by hepatic and/or neurological damage. More than 200 mutations in the ATP7B gene causing this autosomal recessive defect have been reported. In certain populations, a high prevalence of particular mutations allows rapid screening and diagnosis of the disease.

Methods and Material: We identified the ATP7B alterations in Spanish patients with WD. Mutations in the ATP7B gene were analyzed in a total of 64 individuals from 40 different WD families by PCR amplification, single-strand conformation polymorphism (SSCP) analysis and

sequencing. Twenty-one different ATP7B gene mutations were identified, eight of which were novel. 74% of the disease alleles were characterized among the 40 unrelated probands. We identified a prevalent mutation in our population (Met645Arg), present in 55% of these 40 patients. The frequency of the remaining ATP7B alterations was low. In addition, 17 different polymorphic variants were found. There is remarkable allele heterogeneity in WD in the Spanish population. Nevertheless, SSCP screening for the most frequent mutations in our population is feasible and leads to the detection of about 74% of the mutated chromosomes. Molecular diagnosis of WD is very useful in clinical practice to confirm or support clinical suspicion.

Ανάλυση μετάλλαξης της νόσου Wilson στον ισπανικό πληθυσμό -- ταυτοποίηση μιας επικρατούσας υποκατάστασης και οκτώ νέων μεταλλάξεων στο γονίδιο ATP7B

Περίληψη:

Ιστορικό και σκοπός: Σύμφωνα με έρευνα της Margarit, E. και συν (2005), η νόσος Wilson είναι μία διαταραχή του μεταβολισμού του χαλκού που χαρακτηρίζεται από ηπατική ή/και νευρολογική βλάβη. Έχουν αναφερθεί περισσότερες από 200 μεταλλάξεις στο γονίδιο ATP7B που προκαλούν αυτό το αυτοσωμικό υπολειπόμενο ελάττωμα. Σε ορισμένους πληθυσμούς, ο υψηλός επιπολασμός συγκεκριμένων μεταλλάξεων επιτρέπει τον γρήγορο έλεγχο και τη διάγνωση της νόσου.

Μέθοδος και Υλικό: Προσδιορίστηκαν οι αλλαγές ATP7B σε Ισπανούς ασθενείς με WD. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο ATP7B αναλύθηκαν σε συνολικά 64 άτομα από 40 διαφορετικές οικογένειες WD με ενίσχυση PCR, ανάλυση πολυμορφισμού διαμόρφωσης μονής έλικας (SSCP) και προσδιορισμό αλληλουχίας .

Αποτελέσματα: Είκοσι μία διαφορετικές μεταλλάξεις γονιδίου ATP7B ταυτοποιήθηκαν, οκτώ από τις οποίες ήταν νέες. Το 74% των αλληλόμορφων της νόσου χαρακτηρίστηκε μεταξύ των 40 μη σχετιζόμενων πιθανών. Εντοπίστηκε μία επικρατούσα μετάλλαξη στον πληθυσμό της Ισπανίας (Met645Arg), που υπάρχει στο 55% από αυτούς τους 40 ασθενείς. Η συχνότητα των υπόλοιπων αλλαγών ATP7B ήταν χαμηλή. Επιπλέον, βρέθηκαν 17 διαφορετικές πολυμορφικές παραλλαγές. Υπάρχει αξιοσημείωτη ετερογένεια αλληλόμορφων στους ασθενείς με WD του ισπανικού πληθυσμού.

Συμπέρασμα: Ο έλεγχος SSCP για τις πιο συχνές μεταλλάξεις στον ισπανικό πληθυσμό είναι εφικτός και οδηγεί στην ανίχνευση περίπου του 74% των μεταλλαγμένων χρωμοσωμάτων. Η

μοριακή διάγνωση του WD είναι πολύ χρήσιμη στην κλινική πράξη για την επιβεβαίωση ή την υποστήριξη της κλινικής υποψίας

3.3 The dilemma to diagnose Wilson Disease by Genetic Testing Alone

Abstract:

Background and Aims: Wilson disease (WD) is an autosomal recessive disorder of hepatic copper excretion. About sixty per cent of patients present with liver disease. WD is considered a fatal disease if undiagnosed and/or untreated but recent data indicate that disease penetrance may not be 100%.

Methods and Material: All patients underwent liver biopsy as part of the diagnostic workup. Genetic testing for ATP7B was performed by Sanger sequencing. We report on a large family with multiple affected siblings.

Results: The first patient (male, 31 years) underwent orthotopic liver transplantation (OLT) because of fulminant WD. He was homozygous for p.G710A. One asymptomatic brother (37 years) had the same mutation. He is doing well on chelation therapy. Fifteen years later, a second-degree sibling (female, 16 years) presented with fulminant WD and underwent OLT. She was compound heterozygote (p.G710A/p.G710S). Further family screening revealed a third mutation (p.V536A) in a female (21 years) and male (16 years) compound-heterozygote sibling (p.G710A/p.V536A). In both, serum ceruloplasmin and 24-hour urinary copper excretion were normal. Liver biopsy showed normal histology and a quantitative hepatic copper content within the normal range or only slightly elevated (19 and 75 µg/g dry weight, respectively). No decoppering treatment was initiated so far. Genetic testing alone is not always sufficient to diagnose WD in asymptomatic patients, and human mutation databases should be used with caution. Even patients carrying two disease-causing mutations do not necessarily have demonstrable alteration of copper metabolism.

Conclusion: Asymptomatic siblings diagnosed by genetic screening require further testing before initiating treatment.

Το δίλημμα για τη διάγνωση της νόσου Wilson μόνο με γενετικό έλεγχο

Περίληψη:

Ιστορικό και Σκοπός: Ο Stattermayer και συν. (2019) συγκεκριμένα διατύπωσαν πως «Ο γενετικός έλεγχος από μόνος του δεν είναι πάντα επαρκής για τη διάγνωση της νόσου Wilson σε ασυμπτωματικούς ασθενείς και οι βάσεις δεδομένων ανθρώπινων μεταλλάξεων θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Ακόμη και ασθενείς που φέρουν δύο μεταλλάξεις της ασθένειας δεν έχουν αποδεδειγμένα αλλοίωση στο μεταβολισμό του χαλκού.»

Μέθοδος και Υλικό: Επίκεντρο της έρευνας τους ήταν μια οικογένεια με πολλά αδέρφια που είχαν προσβληθεί. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ηπατική βιοψία για τη διάγνωση τους και ο γενετικός έλεγχος για τη πρωτεΐνη ATP7B πραγματοποιήθηκε με την αλληλουχία Sanger.

Αποτελέσματα: Ο πρώτος ασθενής (άνδρας 31 ετών) υποβλήθηκε σε ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος (OLT) λόγω κεραυνοβόλου εκδήλωσης της νόσου. Ήταν ομόζυγος για τη μετάλλαξη p.G710A. Ένας ασυμπτωματικός αδερφός (38ετών) είχε την ίδια μετάλλαξη και η θεραπεία χηλικοποίησης του εξελίσσεται ικανοποιητικά. Δεκαπέντε χρόνια μετά εντοπίστηκε ανιψιά δευτέρου βαθμού (16ετών) με σύνθεση ετεροζυγώτη (p. G710A & p.G710S) η οποία ανέπτυξε κεραυνοβόλο ανάπτυξη της νόσου και υποβλήθηκε σε ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος. Περαιτέρω οικογενειακός έλεγχος αποκάλυψε μία τρίτη μετάλλαξη σε μία αδερφή (21ετών) και έναν αδερφό(16ετών), σύνθετο-ετεροζυγώτη (p.G710A/p.V536A). Και στους δύο, η σερουλοπλασμίνη ορού και η 24ωρη απέκκριση χαλκού ούρων ήταν φυσιολογικές. Η βιοψία ήπατος έδειξε φυσιολογική ιστολογία και η περιεκτικότητα ηπατικού χαλκού ήταν εντός του φυσιολογικού εύρους ή ελαφρώς αυξημένη (19 και 75μg/g ξηρού βάρους, αντίστοιχα) ενώ μέχρι στιγμής δεν έχει αρχίσει κάποια θεραπεία αποχαλκοποίησης.

Συμπέρασμα: Τα ασυμπτωματικά αδέρφια που διαγιγνώσκονται μέσω γενετικού ελέγχου χρειάζονται περαιτέρω εξετάσεις πριν από την έναρξη της θεραπείας.

3.4 Wilson Disease in Children: Analysis of 57 Cases

Abstract:

Background: Wilson disease (WD) has a wide spectrum of clinical manifestations.

Objective: Affected children may be entirely asymptomatic and the diagnosis problematic. Herein we present the clinical and laboratory characteristics of 57 children with WD and point out the diagnostic difficulties in a pediatric population.

Materials and Methods: Clinical and laboratory data were collected from 57 consecutive children with WD. Evaluation included detailed physical examination, conventional laboratory testing, genetic analysis, and liver biopsy.

Results: The mean age at diagnosis was 9.27 ± 3.62 years (range 4 months–18 years). Twenty patients were symptomatic, 19 were referred because of abnormal liver function test results and/or hepatomegaly, and 18 received their diagnoses after family screening. Twenty-two patients had both Kayser-Fleischer ring and decreased serum ceruloplasmin levels, 13 had urinary copper excretion after penicillamine challenge $>1600 \mu\text{g}/24$ hours, and 3 had liver copper content $>250 \mu\text{g}/\text{g}$ dry weight. Of the remaining 19 patients, 17 had both low serum ceruloplasmin $\leq 20 \text{ mg}/\text{dL}$ and increased urinary copper excretion, $>75 \mu\text{g}/24$ hours before, or $>1000 \mu\text{g}/24$ hours after penicillamine challenge. In 2 patients with equivocal cases who had serum ceruloplasmin $26 \text{ mg}/\text{dL}$, the diagnosis was confirmed by genetic analysis. No correlation was found between specific mutations and the disease phenotypic expression. Chelating therapy was well tolerated, and the outcome was satisfactory.

Conclusion: WD in children may be obscure and requires extensive investigation to establish the diagnosis. Genetic analysis is needed in equivocal cases.

Νόσος Wilson σε παιδιά: Ανάλυση 57 περιπτώσεων

Περίληψη:

Ιστορικό: Σύμφωνα με την έρευνα της Μανωλάκη και συν. (2009), η νόσος Wilson έχει ένα ευρύ φάσμα από κλινικές εκδηλώσεις. Τα προσβεβλημένα παιδιά μπορεί να είναι εντελώς ασυμπτωματικά και η διάγνωση προβληματική.

Σκοπός: Στην έρευνα τους παρουσιάζουν τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά 57 παιδιών με τη νόσο Wilson και επισημαίνουν τις διαγνωστικές δυσκολίες στο παιδιατρικό πληθυσμό.

Μέθοδος και Υλικό: Τα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα συλλέχθηκαν από 57 χρόνια πάσχοντες παιδιά με τη νόσο αυτή. Η εκτίμηση συμπεριελάμβανε λεπτομερή φυσική εξέταση, συμβατικούς εργαστηριακούς ελέγχους, γενετική ανάλυση και ηπατική βιοψία.

Αποτελέσματα: Το εύρος ηλικίας που διαγνώστηκαν ήταν από 9 μηνών έως 18 χρονών. Είκοσι ασθενείς ήταν συμπτωματικοί, δεκαεννιά διαγνώστηκαν από αποτελέσματα ελέγχου ανώμαλης ηπατικής λειτουργίας ή/και ηπατομεγαλία, και δεκαοχτώ έλαβαν τη διάγνωση τους

μετά από οικογενειακό προληπτικό έλεγχο. Εικοσιδύο ασθενείς είχαν και το δακτύλιο Kayser-Fleischer και μειωμένα επίπεδα σερουλοπλασμίνης ορού, δεκατρείς είχαν απέκκριση ουρικού χαλκού μετά από χορήγηση πενικιλλαμίνης >1.600μg/ 24ωρες, και τρεις είχαν ηπατικό χαλκό σε ποσότητα >250μg/g ξηρού βάρους. Από του υπόλοιπους δεκαεννιά, οι δεκαεπτά είχαν και χαμηλά επίπεδα σερουλοπλασμίνης ορού σε ποσοστό <20mg/dL και αυξημένα επίπεδα απέκκρισης ουρικού χαλκού, είτε >75μg/24ωρες πριν, είτε >1000μg/24ωρες μετά από τη χορήγηση πενικιλλαμίνης. Σε δύο ασθενείς με διαφορετικές περιπτώσεις που είχαν σερουλοπλασμίνη ορού σε ποσοστό 26mg/dL, η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με γενετική ανάλυση. Δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ συγκεκριμένων μεταλλάξεων και φαινοτυπικής έκφρασης τη νόσου. Η θεραπεία χηλικοποίησης έγινε αρκετά ανεκτή και το αποτέλεσμα ήταν ικανοποιητικό.

Συμπέρασμα: Τα παιδιά με νόσο Wilson ίσως είναι δυσδιάκριτα και γι αυτό απαιτείται εκτενής έρευνα για τη διάγνωση τους ενώ η γενετική ανάλυση απαιτείται σε διαφορετικά περιστατικά.

3.5 Nutritional Status and Body Composition in Wilson Disease: A Cross-Sectional Study from China

Abstract:

Background and Aims: Abnormal nutritional status is frequently seen in patients with chronic diseases. To date, no study has investigated the detailed characteristics of abnormal nutritional status among Wilson's disease (WD) patients in the Chinese cohort. This study aimed to describe the nutritional status of WD patients, with a particular focus on the differences between patients with different phenotypes.

Materials and Methods: The study subjects comprised 119 healthy controls, 129 inpatients (hepatic subtype, $n = 34$; neurological subtype, $n = 95$) who were being treated at the affiliated hospital of the Institute of Neurology, Anhui University of Chinese Medicine. All of the subjects were assessed for body composition by using bioelectrical impedance analysis. All WD patients received anthropometry, nutritional risk screening 2002 (NRS2002), and laboratory test (hemocyte and serum biomarkers) additionally.

Results: Compared with healthy controls, the fat mass and rate of total body and trunk were significantly higher in WD patients ($P < 0.001$), the muscle and skeletal muscle mass of total body and trunk were significantly lower in WD patients ($P < 0.001$). Compared with hepatic subtype patients, the fat mass and rate of total body, trunk, and limbs were significantly lower in neurological subtype patients ($P < 0.01$); while there were no significant differences in muscle and skeletal muscle between these two subtypes. The overall prevalence of abnormal nutritional status in WD patients was 43.41% (56/129). The prevalence of high-nutritional risk and overweight in WD patients was 17.83% (23 of 129) and 25.58% (33 of 129), respectively. Compare with patients with high nutritional risk, macro platelet ratio, alkaline phosphatase, the basal metabolic rate ($p < 0.05$), creatinine, trunk fat rate ($p < 0.01$) and appendicular skeletal muscle mass ($p < 0.001$) were significantly higher in patients without nutritional risk ($p < 0.001$). Patients with a high nutritional risk tend to have a lower cholinesterase concentration ($\chi^2 = 4.227, p < 0.05$).

Conclusions: Both patients with H-subtype and N-subtype are prone to have an abnormal nutritional status. Longitudinal studies are required to investigate if nutritional status and body composition could reflect prognosis in WD patients, and which of these body composition indexes contribute to malnutrition and worse prognosis.

Διατροφική κατάσταση και σύνθεση σώματος στη νόσο Wilson: Μια διατομεακή μελέτη από τη Κίνα

Περίληψη:

Ιστορικό και Σκοπός: Σύμφωνα με το άρθρο του Geng και συν. (2021), έγινε έρευνα για τη διατροφική κατάσταση των ασθενών νόσου Wilson στη περιοχή της Κίνας.

Υλικό και Μέθοδος: Στην έρευνα είχαν ως δείγμα 119 υγιείς ανθρώπους, 129 νοσηλεύομενους εκ των οποίων, 34 ήταν με ηπατική δυσλειτουργία και 95 ήταν με νευρολογική. Για το σκοπό της έρευνας αξιοποίησαν μεθόδους ανθρωπομετρίας, έλεγχο διατροφικού κινδύνου και εργαστηριακό έλεγχο σε αιμοκύτταρα και βιοδείκτες ορού.

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα έδειξαν πως σε σχέση με τους υγιείς η μάζα λίπους στο ποσοστό του συνολικού σώματος και του κορμού ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς της νόσου. Σε αντίθεση με τη μυϊκή μάζα όλου του σώματος και του κορμού η οποία ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς νόσου Wilson. Συγκεκριμένα σε αυτούς με ηπατική δυσλειτουργία η μάζα λίπους και ο ρυθμός του σώματος, του κορμού και των άκρων ήταν μεγαλύτερη από τους

νευρολογικά δυσλειτουργικούς, ενώ στη μυϊκή μάζα δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές. Το ποσοστό της μη φυσιολογικής διατροφικής κατάστασης στους ασθενείς ήταν 43,41%(56/129), το ποσοστό υψηλού διατροφικού κινδύνου και περίπτωσης υπέρβαρων ήταν στους ασθενείς 17,83%(23/129) και 25,58% (33/129), αντίστοιχα.

Συμπέρασμα: Και οι δύο δυσλειτουργίες στους ασθενείς νόσου Wilson τούς καθιστούν επιρρεπείς σε μη φυσιολογική διατροφική κατάσταση. Χρειάζονται ,όμως, περισσότερες μελέτες για να διερευνηθεί εάν η διατροφική κατάσταση και η σύσταση του σώματος θα μπορούσαν να αντικατοπτρίζουν τη πρόγνωση ασθενών Wilson και ποιοι από αυτούς τους δείκτες σύστασης σώματος συμβάλλουν στον υποσιτισμό και σε χειρότερη πρόγνωση.

3.6 Therapeutic Strategies in Wilson Disease: Pathophysiology and Mode of Action

Abstract:

Background: Wilson disease is a copper overload disease treatable with the chelators D-penicillamine and trientine to enhance urinary excretion or with zinc which predominantly inhibits absorption. By lifelong treatment, a normal life expectancy and significant improvement of hepatic injury as well as neurologic manifestation is achievable. Here we evaluate the mode of action for effective therapy of Wilson disease.

Aims: We postulate that there is no quantitative removal of copper from the liver possible. The therapeutic goal is the removal of toxic free copper (non-ceruloplasmin, but albumin bound copper).

Results: This is achievable by the induction of metallothionein which is accomplished by chelators and in particular by zinc. For control of therapy the option of a direct measurement of free copper would be preferable over the less reliable calculation of this fraction. A therapeutic challenge is still the full restoration of neurological deficits which can hardly be reached by the available chelators. Whether bis-choline-tetrathiomolybdate as intracellular copper chelator is an option has to be awaited.

Conclusion: The goal of actual drug therapy in Wilson disease is the normalization of free copper in serum.

Θεραπευτικές στρατηγικές στη Νόσο Wilson: Παθοφυσιολογία και τρόπος δράσης

Περίληψη:

Ιστορικό: Στην έρευνα των Stremmel και Weiskirchen(2021), αναφέρεται πως με δια βίου θεραπεία χηλικοποίησης ένα φυσιολογικό προσδόκιμο ζωής και μία σημαντική βελτίωση σε ηπατική βλάβη σε επίπεδο νευρολογικής έκφρασης είναι κατορθωτή.

Σκοπός: Στόχος είναι η αξιολόγηση του τρόπου δράσης μιας δραστικής θεραπείας για τη νόσο και διαβεβαιώνουν πως η μη ποσοτική αφαίρεση χαλκού από το συκώτι είναι πιθανή. Ο στόχος θεραπείας είναι η αφαίρεση του μη τοξικού χαλκού (δηλαδή της αλβουμίνης δέσμευσης χαλκού).

Αποτελέσματα: Αυτό είναι κατορθωτό με τη διέγερση της μεταλλοθειονίνης από το χηλικοποιητή, ψευδάργυρο. Για τον έλεγχο της θεραπείας είναι επιθυμητή η επιλογή της απευθείας μέτρησης του ελεύθερου χαλκού αντί της λιγότερα αξιόπιστης μεθόδου υπολογισμού του κλάσματος αυτών. Μία πρόκληση στη θεραπεία είναι ακόμη η πλήρης αποκατάσταση των νευρολογικών ελλειμάτων η οποία είναι ακόμα δύσκολο να υλοποιηθεί από τους διαθέσιμους χηλικοποιητές. Ίσως σαν επιλογή μπορεί να θεωρηθεί η τετραθειομολυβδαινική-δισχολίνη σαν ενδοκυτταρικό χηλικοποιητή χαλκού.

Συμπέρασμα: Πιστεύεται ότι στόχος της φαρμακευτικής θεραπείας είναι η εξομάλυνση του ελεύθερου χαλκού στον ορό.

3.7 Wilson's Disease: Facing the Challenge of Diagnosing a Rare Disease

Abstract:

Background and Aim: Wilson disease (WD) is a rare disorder caused by mutations in *ATP7B*, which leads to the defective biliary excretion of copper. The subsequent gradual accumulation of copper in different organs produces an extremely variable clinical picture, which comprises hepatic, neurological psychiatric, ophthalmological, and other disturbances. WD has a specific treatment, so that early diagnosis is crucial to avoid disease progression and its devastating consequences.

Method: The clinical diagnosis is based on the Leipzig score, which considers clinical, histological, biochemical, and genetic data.

Results: Even patients with an initial WD diagnosis based on a high Leipzig score may harbor other conditions that mimic the WD's phenotype (Wilson-like). Many patients are diagnosed using current available methods, but others remain in an uncertain area because of bordering ceruloplasmin levels, inconclusive genetic findings and unclear phenotypes. Currently, the available biomarkers for WD are ceruloplasmin and copper in the liver or in 24 h urine, but they are not solid enough.

Conclusion: The characterization of biomarkers that allow us to anticipate the evolution of the disease and the monitoring of new drugs is essential to improve its diagnosis and prognosis.

Νόσος Wilson: Αντιμετωπίζοντας τη πρόκληση της διάγνωσης μιας σπάνιας νόσου

Περίληψη:

Ιστορικό και Σκοπός: Στην έρευνα του Sanchez-Monteaquido και συν. (2021) παραθέτονται οι δυσκολίες στη διάγνωση της νόσου. Η νόσος Wilson έχει συγκεκριμένη θεραπεία και αυτός είναι ο λόγος που η πρόωγη διάγνωση είναι μείζονος σημασίας για την αποφυγή της εξέλιξης της νόσου και των καταστροφικών συνεπειών της.

Μέθοδος: Η κλινική διάγνωση στη βαθμολόγηση Λειψίας βασίζεται σε κλινικά, ιστολογικά, βιοχημικά και γενετικά δεδομένα.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς με αρχική διάγνωση νόσου Wilson αν πιάσουν υψηλή βαθμολογία στη Λειψία μπορεί να φιλοξενούν άλλες καταστάσεις που μιμούνται το φαινότυπο της νόσου Wilson. Πολλοί ασθενείς διαγιγνώσκονται με τις τρέχουσες διαθέσιμες μεθόδους ενώ άλλοι παραμένουν σε άγνοια λόγω των οριακών επιπέδων σερουλοπλασμίνης και των ασαφών γενετικών ευρημάτων και φαινοτύπων. Προς το παρόν, οι διαθέσιμοι βιοδείκτες για τους νοσούντες Wilson είναι η σερουλοπλασμίνη και ο χαλκός αλλά δεν είναι αρκετά σταθερές μεταβλητές.

Συμπέρασμα: Οι βιοδείκτες που μας επιτρέπουν να προβλέψουμε την εξέλιξη της νόσου και την παρακολούθηση νέων φαρμάκων είναι απαραίτητοι για τη βελτίωση της διάγνωσης και της πρόγνωσης.

3.8 Wilson Disease: Description of 282 Patients Evaluated Over 3 Decades

Abstract:

Background and Aim: The clinical manifestations of Wilson disease (WD) are varied and challenging. We conducted the current study to present the phenotypic characteristics and follow-up for a large cohort of patients with WD.

Methods and Material: We reviewed the medical records of 282 cases of WD (male: female ratio, 196:86) for clinical features, investigations, treatment, and outcome data.

Results: The clinical presentations were as follows: hepatic, 42 (14.9%); hepato-neurologic, 10 (3.5%); neurologic, 195 (69.1%); pure psychiatric, 7 (2.4%); osseomuscular, 6 (2.1%); and "presymptomatic," 15 (5.3%). Mean age was 15.9 years. Presymptomatic patients and those with the hepatic form of WD were younger and patients with osseomuscular and psychiatric forms were older than neurologic patients. The mean duration of illness at the time of diagnosis was 28 months. Predominant neurologic features were as follows: parkinsonism, 62.3%; dystonia, 35.4%; cerebellar, 28%; pyramidal signs, 16%; chorea, 9%; athetosis, 2.2%; myoclonus, 3.4%; and behavioral abnormalities, 16%. Kayser-Fleischer (KF) rings were seen as follows: neurologic patients, 100%; hepatic patients, 86%; and presymptomatic patients, 59%. Positive family history was noted in 47% and consanguinity in 54%. Patients born of consanguineous parents had an earlier age of onset and shorter duration of illness before presentation. Serum ceruloplasmin was decreased in 93% and 24-hour urinary copper excretion was increased in 70% of patients. Neuroimaging (computed tomography/magnetic resonance imaging) and electrophysiologic abnormalities were seen in many patients. Overall, 195 patients were on D-penicillamine therapy and 182 on zinc sulphate. Follow-up data, available for 225 patients, for a mean duration of 46 months, revealed improvement in 176, no change in 20, and deterioration in 6. Twenty-three patients died.

Conclusion: Despite increased awareness and recognition and significant inroads into therapeutic frontiers, follow-up remains poor in developing countries and a return to previous level of functioning is not universal.

Νόσος Wilson: Περιγραφή 282 ασθενών που αξιολογήθηκαν σε διάστημα 3 δεκαετιών

Περίληψη:

Ιστορικό: Διαφοριστική μπορεί να καταστεί η έρευνα των Taly και συν (2007) που περιέχει τα ιατρικά αρχεία 282 ασθενών νόσου Wilson των τελευταίων 3 δεκαετιών.

Μέθοδος και Υλικό: Εξετάστηκαν τα αρχεία 196 ανδρών και 86 γυναικών με μέση ηλικία 15,9 έτη

Αποτελέσματα: Κλινικές παρουσιάσεις :ηπατική 42 άτομα (14,9%), ηπατο-νευρολογική 10 άτομα (3,5%), νευρολογική 195 άτομα (69,1%), καθαρά ψυχιατρική 7 άτομα (2,4%), οστεομυϊκή 6 άτομα (2,1%) και προσυμπτωματική 15 άτομα (5,3%). Νεότεροι ήταν οι προσυμπτωματικοί και με ηπατική παρουσίαση ενώ οι ασθενείς με οστεομυϊκή και ψυχιατρική εκδήλωση ήταν γηραιότεροι από εκείνους με τις νευρολογικές. Από τη στιγμή διάγνωσης η μέση διάρκεια ασθένειας ήταν 28 μήνες. Τα κύρια νευρολογικά χαρακτηριστικά ήταν παρκινσονισμός 62,3%, δυστονία 35,4%, παρεγκεφαλιδικό 28%, πυραμιδικά σημεία 16%, χορεία 9%, αθέτωση 6%, μύοκλονος 3,4% και συμπεριφορικές ανωμαλίες 16%. Οι δακτύλιοι Kayser- Fleischer εντοπίστηκαν σε όλους τους νευρολογικούς ασθενείς, στο 86% των ηπατικών ασθενών και στο 59% των προσυμπτωματικών ασθενών. Το θετικό οικογενειακό ιστορικό σημειώθηκε στο 47% και η συγγένεια εξ αίματος στο 54%. Οι ασθενείς που γεννήθηκαν από συγγενείς γονείς είχαν νοσήσει νεότεροι και είχαν μικρότερη διάρκεια νόσησης από τη στιγμή που εκδηλώθηκε. Η σερουλοπλασμίνη ορό μειώθηκε στο 93% και η 24ωρη απέκκριση ουρικού χαλκού αυξήθηκε στο 70% των ασθενών. Συνολικά 195 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με D-πενικιλλαμίνη και 182 με θειικό ψευδάργυρο. Τα δεδομένα παρακολούθησης με μέση διάρκεια 46 μηνών, διαθέσιμα μόλις από 224 ασθενείς, αποκάλυψαν βελτίωση σε 176, καμία αλλαγή σε 20, επιδείνωση σε 6 ασθενείς και 23 θανάτους.

Συμπέρασμα: Παρά την εξέλιξη και την πληθώρα πληροφοριών που υπάρχουν, στις αναπτυσσόμενες χώρες η παρακολούθηση παραμένει ανεπαρκής παγώνοντας την έρευνα της νόσου.

3.9 Wilson Disease: High Prevalence in a Mountaineous Area of Crete

Abstract:

Background and Aim: Wilson disease (WD) is an autosomal recessive disorder of copper metabolism. The disorder is caused by mutations in the *ATP7B* gene, encoding a copper transporting P-type ATPase. The worldwide incidence is in the order of 30 cases per million, with a gene frequency of 0.56% and a carrier frequency of 1 in 90. The increased number of Wilson disease patients in the island of Crete led us to study the spectrum of mutations in a

small village close to the city of Heraklion, from where many patients have been referred during the last 25 years.

Methods and Material: In order to estimate the frequency of the disease, we firstly investigated the number of births and the number of WD patients in the village since 1978.

Results: Six out of 90 births were diagnosed as WD patients, presenting the highest prevalence of WD reported so far. Analysis of the whole gene in three Wilson disease patients, and relatives of a boy who died from WD, led to the detection of 4 different point mutations. Two of them were missense (p.I1148T and p.G1176R) and cosegregated in *cis* in the same patient; the other allele of this patient carried a nonsense mutation (p.Q289X). This is the first report in the literature of three mutations co-segregating in the same WD patient. The fourth mutation identified was a novel frameshift mutation (c.398delT) with documented cosegregation. When screening 200 inhabitants originating from the same area, 18 were found to be carriers of one of these mutations.

Conclusion: These findings indicate the need for health education intervention, genetic counselling and newborn screening for the Wilson disease.

Νόσος Wilson: Υψηλός επιπολασμός σε ορεινή περιοχή της Κρήτης

Περίληψη:

Ιστορικό και Σκοπός: Σύμφωνα με την έρευνα του Δεδούση και των συν. (2005), ο αυξημένος αριθμός των ασθενών νόσου Wilson στη Κρήτη τους οδήγησε στη μελέτη του φάσματος των μεταλλάξεων που σημειώθηκαν σε ένα χωριό κοντά στο Ηράκλειο τα τελευταία 25 χρόνια.

Μέθοδος και Υλικό: Για να ανιχνεύσουν τη συχνότητα της νόσου, αρχικά κατέγραψαν τις γεννήσεις και τις διαγνώσεις WD από το 1978 και εντόπισαν πως είχαν διαγνωστεί 6 από τις 90 γεννήσεις, γεγονός που καθίσταται ως ο μεγαλύτερος επιπολασμός της νόσου που έχει καταγραφεί μέχρι στιγμής.

Αποτελέσματα: Η ανάλυση που έγινε σε ολόκληρο γονίδιο τριών ασθενών νόσου Wilson και σε συγγενείς ενός αγοριού που πέθανε από τη νόσο, οδήγησαν στον εντοπισμό τεσσάρων διαφορετικών καταγεγραμμένων μεταλλάξεων. Δύο από αυτές ήταν κακές μεταλλάξεις (p.I1148T και p.G1176R) και συνδιαχωρίζονται στον ίδιο ασθενή ενώ το άλλο αλληλόμορφο γονίδιο έφερε μια δυσνόητη μετάλλαξη (p.Q289X). Είναι η πρώτη αναφορά στη βιβλιογραφία

που 3 μεταλλάξεις συνδιαχωρίζονται στον ίδιο ασθενή ενώ η 4^η που αναγνωρίστηκε χαρακτηρίστηκε ως νέα μετάλλαξη (c.398delT) με καταγεγραμμένους συνδιαχωρισμούς. Μετά από 200 εξετάσεις κατοίκων με καταγωγή από εκείνη τη περιοχή, βρέθηκαν 18 φορείς μίας μετάλλαξης από αυτές.

Συμπέρασμα: Τα ευρήματα αυτά καθιστούν αναγκαία την παρέμβαση αγωγής υγείας, την γενετική συμβουλευτική και την εξέταση για τη νόσο Wilson στα νεογέννητα.

3.10 Wilson’s Disease: Diagnosis of Wilson’s Disease in Ethiopian Young Sisters

Abstract:

Background and Aim: Wilson’s disease is an inherited autosomal recessive disorder of copper metabolism. Clinical signs, biochemical parameters, histologic findings, and/or ATP7B genetic testing are required to diagnose Wilson’s disease. A 25-year-old and 22-year-old young women (siblings) presented to the University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia, with difficulty of keeping balance of 3-year duration and progressive extremity weakness of 5-year duration, respectively.

Material and Methods: Diagnosis of Wilson’s disease was established in both patients using a diagnostic scoring system proposed by “8th International Meeting on Wilson Disease and Menkes Disease, Leipzig (2001).” Treatment with D-penicillamine as a chelator and zinc sulphate as a metallothionein-inductor was started. Screening of their family members was recommended.

Results: Both siblings had visible ocular Kayser–Fleischer rings, low serum ceruloplasmin level and increased urinary copper content, ultrasound-evidenced cirrhotic liver disease, and axial T₂-weighted MRI hyperintensities in basal ganglia, thalamus, and brainstem (midbrain and pons).

Conclusion: Wilson’s disease, declared to be an orphan disease, requires clinical acumen of physicians and expensive investigation modalities for prompt recognition and is inaccessible as required, lifelong drugs for treatment.

Νόσος Wilson: Διάγνωση της Νόσου Wilson σε Αιθιοπικές Νεαρές Αδερφές

Περίληψη:

Ιστορικό και Σκοπός: Σε μία έρευνα με τίτλο των Bekele και συν. (2020), καταγράφηκε η υπόθεση νέων δύο γυναικών αδερφών με τη νόσο Wilson. Προσήλθαν σε Νοσοκομείο της Βορειοδυτικής Αιθιοπίας η 25χρονη με δυσκολία διατήρησης της ισορροπίας της για 3 χρόνια και η 22χρονη με προοδευτική αδυναμία άκρων για 5 χρόνια.

Υλικό και Μέθοδος: Η διάγνωση της νόσου έγινε με διαγνωστικό σύστημα βαθμολόγηση που προτάθηκε από την 8^η Διεθνή Συνάντηση για τη Νόσο Wilson και τη Νόσο Menkes, Λειψία το 2001. Ξεκίνησαν θεραπεία με D-πενικιλλαμίνη ως χηλικό παράγοντα και θειικό ψευδάργυρο ως επαγωγέας μεταλλοθειονίνης και συστήθηκε οικογενειακός έλεγχος των υπόλοιπων μελών.

Αποτελέσματα: Και στις δύο ήταν ορατοί οφθαλμικοί δακτύλιοι Kayser-Fleischer, είχαν χαμηλά επίπεδα σερουλοπλασμίνης ορού και αυξημένη περιεκτικότητα σε ουρικό χαλκό, κίρρωτικό ήπαρ που αποδείχτηκε από υπέρηχους και αξονικές υπερεντάσεις μαγνητικής τομογραφίας T2 σε βασικά γάγγλια, θαλάμους και εγκεφαλικό στέλεχος(μέσος εγκέφαλος και γέφυρα).

Συμπέρασμα: Απαιτείται η κλινική οξυδέρκεια των ιατρών και δαπανηρές μεθόδους έρευνας για την άμεση αναγνώριση της νόσου ενώ η δια βίου θεραπεία όπως απαιτείται είναι απρόσιτη.

3.11 Mental Health, Cognitive, and Neuropsychiatric Needs in Children and Young People with Wilson Disease

Abstract:

Background and Aim: Wilson disease (WD) is associated with neurological, psychiatric, cognitive, and psychosocial difficulties, but there is little data regarding the nature and prevalence of these problems in children and young people (CYP).

Methods: A single-center case-note review to establish the incidence and nature of these issues in CYP with WD, managed before and after multidisciplinary team (MDT) clinics, was established.

Results: Out of 69 (43 males) CYP with WD, 37.8% presented with acute liver failure, 48.6% with chronic liver disease and 13.5% after family screening. Medical treatment was with penicillamine (40), trientine (18), zinc and penicillamine/trientene (11), and zinc monotherapy (2). Twenty-one underwent liver transplantation. After a median follow-up of 9.8 (IQR 6.4–16.9) years, 86% are alive. Six died posttransplantation and 7 grafts were lost. Mental health difficulties were recorded in 49.3%, particularly prevalent in the acute liver failure group (70.8%). Nonadherence was common (50.7%) and associated with greater mental health prevalence. Neurological issues were reported in 36.2% and poor cognition/attainment in 14.5%, consistent across modes of presentation. Four patients had diagnoses of autism spectrum conditions, all diagnosed pre WD. CYP seen within an MDT-clinic had more frequent documentation of all issues examined, but lower levels of late graft loss (94% versus 80%, $P = 0.07$).

Conclusion: Our data highlight the need to offer management in WD patients especially as these aspects are underrecognized in CYP presenting with liver involvement. We aim to highlight the importance of multidisciplinary input when looking after this population beyond transition through to adult services.

Ψυχική υγεία, γνωστικές και νευροψυχιατρικές ανάγκες σε παιδιά και νέους με νόσο Wilson

Περίληψη:

Ιστορικό και σκοπός : Στο άρθρο των Day και συν. (2021) καταγράφονται οι νευρολογικές, ψυχιατρικές, γνωστικές και ψυχονευρωτικές δυσκολίες στο νεανικό πληθυσμό λόγω της νόσου Wilson εξαιτίας των λίγων πληροφοριών που παρέχονται μέχρι στιγμής.

Μέθοδος: Καθιερώθηκε μια ενιαία ανασκόπηση περιπτώσεων για τον προσδιορισμό της συχνότητας και της φύσης αυτών των ζητημάτων στο CYP με WD, η οποία διαχειρίζεται πριν και μετά τις κλινικές διεπιστημονικής ομάδας (MDT).

Αποτελέσματα: Από τους 69 ασθενείς(43 αγόρια) το 37% παρουσίασε οξεία ηπατική ανεπάρκεια, το 48,6% χρόνια ηπατική νόσο και το 13,5% διαγνώστηκε μετά από οικογενειακό έλεγχο. Η θεραπεία έγινε με πενικιλλαμίνη (40άτομα), τριεντίνη (18άτομα), συνδυασμό πενικιλλαμίνης και ψευδαργύρου(11 άτομα) και μονοθεραπεία ψευδαργύρου(2 άτομα). Εικοσιένα άτομα υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος. Μετά από ενδιάμεση

παρακολούθηση διάρκειας 9,8 έτη, το 86% είναι ζωντανό. Έξι πέθαναν μετά τη μεταμόσχευση και 7 χάθηκαν λόγω απουσίας μοσχευμάτων. Οι δυσκολίες ψυχικής υγείας καταγράφηκαν στο 49,3% ιδιαίτερα στην ομάδα οξείας ηπατικής ανεπάρκειας (70,8%). Η μη εμφάνιση ήταν συχνή (50,7%) και συσχετίστηκε με μεγαλύτερο επιπολασμό ψυχικής υγείας. Νευρολογικά προβλήματα σημειώθηκαν στο 36,2% και η κακή γνωστική λειτουργία στο 14,5%), ταιριαστό σε όλους του τύπους παρουσίασης. Τέσσερις ασθενείς είχαν διαγνώσεις παθήσεων του φάσματος του αυτισμού πριν κιόλας τη διάγνωση τη Wilson. Παιδιά και νέοι ασθενείς που παρατηρήθηκαν σε μία κλινική MDT είχαν συχνότερη τεκμηρίωση όλων των θεμάτων που εξετάστηκαν, αλλά χαμηλότερα επίπεδα απώλειας μοσχεύματος (94% έναντι 80%).

Συμπέρασμα: Τα δεδομένα τους υπογραμμίζουν την ανάγκη να προσφέρουν διαχείριση σε ασθενείς με WD ειδικά καθώς αυτές οι πτυχές δεν αναγνωρίζονται καθόλου στο CYP που παρουσιάζεται με ηπατική συμμετοχή. Στόχος τους είναι η ανάδειξη της σημασίας αυτών των πτυχών που δεν αναγνωρίζονται σε αυτή τη πληθυσμιακή ομάδα και όχι μόνο στους ενήλικες.

3.12 Altered Diversity and Composition of Gut Microbiota in Wilson's Disease

Abstract:

Background and Aim: Wilson's disease (WD) is an autosomal recessive inherited disorder of chronic copper toxicosis with high mortality and disability. Recent evidence suggests a correlation between dysbiosis in gut microbiome and multiple diseases such as genetic and metabolic disease. However, the impact of intestinal microbiota polymorphism in WD have not been fully elaborated and need to be explore for seeking some microbiota benefit for WD patients.

Methods and Material: In this study, the 16S rRNA sequencing was performed on fecal samples from 14 patients with WD and was compared to the results from 16 healthy individuals.

Results: The diversity and composition of the gut microbiome in the WD group were significantly lower than those in healthy individuals. The WD group presented unique richness of Gemellaceae, Pseudomonadaceae and Spirochaetaceae at family level, which were hardly detected in healthy controls. The WD group had a markedly lower abundance

of Actinobacteria, Firmicutes and Verrucomicrobia, and a higher abundance of Bacteroidetes, Proteobacteria, Cyanobacteria and Fusobacteria than that in healthy individuals. The Firmicutes to Bacteroidetes ratio in the WD group was significantly lower than that of healthy control. In addition, the functional profile of the gut microbiome from WD patients showed a lower abundance of bacterial groups involved in the host immune and metabolism associated systems pathways such as transcription factors and ABC-type transporters, compared to healthy individuals.

Conclusion: These results implied dysbiosis of gut microbiota may be influenced by the host metabolic disorders of WD, which may provide a new understanding of the pathogenesis and new possible therapeutic targets for WD.

Αλλοιωμένη Ποικιλομορφία και σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου στη νόσο Wilson

Περίληψη:

Ιστορικό και Σκοπός: Στην έρευνα των Cai και συν. (2020), πρόσφατα στοιχεία δείχνουν συσχέτιση μεταξύ δυσβίωσης στο μικροβίωμα του εντέρου και πολλαπλών ασθενειών όπως γενετική και μεταβολική νόσος. Ωστόσο, ο αντίκτυπος του πολυμορφισμού των εντερικών μικροβίων στη νόσο Wilson δεν έχει εκπονηθεί πλήρως και πρέπει να διερευνηθεί για την αναζήτηση κάποιου ωφέλιμου μικροβιώματος για τους ασθενείς.

Μέθοδος και Υλικό: Στη μελέτη τους πραγματοποιήθηκε η αλληλουχία 16S rRNA σε δείγματα κοπράνων από 14 ασθενείς της νόσου και συγκρίθηκε με τα αποτελέσματα 16 υγιών ατόμων.

Αποτελέσματα: Η ποικιλομορφία και η σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου στην ομάδα των ασθενών ήταν σημαντικά χαμηλότερη από εκείνες των υγιών. Η ομάδα των ασθενών παρουσίασε μοναδικό πλούτο από Gemellaceae, Pseudomonadaceae και Spirochaeteceae σε οικογενειακό επίπεδο, τα οποία μετα βίας ανιχνεύθηκαν στους υγιείς. Η ομάδα των ασθενών είχε σημαντικά χαμηλότερη αφθονία σε Actinobacteria, Firmicutes και Verrucomicrobia και υψηλότερη αφθονία σε βακτηριοειδή, Πρωτοβακτηρίδια, Κυανοβακτήρια και Φουσοβακτήρια σε σύγκριση με τους υγιείς. Η αναλογία Firmicutes προς Βακτηριοειδή στην ομάδα των ασθενών ήταν σημαντικά χαμηλότερη από εκείνη των υγιών. Επιπλέον, το λειτουργικό προφίλ του μικροβιώματος του εντέρου από τους ασθενείς έδειξε χαμηλότερη αφθονία βακτηριακών ομάδων που εμπλέκονται στις οδούς του ανοσοποιητικού συστήματος

του ξενιστή και του μεταβολισμού, όπως παράγοντες μεταγραφής και μεταφορείς τύπου ABC, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα.

Συμπέρασμα: Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν πως η δυσβίωση της μικροβίωσης του εντέρου μπορεί να επηρεαστεί από τις μεταβολικές διαταραχές του ξενιστή της νόσου Wilson, η οποία μπορεί να παρέχει μια νέα κατανόηση της παθογένειας και νέους πιθανούς θεραπευτικούς στόχους για τη νόσο Wilson.

3.13 Classification and Differential Diagnosis of Wilson's Disease

Abstract:

Background: Wilson's disease is characterized by hepatic and extrapyramidal movement disorders (EPS) with variable manifestation primarily between age 5 and 45. This variability often makes an early diagnosis difficult. A classification defines different clinical variants of Wilson's disease, which enables classifying the current clinical findings and making an early tentative diagnosis.

Objective: Until the unequivocal proof of an autosomal recessive disorder of the hepatic copper transporter ATP7B has been ruled out, differential diagnoses have to be examined.

Methods: Laboratory-chemical parameters of copper metabolism can both be deviations from the norm not related to the disease as well as other copper metabolism disorders besides Wilson's disease. In addition to known diseases such as Menkes disease, occipital horn syndrome (OHS), Indian childhood cirrhosis (ICC) and ceruloplasmin deficiency, recently discovered disorders are taken into account. These include MEDNIK syndrome, Huppke-Brendel syndrome and CCS chaperone deficiency. Another main focus is on differential diagnoses of childhood icterus correlated with age and anaemia as well as disorders of the extrapyramidal motor system. The Kayser-Fleischer ring (KFR) is qualified as classical ophthalmologic manifestation.

Results: The recently described manganese storage disease presents another rare metabolic disorder with symptoms similar to Wilson's disease. As this overview shows, Wilson's disease fits into a broad spectrum of internal and neurological disease patterns with icterus, anaemia and EPS.

Ταξινόμηση και διαφορική διάγνωση της νόσου Wilson

Περίληψη:

Ιστορικό: Σύμφωνα με τον Hermann (2019), η νόσος Wilson χαρακτηρίζεται από ηπατικές και εξωπυραμιδικές διαταραχές κίνησης (EPS) με μεταβλητή εκδήλωσης ηλικίας κυρίως μεταξύ 5-45 ετών. Αυτή η μεταβλητότητα συχνά καθιστά δύσκολη την έγκαιρη διάγνωση. Μια ταξινόμηση καθορίζει διαφορετικές κλινικές παραλλαγές της νόσου, η οποία επιτρέπει την ταξινόμηση των σημερινών κλινικών ευρημάτων και την έγκαιρη δοκιμαστική διάγνωση.

Σκοπός: Μέχρι να αποκλειστεί η αδιαμφισβήτητη απόδειξη ή η αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή ATP7B του ηπατικού μεταφορά χαλκού, πρέπει να εξεταστούν διαφορικές διαγνώσεις.

Μέθοδος: Εργαστηριακοί-χημικοί παράμετροι του μεταβολικού χαλκού μπορεί να είναι αποκλίσεις από τον κανόνα που δεν σχετίζονται με την ασθένεια τόσο όσο να είναι και άλλες διαταραχές μεταβολισμού χαλκού εκτός της νόσου Wilson. Εκτός από γνωστές ασθένειες όπως η νόσος Menkes, λαμβάνεται υπόψιν το σύνδρομο ινιακού κέρατος (OHS), η ινδική παιδική κίρρωση (ICC) και η ανεπάρκεια σερούλοπλασμίνης. Αυτά περιλαμβάνουν το σύνδρομο MEDNIK, Huppke-Brendel και ανεπάρκεια συνοδών CCS. Μια άλλη κύρια εστίαση είναι στις διαφορικές διαγνώσεις του παιδικού ίκτερου που συσχετίζονται με την ηλικία και την αναιμία καθώς επίσης και τις εξωπυραμιδικές διαταραχές κινητικού συστήματος.

Αποτελέσματα: Η πρόσφατα περιγραφόμενη νόσος αποθήκευσης μαγγανίου παρουσιάζει μια άλλη μεταβολική διαταραχή με συμπτώματα παρόμοια της νόσου Wilson. Έτσι προκύπτει ότι η νόσος Wilson ταιριάζει σε ένα ευρύ φάσμα εσωτερικών και νευρολογικών προτύπων ασθενειών με ίκτερο, αναιμία και EPS.

3.14 The Analysis on The Mental Status of Patients with Hepatolenticular Degeneration

Abstract:

Background and Aim: The evaluation of 58 patient's mental status with hepatolenticular degeneration (HLD)

Material and Methods: The mental status of 58 patients was assessed using the Symptom Checklist 90 (Scl-90) and compared with 43 normal people.

Results: The patient group scored higher on anxiety, hostility, somatization, depression and phobic anxiety items than the control group. The patient group had more positive items than the control group ($P<0.01$). Scores on somatization, anxiety, hostility and phobic anxiety items were higher in cerebral type than liver type HLD patients ($P<0.05$).

Conclusion: Patients with HLD, especially the cerebral type, demonstrate many mental health symptoms.

Η ανάλυση της ψυχικής κατάστασης των ασθενών με Ηπατοφακοειδή Εκφύλιση

Περίληψη:

Ιστορικό και Σκοπός: Η καταγραφή της ψυχικής κατάστασης των ασθενών νόσου Wilson από τα αποτελέσματα της έρευνα του Zhang και συν. (2009).

Υλικό και Μέθοδος: Συμμετείχαν 58 ασθενείς Wilson που αξιολογήθηκαν με τη λίστα ελέγχου συμπτωμάτων 90 (Scl-90) και συγκρίθηκαν με 43 υγιείς ανθρώπους.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς είχαν μεγαλύτερη βαθμολογία σε θέματα άγχους, εχθρότητας, σωματοποίησης, κατάθλιψης και φωτικού άγχους σε σχέση με τους υγιείς. Συγκεκριμένα, οι βαθμολογίες αυτές ήταν υψηλότερες σε όσους είχαν νευρο-εγκεφαλικές δυσλειτουργίες από ότι αυτοί με τις ηπατικές δυσλειτουργίες,

Συμπέρασμα: Όσοι έχουν νευρολογική συμπτωματολογία εκδηλώνουν χειρότερη ψυχική κατάσταση από τους υπόλοιπους ασθενείς.

3.15 Predictors of Caregiver Burden in Patients with Neurologic Wilson Disease

Abstract:

Objective: Caregiver burden in neurologic Wilson disease (NWD) has received little attention. We investigated predictors of caregiver burden in Chinese NWD patients.

Methods: Participants in this retrospective study were NWD patients admitted to The First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine from 1 August to 31

December 2019. Sociodemographic information was recorded for caregivers and NWD patients. Caregiver burden was evaluated using the Caregiver Burden Inventory (CBI). Cognitive impairment, functional problems, depression and anxiety were evaluated by professional interviewers. Path analysis was used to evaluate predictors of CBI scores.

Results: Sixty NWD patients were enrolled (mean age: 21.35 ± 4.89 years; mean NWD duration: 7.85 ± 3.11 years). The mean CBI score was 52.00 ± 17.16 . Care duration had a significant direct effect on CBI score after controlling for confounders ($r = 0.493$). Cognitive impairment ($r = -0.426$), functional problems ($r = 0.581$), depression ($r = 0.349$) and anxiety ($r = 0.317$) had significant indirect effects on CBI score.

Conclusion: Caregivers of NWD patients may experience a medium level of caregiver burden. NWD duration, cognitive impairment, functional problems, depression and anxiety in NWD patients may be useful predictors of caregiver burden.

Πρόβλεψη της επιβάρυνσης του φροντιστή σε ασθενείς με νευρολογική νόσο Wilson

Περίληψη:

Σκοπός : Αξιζει να δοθεί προσοχή στο βάρος που δέχονται και οι φροντιστές των ασθενών νόσου Wilson που καταγράφηκε κατόπιν έρευνας του Wu, και συν. (2020), σε νοσοκομείο της Κίνας τη περίοδο πέντε μηνών του 2019.

Μέθοδος και Υλικό : Καταγράφηκαν οι κοινωνικοδημογραφικές πληροφορίες φροντιστών και ασθενών με νευρολογική έκφανση νόσου Wilson ενώ οι φροντιστές αξιολογήθηκαν για την επιβάρυνση με το κατάλογο επιβάρυνσης φροντιστών (CBI). Η γνωστική εξασθένηση, τα λειτουργικά προβλήματα, η κατάθλιψη και το άγχος αξιολογήθηκαν από επαγγελματίες ερευνητές. Η ανάλυση διαδρομής χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογηθούν οι προγνωστικοί παράγοντες των βαθμολογιών CBI. Εξήντα ασθενείς με ηλικία από 4 έως 22 έτη και διάρκεια νόσου από 3 έως 7 χρόνια καταγράφηκαν.

Αποτελέσματα: Η μέση βαθμολογία CBI ήταν $52 \pm 17,16$. Η διάρκεια της φροντίδας είχε σημαντική και άμεση επίδραση στη βαθμολογία CBI με ποσοστό επιρροής 0,493 ενώ η κατάθλιψη, το άγχος, η γνωστική εξασθένηση και τα λειτουργικά προβλήματα είχαν έμμεσες επιπτώσεις.

Συμπέρασμα: Ανάλογα πάντα με αυτές τις μεταβλητές κάθε περίπτωσης, κατέληξαν στο συμπέρασμα πως συνήθως οι φροντιστές ασθενών αυτής της νόσου αντιμετωπίζουν μεσαίο επίπεδο επιβάρυνσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η νόσος του Wilson , μια κληρονομική διαταραχή του μεταβολισμού του χαλκού, που ήδη κατά την εφηβική ηλικία οδηγεί σε χρόνια ηπατοπάθεια και η οποία αν μείνει χωρίς θεραπεία έχει πάντα θανατηφόρο έκβαση και δε διαγιγνώσκεται εύκολα. Όσες έρευνες έχουν πραγματοποιηθεί έχουν αποδείξει ότι υπάρχει μεγάλο ανεξερεύνητο κομμάτι της ιατρικής όσο αναφορά την νόσο σε σχέση με την έγκαιρη και ακριβή διάγνωση αυτής. Οι θεραπείες αν και αποτελεσματικές είναι είτε δια βίου χορηγούμενες είτε έχουν διάφορες παρενέργειες. Τα συμπτώματα είναι νευρολογικής, ψυχιατρικής και ηπατικής φύσεως αλλά σε πολλές περιπτώσεις οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί κάτι που δυσχεραίνει την υγεία τους αφού καθυστερείται η διάγνωση της νόσου. Σε ακραίες εκφάνσεις της νόσου γίνεται χειρουργική μεταμόσχευση ήπατος όπου η νόσος ιατρεύεται οριστικά με μικρό δείκτη επιπλοκών, Οι νοσηλευτές έχουν περιορισμένες δυνατότητες παροχής βοήθειας με τις πιο σημαντικές να είναι η παρακολούθηση και ψυχική υποστήριξη του ασθενούς. Συμπερασματικά, η ηπατοφακοειδής εκφύλιση είναι μία σπάνια νόσος με δύσκολες για τον ασθενή εκφάνσεις αλλά με αρκετές πιθανότητες ανάκαμψης και θεραπείας όσο εξελίσσεται η ιατρική έρευνα .

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Ξενογλώσση

Bekele, N., Ewnetu, F., Hailu, T., Tegegne, Z. & Tadesse, A., (2020). Wilson's Disease: Diagnosis of Wilson's Disease in Ethiopian Young Sisters. *Journal List: Case Report in Medicine*. [10.1155/2020/7650170](https://doi.org/10.1155/2020/7650170)

Cai, X., Deng, L., Ma, X., Guo, Y., Feng, Z., Liu, M.,& Yang, X., (2020). Altered Diversity and Composition of Gut Microbiota in Wilson's Disease. *Journal List: Scientific Reports*, 10, pp. 1-24. [10.1038/s41598-020-78988-7](https://doi.org/10.1038/s41598-020-78988-7)

Day, J., Samyn, M., Proctor, S. E., Joshi, D., Pissas, E.,& Dhawan, A., (2021). Mental Health, Cognitive, and Neuropsychiatric Needs in Children and Young People with Wilson Disease. *HEPATOLOGY*, 2(3), p.94. doi: 10.1097/PG9.0000000000000094

Dedoussis, G. V. Z., Genschel, J., Sialvera, T-E., Bochow, N., Manolaki, N., Manios, Y., Tsafantakis, E. & Schmidt, H., (2005). Wilson Disease: High Prevalence in a Mounaineous Area of Crete. *Annals Of Human Genetics*, 69(3), pp.268-274. <https://doi.org/10.1046/J.1469-1809.2005.00171.x>

Geng, H., Wang, S., Jin, Y., Chen, N., Song, B., ... & Sun, Y., (2021). Nutritional Status and Body Composition in Wilson Disease: A Cross-Sectional Study from China. *Journal List: Front Nutr*, 8, pp.1-10, [10.3389/fnut.2021.790520](https://doi.org/10.3389/fnut.2021.790520)

Gitlin, D. J., (2003). Wilson disease. *Gastroenterology*, 125(6), pp.1868-1877. <https://doi.org/10.1053/j/gastro.2003.05.010>

Gomes, A. & Dedoussis G., (2016). Geographic distribution of ATP7B mutations in Wilson disease. *Annals of Human Biology*, 43(1), pp 1-8. <https://doi.org/10.3109/03014460.2015.1051492>

Hermann, W., (2019). Classification and Differential Diagnosis of Wilson's Disease. *Annals of Translational Medicine*, 2, pp. 1-31. [10.21037/atm.2019.02.07](https://doi.org/10.21037/atm.2019.02.07)

Litwin, T., Dusek, P. & Czlonkowska, A., (2017). Symptomatic Treatment of neurologic Symptoms in Wilson Disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 142(18), pp. 211-223. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63625-6.00018-5>

Lo, C. & Bandmann, O., (2017). Epidemiology and Introduction to The Clinical Presentation of Wilson Disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 142(2), pp.7-17. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63625-6.00002-1>

Manolaki, N., Nikolopoulou, G., Daikos, G. L., Panagiotakaki, E., Tzetis, M.,& Syriopoulou, V. P., (2009). Wilson Disease in Children: Analysis of 57 Cases. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 48(1), pp.72-77 [10.1097/MPG.0b013e31817d80b8](https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31817d80b8)

Margarit, E., Bach, V., Gomez, D., Bruguera, M., Jara, P., Queralt, R. & Ballesta, F., (2005). Mutation analysis of Wilson disease in the Spanish population -- identification of a prevalent substitution and eight novel mutations in the ATP7B gene. *Clin Genet*, 68(1), pp.61-68. [10.1111/j.1399-0004.2005.00439.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2005.00439.x)

Roberts, E. A. & Schilsky, L. M., (2003). A Practice Guideline on Wilson Disease. *HEPATOLOGY*, 37(6), pp. 1475-1492. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50252>

Rosencrantz, R. & Schilsky, M., (2011). Wilson Disease: Pathogenesis and Clinical Considerations in Diagnosis and Treatment. *Semin Liver Dis*, 31(3), pp.245-459. [10.1055/s-0031-1286056](https://doi.org/10.1055/s-0031-1286056)

Sanchez-Monteaquedo, A., Ripolles, E., Berenquer, M. & Espinos, C., (2021). Wilson's Disease: Facing the Challenge of Diagnosing a Rare Disease. *Journal List: Biomedicines*, 9(9), pp. 909-1100. [10.3390/biomedicines9091100](https://doi.org/10.3390/biomedicines9091100)

Schilsky, M. L., (2021). Wilson Disease: Treatment and Prognosis. *Up to Date* <https://www.medilib.ir/uptodate/show/3591>

Stattermayer, A. F., Enenmann, A., Gschwantler, M., Zoller, H., Hofer, H. & Ferenci, P., (2019). The dilemma to diagnose Wilson Disease by Genetic Testing Alone. *European Journal of Clinical Investigation*, 49(8). <https://doi.org/10.1111/eci.13147>

Stremmel, W. & Weiskirchen R., (2021). Therapeutic Strategies in Wilson Disease: Pathophysiology and Mode of Action. *Journal List: Ann Transl Med*, 9(8), p732. [10.21037/atm-20-3090](https://doi.org/10.21037/atm-20-3090)

Taly, A. B., Sundaram, S. M., Sinha, S, Swamy, H. S. & Arunodaya, G. R., (2007). Wilson Disease: Description of 282 Patients Evaluated Over 3 Decades. *Medicine*, 86(2), pp. 112-121. [10.1097/MD.0b013e318045a00e](https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318045a00e)

Wu, P., Zheng, Y., Fan, X., Wang, H., & Bao. Y., (2020). Predictors of Caregiver Burden in Patients with Neurologic Wilson Disease. *Journal of International Medical Research*, 48(6). <https://doi.org/10.1177/0300060520930156>

Zhang, M., Hong, M. & Jie, A., (2009). The Analysis on The Mental Status of Patients with Hepatolenticular Degeneration. *Journal of Tropical Medicine (Guangzhou)*, 9(4), pp.427-428 https://scholar.google.gr/scholar?hl=el&as_sdt=0%2C5&as_vis=1&q=Journal+of+Tropical+Medicine+%28Guangzhou%29%2C+The+Analysis+on+The+Mental+Status+of+Patients+with+Hepatolenticular+Degeneration.+&btnG=

Ελληνική

Αντωνιάδης, Α. Α., (2007). *Χειρουργική του Ήπατος*. 1^η έκδοση. Θεσσαλονίκη: University STUDIO PRESS.

Βλαχογιαννόπουλος, Π. & Τζιούφας, Α., (2018). *Μουτσόπουλου Αρχές Παθοφυσιολογίας*. Κύπρος: Broken Hill Publishers LTD.

Benjamin, I. J., Griggs, R. C., Wing, E. J. & Fitz, J. G., (2018). *Andreoli & Carpenter's Cecil Βασική Παθολογία*. 6^η έκδοση. Κύπρος: Broken Hill Publishers LTD.

DeWit, S., (2009). *Παθολογική-Χειρουργική Νοσηλευτική Έννοιες και Πρακτική*. Κύπρος: Broken Hill Publishers LTD.

Doherty, G., (2018). *Current Σύγχρονη Χειρουργική Διάγνωση και Θεραπεία*. 3^η έκδοση. Κύπρος: Broken Hill Publishers LTD.

LeMone, P., Burke, K. & Bauldoff, G., (2014). *Παθολογική Χειρουργική Νοσηλευτική: Κριτική Σκέψη κατά τη Φροντίδα του Ασθενούς*. 5^η έκδοση. Αθήνα: Λαγός Δημήτριος

Lissauer, T. & Clayden, G., (2016). *Σύγχρονη Παιδιατρική*. 4^η έκδοση. Κύπρος: Broken Hill Publishers LTD.

Maier, K. M., (1996). *Ηπατίτιδα και επακόλουθα της ηπατίτιδας: Πρακτική διαδικασία της διάγνωσης, της θεραπείας και της προφύλαξης από οξείες και χρόνιες ηπατοπάθειες*. 4^η έκδοση, Αθήνα: ΜΑΡΙΑ ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ.

McKinney, E. S., James, S. R., Murray, S. S., Nelson, K. A. & Ashwill, J. W., (2020). *Παιδιατρική Νοσηλευτική: Θεμελιώδεις Αρχές της Φροντίδας Υγείας του Παιδιού*. 1^η έκδοση, Κύπρος: Broken Hill Publishers LTD.

Moore, K., Dalley, A. & Agur, A., (2016). *Κλινική Ανατομία*. 3^η έκδοση, Κύπρος: Broken Hill Publishers LTD.

Platzer, W., Fritsch, H., Kohnel, W., Kahle, W. & Frotscher, M., (2011). *Εγχειρίδιο Περιγραφικής Ανατομικής: Κινητικό Σύστημα, Εσωτερικά Όργανα, Νευρικό Σύστημα και Αισθητήρια Όργανα*. 3^η έκδοση. Κύπρος: Broken Hill Publishers LTD.

Sherwood, L., (2013). *Εισαγωγή στη Φυσιολογία του Ανθρώπου: Από τα κύτταρα στα συστήματα*. 8^η έκδοση, Αλεξανδρούπολη: Ι. Μπάσδρα και ΣΙΑ Ο.Ε..