



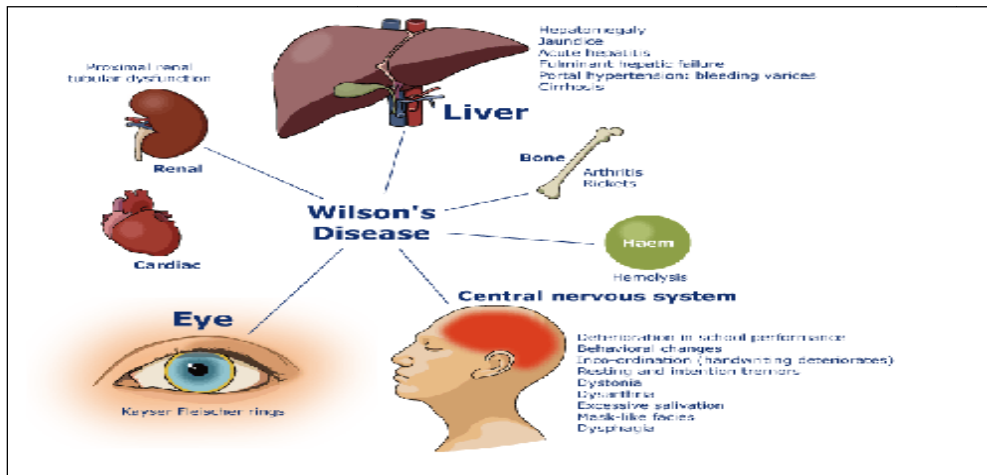
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΝΟΣΟΣ WILSON (ΗΠΑΤΟΦΑΚΟΕΙΔΗΣ ΕΚΦΥΛΙΣΗ) -
ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ ΚΑΙ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΕΣ
ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ**



ΣΠΟΥΔΑΣΤΡΙΑ: ΑΠΟΣΤΟΛΑΚΗ ΜΑΡΙΑΝΝΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΚΟΥΡΤΗΣ ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ

ΠΑΤΡΑ, 2017

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στα πλαίσια της ολοκλήρωσης του κύκλου σπουδών του τμήματος Νοσηλευτικής, του Τεχνολογικού Εκπαιδευτικού Ιδρύματος Δυτικής Ελλάδας και της απόκτησης του πτυχίου μου, ανέλαβα την διεκπεραίωση της πτυχιακής εργασίας με θέμα *«Νόσος Wilson (Ηπατοφακοειδής εκφύλιση) – Σύγχρονες απόψεις και νοσηλευτικές παρεμβάσεις»*. Σε αυτό το σημείο, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον επιβλέπων καθηγητή κ. Κούρτη Γρηγόριο για την καθοδήγηση και την βοήθεια που μου προσέφερε για την ολοκλήρωση αυτής της πτυχιακής εργασίας, καθώς επίσης και για την ευκαιρία που μου έδωσε να αποκτήσω επιπλέον γνώσεις ερευνώντας την νόσο αυτή για τις ανάγκες της εργασίας μου. Ένα μεγάλο ευχαριστώ θέλω να εκφράσω στην οικογένεια μου, η οποία με στήριξε από την αρχή μέχρι το τέλος στις σπουδές μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Νόσος Wilson (Ηπατοφακοειδής εκφύλιση). Σύγχρονες απόψεις και νοσηλευτικές παρεμβάσεις

Εισαγωγή: Η νόσος του Wilson είναι μια γενετική διαταραχή στην οποία ο χαλκός συσσωρεύεται στο σώμα. Τα συμπτώματα σχετίζονται τυπικά με τον εγκέφαλο και το ήπαρ. Τα συμπτώματα που σχετίζονται με το ήπαρ περιλαμβάνουν εμετό, αδυναμία, συσσώρευση υγρών στην κοιλιακή χώρα, οίδημα των ποδιών, κιτρινωπό δέρμα και κνησμό. Τα συμπτώματα που σχετίζονται με τον εγκέφαλο περιλαμβάνουν τρόμο, μυϊκή δυσκαμψία, προβλήματα στην ομιλία, αλλαγές στην προσωπικότητα, άγχος, παραισθήσεις. **Σκοπός:** Διερεύνηση της βιβλιογραφίας αναφορικά με τα χαρακτηριστικά της νόσου Wilson, της διαχείρισης της από το νοσηλευτικό προσωπικό και την περιγραφή τριών περιστατικών που αφορούν το έργο των νοσηλευτών στην προσπάθεια τους να φροντίσουν παιδιά με νόσο Wilson. **Ανασκόπηση βιβλιογραφίας:** Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε από την ηλεκτρονική βάση δεδομένων Google Scholar και την έντυπη ελληνική και ξενόγλωσση βιβλιογραφία των τελευταίων 14 ετών. Οι λέξεις – κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: νόσος Wilson, ήπαρ, νευρολογικές διαταραχές, νοσηλευτής, παιδί, μεταμόσχευση, βιοψία, φροντίδα, αντιμετώπιση. **Συμπεράσματα:** Ο πρωταρχικός στόχος στη θεραπεία της νόσου Wilson είναι η απομάκρυνση της περίσσειας συγκέντρωσης του χαλκού και / ή η μείωση της απορρόφησης του. Τα τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε χαλκό, όπως η σοκολάτα, τα φουντούκια, τα καρύδια, τα μανιτάρια και τα οστρακοειδή πρέπει να αφαιρεθούν από τη διατροφή του ασθενούς. Ο στόχος θεραπείας της ξεκινάει με την κλινική παρακολούθηση και αυτό πρέπει να συνεχιστεί για πάντα. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο του χαλκού είναι η πενικιλλαμίνη και η τριεντίνη. Η μεταμόσχευση ήπατος είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για τη νόσο του Wilson, αλλά χρησιμοποιείται μόνο σε συγκεκριμένα σενάρια λόγω των κινδύνων και των επιπλοκών που σχετίζονται με τη διαδικασία. Το σχέδιο φροντίδας εφαρμόζει τη νοσηλευτική διαδικασία στην κρίσιμη νοσηλευτική διάγνωση και παρέχει μια κατανοητή νοσηλευτική προσέγγιση για οποιονδήποτε νοσηλευόμενο ασθενή με νόσο Wilson. Το καλά εκπαιδευμένο και ενημερωμένο νοσηλευτικό προσωπικό μπορεί να διαδραματίσει ουσιαστικό ρόλο στην αξιολόγηση και στην κλινική πορεία του

ασθενούς πριν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά τη διαδικασία. Με τον τρόπο αυτό το νοσηλευτικό προσωπικό δεν διευκολύνει μόνο, αλλά συμβάλλει στον προγραμματισμό της νοσηλευτικής φροντίδας των ασθενών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας της.

ABSTRACT

Wilson's Disease (Hepatolenticular Degeneration). Contemporary views and nursing interventions

Introduction: Wilson's disease is a genetic disorder in which copper accumulates in the body. Symptoms typically relate to the brain and the liver. Symptoms associated with the liver include vomiting, weakness, fluid build-up in the abdomen, edema of the feet, yellowish skin and itching. Symptoms associated with the brain include tremors, muscle stiffness, speech problems, personality changes, anxiety, hallucinations. **Purpose:** To investigate the literature on the characteristics of Wilson's disease, its management by nursing staff, and to describe three incidents concerning the work of nurses in their effort to care for children with Wilson's disease. **Bibliography review:** The bibliography was reviewed by the Google Scholar online database and printed Greek and foreign bibliography of the last 14 years. The keywords used were: Wilson's disease, liver, neurological disorders, nurse, child, transplant, biopsy, care, treatment. **Conclusions:** Wilson's disease is lethal if it does not have early diagnosis and treatment. The primary goal in treating Wilson's disease is to remove excess copper concentration and / or reduce its absorption. Foods with a high content of copper, such as chocolate, hazelnuts, walnuts, mushrooms and shellfish, should be removed from the patient's diet. Her treatment goal begins with clinical follow-up and this must be continued forever. Drugs used to control copper are penicillamine and trienidine. Liver transplantation is an effective treatment for Wilson's disease, but it is only used in specific scenarios due to the risks and complications associated with the process. The care plan applies the nursing process to critical nursing diagnosis and provides a comprehensible nursing approach for any hospitalized patient with Wilson's disease. Well-educated and up-to-date nursing staff can play a key role in the assessment and clinical course of the patient before, during and after treatment. This way, nursing staff is not only facilitating, but also contributing to the planning of nursing care during hospitalization.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ WILSON	11
1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	11
1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	14
1.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	16
1.4 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΝΟΝΑ - ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	21
1.4.1 ΗΠΑΤΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ.....	23
1.4.2 ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	24
1.4.3 ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	28
1.4.4 ΑΛΛΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ WILSON ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	35
2.1 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	35
2.1.1 ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ	40
2.1.2 ΒΙΟΨΙΑ ΗΠΑΤΟΣ	42
2.1.3 ΝΕΥΡΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ.....	45
2.1.4 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ	47
2.1.5 ΑΛΛΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ	49
2.2 ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	49
2.2.1 ΦΑΡΜΑΚΑ	51
2.2.2 ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΗΠΑΤΟΣ.....	60
2.3 ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.....	62
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΝΟΣΟ WILSON	63
3.1 ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΠΑΙΔΙΟΥ ΜΕ ΝΟΣΟ WILSON	63
3.1.1 ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ.....	68
3.1.2 ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΣΦΑΙΡΑ.....	72
3.1.3 ΨΥΧΙΚΗ ΔΙΑΣΤΑΣΗ	76
3.2 ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΓΟΝΙΩΝ ΠΑΙΔΙΟΥ ΜΕ ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ	78
3.3 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ	81
3.4 ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ ΠΑΙΔΙΟΥ ΜΕ ΝΟΣΟ WILSON	82
3.4.1 ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 1	82
3.4.2 ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 2	84
3.4.3 ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 3	87
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	90
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	93

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η ανασκόπηση που ακολουθεί αποτελεί μία προσπάθεια στα πλαίσια της κάλυψης των εκπαιδευτικών αναγκών μου, ώστε να καταφέρω να καταστώ πτυχιούχος του Τεχνολογικού Εκπαιδευτικού Ιδρύματος, Δυτικής Ελλάδας, της Σχολής Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας, Τμήματος Νοσηλευτικής Πάτρας, με τίτλο «*Νόσος Wilson – Σύγχρονες απόψεις και νοσηλευτικές παρεμβάσεις*». Κύριο θέμα της είναι η διερεύνηση της κατάστασης των παιδιών που έχουν έρθει αντιμέτωπα με την εν λόγω ασθένεια και την συμβολή του νοσηλευτή στη σωματική και ψυχική φροντίδα τους.

Με τον όρο νόσος Wilson καλείται μια κληρονομική αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή λόγω μεταλλάξεων του γονιδίου ATP7B. Το γονίδιο αυτό είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση της ATPase τύπου P που μεταφέρει χαλκό. Καθώς το γονίδιο ATP7B υφίσταται μεταλλάξεις, η ενσωμάτωση του χαλκού (cu) σε κερουλοπλασμίνη εμποδίζεται. Έτσι, το ποσό του χαλκού (cu) αυξάνεται, γεγονός που οδηγεί περαιτέρω στη συσσώρευση χαλκού (cu) στα διάφορα όργανα όπως ο νεφρός, ο κερατοειδής και ο εγκέφαλος που προκαλούν βλάβη (Ramya and Chidvila, 2013).

Για την επίτευξη της συγκεκριμένης μελέτης πραγματοποιήθηκε έρευνα μέσω της έντυπης βιβλιογραφίας και διαδικτυακής αρθρογραφίας με σκοπό την συγκέντρωση των απαιτούμενων στοιχείων.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ήπαρ είναι ένα ζωτικό όργανο που βρίσκεται μόνο στα σπονδυλωτά. Στον άνθρωπο, βρίσκεται στο άνω δεξιό τεταρτημόριο της κοιλιάς, κάτω από το διάφραγμα. Το ήπαρ είναι ένα πολύ σημαντικό όργανο, καθώς συμβάλει στην αποτοξίνωση διαφόρων μεταβολιτών, στην πρωτεϊνική σύνθεση και αναλαμβάνει να προβεί στην παραγωγή βιοχημικών ουσιών που χρειάζεται ο οργανισμός για να επιτευχθεί η πέψη της τροφής. Παίζει επίσης ρόλο στο μεταβολισμό, στη ρύθμιση της αποθήκευσης του γλυκογόνου, στην αποσύνθεση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και στην παραγωγή ορμονών (Aggarwal and Bhatt, 2013).

Το ήπαρ είναι ένας αδένας. Είναι ένας βοηθητικός πεπτικός αδένας και παράγει χολή, μια αλκαλική ένωση που βοηθά στην πέψη μέσω της γαλακτωματοποίησης των λιπιδίων. Η χοληδόχος κύστη, μια μικρή σακούλα που κάθεται ακριβώς κάτω από το συκώτι, αποθηκεύει τη χολή που παράγεται από το συκώτι. Ο ιδιαίτερα εξειδικευμένος ιστός του ήπατος που αποτελείται κυρίως από ηπατοκύτταρα ρυθμίζει μια ευρεία ποικιλία βιοχημικών αντιδράσεων μεγάλου όγκου, συμπεριλαμβανομένης της σύνθεσης και διάσπασης μικρών και σύνθετων μορίων, πολλά από τα οποία είναι απαραίτητα για φυσιολογικές ζωτικές λειτουργίες. Οι εκτιμήσεις σχετικά με τον συνολικό αριθμό των λειτουργιών του οργάνου ποικίλλουν, αλλά γενικά τα βιβλία αναφέρουν ότι είναι περίπου 500 (Ankush et al., 2013).

Επί του παρόντος δεν υπάρχει κανένας τρόπος να αντισταθμιστεί η απουσία ηπατικής λειτουργίας μακροπρόθεσμα, αν και οι τεχνικές ηπατικής αιμοκάθαρσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν βραχυπρόθεσμα. Τα τεχνητά συκώτια δεν έχουν ακόμη αναπτυχθεί για να προωθήσουν τη μακροπρόθεσμη αντικατάσταση ελλείψει του ήπατος. Ωστόσο, η μεταμόσχευση ήπατος είναι η μόνη επιλογή για πλήρη ηπατική ανεπάρκεια (Brewer, 2015).

Η κανονική κατανάλωση διατροφής και η απορρόφηση του χαλκού υπερβαίνουν την μεταβολική ανάγκη, ενώ η ομοιοστασία αυτού του στοιχείου διατηρείται αποκλειστικά με τη χολική απέκκριση του χαλκού. Η νόσος του Wilson είναι μια κληρονομική διαταραχή, στην οποία υπάρχει ελαττωματική χολική απέκκριση του χαλκού που οδηγεί στη συσσώρευσή του, ιδιαίτερα στο ήπαρ και στον εγκέφαλο. Η νόσος του Wilson οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου ATP7B, όπως έχει επισημανθεί παραπάνω. Το χρωμόσωμα 13 κωδικοποιεί μια μεταφορά χαλκού P-

τύπου ΑΤΡάσης (ΑΤΡ7Β) που ευρίσκεται στο δίκτυο trans-Golgi του ηπατοκύτταρα. Η ανάπτυξη της νόσου του Wilson οφείλεται στη συσσώρευση του χαλκού στους προσβεβλημένους ιστούς (EASL, 2012).

Η διάγνωση της νόσου μπορεί να είναι δύσκολη και συχνά περιλαμβάνει συνδυασμό εξετάσεων αίματος, εξετάσεις ούρων και βιοψία ήπατος. Οι γενετικές εξετάσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση μελών της οικογένειας των ατόμων που έχουν προσβληθεί (Alia et al., 2010).

Η νόσος του Wilson αντιμετωπίζεται συνήθως με διαιτητικές αλλαγές και φαρμακευτική αγωγή. Οι διατροφικές αλλαγές περιλαμβάνουν την κατανάλωση μιας διαίτας χαμηλού χαλκού και τη μη χρήση μαγειρικών σκευών από χαλκό. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν παράγοντες χηλικοποίησης όπως τριεντίνη και d-πενικιλλαμίνη και συμπληρώματα ψευδαργύρου. Οι επιπλοκές της νόσου του Wilson μπορεί να περιλαμβάνουν ηπατική ανεπάρκεια, καρκίνο του ήπατος και νεφρικά προβλήματα. Μια μεταμόσχευση ήπατος μπορεί να είναι χρήσιμη σε εκείνους στους οποίους άλλες θεραπείες δεν είναι αποτελεσματικές ή εάν εμφανισθεί ηπατική ανεπάρκεια (Aggarwal and Bhatt, 2013).

Η νόσος του Wilson εμφανίζεται σε περίπου 1 στους 30.000 ανθρώπους. Τα συμπτώματα συνήθως αρχίζουν μεταξύ των 5 και 35 ετών. Τα αρσενικά και τα θηλυκά επηρεάζονται εξίσου. Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1854 από τον Friedrich Theodor von Frerichs και πήρε το όνομά της από τον Samuel Wilson (Brewer, 2015).

Η εργασία που ακολουθεί αποτελεί μία ανασκόπηση ως προς τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της ηπατοφακοειδούς εκφύλισης (νόσος Wilson) και των νοσηλευτικών παρεμβάσεων. Επιπλέον, η μελέτη στηρίζεται στην ανάλυση των διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων που εφαρμόζονται στη νόσο αυτή. Το ερευνητικό πεδίο του θέματος περιλαμβάνει την καταγραφή των νοσηλευτικών παρεμβάσεων στην περίπτωση που έχουν προσβληθεί από την εν λόγω ασθένεια τα παιδιά.

Το θέμα αυτό επιλέχτηκε για να εξετάσει τα χαρακτηριστικά της ηπατοφακοειδούς εκφύλισης και το ρόλο των νοσηλευτών στην αντιμετώπιση σωματικών και ψυχικών διαταραχών που προκαλεί η συγκεκριμένη πάθηση. Θεωρήθηκε ιδιαίτερα ενδιαφέρον να στραφούμε στην διερεύνηση της κατάστασης των παιδιών που πάσχουν από την νόσο αυτή και πως μπορεί να τα βοηθήσει το νοσηλευτικό προσωπικό.

Σκοπός της εργασίας είναι η καταγραφή των χαρακτηριστικών της νόσου και των διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων που εφαρμόζονται. Ειδικότερα, η έρευνα στοχεύει στο να παρουσιάσει το έργο του νοσηλευτή, ο οποίος αναλαμβάνει να φροντίσει και να εμψυχώσει τόσο τα παιδιά που νοσούν, όσο και τις οικογένειες τους. Επίσης, επιχειρείται μία ανάλυση σχετικά με τρία περιστατικά που αφορούν την νόσο αυτή. Κατά κύριο λόγο, βασικός στόχος της μελέτης είναι η αποτύπωση σύγχρονων και τεκμηριωμένων απόψεων σχετικά με τις νοσηλευτικές παρεμβάσεις στην περίπτωση της διάγνωσης της νόσου Wilson σε παιδιά.

Όσον αφορά τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε με σκοπό να επιτευχθεί η προσέγγιση του θέματος χαρακτηρίζεται ως δευτερογενής, εφόσον στηρίζεται σε αποτελέσματα και απόψεις άλλων επιστημονικών μελετών. Πιο αναλυτικά, η δευτερογενής μέθοδος αφορά στην ανάλυση των βασικότερων σημείων άλλων ερευνών που έχουν διεξαχθεί στο εξωτερικό ή στην Ελλάδα. Πρόκειται για μελέτες που είναι αναγνωρισμένες και έχουν δημοσιευτεί σε επίσημα επιστημονικά περιοδικά. Η μελέτη ολοκληρώνεται με την καταγραφή των γενικότερων συμπερασμάτων, όπως έχουν προκύψει μέσα από την ανάλυση των δευτερογενών στοιχείων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ WILSON

1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η νόσος Wilson (ηπατοφακοειδής εκφύλιση) είναι μια ασθένεια με συχνότητα 1/30.000 γεννήσεις στους περισσότερους πληθυσμούς. Η βλάβη στην απέκκριση του χαλκού οδηγεί στη συσσώρευση χαλκού στο ήπαρ, τον κερατοειδή, τον εγκέφαλο το αίμα. Με την πάροδο του χρόνου το ήπαρ καταστρέφεται προοδευτικά και τελικά ο χαλκός δημιουργεί την κίρρωση (Thijel et al., 2011).

Ορισμένοι συγγραφείς αποδίδουν την πρώτη περίπτωση έκθεσης στη νόσο Wilson το 1861. Συγκεκριμένα, ένας 9χρονος ασθενής ανέπτυξε νευρολογικά συμπτώματα που χαρακτηρίζονται στην αρχή από αλλαγές στην ομιλία και δυσκολία στον έλεγχο των κινήσεων των άκρων. Αργότερα, άρχισαν να γίνονται αισθητά σημάδια τρόμου, δυσκολία στην κατάποση με αποτέλεσμα να πεθάνει σε ηλικία 10 ετών. Η αυτοψία αποκάλυψε ανωμαλίες, συμβατές με κίρρωση του ήπατος (Barbosa et al., 2009).

Ωστόσο, η νόσος Wilson φέρει το όνομα του Βρετανού ιατρού Samuel Alexander Kinnier Wilson (1878-1937), ενός νευρολόγου που περιέγραψε την κατάσταση, συμπεριλαμβανομένων των παθολογικών αλλαγών στον εγκέφαλο και στο συκώτι, το 1912. Η έκθεση περιλάμβανε περιγραφή της κλινικής και παθολογικής εικόνας 12 ασθενών που δημοσιεύθηκε ως ενιαίο τεύχος του Brain. Τέσσερις από τους 12 ασθενείς παρατηρήθηκαν από τον Wilson. Έξι από τις 12 κλινικές ιστορίες ασθενών δημοσιεύθηκαν νωρίτερα. Από αυτούς, ένας αδελφός και μία αδελφή αναφέρθηκαν από τον Gower το 1988 ως «Tetanoid Chorea», που σχετίζεται με κίρρωση του ήπατος, ένας ασθενής περιγράφηκε από τον Ormerod το 1890 και άλλα τρία αδέρφια περιγράφονται από τον Homen, από το Helsingfors, επίσης το 1890. Η νόσος εκδηλώθηκε ως προοδευτική ακούσια κίνηση, σπαστικότητα, δυσαρθρία και μεταβατικά ψυχικά συμπτώματα και ήταν μοιραία σε όλους. Όλοι οι 12 ασθενείς είχαν προχωρημένη κίρρωση του ήπατος (Aggarwal and Bhatt, 2013).

Το έργο του Wilson είχε προηγηθεί και συνέταξε αναφορές από τον Γερμανό νευρολόγο Carl Westphal (το 1883), που το ονόμασε "ψευδοσκλήρωση", από τον Βρετανό νευρολόγο William Gowers (το 1888) και από τον Adolph Strümpell (το

1898), ο οποίος σημείωσε την κίρρωση του ήπατος. Σε αντίθεση με το σύνδρομο κυριαρχίας της δυστονίας του Samuel Wilson, ο Westphal και ο Strumpell περιγράφουν ανεξάρτητα περιπτώσεις με ψευδοσκλήρωση ή τρόμο-κυρίαρχο φαινότυπο του Wilson. Ο Wilson πίστευε ότι η νόσος ήταν νευροεκφυλιστική διαταραχή που προκαλείται από τοξίνες. Αν και περίεργος για την παρουσία ανεξήγητης προχωρημένης κίρρωσης σε νέους με νόσο Wilson, ο Wilson υπολόγισε ότι η ηπατική συμμετοχή δεν συνέβαλε στο κλινικό σύνδρομο ή στην εξέλιξη της νόσου (Aggarwal and Bhatt, 2013).

Ο νευροπαθολόγος John Nathaniel Cumings έκανε τη σύνδεση με τη συσσώρευση χαλκού τόσο στο ήπαρ όσο και στον εγκέφαλο το 1948. Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1950 η έρευνα για τη νόσο Wilson επικεντρώθηκε στη μελέτη του μεταβολισμού του χαλκού και στη θεραπεία της νόσου με στόχο τη μείωση της συσσώρευσης χαλκού (Barbosa et al., 2009). Ο Cumings, και ταυτόχρονα ο νευρολόγος Νέας Ζηλανδίας Derek Denny-Brown, που εργάζεται στις Ηνωμένες Πολιτείες, ανέφερε για πρώτη φορά αποτελεσματική θεραπεία με το χηλικό μέταλλο αντι-Lewisite το 1951. Αυτή η θεραπεία έπρεπε να εγχυθεί, αλλά ήταν μια από τις πρώτες θεραπείες που ήταν διαθέσιμες στον τομέα της νευρολογίας (Gouranga et al., 2014).

Το 1952, οι Scheinberg και Gitlin κατέδειξαν τη μείωση του επιπέδου κερουλοπλασμίνης σε ασθενείς με νόσο Wilson και το 1954, οι Cartwright et al. ανέφεραν την αύξηση του απαλλαγμένου από ορό χαλκού, χωρίς δέσμευση σε ceruloplasmin, σε ασθενείς με νόσο Wilson (Barbosa et al., 2009).

Το πρώτο αποτελεσματικό παράγωγο χημικής ουσίας, που χορηγούνταν από το στόμα, ήταν η πενικιλαμίνη, που ανακαλύφθηκε το 1956 από τον Βρετανό νευρολόγο John Walshe. Η εμφάνιση αιμόλυσης σημειώθηκε το 1967 (Thijel et al., 2011). Το 1982, ο Walshe εισήγαγε επίσης την τριεντίνη και ήταν ο πρώτος που εξέδωσε τετραθειομολυβδαινικό για κλινική χρήση. Η θεραπεία με οξείκό ψευδάργυρο εμφανίστηκε αρχικά στην Ολλανδία, όπου οι γιατροί Schouwink και Hoogenraad το χρησιμοποίησαν το 1961 και το 1970, αντίστοιχα, αλλά αναπτύχθηκε περαιτέρω αργότερα από τον Brewer και τους συναδέλφους του στο Πανεπιστήμιο του Michigan (Wu et al., 2015).

Η γενετική βάση της νόσου του Wilson και η σύνδεση με τις μεταλλάξεις του ATP7B διασαφηνίστηκαν τη δεκαετία του 1980 και του 1990 από διάφορες ερευνητικές ομάδες. Το 1993, το μη φυσιολογικό γονίδιο ταυτοποιήθηκε από το

γονίδιο ATP7B, που κωδικοποιεί τον μεταφορέα τύπου μετάλλου P Τριφωσφατάση αδενοσίνης (ΑΤΡάση), εκδηλώνεται κυρίως σε ηπατοκύτταρα και λειτουργεί σε διαμεμβρανική μεταφορά χαλκού στο εσωτερικό τους (Thijel et al., 2011).

Ο Bramwell (1916) επέστησε την προσοχή στο ρόλο του ήπατος στη φυσική ιστορία της νόσου σε μια οικογένεια όπου 4 από τα 7 αδέλφια πέθαναν μεταξύ 9 και 14 ετών από ηπατική ανεπάρκεια. Το όνομα του ηπατοφακοειδούς εκφυλισμού εφαρμόστηκε για πρώτη φορά στη νόσο Wilson από το Hall (Aggarwal and Bhatt, 2013).

Γενικότερα, η νόσος του Wilson είναι μια κληρονομική μεταβολική θανατηφόρα ασθένεια και έχει αφεθεί χωρίς έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία. Λόγω της ανομοιογένειας των κλινικών εκδηλώσεων, η λανθασμένη διάγνωση είναι κοινή, αφήνοντας πολλούς ασθενείς χωρίς έγκαιρη θεραπεία. Έτσι, η έγκαιρη ανίχνευση της είναι ένα κρίσιμο στοιχείο για τη σωστή διαχείριση. Δυστυχώς, λείπει μια αποτελεσματική έγκαιρη διαγνωστική διαδικασία για την νόσο Wilson (Hanažas and Hanažas, 2013).

Η περίσσεια συγκέντρωση χαλκού αναφέρθηκε στο ήπαρ ενός ασθενή μετά την αρχική δημοσίευση του Wilson. Στη δεκαετία του 1920 υπήρχαν άλλες αναφορές υψηλού χαλκού στον εγκέφαλο ή στο ήπαρ των ασθενών που πεθαίνουν την εν λόγω νόσο και ομοιότητας των δακτύλιων Kayser-Fleischer και καταρρακτών ηλίανθου με χαλκό. Ωστόσο, ο κεντρικός ρόλος του χαλκού αναγνωρίστηκε τελικά μόνο το 1948 όταν ο Cumings (1948) έδειξε περίσσεια συσσώρευση χαλκού στον εγκέφαλο και στο ήπαρ των ασθενών με νόσο Wilson. Πράγματι, ο Cumings όχι μόνο αποδεικνύει αδιαμφισβήτητα ότι ο χαλκός διαδραμάτισε κεντρικό ρόλο, αλλά επίσης πρότεινε ότι η θεραπεία με την πρόσφατα αναπτυχθείσα χηλικοποίηση της βρετανικής αντιλευκίνης (BAL, dimercaprol) μπορεί να συγκρατήσει την πρόοδο της νόσου. Η χρήση του BAL σύντομα ακολουθήθηκε από ανάπτυξη και εισαγωγή των αποτελεσματικών χηλωτών από του στόματος ως ορφανού φαρμάκου για τη θεραπεία της νόσου. Ως εκ τούτου, ο Samuel Wilson περιέγραψε μία νέα θανατηφόρα ασθένεια που προσβάλλει τους νέους. Η προσπάθεια του Wilson να βρει μια θεραπεία πραγματοποιήθηκε μισό αιώνα αργότερα. Η θεραπεία για τη νόσο είναι τώρα διαθέσιμη εδώ και 50 χρόνια. Σήμερα, με έγκαιρη διάγνωση, η πρόοδος της νόσου μπορεί να σταματήσει και να αντιστραφεί η ανικανότητα. Πρόκληση είναι η διάγνωση της νόσου Wilson νωρίς, κατά προτίμηση πριν από την εμφάνιση

συμπτωμάτων για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της (Aggarwal and Bhatt, 2013).

1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο επιπολασμός της νόσου αλλάζει μεταξύ ενός στα 5.000 ή 30.000 άτομα. Η αναλογία των φορέων μετάλλαξης της νόσου Wilson στο πληθυσμό είναι περίπου 1/90. Πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, πως ο επιπολασμός εξαρτάται από τις χώρες με ποσοστό συγγενούς εκδήλωσης της νόσου. Έχει αναφερθεί ότι ορισμένοι γενετικοί κίνδυνοι μπορεί να έχουν αντίκτυπο στον φαινότυπο Wilson (Hanařas and Hanařas, 2013). Εκτιμάται ότι υπάρχουν 600 περιπτώσεις ασθένειας Wilson στις ΗΠΑ και ότι το 1% του πληθυσμού είναι φορέας της νόσου (Pfeiffer, 2007).

Σε μελέτη του Σιαλεύρη (2008), *«η νόσος Wilson ή ηπατοφακοειδής εκφύλιση είναι μια σπάνια κληρονομική νόσος, με αυτοσωματικό υπολειπόμενο πρότυπο κληρονομικότητας και επιπολασμό παγκοσμίως 3 ασθενείς/100.000 πληθυσμού. Παρουσιάζει ηπατικές, νευρολογικές, ψυχιατρικές εκδηλώσεις και υψηλή θνητότητα»*.

Ειδικότερα, σε μία μελέτη παρουσιάζεται ότι από το 1971 μέχρι το 2004 στην Αυστρία η νόσος Wilson διαγνώστηκε σε 149 ασθενείς. Η διάγνωση επανεξετάστηκε από δημοσιευμένα αποτελέσματα της νόσου, όπου 90 ασθενείς είχαν ηπατική νόσο, 39 με νευροψυχιατρικά συμπτώματα και 20 ήταν ασυμπτωματικά αδέρφια που ανιχνεύτηκαν από την οικογένεια (Ferencí et al., 2005).

Η κατάσταση κληρονομείται σε ένα αυτοσωματικό υπολειπόμενο μοτίβο. Για να το κληρονομήσουν και οι δύο γονείς ενός ατόμου πρέπει να φέρουν ένα γονίδιο που έχει προσβληθεί. Οι περισσότεροι δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό της κατάστασης. Άτομα με μόνο ένα μη φυσιολογικό γονίδιο ονομάζονται φορείς (ετεροζυγώτες) και μπορεί να έχουν ήπιες, αλλά ιατρικά ασήμαντες ανωμαλίες του μεταβολισμού του χαλκού (Moraru, 2015).

Η νόσος του Wilson είναι η πιο κοινή από μια ομάδα κληρονομικών ασθενειών που προκαλούν υπερφόρτωση χαλκού στο ήπαρ. Όλα μπορεί να προκαλέσουν κίρρωση σε νεαρή ηλικία. Τα άλλα μέλη της ομάδας είναι η ινδική παιδική κίρρωση (ICC), η ενδημική τιρολοϊκή παιδική κίρρωση και η ιδιοπαθής τοξικότητα του χαλκού. Αυτά δεν σχετίζονται με τις μεταλλάξεις του ATP7B: για παράδειγμα, η ICC έχει συνδεθεί με μεταλλάξεις στο γονίδιο KRT8 και KRT18 (Arnaoutoglou et al., 2014).

Στην έρευνα του Παυλίδη και συν. (2011), καταγράφεται ότι «η συχνότητα της νόσου παγκοσμίως εκτιμάται ότι είναι από 1:35000 έως 1:100000 γεννήσεις ζώντων νεογνών και η συχνότητα των φορέων 1:90. Η συχνότητα φορέων στη χώρα μας υπολογίζεται στο 1,2% και αναμένεται κάθε χρόνο η γέννηση 1 έως 3 νέων ασθενών. Μέχρι σήμερα έχουν ανιχνευθεί περισσότερες από 200 μεταλλάξεις του γονιδίου υπεύθυνες για τη νόσο. Αρκετές από τις μεταλλάξεις εμφανίζονται σε μερικούς μόνο ασθενείς και είναι σαφής η εθνική κατανομή τους (συγκεκριμένο είδος μεταλλάξεων σε διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες). Η πιο συχνή μετάλλαξη παγκοσμίως είναι η H1069Q με συχνότητα έως και 70% στην κεντρική Ευρώπη και 10-35% σε Μεσογειακές χώρες».

Μία ακόμη έρευνα του Ζαχαράκη, (2010), υποστηρίζει ότι οι πιθανότητες εκδήλωσης της νόσου περιγράφονται παρακάτω:

- **Παιδιά ασθενών με νόσο Wilson:**
 - 1:200 να νοσήσουν και 1:1 (100%) να είναι φορείς.
 - 1:100 ο ή η σύζυγος του ασθενούς να είναι φορέας και 1:2 (50%) να το μεταβιβάσει στην επόμενη γενεά.
 - § **Αδέλφια ασθενούς με νόσο Wilson:** 1:4 (25%) να νοσήσουν.
 - § **Παιδιά αδελφών ασθενούς με νόσο Wilson με δεδομένο ότι και οι δύο από τους γονείς είναι φορείς:**
 - § 1:4 (0,25) να νοσήσουν ή να είναι υγιείς (δεν φέρουν γονίδιο με μεταλλαγή),
 - § 1:2 (0,50) να είναι φορείς.
- **Εγγόνια ασθενούς με νόσο Wilson:**
 - 1:400 να νοσήσουν, δηλαδή πιθανότητα 1:2 (50%) να είναι φορείς με δεδομένο ότι το παιδί του ασθενούς είναι φορέας και
 - 1:200 το εγγόνι να κληρονομήσει το γονίδιο με κάποια μεταλλαγή από τον άλλο γονέα.
 - § **Ανίψια ασθενούς με νόσο Wilson:**
 - 1: 600 να νοσήσουν με δεδομένο ότι τα αδέλφια του ασθενούς με νόσο Wilson είναι φορείς δηλαδή δεν νοσούν.
- **Ξαδέλφια ασθενούς με νόσο Wilson:**
 - 1: 800 να νοσήσουν.
 - 1:2 (50%) των θείων να είναι φορείς.

Η νόσος Wilson είναι θανατηφόρα, αν δεν έχει έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία. Η εκτιμώμενη επικράτηση της παγκοσμίως, σύμφωνα με τον Wu et al., (2015) είναι μεταξύ 1 / 30.000 και 1 / 100.000 ατόμων, και το ποσοστό μετάδοσης είναι περίπου 1 στα 90 άτομα. Η έγκαιρη ανίχνευση και παρέμβαση είναι κρίσιμες για την πρόληψη της εξέλιξης της νόσου και μη αναστρέψιμη στη συνέχεια. Καλύτερη κατανόηση του μοριακού μηχανισμού πίσω από την ανάπτυξη της νόσου είναι επιτακτική.

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά των ασθενών με νόσο Wilson ανά φύλο

Μεταβλητή	Χαρακτηριστικά		
Φύλο	Ανδρας	N (%)	19 (63%)
	Γυναίκα	N (%)	11 (37%)
Ηλικία	Μέση ηλικία ± Τυπική απόκλιση		8,6 ± 2,46 έτη
	Εύρος		3-15 έτη

Πηγή: Thijel et al., 2011

1.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Είναι γνωστό ότι ο χαλκός είναι απαραίτητο στοιχείο για μια σειρά λειτουργιών του ανθρώπινου οργανισμού, κυρίως ως συμπαράγοντας για μια σειρά από ένζυμα όπως ceruloplasmin, cytochrome c οξειδάση, β-υδροξυλάση ντοπαμίνης, δισμουτάση υπεροξειδίου και τυροσινάση. Με άλλα λόγια, ο χαλκός είναι μια πολύ σημαντική θρεπτική ουσία που εμπλέκεται σε διάφορες οδούς όπως η μιτοχονδριακή αναπνοή, η βιοσύνθεση μελανίνης, ο μεταβολισμός της ντοπαμίνης, η ομοιόσταση σιδήρου, η αντιοξειδωτική άμυνα, ο σχηματισμός συνδετικού ιστού, η αμιδίωση πεπτιδίων. Η ημερήσια λήψη είναι 1 έως 2 mg ημερησίως. Η καθημερινή πρόσληψη χαλκού στα εγγύτατα τμήματα του λεπτού εντέρου κυμαίνεται μεταξύ ενός και δύο χιλιοστογράμμων, η οποία είναι επαρκής για τις ανάγκες του ανθρώπινου σώματος. Απορροφάται στο στομάχι και στο δωδεκαδάκτυλο, δεσμεύεται κυρίως στην κυκλοφορούσα αλβουμίνη και απορροφάται από διάφορους ιστούς (Ramya and Chidvila, 2013).

Ο χαλκός εισέρχεται στο σώμα μέσω του πεπτικού σωλήνα. Μια πρωτεΐνη μεταφορέα στα κύτταρα του λεπτού εντέρου, ο μεταφορέας μεμβράνης χαλκού 1

(Ctrl · SLC31A1) μεταφέρει χαλκό μέσα στα κύτταρα, όπου μερικά δεσμεύονται στη μεταλλοθειονίνη και κάποιο μέρος μεταφέρεται από το ATOX1 σε ένα οργανίδιο γνωστό ως το δίκτυο trans-Golgi. Εδώ, ως απάντηση στις αυξανόμενες συγκεντρώσεις χαλκού, ένα ένζυμο που ονομάζεται ATP7A απελευθερώνει χαλκό στην πυλαία φλέβα στο ήπαρ. Τα ηπατικά κύτταρα φέρουν επίσης την πρωτεΐνη CMT1 και η μεταλλοθειονεΐνη και το ATOX1 δεσμεύονται μέσα στο κύτταρο, αλλά εδώ είναι το ATP7B που συνδέει το χαλκό με ceruloplasmin και το απελευθερώνει στην κυκλοφορία του αίματος, καθώς και την απομάκρυνση περίσσιου χαλκού, εκκρίνεται στη χολή. Και οι δύο λειτουργίες του ATP7B είναι εξασθενημένες στη νόσο του Wilson. Ο χαλκός συσσωρεύεται στον ιστό του ήπατος. Η κερουλοπλασμίνη εξακολουθεί να εκκρίνεται, αλλά σε μορφή που στερείται χαλκού (αποκαλούμενη αποκελλοπλασμίνη) και υποβαθμίζεται γρήγορα στην κυκλοφορία του αίματος (Aggarwal and Bhatt, 2013).

Το 98% του απορροφημένου χαλκού εκκρίνεται μέσω του ήπατος στη χολή και από εκεί χάνεται στα κόπρανα. Ο χυμός του διαιτολογίου απορροφάται στο έντερο από διάφορους μεταφορείς μη επιλεκτικών μετάλλων και εξάγεται στην πύλη κυκλοφορίας με την μεταφορά ATPάσης ATP7A (πρωτεΐνη Menkes). Το ATP7B υπάρχει στα εντεροκύτταρα, αλλά ο ρόλος του είναι αβέβαιος. Το αίμα συνδέεται με αμινοξέα όπως η ιστιδίνη ή η αλβουμίνη και στη συνέχεια μεταφέρεται στο ήπαρ. Το ήπαρ είναι το κεντρικό όργανο αποθήκευσης χαλκού και ομοιόστασης. Παίρνει έντονα το μεγαλύτερο μέρος του χαλκού σε πύλη κυκλοφορίας μέσω του CTRL1 μεταφορέα. Ο χαλκός αποθηκεύεται στο ήπαρ, συνδέεται με τις μεταλλοθειονίνες και παραδίδεται σε διάφορα ενδοκυτταρικά οργανίδια μέσω χαλκαίων χαλκού. Ο χαλκός στο κυτταρόπλασμα παραδίδεται σε SOD χαλκού-ψευδαργύρου μέσω χάλκινου συνοδού υπεροξειδίου δισμουτάσης (CCS). Εισέρχεται στα μιτοχόνδρια μέσω COX17 συνοδείας για ενσωμάτωση στο κυτόχρωμα C οξειδάση, ενώ το Atox1 προσκομίζει χαλκό σε ATP7B που βρίσκεται στο συγκρότημα trans Golgi (TGN). Το ATP7B είναι ένας σημαντικός μεταφορέας χαλκού στο ήπαρ και παίζει ζωτικό ρόλο στην ενδοκυτταρική ομοιόσταση χαλκού. Σε κανονικές συνθήκες, το ATP7B βρίσκεται στο TGN και διευκολύνει την ενσωμάτωση του χαλκού σε κυτταροπρωτεΐνες όπως η κερουλοπλασμίνη, η οποία στη συνέχεια εκκρίνεται στο αίμα και μεταφέρει χαλκό σε διάφορους ιστούς. Υπό υψηλές συνθήκες χαλκού, το ATP7B μεταφέρεται σε χολικά κανάλια και διευκολύνει την απέκκριση περίσσιου χαλκού σε χολή. Ένα ελάττωμα

στον μεταφορέα ATP7B οδηγεί σε εξασθένιση εκροής χαλκού και υπερβολική εναπόθεση χαλκού στο ήπαρ (Aggarwal and Bhatt, 2013).

Το ήπαρ διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην πρόσληψη, διανομή και έκκριση του χαλκού στον ανθρώπινο οργανισμό. Το ATP7B, μια ATPase τύπου P που μεταφέρει χαλκό (πρωτεΐνη της νόσου Wilson) είναι ο κεντρικός ρυθμιστής του μεταβολισμού του ηπατικού χαλκού. Καθώς το τρόφιμο που περιέχει κινείται κατά μήκος της πεπτικής οδού, απορροφάται στο λεπτό έντερο. Στο αίμα, ο χαλκός (cu) δεσμεύεται με αμινοξέα, πρωτεΐνες και μετά μεταφέρεται στο ήπαρ και στους περιφερικούς ιστούς. Η χαμηλή συγκέντρωση του χαλκού (cu) οδηγεί σε ατελή ανάπτυξη, όπως απαιτείται για διάφορες οδούς και υψηλό συμπύκνωμα του χαλκού (cu), είναι επιζήμια. Ο χαλκός γενικά εισέρχεται αρχικά από το πεπτικό σύστημα στο σύστημα απορρόφησης μέσω του CMT-1. Στη συνέχεια, εισάγεται στο κύτταρο. Αυτός ο χαλκός αργότερα δεσμεύεται στη μελαθιουεΐνη. Καθώς η συγκέντρωση κινείται βαθμιαία στην αύξηση, το γονίδιο ATP7A απελευθερώνει το μέγα μέσω της πυλαίας φλέβας στο ήπαρ. Τα ηπατικά κύτταρα επίσης γνωρίζουν CMT για την μεταφορά χαλκού (cu). Τα ηπατικά κύτταρα περιέχουν το γονίδιο ATP7B που λειτουργεί ως δεσμευτική ουσία για την ceruloplasmin και εξαλείφει την περίσσεια χαλκού (cu) σε χολή. Η χολική απέκκριση είναι ο μοναδικός μηχανισμός για την αποβολή (Ramya and Chidvila, 2013).

Όταν η ποσότητα του χαλκού στο ήπαρ κατακλύζει τις πρωτεΐνες που συνδέονται κανονικά, προκαλεί οξειδωτική βλάβη μέσω μιας διαδικασίας γνωστής ως χημεία Fenton. Αυτή η βλάβη τελικά οδηγεί σε χρόνια ενεργή ηπατίτιδα, ίνωση (απόθεση συνδετικού ιστού) και κίρρωση. Το ήπαρ επίσης απελευθερώνει χαλκό στην κυκλοφορία του αίματος που δεν δεσμεύεται με ceruloplasmin. Αυτός ο ελεύθερος χαλκός κατακρημνίζεται σε όλο το σώμα, αλλά κυρίως στους νεφρούς, τα μάτια και τον εγκέφαλο. Στον εγκέφαλο, οι περισσότεροι χαλκοί εναποτίθενται στα βασικά γάγγλια, ιδιαίτερα στο putamen και το globus pallidus (μαζί αποκαλούμενοι φακοειδής πυρήνας). Οι περιοχές αυτές συμμετέχουν κανονικά στον συντονισμό της κίνησης, καθώς επίσης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις νευρογνωστικές διαδικασίες όπως η επεξεργασία των ερεθισμάτων και η ρύθμιση της διάθεσης. Η καταστροφή αυτών των περιοχών, και πάλι από τη χημεία του Fenton, παράγει τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα που παρατηρούνται στη νόσο του Wilson (Gouranga et al., 2014).

Δεν είναι ξεκάθαρο γιατί η νόσος του Wilson προκαλεί αιμόλυση, αλλά διάφορες ενδείξεις υποδεικνύουν ότι ένα υψηλό επίπεδο ελεύθερου χαλκού (που δεν δεσμεύεται από ceruloplasmin) έχει άμεση επίδραση είτε στην οξειδωση της αιμοσφαιρίνης, στην αναστολή των ενεργειακών ενζύμων στο ερυθρό αιμοσφαίριο ή άμεση βλάβη στη κυτταρική μεμβράνη. Η εμφάνιση αιμόλυσης σημειώθηκε το 1967 (Thijel et al., 2011).

Εξαιτίας του ελαττώματος στην ενσωμάτωση με τη μεσολάβηση του ATP7B από χαλκό σε αποκεραλοπλασμίνη, ceruloplasmin η ανεπάρκεια είναι επίσης χαρακτηριστική της νόσου του Wilson. Ωστόσο, αυτή η ανεπάρκεια δεν είναι καθολικά παρούσα, ούτε απολύτως διάγνωση της νόσου του Wilson. Το 5 έως 15% των ατόμων με νόσο του Wilson μπορεί να έχει κανονική ή ελαφρώς μειωμένη ceruloplasmin, ενώ 10 έως 20% των ετεροζυγώτων που είναι κλινικά ασυμπτωματικοί έχουν μειώσει την ceruloplasmin (Pfeiffer, 2007).

Σε ασθενείς με νόσο Wilson, το απορροφούμενο πρώτα στο ήπαρ δεν μπορεί να εκκρίνεται εύκολα στη χολή λόγω μεταλλάξεων του γονιδίου ATP7B. Καθώς το γονίδιο μεταλλάσσεται, εμποδίζονται οι λειτουργίες του όπως η δέσμευση του χαλκού (cu) προς την κερουλοπλασμίνη και η εξάλειψη της περίσσειας χαλκού (cu) σε χολή. Έτσι, όλο και περισσότερο χαλκός (cu) συγκεντρώνεται στο ήπαρ, προκαλώντας το θάνατο των ηπατοκυττάρων, που οδηγεί σε ασθένεια του ήπατος γνωστή ως κίρρωση. Αργότερα, αργά απελευθερώνει την περίσσεια χαλκού (cu) σε αίμα που μεταφέρεται σε διάφορα σημεία όπως νεφρά, εγκεφαλικό, κερατοειδή που προκαλούν νευρολογικές διαταραχές και δακτυλίους KF. Οι Kayner-Fleischer δακτύλιοι είναι μια παθολογική κατάσταση που συμβαίνει λόγω της συσσώρευσης χαλκού (cu) στον κερατοειδή. Ο χαλκός αποτίθεται στην μεμβράνη Descemet. Μπορεί να είναι καφέ, ρουμπίνι κόκκινο ή μπλε πράσινο. Αυτή είναι η κύρια ένδειξη για την νόσο Wilson (Ramya and Chidvila, 2013).

Η συσχέτιση γονότυπου-φαινότυπου στη νόσο Wilson είναι πρόκληση από τους ασθενείς με ποικίλα κλινικά συμπτώματα. Μονοζυγωτικά δίδυμα με ποικίλες κλινικές εικόνες έχουν αναφερθεί φαινότυπο. Σε σύγκριση με μια σχετικά καθυστερημένη έναρξη ανάπτυξης (δεύτερη έως τρίτη δεκαετία ζωής) και μίας νευρολογικής, φαινότυπης, ήπιας έως μέτριας αναπηρίας θα μπορούσε να συσχετιστεί με την πιο κοινή ευρωπαϊκή μετάλλαξη p.H1069Q (Masud and Bashir, 2014).

Στην μελέτη Aggarwal and Bhatt, (2013) οι δύο κοινές δυτικές ινδικές μεταλλάξεις (p.C271 και p.E122fs) φαίνονται να έχουν οδηγήσει σε πρόωμη έναρξη

(πρώτη και δεύτερη δεκαετία) και πιο σοβαρή ασθένεια. Η ηλικία εκδήλωσης της νόσου σε Ινδούς ασθενείς είναι νωρίτερα από εκείνη που αναφέρθηκε για τους ασθενείς στην Ευρώπη, την Κορέα και τη Νότια Αμερική. Επιπλέον, ο κλινικός φαινότυπος των Ινδών ασθενών με νόσο Wilson, είναι πιθανόν να είναι πιο σοβαρός από ότι στους δυτικούς πληθυσμούς. Η αναγνώριση κοινών μεταλλάξεων και εξωντικών σημείων εστίασης σε δεδομένο πληθυσμό κάνει υποσχόμενες γενετικές μελέτες και ένα πρακτικό διαγνωστικό εργαλείο. Η γενετική διάγνωση διαδραματίζει επίσης αναπόσπαστο ρόλο στη διάγνωση ασυμπτωματικών αδερφών του ασθενούς με νόσο Wilson.

Οι μεταλλάξεις που μπορεί να προκύψουν ανιχνεύονται στο 90% των περιπτώσεων. Οι περισσότεροι (60%) είναι ομόζυγοι για τις μεταλλάξεις ATP7B (δύο μη φυσιολογικά αντίγραφα) και το 30% έχει μόνο ένα μη φυσιολογικό αντίγραφο. Το 10% δεν έχει ανιχνεύσιμη μετάλλαξη. Παρόλο που έχουν περιγραφεί 300 μεταλλάξεις του ATP7B, στους περισσότερους πληθυσμούς οι περιπτώσεις της νόσου του Wilson οφείλονται σε μικρό αριθμό μεταλλάξεων ειδικά για τον πληθυσμό αυτό. Για παράδειγμα, στους δυτικούς πληθυσμούς η μετάλλαξη H1069Q (αντικατάσταση ιστιδίνης από γλουταμίνη στη θέση 1069 στην πρωτεΐνη) είναι παρούσα στο 37-63% των περιπτώσεων, ενώ στην Κίνα αυτή η μετάλλαξη είναι πολύ ασυνήθιστη και R778L (αργινίνη σε λευκίνη στα 778), είναι συχνότερη. Σχετικά λίγα είναι γνωστά με τη σχετική επίδραση των διαφόρων μεταλλάξεων, αν και η μετάλλαξη H1069Q φαίνεται να προβλέπει πρόωρη εμφάνιση και κυρίως νευρολογικά προβλήματα, σύμφωνα με μερικές μελέτες (Ala et al., 2007).

Μια κανονική παραλλαγή στο γονίδιο PRNP μπορεί να τροποποιήσει την πορεία της νόσου καθυστερώντας την ηλικία έναρξης και επηρεάζοντας τον τύπο των συμπτωμάτων που αναπτύσσονται. Αυτό το γονίδιο παράγει πρωτεΐνη πριόν, η οποία είναι ενεργή στον εγκέφαλο και σε άλλους ιστούς και επίσης φαίνεται να εμπλέκεται στη μεταφορά χαλκού. Ένας ρόλος για το γονίδιο ApoE ήταν αρχικά ύποπτος αλλά δεν μπορούσε να επιβεβαιωθεί (Aggarwal and Bhatt, 2013).

1.4 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΧΟΝΑ - ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Αν και το θεμελιώδες παθογενετικό ελάττωμα της νόσου Wilson βρίσκεται μέσα στο ηπατοκυτταρικό σύστημα, οι συνέπειες της αμείλικτης συσσώρευσης χαλκού παίζουν σε ένα πολυσυστηματικό πεδίο μάχης. Η ζημιά που μπορεί να προκαλέσει ο χαλκός σε διάφορα όργανα και οι ιστοί που παράγουν μια κλινική εικόνα της εντυπωσιακής ποικιλομορφίας, με τη σειρά τους, μπορεί να αποτελέσουν μια αποθαρρυντική διαγνωστική πρόκληση (Pfeiffer, 2007).

Η νόσος του Wilson μπορεί να παρουσιαστεί συμπτωματικά σε οποιαδήποτε ηλικία, αν και η πλειοψηφία τους παρουσιάζεται σε ηλικίες μεταξύ 5 και 35 ετών. Ο νεότερος ασθενής που ανέφερε κίρρωση ήπατος λόγω της νόσου του Wilson ήταν μόλις 3 ετών. Περίπου το 3% των ασθενών φτάνει τα 40 έτη πορείας, είτε με ηπατική ή νευρολογική ασθένεια. Οι πρώτοι ασθενείς που διαγνώστηκαν ήταν την δεκαετία του '80 (EASL, 2012).

Οι κύριες θέσεις συσσώρευσης χαλκού είναι το συκώτι, ο εγκέφαλος και κατά συνέπεια η ηπατική νόσος και τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα είναι τα κύρια χαρακτηριστικά που οδηγούν στη διάγνωση. Τα άτομα με προβλήματα στο ήπαρ τείνουν να έρχονται στην ιατρική φροντίδα νωρίτερα, γενικά ως παιδιά ή έφηβοι, από εκείνα με νευρολογικά και ψυχιατρικά συμπτώματα, τα οποία τείνουν να γίνονται εμφανή στην ηλικία των είκοσι ετών ή μεγαλύτερα. Κάποιοι εντοπίζονται μόνο επειδή οι συγγενείς έχουν διαγνωστεί με τη νόσο του Wilson. Πολλά από αυτά, όταν εξετάζονται, αποδεικνύονται ότι έχουν υποστεί συμπτώματα της κατάστασης αλλά δεν έχουν λάβει διάγνωση (Gouranga et al., 2014).

Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου Wilson περιλαμβάνουν νευρολογικά συμπτώματα όπως δυστονία, θρόμβο, δυσαρθρία, ψυχολογικές διαταραχές. Περιλαμβάνουν επίσης ηπατικές νόσους όπως ηπατική νόσος / κίρρωση. Άλλες εκδηλώσεις όπως ο καταρράκτης ηλίανθου, η αιμολυτική αναιμία, η θρομβοπενία, η νεφρική σωληνιακή δυσλειτουργία, η υπερασβεστιουρία, η υπερφωσφατουρία, η υποκαλιαιμία, οι γυναικολογικές ανωμαλίες, η καρδιαγγειακή δυσλειτουργία, μπορεί να σημάνουν την εμφάνιση της νόσου (Ramya and Chidvila, 2013).

Σε μία έρευνα, η ηπατική παρουσίαση του Wilson παρατηρήθηκε σε 147 άτομα (94,23%), εκ των οποίων 6 (3,85%) παιδιά είχαν ηπατική ανεπάρκεια και νευρολογικές διαταραχές. Σε 5 (3,2%) ασθενείς βρέθηκαν ψυχιατρικές διαταραχές. Σε

δύο περιπτώσεις το μόνο σύμπτωμα ήταν κοιλιακός πόνος. Επτά (4,49%) ήταν ασυμπτωματικά αδέλφια ασθενών με νόσο Wilson, όπου σε αυτές τις περιπτώσεις η διάγνωση δημιουργήθηκε πριν από την έναρξη οποιουδήποτε κλινικού ή εργαστηριακού συμπτώματος. Η ηπατική προσβολή σε αυτή τη μελέτη εξελίχθηκε σε ηπατίτιδα σε 122 περιπτώσεις (78,2%) και ηπατική ανεπάρκεια (οξεία ή επιδείνωση χρόνιας) σε 25 ασθενείς (16,03%). Σε 5 παιδιά η πορεία της ηπατικής ανεπάρκειας οδήγησε σε εγκεφαλοπάθεια (Naorniakowska et al., 2016).

Τα συμπτώματα της νόσου αρχίζουν συχνά στη 2η και 3η δεκαετία. Σε μεγάλες περιπτώσεις, η εμφάνιση των νευρολογικών ευρημάτων αντιστοιχεί σε ηλικίες μεταξύ 15 και 21 ετών. Αν και είναι εξαιρετικά σπάνιες, η νόσος Wilson εμφανίζεται σε πολύ νεαρά άτομα (Cardiologist et al., 2012).

Σε άλλη έρευνα παρατηρείται ότι συνολικά 6 (19,4%) ασθενείς είχαν επιληπτικές κρίσεις, 4 (66,7%) ήταν στην ομάδα ανηλίκων, ενώ 2 (33,3%) ήταν στην ομάδα ενηλίκων. Οι 4 νεαροί ασθενείς παρουσίασαν κατά κύριο λόγο δυστονικά συμπτώματα και 2 ενήλικες είχαν τόσο νευρολογικές όσο και ψυχιατρικές εκδηλώσεις. Επίσης, 4 (66,7%) ασθενείς είχαν δευτερογενείς διαταραχές, ενώ 2 (33,3%) είχαν γενικευμένες (Kumar et al., 2015).

Στην μελέτη των Aggarwal and Bhatt, (2013) υποστηρίζεται ότι η νόσος Wilson είναι μια πολυσυστηματική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από το ήπαρ, νευρολογική και οσφυϊκή μάζα. Η συσσώρευση χαλκού αρχίζει μετά τη γέννηση και προχωράει αργά. Το ήπαρ και το βασικό γάγγλιο φέρουν το κύριο βάρος τοξικότητας του χαλκού. Οι ασθενείς με νόσο Wilson μπορούν να παραμείνουν προσυμπτωματικοί για δεκαετίες. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε και να προσδιορίζουμε τις κόκκινες σημαίες στη νόσο, καθώς επιτρέπουν την έγκαιρη διάγνωση και άμεση θεραπεία. Τα αρχικά συμπτώματα είναι συχνά αβλαβή, για παράδειγμα, ασυμπτωματική ανύψωση των ηπατικών ενζύμων, φλεγόμενος ίκτερος, πτώση στους βαθμούς στο σχολείο, ευερεθιστότητα ή υποτροπιάζοντας πόνος και πρήξιμο στις αρθρώσεις. Ενίοτε, αιφνίδια καταστροφική αιμόλυση και οξεία ηπατική ανεπάρκεια δηλώνουν τη νόσο, με ελάχιστο χρόνο για θεραπευτική παρέμβαση.

1.4.1 ΗΠΑΤΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ

Στο 40 έως 50% των ατόμων με νόσο του Wilson, η ηπατική δυσλειτουργία είναι η αρχική κλινική εκδήλωση. Η μέση ηλικία εμφάνισης για όσους παρουσιάζουν ηπατικά συμπτώματα είναι 11,4 έτη. Είναι σπάνιο τα συμπτώματα να ξεκινούν πριν από την ηλικία των 5 ετών, αν και η νόσος έχει διαγνωσθεί σε μόλις 2 ετών παιδί που παρουσιάζει επίμονη ανύψωση των ηπατικών ενζύμων. Η ηπατική παρουσίαση πέραν της ηλικίας των 40 ετών είναι επίσης ασυνήθιστη. Ωστόσο, σε μια έκθεση από ένα κέντρο, το 17% των ασθενών ήταν ηλικίας άνω των 40 ετών την εποχή της διάγνωσης. Η ηπατική δυσλειτουργία στη νόσο του Wilson μπορεί να αναλάβει διάφορες μορφές. Το ήπαρ και ο σπλήνας μπορεί να εμφανιστούν, μερικές φορές με ανύψωση των ηπατικών ενζύμων. Η οξεία παροδική ηπατίτιδα είναι ο τρόπος παρουσίασης στο 25% εκείνων στους οποίους τα ηπατικά συμπτώματα προτρέπουν την έναρξη της νόσου. Τα ηπατικά συμπτώματα της νόσου του Wilson μπορούν επίσης να μιμούνται την αυτοάνοση ηπατίτιδα. Σε αυτή τη ρύθμιση η ceruloplasmin, λειτουργεί ως ένα αντιδραστήριο οξείας φάσης, που μπορεί να αυξηθεί μεταβατικά στο χαμηλό φυσιολογικό εύρος (Pfeiffer, 2007).

Η ασθένεια του ήπατος μπορεί να παρουσιαστεί ως κόπωση, αυξημένη τάση αιμορραγίας ή σύγχυση (λόγω ηπατικής εγκεφαλοπάθειας) και πυλαία υπέρταση. Η τελευταία, μια κατάσταση στην οποία η πίεση στην πύλη φλέβας είναι σημαντικά αυξημένη, οδηγεί σε οισοφαγικές μεταλλάξεις, αιμοφόρα αγγεία του οισοφάγου που μπορεί να αιμορραγούν με απειλητική για τη ζωή τρόπο, καθώς και μεγέθυνση της σπλήνας (σπληνομεγαλία) και συσσώρευση υγρού στην κοιλιακή κοιλότητα (ασκίτης). Κατά την εξέταση, μπορεί να παρατηρηθούν σημεία χρόνιας ηπατικής νόσου, όπως αγγειοπάθειες αράχνης (μικρά διασταλμένα αιμοφόρα αγγεία, συνήθως στο στήθος). Η χρόνια ενεργή ηπατίτιδα έχει προκαλέσει την κίρρωση του ήπατος στις περισσότερες φορές από τη στιγμή που εμφανίζουν συμπτώματα. Ενώ οι περισσότεροι άνθρωποι με κίρρωση έχουν αυξημένο κίνδυνο για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (καρκίνο του ήπατος), αυτός ο κίνδυνος είναι σχετικά χαμηλός στη νόσο του Wilson (Aggarwal and Bhatt, 2013).

Η ασθένεια του Wilson μπορεί επίσης να κάνει την εμφάνισή της ως οξεία αιφνίδια ηπατίτιδα. Περίπου το 5% όλων των ανθρώπων διαγιγνώσκονται μόνο όταν εμφανίζουν οξεία ηπατική ανεπάρκεια, συχνά στο πλαίσιο μιας αιμολυτικής αναιμίας (αναιμία λόγω της καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων). Αυτό οδηγεί σε

ανωμαλίες στην παραγωγή πρωτεϊνών (ταυτοποίηση με διαταραγμένη πήξη) και μεταβολισμό από το ήπαρ. Ο διαταραγμένος μεταβολισμός πρωτεΐνης οδηγεί στη συσσώρευση αποβλήτων όπως η αμμωνία στην κυκλοφορία του αίματος. Όταν αυτά ερεθίζουν τον εγκέφαλο, το άτομο αναπτύσσει ηπατική εγκεφαλοπάθεια (σύγχυση, κώμα, επιληπτικές κρίσεις και, τελικά, απειλητική για τη ζωή πρήξιμο του εγκεφάλου). Το ποσοστό θνησιμότητας με αυτόν τον τρόπο παρουσίασης είναι ανησυχητικά υψηλό. Τα άτομα συνήθως είναι νεότερα από 30 ετών και τα 2/3 είναι θηλυκού γένους. Μία σοβαρή αιμολυτική αναιμία Coombs-αρνητική, πιθανώς λόγω ενδοαγγειακής αιμόλυσης που προκλήθηκε από ξαφνική απελευθέρωση τεράστιων ποσοτήτων χαλκού στη ροή του αίματος από το ηπατικό έλλειμμα, είναι συχνά παρούσα. Ο πιο συχνός τρόπος ηπατικής παρουσίασης της ασθένειας του Wilson, ωστόσο, είναι η ανάπτυξη προοδευτικής κίρρωσης. Η κίρρωση δεν έχει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά στη νόσο του Wilson. Λόγω των ποικίλων τρόπων λειτουργίας του ήπατος, κάθε άτομο ηλικίας μικρότερης των 50 ετών με ανεξήγητη νόσο του ήπατος θα πρέπει να εξετάζεται για τη νόσο του Wilson (Sharma et al., 2014).

Σε γενικές γραμμές, η νόσος του Wilson είναι μια σπάνια αιτία ηπατικής διαταραχής σε μια αποτυχία της χολικής απέκκρισης χαλκού, στην οποία οι κλινικές εκδηλώσεις κυμαίνονται από αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης και χολερυθρίνη, μειωμένη κερουλοπλασμίνη ορού και ανιχνεύσιμη Kayser-Fleischer δακτυλίοι, σε φλεγμονώδη ηπατική ανεπάρκεια. Οι παράγοντες που καθορίζουν το ρυθμό της νόσου σε κάποιο συγκεκριμένο ασθενή παραμένουν άγνωστοι. Είναι πιθανό ότι σε ορισμένους ασθενείς η ηπατική βλάβη δεν σχετίζεται με τις μεταβολικές ανωμαλίες της νόσου του Wilson που μπορεί να είναι η πρωτογενή διαδικασία που προκαλεί οξεία μορφή της ασθένειας του Wilson (Cardiologist et al., 2012).

1.4.2 ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Η νευρολογική δυσλειτουργία αποτελεί την αρχική κλινική εκδήλωση στο 40-60% των ατόμων με νόσο Wilson. Η μέση ηλικία εμφάνισης των συμπτωμάτων στα άτομα που εμφανίζουν νευρολογική δυσλειτουργία είναι 18,9 έτη, αν και μπορεί να εμφανιστούν νευρολογικά συμπτώματα ήδη από την ηλικία των 6 ετών. Από την άλλη, η εμφάνιση νευρολογικών συμπτωμάτων τόσο αργά όσο και την ηλικία των 72 χρόνων έχει περιγραφεί. Ο τρόμος, είναι το πιο συχνό αρχικό νευρολογικό χαρακτηριστικό της νόσου του Wilson. Επίσης, ο τρόμος του άνω άκρου μπορεί να

παίρνουν μια χονδροειδής εμφάνιση, αλλά η εμφάνιση του τρόμου της νόσου μπορεί επίσης να είναι απομακρυσμένος και αρκετά μικρός σε εύρος (Sharma et al., 2014).

Η δυσαρθρία είναι επίσης κοινή σε άτομα με νόσο Wilson και μπορεί να έχει εξωπυραμιδικό ή παρεγκεφαλιδικό χαρακτήρα. Η δυστονία που αφορά τη γλώσσα, το πρόσωπο και το φάρυγγα μπορεί να παράγει όχι μόνο δυσαρθρία, αλλά επίσης και το σάλιο και μια ασυνήθιστη διατάραξη του προσώπου στην έκφραση που οδηγεί σε παγωμένη γκριμάτωση (risus sardonicus). Μια παράξενη «ψιθυριστική δυσφωνία» περιγράφεται ως διαταραχή στη νόσο του Wilson (Pfeiffer, 2007).

Μια ποικιλία άλλων νευρολογικών χαρακτηριστικών μπορεί να εμφανίζονται στη νόσο του Wilson. Δημιουργείται δυσλειτουργία της παρεγκεφαλίδας στο 25% των ατόμων με νευρολογικά σημεία της νόσου Wilson. Η δυστονία μπορεί να είναι σχεδόν παρούσα στο 40%. Οι ανωμαλίες πρόσληψης είναι συχνή συνιστώσα της νευρολογικής διαταραχής της νόσου του Wilson. Το εξωπυραμιδικό μπορεί να αναπτύξει παρεγκεφαλιδικά μοτίβα. Χορέα, τικ και μυοκλώνος είναι ασυνήθιστες διαταραχές, αν και πρόσφατα έχει εντοπιστεί ένα σοβαρό γενικευμένο μυοκλώνο που σχετίζεται με εκτεταμένες αλλοιώσεις λευκής ουσίας. Η ανώδυνη παραλλαγή του επώδυνου σύνδρομο των κινούμενων ποδιών έχει επίσης αναφερθεί από ένα άτομο με νόσο του Wilson (EASL, 2012).

Αν και δεν αναφέρεται συχνά σε ανασκοπήσεις της νόσου του Wilson, η αυτόνομη δυσλειτουργία σημειώνεται από ορισμένους ερευνητές στο 26 έως 30% των ατόμων που νοσούν. Οι επιληπτικές κρίσεις είναι μια σπάνια συνιστώσα του Wilson, αλλά μπορεί να εμφανιστεί έως και στο 6% των ασθενών. Μερικές επιληπτικές κρίσεις εμφανίζονται συχνότερα και η καλοήθης επιληψία έχει παρατηρηθεί σε παιδική ηλικία με αιχμές centrotemporal. Το status epilepticus είναι σπάνιο, αλλά συμβαίνει. Μπορεί να εμφανιστεί πονοκέφαλος ή κρίση κατά τη ρύθμιση του Wilson και μπορεί να είναι το αρχικό νευρολογικό σύμπτωμα στο περίπου το 10% των ασθενών. Ο ανώτερος νευρώνας και η χαμηλότερη δυσλειτουργία του κινητικού νευρώνα δεν είναι τυπικά παρόντες στη νόσο του Wilson. Εντούτοις, ο περιφερειακός αισθητήρας κίνησης πολυνευροπάθειας, τόσο με απομυελίνωση όσο και με αξονική εμπλοκή έχει αναφερθεί ως αρχική εκδήλωση της νόσου του Wilson. Η οσφρητική βλάβη έχει πρόσφατα αναφερθεί σε άτομα με Wilson's που η σοβαρότητα της είναι παράλληλη με τη σοβαρότητα της νευρολογικής δυσλειτουργίας. Η ψευδο-συναισθηματική αστάθεια, υπερυπνία, αλλοιωμένη ταχεία κίνηση των ματιών (REM), η λειτουργία του ύπνου, ο πριαπισμός

και οι μυϊκές κράμπες έχουν παρατηρηθεί σε άτομα με νόσο του Wilson (Aggarwal and Bhatt, 2013).

Περίπου οι μισοί άνθρωποι με νόσο του Wilson έχουν νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα. Οι περισσότεροι αρχικά έχουν ήπια γνωστική χειροτέρευση και αδεξιότητα, καθώς και αλλαγές στη συμπεριφορά. Συχνά ακολουθούν ειδικά νευρολογικά συμπτώματα, συχνά με τη μορφή παρκινσονισμού (ακαμψία του γρναζιού, βραδυκίνησια ή επιβραδυνόμενες κινήσεις και έλλειψη ισορροπίας είναι τα πιο κοινά χαρακτηριστικά παρκινσονίας) με ή χωρίς τυπικό χέρι, τρόμο, έκφρασης του προσώπου, αταξία (έλλειψη συντονισμού) ή δυστονία (περιστροφικές και επαναλαμβανόμενες κινήσεις μέρους του σώματος). Οι επιληπτικές κρίσεις και η ημικρανία φαίνεται να είναι πιο συχνές στη νόσο του Wilson. Ένας χαρακτηριστικός τρόμος που περιγράφεται ως "τρόμος που τρέχει με πτέρυγα" συναντάται σε πολλούς ανθρώπους με Wilson. Αυτό απουσιάζει εν ηρεμία, αλλά μπορεί να προκληθεί από την επέκταση των όπλων (Masud and Bashir, 2014).

Η νοημοσύνη μπορεί επίσης να επηρεαστεί στη νόσο του Wilson. Αυτό μπορεί να παρουσιαστεί σε δύο κατηγορίες, οι οποίες δεν είναι αλληλοαποκλειόμενες: η διαταραχή του μετωπιαίου λοβού (μπορεί να παρουσιαστεί ως παρορμητικότητα, διαταραχή της κρίσης, ασυμμετρία, απάθεια και εκτελεστική δυσλειτουργία με ανεπαρκή σχεδιασμό και λήψη αποφάσεων) και υποφλοιώδη άνοια δυσλειτουργία, χωρίς σημεία αφασίας, απραξίας ή αγνωσίας). Προτείνεται ότι αυτές οι γνωστικές συσχετίσεις σχετίζονται και συνδέονται στενά με τις ψυχιατρικές εκδηλώσεις της νόσου (Wu et al., 2015).

Η νευρολογική διαταραχή μπορεί να είναι εξαιρετικά λεπτή και διακεκομμένη για πολλά χρόνια, αλλά μπορεί επίσης να αναπτυχθεί πολύ γρήγορα, οδηγώντας μέσα σε λίγους μήνες τον οργανισμό σε πλήρη αναπηρία. Οι νευρολογικές ανωμαλίες μπορούν να ταξινομηθούν ως ακινητικό-άκαμπτο σύνδρομο παρόμοιο με τη νόσο του Parkinson, ψευδοσκήληρυνση που κυριαρχείται από τρόμο, αταξία και δυστονικό σύνδρομο. Σε πολλές περιπτώσεις, τα νευρολογικά σημάδια είναι πολύ δύσκολο να ταξινομηθούν, όπως μπορεί να έχουν οι ασθενείς περισσότερες από μία ανωμαλίες, καθένα με διαφορετικά επίπεδα σοβαρότητας (EASL, 2012).



Εικόνα 1: Κολάζ ασθενειών ασθενών με ασθένεια Wilson που αποδεικνύουν το τυπικό Wilson Facies - ένα διαγνωστικό κλινικό σημάδι της νόσου Wilson

Πηγή: Aggarwal and Bhatt, 2013



Εικόνα 2: Βελτίωση στις φάσεις του Wilson σε διάστημα 18 μηνών από την απόσυρση

Πηγή: Aggarwal and Bhatt, 2013

Πίνακας 2: Προφίλ νευρολογικής ανεπάρκειας στη διάγνωση σε 100 συμπτωματικούς ασθενείς με νόσο Wilson

Νευρολογικό χαρακτηριστικό	% των ασθενών που επλήγησαν
Wilson facies	90,16
Σχολαστική καθυστέρηση	72,13
Κατάθλιψη	22,95
Ψύχωση	68,85
Δυστόνια	93,44
Τρόμος	45,9
Χορέα	11,47
Παρκινσονισμός	57,37
Διαταραχή ομιλίας	91,8
Καταστροφή απομείωσης	42,62
Οι δακτύλιοι Kayser-Fleischer	85,24

Πηγή: Aggarwal and Bhatt, 2013

1.4.3 ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου του Wilson υπό τη μορφή ψυχιατρικής δυσλειτουργίας είναι αναγνωρισμένη. Αν και οι περισσότερες αναφορές υποδεικνύουν συχνότητα στο εύρος των 20%, ορισμένοι ερευνητές έχουν επισημάνει πως τα ψυχιατρικά χαρακτηριστικά ήταν εμφανή κατά τη στιγμή της αρχικής παρουσίασης στο 65% των ατόμων με νόσο του Wilson. Αυτά τα συμπτώματα ήταν αρκετά σοβαρά και δικαιολογούν την ψυχιατρική παρέμβαση σε ποσοστό σχεδόν στο 50% πριν την διάγνωση της νόσου του Wilson. Τα ψυχιατρικά συμπτώματα εμφανίζονται σε κάποια χρονική στιγμή στα περισσότερα άτομα με τη νόσο του Wilson και συχνότερα σε άτομα που παρουσιάζουν επίσης νευρολογική δυσλειτουργία (Wu et al., 2015).

Μπορεί να εμφανιστεί μια ποικιλία ψυχιατρικών συμπτωμάτων κατά τη ρύθμιση της νόσου του Wilson. Η προσωπικότητα αλλάζει και οι διαταραχές της διάθεσης. Ιδιαίτερα η κατάθλιψη, είναι το συχνότερο χαρακτηριστικό συμπεριφοράς της νόσου του Wilson. Η κατάθλιψη μπορεί να είναι σοβαρή, όπου σε μία μελέτη

περίπου το 16% των ασθενών είχαν ιστορικό προσπαθειών αυτοκτονίας. Η ψύχωση είναι ασυνήθιστο φαινόμενο στη νόσο του Wilson, αλλά μπορεί να εμφανιστεί. Η αντικοινωνική ή εγκληματική συμπεριφορά έχει αναφερθεί στο Wilson, όπως και η σεξουαλική ανησυχία και η αποθάρρυνση. Η γνωστική δυσλειτουργία μπορεί να αναπτυχθεί στο Wilson, αλλά είναι συχνά πιο εμφανής από την πραγματική. Ωστόσο, οι γνωστικές δυσκολίες συμπεριλαμβανομένης της βλάβης της μετωπικής-εκτελεστικής ικανότητας, οπτικοακουστικής επεξεργασίας, έχουν αναφερθεί σε ορισμένες πτυχές της μνήμης. Μια σειρά ανωμαλιών στις επίσημες νευροψυχολογικές εξετάσεις έχει επίσης περιγραφεί (Masud and Bashir, 2014).

Σε γενικές γραμμές, τα ψυχιατρικά προβλήματα που οφείλονται στη νόσο του Wilson μπορεί να περιλαμβάνουν συμπεριφορικές αλλαγές, κατάθλιψη, διαταραχές άγχους και ψύχωση. Παρατηρούνται συχνά σε συνδυασμό με νευρολογικά συμπτώματα και σπάνια εκδηλώνονται από μόνοι τους. Αυτά τα συμπτώματα είναι συχνά κακώς καθορισμένα και μερικές φορές μπορούν να αποδοθούν σε άλλες αιτίες. Εξαιτίας αυτού, η διάγνωση της νόσου του Wilson γίνεται σπάνια όταν υπάρχουν μόνο ψυχιατρικά συμπτώματα. Σε γενικές γραμμές, οι νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις περιγράφονται στο 20-70% των ασθενών με νόσο Wilson. Αυτές μπορεί να είναι αβλαβείς ή να παραβλεφθούν παρουσία σοβαρών εξωπυραμιδικών. Τα νευροψυχιατρικά προβλήματα παρουσιάζονται ίσως στα αρχικά συμπτώματα της νόσου ή μπορεί να αναπτυχθούν με την πάροδο του χρόνου (Aggarwal and Bhatt, 2013).

1.4.4 ΑΛΛΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Οι ιατρικές συνθήκες έχουν συνδεθεί με τη συσσώρευση χαλκού στη νόσο του Wilson:

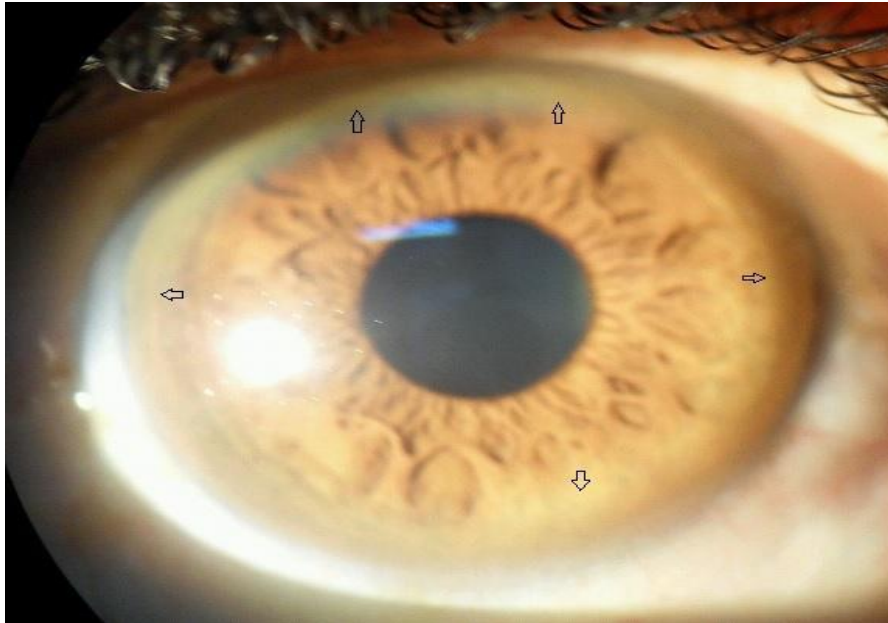
- **Μάτια:** Kayser-Fleischer δακτύλιοι (KF δακτύλιοι), παθογνωμονικό σημείο, μπορεί να είναι ορατοί στον κερατοειδή χιτώνα των ματιών, είτε άμεσα είτε σε εξέταση με σχισμοειδή λυχνία ως καταθέσεις του χαλκού σε ένα δακτύλιο γύρω από τον κερατοειδή. Δεν εμφανίζονται σε όλους τους ανθρώπους με νόσο του Wilson. Η νόσος του Wilson συνδέεται επίσης με καταρράκτη ηλίανθου που εμφάνισαν από καφέ ή πράσινη χρώση του πρόσθιου και του οπίσθιου φακού κάψουλα. Οι Kayser-Fleischer δακτύλιοι δεν προκαλούν σημαντική απώλεια της όρασης. ενώ συμβαίνουν σε περίπου 66% των

διαγνώσεων (πιο συχνά σε εκείνους με νευρολογικά συμπτώματα και όχι με ηπατικά προβλήματα). Οι δακτύλιοι Kayser-Fleischer σχηματίζονται με εναπόθεση χαλκού εντός της μεμβράνης του Descemet (EASL, 2012). Η υπέρβαση χαλκού στην πραγματικότητα έχει κατατεθεί σε ολόκληρο τον κερατοειδή, αλλά μόνο στη μεμβράνη του Descemet σχηματίζονται σύμπλοκα θείου-χαλκού, παράγοντας ορατές χάλκινες αποθέσεις. Οι δακτύλιοι Kayser-Fleischer είναι σχεδόν πάντα διμερές,⁷⁰. Το χρώμα των δακτυλίων μπορεί να κυμαίνεται από χρυσό, καφέ έως πράσινο. Κατά συνέπεια, μπορεί να είναι δύσκολο να το δουν σε άτομα με καφέ ίριδες. Αρχικά γίνεται ορατή η δημιουργία δακτυλιδιών πρώτα στην ανώτερη πλευρά του κερατοειδούς, ακολουθούμενη από την κατώτερη πτυχή, με επακόλουθη τη συμπλήρωση των μεσαίων και πλευρικών πτυχών. Είναι επομένως σημαντικό, για την ανύψωση του βλεφάρου και την έκθεση ολόκληρου του κερατοειδούς. Η πρώτη χρωστική εμφανίζεται στην περιφέρεια του κερατοειδούς στο limbus, με μεταγενέστερη διάδοση κεντρικά (Wu et al., 2015).



Εικόνα 3: Ο δακτύλιος Kayser-Fleischer γύρω από την περιφέρεια του κερατοειδούς που προκαλείται από την εναπόθεση χαλκού στη μεμβράνη του Descemet

Πηγή: Kumar et al., 2014



Εικόνα 4: Τα βέλη δείχνουν πρασινωπό-καφέ δακτύλιο Kayser Fleischer σε αποκομμένη μεμβράνη κερατοειδούς

Πηγή: Masud and Bashir, 2014

- **Νεφρά:** νεφρική σωληναριακή οξέωση (Τύπος 2), μια διαταραχή διτανθρακικού χειρισμού από εγγύς σωληνάρια οδηγεί σε νεφρασβέστωση (συσσώρευση ασβεστίου στα νεφρά), μια εξασθένηση των οστών (λόγω του ασβεστίου και της φωσφορικής απώλειας) και περιστασιακά αμινοξυουρίας (απώλεια ουσιαστικών αμινοξέων που χρειάζονται για τη σύνθεση πρωτεϊνών). Η νεφρική συμμετοχή μπορεί επίσης να συμβεί, ενώ η νεφρική σωληναριακή δυσλειτουργία, με επακόλουθο την υπερασβεστιουρία και υπερφωσφατουρία, μπορεί να προκαλέσει νεφροσαλκινία.
- **Καρδιά:** η καρδιομυοπάθεια (αδυναμία του καρδιακού μυός) είναι ένα σπάνιο αλλά αναγνωρισμένο πρόβλημα στη νόσο του Wilson. Μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια (συσσώρευση υγρού λόγω μειωμένης λειτουργίας της αντλίας) και καρδιακές αρρυθμίες (επεισόδια ακανόνιστων ή / και ασυνήθιστα γρήγορος ή αργός καρδιακός ρυθμός).
- **Ορμόνες:** Υποπαραθυρεοειδισμό (αποτυχία των παραθυρεοειδών αδένων που οδηγεί σε χαμηλά επίπεδα ασβεστίου), στειρότητα και συνήθη άμβλωση (EASL, 2012).

Επιπρόσθετες διαταραχές αφορούν τη συμμετοχή των οστών και των αρθρώσεων που είναι ανεπαρκώς αναγνωρισμένες στην νόσο του Wilson. Η

οστεοπόρωση εμφανίζεται σε ποσοστό έως και 88% των ατόμων νόσο του Wilson. Μπορεί να προκύψουν αυθόρμητα κατάγματα, ιδιαίτερα στα γόνατα, ενώ ο πόνος στις αρθρώσεις μπορεί να είναι το σύμπτωμα που παρουσιάζει η νόσος του Wilson. Οι ανωμαλίες στη σπονδυλική στήλη είναι εμφανείς στο 20 έως 33% των ατόμων με τη νόσο του Wilson. Επιπλέον, η αιμολυτική αναιμία, προφανώς οφειλόμενη σε επαγόμενη από χαλκό οξειδωτική βλάβη στα ερυθροκύτταρα, μπορεί να είναι η αρχική εκδήλωση της νόσου του Wilson σε ποσοστό 10 έως 15%. Σε περιπτώσεις φλεγμονώδους ηπατικής ανεπάρκειας, η παρουσία συγχορηγούμενης αιμολυτικής αναιμίας μπορεί να είναι σημαντική διαγνωστική ένδειξη για τη νόσο του Wilson (Sharma et al., 2014).

Η θρομβοπενία μπορεί επίσης να αναπτυχθεί, είτε σε συνδυασμό με αιμολυτική αναιμία ή ξεχωριστά. Μια πρόσφατη αναφορά περιγράφει έναν ασθενή με θρομβοκυτταροπενία και το συνδυασμό της νόσου του Wilson και του αντιφωσφολιπιδίου συνδρόμου αντισώματος. Η υποκαλιαιμία με μυϊκή αδυναμία, μάλιστα έχει αναφερθεί ως αναπνευστική ανεπάρκεια στα πλαίσια της νόσου του Wilson. Οι αλλαγές του δέρματος με υπερχρωματισμό των ποδιών, δυνητικά παρερμηνευτικά ως Addison's μπορεί να αναπτυχθούν στη νόσο του Wilson. Γυναικολογικές ανωμαλίες (εμμηνορρυσιακή παρατυπία, καθυστέρηση ανάπτυξης, γυναικομαστία), καρδιαγγειακή δυσλειτουργία (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή αρρυθμία) και άλλες διαταραχές (δυσανεξία στη γλυκόζη, παραθυρεοειδική ανεπάρκεια) έχουν επίσης περιγραφεί (Masud and Bashir, 2014).

Σε γενικές γραμμές, η υπερβολική απόθεση του χαλκού στον εγκέφαλο μπορεί να προκαλέσει νευρολογικές διαταραχές όπως τα συμπτώματα βραδυκινησίας, υπνηλίας, δύσπνοιας κ.λπ.. Ο δακτύλιος Kayser-Fleischer (KF), ένας σκουριασμένος καφέ δακτύλιος γύρω από τον κερατοειδή χιτώνα του ματιού, είναι το αποτέλεσμα της εναπόθεσης χαλκού στον κερατοειδή χιτώνα. Αν και ο δακτύλιος KF είναι ένα σημαντικό σημάδι της νόσου, δεν είναι εξ ολοκλήρου συγκεκριμένος για τη διάγνωση. Η εναπόθεση χαλκού σε άλλα όργανα μπορεί να προκαλέσει αντίστοιχες κλινικές διαταραχές όπως οστεοαρθρίτιδα, μη φυσιολογικές δοκιμασίες νεφρικής λειτουργίας και καρδιομυοπάθεια (Wu et al., 2015).

Η ταυτοποίηση του δακτυλίου Kayser - Fleischer είναι χρήσιμη στη διάγνωση της νόσου του Wilson. Οι ασθενείς που είναι ύποπτοι για αυτή την ασθένεια αναφέρονται στον οφθαλμολόγο για την ταυτοποίηση του δακτυλίου Kayser-Fleischer με εξέταση λαμπτήρα και γωνιοσκόπηση. Είναι μια σπάνια ασθένεια και

λίγοι οφθαλμίατροι έχουν δει ποτέ ένα πραγματικό δακτύλιο Kayser - Fleischer. Έχει αναφερθεί από πολλούς οφθαλμιάτρους ότι συχνά οι δακτύλιοι Kayser - Fleischer ενός ασθενούς είναι μέσα στο τμήμα του ματιού, οπότε ο συνολικός αριθμός των διαγνωσθέντων ασθενών είναι μικρότερος από τον συνολικό αριθμό των αναφερθεισών περιπτώσεων που φαίνονται (Masud and Bashir, 2014).

Η νόσος του Wilson μπορεί να έχει διαφορετικές εκδηλώσεις όπως ίκτερο, εξωπυραμидικά συμπτώματα και άνοια. Μπορεί να εμφανιστεί αιμολυτική αναιμία, αλλά συσχετίζεται συνήθως με εκδηλώσεις χλωρίδας της ηπατικής νόσου. Μερικές φορές, η νέκρωση των ηπατικών κυττάρων μπορεί να απελευθερώσει τεράστια ελεύθερα ιόντα χαλκού στο αίμα, προκαλώντας οξειδωτική βλάβη στα ερυθροκύτταρα. Η οξειδωτική βλάβη της κυτταρικής μεμβράνης, της αιμοσφαιρίνης και ο μεταβολισμός των ερυθροκυττάρων προκαλεί αιμολυτική κρίση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ηπατική εμπλοκή είναι υποκλινική, αλλά παρ'όλα αυτά, ο ελεύθερος χαλκός απελευθερώνεται από τα νεκρωμένα ηπατοκύτταρα και προκαλεί οξειδωτική βλάβη στα ερυθροκύτταρα (Gouranga et al., 2014).

Συμπεριφορικά ή γνωστικά προβλήματα αποδίδονται στη σχιζοφρένεια ή σε άλλες πρωτογενείς ψυχιατρικές διαταραχές. Τα νευροληπτικά συχνά συνταγογραφούνται, και αν είναι εξωπυραμидικό σύνδρομο, αποδίδεται σε ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το νευροληπτικό σύστημα. Οι γονείς και οι δάσκαλοι των σχολείων είναι οι πρώτοι που παρατηρούν τις λεπτές αλλαγές, όπως ευερεθιστότητα, αμηχανία και πτώση των σχολικών επιδόσεων. Τα facies συσχετίζονται με γνωστικές διαταραχές και βελτιώνονται με την απόσπαση. Τα γνωστικά προβλήματα μπορούν να συνεχιστούν για 6-12 μήνες πριν από άλλα συμπτώματα που αναδύονται. Η επιθετικότητα, η απερίσκεπτη συμπεριφορά, η ανησυχία, το Amok, συναισθηματική ευελιξία, παιδική συμπεριφορά, διαταραχές ελέγχου παλμών και η υπερσεξουαλικότητα είναι κοινά και διαφορετικά από τα θετικά συμπτώματα που παρατηρούνται στην ψύχωση από τη σχιζοφρένεια. Αντικοινωνικές συμπεριφορές μπορεί να προκαλέσουν συγκρούσεις με το νόμο και να οδηγήσουν σε μεγάλη αγωνία και δυστυχία μεταξύ των μελών της οικογένειας. Η απέλαση από το σχολείο ή την εργασία δεν είναι ασυνήθιστη (Aggarwal and Bhatt, 2013).

Ασθενείς με νόσο Wilson, οι οποίοι ήταν σιωπηλοί και βρίσκονταν στην αρχή της θεραπείας, ανέπτυξαν σοβαρή ψύχωση σε διαδοχικά στάδια με ανάκτηση της λειτουργίας του οργανισμού τους. Οι συγγραφείς υποθέτουν πως η ψύχωση

καλύπτεται από σοβαρή κινητική αναπηρία και εκδηλώνεται όταν βελτιωθεί η λειτουργία του οργανισμού. Χαρακτήρισαν αυτό το φαινόμενο ως αναδυόμενη ψύχωση. Σε αντίθεση με τη νευρολογική φθορά κατακρημνισμένη από αιφνίδια χηλίωση χαλκού, οι ασθενείς με αναδυόμενη ψύχωση επωφελήθηκαν από τη συνεχιζόμενη απόσυρση. Αντίθετα, οι ασθενείς με νόσο Wilson με σοβαρή ψύχωση, εάν δεν θεραπευθούν, τελικά θα αναπτύξουν σοβαρή κινητική αναπηρία και ένα φαινόμενο που ονομάζεται «κρυμμένη ψύχωση» (Aggarwal and Bhatt, 2013).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ WILSON ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

2.1 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η νόσος του Wilson μπορεί να υποψιαστεί με βάση οποιοδήποτε από τα προαναφερθέντα συμπτώματα ή όταν ένας στενός συγγενής έχει βρεθεί ότι έχει προσβληθεί ήδη από αυτήν. Οι περισσότεροι έχουν ελαφρώς μη φυσιολογικές λειτουργίες ηπατικής λειτουργίας, όπως αυξημένη ασπαρτική τρανσαμινάση, τρανσαμινάση αλανίνης και μειωτοποιημένο επίπεδο χολερυθρίνης. Εάν η ηπατική βλάβη είναι σημαντική, η λευκωματίνη μπορεί να μειωθεί λόγω της ανικανότητας των ηπατικών κυττάρων να καταστραφούν για την παραγωγή αυτής της πρωτεΐνης. Ομοίως, ο χρόνος προθρομβίνης (δοκιμασία πήξης) μπορεί να παραταθεί καθώς το ήπαρ δεν είναι σε θέση να παράγει πρωτεΐνες γνωστές ως παράγοντες πήξης. Τα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης είναι σχετικά χαμηλά σε εκείνα με συγγενή οξεία ηπατική ανεπάρκεια που σχετίζεται με την νόσο Wilson. Εάν υπάρχουν νευρολογικά συμπτώματα, πραγματοποιείται συνήθως απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) του εγκεφάλου. Αυτό δείχνει υπερτασικότητες στο τμήμα του εγκεφάλου που ονομάζεται βασικό γάγγλιο στη ρύθμιση T2. Η μαγνητική τομογραφία μπορεί επίσης να αποδείξει το χαρακτηριστικό «πρόσωπο του γιγαντιαίου panda» (Roberts and Schilsky, 2008).

Δεν υπάρχει απολύτως αξιόπιστη δοκιμασία για τη νόσο του Wilson, αλλά τα επίπεδα της ceruloplasmin και του χαλκού στο αίμα, καθώς και της ποσότητας χαλκού που εκκρίνεται στα ούρα κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 24 ωρών, χρησιμοποιούνται μαζί για να σχηματίσουν μια εντύπωση σχετικά με την ποσότητα του χαλκού το σώμα. Το χρυσό πρότυπο ή το πιο ιδανικό τεστ είναι η βιοψία ήπατος (Aggarwal and Bhatt, 2013).

Η έγκαιρη αναγνώριση μέσω κλινικών, βιοχημικών ή γενετικών εξετάσεων είναι πολύ σημαντική προκειμένου να αποτραπεί η εξέλιξη της νόσου Wilson. Έτσι, η έγκαιρη διάγνωση απαιτεί υψηλό δείκτη υποψίας. Εάν η ασθένεια διασαφηνιστεί κατά τα αρχικά στάδια, οι συννοσηρότητες της νόσου Wilson θα μπορούσαν να επιταχυνθούν σε κάποιο βαθμό. Η διάγνωση περιλαμβάνει κλινικά ευρήματα και βιοχημική εξέταση. Η δοκιμή πρόκλησης D-pencillamine είναι μία από τις

διαγνωστικές δοκιμασίες που είναι χρήσιμες ειδικά για τα παιδιά για τη διάγνωση της νόσου Wilson (Ramya and Chidvila, 2013).

Σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε, προέκυψε ότι 156 ασθενείς, εκ των οποίων το 55,1% αφορούσε κορίτσια, ήταν παιδιά και διαγνωστήκαν με τη νόσο Wilson. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε κατά την περίοδο του 1996 έως τον Μάρτιο του 2016. Η μέση ηλικία κατά την έναρξη των συμπτωμάτων ήταν $10,15 \pm 4,23$ έτη, ενώ η μέση ηλικία στη διάγνωση ήταν $11,56 \pm 4,08$ έτη. Η μέση καθυστέρηση της διάγνωσης ήταν 1,43 χρόνια. Η διάγνωση της νόσου αφορούσε 13 περιπτώσεις πριν από την ηλικία των 5 ετών (Naorniakowska et al., 2016).

Τα τελευταία χρόνια, οι διαγνωστικές πρόοδοι επέτρεψαν περισσότερο την συστηματική αξιολόγηση των ατόμων που υπάρχουν υπόνοιες ότι έχουν προσβληθεί από την νόσο Wilson, προτού αναπτυχθούν νευρολογικά συμπτώματα. Αυτές περιλαμβάνουν την αναγνώριση του κερατοειδούς Kayser-Fleischer, αναγνώριση μειωμένων συγκεντρώσεων κερουλοπλασμίνης στην κυκλοφορία των περισσότερων ασθενών και την ικανότητα να μετρά τη συγκέντρωση του χαλκού σε διαδερμικά δείγματα βιοψίας ήπατος. Πιο πρόσφατα, η μοριακή διάγνωση σε μελέτες έχει καταστήσει εφικτό είτε τον καθορισμό προτύπων των απλοτύπων ή των πολυμορφισμών του DNA γύρω από το ATP7B που είναι χρήσιμα για την αναγνώριση του πρώτου βαθμού συγγενών νεοδιαγνωσθέντων ασθενών ή μεταλλάξεων ATP7B που είναι ειδικές για την ασθένεια και τα δύο αλληλόμορφα του χρωμοσώματος 13 (Roberts and Schilsky, 2008).

Η νόσος Wilson παρουσιάζει πρωτεϊνικές κλινικές εκδηλώσεις που οφείλονται κυρίως στο ήπαρ, στον εγκέφαλο και στην οσφυϊκή δυσλειτουργία. Όλοι οι συμπτωματικοί και όλοι οι προσυμπτωματικοί ασθενείς χρειάζονται διαχρονική απόσπαση με προσεκτική κλινική παρακολούθηση. Το decoppering εξασφαλίζει ότι τα προσυμπτωματικά άτομα παραμένουν χωρίς συμπτώματα. Με τη σωστή απόσπαση, δεδομένου χρόνου, ακόμη και ασθενείς με σοβαρή νευρολογική αναπηρία βελτιώνονται και μπορούν να επιστρέψουν στην κανονική ζωή και να ξαναρχίσουν το σχολείο ή να εργαστούν στο ίδιο επίπεδο με τους συνομηλίκους τους (Aggarwal and Bhatt, 2013).

Σύμφωνα με τον Σιαλεύρη (2008), «η διάγνωση της νόσου Wilson σε νεαρά άτομα ηλικίας 5-35 ετών με ηπατική ή νευρολογική ή ψυχιατρική εκδήλωση, τίθεται όταν ισχύουν όλα τα κάτωθι κριτήρια:

- χαμηλές τιμές σερουλοπλασμίνης στον ορό αίματος $< 20 \text{ mg/dl}$

- αύξηση αποβαλλόμενου χαλκού στα ούρα 24ωρου > 40 mg/24h
- αύξηση του περιεχόμενου χαλκού στον ηπατικό ιστό > 250 mg/gr
- παρουσία δακτυλίων Kayser-Fleischer στον κερατοειδή χιτώνα».

Η 24ωρη μέτρηση ούρων από χαλκό μπορεί να είναι η μοναδική δοκιμή καλύτερης διάγνωσης για τη νόσο του Wilson, ειδικά σε άτομα με νευρολογική ή ψυχιατρική δυσλειτουργία. Τα επίπεδα ουρικού χαλκού σε ασθενείς με συμπτωματική νόσο του Wilson συνήθως υπερβαίνουν τα 100 mg / d. Μπορούν επίσης να εμφανιστούν σε πολλές ηπατικές διαταραχές. Αυτή η διάκριση μεταξύ ασθενειών είναι σημαντική κατά τη διάρκεια της διάγνωσης. Οι ασθενείς με νόσο του Wilson παρουσιάζουν μη φυσιολογικά ηπατικά ένζυμα. Έτσι, πρέπει να διαγνωσθούν διάφορες δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, όπως ασπαρτική τρανσαμινάση, τρανσαμινάση αλανίνης, επίπεδα χολερυθρίνης. Οι ασθενείς με νόσο του Wilson ενδείκνυνται με μειωμένα επίπεδα λευκωματίνης και παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης (Ramya and Chidvila, 2013).

Αρχικά, η διάγνωση της νόσου του Wilson βασίστηκε μόνο στα νευρολογικά και ηπατικά χαρακτηριστικά, καθώς και στην παρουσία του δακτυλίου του Kayser-Fleischer, ενώ δεν είχαν γίνει αντιληπτές οι διαταραχές λόγω μείωσης του επιπέδου της κερουλοπλασμίνης. Το 1948, που ο Cumings περιγράφει τις ανωμαλίες του χαλκού στην νόσο και, στη συνέχεια, το 1952, οι Scheinberg και Gitlin έδειξαν ότι τα επίπεδα ceruloplasmin ήταν χαμηλά στους περισσότερους ασθενείς. Σήμερα, η διάγνωση της νόσου του Wilson βασίζεται κυρίως στα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου για την επιβεβαίωσή ακόμα και σήμερα, των νευρολογικών εκδηλώσεων και της παρουσία του δακτυλίου του Kayser-Fleischer (Barbosa et al., 2009).

Όπως περιγράφει ο Ζαχαράκης (2010), «οι δοκιμασίες μπορούν να περιλάβουν οφθαλμολογική εξέταση για δακτυλίους Kayser-Fleischer, έλεγχο ορού Ceruloplasmin και εικοσιτετραώρου χαλκού ούρων, βιοψία ήπατος για την ιστολογία και ιστοχημεία του και να προσδιοριστεί η ποσότητα χαλκού, γενετικό έλεγχο, ανάλυση χρωμοσωμάτων στα αδέρφια και ανάλυση μεταλλαγής. Στο 10% των ασθενών με τεκμηριωμένη νόσο Wilson δεν ανευρίσκεται γνωστή μετάλλαξη και ο γενετικός έλεγχος είναι αρνητικός. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι ετεροζυγώτες, φέροντας διαφορετικές μεταλλάξεις σε κάθε χρωμόσωμα 13».

Συνήθως, ο συνδυασμός δακτυλίων Kayser-Fleischer και το χαμηλό επίπεδο της κερουλοπλασμίνης στον ορό (<0,1 g / L) επαρκεί για τη διάγνωση. Όταν δεν υπάρχουν δακτύλιοι του Kayser-Fleischer (όπως είναι συχνοί στην ηπατική

εκδήλωση της νόσου του Wilson), τα επίπεδα ceruloplasmin δεν είναι πάντα αξιόπιστα επειδή μπορεί να είναι χαμηλά για άλλους λόγους (π.χ. αυτοάνοση ηπατίτιδα, σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια στην προχωρημένη ηπατική νόσο, κοιλιοκάκη ασθένεια, οικογενή ακερουλοπλασμιναιμία) ή σε ετερόζυγους φορείς μεταλλάξεων ATP7B, οι οποίοι δεν παρουσιάζουν υπερφόρτωση με χαλκό. Από την άλλη πλευρά, η φλεγμονή στο ήπαρ ή αλλού μπορεί να προκαλέσει την αύξηση της συγκέντρωσης της κερουλοπλασμίνης στο φυσιολογικό επίπεδο, αντανακλώντας την ταυτότητά του ως πρωτεΐνη οξείας φάσης. Αυτό ισχύει για θεραπεία με οιστρογόνα. Έτσι, για πολλούς ασθενείς, ο συνδυασμός δοκιμών που αντικατοπτρίζουν τον διαταραγμένο μεταβολισμό του χαλκού μπορεί να ληφθεί υπόψη. Ούτε μία δοκιμή είναι καθατή ειδική και, κατά συνέπεια, πρέπει να εφαρμοστούν μια σειρά από δοκιμές (EASL, 2012).

Στην έρευνα των Naorniakowska et al. (2016), από τους 154 δοκιμασμένους ασθενείς οι 139 (90,26%) περιπτώσεις είχαν συγκέντρωση ορού σε ceruloplasmin $\leq 0,2$ g / l, ενώ οι 56 (36,36%) - $\leq 0,1$ g / l. Η βασική απέκκριση του χαλκού στο ουρικό δοκιμάστηκε σε 146 ασθενείς, όπου τα επίπεδα στους 51 ασθενείς ήταν μεταξύ 50 και 100 $\mu\text{g} / 24$ h, ενώ οι 81 ασθενείς είχαν επίπεδα > 100 Mg / 24 h, ιδιαίτερα ύποπτοι για τη νόσο Wilson. Η γενετική ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε 155 (99,36%) περιπτώσεις. Σε 284 από 310 αλληλόμορφα ανιχνεύσαμε μεταλλάξεις που προκαλούν ασθένεια. Η πιο κοινή μετάλλαξη ήταν η μεταλλαγή p.H1069Q, ενώ 58 ασθενείς παρουσίασαν ομοζυγωτικότητα. Το p.A1135fs ήταν η δεύτερη κοινή μετάλλαξη που ανιχνεύθηκε σε 26 αλληλόμορφα και η τρίτη p.Q1351X σε 10 αλληλία (ομόζυγος - σε 1 περίπτωση). Σε 18 ασθενείς ταυτοποιήθηκε μία μόνο μετάλλαξη από το σύστημα διάγνωσης.

Οι εκτιμήσεις κατά την επεξεργασία της νόσου Wilson έχουν ως εξής:

- Τα επίπεδα της κερουλοπλασμίνης στον ορό είναι μικρότερα από 20 mg / dL (εύρος αναφοράς, 20-40 mg / dL) σε περίπου 90% όλων των ασθενών με νόσο Wilson.
- Ο ρυθμός απέκκρισης του χαλκού σε ούρα είναι μεγαλύτερος από 100 mcg / ημέρα (εύρος αναφοράς, <40 mcg / ημέρα) στους περισσότερους ασθενείς με συμπτωματική νόσο Wilson, αλλά μπορεί επίσης να είναι αυξημένος σε άλλες χολοστατικές ηπατικές νόσους.

- Σε έναν ασθενή με δακτυλίους Kayser-Fleischer, ένα επίπεδο κερουλοπλασμίνης ορού $<0 \text{ mg / dL}$ και έκκριση χαλκού 24 ωρών ούρων $> 40 \text{ mcg / ημέρα}$ καθιερώνουν τη διάγνωση της νόσου Wilson.
- Η συγκέντρωση του ηπατικού χαλκού (πρότυπο κριτηρίου) σε δείγμα βιοψίας ήπατος είναι $> 250 \text{ mcg / g}$ ξηρού βάρους, ακόμη και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Ένα φυσιολογικό αποτέλεσμα ($15\text{-}55 \text{ mcg / g}$) αποκλείει αποτελεσματικά τη διάγνωση της νόσου Wilson χωρίς θεραπεία, αλλά η ανύψωση μπορεί να βρεθεί σε άλλες χρόνιες ηπατικές διαταραχές.
- Ο ραδιοεπισημασμένος έλεγχος του χαλκού ελέγχει άμεσα τον μεταβολισμό του ηπατικού χαλκού.
- Ο γενετικός έλεγχος περιορίζεται στη διαλογή των μελών της οικογένειας για μια αναγνωρισμένη μετάλλαξη που ανιχνεύεται στον ασθενή με δείκτη.
- Η απεικόνιση του εγκεφάλου παρουσιάζει χαρακτηριστικά ευρήματα. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) φαίνεται να είναι πιο ευαίσθητη από την αξονική τομογραφία (CT) στην ανίχνευση πρώιμων βλαβών.
- Τα ευρήματα της κοιλιακής απεικόνισης δεν είναι ούτε ευαίσθητα ούτε συγκεκριμένα.
- Οι παθολογικές ανωμαλίες του ΗΚΓ περιλαμβάνουν την ατροφία της αριστερής κοιλίας ή αμφιβληστροειδούς, την πρώιμη επαναπόλωση, την κατάθλιψη του τμήματος ST, την αναστροφή του T-κύματος και διάφορες αρρυθμίες
- Η ηλεκτρονική μικροσκοπική ανίχνευση των ηπατοκυτταρικών λυσοσωμάτων που περιέχουν χαλκό βοηθά στη διάγνωση των πρώτων σταδίων της νόσου Wilson, εκτός από την ποσοτικοποίηση του ηπατικού χαλκού με φασματοφωτομετρία ατομικής απορρόφησης (Aggarwal and Bhatt, 2013).

Η διαγνωστική πρόκληση είναι ότι τα συμπτώματα είναι συχνά μη συγκεκριμένα, αν και η ασθένεια επηρεάζει πολλά διαφορετικά συστήματα οργάνων, με αποτέλεσμα να προκαλείται σύγχυση με τις εκδηλώσεις διαταραχών. Η διάγνωση είναι εύκολη όταν υπάρχουν νευρολογικά συμπτώματα, δακτύλιοι K-F και χαμηλή συγκέντρωση caeruloplasmin. Η απουσία δακτύλιου K-F δεν αποκλείει απαραίτητως το γεγονός ότι ο οργανισμός δεν έχει εκδηλώσει την ασθένεια, αλλά σε ασθενείς με κυρίως νευρολογικά συμπτώματα, διακρίνεται να λείπουν οι δακτύλιοι K-P (2% ή λιγότερες περιπτώσεις). Σε ασθενείς με ηπατική νόσο, η διάγνωση μπορεί να είναι πιο δύσκολη. Μοριακή ανάλυση των μεταλλάξεων του ATP7B, (εάν είναι διαθέσιμη),

μπορεί δυνητικά να είναι διαγνωστική. Ωστόσο, αυτή η μέθοδος είναι δαπανηρή και δεν θα ανιχνεύει απαραίτητα όλες τις ασθένειες που παράγουν μεταλλάξεις (Ala et al., 2007).

Για να βοηθήσει με τη διάγνωση, ο Ferenci και οι συνεργάτες πρότεινε ένα σύστημα βαθμολόγησης. Η κλινική, βιοχημική και ιστολογική κλίμακα χαρακτηριστικά περιλαμβάνει το σύνολο συσσωρευμένης βαθμολογίας που δείχνει την πιθανότητα προσβολής από τη νόσο του Wilson. Παρόλο που είναι χρήσιμη σε περίπτωση διάγνωσης της νόσου, η προτεινόμενη βαθμολογία δεν έχει αξιολογηθεί μελλοντικά (Ala et al., 2007).

2.1.1 ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Οι ασθενείς με κλινικά χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν τη νόσο Wilson (π.χ. μη φυσιολογικές ηπατικές δοκιμασίες σε συνδυασμό με νευρολογικά συμπτώματα), προχωρούν στη λήψη βιοχημικών εξετάσεων στο ήπαρ, με πλήρες αίμα, με ceruloplasmin ορού και με επίπεδα χαλκού, εξέταση με οφθαλμική σχισμή και 24ωρη ουρική απέκκριση χαλκού. Τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων μπορεί να επαρκούν για τη διάγνωση της ασθένειας Wilson (ή για να την αποκλείσουν), αλλά οι ασθενείς με απροσδιόριστα αποτελέσματα θα απαιτήσουν πρόσθετες εξετάσεις, όπως βιοψία ήπατος με ποσοτική μέτρηση χαλκού ή μοριακή εξέταση για μεταλλάξεις του ATP7B (Wu et al., 2015).

Όσον αφορά την εξέταση Caeruloplasmin μια συγκέντρωση κεραουλοπλασμίνης μικρότερη από 0,2 g / L (κανονική εργαστηριακή κλίμακα από 0,2 έως 0,5 g / L) θεωρείται συνεπής με τη νόσο του Wilson και διαγιγνώσκεται σε συνδυασμό με δακτυλίους K-F. Μέχρι και το 95% ομοζυγώτων και 20% ασυμπτωματικών ετεροζυγώτων έχουν τιμές Caeruloplasmin ορού μικρότερες από 0,2 g / L. Το 5% των ομοζυγώτων, και σε μερικές μελέτες μέχρι το 50% των ατόμων με σοβαρή ανεπαρκή ηπατική νόσο, έχουν φυσιολογικές συγκεντρώσεις κερατοπλασμίνης. Μια εξήγηση γι' αυτό το χαρακτηριστικό είναι ότι η κεραουλοπλασμίνη είναι ένα αντιδραστήριο οξείας φάσης και οι συγκεντρώσεις μπορούν να ανυψώνονται στο κανονικό εύρος. Αντιστρόφως, οι χαμηλές συγκεντρώσεις κερατοπλασμίνης παρατηρούνται σε υποπρωτεϊναιμικές καταστάσεις. Χαμηλές συγκεντρώσεις επίσης εμφανίζονται στη νόσο του Menke και στην

acaeruloplasminemia, όπου και οι δύο είναι πολύ σπάνιες διαταραχές (Ramya and Chidvila, 2013).

Σε μία έρευνα υποστηρίζεται ότι η μέτρηση της ceruloplasmin ορού είναι ασφαλής, απλή και πρακτική δοκιμασία διαλογής για τη νόσο του Wilson, αλλά δεν επαρκεί από μόνη της αυτή. Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, η κερουλοπλασμίνη μπορεί να εμπίπτει ή να είναι ελαφρώς κάτω από το φυσιολογικό εύρος στο 5 έως 15% των ατόμων με το νόσο Wilson, ενώ το 10 έως 20% των ετεροζυγώτων μπορεί να έχει μειωμένα επίπεδα. Η κερουλοπλασμίνη μπορεί επίσης να είναι ανώμαλη, χαμηλή σε άλλες συνθήκες (ασθένεια Menkes, ακεριλοπλασμιναιμία, έμφραγμα, νεφρικό σύνδρομο, πρωτεΐνη - απώλεια της εντεροπάθειας) και στη χρόνια ηπατική νόσο (Pfeiffer, 2007).

Σχετικά με την εξέταση του επιπέδου χαλκού, η κανονική περιεκτικότητα σε χαλκό του ήπατος είναι μικρότερη από 55 $\mu\text{g} / \text{g}$. Η ακριβής ανάλυση χρειάζεται επαρκές δείγμα του ήπατος (τουλάχιστον 1 εκ. πυρήνα διαμέτρου 1,6 mm). Η συγκέντρωση ηπατικού χαλκού μεγαλύτερη από 250 $\mu\text{g} / \text{g}$ είναι συνηθισμένη στην ομόζυγη νόσο του Wilson και με ορισμένες επιφυλάξεις παραμένει η καλύτερη βιοχημική δοκιμή για την ασθένεια. Η μέτρηση της περιεκτικότητας σε χαλκό στο ήπαρ είναι η πιο σημαντική διαγνωστική εξέταση σε ασθενείς, στους οποίους άλλα δεδομένα υποδηλώνουν αλλά δεν διαγιγνώσκουν ασθένεια (Pfeiffer, 2007).

Η βιολογική δοκιμή για χαλκό πρέπει να περιλαμβάνει ceruloplasmin και χαλκό στο αίμα, καθώς και για την ποσότητα του χαλκού που απεκκρίνεται στα ούρα κατά τη διάρκεια περιόδου 24 ωρών (Ramya and Chidvila, 2013).

Πίνακας 3: Αξιολόγηση του χαλκού σε υγιές άτομο και ασθενή με νόσο Wilson

	Υγιείς ασθενείς	Η νόσος του Wilson
Ceruloplasmin στο πλάσμα	0,2-0,4 g / l	<0,1 g / l (φυσιολογικό σε 10% των ασθενών με νόσο του wilson)
Χαλκός ορού	13-22 $\mu\text{mol} / \text{l}$ ή 0,8-1,4 mg / l	<10 $\mu\text{mol} / \text{l}$ ή <0,6 mg / l μπορεί να είναι φυσιολογική εάν εμφανίζεται οξεία ηπατίτιδα ή αιμόλυση
Ουροειδής χαλκός	<0,8 $\mu\text{mol} / 24$ ώρες ή <0,05 mg / 24 ώρες	> 1,5 $\mu\text{mol} / 24\text{h}$ ή 0,096 mg / 24h
Χαλκός στο ήπαρ	<0,9 $\mu\text{mol} / \text{g}$ ξηρού ιστού ή > 56 $\mu\text{g} / \text{g}$ ξηρού ιστού	> 4 $\mu\text{mol} / \text{g}$ ξηρού ιστού ή > 250 $\mu\text{g} / \text{g}$ ξηρού ιστού

Πηγή: Ramya and Chidvila, 2013

Η βασική 24ωρη ουρική απέκκριση του χαλκού αντικατοπτρίζει την ποσότητα του μη δεσμευμένου σε ceruloplasmin χαλκού στο αίμα και σχετίζεται έμμεσα με το συνολικό σωματικό φορτίο του χαλκού. Είναι περισσότερο από 0,6 $\mu\text{moles} / 24$ ώρες σε όλα σχεδόν τα άτομα που έχουν προσβληθεί. Η μέτρηση της 24-ωρης απέκκρισης του χαλκού από τον ουροποιητικό παράγοντα, δίνοντας D-πενικιλλαμίνη, είναι μια χρήσιμη προκλητική δοκιμή. Περισσότερο από 25 $\mu\text{moles} / 24$ ώρες θεωρείται διάγνωση της νόσου του Wilson (Kumar, 2014).

Σε ασθενείς με νόσο Wilson, παρατηρείται στεάτωση, αυξημένο γλυκογόνο στον πυρήνα, περιοχή νέκρωσης σε αρχικά στάδια. Η διήθηση από τα φλεγμονώδη κύτταρα, η αποσπασματική νέκρωση και η ίνωση παρατηρούνται σε προχωρημένο στάδιο. Στο τέλος της φάσης, μετατρέπεται περαιτέρω σε κίρρωση (Gouranga et al., 2014).

Αντίθετα, ο προσδιορισμός της μη κερουλοπλασμίνης αντικατοπτρίζει τον χαλκό που είναι ελεύθερος να αποτίθεται σε ιστό και, κατά συνέπεια, είναι δυνητικά τοξική. Αυτό το κλάσμα χαλκού είναι συνήθως ανυψωμένο στην ασθένεια Wilson. Συχνά είναι δύσκολο να μετρηθούν στα εργαστήρια η μη συνδεδεμένη κερουλοπλασμίνη με τον χαλκό, αλλά το επίπεδο μπορεί να υπολογίζεται πολλαπλασιάζοντας τον αριθμό για την κερουλοπλασμίνη κατά τρεις φορές και στη συνέχεια αφαιρούνται από το άθροισμα από το συνολικό επίπεδο του χαλκού στον ορό. Η φυσιολογική περιοχή για μη συνδεδεμένο με ceruloplasmin χαλκό είναι 10 έως 15 mg / dL (Ramya and Chidvila, 2013).

2.1.2 ΒΙΟΨΙΑ ΗΠΑΤΟΣ

Κάποιες άλλες έρευνες έχουν δείξει πως για την ασθένεια του Wilson, η ιδανική δοκιμή είναι η αφαίρεση μικρής ποσότητας ιστού ήπατος για την πραγματοποίηση βιοψίας. Αυτό εκτιμάται μικροσκοπικά για το βαθμό της στεάτωσης και της κίρρωσης, ενώ η ιστοχημεία και η ποσοτικοποίηση του χαλκού χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της σοβαρότητας της συσσώρευσης χαλκού. Επίπεδο 250 μg χαλκού ανά γραμμάριο ξηρού ηπατικού ιστού επιβεβαιώνει τη νόσο του Wilson. Περιστασιακά, βρέθηκαν χαμηλότερα επίπεδα χαλκού. Σε αυτή την περίπτωση, ο συνδυασμός των ευρημάτων της βιοψίας με όλες τις άλλες εξετάσεις θα μπορούσε ακόμα να οδηγήσει σε επίσημη διάγνωση του Wilson (Naorniakowska et al., 2016).

Στα πρώιμα στάδια της νόσου, η βιοψία συνήθως παρουσιάζει στεάτωση (απόθεση λιπαρού υλικού), αυξημένο γλυκογόνο στον πυρήνα και περιοχές νέκρωσης (κυτταρικός θάνατος). Σε πιο προχωρημένες ασθένειες, οι αλλαγές που παρατηρούνται είναι αρκετά παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται στην αυτοάνοση ηπατίτιδα, όπως διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα, αποσπασματική νέκρωση και ίνωση (ουλώδης ιστός). Στην προχωρημένη νόσο, η κίρρωση είναι το κύριο εύρημα. Στην οξεία ηπατική ανεπάρκεια παρατηρείται εκφυλισμός των ηπατικών κυττάρων και κατάρρευση της δομής του ηπατικού ιστού, συνήθως σε φόντο μεταβολών της κυκλοφορίας. Οι ιστοχημικές μέθοδοι για την ανίχνευση του χαλκού είναι ασυνεπείς και αναξιόπιστες και θεωρούνται ανεπαρκείς για την καθιέρωση μιας διάγνωσης (Kumar, 2014).

Οι πρώτες ιστολογικές ανωμαλίες στο ήπαρ περιλαμβάνουν ήπια στεάτωση (αμφότερα μικροβιολογικά και macrovesicular), γλυκογονωμένοι πυρήνες στα ηπατοκύτταρα και εστιακή ηπατοκυτταρική νέκρωση. Η βιοψία του ήπατος μπορεί να παρουσιάσει κλασσικά ιστολογικά χαρακτηριστικά της αυτοάνοσου ηπατίτιδας. Με προοδευτική παρεγχυματική βλάβη, δημιουργείται ίνωση και στη συνέχεια κίρρωση. Η κίρρωση αρχίζει να εμφανίζεται συχνά στους περισσότερους ασθενείς από τη δεύτερη δεκαετία ζωής. Υπάρχουν μερικά μεγάλα άτομα, τα οποία δεν φαίνεται να έχουν κίρρωση, ενώ έχουν νευρολογική νόσο. Ωστόσο, η ηπατική ιστολογία δεν είναι φυσιολογική. Στο πλαίσιο της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας λόγω νόσου Wilson, σημειώνεται ηπατοκυτταρικός εκφυλισμός και παρεγχυματική κατάρρευση, τυπικά στο ιστορικό της κίρρωσης. Η απόπτωση των ηπατοκυττάρων είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα με οξεία ηπατική ανεπάρκεια λόγω της νόσου Wilson (Pfeiffer, 2007).

Η ανίχνευση χαλκού σε ηπατοκύτταρα με ιστοχημική κατάσταση μεταβάλλεται διαρκώς. Στα αρχικά στάδια της ασθένειας, ο χαλκός είναι κυρίως συνδεδεμένος με το κυτταρόπλασμα, μεταλλοθειονεΐνη και δεν είναι ιστοχημικώς ανιχνεύσιμος. Αργότερα, ο χαλκός εντοπίζεται κυρίως στα λυσοσώματα. Η ποσότητα του χαλκού κυμαίνεται από το οξίδιο έως το οξιδίου στο ήπαρ και μπορεί να διαφέρει από κυτταρικό σε κυτταρικό προϊστορικό στάδιο. Η απουσία ιστοχημικώς αναγνωρίσιμων ποσοτήτων χαλκού δεν αποκλείει τη νόσο Wilson και η δοκιμή αυτή έχει χαμηλή τιμή πρόβλεψης για την προβολή της νόσου Wilson (Roberts and Schilsky, 2008).

Υπό αυτές τις συνθήκες, δείγματα βιοψίας ήπατος μπορούν να ανακτηθούν από το μπλοκ παραφίνης για ποσοτική μέτρηση χαλκού. Ωστόσο, η ευαισθησία αυτής

της δοκιμής δεν έχουν καθιερωθεί σαφώς. Έτσι, η περιεκτικότητα σε ήπαρ χαλκού είναι ένας σημαντικός δείκτης της ασθένειας, αν και η τιμή είναι κάτω από 250 $\mu\text{g} / \text{g}$ ξηρού βάρους Δεν αποκλείει την πιθανότητα εμφάνισης ασθένειας. Δείγματα με εκτεταμένη φθορά και λίγα παρεγχυματικά κύτταρα μπορούν να παράσχουν συγκεντρώσεις χαλκού που είναι ψευδώς χαμηλές. Επιπλέον, μπορεί να αυξηθούν σημαντικά οι συγκεντρώσεις του ηπατικού χαλκού που παρατηρείται στη μακροχρόνια χολόσταση. Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματα της εκτίμησης της συκέντρωσης του ηπατικού χαλκού πρέπει να λαμβάνονται στο πλαίσιο της ιστολογικής, κλινικής και βιοχημικής εξέτασης (Ala et al., 2007).

Η βιοψία του ήπατος είναι η πιο ευαίσθητη και ακριβής διαθέσιμη δοκιμασία για τη νόσο του Wilson. Το περιεχόμενο ηπατικού χαλκού είναι αυξημένο στη μεγάλη πλειοψηφία των ατόμων με τη νόσο του Wilson, ακόμη και εκείνων που είναι κλινικά ασυμπτωματικοί. Ωστόσο, σε μια πρόσφατη μελέτη 114 βιοψιών από το ήπαρ άτομα με νόσο Wilson, η ηπατική περιεκτικότητα σε χαλκό ήταν μεγαλύτερη από 250 mg / g σε μόνο 83,3% και ήταν λιγότερο από 50 mg / g σε 3,5%. Η ανύψωση του ηπατικού χαλκού δεν είναι παθογνωμονική για τη νόσο του Wilson. Μπορεί επίσης να εμφανίζεται στις ηπατικές νόσους, όπως η πρωτοπαθής κίρρωση των χοληφόρων, χολική αθησία, εξωηπατική απόφραξη των χοληφόρων, πρωτογενής σκλήρυνση της χολαγγειίτιδας, αυτοάνοση (χρόνια ενεργός) ηπατίτιδα και άλλοι. Η επιθετικότητα της βιοψία του ήπατος και ο μικρός αλλά πραγματικός κίνδυνος επιπλοκών από τη διαδικασία δεν καθιστούν επιτακτική τη χρήση της σε όλα τα άτομα που είναι ύποπτα για ασθένεια του Wilson. Θα έπρεπε να χρησιμοποιούνται αποκλειστικά για καταστάσεις όπου έχουν απλούστερες προσεγγίσεις και δίνουν οριστική διάγνωση. Η βιοψία του ήπατος συνήθως δεν είναι απαραίτητη σε άτομα με νευρολογικά ή ψυχιατρικά προβλήματα, επειδή άλλες δοκιμές επιτρέπουν τη διάγνωση. Η κύρια χρήση της γίνεται σε άτομα που παρουσιάζουν ηπατική δυσλειτουργία, όπου ο χαλκός μπορεί να μην έχει ακόμη εκδιωχθεί από το ήπαρ και να πλημμυρίσει άλλα όργανα και ιστούς (Pfeiffer, 2007).

Στην μελέτη του Σιαλεύρη 2008, υποστηρίζεται ότι «η μέτρηση του περιεχόμενου χαλκού στον ηπατικό ιστό μετά από βιοψία ήπατος, γίνεται με τις ιστοχημικές χρώσεις ορσεΐνης και ροδανίνης και ηλεκτρονική μικροανάλυση, έχει όμως πολλούς τεχνικούς περιορισμούς (εικόνα 5). Στα παιδιά < 18 ετών με χορήγηση D-πενικιλλαμίνης (2 tb 500 $\text{mg}/12\text{h}$), ο χαλκός ούρων 24ωρου > 1600 $\mu\text{g}/24\text{h}$ αποτελεί παθογνωμικό αποτέλεσμα. Σε κάθε ασθενή που γίνεται διάγνωση νόσο Wilson θα

πρέπει να γίνετε έλεγχος (screening) σε όλους τους πρώτου βαθμού συγγενείς του. Έλεγχος για την νόσο Wilson πρέπει να γίνεται σε όλα τα άτομα ηλικίας από 3 έως 55 ετών που εμφανίζουν ηπατοπάθεια, νευρολογικές και ψυχιατρικές εκδηλώσεις και να αποτελεί πάντα μέρος της διαφορικής διάγνωσης. Για τη διάγνωση χρησιμοποιείται και μοριακός γενετικός έλεγχος, ανάλυσης των μεταλλάξεων του γονίδιου ATP7B».



Εικόνα 5: Βιοψία ήπατος με συσσώρευση χαλκού, χρώση ορσεΐνης
Πηγή: Σιαλεύρη 2008

2.1.3 ΝΕΥΡΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Η νευρολογική ασθένεια μπορεί να εκδηλωθεί ως κινητική ανωμαλία με χαρακτηριστικά παρκινσονίας της δυστονίας, της υπερτονίας, ακαμψίας, είτε χορεϊκή είτε ψευδοσκληρωτική, με τρόμο και δυσαρθρία. Επιπλέον συμπτώματα περιλαμβάνουν τους μυϊκούς σπασμούς, που μπορεί να οδηγήσουν σε συμπτώματα, δυσαρθρία, δυσφωνία και δυσφαγία. Σπάνιοι ασθενείς που παρουσιάζονται με πολυνευροπάθεια ή δυσνοτομία. Σε αυτό το στάδιο της ασθένειας, η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) του εγκεφάλου ή την αξονική τομογραφία του εγκεφάλου (CT) μπορεί να ανιχνεύσει διαρθρωτικές ανωμαλίες στα βασικά γάγγλια. Οι συχνότερες απαντήσεις είναι αυξημένη πυκνότητα CT και υπέρταση σε T2 MR στην περιοχή των βασικών γαγγλίων. Η MRI απεικόνιση μπορεί να είναι πιο ευαίσθητη στην ανίχνευση αυτών των αλλοιώσεων (Kumar, 2014).

Τα μη φυσιολογικά ευρήματα δεν περιορίζονται σε αυτήν την περιοχή και άλλες ανωμαλίες έχουν περιγραφεί. Σημαντικές ανωμαλίες στην απεικόνιση του

εγκεφάλου μπορεί να υπάρχουν ακόμη και σε ορισμένα άτομα πριν από την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Η νευρολογική αξιολόγηση θα πρέπει να πραγματοποιείται σε όλους τους ασθενείς με νόσο Wilson. Κατά τη διαβούλευση με νευρολόγο θα πρέπει να επιδιωχθεί η αξιολόγηση του προβλήματος της κινητικής διαταραχής των ασθενών με εμφανή νευρολογικά συμπτώματα πριν τη θεραπεία ή αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας. Συγκεκριμένη κλίμακα αξιολόγησης βασισμένη σε εκείνη της ασθένειας Huntington, χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση ασθενών με νόσο Wilson σε κλινικές δοκιμές (Ramya and Chidvila, 2013).

Η σάρωση με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) παρουσιάζει ανωμαλίες στη νόσο του Wilson, αλλά δεν διατίθεται συνήθως. Το διακρανιακό υπερηχογράφημα εγκεφαλικού παρεγχύματος έχει εξερευνηθεί στο περιβάλλον της ασθένειας του Wilson (Pfeiffer, 2007).

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) ή η ηλεκτρονική τομογραφία του εγκεφάλου μπορεί να ανιχνεύσει διαρθρωτικές ανωμαλίες. Τα πιο συχνά ευρήματα είναι μια αυξημένη πυκνότητα ή υπέρταση σε T2 MRI στη περιοχή των βασικών γαγγλίων. Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να είναι πιο ευαίσθητη στην ανίχνευση αυτών των αλλοιώσεων. Τα μη φυσιολογικά ευρήματα δεν περιορίζονται στην περιοχή αυτή και έχουν αναφερθεί άλλες ανωμαλίες. Ένα χαρακτηριστικό εύρημα στη νόσο του Wilson είναι το «πρόσωπο του γιγαντιαίου panda», αλλά βρίσκεται μόνο σε μια μειοψηφία ασθενών. Εκτός από αυτό το σημάδι, υπερβολικές ποσότητες σε τεκτονική πλάκα και κεντρικοί πόνοι (παρόμοιοι με CPM), είναι ουσιαστικά παθογονικότητα της νόσου του Wilson. Σημαντικές ανωμαλίες στην απεικόνιση του εγκεφάλου μπορεί να υπάρχουν ακόμη και σε ορισμένα άτομα πριν από την εμφάνιση των συμπτωμάτων (EASL, 2012).

Άλλες τεχνικές νευροαπεικόνισης όπως η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού και η υπολογισμένη τομογραφία εκπομπής μονοφωτονίων (SPECT) μπορεί να είναι χρήσιμη για την ανίχνευση πρόωρης βλάβης στον εγκέφαλο λόγω της νόσου του Wilson, όχι μόνο στην προοπτική της εκτίμησης και της θεραπείας της κινητικής βλάβης, αλλά και στην καλύτερη αξιολόγηση των διαταραχών στο γνωστικό τομέα. Διακρανιακά το υπερηχογράφημα εγκεφάλου (TCS) ανιχνεύει τον φακοειδή πυρήνα υπερεχογονικότητα ακόμη και όταν δεν υπάρχουν ανωμαλίες στη MRI, αλλά πρέπει να επιβεβαιωθεί σε περαιτέρω μελέτες. Τα δυναμικά που προκαλούνται από ακουστικά εγκεφαλικά επεισόδια είναι χρήσιμα για την

τεκμηρίωση του βαθμού λειτουργικής βλάβης και βελτίωσης με θεραπεία (EASL, 2012).

2.1.4 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Μοριακές γενετικές μελέτες είναι διαθέσιμες για κλινική χρήση. Η γενεαλογική ανάλυση που χρησιμοποιεί απλότυπους που βασίζονται σε πολυμορφισμούς που περιβάλλουν το γονίδιο της νόσου Wilson διατίθεται στο εμπόριο από ειδικά κλινικά εργαστήρια. Η χρήση διαλογής μετάλλαξης για την ταυτοποίηση των ελαττωμάτων στο γονίδιο ATP7B μπορεί να παράσχει αδιαμφισβήτητη επιβεβαίωση της νόσου σε ένα προσβεβλημένο συμπτωματικό ή προ-συστηματικό άτομο. Η πρόοδος στη διάγνωση του WD έχει γίνει μελετώντας μικροδερυφορικούς δείκτες που πλαισιώνουν το γονίδιο ATP7B και χρησιμοποιώντας ανάλυση σύνδεσης για να διασαφηνιστεί η μετάδοση της νόσου στα αδέρφια των προσβεβλημένων ατόμων. Η διάγνωση που βασίζεται σε δείκτες πρέπει να διεξάγεται όταν δεν είναι γνωστό το συγκεκριμένο ελάττωμα στο γονίδιο ATP7B (Kumar, 2014).

Με τη διάγνωση της νόσου Wilson, είναι υποχρεωτικό να συμβουλευόμαστε τα μέλη της οικογένειας για τη σημασία της βιοχημικής ή γενετικής διαλογής των αδελφών και άλλων μελών της οικογένειας, για να εντοπίσουμε εκείνους που μπορεί να είναι προ-συστηματικοί φορείς μετάλλαξης γονιδίων. Παρακολούθηση του προσυμπτωματικού ατόμου και τοποθέτηση σε ένα θεραπευτικό σχήμα πριν από την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων μπορεί στη συνέχεια να διεξαχθεί κατά περίπτωση. Η πιθανότητα των μελών της οικογένειας ενός προσβεβλημένου ατόμου να επηρεάζεται παρομοίως (μεταφέροντας δύο μεταλλαγμένα γονίδια) είναι 25% για τα αδέρφια και 0,5% για τους απογόνους (Kumar, 2014).

Οι περιφερειακές κατανομές γονιδίων που σχετίζονται με τη νόσο του Wilson είναι σημαντικές για να ακολουθήσουν, καθώς αυτό μπορεί να βοηθήσει τους κλινικούς γιατρούς να σχεδιάσουν κατάλληλες στρατηγικές διαλογής. Δεδομένου ότι οι μεταλλάξεις του γονιδίου της νόσου ποικίλλουν μεταξύ των πληθυσμών, η έρευνα και οι γενετικές εξετάσεις που πραγματοποιούνται σε χώρες όπως οι ΗΠΑ ή το Ηνωμένο Βασίλειο μπορούν να δημιουργήσουν προβλήματα, καθώς τείνουν να έχουν περισσότερους μικτούς πληθυσμούς (Pfeiffer, 2007).

Σε μία μελέτη υποστηρίζεται ότι η γενετική ανάλυση είναι το χρυσό πρότυπο για τη διάγνωση της νόσου Wilson, αλλά έχει παραμείνει ένα μη πρακτικό διαγνωστικό εργαλείο, καθώς υπάρχουν πάνω από 600W μεταλλάξεις και πολλά νέα συνεχίζουν να αναφέρονται. Τα γονίδια δεν μπορούν να ταυτοποιηθούν σε 20% των ασθενών με κλινικά σαφή συμπτώματα με τη νόσο Wilson. Αυτός ο αριθμός ασθενών με αρνητική μετάλλαξη μπορεί πιθανότατα να μειωθεί με την ικανότητα ταχείας αλληλουχίας και διαλογής ολόκληρου του γονιδίου ATP7B για μεταλλάξεις. Ενώ η αναγνώριση των μεταλλάξεων επιβεβαιώνει την νόσο, η αδυναμία να βρεθούν μεταλλάξεις δεν αποκλείει οριστικά την ασθένεια. Πρόσφατες μελέτες από διάφορα μέρη του κόσμου υποδεικνύουν ότι παρόλο που υπάρχει σημαντική γενετική ετερογένεια σε διάφορους πληθυσμούς, μία ή λίγες μεταλλάξεις του ATP7B μπορεί να εντοπιστούν σε μια πλειονότητα ασθενών σε μια συγκεκριμένη ομάδα. Διάφορες ερευνητικές ομάδες εργάζονται για την ανάπτυξη τσιπ DNA, με στόχο πληθυσμιακές μεταλλάξεις που επιτρέπουν την ταχεία διάγνωση της νόσου σε αυτόν τον συγκεκριμένο πληθυσμό. Εάν εντοπίζονται μεταλλάξεις της νόσου σε έναν ασθενή, όλα τα αδέρφια του ασθενούς θα πρέπει να εξετάζονται και αυτά (Aggarwal and Bhatt, 2013).

Παρόλο που ο γενετικός έλεγχος μπορεί να προσφέρει οριστική απόδειξη της διάγνωσης της ασθένειας του Wilson, το πλήθος των τεκμηριωμένων μεταλλάξεων που εντοπίστηκαν στη νόσο του Wilson καθιστά την εμπορική γενετική εξέταση ανέφικτη. Οι προκαταβολές και οι βελτιώσεις στην τεχνολογία μπορεί να το καταστήσουν εφικτό στο μέλλον, αλλά επί του παρόντος για τη διάγνωση της νόσου του Wilson πρέπει ακόμη να γίνει από τη συνετή απασχόληση ενός συνδυασμού διαγνωστικών εξετάσεων. Οι συγκεκριμένες δοκιμές είναι απαραίτητες και διαφέρουν ανάλογα με το αν ο τρόπος κλινικής παρουσίασης συνεπάγεται τη διάδοση του χαλκού πέραν των ορίων του ήπατος (Pfeiffer, 2007).

Σε μία ακόμη μελέτη υποστηρίζεται ότι η ερμηνεία των αποτελεσμάτων μπορεί μερικές φορές να είναι δύσκολη, επειδή οι περισσότεροι ασθενείς είναι σύνθετοι ετεροζυγώτες με διαφορετική μετάλλαξη σε κάθε αλληλόμορφο. Επί του παρόντος, περισσότερες από 300 μεταλλάξεις του ATP7B, αλλά όχι όλες οι αλλαγές γονιδίων έχουν διαπιστωθεί ότι προκαλούν την ασθένεια. Η ανάλυση μεταλλάξεων είναι ιδιαίτερα πολύτιμη στρατηγική για ορισμένους σαφώς καθορισμένους πληθυσμούς που εκδηλώνουν ένα περιορισμένο φάσμα μεταλλάξεων ATP7B. Οι συσχετίσεις γονότυπου-φαινότυπου στη νόσο Wilson παρεμποδίζονται από τον

υψηλό επιπολασμό ετεροζυγώτων ενώσεων και τη σχετική έλλειψη ομοζυγώτων. Μελέτες σε ομοζυγώτες υποδηλώνουν ότι οι μεταλλάξεις που επηρεάζουν κρίσιμα τμήματα της πρωτεΐνης, συμπεριλαμβανομένων των τομέων δέσμευσης χαλκού ή του βρόχου ATPάσης, μπορεί να οδηγήσουν σε πρόωρη εμφάνιση ηπατικών καταστάσεων (Roberts and Schilsky, 2008).

2.1.5 ΑΛΛΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Οι εξετάσεις με λαμπτήρες με σχισμές σε ένα άτομο με νευρολογική ή ψυχιατρική δυσλειτουργία, για την παρουσία των δακτυλίων Kayser-Fleischer ισχυρά υποστηρίζουν την διάγνωση της νόσου του Wilson. Ωστόσο, οι δακτύλιοι Kayser-Fleischer συχνά απουσιάζουν σε ασθενείς με μόνο ηπατικά συμπτώματα. Σε μια μελέτη 36 παιδιών (ηλικίας 7 έως 17 ετών) με τη νόσο του Wilson, οι δακτύλιοι Kayser-Fleischer ήταν παρόντες μόνο σε δύο (5,6%) κατά την εξέταση λαμπτήρα με σχισμές (Pfeiffer, 2007).

2.2 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Για τον πρώτο μισό αιώνα μετά την περιγραφή της νόσου Wilson, δεν υπήρξε αποτελεσματική θεραπεία για αυτή τη σταδιακά θανατηφόρα διαταραχή. Επειδή οι ελεγχόμενες δοκιμές δεν ήταν πιθανότατα διαθέσιμες, οι θεραπείες για την αντιμετώπιση της νόσου προχώρησαν ιστορικά από την ενδομυϊκή χορήγηση του BAL στην πιο εύκολη από του στόματος χορήγηση πενικιλλαμίνη (Roberts and Schilsky, 2008).

Ο πρωταρχικός στόχος στη θεραπεία της νόσου Wilson είναι η απομάκρυνση της περίσσειας συγκέντρωσης του χαλκού και / ή η μείωση της απορρόφησης του. Μια διατροφική προσέγγιση με ανεπάρκεια χαλκού μπορεί να αποδειχθεί ωφέλιμη για τους ασθενείς με νόσο Wilson, αλλά δεν πρέπει να θεωρηθεί ως η μόνη προσέγγιση θεραπείας. Τα τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε χαλκό, όπως η σοκολάτα, τα φουντούκια, τα καρύδια, τα μανιτάρια και τα οστρακοειδή πρέπει να αφαιρεθούν από τη διατροφή του ασθενούς (Hanağas and Hanağas, 2013).

Η νόσος Wilson είναι μια κληρονομική διαταραχή χρόνιας τοξικότητας του χαλκού και είναι σταθερή. Ο στόχος θεραπείας της ξεκινάει με την κλινική

παρακολούθηση και αυτό πρέπει να συνεχιστεί για πάντα. Ο χαλκός αρχίζει να συσσωρεύεται σε υπερβολικές ποσότητες μετά τη γέννησή του, απομονώνεται αρχικά στο ήπαρ και αργότερα διαχύθηκε στον εγκέφαλο και στους ιστούς του οργανισμού. Τα συμπτώματα από την εγκεφαλική ή ηπατική ανεπάρκεια εμφανίζονται συνήθως τις πρώτες δύο δεκαετίες ζωής, ενώ η ασθένεια εξελίσσεται ταχέως, εκτός αν έχει ξεκινήσει η απόρριψη. Οι προσυμπτωματικοί ασθενείς, (αυτοί που έχουν μεταλλάξεις WD αλλά δεν έχουν αναπτύξει συμπτώματα), θα αρρωστήσουν με την πάροδο του χρόνου, εκτός και αν σταματήσει η συσσώρευση χαλκού. Όλοι οι συμπτωματικοί και όλοι οι προσυμπτωματικοί ασθενείς απαιτούν διά βίου αποκοπή. Τα άτομα με ετεροζυγώτη για μετάλλαξη Wilson (μία μετάλλαξη και μία κανονική ATP7B γονίδια) έχουν φυσιολογικό μεταβολισμό χαλκού και δεν απαιτούν θεραπεία ή παρακολούθηση (EASL, 2012).

Παρόλο που υπάρχουν μελέτες που δείχνουν τη δόση απόκριση της πενικιλλαμίνης και της προκύπτουσας χαλκούσης, η αρχική κλινική χρήση περιορίστηκε από τη διαθεσιμότητα του ίδιου του φαρμάκου. Εμπειρικές δόσεις επιλέχθηκαν επειδή δεν υπήρχαν τυπικές μελέτες απόκρισης δόσης για αποτελεσματικότητα με την πάροδο του χρόνου. Είναι ενδιαφέρον, όταν αυτές οι θεραπείες έγιναν αρχικά διαθέσιμες, η θεραπεία κρατήθηκε αρχικά για συμπτωματικούς ασθενείς επειδή δεν υπήρχαν καλές διαγνωστικές εξετάσεις, για την αναγνώριση της προ-συστηματικής νόσου. Ταυτόχρονα, με την πρόοδο των διαγνωστικών δοκιμών για την νόσο Wilson, μια νέα εποχή εισήχθη με την αναγνώριση ότι η σημαντική νοσηρότητα και η θνησιμότητα θα μπορούσε να προληφθεί με τη θεραπεία των συμπτωματικών ασθενών (Roberts and Schilsky, 2008).

Η ανάπτυξη εναλλακτικών παραγόντων της πενικιλλαμίνης διεγέρθηκε από την αδυναμία ορισμένων ασθενών να ανεχθούν αυτό το φάρμακο. Η τριεντίνη αναπτύχθηκε και εισήχθη ειδικά για ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις στην πενικιλλαμίνη. Ο ψευδάργυρος αναπτύχθηκε ξεχωριστά, όπως και η TM που χρησιμοποιήθηκε από τους κτηνιάτρους για δηλητηρίαση από χαλκό σε ζώα. Σήμερα, ο βασικός πυρήνας της θεραπείας για τη νόσο Wilson παραμένει δια βίου φαρμακολογικός. Η μεταμόσχευση ήπατος, η οποία διορθώνει την υποκείμενη ηπατική ανεπάρκεια, προορίζεται για σοβαρή ή ανθεκτική περίπτωση (Roberts and Schilsky, 2008).

Το decoppering εξασφαλίζει ότι τα προσυμπτωματικά άτομα παραμένουν ελεύθερα από συμπτώματα. Με το σωστό decoppering, δεδομένου χρόνου, ακόμη και οι ασθενείς με σοβαρή νευρολογική αναπηρία βελτιώνονται και μπορεί να επιστρέψουν στην κανονική ζωή τους και να συνεχίσουν κανονικά να επιβιώνουν. Η βελτίωση και η αναστροφή των ανωμαλιών της απεικόνισης του εγκεφάλου ακολουθούν επαρκή αποτελέσματα. Οι δακτύλιοι Kayser-Fleischer και οι καταρράκτες εξαφανίζονται. Η αποτυχία του ήπατος σταθεροποιείται και σχετίζεται με κλινική, βιοχημική και ιστολογική βελτίωση. Το BAL ήταν το πρώτο φάρμακο που έδειξε να χηλύνει χαλκό σε ασθενείς με νόσο Wilson. Αυτό ήταν μία σημαντική ανακάλυψη και κέρδισε τη διάκριση ότι είναι το πρώτο neurometabolic που μπορεί να αντιμετωπιστεί. Λίγα χρόνια αργότερα, ο Walshe συνέλαβε ότι η πενικιλλαμίνη, ο μεταβολίτης της πενικιλίνης, που απεκκρίνεται στα ούρα, είχε την απαιτούμενη μοριακή δομή που θα μπορούσε να χηλύνει χαλκό. Ο ασθενής που καταναλώνει 1 γρ. της πενικιλλαμίνης εξασφαλίζει ένα καλό αποτέλεσμα. Μεταγενέστερη χορήγηση πενικιλλαμίνης σε ασθενείς με νόσο Wilson οδήγησε στην αναμενόμενη χαλκογραφία και κλινική βελτίωση. Η εισαγωγή της πενικιλλαμίνης και αργότερα της τριεντίνης ως από του στόματος χορηγούμενα φάρμακα, από τον Walshe, άλλαξε για πάντα τη φυσική ιστορία της νόσου (EASL, 2012).

Γενικά, η προσέγγιση της θεραπείας εξαρτάται από το αν υπάρχει κλινικά εμφανής ασθένεια ή εργαστηριακές ιστολογικές ενδείξεις επιθετικής φλεγμονώδους βλάβης, είτε νευρολογικά είτε ηπατικά, ή αν ο ασθενής βρίσκεται πριν από την έναρξη των κλινικών συμπτωμάτων. Η διάκριση βοηθά στον προσδιορισμό της επιλογής της θεραπείας και τις δοσολογίες των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται, αν και δεν υπάρχουν μελέτες στις οποίες να διερευνήθηκε αυτή η προσέγγιση (Roberts and Schilsky, 2008).

2.2.1 ΦΑΡΜΑΚΑ

Η θεραπεία της νόσου του Wilson είναι σημαντική επειδή η ασθένεια μπορεί να σταματήσει και να αποτραπεί σε μη αναστρέψιμη βλάβη. Δεδομένου ότι η ασθένεια οφείλεται στη συσσώρευση χαλκού και την τοξικότητα του χαλκού, τα χρήσιμα φάρμακα ονομάζονται φάρμακα κατά των οστών. Στην αρχή, το μόνο αντιπηκτικό φάρμακο ήταν η πενικιλλαμίνη, όπου μια γενιά ασθενών οφείλει τη ζωή της στη θεραπεία με πενικιλλαμίνη (Brewer et al., 2015).

Για τη νόσο του Wilson παρέχονται ιατρικές θεραπείες. Κάποιες αυξάνουν την απομάκρυνση του χαλκού από το σώμα, ενώ άλλες εμποδίζουν την απορρόφηση του χαλκού από τη διατροφή. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο του χαλκού είναι η πενικιλλαμίνη και η τριεντίνη. Άλλες δύο μορφές φαρμάκου είναι ο ψευδάργυρος και το τετραθειομολυβδαινικό με άλλους μηχανισμούς. Όταν ανακαλύφθηκε η νόσος του Wilson δόθηκαν για την αντιμετώπιση ή την αφαίρεση του χαλκού. Ένας πρώτος πράκτορας ήταν τα Βρετανικά Αντιλευκοειδή (BAL). Αλλά το BAL έπρεπε να χορηγηθεί με ενέσεις που ήταν συχνά επώδυνες. Καθώς αναπτύχθηκε το πιο αποτελεσματικό από του στόματος φάρμακο, η πενικιλλαμίνη, το BAL έχασε την χρησιμότητά του. Περιστασιακά, κάποιος συνιστά τη χρήση του ακόμη, συνήθως σε δύσκολες περιπτώσεις, νομίζοντας ότι είχε κάποια ιδιαίτερη βοήθεια, αλλά είναι πλέον ακατάλληλο (Brewer, 2015).

Η πενικιλλαμίνη εισήχθη ως πρώτος παράγοντας για τη θεραπεία της νόσου Wilson το 1956. Προσδιορίστηκε ως προϊόν διάσπαση της πενικιλίνης, αλλά στην πραγματικότητα το σουλφυδρυλ-φέρει αμινοξύ κυστεΐνη διπλά υποκατεστημένο με ομάδες μεθυλίου. Όπως και η διμεθυλοπροπτανόλη (BAL) έχει μια ελεύθερη ομάδα σουλφυδρυλίου, η οποία λειτουργεί ως χαλκούχο τμήμα χαλκού (Roberts and Schilsky, 2008).

Γενικά, η πενικιλλαμίνη είναι η πρώτη θεραπεία που χρησιμοποιείται. Αυτό δεσμεύει τον χαλκό (χηλικοποίηση) και οδηγεί στην απέκκριση του χαλκού στα ούρα. Ως εκ τούτου, η παρακολούθηση της ποσότητας χαλκού στα ούρα μπορεί να γίνει για να εξασφαλιστεί ότι λαμβάνεται επαρκώς υψηλή δόση. Η πενικιλλαμίνη δεν είναι χωρίς προβλήματα. Περίπου το 20% των ασθενών εμφανίζουν παρενέργεια ή επιπλοκή της θεραπείας με πενικιλλαμίνη, όπως ο λύκος που προκαλείται από φάρμακα (προκαλεί πόνο στις αρθρώσεις και δερματικό εξάνθημα) ή μυασθένεια (μια νευρική κατάσταση που οδηγεί σε μυϊκή αδυναμία). Σε αυτούς που παρουσίασαν νευρολογικά συμπτώματα, σχεδόν οι μισοί εμφανίζουν μια παράδοξη επιδείνωση των συμπτωμάτων τους. Ενώ αυτό το φαινόμενο παρατηρείται σε άλλες θεραπείες για το Wilson, συνήθως λαμβάνεται ως ένδειξη διακοπής της πενικιλλαμίνης και έναρξη θεραπείας δεύτερης γραμμής. Εκείνοι που έχουν δυσανεξία στη πενικιλλαμίνη μπορούν να ξεκινήσουν στην υδροχλωρική τριεντίνη, η οποία έχει επίσης χηλικές ιδιότητες. Κάποιοι συστήνουν τη χορήγηση τριεστέρα ως θεραπεία πρώτης γραμμής, αλλά η εμπειρία με την πενικιλλαμίνη είναι πιο εκτεταμένη. Ένας περαιτέρω παράγοντας, υπό κλινική έρευνα από την Wilson Therapeutics, με γνωστή

δραστηριότητα στη νόσο του Wilson είναι τετραθειομολυβδαινικό. Αυτό θεωρείται πειραματικό, αν και μερικές μελέτες έχουν δείξει ευεργετικό αποτέλεσμα (Gouranga et al., 2014).

Με άλλα λόγια, η πενικιλλαμίνη συνδέεται με τον χαλκό που επιπλέει στον ορό ή αποκαθίσταται στα όργανα, σχηματίζοντας το σύμπλοκο πενικιλλαμίνης-χαλκού, το οποίο στη συνέχεια αποβάλλεται με ούρα. Η πενικιλλαμίνη απομονώνει επίσης τον ενδοκυτταρικό ελεύθερο χαλκό. Η δόση έναρξης είναι 750-100 mg την ημέρα. Δεδομένου ότι η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου μπορεί να μειωθεί εξαιτίας ορισμένων ειδών διατροφής, συνιστάται η λήψη πενικιλλαμίνης πριν από τα γεύματα. Ένα ξεκίνημα από μια μικρότερη δόση, όπως 250-500 mg στην αρχή και η αργή δόση μέχρι μια πλήρη δόση τις επόμενες εβδομάδες μπορεί να μειώσει τις παρενέργειες. Η τακτική παρακολούθηση του αριθμού αίματος και της πρωτεΐνης των ούρων έχει μεγάλη σημασία για την έγκαιρη πρόληψη πιθανών παρενεργειών. Ο ρυθμός των παρενεργειών είναι 10-20% και μπορεί να απαιτεί τον τερματισμό της συγκεκριμένης θεραπείας με φάρμακα. Μεταξύ των παρενεργειών που μπορεί να παρατηρηθούν κατά την πρώτη εβδομάδα είναι εξανθήματα, λεμφαδενοπάθεια, ουδετεροπενία, θρομβοπενία και πρωτεϊνουρία (Hanağas and Hanağas, 2013).

Η D-πενικιλλαμίνη απορροφάται ταχέως από το γαστρεντερικό με καμπύλη διπλής κορυφής για εντερική απορρόφηση. Εάν η D-πενικιλλαμίνη λαμβάνεται με ένα γεύμα, η απορρόφησή της μειώνεται συνολικά κατά περίπου 50%. Μόλις απορροφηθεί το 80%, η D-πενικιλλαμίνη κυκλοφορεί δεσμευμένη στις πρωτεΐνες του πλάσματος (EASL, 2012).

Η χρήση πενικιλλαμίνης θα πρέπει να διακοπεί αν παρατηρηθούν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες και πρέπει να εξεταστούν εναλλακτικές μέθοδοι. Άλλες πιθανές παρενέργειες που μπορεί να παρουσιαστούν αργότερα είναι η νεφροτοξικότητα (σύνδρομο τύπου λύκου) και η καταστολή του μυελού των οστών (θρομβοπενία και απλασία). Επιπλοκές του δέρματος μπορεί να παρατηρηθούν σε εκτεταμένες χρήσεις της πενικιλλαμίνης. Αυτές περιλαμβάνουν προ-κλινικές μεταβολές (για δόσεις άνω των 1000 mg ανά ημέρα), σερπίνωση ερύθρου perforans και αφθώδη στοματίτιδα. Δεδομένου ότι η πενικιλλαμίνη μπορεί επίσης να επηρεάσει τον μεταβολισμό της πυριδοξίνης, αυτή η βιταμίνη πρέπει επίσης να χορηγηθεί (50 mg / εβδομάδα) σε παιδιά, έγκυες γυναίκες ή ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή άλλες ασθένειες. Ανάλογα με την ποσότητα της απέκκρισης του χαλκού στα ούρα, η δόση της πενικιλλαμίνης μπορεί να αυξηθεί έως και 1-2 gr / ημέρα. Τα νευρολογικά

προβλήματα μπορεί να επιδεινωθούν στο 20-50% των ασθενών μετά την έναρξη της θεραπείας. Επιπλέον, αυτά τα νευρολογικά προβλήματα μπορεί να μην είναι πλέον θεραπευτικά (Hanağas and Hanağas, 2013).

Ο ακριβής λόγος αυτής της νευρολογικής παρακμής δεν είναι γνωστός, αλλά υποτίθεται ότι ο διαλυμένος χαλκός μεταφέρεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα με αίμα και επανεγκαθίσταται εκεί. Για το λόγο αυτό, ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τη πιθανότητα αυτού του προβλήματος και κατά προτίμηση να ζητείται να περάσει τις επόμενες εβδομάδες στο νοσοκομείο (Gouranga et al., 2014).

Μετά την έναρξη της χορήγησης αυτού του φαρμάκου, ο χαλκός κινητοποιείται ταχέως από τους ιστούς και εξαλείφεται στα ούρα. Η λειτουργική βελτίωση μπορεί να γίνει εμφανής εντός 2 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας, αν και τυπικά διαρκεί λίγο περισσότερο. Βελτίωση σε όλες σχεδόν τις πτυχές της λειτουργίας μπορεί να συμβούν, αν και τα ψυχιατρικά συμπτώματα βελτιώνονται λιγότερο με συνέπεια τα νευρολογικά συμπτώματα (Pfeiffer, 2007).

Σε μία μελέτη αναφέρεται ότι οι προσπάθειες θεραπείας με ηλικικούς παράγοντες χαλκού ήταν ανεπιτυχείς μέχρι την εισαγωγή της πενικιλλαμίνης από τον Walshe, το 1956, που καθιστούσε εφικτή τη μακροχρόνια θεραπεία της νόσου, που μέχρι στιγμής ήταν πάντα θανατηφόρα. Η αποτελεσματικότητα της πενικιλλαμίνης στη θεραπεία της νόσου Wilson αναγνωρίστηκε μόνο μετά από αρκετά χρόνια. Για να φανεί αυτό το γεγονός στο βιβλίο που δημοσίευσαν οι Boudin και Perin το 1959, το φάρμακο αυτό τέθηκε στο ίδιο επίπεδο άλλων θεραπευτικών επιλογών που αργότερα αποκάλυψαν ότι ήταν εντελώς αναποτελεσματικά, όπως η ισονιαζίδη και το θειομαλικό νάτριο (Barbosa et al., 2009).

Το κλινικό πλεονέκτημα της πενικιλλαμίνης στη νόσο του Wilson είναι καλά τεκμηριωμένο. Σε ασθενείς με υψηλή χολερυθρίνη στο ήπαρ ή χαμηλή συγκέντρωση αλβουμίνης, παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης, ασκίτη ή υψηλή βαθμολογία Child-Turcotte-ηπατική λειτουργία συνήθως βελτιώνεται. Σε όσους χειροτερεύουν, είτε η δόση πενικιλλαμίνης μπορεί να αυξηθεί για δοκιμαστική περίοδο ή ο ασθενής αναφέρεται για επείγουσα μεταμόσχευση ήπατος. Σε ασθενείς με νευρολογικές παθήσεις, σταδιακά κλινικά και η εγκεφαλική βελτίωση της μαγνητικής τομογραφίας είναι καλά τεκμηριωμένη (Ala et al., 2007).

Στην μελέτη των Ramya and Chidvila, (2013) υποστηρίζεται ότι η κανονική δόση πενικιλλαμίνης για αρχική θεραπεία είναι 250-500mg 4 φορές την ημέρα. Προκαλεί διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως σύνδρομο Steven-Johnson,

μυασθένεια gravis, ελαστικό ψευδοεξάνθημα, δερματικές διαταραχές, νεφροπάθεια που χάθηκε από πρωτεΐνες, συστηματικές φλεγμονώδεις καταστάσεις που μοιάζουν με λύπη και καταστολή του μυελού των οστών συμπεριλαμβανομένης της απλαστικής αναιμίας, ηωσινοφιλία, θρομβοκυτοπενία, λευκοπενία, λεμφαδενοπάθεια, σύνδρομο καλού παστεριού και δερματομυοσίτιδα (Gouranga et al., 2014).

Ιστορικά, η πενικιλλαμίνη ήταν η θεραπεία με βάση τα κλινικά δεδομένα της νόσου Wilson. Ωστόσο, οι πλευρικές επιδράσεις και η νευρολογική φθορά σε μερικούς ασθενείς μετά την έναρξη της θεραπείας οδήγησε στην πρόταση ότι η τριεντίνη είναι αποτελεσματική και ασφαλέστερη εναλλακτική αρχική θεραπεία (Ala et al., 2007).

Ειδικότερα, η τριεντίνη έχει γίνει η κύρια επιλογή για θεραπεία λόγω του λιγότερου αριθμού παρενεργειών σε σύγκριση με την πενικιλλαμίνη. Η δόση έναρξης 1200-1800 mg / ημέρα χωρίζεται σε δύο ή τρεις μικρότερες δόσεις. Η δόση συντήρησης είναι 900-1200 mg. Η τριεντίνη δεν πρέπει να λαμβάνεται με τα γεύματα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν την πανκυτοπενία, την αντίδραση υπερευαισθησίας, τη σιδεροβλαστική αναιμία και την ηπατική siderosis. Η πλήρης εξάντληση των εναποθέσεων χαλκού με τη χρήση της θεραπείας με πενικιλλαμίνη και τριεντίνη μπορεί να οδηγήσει σε επιληπτικές κρίσεις. Η νευρολογική κάμψη μετά την τριεντίνη αναφέρθηκε ότι είναι ηπιότερη από την πενικιλλαμίνη, αλλά η πιθανότητα αυτή πρέπει να ληφθεί υπόψη. Η νευρολογική κάκωση μπορεί επίσης να παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ψευδάργυρο, αν και σπανιότερα (Hanažas and Hanažas, 2013).

Σε μία μελέτη υποστηρίζεται πως η τριεντίνη χρησιμοποιείται ως εναλλακτική λύση της πενικιλλαμίνης. Είναι καλή θεραπεία για ασθενείς με δυσανεξία στη πενικιλλαμίνη. Είναι χηλικός παράγοντας χαλκού παρόμοιος με την πενικιλλαμίνη. Η ημερήσια δόση είναι 750 έως 2000 mg, διαιρούμενη σε 3 δόσεις. Λειτουργεί με την αύξηση της απομάκρυνσης του νεφρού από χαλκό. Είναι επίσης υπεύθυνος για τον νευρωνικό εκφυλισμό. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η νεφρίτιδα του λύκου και η σιδεροβλαστική αναιμία (Ramya and Chidvila, 2013).

Η εμπειρία με την τριεντίνη είναι ακόμα λιγότερο εκτεταμένη από ότι η πενικιλλαμίνη, αλλά σε πρόσφατη μελέτη ο κίνδυνος νευρολογικής επιδείνωσης όταν η τριεντίνη χρησιμοποιήθηκε ως η αρχική θεραπεία για τη νόσο του Wilson ήταν 26%. Από τους ασθενείς που εμφάνισαν νευρολογικές διαταραχές, το 83% πέθανε ή

δεν έγινε καλά πλήρως. Η νεφρίτιδα του λύκου και η σιδεροβλαστική αναιμία αναφέρθηκαν επίσης με τριεντίνη (Gouranga et al., 2014).

Ουσιαστικά, διακρίνεται ότι η θεραπεία για τη νόσο του Wilson είναι γενικά πολύ αποτελεσματική. Αν και πολλοί γιατροί ακόμα χρησιμοποιούν την πενικιλλαμίνη ως τον πρώτο χηλικό επιλογέα για συμπτωματικούς ασθενείς, τα δεδομένα δείχνουν ότι η τριεντίνη είναι κι αυτή αποτελεσματική και έχει λιγότερες πλευρικές επιπτώσεις, ειδικά κατά την νευρολογική έναρξη. Η συνδυασμένη θεραπεία με ψευδάργυρο έχει διαχωριστεί κατάλληλα από την τριεντίνη χωρίς κανένα μειονέκτημα. Για ασυμπτωματικούς ασθενείς πολλοί θα χρησιμοποιήσουν αυτήν την προσέγγιση αρχικά, αν και άλλοι κρίνουν ότι η θεραπεία με ψευδάργυρο είναι επαρκής. Για συντήρηση της θεραπείας των ασθενών οι οποίοι είναι αρχικά συμπτωματικοί και έχουν ανταποκριθεί στη θεραπεία χηλικοποίησης, η δόση του χηλικού παράγοντας μπορεί να μειωθεί ή να αντικατασταθεί με ψευδάργυρο. Κλινική παρακολούθηση και παρακολούθηση των συγκεντρώσεων χαλκού και απέκκριση είναι απαραίτητη, σε συνδυασμό με την υποστήριξη των ασθενών, για να ενθαρρύνουν τη συμμόρφωση με τη χρήση της οποιασδήποτε θεραπείας (Ala et al., 2007).

Μια σχετικά νέα μέθοδος επεξεργασίας είναι το τετραθειομολυβδαινικό αμμώνιο, που ανταγωνίζεται την απορρόφηση του χαλκού και διευκολύνει την απέκκριση του. Η αναιμία και η λευκοπενία μπορεί να θεωρηθούν παρενέργειες. Μία διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη που συνέκρινε την τριεντίνη και το τετραθειομολυβδαινικό αμμώνιο έδειξε ότι το τελευταίο φάρμακο μπορεί να αποφέρει καλύτερο αποτέλεσμα σε ασθενείς με νευρολογικά συμπτώματα (Hanağas and Hanağas, 2013).

Αρχικά δοκιμάστηκε ως πιθανή θεραπεία για τη νόσο του Wilson το 1984 κι έχει προφυλαχθεί προς τη διαθεσιμότητα ως θεραπεία για τη νόσο του Wilson, κυρίως από τον Brewer και τους συναδέλφους. Αν και αυτό αυτή τη στιγμή παραμένει σε πειραματικό στάδιο δεν είναι διαθέσιμη η γενική χρήση. Το τετραθειομολυβδαινικό έχει έναν ξεχωριστό, διπλό μηχανισμό δράσης και περιορίζει τη γαστρεντερική απορρόφηση του χαλκού σχηματίζοντας ένα μη απορροφήσιμο τριμερές σύμπλεγμα με χαλκό και αλβουμίνη εντός του εντέρου. Το ίδιο σύμπλεγμα σχηματίζεται μέσα στο αίμα, εμποδίζοντας την κυτταρική πρόσληψη ελεύθερου χαλκού (Thijel et al., 2011).

Ωστόσο, εκμεταλλευόμενοι αυτή τη διπλή δυνατότητα απαιτεί ένα περίπλοκο δοσολογικό σχήμα. Το τετραθειομολυβδαινικό δεσμεύει χαλκό στο έντερο όταν χορηγείται με τροφή και απορροφάται στην κυκλοφορία του αίματος όταν χορηγείται χωρίς φαγητό. Ως εκ τούτου, μια δόση των 20 mg χορηγείται έξι φορές την ημέρα. Δεν προορίζεται για μακροχρόνια θεραπεία, αλλά μόνο για μια περίοδο 8 εβδομάδων, η οποία θα ακολουθήσει μακροπρόθεσμα συντηρητική θεραπεία με ψευδάργυρο. Σε αντίθεση με την πενικιλλαμίνη και την τριεντίνη, η νευρολογική φθορά παρατηρείται μόνο στο 4% των ατόμων με το τετραθειομολυβδαινικό (Brewer, 2015).

Μια τυχαιοποιημένη δοκιμή συγκρίθηκε με την αποτελεσματικότητα του τετραθειομολυβδαινικού αμμωνίου σε ασθενείς με νευρολογική νόσο του Wilson με αυτή της τριεντίνης. Στην ομάδα που λάμβανε τετραθειομολυβδαινικό αμμώνιο, ένας από τους 27 ασθενείς είχε νευρολογική επιδείνωση, σε σύγκριση με την ομάδα που λάμβανε τριεντινική. Η αναιμία ή η λευκοπενία έλαβαν χώρα σε τρεις ασθενείς στην ομάδα τετραθειομολυβδαινικού αμμωνίου και τέσσερις ασθενείς είχαν αυξημένη συγκέντρωση αμινοτρανσφεράσης, αν και αυτές οι πλευρικές επιδράσεις επιλύθηκαν με τη μείωση της δόσης (Ala et al., 2007).

Μόλις όλα τα αποτελέσματα επανέλθουν στο φυσιολογικό, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ψευδάργυρος (συνήθως με τη μορφή οξεικού ψευδαργύρου που ονομάζεται Galzin) αντί για χηλικούς παράγοντες για τη διατήρηση σταθερών επιπέδων χαλκού στο σώμα. Ο ψευδάργυρος διεγείρει τη μεταλλοθειονίνη, μια πρωτεΐνη στα κύτταρα του εντέρου που δεσμεύει τον χαλκό και αποτρέπει την απορρόφησή τους και τη μεταφορά τους στο ήπαρ. Η θεραπεία με ψευδάργυρο συνεχίζεται, εκτός εάν εμφανιστούν συμπτώματα ή εάν η ουρική απέκκριση του χαλκού αυξάνεται (Thijel et al., 2011).

Ο ψευδάργυρος χρησιμοποιείται για τη μείωση της απορρόφησης χαλκού στα έντερα. Η επίδρασή του στον χαλκό είναι κυρίως έμμεση. Ο ψευδάργυρος λειτουργεί με την αύξηση της σύνθεσης μεταλλοθίων που διευκολύνει τη δέσμευση του χαλκού στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα και στη συνέχεια την απέκκριση με τα κόπρανα. Η ημερήσια δόση ψευδαργύρου για ενήλικες είναι 150 mg. Το σημαντικότερο πλεονέκτημα της θεραπείας με ψευδάργυρο είναι η έλλειψη γνωστών παρενεργειών. Το δέκα τοις εκατό των ασθενών εμφανίζουν γαστρική ενόχληση και ναυτία. Αυτή η παρενέργεια μειώνεται με την αντικατάσταση του θειικού ψευδαργύρου με οξικό ψευδάργυρο. Τα γαστρικά συμπτώματα γενικά υποχωρούν εντός ημερών ή εβδομάδων. Ο ψευδάργυρος είναι ιδιαίτερα χρήσιμος για την αγωγή των

ασυμπτωματικών ή των προ-συστηματικών ατόμων ή κατά τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης μετά την έναρξη των χηλικών μέσων (Hanažas and Hanažas, 2013).

Σε σπάνιες περιπτώσεις όπου καμία από τις στοματικές θεραπείες δεν είναι αποτελεσματική, ειδικά σε σοβαρή νευρολογική νόσο, η διμερκαπρόλη (βρετανικό αντι-Lewisite) είναι περιστασιακά απαραίτητη. Αυτή η θεραπεία γίνεται ενδομυϊκά (σε έναν μυ) κάθε λίγες εβδομάδες και έχει δυσάρεστες παρενέργειες όπως πόνο (Brewer, 2015).

Προτάθηκε από τον Schouwink στη διδακτορική του διατριβή το 1961, η χρήση ψευδαργύρου στη θεραπεία της νόσου του Wilson κι ανέλαβε σταδιακά έναν όλο και σημαντικότερο ρόλο στη διαχείριση της νόσου. Διαχειρίζεται είτε ως οξικό, θειικό ή γλυκονικό και μειώνει την εντερική απορρόφηση του διαιτητικού χαλκού μέσω επαγωγής της μεταλλοθειονεΐνης για τον σχηματισμό εντερικών εντεροκυττάρων. Η αυξημένη μεταλλοθειονεΐνη δεσμεύει έπειτα τόσο τον ψευδάργυρο όσο και τον χαλκό, παγιδεύοντάς τα μέσα στα εντερικά κύτταρα του βλεννογόνου, τα οποία τελικά αφαιρούνται και εκκρίνονται στα κόπρανα (Pfeiffer, 2007).

Ο ρόλος του ψευδαργύρου στη νόσο Wilson αυξάνεται σταδιακά. Χρησιμοποιείται ως θεραπεία συντήρησης μετά την αρχική θεραπεία με πιο ισχυρούς παράγοντες απόσπασης (Ramya and Chidvila, 2013).

Άτομα που είναι ασυμπτωματικά (για παράδειγμα, αυτά που διαγνώστηκαν με οικογενειακό έλεγχο ή μόνο ως αποτέλεσμα μη φυσιολογικών αποτελεσμάτων) είναι γενικά αντιμετωπιζόμενα, καθώς η συσσώρευση χαλκού μπορεί να προκαλέσει μακροπρόθεσμες βλάβες στο μέλλον. Δεν είναι σαφές εάν οι άνθρωποι αυτοί αντιμετωπίζονται καλύτερα με πενικιλλαμίνη ή οξικό ψευδάργυρο (Ramya and Chidvila, 2013).

Οι επιδράσεις των χηλικών θεραπειών ξεκινούν από 6 έως 8 εβδομάδες και μια ορατή βελτίωση στα νευρολογικά συμπτώματα μπορεί να παρατηρηθεί κλινικά σε 6 έως 12 μήνες. Μετά την επίτευξη κλινικής βελτίωσης ή σταθερότητας, η δόση του χηλικοποιητή μειώνεται και αρχίζει η επεξεργασία ψευδαργύρου. Οι βέλτιστες πρακτικές θεραπείας εξακολουθούν να αποτελούν ζήτημα συζήτησης και δεν υπάρχει μια καθολικά αποδεκτή προσέγγιση. Η προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών και η συμβατότητά τους με τη φαρμακευτική αγωγή είναι επιζήμια. Η επίτευξη φυσιολογικών διακυμάνσεων στα αποτελέσματα εργαστηριακών δοκιμών υπό τα καθεστώτα θεραπείας χηλικοποίησης διαρκεί περίπου 1 χρόνο. Ο στόχος είναι να

διατηρηθεί η ελεύθερη στάθμη χαλκού κάτω από 25 mg / ημέρα κατά τη διάρκεια της προστατευτικής φάσης (Hanağas and Hanağas, 2013).

Η επαγωγή ψευδαργύρου της μεταλλοθειονεΐνης είναι σχετικά αργή διαδικασία και η αρνητική ισορροπία χαλκού που παράγεται είναι σχετικά μικρή. Ως εκ τούτου, ο ψευδάργυρος χρησιμοποιείται ως θεραπεία συντήρησης μετά την αρχική θεραπεία με πιο ισχυρούς «αποσυμφορείς» παράγοντες. Ωστόσο, ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν επίσης τη χρήση μονοθεραπείας ψευδαργύρου, ως αρχική θεραπεία για τη νόσο του Wilson. Η συνήθης δοσολογία για τον ψευδάργυρο είναι 50 mg στοιχειακού ψευδαργύρου τρεις φορές ημερησίως (τα δισκία περιέχουν 220 mg άλατος θεικού ψευδαργύρου, το οποίο μεταφράζεται έως 50 mg στοιχειακού ψευδαργύρου. Ο οξικός ψευδάργυρος επισημαίνεται με στοιχειακή περιεκτικότητά του σε ψευδάργυρο). Ο ψευδάργυρος είναι γενικά καλά ανεκτός, αν και μπορεί να εμφανιστεί γαστρική ενόχληση (Pfeiffer, 2007).

Παρατεταμένη θεραπεία τόσο με ψευδάργυρο όσο και με χηλικοποίηση, μπορεί να προκαλέσουν ανεπάρκεια χαλκού. Η αναιμία μπορεί να είναι το πρώτο σημάδι αυτού. Σε ασθενείς με θεραπεία ψευδαργύρου στο πρώτο 24-ωρο το επίπεδο ουρικού χαλκού ήταν κάτω των 35 mg, υποδηλώνοντας έλλειψη χαλκού λόγω υπερβολικής επεξεργασίας (Brewer, 2015).

Πίνακας 4: Συνιστώμενη θεραπεία με αντιοπρωτικές ουσίες για ασθενείς με νόσο Wilson σε διαφορετικές φάσεις

Φάση του ασθενούς	Επιλογή θεραπείας	
	Πρώτη	Δεύτερη
Ηπατική ανεπάρκεια	Τριεντίνη και ψευδάργυρος (4-6 μήνες)	Πενικιλλαμίνη και ψευδάργυρος (4-6 μήνες)
Νευρολογική παρουσίαση	Τετραθειομολυβδαινικό (εάν είναι διαθέσιμο)	Ψευδάργυρος
Συντήρηση	Ψευδάργυρος	Τριεντίνη
Προσυμπτωματικό	Ψευδάργυρος	Τριεντίνη
Εγκυμοσύνη	Ψευδάργυρος (Χαλαρώστε τον έλεγχο χαλκού)	Τριεντίνη (Χαλαρώστε τον έλεγχο χαλκού)
Παιδιά	Ψευδάργυρος (Μειωμένη δόση)	Τριεντίνη (Μειωμένη δόση)

Πηγή: Brewer, (2015)

2.2.2 ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΗΠΑΤΟΣ

Η μεταμόσχευση ήπατος είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για τη νόσο του Wilson, αλλά χρησιμοποιείται μόνο σε συγκεκριμένα σενάρια λόγω των κινδύνων και των επιπλοκών που σχετίζονται με τη διαδικασία. Χρησιμοποιείται κυρίως σε άτομα με οξεία ηπατική ανεπάρκεια που δεν ανταποκρίνονται στην ιατρική θεραπεία ή σε άτομα με προχωρημένη χρόνια ηπατική νόσο. Η μεταμόσχευση ήπατος αποφεύγεται σε σοβαρές νευροψυχιατρικές παθήσεις, στις οποίες το όφελος δεν έχει αποδειχθεί (Brewer, 2015).

Εάν η νόσος Wilson δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί με μεσολάβηση σε προχωρημένο στάδιο, η ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος αποδείχθηκε αποτελεσματική θεραπεία. Η μεταμόσχευση ήπατος είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για τη φλεγμονώδη ηπατική ανεπάρκεια στην νόσο Wilson. Αλλά, η μέθοδος αυτή βρίσκεται υπό έρευνα λόγω των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων (Ramya and Chidvila, 2013).

Στην μελέτη του Pfeiffer, (2007) εκτιμάται πως οι ασθενείς με νόσο του Wilson, οι οποίοι αναπτύσσουν ηπατική ανεπάρκεια, το ποσοστό θνησιμότητας με ιατρική προσέγγιση θεραπείας αγγίζει το 100%. Ωστόσο, η μεταμόσχευση έχει αποδειχθεί αποτελεσματική θεραπεία για αυτή την επίφοβη εξέλιξη. Σε πρόσφατη έκθεση, συνοψίζοντας την εμπειρία μιας κοινοπραξίας Ιταλών, τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών ήταν 89,1% στους 12 μήνες, 82,9% σε 3 χρόνια, 75,6% σε 5 χρόνια και 58,8% σε 10 χρόνια. Άτομα με νευροψυχιατρική και ηπατική δυσλειτουργία είχαν χαμηλότερη μέση επιβίωση (79 έναντι 135 μηνών). Η ζωτική μεταμόσχευση δότη έχει επίσης χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στη νόσο του Wilson, αν και ο μεταβολισμός του χαλκού μπορεί να παραμείνει εάν ο δότης ήταν φορέας της νόσου Wilson. Η κύρια ένδειξη για ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος στη νόσο του Wilson είναι ηπατική αποτυχία. Η χρήση του για τη θεραπεία προοδευτικών νευρολογικών καταστάσεων είναι αμφιλεγόμενη.

Η μεταμόσχευση ήπατος ενδείκνυται επίσης για ασθενείς νόσο του Wilson στην οποία η ιατρική θεραπεία είναι αναποτελεσματική, όπως ορίζεται από την αποτυχία σταθεροποίησης και πρόληψης της προοδευτικής ηπατικής ανεπάρκειας. Αυτοί οι ασθενείς περιλαμβάνουν εκείνους των οποίων η νόσος ανακαλύφθηκε μετά από εκδήλωση κίρρωσης και σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, αλλά και εκείνων που θα μπορούσαν να έχουν υποβληθεί σε επιτυχή αγωγή αλλά έχουν διακόψει τη θεραπεία

και στη συνέχεια έχει επιδεινωθεί ή αναπτυχθεί κάποια δευτερογενή ηπατική βλάβη, που οδηγεί σε επιδείνωση της νόσου. Αυτή η ομάδα περιλαμβάνει ένα υποσύνολο ασθενών, οι οποίοι έχουν νευρολογική ηπατική νόσο, αλλά στους οποίους τα ηπατικά συμπτώματα είναι επικρατέστερα. Η δυσκολία έγκειται στον τρόπο καθορισμού της κατάλληλης θεραπείας για αυτούς τους ασθενείς και συνιστά την πραγματική αποτυχία της ιατρικής θεραπείας (Ramya and Chidvila, 2013).

Σύμφωνα με τις εκτιμήσεις, η προσεκτική παρακολούθηση είναι απαραίτητη για την ανίχνευση αυτών των ατόμων, για τους οποίους η μεταμόσχευση μπορεί να χρειαστεί να γίνει επείγοντως. Εάν ο ασθενής σταθεροποιηθεί αυτή τη στιγμή, υπάρχει ελπίδα για τη μακροχρόνια χρήση της ιατρικής θεραπείας και την αποφυγή μεταφύτευσης ήπατος (Kumar et al., 2015).

Άτομα που δεν είναι κατάλληλα για μεταμόσχευση κάτω από οποιαδήποτε περιστάσεις περιλαμβάνουν άτομα με ηπατική ανεπάρκεια, σοβαρό εγκεφαλικό οίδημα, μακροχρόνια μείωση εγκεφαλικής αιμάτωσης της πίεσης, των ενεργών λοιμώξεων, των κακοηθειών ή εκείνων με σοβαρή ψυχιατρική ασθένεια με αυτοκτονικό ιδεασμό. Ομοίως, ασθενείς με σοβαρή μακροχρόνια νευρολογική βλάβη από τη νόσο του Wilson είναι απίθανο να ανακάμψουν μετά τη μεταμόσχευση (Hanağas and Hanağas, 2013).

Η αποτυχία της μεταμόσχευσης για τη βελτίωση της νευρολογικής νόσου και της αυξημένης συχνότητας των επιπλοκών μετά τη μεταμόσχευση προκαλείται από την καλσινευρίνη. Οι αναστολείς που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της απόρριψης δεν είναι συνηθισμένοι. Λαμβάνοντας υπόψη την οξεία έλλειψη σε όργανα των δοτών και τις αυξανόμενες λίστες αναμονής για μεταμόσχευση ήπατος, η χρήση οργάνου για ηπατική νόσο που μπορεί να σταθεροποιηθεί ιατρικά, δεν δικαιολογείται εύκολα. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα όταν ο κίνδυνος δυνητικής επιδείνωσης νευρολογικής ασθένειας είναι αβέβαιη. Ένας νέος παράγοντας σε αυτό το δίλημμα έχει προκύψει, με την άφιξη της μεταμόσχευσης ήπατος από δότη ζωντανών ασθενών. Αυτή η διαδικασία εξαλείφει την ανησυχία για την λανθασμένη κατανομή ενός οργάνου δότη, αλλά παρουσιάζει διαφορετικούς κινδύνους που σχετίζονται με τη διαδικασία για τον δότη και τον λήπτη (Brewer, 2015).

Ωστόσο, πολλά προγράμματα θεραπείας που αναλαμβάνουν αυτή τη διαδικασία επιμένουν ότι οι ίδιες ενδείξεις για μεταμόσχευση ήπατος από αποθανόντα πρέπει να εφαρμοστούν, για να αποφευχθεί αδικαιολόγητος κίνδυνος για τον δότη και τον λήπτη. Ασθενείς με λιγότερο σοβαρή νευρολογική ανεπάρκεια που προκαλείται

από τη νόσο του Wilson παρουσιάζουν ένα μοναδικό δίλημμα, σε σχέση με τη θεραπεία της μεταμόσχευσης ήπατος (Ramya and Chidvila, 2013).

Η απόφαση για το εάν επιλέξουν την μεταμόσχευση και όχι την πολύπλοκη ιατρική θεραπεία λόγω της μεγάλης διάρκειας (έως και 4 ετών) λαμβάνεται από τους ίδιους τους ασθενείς. Η δυσκολία είναι ότι ο χρόνος που απαιτείται για να διαπιστώσει εάν η ιατρική θεραπεία της νόσου έχει αποτύχει. Η ανάπτυξη της καλύτερης πρόγνωσης για νευρολογική εξέλιξη ή βελτίωση της νόσου του Wilson με τεκμήρια MRI ή άλλες κλινικές ή βιοχημικές μεταβλητές θα συμβάλουν στη βελτίωση της ικανότητας να επιλέξουν οι ίδιοι οι ασθενείς (Ala et al., 2007).

2.3 ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Αφετέρου, η νόσος του Wilson τείνει να γίνει σταδιακά χειρότερη και τελικά θανατηφόρα. Με την έγκαιρη ανίχνευση και θεραπεία, οι περισσότεροι από αυτούς που επηρεάζονται μπορούν να ζήσουν σχετικά φυσιολογική ζωή. Η ηπατική και νευρολογική βλάβη που εμφανίζεται πριν από τη θεραπεία μπορεί να βελτιωθεί, αλλά είναι συχνά μόνιμη. Όσο η WD ανιχνεύεται νωρίς και ακολουθούνται οι κατάλληλες διαδικασίες θεραπείας, οι ασθενείς έχουν κανονική προσδόκιμο ζωής. Οι ανεπεξέργαστες περιπτώσεις WD θα οδηγήσουν σε θνησιμότητα μέσα σε 2-5 χρόνια μετά την εμφάνιση νευρολογικών συμπτωμάτων (Hanağas and Hanağas, 2013).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΝΟΣΟ WILSON

3.1 ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΠΑΙΔΙΟΥ ΜΕ ΝΟΣΟ WILSON

Είναι γεγονός ότι το επάγγελμα του νοσηλευτή διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην φροντίδα και τη στήριξη των ασθενών γενικότερα. Επίσης είναι βασικό το γεγονός ότι ο ρόλος του σύγχρονου νοσηλευτή είναι να βοηθάει και να υποστηρίζει κάθε ασθενή και την οικογένεια του αντίστοιχα ως προς την αντιμετώπιση της νόσου Wilson, που θεωρείται μία αρκετά σοβαρή ασθένεια. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μέσα από την ενημέρωση και την εκπαίδευση που κρίνονται απαραίτητα στοιχεία για το έργο του νοσηλευτή στη σύγχρονη φροντίδα υγείας. Βάσει των στοιχείων της βιβλιογραφίας, είναι καθοριστικός ο ρόλος του νοσηλευτή στο πλαίσιο της συντηρητικής της θεραπείας της νόσου, αλλά παράλληλα συμβάλει και στη ψυχολογική υποστήριξη των ασθενών αλλά και των οικογενειών τους (Dokoutsidou and Kantianis, 2011).

Με γνώμονα την βιβλιογραφία, ο νοσηλευτής είναι εκείνο το άτομο που οφείλει να προσφέρει όλες τις απαραίτητες συμβουλές, να καθοδηγεί τον ασθενή και τους γονείς του για το τι επρόκειτο να συμβεί καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Βασική του επιδίωξη είναι να βοηθήσει αποτελεσματικά στη θεραπεία της νόσου Wilson. Σύμφωνα με το ρόλο του νοσηλευτή μπορεί να καταγραφεί ότι έχει πολλές διαστάσεις και περικλείει την εκπαίδευση των ασθενών και των οικογενειών τους και τη διαμόρφωση συστημάτων υποστήριξης. Η συμπεριφορά του ως προς μία ανάλογη περίπτωση κρίνεται κατάλληλη να ενθαρρύνει ή να αποθαρρύνει το παιδί και να βοηθήσει ως προς την βελτίωση του επιπέδου ποιότητας της ζωής του κατά τη διάρκεια της θεραπείας αλλά και μετά την ολοκλήρωση της (Naorniakowska et al., 2016).

Οι ανάγκες φροντίδας των ασθενών με νόσου Wilson στην παιδική ηλικία, ανεξάρτητα από τη διάγνωση εισόδου, απαιτούν συνεχή προσοχή στις υποκειμενικές και αντικειμενικές μεταβολές της κατάστασης. Ο νοσηλευτής είναι συχνά ο πρώτος που θα παρατηρήσει βελτίωση ή επιδείνωση του οργανισμού, κάτι που τελικά μπορεί να καθυστερήσει την ανάρρωση (Crozier and Hancock, 2012).

Το σχέδιο φροντίδας εφαρμόζει τη νοσηλευτική διαδικασία στην κρίσιμη νοσηλευτική διάγνωση και παρέχει μια κατανοητή νοσηλευτική προσέγγιση για οποιονδήποτε νοσηλευόμενο ασθενή με νόσο Wilson. Αυτό το σχέδιο φροντίδας θα

πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τα αντίστοιχα σχέδια για τα συνυπάρχοντα νοσήματα. Οι νοσηλευτές θα πρέπει να γνωρίζουν τις προτεραιότητες κατά την έξοδο που σχετίζεται με τους ασθενείς με νόσο Wilson (Garner, 2010).

Αναλυτικότερα, ο νοσηλευτής με τον παιδίατρο διαδραματίζουν πολύ σπουδαίο ρόλο, ως προς τη διαγνωστική εκτίμηση της ασθένειας, εφόσον ο νοσηλευτής λαμβάνει μέρος στη καταγραφή του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού, συμβάλει στην οργάνωση του ιατρείου οπότε θεωρείται απαραίτητο, παίρνει μέρος στη γενετική συμβουλευτική του ατόμου και της οικογένειάς του, ενημερώνει και παρέχει κάθε ψυχολογική βοήθεια στο παιδί (Middleton, 2011).

Επιπροσθέτως, ο νοσηλευτής του τμήματος Παιδιατρικής, οφείλει να φροντίσει με σκοπό να χτίσει μια σχέση εμπιστοσύνης ανάμεσα στους γονείς και στη θεραπευτική μονάδα του εκάστοτε νοσοκομείου. Αυτό επιτυγχάνεται, προετοιμάζοντας τους γονείς και το παιδί ως προς τα πιθανά στάδια της ασθένειας και τις μεθόδους της θεραπείας, κρατώντας πάντοτε μια στάση αισιόδοξη και υποστηρικτική, και δίνοντας το θάρρος για μια ευρεία επικοινωνία με όλα τα μέλη της οικογένειας. Στα πλαίσια της νοσηλευτικής φροντίδας κρίνεται επίσης αναγκαίο να δίνεται μεγαλύτερη προσοχή στη προσωπικότητα και σε όλα όσα σκέφτονται οι μικροί ασθενείς και κατ' επέκταση να συνεργάζεται και να δίνεται και δική του συγκατάθεση, κυρίως στις περιπτώσεις των εφήβων (Dokoutsidou and Kantianis, 2011).

Προκειμένου να ανταποκριθεί στο ρόλο του ο νοσηλευτής, είναι πολύ σημαντικό να στηρίζεται κυρίως στην ειδική εκπαίδευση, ικανότητα διδασκαλίας παιδιών, καλή επικοινωνία, ικανότητα παροχής υποστήριξης, ετοιμότητα ακρόασης και διαπραγμάτευσης. Με άλλα λόγια, ο νοσηλευτής θέτει ως στόχο του να επικεντρωθεί στην προσφορά αγάπης και φροντίδας προς τα παιδιά και είναι αναγκαίο να συμπεριφέρονται με ευγένεια προς αυτά. Επίσης, ο νοσηλευτής, είναι απαραίτητο να επαινεί τα μικρά παιδιά ως προς τις υπέρογκες προσπάθειες τους γύρω από την αντιμετώπιση της ασθένειας τους. Θεωρείται εξίσου σημαντικό το γεγονός πως τα παιδιά που έχουν προσβληθεί από την νόσο Wilson να νιώθουν ότι βρίσκεται στο πλάι τους ο νοσηλευτής για καθετί που θα χρειαστούν (Clemetson, 2015).

Στη σύγχρονη εποχή, έχει παρατηρηθεί ότι ο νοσηλευτής διαδραματίζει έναν πολύπλευρο ρόλο και δεν βασίζεται μόνο στα θεραπευτικά μέτρα που πρέπει να λάβει προκειμένου να αποκατασταθούν οι ασθενείς. Ουσιαστικά, ο ρόλος του περιστρέφεται κυρίως γύρω από τις δράσεις εκείνες που είναι άρρηκτα συνδεδεμένες

με την πρόληψη, τη διατήρηση και προαγωγή της υγείας. Αυτό επιτυγχάνεται όταν αναλαμβάνει να συμμετέχει σε προληπτικά προγράμματα που αφορούν την πρόληψη της νόσου Wilson (Garner, 2010).

Σαφέστατα, κάθε νοσηλευτής φέρει την ευθύνη ως προς την εκπαίδευση των παιδιών με νόσο Wilson και των ατόμων που αναλαμβάνουν τη φροντίδα τους. Με βάση τη βιβλιογραφία και όλα όσα ισχύουν σήμερα κάθε νοσηλευτής εργάζεται στο νοσοκομείο σε συνεργασία με το ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό, την πρωτοβάθμια ομάδα φροντίδας υγείας, τα παιδιά και τις οικογένειές τους (Middleton, 2011).

Στο σημείο αυτό κάθε νοσηλευτής παρέχει πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας για την πρόληψη των ασθενειών, αλλά και την πρόληψη ανεπιθύμητων ενεργειών και την παρουσία επιπρόσθετων επικίνδυνων ασθενειών. Με άλλα λόγια τα τελευταία χρόνια ο νοσηλευτής οφείλει να παίρνει μέρος σε ειδικά επιστημονικά συνέδρια και σεμινάρια που γίνονται, προκειμένου να λαμβάνει όλες τις τελευταίες ενημερώσεις για τις εξελίξεις που έχουν προκύψει από τις επιστημονικές έρευνες και μελέτες. Επίσης μέσα από την συμμετοχή τους σε αυτά τα σεμινάρια μπορούν να αποκτήσουν το αναγκαίο ενημερωτικό υλικό σχετικά με την αντιμετώπιση των ασθενειών (Ala et al., 2007).

Παράλληλα ο νοσηλευτής, σε συνεργασία με τους αρμόδιους φορείς που αποτελούν το Υπουργείο Υγείας, το Υπουργείο Παιδείας, οι τοπικοί φορείς και κυρίως οι δήμοι, τα σχολεία και οι σύλλογοι των γονέων, να παίρνει την πρωτοβουλία να συμμετέχει ενεργά και να διευρύνει το ρόλο του. Επίσης, μέσα από την συνεργασία αυτή, μπορεί να μεταδώσει καθεμία από όλες αυτές τις γνώσεις και τις πληροφορίες στο ευρύτερο κοινό, σχετικά με την προαγωγή της υγείας (Garner, 2010).

Η νόσος Wilson, θεωρείται μία αρκετά επικίνδυνη νόσος, η οποία απαιτεί μεγαλύτερη εκπαίδευση του νοσηλευτή προκειμένου να ανταποκριθεί στην αντιμετώπιση της. Είναι γεγονός ότι η νόσος Wilson φέρει ποικιλόμορφο χαρακτήρα και αποτελεί μια σπάνια αυτοσωματική υπολειπόμενη γενετική διαταραχή του μεταβολισμού του χαλκού που χαρακτηρίζεται από ηπατική και νευρολογική ασθένεια. Στα πληγέντα άτομα, υπάρχει περίσσεια συσσώρευση του χαλκού στο ήπαρ που προκαλείται μειωμένη απέκκριση χαλκού στη χολή. Ο μεγάλος κίνδυνος είναι ότι η νόσος του Wilson είναι προοδευτική, μπορεί να παραμείνει αδιάγνωστη και να είναι θανατηφόρος εάν δεν χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία. Η νόσος του Wilson

παρουσιάζεται κυρίως ως ηπατική νόσος σε νεότερους ασθενείς την πρώτη και τη δεύτερη δεκαετία της ζωής (Alia et al., 2008).

Πολύ βασικό στοιχείο για την εξέλιξη της υγείας των ασθενών που έχουν προσβληθεί από την νόσο του Wilson είναι να ακολουθούν πιστά τις θεραπευτικές υποδείξεις του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού. Το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό ευθύνεται για την φροντίδα τους. Στόχος τους είναι σαφέστατα, η επίτευξη του βέλτιστου επίπεδου ποιότητας ζωής για αυτούς (Middleton, 2011).

Ως επί το πλείστον, στα πλαίσια του πολύπλοκου ρόλου του νοσηλευτή στη σημερινή εποχή, κρίνεται απαραίτητη η διαμόρφωση θεσμικών ρυθμίσεων που έγκεινται στην αναγκαιότητα του νοσηλευτικού προσωπικού (ποσοτικά και ποιοτικά), το οποίο θα διαθέτει όλες τις διακριτικές νοσηλευτικές αρμοδιότητες εν συγκρίσει με το επίπεδο εκπαίδευσης. Επιπροσθέτως, κρίνεται αναγκαία η εξέλιξη της ενιαίας επιμορφωτικής βάσης και αναγνώρισης της νοσηλευτικής εκπαίδευσης με βάση με τα πρότυπα που λαμβάνονται υπόψη στο διεθνή περιβάλλον (Garner, 2010).

Με γνώμονα όλα τα παραπάνω, αξίζει να σημειωθεί ότι η ενημέρωση προς την εξέλιξη της ασθένειας από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό στους γονείς ενδείκνυται να πραγματοποιείται τακτικά, να καταγράφονται τα στάδια εξέλιξης της ασθένειας, καθώς και η ενδεχόμενη υποτροπή της υγείας τους. Ουσιαστικά, το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό είναι υπεύθυνο για την εξέλιξη της υγείας του ασθενούς. Είναι γνωστό ότι η νόσος του Wilson μπορεί να γίνει αισθητή σε πολύ μικρή ηλικία. Γι' αυτό, όλη την ενημέρωση λαμβάνει η οικογένεια για την πορεία της κατάστασης, προκειμένου να προετοιμαστεί σωστά, να ελέγξει όλα όσα συμβαίνουν στο παιδί τους. Η οικογένεια θα πρέπει να αντιμετωπίζει και να υπομένει καθετί οδυνηρό με περισσότερο ψυχικό δυναμισμό (Dokoutsidou and Kantianis, 2011).

Στην νόσο του Wilson κάθε νοσηλευτής είναι υπεύθυνος για τους ασθενείς, καθώς είναι εκείνος που τους φροντίζει και τους στηρίζει ψυχολογικά καθ' όλη τη διάρκεια νοσηλείας τους. Το νοσηλευτικό πλαίσιο φροντίδας περικλείει την υπεράσπιση, την κλινική διαχείριση, τις συμβουλές και την υποστήριξη, την εκπαίδευση, την έρευνα και την διαχείριση (EASL, 2012).

- Υπεράσπιση: Σε αυτό το σημείο μπορεί να καταγραφεί ότι διατίθενται ποικίλες απαιτήσεις από τη μεριά του νοσηλευτή. Ως εκ τούτου, ο νοσηλευτής οφείλει να υπερασπίζεται σε μεγάλο βαθμό, τόσο τον ασθενή, αλλά και την οικογένειά του. Η ευημερία και η ικανοποίησή του για τη φροντίδα των

ασθενών διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο και η επιτυχή υπεράσπιση συνάδει με τη διατήρηση μίας καλής σχέσης μεταξύ τους.

- Κλινική αντιμετώπιση: Κάθε νοσηλευτής οφείλει να παίρνει μέρος στη λήψη αποφάσεων και την παρακολούθηση της περιθαλψης. Πέρα από την πρακτική και την συστηματική φροντίδα που παρέχει, είναι γνωστό ότι θα πρέπει να κατέχει όλες τις γνώσεις σχετικά με τις μεθόδους θεραπείας που λαμβάνονται υπόψη στη διαχείριση της νόσου του Wilson και να δώσει την εντύπωση στον ασθενή ότι του προσφέρεται η καλύτερη δυνατή φροντίδα για τις ατομικές του ανάγκες. Ο ρόλος του νοσηλευτή περιστρέφεται γύρω από ενέργειες που σχετίζονται με την πλήρη φροντίδα του ασθενή.
- Υποστήριξη και συμβουλές: Τόσο οι ασθενείς, όσο και οι οικογένειές τους θα επωφεληθούν από την υποστήριξη, συνεργασία και τις συμβουλές που διατίθενται από το νοσηλευτικό προσωπικό.
- Εκπαίδευση για τον ασθενή, τις οικογένειες και τους φροντιστές: Υπάρχουν πολλές θεραπευτικές τεχνικές που πρέπει να μάθουν καθ' όλη τη ζωή τους οι ασθενείς. Ουσιαστικά η επιτυχής διδασκαλία του ασθενούς και όλων των ενδιαφερόμενων μελών και η κατανόησή της νόσου, δίνει τη δυνατότητα κατανόησης ότι η θεραπεία επιτυγχάνεται με γνώμονα την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Αυτό που πρέπει να εξασφαλιστεί γενικότερα είναι όλα εκείνα τα γεγονότα που βασίζονται στη συμμόρφωση στη θεραπεία και είναι δυνατό να αντιμετωπιστούν με μεγαλύτερη επιτυχία.
- Έρευνα και διαχείριση της εκπαίδευσης: Κάθε νοσηλευτής ευθύνεται για την εξέλιξη της επαγγελματικής πρακτικής μέσω της αντανάκλασης, τη συμμετοχή σε μαθήματα μετά την εγγραφή και τη συμμετοχή σε συνέδρια και συναντήσεις (Clemetson, 2015).

Σκοπός της νοσηλευτικής φροντίδας σε παιδιά με νόσο Wilson είναι:

- Προστασία του παιδιού από τραυματισμό κατά τη διάρκεια των σπασμών.
- Ακριβής παρατήρηση και καταγραφή των χαρακτηριστικών κινητικότητας.
- Παρακολούθηση του παιδιού για επανεμφάνιση νευρολογικών επιπλοκών.
- Μείωση του άγχους του παιδιού κατά τη διάρκεια παραμονής του στο νοσοκομείο.
- Συγκινησιακή υποστήριξη των γονέων.
- Διδασκαλία γονέων-παιδιού (Dokoutsidou and Kantianis, 2011).

3.1.1 ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Ως ηπατική νόσος καλείται ένας τύπος βλάβης ή ασθένειας του ήπατος. Υπάρχουν περισσότερα από εκατό διαφορετικά είδη ηπατικής νόσου, τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ίκτερο και απώλεια βάρους. Από αυτά τα πιο συνηθισμένα είναι:

- Fascioliasis, μια παρασιτική μόλυνση του ήπατος που προκαλείται από το ήπαρ του γένους *Fasciola*, κυρίως το *Fasciola hepatica*.
- Η ηπατίτιδα, η φλεγμονή του ήπατος, προκαλείται από διάφορους ιούς (ική ηπατίτιδα) επίσης από ορισμένες ηπατικές τοξίνες (π.χ. αλκοολική ηπατίτιδα), αυτοανοσία (αυτοάνοση ηπατίτιδα) ή κληρονομικές καταστάσεις.
- Η αλκοολική ηπατική νόσος είναι μια ηπατική εκδήλωση υπερκατανάλωσης αλκοόλ, συμπεριλαμβανομένης της λιπαρής ηπατικής νόσου, της αλκοολικής ηπατίτιδας και της κίρρωσης. Ανάλογοι όροι, όπως η "επαγόμενη από φάρμακο" ή "τοξική" ηπατική νόσο, χρησιμοποιούνται επίσης για να αναφερθούν σε διαταραχές που προκαλούνται από διάφορα φάρμακα.
- Η λιπώδης ηπατική νόσος (ηπατική στεάτωση) είναι μια αναστρέψιμη κατάσταση όπου μεγάλα κενοτοπικά λίπη τριγλυκεριδίων συσσωρεύονται στα ηπατικά κύτταρα. Η μη αλκοολική λιπαρή ηπατική νόσος είναι ένα φάσμα ασθενειών που συνδέονται με την παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο.
- Κληρονομικές ασθένειες που προκαλούν βλάβη στο ήπαρ περιλαμβάνουν αιμοχρωμάτωση, που συνεπάγεται συσσώρευση σιδήρου στο σώμα και ασθένεια του Wilson. Η βλάβη του ήπατος είναι επίσης ένα κλινικό χαρακτηριστικό της ανεπάρκειας άλφα 1-αντιτρυψίνης και της ασθένειας αποθήκευσης του γλυκογόνου τύπου II.
- Σε κληρονομική αμυλοείδωση που σχετίζεται με την τρανσθυρετίνη, το ήπαρ παράγει μια μεταλλαγμένη πρωτεΐνη τρανσθυρετίνης που έχει σοβαρές νευροεκφυλιστικές και / ή καρδιοπαθητικές επιδράσεις. Η μεταμόσχευση ήπατος μπορεί να δώσει μια θεραπευτική επιλογή θεραπείας.
- Το σύνδρομο Gilbert, μια γενετική διαταραχή του μεταβολισμού της χολερυθρίνης που βρίσκεται σε ένα μικρό ποσοστό του πληθυσμού, μπορεί να προκαλέσει ήπιο ίκτερο.
- Η κίρρωση είναι ο σχηματισμός ινώδους ιστού (ίνωσης) στη θέση των ηπατικών κυττάρων που έχουν πεθάνει λόγω ποικίλων αιτιών, όπως η ιογενής

ηπατίτιδα, η υπερκατανάλωση αλκοόλ και άλλες μορφές ηπατικής τοξικότητας. Η κίρρωση προκαλεί χρόνια ηπατική ανεπάρκεια.

- Ο πρωτοπαθής καρκίνος του ήπατος εκδηλώνεται συνήθως ως ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα ή / και χολαγγειοκαρκίνωμα. Σπανιότερες μορφές περιλαμβάνουν το αγγειόσωμα και το αιμαγγειοσάρκωμα του ήπατος. (Πολλές κακοήθειες στο ήπαρ είναι δευτερογενείς βλάβες που έχουν μετασταθεί από πρωτογενείς καρκίνους στο γαστρεντερικό σωλήνα και σε άλλα όργανα, όπως νεφρά, πνεύμονες).
- Η πρωτοπαθής χολική κίρρωση είναι μια σοβαρή αυτοάνοση ασθένεια των τριχοειδών χολής.
- Η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα είναι μια σοβαρή χρόνια φλεγμονώδης ασθένεια του χοληφόρου αγωγού, η οποία πιστεύεται ότι είναι αυτοάνοση.
- Το σύνδρομο Budd-Chiari είναι η κλινική εικόνα που προκαλείται από την απόφραξη της ηπατικής φλέβας (Dokoutsidou and Kantianis, 2011).

Η ηπατική νόσος μπορεί να εμφανιστεί μέσω διαφόρων μηχανισμών. Μια κοινή μορφή ηπατικής νόσου είναι η ιογενής λοίμωξη. Οι ιογενείς ηπατίτιδες όπως ο ιός της ηπατίτιδας Β και ο ιός της ηπατίτιδας C μπορούν να μεταδοθούν κάθετα κατά τη γέννηση μέσω επαφής με μολυσμένο αίμα. Σύμφωνα με μια δημοσίευση NICE του 2012, περίπου το 85% των λοιμώξεων από ηπατίτιδα Β στα νεογέννητα παρατηρούνται εδώ και χρόνια. Σε απόκρυφα περιστατικά, ο ιός της ηπατίτιδας Β είναι παρών από το HBV DNA, αλλά ο έλεγχος για HBsAg είναι αρνητικός. Στα πρώιμα στάδια της ηπατικής νόσου, το λίπος συσσωρεύεται στα κύτταρα του ήπατος λόγω της αυξημένης δημιουργίας τριγλυκεριδίων και λιπαρών οξέων και μειωμένης ικανότητας διάσπασης λιπαρών οξέων (Clemetson, 2015).

Η εξέλιξη της νόσου μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονή του ήπατος από την περίσσεια λίπους στο ήπαρ. Οι ουλές στο ήπαρ συχνά εμφανίζονται καθώς το σώμα προσπαθεί να θεραπευτεί και οι εκτεταμένες ουλές μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη κίρρωσης σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου. Περίπου 3-10% των ατόμων με κίρρωση αναπτύσσουν μια μορφή καρκίνου του ήπατος γνωστή ως ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Το μικροβιακό έντερο μπορεί να έχει πολύ μεγάλη επίδραση, να εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία, στους διάφορους τύπους ηπατικής νόσου που μπορεί να αντιμετωπίσει ένα άτομο (Garner, 2010).

Είναι γνωστό ότι η νόσος αυτή γίνεται αισθητή σε παιδιά ο νοσηλευτής αναλαμβάνει να προβεί στην μείωση του άγχους τους με τους παρακάτω τρόπους:

- ο Ενημέρωση προς τους γονείς να φέρουν μαζί τους στο νοσοκομείο τα αγαπημένα αντικείμενα του παιδιού, όπως αρκουδάκια, αμαξάκια, κούκλες.
- ο Σε περίπτωση που πρόκειται για προγραμματισμένη επίσκεψη στο γιατρό, δεν υπάρχει λόγος ανησυχίας για το πόσο θα κρατήσει η εν λόγω διαδικασία.
- ο Ο νοσηλευτής οφείλει να ασχοληθεί με το παιδί για όσο περισσότερο χρόνο είναι αυτό δυνατό, με σκοπό να κερδίσει την εμπιστοσύνη του.
- ο Ο νοσηλευτής ενημερώνει τους γονείς ότι κρίνεται απαραίτητο να βρίσκονται δίπλα στο παιδί τους κατά την ώρα της εξέτασης της κατάστασης του.
- ο Ενημερώνουν τους γονείς για τις ενδεχόμενες επιπλοκές (EASL, 2012).

Έχοντας καταφέρει τα παραπάνω βήματα, σχετικά με την προετοιμασία για την νοσηλεία, το νοσηλευτικό προσωπικό οφείλει να γνωρίζει:

- § Αν το παιδί έχει νοσηλευτεί στο παρελθόν και αν έχει παραμείνει άλλη φορά μακριά από τους γονείς του.
- § Το πρόγραμμα του παιδιού, ως προς την ώρα που κοιμάται, που τρώει κλπ..
- § Την αναπτυξιολογική εμφάνιση του παιδιού.
- § Νευρολογικές ή άλλες διαταραχές που εκδηλώνει.
- § Όλες τις απαραίτητες πληροφορίες που χαρακτηρίζονται ως χρήσιμες στο υγειονομικό προσωπικό (Ala et al., 2007).

Επιπροσθέτως, οι νοσηλευτές θα πρέπει να ενημερώνουν τους γονείς για τις ενδεχόμενες εξετάσεις και όλες τις απαραίτητες διαδικασίες που πρόκειται να ακολουθηθούν, με σκοπό να προετοιμάσουν κατάλληλα το παιδί. Έχοντας καλύψει όλες τις παραπάνω διαδικασίες, ξεναγούν το παιδί και τους γονείς μέσα στο νοσοκομείο. Βασική επιδίωξη του νοσηλευτή είναι σαφέστατα η ομόφωνη συγκατάθεση των γονιών για κάθε ενέργεια, μετά την ολοκλήρωση της σωστής ενημέρωσης τους (Clemetson, 2015).

Ως επί το πλείστον η εκπαίδευση της οικογένειας και του παιδιού για την εξωνοσοκομειακή φροντίδα που απαιτείται από την πλευρά των νοσηλευτών μετά το τέλος της νοσηλείας είναι:

- Αξιολόγηση των αναγκών της οικογένειας.
 - Κατά πόσο είναι σε θέση η οικογένεια να παρέχει την απαιτούμενη φροντίδα στο παιδί μετά την έξοδο από το νοσοκομείο.
 - Κατά πόσο υπάρχει οικονομική, συναισθηματική και φυσική δυνατότητα από τη πλευρά της οικογένειας.
 - Ως προς τις δυνατότητες των γονέων και για το αν είναι σε θέση να μπορούν να συμβάλλουν ως προς τις ανάγκες της ανάρρωσης του παιδιού.
- Μετά την έξοδο των γονέων και του παιδιού από το νοσοκομείο, ο νοσηλευτής δίνει γραπτές οδηγίες, προκειμένου να ξέρουν πως θα φροντίσουν το παιδί τους (Clemetson, 2015).

Ο νοσηλευτής του τμήματος παιδιατρικής μέσα από την άρτια εκπαίδευση του και το σύνολο των γνώσεων αναλαμβάνει την φροντίδα των μικρών ασθενών που έχουν προσβληθεί από την νόσο Wilson. Η ιδανική φροντίδα ασθενών με την εν λόγω νόσο απαιτεί την προσέγγιση της φροντίδας του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού. Γιατροί, νοσηλευτές και διαιτολόγοι συνεργάζονται για την παρακολούθηση της κατάστασης του ασθενούς, την αλλαγή στις φαρμακευτικές θεραπείες ή άλλες μορφές αντιμετώπισης (Middleton, 2011).

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, ο σκοπός τους βασίζεται κυρίως στην βελτίωση της υγείας του ασθενούς, που περιλαμβάνει τον έγκαιρο εντοπισμό και θεραπεία της νόσου, αν αυτό είναι εφικτό. Ειδικότερα, κάθε νοσηλευτής, στα πλαίσια εμφάνισης της νόσου Wilson μπορεί να κάνει τις εξής κινήσεις:

- Διατηρεί το αρχικό και συνεχές ιστορικό σε κάθε επίσκεψη του παιδιού.
- Πραγματοποιεί την κλινική εξέταση και εκτιμά τα ευρήματα.
- Μετρά και αξιολογεί τα ζωτικά σημεία του παιδιού.
- Λαμβάνει υπόψη το διατροφικό πρόγραμμα του παιδιού σε συνάρτηση με την φυσιολογική ανάπτυξη του.
- Δίνει τις απαραίτητες συμβουλές στις διατροφικές απαιτήσεις που επιβάλλει η νόσος Wilson και στους τρόπους επίτευξης αυτών.
- Πραγματοποιεί την πλήρη εξέταση του παιδιού ή του εφήβου (Aggarwal and Bhatt, 2013).

Όσον αφορά τη νοσηλευτική φροντίδα περιλαμβάνει τα εξής:

- *Διαιτητικές οδηγίες.* Προκειμένου να πραγματοποιηθεί η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου Wilson, θα πρέπει ο νοσηλευτής να εστιάζει τη προσοχή των μικρών ασθενών στο είδος των τροφών που συνιστώνται ή που θα πρέπει να αποφεύγονται.
- *Άσκηση.* Ο νοσηλευτής παρέχει συμβουλές προς τους ασθενείς αυτούς ως προς την συστηματική άσκηση που πρέπει να ακολουθούν προκειμένου να αντιμετωπίσουν την νόσο Wilson (Aggarwal and Bhatt, 2013).

Η μυϊκή δραστηριότητα βελτιώνει τη κατάσταση. Ειδικότερα, ο νοσηλευτής σε αυτήν την περίπτωση οφείλει να είναι υπεύθυνος για την εκπαιδευτική του προσφορά στα παιδιά που αναλαμβάνει την φροντίδα τους. Τέλος, η γενικότερη δραστηριοποίηση του νοσηλευτή γίνεται στο νοσοκομείο όσο και στην κοινότητα των ασθενών, περιστρέφεται μέσα από την συμβολή του ιατρικού και παραϊατρικού προσωπικού και της πρωτοβάθμιας ομάδας φροντίδας υγείας προς τους ασθενείς και τις οικογένειες τους (EASL, 2012).

Η νόσος Wilson αποτελεί μία νόσο, που έχει προσβάλει μία σχετικά μεγάλη μερίδα ανθρώπων. Κρίνεται αναγκαίο το γεγονός ότι πρέπει να λαμβάνεται η γνώση της φυσιολογίας της νόσου και των τεχνικών προσαρμογής σε ένα νέο τρόπο ζωής, καθώς και μία σχετική διδασκαλία. Αναλυτικότερα, η διατροφή των παιδιών με νόσο Wilson, θα πρέπει να συνάδει με την κατάσταση του και ενδείκνυται να λαμβάνεται ακόμη και από παιδιά που δεν έχουν προσβληθεί με σκοπό την πρόληψη της (Dokoutsidou and Kantianis, 2011).

3.1.2 ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΣΦΑΙΡΑ

Κατά γενική ομολογία, η νοσηλευτική των νευροεπισημών έχει αναδειχθεί ως από της ταχύτερα αναπτυσσόμενους τομείς ειδίκευσης. Η πρόοδος τόσο στην έρευνα των νευροεπισημών όσο και στην κλινική πρακτική παρέχει νέους και συναρπαστικούς ρόλους για την καταγραφή και την προηγμένη πρακτική νοσηλευτική. Οι τάσεις της υγειονομικής περίθαλψης έχουν ενθαρρύνει την εξειδικευμένη πρακτική της νευρολογικής φροντίδας. Για την επίτευξη αυτών των στόχων, η νοσηλευτική νευροεπιστήμη πρέπει να έχει μια ισχυρή βάση γνώσεων και να εστιάζει σε περιστατικά πολυπλοκότητας, καθώς η συνεχώς μεταβαλλόμενη

έρευνα που βασίζεται σε στοιχεία οδηγεί σε υψηλότερα επίπεδα λογικής και λήψης αποφάσεων (Garner, 2010).

Είναι γνωστό ότι η νόσος Wilson παρουσιάζει κάποιες νευρολογικές ανωμαλίες, μπορούν να ταξινομηθούν ως:

- Ακίνητικό-άκαμπτο σύνδρομο παρόμοιο με τη νόσο του Πάρκινσον,
- Ψευδοσκλήρυνση που κυριαρχείται από τρόμο,
- Αταξία, και
- Δυστονικό σύνδρομο (Aggarwal and Bhatt, 2013).

Μπορεί να εμφανιστούν λεπτές ενδείξεις πριν από τα νευρολογικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών στη συμπεριφορά, υποβάθμιση της σχολικής εργασίας ή αδυναμία να διεξάγουν δραστηριότητες που χρειάζονται καλό συντονισμό. Ακόμη, το χειρόγραφο μπορεί να επιδεινωθεί και η μικρογραφία, της συμβαίνει στη νόσο του Πάρκινσον. Της κοινές νευρολογικές διαταραχές περιλαμβάνουν τρόμο, έλλειψη κινητικότητας, δυσαρθρία, δυστονία και σπαστικότητα. Η ημικρανία, οι πονοκέφαλοι και η αϋπνία έχουν αναφερθεί, παρόλο που οι επιληπτικές κρίσεις θα μπορούσαν να είναι περισσότερο κοινές. Μαζί με της αλλαγές συμπεριφοράς, τις ψυχιατρικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν κατάθλιψη, άγχος και ειλικρινή ψύχωση (Ala et al., 2007).

Οι νευρολογικές διαταραχές που μπορεί να εκδηλωθούν σε ασθενείς με νόσο Wilson αποτελούν τις πιο δύσκολες καταστάσεις που έχει να αντιμετωπίσει το νοσηλευτικό προσωπικό, κυρίως όταν πρόκειται για παιδιά. Συγκεκριμένα, οι βασικές ανησυχίες των νοσηλευτών περιστρέφονται γύρω από την εμφάνιση τρόμου (δυσκολία βάδισης, κίνδυνος πτώσης). Αυτό που οφείλει το νοσηλευτικό προσωπικό είναι να προσφέρει εγκαίρως την θεραπεία που αντιστοιχεί σε κάθε περίπτωση ασθενή, παρατηρώντας και σημειώνοντας οποιοσδήποτε αλλαγές στη δική του κατάσταση (Clemetson, 2015).

Ο χαρακτηριστικός τρόμος είναι ένα χονδροειδές, ακανόνιστο εγγύς τρέμουλο με μια εμφάνιση «χτυπήματος πτερύγων». Η δυστονία μπορεί να είναι εστιακή, τμηματική ή πολύ σοβαρή, που περιλαμβάνει όλα τα μέρη του σώματος, οδηγώντας σε σοβαρές συστολές. Πολύ συχνές κινητικές δυσλειτουργίες εμπλέκουν την κρανιακή περιοχή και εκδηλώνονται κλινικά ως δυσαρθρία (μπορεί να είναι παρεγκεφαλιδική ή εξωπυραμιδική που οδηγεί στην αφωνία), το σάλιο ή οροφαρυγγική δυστονία. Γκριμάρισμα προσώπου, ανοικτό σαγόνι, τρέξιμο σάλιου και η απόσυρση του χείλους είναι χαρακτηριστικές εκδηλώσεις. Οι μεταβολές στην

ομιλία είναι συχνά πρώιμα νευρολογικά συμπτώματα. Ο τρόμος θα πρέπει να αυξήσει το σύνδρομο δυσκαμψίας («νεαρός παρκινσονισμός») και την υποψία της νόσου του Wilson (EASL, 2012).

Σε αυτό το σημείο μπορεί να σημειωθεί ότι οι ασθενείς που δεν λαμβάνουν κάποια θεραπεία, μπορούν να επιδεινωθούν περαιτέρω και να πεθάνουν από της επιπλοκές ενώ κοιμούνται. Εάν, ωστόσο, ξεκινήσει η διαδικασία decoupling, τα αποτελέσματα μπορούν να είναι πολύ ενθαρρυντικά. Οι ασθενείς με τραυματισμό μπορούν να αναρρώσουν και να ξαναρχίσουν την κανονική ζωή αν και μπορεί να χρειαστούν 1-3 χρόνια λογικής απόρριψης για να αντιστραφούν τα σοβαρά νευρολογικά προβλήματα (Aggarwal and Bhatt, 2013).

Αυτό που μπορεί να σημειωθεί είναι ότι το καλά εκπαιδευμένο και ενημερωμένο νοσηλευτικό προσωπικό μπορεί να διαδραματίσει ουσιαστικό ρόλο στην αξιολόγηση και στην κλινική πορεία του ασθενούς πριν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά τη διαδικασία. Με τον τρόπο αυτό το νοσηλευτικό προσωπικό δεν διευκολύνει μόνο, αλλά συμβάλλει στον προγραμματισμό της νοσηλευτικής φροντίδας των ασθενών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας της (Dokoutsidou and Kantianis, 2011).

Ένα μεγάλο πρόβλημα υπάρχει για την αρχική θεραπεία των νευρολογικών ασθενών στο ότι όλα τα φάρμακα που κυκλοφορούν σήμερα εμπορικά έχουν ελαττώματα στη θεραπεία αυτών των ασθενών. Η πενικιλλαμίνη έχει υψηλό ποσοστό (που εκτιμάται ότι υπερβαίνει το 50%) προκαλώντας νευρολογική επιδείνωση, πιθανώς κινητοποιώντας τον ηπατικό χαλκό προσωρινά. Περίπου οι μισοί ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία δεν ανακτούν ποτέ τη βασική της γραμμή για την προπενικιλλαμίνη. Η τριεντίνη, που αποτελεί χηλικό παράγοντα της πενικιλλαμίνη, φαίνεται να έχει περίπου 20% κίνδυνο να προκαλέσει νευρολογική επιδείνωση της ασθένειας. Εκτιμάται ότι ο ψευδάργυρος είναι υπερβολικά βραδείας δράσης για τους ασθενείς και η ασθένεια μπορεί να προχωρήσει κατά τους 4-6 μήνες. Ο ψευδάργυρος απαιτεί να αποκτήσει τον έλεγχο της νευρολογικής τοξικότητας του χαλκού. Πράγματι, από τους τρεις ασθενείς που υπέστησαν βλάβη μόνο με ψευδάργυρο είχε σοβαρή εξέλιξη του τρόμου. Η ομάδα Hoogenraad χρησιμοποιεί μόνο ψευδάργυρο, αλλά δεν έχουν αναφέρει ποτέ λεπτομέρειες σχετικά με το αν υπήρξε πρόοδος σε ορισμένους ασθενείς (Brewer and Askari, 2005).

Σύμφωνα λοιπόν με την περίπτωση εκδήλωσης νευρολογικών διαταραχών σε παιδιά με νόσο Wilson, το νοσηλευτικό προσωπικό οφείλει να εξετάσει:

- Τη διανοητική λειτουργία του παιδιού που επιτυγχάνεται ανάλογα με την ηλικία του παιδιού, το χώρο το χρόνο, τα πρόσωπα. Ο νοσηλευτής μπορεί να εντοπίσει αν υπάρχει μνήμη σε πρόσφατα γεγονότα και αν έχουν την δυνατότητα διαχείρισης κάποιων προβλημάτων.
- Θεωρείται ιδιαίτερα σημαντικό να παρακολουθεί την διεργασία της σκέψης του παιδιού. Συγκεκριμένα, θα πρέπει να εξετάζεται αν το παιδί έχει παραισθήσεις, εμμονές ή ψευδαισθήσεις. Επιπροσθέτως, είναι απαραίτητο να ελέγχεται από το νοσηλευτικό προσωπικό η αισθητική λειτουργία του παιδιού και η δυνατότητα του να αναγνωρίσει κάποια πράγματα ή να λάβει κάποιο ερέθισμα.
- Το νοσηλευτικό προσωπικό αναλαμβάνει να προβεί στον έλεγχο της κινητικής λειτουργίας, σε περίπτωση που υφίσταται η δυνατότητα να εκτελέσει επιτυχώς μία πράξη που απαιτεί κάποια ικανότητα. Αυτό δείχνει αν υπάρχει παράλυση ή όχι.
- Ακόμη, το νοσηλευτικό προσωπικό ελέγχει αν υπάρχει δυνατότητα να μιλήσει το παιδί, κάτι που γίνεται μέσω της ακουστικής μεθόδου και να δει κάτι μέσω της οπτικής μεθόδου (Aggarwal and Bhatt, 2013).

Σε περίπτωση που το παιδί υπάρχει κίνδυνος να πέσει από το κρεβάτι το νοσηλευτικό προσωπικό ακολουθεί τα εξής:

- Απομακρύνει τα σκληρά αντικείμενα από το κρεβάτι.
- Διατηρεί μαλακό και σταθερό αντικείμενο για άμεση χρήση στο κομοδίνο.
- Καλύπτει με κιγκλιδώματα το παιδικό κρεβάτι.
- Βοηθά το παιδί να σηκωθεί και να προσπαθήσει να κινηθεί, καθώς η ακινησία μπορεί να δυσχεραίνει την κατάσταση του.
- Χαλαρώνει τα ενδύματα του παιδιού γύρω από το λαιμό του που μπορεί να το εμποδίζουν.
- Διατηρεί ανοιχτούς τους αεραγωγούς, τοποθετώντας το παιδί σε πλάγια θέση, για να παροχετεύεται το σάλιο από το στόμα του (Brewer and Askari, 2005).

3.1.3 ΨΥΧΙΚΗ ΔΙΑΣΤΑΣΗ

Με βάση τη βιβλιογραφική επισκόπηση, έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες γύρω από την επίδραση της ενημέρωσης και του κατά πόσο συμβάλλει στην μείωση της ψυχοσωματικής φόρτισης των μικρών σε ηλικία ασθενών. Μέσα από τις έρευνες αυτές, οι κυριότεροι τρόποι μείωσης των ψυχοσωματικών εκδηλώσεων περιλαμβάνουν ψυχολογική υποστήριξη του ασθενούς με νόσο Wilson και η χαλάρωση του μέσα από μουσικοκινητικές δραστηριότητες (Brewer, 2015).

Έχει αποδειχθεί ότι μέσα από την ενημέρωση ο ασθενής αισθάνεται πιο έτοιμος να αντιμετωπίσει την νόσο Wilson. Πιο αναλυτικά, μέσα από την ψυχολογική υποστήριξη των νοσηλευτών, ο μικρός ασθενής μπορεί να συμμορφωθεί ευκολότερα απέναντι στις ιατρικές-νοσηλευτικές υποδείξεις, να παραμείνει ήρεμος και χαλαρός καθ' όλη τη διάρκεια παραμονής του στο νοσοκομείο (Cholakova et al., 2017).

Η ψυχολογική υποστήριξη θεωρείται ένα βασικό χαρακτηριστικό του ρόλου του νοσηλευτή στη φροντίδα των παιδιών με νόσο Wilson, καθώς με την κατάλληλη ψυχολογική υποστήριξη τα άτομα αυτά και οι οικογένειές τους μπορούν να ξεπεράσουν την κρίση της διάγνωσης, να δεχθούν τα αποτελέσματα της κατάστασης τους και να προσαρμοστούν στο νέο τρόπο ζωής τους. Αυτό εξαρτάται σαφώς και από την ηλικία του παιδιού, καθώς δεν θα μπορεί ο νοσηλευτής να μιλήσει ανοιχτά μπροστά σε ένα παιδί ηλικίας κάτω των 12 ετών (Aggarwal and Bhatt, 2013).

Σε γενικές γραμμές, η συμβολή της ψυχολογικής στήριξης είναι δυνατό να μειώσει το άγχος και τις αρνητικές επιδράσεις. Οι ασθενείς έχουν κάθε δικαίωμα για μία σωστή ενημέρωση, πράγμα που προέρχεται από την ίδια την νομοθεσία. Επιπλέον, μερικοί μελετητές υποστηρίζουν ότι η δημιουργία του άγχους οφείλεται στην ανεπαρκή ενημέρωση, στην έκβαση αρνητικών πληροφοριών, στην αρνητική εκτίμηση χειρουργικών επεμβάσεων που πραγματοποιήθηκαν στο παρελθόν και στη στάση του ίδιου του ασθενούς (Brewer, 2015).

Στο πλαίσιο της αποτελεσματικής παροχής ψυχολογικής υποστήριξης σε ασθενείς με νόσο Wilson, ο νοσηλευτής θα πρέπει να έχει το χρόνο να ασχοληθεί μαζί τους, να γνωρίζει το επίπεδο και το βαθμό υποτροπής της κατάστασης τους, να είναι καλά εκπαιδευμένος, να έχει την ικανότητα επικοινωνίας και μη κριτική στάση προς τον ασθενή. Παράλληλα, είναι πολύ σημαντικό να εκδηλώνει την ευαισθησία του κατά την εμφάνιση επιπρόσθετων επιπλοκών, τα οποία τυχαίνει να συμβαίνουν εξαιτίας της κατάστασής τους (Middleton, 2011).

Σύμφωνα με όλα τα παραπάνω, βασικό χαρακτηριστικό της όλης φροντίδας είναι πως ο νοσηλευτής ενδείκνυται να λαμβάνει υπόψη του αποτελεσματικά κάθε ψυχική διέγερση του ασθενούς και να προλαμβάνει επικίνδυνες καταστάσεις. Προκειμένου να καταστεί αυτό δυνατό, θεωρείται απολύτως βασικό να σκεφτεί τι θα έκανε ο ίδιος αν βρισκόταν στην ίδια θέση με τον ασθενή. Επίσης, να σκέφτεται πως θα αντιμετώπιζε μία παρόμοια κατάσταση και τι θα έκανε για να βελτιώσει την υγεία του. Εξίσου, αυτό που πρέπει να κάνει είναι να συμμαρξίζεται και να καταλαβαίνει τον ασθενή, ως προς τις αντιδράσεις και τα συναισθήματα του (Cholakova et al., 2017).

Επιπλέον, οφείλει να κατέχει τις τεχνικές και τις ικανότητες μετάδοσης της κατανόησης του, με γνώμονα τις αποτελεσματικές μεθόδους επικοινωνίας. Βασικό χαρακτηριστικό των αποτελεσματικών μεθόδων επικοινωνίας είναι κατά κύριο λόγο η άμεση σχέση του νοσηλευτή με τον ασθενή. Μέλημα του είναι να ακούει προσεκτικά όλα όσα του εκφράζει, όπως τα συναισθήματα του, τις απορίες του, στοιχεία της θεραπείας κ.λπ.. Ως προς αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι δεν θα πρέπει να ασκεί κριτική προς τον ασθενή και να του δημιουργεί επιπρόσθετα ψυχικά προβλήματα (Brewer, 2015).

Με γνώμονα όλα όσα έχουν καταγραφεί, ο νοσηλευτής είναι εκείνος που πρέπει όχι μόνο να ακούει όλα όσα θέλει ο ασθενής αλλά και να είναι σε θέση να καταλάβει τον τόνο με τον οποίο εκφράζεται, την ένταση της φωνής του, αλλά τις γκριμάτσες του προσώπου του και των ματιών του. Ως προς αυτό, θεωρείται πολύ σημαντική η αφιέρωση ικανού χρόνου στον ασθενή, προκειμένου να γνωστοποιήσει τις σκέψεις του, τους φόβους του και τις ανησυχίες του σχετικά με την κατάστασή του (Crozier and Hancock, 2012).

Γενικότερα, ο νοσηλευτής που είναι υπεύθυνος στο τμήμα φροντίδας των παιδιών με νόσο Wilson ενδείκνυται να προσφέρει όλες τις κατάλληλες συμβουλές, τις απαραίτητες πληροφορίες και εναλλακτικές λύσεις στους υπόλοιπους νοσηλευτές και επαγγελματίες υγείας. Το γεγονός αυτό είναι πολύ σημαντικό καθώς μέσα από αυτές τις οδηγίες θα μπορούν να λύσουν πολλά προβλήματα και θα είναι σε θέση να λάβουν σημαντικές αποφάσεις, προκειμένου να ανακουφιστούν ψυχικά τα μικρά παιδιά (Aggarwal and Bhatt, 2013).

Η εκπαίδευση και η ψυχολογική υποστήριξη θεωρείται δικαίωμα του κάθε ασθενούς, και υπάρχει η δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί με ποικίλους τρόπους. Η χρονική διάρκεια έναρξης της εκπαίδευσης διαφέρει όσον αφορά την κατάσταση στην οποία έχει επέλθει ο ασθενής λόγω της νόσου Wilson (Middleton, 2011).

Η ψυχολογική υποστήριξη αρχίζει κατά την διαδικασία εισαγωγής του ασθενούς στο νοσοκομείο και η επιλογή της καταλληλότερης μεθόδου στηρίζεται στο μέσο όρο ηλικίας του ασθενούς-δέκτη, στην δυνατότητα προσαρμογής του ασθενή σε καινοτόμες τεχνολογίες, στο μορφωτικό του επίπεδο, στην οικονομική του κατάσταση, στην διάθεση υποστηρικτικών συστημάτων, στο γνωστικό αντικείμενο της διδασκαλίας, αλλά και τη δυνατότητα παροχής εξελιγμένων τεχνικών εκπαίδευσης από την ομάδα υγείας (Crozier and Hancock, 2012).

Η άμεση πληροφόρηση μέσω του προφορικού λόγου θεωρείται η βασικότερη μέθοδος διδακτικής απασχόλησης του ασθενούς στο εσωτερικό περιβάλλον του νοσοκομείου. Η λήψη των οπτικοακουστικών μέσων, η εφαρμογή του διαδικτύου ως μέσο άμεσης επικοινωνίας ασθενούς-νοσηλεύτη, η προσφορά ενημερωτικών φυλλαδίων και βιβλίων, η ύπαρξη εξειδικευμένου τηλεφωνικού κέντρου, κατατάσσονται ως επιπρόσθετοι τρόποι ψυχολογικής υποστήριξης και διδασκαλίας (Middleton, 2011).

3.2 ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΓΟΝΙΩΝ ΠΑΙΔΙΟΥ ΜΕ ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ

Οι ανάγκες εκπαίδευσης κατά την έξοδο θα πρέπει να εκτιμηθούν άμεσα, όταν οι ασθενείς εισάγονται στο νοσοκομείο. Η διδασκαλία απαιτείται να προσαρμόζεται ανάλογα με τον κάθε ασθενή και φυσικά να περιλαμβάνει όλες τις τεχνικές επιβίωσης που χρήζονται απαραίτητες προκειμένου να μπορεί ο ασθενής να αντιμετωπίζει μόνος του τη νόσο Wilson εκτός νοσοκομείου. Η εκπαίδευση μπορεί να αποτελεί μια μέθοδο που αναβαθμίζεται σε όλη τη διάρκεια της νοσηλείας του ασθενούς. Σε γενικές γραμμές, οι νοσηλευτές οφείλουν να εκμεταλλεύονται τη διδασκαλία προκειμένου να βελτιώσουν τη μάθηση (Cholakova et al., 2017).

Η εκτίμηση των δεξιοτήτων επιβίωσης και η εκπαίδευση θα πρέπει να έχουν ως αποτέλεσμα να καταστεί ο ασθενής ή εκείνος που τον φροντίζει ικανός να:

- περιγράφει την ονομασία του φαρμάκου, τη δοσολογία, το χρόνο χορήγησης, τις παρενέργειες και τις πληροφορίες αναπλήρωσης.
- Επιδείξει κατάλληλη τεχνική για την προετοιμασία και τη χορήγηση των αντιβιοτικών.
- Επιδείξει κατάλληλη τεχνική εξάσκησης.

- Διατυπώνει τους στόχους του και να γνωρίζει πότε πρέπει να επικοινωνεί με το γιατρό.
- Περιγράφει τα σημεία, τα συμπτώματα και τη θεραπεία.
- Περιγράφει τα σημεία, τα συμπτώματα και τις ενέργειες.
- Περιγράφει πως θα πρέπει να αντιμετωπίσει την ΚΙ κατά τη διάρκεια εμφάνισης κάποιας άλλης ασθένειας.
- Κατανοεί τις έννοιες υγιεινή διατροφή και χρόνος των γευμάτων.
- Αντιλαμβάνεται πότε πρέπει να καλέσει το γιατρό (Brewer, 2015).

Σε περίπτωση που οι ασθενείς τίθενται για πρώτη φορά σε θεραπεία, θα πρέπει να παραπεμφθούν για περαιτέρω εξωνοσοκομειακή εκπαίδευση και παρακολούθηση. Οι ασθενείς με νόσο Wilson θα πρέπει να ανταπεξέρχονται στο καθημερινό στρες μιας χρόνιας νόσου. Θεωρείται αναγκαίο και πολύ σημαντικό για το νοσηλευτή να αξιολογήσει τις ψυχολογικές ανάγκες, την οικογενειακή στήριξη και τις δεξιότητες ανταπόκρισης προκειμένου να βελτιώσει την αντιμετώπιση της νόσου Wilson. Συγχρόνως, οφείλει να κράτα σε ένα επίπεδο τη ποιότητα ζωής (Crozier and Hancock, 2012).

Το σχέδιο εξόδου για τους μικρούς ασθενείς που χρειάζονται περισσότερη ψυχολογική υποστήριξη μπορεί να περιλαμβάνει:

- Παραπομπή σε κοινωνικούς λειτουργούς.
- Πληροφορίες σχετικά με τοπικές ομάδες στήριξης των ασθενών.
- Παραπομπή για ψυχολογική εκτίμηση.

Όσον αφορά την φροντίδα και την αντιμετώπιση της νόσου Wilson θεωρείται μια αρκετά δύσκολη διαδικασία, καθώς είναι αναγκαία η ισορροπημένη συνεργασία του ασθενούς και των επαγγελματιών υγείας. Στο πλαίσιο των αποφάσεων σχετικά με την αντιμετώπιση της νόσου Wilson μεγάλο ρόλο διαδραματίζει η θέληση του ασθενούς να ακολουθήσει πιστά τις οδηγίες των γιατρών. Στους ασθενείς ενδείκνυται να δίνονται όλα τα αναγκαία μέσα και οι πληροφορίες για την αντιμετώπιση της ασθένειας τους. Όταν πρόκειται όμως για μικρά παιδιά, κυρίαρχο ρόλο στη λήψη αποφάσεων παίζει η οικογένεια τους (Dokoutsidou and Kantianis, 2011).

Η εκπαίδευση της οικογένειας για την αυτοαντιμετώπιση της νόσου Wilson είναι μια διαδραστική και συνεργική διαδικασία μεταξύ του ασθενούς, της ομάδας υγείας και της οικογένειας, που οδηγεί σε καλύτερο έλεγχο τη νόσο Wilson και καλύτερα αποτελέσματα για την υγεία του παιδιού - ασθενούς. Η εκπαίδευση στις στρατηγικές αυτοαντιμετώπισης της νόσου περιλαμβάνει την παροχή στην οικογένεια

της απαραίτητης γνώσης για την επιτυχή αντιμετώπιση της νόσου. Οι πληροφορίες αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν ενδεικτικά τα εξής:

- Περιγραφή της παθοφυσιολογίας της νόσου Wilson και των θεραπευτικών εναλλακτικών.
- Ενσωμάτωση της διατροφικής αντιμετώπισης και της σωματικής δραστηριότητας στον τρόπο ζωής.
- Χρήση των φαρμάκων με ασφάλεια για την επίτευξη της μέγιστης θεραπευτικής αποτελεσματικότητας.
- Παρακολούθηση όλων των παραμέτρων, καθώς και ερμηνεία και χρήση των αντίστοιχων αποτελεσμάτων για τη λήψη αποφάσεων αυτοαντιμετώπισης.
- Πρόληψη, ανίχνευση και αντιμετώπιση των επιπλοκών.
- Ανάπτυξη προσωπικών στρατηγικών εκτίμησης ψυχολογικών θεμάτων και ανησυχιών για την προαγωγή αλλαγών στην υγεία και στη συμπεριφορά (Brewer, 2015).

Το πλαίσιο συμπεριφοράς στο οποίο ο ασθενής μαθαίνει τις δεξιότητες αυτοαντιμετώπισης της νόσου Wilson βασίζεται στην πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ κουλτούρας, αντίληψης υγείας και ασθένειας. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, ο νοσηλευτής εμπλέκεται στη διδασκαλία της αυτοαντιμετώπισης της νόσου Wilson, θα πρέπει να εκτιμήσει τις πεποιθήσεις του ασθενούς σχετικά με τις αιτίες της νόσου Wilson και τις επιπλοκές της, τις αντιλήψεις για τις συνέπειες του και της θεραπείας στη ζωή του παιδιού, το ρόλο των μελών της οικογένειας στις αποφάσεις και τις υπευθυνότητες στη φροντίδα της υγείας, καθώς και τη σημασία συνηθειών και κανόνων που επηρεάζουν το θεραπευτικό σχέδιο. Η κατανόηση τέτοιων θεμάτων μπορεί να δημιουργήσει τη βάση πολιτισμικά ευαίσθητων εκπαιδευτικών εμπειριών αυτοαντιμετώπισης (Middleton, 2011).

Πολλοί γονείς, λόγω της ηλικίας των παιδιών τους που έχουν προσβληθεί από την νόσο Wilson και για να αποφύγουν την ταλαιπωρία (με τη συγκατάθεση του γιατρού) είναι εκείνοι που αναλαμβάνουν να επιλέξουν το χώρο όπου θα διεξάγεται η θεραπεία τους. Είναι γνωστό ότι κάθε θεραπευτική αντιμετώπιση έχει άμεσο αντίκτυπο στην ζωή του ασθενούς, κυρίως όταν βρίσκεται σε μικρή ηλικία. Ωστόσο, ο νοσηλευτής έρχεται αντιμέτωπος με μια ανήσυχη και τρομαγμένη οικογένεια, η οποία απαιτεί μία ψυχολογική στήριξη και σωστή ενημέρωση, με σκοπό να καταφέρει να σταθεί στο πλευρό του παιδιού της και να προλάβει τις μακροχρόνιες επιπλοκές της νόσου του (Dokoutsidou and Kantianis, 2011).

Πολύ σημαντικό θεωρείται επίσης το ότι οι ασθενείς με νόσο Wilson βιώνουν καθημερινά την ανάγκη πραγματοποίησης μίας καθημερινής, μη εποπτευόμενης κατ' οίκον θεραπείας. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η θεραπεία της νόσου Wilson μπορεί να βασίζεται στην φαρμακευτική αγωγή (πενικιλλαμίνης, τριεντίνης, ψευδάργυρου, τετραθειομολυβδαινικού), την μεταμόσχευση και την διατροφική υποστήριξη και να μην κρίνεται αναγκαία η εισαγωγή στα δημόσια νοσοκομεία, μόνο για την πρώτη περίπτωση (Crozier and Hancock, 2012).

Ο νοσηλευτής έρχεται αντιμέτωπος με ένα νεαρό παιδί ή έναν έφηβο, ο οποίος καταβάλλεται από έντονα συναισθήματα, όπως φόβο, ανησυχία, άγχος, και παρουσιάζει τις αντιδράσεις τους ως προς την πορεία της κατάστασης του. Με βάση τη μελέτη υποστηρίζεται ότι η μέθοδος χορήγησης της αγωγής κατ' οίκον φαίνεται ότι βελτιώνει τις δυνατότητες επιλογής του ασθενούς. Κάθε ασθενής είναι σε θέση να επεξεργάζεται μόνος του με ασφάλεια τη φροντίδα του, να παίρνει πρωτοβουλίες, να εξασφαλίζει και εκτός νοσοκομείου τη συστηματική αγωγή κατ' οίκον (Middleton, 2011).

3.3 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ

Σύμφωνα με την έρευνα του Ζαχαράκη, «η νόσος Wilson μεταβιβάζεται με υπολειπόμενο σωματικό χαρακτήρα. Αυτό σημαίνει ότι σε ζευγάρια όπου και οι δύο γονείς είναι φορείς, η πιθανότητα γέννησης πάσχοντος παιδιού είναι της τάξεως του 25%. Όταν ένας από τους δύο γονείς νοσεί, τότε τα παιδιά που γεννιούνται είναι όλα φορείς, δηλαδή όλα τα παιδιά ασθενούς με νόσο Wilson κληρονομούν τουλάχιστον ένα γονίδιο με μεταλλαγή. Όμως, μόνο το 1:2 (50%) των παιδιών ενός φορέα κληρονομούν τουλάχιστον ένα γονίδιο με μεταλλαγή. Η πιθανότητα ενός ατόμου στο γενικό πληθυσμό να είναι φορέας, δηλαδή να φέρει γονίδιο με μεταλλαγή είναι 1:100».

Για το λόγο αυτό το νοσηλευτικό προσωπικό παροτρύνει τους γονείς να προβούν στον έλεγχο για το αν είναι φορείς της νόσου και αν την έχουν μεταδώσει και στα υπόλοιπα παιδιά τους.

3.4 ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ ΠΑΙΔΙΟΥ ΜΕ ΝΟΣΟ WILSON

3.4.1 ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 1

Αγόρι 11χρονών παρουσίασε άτυπο κοιλιακό άλγος, ναυτία και αίσθημα κόπωσης και ήταν εμπύρετο για δύο μέρες (38,5° C). Το αγόρι αυτό εξετάστηκε και εντοπίστηκε ήπια αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT:63 IU/ml με ανώτερο όριο <45). Ο πυρετός αντιμετωπίστηκε με την χορήγηση παρακεταμόλης. Ωστόσο, από τον κλινικό έλεγχο, που διεξήχθη κατά το στάδιο του εμπύρετου, εντοπίστηκε μόνο ήπια ευαισθησία στην εν τω βάθην ψηλάφηση του επιγάστριου. Αντιθέτως, η υπόλοιπη κλινική και εργαστηριακή εξέταση (γενική αίματος, ΤΚΕ, CRP, ASTO, βιοχημικά) ήταν σε φυσιολογικά επίπεδα και διαγνώστηκε το παιδί ότι πάσχει από ιογενή λοίμωξη.

Έπειτα, το παιδί δεν παρουσίασε κάποια συμπτώματα, ήταν απύρετο και η κατάσταση της υγείας του φαινόταν καλή. Μετά το πέρας του ενός μηνός, έγινε επαναληπτική εργαστηριακή εξέταση όπου εντοπίστηκε ALT:64 IU/ml, AST:33 IU/ml (φυσ.τιμές <45), ενώ η υπόλοιπη εργαστηριακή εξέταση παρουσίαζε φυσιολογικές τιμές. Παρόλα αυτά, με γνώμονα την τιμή της ALT θεωρήθηκε αναγκαίο να γίνει μία ολοκληρωμένη ιστολογική εξέταση (HBsAg, anti-HCV, anti-HAV IgM-IgG, anti-CMV IgM-IgG, anti-EBV IgM-IgG, anti-TOXO IgM-IgG), ανοσολογική εξέταση (ANA, AMA, SMA, anti-LKM-1, p-ANCA), εξέταση θυρεοειδούς, εξέταση για κοιλιοκάκη (anti-ενδομυίου IgG, IgA, anti-ιστικής trans-γλουταμινάσης IgG, IgA). Κατά την έκβαση των αποτελεσμάτων δεν εντοπίστηκαν παθολογικά ευρήματα. Στη συνέχεια, το παιδί τέθηκε να κάνει ένα υπερηχογράφημα άνω κοιλίας. Στην εξέταση αυτή, εντοπίστηκε εικόνα μέτριας λιπώδους διήθησης ήπατος. Καθ' όλη την διάρκεια εξέτασης και ολοκλήρωσης των εργαστηριακών ελέγχων το παιδί βρισκόταν σε μία καλή κατάσταση, χωρίς να παρουσιάζει συμπτώματα ή να ανεβάζει πυρετό.

Κατά την επαναληπτική εξέταση των αμινοτρανσφερασών, δύο μήνες αργότερα από τον αρχικό έλεγχο, προέκυψαν οι τιμές ALT:28 IU/ml και AST:22 IU/ml (φυσ.τιμές <45), αλλά και ο υπόλοιπη βιοχημική εξέταση, η οποία παρουσίασε φυσιολογικές τιμές. Ωστόσο, η εμφάνιση λιπώδους διήθησης ήπατος σε ένα παιδί που ήταν 38 κιλά και είχε ύψος 1,38 μ. με Δείκτη Μάζας Σώματος BMI~20, με ελεύθερο

ατομικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό για οικογενή υπερλιπιδαιμία και φυσιολογικές διατροφικές συνήθειες, δημιούργησαν την αίσθηση ότι πρέπει να πραγματοποιηθεί η εξέταση της ηπατικής βιοχημείας με εξετάσεις για σίδηρο ορού (73mg/dl), φερριτίνη ορού (65IU/ml), α1-αντιθρυψίνη (125mg/dl, φυσ.τιμές 78-200), σερούλοπλασμίνη ορού (131 μg/l, φυσ.τιμές 150-600) και μέτρηση χαλκού ούρων 24ώρου (50μg/l, φυσ.τιμές 2-60).

Εξαιτίας των παθολογικών (αλλά όχι διαγνωστικών) τιμών της σερούλοπλασμίνης ορού και του χαλκού ούρων 24ωρου κρίθηκε αναγκαίος ο υπολογισμός χαλκού ούρων 24ωρου, μετά από φόρτιση με 500mg D-πενικιλλαμίνης, με εύρημα 987μg/l. Έχοντας κατά νου τον έλεγχο αυτό, θεωρήθηκε απαραίτητο να τεθεί η εξέταση για τη νόσο Wilson με οφθαλμολογική εξέταση με σχισμοειδή λυχνία. Σε αυτήν την εξέταση, δεν εντοπίστηκαν παθολογικά ευρήματα. Παρόλα αυτά, στον γονιδιακό έλεγχο, εντοπίστηκαν δύο μεταλλάξεις του γονιδίου ATP7B (γονότυπος: H1069Q/M6651). Από την μεριά της βιοψίας ήπατος, προέκυψε ηπατικό παρέγχυμα συμβατό με νόσο Wilson και μέτρηση χαλκού ανά γραμμάριο ξηρού ηπατικού ιστού (314μg/g, φυσ.τιμές <50, ενώ τιμές >250 είναι διαγνωστικές της νόσου Wilson).

Έτσι λοιπόν, κρίθηκε αναγκαίο να προβεί το παιδί σε αγωγή με D-πενικιλλαμίνη. Αρχικά, το παιδί λάμβανε 5mg/kg/ημέρα, αυξάνοντας τα κατά 5mg/kg/ημέρα κάθε 15 ημέρες μέχρι την τελική δόση των 20mg/kg/ημέρα διαιρούμενη σε 3 λήψεις στη διάρκεια της ημέρας πριν το φαγητό, καθώς και 125mg/εβδομάδα βιταμίνης B6. Καθ' όλη την περίοδο της αγωγής το παιδί το παρακολουθούσαν για τους δύο πρώτους μήνες με εξετάσεις γενικής ούρων (για πιθανή ανίχνευση λευκόματος ή αίματος) ανά 7 ημέρες, γενική αίματος, ουρία, κρεατινίνη, αμινοτρανσφεράσες ανά 15 ημέρες (προκειμένου να ελέγχεται ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων, ότι είναι >3000/ mm³, η αιμοσφαιρίνη σταθερή, τα αιμοπετάλια >100000/ mm³, καθώς και η νεφρική και ηπατική λειτουργία). Αυτό γινόταν με σκοπό τον άμεσο εντοπισμό ενδεχόμενων παρενεργειών της αγωγής, αλλά και για να διαπιστωθεί κατά πόσο ανταποκρίνεται ο οργανισμός του παιδιού στη θεραπεία.

Έπειτα, η εργαστηριακή εξέταση επιτυγχάνονταν κάθε μήνα, εφόσον δεν προέκυπταν άλλα παθολογικά ευρήματα κατά τις αρχικές εξετάσεις και το παιδί ήταν σε καλή κατάσταση, χωρίς να παρουσιάζει κάποια συμπτώματα ή παρενέργειες από την αγωγή. Ακόμη, έγινε γονιδιακός έλεγχος στους συγγενείς πρώτου βαθμού,

προκειμένου να διαπιστωθεί αν υπάρχει γενετική σύνδεση με τη νόσο. Ωστόσο, όλες οι εξετάσεις δεν έδειξαν κάτι τέτοιο.

Πίνακας 5: Νοσηλευτική διεργασία Περιστατικού 1

Νοσηλευτική διάγνωση (Προβλήματα- Ανάγκες)	Αντικειμενικοί σκοποί	Νοσηλευτικές παρεμβάσεις	Εκτίμηση αποτελέσματος
Ατυπο κοιλιακό άλγος, ναυτία, αίσθημα κόπωσης, εμπύρετο για δύο μέρες (38,5° C)	Μείωση ή εξάλειψη των συμπτωμάτων	Χορήγηση παρακεταμόλης για την αντιμετώπιση του πυρετού μετά από σχετική οδηγία του θεράποντα γιατρού	Με τα μέτρα που πάρθηκαν ο ασθενής εμφανίζει ύφεση των συμπτωμάτων
	Πραγματοποίηση εργαστηριακών, ιστολογικών, ανοσολογικών εξετάσεων, εξέταση θυρεοειδούς, κοιλιακάκη.	Ενθάρρυνση του ασθενούς και των οικείων του για την πραγματοποίηση των εξετάσεων	Δεν εντοπίστηκαν παθολογικά ευρήματα
	Υπερηχογράφημα άνω κοιλίας		Μέτρια λιπώδης διήθηση ήπατος
	Βιοψίας ήπατος	Αγωγή με D-πενικιλαμίνη μετά από σχετική οδηγία του θεράποντα γιατρού	Μετά τη θεραπεία το παιδί ήταν σε καλή κατάσταση

Πηγή: Επεξεργασία δεδομένων Περιστατικού 1

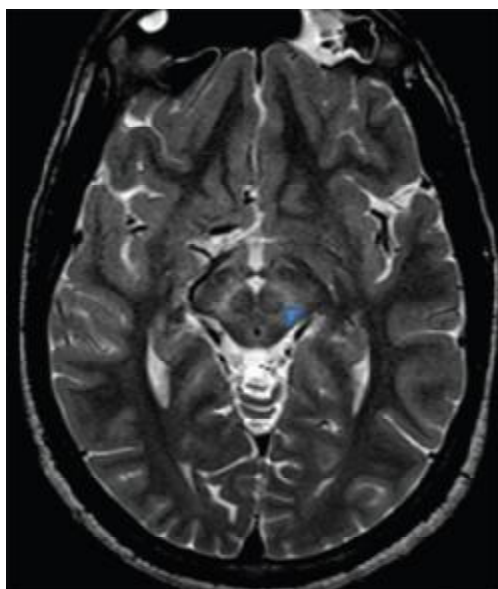
3.4.2 ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 2

Ένα 14χρονο αγόρι, το μικρότερο από τα 4 αδέλφια του, παρουσίασε πόνο στην άρθρωση του δεξιού γονάτου και δυσκολία στο περπάτημα για 4 μήνες. Το παιδί αυτό, επισκέφθηκε πολλούς γιατρούς χωρίς σημαντική βελτίωση. Μετά από 4 μήνες από την έναρξη του πόνου, ανέπτυξε μη φυσιολογική κίνηση του δεξιού άνω και κάτω άκρου με τη μορφή επαναλαμβανόμενης τονωτικής κίνησης, η οποία ήταν προοδευτική και αφορούσε και τα τέσσερα άκρα, ενώ για τους τελευταίους 4 μήνες δεν περπατούσε. Ο γονέας συμβουλευτήκε πολλούς γιατρούς και νευρολόγο για αυτά τα προβλήματα και η διάγνωση χάθηκε και έτσι δεν βελτιώθηκε. Αυτή η ασυνήθιστη κίνηση υποχώρησε κατά τη διάρκεια του ύπνου.

Ο ασθενής είχε επίσης προοδευτική δυσαρθρία. Ο μεγαλύτερος αδελφός του είχε επίσης ιστορικό πολύ αργής προοδευτικής μη φυσιολογικής κίνησης και δυσαρθρίας. Δεν υπήρχε ιστορικό ιλαράς κατά τη διάρκεια της πρώιμης παιδικής ηλικίας και σπασμών. Τα αναπτυξιακά ορόσημα του ήταν φυσιολογικά. Κατά την εξέταση τα ζωτικά του σημάδια ήταν φυσιολογικά. Δεν υπήρχε ωχρότητα, ίκτερος ή σημαντική λεμφαδενοπάθεια. Η εξέταση του νευρικού συστήματος αποκάλυψε δυστονία, υπερβολικά αντανακλαστικά βαθιά τένοντα, clonus αστραγάλου και θετικό

σημάδι Babinski. Η μυϊκή δύναμη ήταν > 4/5 σε όλα τα άκρα. Η οφθαλμοσκοπική εξέταση από τον οφθαλμίατρο από τη λυχνία σχισμής έδειξε δακτύλιο Kayser-Fleischer (δακτύλιο K-F) και στις δύο πλευρές. Άλλη συστηματική εξέταση δεν αποκάλυψε καμία ανωμαλία.

Ο πλήρης αριθμός αίματος αποκάλυψε αιμοσφαιρίνη 10 gm / dl, ολικός αριθμός λευκοκυττάρων 5600 / cumm (Neutrophil 62%, λεμφοκύτταρα 33%, μονοκύτταρα 2% και ηωσινόφιλα 3%) και τα αιμοπετάλια ήταν 340.000 / cumm. Οι ηλεκτρολύτες στον ορό και η νεφρική λειτουργία ήταν φυσιολογικοί. Η συνολική χολερυθρίνη του ορού ήταν 0,6 mg / dl (άμεση χολερυθρίνη 0,2 mg / dl) και η ολική πρωτεΐνη στον ορό ήταν 6,8 gm / dl (αλβουμίνη 4,2 gm / dl), οι τρανσαμινάσες στον ορό (AST, ALT) και η αλκαλική φωσφατάση 168 IU / L αντίστοιχα. Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) ήταν εντός των κανονικών ορίων. Η κερουλοπλασμίνη του ορού ήταν 95 mg / L (Κανονική 180- 350 mg / L) και η απέκκριση χαλκού σε ούρα 24 ώρες ήταν 160 mg. Το υπερηχογράφημα της κοιλίας ήταν φυσιολογικό. Στην απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό (MRI) σε Wilson disease-T2-σταθμισμένη αξονική μαγνητική τομογραφία καταδεικνύει την επιφάνεια του γιγαντιαίου panda στο μεσαίο εγκεφάλωμα με υψηλό σήμα στο τεμπέρο και κανονικούς κόκκινους πυρήνες (βέλος).



Εικόνα 6: T2-Ζυγισμένη αξονική ακολουθία που δείχνει την τυπική φάση του γιγαντιαίου panda στο μεσαίο εγκεφάλωμα με υψηλό σήμα στο tegmentum και κανονικούς κόκκινους πυρήνες (βέλος)

Πηγή: Kumar et al., (2014)

Η διάγνωση της ασθένειας Wilson με νευρολογική εκδήλωση έγινε με βάση την κλινική παρουσίαση, δακτυλίου K-F και στους δύο οφθαλμούς, χαμηλή ceruloplasmin ορού, αυξημένη απέκκριση ούρων από χαλκό 24 ώρες και τυπικά ευρήματα MRI. Οι γονείς ενημερώθηκαν σχετικά με την πρόγνωση και τη διαθέσιμη θεραπεία. Ο ασθενής ξεκίνησε με την χορήγηση ψευδάργυρου από του στόματος (ως οξικό ψευδάργυρο) σε δόση 1mg / kg / δόση στοιχειακού ψευδαργύρου 8 ώρες και Trihexiphenidyl για τον έλεγχο της δυστονίας. Συστήθηκε να αποφεύγει τη διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε χαλκό, όπως σοκολάτα, καρύδια, όσπρια, μανιτάρια, οστρακοειδή και συκώτι. Οι γονείς συνιστούσαν επίσης να αποφεύγουν τη χρήση χάλκινων σκευών στο σπίτι για την αποθήκευση νερού, το μαγείρεμα των τροφίμων. Μετά από δύο εβδομάδες θεραπείας, η δυστονία του είχε μειωθεί σε ένταση. (Kumar et al., 2014).

Πίνακας 6: Νοσηλευτική διεργασία Περιστατικού 2

Νοσηλευτική διάγνωση (Προβλήματα- Ανάγκες)	Αντικειμενικοί σκοποί	Νοσηλευτικές παρεμβάσεις	Εκτίμηση αποτελέσματος
<p>Πόνος στην άρθρωση του δεξιού γονάτου και δυσκολία στο περπάτημα για 4 μήνες. Είχε επίσης προοδευτική δυσαρθρία</p>	<p>Πραγματοποίηση εξέτασης νευρικού συστήματος, οφθαλμοσκοπικής εξέτασης</p>	Χορήγηση ψευδάργυρου από του στόματος	<p>Μετά από δύο εβδομάδες θεραπείας, η δυστονία του είχε μειωθεί σε ένταση</p>
		Ενθάρρυνση του ασθενούς και των οικείων του για την πραγματοποίηση των εξετάσεων	
		Συστήθηκε να αποφεύγει τη διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε χαλκό, όπως σοκολάτα, καρύδια, όσπρια, μανιτάρια, οστρακοειδή και συκώτι	
		Συστήθηκε να αποφεύγει η οικογένεια τη χρήση χάλκινων σκευών στο σπίτι για την αποθήκευση νερού, το μαγείρεμα των τροφίμων.	

Πηγή: Επεξεργασία δεδομένων Περιστατικού 2

3.4.3 ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 3

Σε ένα αγόρι 11 ετών αρχικά παρουσιάστηκαν συμπτώματα μετά από ήπιο πυρετό κατά τη διάρκεια των σχολικών ωρών, όπου αντιμετωπίστηκε με την χορήγηση του αντιπυρετικού φαρμάκου. Οι γονείς είχαν παρατηρήσει αλλαγές στη συμπεριφορά του όταν επέστρεφε από το σχολείο μια μέρα πριν από την ψυχιατρική διαβούλευση. Αυτές οι αλλαγές αφορούσαν παράπονα, κλάματα. Το παιδί ήταν καλά προσανατολισμένο στον χρόνο, στον τόπο και το πρόσωπο του είχε ψευδαίσθηση αναφοράς, αλλά δεν υπάρχει μεγάλη διάθεση ή μεγαλοπρέπεια τη στιγμή της πρώτης διαβούλευσης.

Το παιδί είχε παρόμοια συμπεριφοριστικά συμπτώματα χωρίς λόγο, όταν είχε πυρετό 6 χρόνια πριν που αντιμετωπίστηκε με παρακεταμόλη. Η κατάσταση του βελτιώθηκε μέσα σε μια μέρα χωρίς ψυχιατρική παρέμβαση. Ζει σε μια πυρηνική οικογένεια με τους γονείς και την μικρότερη αδελφή του. Δεν υπήρχε οικογενειακό ιστορικό οποιασδήποτε ψυχιατρικής ασθένειας.

Το παιδί άρχισε να πηγαίνει στο σχολείο στην ηλικία των 6 ετών. Ήταν πολύ καλός στα μαθήματα και κατά την εξέταση ήταν συνεργάσιμο. Ωστόσο, υπήρχε ψυχοκινητική διέγερση και το παιδί δεν ήταν σε θέση να καθίσει στην καρέκλα για πολύ καιρό. Μετά από την προσφυγή της οικογένειας σε κάποιον ειδικό γιατρό έγινε προσωρινή διάγνωση διαταραχής άγχους και σύντομη ψυχωτική διαταραχή πιθανώς οφειλόμενη σε γενική ιατρική κατάσταση ή επαγόμενη φάρμακο.

Του χορηγήθηκε alprazolam 0,25 mg τρεις φορές την ημέρα και κλήθηκε να έρθει για περαιτέρω παρακολούθηση. Μετά από 3 ημέρες όταν επισκέφθηκε το γιατρό για δεύτερη φορά, βελτιώθηκε η κατάσταση από την άποψη του κλάματος, αλλά τα άλλα χαρακτηριστικά παρέμειναν. Η αλπραζολάμη σταμάτησε και χορηγήθηκε η ρισπεριδόνη 1 Mg / ημέρα με Trihexiphenidyl 2 mg / ημέρα. Στη δεύτερη εξέταση δεν έδειχνε κανένα ενδιαφέρον για το περιβάλλον, αλλά παραπονέθηκε για κοιλιακό άλγος, με αποτέλεσμα να γίνει μείωση της δόσης της ρισπεριδόνης σε 0,5 mg ανά μέρα. Μετά τη μείωση της δόσης, παρατηρήθηκε επιδείνωση των συμπτωμάτων και η δόση αυξήθηκε στα 3 mg ανά ημέρα. Η κατάσταση βελτιώθηκε μέσα σε μια εβδομάδα και η δόση μειώθηκε.

Όταν επισκέφθηκε ξανά το γιατρό μέσα σε λίγες μέρες για παρακολούθηση, παρατηρήθηκαν συμπτώματα επιδείνωσης, διάθεσης, όπως ασυνήθιστη χαρά και υπνηλία και άλλες διαταραχές. Για την σταθεροποίηση της διάθεσης προστέθηκε

βαλπροϊκό νάτριο 400 mg την ημέρα. Μετά από μια εβδομάδα, νοσηλεύτηκε καθώς δεν βελτιώθηκε η κατάσταση του και διερευνήθηκε πλήρως με αιμοληψία ρουτίνας, fundus Examineanon, Ultrasonography (USG) στην κοιλιά. Κατά τη διάρκεια της εσωτερικής θεραπείας, βελτιώθηκε σχεδόν πλήρως εντός δύο ημερών μετά την αύξηση δόσεων ρισπεριδόνης έως 3 mg ημερησίως.

Η εξέταση fundus ήταν φυσιολογική και το USG έδειξε ήπια ηπατομεγαλία. Το παιδί υποβλήθηκε σε εξέταση του δακτυλίου Kayser-Fleischer (Δακτύλιος KF) για να αξιολογήσει τη νόσο Wilson. Η εξέταση λαμπτήρων έδειξε δακτύλιο KF, ως εκ τούτου επιβεβαιώθηκε το επίπεδο της Caeruloplasmin στον ορό. Η καρελλοπλασμίνη του ορού ήταν 6,2 μg / dl (κανονική - 25-63ug / dl). Το παιδί έλαβε D Penicillamine 250 mg μία φορά την ημέρα με μονοθεϊκό θειικό ψευδάργυρο 137,5 mg (ισοδύναμα με 50 mg ουσιωδών ουσιών Ψευδάργυρο) και 10 mg πυριδοξίνης ανά ημέρα για 15 ημέρες.

Καθώς το παιδί βελτιωνόταν συμπεριφοριστικά, η ρισπεριδόνη 3 mg ημερησίως συνεχίστηκε με Trihexyphenidyl 2 mg την ημέρα και ζητήθηκε παρακολούθηση μετά από 15 ημέρες. Όταν επέστρεψε, το επίπεδο χαλκού 24 ώρες στα ούρα ήταν 6 (μέσος όρος 53,9 για τους ανθρώπους ηλικίας άνω των 10 ετών) και το επίπεδο χαλκού ήταν 203 (φυσιολογικό 75-150 | Xg%). Ο παιδίατρος αύξησε τις δόσεις πενικιλλαμίνης σε 250 mg ti.d και πυριδοξειδίου 40 mg / ημέρα με ψευδάργυρο 137,5 mg / ημέρα. Το παιδί διατηρεί καλή συμπεριφορά και έχει δείξει βελτίωση (Shah and Vankar, 2003).

Πίνακας 7: Νοσηλευτική διεργασία Περιστατικού 3

Νοσηλευτική διάγνωση (Προβλήματα-Ανάγκες)	Αντικειμενικοί σκοποί	Νοσηλευτικές παρεμβάσεις	Εκτίμηση αποτελέσματος
Συμπτώματα μετά από ήπιο πυρετό, αλλαγές στη συμπεριφορά, συμπεριφορικά συμπτώματα	Μείωση ή εξάλειψη των συμπτωμάτων	Χορήγηση παρακεταμόλης μετά από σχετική οδηγία του θεράποντα γιατρού.	Βελτιώθηκε μέσα σε μια μέρα χωρίς ψυχιατρική παρέμβαση
Ψυχοκινητική διέγερση	Προσωρινή διάγνωση διαταραχής άγχους και σύντομη ψυχωτική διαταραχή πιθανώς οφειλόμενη σε γενική ιατρική κατάσταση ή επαγόμενη φάρμακο.	Χορήγηση alprazolam 0,25 mg τρεις φορές την ημέρα.	Βελτιώθηκε η κατάσταση από την άποψη του κλάματος, αλλά άλλα χαρακτηριστικά ήταν παρέμειναν
		Χορηγήθηκε η ρισπεριδόνη 1 Mg / ημέρα με Trihexiphenidyl 2 mg / ημέρα	
Κοιλιακό άλγος	Μείωση ή εξάλειψη των συμπτωμάτων	Μείωση της δόσης της ρισπεριδόνης σε 0,5 mg ανά μέρα	Βελτίωση μέσα σε μια εβδομάδα και μείωση της δόσης
Συμπτώματα επιδείνωσης, διάθεσης, όπως ασυνήθιστη χαρά και υπνηλία και άλλες διαταραχές	Μείωση ή εξάλειψη των συμπτωμάτων	Βαλπροϊκό νάτριο 400 mg την ημέρα	Δεν βελτιώθηκε η κατάσταση
Ήπια ηπατομεγαλία	Μείωση ή εξάλειψη των συμπτωμάτων	Χορήγηση D Penicillamine 250 mg μία φορά την ημέρα με μονοθεικό θειικό ψευδάργυρο 137,5 mg (ισοδύναμα με 50 mg ουσιαδών ουσιών Ψευδάργυρο) και 10 mg πυριδοξίνης ανά ημέρα για 15 ημέρες	Δεν βελτιώθηκε η κατάσταση
		Αύξηση των δόσεων πενικιλαμίνης σε 250 mg ti.d και πυριδοξειδίου 40 mg / ημέρα με ψευδάργυρο 137,5 mg / ημέρα	Το παιδί διατηρεί καλή συμπεριφορά και έχει δείξει βελτίωση.

Πηγή: Επεξεργασία δεδομένων Περιστατικού

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η νόσος Wilson (ηπατοφακοειδής εκφύλιση) είναι μια ασθένεια με συχνότητα 1/30.000 γεννήσεις στους περισσότερους πληθυσμούς. Ο επιπολασμός της νόσου αλλάζει μεταξύ ενός στα 5.000 ή 30.000 άτομα. Η αναλογία των φορέων μετάλλαξης της νόσου Wilson στο πληθυσμό είναι περίπου 1/90. Η νόσος Wilson είναι θανατηφόρα, αν δεν έχει έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία. Όταν η ποσότητα του χαλκού στο ήπαρ κατακλύζει τις πρωτεΐνες που συνδέονται κανονικά, προκαλεί οξειδωτική βλάβη μέσω μιας διαδικασίας γνωστής ως χημεία Fenton. Αυτή η βλάβη τελικά οδηγεί σε χρόνια ενεργή ηπατίτιδα, ίνωση (απόθεση συνδετικού ιστού) και κίρρωση.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου Wilson περιλαμβάνουν νευρολογικά συμπτώματα όπως δυστονία, θρόμβο, δυσαρθρία, ψυχολογικές διαταραχές. Περιλαμβάνουν επίσης ηπατικές νόσους όπως ηπατική νόσος / κίρρωση. Άλλες εκδηλώσεις όπως ο καταρράκτης ηλίανθου, η αιμολυτική αναιμία, η θρομβοπενία, η νεφρική σωληναριακή δυσλειτουργία, η υπερασβεστιουρία, η υπερφωσφατουρία, η υποκαλιαιμία, οι γυναικολογικές ανωμαλίες, η καρδιαγγειακή δυσλειτουργία, μπορεί να σημάνουν την εμφάνιση της νόσου

Τα άτομα με προβλήματα στο ήπαρ τείνουν να έρχονται στην ιατρική φροντίδα ωρύτερα, γενικά ως παιδιά ή έφηβοι, από εκείνα με νευρολογικά και ψυχιατρικά συμπτώματα, τα οποία τείνουν να γίνονται εμφανή στην ηλικία των είκοσι ετών ή μεγαλύτερα. Κάποιοι εντοπίζονται μόνο επειδή οι συγγενείς έχουν διαγνωστεί με τη νόσο του Wilson. Πολλά από αυτά, όταν εξετάζονται, αποδεικνύονται ότι έχουν υποστεί συμπτώματα της κατάστασης αλλά δεν έχουν λάβει διάγνωση.

Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου του Wilson υπό τη μορφή ψυχιατρικής δυσλειτουργίας είναι αναγνωρισμένη. Τα ψυχιατρικά χαρακτηριστικά ήταν εμφανή κατά τη στιγμή της αρχικής παρουσίας στο 65% των ατόμων με νόσο του Wilson. Τα ψυχιατρικά συμπτώματα εμφανίζονται σε κάποια χρονική στιγμή στα περισσότερα άτομα με τη νόσο του Wilson και συχνότερα σε άτομα που παρουσιάζουν επίσης νευρολογική δυσλειτουργία. Οι Kayser-Fleischer δακτύλιοι (KF δακτύλιοι), παθογνωμονικό σημείο, μπορεί να είναι ορατοί στον κερατοειδή χιτώνα των ματιών, είτε άμεσα είτε σε εξέταση με σχισμοειδή λυχνία ως καταθέσεις

του χαλκού σε ένα δακτύλιο γύρω από τον κερατοειδή. Η νόσος αυτή μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στη λειτουργία των νεφρών, να προκαλέσει αδυναμία στον καρδιακό μυ και ανωμαλίες στις ορμόνες.

Τα τελευταία χρόνια, οι διαγνωστικές πρόοδοι επέτρεψαν περισσότερο την συστηματική αξιολόγηση των ατόμων που υπάρχουν υπόνοιες ότι έχουν προσβληθεί από την νόσο Wilson, προτού αναπτυχθούν νευρολογικά συμπτώματα. Αυτές περιλαμβάνουν την αναγνώριση του κερατοειδούς Kayser-Fleischer, αναγνώριση μειωμένων συγκεντρώσεων κερουλοπλασμίνης στην κυκλοφορία των περισσότερων ασθενών και την ικανότητα να μετρά τη συγκέντρωση του χαλκού σε διαδερμικά δείγματα βιοψίας ήπατος.

Ο πρωταρχικός στόχος στη θεραπεία της νόσου Wilson είναι η απομάκρυνση της περίσσειας συγκέντρωσης του χαλκού και / ή η μείωση της απορρόφησης του. Τα τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε χαλκό, όπως η σοκολάτα, τα φουντούκια, τα καρύδια, τα μανιτάρια και τα οστρακοειδή πρέπει να αφαιρεθούν από τη διατροφή του ασθενούς. Ο στόχος θεραπείας της ξεκινάει με την κλινική παρακολούθηση και αυτό πρέπει να συνεχιστεί για πάντα. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο του χαλκού είναι η πενικιλλαμίνη και η τριεντίνη. Η μεταμόσχευση ήπατος είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για τη νόσο του Wilson, αλλά χρησιμοποιείται μόνο σε συγκεκριμένα σενάρια λόγω των κινδύνων και των επιπλοκών που σχετίζονται με τη διαδικασία.

Το σχέδιο φροντίδας εφαρμόζει τη νοσηλευτική διαδικασία στην κρίσιμη νοσηλευτική διάγνωση και παρέχει μια κατανοητή νοσηλευτική προσέγγιση για οποιονδήποτε νοσηλευόμενο ασθενή με νόσο Wilson. Σκοπός της νοσηλευτικής φροντίδας σε παιδιά με νόσο Wilson είναι η προστασία του παιδιού από τραυματισμό κατά τη διάρκεια των σπασμών, ακριβής παρατήρηση και καταγραφή των χαρακτηριστικών κινητικότητας, παρακολούθηση του παιδιού για επανεμφάνιση νευρολογικών επιπλοκών, μείωση του άγχους του παιδιού κατά τη διάρκεια παραμονής του στο νοσοκομείο, συγκινησιακή υποστήριξη των γονέων, διδασκαλία γονέων-παιδιού.

Σε γενικές γραμμές, το καλά εκπαιδευμένο και ενημερωμένο νοσηλευτικό προσωπικό μπορεί να διαδραματίσει ουσιαστικό ρόλο στην αξιολόγηση και στην κλινική πορεία του ασθενούς πριν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά τη διαδικασία. Με τον τρόπο αυτό το νοσηλευτικό προσωπικό δεν διευκολύνει μόνο,

αλλά συμβάλλει στον προγραμματισμό της νοσηλευτικής φροντίδας των ασθενών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ξενόγλωσση

Aarli A.J., Dua T., Janca A., Muscetta A., (2006), Neurological disorders: public health challenges, World Health Organization, pp. 41-170

Aggarwal A., Bhatt M., (2013), Update on Wilson Disease, International Review of Neurobiology, Volume 110, pp. 313-348

Ala A., Walker A.P, Ashkan K., Dooley S.J., Schilsky M.L., (2007), Wilson's disease, www.thelancet.com, Vol 369, pp. 397-408

Alia R.A., Bazlul Karim A.S.M., Faizul Huq A.K.M., Choudhury N., Mamun-Al-Mahtab, (2010), Hepatic presentation of Wilson's Disease in children, International Journal of Hepatology, pp. 25-30

Ankush S., Biswajit P., Neel B., Vivek K., (2013), Wilson's Disease Unmasked by Antitubercular Therapy Induced Liver Injury, Journal of the association of physicians of India, Vol. 61, pp. 78-79

Arnautoglou M., Kiryttopoulos A., Kalliolia E., Tziomalos K., Orologas A., (2014), A Case Report of a Patient with Wilson's Disease and Coincidental Sarcoidosis, International Journal of Case Reports in Medicine, Article ID 221927, pp. 1-6

Barbosa E.R., Machado A.A.C., Cançado E.L.R., Deguti M.M., Scaff M., (2009), Wilson's Disease - A case report and a historical review, Arq Neuropsiquiatr, 67(2-B), pp. 539-543

Brewer G., (2015), The Modern Treatment of Wilson's Disease, Journal of Gastrointestinal and Digestive System, Volume 5, Issue 4, pp. 1-9

Brewer G., Askari F.K., (2005), Wilson's disease: clinical management and therapy, Journal of Gastrointestinal and Digestive System of Hepatology,

https://www.researchgate.net/publication/7956644_Wilson's_disease_Clinical_management_and_therapy

Cholakova R., Drangov M., Markova K., Zidarova V., Avramova M., (2017), Surgical treatment in patients with Wilson's disease, Journal of IMAB, 23(1), pp. 1447-1450

Clemetson C., (2015), Nursing Care for the Neurological Patient, The Medical Record, Winter 2015, pp. 1-2

Crozier F., Hancock E. L., (2012), Pediatric Palliative Care: Beyond the End of Life, Continuing Nursing Education, Vol. 38, No. 4, pp. 198-227

Dokoutsidou H., Kantianis A., (2011), Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Nursing approach, Health Science Journal, Volume 5, Issue 1, pp. 23-30

EASL, (2012), Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease, Journal of Hepatology, vol. 56, pp. 671-685

Ferenci P, Steindl-Munda P., Vogel W., Jessner W., Gschwantler M., Stauber R., Datz C., Hackl F., Wrba F., Bauer P., Lorenz O., (2005), Diagnostic Value of Quantitative Hepatic Copper Determination in Patients With Wilson's Disease, Clinical Gastroenterology and Hepatology, 3, pp. 811-818

Ferenci P., (2017), A discussion on the management of Wilson disease - This satellite symposium took place on 22nd April 2017 as a part of The International Liver Congress™ (ILC) in Amsterdam, Netherlands, European Medical Journal, 5[1], pp. 40-47

Garner K., (2010), Common Neurologic Disorders, Common Neurologic Disorders and Evidence-based Interventions, Chapter 28, pp. 375-384

Gouranga S., Rudrajit P., Partha S.C., Sumit K.G., Dibyendu D., Shubhabrata D., (2014), Haemolytic Anaemia as First Manifestation of Wilson's Disease: A Report of Two Cases, Journal of the association of physicians of India, vol 62, pp. 55-57

Hanağası F., Hanağas H., (2013), Wilson's Disease, Turkish Journal of Neurology, 19, pp. 122-127

Katyal V.K., Gupta T., Goel RK., Mahajan K., Agarwal S., (2013), Wilson's disease – Early detection and treatment improves outcome, Journal Indian Academy of Clinical Medicine, 14(3-4), pp. 270-272

Kumar M.K., Singh R., Anand A., Kumar S., (2014), Wilson Disease in Children - a Rare but Treatable Autosomal Recessive Metabolic Disorder, Journal of Dental and Medical Sciences, Volume 13, Issue 7, pp. 12-18

Kumar N., Joshi D., Ansari A.Z., Patidar S.P., Mishra V.N., Chaurasia R.N., (2015), Clinical, Biochemical and Radiological Profile of Wilson's Disease from a Tertiary Care Referral Centre in India, iMedPub Journals, Vol. 7 No. 4:13, pp. 1-7

Masud H., Bashir T., (2014), Kayser-Fleischer Rings in Wilson's Disease, Pakistan Journal of Ophthalmology, Vol. 30 No. 2, pp. 112-116

Middleton J., (2011), Ethical and Compassionate Nursing, Nursing Times, pp. 1-30

Moraru A., (2014), Epidemiological features and socioeconomic burden of childhood Wilson Disease, University of Medicine and Pharmacy Bucharest, pp. 198-209

Naorniakowska M., Dądalski M., Kamińska D., Jańczyk W., Lebensztejn D., Fyderek K., Wysocki J., Socha P., (2016), Clinical presentations of Wilson Disease among polish children, Developmental Period Medicine, XX.3, pp. 216-221

Parkash O., Ayub A., Jafri W., Alishah S.H., Hamid S., (2013), Wilson's Disease: Experience at a Tertiary Care Hospital, Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan, Vol. 23 (7), pp. 525-526

Pfeiffer F.R., (2007), Wilson's Disease, Reprinted with permission from Thieme Medical Publishers, 27(2), pp. 123-132

Ramya Silpa S., Chidvila V., (2013), Wilson's Disease, International Journal of Pharma Research and Review, 2(11), pp. 18-23

Roberts E.A., Schilsky M.L., (2008), Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An Update, American Association for the Study of Liver Diseases, Hepatology, Vol. 47, No. 6, pp. 2089-2111

Sharma A.K., Sitaula S., Thapa M., Shrestha G.S., Gajurel B.P., Oli K.K., (2014), Kayser – Fleischer ring evaluation in Wilson's disease in a tertiary eye care centre of Nepal, Journal of Chitwan Medical College, 4(9), pp. 17-20

Shah H., Vankar G.K., (2003), Wilson's Disease: A Case Report, Indian Journal of Psychiatry, 45 (IV), pp. 253-254

Taksande B., Jajoo U., Taksande A., (2009), Neurological Manifestation in a Child with Wilson Disease, Journal, Indian Academy of Clinical Medicine, 10(1 & 2), pp. 81-82

Thijeel R.F, Hala S., Khalil A., (2011), A narrative retrospective study of a sample of Iraqi children with Wilson disease, Iraqi Journal of, Vol.5, Issue 1, pp. 38-44

Wu F., Wang J., Pu C., Qiao L., Jiang C., (2015), Wilson's Disease: A Comprehensive Review of the Molecular Mechanisms, International Journal of Molecular Sciences, 16, pp. 6419-6431

Ελληνική

Ζαχαράκης Γ., (2010), Νόσος Wilson γενετική συμβουλευτική, Info Gastro Enterology, σελ. 14-15

Παυλίδης Χ., Μάνδουλα-Κουσουνή Μ., Μανωλάκη Α., (2011), Διάγνωση Νόσου Wilson σε ασυμπτωματικό 11χρονο αγόρι με ήπια αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης, Ιατρικά Χρονικά Βορειοδυτικής Ελλάδος, Τόμος 7, Τεύχος 2, σελ. 32-36

Σιαλεύρης Κ., (2008), Νόσος Wilson – Ανασκόπηση, Info Gastro Enterology, σελ. 9-10