

Oppositioneel gedrag bij een 14-jarige jongen als eerste klinische symptoom van de ziekte van Wilson

M. DE MEULENAERE, J. DE MEULENAERE

SAMENVATTING Een 14-jarige jongen werd doorverwezen naar de kinder- en jeugdpsychiater wegens toenemend oppositioneel gedrag. Bij anamnese bleek hij ook last te hebben van dysartrie, overmatige speekselvloed en er was een achteruitgang in het functioneren op school. Na uitgebreide diagnostiek bleek de ziekte van Wilson aanwezig te zijn. Het herkennen van de relatie tussen psychiatrische symptomen en de ziekte van Wilson is noodzakelijk voor het tijdig opstarten van de correcte therapie voor deze aandoening.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)11, 786-789

TREFWOORDEN adolescent, gedragsproblemen, ziekte van Wilson



De ziekte van Wilson of progressieve hepatolenticulaire degeneratie is een zeldzame monogene autosomaal recessieve aandoening die veroorzaakt wordt door mutaties in het *ATP7B*-gen op chromosoom 13. Dit leidt tot een pathologische stapeling van koper in de lever en andere organen met als voornaamste kenmerken leveraandoeningen (die symptomen kunnen geven zoals jeuk, toegenomen bloedsneiging, vermoeidheid en hypertensie), neuro-psychiatrische aandoeningen en acute episodes van hemolyse, vaak geassocieerd met acuut leverfalen (EASL 2012). De geschatte prevalentie van de ziekte is 1 op 30.000, maar recentere studies suggereren een potentiële incidentie van 1 op 7021 (Zimbrea & Schilsky 2014).

De ziekte kan zich presenteren op iedere leeftijd, maar bij de meerderheid van de patiënten ontstaan symptomen tussen de leeftijd van 5 en 35 jaar. De ziekte kent een progressief verloop en kan ten gevolge van de leveraantasting (en in een minderheid ten gevolge van neurologische complicaties) fataal zijn indien ze niet behandeld wordt. De tijd tussen presentatie en het stellen van de diagnose is het grootst bij een initiële presentatie met psychiatrische symptomen (Millard e.a. 2015).

Met dit artikel willen wij de aandacht erop vestigen dat de ziekte van Wilson zich ook kan presenteren met als eerste psychiatrische symptomen. Wanneer deze voorkomen in

combinatie met de kenmerkende somatische of neurologische symptomen is verder somatisch onderzoek zeker aangewezen.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 14-jarige jongen, verbleef sinds kinderleertijd in een medisch-pedagogisch instituut (MPI) wegens leer- en gedragsproblemen. Hij werd via de kinder- en jeugdpsychiater, verbonden aan het instituut, verwezen naar de dienst Kinder- en jeugdpsychiatrie in het universitair ziekenhuis vanwege toenemend oppositioneel gedrag. Zowel de begeleiders als zijn ouders merkten op dat hij de laatste tijd moeilijker opmerkingen kon aanvaarden, impulsiever was en zich liet meeslepen in het negatieve gedrag van anderen. Initieel volgde hij nog alle lessen op school, maar sinds kort kreeg hij individuele taken wegens een verminderd concentratievermogen en verminderd functioneren op school.

Daarnaast merkte men sinds enige tijd op dat hij last kreeg van spraakmoeilijkheden (verminderde articulatie), meer speekselvloed, toegenomen slaperigheid en evenwichtsstoornissen. Vanuit het MPI plaatste men deze neurologische symptomen binnen een toename van het oppositioneel gedrag, terwijl de jongen zelf aangaf dat hij dit niet intentioneel deed.

Op de *Child Behavior Checklist* (CBCL) scoorde hij klinisch op depressie, ADHD en een gedragsstoornis. De *Youth Self Report* (YSR) scoorde enkel klinisch op de gedragsstoornis. Tijdens de anamnese was de jongen in staat om te reflecteren over de zaken die gebeurd waren en kon hij hier oprecht spijt over betuigen. Deze momenten waren echter zeer kort in tijd en vluchtig ten gevolge van de zeer associatieve gedachtegang. Aandacht en concentratie waren onvolgende. Diagnostisch (volgens DSM-IV-TR) werden toen op as 1 de diagnoses ADHD, gedragsstoornis NAO, op as 2 geen diagnose, op as 3: een uitgestelde diagnose, op as 4 opvoedingsproblemen en schoolse moeilijkheden en op as 5 een GAF-score van 40 vastgesteld.

Niet alle symptomen konden worden toegeschreven aan een gedragsproblematiek en de jongen werd doorverwezen naar de kinderneuroloog voor verder onderzoek.

Vervolgonderzoek

Bij het klinisch neurologisch onderzoek was er sprake van een lichte dysdiadochokinese en een moeilijke koorddansersgang. Patiënt sprak moeilijk verstaanbaar. Hij had, subjectief en objectief, geen woordvindingsproblemen. Overige klinische neurologische testen waren normaal. Differentiaaldiagnostisch werd een metabole of genetische aandoening vermoed. Aanvullend bloedonderzoek toonde een lichte trombopenie (127×10^9 E/l). Hiernaast was er een normaal bloedbeeld, normale elektrolytenwaarden, licht gestegen creatinewaarde ($0,0857$ mmol/l), normale uitslagen van de leverfunctietesten en een negatief CRP. Onderzoek van de urine toonde geen bijzonderheden. Men zag wel een verhoogde koperuitscheiding ($310 \mu\text{g/l}$).

Een MRI van de hersenen toonde symmetrisch een pathologisch signaal in het putamen en lateraal in de thalami beiderzijds, alsook in het mesencefalon tot peri-aqueductaal. MRI-afwijkingen zijn zeer frequent bij de ziekte van Wilson. Hyperintensiteit t.h.v. het mesencefale tectum, centraal pontiene myelinolyseachtige afwijkingen en veranderde signalen in de basale ganglia, thalamus en hersenstam komen frequent voor (Prashanth e.a. 2010).

Een echo van het hart toonde een structureel en functioneel normaal hart. Oftalmologisch onderzoek toonde een ring van Kayser-Fleischer, pathognomonisch voor de ziekte van Wilson. Een echo van de lever toonde een normale grootte met een grofkorrelig aspect van het leverparenchym. Een echo van de nieren toonde een normaal morfologisch beeld en normale grootte van de nieren.

Behandeling en verder beloop

Na een sterk positieve penicillamine-challengetest (koper: $2040 \mu\text{g/etmaal}$) werd gestart met toediening van penicil-

AUTEURS

JAN DE MEULENAERE, kinder- en jeugdpsychiater, afd.

Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Universitair Ziekenhuis Gent.

MAARTEN DE MEULENAERE, kinder- en jeugdpsychiater in opleiding, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Universitair Ziekenhuis Gent.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. M. De Meulenaere, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie, O&K12F, C. Heymanslaan 10, 9000 Gent, België.

E-mail: maartendemeulenaere@yahoo.com

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 20-4-2018.

lamine, zinkacetaat en vitamine B₆. Hierop trad initieel een toename van de klachten op. Bandmann e.a. (2015) rapporteerden dat er bij 20% van de patiënten na het starten van een behandeling met chelatoren een paradoxale verslechtering optrad van de neurologische symptomen, vermoedelijk dosisgerelateerd. Er werd daarom beslist om de dosis penicillamine in eerste instantie te verminderen. De klachten klaarden progressief op en ongeveer een jaar later werd ook een blijvende verbetering van articulatie en schrijfmotoriek gezien. Deze neurologische vooruitgang was niet vanzelfsprekend aangezien Bandmann e.a. (2015) beschreven dat 38% van de patiënten die reeds jaren behandeld werden met chelatoren geen neurologische vooruitgang boekten, wat kan wijzen op irreversibele hersenschade.

BESPREKING

Koperstapeling in de hersenen kan leiden tot psychiatrische symptomen. De verhoogde intracellulaire koperconcentratie leidt tot oxidatieve stress en de vorming van vrije radicalen, maar ook tot disfunctioneren van de mitochondriën (Bandmann e.a. 2015). Beide processen leiden tot celdood in het hersenweefsel en leiden na verloop van tijd tot psychiatrische klachten. Wanneer de oorzaak van deze psychiatrische symptomen niet op tijd herkend wordt, leidt dit tot een significante vertraging in de diagnostiek en behandeling. Dit kan op zijn beurt leiden tot onherstelbare hersenschade.

Bij pediatrie patiënten bij wie de psychiatrische symptomen aan de neurologische of hepatische symptomen voorafgingen, bedroeg de gemiddelde tijd tussen het optreden van psychiatrische symptomen en het stellen van de diagnose 924 dagen (Millard e.a. 2015). Bij volwas-

senen bedraagt het gemiddelde interval 864 dagen (Zimbreaan & Schilsky 2014). Bij volwassen patiënten met neurologische uitvalsverschijnselen of een leveraandoening werd de diagnose reeds gesteld na respectievelijk 1,5 jaar en 0,5 jaar (Zimbreaan & Schilsky 2014).

Neurologische symptomen

Hoewel de ziekte bij jonge kinderen doorgaans tot uiting komt met hepatische symptomen (Bandmann e.a. 2015), kan ze ook vermoed worden bij atypische neurologische klachten zoals spierkrampen en myopathie (Rosen e.a. 2013). Adolescenten kunnen zich ook melden met neuropsychiatrische symptomen.

De neurologische symptomen treden voornamelijk op rond de leeftijd van 20-30 jaar. Dysartrie is het meest voorkomende symptoom en komt voor bij ongeveer 90% van de patiënten. Deze is dikwijls gecombineerd met trage tongbewegingen en orofaciale dyskinesieën (Bandmann e.a. 2015). De aanwezigheid van dysartrie in combinatie met de karakteristieke *wing-beating tremor* suggereert de aanwezigheid van de ziekte van Wilson. Deze tremor komt in de praktijk echter minder voor dan andere vormen zoals een rust-, actie- of intentietremor (Dalvi 2014).

Dystonie is aanwezig bij minstens een derde van de patiënten met een neurologische presentatie en kan veralgemeend, segmentaal of focaal voorkomen (Svetel e.a. 2001). Hiernaast kunnen ook andere neurologische kenmerken voorkomen zoals parkinsonisme (hypomimie, een schuifelende gang en bradykinesie), piramidale symptomen, epileptische insulten en chorea. De aanwezigheid van sensorische achteruitgang maakt de diagnose van de ziekte van Wilson eerder onwaarschijnlijk. De meeste patiënten zullen zich melden met een combinatie van de beschreven symptomen (Bandmann e.a. 2015).

Psychiatrische symptomen

In de literatuur is een aantal reviews verschenen die de psychiatrische symptomen bij volwassenen met de ziekte van Wilson beschrijven (Akil & Brewer 1995; Brewer 2005; Dalvi 2014; Zimbreaan & Schilsky 2014). Een derde van de patiënten met de ziekte van Wilson kan zich melden met psychiatrische symptomen en het is niet ongevoel dat bij deze groep van patiënten ten onrechte een louter psychiatrische aandoening wordt gediagnosticeerd (Dalvi 2014). Bij volwassenen zijn de meest voorkomende psychiatrische symptomen depressie, roekeloos gedrag, cognitieve achteruitgang en prikkelbaarheid (Denning & Berrios 1990).

Specifiek voor minderjarigen vonden we een overzichtartikel over de psychiatrische klachten van kinderen en jongeren met de ziekte van Wilson (Millard e.a. 2015). Ze

beschrijven als voornaamste psychiatrische klacht bij kinderen en jongeren een verandering in de persoonlijkheid met voornamelijk gedragsproblemen (agressie en prikkelbaarheid), affectieve symptomen (depressie), en sociale isolatie. Een achteruitgang in het functioneren op school werd ook gezien. Psychoses, manische episodes, een obsessieve-compulsieve stoornis en katatonie werden gerapporteerd, maar waren tamelijk zeldzaam (Millard e.a. 2015).

Diagnostische richtlijnen

Kenmerkend voor de ziekte van Wilson is de combinatie van de aanwezigheid van een ring van Kayser-Fleischer en een verlaagde serumconcentratie ceruloplasmine (< 100 mg/l). Een ring van Kayser-Fleischer betreft koperdeposities in de membraan van Descemet in de cornea die aanwezig zijn bij 95% van de patiënten met neurologische symptomen en bij de helft van de patiënten zonder neurologische symptomen (Ala e.a. 2007; EASL 2012).

Bijkomende testen die de diagnose ondersteunen, zijn de aanwezigheid van een lage serumkoperwaarde, verhoogde leverenzymen, aminoacidurie en hemolytische anemie. Een 24-uursbepaling van koper in de urine is ook een makkelijke en diagnostisch belangrijke test. Hiernaast kan ook een penicillamine-challengetest uitgevoerd worden, maar deze is enkel gevalideerd bij pediatrie patiënten. Hierbij dient men na een uitgangsmeting van de 24-uursurine 2 x 500 mg penicillamine toe met een interval van 12 h. Een veelvoud in de koperexcretie bij de tweede 24-uursurine is zeer suggestief voor de ziekte van Wilson. Een leverbiopt is zelden nodig en wordt enkel genomen bij twijfelachtige resultaten (Bandmann e.a. 2015).

CONCLUSIE

Het stellen van de diagnose van de ziekte van Wilson bij een kind/jongere die op het spreekuur gezien wordt wegens psychiatrische symptomen is niet vanzelfsprekend. Late herkenning kan echter leiden tot een vertraging in behandeling met irreversibele schade tot gevolg. De door ons beschreven casus toont het belang van de noodzaak van verder onderzoek bij het samen voorkomen van psychiatrische klachten in combinatie met somatische en neurologische symptomen. De ziekte van Wilson moet men overwegen bij iedere jongere bij wie een verandering in persoonlijkheid of een achteruitgang in functioneren op school samengaat met een geschiedenis van onverklaarbare jeuk, verhoogde bloedingsneiging, onverklaarbare dysartrie of speekselvloed.

LITERATUUR

- Akil M, Brewer GJ. Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's disease. *Adv Neurol* 1995; 65: 171-8.
- Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky M. Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369: 397-408.
- Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol* 2015; 14: 103-13.
- Brewer GJ. Behavioral abnormalities in Wilson's disease. *Adv Neurol* 2005; 96: 262-74.
- Dalvi A. Wilson's disease: neurological and psychiatric manifestations. *Dis Mon* 2014; 60: 460-4.
- Denning TR, Berrios GE. Wilson's disease: a longitudinal study of psychiatric symptoms. *Biol Psychiatry* 1990; 28: 255-65.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's Disease. *J Hepatol* 2012; 56: 671-85.
- Millard H, Zimbrea P, Martin A. Delay in diagnosis of Wilson's disease in children with insidious psychiatric symptoms: a case report and review of the literature. *Psychosomatics* 2015; 56: 700-5.
- Prashanth LK, Sinha S, Taly AB, Vasudev MK. Do MRI features distinguish Wilson's disease from other early onset extrapyramidal disorders? An analysis of 100 cases. *Mov Disord* 2010; 25: 672-8.
- Rosen JM, Kuntz N, Melin-Aldana H, Bass LM. Spasmodic muscle cramps and weakness as presenting symptoms in Wilson disease. *Pediatrics* 2013; 132: 1039-42.
- Svetel M, Kozic D, Stefanova E, Semnic R, Dragasevic N, Kostic VS. Dystonia in Wilson's disease. *Mov Disord* 2001; 16: 719-23.
- Zimbrea PC, Schilsky ML. Psychiatric aspects of Wilson disease: a review. *Gen Hosp Psychiatry* 2014; 36: 53-62.

SUMMARY

Oppositional behavior in a 14-year-old boy as a first clinical symptom of Wilson's disease

M. DE MEULENAERE, J. DE MEULENAERE

A 14-year-old boy was referred to the child and adolescent psychiatry department due to an increase in oppositional behavior. The psychiatric history revealed that he was also suffering from dysarthria, excessive salivation and a decline in academic performance. Extensive diagnostic testing led to the diagnosis of Wilson's disease. The timely administration of appropriate treatment necessitates early recognition of the psychiatric symptoms associated with Wilson's disease.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)11, 786-789

KEY WORDS adolescents, oppositional behavior, Wilson's disease