

# Depressie als eerste symptoom van de ziekte van Wilson

J.P. SMIT, J. DE GRAAF, T. TJABBES, J. KLOEK

**SAMENVATTING** Een patiënt die zich met een depressief beeld presenteerde, bleek de ziekte van Wilson te hebben, met als eerste verschijnsel depressie. Het optreden van extrapiramidale verschijnselen bij deze depressie gaf richting aan het diagnostische traject. Deze gevalbeschrijving illustreert dat depressie een multifactorieel bepaalde aandoening is. Bij diagnostiek en behandeling moet men gespist zijn op het mogelijk bestaan van onderliggende, soms goed behandelbare aandoeningen als de ziekte van Wilson.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 46(2004)4, 255-258]

**TREFWOORDEN** depressie, ziekte van Wilson

## GEVALSBESCHRIJVING

Een 21-jarige man werd naar de polikliniek psychiatrie verwezen wegens een sinds ruim een maand bestaand depressief beeld dat zich onder meer kenmerkte door suïcidegedachten en initiatiefloosheid. Hij vertelde dat hij sinds enkele maanden slechter was gaan slapen. Zijn eetlust en initiatief waren afgenomen, zijn stemming was somber. Hij kon 's ochtends niet goed opstaan en moest soms kokhalzen. Er was sprake van concentratiestoornissen en suïcidegedachten zonder concrete plannen. Hij isoleerde zich en was een paar kilogram afgevallen. Tevens klaagde hij over een bandgevoel om het hoofd en een gespannen gevoel in de kaken. De patiënt vroeg zich af of hij wel geschikt was voor de studie die hij volgde. Wegens deze klachten raadpleegde hij zijn huisarts die een behandeling met fluoxetine instelde, vooralsnog zonder tevredenstellend resultaat. De psychiatrische voorgeschiedenis was blanco. Er was geen sprake van drugs- of alcoholmisbruik of afhankelijkheid. Bij psychiatrisch onderzoek werd een co-operatieve jongeman gezien. Er waren geen mani-

feste denk- of waarnemingsstoornissen. De stemming was somber en het affect vlak. Tevens was er sprake van slecht articuleren, weinig mimiek, snelle vermoeidheid en een onduidelijk handschrift dat volgens patiënt in betrekkelijk korte tijd aanzienlijk verslechterd was. De patiënt reageerde traag op vragen. Uit algemeen laboratoriumonderzoek bleken een verhoogd gamma-GT (292 U/l, normaal < 30 U/l) en een verhoogd alanine-aminotransferase (ALAT) (37 U/l, normaal < 30 U/l). In verband hiermee werd de fluoxetine gestaakt. De leverenzymwaarden verbeterden hierna echter niet. In verband met de dysartrie, die bij het tweede bezoek toegenomen bleek te zijn, werd de patiënt in overleg met de huisarts verwezen naar de neuroloog.

In aanvulling op de bovenvermelde anamnese leverde de neurologische anamnese op dat patiënt sinds enkele maanden in toenemende mate houterig bewoog, wat vooral bij het golfen problemen opleverde. Na het staken van de fluoxetine zouden deze klachten enigszins zijn afgenomen. Bij neurologisch onderzoek werd een normaal geproportioneerde man gezien met een

matte gelaatsuitdrukking en verminderde lidslag. De spraak was binnensmonds en slecht gearticuleerd, waarbij de indruk bestond dat hij bij het spreken de kaken opeengeklemd hield. Desgevraagd waren echter een normale mondopening en -sluiting mogelijk. Er waren geen aanwijzingen voor rigiditeit, tandradfenomeen, tremor, choreoathetose, dystonie of ataxie. De problemen met het handschrift konden door een schrijfproef worden bevestigd. Gezien de tijdsrelatie tussen de klachten en medicatie werd de mogelijkheid van een bijwerking van fluoxetine overwogen. Tevens werd aanvullend laboratoriumonderzoek, inclusief ceruloplasminegehaltebepaling verricht. Het ceruloplasminegehalte in het serum bedroeg 0,20 g/l en bij herhaalde bepaling 0,15 g/l (normaal 0,20-0,40 g/l). De wegens de persisterende leverfunctiestoornissen geconsulteerde internist vond bij lichamelijk onderzoek geen afwijkingen, met name geen leversymptomen. De echo van de bovenbuik liet een onregelmatig patroon van de lever zien, mogelijk passend bij een beginnende cirrose. De milt had nog juist normale afmetingen.

Bij nader laboratoriumonderzoek werden de volgende afwijkingen gevonden: trombocyten  $98 \times 10^9/l$ ; leucocyten 4,1 en  $2,1 \times 10^9/l$ . Enkele leverenzymen waren verhoogd: AF 143 E/l; gamma-GT 275 E/l; aspartaat-aminotransferase (ASAT) 35 E/l; ALAT 34 E/l. De APTT (geactiveerde partiële tromboplastintijd) was licht verlengd: 40 sec. (normaal < 36 sec.). Op grond van deze afwijkingen werd een leverbiopsie verricht die het beeld liet zien van levercirrose met aanwijzingen voor nodulaire bouw. De oogarts vond bij zijn onderzoek Kayser-Fleischer-ringen in de cornea, wijzend op een koperstapeling. Bij nader onderzoek bleek de koperuitscheiding in de urine verhoogd te zijn: 8,9 Umol/etmaal (normaal < 1,1 Umol/etmaal). Op grond van het klinisch beeld in combinatie met de gevonden Kayser-Fleischer-ringen, het verlaagde ceruloplasminegehalte, de verhoogde koperuitscheiding en de levercirrose, werd de diagnose ziekte van Wilson (hepatolenticulaire degeneratie) gesteld.

In verband met het controleren van de in te

zetten therapie werd nog een aantal hulponderzoeken verricht. MRI-onderzoek van de hersenen toonde bij de T<sub>2</sub>-gewogen opname een verhoogde signaalintensiteit in het achterste deel van de nucleus caudatus, het putamen, en ook diffuus in de pons en het mesencephalon. PET-onderzoek van de hersenen toonde een egale FDG-opname (fluorodeoxyglucose) in de cortex en de thalamus beiderzijds. Er was een opvallend verlaagde FDG-opname in het corpus striatum, links meer uitgesproken dan rechts, en ook een laagnormale opname in het cerebellum. Dit wijst op een verminderd glucosemetabolisme in het striatum en past bij de ziekte van Wilson. Familieonderzoek leverde op dat beide ouders en de twee jongere broers van patiënt een normaal ceruloplasminegehalte hadden. Bij neuropsychologisch onderzoek werd vastgesteld dat de intelligentie van patiënt op een hoog niveau lag. Dit kwam ongeveer overeen met wat op basis van zijn opleiding verwacht mocht worden. Op geheugentaken scoorde hij over het algemeen redelijk tot goed. Met het onthouden van complexe, verbale informatie had hij echter wat moeite. Ook leek de informatie, die hij opnam, niet zo lang te blijven hangen. De patiënt was in staat om zeer vlot en nauwkeurig te werken. Het tempo dat hij hanteerde, was zeer constant. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor een verhoogde afleidbaarheid. De ruimtelijke functies waren in orde, evenals de taal functies. Het onderzoek wees er verder op, dat patiënt onzeker was geworden over zijn functioneren en zijn toekomst en dat een sociaal isolement dreigde. Beide fenomenen hingen vooral samen met zijn sterk verslechterende spraak.

Patiënt werd medicamenteus behandeld met penicillamine 250 mg 4 dd en pyridoxine 50 mg 1 dd. Later werd zinksulfaat 400 mg 2 dd en vitamine E 50 mg 1 dd toegevoegd. Na het starten van deze medicatie deed zich de in de literatuur beschreven tijdelijke verslechtering van de neuropsychiatrische verschijnselen gelukkig niet voor (Walshe & Yealand 1993). De patiënt werd om de 3 maanden neurologisch gecontroleerd. Vanwege het belang van handschriftstoornissen bij de ziekte van Wil-

son (Hermann e.a. 2002) werd daarbij steeds een schrijfproef verricht. Na ongeveer 7 maanden behandeling tekende zich een geringe verbetering van het handschrift af die 1 jaar na het starten van de therapie duidelijk doorzette. De spraakmodulatie en gelaatsmotoriek verbeterden ondanks logopedische begeleiding slechts in lichte mate, wat het zelfvertrouwen niet ten goede kwam. Wel putte hij plezier uit zijn verbeterde prestaties op de golfbaan, die berustten op het minder houterig worden van de motoriek. De behandeling bestond uit gedragstherapie, waarbij hij met succes gestimuleerd werd zijn isolement te doorbreken. Tevens werd het antidepressivum venlafaxine voorgeschreven. De depressie klaarde snel op. Herhaling van het MRI-onderzoek van de hersenen 9 maanden na het starten van de behandeling toonde een onveranderd beeld. Herhaling van het MRI-onderzoek van de hersenen na 2 jaar behandeling toonde echter een sterke afname van de gebieden met afwijkende signaalintensiteit in de pons en de basale ganglia. Bij herhaling van het neuropsychologisch onderzoek na 1 jaar behandeling bleken de testcores gelijk gebleven of iets verbeterd. Patiënt was minder onzeker geworden en van een dreigend isolement was geen sprake meer. Herhaling van de cerebrale PET-scan 1 jaar na het starten van de therapie toonde onveranderde opnamedefecten in het striatum. De corticale FDG-opname was vergeleken met de het vorige onderzoek globaal toegenomen, wijzend op een veranderde balans tussen corticale en subcorticale structuren.

#### BESPREKING

De ziekte van Wilson, ook bekend als hepatolenticulaire degeneratie, is een zeldzame autosomaal recessief erfelijke ziekte die zich kenmerkt door excessieve stapeling van koper, met name in de lever, nieren, hersenen en cornea. De klinische verschijnselen kunnen zeer uiteenlopend zijn. Bij ongeveer 40% van de patiënten zijn leverfunctiestoornissen de eerste manifestatie van de ziekte. Een ongeveer even groot percentage debuteert met neurologische fenomenen, een restgroep van on-

geveer 20% begint met hematologische, psychiatrische, renale of skeletafwijkingen (Oder e.a. 1991; Scheinberg & Sternlieb 1984). In een retrospectief onderzoek was 20% van de patiënten met de ziekte van Wilson vooraf gezien door een psychiater. Bij 20-30% was sprake van depressiviteit (Dening & Berios 1989). Ferenci (1999) schreef dat bij ongeveer één derde van de patiënten psychiatrische symptomen de eerste verschijnselen zijn. Akil e.a. (1991) beschreven dit bij 65%, waarbij als eerste psychiatrische symptomen werden genoemd: agressie (45%), depressie (23%), verminderde werk- en schoolprestaties, psychosen en seksueel exhibitionisme.

De diagnose is bij de ziekte van Wilson niet altijd eenvoudig te stellen, temeer omdat Kayser-Fleischer-ringen, afwijkend ceruloplasminegehalte of koperstapeling in de lever kunnen ontbreken (Gow e.a. 2000). Een delay van 16 maanden tot 2 jaar bij het stellen van de diagnose is beschreven (Walshe & Yealland 1992). Antipsychotica en antidepressiva kunnen door hun parkinsonistische bijwerkingen de eerste neurologische manifestaties van de ziekte van Wilson maskeren. (Steur 1993)

#### CONCLUSIE

Een depressie kan worden veroorzaakt door de ziekte van Wilson en kan zelfs het eerste verschijnsel van deze ziekte zijn. Gerichte diagnostiek naar de ziekte van Wilson is vooral aangewezen als er naast de depressie sprake is van extrapiramidale verschijnselen, onverklaarde leverziekte, een erfelijke belasting met onbegrepen leverziekte of neurologische aandoeningen, of bloedverwantschap van de ouders onderling. Vroege herkenning en behandeling is essentieel, maar niet altijd eenvoudig. Een aantal in de psychiatrie toegepaste middelen kan als bijwerking extrapiramidale stoornissen veroorzaken. Het verdient echter aanbeveling het optreden van extrapiramidale verschijnselen bij medicatiegebruikende psychiatrische patiënten niet al te snel aan dat medicament toe te schrijven, maar alert te blijven op het mogelijk be-

## staan van andere onderliggende aandoeningen, zoals de ziekte van Wilson.

### LITERATUUR

- Akil, M., Schwartz, J.A., Dutchak, D., e.a. (1991). The psychiatric presentations of Wilson's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 3, 377-382.
- Dening, T.R. & Berios, G.E. (1989). Wilson's disease, psychiatric symptoms in 195 cases. *Archives of General Psychiatry*, 46, 1126-1134.
- Ferenci, P. (1999). Wilson's disease. *Italian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 31, 416-425.
- Gow, P.J., Smallwood, R.A., Angus, P.W., e.a. (2000). Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut*, 46, 415-419.
- Hermann, W., Eggers, B., Barthel, H., e.a. (2002). Correlation between automated writing movements and striatal dopaminergic innervation in patients with Wilson's disease. *Journal of Neurology*, 249, 1082-1087.
- Houwen, R.H., van Hattem, J., & Hoogenraad, T.U. (1993). Wilson's disease. *Netherlands Journal of Medicine*, 43, 26-37.
- Oder, W., Grimm, G., Kollegger, H., e.a. (1991). Neurological and neuropsychiatric spectrum of Wilson's disease: a prospective study of 45 cases. *Journal of Neurology*, 238, 281-287.
- Scheinberg, I.H., & Sternlieb, I. (1984). *Wilson's Disease*. Philadelphia, PA: W.N. Saunders.
- Steur, E.N.H. (1993). Increase of Parkinson disability after fluoxetine medication. *Neurology*, 43, 211-213.

### SUMMARY

Depression as first symptom of Wilson's disease. A case study – J.P. Smit, J. de Graaf, T. Tjabbes, J. Kloek –

*In a patient presenting with depression, the depression turned out to be the first symptom of Wilson's disease. The diagnostic process was influenced by the presence of extrapyramidal signs. The case study demonstrates that depression is an affliction involving a multiplicity of factors. During diagnosis and treatment health professionals should be aware of the possibility that underlying the depression there may be another affliction such as Wilson's disease which sometimes responds well to treatment.*

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 46(2004)4, 255-258]

**KEY WORDS** depression, Wilson's disease

Walshe, J.M., & Yealland, M. (1993). Chelation treatment of neurological Wilson's disease. *The Quarterly Journal of Medicine*, 86, 197-204.

Walshe, J.M., & Yealland, M. (1992). Wilson's disease: the problem of delayed diagnoses. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 55, 692-696.

Wilson, S.A.K. (1912). Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain*, 34, 295-509.

### AUTEURS

J.P. SMIT is psychiater en werkzaam bij Isala klinieken, locatie Sophia, te Zwolle.

J. DE GRAAF is neuroloog en werkzaam bij Isala klinieken, locatie Sophia, te Zwolle.

T. TJABBES is internist en is inmiddels gepensioneerd.

J. KLOEK is klinisch psycholoog en werkzaam bij Isala klinieken, locatie Sophia, te Zwolle.

Correspondentieadres: J.P. Smit, Isala klinieken, locatie Sophia, Postbus 10400, 8000 GK Zwolle.

E-mailadres: j.p.smit@isala.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 27-10-2003.