

НЕВРОЛОШКИ МАНИФЕСТАЦИИ НА ВИЛСОНОВАТА БОЛЕСТ, ПАТОФИЗОЛОШКИ МЕХАНИЗМИ И И ТРЕТМАН

Гоце Калцев¹, Николина Тановска^{2,3}, Габриела Новотни^{2,3}, Иван Барбов^{1,2,3}

¹Национална Алијанса за Невромускулни заболувања и Невронаука, ГАНГЛИОН Скопје, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

²Универзитетска Клиника за Неврологија, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

³Медицински факултет, Св. Кирил и Методиј-Скопје, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

Medicus 2022, Vol. 27 (3): 347-353

АПСТРАКТ

Авторите ценат дека овој ревијален труд (преглед на достапна стручна литература) е од есенцијално значење како за пациентите, така и за медицинските лица, бидејќи досега недоволно е пишувано за невролошките манифестации на Вилсоновата болест (ВБ). Целта на овој труд е интеграција на досегашните знаења за невролошките манифестации на оваа болест, патофизиолошките механизми на настанување заедно со можните терапевтски опции. Нашата визија е оваа творба да биде основа за надоградба на знаењата на здравствените работници и на пациентите во однос на ова заболување.

Клучни зборови: Вилсонова болест, невролошки манифестации, терапија, патофизиолошки механизми

ВОВЕД

Вилсоновата болест (ВБ) претставува автосомно рецесивно заболување кое настанува поради хромозомска мутација на АТР7В генот кој ја кодира бакар-транспортната АТР-аза [1]. Овој транспортер посредува во излучувањето на бакар во жолчката и е од есенцијално значење за доставување на бакарот за понатамошна синтеза на церулоплазминот. Отсуството на овој транспортер доведува до акумулација на бакар во црниот дроб, мозокот и другите органи [2]. Преваленцата изнесува 1,7 пациенти на 100.000 жители [3]. Одредени студии сугерираат дека мажите и жените се подеднакво засегнати. Сепак, според резултатите од истражување кое вклучило 627 пациенти со ВБ, од пациентите кои биле симптоматски, мажите биле со поголема веројатност да развијат невропсихијатриско заболување за разлика од жените (75% vs 58%) [4].

Примарните манифестации на ова заболување се хепатални, невролошки и психијатриски [3]. Бакарот во мозокот главно се депонира во базалните ганглии, таламусот, малиот мозок и горниот дел од мозочното стебло [2]. Невролошките манифестации се јавуваат поради таложеење на бакарот во повеќе мозочни региони. Главните невролошки манифестации вклучуваат паркинсонизам, дистонија, тремор, хореоатетоза, дизартрија, атаксија и когнитивни потешкотии [3]. Засега патофизиолошкиот механизам во однос на секоја поединечна компонента не е целосно опишан во литературата.

Целта на овој труд е интеграција на досегашните знаења за невролошките манифестации на оваа болест, патофизиолошките механизми на нивно настанување заедно со можните терапевтски опции.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

PubMed and Google Scholar беа искористени како бази на податоци за пребарување на медицински публикации. Во комбинација со терминот Вилсонова болест беа искористени следниве клучни зборови: неврологија, неврорадиологија, МРИ, невропатогенеза, АТР7В, екстрапирамидални симптоми. Вкупно беа скенирани 403 трудови, од кои 14 беа искористени за овој ревијален труд.

Невропатологија

Патолошките мозочни промени може да биде широко распространети и може да се јават на таламусот, субталамичните јадра, мозочното стебло и фронталниот кортекс. Мозочна атрофија и зголемена вентрикуларна големина се основни невропатолошки карактеристики. Формирање на цисти во путаменот и фронталните лобуси е забележано во напредната фаза од болеста [5], а сунѓереста дегенерација на церебралниот кортекс и субкортикалната бела мозочна материја се забележува во фронталните лобуси [6]. Микроскопската евалуација на засегнатите области покажува губење на невроните, присуство на макрофаги кои содржат липиди, глиоза и реактивни астроцити познати како глија клетки тип 1, односно зголемени клетки со имунореактивни глијални фибрилари кисели протеини (ГФАП) и металотионеин, со хистохемиска позитивност за депозити на бакар [7].

Паркинсонизам

Паркинсонизмот е клинички синдром кој се манифестира со брадикинезија, постурална нестабилност, тремор во мирување и ригор. Се јавува кај 19-62% од болните со ВБ. Најчеста причина за овој синдром е идиопатската Паркинсонова болест. Сепак, мора да се земат предвид и други ентитети, како Паркинсон-плус синдроми (мулттипна системска атрофија, кортикобазална дегенерација и прогресивна супрануклеарна парализа) и секундарниот паркинсонизам (несакани ефекти од употреба на невролептици, метоклопрамид, трауматски повреди на мозокот) [8]. Кај ВБ, паркинсонизмот вклучува брадикинезија (забавени движења), постурална нестабилност, привлекување во одењето (завлекување на нозете по подлогата) со феномен на замрзнување (freezing) и хезитација. Ретки се случаите кога паркинсонизмот се јавува како изолирана невролошка манифестација. Обично дистрибуцијата на овие симптоми е симетрична и се разликува од типичната

асиметрична презентација кај Паркинсоновата болест [2].

Паркинсонизмот кај ВБ се јавува поради нигростријаталниот допаминергичен дефицит. Церебеларните симптоми и дисфагијата помагаат да се разликува паркинсонизмот при ВБ од Паркинсоновата болест [9]. За одбележување е дека паркинсонизмот кај пациентите со ВБ не реагира на третманот со леводопа [9]. Препаратот на леводопа делува главно на пресинаптичките рецептори. Кај ВБ постои оштетување на пресинаптичките и постсинаптичките допамински рецептори. Токму овој факт може да го објасни изостанокот на одговор при тераписки обид со леводопа кај ВБ [10].

Атаксија

Атаксијата се јавува како резултат на дисфункција на малиот мозок и церебеларните патишта. Рамнотежата и координацијата се контролирани од страна на базалните ганглии, малиот мозок, церебралниот кортекс, периферниот моторен систем и сензорните патишта. Дисфункција на било кој дел од овој интегриран систем може да доведе до атаксија [16].

Кај ВБ нивоата на бакар се зголемуваат неселективно во сите мозочни региони. Според резултатите и наодите од неколку студии, истакнато е дека постои поврзаност помеѓу треморот и атаксијата со лезиите на globus pallidus. Овие сознанија се од суштинско значење, бидејќи се смета дека длабоката демиелинизација настанува како резултат на токсичноста на бакарот. Демиелинизацијата и оштетувањето на церебеларните патишта придонесуваат за развивање на патофизиолошкиот механизам одговорен за овој симптом [13, 14]. Од друга страна пак, други истражувања ги поврзуваат лезиите во мозочното стебло, малиот мозок и церебралниот кортекс видливи на магнетна резонанца со атаксијата. T2 хипоинтензитет на ниво на cerebellar dentate nucleus на магнетна резонанца (МРИ) е карактеристичен наод, заедно со церебеларната атрофија [15].

Тремор

Треморот претставува инцијална манифестација кај 22-55% од пациентите со невролошка манифестација на ВБ. Треморот се дефинира како неволно, ритмичко, осцилаторно движење на дел од телото. Кај хепатолентиккуларната дегенерација и други невролошки заболувања, патолошкиот тремор е обично упорен и видлив. Повеќето имаат фреквенција

од 4-8 херци (Hz) со променлива амплитуда [17]. Обично започнува на еден од екстремитетите, за да потоа се прошири на целото тело. Високиот проксимален тремор со висока амплитуда или уште попознат како движење на крила е карактеристичен симптом на ова заболување. Кинетскиот тремор, или пак треморот при движење се јавува поради таложење на бакар главно во малиот мозок. Често се акумулира во вермисот и хемисферите, предизвикувајќи атаксично одење, дисдијадохокинеза и компромитирани фини движења на рацете. Треморот започнува во дисталниот дел од екстремитетите еднострано. Како што болеста напредува, главата, нозете и целото тело се засегнати [18]; ова е во согласност со тоа што дисталните мускули се координирани од средната зона на хемисферите на малиот мозок во непосредна близина на вермисот. Бакарот се акумулира во поголеми количини и влијае на вермисовиот кортекс. Ова влијание ја компромитира координацијата и движењата на вратот, рамената, градниот кош, стомакот и колковите. При невровизуелизација, обично има хипоинтензитети во овие споменати структури, придружени со церебеларна атрофија во подоцнежните фази на болеста [10].

Според резултатите од едно истражување, постои асоцијација помеѓу треморот и церебеларната атрофија, како и атаксијата со лезии во мозочното стебло, малиот мозок и церебралниот кортекс [20]. Истражувањето исто така покажало дека пациентите кои имале помеѓу 11 и 20 години кога започнала болеста имале поголем ризик од формирање на лезии на таламусот. Спротивно на тоа, кај пациентите каде што болеста започнала помеѓу 21 и 31 година од животот, биле очекувани церебеларни лезии [20].

Дистонија

Дистонија претставува невролошка состојба која се карактеризира со неволни постојани или интермитентни мускулни контракции кои предизвикуваат повторливи движења и бизарни положби. Се јавува кај 11-65% од пациентите со ВБ [21]. Се манифестира како фокална, сегментална, мултифокална или генерализирана форма. Фокалната манифестација вклучува тортиколис, блефароспазам и *risus sardonicus* [2]. Генерализираната манифестација е најкарактеристичната презентација асоцирана со абнормален израз на лицето поради фокална дистонија на мимичната мускулатура [2]. Исто така, фокалната дистонија на гласните жици и мускулите

за артикулација и голтање, може да предизвикаат дисфонија, дизартрија и дисфагија. Во раната фаза на болеста, дистонијата е еднострана. Како што болеста напредува, таа станува билатерална и често генерализирана [3]. Интересно е што дистонијата е во корелација со абнормалности во структурите на путаменот [3]. Оштетувањето на базалните ганглии, при што таламокортикалните моторни системи не успеваат да генерираат инхибиторен сигнал во кортикалните неврони доведува до прекумерна активност на директниот пат на базалните ганглии [22, 23].

Хореоатетоза

Хореа се јавува кај 6-16% од пациентите кои имаат невролошки симптоми.

Се карактеризира со нагли, неконтролирани движења, делумно намерни (почнуваат како намерни), обично во дисталните екстремитети, но исто така може да ги зафатат и проксималните делови на екстремитети, лицето и трупот. Од друга страна, се јавува и атетоза, односно бавни, некоординирани, несмасни движења, во вид на извртувања кои ги вклучуваат дисталните делови на екстремитети и другите делови од телото. Терминот хореоатетозата се користи кога типичните хореаични движења коегзистираат со атетозата. Заедно предизвикуваат хореоатетоза, или хореодистонија (ако се комбинираат со дистонични положби [12]. Базалните ганглии се главните структури вклучени во патофизиологија на овие симптоми [24, 25]. Високите нивоа на бакар ја нарушуваат хематоенцефалната бариера и се таложат во стриатумот, *globus pallidus*, *locus coeruleus*, супстанција нигра и церебеларниот кортекс [26]. Бакарот предизвикува оксидативно оштетување од слободните радикали и липидната пероксидација, при што доаѓа до развивање на некроза, загуба на невроните и екстензивна глиоза [27]. Магнетната резонанца е дијагностичка и прогностичка алатка која ги идентификува структурните промени, особено на ниво на базалните ганглии, таламусот и мозочното стебло.

Когнитивни оштетувања

Регистрирани се когнитивни промени кај ВБ презентирани со фронтален синдром и субкортикална деменција. Фронталниот синдром е резултат на дегенеративни промени на фронталниот лобус што доведува до проблеми во однесувањето [28]. Главни карактеристики на истиот се нарушување

на социјалната проценка, импулсивност, промискуитетност, апатија, намалено внимание, егзекутивна дисфункција со потешкотии во планирање и донесување одлуки, како и емоционална инконтинција. Истовремено, субкортикалната деменција се карактеризира со промени во расположението и забавеност на мислата и мнестички потешкотии [29]. Честопати може да се манифестира како комбинација на синдром на фронтален лобус и субкортикална деменција [4, 13]. Главните патолошки промени на мозокот се поради таложето на бакар. Круцијални промени кои се откриваат на клеточно ниво при когнитивни оштетувања се хипертрофија на астроцитите, церебрален едем, цистични промени и демиелинизација. Во однос на промените кои се гледаат на МР, лезиите имаат тенденција да бидат симетрични и билатерални [20]. Лезиите во кортексот се почести во фронталниот лобус. Важно е да се напомене дека засегнати се и сивата и белата мозочна маса. Лезиите во базалните ганглии, средниот мозок и понсот може да придонесат во развојот на субкортикалната деменција [20].

Дизартрија

Дизартрија е моторно нарушување на говорот кое се карактеризира со нејасен, бавен, слаб и некоординиран говор. Се јавува кај 43% од сите пациенти со Вилсонова болест како резултат на одредена состојба што ги оштетува моторните структури за контрола на говорот, вклучувајќи лезии на долниот моторен неврон на кранијалните нерви (IX, X и XII), церебелумот или базалните ганглии. Постојат повеќе форми и тоа: мешана форма; атаксична (со инволвирање на церебеларни структури и церебеларни симптоми); дистонична (хиперкинетска); хипокинетска (паркинсонова); спастична (псеудобулбарна). Сите компоненти на говорниот механизам може да бидат засегнати на различни начини, поврзани со артикулацијата, фонацијата, дишењето и резонанцата [30].

Епилептични напади

Се јавуваат кај 6-8% од пациентите. Ретко претставуваат иницијална манифестација. Според резултатите добиени од истражување во кое биле вклучени 110 пациенти со ВБ со невролошка манифестација, покажано е дека кај 16 пациенти (14,5%) се јавиле напади; 68,7% од тие пациенти имале парцијални напади, а останатите 31,3% генерализирани напади

[31]. На седум пациенти им бил потребен еден антиепилептичен лек за контрола на нападите; на други седум пациенти им биле потребни два; а на два пациенти им беа потребни три лекови за контрола на нападите. Просечните нивоа на бакар биле повисоки кај пациенти со напади, наспроти пациентите без напади [31]. Биле откриени кортикални, субкортикални и церебеларни лезии на МР, многу почесто кај пациентите со напади отколку кај пациентите без нив. Се претпоставува дека според патофизиолошкиот механизам епилептичните напади кај ВБ може да се појават поради директната токсичност на бакарот кој доведува до инхибиција на мембранската АТФ-аза [32]. Присуството на бакар генерира оксидативен стрес, кој ослободува глутамат и проинфламаторни цитокини [31]. Поради значителниот број на лезии пронајдени кај пациенти со напади при ВБ, не може да се наведе одреден регион одговорен за нападите. Важно е да се напомене дека МР наодите при лезии во фронталниот лобус се најчести наоди кај овие пациенти [31].

Вилсонова болест	
Невролошки симптом	Карактеристики
Паркинсонизам	клинички синдром кој се манифестира со брадикинезија, ригидност, тремор во мирување, заедно со постурална нестабилност
Атаксија	атаксично одење интенционален тремор дисидијадохокинеза нарушена координација на фините движења на рацете атаксичен говор
Тремор	најкарактеристичниот невролошки симптом кај 53% од пациентите како прв невролошки симптом прво ги зафаќа горните екстремитети како унилатерален или билатерален асиметричен тремор
Дистонија	вклучува повеќе делови од телото најрефракторен невролошки симптом најчеста презентација на дистонијата е преку абнормален израз на лицето (фокална дистонија на мимичната мускулатура)
Хореоатетоза	нагли, неконтролирани движења, делумно намерни, обично во дисталните екстремитети, но исто така може да ги зафатат и проксималните делови на екстремитети, лицето и трупот (хореа) бавни, некоординирани, несмасни движења, во вид на извртувања кои ги вклучуваат дисталните делови од екстремитети и другите делови од телото, како што е лицето (атетоза)
Когнитивни нарушувања	фронтален синдром субкортикална деменција
Дизартрија	атаксична дистонична хипокинетска спастична
Епилептични напади	парцијални генерализирани

Табела 1. Приказ на невролошката манифестација на Вилсоновата болест

Третман на невролошките манифестации на Вилсоновата болест

Слободниот бакар е токсичен за разлика од бакарот кој е врзан за церулоплазминот или металотионеинот, па оттаму целта на третманот е да се намали количината на токсичната форма на бакарот. Достапните фармаколошки опции вклучуваат пенициламин, триентин и цинк ацетат [33].

Поради можноста од влошување на состојбата кај пациентите што се третираат со пенициламин, се препорачува употреба на други агенси како почетен третман на ВБ со преобладавајќа невролошка симптоматологија. Механизмот на овој феномен се должи на пренесувањето на бакар од црниот дроб до крвта, а потоа и до мозокот, со што што се зголемува можноста од влошување на невролошките симптоми. Пациентот треба внимателно да се следи за појава на токсични ефекти, вклучително на коскената срцевина и бубрезите. Акутна реакција на хиперсензитивност се јавува кај приближно 25% од пациентите [34].

Триентинот е хелатор кој како пенициламинот промовира уринарна екскреција на бакар. Обично се дава 1 час пред или 2 часа после јадење. Додека пациентот е на терапија со триентин, зголемена е уринарната екскреција на бакар. Врзаниот бакар со церулоплазминот е исто така корисна мерка за следење на ефикасноста на триентинот. За пациентите кои се лекуваат со триентин, процентот со влошени невролошки симптоми е значително помал од оние третирани со пенициламин, па затоа се препорачува

како прв избор на лек при доминантни невролошки манифестации [35, 36]. Една од ветувачките форми претставува триентин дихидрохлоридот каде според резултатите од спроведена студија, поголемиот број од пациентите покажале подобрување или стабилизирање на нивните симптоми. Сепак истата студија го наведува и фактот дека адхерентноста кон третманот претставува еден од клучните фактори за успех на третманот [37].

Терапијата со цинк ацетат успешно се користи како превентивна терапија кај пресимптоматските пациенти и како иницијален третман за невролошка Вилсонова болест. Цинкот ја стимулира продукцијата на металотионеинот од цревните клетки кој се врзува за бакарот од цревата и за ендогено излучениот бакар во плунката и гастричните секрети. Ефектот на терапијата со цинк се постигнува преку блокада на апсорпција на цинкот во цревата. Кај приближно 10% од пациентите било регистрирано гадење при започнување на терапијата со цинк. Усогласеноста на терапијата со цинкот може да се процени со мониторирање на целодневна екскреција на цинк во урината, која треба да биде над 2 мг [38].

Пациентите кои се рефрактерни на терапија се со тенденција да имаат потешка невролошка симптоматологија, со позастапени дизартрија и дистонија. Треморот генерално повеќе реагира на третман отколку дистонијата и дизартријата.

Симптом	Лек	Референца	Ефект од третманот	Коментар
Паркинсонизам	Леводопа	(Hölscher et al., 2010) [39]	Умерен	Забележани се компликации при употреба на доза од 1250 мг. Привремено прекинување на третманот
	Амантадин	(Berio et al., 1973) [40]	Без ефект	-
Тремор (Есенцијален тремор)	Барбитурати	(Hölscher et al., 2010) [39]	Задоволителен	Дозите започнале со 25 мг пред спиење и постепено се зголемувале до 500 мг/ден (во две дози)
Тремор (Дистоничен тремор)	Антихолинергици / трихексифенидил	(Brewer et al., 1999) [41]	Делумен	Дозата се титрира според клиничкиот ефект или несакани реакции на лекот
Дистонија	Антихолинергици / трихексифенидил	Brewer et al., 1999) [41]	Делумен	Дозата се титрира според клиничкиот ефект или несакани реакции на лекот
	Баклофен	(Hölscher et al., 2010) [39]	Умерен	-
Хореа	Тетрабеназин	(Hölscher et al., 2010) [39]	Задоволителен	-

Табела 2. Клинички студии кои го опишуваат симптоматскиот третман на невролошките симптоми на Вилсонова болест

ЗАКЛУЧОЦИ

Добро е познато дека токсичноста на бакарот е главната причина одговорна за мозочната дегенерација забележана кај ВБ. Идентификацијата и третманот на пресимптоматска форма на ВБ може да го спречи развојот на симптомите. Оттаму произлегува и потребата за скрининг кај ризичните популации. Важна целна популација се браќата и сестрите на новодијагностицираниот пациент. Фундаменталниот проблем кај невролошката Вилсонова болест претставува дијагностичкото доцнење. Моментално достапните терапии имаат позитивно влијание врз исходот на невролошката форма на Вилсоновата болест, со огромни ограничувања. Фокусот на идните студии треба да биде насочен кон разграничување на оптималните терапевтски режими и подобрување на клиничкиот исход.

Conflict of interest: None

ЛИТЕРАТУРА

- Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369:397-408.
- Członkowska A, Litwin T, Dusek P, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4:1-20.
- Lorincz MT: Neurologic Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1184:173-87.
- Lorente-Arencibia P, García-Villarreal L, González-Montelongo R, et al. Wilson Disease Prevalence: Discrepancy Between Clinical Records, Registries and Mutation Carrier Frequency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022; 74:192.
- Poujois A, Mikol J, Woimant F. Wilson disease: brain pathology. *Handb Clin Neurol* 2017;142:77-89.
- Nishimuta M, Masui K, Yamamoto T, et al. Copper deposition in oligodendroglial cells in an autopsied case of hepatolenticular degeneration. *Neuropathology* 2018;38(3):321-328.
- Ozturk M, Karacelebi E, Gungor K, Coskun S, Boysan E. Evaluation of oxidative events and copper accumulation in oral tissues of patients with Wilson's disease: three case report. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(4):3943-3945.
- Keener AM, Bordelon YM. Parkinsonism. *Semin Neurol* 2016; 36:330-4.
- Gasca-Salas C, Alonso A, González-Redondo R, Obeso JA. Coexisting Parkinson's and Wilson's disease: chance or connection?. *Can J Neurol Sci* 2017; 44:215-8.
- Barthel H, Hermann W, Kluge R, Hesse S, Collingridge DR, Wagner A, Sabri O. Concordant pre- and postsynaptic deficits of dopaminergic neurotransmission in neurologic Wilson disease. *Am J Neuroradiol* 2003; 24:234-238.
- Dusek P, Litwin T, Członkowska A. Neurologic impairment in Wilson disease. *Ann Transl Med* 2019;7(Suppl 2):S64.
- Ranavolo A, Serrao M, Varrecchia T, et al. The working life of people with degenerative cerebellar ataxia. *Cerebellum* 2019; 18:910-21.
- Scheiber IF, Brůha R, Dušek P. Chapter 5 - Pathogenesis of Wilson disease . *Handbook of Clinical Neurology.* Hettts S, Cooke D (ed): Elsevier, Amsterdam, Netherlands 2017; 142:43-55.
- Członkowska A, Litwin T, Chabik G: Chapter 10 - Wilson disease: neurologic features. *Handbook of Clinical Neurology.* Członkowska A, Schilsky ML (ed): Elsevier, Amsterdam, Netherlands 2017; 1016:978-80.
- Zhong W, Huang Z, Tang X. A study of brain MRI characteristics and clinical features in 76 cases of Wilson's disease. *J Clin Neurosci* 2019; 59:167-74.
- Akbar U, Ashizawa T. Ataxia. *Neurol Clin* 2015; 33:225-248.
- Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, et al. Consensus statement on the classification of tremors from the task force on the classification of tremors from the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord* 2018; 33:75-87.
- Kitzberger R, Madl C, Ferenci P. Wilson disease. *Metab Brain Dis* 2005;20(4):295-302.
- Helmich RC, Toni I, Deuschl G, Bloem BR. The pathophysiology of essential tremor and Parkinson's tremor. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13:378.
- Kim TJ, Kim IO, Kim WS, et al. MR imaging of the brain in Wilson disease of childhood: findings before and after treatment with clinical correlation. *Am J Neuroradiol* 2006; 27:1373-1378.
- Steeves TD, Day L, Dykeman J, et al. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2012; 27:1789-96.
- Svetel M, Kozić D, Stefanova E, Semnic R, Dragašević N, Kostić VS. Dystonia in Wilson's disease. *Mov Disord* 2001; 16:719-23.
- Kaji R, Bhatia K, Graybiel AM. Pathogenesis of dystonia: is it of cerebellar or basal ganglia origin?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89:488-492.

24. Termsarasab P. Chorea. *Continuum (Minneapolis)* 2019; 25:1001-1035.
25. Krude H, Schütz B, Biebermann H, et al. Choreoathetosis, hypothyroidism, and pulmonary alterations due to human NKX2-1 haploinsufficiency. *J Clin Invest* 2002; 109:475-480.
26. Langner C, Denk H. Wilson disease. *Virchows Arch* 2004; 445:111-118.
27. Nikkhah A, Karimzadeh P, Taghdiri MM, Nasehi MM, Javadzadeh M, Khari E. Hyperkinetic movement disorders in children: a brief review. *Iran J Child Neurol* 2019; 13:7-16.
28. Fonseca LM, Yokomizo JE, Bottino CM, Fuentes D. Frontal lobe degeneration in adults with Down syndrome and Alzheimer's disease: a review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2016; 41:123-136.
29. Lang C, Müller D, Claus D, Druschky KF. Neuropsychological findings in treated Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 1990; 81:75-81.
30. Stacie P, Theodoros D, Finch E, Cardell E. Be clear: a new intensive speech treatment for adults with nonprogressive dysarthria. *Am J Speech Lang Pathol* 2016; 25:97-110.
31. Prashanth LK, Sinha S, Taly AB, Mahadevan, Vasudev MK, Shankar SK. Spectrum of epilepsy in Wilson's disease with electroencephalographic, MR imaging and pathological correlates. *J Neurol Sci* 2010; 291:44-51.
32. Kalita J, Misra UK, Kumar V, Parashar V. Predictors of seizure in Wilson disease: a clinico-radiological and biomarkers study. *Neurotoxicology* 2019; 71:87-92.
33. Li WJ, Chen C, You ZF, Yang RM, Wang XP. Current Drug Managements of Wilson's Disease: From West to East. *Curr Neuropharmacol* 2016; 14(4):322-325.
34. Yang, R.M. Update on decopper treatment in patients with hepatolenticular degeneration. *World Clin. Drugs (Chin)* 2010; 31(5):257-260.
35. Stremmel W, Weiskirchen R. Therapeutic strategies in Wilson disease: pathophysiology and mode of action. *Ann Transl Med* 2021; 9(8):732.
36. European Medicines Agency. Trientine tetrahydrochloride-CHMP assessment report Cuprior - procedure No. EMEA/H/C/004005/0000, (2017). Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cuprior-epar-public-assessment-report_en.pdf.
37. Woimant F, Debray D, Morvan E, Obadia MA, Poujois A. Efficacy and Safety of Two Salts of Trientine in the Treatment of Wilson's Disease. *J Clin Med* 2022; 11(14):3975.
38. Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology* 2011; 140:1189-1198. e1.
39. Hölscher S, Leinweber B, Heftner H, et al. Evaluation of the symptomatic treatment of residual neurological symptoms in Wilson disease. *Eur Neurol* 2010; 64(2):83-87.
40. Berio A, Vento R, Di Stefano A. Favorable results with an association of L-dopa and amantadine added to penicillamine in the treatment of Wilson's disease. *Minerva Pediatr* 1973; 25: 807-813.
41. Brewer G, Fink J, Hedera P. Diagnosis and treatment of Wilson's disease. *Semin Neurol* 1999; 3:261-269.