

**Korelacje pomiędzy zmianami w rezonansie
magnetycznym mózgu, a nasileniem zespołu
neurologicznego w chorobie Wilsona**

STRESZCZENIE:

Wprowadzenie i cel:

Choroba Wilsona (chW) należy do grupy chorób rzadkich, związanych z zaburzeniami metabolizmu miedzi i może być skutecznie leczona farmakologicznie. Ważne jest by rozpoznanie choroby i włączenie leczenia przeciwmiedziowego nastąpiły możliwie wcześnie. Badanie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) metodą rezonansu magnetycznego (RM) u pacjentów z chorobą Wilsona może być użytecznym narzędziem diagnostycznym zarówno w rozpoznaniu jak również w monitorowaniu leczenia.

Celami pracy były: 1) charakterystyka zmian w badaniach OUN metodą RM wykonanych u pacjentów z chorobą Wilsona przed wdrożeniem leczenia; 2) ocena związku lokalizacji uszkodzenia OUN z postacią choroby oraz objawami neurologicznymi; 3) ocena związku pomiędzy proponowaną półilościową skalą oceny RM a zaawansowaniem deficytów neurologicznych i niepełnosprawnością oznaczoną w skali Unified Wilson's Disease Rating Score (UWDRS) oraz 4) ocena korelacji pomiędzy zmianami w RM mózgu a nasileniem zespołu neurologicznego.

Materiał i metody:

Do analizy zakwalifikowano 100 chorych (52 kobiety i 48 mężczyzn) ze świeżo rozpoznaną chorobą Wilsona przed włączeniem leczenia przeciwmiedziowego, hospitalizowanych w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie od 01.06 2011 do 01.06.2016. Dane dotyczące stanu klinicznego chorych, metabolizmu miedzi oraz oceny niesprawności i deficytów neurologicznych z wykorzystaniem skali UWDRS pozyskano z elektronicznej bazy

danych Instytutu Psychiatrii i Neurologii obejmującą pacjentów leczonych w II Klinice Psychiatrii i Neurologii. Wszystkie badania RM mózgu wykonane były w rutynowych sekwencjach. Do oceny nasilenia zmian w obrazach rezonansowych wykorzystano półilościową skalę zaawansowania zmian w RM mózgu w chorobie Wilsona utworzoną w 2020 roku.

Wyniki:

Nieprawidłowości w badaniach RM mózgu u pacjentów z chorobą Wilsona stwierdzono we wszystkich postaciach choroby, najczęściej w neurologicznej, następnie wątrobowej oraz w pojedynczym przypadku w postaci presymptomatycznej. Analizując kolejno związki pomiędzy lokalizacją zmian ogniskowych z objawami klinicznymi stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy obecnością zmian ogniskowych w gałkach białych, skorupach, jądrach ogoniastych, wzgórzach, śródmózgowiu oraz moście a wystąpieniem objawów neurologicznych. W badaniach RM całej grupy stwierdzono obecność wszystkich zmian typowych dla choroby Wilsona, zarówno zmian tzw. ostrych potencjalnie odwracalnych (ogniska hiperintensywne w obrazach T2 - zależnych / FLAIR), jak i utrwalonych (ognisk hipointensywnych w obrazach T2-zależnych/ T2*/ SWI), w typowych lokalizacjach. Zmiany ostre wystąpiły u większości badanych z postacią neurologiczną, często w kilku lokalizacjach oraz u jednego pacjenta z postacią wątrobową, zmiany przewlekłe u większości chorych z postacią neurologiczną i kilku chorych z postacią wątrobową. Zanik stwierdzono u większości pacjentów z postacią neurologiczną choroby, znacznie rzadziej w postaci wątrobowej oraz w pojedynczym przypadku w postaci presymptomatycznej. Ogniska hiperintensywne w T1 w gałkach białych stwierdzono u kilku przypadkach w obydwu badanych grupach objawowych. Objawy dodatkowe, uważane za patognomoniczne dla choroby Wilsona wystąpiły wyłącznie w grupie pacjentów z objawami neurologicznymi u niemal połowy chorych.

W analizie korelacji pomiędzy wynikami oceny zaawansowania zmian ogniskowych w RM kwalifikowanych wg. półilościowej skali oceny zaawansowania, a zaawansowaniem deficytów neurologicznych u pacjentów z neurologiczną postacią choroby wykazano istotną

statystycznie dodatnią zależność pomiędzy wynikami oceny ostrej toksyczności, przewlekłego uszkodzenia a także całkowitego uszkodzenia OUN, a nasileniem objawów neurologicznych ocenianych w części II i III skali UWDRS.

Dodatkowo w wykonanej analizie korelacji pomiędzy wynikami oceny zmian w badaniach RM wg. skali półilościowej a metabolizmem miedzi w grupie chorych z objawami neurologicznymi wykazano ujemne korelacje między stężeniem ceruloplazminy i miedzi w surowicy, a wynikami oceny zmian w RM w zakresie ostrej toksyczności oraz dodatnie zależności pomiędzy tzw. wolną miedzią (NCC), a wynikami oceny zmian w RM w zakresie ostrej toksyczności. Nie stwierdzono tych zależności pomiędzy parametrami metabolizmu a przewlekłym oraz całkowitym uszkodzeniem mózgu w RM.

WNIOSKI:

Zmiany w badaniach RM mózgu mogą występować w każdej postaci choroby a obecność oraz nasilenie zmian ma związek z postacią kliniczną. Istnieją związki pomiędzy lokalizacją ogniska a zespołem neurologicznym, ale ze względu na liczne zmiany w OUN oraz różnorodność i mieszany typ zespołu neurologicznego mają ograniczone znaczenie. Neuroradiologiczne objawy choroby Wilsona, uważane za patognomoniczne występują często u pacjentów z neurologiczną postacią choroby i powinny być uwzględniane w różnicowaniu zespołów pozapiramidowych. Wykazana zgodność półilościowej skali oceny zmian w RM z oceną stanu neurologicznego wg. UWDRS potwierdza wiarygodność skali, uzasadnionym wydaje się jej wdrożenie do praktyki klinicznej. Istnieje związek pomiędzy metabolizmem miedzi a ostrym uszkodzeniem kwalifikowanym według skali półilościowej, co może być wykorzystywane, jako cenna wskazówka diagnostyczna.

Streszczenie w języku angielskim (Abstract):

Introduction and Objective:

Wilson's disease (WD) belongs to a group of rare diseases associated with disorders of copper metabolism and can be effectively treated with pharmacological therapy. It is important that the diagnosis of the disease and the inclusion of anti-copper treatment occur as early as possible. Magnetic resonance (MR) examination of the central nervous system (CNS) in patients with Wilson's disease can be a useful diagnostic tool both in diagnosis and in monitoring treatment.

The objectives of this study were: 1) to characterize the changes in CNS studies by RM performed in patients with Wilson's disease prior to the implementation of treatment; 2) to assess the association of the location of CNS damage with disease presentation and neurological symptoms; 3) to evaluate the relationship between the proposed semi-quantitative RM rating scale and the severity of neurological deficits and disability as determined by the Unified Wilson's Disease Rating Score (UWDRS); and 4) to assess the correlation between brain RM lesions and the severity of neurological syndrome.

Material and methods:

The analysis included 100 patients (52 women and 48 men) with newly diagnosed Wilson's disease before the inclusion of anti-myeloma treatment, hospitalized at the Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw from 01.06.2011 until 01.06.2016. Data of the patients' clinical status, copper metabolism, and assessment of disability and neurological deficits using the UWDRS scale were obtained from the electronic database of the Institute of Psychiatry and Neurology covering patients treated at the Second Department of Psychiatry and Neurology. All brain RM examinations were performed in routine sequences. To assess the severity of the lesions in the MR images, we used the semi-quantitative scale for the severity of brain RM lesions in Wilson's disease created in 2020.

Results:

Brain MRI abnormalities in patients with Wilson's disease were found in all forms of the disease, most commonly in the neurological, followed by hepatic and in a single case in the presymptomatic

form. Analyzing sequentially the associations between the location of focal lesions with clinical symptoms, a statistically significant relationship was found between the presence of focal lesions in the globus pallidus, shells, caudate nuclei, thalamus, midbrain and bridge and the occurrence of neurological symptoms. RM examinations of the entire group revealed the presence of all lesions typical of Wilson's disease, both so-called acute potentially reversible (hyperintense lesions in T2 -dependent images / FLAIR) and fixed (hypointense lesions in T2 -dependent images / T2* / SWI) lesions, in typical locations. Acute lesions occurred in most patients with the neurological form, often in several locations and in one patient with the hepatic form; chronic lesions occurred in most patients with the neurological form and a few patients with the hepatic form. Atrophy was found in most patients with the neurological form of the disease, much less frequently in the hepatic form and in a single case in the presymptomatic form. Hyperintense lesions at T1 in the globi pallidi were found in several cases in both symptomatic groups studied. Additional symptoms considered pathognomonic for Wilson's disease occurred only in the group of patients with neurological symptoms in almost half of the patients. In an analysis of the correlation between the results of the evaluation of the severity of focal lesions on the RM qualified according to the semi-quantitative severity rating scale and the severity of neurological deficits in patients with the neurological form of the disease, there was a statistically significant positive correlation between the results of the evaluation of acute toxicity, chronic damage, and total CNS damage, and the severity of neurological symptoms evaluated by the in parts II and III of the UWDRS scale.

In addition, in the correlation analysis performed between the results of evaluation of RM lesions according to semiquantitative scale and copper metabolism in the group of patients with neurological symptoms, negative correlations were shown between serum ceruloplasmin and copper levels, and the results of evaluation of changes in RM in terms of acute toxicity, and positive correlations between so-called free copper (NCC) and the results of evaluation of changes in RM in terms of acute toxicity. No such correlations have been found between metabolic parameters and chronic and total brain damage in RM.

CONCLUSIONS:

Brain MR lesions can occur in any form of the disease and the presence and severity of the lesions is related to the clinical presentation. There are associations between the location of the focus and the neurological syndrome, but due to the multiple CNS lesions and the heterogeneous and mixed type of neurological syndrome are of limited importance. Neuroradiological manifestations of Wilson's disease, considered pathognomonic, often occur in patients with the neurological form of the disease and should be considered in the differentiation of extrapyramidal syndromes. The demonstrated concordance of the semi-quantitative scale for assessing RM lesions with the assessment of neurological status according to the UWDRS confirms the reliability of the scale, it seems reasonable to implement it into clinical practice. There is a relationship between copper metabolism and acute damage qualified by the semiquantitative scale, which can be used, as a valuable diagnostic clue.