

ALTERAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS NA DOENÇA DE WILSON E USO DA ELETROCONVULSOTERAPIA

Relato de caso

Adriano C.T. Rodrigues¹, Paulo Dalgalarro²

RESUMO - A doença de Wilson (DW) é condição sistêmica decorrente de erro inato do metabolismo, com importantes manifestações neuropsiquiátricas. Estas requerem identificação diagnóstica adequada e intervenções terapêuticas eficazes. Existem, estabelecidos, quatro *clusters* de sintomas neuropsiquiátricos na DW: distúrbios de comportamento e/ou personalidade, distúrbios do humor, déficit cognitivo e quadros psicóticos. Embora tais pacientes sejam vistos, mais comumente, em clínicas neurológicas e de hepatologia, os profissionais de saúde mental devem manter alto nível de suspeição para DW, já que os quadros iniciais podem se manifestar como síndromes psiquiátricas. Neste artigo é apresentada uma revisão da literatura sobre os aspectos neuropsiquiátricos da doença de Wilson, enfatizando-se as dificuldades diagnósticas. Um homem de 26 de idade DW com apresentação psiquiátrica inicial polimórfica é apresentado. O tratamento deste paciente com a eletroconvulsoterapia é relatado, somando-se esta forma de intervenção terapêutica, neste caso, aos dois únicos existentes na literatura.

PALAVRAS-CHAVE: doença de Wilson, neuropsiquiatria, diagnóstico, eletroconvulsoterapia.

Neuropsychiatric disturbances in Wilson's disease and use of electroconvulsive therapy: case report

ABSTRACT - Wilson's disease consists in a inborn error of metabolism with marked neuropsychiatric manifestations. These manifestations need to be correctly identified and treated. There are four neuropsychiatric symptoms clusters established for Wilson's disease patients: behavior and/or personality disorders, mood disorders, cognitive deficits, and psychotic manifestations. Although such patients are more commonly seen in neurological and hepatological settings, mental health professionals must keep in mind a high level of suspicion, once first presentations may be of psychiatric nature. This study presents a review of literature about neuropsychiatric aspects of Wilson's disease, emphasizing diagnostic issues. It is presented the case of a 26 years old male patient initially with psychiatric polymorphic symptoms. The treatment of this patient with electroconvulsive therapy is presented, adding a report of this therapeutic modality, applied to that case, to the two only previous records in the literature.

KEY WORDS: Wilson disease, neuropsychiatry, diagnosis, ECT.

A doença de Wilson (DW) é incomum, sendo transmitida por via autossômica recessiva. Pela ausência ou deficiência de uma ATPase transportadora de cobre, codificada no cromossomo 13, a capacidade hepática de excreção do metal na bile torna-se defeituosa. Ao fim da capacidade hepática de armazenamento, ocorre morte hepatocitária, liberação de cobre no plasma, hemólise e deposição tecidual. A sintomatologia da doença relaciona-se aos órgãos em que o depósito ocorre, sendo mais comuns as manifestações neurológicas e hepáticas¹. A primeira sé-

rie significativa de casos, em 1912, deveu-se ao neurologista Kinnier Wilson (1878-1937), que uniu seis descrições prévias a seis casos próprios. Já àquela oportunidade, Wilson apontou os sintomas psiquiátricos - aspecto explorado pelo presente relato - como componentes importantes do quadro clínico, embora não os considerasse como integrantes necessários da doença². Estima-se que ocorra, ao redor do mundo, com frequência de 1/30,000 hab e que 1/90 hab seja portador heterozigoto³. Possivelmente, cerca de 75% dos casos permanecem não diagnosticados⁴.

Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas SP, Brasil: ¹Médico psiquiatra; ²Professor Livre-Docente.

Recebido 3 Dezembro 2002, recebido na forma final 7 Abril 2003. Aceito 6 Maio 2003.

Dr. Paulo Dalgalarro - Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria - FCM/UNICAMP - C. Postal 6111 - 13081-970 Campinas SP - Brasil.

Apresentação clínica - Cerca de um terço dos pacientes, com apresentação inicial hepática, tem pico de apresentação entre 10 e 13 anos^{1,5}. Outro terço, com pico etário aos 21 anos, tem apresentação inicial neurológica. O quadro pode incluir disartria, tremores, prejuízos de coordenação motora fina, distonias, anormalidades de marcha e postura⁵. A frequência de uma apresentação inicial psiquiátrica é bastante variável conforme os estudos, indo de apenas 10% até mesmo todo o terço restante dos pacientes^{5,6}. Na casuística de Barbosa e col, envolvendo 95 pacientes com diagnóstico de DW e tratados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre 1946 e 1984, apenas 14,4% dos pacientes tinha manifestações psíquicas compondo o quadro inicial, enquanto as manifestações hepáticas e neurológicas figuravam nos quadros iniciais de 31,1% e 54,4%, respectivamente⁷. Estes autores, em consonância com outros registros da literatura, apontam que manifestações iniciais psiquiátricas comumente retardam o diagnóstico correto até o surgimento de sintomas neurológicos ou de outros casos na família^{5,7,8}. Valores como 50-65% parecem realistas quanto à incidência de manifestações psicopatológicas, em algum momento, na DW^{5,6,9}.

Aspectos neuropsiquiátricos - O fato de a doença de Wilson ter recebido, historicamente, quase que exclusivamente, atenção de neurologistas e hepatologistas repercutiu em uma menor sistematização de dados sobre sintomas psicopatológicos. Contudo alguns estudos^{5,6,8-12} parecem convincentes em apontar quatro principais agrupamentos de sintomas psiquiátricos, na seguinte ordem de frequência:

a) *Sintomas comportamentais/personalidade*, como irritabilidade, agressividade, incongruência comportamental, atos auto-destrutivos ou anti-sociais, desinibição e impulsividade são frequentemente relatados^{6,10}. Parece bem determinada uma correlação específica entre os sintomas comportamentais/personalidade e os sintomas neurológicos dos tipos distônico e bulbar, principalmente disartria, mas também disfagia, rigidez e *drooling* (termo que se refere à perda de saliva decorrente não de sialorréia, mas da disfagia)^{6,11};

b) *Sintomas afetivos*, como labilidade afetiva, puerilidade, "emotionalism", incongruência afetiva (discrepância entre o afeto e as circunstâncias ambientais) e estados depressivos são as manifestações mais constantemente relatadas. Muito menos frequentes são os quadros bipolares, que quase sempre ocorrem em pacientes com histórico familiar para este transtorno mental^{6,10}. Desordens de marcha pa-

recem se correlacionar aos sintomas depressivos¹¹;

c) *Sintomas cognitivos*, como declínio intelectual de graus variáveis e alterações de consciência também são frequentemente relatados. Tais dados, entretanto, devem ser interpretados com cautela, posto que as limitações motoras e disartrias podem deturpar os resultados das investigações^{6,11}. Há sugestões de que estes comprometimentos cognitivos leves são revertidos ou tem suas progressões interrompidas com tratamento para a moléstia¹²⁻¹⁴;

d) *Quadros esquizofreniformes* têm sido o foco de controvérsias. O estudo clássico de Davison¹⁵ sobre associação entre psicoses esquizofreniformes e quadros orgânicos parecia ter reunido casuística suficiente para determinar que a frequência de quadros psicóticos na doença de Wilson era maior que na população geral. Ademais, respaldava tal afirmação na raridade de história familiar para esquizofrenia naqueles pacientes¹⁵. Tal proposição, todavia, não é replicada em outros estudos^{16,17} que encontraram baixa prevalência de quadros esquizofreniformes em pacientes com DW. Na experiência compartilhada por Galvão-Bueno, de Jorge e Canelas, em que os autores relatam 7 casos com apresentações iniciais psiquiátricas, fica exposta uma incidência notável de quadros esquizofreniformes, já que 3 deles mimetizavam esquizofrenias do tipo catatônico¹⁸.

Outras condições como transtornos ansiosos¹⁹, abuso de substâncias¹⁹, catatonia¹⁸⁻²⁰ e movimentos estereotipados^{21,22}, embora bem menos frequentes, são relatados.

Devido a importância desta condição para a clínica neuropsiquiátrica, decidimos relatar detalhadamente o caso observado e tratado de modo não usual.

CASO

Homem de, 26 anos, branco, amasiado. Tem uma filha. Natural e residente em Campinas-SP. Office boy inativo. Coursou até a quinta série do ginásio. Mora em casa de alvenaria. Não tabagista, não etilista, sem antecedentes cirúrgicos ou clínicos dignos de nota. Foi trazido ao Serviço de Pronto-Socorro do Hospital de Clínicas/UNICAMP numa busca espontânea da família, pois havia dois dias que apresentava interrupção da ingesta hídrica e alimentar, além de rigidez muscular e imobilidade resultantes de progressiva lentificação motora ao longo da última semana. Há um ano e oito meses começou a apresentar retraimento social, alheamento e heteroagressividade, bem como hipersomnia e hiperfagia. Todos estes aspectos contrastavam notavelmente com sua personalidade e funcionamento anteriores. Muitas vezes, chorava e parecia entristecido. Passava horas imóvel vendo TV e abandonou seu emprego. Àquela oportunidade, os sintomas foram interpretados pela família como repercussões de "estresse

mental" causado pelo trabalho e preocupações financeiras, tendo sido medicado com amitriptilina, por suposta depressão, sem alteração do quadro.

Progressivamente, o comportamento do paciente se desorganizou, passando o mesmo a deambular pela casa durante a madrugada, às vezes acendendo e apagando luzes e batendo nas portas dos quartos a esmo. Houve episódios em que chegou a comer areia, beber água do vaso sanitário e escovar os dentes usando 3 escovas simultaneamente. Apresentou alguns episódios de agitação e parecia ter visões aterrorizantes. Há 3 meses foi internado em hospital psiquiátrico da região, onde formulou-se a hipótese diagnóstica de esquizofrenia. Foi tratado sem benefícios com haloperidol e tioridazina.

Quando chegou a nosso serviço, apresentava-se ora imóvel ora com importante lentificação motora, com hipertonia muscular, irresponsivo às indagações e solicitações do examinador, apresentando negativismo motor ativo e mutismo. Nas poucas circunstâncias em que contactou, por meio de escrita micrográfica, escreveu que via vultos negros e brancos que o matariam com uma faca, e que estava com medo de ser morto. De modo ambivalente, escrevia sobre uma intenção suicida, que, posteriormente e reiteradas vezes, confirmou ser comandada por vozes. Observou-se perseveração da última palavra escrita. Ao exame físico, não havia sinal da roda denteada, e faltavam outros aspectos do parkinsonismo medicamentoso (o quadro de hipertonia muscular surgiu, de fato, 80 dias após introdução de neuroléptico). Assim, a hipótese diagnóstica de esquizofrenia catatônica surgiu, naquele momento, como plausível. Devido à restrição hídrica e alimentar, denotando a gravidade da situação, foi indicada a eletroconvulsoterapia (ECT) como primeira abordagem terapêutica, após autorização por escrito da família.

Uso de Eletroconvulsoterapia - Totalizam cinco sessões, com convulsões variando de 30 a 49 segundos. As três primeiras aplicações foram unilaterais, no hemisfério não dominante para linguagem (direito), sendo as duas últimas sessões realizadas com aplicações bilaterais, devido a tentativas frustradas prévias. Em todas as aplicações utilizou-se um aparelho que gera pulsos quadrados, breves. Após as 2 primeiras sessões, verificou-se abolição das alucinações visuais e áudio-verbais, bem como evidente melhora motora. A suspensão do quadro de imobilidade permitiu, então, a expressão de sua bizarrria comportamental. Manipulava suas fezes, urinava no leito e evidenciava risos imotivados. Passou a deambular e mesmo a correr pela enfermaria de maneira estranha, com o centro de gravidade projetado para a frente e sem aparente intencionalidade objetiva. Noutros momentos, praticava atos motores repetitivos e rítmicos como bater incessantemente na cama ou acender e apagar luzes. Alimentava-se usando as mãos, muitas vezes deixando os alimentos caírem da boca ao chão. Ainda, iniciou quadro de obediência automática. Todos os atos e comportamentos pareciam pueris e desorganizados, e eram realizados com um sorriso pueril permanente ou risos imotivados. O paciente

passou a poder responder a perguntas objetivas com sinais manuais de sim ou não. Assim, demonstrou estar orientado, com memória e pensamento (inclusive abstrato) preservados. Deste modo, conseguiu-se do próprio paciente, informações de que a sialorréia e a maneira bizarra de comer eram decorrentes de uma dificuldade de deglutição. Sugeriu também, que o mutismo se relacionava a alguma espécie de sensação ou incapacidade local, já que punha a mão sobre a traquéia para justificar porque não falava. Com a melhora da mobilidade e do contato com interlocutores, tornou-se possível um melhor exame neurológico. Havia assimetria de força nos membros inferiores (MMII) (com diminuição à esquerda), hipertonia com hiper-reflexia e clônus podálico à direita, Babinski com tríplice retirada à direita, disdiadococinesia e alteração notável da praxia (ao menos de seu componente motor), sinal de roda denteada discreto na articulações de punho, e reflexos profundos universalmente vivos e exacerbados. A ausência de benefícios adicionais com novas aplicações de ECT fizeram interromper tal procedimento após sua quinta sessão, sem o paciente voltasse a apresentar os sintomas motores e senso-perceptivos que foram melhorados.

Exames complementares - ECG e RX de tórax e exames laboratoriais de rotina, normais. Ceruloplasmina sérica de 0,03g/l (mínimo aceitável de 0,25g/l) e cobre urinário de 360mcg/24h (normal entre 3 e 35 mcg/24horas). Em rastreamento familiar, o pai do paciente apresentava níveis limítrofes de ceruloplasmina (não acompanhado por elevação do cobre urinário) e sua irmã teve ceruloplasmina de 0,05g/l; ambos eram livres de sintomas neurológicos, psiquiátricos e comportamentais, atualmente ou passados.

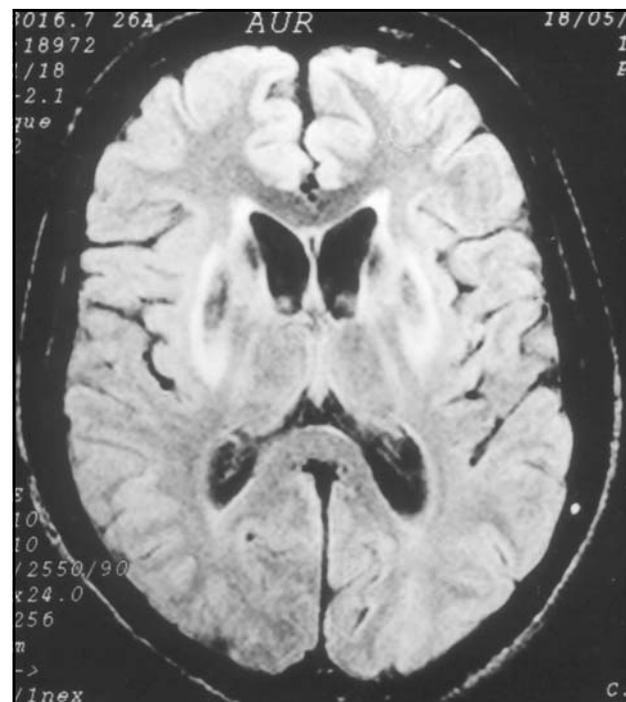


Fig 1. Corte axial evidenciando hipersinal em putâmen, globo pálido e núcleo caudato, bilateralmente, em T2.

Ultra-sonografia abdominal demonstrou fígado com textura heterogênea e aumento da ecotextura peri-portal, compatíveis com hepatopatia crônica. A ressonância magnética de crânio revelou hipersinal em T1 e T2 em putâmines, globos pálidos e caudatos, com arcos de hipersinal em ponte, tegmento periaqueductal, decussação dos pedúnculos cerebelares superiores e com extensão subtalâmica, compatível com degeneração hepatolenticular (Fig 1).

Evolução - À alta, persistia com atos motores repetitivos e estereotipados (geralmente o de bater no tórax ou outras superfícies com o MSD) e anártrico, mas negava com sinais manuais que estivesse a ver vultos ou ouvir vozes. Os comportamentos bizarros e sua agitação haviam cessado. Com tratamento fonoaudiológico passou a verbalizar algumas poucas palavras. Comunicava-se de modo coerente por meio do teclado de um computador pessoal, fazendo notar que permanecia orientado alo e auto-psiquicamente, com memória e pensamento de estrutura preservada. Voltou gradativamente a deambular, vencendo o desequilíbrio postural. Conseguia amarrar os sapatos e jogar vídeo games, denotando melhora do componente motor da práxis. Foi introduzida a penicilamina (750mg VO/dia) para quelação do cobre, e risperidona (2mg VO/dia) com fim de controle dos sintomas neuropsiquiátricos. A suspensão da risperidona, após seis meses de uso, não acarretou recorrência do quadro psicótico.

DISCUSSÃO

Embora comuns, as alterações comportamentais e psicopatológicas observadas nos portadores de doença de Wilson, em geral, não são tão vastas e intensas como no caso aqui relatado. Ademais, o aspecto polimórfico do caso aqui relatado, com alterações comportamentais, de personalidade, bem como sintomas e sinais de transtornos do humor, além de sinais de franca psicose, o fazem particularmente interessante.

Observe-se que a grande dificuldade diagnóstica de casos como este, não se dá apenas pelo baixo índice de presunção clínica entre psiquiatras mas, muitas vezes, porque os próprios sintomas neurológicos podem ser interpretados como aspectos de quadros psiquiátricos graves (catatonia) ou resultados da administração de fármacos (principalmente neurolépticos). O caso aqui apresentado explicita, portanto, a confluência de dois paradigmas - o psiquiátrico e o neurológico - levados a uma artificial separação. A demarcação entre sintomas extrapiramidais e catatônicos, mais do que absoluta, ou mesmo possível, é, até certo ponto, um reflexo da divergência histórica entre as tradições neurológica e psiquiátrica, que foi se demarcando ao longo do século XIX.

ECT em quadros neuropsiquiátricos associados à doença de Wilson - Quanto às abordagens realiza-

das, fica bastante claro o modo eficaz como as duas primeiras sessões de ECT interromperam os fenômenos psicóticos produtivos. Restam dúvidas sobre se a remissão da distonia e dos sintomas parkinsonianos mais marcantes se deveu a este procedimento ou à simples redução dos níveis séricos dos neurolépticos previamente administrados. A literatura é escassa sobre a utilização de ECT para quadros psiquiátricos em pacientes com DW. Após pesquisa detalhada, através da revisão completa dos sistemas *Medline*, *Lilacs* e *PsychLit*, encontrou-se dois únicos relatos^{23,24} sobre utilização do ECT para manifestações psiquiátricas associadas à DW.

No primeiro destes casos²³, relatado em 1995 por pesquisadores da USP-São Paulo, um paciente com 46 anos de idade, diagnosticado como portador de DW há muitos anos, apresentou inicialmente comportamento francamente desorganizado (como o nosso paciente, acima relatado). Tal quadro evoluiu para um episódio depressivo grave, com sintomas psicóticos. Decidiu-se pela electroconvulsoterapia. Com apenas uma aplicação bilateral, de pulso quadrado, breve, observou-se uma convulsão de 3 minutos, sem nenhum efeito adverso neurológico identificável. Entretanto, no dia seguinte a essa aplicação, o paciente apresentou uma virada maníaca (hiperativo, elação do humor, paranóide e com fuga de idéias). O procedimento foi interrompido logo após este evento. Nos dias seguintes o paciente voltou a apresentar o quadro depressivo grave, sendo tratado com sucesso pelo uso de imipramina 150 mg/dia e haloperidol 10 mg/dia.

O segundo caso relatado na literatura²⁴, observado na Índia, em 1997, foi de um paciente com 23 anos de idade, com discurso desorganizado, comportamento desinibido e alucinações auditivas. Foi feito um diagnóstico inicial de esquizofrenia paranóide. Como o paciente apresentava, além dos sintomas psicóticos, intensa ideação suicida, decidiu-se pela ECT. Após seis aplicações de ECT, bilateral, ondas com pulsos sinusoidais, associadas a haloperidol 10mg/dia, houve resolução completa dos sintomas psicóticos. Neste caso não se observou qualquer efeito adverso significativo, decorrente da ECT.

Em conclusão, a despeito da raridade desta condição na prática clínica psiquiátrica, seu interesse se faz tanto pela precedência que as alterações psicopatológicas podem ter sobre demais constituintes do quadro, quanto pelas implicações teóricas evocadas por quadros psiquiátricos associados a doenças dos núcleos da base¹⁵. Os dois casos encontrados na literatura médica, somados ao apresenta-

do neste trabalho, indicam que a ECT, quando aplicada em pacientes com manifestações neuropsiquiátricas da DW, parece não acarretar efeitos adversos significativos, sendo relativamente segura. O primeiro caso relatado, no qual constatou-se virada maníaca, indica que tal virada, observada em depressões primárias graves, também pode ocorrer em quadros depressivos associados à DW. No segundo caso, constata-se melhora marcante dos sintomas psicóticos, entretanto, deve-se atentar, que o paciente também utilizou haloperidol em dose terapêutica. Desta forma, os três casos (os dois relatados e o nosso) agora disponíveis na literatura, sugerem (ainda que de forma incipiente) uma possível utilidade da ECT em quadros psiquiátricos graves associados à DW. Mais relatos e estudos com amostras mais extensas devem ser apresentados para que se obtenham conclusões mais consistentes. Em nome de um diagnóstico precoce, sugere-se um rastreamento cuidadoso desta morbidez em jovens com sintomatologia psiquiátrica ou, pelo menos, manter um alto índice de suspeita clínica^{25,26}. Ainda, cuidadosas avaliações clínica e neurológica, indispensáveis em qualquer condição psiquiátrica, ganham relevância adicional em casos de pacientes jovens ou em primeiras manifestações psicopatológicas, particularmente, quando se trata de um caso com apresentação, curso e resposta terapêutica atípicas.

REFERÊNCIAS

- Loudianos G, Gitlin JD. Wilson's disease. *Seminars in Liver Disease* 2000;20:353-364.
- Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous system disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912;34:295-509.
- Shilsky M. Wilson's disease: genetic basis of copper toxicity and natural history. *Seminars in Liver Disease* 1996;16:83-95.
- Sheinberg JH. Investigating diseases no-one's got. *N Engl J Med* 1983;309:918-919.
- Akil M, Brewer JG. Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's disease. *Advances in Neurology* 1995;65:171-178.
- Dening TR, Berrios GE. Wilson's Disease: psychiatric symptoms in 195 cases. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1126-1134.
- Barbosa ER, Scaff M, Cormelatti LR, Canelas HM. Degeneração hepatolenticular: avaliação crítica dos critérios diagnósticos em 95 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 1985;43:234-242.
- Walshe JM, Yealland M. Wilson's disease: the problems of delayed diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:692-696.
- Ferenci P, Gillian TC, Gitlin JD, et al. An International symposium on Wilson's and Menke's diseases. *Hepatology* 1996;24:952-958.
- Dening TR. Psychiatric aspects of Wilson's disease. *Br J Psychiatry* 1985;147:677-682.
- Dening TR, Berrios GE. Wilson's disease: a prospective study of psychopathology in 31 cases. *Br J Psychiatry* 1989;155:206-213.
- Davis LJ, Goldstein NP. Psychologic investigation of Wilson's disease. *Mayo Clinic Proceedings* 1974;49:409-411.
- Lang C, Muller D, Claus D. Neuropsychological deficits in Wilson's disease. *J Clin Exp Psychol* 1986;8:149.
- Lang C, Muller D, Claus D, Druschky KF. Neuropsychological findings in treated Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 1990;81:75-81.
- Davison K, Bagley CR. Schizophrenia-like psychosis associated with organic disease of the central nervous system: a review of the literature. In Herrington RN (ed). *Current problems in neuropsychiatry: schizophrenia, epilepsy, the temporal lobe*. Ashford: Headley Brothers. *Br J Psychiatry (special publication)* 1969;4:113-184.
- Beard AW. The association of hepatolenticular degeneration with schizophrenia: A review of the literature and case report. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1959;34:411-428.
- Dening TR. The neuropsychiatry of Wilson's disease: a review. *Internat J Psychiatry Med* 1991;21:135-148.
- Galvão-Bueno AF, De Jorge FB, Canelas HM. Degeneração hepatolenticular: aspectos psiquiátricos, neurológicos e bioquímicos de 7 casos. *Rev Paul Med*, 1966;68:185-202.
- Akil M, Schwartz JA, Dutchar A, et al. The psychiatric presentations of Wilson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991;3:377-382.
- Davis EJB, Borde M. Wilson's disease and Catatonia. *Br J Psychiatry* 1993;162:256-259.
- Garnier H, Diederich WP, Lenaerts M, Doooms G, Metz H. Forme tardive à présentation de la maladie de Wilson, avec mouvements stéréotypés pseudo-compulsifs: corrélations neuro-radiologiques. *Rev Neurol (Paris)* 1997;153:124-128.
- Yorio AA, Mesri JC, Pagano MA, Lera G. Stereotypies in Wilson's disease. *Mov Disord* 1997;12:614-616.
- Negro Jr, PJ, Louza MR Neto: Results of ECT for a case of depression in Wilson disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995;7:384.
- Shan N, Kumar D. Wilson's disease, psychosis and ECT. *Convuls Ther* 1997;13:278-279.
- Dening TR, Berrios GE. Wilson's disease: a longitudinal study of psychiatric symptoms. *Biological Psychiatry* 1990;146:255-265.
- Cartwright G. Diagnosis of treatable Wilson's disease. *N E J Med* 1978;298:1347-1350.