

Gastroenterohepatolojik Hastalıklarda Sık Karşılaşılan Nörolojik Sorunlar

Common Neurological Problems in Gastroenterohepatological Diseases

Yılmaz ÇETİNKAYA¹, Züleyha AKKAN ÇETİNKAYA²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune SUAM Nöroloji Kliniği, ²Memorial Ataşehir Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul

Özet • Karaciğer ve sindirim sistemi hastalıkları, hem merkezi sinir sistemi hem de periferik sinir sistemi üzerinde etkili nörolojik komplikasyonlara neden olabilir. Bu belirtiler, karaciğer yetmezliğinde koma gibi ciddi durumlardan sirozda kronik portal sistemik ensefalopati ve hafif bilişsel değişikliklere kadar değişebilir. Serebrovasküler hastalıklar ve demiyelinizan bozukluklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile birlikte görülebilir. Anti-tümör nekroz faktörü alfa ilaçları demiyelinizasyona neden olabilir. Malabsorpsiyon sendromlarında ve glutenle ilişkili bozukluklarda ataksi ortaya çıkabilir. Wilson ve Whipple hastalığında hareket bozuklukları görülebilir. Inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve glutenle ilişkili bozukluklarla polinöropati türleri bulunabilir.

Anahtar kelimeler: Sindirim sistemi hastalıkları, merkezi sinir sistemi, periferik sinir sistemi

Abstract • Liver and gastrointestinal diseases can cause neurological complications that affect both the central nervous system and the peripheral nervous system. These symptoms can range from serious conditions like coma in liver failure to mild cognitive changes in chronic portal systemic encephalopathy in cirrhosis. Cerebrovascular diseases and demyelinating disorders can coexist with inflammatory bowel diseases. Anti-tumor necrosis factor alpha drugs can induce demyelination. Ataxia can occur in malabsorption syndromes and in gluten-related disorders. Movement disorders can be seen in Wilson's and Whipple's diseases. Polyneuropathy can be found in association with inflammatory bowel diseases and gluten-related disorders.

Key words: Gastrointestinal diseases, central nervous system, peripheral nervous system

GİRİŞ

Gastroenterolojiyi ilgilendiren hastalıkların ilk olarak nörolojik tutulum ile ortaya çıkması oldukça nadirdir. Nörolojik problemler genellikle ortaya çıktıklarında zaten var olan bir gastrointestinal sistem (GIS) veya karaciğer hastalığı söz konusudur. Primer GIS veya karaciğer hastalığının tanısından önce nörolojik sorunların saptanması daha az görülür. Nörolojik hastalıklar ortak bir patofizyoloji nedeniyle GIS hastalığına eşlik edebileceği gibi bir GIS veya karaciğer hastalığının komplikasyonu olarak da karşımıza çıkabilir (1).

GLÜTEN ENTEROPATİSİ

Genetik olarak aşırı duyarlılığı olan bireylerde gluten ve benzeri proteinlere karşı görülen, immün ilişkili mukozal inflamasyon ve hasar ile karakterize bir malabsorpsiyon hastalığıdır.

İletişim: Yılmaz ÇETİNKAYA • SBÜ Haydarpaşa Numune SUAM Nöroloji Kliniği, İstanbul • E-mail: yilmaz1614@yahoo.com • Çetinkaya Y, Çetinkaya Akkan Z. • Common neurological problems in gastroenterohepatological diseases • The Turkish Journal of Current Gastroenterology 2023;25:16-20.

ğdır. Çölyak hastalarının önemli bir kısmında bağırsak dışı organ belirtileri vardır. Bu hastalarda doku transglutaminaz, antigliadin ve anti- endomisyum antikoru yaygın olarak bulunur. Doku transglutaminaz antikoruyla ilişkili sensitivite ve spesifitesinin %90'nın üzerinde olduğu bildirilmiştir. Kesin tanının, endoskopi ve ince bağırsak biyopsisinde tipik bulguların görülmesi ile konulması önerilir. Diyetten glutenin çıkarılmasıyla vakaların çok büyük bir çoğunluğunda klinik ve histolojik yanıt alınır. Vakaların küçük bir kısmında ilk başvuru semptomları nörolojik olabilir. Hatta bu hastaların bir kısmında gluten enteropatisini gösteren yegâne bulgular HLA genotipi ve antikor pozitifliği olabilir. Hastalığın seyri sırasında nörolojik komplikasyonların görülme oranı yaklaşık %10-23 olarak bildirilmektedir. Santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemini ilgilendiren klinik durumlar olabilir. Santral sinir sistemini ilgilendiren klinik durumların başlıcaları demans, ataksi, ensefalopati, beyin sapı ensefaliti, progresif multifokal lökoensefalopati, periferik nöropati, konvülsiyonlardır. Bazı çölyak hastalarında omurilik ve serebellumun birlikte etkilenimi ile spinoserebellar dejenerasyon gelişebilir. Omurilik tutulumunun en sık bulgusu arka kordon etkilenmesine bağlı duyuşsal ataksidir. Patogenez tam olarak bilinmemektedir. Mineral ve vitamin eksikliğinin katkısı olabileceği gibi asıl patogenezin immün aracılıklı olabileceği de düşünülmektedir. Tedavi glutensiz diyettir (2-6).

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı; kronik, tekrarlayıcı, inflamatuvar bağırsak hastalıklarıdır (İBH). Çok sayıda ekstraintestinal bulgu ile komplike olabilirler. Nörolojik bulgular da ekstraintestinal tutulumda nadir olarak görülebilir. Aynı zamanda mevcut ishalin neden olduğu vitamin ve mineral eksikliklerine bağlı nörolojik semptomlar gelişebilir (7). Nörolojik bulgular İBH tanısından önce veya sonra görülebilir. İBH'daki en sık görülen nörolojik bulgulardan biri periferik nöropatidir. Vitamin eksikliğine, metronidazol gibi kullanılan ilaçların yan etiklerine bağlı olabileceği gibi, immün aracılı da olabilir (8). Periferik nöropatiler hastalık aktivitesinden bağımsızdır ve altta yatan hastalığın tedavisine yanıt vermezler (9,10). İBH'da arteryel ve venöz tromboz riski artmıştır. Buna sebep olarak; 1. Artmış Faktör 5, Faktör 8, fibrinojen, fibrinopetid A ve PAI-1 düzeyleri ile azalmış Protein S ve antitrombin 3 seviyelerinin neden olduğu hiperkoagülabil durum;

2. Anemi ve inflamasyona sekonder trombositoz; 3. Artmış Von Willebrand faktör; 4. Vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin neden olduğu hiperhomosisteinemi; 5. Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) ve diğer protrombotik mutasyonlar; 6. Artmış sitokin düzeyleri; 7. Antikardiyolipin antikoru gibi protrombotik antikorumların varlığı; 8. Atipik antinötrofil sitoplazmik antikorumlar (ANCA) sayılabilir. Başka bir trombofili sebebi olmadan da İBH'da özellikle aktif dönemde arteryel trombozlar ve daha sıklıkla derin ven trombozları ortaya çıkabilir. Bu yüzden İBH'ları tek başına bir hiperkoagülabilite sebebi olarak kabul edilmektedir. Serebrovasküler komplikasyonlar Crohn hastalığında, ülseratif kolite göre daha sık görülür. Arteryel ve venöz trombozlar santral sinir sisteminde de görülebilir ve ilişkili klinik tablolara yol açabilir. Konvülsiyonlar görülebilir ve uzun süreli antiepileptik kullanmak gerekebilir, birçok hastada geçirdiği bir nöbeti takiben ilaçsız ve nüks olmadan izlenirler. Genellikle elektroensefalogram (EEG) ve kranial görüntülemeler normaldir (11).

Myelin bozukluğu hastalıkları da İBH'da karşımıza çıkabilir. Özellikle ülseratif kolitte demiyelinizan hastalık riski artmıştır. Multiple sklerozis (MS) ve İBH birlikteliği sıklıkla bildirilmektedir. Bu hastalarda anti-tümör nekrosiz faktör (anti-TNF) tedavisi kontrendikedir. Miyelopati, spastik paraparezi de İBH'da görülebilir (12).

MALABSORBSİYON ve MALNÜTRİSYON DURUMLARINDAKİ VİTAMİN ve MİNERAL YETERSİZLİKLERİ

Malabsorbsiyon; vitamin ve eser elementler başta olmak üzere, vücudun besinler yoluyla aldığı maddelerin gastrointestinal sistemden emiliminin bozulması sonucunda ortaya çıkar. Mide ve geniş ileum rezeksiyonları, bariyatrik cerrahi, pankreas hastalıkları, kalıtsal hastalıklar, bağırsak tüberkülozu, bağırsak amiloidozu, bağırsak lenfoması, radyoterapi gibi gastrointestinal sistemi tutan hastalıkların bir çoğunda malabsorbsiyon görülebilir. Nörolojik bulgulara neden olan yetersizliklerden başlıcaları; tiamin (B1), siyanokobalamin (B12), folat ve D vitamin eksiklikleri olarak sayılabilir.

Tiamin eksikliği "beriberi" adı verilen klinik tabloya neden olur. Hafif formlarında periferik nöropati tek başına olabileceği gibi, daha ağır eksikliklerinde periferik ödem, kardiyomiyopati, Wernicke ensefalopatisi ve Korsakoff amnezisi

görülebilir. Wernicke-Korsakoff sendromu, Wernicke ensefalopatisi ve Korsakoff amnezisi etiyolojik, klinik ve histopatolojik özelliklerinin aynı olması sebebiyle Wernicke-Korsakoff sendromu olarak adlandırılmıştır. Klinik olarak akut veya subakut başlayan oküler bulgular, ataksi, konfüzyon ve kognitif fonksiyonların kısmen korunduğu bellek bozukluğu ile giden bir sendromdur. Elektroensefalografi (EEG) incelemesinde; diffüz yavaşlama, beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) diffüzyon ve flair ağırlıklı kesitlerde talamus, mamiller cisimcikler ve dorsal medullada ödeme bağlı lezyonlar görülür. Tanı konulduğu anda hızlıca 100 mg intravenöz tiamin uygulanmalıdır. Göz bulguları, mental bulgular ve ataksi gerileyince 50 mg tiamin oral verilmesi tekrarın önlenmesi bakımından yararlıdır (13,14).

B12 eksikliğinde ilk olarak omuriliğin subakut kombine dejenerasyonu tanımlanmıştır. Daha sonra polinöropati ve kognitif bulgularla ilişkisi gösterilmiştir. Parestezi, ataksi, hafıza yetersizlikleri ve ekstremitelerde güçsüzlüğü görülebilir. Çoğu hastada bunlara ek olarak gastrointestinal belirtiler vardır. Daha seyrek olarak bilateral görme kaybı, optik atrofi saptanabilir. Spinal MRG'de lateral ve posterior kordonda, beyin MRG'de derin beyaz cevherde sinyal artışları görülebilir. B12 eksikliğinde kan homosistein düzeylerinde yükselme olmaktadır. Hiperhomosisteinemi vasküler risk faktörü olup serebrovasküler hastalıklar ve venöz trombozda önemlidir (15).

Folat eksikliğine bağlı nörolojik tutulum B12 eksikliğine benzer şekilde kognitif, omurilik ve periferik sinir sistemi tutulumu ile seyrederek. Eksikliğinde gelişen hiperhomosisteinemi vasküler risk faktörüdür ve multiinfarkt demans, beyaz cevher mikroanjyopatisi ile ilişkisi mevcuttur. Ayrıca eksikliği nöral tüp defekti, neonatal dönemde letarji, hipo veya hipertoni, nöbetler ve komaya neden olabilir. Periferik nöropati, subakut kombine dejenerasyon ve psikiyatrik bulgulara neden olabilir (16).

D vitamini eksikliği bağırsak emilim bozukluğu, hiperparatiroidizm, antiepileptik ilaç kullanımı, yetersiz güneş ışığı veya alım azlığı sonucu gelişebilir. Hipokalsemi, kemik ağrıları ve kırıkları, osteomalazi, proksimal kas güçsüzlüğü ve tetani görülebilir. Kas atrofisi ve kas güçsüzlüğüne neden olabilir. Bu hastalarda kreatin kinaz (CK), elektromiyografi (EMG) bulguları ve kas biyopsilerinin normal olması destrüktif ol-

mayan bir miyopatinin olduğunu göstermektedir. Vitamin ve mineral yetersizliğine bağlı nöropatiler replasman tedavisine iyi yanıt verirler (17).

WILSON HASTALIĞI

Wilson hastalığı (hepatolentiküler dejenerasyon); hücrel bakır taşınmasının bozulduğu otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Bakırın vücudumuzdaki rolü oldukça fazladır. Önemli metalloenzimlerin yapısında, miyelin pigmentinin oluşmasında, demir emiliminde, hemoglobin sentezinde rol alır. Normalde besinle alınan bakırın fazlası karaciğerde seruloplazmine bağlanarak safra yolları ile atılmaktadır. Wilson hastalığında ihtiyaç fazlası bakırın atılımı bozulmuştur. Karaciğerde bakırın seruloplazmine bağlanmasını sağlayan enzim eksiktir. Bakır seruloplazmine bağlanamamakta dolayısı ile karaciğerden atılamamaktadır. Safraya bakır ekskresyonunun bozulmasıyla önce karaciğerde, arkasından beyinde bazal ganglionlarda, böbrekte ve diğer dokularda bakır birikmektedir. Hastalık genellikle 10-20 yaşlarında ortaya çıkmakta, bakırın biriktiği organ ve dokularda işlev bozukluğu sonucu belirti ve bulgular ortaya çıkmaktadır. Karaciğerde birikme döneminde tanı almayan hastalar nörolojik bulgularla başvurabilirler. Nörolojik bulgular hastaların yaklaşık 1/3'ünde görülürler. En sık tremor, distoni, bradikinezi, rijidite, akinezi, tik, kore, ataksi, yürüme bozuklukları, konuşma bozuklukları, polinöropati, optik nöropati, miyelopati şeklinde nörolojik bulgular görülebilir. Tremor istirahat, aksiyon veya postüral tremor şeklinde ya da bunların kombinasyonu halindedir. Kollar öne doğru uzatılıp eller gerildiğinde ellerin bilekten ani olarak aşağıya düşmesi ve tekrar aynı pozisyona dönmesinden hasta sanki kanat çırpıyormuş gibi görülebilir (flapping tremor). Yüz kaslarında, dil, larinks ve farinks kaslarında distoni gelişebilir. Hastada serebellar bulgular, epileptik nöbetler görülebilir. Tabloya mental değişiklikler, davranış ve kişilik değişiklikleri, psikotik belirtiler eşlik edebilir. Bakırın korneanın desement tabakasına çökmesi sonucu, korneada kahverengi-yeşil bir halka görülür (Kayser-Fleischer halkası). Klinik olarak şüphe duyulduğunda, tanı için laboratuvar tetkiklerine başvurulmalıdır. Serum seruloplazmin düzeyi düşük, serumdaki serbest bakır düzeyi ise yüksek olarak bulunur. Tedavide amaç vücutta fazla miktarda bulunan bakırın uzaklaştırılmasıdır (18,19).

HEPATİK ENSEFALOPATİ

Hepatik ensefalopati, karaciğer sirozu ve daha nadiren akut hepatitlerin seyriinde ortaya çıkabilen ciddi bir komplikasyondur. Hepatosellüler yetmezlik ve hepatik venden sistemik dolaşıma geçen toksinler ensefalopatiye neden olabilir. Amonyak gibi nörotoksinlerin artması, nörotransmitter dengeinde bozulmalar olması, kan-beyin bariyerinde ve beyin enerji mekanizmalarında bozulma olması suçlanmaktadır. Sonuçta temel sebep karaciğer fonksiyonlarındaki ve özellikle detoksifikasyon yeteneğindeki azalmadır. Daha az sayıdaki sirotik hastada sentez fonksiyonları yeterince bozulmadan da portosistemik şantlara bağlı olarak hepatik ensefalopati ortaya çıkabilir.

Hepatik ensefalopatide, karaciğer yetmezliği öyküsü olan kişilerde serebral fonksiyon bozukluğunu gösteren belirti ve bulgular tanıyı koydurur. Hepatik ensefalopatisi olan hastalar bilinç ve uyanklık düzeyinde değişmeler ile kendini gösterir. Kranial sinirler normaldir ve duysal fonksiyonlar korunmuştur. Tonus artışı, motor yavaşlama, ataksi, postür bozukluğu, artmış derin tendon refleksleri, tremor-asteriksiz (flapping tremor) bulunabilir. Flapping tremor ensefalopati belirtileri klinik olarak aşikâr olduğu zaman bulunur. Genellikle laboratuvar testleri ile tanı doğrulanır. Elektroensefalografi (EEG), en çok yardımcı olan ve yapılması gereken tetkiklerden bir tanesidir. Amonyak seviyesi ile paralel olarak EEG'de temel aktivitede yavaşlama artar. Erken dönemde EEG normal olabilir. Trifazik dalgalar, başlangıcı keskin karakterli 1.5-3 HZ yavaş dalgalarından oluşur. Hepatik ensefalopati için patognomonik değil ancak destekleyicidir. Siroz tanısı ile izlenen tüm hastaların %60'dan fazlasında ensefalopati tablosunu düşündüren bir klinik yokken nöropsikolojik testlerde patolojik bulgular görülebilir. Kranial manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG), T1 ağırlıklı kesitlerde bazal ganglionda (pallidum) sinyal artışı görülür. Hastaların tedavisi sırasında hepatolog, cerrah, nörolog ve psikolog arasında iyi bir iş birliği olmalıdır. Hepatik ensefalopati tamamen geri dönebilen bir tablo olduğu için erken tanı önemlidir. Dikkatli şekilde diyet kontrolü ve klinikten sorumlu olan amonyağın uzaklaştırılması gereklidir. Uzun süren ve tekrarlayan epizodlar kliniğin geri dönüşümünü etkileyip sabit ve progresif nörolojik tabloya neden olabilir. Bunlar demans, dizartri, ataksi, intansiyonel tremor ve koreoatetoz olabilir (20).

WHIPPLE HASTALIĞI

Whipple hastalığı gram pozitif bir basil olan *Tropheryma whipplei* enfeksiyonuna bağlı ortaya çıkan sistemik bir hastalıktır. Aylar içinde ilerleyen organ tutulumları ve nöropsikiyatrik sendromla seyreden sinsi gidişli bir hastalıktır. Genellikle erkeklerde ve 5. dekada görülür. Semptomları arasında malabsorbsiyon sendromu, diyare, abdominal ağrı, kilo kaybı, artralji, lenfadenopati, ateş siktir. Ancak %15 olguda GİS semptomları görülmez. Olguların %5 - 45'inde santral sinir sistemi etkilenimi görülür. %5 olgu ise nörolojik semptomlarla başlar.

Nörolojik bulguları çok çeşitlidir ancak en sık bilişsel fonksiyonlarda bozulma ile ortaya çıkar. Okülomastikatuvar miyoritmi (gözde devamlı ritmik konverjans hareketlerine eşlik eden masseter kas kontraksiyonları) okülo-fasyal-müsküler miyoritmi sık görülür. Serebellar ataksi, demans, miyokloniler, hemiparez, periferik nöropati, konvülsiyonlar ve üst motor nöron bozuklukları görülebilir. Beyin görüntülemeleri nonspesifiktir.

Gastrointestinal hastalığın tanısı ince bağırsak biyopsilerinde PAS pozitif makrofajların gösterilmesi ile konulabilir. Santral sinir sistemi tutulumundan şüphe edildiğinde beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi ve polimerize zincir reaksiyonu (PCR) analizi yapılmalıdır. BOS'ta artmış protein pleositoz %50 olguda mevcuttur (21).

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HASTALIKLARINDA KULLANILAN İLAÇLARIN NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLARI

Antiemetik ve prokinetik ilaçlar, akut diskinezi, ataksi veya tremor gibi ekstrapiramidal yan etkilere neden olabilir. İlacın kesilmesi ile geri dönüşümlüdürler.

Anti-TNF ilaçlar (infliksimab, adalimumab, certolizumab) nadiren geri dönüşümlü posterior ensefalopati sendromu ve periferik veya santral demiyelinizan hastalıklara neden olabilir. İnfliksimab ve natalizumab da progresif multifokal lökoensefalopati ile ilişkili olabilirler (7).

SONUÇ

Gastroenterolojik hastalıklarda çeşitli nörolojik hastalıkların görülebildiği akılda tutulmalıdır. Bu durum, ortak bir

etiyojik sebebe bağlı olabildiği gibi, komplikasyona, kullanılan ilaçlara vb bağlı olabilir. Nadiren nörolojik bulgular, sindirim sistemi bulgularından önce ortaya çıkabilir. Ayrın-

tılı bir anamnez ve fizik muayene ile nörolojik bulguların varlığı saptanırsa, hastaya gereken ileri incelemeler yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Baran B, Akyüz F. Gastroenterolojik ve hepatolojik hastalıkların sinir sistemine yansımaları; Temel Nöroloji El Kitabı 2013:1486-8.
2. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:1-19.
3. Cicarelli G, Della Rocca G, Amboni M, et al. Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease. *Neurol Sci* 2003;24:311-7.
4. Freeman HJ. Neurological disorders in adult celiac disease. *Can J Gastroenterol* 2008;22:909-11.
5. Hu WT, Murray JA, Greenaway MC, Parisi JE, Josephs KA. Cognitive impairment and celiac disease. *Arch Neurol* 2006;63:1440-6.
6. Hadjivassiliou M, Duker AP, Sanders DS. Gluten-related neurologic dysfunction. *Handb Clin Neurol* 2014;120:607-19.
7. Ferro JM, Oliveira SN, Correia L. Neurologic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Handb Clin Neurol* 2014;120:595-605.
8. Gondim FA, Brannagan TH 3rd, Sander HW, Chin RL, Latov N. Peripheral neuropathy in patients with inflammatory bowel disease. *Brain* 2005;128:867-79.
9. Çetinkaya ZA, Çetinkaya Y, Gencer M, et al. The relationship between quiescent inflammatory bowel disease and peripheral polyneuropathy. *Gut Liver* 2011;5:57-60.
10. Çetinkaya ZA, Çetinkaya Y, Sezikli M, Güzelbulut F et al. Presence of autonomic neuropathy in patients with remitting inflammatory bowel disease. *Medical Journal of Kocaeli* 2012;1:6-11.
11. Canero A, Parmeggiani D, Avenia N, et al. Thromboembolic tendency (TE) in IBD (Inflammatory bowel disease) patients. *Ann Ital Chir* 2012;83:313-7.
12. Ferro JM, Oliveira S. Neurologic manifestations of gastrointestinal and liver diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14:487.
13. Koike H, Misu K, Hattori N, et al. Postgastrectomy polyneuropathy with thiamine deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:357-62.
14. Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, et al; EFNS. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol* 2010;17:1408-18.
15. Andrés E, Fothergill H, Mecili M. Efficacy of oral cobalamin (vitamin B12) therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:249-56.
16. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol* 2014;166:496-513.
17. Bivona G, Gambino CM, Iacolino G, Ciaccio M. Vitamin D and the nervous system. *Neurol Res* 2019;41:827-35.
18. Scheiber IF, Brüha R, Dušek P. Pathogenesis of Wilson disease. *Handb Clin Neurol* 2017;142:43-55.
19. Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1184:173-87.
20. Ferenci P. Hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2017;5:138-47.
21. Gerard A, Sarrot-Reynauld F, Liozon E, et al. Neurologic presentation of Whipple disease: report of 12 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:443-57.