

DERLEME

Çocuklarda Wilson Hastalığı

Tanju BAŞARIR ÖZKAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Etyolojisi bilinmeyen karaciğer hastalığı olan her çocukta, özellikle akraba evliliği varsa Wilson hastalığı araştırılmalıdır. Erken tanı bu çocuklara en azından hastalığın ilerlemesini durdurarak yaşam şansı verecek veya normal bir yaşam sağlayacaktır. Bu çocuklarda bakırdan fakir diyetle birlikte yaşam boyu şelasyon veya çinko tedavisi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Wilson hastalığı. Pediatrik. Bakır. Seruloplazmin.

Wilson Disease in Childhood

ABSTRACT

Wilson disease should be considered in every pediatric patient with liver disease of unknown etiology. Early diagnosis and therapy prevent progression of disease and assure normal life expectancy. Lifelong copper chelation or zinc therapy with copper deficient diet is mandatory.

Key Word: Wilson Disease. Pediatric Seruloplasmine.

Wilson hastalığı bakır metabolizmasının nadir rastlanılan otozomal resessif bir hastalıdır. İlk kez 1912'de Wilson tarafından asemptomatik siroza eşlik eden santral sinir sisteminin (SSS) dejeneratif hastalığı olarak tanımlanmıştır¹. Hall'in 1921 yılında hepatik tutulumu tanımlamasıyla hepatolitiküler dejenerasyon adını almıştır². Hastalığın karaciğer, SSS, böbrekler, kornea, iskelet sistemi ve diğer organlarda yoğun bakır birikimine bağlı olduğu bilinmektedir.

Epidemiyoloji

Dünya genelinde hastalığın prevalansı 1/30 000 iken taşıyıcı sıklığı 1/90'dır³. Wilson hastalığı bir çocukluk çağı hastalığı olmakla birlikte tanısı erişkin döneme dek gecikebilmektedir.

Tek yumurta ikizlerinde başlangıç yaşı ve klinik bulgular benzerlik göstermekle birlikte biyokimyasal veriler ve organ sistem tutulumlarındaki farklılıklar

hastalığın ortaya çıkışında çevresel veya polijenik faktörlerin varlığına işaret etmektedir. Klinik hastalık nadiren 5 yaşından önce kendini gösterir. Genellikle yaşamın 2.dekatında ve primer hepatik prezentasyon ile ortaya çıkar (% 40-67); hastaların geri kalan bölümü yaşamın 3.ve 4.dekatında primer nörolojik (% 34), psikiatrik (% 10), hematolojik veya endokrin (% 12), renal (% 1) bulgularla başvururlar. Hastaların % 25'inde birden çok organ tutulumu söz konusudur. Pediatrik yaş grubunda hepatik bulgular genellikle nörolojik tablo ortaya çıkmadan görülür⁴.

Moleküler Genetik

Bakır, sitokrom C oksidaz (mitokondrial elektron transport zincirinde), süperoksid dismutaz (reaktif oksijen radikallerine karşı korunmada) ve lizil oksidaz (kollajen ve elastinin çapraz bağlanmasında) gibi bir çok önemli enzim sisteminin kofaktörüdür. Beyinde enerji sağlanmasında önemli olan sitokrom C oksidazın yanısıra, katekolamin sentezinde sorumlu olan dopamin-β monooksijenaz ve *peptid nörotransmitterlerini düzenleyen peptidil α-amidasyonu yapan monooksijenazların* yapısında da mevcuttur. Bakır, bizzat denge mekanizmaları bozulduğunda, bakır toksisitesi özelliği gösteren serbest radikalleri düzenler.

Geliş Tarihi: 07.10.2005

Kabul Tarihi: 30.05.2006

Dr. Tanju BAŞARIR ÖZKAN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Gastroenteroloji Anabilim Dalı
16059 Görükle / Bursa
Tlf: 0224 442 84 00

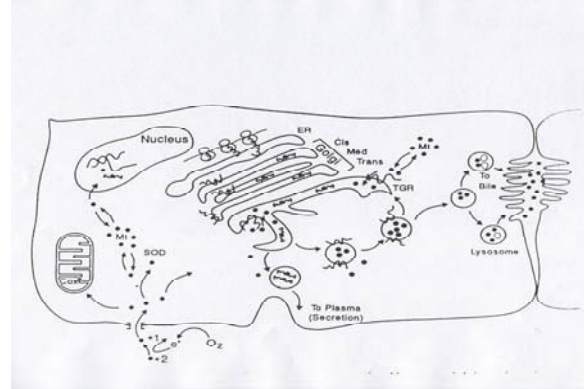
Bakır transportunda sorumlu genler:

İnsan organizmasında bakır transportu bozukluğu ile ilgili iki hastalığın genleri saptanmıştır. Menkes hastalığında ATP-7A ve Wilson hastalığında ATP-7B. Her 2 gen de katyonik taşıyıcıların P Tipi ATPaz ailesinin üyeleri olan bakır ATPaz'larıdır. Protein yapısındaki bu enzimler hem sitoplazmik taşıyıcılardan (*bakır şaperonları*) bakırı alarak trans Golgi ağındaki kuproenzimlere (*seruloplazmin*) bakırı ulaştırırlar ve böylece hücre içi bakır içeriğini düzenlerler. Hem de hücre içi bakır düzeyi yükseldiğinde bakırın safra kanallarına doğru membran geçişini kolaylaştırırlar. Böylece Wilson hastalığında karaciğerde bakırın masif birikimiyle, beyin gibi diğer dokularda kısmi birikimiyle sonuçlanan bakır toksikozu gelişir⁵.

Wilson hastalığı, kromozom 13'te ATPaz 7B'nin kodlanmasının yokluğu veya disfonksiyonu sonucu gelişmektedir. 100'ün üzerinde hastalığa spesifik mutasyon belirlenmiş olup, bireylerin çoğunun compaund heterozigot olduğu bildirilmektedir⁶. En sık görülen mutasyon His 1069 Glu, daha az sıklıkta 2874 del C ve Arg 778 Lösin'dir⁴.

Seruloplazmin daha önce Wilson hastalığının patogenezinde suçlanmış olmakla birlikte; 3.kromozomda kodlanan bu proteinin hücre içi demir transportunda rolü olduğu, ayrıca Wilson hastalarının % 5-25'inde normal düzeyde olduğu bilinmektedir. Wilson hastalarının bir kısmında seruloplazmin düzeyi düşükken diğerlerinde normal olmasının nedeni bilinmese de Wilson hastalığında holoseruloplazmin sentez hızının düşük olduğu, aposeruloplazminin normal olabileceği gösterilmiştir³.

Bakır, normal ATPaz 7B varlığında seruloplazminin biyosentezi boyunca yapısına girmektedir. ATPaz 7B mutasyonları hepatositte kanaliküllere doğru seruloplazminle birlikte bakırın ekskresyonunu etkilemektedir. Ancak farklı mutasyonlar bakır transportunu farklı hücre lokalizasyonunda, farklı derecelerde etkileyebileceğinden bazı mutasyonların bakırın seruloplazmin sentezine yeterli katılımına izin vermesi ve normal seruloplazmin düzeyi sağlanması mümkündür. Buna rağmen bakır transportunda azalma karaciğerde bakır birikimi ile sonuçlanacaktır⁷. (Tablo I, Resim 1).

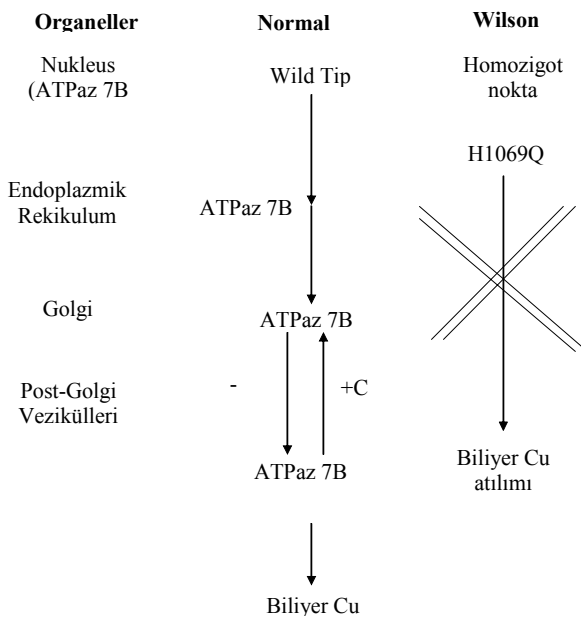


SOD: Superoksitdismutaz
COX: Sitokromoksidaz
TGR: Transgolgi reseptör
MT: Mitokondri
ER: Endoplazmik retikulum
• : Cu (Bakır)

Resim 1:

Hepatosit'te bakır metabolizması

Tablo I. Wilson hastalığında moleküler defekt

**Patofizyoloji**

Wilson hastalığı bakırın yetersiz biliyer ekskresyonu sonucu karaciğer ve diğer organ sistemlerinde yoğun birikimiyle oluşan bir hastalıktır⁸. Normalde serum bakır % 71'i seruloplazmin, % 7'si transkuprein, % 19'u albumin, % 12'si aminoasitlere bağlı olarak taşınır. Seruloplazmin ve seruloplazmine bağlı bakır yenidoğan ve semptomatik Wilson hastalarının serumunda daha düşüktür. Seruloplazmine bağlı olmayan bakır tedavi edilmemiş Wilson hastalarında daha yüksek olabilir⁹.

Bakır, enzim sistemlerinde görev alan esansiyel iz elementlerden biridir. Bakırın diyet kaynakları karaciğer, böbrek, kabuklu deniz hayvanları, çikolata, kuru fasulye, bezelye, işlenmemiş buğdaydır. Ortalama diyet 1-5 mg/gün bakır içermektedir. Bunun yarısı emilmeden feçesle atılır, % 30'u cilt yoluyla atılır, <0.07 mg/gün böbreklerle atılır, homeostaz için gerekli olan % 20, normalde safra yoluyla dışkıya geçer. Wilson hastalığında safraya atılmayan bu kalan kısmın birikimi söz konusudur; gastrointestinal kanaldan bakır emilimi normaldir. Yapılan çalışma-

Çocuklarda Wilson Hastalığı

larda ağızdan radyoaktif bakır verilmesiyle kandaki ortalama bakır konsantrasyonu yükselmesinin Wilson'lu hastalar ve kontrol hastaları arasında fark göstermediği bulunmuştur¹⁰.

Hastalığın Doğal Seyri

Wilson hastalığı konjenital bir hastalık olmasına rağmen major organ sistemlerinde bakır birikiminin neden daha geç hastalık tablosuna yol açtığı araştırılmasıyla hastalığın belirli basamaklarda oluştuğu gösterilmiştir:

Stage I'de karaciğerde, hepatositlerin sitozollerinde progresif bakır birikimi oluşur. Birikim, bakırın hepatosit bağlanma noktalarının hepsi doyana dek sürer. Bu aşamada hasta asemptomatiktir ve genellikle 5 yaşın altındadır.

Stage II'de bakır hepatosit içinde sitozollerden lizozomlara dağılır ve aynı zamanda karaciğerden dışarı atılır. a) Bakır serbestleşmesi yavaş yavaş olursa hasta yine asemptomatik kalır. b) Sitozolden lizozomlara geçiş hızlı ise karaciğer nekrozu oluşmasıyla hasta karaciğer hastalığı semptomlarını gösterir.

Stage III'de, bakır lizozomlarda depolanmaya devam eder ve değişen derecede fibrozis veya sirozis gelişir. Bu aşamada bakır; beyin, kornea, böbrek veya iskelet gibi diğer dokularda birikir.

Stage IV'de karaciğer ve beyinde bakır yavaş olarak birikmeye devam ederse hasta yıllarca asemptomatik kalabilir. Eğer bakır birikimi hızlı olursa kısa sürede karaciğer, SSS hastalığı veya ikisi birden oluşur.

Stage 5; karaciğer yetmezliği veya dönüşümsüz beyin hasarı nedeni ile hasta ölmeden önce tedavi başlanmışsa görülebilir. İdrarda bakır atılımı bakır birikiminde azalma, doku tamaratı ve klinikte düzelmeye neden olabilir¹¹.

Hastalık Klinik Bulguları

Wilson hastalığı klinik bulguları genellikle hepatik veya SSS tutulumu ile ilgilidir. Klinik tablo değişkendir, nadiren 5 yaşından önce bulgu verir, çocukluktan orta yaşa dek kendini gösterebilir. İlk tanıda baskın olarak karaciğer bulguları, nöropsikiyatrik bulgular veya her ikisi de görülebilir.

10'lu yaşlardaki tipik olguda başvuru semptomları; halsizlik, karın ağrısı, karaciğer fonksiyon bozukluğu sonucu -dalak büyüklüğü olsun olmasın-hepatomegali, sarılık, ascit veya portal hipertansiyona bağlı gastrointestinal kanamadır.

Karaciğer, etkilenen bireylerin yaklaşık 1/3'ünde belirgin tutulum gösteren organdır. Walsche serisinde ağırlıklı hepatik tutulumu göstermiştir (Tablo II).

Tablo II. Wilson Hastalığını Gösteren Semptomlar

Tutulan sistem	Sternlieb ve Scheinberg(%)	Walsche(%)
Hepatik	42	62
SSS		
Nörolojik	34	
Psikiyatrik	10	
Hematolojikve endokrin	12	
Renal	1	

Çocukluk yaş grubunda hepatik tutulum erken ve ön planda olup, nörolojik tutulum bunu birkaç yıl sonra izler.

Hepatik Tutulum

Wilson'da karaciğer hastalığı bulguları büyük değişiklikler gösterir: 1)Wilson hastalığı, akut kendini sınırlayan, tamamen iyileşebilen, viral hepatiti düşündürülen bulgularla görülebilir. Karaciğer hastalığı bulguları tekrarlayana dek uzun bir süre gecikebilir. 2) Özellikle çocuk yaş grubunda ilk başvuruda hasta sarılık, hipotalbüminemi, koagülasyon defektleri, asit, hepatik ansefalopatiye eşlik eden hemoliz bulgularıyla fulminant hepatik yetmezlik tablosunda olabilir. Aile öyküsü veya akrabalık olmayan durumlarda kötü prognoz gösteren bu tablonun tanısını koymak güçtür. 3) Çocuklarda diğer sık rastlanan klinik tablo kronik karaciğer yetmezliği ve sirozu gösteren asit, ödem, hipotalbüminemi ve portal hipertansiyon tablosudur. Eğer sarılık varsa Wilson'u akla getirmelidir¹². Wilson'da nadiren siroz varlığında hepatosellüler karsinoma da görülebilir¹³.

Nörolojik bulgu varlığında, Keiser- Fleisher halkasının olmadığı ve serum seruloplazmin düzeyinin normal olduğu durumlarda tanı koymak güçtür. Fizik muayenede tesadüfen saptanan hepatomegali, transaminaz yüksekliği olan olgularda Wilson hastalığı yönünden araştırma yapılmalıdır. Pozitif aile öyküsü, akrabalık evliliği olan çocuklar özellikle Wilson yönünden araştırılmalı; ultrasonda saptanan yağlı karaciğer görüntüsü¹⁴, AST'nin ALT'ye göre belirgin yükselmesi veya alkalen fosfataz düzeyi normalden hiperbilürubinemi saptanması Wilson hastalığı için uyarıcı olmalıdır¹⁵. (Tablo III)

Tablo III. Wilson Hastalığı Klinik Tabloları

Hepatik	Santral Sinir Sistemi	Oftalmolojik	Diğer
Akut hepatit	Nörolojik	Kayser-Fleischer halkası	Hemolitik anemi
Kronik aktif hepatit	Psikiyatrik	Ayçiçeği katarakt	Endokrinolojik
Siroz			Renal
Fulminan hepatik yetmezlik			İskeletal
			Kardiak
			Kolelitiazis

Santral Sinir Sistemi Tutulumu (SSS)

Wilson hastalığı, hepatolitik dejenerasyon olarak tanımlandığında, SSS hasarının bazal ganglionlar, özellikle putamene sınırlı olduğu düşünülmüştür¹. Bugün SS tutulumunun daha yoğun olup nörolojik bulguların geniş bir spektrum gösterdiği bilinmektedir. Nörolojik bulgular tipik olarak yaşamın 3.dekatında başlamakta ve KF halkası eşlik etmektedir, ancak 6 yaş gibi erken başlayan olgular da bildirilmiştir³. KF ve diğer sistem bulguları olmaksızın nörolojik bulguları olan hastalara ait bildiriler de mevcuttur. Nörolojik bulgular kademeli olarak gelişir, tedavi görmeyen olgularda ilerleme gösterir. Hasar genellikle sensoryal sistemin korunduğu motor sistem tutulumu şeklindedir. Semptomlar ince motor becerilerde (yazma ve giyinme gibi) bozukluklarla başlar; tremor, inkoordinasyon, distoni görülür. Maske yüzü, dizartri, rijidite, yürüme bozuklukları daha ileri bulgulardır. Zeka etkilenmediği için hasta giderek dehşete kapılır. Çocuklarda ilk semptom okul başarısı düşüklüğü olabilir.

Kranial tomografi (CT) özellikle asemptomatik veya sadece hepatik tutulumu olan hastaların tanısında yardımcı olabilir. Williams'ın 60 Wilson hastasında yaptığı çalışmada,

% 73 ventriküler dilatasyon, % 63 kortikal atrofi, % 55 beyin sapı atrofi, % 45 bazal ganglion yoğunluk azalması, % 10 posterior fossa atrofi bulunmuştur¹⁶. Diğer çalışmalarda da internal kapsül, talamus ve beyaz cevher değişiklikleri gösterilmiştir. CT'de gösterilen anomaliler, bakır birikiminin kendisinin değil, yaptığı hasarın neden olduğu değişikliklerdir ve klinikte her zaman korele değildir¹⁷.

Wilson'da Magnetik rezonans görüntüleme (MRI) ise CT'yi destekleyen ve daha hassas olan bir tanı yöntemidir. MRI ile ayrıntılı olarak lentiform, dental nükleus, substansiya nigra ve serebellum vermisindeki tutulumlar ayırt edilebilir. Pozitron emisyon tomografisi (PT) de Wilson hastalarında kullanılmaya başlanmıştır¹⁸.

Psikiyatrik Bulgular

Okul başarısı düşüklüğü, anksiyete, depresyon, kompulsiv davranış bozuklukları, fobiler, agresif çıkışlar, nöroz, şizofreni veya psikozlar bunlar arasındadır. Semptomlar bakır birikimi veya kronik hastalığa bağlı gelişebilir^{19,20}.

Göz Bulguları

Wilson hastalığında henüz laboratuvar araştırmaları yapılmadan önce göz bulguları saptanmış ve önem kazanmıştır. Kornea-sklera sınırındaki descemet

membranında bakır birikimine bağlı kahverengi-yeşil renkli halka ilkin Kayser tarafından bulunmuş (1902), Fleisher bu halkanın Wilson ile ilişkisini yayınlamış (1909) ve Kayser-Fleisher halkası adını almıştır (KF). KF rengi, irisin rengine de kısmen bağlı olarak sarı-kahverengi-yeşil-bronz- ten rengi arasında değişim gösterebilir ve yarı lamba muayenesinde saptanır. İlk bakır birikimi ve tedaviyle ilk bakır kaybının halkanın üst ve alt kutuplarında oluşması göz muayenesinde önemlidir²¹.

KF genellikle nörolojik bulgusu olan hastalarda, ancak sıklıkla hepatik tutulumu olan ve asemptomatik hastalarda da görülebilir. Ancak çocuklarda nadir olarak görülebileceği bildirilmektedir²². Ayrıca spesifik olmayıp kronik aktif hepatit, primer bilier siroz, kriptojenik siroz ve kronik intrahepatik kolestazda da görülebileceği bildirilmiştir²³. Güneş çiçeği kataraktı KF halkası ile birlikte görülür, ancak her zaman eşlik etmeyip daha nadirdir. Lensin anterior kapsülünde periferik doğru ışınal uzanan gri yeşil veya sarı disk şeklindedir; tedaviyle kaybolur ve görüşü etkilemez²⁴.

Kalp Bulguları

Wilson'lu 53 olgudan oluşan bir çalışmada % 34 oranında EKG anomalisi gösterilmiştir; bunlar son ventrikül hipertrofisi, ST depresyonu, T dalgası dönüşümü ve ritim bozukluklarıdır²⁵. Otopsi raporlarında ağır olmayan kardiyak hipertrofi, fibroz, küçük damar sklerozlarından söz edilmektedir. Ancak patolojinin bakır birikimi ile korelasyonu gösterilememiştir. Aritmi ani ölüm nedeni olabilir²⁶.

Renal Tutulum

Wilson hastalığı önemli komplikasyonlarından. Aminoasidüri, glikozüri, artmış ürik asit ve kalsiyum atılımı ile birlikte proksimal tubuler disfonksiyon, azalmış filtrasyon hızı ve efektif kan akımı görülebilir. Distal tubuler fonksiyon bozukluğundakine benzer asidifikasyon defekti K⁺ kaybı ve eksikliğine yol açabilir. Böbrek taşına yatkınlık vardır²⁷. Renal biyopsideki patolojik değişiklikler her zaman belirgin değildir. Membranoproliferatif glomerulonefrit görülebilir. Scheinberg ve Sternlieb tedavi edilmemiş hastaların otopsisinde yüksek bakır konsantrasyonunu bildirmiştir. Reynolds tubuler epitelde bakır birikimi göstermiştir²⁸. Renal fonksiyonların tedaviyle düzeldiği bildirilmektedir²⁹.

İskelet Bulguları

Wilson hastalığında iskelet değişiklikleri geniş bir dağılım gösterir; bunlar arasında osteoporoz, rikets,

Çocuklarda Wilson Hastalığı

osteomalazi, spontan kırıklar, osteokondritis dissekans, osteoartritis sayılabilir³⁰. Renal nedenle oluşan hiperkalsiüri ve hiperfosfatüri, demineralizasyon nedenidir. Kronik karaciğer hastalığı ve distonik kontraktürler ve hareketsizlik de diğer komplikasyon nedenleridir³¹. Biyopsi yapılan hastalarda kartilajda yüksek düzeyde bakır birikimi gösterilmiştir³². Pediatrik hastalar nadiren anlamlı iskelet değişiklikleri gösterir.

Diğer Bulgular

Wilson hastalığında hemoliz; kısa süreli, anemiye yol açan ilk öncül bulgu olabilir. Bakırın eritrositlerde oksidatif hasar yapması nedeniyle olduğu düşünülüyorsa da gerçek neden bilinmemektedir³³.

Hemoliz ve siroz sonucu kolelitiazis Wilson hastalığı komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir, bunlar mikst tipte kolesterol ve pigment içeren taşlardır; bu nedenle safra taşı ortaya çıktığında ayırıcı tanıda Wilson hastalığı düşünülmesi gerekir³⁴.

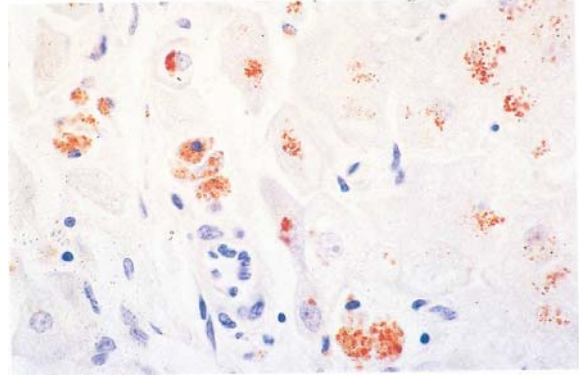
Spontan dalak düptürü de hastalığın ilk bulgusu olabilir⁴.

Karaciğer Patolojisi

Wilson'da siroz 5 yaş gibi erken dönemde görülebilir³⁵. Sitoplazmada yağ depolanması en erken bulgulardan biridir. Hastalık ilerledikçe, bu hepatik steatoza ulaşan artış gösterir. Elektron mikroskopunda (EM) başlangıçta mitokondrial değişiklikler; matriks yoğunluk artışıyla birlikte vakuoler ve kristalize inklüzyonlar; peroksizomlarda matrikste yoğunlaşma-büyüme, granülarite görülür³⁶. Histolojik değişiklikler otoimmün hepatit ve hepatik nekrozdakine benzeyebilir.

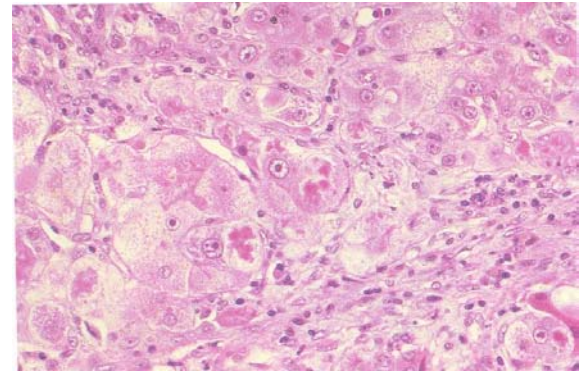
Siroz gelişen olgularda yağlı dejenerasyon görünümü kaybolur; EM görünümünde gerileme görülebilir, ancak yoğun amorf veya bakır içeren lipofusin granülleri ve lipid içeren lizozomlar belirgindir.

Normalde fetal, neonatal ve erken bebeklik çağında karaciğerde bakır içeriği artmıştır. 6 aydan büyük bebeklerde karaciğerde artmış lizozomal bakır içeriğini gösteren orsein (+) granüller sadece patolojik durumlarda mevcuttur; Wilson hastalığı, bilier atrezi, intrahepatik safra kanalları yokluğu, primer biliyer siroz, sklerozan kolanjit, siroz ve primer hepatik tümörlerde görülür. Wilson hastalığında diğer durumlardan farklı olarak yamalı tarzda tutulum, sadece bazı lobüllerde bakır birikimi vardır (37, Resim 2, 3). Hastalığın başlangıcında, henüz lizozomlarda bakır yokken, boyanma yeterli olmayacağından tanı atlanabilir, ancak 2. aşamadan itibaren histopatoloji tanı için güvenli ve tek başına yeterlidir. Bu nedenle hepatik kantitatif bakır içeriği ile tanı desteklenmelidir.



Resim 2.

Wilson hastalığı Kupfer hücreleri ve hepatositlerde bakır birikimi (Rhodanine boyası)



Resim 3.

Wilson hastalığı periseptal hepatositlerde Mallory cisimcikleri

Tanı

Hastalığın klasik triadı; hepatik hastalık, nörolojik tutulum ve KF halkası varsa kolayca tanı konur. Diğer durumlarda kesin tanı koydurucu tek başına bir test yoktur. Tanı, hastalığın anamnezi, öz ve soygeçmiş bilgileri (akrabalık, hasta birey öyküsü), fizik muayene ve destekleyici laboratuvar bulguları ile konur¹⁵. Atipik durumlarda genetik analiz de gerekebilir.

Tanıda ilk test serum seruloplazmin ölçümüdür; hepatik bulguları olan hastaların % 75'inde düzey düşüktür. Ancak seruloplazmin düşüklüğünün hepatik sentez fonksiyonu yetersizliklerinde, protein kaybettiren enteropati, nefrotik sendrom, kalıtsal hipo- seruloplazminemi, 6 ayın altındaki süt çocuklarında görülebileceği unutulmamalıdır. Testin Wilson hastalarındaki aktif hepatik inflamasyonda veya gebelikte yanlış negatif; taşıyıcılarda % 10 oranında yanlış pozitif olması mümkündür³⁸.

Serum veya plazma bakırının klasik olgularda düşük olması beklenmesine rağmen tedavi veya hastalığın aşaması ile ilgili değişiklikler gösterebilir, bu nedenle tanıda tek başına güvenli değildir.

İdrar bakır atılımı, güvenli bir tanısal testtir; normalde idrarda 40 µg/24h altında bakır atılmalıdır. Wilson hastalığı tanısı için semptomatik hastalarda idrarda 100 µg/24h üzerinde bakır atılması gerekmektedir. Karaciğerde bakırın yükseldiği durumlarda idrarda bakır atılımı normalin üzerine çıkmakla birlikte, tanısal yükseklik göstermeyebilir. Bu durumda penisillamin ile uyarılan bakır atılım testi yapılır: Hastanın önce 24 saatlik idrarı toplanır, ardından penisillamin verildikten sonra idrar toplanarak penisillaminin indüklediği kuprurezis >25 µmol/h ise tanı doğrulanır.

KF halkasının görülmesi tanıyı desteklerken görülmemesi reddettirmez; çünkü ancak nöropsikiyatrik bulguları olan hastalarda % 95(+) iken sadece hepatik tutulumda ancak % 50(+)dir. Ayrıca Wilson dışı, karaciğerde bakır artımı ile birlikte olan durumlarda da (+) saptanabilir⁴.

Karaciğer bakır konsantrasyonunun kantitatif tayini tanıyı destekleyen önemli bir testtir. Karaciğer biyopsisi ile alınan doku örneğinde kuru karaciğer dokusu bakır konsantrasyonunun 50 µg/gr'dan düşük, yani

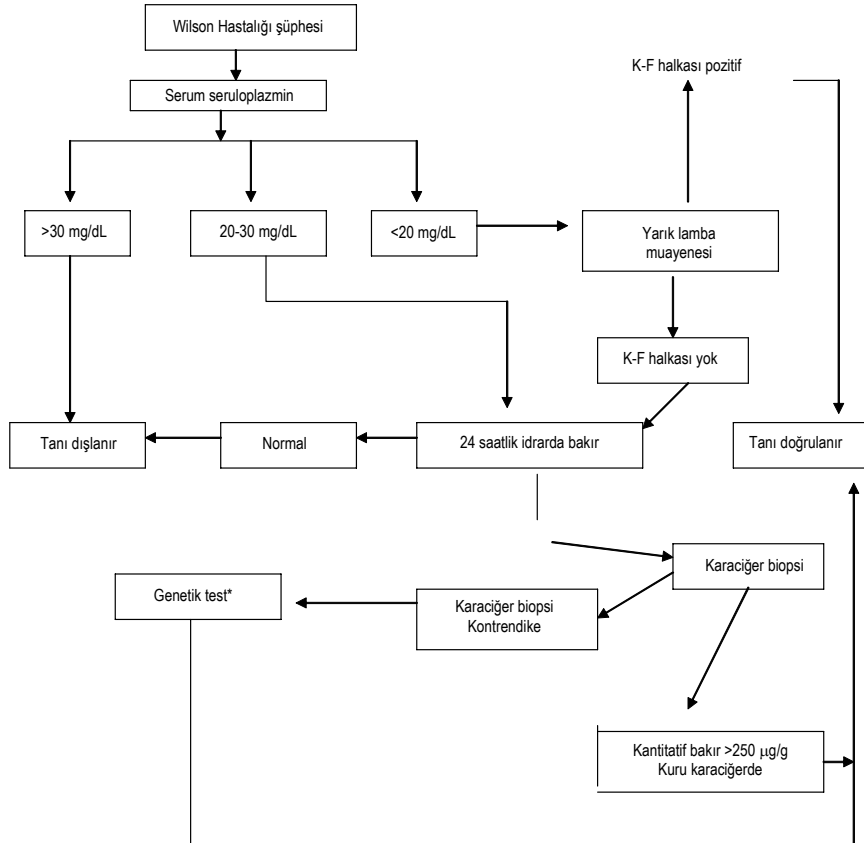
normal ise Wilson hastalığı ekarte edilir. Wilson hastalarında genellikle 250 µg/gr'dan yüksek değerler saptanır. Presemptomatik homozigot hastalar, özellikle çocuklarda bu değer her zaman 250 µg/gr'ın üzerinde olmayabilir. Heterozigotlar da değerler 150-200 µg/gr arasında değişiklikler gösterir⁴.

Tanı hala şüpheli ise radyoaktif bakırın seruloplazmine giriş testi yapılır; Wilson hastalığında normal seruloplazmin düzeyi olsa da transfer defekti nedeniyle bu geçiş gerçekleşmeyeceği için 24-48 saatteki radyoaktif bakırın geç yükselmesi saptanmaz ve tanı desteklenir³⁹.

Genetik analiz ise, son zamanlarda asemptomatik, yeni tanı alan olguların birinci derece akrabalarına yönelik uygulanmaktadır⁴⁰; ATPaz 7B'nin hastalığa özgü mutasyonları araştırılır.

Asemptomatik akrabalarda taşıyıcılık olup olmadığını anlamaya yönelik tarama testi olarak; fizik muayene, göz yarıq-lamba muayenesi, serum bakır ve seruloplazmin düzeyi, transaminaz düzeyleri, 24 saatlik bakır atılımı test edilmelidir¹⁵. Testler negatif ise birkaç ay sonra tekrarlanır. Herhangi bir test (+)

Tablo IV. Wilson Hastalığının Tanısal Algoritması. K-F, Kayser-Fleischer. *Aileden birisinde tanı konmuşsa, bu ailelerde hasta kişinin DNA'sı referans alınarak genetik test uygulaması yapılır. (Zakko WF, Gollan JL'den modifiye edilmiştir: Wilson's disease and related disorders. In Handbook of Liver Disease. Edited by LS Friedman, EB Keefe. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1998, pp 239-254. Yayıncının izniyle)



Çocuklarda Wilson Hastalığı

ise karaciğer biyopsisinde histopatoloji ve kantitatif bakır tayini yapılmalıdır. Çocuklarda 24 saatlik bakır atılımı normale, bir süre sonra tekrarlanmalıdır. Hemolizi olan, retikülositi yüksek, haptogloblin düzeyi düşük, hiperkalsiüri olan hastalar Wilson için şüpheli kabul edilmelidir. Ayrıca Peditride karaciğer hastalığı olan her çocukta Wilson hastalığı düşünülmeli gerekir⁴ (Tablo IV).

Tedavi

Bakırdan fakir diyet yanısıra medikal tedavi esastır.

Penisilamin (PCA)

İlk kez 1956'da, Walshe tarafından uygulanarak etkin bir ilk basamak tedavisi olduğu gösterilmiştir Penisilamin (PCA), penisillin metaboliti olan sülfür içeren bir aminoasittir. Bakırı bağlayarak idrarla atılımını sağlar. Tedaviye düşük dozda başlanarak giderek artırılır. Çocuklarda 20 mg/kg/gün, erişkinlerde 1 gr/gün'lük doz önerilmektedir⁴¹. Aç karnına 4 bölünmüş dozda verilmesi uygundur. PCA, Vitamin B₆ düzeyini azalttığı için birlikte 25 mg pridoksinin haftada 3 kez verilmesi gerekmektedir. Etkin tedavi ile başlangıçta idrar bakır atılımı 5000 µg/gün üzerine çıkar; daha sonra azalır; tedavi idame fazında 600 µg/gün'ün altına düşmesi beklenir. Klinik+laboratuvar olarak yeterli iyileşme olmamışsa PCA dozu artırılabilir. Doz artması ile yan etki riski artabilir: Bunlar ateş, ciltte döküntü, lenfadenopati, granülositopeni ve trombositopenidir⁴². Daha az oranda nefrotoksisite, lupus-benzeri sendrom, Goodpasture sendromu, cilt lezyonları bildirilmiştir. Reaksiyon olursa ilacın kesilip, kortikosteroid verilmesi, sonra yeniden daha düşük dozdan tedaviye başlanması önerilmektedir⁴.

Penisilamin tedavisi alan nörolojik bulguları olan olgularda bulguların ağırlaştığı, asemptomatik taşıyıcılarda ise nörolojik bulguların ortaya çıkabildiği belirtilmiştir. Bu durumda trientin tedavisi ilk basamak olarak yeğlenebilir. Tersine, tedavi ile KF halkasının kaybolmasının ve karaciğerdeki bakır düzeyinin azalması ile birlikte patolojik bulguların ve fonksiyonlarındaki düzelmelerin başarıldığı gösterilmiştir⁴³.

Trientin

1969'da Walshe tarafından PCA'ya alternatif olarak bulunmuştur. Kuprurezis'te ve PCA ile olan çoğu yan etkilerin geri dönüşümünde etkin bulunmuştur. Yan etki olarak demir eksikliği anemisi gelişebilir, günlük ilave demir verilmelidir. Gebelikte güvenlidir.

10 yaşından küçük çocuklarda 0.5 gr/gün (yaklaşık 20 mg/kg); daha büyüklerde ve erişkinlerde 1-1.5 gr/gün bölünmüş dozlarda önerilir⁴⁴.

Çinko

Çinko asetat, intestinal epitelde bakırı bağlayan ve absorpsiyonu önleyen metallothionein sentezini indükler. Bakır enterosit sitozolünde enzime bağlanarak lümene atılır. Çocuklar ve gebelerde 25 mgx3/gün, erişkinlerde 50 mgx3/gün aç olarak önerilmektedir. Etkisi en erken 1-2 haftada ortaya çıktığı için idame tedavisinde kullanılabilir⁴⁵.

Tetramolibdat

Yeni bir ilaçtır. İki mekanizmayla etkindir: Luminal bakırı bağlayarak absorpsiyonu önler ve serumda albumin ve bakırı bağlayarak hücreye geçişini önler. Antiinflamatuvar, antifibrotik ve antiangiogenez etkisi ile Wilson'a bağlı kronik karaciğer hastalığında etkin olabilir. İlacın ticari kullanıma girmesi ile alternatif olarak düşünülebilir⁴⁶.

Diğer Tedavi Ajanları

Antioksidanlar: Özellikle vitamin E'den tedavide yardımcı olarak yararlanılabilir⁴.

Karaciğer transplantasyonu özellikle son evre karaciğer hastalığında önerilen alternatif bir tedavidir⁴:

- 1) Fulminan karaciğer yetmezliğinde.
- 2) Tedaviye yanıtız dekompanse karaciğer hastalığında
- 3) Tedavi kesilmesi ile yetmezliğe giren hastalarda
- 4) İlerleyici, geri dönüşümsüz nörolojik bozuklukta.

Fulminant Wilson hastalığında transplant öncesi serum bakırını düşürmek ve hemolitik anemiyi önlemek için plazma değişimi tedavisi önerilmektedir⁴⁷.

Kaynaklar

1. Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. Brain 1912; 34: 295-509.
2. Hall HC. La degenerescence hepatico-lenticulaire malade de Wilson-pseudo-sclerose: Paris. Mason and Cie, 1921.
3. Scheinberg IH, Sternlieb I. Wilson's disease. Philadelphia, WB Saunders, 1984.
4. Feldstein AE, Chitkara DK, Plescow R, Grand RJ. Wilson Disease in Pediatric Gastrointestinal Disease by Walker WA. 2004 IV.Ed., BC Decker Inc, Ontario, 1440-54.
5. Mercer FBJ, Lilanos RM. J Nutr, 133: 1481S-1484S, 2003, Supplement: 11th International Symposium on Trace Elements in Man and Animals.

6. Loudianos G, Gitlin JD. Wilson's disease. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 353-64.
7. Schilsky ML, Stockert RJ, Sternlieb I. Pleiotropic effect of LEC mutation: A rodent model of Wilson's disease. *Am J Physiol* 1994; 266: G907-13.
8. Teckman JH, Perlmutter DH. *Metabolic Disorders of the Liver in Pediatric Gastrointestinal Disease* by Wyllie R, Hyams JS. 1999, II Ed., WB Saunders Company, Philadelphia, 579-99.
9. Barrow L, Tanner MS. Copper distribution among serum proteins in paediatric liver disorders and malignancies. *Eur J.Clin Invest.* 1988; 18: 555-60.
10. Strickland GT, Beckner WM, Leu ML. Absorbtion of copper in homozygotes and heterozygotes for Wilson's disease and controls: Isotope tracer studies with ⁶⁷ Cu and ⁶⁴ Cu. *Clin Sci* 1972; 43: 617-25.
11. Shimuzu N. Wilson disease. *Nippon Rinsho* 2002; 60, Supp 4: 433-6.
12. Doering EJ III, Savage RA. Hemolysis, coagulation defects and fulminant hepatic failure as a presentation of Wilson's disease. *A J Dis Child* 1979;133: 440-1.
13. Polio J, Enriquez RE. Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease. Case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 220-4.
14. Feist D, Wesch H, Schmid-Ruter E. Early diagnosis of Wilson's disease in childhood. *Monatssch Kinderheilkd* 1978; 126: 371-4.
15. Yüce A, Koçak N, Gürakan F. Wilson's disease with hepatic presentation in childhood. *Indian Pediatr* 2000; 37: 31-6.
16. Williams FJ, Walsche JM. Wilson's disease. *Brain* 1981; 104:735-52.
17. Harik SI, Post MJ. Computed tomography in Wilson disease. *Neurology* 1981; 31: 107-10.
18. Buchman AL. PET scanning as a diagnostic tool in Wilson's disease. *Gastroenterology* 1998; 114: 227-8.
19. Goldstein NP, Ewert JC. Psychiatric aspects of Wilson's disease. *Psychiatry* 1968; 124: 1555-61.
20. Davison K. Schizophrenia-like psychoses associated with organic cerebral disorders; A review. *Psychiatr. Dev.* Spring 1983; 1: 1-33.
21. Wiebers DO, Hollenhorst RW. The ophtalmologic manifestations of Wilson's disease. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 409-16.
22. Sanchez-Albisua I. A high index of suspicion. *JPGN* 2000; 31: 93.
23. Fleming CR, Dickson ER. Pigmented corneal rings in non Wilsonian liver disease. *Ann Intern Med* 1977; 86: 285-8.
24. Fleming CR, Dickson ER. Pigmented corneal rings in a patient with primary biliary cirrhosis *Gastroenterology* 1975; 69: 220-5.
25. Kuan P. Cardiac Wilson's disease-Chest 1987; 91: 579-83.
26. Factor SM, Cho S. The cardiomyopathy of Wilson's disease. *Virchows Arch* 1982; 397: 301-11.
27. Wiebers DO, Wilson DM. Renal stones in Wilson's disease. *Am J Med* 1979; 67:249-54.
28. Reynolds ES, Tanner R. The renal lesion in Wilson's disease. *Am J Med* 1966; 48: 518-27.
29. Walshe JM. Effect of penicillamine on failure of renal acidification in Wilson's disease. *Lancet* 1968; i: 775-8.
30. Mindelzun R, Elkin M. Skeletal changes in Wilson's disease. *Radiology* 1970; 94: 127-32.
31. Paterson CR, Losowsky MS. The bones in chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1967; 2: 293-300.
32. Menerey KA, Eider W. The arthropathy of Wilson's disease: Clinical and pathologic features. *J Rheumatol* 1988; 15: 331-7.
33. Meyer RJ, Zalusky R. The mechanism of hemolysis in Wilson's disease. *Mt Sinai J Med* 1977; 44: 530-8.
34. Rosenfield N, Grand RJ. Cholelithiasis and Wilson disease. *J Pediatr* 1978; 92: 210-3.
35. Dorney SF. Wilson's disease in childhood. *Med J Aust* 1986; 145: 538-41.
36. Sternlieb I. Mitochondrial and fatty changes in hepatocytes of patients with Wilson's disease. *Gastroenterology* 1968; 55: 354-67.
37. Sumithran E. Copper-binding protein in liver cells. *Hum Pathol*; 16: 1985, 677-82.
38. Brewer GJ. Diagnosis of Wilson's disease 2002. *Gut*; 50:136.
39. Sternlieb I, Scheinberg IH. The role of radiocopper in the diagnosis of Wilson's disease. *Gastroenterology* 1979; 77: 138-42.
40. Roberts EA, Schilsky MI. A practice guide line on Wilson disease. *Hepatology* 2003; 37: 1475-92.
41. Deiss A, Lynch RE. Long-term therapy of Wilson's disease. *Ann Intern Med* 1971; 75:57-65.
42. El-Youssef M. Wilson disease. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78: 1126-36.
43. Grand RJ. Juvenile Wilson disease: *J Pediatr* 1975; 87: 1161-70.
44. Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine. *Lancet* 1982; i: 643-7.
45. Brewer GJ, Hill GM. Oral zinc therapy for Wilson's disease. *Ann Intern Med* 1983; 99: 314-9.
46. Brewer GJ. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate. *Arch Neurol* 2003; 60: 379-85.
47. Kiss JE. Effective removal of copper by plasma exchange in fulminant Wilson's disease. *Transfusion* 1998; 38: 327-31.