



Wilson Hastalığı

Wilson's Disease

Figen Hanağası¹, Haşmet A. Hanağası²

¹Gayrettepe Florence Nightingale Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Wilson hastalığı bakır metabolizmasının otozomal resesif geçişli bir hastalıdır. Klinik fenotipler hepatik, hemolitik, nörolojik ve psikiyatrik hastalıkları içerir. Wilson hastalığına ATP7B genindeki mutasyonlar neden olur. ATP7B hepatik bakır taşıyıcı proteini kodlar ve bakırın safraya atılımında önemli rol oynar. Wilson hastalığındaki nörolojik semptomlar dizartri, ataksi, parkinsonizm, distoni ve tremorun değişik kombinasyonlarını içerir. Wilson hastalığı eğer tedavi edilmezse öldürücüdür. Bu gözden geçirmede Wilson hastalığının epidemiyolojisi, genetiği, klinik özellikleri, etyopatofizyolojisi, tanısal testleri ve tedavisi tartışılacaktır. (*Türk Nöroloji Dergisi* 2013; 19:122-127)

Anahtar Kelimeler: Wilson hastalığı, karaciğer, nörolojik semptomlar, Kayser-Fleischer halkası

Summary

Wilson's disease is a autosomal recessive disorder of copper metabolism. Clinical phenotypes include hepatic, haemolytic, neurologic and psychiatric diseases. Wilson's disease is caused by mutations in the ATP7B gene. ATP7B encodes a hepatic copper-transporting protein, which is important for copper excretion into bile. Neurological symptoms in Wilson's disease include variable combinations of dysathria, ataxia, parkinsonism, dystonia and tremor. Wilson's disease is lethal if untreated. This review discusses the epidemiology, genetics, clinical features, etiopathophysiology, diagnostic tests, and treatment of Wilson's disease. (*Turkish Journal of Neurology* 2013; 19:122-127)

Key Words: Wilson's disease, liver, neurological symptoms, Kayser-Fleischer rings

Giriş

Wilson hastalığı (WH) bakır metabolizma bozukluğuna bağlı olarak gelişen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Etkilenen kişilerde karaciğer ve beyin başta olmak üzere pek çok organ bakır birikiminden etkilenir. Wilson hastalığı eğer tedavi edilmezse ölümcül seyirlidir.

Wilson hastalığı ilk olarak 1912'de Amerikalı nörolog Samuel Alexander Kinnier Wilson tarafından tanımlanmıştır (1). Wilson, Londra'da bulunan The National Hospital Queen Square Hastanesi'nde yaptığı tezde bu hastalığı detaylı bir şekilde tarif etmiş ve progresif lentiküler dejenerasyon olarak adlandırmıştır. Kayser, Wilson'un hastalığı tanımlamasından 10 yıl önce, pigmente korneal halkaları tariflemiştir. Kayser'in bu tanımı ilk olarak bir Wilson hastasında yaptığı düşünülmektedir. Wilson hastalığı hastalarının beyin ve karaciğerlerinde aşırı bakır biriktiği

1929 ve 1930 yıllarında tespit edilmiş ve 1952 yılında serum seruloplazminin WH hastalarında düşük olduğu gösterilmiştir (2). Hastalığın genetik etyolojili olabileceğine ilk olarak 1921 yılında Hall tarafından dikkat çekilerek otozomal resesif geçişli olabileceği bildirilmiş, 1960 yılında bu bilgi Bearn tarafından doğrulanmıştır (3). 1993 yılında hastalığın nedeni olan gen ATP7B klonlanmıştır (4).

Wilson hastalığı 1951 yılına kadar ilerleyici ve ölümcül seyreden bir hastalıktı. Cumings arsenik zehirlenmesinde kullanılan British antilewisite (BAL) veya Dimerkaprol'un şelasyon tedavisi olarak WH hastalarında da kullanılabileceğini önermiştir. 1951 yılında Cumings, Denny-Brown ve Porter intramüsküler Dimerkaprol'un WH tedavisindeki yararını bildirmişlerdir (2). İlk olarak intramüsküler Dimerkaprol şelatör ajan olarak kullanılmaya başlanmıştır. Yan etkileri oldukça fazla olan Dimerkaprol'un yerine John Walshe 1956 yılında

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Figen Hanağası, Gayrettepe Florence Nightingale Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 288 34 00 E-posta: figenhanagasi@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 30.05.2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 02.07.2013

Penisilamin'in klinik yararının olduğunu bildirmesi bu hastalıkta devrim yaratmıştır (5). 1969 yılında Walshe, Penisilamin'e dirençli veya tolere edemeyen vakalarda alternatif olarak Trientin'i kullanmaya başlamıştır. Bu iki ilaç hala WH'da kullanılan ana şelatör tedavilerdir. Schouwink ve Hoogenrand 1960'lı yılların başında WH için çinko kullanımını önermiştir (2). Walshe 1986 yılında Amonyum tetrathiomolibdat'ın tedavide kullanabileceğini bildirilmiştir (2). Amonyum tetrathiomolibdat bakır zehirlenmesi için veterinerler tarafından sık kullanılan bir şelatördür. Halen nörolojik WH olan hastalar için kullanımı araştırılmaktadır.

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Hastalığın sıklığı 1/5000 ile 1/30000 arasında değişmektedir (6). Wilson hastalığı mutasyonunun toplumdaki taşıyıcı sıklığı 1/90 oranındadır (7). Ancak ülkemiz gibi akraba evliliğinin yüksek olduğu toplumlarda bu oranın daha fazla olacağı unutulmamalıdır. Bazı genetik risk faktörlerinin WH fenotipini ve hastalığın seyrini etkileyebileceği bildirilmiştir. Ancak bu bilgi henüz kesin olarak kanıtlanmış değildir.

Genetik

On üçüncü kromozomun uzun kolunda (13q14-q21) kodlanan ATP7B geni 21 eksonludur ve 1465 aminoasitlik bir transmembran proteini olan ATPaz'ı (ATP7B) kodlar (7). Bu gendeki mutasyonlar WH'ya yol açarlar. ATPaz bakır taşıyan bir enzimdir. Hepatositlerde eksprese edilen ATP7B fonksiyonunun bozulması karaciğerde bakır birikimine yol açarak WH'ya neden olur. Şimdiye kadar 650'nin üzerinde mutasyon bildirilmiştir. Mutasyonların yaklaşık %60'ı "yanlış anlam" (missense) mutasyonlarıdır. ATP7B'in genotipik yayılımı kompleksdir ve çoğu hastada iki farklı mutasyon "bileşik heterozigot" (compound heterozigot) olarak bulunur. Mutasyonların türü toplumdan topluma değişmektedir. Avrupalı hastalarda en sık bulunan ATP7B mutasyonu 1069'uncu aminoasitte bulunan histidin ve glutamatın yer değiştirmesidir (H1069Q). Bu mutasyon beyaz ırktaki mutasyonların %30-60'ından sorumludur. Güneydoğu Asya'da bulunan en sık mutasyon ise R778L'dir. Hint popülasyonunda ise bu iki mutasyona da rastlanmamıştır. Mutasyonların özelliğine göre hastalığın fenotipi değişebilir. Örneğin H1069Q mutasyonu daha geç başlangıçlı hastalık ve hızlı nörolojik tutulumla karakterizedir.

Klinik Tablo

Hastalığın semptomları genellikle 2. ve 3. dekatlarda başlar. Büyük vaka serilerinde nörolojik bulguların başlangıç yaşı genellikle 15 ile 21 yaş arasındadır. Nadir olmakla beraber çok küçük (2 yaş) ve çok büyük (70 yaşın üzeri) yaşlarda ilk yakınmaları başlayan WH hastaları bildirilmiştir.

Wilson hastalığı'nda belirti ve bulgular serumda serbest dolaşan bakırın çöktüğü doku ve organların işlevlerini bozması ile ortaya çıkar (Tablo 1). Bütün vakalarda karaciğer mutlaka tutulur. Bu tutulum serum transaminazlarında hafif artıştan akut fulminan veya kronik hepatite kadar değişen tablolara yol açabilir. Fulminan hepatitli hastalarda bulantı, kusma, kilo kaybı ve vücudun çeşitli yerlerinde kanamalar görülebilir. Kronik karaciğer yetmezliğinin bulguları olan anemi ve koagülasyon faktörlerinin bozulması ilk bulgular olarak ortaya çıkabilir. Hastalığın ileri evrelerinde siroz ortaya çıkar. Kronik siroz ve inflamasyon zeminde ortaya çıkan hepatoselüler karsinom WH'da nadir de olsa görülebilir. Açıklanamayan kronik karaciğer hastalığı olan bütün genç hastalarda WH mutlaka düşünülmalıdır.

Nörolojik tutulum hastaların %40-50'sinde ilk belirti olarak kendini gösterir (2). Bulgular başlangıçta hafif olabileceğinden nörolojik muayene mutlaka tüm WH şüphesi olan hastalarda yapılmalıdır. Karaciğer hastalığı semptomları görülen hastalarda nörolojik bulguların ortaya çıkması genellikle 2-5 yıl sonradır. Nörolojik tutulumu olan hastaların hemen hepsinde karaciğer sirozu vardır. Bazı yaşlı hastalarda karaciğer sirozu olmadan nörolojik tutulumun olabileceğine dair bildiriler de vardır. Dizartri, tremor, distoni ve parkinsonizm en sık karşılaşılan klinik tablolardır. Distoni fokal veya jeneralize özellikte olabilir. Bazı hastalarda yüz kaslarının distonik tutulumuna bağlı olarak sırıttır gibi bir görünüm vardır (risus sardonius). Dil ve farenks kaslarının tutulumu konuşma ve yutma bozukluklarına yol açar. Larenks kaslarının tutulumu nedeniyle hasta bazen fısıldar tarzda konuşur ve hastanın anlaşılması çok zor olabilir. Ekstremitelerde aksiyal kaslardaki parkinsonizm ve/veya distoni yürüyüşü olumsuz etkiler. Kore, tik ve miyoklonus daha nadir görülen hareket bozukluklarıdır. Ataksi gibi serebellar sistem bulguları hastaların %25'inde görülür. Serebellar bulgular yürüme ve konuşma bozukluğuna neden olabilir veya katkıda bulunabilir. Nadiren epileptik nöbetler de nörolojik tabloya katılabilir. Nöbetler tedavi ile bakırın vücuttan fazla atılmasına bağlı olarak da gelişebilir. Somatik nörolojik belirtilerle hemen hemen eş zamanlı olarak davranışsal sorunlar ve mental durum değişiklikleri ortaya çıkar.

Tablo 1. Wilson hastalığının klinik gösterileri

Hepatik

- Kalıcı karaciğer enzimlerinde yükselme
- Kronik hepatit
- Siroz (dekompanse veya kompanse)
- Fulminan hepatik hasar (+/- hemolitik anemi)

Nörolojik

- Dizartri-Anartri
- Disfaji
- Tremor (sıklıkla "flapping")
- Distoni
- Kognitif bozukluk
- Parkinsonizm (rijidite, bradikinezi, postural değişiklikler)
- Kore
- Yürüme bozuklukları
- Psödobulber felç
- Nöbetler
- Uyku bozuklukları

Oftalmik

- Kayser-Fleischer halkası
- Ayçiçeği katarakt

Psikiyatrik

- Depresyon
- Anksiyete
- Kişilik değişiklikleri
- Psikoz

Diğer sistemler (nadir)

- Böbrek yetmezliği, aminoasidüri ve böbrek taşı
- Amenore, over disfonksiyonu, infertilite, abortus
- Kardiyomyopati, artimiler
- Anemi, trombositopeni

Kognitif ve davranışsal belirtiler çok hafif seyredebileceği gibi ciddi sorunlara da yol açabilir (8). Okul başarısının azalması çoğu hasta yakınının dikkatini çeken ilk kognitif belirti olabilir. Nöropsikolojik değerlendirmede en belirgin etkilenen alanlar yürütücü işlevler, bellek (primer bir bellek bozukluğundan çok dikkate ve yürütücü işlev bozukluğuna bağlı olarak gelişir) ve görsel-mekansal işlevlerdir (9). Mevcut lezyonlar ne kadar yaygınsa mental durumdaki bozukluk o kadar fazla görülür. Hastaların %30-50'sinde psikiyatrik belirtiler vardır. Bunlardan en sık görülenler anksiyete, duygudurum bozuklukları ve psikotik belirtilerdir.

Serumda dolaşan bakırın korneanın iç yüzeyindeki desement tabakasına çökmesi sonucu, korneanın periferinde belirgin kahverengi-yeşil bir halka oluşur. Hastalık için patognomonik olan bu bulguya Kayser-Fleischer Halkası (KFH) denir. Kayser-Fleischer halkası bazen çıplak gözle dahi farkedilebilecek kadar belirgin olabilirse de klasik bir göz muayenesi ile çoğu kez saptanamaz ve gözün yarık-lamba (slit-lamp) ile muayenesi gerekir. Kayser-Fleischer halkası ilk olarak korneanın üst kutbunda görülür. Klasik bilgi olarak nörolojik belirtiler ortaya çıktığında KFH'nin mutlaka mevcut olduğu söylene de %5'den az vakada nörolojik tutulumlu bir Wilson hastasında saptanmayabilir (10). Kronik karaciğer hastalıklarında, özellikle uzun süreli kolestaz ve kriptojenik sirozlu hastalarda da nadiren KFH görülebilir. Kayser-Fleischer halkası medikal tedavi veya karaciğer transplantasyonundan sonra normale döner. Bu halkanın kaybolmaması veya tekrar ortaya çıkması tedaviye kompliansın kötü olduğunu düşündürür. Diğer bir göz bulgusu olan "Ayçiçeği katarakt" parlak renklidir ve sadece yarık-lamba (slit-lamp) muayenesinde görülür (11). Görülme sıklığı KFH'ye göre daha azdır. Ayçiçeği katarakt vizyonu bozmadığı ve tedavi ile bu bulgu da geriler.

Wilson hastalarında üriner, kardiyak, endokrin ve kas-iskelet sistemi de tutulabilir. Dolayısıyla bu sistemlere ait laboratuvar ve klinik bulgular da ortaya çıkabilir (10). Kemik anormallikleri arasında osteomalazi, osteoporoz, spontan fraktürler, erişkin raşitizmi, osteoartrit, osteokondritis dissekans, kronik kalsinozis, subkondral kist oluşumu ve tırnaklarda azur lunale sayılabilir. Diz eklemleri ve omurga en sık iskelet sisteminde etkilenen bölgelerdir. Miyokardial bakır birikimi kardiyomyopatiye ve aritmilere neden olabilir. Ancak bu durum oldukça nadirdir. Diğer nadir görülen klinik tablolar arasında hipoparatiroidizm, infertilite, tekrarlayan düşükler ve böbrek yetmezliği sayılabilir.

Yardımcı Tanı Yöntemleri

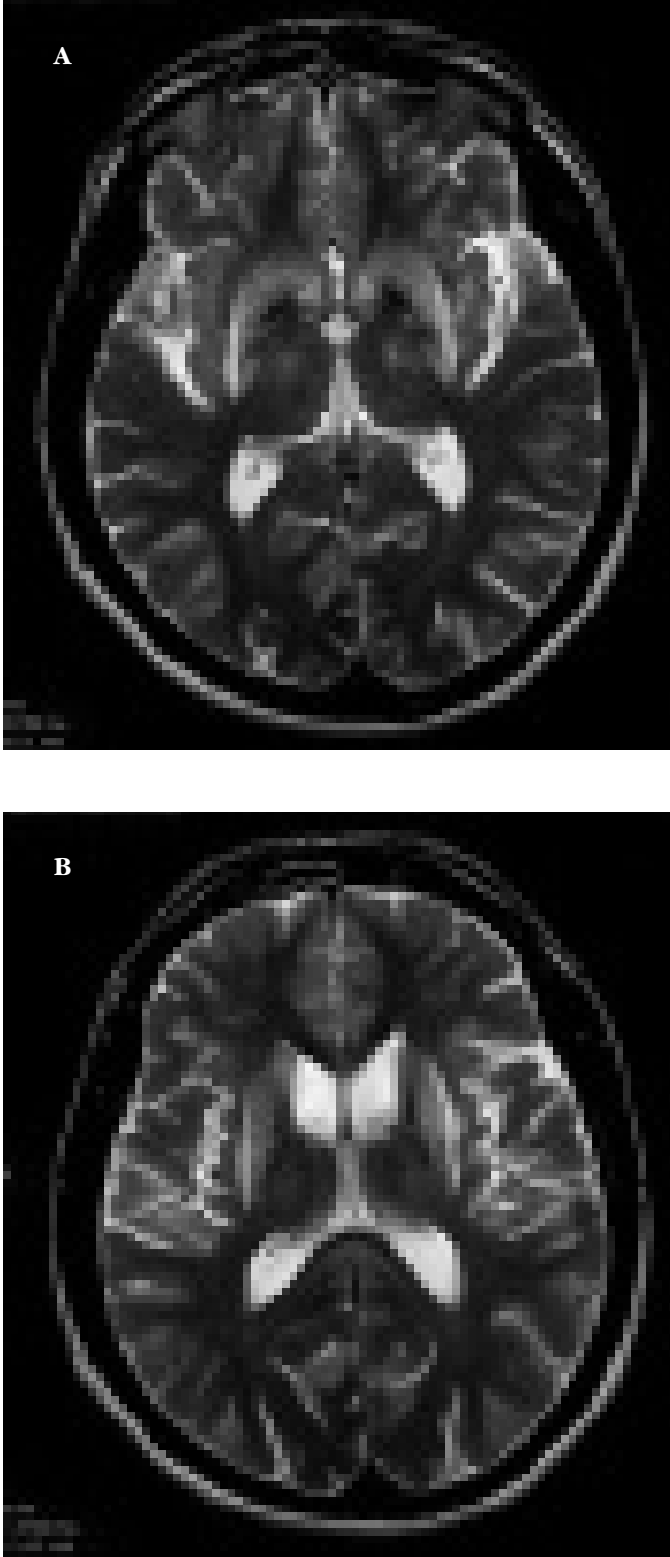
Klinik olarak WH şüphesi belirdiğinde kesin tanı için laboratuvar incelemelerine başvurulur. Yukarıda belirtildiği gibi KFH'nin saptanması tanıyı destekleyebilir. Serum aminotransferaz aktivitesi çok erken evre hastalık dışında genellikle yükselmiştir. Ancak hastaların çoğunda aminotransferaz aktivitesi az oranda artmıştır ve karaciğer hastalığının ciddiyetini yansıtmaz. Tipik bir tabloda serum seruloplazmin düzeyi düşük (0,2 g/L'den az, Normal: 0,2-0,5 g/L), serumdaki bakır düzeyi de yüksek olarak saptanır. Serum bakır düzeyi azalmış seruloplazmine bağlı olarak düşer. Ancak her iki parametrenin de normal olduğu Wilson hastaları vardır. Normal seruloplazmin değerleri Wilson hastalarının %10'unda görülebilir (12). Dolayısıyla bu değerlerin ve serum bakır değerlerinin normal olması WH tanısını dışlatmaz. Düşük seruloplazmin değerleri hipoproteinemi durumlarında,

Menkes Hastalığı'nda, kronik karaciğer hastalığında, nefrotik sendromda ve Aseruloplazminemi'de de görülebilir (13). Ayrıca düşük seruloplazmin düzeyi normal popülasyonun %1'inde ve heterozigot WH taşıyıcılarının %10-20'sinde bulunur.

Hastaların hemen hepsinde 24 saatlik idrarda bakır atılımı artmıştır ki bu bulgu serum bakır ve seruloplazmin düzeylerine göre daha duyarlı bir ölçümdür (14). İdrar bakırındaki konsantrasyon Wilson hastalarında 24 saatte 100 µg'dan fazladır. İdrarda bakır atılımı normal bireylerde nadiren 70 µg/24 saati geçer. Normal 24 saatteki bakır miktarının referans sınırları laboratuvarlar arasında farklılık gösterebilir. Çoğu laboratuvar 40-50 µg/24 saatin üzerindeki değerleri anormal olarak alır. Yirmi dört saatlik idrar toplanırken mutlaka geniş ağızlı, içeriğinde bakır bulunmayan, bir kullanımlık polietilen kaplar tercih edilmelidir. Hastalar idrar toplamadan önce bakırdan fakir bir diyet uygulamalıdır. Yirmi dört saatlik idrar bakırını yorumlamak bazen güç olabilir çünkü diğer karaciğer hastalıklarında özellikle de belirgin karaciğer hasarı varsa bu değer artmış bulunabilir. Yüksek idrar bakırının görüldüğü kronik karaciğer hastalıkları arasında primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, Alegille sendromu ve otoimmün hepatit sayılabilir. Wilson hastalığı için heterozigot olan kişilerde de 24 saatlik idrar bakır düzeyleri normalin üstünde bulunabilir. Ancak genellikle bu değerler 50 µg/24 saatten fazla 100 µg/24 saatten azdır. İdrar bakırını Penisilamin vererek provoke etmek özellikle şüphede kalınan hastalar için yararlı bir testtir. Ancak bu yöntem sadece pediatrik popülasyonda standardize edilmiştir (15). Bu test için ilk olarak 500 mg Penisilamin verilir ve 12 saat sonra idrar 24 saat boyunca toplanır. Bakır atılımı 24 saatte 1600 µg'ın üstündeyse hasta pediatrik WH olarak kabul edilir. Erişkinlerde ve heterozigot taşıyıcılarda bu testin prediktif değeri bilinmemektedir.

WH'da yapılabilecek laboratuvar testleri içinde en güvenilir olanı karaciğer biyopsisidir. Karaciğer kuru dokusunda bakır miktarının artmış bulunması WH'yi büyük oranda destekler (16). Uygun analiz için biyopsi ile yeterli miktarda karaciğer dokusunun alınması gerekir. Normalde karaciğer kuru dokusunda bakır içeriği 55 µg/g'dan daha azdır. Karaciğer bakır konsantrasyonunun 250 µg/g'dan fazla olması büyük olasılıkla WH'yi düşündürür. Ancak bu testte de bazı problemler vardır. Yukarıda belirtilen bakır değerleri arasında kalan sonuçlar WH tanısını tamamen dışlatmaz. Karaciğerinde fibrozisi bulunan ve yeteri kadar doku alınmamış olgularda karaciğer bakır düzeyleri normal çıkabilir. Ayrıca uzamış kolestaz durumlarında karaciğerdeki bakır dokusu artmış olarak bulunur. Dolayısıyla karaciğer dokusundaki bakır artışı histolojik, klinik ve biyokimyasal veriler ile birlikte değerlendirilmelidir.

WH hastalarında nörogörüntüleme yararlı bir yardımcı tanı yöntemi olarak kullanılabilir. Kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bilgisayarlı tomografiye göre daha yararlı bilgiler verir. Putamen, globus pallidus, kaudat nükleus, talamus, mezensefalon, pons ve serebellumda sinyal değişiklikleri ve nekroz en dikkati çeken bulgulardır (17). Kortikal atrofi ve ak madde değişiklikleri de WH hastalarında görülebilir. Sinyal değişiklikleri T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens, T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens özelliktedir (Şekil 1). Bazı Wilson hastalarında T2 ağırlıklı incelemede ponsun tegmentum bölgesinde karakteristik 'dev panda yüzü' görüntüsü olabilir. Kranyal MR değişiklikleri nörolojik yakınmaları olmayan hastalarda da görülebilir.



Şekil 1 a-b: Bir Wilson hastasının kranyal MR T2 ağırlıklı kesitlerinde kaudat nükleus ve putamende sinyal değişiklikleri.

Son olarak kesin tanı için ATP7B mutasyonlarının saptanması bir tanı yöntemi olarak kullanılabilir (7). Wilson hastalığı'na neden olan mutasyonların tamamına bakılması oldukça güç ve pahalı bir yöntemdir. Çok fazla sayıda mutasyon olduğu için sadece bazı mutasyonlara bakarak teşhisi dışlamak geri dönüşü olmayan yanlış sonuçlar doğurur. Moleküler analiz sadece tanısal zorluğu olan seçilmiş vakalarda veya araştırma amacı ile kullanılabilir.

Aile Taraması

Otozomal resesif bir hastalık olan WH tanısı konan hastaların aile bireylerinin de mutlaka taranması gerekir. Kardeşlerden birinde WH gelişme şansı %25'dir. Karaciğer fonksiyon testleri, serum bakır düzeyi, seruloplazmin konsantrasyonu ve 24 saatlik idrarda bakır analizi mutlaka 1. derece akrabalara yapılmalıdır. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında hastanın yeğenleri (1/600) ve kuzenlerinde de (1/800) WH riski artmış olarak bulunur. Bu akrabalarda da serum bakır, serum seruloplazmin ve 24 saatlik idrarda bakır düzeylerine bakmak yararlıdır. Serum seruloplazmin ve 24 saatlik idrarda bakır düzeyini WH için heterozigot olan bireylerde değerlendirmek güç olabilir. Asemptomatik aile bireylerinin saptanması hızlıca tedavinin hızlıca başlanmasını sağlayacaktır.

Etyopatogenez

Bakır hücresel fonksiyonlar için temel elementlerden birisidir. Günlük vücut bakır ihtiyacı 1-2 mg'dır. Hücre içinde serbest bakır bulunması ileri derecede toksisiteye ve geri dönüşsüz hasara neden olur. Barsaktan emilen bakır metallothionein içinde non-toksik formda depolanır. Besinle alınan bakır birçok enzimatik süreçte kullanılmakta ve gereksiniminden fazlası karaciğerden safra yolları ile atılmaktadır. Wilson hastalığında ihtiyaç fazlası bakırın atılımı bozulmuştur (18). ATP7B proteini ve seruloplazmin bakır taşınması ile ilişkilidir. ATP7B proteini doğal koşullarda hepatositlerdeki trans-golgi şebekesinde bulunur ve seruloplazmini şekillendirmek için aposeruloplazmin içine 6 tane bakır molekülü almasına aracılık eder. Aşırı bakır artışı durumlarında ATP7B sitoplazmik veziküllere tekrar dağılır ve bakırı biliyer yollardan atar. Wilson hastalığı olan bireylerde ATP7B genindeki mutasyon sonucu defektif ATP7B proteini bu fonksiyonları yapamaz. Dolayısıyla seruloplazmin miktarı da düşer. Bakır ilerleyici olarak hepatositlerde birikir. Karaciğerden aşırı bakır kaçacağı olunca idrardaki bakır miktarı da dramatik olarak artar. Ancak belli bir aşamadan sonra atılım defekti tamamıyla kompanse edilemez. Serumda düzeyi yükselen bakır dokulara çökerek klinik belirti ve bulgulara yol açar.

Nöropatoloji

Wilson hastalarının beyinlerinde en sık etkilenen yapılar putamen, globus pallidus, kaudat nükleus, talamus, subtalamik nükleus, beyin sapı ve frontal kortektir (19). Kortikal atrofi hastaların çoğunda görülür ve ventriküllerin boyutu artmıştır. Makroskopik olarak putamen ve kaudat nükleusta renk değişikliği dikkati çeker. İleri evre hastalıkta putamende ve frontal loblarda kaviteasyon veya kist formasyonu görülebilir. Serebral korteks ve subkortikal ak maddedeki süngerimsi dejenerasyon en çok frontal loblarda belirgindir.

Hastaların beyinlerinde mikroskopik olarak nöronal kayıp, pigment ve lipid içeren makrofajlar ve gliozis görülür. Opalski hücreleri WH'nin ayırt ettirici patolojik özelliklerindedir (20). Bu hücreler büyük ve hafifçe anormal nükleuslar ile karakterizedir. Opalski hücrelerinin dejenere astrositlerden orjin aldığı düşünülmektedir.

Tanı

Çocukluk ve adölesan döneminde hareket bozukluğu ile seyreden her türlü nörolojik tabloda mutlaka WH araştırılmalıdır. Eğer daha ileri yaşlarda atipik ekstrapiramidal klinik tablolar varsa WH yine ayırıcı tanı listesine girmelidir. Hastaların tanısı klinik, nöroradyolojik ve laboratuvar bulgularının kombinasyonu ile konur. Hastalığı mümkün olduğunca erken tanımak morbidite ve mortaliteyi önlemede büyük önem taşır.

Tedavi

Wilson hastalığında tedavinin ana hedefi vücutta fazla miktarda bulunan bakırın atılması ve/veya emiliminin azaltılması ilkesine dayanır (21). Bakırdan fakir diyet Wilson hastalarında yararlı olabilir ancak tek başına bir tedavi yaklaşımı olarak düşünülmemelidir. Bakır içeriği yüksek olan çikolata, fındık, ceviz, mantar ve kabuklu deniz ürünleri gibi besinler diyetten çıkarılmalıdır.

Çinko bağırsaklardan bakır emilimini azaltmak amacıyla kullanılır. Bakıra etkisi dolaylı yolla olmaktadır. Çinko, etkisini bakırın bağırsak epitel hücrelerinde bağlanıp daha sonra gaita ile atılmasını sağlayan metallothion sentezini arttırarak gösterir. Erişkinlerde günlük çinko dozu 150 mg'dır. Çinko kullanımının en büyük avantajı belirgin yan etkisinin olmaması ve uzun dönemde güvenilir şekilde kullanılabilmesidir. Hastaların yaklaşık %10'u gastrik rahatsızlıktan veya bulantıdan şikayet eder. Çinko sülfata göre çinko asetatın kullanışı bu yan etkiyi daha azaltır. Genellikle gastrik semptomlar günler veya haftalar içinde geriler. Çinko özellikle asemptomatik veya presemptomatik bireylerin tedavisinde ve şelatör tedavisine başlandıktan sonraki idame periyodunda kullanılır.

Wilson hastalığında en sık kullanılan şelatör ilaçlar Penisilamin ve Trientin'dir. Penisilamin serumda dolaşan ve dokulara çökmüş halde bulunan bakıra bağlanır, daha sonra oluşan Penisilamin-bakır kompleksi idrarla atılır. Penisilamin ayrıca serbest intraselüler bakırın ayrılmasını da sağlar. Başlangıç dozu günlük 750-1500 mg'dır. İlacın besinlerle biyoyararlılığı azalabileceğinden dolayı aç olarak alınması gerekir. İlk olarak 250-500 mg gibi küçük dozlarla ilacın başlanıp birkaç hafta içinde dozun arttırılması yan etkileri azaltabilir. Düzenli olarak kan sayımı ve idrar proteini takibi olası yan etkilerin erken fark edilmesi açısından önem taşır. Yan etkilerin sıklığı %10-20 arasındadır ve bazı hastalarda tedaviyi kesmek gerekebilir. İlk hafta içinde görülecek yan etkiler arasında döküntüler, lenfadenopati, nötropeni, trombositopeni ve proteinüri yer alır. Eğer bu yan etkiler görülürse Penisilamin tedavisi hemen kesilmeli ve alternatif tedaviler düşünülmelidir. Daha geç görülen yan etkiler nefrotoksisite (lupus benzeri sendrom) ve kemik iliği baskılanmasıdır (trombositopeni, aplazi). Deri komplikasyonları Penisilamin'in uzun süreli kullanımında görülebilir. Bunlar progeriatrik değişiklikler (günde 1000 mg'dan fazla olan dozlar), elastosis perforans serpiginosa ve aftöz stomatitdir. Penisilamin piridoksin metabolizmasını da etkileyebileceğinden bu vitamin (50 mg/hafta) çocuklara, gebe kadınlara, malnütrisyonu veya başka hastalığı olan Wilson hastalarına verilmelidir. İdrarla atılan bakır miktarına göre Penisilamin dozu 1-2 gr/gün'e kadar yükseltilebilir. Tedaviye başladıktan sonra hastaların %20

-50'sinde nörolojik bulgularda bozulma görülebilir (22). Hatta nörolojik bozulma görülen hastaların bazılarının bulguları hiç geri dönmez. Kesin nedeni bilinmemekle birlikte nörolojik bozulmanın dokulardan çözülmesi bakırın önce kana oradan da merkezi sinir sistemine geçmesi ve yeniden çökmesi ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Bu yüzden hasta ilaç başlanmadan önce olası bir kötüleşme hakkında mutlaka bilgilendirilmeli ve tercihen hastanın ilk birkaç haftayı hastanede geçirmesi sağlanmalıdır.

Trientin yan etkilerinin Penisilamin'e göre daha az olması nedeniyle son yıllarda ilk tedavi seçeneği haline gelmiştir. Başlangıç dozu olan 1200-1800 mg/gün iki veya üç doza bölünür. İdame tedavisi günlük 900-1200 mg'dır. Trientin besinlerle alınmamalıdır. Yan etkileri pansitopeni, hipersensivite reaksiyonu, sideroblastik anemi ve hepatik siderozdur. Penisilamin veya Trientin tedavisi ile bakır depolarının tamamen boşalması durumunda nöbetler görülebilir. Trientin başlandıktan sonra nörolojik kötüleşmenin Penisilamin'e göre daha az olduğu bildirilmiştir ancak yine de bu olasılığın varlığı akılda tutulmalıdır. Nörolojik kötüleşme nadir de olsa çinko kullanan hastalarda da görülebilir.

Diğer tedavilere göre daha yeni bir tedavi olan Amonyum tetrathiomolibdat besinlerdeki bakır kompleksini bağlar ve bağırsaktan emilimini engeller. Anemi ve lökopeni bu ilacın yan etkisi olarak görülebilir. Trientin ile Amonyum tetrathiomolibdat tedavilerini karşılaştıran randomize çift-kör bir çalışmada nörolojik bulguları olan hastaların Amonyum tetrathiomolibdat ile daha iyi olabileceği bildirilmiştir (23).

Şelatör tedavinin etkisi 6 ila 8. haftalarda başlar ve nörolojik bulgularda belirgin bir klinik düzelme 6 ila 12. aylar arasında görülebilir. Klinik düzelme veya stabilite sağlandıktan sonra tedavinin devamında şelatörün dozu azaltılır veya çinko tedavisi kullanılır. Hala en iyi tedavi yaklaşımının ne olduğu tartışmalıdır ve bu konuda evrensel olarak kabul edilmiş bir rejim yoktur. Hastaların iyi bir şekilde izlenmesi ve ilaç uyumlarının değerlendirilmesi büyük önem taşır. Şelatör tedavi altında laboratuvar bakır değerlerinin normal sınırlara gelmesi yaklaşık 1 yıl sürer. Hedef, koruma fazında serbest bakır düzeyini 25 mg/gün'ün altında tutmaktır.

Wilson hastalığı fulminan hepatite yol açmışsa ve medikal tedaviye cevapsızlık varsa karaciğer transplantasyonu denenebilecek bir tedavi seçeneğidir (24). Ancak ileri evreye ulaşmış, nörolojik bulguları belirgin malüliyet yaratan hastalarda transplantasyon yapılsa dahi mortalite oranı çok yüksektir. Çok ciddi nörolojik bulguların transplantasyondan sonra geri dönmesi ihtimali yoktur.

Nörolojik bulgulara yönelik semptomatik tedaviye hastaların pek çoğu ihtiyaç duyar (örneğin distoni veya parkinsonizm bulgularının tedavisi). Ancak nöroleptikler gibi ekstrapiramidal yan etkileri olabilecek tedavilerden mutlaka kaçınmak gerekir. Bu gibi ilaçlar hastaların nörolojik bulgularında geri dönüşümsüz kötüleşme yapabilir.

Prognoz

Eğer WH tanısı erken konur ve tedavi edilirse hastalar normal bir yaşam beklentisine sahiptirler. Tedavi yapılmayan WH hastaları nörolojik semptomları başladıktan 2-5 yıl içinde kaybedilirler.

Kaynaklar

1. Compston A. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912;34:295-509.
2. Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. *Annals of the New York Academy Sciences* 2010;1184:173-187.
3. Bearn AG. A genetical analysis of thirty families with Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Annals of Human Genetics* 1960;24:33-43.
4. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nature Genetics* 1993;5:327-337.
5. Walshe JM. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. *American Journal of Medicine* 1956;21:487-495.
6. Reilly M, Daly L, Hutchinson M. An epidemiological study of Wilson's disease in the Republic of Ireland. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1993;56:298-300.
7. Bennett J, Hahn SH. Clinical molecular diagnosis of Wilson disease. *Seminars in Liver Disease* 2011;31:233-238.
8. Medalia A, Galynker I, Scheinberg IH. The interaction of motor, memory and emotional dysfunction in Wilson's disease. *Biological Psychiatry* 1992;31:823-826.
9. Seniów J, Bak T, Gajda J, Poniatowska R, Czlonkowska A. Cognitive functioning in neurologically symptomatic and asymptomatic forms of Wilson's disease. *Movement Disorders* 2002;17:1077-1083.
10. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet* 2007;369:397-408.
11. Wiebers DO, Hollenhorst RW, Goldstein NP. The ophthalmologic manifestations of Wilson's disease. *Mayo Clinic Proceedings* 1977;52:409-416.
12. Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, Grimm G, Pabinger I, Madl C, Maier-Dobersberger T, Herneth A, Dragosics B, Meryn S, Knoflach P, Granditsch G, Gangl A. Wilson's disease in patients with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997;113:212-218.
13. Menkes JH. Menkes disease and Wilson disease: two sides of the same copper coin. Part I: Menkes disease. *European Journal of Paediatric Neurology* 1999;3:147-158.
14. Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Smith AL, Wall AJ, Sewell RB. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut* 2000;46:415-419.
15. Martins da Costa C, Baldwin D, Portmann B, Lolin Y, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. *Hepatology* 1992;15:609-615.
16. Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W, Jessner W, Gschwantler M, Stauber R, Datz C, Hackl F, Wrba F, Bauer P, Lorenz O. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2005;3:811-818.
17. Sinha S, Taly AB, Prashanth LK, Ravishankar S, Arunodaya GR, Vasudev MK. Sequential MRI changes in Wilson's disease with de-coppering therapy: a study of 50 patients. *The British Journal of Radiology* 2007;80:744-749.
18. Lalioti V, Sandoval I, Cassio D, Duclos-Vallée JC. Molecular pathology of Wilson's disease: a brief. *Journal of Hepatology* 2010;53:1151-1153.
19. Brewer GJ. *Wilson's Disease: A Clinician's Guide to Recognition, Diagnosis, and Management*. Boston: Kluwer Academic, 2001.
20. Opalski A. Type special de cellules neurologiques dans la degenerescence lenticulaire progressive. *Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie* 1930;124:420.
21. Rosencrantz R, Schilsky M. Wilson disease: pathogenesis and clinical considerations in diagnosis and treatment. *Seminars in Liver Disease* 2011;31:245-259.
22. Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM, Hill GM. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Archives of Neurology* 1987;44:490-493.
23. Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, Carlson M, Schilsky M, Kluin KJ, Hedera P, Moretti P, Fink JK, Tankanow R, Dick RB, Sitterly J. Treatment of Wilson Disease with Ammonium Tetrathiomolybdate. IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Archives of Neurology* 2006;63:521-527.
24. Podgaetz E, Chan C, Liver transplant Team. Liver transplantation for Wilson's disease: our experience with review of the literature. *Annals of Hepatology* 2003;2:131-134.