

# Wilson hastalığında cinsiyete bağlı olarak MR bulgularının tartışılması

Dilek AĞIRCAN, Buse Rahime HASIRCI, Münevver OKAY, Abdulkadir KOÇER

## ÖZET

Wilson hastalığı (WH) ile ilgili klinik ve radyolojik bulgular yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişkenlik gösterir. Nöropsikiyatrik tutulum bulguları saptanan erkeklerde özellikle serebellar ve serebral kortikal atrofi, kadınlarda ise globus pallidus lezyonları görülmektedir. Yürürken dengesizlik, konuşma bozukluğu ve ellerde titreme yakınması ile polikliniğimize başvuran 31 yaşındaki erkek hasta klinik ve laboratuvar incelemeler sonrasında WH tanısı aldı. Kranial Manyetik Rezonanslı Görüntüleme (MRG) incelemesinde yaygın kortikal ve serebellar atrofi ve tipik Panda yüzü izlediğimiz olgumuzda, erkek hastalarda saptanan zengin radyolojik bulgular tartışıldı. Atrofi ile nörodegeneratif süreçlerin birikteliği düşünüldüğünde WH'nda erken süreçte tedavinin başlanması olumlu katkıları yadsınamaz bir gerçektir. Özellikle nörolojik açıdan henüz bulguları tam yerleşmemiş olan olgularda MR incelemelerinin dikkatle ele alınması ve kortikal atrofi açısından takibinin uygun olacağını vurgulamak amacıyla olgumuz sunmaya değer bulundu.

**Anahtar kelimeler:** Wilson hastalığı, manyetik rezonans görüntüleme

## SUMMARY

### Age-related changes in MR findings of the Wilson disease

Wilson Disease (WD) is a rare autosomal recessive disorder of the copper metabolism. It's clinical and radiological manifestations depend on age and gender. Male patients present with cerebellar and cortical brain atrophy in the neuropsychiatric form of WD. However women have manifested globus pallidus lesions more frequently than men in neuroimaging studies. A previously healthy 31 year-old patient presented with difficulty in speech and walking for 2 years. He also noticed difficulty to perform any work by hands for the reason of tremor. He diagnosed with WD based on his clinical and laboratory findings. Cranial Magnetic Resonance (MR) imaging showed global cortical and cerebellar atrophy. When involvement of brainstem revealed the characteristic 'face of panda signs' develop, it is an undeniable fact that prompt treatment can reverse the process of neurodegeneration and atrophy in the early stages of WD. Herein with our case presentation we wanted to emphasize that MR images must be evaluated carefully in patients who have early symptoms of WD without establishment of marked and permanent neurological signs, and the patient should be monitored as for manifestations of cortical atrophy in order to get favorable clinical response from the treatment.

**Key words:** Wilson disease, magnetic resonance imaging

Hepatolentiküler Dejenerasyon olarak da bilinen Wilson Hastalığı (WH) bakır metabolizmasını etkileyen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Hastalık 13. kromozom uzun kolunda yer alan ATP7B genindeki mutasyon sonucu bakırın safra ile atılmayıp karaciğer, beyin ve diğer organlarda birikmesiyle bulgu verir ve 1-2/100.000 kişide görülür<sup>(1)</sup>. WH hepatik, psikiyatrik ve nörolojik formlarda görülebilir. İlk kez 1883 yılında Westpal tarafından tanımlanan WH'nda nörolojik semptomlar, 6 yaş gibi erken başlangıç bildirilen olgularda olmakla birlikte, hepatik tutulumu göre daha geç yaşta ortaya çıkar<sup>(2)</sup>. Genel bir söylemle 1. ve 2. dekatta hepatik, 3.

ve 4. dekatta nörolojik bulgular ön plandadır<sup>(2)</sup>.

WH'nda bakır birikimi daha çok bazal ganglionlarda olmakla birlikte, tüm beyin bölgelerinde görülebilir. Kranial manyetik rezonanslı görüntüleme (MRG)'de bakır birikimi dışında fokal atrofi, ventriküler genişleme, T2 ağırlıklı kesitlerde artmış veya azalmış intensite değişiklikleri izlenir. WH'nda görüntüleme sonuçları yaşa ve cinsiyete bağlı değişiklik gösterir. Erkeklerde özellikle serebellar ve serebral kortikal atrofi, kadınlarda ise globus pallidus lezyonları görülmektedir. Hepatik formda MRG'de cinsiyete göre farklılık izlenmemiştir. Ancak, pre-

**Geliş tarihi:** 12.01.2014

**Kabul tarihi:** 21.03.2014

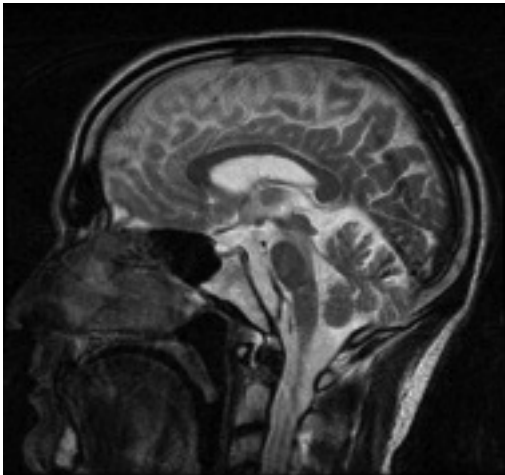
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

**e-mail:** umut.hsn@hotmail.com

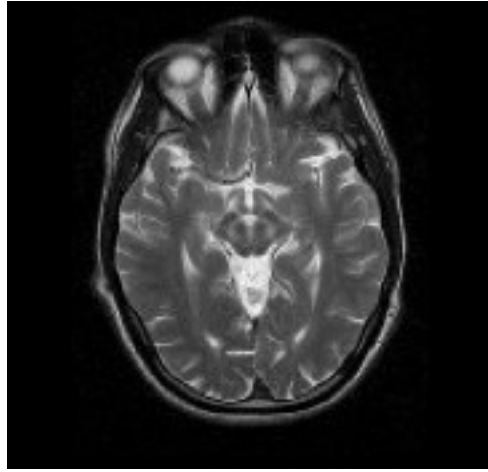
semptomatik erkek hastaların görüntülemelerinde serebral kortikal atrofi izlenmiştir <sup>(3)</sup>. Biz bu makalede hemen hemen tüm nöropsikiyatrik bulgulara sahip 31 yaşında nörolojik formda WH tanısı konan olgunun MRG bulgularını tartıştık.

## OLGU SUNUMU

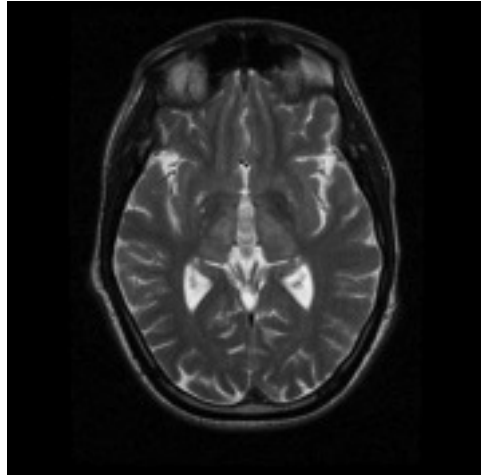
Otuz bir yaşında erkek hasta yürürken dengesizlik, konuşma bozukluğu ve ellerde titreme yakınması ile ileri tetkik ve tedavi amaçlı yatırıldı. Sistemik muayenesinde patoloji saptanmayan hastanın öz ve soygeçmişinde bilinen özellik yoktu. Bir yıldır yoğun anksiyete belirtileri nedeniyle psikiyatri takibinde olan hastanın nörolojik muayenesinde dizartrik konuşması mevcuttu. Derin tendon refleksleri hiperaktif ve patolojik refleksleri iki taraflı lakaytı. İki taraflı dismetri ve disdiadokokinezi saptanan hastanın yürüyüşü ataksikti. Her iki üst ekstremitede değerlendirilmesinde sarkaç hareketi ve rebound pozitifliği mevcuttu. Baş tremoru da izlenen hastanın hemogram ve biyokimya değerleri normaldi. Korneada Kayser-Fleischer halkası izlendi. Lomber ponksiyonda patoloji saptanmadı. Serum seruloplazmin seviyesi 0.09 mg/dl, serum bakır 78.5 mg/dl, 24 saatlik idrarda bakır atılımı 37.8 µg olarak bulundu. MRG incelemesinde her iki serebellar hemisferde atrofi, folyalarda derinleşme, subaraknoid mesafelerde yaşa göre belirginleşme izlendi (Şekil 1). Ayrıca Flair ve T2 ağırlıklı kesitlerde her iki tala-



Şekil 1. Serebellar hemisferde atrofi, folyalarda derinleşme ve kortikal atrofi.



Şekil 2A. T2 ağırlıklı kesitlerde panda yüzü görünümü, her iki mezensefalon tegmentumunda simetrik sinyal artışı.



Şekil 2B. T2 ağırlıklı kesitlerde her iki talamusta simetrik sinyal artışı.

musta, her iki mezensefalon krusunda, pons dorsal kesiminde, her iki lentiform nukleus ve kaudat nukleusta simetrik sinyal artışı gözlemlendi (Şekil 2A ve Şekil 2B). Lezyonlarda kontrast tutulumu izlenmedi. Hastaya trientin 300 mg 3x1 başlandı ve takibe alındı.

## TARTIŞMA

WH'nda MRG'de fokal atrofi, hipointensite ve hiperintensite görülebilir. Tipik MR bulguları; putamen, globus pallidus, nucleus caudatus, talamus ve ponsta T2 ağırlıklı görüntülerde simetrik hiperintensitedir. Ayrıca midbrain, serebellum ve korteks diğer etkilenen bölgelerdir. Bazal ganglionlarda T1

ağırlıklı görüntülerde hipointensite izlenir <sup>(2)</sup>. Orta beyin seviyesindeki aksiyal kesitlerde panda yüzü görünümü WH için özgündür <sup>(4)</sup>. Son yıllarda yapılan çalışmalar yalnızca klinik bulguların değil radyolojik görüntüleme bulgularının da cinsiyete bağlı olarak değiştiğini ortaya koymuştur. Yalnızca hasta olgularda değil, sağlıklı bireylerde de MR bulguları cinsiyete göre değişir. Erkeklerde ak madde oranı, BOS miktarı, yaşa bağlı olarak volüm kaybı kadınlara göre daha fazladır. Kadınlarda ise gri madde oranı ve dil ile ilgili alanlar daha fazla yer kaplar. Bu anatomik farklar dışında glukoz metabolizmasında da farklılıklar mevcuttur. Bu farklılıklar sex hormonlarının beyin gelişimi ve metabolizması üzerine olan etkileri ile açıklanmaktadır. Östrojen ve testosteron reseptörleri beynin farklı bölgelerinde yer alır ve anatomik gelişimde farklılığa neden olur <sup>(5)</sup>. Son zamanlarda nörodejeneratif ve nöroinflamatuvar hastalıkların seyrinde cinsiyete bağlı farklılıklar izlenmiştir. Bu farklılıkların esas olarak östrojene ve beynin farklı demir metabolizmasına bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Beynin demir metabolizması kadın ve erkeklerde farklı işler. Sağlıklı bireylerde beyin demir miktarı erkeklerde kadınlara göre daha fazladır. Yaş ilerledikçe ve çoğu nörodejeneratif hastalıkta beyin demir seviyesi artar. Çoğunlukla subkortikal ve kortikal gri maddede birikir. Bu yüzden beyin demir seviyesi nörodejeneratif hastalıklar açısından erkekler için bir risk faktörü olarak kabul edilir <sup>(6,7)</sup>. PET ile yapılan bir araştırmada WH'nda beyin demir "uptake"inin arttığı izlenmiştir <sup>(7)</sup>. Bunun nedeni olarak bakır metabolizması hastalıklarında mitokondriyal bakır bağımlı enzimlerin, demir bağımlı enzimlerle dengelendiği ve bu yüzden hücrel demir gereksiniminin arttığı öne sürülmüştür. Sonuçta, beyin ve karaciğerde dokularında demir seviyesinde artış nörodejeneratif bir süreçle ilişkilidir <sup>(6,8)</sup>. Bu bağlamda yazının bu bölümünde hastamıza ait klinik ve görüntüleme bulguları erkek cinsiyeti özelliklerine bağlı olarak tartışılacaktır.

Erkeklerde nöropsikiyatrik bulgular, kadınlarda ise hepatik bulgular daha sık görülür <sup>(8)</sup>. Nöropsikiyatrik formda % 90.4, hepatik formda % 41.7, presemptomatik formda % 25 oranında MR anor-

malliği görülür. Nöropsikiyatrik formda erkeklerde özellikle serebellar ve serebral kortikal atrofi, kadınlarda globus pallidus lezyonları görülmektedir. Nöropsikiyatrik formda, erkeklerin kadınlara göre nörodejeneratif bulgularla daha çok başvurması bu atrofiye bağlanmıştır. Hepatik formda kadın ve erkeklerde MR farklılığı izlenmemiştir. Ancak presemptomatik erkek hastalarda serebral kortikal atrofi izlenmiştir <sup>(3)</sup>. Bizim nörolojik formda WH tanısı konan olgumuzda, nöropsikiyatrik erkeklerde olduğu gibi her iki serebellar hemisferde atrofi, folyalarda derinleşme ve subaraknoid mesafelerde yaşa göre belirginleşme mevcuttu (Şekil 1). Ayrıca her iki talamusta, her iki mezensefalon krusunda, pons dorsal kesiminde, her iki lentiform nukleus ve kaudat nukleusta simetrik sinyal artışı gözlemlendi (Şekil 2A ve 2B). Hastamızda olduğu gibi klinik ve radyolojik bulguları yerleşmiş olgularda WH tanısı konulması zor değildir fakat presemptomatik evrede hastanın yakalanması önemlidir. Yukarıda da söz edildiği gibi presemptomatik WH'nda da % 25 gibi çok yüksek bir oranda MR da anormallik görülebilir ve en sık serebral kortikal atrofi izlenir <sup>(3)</sup>. Kortikal atrofi çoğu nörolojik hastalığın (Multipl Skleroz, Alzheimer Hastalığı, Parkinson Hastalığı gibi) ilerlemesinde yol gösterici olarak kabul edilmektedir <sup>(9)</sup>. WH'nda erken süreçte tedavinin başlanmasının olumlu katkıları da düşünüldüğünde nörolojik açıdan henüz bulguları tam yerleşmemiş olan olgularda MR incelemelerinin dikkatle ele alınması ve kortikal atrofi açısından takibi uygun olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Shannon KM. Movement Disorders. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, eds. Neurology in Clinical Practice Fourth Edition Vol II. Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2004: 2159-2160.
2. King AD, Walshe JM, Kendall BE, Chinn RJS, Paley MNJ, Wilkinson ID, et al. Cranial MR imaging in Wilson's disease. *AJR* 1996;167:1579-84. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.167.6.8956601>
3. Litwin T, Gromadzka G, Czlonkowska A, Gołębowski M, Poniatowska R. The effect of gender on brain MRI pathology in Wilson's disease. *Metab Brain Dis* 2013;28:69-75. <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-013-9378-2>
4. Osborn AG, Blaser SI, Salzman KL, Katzman GL, Provenzale J, Castillo M, Hedlund GL, Illner A, Harnsberger HR, Cooper JA, Jones BV, Hamilton BE. Metabolic/Degenerative Disorders, Inherited. Diagnostic Imaging: Brain. Utah:

- Amirsys, 2004: 72-75.
5. Cergnet M, Skoff RP, Swamydas M, Bessert D. Sexual dimorphism in the white matter of rodents. *J Neurol Sci* 2009;286(1-2):76-80.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2009.06.039>
  6. Bartzokis G, Tishler T, Lu H, Villablanca P, Altshuler LL, Carter M, Huang D, Edwards N, Mintz J. Brain ferritin iron may influence age- and gender-related risks of neurodegeneration. *Neurobiol Aging* 2007;28:414-423.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.02.005>
  7. Bruehleimer M, Leenders KL, Vontobel P, Calonder C, Antonini A, Weindl A. Increased cerebral iron uptake in Wilson's disease: a  $^{52}\text{Fe}$ -citrate PET study. *J Nucl Med* 2000;41:781-787.
  8. Litwin T, Gromadzka G, Czlonkowska A. Wilson's disease: does iron metabolism impact phenotypic presentation? *Liver Int* 2012c;32(5):869-870.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02756.x>
  9. Tomassini V, Onesti E, Mainero C, Giugni E, Paolillo A, Salvetti M, Nicoletti F, Pozzili C. Sex hormones modulate brain damage in multiple sclerosis: MRI evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:272-275.  
<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2003.033324>