

Wilson Hastalığı

WILSON'S DISEASE

Dr. Zarife KULOĞLU,^a Dr. Nurten GİRGIN^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Gastroenteroloji BD, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

Wilson hastalığı biliyer bakır atılım bozukluğu sonucu özellikle karaciğer, beyin, böbrek ve korneada toksik miktarda bakır birikmesi ile karakterize genetik bir hastalıktır. Tedavi edilmezse fatal seyirli bir hastalıktır. Bu derlemede hastalığın patogenezi, klinik seyri ve tedavi yaklaşımları gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Wilson hastalığı, çocukluk çağı

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2004, 13:246-253

Abstract

Wilson's disease is a genetic disease that is characterized by a defect in biliary excretion of copper, resulting in copper accumulation especially in the liver, brain, kidney and cornea. The disease is fatal if left untreated. In this review, pathogenesis, clinical course and therapeutic approaches of disease is revised.

Key Words: Wilson's disease, childhood

Wilson hastalığı; karaciğer, beyin, böbrek ve korneada toksik miktarda bakır birikmesi sonucu ortaya çıkan kronik bir hastalıktır.¹ Prevalansı 1: 30.000, insidansı 1/100.000-500.000 doğumdur.¹ Taşıyıcı sıklığı 1/90 olarak bildirilmiştir. Tedavi edilmezse fatal seyirli bir hastalıktır.² Erken tanı önemlidir.^{1,2} Hastalık 5-6 yaş altında nadir görülür.³

Genetik

Wilson hastalığı her ırkta görülebilen ve otozomal resesif geçen bir hastalıktır.^{1,2} Hastalıktan sorumlu gen 13 (q14-q21) nolu kromozoma lokalize 21 exondan oluşan ATP7B genidir.⁴ ATP7B geni hepatositlerde golgi organeline lokalizedir. ATP7B geninin kodladığı protein

“Wilson hastalığı proteini (WDP)”, bakır taşıyan bir ATP-az'dır.^{5,6} WDP bakırın lizozomal veziküllere bağlanması ve safra kanallıklarına atılması için gereklidir.⁷ Wilson hastalığında ATP7B geninde 100'den fazla tanımlanmış mutasyon vardır. Şimdilik baskın olan bir mutasyon bildirilmemiştir.⁶ Dünya çapında en sık görülen mutasyon; ekson 14'te His1069Gln'dir.⁷ ATP7B gen ürünü aynı zamanda golgi organeline bakırın seruloplazmine bağlanmasında da rol oynar.⁶

Patogenez

Bakır metabolizması

Normal bir diyet ile ortalama 2-5 mg/gün bakır alınır.⁸ Gıda ile alınan bakırın yarısı ince barsaktan emilirken diğer yarısı emilmeden dışkı ile atılır.⁴ Barsak lümenindeki bakır hızla ince barsak epitel hücrelerine taşınır.^{1,5} Bakırın luminal transportu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.² Bakır barsak hücresi içinde metallothionein ya da aminoasit kompleksine bağlanır ve portal venöz dolaşıma taşınır.^{1,5,9} Portal venöz dolaşımda taşıyıcı proteinlere (albümin, histidin, transküprein) geri dönüşümlü olarak bağlanarak taşınan bakır,

Geliş Tarihi/Received: 03.04.2003

Kabul Tarihi/Accepted: 04.07.2003

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Zarife KULOĞLU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Dikimevi, Cebeci ANKARA
zarife40@hotmail.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

hepatositler üzerindeki insan bakır taşıyıcı proteini “human copper transporter (hCTR-1)” ile hücre içine alınır ve bakır spesifik-bakır-refakatçi (chaperone) proteinler ile hücre içi organellere geçer.^{1,2,5,9} Normal şartlarda golgi organelinde lokalize olmuş ATP-az 7B (WDP) bakırı seruloplazmine transfer eder.^{1,2} Fazla miktarda bakır geldiğinde ise ATP-az 7B proteini bakırı golgi organelinden kanaliküler membran yakınındaki sitoplazmik veziküllere doğru taşır ve bakır lizozomal eksositoz yolu ile safra kanaliküllerine atılır.^{1,2} Safra kanaliküllerine atılan bakır büyük proteinlerle kompleks yapmış haldedir. Böylece bakırın ince barsakta tekrar geri emilimi önlenir.^{1,4} Bakırın diğer atılım yolu ise glutatyon bağımlı yoldur. Glutatyon-bakır kompleksi kanaliküler multiorganik taşıyıcı (cMOAT) yolu ile kanaliküllere atılır (Şekil 1).⁹

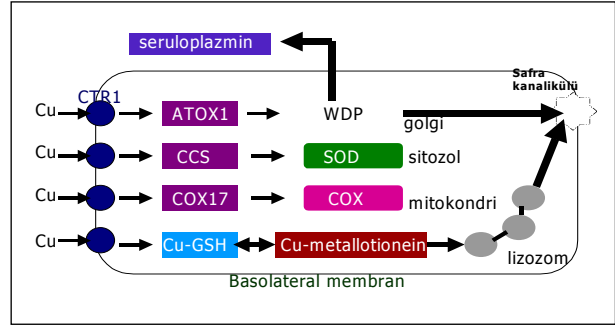
Günümüzde Wilson hastalığında görülen çoklu organ hasarında bakırın hepatositlerdeki lizozomlardan safra içine atılımındaki defektin rol oynadığı kabul edilmektedir.^{1,2,4,5,10} Bakırın önemli bir kısmının safra yolu ile atılmasında ATP7B gen ürünü rol oynamaktadır.^{1,5} Mutasyon olduğunda bu yol devre dışı kalacağı için düzenli bakır atılımı olmaz ve başta karaciğer olmak üzere birçok dokuda bakır birikir (Şekil 2).^{1,2,4,5,9} Bakırın biriktiği organlarda nasıl toksik etki yaptığı tam olarak bilinmemektedir.^{1,6} Fazla bakırın serbest radikaller oluşturarak toksik etki yaptığı ileri sürülmüştür.¹⁰

Wilson Hastalığının Doğal Seyri

Wilson hastalığında görülen bulguları açıklamak için bir evrendirleme sistemi geliştirilmiştir. Bu evrendirleme sistemine göre hastalık 5 evreden oluşmaktadır.^{1,10}

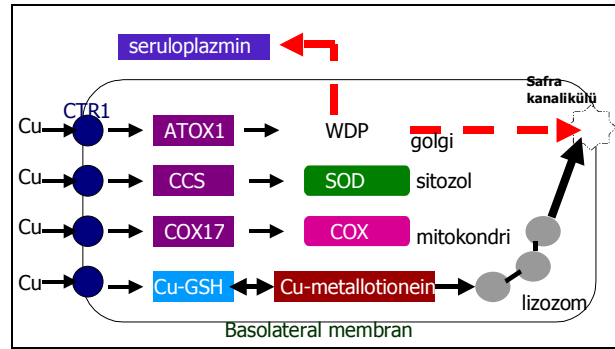
Evre I: Hepatosit sitozolünde ilerleyici bakır birikimi vardır. Bu evre hepatic bakır bağlanma yerleri doyuncaya kadar devam eder. Bu evrede hasta genellikle 5 yaş altında ve asemptomatiktir.

Evre II: Hepatosit sitozölü bakırla doyunca bakır sitozolden hepatositik lizozomlara doğru yeniden dağılır ve aynı zamanda karaciğerden bakır salınımı artar. Bakır salınımı yavaş olursa hasta asemptomatik kalır, ancak dağılım hızlı olursa



Şekil 1. Hepatositte bakır metabolizması.

Cu: Bakır, CTR1: İnsan bakır taşıyıcı protein, ATOX1, CCS, COX17: Bakır refakatçi proteinler, WDP: Wilson hastalığı proteini, SOD: Süperoksit dismutaz, COX: sitokrom oksidaz, GSH: Glutatyon.



Şekil 2. Wilson hastalığında hepatosit metabolizması.

Cu: Bakır, CTR1: İnsan bakır taşıyıcı protein, ATOX1, CCS, COX17: Bakır refakatçi proteinler, WDP: Wilson hastalığı proteini, SOD: Süperoksit dismutaz, COX: Sitokrom oksidaz, GSH: Glutatyon.

hepatik nekroz gelişebilir ve hasta semptomatik hale gelebilir. Bakırın kana hızlı geçişi hemolize neden olur ve fulminan karaciğer yetmezliği ortaya çıkar.

Evre III: Bakır lizozomlarda birikmeye devam eder, karaciğerde değişik derecelerde fibrozis veya siroz gelişir. Bu evrede bakır birikimi karaciğer dışında başta beyin, göz ve böbrek olmak üzere başka dokularda da birikmeye başlar. Bu evrede geriye dönüşümsüz organ hasarı henüz gelişmemiştir.

Evre IV: Bakır birikimi hızlı ise karaciğer ve santral sinir sistemi hastalığı veya her ikisi birden kısa zamanda ortaya çıkar.

Evre V: Geriye dönüşümsüz beyin hasarı veya karaciğer hasarı görülür.

Klinik

Wilson hastalığı esas olarak çocuklarda, ergenlerde ve genç erişkinlerde görülür.² Hastalık 4-5 yaştan önce nadiren ortaya çıkar.³ Çocuklarda hepatik bulgular, ergenlerde ve genç erişkinlerde ise nörolojik ve psikiyatrik bulgular ön plandadır.¹⁰ Wilson hastalığında görülen klinik bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir.^{1,2}

Hepatik bulgular

Wilson hastalığının hepatik bulguları akut ve kronik karaciğer hastalığının bulgularıdır.^{1,2,5} Hepatik tutulumun spektrumu oldukça geniştir. Asemptomatik transaminaz yüksekliğinden, siroz ve fulminan hepatik yetmezliğe kadar tüm karaciğer patolojileri görülebilir.¹¹

1. Asemptomatik transaminaz yüksekliği:

Karaciğer hastalığı olmayan, tesadüfen transaminazları yüksek bulunup tetkik edilen kişiler Wilson hastalığı tanısı alabilir.^{1,2}

2. Akut hepatit:

Akut hepatit Wilson hastalığının %25'inde görülmektedir. Sarılık, bulantı, kusma, hafif-orta düzeyde transaminaz yüksekliği

ile karakterizedir. Viral hepatitlerden serolojik testlerin negatif olması ile ayırılabilir.¹⁰

3. Kronik aktif hepatit: Kronik aktif hepatit Wilson hastalığında %10-30 oranında görülmektedir. Hastalarda hepatosplenomegali, abdominal distansiyon, sarılık saptanabilir.²

4. Siroz: Karaciğer-dalak büyüklüğü, karın şişliği, sarılık, spider nevus, palmar eritem, hematemez, çomak parmak ve portal hipertansiyon bulguları (asit, varis kanaması) saptanabilir.¹²

5. Fulminan hepatik yetmezlik ve hemoliz:

Fulminan hepatik yetmezlik hipoalbuminemi, koagülopati, sarılık ve ensefalopati bulguları ile karakterizedir.¹³ Karaciğer transplantasyonu yapılmazsa fatal seyirlidir.¹³ Wilson hastalığı dışındaki nedenlere bağlı gelişen hepatik yetmezliklerden; diğer fulminan yetmezlik nedenlerinin olmaması, aile öyküsünün olması, total bilirubin düzeyinin > 30 mg/dL olması, nonimmün hemoliz olması, alkalen fosfataz (ALP) düzeyinin düşük olması, ALP/Total bilirubin oranının < 2 olması ve AST/ALT oranının > 4 olması ile ayırılabilir.¹⁴ Wilson hastalığında serum ALP'nin düşüklüğünde çinko ve yüksek bilirubin düzeyinin sorumlu olabileceği ileri sürülmüş, ancak Wilson hastalığında hiperbilirubinemiden bağımsız olarak ALP aktivitesi düşük bulunmuştur. Sonuç olarak düşük ALP aktivitesinin nedeni tam olarak açıklanamamıştır.^{15,16}

Tablo 1. Wilson hastalığında görülen klinik bulgular.

- | |
|--|
| 1. Asemptomatik
(Aile bireylerinin taraması veya tesadüfen saptanır) |
| 2. Hepatik <ol style="list-style-type: none"> Akut hepatit Kronik aktif hepatit Siroz Fulminan hepatik yetmezlik |
| 3. Santral sinir sistemi tutulumu <ol style="list-style-type: none"> Nörolojik Psikiyatrik |
| 4. Oftalmolojik tutulum <ol style="list-style-type: none"> Kayser-Fleischer halkası Ayçiçeği (Sunflower) katarakt |
| 5. Diğer <ol style="list-style-type: none"> Renal tutulum İskelet tutulumu Kardiyak tutulum Hemolitik anemi Kolelityasis Endokrin sistem tutulumu Deri tutulumu |

Santral sinir sistemi bulguları

1. Nörolojik bulgular: Nörolojik bulgular tipik olarak 2. veya 3. dekadta ortaya çıkar.² Wilson hastalığı putamen başta olmak üzere bazal ganglionları tutar.² Bazal ganglion tutulumuna bağlı koordine hareketlerde (motor sistemde) bozukluk vardır.^{1,2} Duyu sisteminde herhangi bir bozukluk yoktur.¹⁰ Nörolojik bulgular hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir ve tedavi edilmezse giderek ağırlaşır.^{1,2,17} Başlangıçta tremor, distoni, inkordinasyon, ince motor hareketlerde (giyinme, yazı yazma vb.) bozukluk görülür.^{1,2,10} İlerlemiş olgularda sialore, koreatetoz, distoni, rigidite, dizartri, maske yüz (parkinson-benzeri bulgular), konvülsiyon, görülebilir.^{1,2}

2. Psikiyatrik bulgular: Çocuklarda Wilson hastalığının ilk psikiyatrik bulgusu okul perfor-

mansındaki bozulmadır.^{2,6} Diğer bulgular; okul ve evde davranış bozuklukları, kompulsif davranışlar, fobiler, depresyon, manik ataklar, paranoya, hallüsinasyonlar sayılabilir.^{6,10}

Oftalmolojik bulgular

Oftalmolojik bulgular tedaviye ilk yanıt veren bulgulardır.^{1,6} Kayser-Fleischer halkası korneadaki bakır birikimine bağlı olarak kornea periferinde sarı kahverengi bir halka şeklinde görülür.² Wilson hastalığının önemli bir bulgusudur, fakat patognomonik değildir.^{1,2,4}

Ayçiçeği (Sunflower) katarakt, Kayser-Fleischer halkasına göre daha az görülür.¹⁰ Görüldüğü zaman genellikle Kayser-Fleischer halkasına eşlik eder.¹⁰ Anterior lens kapsülünde ayçiçeğine benzer şekilde yeşil, sarı-kahverengi veya gri granüler bakır birikimi sonucu gelişen lens opaklaşmasıdır.¹⁰ Tedavi ile düzelir ve tedaviye daha hızlı yanıt verir.^{2,10} Görme fonksiyonunu etkilemez.^{6,10}

Hematolojik bulgular

Wilson hastalığının %10-15 olguda ilk klinik bulgusu hemoliz olabilir.^{1,2} Ağır hemoliz sıklıkla fulminan hepatit tablosuna eşlik eder.^{2,15} Nekrotik hepatositlerden bakırın hızla dolaşıma geçmesi sonucu serbest bakırın eritrosit membran fosfolipidleri ve hemoglobinde oksidatif zedelenmeye yol açarak hemolize neden olduğu ileri sürülmektedir.^{18,19} Fakat hemolizin tam olarak hangi mekanizmalarla ortaya çıktığı açık değildir.^{15,18,19} Wilson hastalığında ortaya çıkan hemoliz nonsferositik, Coombs negatif intravasküler hemolizle karakterizedir.^{15,18} Enfeksiyon ve ilaçlar hemolize neden olabilir.^{18,19}

Renal bulgular

Böbreğe ait klinik bulgular bakır toksisitesine bağlı renal tübüler zedelenme sonucu ortaya çıkar.^{2,10,20} Wilson hastalığında aminoasidüri, glukozüri, ürikozüri, fosfatüri, hiperkalsiüri ile karakterize proksimal tübüler disfonksiyon, proksimal/distal renal tübüler asidoz, fankoni sendromu, hematüri, hiperoksalüri, nefrokalsinozis ve glomerüler filtrasyon hızında azalma görülebilir.^{2,20} Renal fonksiyonlar şelasyon tedavisi ile düzelir.^{2,20}

Diğer sistem bulguları

Wilson hastalığında osteoporoz ve osteoartrit gibi iskelet değişiklikleri görülebilir. Kemik demineralizasyonu hiperkalsiüri ve hiperfosfatüriye ikincil gelişir.² Kardiyak bakır birikimine bağlı olarak aritmiler, kardiyak hipertrofi ve EKG değişiklikleri (ST depresyonu, T depresyonu, sol ventrikül hipertrofisi) görülebilir.² Wilson hastalığı çok nadir olarak aralıklı hemolize ikincil gelişen safra taşı ile ortaya çıkabilir.¹⁸ Wilson hastalığında nadiren deride hiperpigmentasyon, akantosis nigricans ve jinekomasti, pubertede gecikme, hipoparatiroidizm gibi deri ve endokrin sisteme ait bulgular görülür.^{2,10}

Tanı

Wilson hastalığı tanısında öykü, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirilmelidir. Kronik karaciğer hastalığı, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk ya da fulminan hepatik yetmezlik tablosunda başvuran her hastada Wilson hastalığı akla gelmelidir.^{1,2,4,21,22} Wilson hastalığında tanıda kullanılan yöntemler Tablo 2'de gösterilmiştir.²

Serum seruloplazmin: Serum seruloplazmin normal değeri 20-40 mg/dL'dir.^{1,2} Wilson hastalığında serum seruloplazmini düşüktür. Azalmış sentezin ve ATP7B gen mutasyonuna bağlı olarak golgi organelinde bakır-seruloplazmin birleşmesindeki defektin seruloplazmin düşüklüğüne ne-

Tablo 2. Wilson hastalığında tanıda kullanılan yöntemler.

Aile öyküsü	
Klinik bulgular (hepatik, nörolojik)	
Kayser-Fleischer halkası	
Laboratuvar testler	
Hematolojik	
Karaciğer işlev testleri	
Bakır metabolizmasının değerlendirilmesi	
Serum bakır	< 20 µg/dL
İdrar bakır	> 100 µg/24 saat
Karaciğer kuru bakır ağırlığı	> 250 µg/g
Düşük serum seruloplazmin	
Radyoaktif işaretli bakır ekskesyonunun anormal olması	
Karaciğer histopatolojisi	
Genetik analiz	

den olabileceği ileri sürülmüştür.^{1,4,6} Wilson hastalığı dışında, yenidoğanlarda, herhangi bir nedene bağlı fulminan hepatik yetmezlikte, intestinal malabsorbsiyon tablosunda, beslenme bozukluğu ve herediter hiposeruloplazminemi durumunda da seruloplazmin düzeyi düşük bulunabilir.² Hastaların %5-20'sinde normal olabilir.^{2,23} Seruloplazmin aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır. Bu nedenle akut ve kronik aktif hepatitli hastalarda seruloplazmin düzeyi yüksek olabilir.^{2,10}

İdrar bakırı: Normal 24 saatlik idrar bakır atılımı 40 µg/gün'ün altındadır.¹ Wilson hastalarında ise idrar bakır atılımı artmıştır ve 100 µg/gün'ün üstündedir.¹⁰

D-penisillamin testi: Şüpheli olgularda D-penisillamin şelasyonuna idrar bakır atılımı yanıtının değerlendirilmesi yararlı olabilir.^{1,4} Bu amaçla 500 mg D-penisillamin verilmesini takiben 12 saat sonra 24 saatlik idrar toplanır. İdrar bakır atılımının > 1575 µg/gün'e çıkması Wilson hastalığı lehine yorumlanır.^{1,4,24}

Karaciğer histopatoloji: Wilson hastalığında histopatolojik bulgular karakteristiktir, ancak patognomonik değildir.^{1,2,4} Histopatolojik bulgular hastanın erken veya geç dönemde tanı almasına göre değişkenlik gösterir.² Wilson hastalığının histopatolojik bulguları hepatositlerde makroveziküler yağ birikimi, hepatosit nükleusunda glikojen dejenerasyonu (glikojen granülleri), Kuppfer hücrelerinde hipertrofi, minimal infiltrasyon, ilerlemiş olgularda makronodüller ve fibrozis ile karakterize postnekrotik siroz olarak özetlenebilir.^{2,6,10}

Karaciğer kuru bakır ağırlığı: Tanıda "altın standart" olarak kullanılan tanısal test karaciğer kuru bakır ağırlığının ölçümüdür.^{1,10} Normalde karaciğer kuru bakır ağırlığı < 50 µg/g'dir.²⁴ Karaciğer kuru bakır ağırlığı Wilson hastalığında > 250 µg/g, heterozigotlarda ise 50-250 µg/g'dir.^{4,24}

Özet olarak, Wilson hastalığı tanısı günümüzde seruloplazmin değerinin düşük olması, idrar bakırının ve karaciğer kuru bakır ağırlığının artmış olması ile konulmaktadır.

Radyoaktif işaretli bakır ile hepatik bakır metabolizmasının ölçümü: Ağızdan radyoaktif

madde ile işaretlenmiş bakır verilerek yapılır. Radyoaktif madde ile işaretlenmiş bakır ağızdan verildikten sonra serumda albümin ve aminoasitlerle birleşir. Serum radyobakır düzeyi 1-2 saat içinde en üst düzeye çıkar, sonra bakırın karaciğer tarafından alınması sonucu hızla azalır. Normal kişilerde serum radyobakır düzeylerinde 48 saat içinde seruloplazminle bakırın birleşmesine bağlı olarak giderek artan ikinci yükselme görülür. Wilson hastalığında bakır-seruloplazminin birleşmesi bozulmuştur. Bu nedenle Wilson hastalığında bu ikinci yükselme görülmez. Tanıya yardımcı bir yöntemdir.^{1,10}

Genetik inceleme: Haplotip analiz veya mutasyon analizi yapılabilir. Mutasyon analizlerinin primer tanıdaki yeri kısıtlıdır.¹

Tedavi

Wilson hastalığı, erken tanı alan hastalarda tedavi ile normal bir yaşam sağlayan, siroz geliştikten sonra tanı konduğunda bile tedaviye yanıt veren kronik bir karaciğer hastalığıdır.^{1,2,5} Wilson hastalığında tedavi ömür boyudur.^{1,2} Tedavide amaç dokularda birikmiş olan bakırın atılması ve diyetle alınan bakır emiliminin önlenmesidir.¹ Wilson hastalığı tedavisi Tablo 3'te özetlenmiştir.

Bakırdan kısıtlı diyet: Wilson hastaları bakırdan kısıtlı (< 1 mg/gün bakır içeren diyet) diyet

Tablo 3. Wilson hastalığının tedavisi.

Medikal tedavi
1. Bakırdan kısıtlı diyet
2. D-penisillamin (Metalcaptase) 20 mg/kg/gün (Maksimum doz 1 g/gün) (Yemeklerden 30 dk. önce veya 2 saat sonra, 4 doz)
3. Trietilen tetramine (Trientine) Küçük çocuklarda 20 mg/kg/gün (Yemeklerden 1 saat önce, 3 doz) Büyük çocuklarda 1-1.5 g/gün (Yemeklerden 1 saat önce, 3 doz)
4. Ammonium tetrahiomolibdat 120-200 mg/gün
5. Çinko Erişkin dozu 3 x 50 mg (Yemeklerden 1 saat önce) Çocuk dozu 3 x 25 mg (Yemeklerden 1 saat önce)
6. Vitamin E 400-1200 IU/gün 3 doz verilebilir.
Cerrahi tedavi
Karaciğer transplantasyonu

almalıdır. Fındık, fıstık, ceviz, çikolata, kabuklu deniz hayvanları, balık, mantar, sakatat (böbrek, karaciğer) yasaklanan yiyeceklerdir.¹

D-penisillamin: Tedavide ilk tercih edilen ilaçtır.^{1,2,4} İdrarla bakır atılımını artırarak doku bakır düzeyinde azalmaya yol açar.²⁵ Penisillaminin detoksifiye etkisinin olduğu da ileri sürülmüştür.²⁵ Bunu ya toksik olmayan bakır-penisillamin bileşikler oluşturarak ya da bakır bağlayan metallotionein yapımını uyararak yaptığı düşünülmektedir.^{2,4,25} Kollajen çaprazlaşmasını bozarak hepatik fibrozisi azalttığı da gösterilmiştir.^{2,25} D-penisillaminin yan etkileri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Trientine (Triethylen Tetramine Dihydrochloride): Penisillamin tedavisini tolere edemeyen hastalarda alternatif tedavi seçeneğidir.² Yan etkisi D-penisillamine göre daha azdır. Sistemik lupus eritematozus dışında penisillamin alan hastalarda görülen diğer yan etkiler görülmez. Trientine sideroblastik anemiye neden olabilir.²⁶

Tetrahiomolibdat (Tm): Hem besinlerle alınan bakır ile birleşerek bakır emilimini azaltır hem de albümine bağlı bakırla birleşerek bakırın hücre içine alımını engeller.^{1,4} Tm güçlü bir bakır şelatördür.² Toksik etkisi nedeni ile kullanımı

sınırlıdır.^{2,4} Kemik iliği depresyonu, epifiz anomalisine neden olabilir.

Çinko: Wilson hastalığı tedavisinde özellikle uzun süreli idame tedavisinde etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu düşünülmektedir.⁴ Tek başına veya diğer tedavi seçenekleri ile bir arada kullanılabilir.^{2,4} Çinko bakırla yarışmaya girerek intestinal bakır emilimini önleyerek, ayrıca barsak hücrelerinde bakıra yüksek afinite gösteren metallotioneini indükleyerek bakırın dolaşıma katılmasını engeller ve bakırın dışı ile atılımını artırır.^{2,4,27} Wilson hastalığında kullanılan diğer ilaçlara göre yan etkisinin az olması çinko için önemli bir avantajdır.² Çinkonun tek yan etkisi gastrointestinal intolerans bulgularıdır.²⁷

Antioksidan tedavi: Antioksidan tedavi hayvan deneylerinde aşırı bakırın hepatositlerde oksidan zedelenmeye neden olduğu ve α tocopherol (vitamin E)'ün hepatositleri bakırın toksik etkisinden koruduğu gösterildikten sonra tedaviye girmiştir.²⁸ Günümüzde ağır karaciğer ve nörolojik tutulumu olan hastalarda, belirgin yan etkisinin olmaması nedeni ile adjuvan olarak antioksidan tedavi verilmesi önerilmektedir.⁴ Bu amaçla vitamin E 400-1200 IU/gün 3 doz verilebilir.²⁹ Vitamin E verilen hastaların protombin zamanı yönünden yakın izlemi ve gerekirse K vitamini desteği verilmesi önerilmektedir.²⁹

Wilson hastalığında tedaviye yanıt: Wilson hastalığında tedavi başladıktan sonra 6-24 ay içinde tedaviye yanıt alınır.² Genellikle 6-12 ay içinde idrarla bakır atılımı normale döner.² Hematolojik, oftalmolojik ve nörolojik bulgular çoğu hastada düzelerken karaciğer ve dalak büyüklüğü düzelmeyebilir.^{2,10} Tedavi ile karaciğer biyopsilerinde portal fibrozisin, inflamasyonun ve nekrozun azaldığı gösterilmiştir.²

Wilson hastalığında karaciğer transplantasyon endikasyonları: Karaciğer transplantasyon endikasyonları Tablo 5'de gösterilmiştir (30). İzlem sonuçları karaciğer transplantasyonu ile Wilson hastalığının klinik ve laboratuvar bulgularının tam olarak düzeldiğini, izlem süresince hastalarda biyokimyasal veya klinik rekürrens gelişmediğini ve şelasyon tedavisine gerek olmadığını

Tablo 4. D-penisillamin yan etkileri.

Erken reaksiyonlar	Geç reaksiyonlar
Hipersensivite reaksiyonu	Proteinüri
Kemik iliği depresyonu	Nefrotik sendrom
	Good Pasture sendromu
	İlaça bağlı sistemik lupus eritematozus
	Kolestaz
	Myastenia gravis
	Serum IgA düzeyinde düşüklük
	Polimiyozit
	Trombositopeni
	Agranülositoz
	Aplastik anemi
	Deri lezyonları
	Hemorajik penisillamin dermatopatisi
	Yara iyileşmesinde bozulma
	Elastozis perforans serpiginosa
	Liken planus

Tablo 5. Wilson hastalığında karaciğer transplantasyonu endikasyonları.

Fulminan hepatik yetmezlik
Son dönem karaciğer hastalığı (dekompanse siroz, refrakter asit, koagülopati, asit, ensefalopati, sarılık)
Şelasyon tedavisine yanıt vermeyen ve giderek ağırlaşan hastalık
İlerleyici ve geriye dönüşümsüz nörolojik hastalık

göstermiştir.³¹ Son yıllarda gündeme gelen hepatosit transplantasyonu henüz deneysel aşamdadır.¹ ATP7B gen mutasyonu olan Long-Evans Cinnomon cinsi sıçanlarda yapılan hepatosit trans-

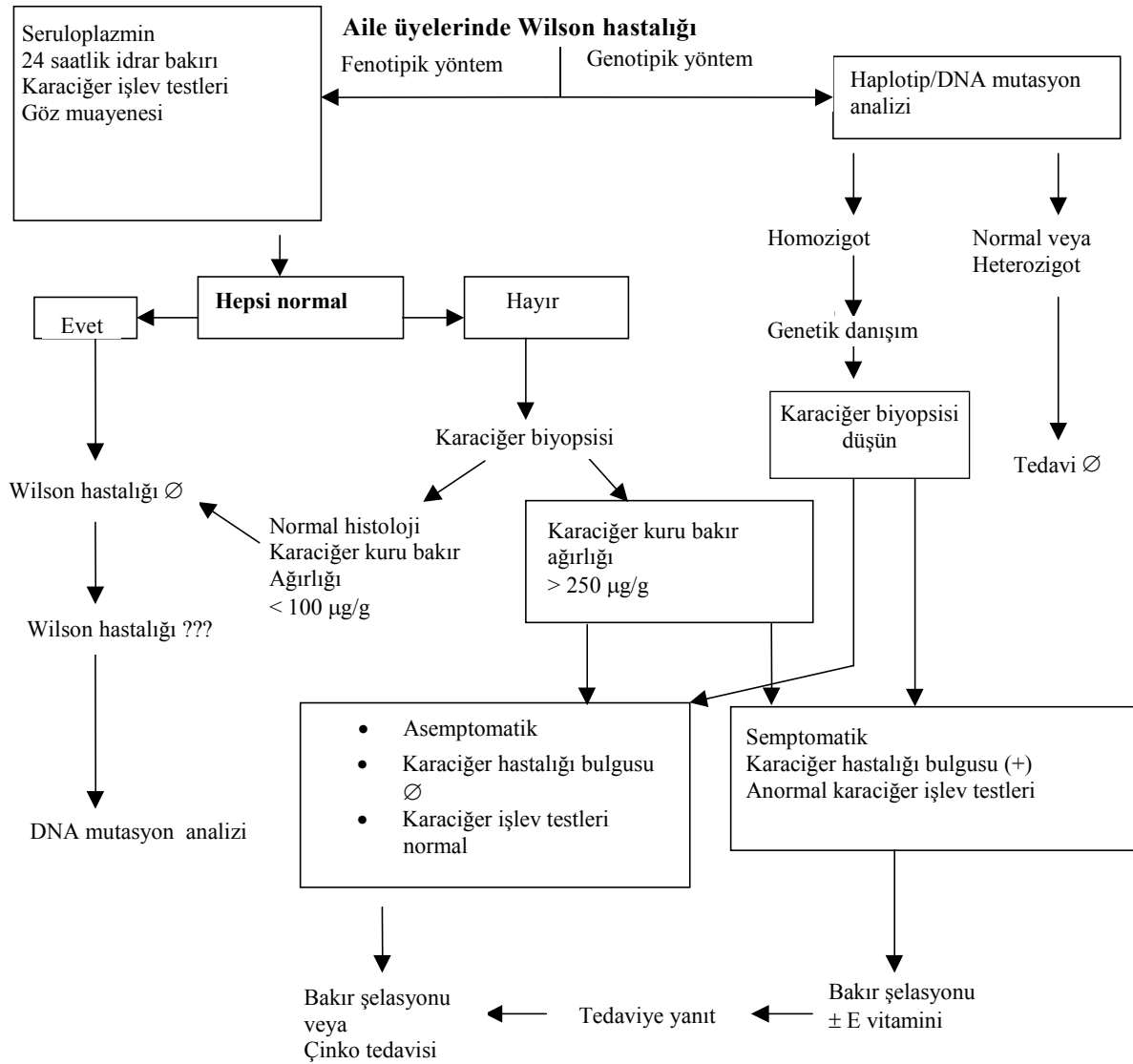
plantasyonu ile Wilson hastalığında kür sağlandığı gösterilmiştir.³²

Prognoz

Hastalık tedavi edilmeyenlerde fatal seyreder.^{1,2,4} Prognoz hastalığın tanı aldığı evreye göre değişir.² Wilson hastalığında hepatosellüler karsinoma oldukça nadir bildirilmiştir.^{4,10}

Wilson Hastalığı Taraması

Wilson hastalığı tedavi edilebilir bir genetik hastalıktır.^{1,2,4} Genetik geçişli bir hastalık olduğu için tüm aile bireyleri Wilson hastalığı yönünden taranmalıdır.⁴ Aile bireyleri taramasında kullanılacak akış şeması Şekil 3'te gösterilmiştir.⁴



Şekil 3. Wilson hastalarının asemptomatik aile bireylerinin taraması ve tedavisi ile ilgili akış şeması.

KAYNAKLAR

1. Tanner S. Disorders of copper metabolism. In: Kelly D, ed. *Disease of Liver and Biliary System in Children*. London: Blackwell Science Ltd; 1999. p.167-85.
2. Chitkara DK, Pleskow RG, Grand RI. Wilson's disease. In: Walker WA, ed. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 3rd ed. Canada: BC Decker Inc; 2000. p.1171-84.
3. Wilson DC, Philips J, Cox Di Roberts E. Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged. *J Pediatr* 2000;137: 719-22.
4. Sokol RJ, Narkewicz MR. Copper and iron storage disease. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, eds. *Liver disease in children*. 2th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Company; 2001. p.595-640.
5. Loudianos G, Gitlin J. Wilson's disease. *Semin Liver Dis* 2000;20:353-64.
6. Brewer G. Recognition, diagnosis and management of Wilson's disease. *PSEBM* 2000;223:39-46.
7. Shah AB, Chernov I, Zhang TH, Ross BM, Das K, Lutsenko S, et al. Identification and analysis of mutations in the Wilson's disease gene (ATP7B): Population frequencies, genotype-phenotype correlation, and functional analyses. *Am J Hum Genet* 1997;61:317-28.
8. Danks DM. Copper and liver. *Eur J Pediatr* 1991;150: 142-8.
9. Shimizu N, Nakazono H, Watanabe A, Yamaguchi Y, Hemmi H, Aoki T. Molecular diagnosis of Wilson's disease. *Lancet* 1997;349:1181-2.
10. Yarze J, Martin P, Santiago JM. Wilson's disease: Current status. *Am J Med* 1992;92:643-53.
11. Saito T. Presenting symptoms and natural history of Wilson's disease. *Eur J Pediatr* 1987;146:261-5.
12. Nazer H, Jede RJ, Mowat AP, Williams R. Wilson's disease: Clinical presentation and use of prognostic index. *Gut* 1986;27:1377-81.
13. Shaver WA, Harshika B, Combes B. Low alkaline phosphatase activity in Wilson's disease. *Hepatology* 1986;6: 859-63.
14. Yüce A, Koçak N, Gürakan F, Özen H. Wilson's disease presented with fulminating hepatitis failure in children. *Dig Dis Sci* 2000;45:704.
15. Kraut J, Yogev R. Fatal fulminant hepatitis with hemolysis in Wilson's disease. *Clin Pediatr* 1984;23:637-40.
16. Willison RA. Unmeasurable serum alkaline phosphatase activity in Wilson's disease associated fulminant hepatic failure and hemolysis. *Hepatology* 1987;7:613-8.
17. Starota-Rubinstein S. Clinical assesment of 31 patients with Wilson's disease. Correlation with structural changes on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1987;44: 365-70.
18. Jain S, Nur AMA, Ghosh K. Acute hemolytic anemia and biliary colic as presenting of Wilson's disease. *Am J Gastroenterol* 1990;85:476-8.
19. O'Donnell JG, Watson GS, Fell GS, Allison EM, Russell RI, Mills PR. Wilson's disease presenting as acute fulminant hepatic failure. *Scot Med J* 1990;35:118-9.
20. Sözeri E, Feist D, Ruder H, Scharer K. Proteinuria and other renal functions in Wilson's disease. *Pediatr Nephrol* 1997;11:307-11.
21. Albusua IS, Garde T, Hiero L, et al. A high index of suspicion: The key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. *JPGN* 1999;28:186-9.
22. Schwab SG, Wildenaur DB. Presymptomatic testing in families with Wilson's disease. *Lancet* 1994;343:1637-8.
23. Yüce A, Koçak N, Özen H, Gürakan F. Wilson's disease patients with normal ceruloplasmin levels. *The Turkish Journal of Pediatrics* 1999;41:99-102.
24. Balistreri WF. Metabolic disase of liver. In: Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. p.1207-14.
25. Durand F, Bernau J, Giostra E, et al. Wilson's disease with severe hepatic insufficiency: Beneficial effects of early administration of D-penicillamine. *Gut* 2001;48:849-52.
26. Dahlman T, Hartvig P, Lofholm M, Nordlinder H, Loof L, Westermarck K. Long term treatment of Wilson's disease with triethylene tetramine dihydrochloride (trientine). *QJM* 1995;88:609-16.
27. Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, Fink JK, Kluin K, Daniels S. Treatment of Wilson's disease with zinc XVI: Treatment during the pediatric years. *J Lab Clin Med* 2001;137:191-8.
28. Sokol RJ. Abnormal hepatic mitochondrial respiration and cytochrome C oxidase activity in rats with copper overload. *Gastroenterology* 1993;105:178-87.
29. Zeid I, Perrault J, Cox D. Vitamin E in the treatment of Wilson's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;26:345.
30. Schilsky M, Scheinberg H, Sternleib I. Liver transplantation for Wilson's disease: Indications and outcome. *Hepatology* 1994;19:583-7.
31. Stracciari A, Tempestini A, Borghi A, Guarino M. Effects of liver transplantation on neurological manifestations in Wilson's disease. *Arch Neurol* 2000;57:384-6.
32. Irani AN, Malhi H, Slehria S, et al. Correction of liver diasease following transplantation of normal rat hepatocytes into Long-Evans-Cinanamon rats modeling Wilson's disease. *Mol Ther* 2001;3:302-9.