

# Wilson Hastalığı ile İzlenen Ondokuz Olgunun Değerlendirilmesi

## EVALUATION OF NINETEEN CHILDREN WITH WILSON'S DISEASE

Dr. Ceyda TUNA KIRSAÇLIOĞLU,<sup>a</sup> Dr. Zarife KULOĞLU,<sup>a</sup> Dr. Aydan KANSU<sup>a</sup>  
Dr. Esra ERDEN,<sup>b</sup> Dr. Nurten GİRGIN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, <sup>b</sup>Patoloji AD, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

### Özet

**Amaç:** Wilson hastalığı ile izlediğimiz çocukların klinik ve laboratuvar özelliklerini değerlendirmek ve tedaviye yanıt süresini belirlemek.

**Gereç ve Yöntemler:** Ondokuz Wilson hastasının başvuru ve izlem sırasındaki klinik ve laboratuvar (tam kan sayımı, biyokimyasal çalışma, tam idrar tetkiki, serüloplazmin, 24 saatlik idrar bakır (Cu), karaciğer biyopsisi) bulguları ve tedaviye yanıtları geriye dönük olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Ortalama yaşları 10.4 yıl  $\pm$  3.4 (3-17 yıl) olan, onbeş aileden 19 Wilson hastası (13 erkek (%68.4)) ortanca 27.9 ay (1-120 ay) süreyle izlendi. Olguların 11'inde anne baba arasında akrabalık vardı. Başvuruda en sık görülen belirti halsizlik (%52.6), fizik incelemede en sık sarılık ve karaciğer büyüklüğü (%57.9) saptandı. Tüm hastalar karaciğer bulguları ile tanı aldı, %52.6'sında kronik karaciğer hastalığı, %21.1'inde fulminan karaciğer yetmezliği ve %26.3'ünde belirtisiz karaciğer enzim yüksekliği vardı. Hastaların 8'inde Kayser-Fleischer (KF) halkası, 9'unda nörolojik tutulum, 7'sinde kansızlık ve 7'sinde böbrek tutulumu belirlendi. Tarama testleri içinde en sık (%89.5) pozitif bulunan test 24 saatlik idrar Cu düzeyi idi. Serüloplazmin düzey düşüklüğü hastaların %47.4'sinde belirlendi. Hastalarımızın %50'sinde karaciğer kuru Cu ağırlığı > 250 mcg/g.dı. Tüm hastalara D- penisilamin başlandı, fulminan karaciğer yetmezliği olan 3 hastaya karaciğer aktarımı yapıldı, biri kaybedildi. Diğerlerinden ikisinde D-penisilamine bağlı yan etki olarak glomerülonefrit gelişti. Hastalarımızın %31.5'inde (6/19) ortalama 31.5 ayda (3-48 ay) tedaviye yanıt alındı.

**Sonuç:** Karaciğer enzim yüksekliği, akut ya da kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda Wilson hastalığının ayırıcı tanıda düşünülmesini, 24 saatlik idrar Cu, serum serüloplazmin düzeyi ve KF halkası incelemesi gibi basit tarama testleri kullanarak erken tanı konulabileceğini, tedavi ile iyileşebilir bir hastalık olduğunu vurgulamak istedik.

**Anahtar Kelimeler:** Wilson hastalığı, çocukluk çağı, serüloplazmin, 24 saatlik idrar bakır düzeyi, transaminaz yüksekliği

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2006, 15:92-97

**Geliş Tarihi/Received:** 13.09.2005 **Kabul Tarihi/Accepted:** 18.04.2006  
Bu makale poster olarak 22-25 Haziran 2005 tarihleri arasında yapılmış olan 41. Türk Pediatri Kongresi'nde sunulmuştur.

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Ceyda TUNA KIRSAÇLIOĞLU  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD,  
ANKARA  
ceytun@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

### Abstract

**Objective:** To evaluate clinical, laboratory findings and recovery of children with Wilson's disease

**Material and Methods:** Retrospectively, 19 children with Wilson's disease were evaluated for clinical and laboratory (counter blood count, biochemical studies, urine analysis, ceruloplasmin, urinary copper (Cu) excretion, liver biopsy) findings at diagnosis and during follow up and time of response to treatment was determined.

**Results:** Nineteen children with Wilson's disease (13 boys (68.4%)), mean age 10.4  $\pm$  3.4 years (3-17 years) were followed up for median 27.9 months (1-120 months). Parental consanguinity was found in 11 patients. The most common presentation symptom and clinical findings were fatigue (52.6%), jaundice and hepatomegaly (57.9%) respectively. All patients presented with hepatic disease as chronic liver disease (52.6%), fulminant liver failure (21.1%), asymptomatic liver enzyme elevation (26.3%). Out of 19 patients, 8 had Kayser-Fleischer (KF) ring, 9 had neurological involvement, 7 had anemia and 7 had renal involvement. Increased urinary Cu excretion (89.5%) was the most predictive test for Wilson's disease. Levels of ceruloplasmin were low in only 47.4% of patients. Liver Cu content was found to be higher than 250 mcg/g in half of our patients. All patients were treated with D-penicillamine initially. Liver transplantation were performed in three patients with fulminant hepatic failure, after transplantation one of them died. Two patients developed glomerulonephritis as D-penicillamine side effect. The response to treatment was seen in mean 31.5 months (3-48 months) in 6 (31.5%) patients.

**Conclusion:** Wilson's disease should be kept in mind in differential diagnosis of children with transaminase elevation, acute or chronic liver disease presentation. We conclude that based on a high index of suspicion, Wilson's disease can be diagnosed in early periods with simple screening tests as urinary Cu excretion, serum ceruloplasmin level and KF ring.

**Key Words:** Wilson's disease, children, ceruloplasmin, urinary copper excretion, transaminase elevation

**W**ilson hastalığı otozomal çekinik genle geçen, safradan bakır atılımında görev yapan ATP7B geninde mutasyonlar nedeniyle oluşan, bakırın (Cu) birçok organ ve dokuda birikimi ile belirgin bir hastalıktır. Safrayla

bakır atılımının bozulması sonucunda bakır yavaş yavaş karaciğerde ve diğer dokularda birikmeye başlar ve hasar oluşturur. Tedavi edilmediği takdirde ölümcüldür.<sup>1</sup>

Wilson hastalığı karaciğer ve böbrek tutulumu ile, nörolojik, hematolojik tutulum bulguları ya da psikiyatrik bulgular ile ortaya çıkabilir veya hiçbir belirti ve bulgu olmadan da aile taramasıyla saptanabilir. Hastalık genellikle 5-40 yaşları arasında belirti ve bulgu verir. Çocuklarda en sık karaciğer tutulumuyla ortaya çıkar, ancak nörolojik tutulum bulgularıyla da görülebilir.<sup>1-3</sup> Karaciğer tutulumu belirtisiz karaciğer enzim yüksekliğinden akut hepatit, kronik hepatit, siroz, fulminan karaciğer yetersizliğine kadar değişkenlik gösterebilir.<sup>1</sup>

Bu çalışmada, Wilson hastalığı ile izlediğimiz çocukların klinik ve laboratuvar özelliklerini değerlendirmeyi ve tedaviye yanıt süresini belirlemeyi amaçladık.

### Gereç ve Yöntemler

Kliniğimizde 1995-2005 tarihleri arasında izlenen 19 Wilson hastasının başvuru ve izlem sırasındaki klinik ve laboratuvar bulguları (tam kan sayımı, biyokimyasal incelemeler ve tam idrar tetkiki) ve tedaviye yanıtları geriye dönük olarak değerlendirildi.

Hastaların hepsinde viral hepatitler, otoimmün hepatit ve gerek görülen hastalarda  $\alpha$ -1 antitripsin eksikliği, kistik fibrozis gibi kronik karaciğer hastalığına yol açan metabolik hastalıklar dışlandı.

Wilson hastalığı tanısı, aşağıdaki ölçütlerden en az birinin olması durumunda konuldu: Serum serüloplazmin düzeyinin 20 mg/dl.den düşük olması (Normal 20-60 mg/dl), 24 saatlik idrar Cu 100 mcg.dan yüksek olması (Normal 0-50 mcg/24 sa), karaciğer biyopsisinde Wilson hastalığını destekleyen bulgular olması ve karaciğer kuru bakır ağırlığının 250 mcg/g.ın üzerinde olması.<sup>1</sup> Karaciğer biyopsisi yapılamayan ve diğer testleri şüpheli olan olgulara D-penisilamin uyarı testi yapıldı ve 24 saatlik idrar bakırının 1500 mcg.dan yüksek olması Wilson hastalığı lehine yorumlandı. Hastaların hepsine ışıklı yarı lamba ile göz incelemesi yapılarak Kayser Fleischer (KF) halkası araştırıldı.

Nörolojik tutulum tam nörolojik inceleme ve kranyal manyetik rezonans inceleme (MRI) ile, böbrek tutulumu tam idrar incelemesi, aminoasidüri ve 24 saatlik idrar Ca, P, protein düzeyi ile, portal hipertansiyon ise üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi ve portal ven dopler ultrasonografi (USG) ile değerlendirildi.

Hastaların tümüne bakırdan fakir diyet, D-penisilamin (20 mg/kg/gün), B<sub>6</sub> vitamini (25 mg haftada 3 gün) ve karaciğer enzim yüksekliği olan hastalara karaciğeri korumak amacıyla ursodeoksikolik asit (15-20 mg/kg/gün) tedavisi başlandı. Özofagus varisi (3-4°) olanlara 1 mg/kg/gün koruyucu propranolol başlandı. Hastalar tanı aldıktan sonra ilk 6 ay ayda bir, daha sonra da 3-6 aylık aralarla yakınmaları değerlendirilerek, fizik inceleme, tam kan sayımı, pıhtılaşma testleri, biyokimyasal incelemeler ve tam idrar tetkiki ile izlendi. Hastalarımıza yılda bir kez karaciğer USG, portal ven dopler USG ve sirotik hastalarda yılda bir kez alfa fetoprotein düzeyi bakıldı.

İlaç tedavisine yanıt her hangi bir yakınmasının olmaması, fizik incelemenin normal olması ve karaciğer işlevlerini gösteren albumin, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), kolesterol, glukoz, bilirubin ve transaminazların normal değerlere ulaşması olarak kabul edildi.

Hastaların serüloplazmin düzeyi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Cebeci Merkez Biyokimya laboratuvarlarında BN II model Date Behring nefelometri ile Date Behring kiti kullanılarak, 24 saatlik idrar Cu AÜTF Çocuk Hematoloji laboratuvarında absorban Perkinelmer aracılığı atomik absorpsiyon spektrofotometre cihazı ile çalışıldı. Karaciğer biyopsileri AÜTF Patoloji Ana Bilim Dalı'nda değerlendirildi, karaciğer kuru Cu ağırlığı Gülhane Tıp Akademisi Farmakoloji Ana Bilim Dalı'nda değerlendirildi.

İstatistiksel çalışma SPSS 11.0 Standart Version® ile tanımlayıcı istatistik kullanılarak yapıldı.

### Bulgular

Ortalama yaşları  $10.4 \pm 3.4$  yıl (3-17 yıl) olan 15 aileden 19 Wilson hastası (13 erkek (%68.4))

ortanca 27.9 ay (1-120 ay) süreyle izlendi. Olguların 11 (%57.9)'de anne baba arasında akrabalık vardı. Tanı sırasında 9 (%47.4) hastanın ailesinde Wilson hastalığı öyküsü vardı.

Başvuruda 10 (%52.6) hastada halsizlik, 9 (%47.4) hastada sarılık ve karın şişliği, 8 (%42.1) hastada bacak şişliği, 3 (%15.8) hastada burun kanaması, 1 (%5.3) hastada eklem ağrısı yakınmaları vardı, 5 (%26.3) hastada ise belirti yoktu.

Tanı sırasında iki hasta dışında tüm hastaların kilo ve boyları yaşlarına göre normal sınırlardaydı. Fizik inceleme bulguları da ayrı ayrı değerlendirildiğinde 11'inde (%57.9) sarılık ve karaciğer büyüklüğü, 9'unda (%47.4) dalak büyüklüğü, 8'inde (%42.1) asit, ödem ve KF halkası, 5'inde (%26.3) örümcek ben, 3'ünde (%15.8) ince tremor, 2'sinde (%10.5) çomak parmak saptandı.

Başvuruda olguların 17'sinde (%89.4) transaminaz yüksekliği, 14'ünde (%73.6) PT, aPTT değerlerinde yükseklik, 11'inde (%57.9) hiperbilirubinemi, 8'inde (%42.1) hipoalbuminemi, 7'sinde (%36.8) anemi, 6'sında (%31.6) hipersplenizm saptandı. Anemisi olan 7 hastanın 3'ünde (%15.8) hemolitik anemi, diğerlerinde normokrom normositer anemi vardı. Klinik bulgusu olmayan 5 hastada transaminaz yüksekliği dı-

**Tablo 1.** Tanı sırasında serüloplazmin, 24 saatlik idrar bakır (Cu), D-penisilamin uyarı testi ve karaciğer kuru Cu ağırlıkları.

	Hasta sayısı (n)	(%)
Serüloplazmin < 20 mg/dl	9	(%47.4)
Serüloplazmin N/Yüksek (≥ 20 mg/dl)	10	(%52.7)
24 saatlik idrar Cu > 100 mcg/24sa	17	(%89.5)
24 saatlik idrar Cu 50-100 mcg/24sa	2	(%10.5)
D-penisilamin uyarı testi pozitifliği	7	(%87.5)
Karaciğer kuru Cu ağırlığı > 250 mcg/g	6	(%50)
Karaciğer kuru Cu ağırlığı < 250 mcg/g	6	(%50)

**Tablo 2.** Karaciğer histolojisi ve kuru Cu ağırlığı.

	Yağlanma	Kronik hepatit	Siroz	Cu boyanması	Kuru Cu ağırlığı (mcg/g)
Biyopsi yapılan tüm hastalar (n: 13)	6 (%46.2)	5 (%38.5)	4 (%30.8)	7 (%53.8)	336.3 (64-760) n= 12
Klinik bulgusu olmayanlar (n: 5)	4 (%80)	Yok	Yok	Boyanma yok	215 (124-405)
Kronik karaciğer hastalığı olanlar (n: 6)	1 (%16.7)	5 (%83.3)	2 (%33.3)	5 (%83.3)	423 (64-760)
Fülminan karaciğer yetmezliği olanlar (n: 2)	1 (%25)	Yok	2 (%100)	2 (%100)	419

şındaki laboratuvar incelemeleri normaldi.

Hastalarda tanı ölçütleri olarak kullanılan serüloplazmin, 24 saatlik idrar Cu, D-penisilamin uyarı testi ve karaciğer kuru Cu ağırlığı değerlendirilmesi Tablo 1'de, karaciğer histopatolojik değerlendirme ve karaciğer kuru bakır ağırlığı düzeyleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Kanama riski taşıyan hastalara biyopsi yapılmadı. İki karaciğer nakli sırasında alınan örnekler olmak üzere toplam 13 (%63.2) hastanın karaciğer biyopsisi histopatolojik olarak değerlendirildi. Bir hasta dışında hepsinin karaciğer kuru Cu ağırlığı ölçüldü.

Hastaların hepsi karaciğer tutulum bulguları ile tanı aldı; 10'unda (%52.6) kronik karaciğer hastalığı, 4'ünde (%21.1) fülminan karaciğer yetmezliği ve 5'inde (%26.3) belirtisiz transaminaz yüksekliği saptandı.

Hastaların 9'unun (%47.4) kranyal MRI bulguları Wilson hastalığıyla uyumluydu. Bu hastaların 3'ünde (%33.3) ince tremor ve 8'inde (%88.8) KF halkası vardı. Nörolojik tutulumu olmayan ve sadece karaciğer bulguları olan hastalarda KF halkası gözlenmedi.

Başvuruda böbrek tutulumu hastaların %36.8'sinde (7/19) saptandı. Böbrek tutulumu olanların 6'sında proteinüri (bir hastada nefrotik düzeyde), 6'sında tübuler fosfor geri emiliminde bozulma, 4'ünde hiperkalsüri, 3'ünde hafif-orta derecede aminoasidüri, 3'ünde hematüri ve 1'inde glikozüri vardı.

Tanı alan 19 olgudan 10'u, acil karaciğer aktarımı yapılması gerektiğinden ya da pıhtılaşma bozukluğu nedeniyle yüksek kanama riski taşıdıkları için başvuruda endoskopi ile değerlendirilemedi. Endoskopi yapılan 9 hastanın 5'inde (%55.6) ortalama 2-3° özofagus varisi saptandı. Endoskopi yapılmayan hastaların dopler USG'leri normaldi. İzlemde 1 olguda özofagus varis kanaması görül-

dü, 4 kez band ligasyonu ve 1 kez skleroterapi uygulandı. Tanı sırasında karaciğer-dalak USG'de 11 (%57.9) hastada karaciğer ve dalak büyüklüğü, 9 (%47.3) olguda karaciğer parankim dokusunda heterojenite saptandı. Klinik bulgusu olmayan 5 hastanın 3'ünde karaciğer büyüklüğü ve doku parankim ekojenitesinde artış vardı.

Tanıda böbrek tutulumu olmayan 2 olguda (%10.5) D-penisilamine bağlı membranöz ve membranoproliferatif glomerülo nefrit geliştiği için D-penisilamin kesilerek trientin tedavisine (20 mg/kg/gün) geçildi.

Fülminan karaciğer yetersizliği ile tanısı alan hastalardan birinin medikal ve destek tedavi ile sağkalımı sağlandı, diğer 3'üne canlı vericiden karaciğer aktarımı yapıldı. Karaciğer aktarımı yapılan hastalardan biri karaciğer aktarımı sonrasında 5.günde karaciğer arter tıkanmasına bağlı olarak kaybedildi, diğer ikisi 9 ve 32 aydır sorunsuz izlenmektedir. Karaciğer aktarımı yapılmayan hastalar (n: 16) yakınmalarının kaybolması, fizik inceleme bulgularının düzelmesi, tam kan sayımının, karaciğer enzimlerinin ve karaciğer işlevini gösteren pıhtılaşma testlerinin, kolesterol, albumin, bilirubin, glukoz değerlerinden tümünün düzelmesi göz önüne alındığında, tedaviye tam yanıt 6 hastada (%31.5) ortalama 31.5 ay sürede (dağılım 3-48 ay) gözlemlendi. Diğer 10 hastanın ortalama 26.5 aylık (3-72 ay) izlemleri süresince, bu değerlerden en az birinin düzelmediği gözlemlendi.

### Tartışma

Wilson hastalığı dünyada 1/30,000-1/40,000 de bir görülür, her 90 kişiden biri taşıyıcıdır.<sup>1,2</sup> Otozomal çekinik geçişli Wilson hastalığı, ülkemizde akraba evliliklerinin sık görülmesi nedeniyle ayrı bir önem kazanmaktadır.<sup>3</sup> Olgularımızın %57.9'unun anne babası arasında akrabalık vardı. Hastalarımızın 9'unun ailesinde en az bir bireyde daha Wilson hastalığı vardı. Aile öyküsü olanların nasıl tanı aldığı değerlendirildiğinde 5'inin karaciğer tutulumu bulguları ile, 3'ünün aile taramasında, 1'inin ise transaminaz yüksekliği araştırılırken tanı aldığı, hatta transaminaz yüksekliği ile tanı alan olgunun, ailesindeki hastalık öyküsünün aile tarafından saklandığı belirlendi. Tüm bu bulgular aile

taramasının önemini göstermektedir.

Hastalık 5 yaşından önce nadiren tanı alır.<sup>1,2</sup> Wilson hastalığı tanısı alan hastalarımızdan 2'si (%10.5) beş yaşından küçüktü.

Wilson hastalığı çocukluk çağında %52-96 oranında karaciğer tutulumu ile, %6.2-23 klinik bulgu olmadan, %34 aile taraması sırasında, %17.4-25 karaciğer-merkezi sinir sistemi tutulumu ile tanı aldığı bildirilmiştir.<sup>1,4-6</sup> Erişkinlere göre, tek başına nörolojik tutulum çocukluk çağında çok nadir görülür, ancak 134 olgu içeren bir çalışmada erişkinlerdekine benzer oranda (%17.4) bildirilmiştir.<sup>5,6</sup> Hastalarımızın hepsi karaciğer tutulum bulguları ile tanı aldı ve tek başına nörolojik tutulum gözlenmedi.

Kayser Fleischer (KF) halkası nörolojik tutulumu olan hastaların %90-100'ünde pozitifken, karaciğer tutulumu olanların %19-82'sinde pozitifdir.<sup>4,7</sup> Nörolojik tutulumu olan hastalarımızın biri dışında hepsinde (%88.8) KF halkası vardı. Nörolojik tutulumu olmayanlarda KF halkası yoktu.

Hastalarımızda böbrek tutulumu %36.8 oranında saptanmış olup, diğer çalışmalarda bildirilen oranlara (%6.6-15) göre yüksektir.<sup>4,8</sup> Tedavide kullanılan ilaçların böbrek işlevleri üzerine ciddi yan etkileri olduğu için tanı sırasında hastaların böbrek tutulumu açısından değerlendirilmesinin izlemde önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Wilson hastalığında hemolitik anemi %3.5-50 arasında bildirilmiş olup, hemolitik anemisi olanların %70'inde Wilson hastalığı fülminan gidiş gösterir.<sup>8,9</sup> Hemolitik anemi gelişen 3 hastamızın 2'sinde fülminan gidiş gözlemlendi.

Wilson hastalığının tanısı öyküye, klinik bulgulara, serum serüloplazmin düzeyi, 24 saatlik idrar Cu düzeyi, D-penisilamin uyarı testi, karaciğer histolojisi ve karaciğer kuru Cu ağırlığına dayanılarak konulmaktadır.<sup>1,10</sup> Hastalarımızın %52.7'sinde serüloplazmin düzeyi normal veya yüksekti. Serüloplazmin düzeyi Wilson hastalığında genellikle düşüktür, ancak çeşitli çalışmalarda, enflamasyon durumunda bir akut faz yanıtı olarak serüloplazmin düzeyinin artabileceği ve Wilson hastalarının %5-27'inde normal veya yüksek oldu-

ğu bildirilmiştir.<sup>10-12</sup> Serüloplazmin düzeyi tek başına tanı ve taramada yetersiz kalmaktadır ve bu nedenle serüloplazmin düzeyinin yüksek veya normal olması durumunda tanıdan uzaklaşılmasıdır.

Wilson hastalığında 24 saatlik idrar Cu düzeyi artmıştır, genellikle 100 mcg.ın üzerindedir. Klinik bulgusu olmayan hastalarda 24 saatlik idrar Cu düzeyi  $\geq 65$  mcg olabileceği ve özellikle Wilson hastalığı geni taşıyan bireylerde 50-100 mcg/24 saatlik idrar Cu değerlerinin şüpheli kabul edilip karaciğer kuru Cu ağırlığına bakılması önerilmektedir.<sup>10</sup> Çalışmamızda tarama testleri içinde en sık pozitif bulunan test 24 saatlik idrar Cu düzeyi idi, hastalarımızın %89.5'inde 100 mcg/24 saatin üzerinde bulundu. Çeşitli çalışmalarda da buna benzer sonuçlar alınmıştır.<sup>13-15</sup> D-penisilamin uyarı testi ile değerlendirilen olgularımızın %87.5'inde teste anlamlı yanıt alındı. Şüpheli 24 saatlik idrar bakır yüksekliği gibi diğer testlerle kesin tanı konulamayan olgularda tanıda yardımcı yöntem olarak kullanılabilir.

Klinik bulgusu olmayan ve transaminaz yüksekliği araştırılırken tanı alan 5 yaşın altındaki 2 olgumuzun 24 saatlik idrar Cu düzeyleri 100mcg.ın altında olmasına rağmen karaciğer kuru Cu düzeyleri yüksekti. Ayrıca başka iki hastamıza, ailede Wilson hastalığı öyküsü olması nedeniyle 5 yaşından önce tarama yapılmış, sonuçlar normal olduğu için kontrole götürülmemişti, ancak ikisi de yaklaşık 10 yaşındayken kronik karaciğer hastalığı bulguları ile kliniğimize başvurduğunda Wilson hastalığı tanısı aldı. Bu nedenle 5 yaşından küçük çocuklarda 24 saatlik idrar Cu atılımı normal olsa bile, taramanın daha sonra tekrarlanması gereklidir.

Wilson hastalığında karaciğerde histopatolojik değişiklikler karaciğer yağlanmasından kronik hepatit, siroza kadar değişmektedir. Hastalığın erken evrelerinde makroveziküler yağlanma, glikojenize hücre çekirdekleri görülürken ilerlemiş olgularda fibrozis ve sirotik değişiklikler görülür. Pozitif Cu boyanması tanıyı destekler, ancak negatif olması Wilson hastalığını dışlamaz, erken evrelerde bakır sitoplazmada diffuz olarak dağılır boyama ile belirlenemez. İleri olgularda ise aşırı Cu

depolanması vardır, ancak sirotik nodüller veya lobüller arasında dağılımı farklıdır ve biyopside Cu boyanması gözlenmeyebilir. Tanıda güvenilir değildir.<sup>1,9,16</sup> Klinik bulgusu olmayan olgularımızda histopatolojik tek bulgu karaciğer yağlanması olup, Cu boyanması görülmemiştir. Fülminan ve kronik karaciğer hastalığı ile tanı alan olgularımızda ise belirgin Cu boyanması ve sirotik bulgular ön planda saptandı.

Karaciğer kuru Cu ağırlığının 250 mcg/g.ın üzerinde bulunması Wilson hastalığı tanısı için altın ölçüttür.<sup>16</sup> Karaciğer doku Cu düzeyinin düşük olması yetersiz biyopsi materyaline ve karaciğerde Cu birikiminin heterojen dağılmasına bağlı olabilir.<sup>5,16</sup> Hastalarımızın %50'sinde kuru Cu ağırlığı  $< 250$  mcg/g idi, ancak bu hastalarda öykü, klinik bulgular, 24 saatlik idrar Cu'ı ve/veya D-penisilamin uyarı testi Wilson hastalığı ile uyumluydu.

Wilson hastalarımızda ilk seçenek olarak D-penisilamin tedavisi tercih edildi. D-penisilamin yan etkisi olarak hastaların %20-25'inde başlangıçta aşırı duyarlılık tepkimesi görülebilir.<sup>17</sup> Geç dönemde ortaya çıkan glomerulonefrit dışında hastalarımızda D-penisilamine bağlı ciddi bir yan etki gözlenmedi. Iorio ve ark.<sup>12</sup>, çocuk hastaların karaciğer enzimlerinin %64'ünün ortanca 17 ayda (2-96 ay) normale geldiğini bildirmişlerdir. Hastalarımızın %31.5'inde (6/19) ortalama 31.5 ay (3-48 ay)'da yanıt alındı. Ortalama 26.5 aydır (3-72 ay) medikal tedavi ile izlenen 10 hastanın yakınmalarının ya da fizik inceleme bulgularının düzelmediği ve/veya laboratuvar tetkiklerinden (tam kan sayımı, pıhtılaşma testleri, karaciğer enzimleri, karaciğer işlev testleri) en az birinde düzelme olmadığı belirlendi.

Fülminan karaciğer yetersizliği ve son dönem karaciğer yetersizliği olanlarda karaciğer aktarımı hayat kurtarıcıdır. Karaciğer aktarımı sonrası 1 yıllık sağ kalım %85-87.5, 5 yıllık sağ kalım oranı %66-87.5 olarak verilmiştir.<sup>3,9</sup> Fülminan karaciğer yetersizliği (FKY), sarılık başlangıcından sonraki 2 hafta içinde ensefalopati geliştiği ciddi karaciğer hasarıdır. Wilson hastalığına bağlı FKY tanısı için Cu metabolizma testlerinin anormal olması ve karaciğer yetersizliği yapabilecek diğer nedenlerin

dışlanması gerekir, alkalen fosfataz total bilirubin oranının < 2 olması tanıyı kuvvetlendirir. İmmün olmayan hemolitik anemi de Wilson hastalığına bağlı FKY'de tanıyı destekler ancak belirleyici değildir.<sup>9,18</sup> Fülminan gidişli olan, PT> 50 sn, serum bilirubini >17.5 mg/dl ve evre 3-4 ensefalopati gelişen 3 olgumuza karaciğer aktarımı yapıldı, biri operasyon sonrası kaybedildi, ancak diğer ikisi 9 ve 32 aydır sorunsuz izlenmektedir.

Wilson hastalığı olanlarda hepatoselüler karsinoma gelişmesi nadirdir. Bakırın karaciğeri tümoral oluşuma karşı koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir. Uzun süreli D-penisilamin tedavisi kullananlarda karaciğer bakır içeriği azaldığı için hepatoselüler karsinoma riskinin artabileceği bildirilmiştir. Hepatoselüler karsinoma tanısı alan Wilson hastalarının hepsinin sirotik olması nedeniyle özellikle sirozlu hastaların yaşları göz önüne alınmadan erken dönemde hepatoselüler karsinom açısından taranması önerilmektedir.<sup>19,20</sup>

Sonuç olarak akraba evliliği sıklığı yüksek olan ülkemizde transaminaz yüksekliği, akut ya da kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda ayırıcı tanıda Wilson hastalığının akla gelmesi gerektiğini, aile taramasının önemini, 24 saatlik idrar Cu, serum serüloplazmin düzeyi ve KF halkası incelemesi gibi basit tarama testlerinin tanıda kullanılabilirliğini, erken tanı ve tedavinin hayat kurtarıcı olduğunu vurgulamak istedik.

#### KAYNAKLAR

- Feldstein AE, Chitkara DK, Plescow R, Grand R. Wilson's Disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BJ, Sanderson IR, eds. Pediatric Gastrointestinal Disease. 4<sup>th</sup> ed. USA: BC Decker Inc; 2004. p.1440-54.
- Steinlieb I. Perspectives on Wilson's disease. Hepatology 1990;12:1234-9.
- Hacettepe University Institute of Population Studies. Demographic and Health Survey, Ankara: Turkey October 1993.
- Sanchez-Albisua I, Gadre T, Hierro L, et al. A high index of suspicion: The key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;28:186-90.
- Kumagi T, Horike N, Michitika K et al. Recent clinical features of Wilson's disease with hepatic presentation. J Gastroenterol 2004;39:1165-9.
- Özçay F, Koçak N, Yüce A, Özsoylu Ş. Çocukluk çağında Wilson hastalığı (134 vakanın analizi) T Klin Gastroenterohepatoloji 1993;4:206-10.
- Steindl P, Ferenci P, Diemes HP, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease. Gastroenterology 1997;113:212-8.
- Saito T. Presenting symptoms and natural history of Wilson's disease. Eur J Pediatr 1987;146:261-5.
- Santos RG, Alissa F, Reyes J, Teot L, Ameen N. Fulminant hepatic failure: Wilson's disease or autoimmune hepatitis? Implications for transplantation. Pediatr Transplant 2005;9:112-6.
- Brewer GJ. Recognition, diagnosis and management of Wilson's Disease. Proc Soc Exp Biol Med 2000;223:39-46.
- Loudianos G, Gitlin J. Wilson's Disease. Seminar in Liver Dis 2000;20:353-64.
- Iorio R, Ambrossi M, Marcellini M, et al. Serum transaminases in children with Wilson's Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004;39:331-6.
- Yüce A, Koçak N, Demir H, et al. Evaluation of diagnostic parameters of Wilson's Disease in childhood. Indian J Gastroenterol 2003;22:4-6.
- Gitlin J. Wilson Disease. Gastroenterology 2003;125:1868-77.
- DaCosta CM, Baldwin D, Portman 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;15:609-15.
- Langner C, Denk H. Wilson Disease. Virchows Arch 2004;445:111-8.
- Brewer GJ, Askari FK. Wilson's disease. Clinical management and therapy. J Hepatol 2005;42:13-21.
- Tissieres P, Chevret L, Debray D, Devictor D. Fulminant Wilson's disease in children. Appraisal of a critical diagnosis. Pediatr Crit Care Med 2003;4:338-43.
- Iwadate H, Ohira H, Suzuki T, et al. Hepatocellular carcinoma associated with Wilson's Disease. Int Med 2004;43:1042-5.
- Cheng WS, Govindarajan S, Redeker AG. Hepatocellular carcinoma in a case of Wilson's Disease. Liver 1992;12:42-5.