

# BÖLÜM 83

## BAKIR METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Adnan AYVAZ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Bakır insan vücudunda hassas bir homeostatik kontrol gerektiren temel esansiyel bir metaldir. Bu homeostatik kontrol gastrointestinal uptake yönetimi, bakırın gelişen beyine taşınması, hedeflenmiş intraselüler bakır enzimlerine aktarılması ve fazla bakırın biliyer sisteme atılmasını sağlayan mekanizmaları içerir.<sup>1</sup> Bakır solunumuyla kritik olarak ilgili olanlar (sitokrom c oksidaz), nöroendokrin peptidlerin aktivasyonu (peptidil-a-monooksijenaz), pigmentasyon (tirozinaz), katekolamin sentezi ve klirensi (dopamin- $\beta$ -monooksijenaz), serbest radikal savunması (süperoksit dismutaz 1 (SOD1 ve SOD3) gibi birçok hücrel işlemde rol oynayan çeşitli enzimler için bir kofaktör görevi görür.<sup>2</sup>

Diyetle alınıp absorbe edilen bakır albümin tarafından karaciğere taşınır ve burada depo edilir (çoğu metallothionenin-like kuproproteinler olarak). Vücut bakır gereksinimi 1-2 mg/gündür. Alınan fazla bakır hepatobilier sistem tarafından uzaklaştırılmaktadır. Serbest bakır (Cu) ileri derecede toksik olduğu için, hücre içinde metalotiyoneinlere bağlanarak nontoksik formda tutulmaktadır.<sup>3</sup> Sadece hücre içinde

değil spesifik ve muhtemelen spesifik olmayan proteinlere yüksek afinite ile bağlanması nedeniyle, toksik etkilerden kaçınmak için biyolojik sıvılardaki serbest bakır konsantrasyonları da son derece düşük tutulmalıdır. Bu nedenle bakırın hücre dışı ve hücre içi sıvılar yoluyla taşınma hareketleri çeşitli taşıma proteinlerinin (şaperonlar ve P-tipi ATPazlar) fonksiyonları ile meydana gelir.

Bakır hücreye bakır permeazlar (Ctr 1) tarafından alınır. Şaperonlar sitozolik bakırı çok düşük konsantrasyonların altında tutarak, bakırın bağlanmasını ve spesifik olmayan proteinlere zarar vermesini önleyen küçük bakır bağlayıcı proteinlerdir. P-tipi ATPase'ler (ATP7A ve ATP7B) ise aktif taşıma, bakırın elde edilmesi, dağıtılması ve ortadan kaldırılması için gerekli çok önemli moleküllerdir.<sup>4</sup>

ATPase ATP7A ve ATP7B izoformları diyetsel bakırın enterositlerden kana transferinde, bakırın karaciğerden safraya aktarılmasında rol alırlar. Hücre zarları boyunca sitozolden translokasyon yoluyla hücre içi bakırı toksik seviyelerin altında tuttuklarından dolayı hücrel fizyolojide önemli bir fonksiyon üstlenirler. Metal iyonunun bakıra bağımlı enzimlere dahil edildiği salgı yolunun lümenine bakır

<sup>1</sup> Prof. Dr., Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., draayvaz@gmail.com

**Klinik bulgular:** MEDNIK sendromu zihinsel gerilik, enteropati, sağırılık, periferik nöropati, iktiyoz ve keratoderma ile karakterize bir hastalıktır. Hastanın yüz özellikleri yüksek bir alın ile mongoloid görünebilir. Ek kütanöz semptomlar arasında eritrodermi ve eritrokeratodermi variabilis bulunur. Nörolojik bulgular arasında psikomotor gerilik, hipotoni, periferik nöropati ve sensörinöral sağırılık yer alır. Doğumdan itibaren ishal gibi gastrointestinal semptomlar mevcut olabilir.<sup>77</sup>

**Biyokimyasal bulgular ve tanı:** Hastalarda serum total bakır ve seruloplazmin seviyeleri düşüktür. Karaciğerde artmış bakır seviyeleri gösterilebilir.<sup>1</sup> Ayrıca hastalar peroksizomal disfonksiyonu düşündürecek kadar yüksek çok uzun zincirli yağ asitleri seviyelerine sahiptir.<sup>76</sup> MEDNIK sendromunun teşhisi klinik bulgular yanında AP1S1'in DNA analizini gerektirir.

Literatürde MEDNIK sendromunun serebral manyetik rezonans görüntülemesinin (MRI) karakteristik bulgusu serebral atrofi olarak bildirilmiştir.<sup>70,71</sup>

**Tedavi:** MEDNIK sendromunun tedavisi tam olarak netleşmemiştir. Karaciğer aşırı bakır yükü, Wilson hastalığında bakır bağırsak emilimini azaltmak için önerilen bir ilaç olan çinko asetat ile geçici olarak tedavi edilmiştir. Bu yaklaşım hastanın klinik ve nörolojik koşullarında belirgin bir iyileşme ile birlikte aşırı bakır yükü ve kolestazı azaltmada başarılı olmaktadır.<sup>70</sup> Alternatif olarak çinko sülfat kullanımını da önerilmiştir.<sup>71</sup>

## KAYNAKLAR

1. Kaler SG. Inborn errors of copper metabolism. Dulac O, Lassonde M, Sarnat HB, Editors. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 113 (3rd series) Pediatric Neurology Part III. USA: Elsevier B.V; 2013. p. 1746-1753.
2. Aydın F, Ulusoy Ş, Mocan Z, Mocan H, Uzun Y. Eser element olarak bakır ve ilgili klinik durumlar. SSK Tepecik Hast Derg 1992; 2 (3) : 260 – 4
3. Gürkan Ö, Eğritaş G, Yüce FA. Çocuklarda Wilson Hastalığı Rehberi. Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği. Nisan 2019 <https://www.pedgastro.org/doc/rehber/Wilson%20Rehberi.pdf> (08.02.2021)
4. Inesi G. Molecular features of copper binding proteins involved in copper homeostasis. IUBMB Life 2017 Apr;69(4):211-217. doi: 10.1002/iub.1590.
5. Lutsenko S, Barnes NL, Bartee MY, Dmitriev OY. Function and regulation of human copper-transporting ATPases. 2007 Physiol. Rev. 87, 1011–1046.
6. Crisponi G, Nurchi VM, Gerosa C, Fanni D, Nematolo S, Faa G. Copper uptake end trafficking in the brain. Linert W, Kozłowski H, Editors. Metal Ions in Neurological Systems. Wien: Springer-Verlag; 2012. p. 47-63.
7. Faa G, Gerosa C, Castagnola M. MEDNIK syndrome: a new entry in the spectrum of inborn errors of copper metabolism. J Pediatr Neonat Individual Med. 2020;9(2):e090202. doi: 10.7363/090202.
8. Crisponi G, Nurchi VM, Fanni D, Gerosa C, Nematolo S, Faa G. Copper-related diseases: from chemistry to molecular pathology. Coord Chem Rev. 2010;254:876-89.
9. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. Lancet Neurol 2015 Jan;14(1):103-13. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70190-5.
10. Girard M, Poujois A, Fabre M, et al. CCDC115-C-DG: a new rare and misleading inherited cause of liver disease. Mol Genet Metab 2018 Jul;124(3):228-235. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.05.002.
11. Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. Brain 1912;34:295-507.
12. Walshe JM. The story of penicillamine: a difficult birth. Mov Disord 2003. 18;8: 853–859.
13. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. Nat Genet. 1993 Dec;5(4):327-37. doi: 10.1038/ng1293-327.
14. Cooper, D. N. et al. The Human Gene Mutation Database. QIAGEN <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php> (2018).
15. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, et al. Wilson disease. Nat Rev Dis Primers. 2018 Sep 6;4(1):21. doi: 10.1038/s41572-018-0018-3.2.
16. Frank Y, Ashwal S. Neurologic Disorders Associated with Gastrointestinal Diseases and Nutritional Deficiencies, Hepatolenticular Degeneration: Wilson's Disease. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, editors. Principle and practice pediatric neurology. fifth edition. USA: Saunders, Elsevier Inc; 2012. p. 1839-41.
17. Letelier ME, Sánchez JS, Peredo SL, Cortés TJ, Aracena PP. Mechanisms underlying iron and copper ions toxicity in biological systems: pro-oxidant activity and protein-binding effects. Chem Biol Interact. 2010 Oct 6;188(1):220-7. doi: 10.1016/j.cbi.2010.06.013.
18. Borchard S, Bork F, Rieder T, et al. Toxicol In Vitro. 2018 Sep;51:11-22. doi: 10.1016/j.tiv.2018.04.012.
19. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J

- Hepatol. 2012 Mar;56(3):671-85. doi: 10.1016/j.jhep.2011.11.007.
20. Lang PA, Schenck M, Nicolay JP, et al. Liver cell death and anemia in Wilson disease involve acid sphingomyelinase and ceramide. *Nat Med.* 2007 Feb;13(2):164-70. doi: 10.1038/nm1539.
  21. Scheiber IF, Dringen R. Copper-treatment increases the cellular GSH content and accelerates GSH export from cultured rat astrocytes. *Neurosci Lett.* 2011 Jul 1;498(1):42-6. doi: 10.1016/j.neulet.2011.04.058.
  22. Bertrand E, Lewandowska E, Szpak GM, et al. Neuropathological analysis of pathological forms of astroglia in Wilson's disease. *Folia Neuropathol.* 2001;39(2):73-9.
  23. Dusek P, Bahn E, Litwin T, Jablonka-SK, et al. Brain iron accumulation in Wilson disease: a post mortem 7 Tesla MRI - histopathological study. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2017 Oct;43(6):514-532. doi: 10.1111/nan.12341
  24. Svetel M, Kozić D, Stefanova E, Semnic R, Dragasevic N, Kostic VS. Dystonia in Wilson's disease. *Mov Disord.* 2001 Jul;16(4):719-23. doi: 10.1002/mds.1118.
  25. Kaler SG. Wilson disease. L Goldman, D Ausiello, editors. *Cecil's Textbook of Medicine.* 23rd edn. Saunders, Philadelphia, ch: 2008. p. 1593-1595.
  26. Yalçinkaya C. Bazal gangliyonların dejeneratif hastalıkları. Gökçay E, Sönmez M, Topaloğlu H, Tekgül H, Güner Y, editörler. 2. Baskı. *Çocuk Nörolojisi.* Ankara: 2010. p.189-190.
  27. Attri S, Sharma N, Jahagirdar S, Ram TB, Prasad R. Erythrocyte metabolism and antioxidant status of patients with Wilson disease with hemolytic anemia. *Pediatr Res.* 2006 Apr;59(4 Pt 1):593-7. doi: 10.1203/01.pdr.0000203098.77573.39
  28. Akil M, Brewer GJ. Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's disease. *Adv Neurol.* 1995;65:171-8.
  29. Lucato LT, Concepción GM, Barbosa ER, et al. Proton MR spectroscopy in Wilson disease: analysis of 36 cases. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005 May;26(5):1066-71.
  30. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003;23:139-42.
  31. Koppikar S, Dhawan A. Evaluation of the scoring system for the diagnosis of Wilson's disease in children. *Liver Int* 2005;25:680-1.
  32. Brewer G J. Practical recommendations and new therapies for Wilson's disease. *Drugs.* 1995 Aug;50(2):240-9. doi: 10.2165/00003495-199550020-00004.
  33. Horn N, Møller LB, Nurchi VM, Aaseth J. Chelating principles in Menkes and Wilson diseases: Choosing the right compounds in the right combinations at the right time. *J Inorg Biochem.* 2019;190:98-112.
  34. Taylor RM, Chen Y, Dhawan A. Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: experience at King's College Hospital and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2009;168:1061-8.
  35. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, et al. Wilson's disease in children: A position paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:334-44.
  36. Hermann W. Classification and differential diagnosis of Wilson's disease. *Ann Transl Med* 2019;7(Suppl 2):S63. doi: 10.21037/atm.2019.02.07
  37. Kaler SG. Metabolic and molecular bases of Menkes disease and occipital horn syndrome. *Pediatr Dev Pathol.* Jan-Feb 1998;1(1):85-98. doi: 10.1007/s100249900011.
  38. Menkes JH, Alter M, Steigleder GK, Weakley DR, Sung JH. A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair, and focal cerebral and cerebellar degeneration. *Pediatrics.* 1962 May;29:764-79.
  39. Danks DM, Campbell PE, Walker-Smith J, et al. Menkes' kinky-hair syndrome. *Lancet.* 1972 May 20;1(7760):1100-2. doi: 10.1016/s0140-6736(72)91433-x.
  40. Tümer Z, Møller LB, Horn N. Screening of 383 unrelated patients affected with Menkes disease and finding of 57 gross deletions in ATP7A. *Hum Mutat.* 2003 Dec;22(6):457-64. doi: 10.1002/humu.10287.
  41. Tønnesen T, Kleijer WJ, Horn N. Incidence of Menkes disease. *Hum Genet.* 1991 Feb;86(4):408-10. doi: 10.1007/BF00201846.
  42. Axelrod FB. Systemic and Autonomic Nervous System Diseases. Swaiman KE, Aswal S, Ferriero DM, Schor NF, editors. *Principle and practice pediatric neurology.* fifth edition. USA: Saunders, Elsevier Inc; 2012. p. 1716.
  43. Prohaska JR, Bailey WR, Lear PM. Copper deficiency alters rat peptidylglycine alpha-amidating monooxygenase activity. *J Nutr.* 1995 Jun;125(6):1447-54. doi: 10.1093/jn/125.6.1447.
  44. Rossi L, De Martino A, Marchese E, Piccirilli S, Rotilio G, Ciriolo MR. Neurodegeneration in the animal model of Menkes' disease involves Bcl-2-linked apoptosis. *Neuroscience.* 2001;103(1):181-8. doi: 10.1016/s0306-4522(00)00562-5.
  45. Boustany RN, El-Bitar MK. Degenerative Disorders Primarily of Gray Matter. Swaiman KE, Aswal S, Ferriero DM, Schor NF, editors. *Principle and practice pediatric neurology.* fifth edition. USA: Saunders, Elsevier Inc; 2012. p. 525-529.
  46. Moore CM, Howell RR. Ectodermal manifestations in Menkes disease. *Clin Genet.* 1985 Dec;28(6):532-40. doi: 10.1111/j.1399-0004.1985.tb00422.x.
  47. Balestracci A, Caletti MG, Missoni M. A case of Menkes' disease with nephrocalcinosis and chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2009 Jun;24(6):1255-6. doi: 10.1007/s00467-008-1104-7.
  48. Gasch AT, Caruso RC, Kaler SG, Kaiser-Kupfer M. Menkes' syndrome: ophthalmic findings. *Ophthalmology.* 2002 Aug;109(8):1477-83. doi: 10.1016/s0161-6420(02)01095-3.
  49. Vairo FPE, Chwal BC, Perini S, et al. A systematic review and evidence-based guideline for diagnosis and treatment of Menkes disease. *Mol Genet*

- Metab. 2019 Jan;126(1):6-13. doi: 10.1016/j.ygmme.2018.12.005.
50. Tønnesen T, Horn N. Prenatal and postnatal diagnosis of Menkes disease, an inherited disorder of copper metabolism. *J Inher Metab Dis.* 1989;12 Suppl 1:207-14. doi: 10.1007/BF01799296.
  51. Verrotti A, Carelli A, Coppola G. Epilepsy in children with Menkes disease: a systematic review of literature. *J Child Neurol.* 2014 Dec;29(12):1757-64. doi: 10.1177/0883073814541469.
  52. Kaler SG. Neurodevelopment and brain growth in classic Menkes disease is influenced by age and symptomatology at initiation of copper treatment. *J Trace Elem Med Biol.* 2014 Oct;28(4):427-30. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.08.008.
  53. Beyens A, Van Meensel K, Pottie L, et al. Defining the clinical, molecular and ultrastructural characteristics in Occipital Horn Syndrome: two new cases and review of the literature. *Genes (Basel).* 2019 Jul 12;10(7):528. doi: 10.3390/genes10070528.
  54. Tsukahara M, Imaizumi K, Kawai S, Kajii T. Occipital horn syndrome: report of a patient and review of the literature. *Clin Genet* 1994; 45: 32-35.
  55. Tümer Z, Möller LB. Menkes disease. *Eur J Hum Genet.* 2010 May;18(5):511-8. doi: 10.1038/ejhg.2009.187.
  56. Kaler SG, Gallo LK, Proud VK, et al. Occipital horn syndrome and a mild Menkes phenotype associated with splice site mutations at the MNK locus. *Nat Genet.* 1994 Oct;8(2):195-202. doi: 10.1038/ng1094-195.
  57. Tümer Z. An Overview and Update of ATP7A Mutations Leading to Menkes Disease and Occipital Horn Syndrome. *Hum Mutat.* 2013 Mar;34(3):417-29. doi: 10.1002/humu.22266.
  58. Kennerson ML, Nicholson GA, Kaler SG, et al. Missense mutations in the copper transporter gene ATP7A cause X-linked distal hereditary motor neuropathy. *Am J Hum Genet.* 2010 Mar 12;86(3):343-52. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.01.027.
  59. Yi L, Kaler S. ATP7A trafficking and mechanisms underlying the distal motor neuropathy induced by mutations in ATP7A. *Ann N Y Acad Sci.* 2014 May;1314(1):49-54. doi: 10.1111/nyas.12427.
  60. Möller LB. Small amounts of functional ATP7A protein permit mild phenotype. *J Trace Elem Med Biol.* 2015;31:173-7. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.07.022.
  61. Gualandi F, Sette E, Fortunato F, et al. Report of a novel ATP7A mutation causing distal motor neuropathy. *Neuromuscul Disord.* 2019;29(10):776-85.
  62. Huppke P, Brendel C, Kalscheuer V, et al. Mutations in SLC33A1 cause a lethal autosomal-recessive disorder with congenital cataracts, hearing loss, and low serum copper and ceruloplasmin. *Am J Hum Genet* 2012; 90: 61–68.
  63. Chiplunkar S, Bindu PS, Nagappa M, et al. Huppke-Brendel syndrome in a seven month old boy with a novel 2-bp deletion in SLC33A1. *Metabolic Brain Disease* 2016;31:1195-8.
  64. Bindu PS, Chiplunkar S, Vandana VP, et al. Huppke-Brendel Syndrome. 2019 Jun 13. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
  65. Huppke P, Brendel C, Korenke GC, et al. Molecular and biochemical characterization of a unique mutation in CCS, the human copper chaperone to superoxide dismutase. *Hum Mutat* 2012;33:1207-15.
  66. Faa G, Gerosa C, Castagnola M. MEDNIK syndrome: a new entry in the spectrum of inborn errors of copper metabolism. *J Pediatr Neonat Individual Med.* 2020;9(2):e090202. doi: 10.7363/090202.
  67. Beare JM, Nevin NC, Froggatt P, Kernohan DC, Allen IV. Atypical erythrokeratoderma with deafness, physical retardation and peripheral neuropathy. *Br J Dermatol.* 1972;187:308-14.
  68. Saba TG, Montpetit A, Verner A, Rioux P, Hudson TJ, Drouin R, Drouin CA. An atypical form of erythrokeratoderma variabilis maps to chromosome 7q22. *Hum Genet.* 2005;116(3): 167-71.
  69. Montpetit A, Coté S, Brustein E, et al. Disruption of AP1S1, causing a novel neurocutaneous syndrome, perturbs development of the skin and spinal cord. *PLoS Genet.* 2008 Dec;4(12):e1000296. doi: 10.1371/journal.pgen.1000296
  70. Martinelli D, Travaglini L, Drouin CA, et al. MEDNIK syndrome: a novel defect of copper metabolism treatable by zinc acetate therapy. *Brain.* 2013;136: 872-81.
  71. Incecik F, Bisgin A, Yılmaz M. MEDNIK syndrome with a frame shift causing mutation in AP1S1 gene and literature review of the clinical features. *Metab Brain Dis.* 2018;33(6):2065-8.
  72. Incecik F, Herguner MO, Ozbek MN, et al. Neuro-ichthyotic Syndromes: A Case Series. *J Pediatr Neurosci.* Jan-Mar 2018;13(1):34-38. doi: 10.4103/JPN.JPN\_54\_17.
  73. Martinelli D, Dionisi-Vici C. AP1S1 defect causing MEDNIK syndrome: a new adaptinopathy associated with defective copper metabolism. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1314:55-63
  74. Alsaif HS, Al-Owain M, Barrios-Llerena ME, et al. Homozygous Loss-of-Function Mutations in AP1B1, Encoding Beta-1 Subunit of Adaptor-Related Protein Complex 1, Cause MEDNIK-like Syndrome. *Am J Hum Genet.* 2019;105(5):1016-22.
  75. Boyden LM, Atzmony L, Hamilton C, et al. Recessive Mutations in AP1B1 Cause Ichthyosis, Deafness, and Photophobia. *Am J Hum Genet.* 2019;105(5):1023-1029.
  76. Ito Y, Takeichi T, Igari S, et al. MEDNIK-like syndrome due to compound
  77. *Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Dec 22. doi: 10.1111/jdv.17098.
  78. Rizzo WB, Jenkins SM, Boucher P. Recognition and Diagnosis of Neuro-Ichthyotic Syndromes. *Semin Neurol.* 2012; 32(1): 75–84. doi:10.1055/s-0032-1306390.