

WILSON HASTALIĞI

Pelin GÜRCAN¹ - Bayram YEŞİL² - Derya ARI³

DOI: 10.37609/akya.3785.c393

GİRİŞ

Wilson Hastalığı, ilk olarak 1912’de Kinnier Wilson tarafından ‘ilerleyici lentüküler dejenerasyon’ olarak tanımlanmıştır. Hastalığın bakır birikimi nedeniyle oluştuğu ve otozomal resesif olarak kalıtıldığı belirlenmiştir. Kromozom 13’teki ATP7B geni, bakır taşıyan bir ATPaz kodlar ve hepatositlerde bakırın taşınmasını sağlar. ATP7B’nin yokluğu veya bozukluğu, bakırın safra yoluyla atılımını engelleyerek karaciğerde bakır birikimine neden olur. Bu birikim, kan dolaşımına salınarak karaciğer, beyin, böbrekler ve kornea gibi organlarda birikir (1,2).

18 yaş altı hastalar genellikle karaciğer hastalığı ile başvururken, yetişkinler karaciğer hastalığı ile birlikte veya tek başına nöropsikiyatrik rahatsızlıklarla da başvurabilirler. Karaciğer ile ilgili semptomları çok farklı şekilde ortaya çıkabilir, bu nedenle doğru tanı koyabilmek için klinik şüphe gereklidir. Wilson Hastalarının birinci derece akrabalarının taranması, klinik semptomları olmayan etkilenen bireylerin belirlenmesine yardımcı olabilir. Bu bireyler “asemptomatik” olarak tanımlanır. Tedavi edilmezse, organ hasarı belirtileri olan asemptomatik hastalar genellikle semptomatik Wilson hastalığına ilerler. Bu nedenle, bu bireylerin zamanında tanınması son derece önemlidir (3).

EPİDEMİYOLOJİ

Wilson Hastalığının dünya çapında görülme sıklığı milyonda 30 olarak tahmin edilmekte, ancak yeni veriler daha yüksek yaygınlığa işaret etmektedir. Wilson Hastalığı, karaciğer hastalığı, nörolojik bozukluk, psikiyatrik sorunlar veya bunların kombinasyonu şeklinde kendini gösterebilir ve belirtiler genellikle spesifik değildir.

KLİNİK BULGULAR

Nedeni belirlenemeyen karaciğer test anormallikleri görülen her bireyde Wilson Hastalığından şüphelenilmelidir. Açıklanamayan karaciğer hastalığı ile birlikte nörolojik veya psikiyatrik belirtileri olan hastalarda Wilson Hastalığının dışlanması gerekir (4).

» **Nörolojik Bulgular:** Wilson Hastalığının nörolojik belirtileri oldukça değişkendir. Bu belirtiler arasında istemsiz hareketler, titreme, distonik gülümseme ve dizatri bulunur. Ekstrapiramidal sistemin yanı sıra piramidal sistem ve serebellum da etkilenebilir. Çoğu hastada birden fazla nörolojik belirti aynı anda görülür ve bu belirtiler zamanla değişebilir. Birçok bağımsız vaka serisine göre, en yaygın nörolojik belirti konuşma bozukluğudur.

¹ Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları AD., drpelingurcan@gmail.com, ORCID iD: 0009-0006-5617-7026

² Doç. Dr., Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Gastroenteroloji BD., drbyesil@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9511-6836

³ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, deryaari81@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8024-781X

karaciğer yetmezliğine veya klinik bozulmaya yol açabilir. Çinko dozu değişmeden kalırken, şelatör dozları hamilelik öncesi miktarın %25-50'sine düşürülmelidir.

Mevcut veriler, hem D-penisillamin hem de trientin ile çinkonun, hem anne hem de çocuk için olumlu sonuçlar doğurabileceğini göstermektedir. D-penisillamin bilinen bir teratojen olmasına rağmen, konjenital anomali oranının genel nüfusla benzer olduğu görülmektedir. Trientinin hamilelikteki etkileri ise daha az nettir.

Wilson hastalığı olan annelerin, anne sütündeki bakır seviyeleri bebek için yetersiz olabilir. D-penisillamin, anne sütüne geçerek bebeklere zarar verebilir; bu nedenle bebeğin sağlığının dikkatlice izlenmesi gerekmektedir. Trientinin anne sütü üzerindeki etkileri iyi incelenmemiştir; çinko ise genellikle anne sütünde yüksek seviyelerde bulunur.

Wilson Hastalığı, hamilelik sırasında ilk kez kendini gösterebilir ve bu durum tanıyı karmaşık hale getirebilir. HELLP sendromu, gebeliğin akut yağlı karaciğeri gibi durumlar Wilson Hastalığı ile benzerlik gösterebilir. Erken tanı, olumsuz hamilelik sonuçlarını önlemek için kritik öneme sahiptir (3,29,30).

SONUÇ

Wilson hastalığı her yaşta ortaya çıkabilir ve klinik belirtiler genellikle hepatik, nörolojik veya psikiyatrik açıdan şekillenir; birden fazla belirti de aynı anda görülebilir. Belirti göstermeyen hastalar çoğunlukla bir probandin birinci derece akrabalarının taranmasıyla tanınır. ATP7B genetik testi, tanıyı hızlandırmakta ve tarama için etkili bir yöntem sunmaktadır. Tıbbi tedavi, sirozu olan hastalar da dahil olmak üzere son derece etkilidir, ömür boyu tedaviye uyulması durumunda başarılı sonuçlar verir. Tıbbi tedaviye yanıt vermeyen hastalar veya ALF ile başvuranlar için karaciğer nakli hayat kurtarıcıdır. Wilson Hastalığı olan bireylerin yönetimini optimize etmek için multidisipliner bir ekip yaklaşımı önemlidir (3).

KAYNAKLAR

1. Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain*. 1912;34:295–507.
2. Holtzman NA, Gaumnitz BM. Studies on the rate of release and turnover of ceruloplasmin and apoceruloplasmin in rat plasma. *J Biol Chem*. 1970;245:2354–8.
3. Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM, et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2022 Dec 7. doi: 10.1002/hep.32801.
4. Türk Gastroenteroloji Vakfı (TGV). (2023). Wilson hastalığı: Tanı ve tedavi kılavuzu. *Güncel Gastroenteroloji*, 33, 349-365. Erişim adresi: <https://guncel.tgv.org.tr/journal/33/pdf/349.pdf>
5. Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W, Jessner W, Gschwantler M, Stauber R, et al. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:811–8.
6. Ferenci P. Phenotype-genotype correlations in patients with Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1315:1–5.
7. Akil M, Schwartz JA, Dutchak D, Yuzbasiyan-Gurkan V, Brewer GJ. The psychiatric presentations of Wilson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1991;3:377–82.
8. Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, Grimm F, Pabinger I, Madl C, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology*. 1997;113:212–8.
9. Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Smith AL, Wall AJ, Sewell RB. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut*. 2000;46:415–9.
10. Sturniolo GC, Lazzarini D, Bartolo O, Berton M, Leonardi A, Fregona IA, et al. Small fiber peripheral neuropathy in Wilson disease: an in vivo documentation by corneal confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:1390–5.
11. Walshe JM. The liver in Wilson's disease. In: Schiff L, Schiff ER, editors. *Diseases of the liver*. 6th ed. Philadelphia: J. B. Lippincott; 1987. p. 1037–50.
12. Fulop M, Sternlieb I, Scheinberg IH. Defective urinary acidification in Wilson's disease. *Ann Intern Med*. 1968;68:770–7.
13. Weiss KH, Van de Moortele M, Gotthardt DN, Pfeifferberger J, Seeßle J, Ullrich E, et al. Bone demineralisation in a large cohort of Wilson disease patients. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38:949–56.
14. Chenbhanich J, Thongprayoon C, Atsawarungruangkit A, Phupitakphol T, Cheungpasitporn W. Osteoporosis and bone mineral density in patients with Wilson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2018;29:315–22.
15. Hlubocká Z, Mareček Z, Linhart A, Kejřová E, Pospíšilová L, Martásek P, et al. Cardiac involvement in Wilson disease. *J Inherit Metab Dis*. 2002;25:269–77.
16. Shiva S, Wang X, Ringwood LA, Xu X, Yuditskaya S, Annavajjhala V, et al. Ceruloplasmin is a NO oxidase and nitrite synthase that determines endocrine NO homeostasis. *Nat Chem Biol*. 2006;2:486–93.
17. Wilson DM, Goldstein NP. Renal urate excretion in patients with Wilson's disease. *Kidney Int*. 1973;4:331–6.

18. Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C, Hefter H, Kreuzpaintner G, Strohmeyer G. Wilson disease: clinical presentation, treatment, and survival. *Ann Intern Med.* 1991;115:720–6.
19. Korman JD, Volenberg I, Balko J, Webster J, Schiodt FV, Squires HR Jr, et al. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology.* 2008;48:1167–74.
20. Członkowska A, Rodo M, Wierchowska-Ciok A, Smolinski L, Litwin T. Accuracy of the radioactive copper incorporation test in the diagnosis of Wilson disease. *Liver Int.* 2018;38:1860–6.
21. Pilloni L, Lecca S, Van Eyken P, Flore C, Demelia L, Pilleri G, et al. Value of histochemical stains for copper in the diagnosis of Wilson's disease. *Histopathology.* 1998;33:28–33.
22. 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. *Br J Radiol.* 2007;80:744–9.
23. Xuan A, Bookman I, Cox DW, Heathcote J. Three atypical cases of Wilson disease: assessment of the Leipzig scoring system in making a diagnosis. *J Hepatol.* 2007;47:428–33.
24. Scheinberg IH, Sternlieb I, Schilsky M, Stockert RJ. Penicillamine may detoxify copper in Wilson's disease. *Lancet.* 1987;330:95.
25. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut.* 2007;56:115–20.
26. Brewer GJ, Hill GM, Prasad AS, Cossack ZT, Rabbani P. Oral zinc therapy for Wilson's disease. *Ann Intern Med.* 1983;99:314–9.
27. Ogra Y, Suzuki KT. Targeting of tetrathiomolybdate on the copper accumulating in the liver of LEC rats. *J Inorg Biochem.* 1998;70:49–55.
28. Kalita J, Kumar V, Misra UK, Parashar V, Ranjan A. Adjunctive antioxidant therapy in neurologic Wilson's disease improves the outcomes. *J Mol Neurosci.* 2020;70:378–85.
29. Iorio GG, Conforti A, Vallone R, Carbone L, Matarazzo M, De Rosa A, et al. Reproductive function of long-term treated patients with hepatic onset of Wilson's disease: a prospective study. *Reprod Biomed Online.* 2021;42:835–41.
30. Pfeiffenberger J, Beinhardt S, Gotthardt DN, Haag N, Freissmuth C, Reuner U, et al. Pregnancy in Wilson's disease: management and outcome. *Hepatology.* 2018;67:1261–9.