

## Wilson Hastalığı: 2010

Vedat GÖRAL

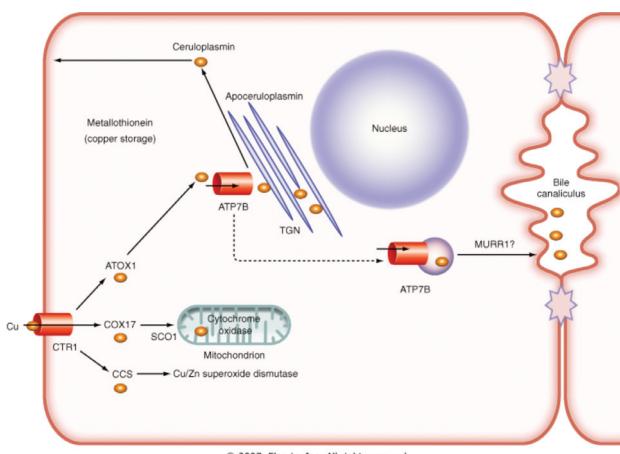
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Diyarbakır

Wilson hastalığı, otozomal resesif bir metabolik hastalıktır. 1993 yılında Wilson hastalığının genetik bir hastalık olduğu ve sorumlu genin, 13. kromozomda (13q14.3) olduğu saptandı. Günümüzde %95'ten fazla Wilson hastasında, etkilenmiş aleller saptanabilmektedir (1-8). Bu gen sadece hepatositte exprese edilir. Günümüzdeki bilgilere göre, Wilson hastalığından (WH), ATP7B'deki gen mutasyonu sorumludur. Gen sıklığı toplumlarda %0.3-0.7 arasında değişmektedir. Bakırı taşıyıcı protein olan ATP7B'de, 300'den fazla mutasyon (tek baz ilavesi veya delesyon, frame-shifts, missense, non-sense, splice-site mutasyon gibi) saptanmıştır. En sık görülen mutasyon, His1069Gln (H1069Q) olup, Polonyada % 70'den fazla, Avusturya ve Almanya'nın doğusunda % 60'dan fazla oranda görülmektedir. Türkiye'deki mutasyon A1003T ve P969Q şeklindedir (2). ATP7B'deki mutasyonlar, proteinin fonksiyonunu bozar. Bu nın sonucunda bakırın biliyer sisteme atılması ve seruloplazmin sentezi azalır. Bakır safra ile atılmaz ve karaciğer başta olmak üzere diğer organlarda bakır birikir. Genelde 1. ve 2. dekatta hepatik, 3. ve 4. dekatta nörolojik bulgular tabloya hâkimdir. Wilson hastalığı, efektif farmakolojik tedavisi yapılan, ilk karaciğer hastalığıdır ve 1951 yılında ilk defa şelatör ilaç geliştirilmiştir.

**Bakır metabolizması:** Bakır, birçok protein için ko-faktördür. Gıdalarla alınan bakır duodenum ve proksimal jejunumdan emilir. Albümün ve aminoasit histidine bağlanarak karaciğere taşınır. Bakır, mitokondrial enerji jenerasyonunda (sitokrom-c-oksidaz), demir homeostazında, serbest oksijen detoksifikasiyonunda, konnektif doku formasyonunda, dopa-

min ve melanin biosentezinde rol oynar. Vücuttaki total bakır miktarı, 100 mgr civarındadır. Günde 1.5-4 mgr miktarında bakır diyetle alınır, önerilen miktar 0.9 mgr olup, barsak hücrelerinde metallothionein ile non-toksik olarak depo edilir. ATP7A ve ATP7B, homoloğ bakır transporter proteinleridir. ATP7A'daki mutasyon, Menkes hastalığına neden olur. Bakırın dolaşmasına geçmesine engel olur ve bakır eksikliğine neden olur (3-5).

Cu emildikten sonra portal sisteme hızlıca geçer ve albümle birleşip karaciğere gelir. KC'de metallothionein ile depo edilir. Karaciğer bakırı bazı metabolik olaylarda kullanır. Serüloplazmin kana salınır ve bakırı bağlar. Hepatositten de, bazolateral yüzeydeki transporterlarla (hCTR1: yüksek affiniteli transport, hCTR2: düşük affiniteli transport) ATP7B aracılığı ile, sinüzoidlere yani safraya atılır. Hücre içindeki bakır ise, şaperonlar ile etkileşerek, spesifik intraselüler hedeflere gider (Resim 1). Bakırın hepatosit içindeki trafiğinde rol oynayan proteinler; Ctr1 (copper transporter 1), metallothioneinler (MT) ve metalloşaperonlardır. Ctr1, bakırın hepatositesinde rol oynar. Metallothioneinler, sisteinden zengin intraselüler bir protein grubu olup, metal iyonları (bakır, kadmiyum ve çinko) bağlama kapasitesine sahiptir. MT1 ve MT2, intraselüler proteinleri bakır toksisitesinden korur. Metalloşaperonlar, fizyolojik durumlarda bakırın spesifik proteinlere gönderilmesinde ve bakırın metallothioneinlerden bakır muhteva eden proteinlerin sentezlenmesinde rol oynar. Hepatositler, sitoplazmadaki bakır durumunu algılar, intraselüler bakır konsantrasyonuna göre bakır salınımını düzenler. Bu düzenleme ATP7A ile olmaktadır. ATP7B, sekiz trans-



**Resim 1.** Bakırın hücre içine alınması ve safra kanaliküllerine atılması işlemi.

membran segment, altı bakır bağlayan bölge, bir ATP-bağlayan domain, bir transmembran katyon kanalı, bir fosforilasyon bölgesi ve bir transdüksiyon domain'e sahiptir. ATP7B'nin fonksiyonu, intraselüler bakır homeostazına göre değişmektedir. Düşük bakır seviyelerinde, transporter-Golgi ağı, Golgi kompleksinden sinuzoidal plazma membranına seruloplazmin ve diğer cuproenzimler için bir yol oluşturur ve bakır seruloplazmine dahil edilir. Buna karşılık, hücreler yüksek bakır maruz kalınca, intraselüler ATP7B'nin intraselüler trafiği transporter-Golgi kompleksinden post-Golgi veziküler kompartmana kayar, biliyer bakır ekskresyonuna neden olur. Bir kere bakır sitozolden uzaklaşırsa, ATP7B trans-Golgi ağına tekrar geri döner (3).

Serüloplazmin, bir ferrooksidazdır, toksik ferröz demiri non-toksik ferik forma dönüştürür. Serüloplazmin olmаянca, demir konsantrasyonu artabilir. Aposerüloplazmin; bakır içermeyen serüloplazmindir. Aposerüloplazmin düzeyi ve yarılanma ömrü azalmıştır. Holoserüloplazmin ise, bakır ile bağlı serüloplazmin olup, 1 mol serüloplazmin 6 bakır atomunu bağlar. Serüloplazmin 132 kDa ağırlığında olup, KC'de sentez edilir. Akut faz reaktanıdır. Bakırın %90'ını bağlar. Serüloplazmin düzeyi doğumda düşüktür, erken çocukluk çağında artar. Serüloplazminin yüksek olduğu durumlar; aktif inflamasyon, gebelik, östrojen kullanımı, oral kontraseptif kullanımı gibi durumlardır. Serüloplazmin düzeyinin düşük olduğu diğer durumlar; Menkes hastalığı, herediter aserüloplazminemi, protein kaybettiren enteropatiler özellikle Gluten hastalığı, şiddetli karaciğer yermezliği ve Wilson hastalığı heterozigot taşıyıcılarıdır.

## PATOGENEZ

KC'de aşırı biriken bakır, serbest radikal reaksiyonları ve lipid peroksidasyonu indükler, mitokondrial hasar yapar. Nekroze hepatositten açığa çıkan aşırı bakır, hepatosit hasarına, inflamasyon ve fibrogenez'e yol açar. Sonuçta, karaciğer hasarı, steatozis, inflamasyon, siroz, bazen de fulminant karaciğer yetmezliğine neden olur.

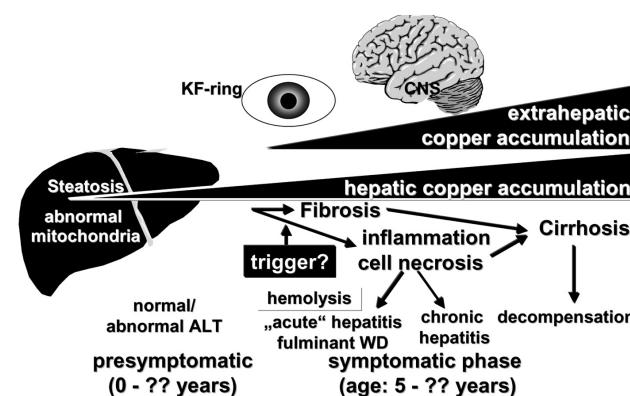
Nörolojik WH'nın patogenezi net değildir. Dolaşma verilen bakır artınca, bakır toksitesi en çok santral sinir sistemini etkiler. Apolipoprotein E'deki genetik varyasyon, H1069Q homozigot bireylerde, nörolojik semptomların başlamasına neden olur. Wild tip (ApoE ε3) olanlarda, belli derecede bakır toksitesinden korunulmaktadır. 2 protein nörodejeneratif hastalık ile ilişkilidir. Birincisi amiloid prekürsör protein (APP) olup, APP, bakır bağlayan domain'dir (CuBD). Diğer prion proteinidir (PrP). Bu proteinler ve bakır toksitesi, WH'da nöronal fonksiyon bozukluğuna ve nörodejeneratif hastalığa neden olmaktadır (6).

## KLİNİK BULGULAR

WH'da klinik bulgular, genelde 4 şekilde sınıflandırılmaktadır. 1) Hepatik bulgular, 2) Nörolojik bulgular, 3) Psikiyatrik bulgular ve 4) Diğer bulgular: Oküler, renal, kardiak, pankreatit, hipoparatroidizm, cilt, sexüel organ tutulumu şeklinde karşımıza çıkabilir (1-8).

### Hepatik Bulgular

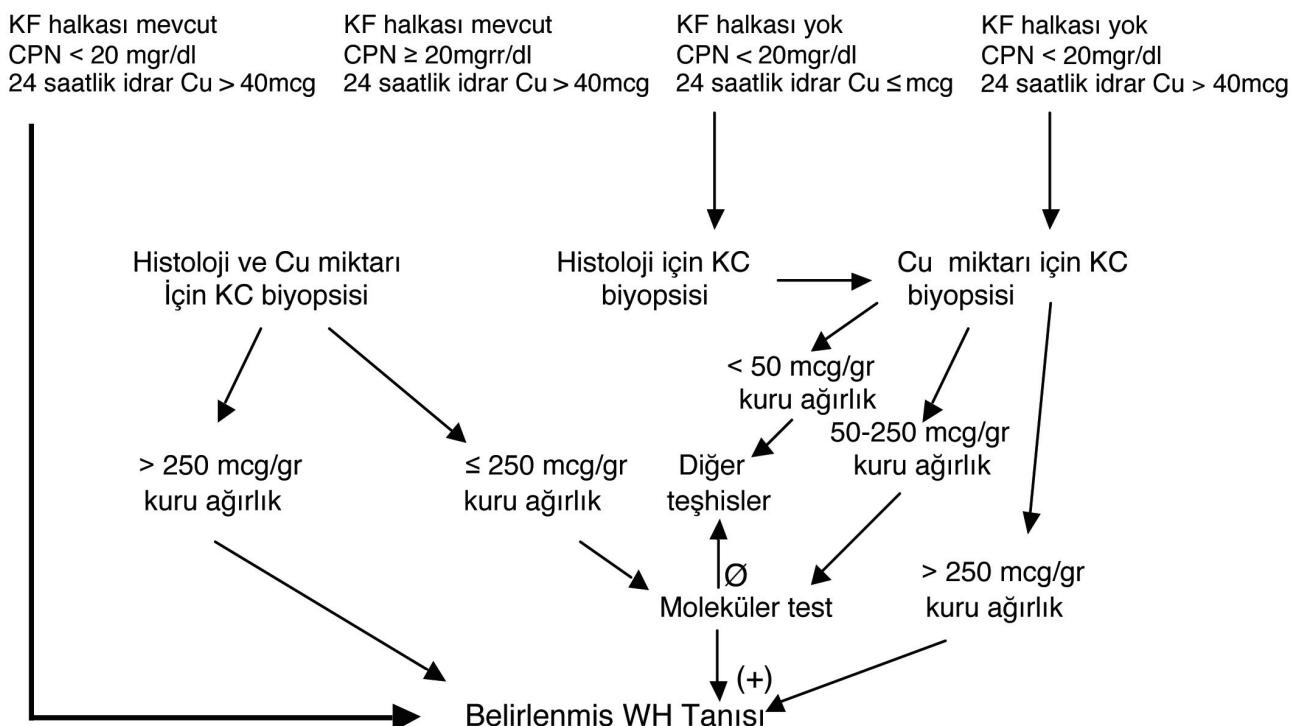
WH'da biyokimyasal defekt, doğuştan beri olduğundan, asılnda bakır birikimi bebek doğduğunda mevcuttur. Buna rağmen, klinik bulgular genelde 5 yaşından önce ortaya çıkmaz.



**Resim 2.** Wilson hastalığında semptomların gelişim süreci

## Açıklanamayan Karaciğer Hastalığı

Serum seruloplazmin (CPN); 24 saatlik idrar bakırı, karanlık alan inceleme

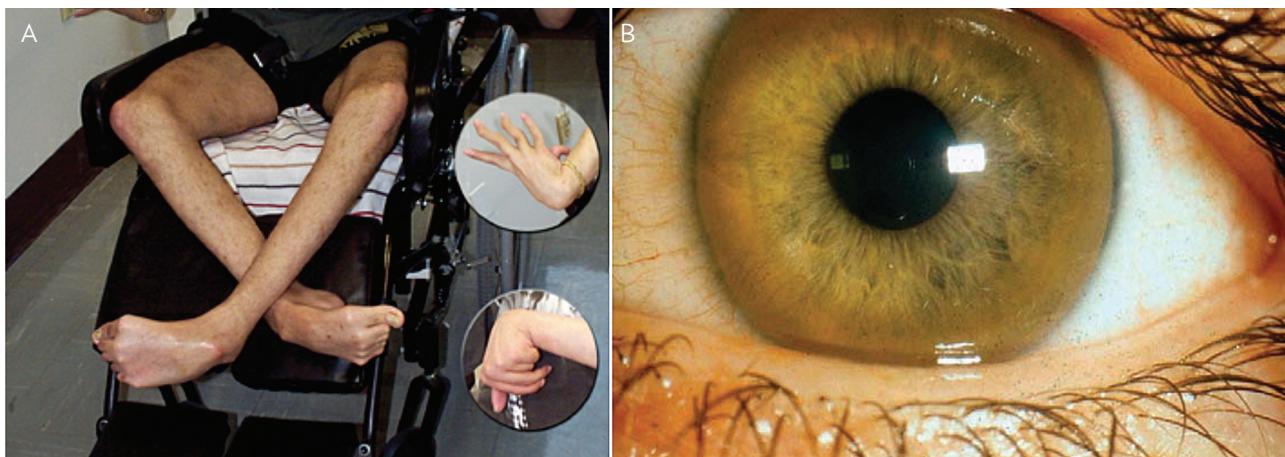


**Şekil I.** Açıklanamayan Karaciğer Hastalığında WH tanısına yaklaşım

Hastalığın başlangıç klinik belirtileri, % 42 vakada hepatik, % 34 vakada nörolojik, % 12 vakada hematolojik, % 10 vakada psikiyatrik ve % 1 vakada renal belirtiler şeklindedir. Hastalığın spektrumu, yıllar içerisinde asemptomatik tablodan karaciğer sirozuna kadar değişebilir (Resim 2). Yağlı karaciğer, akut hepatit, otoimmün hepatiti andiran tablo şeklinde de karşımıza çıkabilir. Çocuklar asemptomatik olup, KC'de büyümeye veya anormal serum aminotransferaz değerlerine sahip olabilir. WH, saptanamayan karaciğer sirozu bulunmasına rağmen izole splenomegali şeklinde de karşımıza çıkabilir. Açıklanamayan KC hastalığı varlığında kullanılan algoritma şekil 1'de gösterilmiştir (1). WH, bazen akut karaciğer yetmezliği ile birlikte Coombs-negatif hemolitik anemi ve akut böbrek yetmezliği ile beraber olabilir. Bakırın aniden aşırı miktarda kana geçmesi ile, hemolitik anemi oluşur. Düşük dereceli hemoliz, klinik olarak karaciğer hastalığı belli olmasına rağmen, bulunabilir. Çocukluk veya yetişkinlerde otoimmün şüphesi olan veya steroidde yanıt vermeyen vakalarda WH akla gelmelidir (1).

### Nörolojik Bulgular

WH'larda, mutlaka nörolog tarafından nörolojik muayene yapılmalıdır. WH'da extrapiramidal, serebellar ve serebral semptomlar bulunur (1, 6). Genelde ilk semptomlar, bulber semptomlardan oluşur. Nörolojik bulgular, karaciğer hastalığından sonra, özellikle 30-40 yaşlarında ortaya çıkar. Çocukluk çağında, davranış değişiklikleri, okul ödevlerinde orta tasyon bozukluğu, el-göz koordinasyonda başarısızlık, okunaksız el yazısı (parkinson'daki gibi, mikrografi) gelişebilir. Ayrıca, tremor, motor koordinasyonda eksiklik, salya akması, dizartri, distoni, spatisite, psödobulber palsy'den dolayı geçici disfaji, disotonisi bulunabilir (Resim 3a). Migreniform baş ağrısı ve uykusuzluk, anxiety, kişilik değişikliği, depresyon ve psikoz şeklinde psikiyatrik belirtiler bulunabilir. Psikiyatrik semptomlar, hepatik ve nörolojik semptomlardan genelde 2-3 yıl önce manifest hale gelir. Nörolojik ve psikolojik belirtiler olmasına rağmen, alta yatan KC hastalığına ait semptomlar olmayabilir.



**Resim 3. A) WH'da nörolojik tutuluma bağlı görünüm B) Kayser-Fleischer halkası**

Böbrekte proksimal renal tubulüslerinde bakır birikimi vakuolar dejenerasyona neden olur. Böbreğe ait bulgular, aminoasitüri, nefrolitiazis, iskelet anomalileri, prematüre osteoporozis, artrit, deride lunulae ceruleae, kardiyomyopati, disritmi, pankreatit, hipoparatroidizm, menstrüel değişiklikler, infertilite veya tekrarlayan düşükler şeklindedir.

### Kayser-Fleischer halkası

Bakırın, korneanın üst tarafında descement membranda birikimi sonucu oluşur (Resim 3b). Gözle direkt inspeksiyonda (saat 10-02 pozisyonda), altın-kahverengi bir band halinde, limbusun yakınında oluşur (9). Genelde, uzman bir oftalmolog tarafından ve yarık lamba yöntemi ile iyi görülür. WH için spesifik olmayıp, kronik kolestatik hastalıklarda, çocuklarda neonatal kolesterolazda da görülebilir. Karaciğer tutulumu olan WH'da % 44-62 oranında görülürken, çocuklarda KC tutulumu olan WH'da KF halkası genelde bulunmaz. Nörolojik hastalığı olan WH'da % 90-95 oranında, asemptomatik kardeşlerde % 10 oranında KF halkası bulunur. Sunflower katarakt bakırın, lensde birikimi sonucu oluşur. Sunflower katarakt ve KF halkası, KC transplantasyonu sonrası veya iyi bir medikal tedavi ile giderek kaybolur.

WH tanısında Stiernlieb's kriteri de kullanılmaktadır. Buna göre, 1) KF halkası, 2) Tipik nörolojik semptomlar, 3) Düşük serüloplazmin düzeyi (<20 mgr/dl), 4) Artmış hepatik bakır miktarı (>250 µgr/gün kuru ekstre). Bu bulgulardan 2 veya daha fazla belirtinin olması, WH teşhisini koymaktadır (1).

Wilson hastalığı; HN (Hepatik ve Nöropsikiyatrik) sınıflamaya göre de H1, H2 ve N1, N2 şeklinde de ayrılmaktadır. Buna göre; H1: Akut hepatik yetmezlik H2: Kronik hepatik

Wilson sirozu, N1: Nöropsikiyatrik hastalık ve septomatik karaciğer hastalığı mevcut, N2: Nöropsikiyatrik hastalık var, semptomatik karaciğer hastalığı yok şeklinde, kısaca klinik tablo belirtilmektedir (1).

Wilson hastalığında yapılan diğer bir sınıflama ise, 2001 Diagnostik skorlamadır. Burada, 1) 24 saatlik idrar bakır düzeyi 2) Hepatik bakır konsantrasyonu 3) Serüloplazmin düzeyi 4) ATP7B gen mutasyonu varlığı 5) KF halkası 6) Nöropsikiyatrik semptomlar veya beyin MR bulguları 7) Hemolitik anemi şeklinde skorlanma yapılmaktadır (1).

## WH'DA TEŞHİS YÖNTEMLERİ

### 1. Biyokimyasal testler

Cok erken yaşlar hariç, aminotransferaz aktiviteleri genelde anormaldir. Genelde aminotransferaz seviyeleri hafif artmış olup, hastalığın şiddetini yansıtmaz.

### 2. Serum serüloplazmin düzeyi

Serüloplazmin seviyesi, enzimatik olarak, nefelometri, radial immünonodiffüzyon ve radioimmünnassay yöntemi ile ölçülür. WH'da seviyesi düşüktür. Serüloplazmin seviyesinin <200 mg/L (<20 mg/dl) olduğu vakalarda, KF halkası mevcutsa WH akla gelmelidir. Serüloplazmin seviyesinin normal olması hastalığı ekarte etmez, düşüklüğü de WH için her zaman anlamlı olmayıabilir.

### 3. WH'da ürik asit düzeyi

Semptomatik KC veya nörolojik hastalığı olanlarda (renal tübüler disfonksiyona bağlı) serum ürik asit düzeyi düşüktür.

#### **4. Serum bakırı**

WH'da total serum bakırı düşüktür. WH'da serbest bakır düzeyi (normal <15  $\mu\text{gr}/\text{dl}$ ) artmıştır (>25  $\mu\text{gr}/\text{dl}$ ). Serbest bakır = Bakır – 3 x serüloplazmin düzeyi şeklinde hesap edilir. Normal değer, 1.3-1.9  $\mu\text{mol}/\text{L}$ dir. Serbest bakır düzeyi; WH'da, akut KC yetmezliğinde ve kronik kolestazda artar. Akut KC yetmezliği olan WH'da, depo dokularda ani bakır salınımı sonucu serum bakırı artabilir. Serum non-serüloplazmin bağlı bakır düzeyi, WH için tanı koydurucudur. Tedavi edilmeyen WH'da serum düzeyi, 25  $\mu\text{gr}/\text{dl}$  (250  $\mu\text{gr}/\text{L}$ ) üzerinde artmıştır (normal: <15  $\mu\text{gr}/\text{dl}$  veya 150  $\mu\text{gr}/\text{L}$ ). Serüloplazminin her miligramı, 3.15  $\mu\text{gr}/\text{dl}$  bakır bağları.

#### **5. İdrar bakır düzeyi**

WH'da 24 saatlik idrarla atılan bakır miktarı önemli olup, hastalığın tanısında ve tedavinin monitorizasyonunda yararlıdır. 24 saatlik idrarla atılan bakır miktarı, dolaşımındaki non-serüloplazmin bakırı yansıtır. Semptomatik WH'lı bireylerde tanı koydurucu değer, >100  $\mu\text{gr}/24$  saat (>1.6  $\mu\text{mol}/24$  saat) kadardır. Ayrıca, referans değerler laboratuarlara göre değişmektedir. Çocuk populasyonunda D-penisillamin verilerek bakılan idrar bakır ekskresyonu tayini (D-penicillamine challenge test), tanı koydurucu bir testtir. 500 mgr D-penisillamin verilerek ölçülen idrar bakır miktarı, >1600  $\mu\text{gr}/\text{dl}$  olması anlamlıdır. Yüksek idrar bakır düzeyi bulunan diğer durumlar: 1) primer biliyer siroz 2) primer sklerozan kolanjit 3) Allegille sendromu 4) Otoimmün hepatit'dir.

#### **6. Hepatik parenkimal bakır konsantrasyonu**

Hepatik dokunun kuru ekstresinde bakır içeriğinin  $\geq 250 \mu\text{gr}/\text{gün}$  olması, WH tanısı için en iyi biyokimyasal delildir. Ancak, karaciğerde bakır birikiminin, nodülden nodüle, hepatositten hepatosite farklı olduğu, yani heterojen dağılım gösterdiği unutulmamalıdır. KC'deki bakır miktarı, yaş ve fibrozis derecesi ile korelasyon göstermez.

#### **7. Karaciğer biyopsi bulguları**

WH'da siroz, genelde makronodüler olup, bazen de mikronodüler olabilir. Erken dönemlerde bakır sitoplazmada metallothioneine bağlı bulunurken, ileri dönemlerde lizozomlarda bulunur. Boyamada, rhodanin, orcein, rubeanic asit, Victoria mavisi ve bazen de Timms sülfür boyası kullanılır. Erken histolojik bulgular, artmış matriks dansitesi ile birlikte geniş pleomorfik mitokondria, peroksizomlarda sayı, büyülük ve pleomorfizmde artma, düz endoplazmik retikulumda

vezikülasyon, triglycerid vakuollerde artış, lizozomlarda bakır depolanması, hafif steatozis (mikroveziküler ve makroveziküler), hepatositte glikojenize nükleus ve fokal hepatosellüler nekrozdur (Resim 4). Hepatosteatozdan KC sirozuna gi- diş değişkendir, yaşla ilişkili değildir. Bu bulgular WH için spesifik değildir. KC biyopsisi, otoimmün hepatit bulgularına benzeyebilir.

#### **8. Genetik çalışmalar**

Moleküler genetik çalışmalar yapılır. Mutasyon analizi (tüm gen sekansi), klinik ve biyokimyasal olarak WH tanısı zor olan bireylerde yapılmalıdır. ATP7B'de 300'den fazla mutasyon mevcuttur. Tarama, Wilson hastalarının aile bireylerine, açıklanamayan KC veya nöropsikiyatrik bozukluklarda, izah edilemeyen AST yüksekliklerinde ve izole splenomegali'de yapılmalıdır. Aile bireyleri de taranmalıdır. Haplotype veya testler, WH'nin birinci derece akrabalarında yapılmalıdır. Çocuk ve kardeşlerde WH taraması, şekil 2'de gösterilmiştir. Yeni doğanların taramasında serüloplazmin, Guthrie kurutulmuş kan spotu ile veya idrar örneklerinin incelenmesi ile yapılır. Moleküler genetik test, çok sayıdaki mutasyonlar nedeniyle zordur. Bu nedenle asemptomatik aile bireylerinde PCR ile tarama faydalıdır.

#### **9. Radyolojik yöntemler**

Kranial CT az duyarlıdır. Kranial MR'da faydalı bilgiler elde edilir. En sık bulgular, gri ve beyaz maddede sinyal yoğunluğununda değişiklikler olması ve kaudat nükleus, beyin sapı, sebral ve cerebellar hemisferlerdeatrofı olmasıdır. Proton magnetik rezonans spektroskopisi (MRS) noninvazif yöntem olup, beyinle ilgili bilgiler elde edilir.

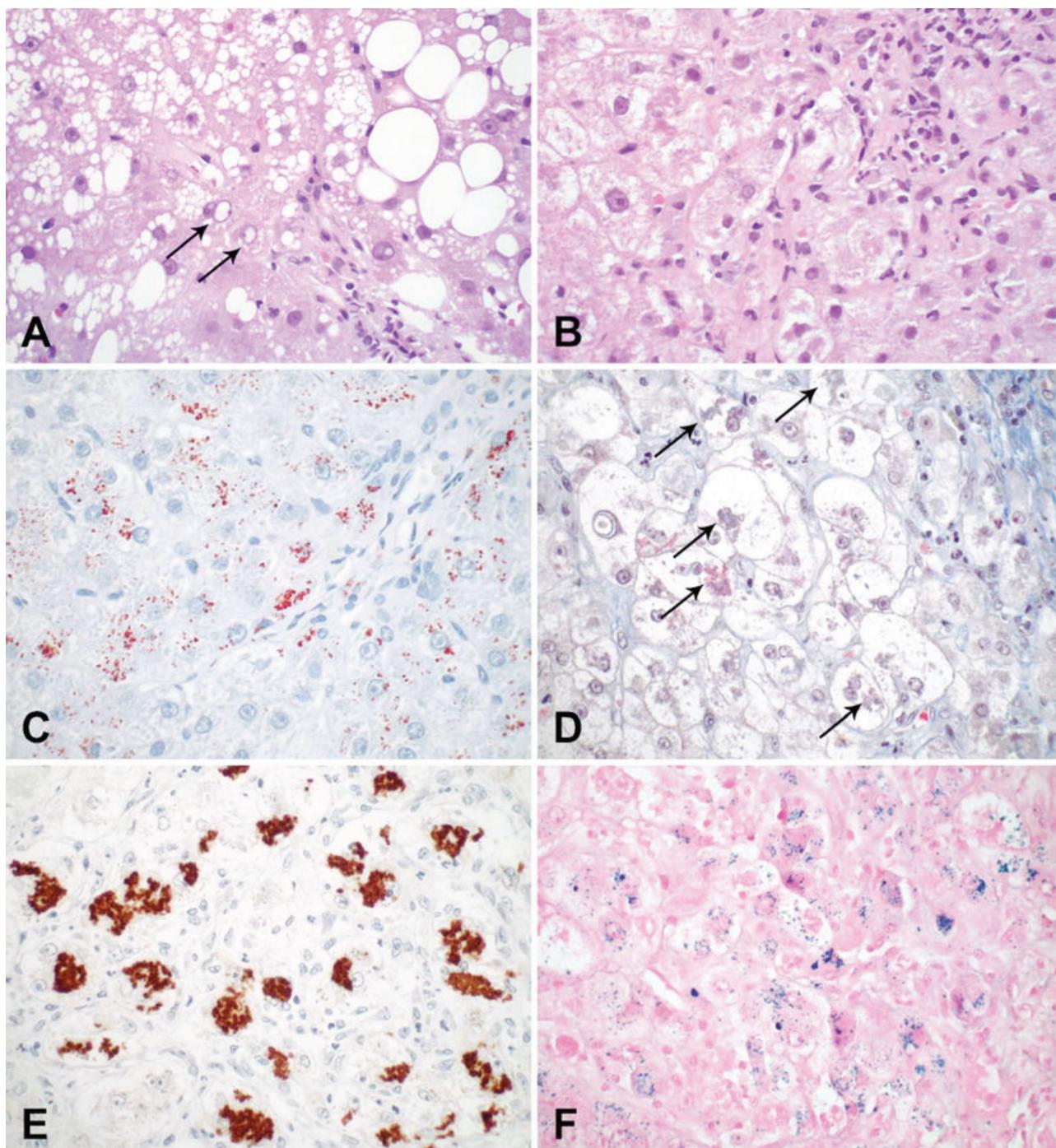
#### **WH kimlerde düşünülmeli?**

- 1) Çocukluk çağındaki otoimmün hepatitli hastalar
- 2) Yetişkinlerdeki atipik otoimmün hepatitli hastalarda veya steroide zayıf cevap veren otoimmün hepatitli hastalar
- 3) NASH tablosu olan hastalarda veya NASH patolojik bulgusuna sahip hastalar
- 4) Akut KC yetmezliği ile beraber, Coombs negatif intravasküler hemoliz, serum aminotransferaz seviyelerinde hafif yükselmeler, düşük serum alkalin fosfataz seviyesi ve alkalin fosfataz/total bilirübün oranının <2 olduğu vakalarda, WH akla gelmelidir.

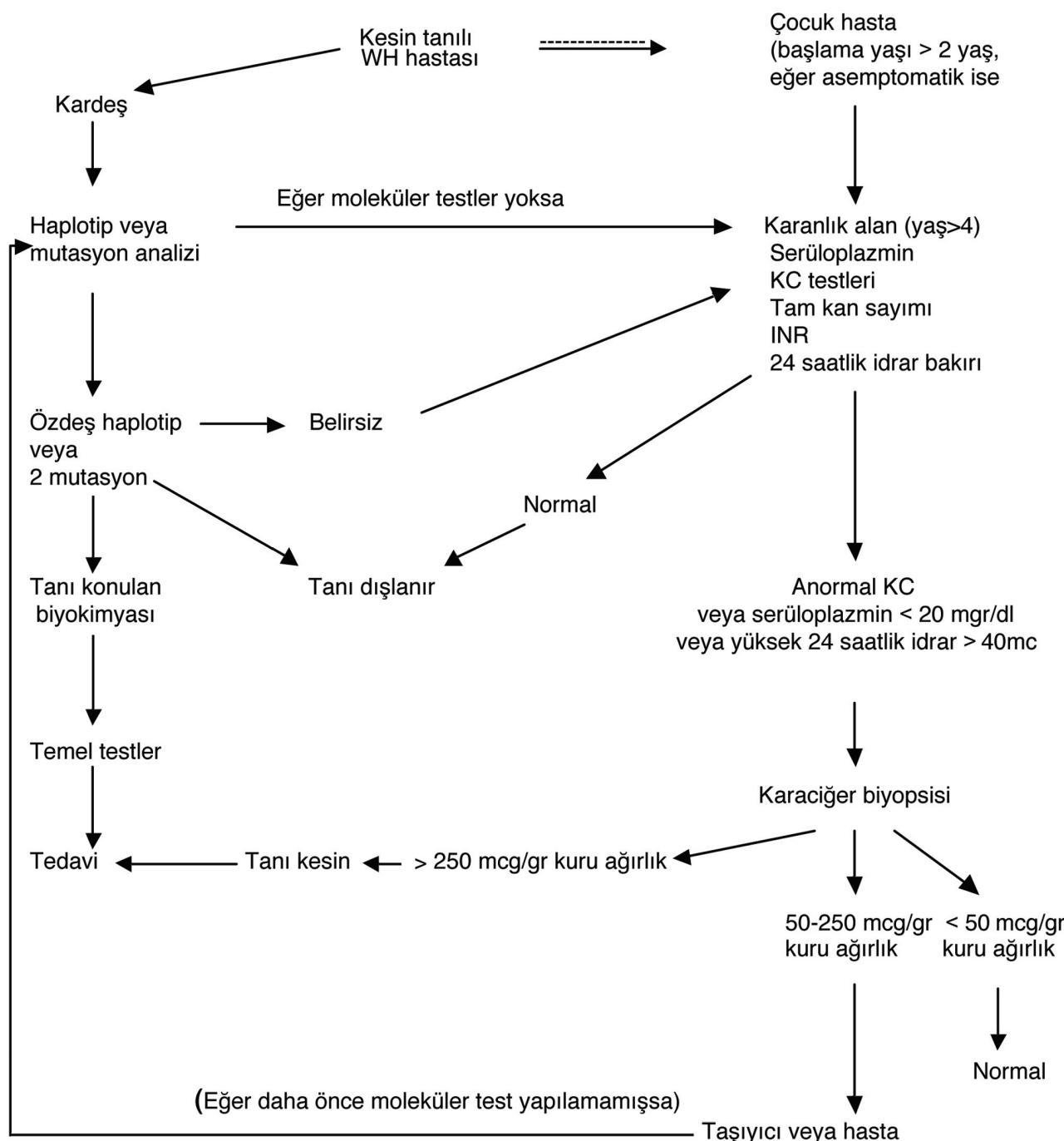
## TEDAVİ

Tedavide amaç, bakırın vücutta birikimini azaltmaktır. Bu amaçla 1) bakırın intestinal emilimini azaltmak 2) bakırın üriñer atılımını artırarak dokuları aşırı bakirdan ve toksisitesinden korumaktır. Wilson tanısı koyduktan sonra tedavi, yaşam

boyudur. Hastalar yılda en az 2 defa kontrolden geçirilmeli dir. İlaç yan etkileri gözden geçirilmelidir. WH'da kullanılan ilaçlar, etki ve yan etkileri, tabloda belirtilmiştir (Tablo 1). Tedavi, 4 şekilde yapılmaktadır (1, 4, 5, 7, 10).



**Resim 4.** A) mikro ve makroveziküler steatozla beraber glikojen nükleus (ok). B) Nonspesifik portal lenfositik infiamasyon, interface hepatit fokusu C) Nonsirotok WH: rhodanin boyamada kırmızı granüller halinde periportal bakır birikimi D) Sirotok WH'da klasik Mallory cisimcikleri ve hepatositlerde balonlaşma E) İmmün boyama F) Victoria mavisi ile boyamada, parenkimal nodüller arasında aşırı miktarda bakır bağlayan proteinler.



**Şekil 2.** WH tanısı kesin çocuk veya kardeşlerde tarama

**1. Medikal tedavi:** Şelatör ajanlar (D-penisillamin, trientin, tetrathiomolibdat ve çinko)

**2. Karaciğer transplantasyonu:** Total, canlı donör, auxillar veya heterotopik KC transplantasyonu şeklinde yapılır. Ancak yaşam boyu immünosüpresyon gereklidir, bu nedenle immünosüpresyonla bağlı komplikasyonlar gelişebilir. Özellikle akut KC yetmezliği gelişen WH'da tedaviye cevap vermeyen vakalarda uygulanır.

**3. Hepatosit transplantasyonu:** Sağlam kişilerden alınan hepatositler kullanılır. Yaşam boyu immünosüpresyon uygulanır. İşlem başarılı olmazsa, tekrarlama ve birkaç kez daha uygulama imkanı vardır.

**4. Gen tedavisi:** ATP7B gen içeren hepatositlerin aktarılması işlemidir. Ömür boyu immünosüpresyon uygulanmaması, bir avantajdır.

## 1. MEDİKAL TEDAVİ

### D-penisillamin

İlk defa 1951 yılında tedavide kullanılmıştır. Üriner bakır atılimını artırır. Bazı immünosüpresan etkileri vardır, kollajenle çapraz reaksiyon yapar, metallothioneini indükler. Gastrointestinal kanaldan süratle emilir. Yemekle beraber alındığında, absorpsiyon % 50 oranında azalır. Total biyoyararlanımı, % 40-70 civarındadır. %80'den fazla idrarla atılır. Atılım yarı ömrü, 1.7-7 saatdir. Semptomatik KC hastalığında, karaciğerin sentez fonksiyonunda ve klinik bulgularda (sarılık, asit gibi), ancak daha ileri düzeyde düzelmeler, 1. yılda meydana gelir. İlacın yan etkileri tablo 1'de belirtilmiştir. Başlangıç dozu, 250-500 mgr/gün olup, doz artırılarak max. doz olan 100-1500 mgr/güne çıkarılır. İdame doz, 750-1000 mgr/gündür. 24 saatlik idrar bakır miktarı ölçülecek, ilaçın etkinliği ölçülür. Tedavi esnasında, B6 (piridoksin) eksikliği geliştiğinden, 25-50 mgr oral piridoksin verilir. Penillaminin erken yan etkileri; ateş, lenfadenopati, trombositopeni, lökopeni, proteinürü, ciltte erüpsiyonlar, Geç komplikasyonlar; SLE benzeri tablo, ANA

(+)liği, Good-Pastore sendromu, KI depresyonu, total aplazi, dermatolojik toksisite, liken planus, pemfigus v.b. dir.

### Trentine

1969 yılında tedaviye girmiştir. Böbreklerden bakır atılımını artırır. D-penisillamini tolere edemeyen hastalarda kullanılır. Doz, günde 2-3 doza bölünmüş halde, 750-1500 mgr/gün arasındadır. Yemeklerden 1 saat önce veya yemekten 2 saat sonra alınmalıdır.

### Çinko

1960'lı yılların başlarında WH'da kullanılmaya başlanmıştır. Bakırın, gastrointestinal kanaldan emilimini azaltır. Gastrik irritasyon nedeniyle, aç karnına alınmalıdır. Özellikle, asempomatik ve preseptomatik hastalarda kullanılması önerilmektedir. İdrar bakırı ölçülecek tedavinin etkinliği araştırılır.

### Antioksidanlar

WH'da, serum ve hepatik E vit düzeyi düşüktür. Ancak, E vit ilavesi önemli faydalara sağlamamıştır.

**Tablo I.** WH'da tedavide kullanılan ilaçlar ve özellikleri (1)

İlaç	Etki Şekli	Nörolojik düzelleme	Yan etki	Yorumlar
D-penisillamin	Genel şelatör idrarla bakır atar	Tedavinin başlangıcında % 10-20 oranında	-Ateş, döküntü, -proteinürü, lupus benzeri reaksiyon -aplastik anemi -lökopeni -trombositopeni -nefrotik sendromu -deride dejeneratif değişiklikler -elastosis perforans serpinginosa -seröz retinit -hepatotoksisite	hamilelikte ve cerrahide dozu azalt
Trentine	Genel şelatör, idrarla bakır atar	Tedavinin başlangıcında % 10-20 oranında	-gastrit -aplastik nadir -sideroblastik anemi	hamilelikte ve cerrahide doz azalt
Çinko	bakırın intestinal emilimini bloke eder, Metallothionein İndükler		gastritis: biyokimyasal pankreatit -çinko birikimi -immün fonksiyonda olası değişiklik	hamilelikte ve cerrahide doz azaltılmamalı Doz 100-150 mgr/gün elementel çinko
Tetrathio- molibdate	Şelatör, bakır emilimini bloke eder		-anemi, nötropeni -hepatotoksisite	ABD ve Kanada'da deneme aşamasında

## Diyet

Yüksek bakır içeren gıdalar (kabuklu deniz hayvanları, fındık, ceviz, mantar, kırmızı et gibi), genelde ilk 6-12 ay yasaklanmalıdır. 1. yıldan sonra tedavi ile hasta stabil ise, diyette kısıtlamadan kaçınılabilir. Bakırlı kaplarda yemek yemelidir. İçme suunda bakır miktarı <2.2 pgr/ml olmalıdır.

## Amonyum tetrathiomolibdate

İntestinal bakır emilimini azaltır ve plazmada bakırı bağlar, kuvvetli bakır azaltıcı bir ilaçtır. Henüz, ABD ve Kanada'da deneysel aşamadadır.

## ÖZEL DURUMLARDA TEDAVİ

### Asemptomatik hastalar

Aile taraması sonucu saptanan asemptomatik veya presemptomatik hastalarda tedavide D-penisillamin veya çinko kullanılır, hastalığın ilerlemesinde veya progresyonun önlenmesinde yarar sağlar. Çinko, 3 yaşındaki presemptomatik hastalarda tercih edilmelidir.

### Dekompanse KC sirozu

Bu hastalarda D-penicillamin veya trientin, çinko ile kombiné edilerek kullanılır. Dekompanse karaciger sirozunda; 1. doz çinko, 2. doz trientine 3. doz çinko 4. doz trientine şeklinde de tedavi verilir. Bu tedavi şeması henüz bazı merkezlerde deneme aşamasındadır. Bu tedavi başarısız olursa, KC transplantasyonu planlanır.

### Akut KC Yetmezliği

Akut KC yetmezliği bulunan WH'ları hemen transplantasyon merkezine gönderilmelidir. Bu amaçla Nazer skorlaması kullanılır (Tablo 2). KC transplantasyonu öncesi, plazmaferez, hemofiltrasyon, exchange transfüzyon, hemofiltrasyon veya diyaliz uygulanarak, böbrekler bakırbağı tubuler hasardan korunmaya çalışılır.

## Hamilelik

Hamile bayanlarda tedavi, hamilelik süresinde uygulanmalıdır. Tedavinin hamililikte kesilmesi, akut KC yetmezliğine neden olur. Şelatör ajanları; D-penisillamin, trientine ve çinko kullanılır. Çinko tedavisinde, doz azaltılmadan devam edilir. Eğer sezeryan uygulanacaksa, şelatör ajanlarının (D-penisillamin ve trientine) dozu, özellikle son trimesterde azaltılmalıdır. Hastalar hamilelikte monitörize edilmelidir. Ayrıca, D-penisillamin alan hastaların bebekleri anneleri tarafından, ilaç anne sütü ile de atıldılarından, emzirilmemelidir.

### Nörolojik bozukluklarda tedavi

Bu amaçla L-dopa, baclofen, GABA agonistleri (klonazepam), antikolinerjikler ve tizanidipin kullanılır.

## 2. KC TRANSPLANTASYONU

Akut KC yetmezliği gelişen hastalarda ve tedaviye cevap vermeyen dekompanse KC sirozlu hastalarda uygulanmalıdır. KC transplantasyonu, nörolojik belirtilerin hakim olduğu WH'da öncelikli olarak uygulanmamalıdır. KC transplantasyonu öncesi, plazmaferez, hemofiltrasyon, MARS veya SEPAD uygulanarak, transplantasyon öncesi köprü işlevi görür, serum bakır seviyeleri düşer.

## 3. GEN TEDAVİSİ

Adenoviral ve lentiviral vektörlerle yapılmaktadır. Bu tedavide, % 30-50 oranında ATP7B ile transfekte hepatosit bile, yetenli sonuç vermektedir. Bu hücreler, fonksiyonel olarak normaldir. Bu tedavide, immünosüpresyona neden olmaması, bir avantajdır.

## 4. İZOLE HEPATOSİT TRANSPLANTASYONU

Bu yöntemde verilen sağlam hepatositler, sinüloidlerde biribirir ve bakırı safra yollarına başarıyla atar. Bakırın KC'de birikimi engellenir.

**Tablo 2.** Wilson hastalığında Prognostik Endeks (Nazer Skoru, WHPI) (11)

	0	1	2	3	4
Bilirübün	< 100	100-150	151-200	201-300	>300
ALP	< 5.85	5.85-8.77	8.78-11.7	11.71-17.54	> 17.54
AST	< 100	100-150	151-200	201-300	>300
PTZ	< 4	4-8	9-12	13-20	> 20
iNR	< 1.3	1.31-1.6	1.71-9	2-2.4	> 2.5

## SKORLAMALAR

WH'nin tanı ve skorlamasında kullanılan bazı skorlamalar vardır (Tablo-3). Bunlar;

**Berman Klasifikasyonu:** Akut Karaciğer yetmezliğinde; alkalen fosfataz/bilürbin  $>4$  ve AST/ALT  $<2.2$  olması, akut KC yetmezliğini düşündürür (1).

**Tablo 3.** Wilson Hastalığı Tanı Skorlama Sistemi (2001 Leipzig, Uluslararası Wilson Hastalığı Skorlaması)  
Toplam skor:  $> 4$  kesin WH. Skor=2-3 Şüpheli WH Skor= 0-1 Olası WH değil (1)

Kayser-Fleischer halkası	Serum seruloplazmini:
Var: 2	Normal ( $>0.1$ g/l) : 0
Yok: 0	0.1-0.2 : 1
<b>Nörolojik semptomlar</b>	$<0.1$ g/l : 2
Ağır: 2	<b>Coombs negatif hemolitik anemi:</b>
Orta: 1	Var: 1
Yok: 0	Yok: 0

## KAYNAKLAR

1. Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. Hepatology. 2008 Jun;47(6):2089-2111.
2. Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. Hum Genet. 2006 Sep;120(2):151-9.
3. Ferenci P. Pathophysiology and clinical features of Wilson disease. Metab Brain Dis. 2004 Dec;19(3-4):229-39. Review.
4. Langner C, Denk H. Wilson disease. Virchows Arch. 2004 Aug;445(2):111-8
5. Das SK, Ray K. Wilson's disease: an update. Nat Clin Pract Neurol. 2006 Sep;2(9):482-93. Review.
6. Kitzberger R, Madl C, Ferenci P. Wilson disease. Metab Brain Dis. 2005 Dec;20(4):295-302.
7. Medici V, Rossaro L, Sturniolo GC. Wilson disease-a practical approach to diagnosis, treatment and follow-up. Dig Liver Dis. 2007 Jul;39(7):601-9.
8. Roberts EA, Sarkar B. Liver as a key organ in the supply, storage, and excretion of copper. Am J Clin Nutr. 2008 Sep;88(3):851S-4S.
9. Suvarna JC. Kayser-Fleischer ring. J Postgrad Med. 2008 Jul-Sep;54(3):238-40.
10. Schilsky ML. Biochimie. Wilson disease: current status and the future. 2009 Oct;91(10):1278-81.
11. Nazer H et al. Wilson disease: clinical presentation and use of prognostic index. Gut 1986;27:1377-1381.



## ONYEDİNCİ YÜZYIL

Andreas Cellarius'un 'Harmonia Macrocosmica'sının başsayfası. (1661) Bilimsel Devrim Çağrı'nın devlerini anlatıyor, soldan sağa; Tycho Brabe, Ptolemy, Aziz Augustine, Kopernik, Galileo (işaret değneğiyle) ve yazarın kendisi. Library of Congress, Washington, D.C.