

Wilson Hastalığı

Şerif YILMAZ, Kadim BAYAN, Mehmet DURSUN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Kliniği, Diyarbakır

GİRİŞ

Wilson hastalığı (WH) nadir, otozomal resesif geçişli, hepatik bakır metabolizma bozukluğu sonucu bakırın organ ve dokularda birikimiyle karakterize genetik bir bozukluktur (1). İlk kez 1912'de Kinnear Wilson tarafından tanımlanmıştır. Ortalama insidansı 1/30.000'dir. Beş yaştan 60 yaşa kadar her yaşta görülebilmekle birlikte en sık 2.-3. dekadlarda karşımıza çıkar.

PATOFİZYOLOJİ

Bakır; mitokondriyal solunum, melanin biyosentezi, dopamin biyosentezi, dopamin metabolizması, demir homeostazisi, antioksidan defans, bağ dokusu formasyonu ve peptid amidasyonu gibi olaylarda temel rol alan bir elementtir (2). Günlük bakır alımı 1,5-4 mg olup, yetişkin bireyin vücudunda toplam 100 mg bulunur. Bakırın sindirim kanalından emilimi, az çözünür olması nedeniyle spesifik bir mekanizma gerektirir. Barsak mukoza hücrelerinde bakır, metal bağlayıcı protein olan metallothionein ile birlikte bulunur. Özellikle histidin olmak üzere aminoasitlere ve serum albuminine bağlanarak plazmaya girer. Yeni absorbe edilen bakır, bir saatten kısa bir süre içinde karaciğer tarafından alınır ve safraya atılır. Bakır karaciğerde iki yolla metabolize olur; ya safra ile sindirim kanalına atılır, ya da karaciğerde sentezlenen seruloplazminin yapısına dâhil olur. Bakırın hücreye zarar vermesini önleyen mekanizmalar vardır. Safra ile atılım, en önemli eliminasyon yolu iken, Wilson hastalığında alınan toplam bakırın çok az bir miktar (0,2-0,4 mg) safra ile atılabilmektedir.

Hepatosit içi bakır trafiği kompleks olup, birçok transport proteinini kapsar. Copper Transporter-1 (CTR-1), bakırın yüksek affiniteyle hepatositin

plazma membranı boyunca taşır (3). Sisteinden zengin intrasellüler proteinler olan Metallothioneinler (MT) metal iyonlarını taşır, hücre proteinlerini bakır toksisitesinden korurlar. Metallochaperonlar (MC) bakırın, bakır içeren protein sentez alanlarına taşırlar. Sitoplazmik bakır chaperonu Atox1, hepatosit sekresyon yolunda direkt protein-protein etkileşimi ile bakırın Wilson gen ürünü olan ATP7B'ye dağılımı için gereklidir. ATP7B, WH gen ürünü olarak 13. kromozomda lokalize bir P-tipi ATPaz motifi içeren, bakır taşıyan polipeptik membran proteinidir (Şekil 1). Bu ürün, bakırın aposeseruloplazmine bağlanması ve safra ile atılımında görevli trans-golgi ağında yer alır. Artmış bakır durumunda, bakırın trans-golgi ağından sitoplazmik veziküllere yönelimi sağlar (Şekil 2). Hepatosit içinde ATP7B'nin fonksiyon kaybı, holoseruloplazminin biyosentezi ve bakırın biliyer atılımında belirgin düşüşle sonuçlanır. Ardından bakır homeostazisinde bozukluk ve bakırın dokularda birikimi söz konusu olur. Bu metabolik karaciğer hastalığında 200'ün üzerinde mutasyon tanımlanmıştır. Kuzey, orta ve doğu Avrupa'da H1069Q, Exon 8, 3400delC,

Şekil 1. Wilson ATPazı (ATP7B) şematik görünümü

Şekil 2. Wilson ATPazının hepatik bakır transportundaki rolleri (CPL: ceruloplazmin; CTR1: copper transporter 1; MT: metallothionein)

P969Q missense mutasyonları (4, 5); Uzak Doğu'da R778L (6); Türkiye'de ise A1003T, P969Q (7) en sık rastlanılan mutasyonlardır. Çoğu hasta compound heterozigottur ve H1069Q ile R778L mutasyonlarını birlikte taşır. Bu mutasyonlar ATP7B-atox1 etkileşimini bozar, ATP7B'nin lokalizasyonunu değiştirir ve böylece bakırın intrasellüler trafiği aksar.

KLİNİK

Bu hastalık pek çok klinik durumla karşımıza çıkabilir. Hiçbir klinik yansıma WH için tipik değildir. En önemli özelliği, aynı aile bireylerinde bile farklı klinik tablolarla karşılaşılabilmesidir. Bulgular dokularda bakır birikimi ile ilişkilidir. Gözde Kayser-Fleischer halkası varlığı nörolojik semptomlarının %95'inde görülürken; aynı bulgu hepatik formda %50-60 oranında vardır. Bu halka, hastanın asemptomatik kardeşlerinde %10 pozitifdir. Hastaların çoğunda tutulum paterninden bağımsız olarak belli düzeyde karaciğer tutulumu vardır. Wilson hastalarının %60'ında başlangıç semptomu olarak belli nörolojik özellikler görülür. Yine tüm hastaların %30'unda psikiyatrik değişiklikler bulunur. Hepatik yansıma genellikle 8-18 yaşları arasında görülür. Yaygın olmayan bulgular arasında renal tübüler asidoz, hiperkalsüri, nefrokalsinozis, kondrokalsinozis, osteoartrit, sunflower katarakt, kardiyak tutulum ve Coombs negatif hemolitik anemi vardır.

1. Akut Wilson Hepatit ve Fulminan Wilson Hastalığı: Bu tablo akut hepatitin diğer formlarıyla benzer özellikler taşır. Çoğu hastada Kayser-Fleischer halkası ve nörolojik bulgular vardır. Nekrotik hepatositlerden salınan yoğun bakır, şiddetli hemolitik anemi ile komplike hastalığa neden olabilir. Acil karaciğer transplantasyonu için başvuran fulminan hepatik yetmezlikli olguların %6-12'sinden WH sorumludur. Serum aminotransferaz

düzeyleri genellikle 10 katın altında yükselmiştir. Alkalen fosfatazın total bilirubine oranı 2'nin altında ise %100 sensitivite ve spesifite ile Wilson fulminan hepatik yetmezlik tanısı konur (2); fakat bu yorum daha geniş serilerde doğrulanamamıştır. Genç bir hastada anemi, belirgin sarılık, rölatif düşük aminotransferaz düzeyi bu hastalık için dikkat çekici olmalıdır. Kesin tanı için idrar bakın ve karaciğer biyopsisinden yararlanılır.

2. Kronik Hepatit ve Karaciğer Sirozu: Bu form diğer kronik hepatit tiplerinden ayırtılmayacak klinik bulgularla karakterizedir. Tedavisiz izlenirse hızla kötüye gidiş ve ölüm kaçınılmazdır.

3. Nöropsikiyatrik Hastalık: Genellikle 10-20'li yaşlarda ortaya çıkar. Başlangıçta hafif tremor, konuşma ve yazma problemleri; sonrasında progresif hareket bozukluğu, disartri, disfaji, apraksi, tremorijidite sendromu (Juvenil parkinsonizm) belirir. Önemli bir kısmında okul başarısı bozukluğu, depresyon, labil duygulanım, sexüel teşhircilik ve belirgin psikoz ile başvuru söz konusudur. Nörolojik bozuklukla başvuranlarda genellikle karaciğer hastalığı da vardır. Bunların %38,7'sinde histolojik olarak karaciğer sirozu varlığı söz konusudur (8).

TANI

Nörolojik Wilson hastalığının tanısı genellikle klinik ve laboratuvar bulgularına dayanır. Nörolojik semptomların ve Kayser-Fleischer halkasının varlığı ile birlikte, düşük seruloplazmin saptanması durumunda ek teste gerek kalmaksızın tanı konulabilir (9). Beyin magnetik rezonans görüntülemesinde gri ve beyaz cevherde sinyal yoğunluk değişiklikleri, kaudat çekirdek, beyin sapı ve beyin hemisferlerinde atrofi, en sık görülen bulgulardır.

Hepatik Wilson tanısı oldukça zor ve karmaşıktır. Kayser-Fleischer halkası bunların yansıma saptanamamaktadır. Seruloplazmin düzeyi %45 olguda normal veya hafif düşük olabilir. Seruloplazmin ayrıca şiddetli malnütre bireylerde ve WH geni için heterozigot taşıyıcılarda düşüktür. Otoimmün hepatitte steroid tedavisi ile düzelen çok düşük değerler söz konusudur. Ailesel aseruloplazminemide serumda seruloplazmin saptanamaz. Özetle, seruloplazmin normalliği tanıyı ekarte ettiremeyeceği gibi, düşüklüğü tanısız değildir. Serbest bakır düzeyinin düşüklüğü tanısız olmamakla birlikte tanıya destek niteliğindedir ve tedaviyi izlemede değerlidir. İdrarla bakır atılımı WH'da artmıştır. Normal bireylerde günlük atılım 35 µg'ın altında iken, WH'da bu düzey 100 µg'ın üzerindedir. Presemptomatik

bireylerde normal olabilir ve böyle durumlarda D-penisilamin testi gereklidir. Hepatik bakır içeriği hastaların %82'sinde artmıştır ve bu değer karaciğerin gram kuru ağırlığında 250 µg'ı aşmıştır. Kronik kolestatik hastalıklarda, yenidoğanlarda, genç çocuklarda ve dışarıdan aşırı bakır alımı durumlarında da değer 250'nin üzerindedir. Görüldüğü gibi bu yaklaşım da tam tanısal değere sahip değildir. Rhodanine boyası ile fokal bakır birikimlerinin gösterilmesi WH için patognomoniktir, fakat bu özellik olguların sadece %10'unda bulunabilmektedir. Moleküler genetik testler, hastalıktan sorumlu çok sayıda tanımlanmış mutasyon nedeniyle tanıda pratik değildir. Wilson bölgesindeki allelik heterojenite bu durumdan sorumludur. Bir kişide WH saptandığında aile bireylerinin genetik olarak taranması zorunludur. Kardeşler arasında homozigot bulma olasılığı %25, kişinin çocukları arasında bu olasılık %5'tir. WH'da tanı zorluklarını aşmak için yakın tarihte uluslararası bir grup, klinik, biyokimyasal ve histolojik bulgulardan oluşan bir skorlama sistemi önermişlerdir (10).

TEDAVİ

Tedavi ömür boyu sürer. Bu amaçla kullanılan başlıca yöntemler, özellikleri ile beraber aşağıda sunulmuştur.

D-Penisilamin: Bakır karaciğer ve diğer depo odaklarından mobilize ederek idrarla atılımını sağlar. Olağan dozu günlük 1-1,5 gramdır. Hasta uyum sağlayabildiği sürece etkili bir ajandır. En iyi bilinen ilaç olmakla birlikte, ciddi toksisite ile tedavi sırasında erken nörolojik kötüleşme potansiyeli taşır. Nörolojik semptomlarının başlangıç tedavisinde kullanılmamalıdır. Plazma serbest bakır tayini, izlemde idrar bakırından daha iyidir. Yirmi beş µg/dL'nin altındaki değerler kabul edilebilir değerlerdir. Bu ilacın başlıca yan etkileri arasında hipersensitivite reaksiyonu, kemik iliği supresyonu ve proteinüridir. Ayrıca sistemik lupus eritematozus, Goodpasture sendromu da uzun dönem yan etkilerindedir. Pyridoxine eksikliğine karşı önlem için haftada bir 50 mg vitamin B6 preparatı alınmalıdır.

Trientine: D-penisilamine intoleran hastalarda alternatif bir ilaçtır. D-penisilamin gibi şelator etki gösterir. Çok daha az yan etki potansiyeli taşır. En sık olası proteinüridir. Tedavinin başlangıcında nörolojik kötüleşme olasılığı D-penisilamininden %20 daha düşüktür.

Çinko: İntestinal hücrelerde metallothionein aktivasyonu ve bakır emilimi inhibisyonu üzerinden etki eder. Enterositlerde bakır ile aynı taşıyıcıya sahiptir. Deskuame olan epitel hücreleriyle birlikte emilmeyen bakır feçesle atılır. Ayrıca lipid peroksidasyonunu azaltır, glutatyon eldesini artırır. Günlük kullanımı, üç eşit dozda 150 mg'dır. İdame tedavisinde günlük idrarla bakır atılımı 50-125 µg arasında olmalıdır. Çinko çok iyi bir güvenlik profiline sahiptir. Gastrik iritasyon ve baş ağrısı başlıca yan etkileridir. İritasyonu azaltmak için ilk dozun önce saatlerine doğru kullanımı önerilir.

Ammonium Tetrathiomolybdate: İki etki mekanizması vardır. i)İntestinal kanalda bakır ile kompleks oluşturarak emilimini önlemek; ii)Emilmiş hali ile bakır ve albuminle beraber üçlü kompleks oluşturarak bakırın hücresel uptakeini önlemek. Özellikle nörolojik hastalığı olanlarda başlangıç için tercih tedavisini oluşturabileceği vurgulanmaktadır. Günlük dozu 120 mg'dır. Nörolojik kötüleşme %5'in altındadır. Güvenli bir ilaçtır.

Wilson Hastalığında Başlangıç Tedavisi İçin Üç Grup Hasta ve Tedavi Önerileri Vardır (11):

A. Preseptomatik Wilson'da önerilen 1. seçenek ilaç çinko, 2. seçenek ise trientine

B. Hepatik Wilson:

i: Sadece aminotransferaz yüksekliği olanlarda 1. seçenek çinko, 2. seçenek trientine

ii: Hafif-Orta Karaciğer yetmezliği olanlarda ise trientine + çinko

Şiddetli Karaciğer yetmezliği olanlarda: Karaciğer transplantasyonu en uygundur.

C. Nöropsikiyatrik Wilson'da 1. seçenek tetrathiomolybdate + çinko; 2. seçenek çinko veya trientine + çinko rejimi olabilir.

İdame tedavisinde tercih edilecek tedavi çinko veya trientine şeklinde önerilmektedir. D-penisilamin yüksek toksisite riski nedeniyle tercih edilemez. Hasta çinko tedavisi altındaysa idrar bakır atılımı 150 µg/24 saat'ten ve serbest plazma bakır 25 µg/dL'den düşük olmalı. İdame tedavisinde başlıca problem hasta uyumudur. Gebelerde, özellikle D-penisilamin tedavisi altında iken olası riskleri nedeniyle ilacın kesildiği hastalarda ciddi alevlenmeler gelişmiştir. Bu hasta gurubunda önerilen seçenekler çinko veya trientinedir. Burada en önemli nokta, bakır eksikliğinin kendisinin teratojenik potansiyel taşıdığına bilinmesidir. Bu anlamda tedavinin agresif olmamasına özen gösterilmelidir.

Örneğin çinko tedavisinde günlük idrarla bakır atılımı 75-150 µg arasında olmalıdır. Trientine için plazma serbest bakır 10-25 µg/dL arasında sabitlenmelidir.

Diyet: Eski bilgilerin aksine çok sıkı bir diyet gereksinim yoktur. Gıdalardan karaciğer ve kabuklu deniz ürünleri, en yüksek bakır içeriğine sahip ürünlerdir ve kısıtlanmaları gereklidir. Bunların, özellikle tedavinin 6-12. ayından sonra belli ölçülerde yenilebileceği ileri sürülmektedir. Çikolata, fındık, mantar gibi ürünler günlük gıda alımının birer parçası olmaya devam ettirilebilirler. Özellikle bakır içeren vitamin preparatlarından sakınılmalıdır. Yoğun bakım şartlarında enteral beslenme tüpü ile beslenen hastalarda, bu yolla verilen solusyonlarda yüksek bakır içeriği olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Belli yerleşim yörelerinde içme suyunun bakır içeriği bilinmeli ve 1,2 ppm'lik değere kadarki bakır konsantrasyonuna izin verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Schilsky ML. Wilson disease: genetic basis of copper toxicity and natural history. *Semin Liver Dis* 1996;16:83-95.
2. P. Ferenci. *Diagnosis and Current Therapy of Wilson's Disease*. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(2): 157-65.
3. Klomp AE, Tops BB, Van Denberg IE, et al. Biochemical characterization and subcellular localization of human copper transporter 1 (hCTR1). *Biochem J* 2002; 364: 497-505.
4. Thomas GR, Forbes JR, Roberts EA, et al. The Wilson disease gene: spectrum of mutations and their consequences. *Nat Genet* 1995; 9: 210-7.
5. Firneisz G, Lakatos PL, Szalay F, et al. Common mutations of ATP7B in Wilson disease patients from Hungary. *Am J Med Genet* 2002; 108: 23-8.
6. Kim EK, Yoo OJ, Song KY, et al. Identification of three novel mutations and a high frequency of the Arg778Leu mutation in Korean patients with Wilson disease. *Hum Mutat* 1998; 11: 275-8.

PROGNOZ VE UZUN DÖNEM RİSKLERİ

Wilson hastalığında hepatosellüler karsinom riski rölatif olarak düşüktür ve ortalama 400 olguda bir görülmektedir. Trientine ve çinko ile tedavi edilen hepatik yetmezlikli hastaların %75'inde ortalama altı ayda albumin, AST ve bilirubin düzeyleri normale gelir (12). Nörolojik hastalar 5-6 ayda düzelmeye eğilimine girer ve düzelmeye 18 ayı bulabilir. Kalıcı anormallikler tedaviden sonraki 2 yılda belirginleşir. Uzun dönemde karaciğer sirozuna bağlı komplikasyonlar kaçınılmazdır. Nörolojik Wilson'da disfaşi ve aspirasyon riski önem taşır. Ayrıca intihar eğilimi önemlidir. Wilson hastaları hepatit A ve B virüsleri için aşılanmalı, depresif olgulara selektif serotonin reuptake inhibitörleri önerilmelidir. Karaciğer transplantasyonu altta yatan hepatik defekti düzeltmekle birlikte, ağır ve fulminan WH ve dekompanse siroz gibi medikal tedaviye rezistan olgulara saklanmalıdır. Endikasyon dahilinde yapılacak karaciğer transplantasyonu yeni karaciğer sağ kalımı önemli ölçüde arttıracaktır.

7. Yurdaydin C, Demir K, Bozkaya H, et al. Mutation analysis in Turkish patients with Wilson disease. *Hepatology* 2003 (in press).
8. Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W, et al. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson disease. *Lancet* 2004 (in press)
9. Sternlieb I. Perspectives on Wilson's disease. *Hepatology* 1990; 12: 1234-9.
10. Aftab Ala; Michael L. Schilsky *Inherited Metabolic Liver Disease Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20(3): 198-207.
11. Brewer GJ, Askari FK. Wilson's disease: clinical management and therapy. *J Hepatol.* 2005;42 Suppl(1): S13-21. Epub 2004 Dec 18.
12. Askari FK, Greenson J, Dick RD, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVIII. Initial treatment of the hepatic decompensation presentation with trientine and zinc. *J Lab Clin Med* 2003; 142: 385-90.