

Uz. Dr. Özlem G. Aydın

Prof. Dr. Yeşim Öztürk

**Adı Soyadı** : G.I

**Yaş/ Cinsiyet:** 6 yaşında, Kız

**Yakınma:** Karaciğer fonksiyon testlerinde sınırda yükseklik

**Öykü:** Sağlıklı çocuk kontrolü sırasında bakılan karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanması ve daha önce annesinin Wilson hastalığı tanısı ile merkezimizde karaciğer transplantasyonu yapılması nedeni ile tarafımıza başvurmuş.

İlaç alımı, travma öyküsü yok.

**Özgeçmiş:**

**Prenatal:** Takipli gebelik, tarama testleri normal

**Natal:** Miad, NSVY ile doğum, Doğum ağırlığı: 3200g

**Postnatal:** Doğar doğmaz ağlamış. Oksijen ihtiyacı olmamış.

Yenidoğan sarılık öyküsü yok.

Aşıları yaşına uygun yapılmış.

Nöromotor gelişimi yaşına uygun.

Geçirdiği Hastalıklar: yok

**Soygeçmiş:**

Anne 26 yaşında, Akut karaciğer yetmezliği, Wilson sirozu nedeniyle 12 yaşında iken canlı vericiden karaciğer nakli olmuş. Baba 31 yaşında, sağlıklı. Anne-baba arasında akrabalık yok.

3.5 yaşında kız kardeşi sağ sağlıklı, 9 aylık erkek kardeşi sağ sağlıklı

**Fizik muayene:**

Vücut ağırlığı: 23kg (78p; 0.78 SDS)

Boy: 120 cm (81p; 0.9 SDS)

Genel durumu iyi, aktif, iletişim kuruyor. Sistem muayeneleri olağan.

yesimozturk

**Laboratuvar:**

Glukoz (mg/dL)	87
BUN (mg/dL)	11
Kreatinin (mg/dL)	0.3
LDH (U/L)	349
CK (U/L)	117
<b>ALT (U/L)</b>	<b>233</b>
<b>AST (U/L)</b>	<b>83</b>
<b>GGT (U/L)</b>	<b>69</b>
<b>ALP (U/L)</b>	<b>535</b>
T. Bilurubin (mg/dL)	0.3
D. Bilurubin (mg/dL)	0.07
Albumin (g/dL)	4,1
Ürik Asit (mg/dL)	3.4
Na (mmol/L)	136
K (mmol/L)	3,8
Cl (mmol/L)	103
Ca (mg/dL)	10.2
P (mg/dL)	5.7

WBC (10 <sup>3</sup> /uL)	9000
Hb (g/dL)	13.7
PLT (10 <sup>3</sup> /uL)	444000
CRP (mg/L)	0.2

PT (s)	11
APTT (s)	32
INR	0.97

TORCH, Hepatit, HIV ve EBV belirleyicileri: Olağan

Kan Seruloplazmin: 28 mg/dl Bakır:119 ug/dL

Tiroid fonksiyon testleri normal

Anti Doku Transglutaminaz Ig A, Anti Endomisyum IgA negatif ve Total Ig A: negatif

24 saatlik idrar bakır atılımı :200 mcg/24sa (>100 mcg/24sa) yüksek saptandı.

Serum Ig G, ANA, AMA, ASMA, Anti LKM negatif

Alfa1 Antitripsin, AFP testleri normal aralıkta saptandı.

Batın USG: Karaciğer normal boyutlarda, düzgün konturludur. Parankim ekojenitesi hafif granüler ve grade 1 steatoz lehine artmıştır. Safra kesesi duvar kalınlığı ve transvers çapı normaldir. İntra-ekstrahepatik safra yolları olağandır. Dalak normal boyutlarda, homojen olarak izlenmektedir.

Göz Muayenesi: Kayser-Fleischer halkası saptanmadı.

### **Bulgular:**

Annede Wilson Hastalığı nedeni ile karaciğer nakil öyküsü

Transaminaz yüksekliği

24 saatlik idrarda bakır atılımı artışı

Ultrasonografide karaciğerin granüler görünümü ve hepatosteatoz

### **Klinik Gidiş:**

Karaciğer ince iğne biyopsisinde mikroveziküler steatoz yanısıra çok sayıda hepatositte nükleer glikojenilizasyon saptandı, rodanin boyaması negatifti.

Kuru karaciğer dokusunda bakır konsantrasyonu 1783 mcg/g (>250 mcg/g) yüksek saptandı.

Genetik analizde; *c248del chr13:52549107, p.G710S (C2128 G>A) missense variant* mutasyonları saptandı.

Wilson hastalığı tanısı kondu. Oral D-penisilamin, çinko ve bakırdan kısıtlı diyet tedavileri düzenlendi.

Genetik pedigrinin incelendiğinde mutasyon bileşik heterozigot mutasyon (olarak tanımlandı).

Tüm birinci derecede yakınları Wilson Hastalığı için tarama programına alındı.

## **ANNE: EI.**

28 yaşında kadın hasta 2007 yılında (12 yaşındayken) sarılık ve akut karaciğer yetmezliği nedeniyle çocuk acil polikliniğimize başvurdu. Nörolojik semptomları yoktu. Karaciğer enzimleri, kolestaz enzimleri, bilirubinlerde , PT(protrombin zamanı), INR de artış , albüminde düşüklük saptandı. Ultrasonografide karaciğer parankimi heterojen, nodüler görünümde idi.

Akut fulminan hepatit, hepatik yetmezlik gelişen hastanın viral seroloji, tiroid fonksiyon testleri, Alfa1 Antitripsin, Alfa fetoprotein testleri normal saptandı. Ig G, otoimmün karaciğer paneli bakılan hastada ASMA pozitif idi. Seruloplazmin düzeyi 11 mg/dL (20-40 mg/dL) idi, gözde Kayser-Fleischer halkası yoktu. 24 saatlik idrar bakır atılımı : 130 mcg/24sa (>100 mcg/24sa) sınırdan yüksek saptandı.

Takiplerinde hepatik ensefalopati, asit gelişen olgu Wilson hastalığı tanısı aldı, destek tedavilerinin yanında D-penisilamin, çinko ve bakırdan kısıtlı diyet başlandı. Bir ay sonra annesinden karaciğer nakli yapıldı. Histolojik incelemede, belirgin kolanjiol proliferasyonu, kronik enflamasyon ve derin hücre içi kolestaz gözlemlendi, rodanin boyaması negatifti.

Hastaya ve ailesine o dönemde genetik inceleme yapılamadığı için ATP7B mutasyonları bakılmadı. Hastanın birinci derece akrabaları WH açısından seruloplazmin, bakır ve karaciğer bulguları açısından tetkik edildi, patolojik bulguya rastlanmadı. 18 yaşı geçtiğinde Gastroenteroloji kliniğine devri yapılan olgu halen takip edilmekte tacrolimus tedavisi almaktadır. Sonrasında olgunun akrabalık olmayan bir evlilik yaptığı, üç çocuğu olduğu ve aile taraması açısından hastaneye başvurmadığı öğrenildi.

yesimozturk

#### **KARDEŞ: SI**

Ailenin ikinci çocuğu 3.5 yaşında kız hasta WH aile taraması için başvurdu. Kilo boy gelişimi, fizik muayene bulguları normaldi. Bakılan ilk tetkiklerde transaminaz ve kolestaz enzimleri, bilirubin değerleri, albümin, PT, INR normal idi. Ultrasonografi bulguları normaldi. Seruloplazmin düzeyi 32 mg/dL (20-40 mg/dL) idi, Kayser-Fleischer halkası yoktu. 24 saatlik idrar bakır atılımı: 200 mcg/24sa (>100 mcg/24sa) yüksek saptandı.

Yapılan genetik incelemede *p.H1069Q (c.3207 C>A) missense variant*, *p.G710S (C2128 G>A) missense variant* mutasyonları saptandı. Aile pedigri ile değerlendirildiğinde bileşik heterozigot olarak tanımlandı. Hastaya presemptomatik WH tanısı konuldu, D-Penisilamin, çinko tedavileri başlandı.

#### **KARDEŞ: SI.**

Ailenin üçüncü çocuğu 9 aylık erkek hasta WH aile taraması için başvurdu. Kilo boy gelişimi, fizik muayene bulguları normaldi. Bakılan ilk tetkiklerde transaminaz ve kolestaz enzimleri, bilirubin değerleri, albümin, PT, INR normal idi. Ultrasonografi bulguları normaldi. Seruloplazmin düzeyi 25 mg/dL (20-40 mg/dL) idi.

Yapılan genetik incelemede *p.H1069Q (c.3207 C>A) missense variant* heterozigot mutasyon saptandı. Hasta 2 yaşında WH aısından tetkik edilmek üzere kontrole çağrıldı.

yesimozturk

## **BABA: II.**

32 yaş erkek olgu; eşi ve iki kız çocuğu WH tanısı alması ile yapılan ATP7B genetik analiz sonucunda c.2128G>A missense variant, c.3207C>A missense variant iki mutasyon saptandı.

Olgu WH açısından değerlendirilmek üzere Gastroenteroloji kliniğine yönlendirildi. Fizik muayenede olağandı. Bakılan ilk tetkiklerde transaminaz ve kolestaz enzimleri, bilirubin değerleri, albümin, PT, INR normal idi. Ultrasonografide grade 1 hepatosteatoz saptandı. Seruloplazmin düzeyi 18 mg/dL (20-40 mg/dL) idi, Kayser-Fleischer halkası yoktu. 24 saatlik idrar bakır atılımı :75mcg/24sa (>100 mcg/24sa) saptandı.

Yapılan genetik incelemede, *p.H1069Q (c.3207 C>A) missense variant, p.G710S (C2128 G>A) missense variant* mutasyonları saptandı.

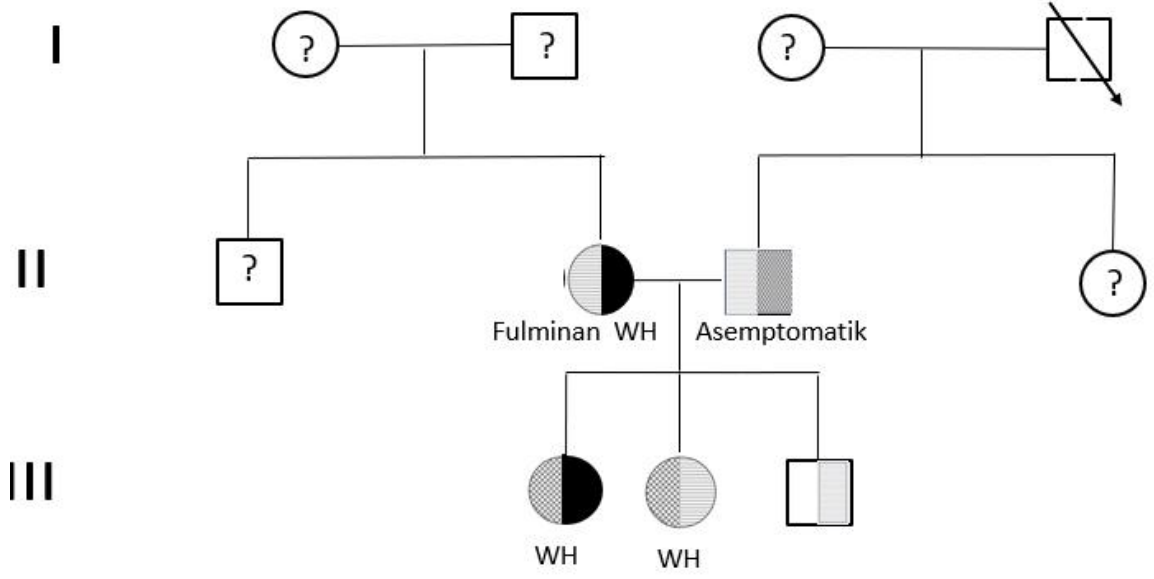
Klinik ve tetkikleri değerlendirildiğinde WH tanısı olası görünen hasta için Beyin MR, genetik mutasyonun bileşik heterozigot olma (anne ve babadan birer mutasyon alma) ihtimali açısından ebveynlerinde genetik inceleme istendi. Fakat aile belirtilen tetkikleri yaptırmadığı için Pedigri tanı için yetersiz kaldı.

Sonuç olarak; Ailesel WH olarak tanımlanan olguların genetik tarama ile tanı alabildikleri görülmekte olup presemptomatik, semptomatik WH için erken tanı ve tedavi şansı sağlanabildiğini görmekteyiz. Aynı çekirdek ailede şu an için üç kişinin WH tanısı aldı, diğer iki bireyde de tetkik ve tarama testleri devam etmektedir.

**Ailenin Ferenci Skorlaması'na göre ilk başvuruda klinik ve tetkik verileri**

	<b>vaka GI</b>	<b>Anne EI</b>	<b>Kardeş SI</b>	<b>Kardeş SI</b>	<b>Baba II</b>
Başvuru yaşı	6 yaş	12 yaş	3,5 yaş	7 aylık	32 yaş
Cinsiyet	Kız	Kız	Kız	Erkek	Erkek
Klinik	Sınırdaki Transaminaz yüksekliği	Akut fulminan hepatit, yetmezlik	Yok	Yok	Psikiyatrik bozukluk, Panik atak
Seruloplazmin (20-40 mg/dL)	28	11	32	25	18
24 saatlik idrar Cu (>100mcg/24s)	200	103	200	--	75
ALT (<50 U/L)	238	134	106	29	42
AST (<50 U/L)	87	349	78	53	26
Abdomen USG	Hepatomegali, karaciğer parankim heterojenitesi hafif heterojen, granüler görünümde	Karaciğer parankimi heterojen, mikronodüler görünümde	Normal	Normal	Grade 1hepatostea toz
Karaciğer Biyopsi	Karaciğer İnce İğne Biyopsi: Mikroveziküler steatoz, nükleer glikojenilizasyon. Rhodonin negatif	Karaciğer Rezeksiyon Biyopsi: Belirgin kolanjiol proliferasyonu Rhodonin negatif	--	--	--
Karaciğer Doku Cu (>250 mcg/g )	1783 mcg/g	--	--	--	--
ATP7B Genetik Mutasyon	<i>p.G710S,</i> <i>c248del</i>	<i>p.H1069Q</i> <i>c248del</i>	<i>p.H1069Q</i> <i>p.G710S</i>	<i>p.H1069Q</i>	<i>p.H1069Q</i> <i>p.G710S</i>
Ferenci skorlaması puan	5	5	5	1	2





### Olguların ATP7B gen mutasyonları, Genetik Pedigri

(WH Wilson Hastalığı, ? Genetik mutasyon bilinmiyor)

Anne Fulminan WH tanılı (karaciğer transplantasyonu yapılmış): *p.H1069Q (c.3207 C>A), c248del chr13:52549107*

Baba Asemptomatik: *p.H1069Q (c.3207 C>A), p.G710S (C2128 G>A)*

İlk çocuk WH tanılı: *p.G710S (C2128 G>A), c248del chr13:52549107*

İkinci çocuk: *p.G710S (C2128 G>A), p.H1069Q (c.3207 C>A)*

Üçüncü çocuk: *p.H1069Q (c.3207 C>A)*