

Wilson Hastalığı

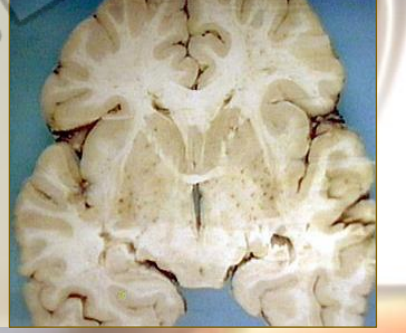
Prof. Dr. Yeşim ÖZTÜRK

Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Uzmanı

Çocuk Metabolizma Hastalıkları Uzmanı, İzmir

Wilson hastalığı

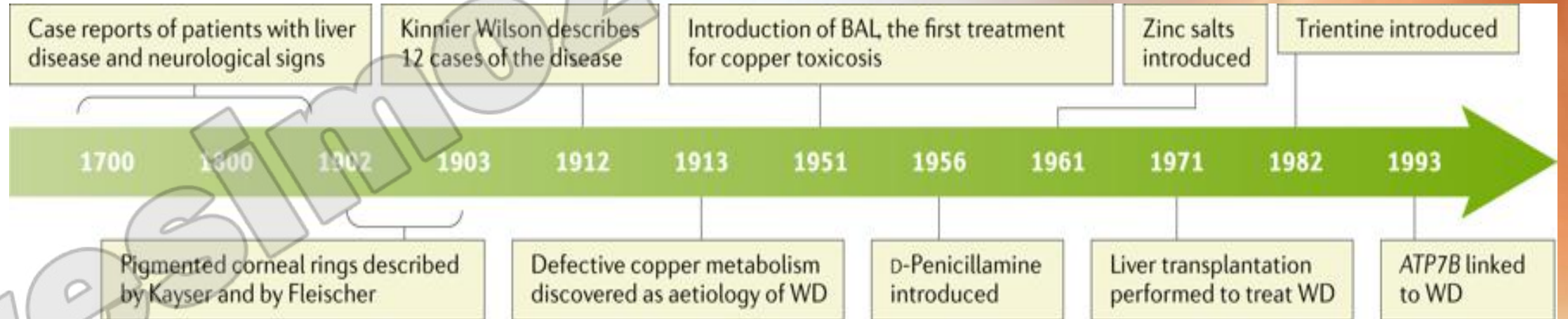
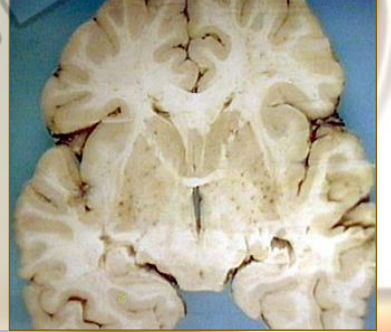
Hepatolentiküler dejenerasyon;
OMIM 277900



- Otozomal resesif geçişli bakır (Cu) metabolizması bozukluğu
- İnsidansı 1/30 000, gen frekansı ise 1/90-150

Wilson hastalığı

Hepatolentiküler dejenerasyon;
OMIM 277900

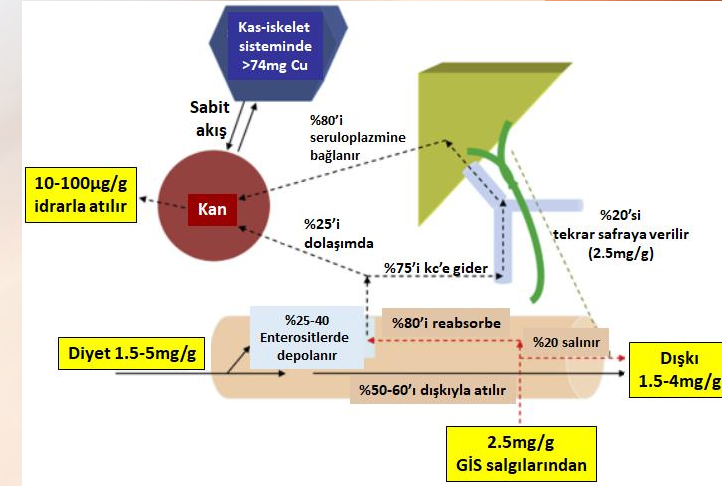


Bakır

- Vücutta birçok proteinin kofaktörü
- Günlük bakır ihtiyacı 1-2 mg, gereksinimden fazlası karaciğerden safra yolu ile atılmakta.
- Serbest Cu ileri derecede toksik, hücre içinde metallothioneinlere bağlanarak toksik olmayan formda bulunur.
- **ATP7B genindeki mutasyonlar sonucu:**
 - bakırın safrayla atılımında azalma
 - seruloplazmine bağlanmasında bozulma

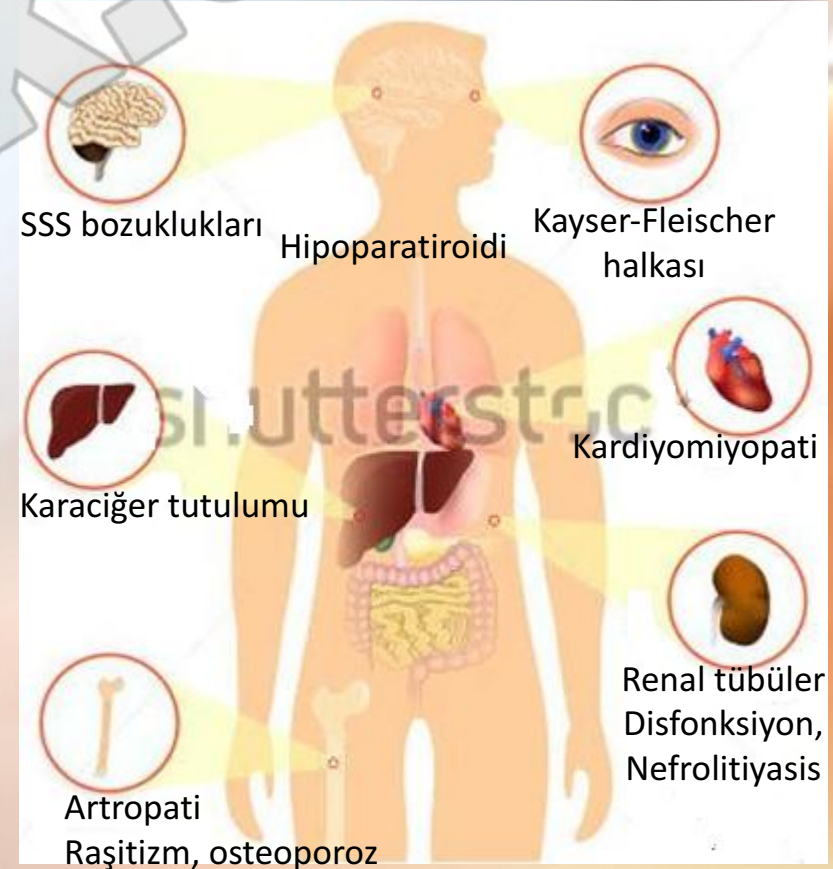
Seruloplazmin

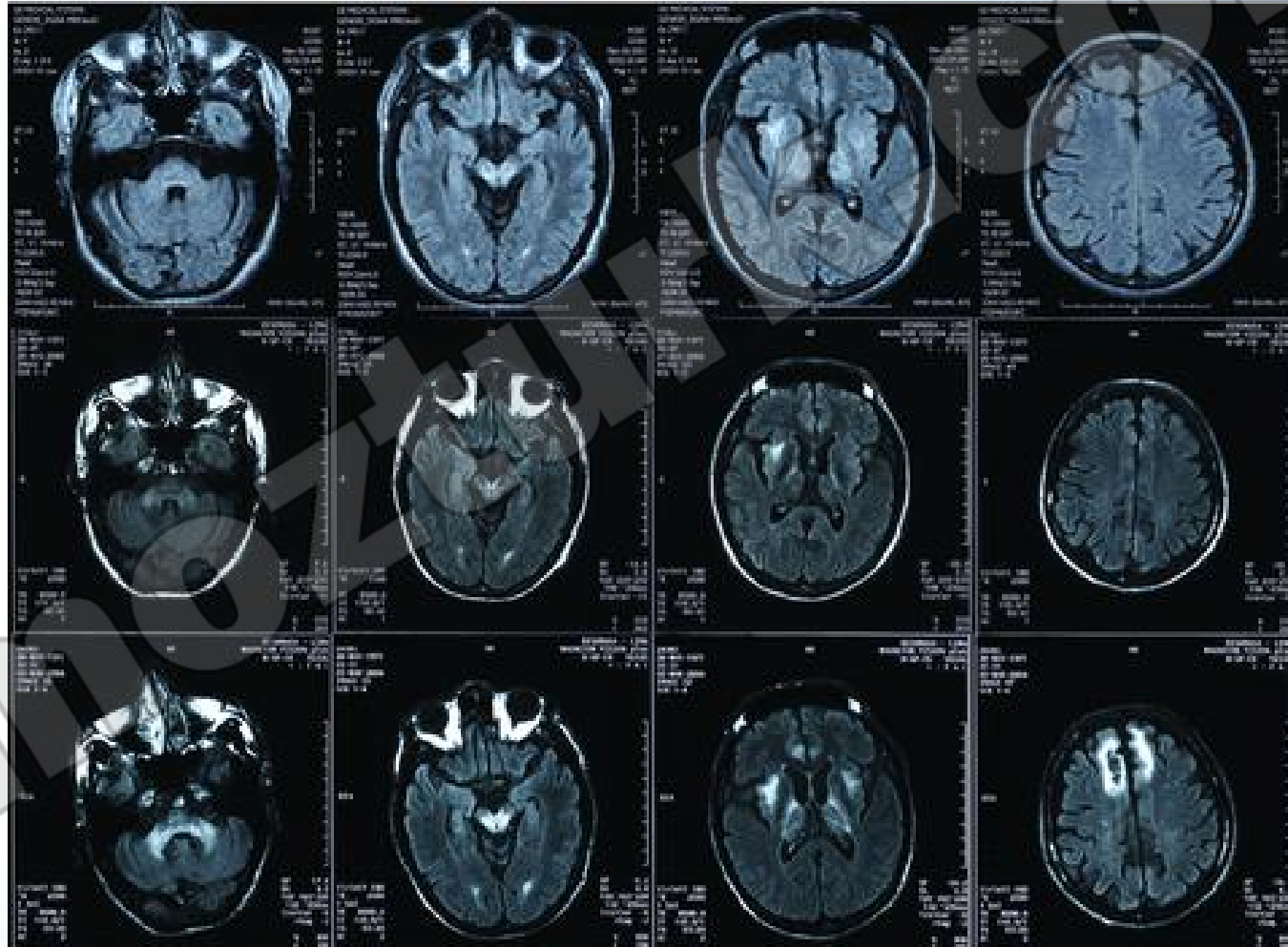
- Bakır taşıyıcı protein
- Dolaşımdaki bakırın %90'ını taşımaktadır.
- Seruloplazmin holoseruloplazmin (6 Cu atomu içeren) aposeruloplazmin (bakırsız seruloplazmin) şeklinde
- **Wilson hastalarında seruloplazmin düzeyi ↓**
 - holoseruloplazmin sentezinde azalma
 - aposeruloplazminin hızlı klerensi



Wilson hastalığı

- Önce karaciğer, zamanla beyin, göz, böbrek, kemik, kalp ve pankreasta ilerleyici Cu birikimi sonucu ortaya çıkan klinik bulgular
- Erken tanımlanıp tedavi edilmediğinde siroz ve kalıcı nörolojik hasar





Klinik

- Wilson hastalığının doğal seyri, bakırin hepatositlerde asemptomatik birikimi ile başlar. Klinik tablo çok değişkendir ve **herhangi bir yaşta** başlayabilir.
- Olguların **çoğu 5-35 yaş arasında** bulgu verir.
- Küçük yaşta, aile taraması veya bozuk karaciğer fonksiyon testlerinin araştırılması sırasında tanı alan hastalar çoğunlukla asemptomatiktir.

Klinik

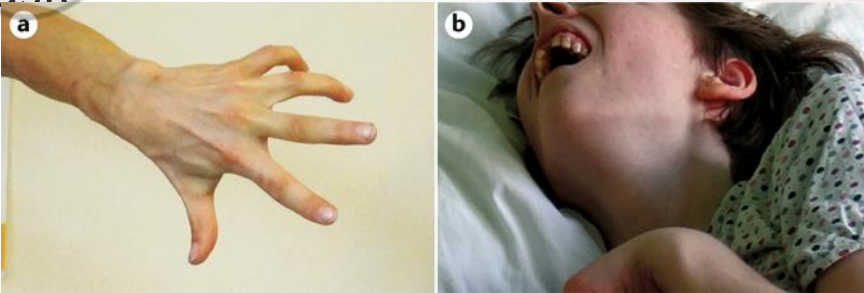
- Hastalık en sık hepatik ve nöropsikiyatrik tutulum bulgularıyla kendini gösterir.
- **<10 yaş altında hastaların %83'ü hepatik,**
- **>18 yaş hastaların % 74'ü nörolojik belirtilerle başvurur**

Klinik

Hepatik tutulum

(> 2 yaş)

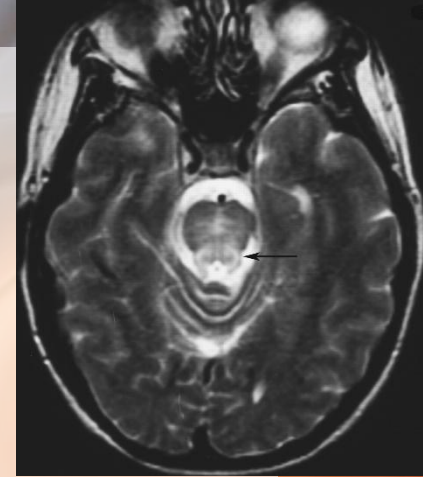
- Asemptomatik hipertransaminazemi
- Akut hepatit
- Hepatomegali
- Yağlı karaciğer
- Hemolizle birlikte akut kc yetm.
- Portal hipertansiyon: Özofageal varisler, splenomegali, trombositopeni
- Siroz, asit



Nörolojik tutulum

genellikle >15 yaş (7-9 yaş)

- Disartri
- Disfaji, artmış salya
- Ruh hali/davranış değişiklikleri (depresyon, huzursuzluk)
- Koordinasyon boz. (el yazısında bozulma)
- Okul performansında ↓
- Resting ve intention tremor
- Yürüyüşte bozulma, distoni, rijidite
- Maske yüz, risus sardonicus
- İnme-benzeri semptomlar



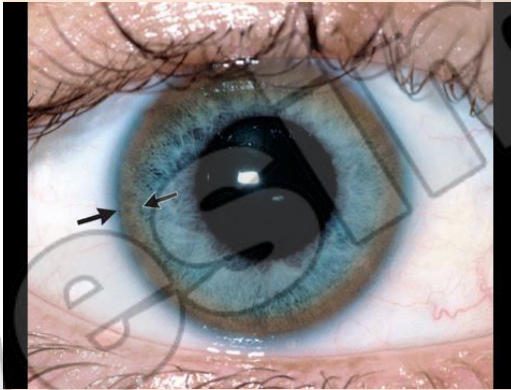
Klinik bulgular

Hepatik

Asemptomatik serum transaminaz yüksekliği
Akut hepatit
Hepatomegali
Yağlı karaciğer
Hemolizle birlikte olan akut karaciğer yetmezliği
Portal hipertansiyon: Ösefagus varisleri, splenomegali, trombositopeni
Asitle birlikte dekompanse siroz

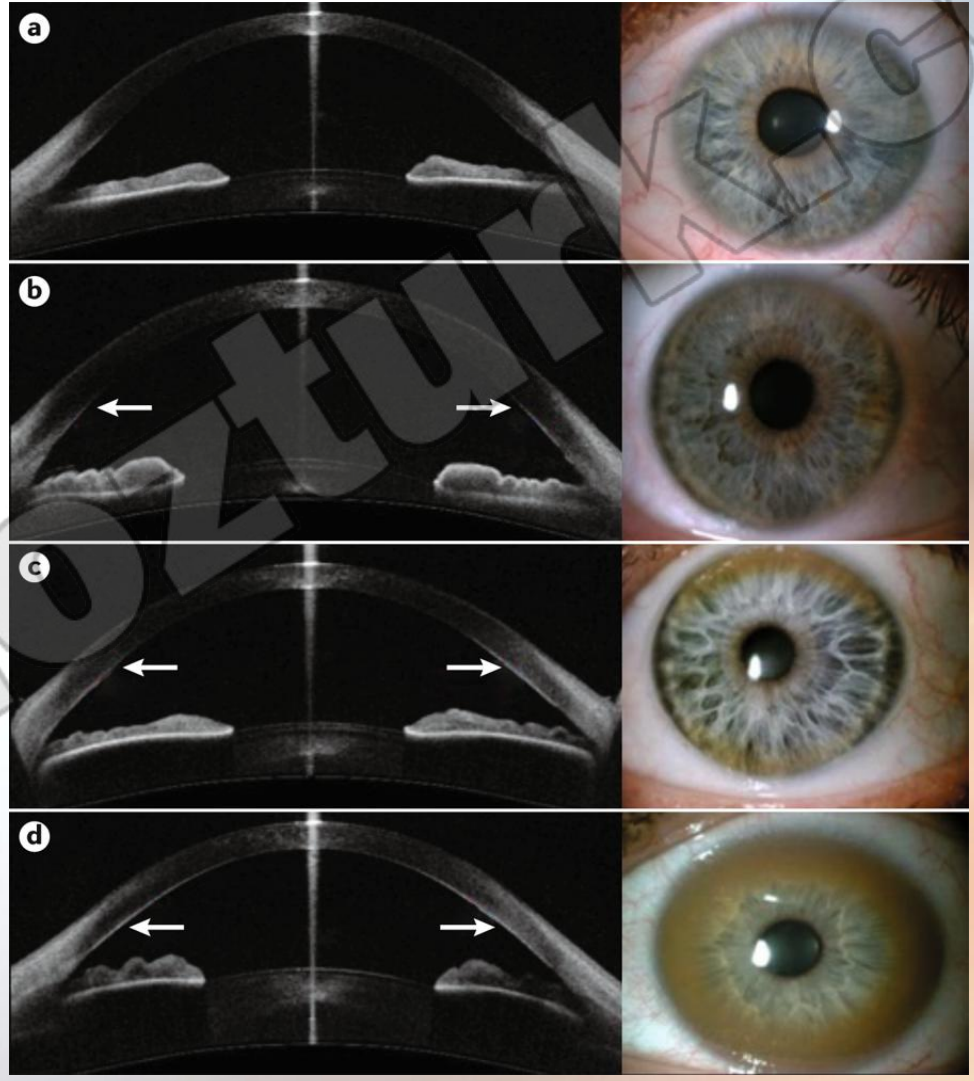
Nörolojik ve psikiyatrik

Dizartri
Disfaji, tükürük salınımında artış
Depresyon, sinirlilik de dâhil olmak üzere ruh/davranış değişiklikleri
Koordinasyon bozukluğu (Örneğin el yazısı bozulması)
Okul performansında düşme
Tremor
Yürümede bozukluk, distoni, rijidite
Maske benzeri yüz, Risus sardonicus,
İnme benzeri semptomlar



Oftalmik

Kayser-Fleischer halkası (>10yaş), sunflower katarakt



yesimozturk.com

yesimozturk.com

Klinik bulgular

Hematolojik

Akut/kronik hemolitik anemi (>7 yaş)

Renal

Renal tübüler disfonksiyon (Fanconi sendromu, tübüler asidoz, aminoasidüri)

Nefrolitiyazis

Nefrokalsinozis

Kardiyak

Kardiyomiyopati

Subklinik disfonksiyon

Aritmi

Endokrin

Hipoparatiroidizm

İskelet sistemi

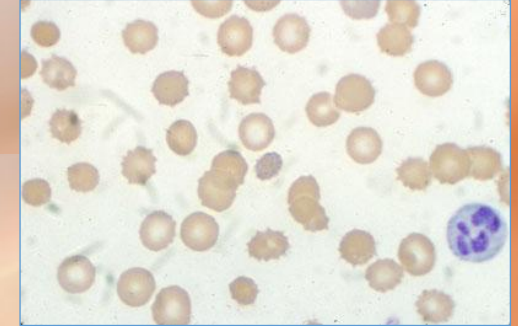
Rikets/osteopeni/osteoporoz

Artropati

Diğer

Pankreatit

Cilt lipomu



Tanı

- ✓ Açıklanamayan her tip karaciğer hastalığı veya transaminaz ↑
- ✓ Ailede erken başlayan nörolojik veya psikiyatrik hastalık öyküsü
- ✓ Ailede açıklanamayan karaciğer hastalığı öyküsü
- ✓ Karaciğer hastalığı ile birlikte nörolojik hastalık bulunması
- ✓ Karaciğer hastalığı ile birlikte diğer organ tutulumlarının olması
- ✓ Karaciğer biyopsisi veya ultrasonografide yağlı karaciğer bulguları

Akut Kc yetmezliği tablosunda:

Total bilirubin \uparrow ($>17.5\text{mg/dL}$)

+

Rölatif düşük transaminazlar ($100\text{--}500\text{ IU/L}$)

+

ALP \downarrow

+

ALP/Total bilirubin <1

Wilson düşündürür, ancak patognomonik değil.

Karaciğer fonksiyon testleri

- **Serum transaminazları genellikle ↑.**

Erken yaşlarda normal olabilir ve yükseklik hastalık şiddetini göstermez.

- **Total ve konjüge bilirübin, alkalen fosfataz, protombin zamanı ve INR** hastalık şiddetine göre değişiklik gösterir.

Bakır Metabolizması Testleri- Seruloplazmin

- Yenidoğanlarda ↓, yaşla artış gösterir.
- Seruloplazmin düzeyi en erken bir yaşında bakılmalı
- **Wilson hastalarının çoğunda serum seruloplazmin düzeyi 20 mg/dl ↓**
- <5 mg/dl ise kuvvetle Wilson hastalığını düşündürür.
- Hastaların % 5-30'unda seruloplazmin düzeyi normaldir.

Seruloplazmin düzeyinin düşük bulunduğu durumlar

- Karaciğer yetmezliği
- Kalıtsal aseruloplazminemi
- Heterozigot taşıyıcılar
- Malnütrisyon
- Nefrotik sendrom
- Protein kaybettiren enteropati
- Menkes hastalığı
- Glikozilasyon defektleri

Total serum bakır düzeyi

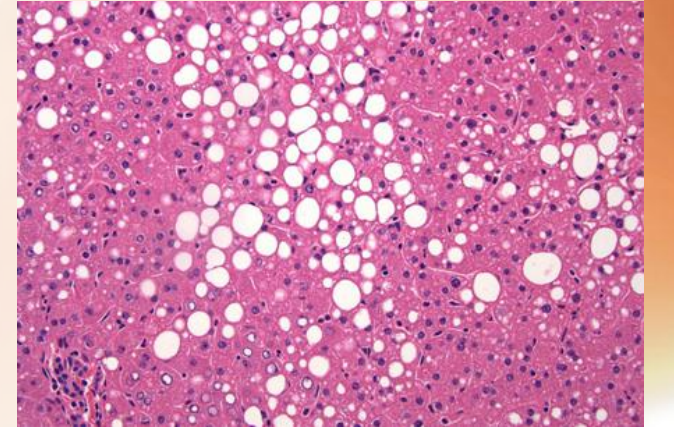
- Total serum bakır Wilson hastalığında tanı koymak için değerli değil ancak izlemde önemli (Cu depleasyonu)
- Total serum bakır düzeyi Wilson'da düşük bulunabilir.
- Karaciğer yetmezliği olan Wilson hastalarında serum bakır düzeyinde belirgin bir artış gözlenebilir.

İdrarda Cu atılımı

- Hafif karaciğer hastalığı veya asemptomatik Wilson hastalarında idrar bakır düzeyi genellikle normal
- 24 saatlik idrarda bakır düzeyi:
Erişkinde $>100 \mu\text{g}$ = Wilson Hastalığı
Çocuklarda ise $>40 \mu\text{g}$ ($>0,65 \mu\text{mol}$) = Wilson Hastalığı
- Taşıyıcılarda, otoimmün hepatitte yüksek bulunabilir. Bu gibi durumlarda D-penisilamin yükleme testi yapılmalı

Karaciğer biyopsisi

- Klinik bulgular ve noninvaziv testler yeterli değilse veya diğer karaciğer patolojileri şüphesi varsa yapılmalı.
- Tek başına karaciğer biyopsisi Wilson hastalığı tanısı için yeterli değildir.
- Karaciğer biyopsisinde bulgular:
 - Makro-mikro veziküler yağlanma
 - Otoimmün hepatiti taklit eden bulgular
 - Mallory-hyaline glikojen içeren vakuoller
 - Interportal köprüleşme fibrozisi
 - Siroz (genellikle makronodüler)



Karaciğer biyopsisi

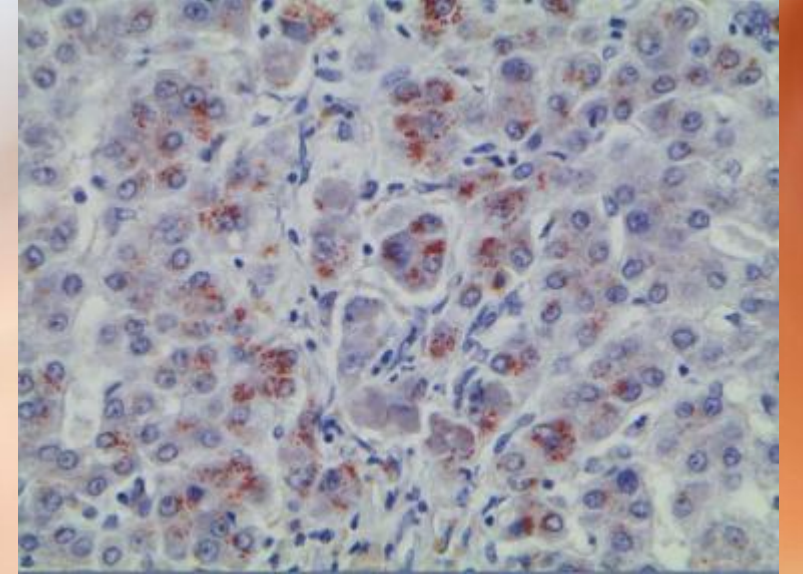
Akut karaciğer yetmezliğinde;

Siroz zemininde belirgin **hepatosellüler dejenerasyon** ve **parankimal kollaps**

Akut zedelenmede **hepatositlerde apoptoz +**

Dokuda bakır birikimi Rodanin, orsein, rubeanik asit boyamaları ile lizozomal Cu kompleksleri boyanarak gösterilebilir.

*** Tüm kolestatik karaciğer hastalıklarında karaciğerde bakır birikimi olabileceği unutulmamalıdır.**



Karaciğer dokusunda kuru ağırlıkta Cu ölçümü

- Mutlaka yapılmalı
- Non-kolestatik hastada;

Cu miktarı $>250 \mu\text{g/g}$ =Wilson hastalığı için patogonomik

- Karaciğerdeki bakır dağılımının homojen olmaması nedeni ile Wilson hastalarının %20'sinden fazlasında karaciğerdeki bakır miktarı düşük bulunabilir. Bakır miktarı nodülden nodüle de farklılık gösterebilir.
- Örnek büyüklüğü önemli !

Genetik İncelemeler

- ATP7B genindeki 13q.14.3 lokusunda Wilson Hastalığı'ndan sorumlu >500 mutasyon

H1069Q, Met645Arg, c-441 427del15, 229insC, Arg778Leu, Asp1279Ser, Arg778Leu

- Moleküler genetik testler
- Yeni nesil dizi analizi ile %95 olguda her iki mutant allel gösterilebilir.
- İndeks vakada mutasyon saptanması presemptomatik aile bireylerinin tanımlanmasında kolaylık sağlamaktadır.

Wilson hastalığı tanısında kullanılan testler

Test	Tanısal değer	Yalancı pozitiflik	Yalancı negatiflik
Serum seruloplazmin	<20 mg/dl	Hipoproteinemi durumları Akut karaciğer yetmezliği Aseruloplazminemi Taşıyıcılar Menkes sendromu Yenidoğanlar	Akut inflamasyon Malignite Gebelik, Östrojen alımı
24 saatlik idrarda Cu	>100 µg	Otoimmün hepatit Kolestatik karaciğer hastalıkları Primer sklerozan kolanjit Nefrotik sendrom Akut karaciğer yetmezliği Kontaminasyon	Uygun olmayan toplama

Wilson hastalığı tanısında kullanılan testler

Karaciğer Cu miktarı	>250µg/g kuru ağı.	Kolestatik karaciğer hastalığı Primer biliyer siroz Primer sklerozan kolanjit Karaciğer tümörleri Yenidoğanlar	Tedavi altında Wilson hast.
Kayser-Fleischer halkası	Pozitif	Kolestatik karaciğer hastalığı Primer biliyer siroz Neonatal kolestaz	Erken dönem Wilson hast.
Mutasyon analizi	Pozitif	Laboratuvar hatası	Tanımlanamayan mutasyon

Puanlama sistemi

“Ferenci skoru”

2001

biyokimyasal parametreler + moleküler tanı

Duyarlılığı %98, özgünlüğü %96,59

Ferenci Skor sistemi

Skor	-1	0	1	2	4
Kayser-Fleischer Halkası		yok		var	
Wilson ile uyumlu nöropsikiatrik semptomlar ya da tipik beyin MR bulguları		yok		var	
Coombs (-) hemolitik anemi + yüksek serum Cu		yok	var		
İdrarda Cu (akut hepatit yoksa)		Normal	1-2xNÜS*	>2 x NÜS*, ya da normal ancak 2x0,5 g penisilamin yükleme testinden bir gün sonra >5 x NÜS*	
Karaciğerde doku Cu düzeyi	Normal		<5xNÜS* <250µg/g	>5 X NÜS* >250 µg/g	
Rhodanine+ hepatositler (kc doku Cu ölçülemediğinde)		yok	var		
Serum seruloplazmin (nefelometrik yöntem)		>0.2g/L	0.1-0.2g/L	< 0,1 g/l	
Hastalığa yol açan mutasyon saptanması		yok	Bir kromozom		iki kromozom

Wilson hastalığı tanı skorunun değerlendirilmesi

0-1: Olası değil

2-3: Olası

≥4 : Büyük olasılıkla

Diğer testler

Zor ve erken başlangıçlı olgularda kesin tanı koymak için kullanılan testler;

- Serumda değiştirilebilir bakır miktarı
- Seruloplazmine bağlı işaretlenmiş bakırın ölçümü
- Rölatif değiştirilebilir bakır oranı
- Nöropsikiyatrik tutulum için testler

Aile taraması

- Erken tanı açısından çok önemli ve mutlaka yapılmalı
- 1-2 yaşta yapılmalı
- Yenidoğan veya toplum taraması önerilmemektedir.

Wilson hastalığında Aile taraması

- Fizik inceleme
- Serum seruloplazmin seviyesi
- Karaciğer fonksiyon testleri
- 24 saatlik idrarda Cu seviyesi (asemptomatik hastalarda normal olabilir)
- İndeks vakada mutasyon biliniyorsa ATP7B için moleküler test primer tarama olabilir ve daha güvenilirdir.

Wilson hastalığında tedavi

yesimozturk.com

Wilson hastalığında tedavi

- **Tedavinin temeli:** Şelasyon tedavisi ile (*D-penisilamin, trientin*) idrarla bakır atılımını artırmak veya çinko tuzları ile bağırsaktan bakır emilimini engellemek
- **Asemptomatikler de dahil tüm hastalar tedavi edilmeli**
 - Bakırdan kısıtlı diyet (<1 mg/gün)
 - D-penisillamin
 - Çinko (idame tedavisinde tercih edilir)
 - Trientine
 - Amonyum tetrahidro molibdat
 - BAL
- **Tedaviye hemen başlanmalı**
- Hastalığın tipi ve organ tutulumunun şiddetine göre planlanmalı

Tedavide amaç

- Fizik inceleme bulgularının, karaciğer enzimlerinin ve sentetik fonksiyonların normale dönmesi
- **Serum Cu düzeyi 10-15 μ g/dl** arasında tutulmalı (sistemik Cu depleksiyonuna izin verilmemeli)
- 4-6 ay içinde **24 saatlik idrarda bakır atılımı <500 μ g/gün** olmalı

Wilson Hastalığında Tedavi

- Sinerjik etki nedeniyle **inko ve doku Őelatörleri birlikte** verilebilir.
- Hastalar tedavi ile asemptomatik olduklarında **düşük doz Şelatör veya çinko ile idame tedavisine** geçilebilir.
- Akut karaciğer yetmezliği ve son evre kr. karaciğer yetmezliğinde karaciğer transplantasyonu gerekir.

D penisilamin

- Hepatik endojen metallothionein yapımını artırarak, idrarla bakır atılımını arttırmaktadır.
- Ensefalopatinin eşlik etmediği akut karaciğer yetmezliği de dâhil tüm semptomatik karaciğer hastalarında
- Doz: 20 mg/kg/gün; 2-3 doza bölünerek
- Yemeklerden 1-2 saat önce aç karnına alınması
- Piridoksin eksikliği? piridoksin desteği (25 mg/gün)

D penisilamin

- Olguların **%10-50'sinde** nörolojik bulguları kötüleştirir-düşük dozla başlayıp artırılması gerekli
- Semptomatik karaciğer hastalarında 2-6 ayda sentetik fonksiyonlarda ve klinik bulgularda düzelme başlar, tam düzelme bir yılda gerçekleşir.
- Karaciğer fonksiyonları normale döndüğünde idame doza (10-15 mg/gün) geçilir.
- Tedavi kesildiğinde ise 1-2 ay içinde dekompanzasyon görülür.

D penisilamin

- **Erken sensitivite belirtileri** 1-3 hafta içinde gelişir:
 - Ateş
 - Cilt döküntüleri
 - Nötropeni, trombositopeni
 - Lenfadenopati
 - Proteinüri
- **Geç yan etkiler** ise ilaç kullanımı sırasında herhangi bir zaman diliminde:
 - Lupus benzeri semptomlar
 - Proteinüri, hematüri
 - Trombositopeni, kemik iliği toksisitesi
 - Elastosis perforans serpinginosa, kutis laksa, pemfigus ve aftöz stomatit

D penisilamin

- D-penisilamin ile izlem sırasında ANA titresinde artışlar bildirilmekle beraber otoimmün hastalığa yatkınlık gösterilmemiştir.
- Yan etkiler gözleendiğinde tedavi kesilip diğer ilaçlara geçilmelidir.
- D-penisilamin ile uzun süreli tedavi sırasında nötropeni, sideroblastik anemi ile kendini gösteren Cu eksikliği görülebilir.

Trientine (trietilen tetramin hidroklorür)

- Metalloitiyonein'yi uyararak bağırsak Cu emilimini azaltır dokudan şelasyon yaparak idrarla Cu atılımını arttırır.
- Alerjik reaksiyonlar ve yan etkiler D-penisilamin ile karşılaştırıldığında oldukça az.
- Lupus nefriti ve sideroblastik anemi bildirilmiş
- Birinci basamak tedavi olarak kullanılmaya başlanılmıştır.

Trientine (trietilen tetramin hidroklorür)

- Nörolojik semptomların kötüleşeceği öngörülen Wilson hastalarında D-penisilamin yerine tercih edilmektedir. Nadir de olsa trientine ile de nörolojik bozulma bildirilmiştir.
- Trientine hastalık başlangıcında ya da penisilamine intoleran hastalarda kullanıldığında etkili bir tedavidir. D-penisilamine bağlı oluşmuş yan etkiler trientine geçildikten sonra kaybolur ve tekrar ortaya çıkmaz.

Trientine (trietilen tetramin hidroklorür)

- Doz: 20 mg/kg/gün; 2-3 bölünmüş dozda ve aç karnına
- Demiri bağlar ve birlikte demir verildiğinde oluşan kompleksler toksiktir, bu açıdan dikkatli olunmalıdır.
- Gün ışığından ve sıcaklıktan etkilendiğinden, ilacın buzdolabında saklanması ve soğuk zincire uygun taşınması gerekir.
- Yaralanmalar ve cerrahi girişimler sırasında şelatör ilaç dozları azaltılmalıdır.

Çinko

- Enterositdeki metallothionein sentezini artırarak bakırın daha fazla bağlanmasını sağlayıp gastrointestinal sistemden portal sisteme geçişini engeller.
- **Asemptomatik hastalarda veya şelatör tedavi sonrası, idame tedavi olarak** kullanılır
- **Semptomatik hastalarda birinci basamak tedavi olarak kullanımı önerilmez.**
 - Çinko sülfat,
 - çinko glukonat,
 - çinko asetat gibi farklı çinko formları kullanılmaktadır.

Çinko

- Yemeklerden önce aç karnına
- **Doz:**
 - >16 yaş ve vücut ağırlığı > 50 kg ise 150 mg/gün üç dozda
 - 6-16 yaş ve vücut ağırlığı <50 kg ise 75mg/gün üç dozda
 - <6 yaş ise 50 mg/gün iki dozda
- **Yan etkiler:**
 - Dispeptik yakınmalar (Çinko sülfat)
 - Demir eksikliği anemisi,
 - Kan amilaz ve lipitlerinde yükselme

Destekleyici tedaviler

- **Bakırdan kısıtlı diyet:** <1 mg Cu/gün
 - Yüksek bakır içeren gıdalar (mantar, çikolata, kakao, karaciğer, kuruyemiş, deniz ürünleri, vb.) kısıtlanır
 - Hastalık stabilize olduktan sonra diyetle esneklik olmalı
- **Antioksidan tedavi:** E vitamini
- **Hepatit A ve B aşılarının** tamamlanması
- Siroz ve portal hipertansiyonlu olgularda komplikasyonların tedavisi

Karaciğer transplantasyonu

- Akut karaciğer yetmezliği ve son evre karaciğer hastalığı geliştiğinde
- Transplantasyon sonrası prognoz oldukça iyidir.
- Ancak elektif Tx değilse, nakil öncesi böbrek yetmezliği varsa prognoz kötüdür.

King's Wilson Indeks

Skor	Bilirubin (mg/dL)	INR	AST	Lokosit ($10^9/l$)	Albumin (g/L)
0	0-5.8	0-1.29	0-100	0-6.7	>45
1	5.9-8.7	1.3-1.6	101-150	6.8-8.3	34-44
2	8.8-11.7	1.7-1.9	151-200	8.4-10.3	25-33
3	11.75-17.5	2.0-2.4	201-300	10.4-15.3	21-24
4	>17.5	>2.5	>300	>15.3	0-20

İzlem

- Tedavinin **etkinliği**,
- Tedaviye **uyum**,
- Tedavinin **yan etkileri** değerlendirilir.
- Hastalığın **şiddetine göre izlem sıklığı** ayarlanır

Başlangıçta 1-3 ayda bir, ilaca uyumun ve remisyonun sağlandığı dönemden itibaren de 3-6 ayda bir izlem uygundur.

İzlem

- Şelasyon tedavisi altında **idame tedavi sırasında, idrarda bakır atılımı 200-500 µg/24 saat** arasında olmalı
- Çinko tedavisi sırasında idrarda bakır atılımı azalır (başlangıçta <100 µg/24 saat, daha sonra 30-75 µg/24 saat olmalı)
- **Serum bakır düzeyi 10-15µg/dl arasında tutulmalı**
sistemik Cu depleksiyonuna izin verilmemeli

İzlem

- Yarık lamba ile tespit edilen **Kayser-Fleischer halkasının** yılda bir izlenmesi gerekir. KF halkasının devam etmesi tedaviye uyumun iyi olmadığını gösterir.
- İlaç yan etkilerini açısından:
 - **tam kan sayımı** (anemi, nütropeni),
 - **idrар analizi** (proteinüri) yapılmalıdır.
- Tedaviye uyumsuz hastalarda **beyin MRI** tetkiki nörolojik tutulum açısından gereklidir.

Teşekkür ederim.

yesimodturk.com