



## Wilson Hastalığının Nadir Bir Komplikasyonu: Hepatoselüler Karsinom

### A Rare Complication of Wilson's Disease: Hepatocellular Carcinoma

Laleş YANIK GÖKTÜRK<sup>1\*</sup> , Çiğdem BUDAK ECE<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Geliş Tarihi (Received): 19.08.2022

Kabul Tarihi (Accepted): 13.10.2022

Yayın Tarihi (Published): 30.12.2022

#### Öz

Bakır metabolizma bozukluğu olan Wilson hastalığı, klinik spektrumu oldukça geniştir. Birikim yaptığı organa spesifik bulgu vermektedir. Bu hastalar gastroenteroloji polikliniğinde asemptomatik transaminaz yüksekliği ile başvurabileceği gibi, ileri komplikasyonlardan olan siroz ve hepatoselüler karsinom şeklinde de prezente olabilmektedir. Olgu sunumunda siroz nedeniyle takipli olan Wilson hastasının rutin takiplerinde AFP (alfa-feto protein) yüksekliği olması nedeniyle ileri araştırmalar sonucunda HCC (hepatoselüler karsinom) tanısı alan hastayı sunmaktayız.

**Anahtar Kelimeler:** Wilson, Hepatoselüler Karsinom, Siroz

#### &

#### Abstract

Wilson's disease, which is a disorder of copper metabolism, its clinical spectrum is quite wide. It gives specific findings to the organ it accumulates. These patients may present with asymptomatic transaminase elevation in the gastroenterology outpatient clinic, as well as cirrhosis and hepatocellular carcinoma, which are advanced complications. In the case report, we present a patient who was diagnosed with HCC (hepatocellular carcinoma) as a result of advanced research due to the high AFP (alpha-feto protein) during routine follow-up of a Wilson patient who was being followed up due to cirrhosis.

**Keywords:** Wilson, Hepatocellular Carcinoma, Cirrhosis

**Atıf/Cite as:** Yanık Göktürk L. , Budak Ece Ç. Wilson Hastalığının Nadir Bir Komplikasyonu: Hepatoselüler Karsinom. Abant Med J. 2022; 11(3): 328-331, doi:10.47493/abantmedj.1160858

**Copyright** © Published by Bolu Abant İzzet Baysal University, Since 2022 – Bolu

\*Sorumlu Yazar (Corresponding Author): Laleş Yanık Göktürk e-mail: lales\_yanik@hotmail.com

## Giriş

Otozomal resesif geçişli olan Wilson hastalığında, bakır taşıyıcı protein ATP7B geninin mutasyona uğraması ile sitozolden bakır atılımında bozulma meydana gelmektedir. Bu proteinde oluşan mutasyon nedeniyle bakırın sitozolden golgi aygıtına taşınmasında problem olmakta, sitozolde biriken ve safraya ekskresyonu yapılamayan bakır kan dolaşımına katılır, daha sonra da vücuttan idrar yoluyla atılımı gerçekleşir (1,2). Wilson hastalığı ile ilgili 800'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (3). Dünya Sağlık Örgütü, Wilson hastalığının genel toplum prevalansının 1/10.000 ile 1/30.000 olduğunu düşünmektedir (4).

Esas olarak semptomlar bakırın birikim yaptığı organa spesifik semptomlar şeklindedir. Örneğin korneada Kayser-Fleischer halkaları, sarılık, transaminaz yükseklikleri, dizartri, endokrin bozukluklar, aritmi, titreme ve halsizlik semptom ve bulguları ortaya çıkmaktadır. Karaciğer belirtileri asemptomatik hastalıktan fulminan hepatik yetmezlik spektrumuna kadar geniş aralıkta arasında olabilmektedir. Genel olarak önce hepatik sistem belirtileri daha sonra nörolojik belirtiler olmaktadır. Nörolojik olarak ekstrapiramidal sistem ve bulber tutulum sık olmaktadır. En erken bulgu dizartridir (5). Karakteristik olarak düşük alkalin fosfataz düzeyi, hipourisemi, coombs negatif hemolitik anemi varlığında Wilson hastalığından şüphelenmemiz gerekmektedir (6).

Wilson hastalığında hepatoselüler karsinom gelişimi bakırın anti-oksidan özellikli olması nedeniyle nadir görülmektedir. Birleşik Krallık ve İsveç'te teşhis edilen 363 Wilson hastasının retrospektif analizinde, 10-29 yıllık takipli hastaların %4,2-5,3'ünün HCC veya kolanjiokarsinom geliştirdiğini ve 39 yıllık takipte de bu oranının %15 olduğu tespit edilmiş olup, yaşla beraber hepatik malignite riski arttığından yıllık abdominal ultrason taraması önerilmektedir (7).

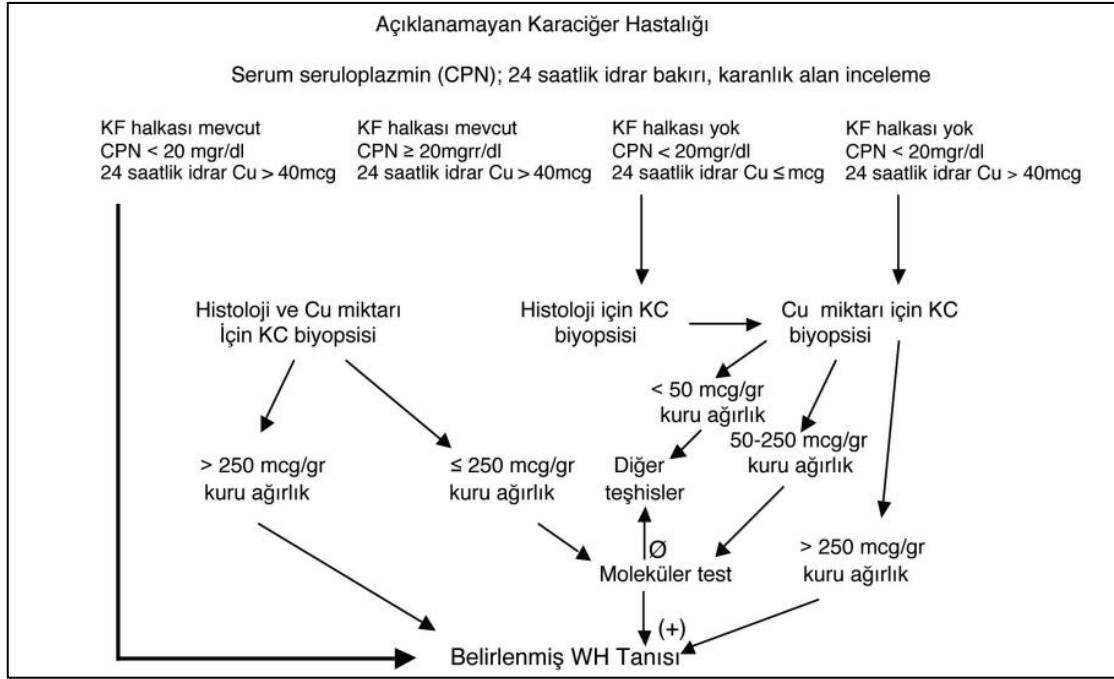
## Olgu

43 yaşında erkek hasta 2002 yılda dizartri, kayser-fleischer halkası, transaminaz yüksekliği, nörolojik belirtiler nedeniyle araştırılan hastaya Wilson tanısı konulmuştur. Üniversitemizde 2012 den beri Wilson hastalığına bağlı siroz nedeniyle takip edilmektedir. Hasta o tarihten beri d-penisilamin, pirasetam, çinko tedavisi düzenli kullandığını belirtmekteydi. Hastanın dizartrisi devam etmektedir. Özefagusta evre 2 varisleri, trombositopeni, AST ve ALT değerleri normal aralıkta ancak AST>ALT idi, GGT değeri 80 U/L idi. Hastanın 1 yıl önceki poliklinik kontrolünde siroz kliniğine ait bulgular dışında patolojik bulgu olmayıp, AFP değerleri normal aralıkta ve abdominal ultrasonda kitle mevcut değildi. Poliklinik başvurusu sırasında AFP değeri 2179 IU/ml (normal aralık 0,5-5,5 IU/ml) çıkması üzerine test tekrarlandı, yeni değeri 2946 IU/ml idi. Yapılan hepatobiliyer ultrasonda karaciğer sağ lob anteriorunda 28 mm boyutunda ekojen görünümlü lezyon olması nedeniyle hepatoselüler karsinom (HCC) açısından dinamik abdomen tomografi çekilmesi planlandı.

Abdominal BT sonucunda karaciğer parankim kaba granüler, konturları irregüler, karaciğer segment 6-7 bileşke düzeyinde aksiyal boyutları 23x20 mm olarak ölçülen arteriyel fazlarda yoğun heterojen kontrastlanan portal ve geç fazlarda wash-out gösteren kitle (HCC?) olarak yorumlandı. Hasta girişimsel radyoloji ile beraber değerlendirildi. Hastanın Child-Pugh skoru sınıf A' idi. Hastaya perkütan tümör ablasyon tedavisi yapıldı. Takiplerde AFP değeri tedrici olarak düştü. Hasta takip ve tedavilerine devam etmektedir.

## Tartışma

Wilson hastalığı ATP7B mutasyonu nedeniyle bakırın safraya atılımında bozulma olmasıyla ortaya çıkan bakır birikim hastalığıdır. Karaciğerde aşırı bakır birikimi serbest radikal oluşumu, mitokondriyal hasara neden olarak hepatosit nekrozuna neden olabilmektedir. Bu reaksiyonlar karaciğerde inflamasyon, fibroze neden olarak siroz oluşumuna neden olmaktadır (8). Şekil 1 de açıklanmayan karaciğer hastalığı olan bir hastaya Wilson açısından tanusal yaklaşımı göstermektedir.



Şekil 1: Wilson Hastalığına tanısal yaklaşım(8)

#### Wilson hastalığı tanısında Stiernlieb's kriterleri:

- 1) Kayser-Fleischer halkası,
- 2) Tipik nörolojik semptomlar,
- 3) Düşük serüloplazmin düzeyi (250 µgr/gün kuru ekstre).

Kriterlerden 2 veya daha fazlası tanı koydurucudur (9).

Hepatositlerde bakır birikimine bağlı asemptomatik aminotransferaz yüksekliğiyle beraber, akut hepatit, fulminan yetmezlik, hepatoselüler karsinom, intrahepatik kolanjiokarsinom gibi hastalıklara neden olabilmektedir.

Olgumuzda 20'li yaşlarda kompanse karaciğer siroz etyolojisi araştırılırken tanı konulan Wilson tanılı hastada, poliklinik taramaları sırasında AFP yüksekliğinden şüphelenilerek yapılan batın ultrasonografisinde kitlesel lezyon tespitiyle HCC tanısı alan olguyu sunduk.

Wilson hastalığının hepatik malignitelere yol açması diğer kronik karaciğer hastalıkları ile karşılaştırılmayacak kadar düşüktür, Pfeiffenberger ve arkadaşlarının çalışmasına göre bu oran yaş ilerledikçe artmakta olup genel prevalansı %1.2 düzeyindedir (10). Bu genetik hastalığın ileri bir yaşta teşhisi, uzun süredir tedavi edilmemiş Wilson hastalığının hepatoselüler karsinom için bir risk faktörü temsil edebileceğini düşündürmektedir (10). Bu nedenle Wilson hastalarında fibrozis evresinin belirlenmesi ve sirozlu hastaların sürveyans programına alınmasının hepatik malignitelerin daha erken teşhis edilmesine olanak sağlayabilmektedir (10).

Meer ve arkadaşlarının 130 wilson tanılı hasta ile yapılan 15 yıllık takiplerde; HCC'nin yıllık insidansı %0,09 ve sirotik hastalarda %0,14 olarak tespit etmişlerdir (11).

Hastalarda aşırı bakır birikimine bağlı kronik enflamasyonun siroza yol açtığı, sirozlu Wilson hastalarında süregelen rejenerasyon / dejenerasyon sürecinin onkojen potansiyele neden olarak HCC gelişmesine neden olduğu düşünülmektedir (9,10,11). Xu ve arkadaşlarını yaptığı çalışmaya göre genellikle HCC vakaları siroz tanılı Wilson hastaları olduğunu belirtmişlerdir (15).

HCC tanılı Wilson hastalarında özel bir tedavi şeması olmayıp, standart HCC protokollerinde Barselona Kliniği Karaciğer Kanseri (BCLC) evrelemesi yapıp tedavi kararı verilmiştir.

Wilson hastalığı zemininde HCC gelişimi nadir görülmeyle beraber Wilson hastalarının rutin takiplerinde HCC taraması yapılması, HCC açısından dikkatli olunması gerektiğini vurgulamak istedik. Ayrıca özellikle Wilson hastalığına bağlı siroz tanısıyla takip edilen hastada son 1 yıllık poliklinikteki rutin takiplerinde HCC tespit etmiş olup literatüre katkı sunacağımızı düşünerek bu olgu sunumunu gerçekleştiriyoruz.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Bireyden yazılı ve sözlü onam alınmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## Kaynaklar

1. XPoujois A, Woimant F. Wilson's disease: A 2017 update. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2018 Dec;42(6):512–20.
2. Camarata MA, Gottfried M, Rule JA, Ala A, Lee WM, Todd Stravitz R, et al. Outcomes of Acute Liver Injury in Adults Due to Wilson's Disease: Is Survival Without Transplant Possible? Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc 2020 Mar;26(3):330–6.
3. Lucena-Valera A, Perez-Palacios D, Muñoz-Hernandez R, Romero-Gómez M, Ampuero J. Wilson's disease: Revisiting an old friend. World J Hepatol 2021 Jun 6;13(6):634.
4. Liu J, Luan J, Zhou X, Cui Y, Han J. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Wilson's disease. Intractable Rare Dis Res 2017 Nov; 6(4):249–55.
5. Mulligan C, Bronstein JM. Wilson Disease: An Overview and Approach to Management. Neurol Clin 2020 May; 38(2):417–32.
6. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol 2012 Mar; 56(3):671–85.
7. Walshe JM, Waldenström E, Sams V, Nordlinder H, Westermarck K. Abdominal malignancies in patients with Wilson's disease. QJM Mon J Assoc Physicians 2003 Sep ;96(9):657–62.
8. 349.pdf [Internet]. [cited 2022 Jul 31]. Available from: <https://guncel.tgv.org.tr/journal/33/pdf/349.pdf>
9. Roberts EA, Schilsky ML, American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. Hepatol Baltim Md 2008 Jun; 47(6):2089–111.
10. Thattil R, Dufour JF. Hepatocellular carcinoma in a non-cirrhotic patient with Wilson's disease. World J Gastroenterol 2013 Apr 7;19(13):2110–3.
11. van Meer S, de Man RA, van den Berg AP, Houwen RHJ, Linn FHH, van Oijen MGH, et al. No increased risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis due to Wilson disease during long-term follow-up. J Gastroenterol Hepatol 2015 Mar;30(3):535–9.
12. Suriawinata A, Xu R. An update on the molecular genetics of hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis 2004 Feb;24(1):77–88.
13. Agret F, Vallet-Pichard A, Landau A, Carnot F, Pol S. [Late presentation of Wilson's disease as cirrhosis complicating hepatocellular carcinoma]. Gastroenterol Clin Biol 2003 Jan;27(1):130–1.
14. Xu R, Bu-Ghanim M, Fiel MI, Schiano T, Cohen E, Thung SN. Hepatocellular carcinoma associated with an atypical presentation of Wilson's disease. Semin Liver Dis 2007 Feb;27(1):122–7.
15. Xu R, Hajdu CH. Wilson Disease and Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterol Hepatol 2008 Jun;4(6):438–9.