

ERKEN ÇOCUKLUK ÇAĞINDA WILSON HASTALARIN TANISAL ZORLUKLARI

Diagnostic Challenges of Wilson Disease in Early Childhood

Fatma Demirbaş¹(0000-0003-1788-2559), Ayça Efendioğlu Ağayev²(0000-0003-0441-1977), Gönül Çaltepe¹(0000-0001-8525-6352), Ayhan Gazi Kalaycı¹(0000-0003-2104-6801)

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Wilson Hastalığı (WH), ATP7B genindeki mutasyonlardan kaynaklanan otozomal resesif geçişli, bakır metabolizması bozukluğudur. Bu çalışmada beş yaşından önce tanı alan hastaların geri dönük incelemesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2005-Aralık 2018 tarihleri arasında bölümümüzde 13'ü ≤ 5 yaş olan 64 WH'nin klinik ve laboratuvar özellikleri, tedavi ve prognozları açısından retrospektif olarak analiz edildi.

BULGULAR: Çalışmamızdaki 64 hastanın 33'ü erkek ve ortalama tanı yaşı 9,38±3,37 yıl (3y5a-16,3 yıl) idi. Bu hastaların 13'ü (% 20,3) ≤5 yaş altı hastadan (7 kız, 4,1±0,6 yıl) oluşmaktaydı.

Beş yaş altı hastaların başvuru anında %38,4'inde hepatomegali, % 53,8'inde ailede benzer hikaye, %76,9'unda AST ve ALT yüksekliği %76,9'unda seruloplazmin düşüklüğü,%53,8'inde idrarda bakır atılımı, %50'sinde artmış karaciğer bakırı mevcuttu. İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde > 5 yaş hastalar ile kıyaslandığında ≤5 yaş olan hastaların başvuru anındaki AST değeri yüksek, total billubin, direk billuribin, idrar bakır düzeyleri düşük saptandı (sırasıyla p=0,023, 0,009, p=0,040, p=0,011). Karaciğer biyopsisi yapılan ≤5 yaş hastaların (n: 10) portal alanda mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu (%80), makrovesiküler yağlanma (%50) ve parankim nekrozu (%50) olduğu görüldü. Karaciğer kuru bakır ağırlığı ortalaması ≤5 yaş hastaların 405 ±101,3 µg/gr iken >5 yaş hastaların 615,9±56,4µg/gr saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde 5 yaş üstü hastalarda karaciğer kuru bakır ağırlığı, karaciğer biyopsisinde çati bozulması ve köprüleşme nekrozu daha fazlaydı (sırasıyla p=0,03, p=0,01, p=0,005).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda da görüldüğü gibi hastaların erken dönemde tanı alma şansı gün geçtikçe artmaktadır. Akraba evliliğinin sık olduğu ülkemiz gibi ülkelerde WH tanısında tek bir testle tanı koymak zorlaşmakta birçok testin bir arada yapılması gerekmektedir. Erken tanı ve tedavi prognoz üzerinde etkilidir.

Anahtar Kelimeler: Bakır, Erken çocukluk çağı, Wilson hastalığı

1 Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Samsun

2 Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Fatma DEMİRBAŞ: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Kurupelit SAMSUN 5520, Türkiye

E-mail:

fatmademirbas81@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 05.01.2020

Kabul tarihi/Accepted: 10.01.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Güncel Pediatri 2020;18(1):41-52

ABSTRACT

INTRODUCTION: Wilson's Disease (WD) is an autosomal recessive inherited copper metabolism disorder caused by mutations in the ATP7B gene. The aim of this study was to retrospectively evaluate the patients diagnosed prior to the age of five.

MATERIALS and METHODS: Between January 2005 and December 2018, the clinical and laboratory characteristics, treatment and prognostic features of 64 WD patients, 13 of whom were ≤ 5 years old, were analyzed retrospectively.

RESULTS: Of the 64 patients in this study, 33 were male and the mean age at the time of diagnosis was 9.38 ± 3.37 years (3yr 5mo-16yr 3mo). Thirteen (20.3%) of these patients were ≤ 5 years of age (7 girls, 4.1 ± 0.6 years). Of patients ≤ 5 years of age 38.4% presented with hepatomegaly, 53.8% with similar family history, 76.9% with elevated AST and ALT levels, 76.9% with low ceruloplasmin level, 53.8% with increased urinary copper excretion, and 50% with an increased liver copper quantification. When patients ≤ 5 years of age compared with < 5 years of age patients at the time of admission, there was a statistically significant increment on AST levels but decrement in the levels of total bilirubin, direct bilirubin, and urinary copper ($p=0.023$, 0.009 , $p=0.040$, $p=0.011$, respectively). Of patients ≤ 5 years of age ($n =10$) who underwent liver biopsy, mononuclear inflammatory cell infiltration (80%), macro-vesicular steatosis (50%), and parenchymal necrosis were observed in portal areas. While liver copper quantification was $405 \pm 101.3 \mu\text{g} / \text{gr}$ in patients ≤ 5 years of age, that value evaluated as $615.9 \pm 56,4 \mu\text{g} / \text{g}$ in patients > 5 years of age. The amount of liver copper quantification, framework distortion and bridging necrosis on liver biopsy were statistically at increased levels in patients > 5 years of age ($p = 0.03$, $p = 0.01$, $p = 0.005$, respectively).

RESULTS: As seen in this study, the chance of early diagnosis of patients with WD increasing steadily. In countries like Turkey where consanguineous marriages are common, it is difficult to diagnose WD with a single test and many tests should be performed jointly

CONCLUSIONS: . Early diagnosis and treatment having a great impact on prognosis.

Key words: Copper, Early onset, Wilson disease

GİRİŞ

Wilson Hastalığı (WH), ATP7B genindeki mutasyonlardan kaynaklanan bakır metabolizması bozukluğudur (1). Bakırın karaciğer, santral sinir sistemi, göz gibi çeşitli doku ve organlarda patolojik birikimi sonucu hastalık açığa çıkar. Otozomal resesif kalıtım paternine sahip WH'nin dünya genelindeki prevalansının 1/30 000 olduğu, heterozigot taşıyıcı sıklığının ise 1/90 olduğu edilmektedir (2-4). Akraba evliliğinin sık olduğu ülkemiz gibi izole populasyonlarda görülme sıklığının çok daha yüksek olabileceği düşünülmektedir (5).

Bakır metabolizmasında görevli ATP7B geninin mutasyonları sonucu karaciğer, beyin, göz dahil pek çok doku ve organda toksik düzeyde bakırın birikimi ile klinik belirtiler ortaya çıkar. Hastalık genellikle 5-40 yaşları arasında belirti ve bulgu verir. Erken çocukluk döneminde hepatik tutulum ön planda iken ilerleyen dönemlerde nefrolojik, nörolojik, hematolojik tutulum bulguları ya da psikiyatrik bulgular ile ortaya çıkabilir. Karaciğer tutulumu belirtisiz karaciğer enzim yüksekliğinden akut hepatit, kronik hepatit, siroz, fulminan karaciğer yetersizliğine kadar değişkenlik gösterebilir (1). Tanıda multisistemik klinik bulguların yanısıra, serum seruloplazmin düzeyi, gözde Kayser-Fleicher halkası (KF) varlığı, idrar bakır atılımının artması ve karaciğer biyopsisinde artmış bakır birikimi olması yol göstericidir (6).

Hastalığın tedavisi ömür boyu olup, fulminan karaciğer yetmezliği ile başvuran hastalar dışında tüm vakalarda diyet ve ilaç tedavisidir (7). Erken tanı alan hastalarda tedavi ile normal yaşam mümkündür, fulminan yetmezlik dışında, ileri karaciğer hasarı olan hastalarda bile düzelme gözlenmektedir. Bu çalışmanın amacı ≤ 5 yaş WH tanısı ile takip edilen hastaların geriye dönük olarak incelenmesi yoluyla, klinik ve laboratuvar özelliklerinin, kullanılan tanı ve tedavi yöntemlerinin sorgulanması ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesidir.

MATERYAL ve METOT

Bu çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda, Ocak 2005-Aralık 2018 tarihleri arasında WH tanısı ile izlenen 64 hastanın geriye dönük analizi yapıldı. Tanı alma yaşı ≤ 5 yaş ve > 5 yaş olmak üzere hastalar iki gruba ayrıldı. Wilson Hastalığı tanısı karaciğer hastalığına ek olarak, aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin olmasıyla konuldu (8):

1. Pozitif aile hikayesi,
2. Düşük serum seruloplazmini ($<20\text{mg/dl}$),
3. Artmış karaciğer doku bakır ($>250 \mu\text{g /gr}$ kuru ağırlık),
4. Kayser-Fleicher halkası varlığı,

5. Artmış bazal 24 saatlik idrar bakır atılımı ($>100 \mu\text{g}/24\text{saat}$),
6. D-penisilamin uyarı testine yanıt olarak artmış idrar bakır atılımı ($1500\mu\text{g}/24\text{saat}$),
7. Coombs negatif hemolitik anemi

Hasta dosyaları ve hastane otomasyon sistemi bilgileri incelenerek, hastaların demografik verileri, başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları, laboratuvar incelemeleri, radyolojik görüntülemeleri, karaciğer biyopsi sonuçları kaydedildi. Karaciğer hastalığına neden olan enfeksiyöz, otoimmün, metabolik ve endokrin diğer nedenler; hepatit A, B, C belirteçleri testlerle dışlandı.

Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (OMÜ TAEK karar numarası 2016/84).

İstatistiksel analiz: Normal dağılım gösteren veriler ortalama \pm standart deviasyon; normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (en küçük- en büyük) olarak verildi. İki grup arası ortalama değerler karşılaştırılırken önce Kolmogorov-Smirnov normallik testi yapıldı. Normal dağılım gösteren bağımsız ikili gruplar t testi ile karşılaştırıldı, ikili karşılaştırmalarda Tukey testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerde ikili gruplar Mann-Whitney U testi yapıldı. Nitel veriler için yüzdeler karşılaştırılırken pearson ki-kare testi ve z testi yapıldı. p'nin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızdaki 64 hastanın 33'ü erkek (%51,6) ve ortalama tanı yaşı $9,38\pm 3,37$ yıl (3yaş 5ay-16,3 yıl) idi. Bu hastaların 13'ü (% 20,3) ≤ 5 yaş altı hastadan (7 kız, 6 erkek) oluşmaktaydı. Beş yaş altı hastaların ortalama tanı yaşı $4,1\pm 0,6$ yıl (3 yaş 5 ay-5 yaş) tanı alma süreleri $2,6 \pm 0,6$ ay ve takip süresi $87,2 \pm 14,7$ aydı.

Beş yaş altı hastaların sadece 5'inde (%38,4) başvuru anında şikayeti (tesadüfi bakılan karaciğer enzim yüksekliği) var iken ailede benzer hikaye hastaların % 53,8'inde, hepatomegali 5 hastada ve splenomegali 1 hastada vardı. Biyokimyasal testlerde hastaların %76,9'unda AST ve ALT yüksekliği; %7,6'sında ALP ve %76,9'unda seruloplazmin düşüklüğü mevcuttu. İdrarda bakır atılımı bakılan 10 hastanın 7'sinde (%53,8), artmış karaciğer bakır ise 8 hastanın 4'ünde (%50) vardı. Seruloplazmin düzeyi normal olan 3 hastaya 24 saat idrar bakır sonrası D-penisilamin yükleme testi yapıldı ve hepsinde $1600 \mu\text{g}/24\text{saat}$ 'in üzerinde saptandı. Tüm hastalar, yarık lamba yöntemi ile KF halkası aranması amacıyla göz muayenesi yapıldı tüm hastaların normal saptandı (Tablo1-2).

Tablo 1. Beş yaş altı Wilson hastalarının demografik özellikleri

Olgu No	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Başvuru semptom	Alle hikâyesi	Başvuru AST	Başvuru ALT	Başvuru Total bil	Başvuru Direk bil.	Başvuru INR
1	4y 1a	K	Var	Yok	155	366	0,31	0,12	1
2	3y5a	K	Var	Var	479	636	0,25	0,15	1,06
3	4y10a	K	Var	Yok	232	322	0,50	0,23	1,1
4	4y10a	K	Yok	Yok	65	126	0,32	0,16	0,96
5	4y7a	E	Var	Yok	128	168	0,73	0,37	1,17
6	4y5a	E	Yok	Yok	57	79	0,58	0,14	1,05
7	4y3a	E	Yok	Var	44	20	0,31	0,06	1,12
8	4y5a	K	Yok	Var	31	11	0,23	0,07	1,1
9	5y	E	Yok	Var	78	112	0,26	0,09	1,08
10	3y7a	K	Yok	Var	37	44	0,32	0,09	1,11
11	3y7a	K	Yok	Var	59	73	0,35	0,17	1,09
12	3y9a	E	Yok	Var	47	33	0,2	0,13	1
13	5y	E	Var	Yok	215	424	0,35	0,14	1,05

Tablo 2. Beş yaş altı Wilson hastalarının tanı sırasındaki değerlendirmeleri

Olgu no	Seruloplazmin	KC kuru bakır	İdrar bakır	Kayser-Fleischer halkası	Hepato megali	Spleno megali	Tedavi
1	7,5	-	230	-	+	-	Metal+çinko
2	6,5	1395	133	-	-	-	Metal+çinko-tirentin
3	7,3	462	229	-	+	+	Metal+çinko
4	7,2	160	36,5	-	+	-	Metal+çinko
5	11,7	975	254	-	-	-	Metal+çinko
6	9	-	59	-	+	-	Çinko
7	9	-	-	-	-	-	Çinko
8	21	-	580	-	-	-	Metal+çinko
9	21	90	182	-	-	-	Çinko
10	3,8	-	-	-	-	-	Metal+çinko
11	13	35	105	-	-	-	Metal+çinko
12	9	251	51	-	-	-	Metal+çinko
13	21	52	-	-	+	-	Metal+çinko

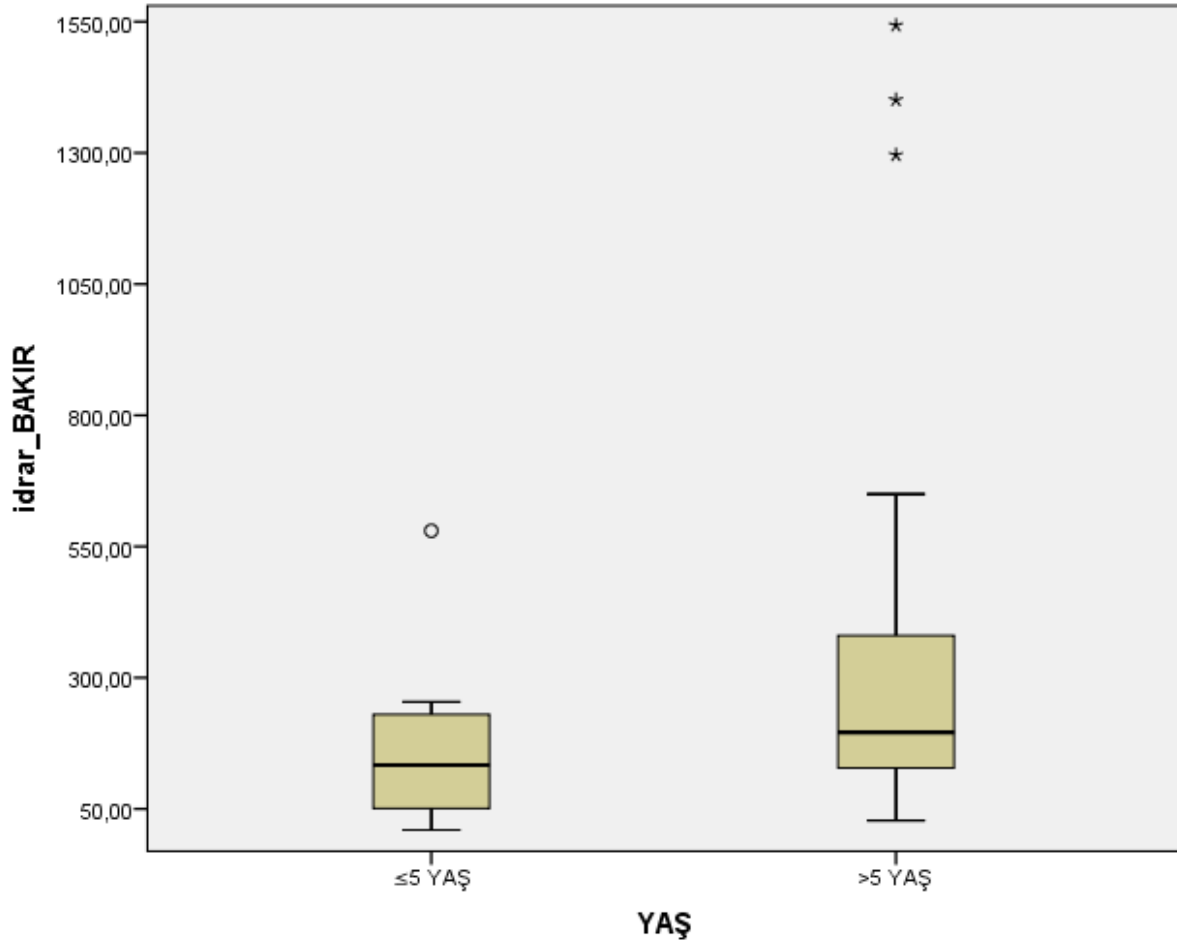
Beş yaş altı hastaların 7'sine mutasyon analizi yapılabildi. En sık görülen mutasyon p.1069Q idi, hepsinde bileşik heterozigotluk vardı.

İstatiksel olarak anlamlı düzeyde ≤ 5 yaş olan ve > 5 yaş hastalar ile kıyaslandığında ≤ 5 yaş olan hastaların başvuru anındaki AST değeri yüksek, total bilirubin, direk bilirubin., idrar bakır düzeyleri (Şekil 1) düşük saptandı ($p=0,023$, $0,009$, $p=0,040$, $p=0,011$, sırasıyla)(tablo3).

Tablo 3. Wilson hastalarının demografik bulgularının karşılaştırılması

Total (n = 64)	≤ 5 yaş (n = 13)	> 5 yaş (n = 51)	P değeri
Yaş (yıl)	4,1 \pm 0,6	10,6 \pm 3,08	<0,001
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	7 /6	24 /27	0,662
Aile öyküsü (%)	%46,1	%23,5	0,168
Ağılık Z Skoru	-0,29 \pm 0,3	-0,29 \pm 0,2	0,710
VKİ Z Skoru	-0,17 \pm 0,17	-0,68 \pm 0,24	0,112
AST U/L	279,3 \pm 16,4	140,6 \pm 20,7	0,023
AST U/L 6.ay	41,3 \pm 12,4	56,1 \pm 11,4	0,031
ALT U/L	186,1 \pm 19,3	160,7 \pm 21,7	0,091
ALT U/L 6. ay	52,9 \pm 10,1	70,2 \pm 12,5	0,034
Total bil.(mg/dl)	0,39 \pm 0,05	1,97 \pm 0,6	0,009
Albumin (gr/dl)	4,2 \pm 0,07	3,7 \pm 0,13	0,056
Direk bil.(mg/dl)	0,15 \pm 0,02	1,32 \pm 0,52	0,040
Seruloplazmin(mg/dl)	9,8 \pm 2,0	10,9 \pm 2,1	0,341
İdrar bakırı(μ g /24saat)	181 \pm 28,2	419,5 \pm 35	0,011

VKİ: Vücut kitle indeksi Normal değerler; , AST, 8–46 (kadın), 8–40 (erkek); ALT, 0–35 (kadın), 0–40 (erkek); Total bilirubin, 0,1–1,5; Direk bilirubin, 0–0,4, Albumin; 0,1-3,5, Seruloplazmin, 20mg/dl; 24 saatlik idrar bakır atılımı >100 μ g /24saat.



Şekil 1. Wilson hastalarının 24 saatlik idrar bakırı değerlendirilmesi

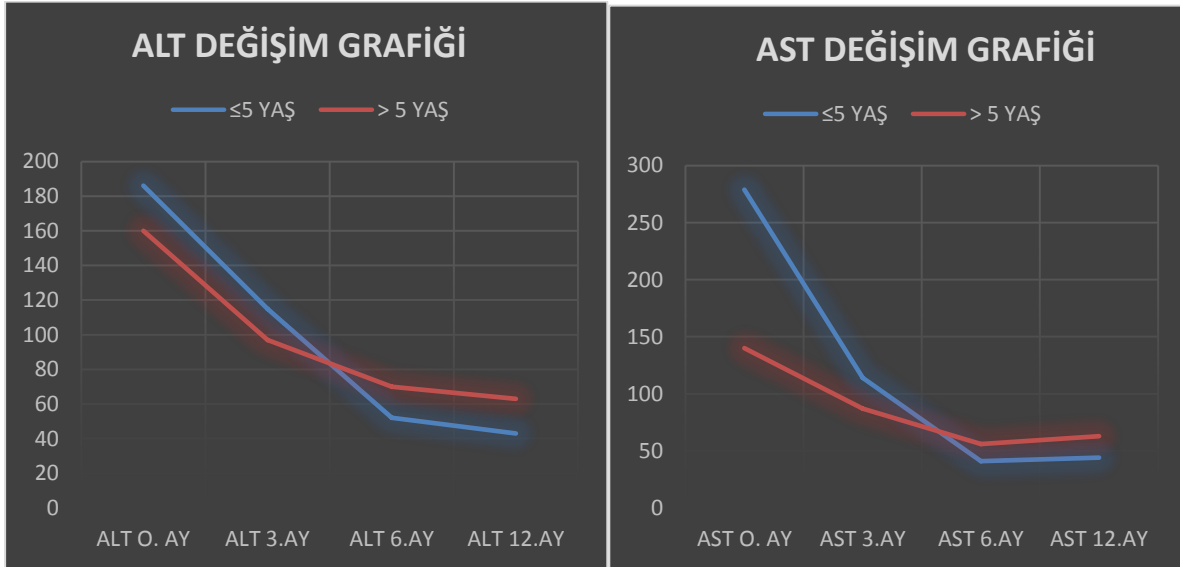
Kanama riski ya da aile onayı olmaması nedeniyle hastaların hepsine karaciğer biyopsisi uygulanamadı. Karaciğer biyopsisi yapılan ≤ 5 yaş hastaların (n:10) histopatolojik değerlendirmesi sonucunda, 6 hastada (%60) kronik hepatit, 1'er hastada karaciğerde yağlanma, presiroz ve siroz tespit edildi. Biyopsi raporları ayrıntılı incelendiğinde en sık görülen histopatolojik bulguların sırayla, portal alanda mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu (%80), makrovesiküler yağlanma (%50) ve parankim nekrozu (%50) olduğu görüldü. Rhodanine (n=4) ve orcein (n=1) yöntemleri ile toplam 5 hastada (%50) bakır birikimi görüldü.

Karaciğer kuru bakır ağırlığı ortalaması ≤ 5 yaş hastaların $405 \pm 101,3$ $\mu\text{g}/\text{gr}$ iken >5 yaş hastaların $615,9 \pm 56,4$ $\mu\text{g}/\text{gr}$ saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde > 5 yaş üstü hastalarda karaciğer kuru bakır ağırlığı, karaciğer biyopsisinde çati bozulması ve köprüleşme nekrozu daha fazlaydı (p=0,03, p=0,01, p=0,005, sırasıyla).

Hastaların hiçbirinde Coombs negatif hemolitik anemiye rastlanmadı. Beş yaş üstü hastaların nörolojik tutulum %20,5'inde, portal hipertansiyon %36,3'ünde ve özefagus varisleri %43,75'inde saptanırken, ≤5 yaş hastaların hiçbirinde bu bulgular saptanmadı.

Tüm ≤5 yaş hastalara çinko (2 veya 3 dozda, 50 mg) ve bakırdan fakir diyet verildi. Dokuz hastaya (%69,2) D-penisilamin (20mg/kg/gün), 3 hastaya (%23) sadece çinko, 1 hastaya (%7,8) D-penisilamin tedavisine yan etki geliştirmesi nedeniyle trientin (20mg/kg/g) tedavisi başlandı.

Çalışmada hastaların 3. ay, 6. ay, 12. ay ve son kontrolleri değerlendirmeye alındı. Yapılan değerlendirmelerde gruplar arasında 3. ay ve 12. aylarda istatistiksel olarak fark saptanmasa da (p=0,215, p=312, sırasıyla). Altıncı ay takiplerinde ≤5 yaş hastaların ortalama AST ve ALT değerleri daha düşük saptandı (p= 0,031, p=0,034 sırasıyla) (Şekil 2). Beş yaş altı tüm hastaların takiplerine devam edilirken, >5 yaş hastaların 6'sına karaciğer nakli uygulanırken 2 hastanın da takiplerinin 25. ayında ve 54. ayında ex olduğu görüldü.



Şekil 2. Wilson Hastalarının AST ve ALT değerlerinin karşılaştırılması

TARTIŞMA

Bakır metabolizmasında doğumsal bir defektin var olduğu WH'de hastaların büyük çoğunluğu 5-35 yaşlarında prezente olmakta, klinik bulgular genellikle 5 yaştan önce ortaya çıkmamaktadır. Çalışmamızdaki hastaların başvuru anındaki yaş ortalaması 9,38 yıl iken, hastaların %20,3'ü 5 yaşın altında bulunmuştur. Arıkan ve ark.'ın (9) yayınladığı çalışmada, hastaların %17'sinin 5 yaşın altında olduğu görülmüştür. Wilson hastalığı, değişken karaciğer hastalığı belirtileri olan herhangi bir yaşta ortaya çıkabildiği için, karaciğer fonksiyon bozukluğu kanıtı bulunan herhangi bir çocukta WH değerlendirilmelidir (10,11). İzole yüksek serum aminotransferaz konsantrasyonları ile başvuran

WH'li çocukların yüzdesi %14 ile %88 arasında değişmektedir (10,12). Bakır çocukluk döneminde karaciğer dokusunda birikir, böylece anormal karaciğer fonksiyon testi sonuçları semptomların başlamasından çok önce ortaya çıkabilir (1). Çalışmamızda anormal karaciğer fonksiyon testiyle başvuran hastaların %76,9'u iken başvuru anında hepatomegalisi olan hastalarımız %46 idi. Wiernicka ve ark (13) çalışmasında ise ≤ 5 yaş hastaların tümünde anormal karaciğer fonksiyon testleri vardı. Çalışmamızda ki bu farkın nedeni diğer hastalarımızın aile taramasıyla tanı almış olmalarından kaynaklanabilir.

Beş yaş altı hastaların anlamlı düzeyde > 5 yaş hastalar ile kıyaslandığında ≤ 5 yaş olan hastaların başvuru anındaki AST değeri yüksek, bilirubin, idrar bakır düzeyleri düşük saptanırken seruloplazmin düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Wilson hastalığının tanısı, klinik, biyokimyasal, histolojik ve moleküler bulgulara dayanan tanısız skorlama sistemleri kullanılarak teşhis edilebilir (14,15). Bununla birlikte, seruloplazmin ve idrar bakır atılımları gibi çoğu yaygın testin duyarlılığı, ileriki yaşlarda olduğundan daha düşük görünmektedir. İdrar bakır atılımındaki bu farklı sonuçlar WH tanısındaki yaşla korele görünmekte ve zamanla bakır birikimi olduğunu göstermektedir (1,16). Kolestatik bozukluğu olan beş yaş üstündeki hastalarımızdaki farkın nedeni de bu birikimin zamanla olduğunu doğrulamaktadır. Beş yaş altı tanı alan hastalarımızın çoğunda aile taraması nedeniyle başvurusu bu hastaların daha erken tanı konulmasını sağlamış bu durumda idrar bakırın artmamasına neden olabilir. Aynı zamanda beş yaş üstü hastalarında saptanan bilirubin yüksekliği ve idrar bakır atılımının artmış olması erken yaşta WH'li hastaların önemli bir bölümünün hafif düzeyde karaciğer fonksiyon bozukluğu gösterebileceğini vurgulamaktadır.

Serum seruloplazmin konsantrasyonu WH'li hastaların %95'inde azalmıştır ve 20mg/dL'nin altındaki değerler WH'yi düşündürür (17). Çalışmamızda ≤ 5 yaş hastaların %23 'ünde seruloplazmin düzeyi normal saptandı. Perman ve ark. (18) çalışmalarında da hastaların %28'inde seruloplazmini normaldi. WH'li çocuk hastaların %15-36'sında seruloplazmin normal sınırlardadır (18). Bu nedenle serum seruloplazmini WH tanısını koymada veya tanıyı dışlamada tek başına kullanılamaz.

Wilson hastalarında *ATP7B* geninde 650'den fazla mutasyon bilinmektedir (20-21). Avrupa ülkelerinden gelen hasta serilerinde en yaygın mutasyonu %30 ile %60 allel sıklığıyla p.H1069Q olduğu bildirilmiştir (15-22). Çalışmamızda da benzer şekilde en yaygın mutasyonun, bileşik p.H1069Q heterozigot allelleri olduğu saptandı.

Tanıda kullanılan diğer önemli test ise karaciğer kuru bakır ağırlığının ölçümüdür. Çalışmamızda 10 hastanın karaciğer kuru bakır değerlendirilmiş ve %50 hastada artmış karaciğer bakır saptandı. Ferenci ve ark. (15) 114 yetişkin WH hastasının değerlendirildiği karaciğer biyopsilerinde, sadece 95'inin $> 250 \mu\text{g} / \text{g}$ bakır içeriğine sahip olduğunu saptadı. Çalışmamızda aynı zamanda anlamlı düzeyde 5 yaş üstü hastalarda karaciğer kuru bakır ağırlığı, karaciğer biyopsisinde çati bozulması ve köprüleşme nekrozu daha fazlaydı. Beş yaş altı hastalarda en sık karaciğer biyopsi bulgusu ise mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu (%80) ve makrovesiküler yağlanmaydı (%50). Iorio ve ark.

(10) biyopsi yaptıkları çalışmada, 97 WH'li çocuğun %46'sında portal fibrozis ve yağlanma, %24'ünde yağlanma, %16'sında siroz ve yağlanma olduğunu kaydetmişlerdir. WH'nin presirotik evrelerindeki değişiklikler minimal olsa da hepatoselüler dejeneratif değişiklikler, yağlı metamorfoz, periportal atipik lipofuscin birikimi ve vakuollü nükleuslar çoğu vakada bulunur. Bu bulguların her biri non-spesifik olarak nitelendirilse de hepsinin, özellikle de çocuk veya genç erişkinde birlikte bulunması akla WH'yi getirmelidir (23). Beş yaş altı hastalarımızın hiçbirinde KF halkası ve nörolojik tutulum saptanmaz iken >5 yaş hastaların KF varlığı %36'sında, nörolojik tutulum %20,5'inde saptandı. Yapılan çalışmalarla nörolojik semptomların tipik olarak hayatın 2. veya 3. dekadında başladığı, çocukluklarda ise daha çok adolesan dönemde ortaya çıktığı gösterilmiştir (24-25).

Tüm ≤5 yaş hastalara bakırdan fakir diyet ve çinko tedavisi verildi. Hastaların %69,2'sine D-penisilamin, %23'üne sadece çinko, %7,8'ne sonradan trientin tedavisi verildi. Ranucci ve ark. (26), 42 hastada yaptıkları çalışmalarında hepatik tutulumlu hastalardan 15'ine ilk tercih olarak çinko monoterapisi başlamış ve 13'ünde (%87) hastalığın kontrol altına alındığını, iki hastada ise tedavi uyumsuzluğu bulunduğunu saptamıştır. D-penisilamin veya kombinasyon tedavisinden fayda görmeyen hastaların %60'ında, çinko başladıktan sonra düzelmenin görüldüğünü bildirdiler. Weiss ve ark (27), 288 WH tanılı hastayı retrospektif olarak değerlendirdikleri kohort çalışmalarında, hepatik tutulumda şelatör tedavinin çinko tedavisinden daha etkili olduğunu, çinko tedavisine yanıt vermeyenlere başlanan şelatör tedaviyle hepatik düzelmenin sağlanabildiğini bildirdiler. Pediatrik hastalarda genel görüş, çinkonun asemptomatik hastalarda ve idame tedavisinde kullanılabileceği yönündedir (28). İzlem süreleri boyunca değerlendirildiğinde altıncı ay takiplerinde ≤5 yaş hastaların ortalama AST ve ALT değerleri daha fazla düşme saptanmıştı. Beş yaş altı hastaların karaciğer tutulumunun daha hafif oluşu, aile hikayesi nedeniyle daha erken tanı konulmuş olmaları ya da ilaç tedavisine uyumlarının daha iyi olması nedeniyle olabilir. Hasta sayımızın azlığı, çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle tüm hastalarımıza genetik mutasyon analizi yapılamaması, tüm hastalara karaciğer kuru bakırı ölçümünün yapılamaması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak, karaciğer, göz, beyin ve böbreklerde bakır birikimi ve bunun yarattığı hasarla ilişkili seyreden WH, erken çocukluk yaş döneminde daha çok hepatik formda görülmektedir. Çok küçük yaşlarda tek bir tanı testinden çok aile hikayesi, klinik, biyokimyasal, histolojik ve moleküler bulgulara dayanan testlerin kombinasyonu tanı koymada çok daha önemlidir. Akraba evliliğinin hala yüksek olduğu ülkemizde WH karşımıza önemli bir sorun olarak çıkmakta ve açıklanamayan karaciğer fonksiyon testlerinin bozukluğunda erken yaşta da WH düşünülmelidir. Hastaların erken tanısının konulup tedavinin erken başlanması hastalığın prognozu açısından çok önemlidir.

Çıkar çatışması: yoktur

Finansman desteği: yoktur

KAYNAKLAR

- 1.Ranucci G, Socha P, Iorio R. Wilson disease: what is still unclear in pediatric patients? Clin Res Hepatol Gastroenterol 2014; 38: 268-72.
- 2.Sternlieb I. Perspectives on Wilson's disease. Hepatology 1990;12:1234-9.
- 3.Scheinberg IH, Sternlieb I. Wilson's disease in: R Wright, KGM Alberti, S Karran eds, Liver and Biliary Disease. Bailliere Tindall, London 1985:949-61.
- 4.Park R, McCabe P, Fell G, Russell R. Wilson's disease in Scotland. Gut 1991;32:15415.
- 5.Dedoussis GV, Genschel J, Sialvera TE, et al. Wilson disease: high prevalence in a mountainous area of Crete. Ann Hum Genet 2005; 69:268.
- 6.https://www.uptodate.com/contents/wilson-disease-clinical-manifestations-diagnosis-and-natural-history?search=wilson%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
- 7.https://www.uptodate.com/contents/wilson-disease-treatment-and-prognosis?search=wilson%20disease&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.
- 8.Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, et al. Wilson's disease in children: 37-Year experience and revised King's score for liver transplantation. Liver Transplantation 2005;11:441-8.
- 9.Arikan Ç. 46 olgunun klinik, laboratuvar ve histopatolojik özellikleri ile birlikte tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. Ege Pediatri Bülteni 2007;14:157-65.
10. Iorio R, D'Ambrosi M, Mazzarella G, et al. Early occurrence of hypertransaminasemia in a 13-month-old child with Wilson disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;36:637-8.
11. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, et al. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson disease: a cohort study. Gut 2007;56:115-20.
- 12.O'Connor JA, Sokol RJ. Copper metabolism and copper storage disorders. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, eds. Liver Diseases in Children. New York, NY USA: Cambridge University Press; 2007:626-59.
- 13.Wiernicka A, Dądalski M, Jańczyk W, et al. Early Onset of Wilson Disease: Diagnostic Challenges. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 6:555-60
- 14.8th international conference on Wilson disease and Menkes disease. Leipzig, Germany, April 16-18, 2001. Z Gastroenterol 2001; 3:245-60.
15. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. Liver Int 2003; 23:139-42.
- 16.Nicastro E, Loudianos G, Zancan L, et al. Genotype-phenotype correlation in Italian children with Wilson's disease. J Hepatol 2009; 50:555-61.
- 17.Rosencrantz R, Schilsky M. Wilson Disease: Pathogenesis and Clinical Considerations in Diagnosis and Treatment. Semin Liver Dis 2011; 31:245-59.
- 18.Perman JA, Werlin SL, Grand RJ, et al. Laboratory measures of copper metabolism in the differentiation of chronic active hepatitis and Wilson disease in children. J Pediatr 1979; 94:564-8.
- 19.Liver EAFTSOT. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease. Journal of Hepatology 2012; 56:671-85.

- 20.The Human Gene Mutation Database of the Institute of Medical Genetics in Cardiff. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=ATP7B>. Accessed November 2018.
- 21.Aggarwal A, Chandhok G, Todorov T, et al. Wilson disease mutation pattern with genotype phenotype correlations from Western India: confirmation of C271* as a common indian mutation and identification of 14 novel mutations. *Ann Hum Genet* 2013; 77:299-307.
- 22.Brage A, Tomé S, García A, et al. Clinical and molecular characterization of Wilson disease in Spanish patients. *Hepatol Res* 2007; 37:18-26.
- 23.Stromeyer FW, Ishak KG. Histology of the liver in Wilson's disease: a study of 34 cases. *Am J Clin Pathol* 1980; 73: 12-24.
- 24.European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012; 56:671.
- 25.Lin LJ, Wang DX, Ding NN, et al. Comprehensive analysis on clinical features of Wilson's disease: an experience over 28 years with 133 cases. *Neurol Res* 2014; 36:157.
- 26.Ranucci G, Di Dato F, Spagnuolo MI, et al. Zinc monotherapy is effective in Wilson's disease patients with mild liver disease diagnosed in childhood: a retrospective study. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 1.
- 27.Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 1189-98.
- 28.Schilsky ML. Treatment of Wilson's disease: what are the relative roles of penicillamine, trientine, and zinc supplementation? *Current gastroenterology Reports* 2001; 3: 54-9.