Wilson Hastalığı

Prof.Dr.Ömer Şentürk

Wilson Hastalığı (WH)

- WH, siroz ve dejeneratif santral ss bozukluğu ile karakterize herediter bakır metabolizması hastalığı
- WH 13.kromozomun uzun kolunda lokalize otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalık
- Karaciğer, beyin ve diğer dokularda bakırın aşırı birikimi ile karakterizedir
- Kc'de bakır birikimine bağlı meydana gelen toksisite hedef **mitokondrilerdir**
- Bakırın ince barsaklardan aşırı absorpsiyonu ve karaciğerin bakırı ekskrete etmesinde azalma temel bozukluktur

Wilson Hastalığı (WH)

- Bakırın seruplazmin ile birleşmesi ve safra ile atılması bozulmuştur
- WH'da bakırın transportu **ATP7B** genindeki birçok mutasyondan birine bağlı olarak, sonuçta "copper-transporting P-type ATPase"da gelişen defekt nedeniyle bozulmuştur
- Aşırı miktardaki bakır, serbest radikal oluşumu için bir öncül gibi davranır, lipidlerin ve proteinlerin oksidasyonuna neden olur
- Tüm dünyada yaygın olarak 30–50 000'de 1 sıklıkta görülür

Hastalığın Prezentasyonu

- Klinik prezentasyon oldukça değişken olabilir:
  - **akut** ve **kronik kc hastalığı**nın tüm formları,
  - hafiften şiddetli dereceye kadar nörolojik hast.,
  - psikiyatrik problemler,
  - kemik deformiteleri,
  - hemolitik anemi ve
  - endokrin manifestasyonlar

Hastalığın Prezentasyonu

- **4-60 yaş** arasında herhangi bir yaşta görülebilir
- Genç yaşta prezentasyon daha fazla **karaciğer** tutulumu, >20 yaş ise **nörolojik** semptomlar predominandır
- **KF halkası nörolojik semptomu olan hastalarda hemen daima vardır**
- Tedavisiz WH'ı daima fataldır
- **Ölüm; karaciğer, böbrek** veya **hematolojik** komplikasyonlardan ve genellikle >30 görülür

Wilson Hastalığı: Hepatik Manifestasyonlar

- Asemptomatik hepatomegali
- Devamlı AST ve ALT yüksekliği
- Kc yağlanması
- Siroz
- Portal hipertansiyon
- Akut hepatit
- Akut kc yetmezliği
- Kronik hepatit
- Kolestaz
- Kolelitiazis
- Asit

Wilson H.: Fulminan Hepatik Yetmezlik

- Coombs-negatif hemolitik anemi
- Vitamin-K tedavisine cevapsız koagülopati
- Hızla gelişen böbrek yetmezliği
- AST/ALT artışı (< 2000 IU/L)
- Normal alkaline fosfataz (< 40 IU/L)
- AP/bilirubin oranı < 2
- K/E: 2/1

Wilson H.: Fulminan Hepatik Yetmezlik

- Serum **seruloplazmin** genellikle **azalmış**
- Serum ve idrar **bakırı artmış**
- Hastaların %50'sinde **K-F** halkası bulunmayabilir
- Altta yatan siroz tipik olarak mevcuttur
- Viral enfeksiyonlar veya ilaç fulminan WH'nı presipite edebilir

Wilson H.: Nöropsikiyatrik Manifestasyonlar

- Hareket bozuklukları
  - Tremorlar
  - İstemsiz hareketler
- Konuşma bozuklukları (saçmalamak)
- Dizartri (peltek konuşma)
- Distonia (kas seyirmeleri)
  - Psödobulber paralizi
  - Konvulzyonlar
- Migren başağrıları
- Uykusuzluk
- Depresyon
- Kişilik değişiklikleri
- Psikoz, şizofreni
- Demans
- Tipik olarak karaciğer hastalığından daha geç dönemde görülür

Wilson H.: Ekstrahepatik Manifestasyonlar

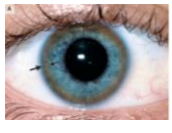
- Endokrin
  - Hipoparatiroidism
  - Menstrual düzensizlikler
  - İnfertilite
- Proksimal RTA
  - Fankoni sendromu
- Distal RTA
  - Nefrolitiazis
- Kardiak
  - Kardiyomiyopati
  - Disritmiler
- Gastrointestinal
  - Pankreatit
  - Safra taşları
- Kas-iskelet
  - Osteoporoz
  - Artrit
  - Spontan kırıklar

Wilson H.: Ekstrahepatik Manifestasyonlar

- Nörolojik
  - Ataksi
  - Dizartri
  - Rijidite
  - Konvulzyon
  - Spastisite
  - Temorlar
- Göz
  - K-F halkası
  - Sunflower katarakt
- Psikiyatrik
  - Demans
  - Depresyon
  - Şizofreni
- Deri
  - Pigmentasyon
  - Tırnak yatağında renk değişikliği
- Hematolojik
  - Hemolitik anemi
  - Koagülopati
  - Trombositopeni
  - Spontan kırıklar

Wilson H.: K-F Halkası

- Decemet's membranda bakır birikir
- Yarık lamba ("Slit lamp") ile muayene gerekir
- Karaciğer hastalarının %50-62
- Nörolojik hastalığı olanların %95'inde bulunur
- Kronik kolestatik hastalıklarda da K-F halkası bulunabilir
- WH= K-F halkası + düşük seruloplasmin



Wilson H.: Seruloplazmin

- <20 mg/dL WH telkin eder
- <5 mg/dL büyük oranda WH
- Normal değerler tanıyı dışlamaz
- Düşük değerler WH dışında başka hastalıklarda da görülebilir (son dönem kc hastalıkları, renal veya enterik protein kayıpları, aseruloplazminemia)

Wilson H.: Serum Bakırı

- Total serum Cu azalmıştır
- Fulminan kc yetmezliğinde artmış serbest Cu nedeniyle **normal** veya **artmış** olabilir
- Non-ceruloplasmin bağımlı bakır;
  - Tedavi edilmemiş hastalarda: > 25 μg/dL (nl:< 15 μg/dL)
  - Seruloplazmine bağlı Cu^{2+} : 3.15 μg/mg CP
  - Serbest Cu^{2+} = total Cu^{2+} (μg/dL) - 3x CP (mg/dL)

Wilson H.: İdrar Bakırı

- WH'nın **tanı** ve **takibinde** kullanılır
- Dolaşımdaki non-ceruloplasmin bağımlı Cu (serbest Cu) yansıtır
- **WH tanısı için > 100 μg/24 saat**
- > 40 μg/24 saat ise hastayı araştırmak gerekir
- Diğer karaciğer hastalıklarında da artabilir

Wilson H.: Kc Bakır Konsantrasyonu

- WH tanısı için > 250μg/g kuru kc (nl. < 50 μg/g)
- Diğer karaciğer hastalıklarında da artabilir;
  - Kronik kolestatik kc hastalıkları
  - Indian çocukluk sirozu
- Heterojen dağılım gösterir
- **Tanı net değilse yapılır**

Wilson H.: Karaciğer Biyopsisi

- Erken hastalık
  - Mikro ve makroveziküler yağlanma
  - Hepatositlerde glikojen depolanması
  - Fokal hepatoselüler nekroz veya "kronik aktif hepatit"
- Fulminan karaciğer yetmezliği
  - Parankimal kollaps + siroz
- İlerlemiş hastalık
  - Fibrozis ve siroz (makro veya mikronodüler)

Wilson H.: Histopatoloji

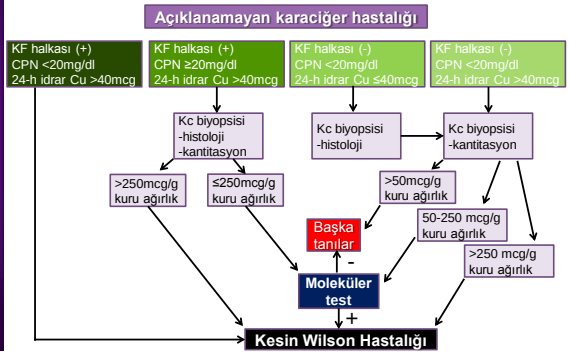
Wilson H.: Genetik Analiz

- WD genini çevreleyen polimorfizmleri dayalı haplotipleri kullanarak soy analizleri yapılır
- Probandın tanımlanması gereklidir
- Mutasyon tespiti sonrası, birinci derece akrabalarından DNA taraması yapılabilir
- Kullanışı sınırlıdır
  - Hastaların çoğu heterozigottur
  - ATP 7B geninde 200'den fazla mutasyon bildirilmiştir

Nörolojik Bulguların Görüntülenmesi

- WH olan hastaların BT incelemelerinde bazal ganglionlarda hipodens bölgeler görülür
- Ventriküler genişleme, beyin sapı atrofisi ve posterior fossa atrofisi diğer muhtemel bulguları oluşturur
- BT'de gösterilen tutulumun yaygınlığı prognostik bilgi sağlamaz
- WH olan çocuklarda incelemelere radyografiler rutin olarak dahil edilmez, çünkü kas-iskelet bozuklukları pediatrik toplulukta nadiren tespit edilir

Wilson Hastalığı Tanısı



Wilson Hastalığı Tanısı

I	II	III
Moleküler +	K-F halkası + Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası:	Seruloplazmin < 20 mg/dL ve/veya
	Seruloplazmin < 20 mg/dL	24 saatlik idrar Cu > 40 µg
	24 saatlik idrar Cu > 100 µg*	Artı:
	Tipik nörolojik bulgular	Kc biyopsisi > 75 µg/gm kuru ağırlık†
	Kc biyopsisi > 75 µg/gm kuru ağırlık†	

*24-saatlik idrar Cu>40 µg/24 h olabilir, şayet bir başka kriter mevcutsa
†>75 µg/g kuru ağırlık uygun histoloji ve elektron mikroskopisi bulguları varsa, öteki türlü standart olarak >250 µg/g kuru ağırlık gerekir

Wilson H.: Tedavi Seçenekleri

- **Tıbbi**
  - Şelatörler
    - Penicillamine, trientine
  - Metallothionein indükleyicileri
    - Çinko
- **Cerrahi**
  - Kc Tx

Wilson Hastalığında Günümüzde Kullanılan İlaçlar

Şelasyon İlacı	Olağan Doz	Yan Etkiler
D-penicillamine	10mg/kg/gün başlanır, 20-30mg/kg/güne çıkılır (günde 2-3 bölünmüş dozlarda)	Trombositopeni, kemik iliği depresyonu, proteinüri, otoimmun durumlar, nörolojik semptomlarda ağırlaşma
Çinko	25-30 mg elemental çinko (günde 3 kez)	Abdominal rahatsızlık
Trientene	25mg/kg/gün (günde 3 bölünmüş dozda)	Penicillamin gibi
Amonyum tetrathiomolybdate	120 mg/kg/gün (günde 6 bölünmüş dozda)	Anemi , trombositopeni , kemik iliği depresyonu ve hepatotoksisite

Wilson H.: Şelasyon Yapanlar

- Semptomatik ve aktif hastalığı olanlara başlanır
- Penicillamine
  - Nörolojik semptomları ağırlaştırabilir
- Trientine
  - Hem hepatik ve hem de nörolojik hastalıkta etkili

Wilson H.: Penicillamine ve trientin takibi

- Takipte genel hedef
  - Etkili tedaviyi değerlendir
  - Tedaviye olan uyumu gözden geçir, buna emin ol
- 24-saatlik idrar bakır itrahı
  - Hedef: 200-500 μg/gün
- Non-seruloplazmin bağlı Cu (serbest bakır)
  - Etkili tedavi ile normale dönmesi (< 15 μg/dL)

Başlangıçta 6 ay ayda bir, daha sonra yılda bir olmak üzere klinik değerlendirme, KCFT'leri, 24 saatlik idrarda bakır miktarı ve KF halkası bakılmalıdır

Wilson H.: Çinko

- Presemptomatik hasta
  - Başlangıç tedavisi olarak kullanılabilir
  - Penicillamine ve trientinekadar etkilidir
- Semptomatik hasta
  - Şelasyon yapıcı ajanlarla kombine edilmesi bu ilaçların yalnız başına kullanımlarına göre üstünlük sağlamıyor
  - Şelasyon yapıcı ajanlardan (penicillamine veya trientine) sonra idamede kullanılabilir

Wilson H.: Çinko, takibi

- 24-saatlik idrar bakır ekskresyonu
  - < 75 μg/gün stabil doz
- Non-ceruloplasmin bağımlı Cu (serbest bakır)
  - Etkili tedavi ile normale dönmesi (< 15 μg/dL)

Wilson H.: Diyet

- Tek başına önerilmez
- Evin suyu gözden geçirilmeli
- Bakır içeren gıdalardan sakınılmalı
  - Kabuklu deniz hayvanları, fındık, çikolata, mantar, et

Wilson H.: İdame Tedavi

- Şelasyon yapan ajanla WH'nin kontrol altında olunduğundan emin olunmalı
- Şelasyon yapıcı ajandan sonra çinko tedavisine geçilebilir, bunun için;
  - Klinik remisyon ve normal KCFT
  - Non-ceruloplasmin bağımlı Cu < 15 μg/dL
  - 24-saatlik idrar Cu 200-500 μg/gün
- Tedavi yaşam boyu olmalı

Wilson H.: Fulminan Kc Yetmezliği

- Şelasyon yapıcı ilaçlar ve çinko etkisiz
- Kc Tx tek seçenek
  - Bilirubin, AST, ve PT prognostik açıdan önemli
- Böbrek fonksiyonlarının korunması için
  - Plasmaferez ve exchange transfüzyonlar
  - Hemofiltrasyon veya diyaliz

Fulminan Kc Yetmezliği:
• Düşük Hgb (hemoliz)
• Bilirubin 6 kattan fazla, transaminazlar 4 kattan daha az artmış (AST, ALT'den daha fazla artmış)
• Düşük alkalen fosfataz
• Yüksek serum bakırı
• Düşük serum seruloplazmin

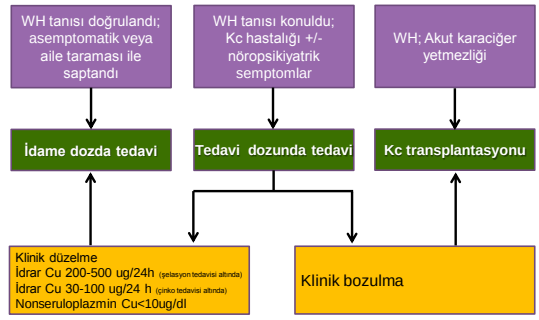
Wilson H.: Gebelik

- Gebelik boyunca tedavi sürdürülmelidir
- Penicillamine, trientine ve çinko güvenli
- Penicillamine ve trientine dozları gebelik öncesi dozların %25-50 kadar azaltılmalıdır (sezeryanlı olgularda daha iyi yara iyileşmesi olması açısından)

Wilson H.: Karaciğer Tx

- Dekompanse karaciğer hastalığı
  - Şelasyon ajanlarına refrakterlik
  - Portal hipertansiyon komplikasyonları
  - HCC (oldukça nadir)
- Fulminan karaciğer yetmezliği
  - Tx yapılmazsa fataldir
- Kc Tx küratiftir
- 1 yıllık sürvi: %79-87

Wilson H.: Tedavi Özet



Wilson H.: Gelecekteki Tedaviler

- Gen replacement tedavisi
- Gen onarımı
- Hepatosit transplantasyonu

Fulminan Hepatitli Wilson Hastalığı İçin Prognostik Skorlar

Bilirubin (micro mole/l)	Aspartat amino transferaz (U/l)	Protrombin zamanı uzaması (sn)	Prognostik Skor
<100	<100	4	0
101-150	101-150	5 –8	1
151 -200	151 -200	9 -12	2
201 -300	201 -300	13 -20	3
>300	>300	>20	4

Skor <6: Tedavi ile düzelme

Skor >7: Karaciğer Tx listesine al

Skor 6 veya 7: Karaciğer Tx için düzenli olarak takip et

Wilson Hastalığında Prognoz

- Yeterli şelasyon tedavisine rağmen sonuç önceden tahmin edilemez ve hastane serilerinde %48'e varan mortalite bildirilmiştir
- Şelasyon tedavisini kesen hastalarda kötü prognoz bildirilmiştir
- Kc Tx'dan sonra nörolojik semptomlarda azalma ile birlikte iyi sonuçlar söz konusudur
- Tx sonrası şelasyon tedavisine gerek yoktur

Wilson H.: Aile Taraması

- Adaylar
  - Yeni WH tanısı konan bireylerin birinci dereceden yakınları
- Başlangıç lab. testleri
  - Serum Cu, CBC, seruloplazmin, KCFT
  - 24 saatlik idrar bakırı
- Oftalmoloji
  - Yarık lamba muayenesi
- Karaciğer biyopsisi
  - Düşük seruloplazmin, K-F halkası olmayan hastalar
  - Yukarıdakilere ilave olarak anormal KCFT
- Genetik çalışmalar
  - "Proband" tespitinden sonra haplotip analizi