

Wilson Hastalarının Nörolojik Bulguları

Neurological Findings of Wilson Disease in Patients

Gülen GÜL MERT¹, Neslihan ÖZCAN¹, Şeyda BEŞEN¹, Duygu ÖZCAN GÜNERYÜZ¹, Gökhan TÜMGÖR², Özlem HERGÜNER¹, Faruk İNCECİK¹, Şakir ALTUNBAŞAK¹

¹ Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

² Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye



ÖZ

Amaç: Wilson hastalığı otozomal resesif geçiş gösteren, bakır metabolizma bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır. Prognoz hastalığın karaciğer tutulumunun şiddetine ve nörolojik bulgulara bağlıdır. Nörolojik tutulum hastalarda bazen ilk bulgu olabilir, erken tanı ve tedavi beyin hasarı ve semptomları kontrol edebilir. Biz bu çalışmada hastalığın nörolojik tutulumun önemini vurgulamak istedik.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya Nisan 2008 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında Çocuk Nöroloji Bilim Dalı Polikliniğine başvuran nörolojik bulguları olan Wilson hastaları dahil edildi. Hastaların yaşları, cinsiyet dağılımları, başvuru şikayetleri, nörolojik semptomları, hepatolojik bulguları, tedavileri, tedaviye verdikleri cevap retrospektif olarak incelendi. Takipli olan 42 Wilson tanısı alan hastaların hepsine ayrıntılı nörolojik muayene yapıldı. Nörolojik bulgusu olan 15 hasta değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 12.5±3.6 yaş (8-20 yaş), %53.3'ü erkek, %46.7'si kızdı. Hastaların %66.7'sinde hepatolojik semptomlar, %35.7'sinde nörolojik semptomlar ve %26.7'sinde Kayser-Fleischer halkası mevcuttu. Nörolojik bulguları olan hastalarda en sık karşılaşılan semptomlar ataksi ve tremor (%40). Diğer semptomlar distoni (%13.4), kore (%6.6), nöbet (%13.4), davranış bozukluğu (%13.4), dizartri ve sialore (%13.4)'di. Nörolojik bulgusu olanların 10'unda (%66.7) radyolojik bulgular vardı. On hastaya penisilamin, 5 hastaya trientin başlandı. Tedavinin 1. yılının sonunda nörolojik semptomlarda trientin tedavisi alanların %80'inde, penisilamin tedavisi alanların %50'sinde düzelme oldu.

Sonuç: Wilson hastalığında nörolojik tutulum sık görülür. Bulgular hastalığın başlangıcında gözden kaçabileceği için tanı alan tüm hastalarda nörolojik muayene yapılmalıdır. Ayrıca hareket bozukluğu ile başvuran hastalarda etyolojide Wilson hastalığı akılda tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Distoni, Tremor, Wilson Hastalığı

ABSTRACT

Objective: Wilson's disease is an autosomal recessive disorder characterized by copper metabolism disorder. Prognosis depends on the severity of liver involvement and neurological findings. Neurological involvement can sometimes be the first symptom in patients, early diagnosis and treatment can control brain damage and symptoms. In this study, we wanted to emphasize the importance of neurological involvement of the disease.

Material and Methods: This study included Wilson patients with neurological findings who applied to Pediatric Neurology Department between April 2008 and May 2018. The age, gender distribution, complaints of the patients, neurological symptoms, hepatological findings, treatments and treatment responses were analyzed retrospectively. A detailed neurological examination was performed on all 42 Wilson patients who were eligible. Fifteen patients with neurological findings were evaluated.

Results: The mean age of the patients was 12.5±3.6 years (8-20 years), 53.3% male, 46.7% female. Hepatologic symptoms were present in 66.7% of the patients, neurological symptoms in 35.7% and Kayser-Fleischer ring in 26.7% of the patients. The most common symptoms in patients with neurological findings were ataxia and tremor (40%). Other symptoms were dystonia (13.4%), korea (6.6%), seizures (13.4%), behavioral disorders (13.4%), dysarthria and sialorrhea (13.4%). Radiologic findings were present in 10 (66.7%) of the patients with neurological findings. Ten patients received penicillamine treatment and five patients received trientine treatment. At the end of the first year of treatment, neurological symptoms improved in 80% of those receiving trientine treatment and in 50% of those receiving penicillamine treatment.

Conclusion: Neurological involvement is common in Wilson's disease. Since the findings may be overlooked at the beginning of the disease, neurological examination should be performed in all patients receiving the diagnosis. Wilson's disease should also be kept in mind in etiology in patients with movement disorder.

Key Words: Dystonia, Tremor, Wilson's Disease

GİRİŞ

Wilson Hastalığı (WH) ATP7B gen mutasyonundan kaynaklanan otozomal resesif geçiş gösteren herediter bir bakır metabolizma hastalığıdır. Hastalık 30.000'de 1 görülür (1). Toplumda mutasyonun taşıyıcı sıklığı 1/90 oranındadır (2). Dokularda bakır birikimi ile karakterize olan hastalık başlıca karaciğer, merkezi sinir sistemi ve korneayı etkiler. Genellikle hastaların %40-67'sinde 1. ve 2. dekatta hepatolojik semptomlar, %34'ünde 3. ve 4. dekatta ise nörolojik semptomlar ön plandadır (3). Hastalığın başlangıç yaşı genetik mutasyonuna, çevresel faktörlere ve aldığı diete göre değişir (4). Wilson hastalarının beyinlerinde en sık etkilenen yapılar putamen, globus pallidus, kaudat nukleus, talamus, subtalamik nukleus, beyin sapı ve frontal kortekstir (5).

Nörolojik semptomlar ekstrapiramidal, serebellar ve serebral semptomlar şeklinde olabilir. Genelde ilk semptomlar bulber semptomlardır. Çocukluk çağında davranış değişiklikleri, okul ödevlerinde başarısızlık, oryantasyon bozukluğu, el-göz koordinasyonunda başarısızlık, el yazısında bozulma ilk bulgular olarak karşımıza gelebilir. Ayrıca tremor, kore, nöbet, motor koordinasyonda eksiklik, sialore, dizartri, distoni, spastisite, psödobulber felce bağlı disfaji, disotonomi bulunabilir. Migreniform baş ağrısı, uykusuzluk, anksiyete, kişilik değişikliği, depresyon, psikoz şeklinde psikiyatrik belirtiler olabilir ve bu durum ayırıcı tanıda yanılgılara neden olabilir (5). Nörolojik ve psikiyatrik bulgular olmasına rağmen altta yatan karaciğer hastalığına ait semptomlar dikkat çekici olmayabilir (6-8). Bakırın korneanın üst tarafında descemet membranda birikimi sonucu Kayser-Fleischer (KF) halkası oluşur. Direkt inspeksiyonda gözde limbusun yakınında altın-kahverengi bir bant şeklinde görülebilir. Genelde yarı lamba ile tespit edilir. Nörolojik semptomları olan WH'larının %90-95'inde Kayser-Fleischer halkası saptanır. WH'da tanıda Stierlied's Kriterleri kullanılır:

1. Kayser-Fleischer halkası
2. Tipik nörolojik semptomlar
3. Düşük seruloplazmin düzeyi (20 mg/dl'nin altında)
4. Artmış hepatik bakır (kuru ekstrede 250 µg/gr'dan yüksek bakır) bu bulgulardan 2 veya daha fazlasının olması ile WH tanısı konulur (9).

Wilson hastalığı tedavi edilmezse karaciğer yetmezliğine veya nörolojik tutulumunun komplikasyonlarına bağlı ölümler sonuçlanır. Tedavi alan ve tedaviye uyum sağlayan hastalarda ileri derecede karaciğer yetmezliği olsa bile prognoz iyidir, nörolojik semptomlarda ise tedaviye rağmen kötüleşme görülebilir (10). Biz bu çalışmada kliniğimizde takipli Wilson hastalarından nöro-

lojik bulgusu olanların demografik özelliklerini, klinik ve radyolojik bulgularını, tedaviye cevaplarını inceleyerek literatürle karşılaştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada; Çocuk Nöroloji Bilim Dalı Polikliniğine Nisan 2008 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında başvuran ve Wilson Hastalığı tanısı ile takipte olan 42 hastadan dosya kayıtları düzenli, izlem süresi en az 1 yıl ve nörolojik bulgusu olan 15 hasta değerlendirildi. 1 Haziran 2018 tarihinde Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Toplantısında Çalışmanın etik kurul onayı ve hastaların ailelerinden çalışmaya katılmaları için onam alındı. Tüm hastalara ayrıntılı nörolojik muayene yapıldı. Hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı, başvuru şikayetleri, anne-baba arasında akrabalık varlığı, ailede WH varlığı, nörolojik semptomları, hepatolojik bulguları, seruloplazmin düzeyleri, 24 saatlik idrarda bakır atımları, genetik analizleri, hepatik dokunun kuru ekstrelerinde bakır içeriği, göz bulguları, serebral görüntüleme bulguları, tedavileri, tedaviye verdikleri cevap retrospektif olarak incelendi. Seruloplazmin seviyesinin <200 mg/L (<20 mg/dl), 24 saatlik idrarda bakır >100 µg/24 saat, hepatik dokunun kuru ekstrelerinde bakır içeriği >250 µg/gün kuru ekstre) olması anlamlı kabul edildi. Tedavi sonrası izlemde semptomlarda progresyon olmadıysa veya semptomlar düzeldiyse tedaviye yanıtı, semptomlarda progresyon olduysa tedaviye yanıtız olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp)

BULGULAR

Kliniğimizde WH tanısı ile takipli 42 hasta vardı, bunlardan 15'inin nörolojik bulgusu vardı. Hastaların 8'i (%53.3) erkek, 7'si (%46.7) kızdı. Yaş ortalaması 12.5±3.6 yaş (8-20 yaş)'dı. Hastaların %33.3'ünde anne-baba arasında akrabalık, %26.7'sinde ailede WH öyküsü vardı. Hastaların %66.7'sinde hepatolojik semptomlar, %35.7'sinde nörolojik semptomlar ve %26.7'sinde Kayser-Fleischer halkası mevcuttu. Seruloplazmin

düzeyi 6.1 ± 3.5 mg/dl (0.1-11.2), 24 saatlik idrarda bakır düzeyi 238.5 ± 175.5 µg/gün (min. 55.3-max.650.1), hepatik dokunun kuru ekstresinde bakır içeriği 605.9 ± 244.5 mcg/gr (min.88.0-max.916.0)'di. Hastaların takip süresi 35.6 ± 15.3 aydır (min.18, max.72). Nörolojik bulguları olan hastalarda en sık karşılaşılan semptomlar ataksi ve tremoru (%40). Hastaların 3'ünün (%20) trunkal ataksisi ve intansiyonel tremoru, 3'ünün (%20) sadece intansiyonel tremoru mevcuttu. Hastaların tremoru üst ekstremitelerde distallerinde, düşük amplitüdü ve orta frekanstaydı. Diğer semptomlar üst ekstremitelerde belirgin fokal distoni (%13.4) ve kore (%6.6), nöbet (%13.4), davranış bozukluğu (%13.4), dizartri ile sialore (%13.4)'di. Nörolojik bulgusu olanların 10'unda (%66.7) radyolojik bulgular vardı. Tüm olgulara penisilamin (10 mg/kg/gün başlangıç dozu, 20 mg/kg/gün devam dozu, en fazla 1000-1500mg/gün) ve çinko (75mg/gün) başlandı. Yan etki gelişen 2 hasta ile nörolojik bulgularında düzelme olmayan 3 hastada penisilamin kesilerek, trientin (20 mg/kg/gün) tedavisi başlandı. Tedavinin 1. yılının sonunda hastalar tekrar değerlendirildi. Nörolojik semptomlarda trientin alanların %80'inde, penisilamin alanların %50'sinde progresyon olmadı veya şikayetlerinde belirgin azalma oldu. Bu hastalar nörolojik semptomlar açısından tedaviye yanıtı olarak kabul edildi. Nörolojik semptomları iyileştirmede klinik olarak trientin tedavisinin daha etkili olduğunu gördük bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo I).

TARTIŞMA

Wilson hastalığı klinik bulguları hepatik, nörolojik, psikiyatrik semptomlar veya bunların kombinasyonu şeklindedir. Hastalığın tanı yaşı 5-35 yaş (ort:13 yaş)'dır (11). Litwin ve ark.(12) yapmış olduğu geniş serili bir çalışmada 627 Wilson hastasının %52'sinin erkek olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da hastaların %53.3'ü erkek, %46.7'si kızdı. Wilson hastalığı multifaktöriyel bir hastalık olup, ATP7B genindeki mutasyonlar sonucu meydana gelir. Mutasyonların özelliğine göre hastalığın fenotipi ve prognozu değişir. Günümüze kadar 650'den fazla mutasyon tanımlanmış olup en sık missense mutasyon görülmektedir (13). Aile öyküsü olan 2 hastamıza tarama amaçlı ve bir hastamıza tanı amaçlı genetik analiz yapıldı, üçünde de missense mutasyon saptandı. Diğer hastalarımıza karaciğer biyopsisi yapıldı. Literatürde hastaların %18-84'ünde karaciğer tutulumunun, %18-73'ünde nörolojik semptomların, %10-100'ünde psikiyatrik semptomların olduğu bildirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda hastaların %66.7'sinde hepatolojik semptomlar, %35.7'sinde nörolojik semptomlar vardı. Nörolojik tutulumun olduğu hastaların %13.4'ü davranış bozukluğu nedeniyle psikiyatrik destek alıyordu. WH'larda izole serum aminotransferaz yüksekliği %14-88 olarak bildirilmiştir (10,14). Literatür ile uyumlu olarak hastalarımızda en sık başvuru sebebi karaciğer enzim yüksekliğiydi. Davranış bozukluğu ve tremor ile başvuran iki hastamız dışındakilerin nörolojik semptomları izlemde ortaya çıkmıştı.

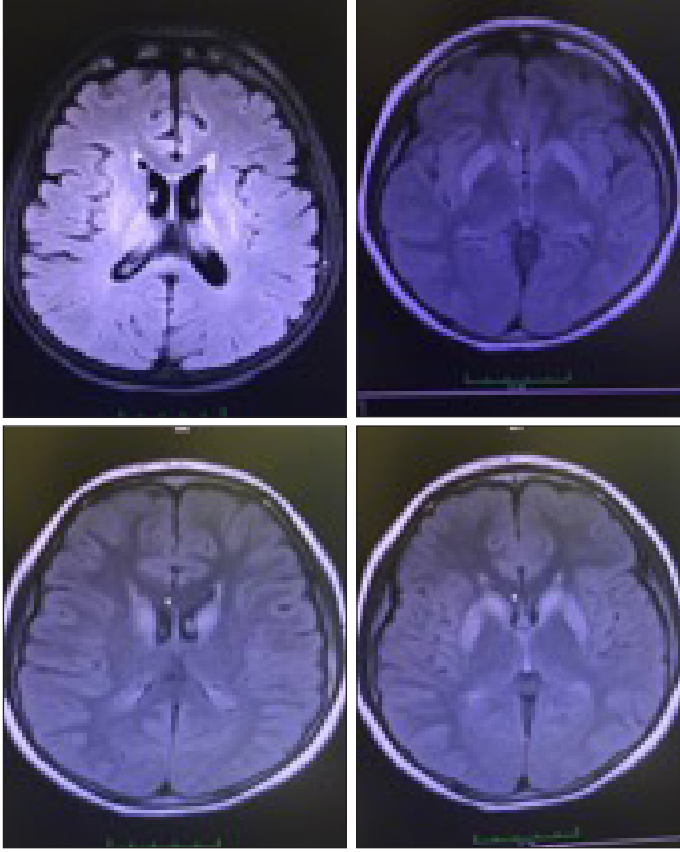
Nörolojik ve psikiyatrik bulguları olan WH'larda KF halkası %90.4-100 oranında görülmektedir. KF halkasının olmaması tanıyı dışlamaz (15-17). Literatürde bir çalışmada 4-12 yaş arasında WH tanısı alan çocukların %29'unda, 13-34 yaş arası olanların %26'sında KF halkası görüldüğü ve bu hastaların 10'unun nörolojik tutulumunun, 4'ünün hepatolojik tutulumunun varlığı bildirilmiştir (18). Youn ve ark. (19) yapmış olduğu çalışmada nörolojik tutulumu olan 45 WH değerlendirilmiş olup %26.7'sinde KF halkası görülmemiştir. KF halkası görülmeyen gruptaki hastaların serumda bakır ve seroplazmin düzeyinin yüksek olduğu, serebral manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) tipik sinyal artışının görülmediği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların %26.7'sinde Kayser-Fleischer halkası mevcuttu ve KF halkası görülen hastaların serebral MRG'si anormaldi. Bizim çalışmamızda KF halkası görülme oranının düşük olmasını, çocuklarda muayene için optimum koşulların sağlanamaması, tanı anında hastaların oftalmolojik muayenesi yapıldıktan sonra izlemde kontrol oftalmolojik muayenelerinin yapılmaması ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Nörolojik tutulumun patofizyolojisi ve serum bakır düzeyi ile ilişkisi tam açıklanamamıştır. Karaciğer hastalığı semptomları olan hastalarda nörolojik bulguların ortaya çıkması genellikle ortalama 5 yıl sonradır. Nörolojik bulgularla başvuran hastaların yaşları genellikle 15-21 yaş arasındadır (20). Bizim çalışmamızda da nörolojik tutulumu olan hastaların yaş ortalaması 12.5 ± 3.6 yaş (8-20 yaş)'di. Ayrıca hepatolojik bulgularla tanı alan hastaların tanı yaşları nörolojik bulgularla tanı alan hastaların tanı yaşları ile karşılaştırıldığında daha küçüktü. Bu da literatürle uyumlu olarak nörolojik semptomların daha geç ortaya çıktığını telkin etmektedir. Nörolojik tutulumu olan hastaların hepsinde karaciğer sirozu mevcuttur. Literatürde karaciğer sirozu olmadan ilk nörolojik semptom ile başvurup tanı alan hastalar bildirilmiştir (10,21,22). Bizim çalışmamızda davranış bozukluğu ve tremor ile başvuran iki hastamızda organik nedenler araştırılırken karaciğer enzim yüksekliği saptanmış ve tanı konulmuştur.

Wilson hastalarında nörolojik bulgular beyinde bakır birikimine veya portosistemik şantların indirekt etkisine bağlıdır. Ağır metal birikimi en iyi MRG ile tespit edilir (5,23). Nörolojik tutulum olan hastalarda beyin MRG normal de olabilir. MRG'de fokal atrofi, hipointensite ve hiperintensite görülebilir. Tipik bulguları; putamen, globus pallidus, nucleus caudatus, talamus ve ponsta T2 ağırlıklı görüntülerde simetrik hiperintensitedir. Ayrıca midbrain, serebellum ve korteks diğer etkilenen bölgelerdir. Orta beyin seviyesindeki aksiyal kesitlerde panda yüzü görünümü WH için spesifiktir. Hastaların %25-40'ında genellikle frontal bölgede asimetric subkortikal beyaz cevher değişiklikleri izlenir. Serebellar tutulumda en sık dentat nukleus etkilenir (23,24). Bizim çalışmamızda nörolojik bulgusu olan hastaların 10'unda (%66.7) radyolojik bulgular vardı. Hastalarımızın T2 ağırlıklı MRG görüntülerinde putamen, globus pallidus, nucleus caudatus, talamus hiperintensitesi mevcuttu (Şekil 1). MRG bulguları normal olan hastalarımızın da nörolojik semptomları mevcuttu. Bayram ve ark. (20) 12 WH'nin nörolojik bulgularının

Hasta no	Yaşı (yıl)/ Cinsiyet	Başvuru şikayeti	Akrabalık	Alide WH	Nörolojik bulgu	Kayser- Fleicher halkası	Seruplazmin (mg/dl)	24 saatlik İdrarda Bakır (µg/gün)	Hepatik dokunun kuru ekstresinde bakır içeriği mcg/gr	Genetik Analiz(ATP7B geni)	Serebral MRG	Tedavi	Tedaviye Yanıt (Nörolojik Semptomlar)	Takep süresi (ay)
1	15/E	karn ağrısı, karaciğer enzim yüksekliği	var	var	tremor	yok	0.1	177.0	-	c2804C>T missense mutasyon	normal	penisilamin, çinko,	var	72
2	11/K	tremor	var	var	tremor	yok	3.7	166.6	-	c2804C>T missense mutasyon	normal	trientin, çinko	var	46
3	8/E	davranış bozukluğu	var	yok	davranış bozukluğu	yok	10.8	55.3	690	-	anormal	trientin, çinko	var	35
4	20/E	karaciğer enzim yüksekliği	yok	yok	distoni	var	2.2	210.7	836	-	anormal	penisilamin, çinko,	yok	56
5	8.5/K	karaciğer enzim yüksekliği	yok	yok	korea	yok	5.6	66.2	435	-	anormal	penisilamin, çinko,	yok	18
6	9/E	solukluk, halsizlik	yok	yok	dizartri	yok	8.8	92.5	88	-	anormal	penisilamin, çinko,	var	32
7	10/E	kusma	var	yok	nöbet	yok	6.6	72.2	-	c2785A>G missense mutasyon	anormal	penisilamin, çinko,	var	41
8	14/K	karn ağrısı	yok	yok	tremor+ ataksi	var	7.1	650.1	736	-	anormal	penisilamin, çinko,	yok	22
9	11.5/E	sanlık	yok	yok	dizartri, konuşmada bozulma	yok	9.8	388.8	520.5	-	normal	penisilamin, çinko,,	yok	20
10	17/K	sanlık, halsizlik	var	yok	tremor+ ataksi+ okul başarisında azalma	yok	6.14	459.11	788.2	-	anormal	trientin, çinko	yok	18
11	16/K	karn ağrısı	yok	yok	tremor+ ataksi	yok	10.2	324.4	916	-	normal	trientin, çinko	var	41
12	8/K	karaciğer enzim yüksekliği	yok	var	nöbet	yok	11.2	76.8	315	-	normal	penisilamin, çinko,	var	23
13	12/E	karaciğer enzim yüksekliği	yok	yok	davranış bozukluğu	var	4.6	217	800.6	-	anormal	trientin, çinko	var	37
14	15/K	halsizlik, bulantı	yok	yok	tremor	var	2.8	420.5	676.3	-	anormal	penisilamin, çinko,	var	45
15	13/E	karaciğer enzim yüksekliği	yok	var	distoni	yok	1.86	200.3	468.8	-	anormal	penisilamin, çinko,	yok	28

WH: Wilson hastalığı, **E:** Erkek, **K:** Kız **MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme.



Şekil 1: Hastalarımızın T2 ağırlıklı MRG görüntülerinde putamen, globus pallidus, nucleus caudatus, thalamus hiperintensitesi.

değerlendirildiği çalışmada 10 hastanın beyin MRG görüntüsü normaldi.

Hareket koordinasyonunu sağlayan yapılar etkilendiği için en sık hareket bozuklukları görülür (6,21). Dizartri, tremor, distoni, parkinsonizm en sık karşılaşılan klinik tablolardır (9). Hastalığın başlangıcında bazen tek semptom olup ilerleyen dönemlerde nörolojik bulguların kombinasyonu gelişebilir. Tremor %22-55 oranında bildirilmiştir. Wilson hastalarında tremor istirahat halinde ve hareket halinde olabilir. Esansiyel tremoru taklit edebilir, genellikle asimetric olur (21,22). Bizim çalışmamızda en sık görülen bulgu tremordu (%40). Üç hastamızda izoleydi, 3 hastamızda ataksi ve tremor birlikteydi. Üst ekstremitelerde, düşük amplitüdü, orta frekansta ve intansiyonel tremordu. Trunkal ataksisi olan hastalarımız geniş tabanlı desteksiz yürüyebiliyordu. Tremoru olan hastalarımızın biri bu semptomla başvurup tanı almıştı. Ataksi gibi serebellar sistem bulguları hastaların %25'inde görülür. Serebellar bulgular yürüme ve konuşma bozukluğuna neden olabilir veya katkıda bulunabilir. Dizartri literatürde %85-97 oranında en sık bulgu olarak bildirilmiştir (21). Hastalarımızın 2'sinde (%13.4) dizartri mevcuttu, disfonik konuşmaları mevcuttu. Distoni fokal veya jeneralize özellikte olabilir. Bazı hastalarda yüz kaslarının distonik tutulumuna bağlı olarak sırttır gibi bir görünüm vardır (risus sardonicus). Larenks kaslarının tutulumuna bağlı olarak hastanın anlaşılması çok zor olabilir. Ekstremiteler ve aksiyal kaslardaki parkinsonizm ve/veya distoni yürüyüşü olumsuz etkiler

(19,21,22). Hastalarımızın %13.4'ünün üst ekstremitelerinde belirgin distoni mevcuttu. Kore, tik ve miyoklonus daha nadir görülen hareket bozukluklarıdır. Yaklaşık %6 oranında epileptik nöbetler de nörolojik tabloya katılabilir. Nöbetler tedavi ile bakırın vücuttan fazla atılmasına bağlı olarak da gelişebilir (25). Bizim de tedavi alırken iki hastamızın kompleks parsiyel nöbeti oldu ve antiepileptik tedavi ile kontrol altına alındı. Kognitif bozukluk hafif olabilir ve gözden kaçabilir. Okul başarısında azalma ve el yazısında bozulma hasta yakınının dikkatini çeken ilk bulgu olabilir. Wilson hastalarının yaklaşık %20-30'unda psikiyatrik bulgular (depresyon, kişilik değişikliği, davranış bozukluğu) görülebilir (26). Bizim hastalarımızın ikisinde davranış bozukluğu, okul başarısında azalma mevcuttu. Bu bulgular nörolojik tutulumu olan hastalarda daha sık bildirilmektedir. Nörolojik bulgulara yönelik semptomatik tedaviye hastaların çoğu ihtiyaç duyar (örneğin distoni, nöbet tedavisi). Ancak nöroleptikler gibi ekstrapiramidal yan etkileri olabilecek tedavilerden mutlaka kaçınmak gerekir. Bu ilaçlar hastaların nörolojik bulgularında geri dönüşsüz kötüleşme yapabilir (27).

Wilson hastalığında tedavide ana hedef vücutta fazla miktarda bulunan bakırın atılması veya emiliminin azaltılmasıdır. Bakırdan fakir diyet yararlı olabilir fakat tek başına bir tedavi yaklaşımı olarak düşünülmemelidir. En sık kullanılan şelatör ilaçlar penisilamin, trientin, amonyum tetrathiomolibdate ve çinko tuzlarıdır. Penisilamin tedavisi sırasında hastaların %10'unda nörolojik bulgularda kötüleşme olabilir. Dokulardan çözülen bakırın önce kana oradan da merkezi sinir sistemine geçmesi ve yeniden çökmesi ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (28,29). Tetrathiomolibdate tedavisinin nörolojik semptomları iyileştirmede en etkin tedavi olduğu bildirilmekle birlikte klinik çalışmalar devam etmektedir (30). Trientin yan etkilerinin penisilamine göre daha az olması nedeniyle son yıllarda ilk tedavi seçeneği haline gelmiştir. Penisilamin ve trientin etkinliğini karşılaştıran kontrollü çalışma yoktur. Şelatör tedavinin etkisi 6 ila 8. haftalarda başlar ve nörolojik bulgularda belirgin bir klinik düzelme 6 ila 12. aylar arasında görülebilir. Klinik düzelme veya stabilite sağlandıktan sonra tedavinin devamında şelatörün dozu azaltılır veya çinko tedavisi kullanılır (31,32). Biz çalışmamızda nörolojik semptomla başvuran iki hasta dışındaki tüm olgulara penisilamin (10 mg/kg/gün başlangıç dozu, 20 mg/kg/gün devam dozu, en fazla 1000-1500mg/gün) ve çinko (75mg/gün) tedavisi başladık. Yan etki gelişen 2 hasta ile nörolojik bulgularında düzelme olmayan bir hastada penisilamin tedavisi kesilerek, trientin (20 mg/kg/gün) tedavisi başlandı. Toplam 10 hasta penisilamin, 5 hasta trientin tedavisi aldı. Tedavinin birinci yılının sonunda hastaların nörolojik semptomlarında trientin tedavisi alanların %80'inde, penisilamin tedavisi alanların %50'sinde düzelme oldu. Tremor ve nöbet semptomlarında belirgin düzelme olmakla birlikte, davranış bozukluğu ve dizartrisi olan hastaların semptomlarında progresyon olmadı. Biz çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak trientinin nörolojik bulguları iyileştirmede penisilamine göre daha etkili olduğunu gördük fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (31-34). Örneklem büyüklüğünün arttırıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Bu çalışmanın retrospektif olarak kısıtlı sürede yapılmış olması, örneklem büyüklüğünün az olması, oftalmolojik ve nörolojik muayenenin aynı kişi tarafından yapılmamış olmaması, tedaviye yanıtın objektif kriterlerle değerlendirilmemiş olması çalışmayı kısıtlayan en önemli nedenlerdir. Daha güvenilir sonuçlar için örneklem büyüklüğünün artırıldığı, prospektif çalışmalarla ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; Wilson hastalığı tanısı konulan her hastaya ayrıntılı nörolojik muayene yapılmalıdır ve düzenli aralıklarla tekrarlanmalıdır. Ayrıca hareket ve davranış bozukluğu ile başvuran hastalarda WH akılda tutulmalıdır. Erken tanı ve tedavi prognozda önemlidir.

KAYNAKLAR

- Huster D. Wilson disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24:531-9.
- Dedoussis GV, Genschel J, Sialvera TE, Bochow B, Manolaki N, Manios Y, et al. Wilson disease: high prevalence in a mountainous area of Crete. *Ann Hum Genet* 2005; 69:268-74.
- Feldstein AE, Chitkara DK, Plescow R, Grand RJ. Wilson Disease In Pediatric Gastrointestinal Disease by Walker WA. 2004 IV.Ed., BC Decker Inc, Ontario, 1440-54.
- Ala A, Schilsky ML. Wilson disease: pathophysiology, diagnosis, treatment, and screening. *Clin Liver Dis* 2004; 8:787-805.
- Salari M, Fayyazi E, Mirmosayyeb O. Magnetic resonance imaging findings in diagnosis and prognosis of Wilson disease. *J Res Med Sci* 2018; 27:23-5.
- Machado A, Chien HF, Deguti MM, Caçado E, Azevedo RS, Scaff M. Neurological manifestations in Wilson's disease: Report of 119 cases. *Mov Disord* 2006; 21:2192-6.
- Pfeiffer RF. Wilson's Disease. *Semin Neurol* 2007; 27:123-32.
- Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003; 23:139-42.
- Roberts EA, Schilsky ML. American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008; 47:2089-111.
- European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012;56:671-85.
- Lin LJ, Wang DX, Ding NN, Lin Y, Jin Y, Zheng CQ. Comprehensive analysis on clinical features of Wilson's disease: an experience over 28 years with 133 cases. *Neurol Res* 2014; 36:157-65.
- Litwin T, Gromadzka G, Czlonkowska A. Gender differences in Wilson's disease. *J Neurol Sci* 2012; 312:31-5.
- Bie P, Muller P, Wijmenga C, Klomp JW. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *J Med Genet* 2017; 44:673-88.
- Ferenci P. Pathophysiology and clinical features of Wilson disease. *Metab Brain Dis* 2004; 19:229-39.
- Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, Grimm G, Pabinger I, Madl C et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997; 113:212-8.
- Rukunuzzaman M. Wilson's disease in Bangladeshi children: analysis of 100 cases. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2015;18:121-7.
- Deguti M, Tietge UJF, Barbosa ER. The eye in Wilson's disease: sunflower cataract associated with Kayser-Fleischer ring. *J Hepatol* 2002; 37:700.
- Fenu M, Liggi M, Demelia E, Sorbello O, Civolani A, Demelia L. Kayser-Fleischer ring in Wilson's disease: A cohort study. *Eur J Intern Med* 2012;23:150-6.
- Youn J, Kim J, Kim H, Lee J, Lee P, Ki C, et al. Characteristics of neurological Wilson's disease without Kayser-Fleischer ring. *J Neurol Sci* 2012; 323:183-6.
- Bayram AK, Gümüş H, Arslan D, Özcora GK, Kumandaş S, Karacabey N ve et al. Neurological features and management of Wilson disease in children: An evaluation of 12 cases. *Turk Pediatri Ars* 2016;51:15-21.
- Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1184:173-87.
- Czlonkowska A, Litwin T, Dziezyc K, Karliński M, Bring J, Bjartmar C. Characteristics of a newly diagnosed Polish cohort of patients with neurological manifestations of Wilson disease evaluated with the Unified Wilson's Disease Rating Scale. *BMC Neurology* 2018;18:34.
- Osborn AG, Blaser SI, Salzman KL, Katzman GL, Provenzale J, Castillo M, et al. Metabolic/Degenerative Disorders, Inherited In Diagnostic Imaging Brain. Utah: 203. *Amirsys* 2004: 72-75.
- Andersen K, Sudmeyer M, Saleh A. Cerebral imaging for Wilson disease. *Rofa* 2007;179:225-33.
- Dening TR, Berrios GE, Walshe JM. Wilson's disease and epilepsy. *Brain* 1988; 111:1139-55.
- Seniów J, Bak T, Gajda J, Poniatowska R, Czlonkowska A. Cognitive functioning in neurologically symptomatic and asymptomatic forms of Wilson's disease. *Mov Disord* 2002; 17:1077-83.
- Hanağası F, Hanağası H. Wilson Hastalığı. *Turk J Neurol* 2013;19:122-7.
- Schilsky ML. Treatment of Wilson's disease: What are the relative roles of penicillamine, trientine, and zinc supplementation? *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3:54-9.
- Pall HS, Williams AC, Blake DR. Deterioration of Wilson's disease following the start of penicillamine therapy. *Arch Neurol* 1989; 46: 359-60.
- Brewer GJ, Hedera P, Kluin KJ, Carlson M, Ascari F, Dick RB, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: III. Initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. *Arch Neurol* 2003; 60: 379-85.
- Iorio R, D'Ambrosi M, Marcellini M, Barbera C, Maggiore G, Zancan L, et al. Serum transaminases in children with Wilson's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 331-6.
- Wiggelinkhuizen M, Tilanus ME, Bollen CW, Houwen RH. Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 947-58.
- Burke JF, Dayalu P, Nan B, Askari F, Brewer GJ, Lorincz MT. Prognostic significance of neurologic examination findings in Wilson disease. *Park Rel Disord* 2011;17:551-6.
- Hefter H, Tezayak O, Rosenthal D. Long-term outcome of neurological Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;49:48-53