

Çocukluk Çağı Wilson Hastalığı'nda Psikiyatrik Belirtiler: Olgu Örnekleri

Psychiatric Symptoms in Childhood Wilson's Disease: Case Reports

Sevcan Karakoç Demirkaya¹, Zuhal Yapıcı²

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye



Anahtar Kelimeler

Wilson hastalığı, çocukluk psikopatolojileri, bakır metabolizması

Keywords

Wilson's disease, childhood psychopathology, copper metabolism

Geliş Tarihi/Received : 15.09.2014

Kabul Tarihi/Accepted : 25.09.2014

doi:10.4274/meandros.1878

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Sevcan Karakoç Demirkaya,
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye
Tel.: +90 530 881 82 51
E-posta : drsevcankarakoc@yahoo.com

Sunulduğu Kongre: 20. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi, 2010, Antalya (Bildiri olarak sunulmuştur.)

Öz

Wilson hastalığı (WH) tanımlanması sırasındaki olgular da dahil bugüne kadar çeşitli psikiyatrik belirti/bulgular tanımlanmıştır. Bütün hastaların, hastalığın herhangi bir seyri boyunca bir veya daha fazla psikiyatrik sorunlarla (organik demans, psikoz ve impulsivite gibi davranışsal sorunlar) karşılaştıkları bilinmektedir. Bazen nörolojik bulgulardan önce davranışlarda değişiklik, okul başarısında azalma, iyi el-göz koordinasyonu gerektiren becerilerde bozulma gibi sinsi belirtiler olabilir. Bu olgu sunumunda çocuk nörolojisi birimince WH tanısı almış beş olgu Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-4'e dayalı yarı yapılandırılmış psikiyatrik görüşme (Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi) ile değerlendirilmiştir. Olguların tamamında psikiyatrik belirtiler görülmekteydi. Bir olguda manik atak, bir olguda psikotik bozukluk WH başlangıç tablosu öyküsünde mevcuttu. Psikiyatrik belirtiler daha çok nörolojik bulguları belirgin WH hastalarında görülmektedir. Bu anlamda psikiyatrik bozukluklarda organisme ekartasyonunda çocuk nörolojisi konsültasyonu ile bakır metabolizmasının taranması hayati önem taşımaktadır. WH, yaşam boyu tedavi gereken hastalık olduğu için tedaviye uyum açısından da hastaların ruhsal durum değerlendirilmesi önemlidir.

Abstract

Various psychiatric symptoms/signs have been identified since the identification of Wilson's disease (WD). Every patient with WD suffers from one or more psychiatric problems (organic dementia, psychosis, and impulsivity) across the disease course. Sometimes, insidious symptoms, such as behavioral changes, failure in school performance, and disturbances in hand-eye coordination may be seen before the onset of neurologic presentation. In this report, five patients, who were diagnosed with WD and followed up in the Child Neurology Unit, were assessed by a Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-4-based semistructured psychiatric interview (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children). All patients had psychiatric symptoms. One patient had a history of a manic episode and the other had a history of a psychotic disorder at the initial stage of WD. Psychiatric symptoms coexist mostly with neurologic signs in patients with WD. In this sense, pediatric neurological consultation and copper screening are lifesaving in excluding organic etiology. However, WD is a lifelong treatment-requiring disease and psychiatric evaluation of the patients is essential.

Giriş

Bakır metabolizmasında otozomal resesif kalıtsal bozukluk sonucu oluşan nadir ama dünyanın her yerinde görülebilen bir hastalık olan Wilson hastalığı (WH) 13q 14.3 kromozomda *ATP7B/WND* genindeki mutasyon sonucu oluşur. Akriba evliliğinin yaygın olduğu ülkelerde daha sıklıkla görülür. Doğuştan olmakla birlikte ilk bulgular çocukluk çağında görülür. Uygun şelatör ajan ve diyetle tedavisi yapılmaktadır (1).

Hastalık tanımlanması sırasındaki olgular da dahil bugüne kadar çeşitli psikiyatrik belirti/bulgular tanımlanmıştır. İlk yazısında Wilson (2), WH olan 12 hastasının sekizinde davranışsal farklılıklar görmüş ve "ruhsal" olarak tanımlamıştır. Scheinberg ve Sternlieb (3), WH olan her hastanın hastalığın herhangi bir seyri boyunca bir veya daha fazla psikiyatrik sorunlarla (organik demans, psikoz, ve impulsivite ile karakterize davranışsal sorunlar) karşılaştıklarını bildirmişlerdir. Nörolojik veya nöropsikiyatrik belirtilerle başvuru %40-50 oranında hastada görülmektedir. Bazen nörolojik bulgulardan önce davranışlarda değişiklik, okul başarısında azalma, ince motor, el-göz koordinasyonu gerektiren becerilerde bozulma gibi sinsi belirtiler de olabilir (4). Yaşam boyu psikiyatrik hastalık prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte %30-100 arasında olduğu tahmin edilmektedir (3,5). WH'deki psikiyatrik belirtiler 5 grupta toplanmaktadır: Kişilik değişiklikleri, duygudurum bozuklukları, psikoz, bilişsel bozulma ve diğerleri. Kişilik ve davranış değişiklikleri ve duygudurum bozuklukları en sık karşılaşılan belirtilerdir (6). Psikiyatrik belirtiler, hepatik bulgularla değil de nörolojik bulgularla sıklıkla bir arada olmaktadır (5). Hastaların en az %10'u ilk başvuruda psikiyatrik bozukluklarla gelmektedir (7). Dening'e (8) göre psikopatolojilerin gözden kaçmasına veya daha az dikkat edilmesine neden olan şey psikiyatri dışı hekimlerin WH olan olguları bildirmesidir. Erişkin hastalarla ilgili olgu bildirimleri veya kesitsel analizler mevcutken çocuk ve ergen hastalarla ilgili veriler kısıtlıdır.

Bu olgu sunumunda, çocukluk çağındayken çocuk nörolojisi biriminde WH tanısı almış ve halen takip edilmekte olan ergenlerdeki psikiyatrik tablolar irdelenmiştir.

Olgu Sunumu

Çocuk nörolojisi polikliniğinden takip edilmekte olan 18 yaş öncesi kesin WH tanısı almış ergenlerden,

görüşmeye gönüllü olarak katılmayı kabul eden ve ailesinden onam alınan beş olgu değerlendirilmiştir.

Hastalığa bağlı okuma-yazma ve konuşmada güçlükleri olan bu ergenlerin hastalık başlangıcı ve seyirindeki psikiyatrik belirtilerinin değerlendirilmesinde anket veya ölçekler tercih edilmemiş, görüşmeye dayalı değerlendirilme kullanılmıştır. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli yarı yapılandırılmış görüşme ile hastalar Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-4'e dayanarak 32 psikiyatrik hastalık açısından değerlendirilmiştir (9). Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği iyi olarak gösterilmiştir (10). Bu görüşmeler deneyimli çocuk ve ergen psikiyatristi tarafından hem ebeveyn, hem de ergenler ile ayrı ayrı yapılmıştır.

Olgu grubumuz üç kız, iki erkek toplam beş kişiden oluşmaktaydı. Tablo 1'de de özellikleri belirtilen bu beş olgudan ikisi kardeşti (birinci ve beşinci olgular). Olguların değerlendirme sırasında yaş ortalaması 17,4 yıl (13-19 yıl) idi. Hastalık başlangıcındaki yaş ortalamaları ise 9,4 yıldır (8-14 yaş). Tüm olgularda görüşme sırasında psikiyatrik semptomatoloji eşlik etmekteydi. Hastalığın başlangıç döneminde bir olguda psikotik bozukluk, başka bir olguda bipolar bozukluk-manik dönem tanı ölçütleri karşılanmaktaydı (Tablo 1).

Tüm olguların (birinci olgu hariç) ilk başvurusu nöroloji polikliniklerine olmuştu. Sadece birinci olgunun ilk başvurusu çocuk psikiyatrisi bölümüne idi. 1999 Marmara Depremi'nden sonra konuşamama şikayeti ile aile çocuk psikiyatrisi kliniğine başvurmuş, hastaya anksiyete bozukluğu tanısı ile sertralin tedavisi önerilmiş. Takiplerinde düzelme olmayınca ayrıca sol elde kasılma ve yutma güçlüğü gelişince hasta nörolojiye başvurmuştu. İki olgunun (üçüncü ve beşinci olgular) ilk şikayetleri arasında sarılık varken, diğerlerinde konuşma zorluğu, kaslarda güçsüzlük, dengesiz yürüme gibi nörolojik belirtiler mevcuttu.

Bilişselaçidan hastalar test ile değerlendirilmemekle birlikte, alınan öykü ve muayene sonucu elde edilen verilere dayanarak belirgin kognitif kayba uğradıkları klinik olarak görülmüştür.

Tartışma

Yazında Shanmugiah ve ark. (11) da en sık duygudurum bozukluğunun WH'ye eşlik ettiğini

tespit etmişlerdir. Çalışmalarında 50 Wilson hastasını değerlendirmişler ve 12 hastada (%24) duygudurum bozukluğu (9 bipolar bozukluk, 2 majör depresyon, 1 distimi) tanısı düşünmüşler, bu hastalara görüntüleme çalışmaları yapmışlar ve değişik oranlarda serebral, serebellar ve beyin sapı atrofini saptamışlardır. WH sırasındaki psikiyatrik belirtileri içeren 1946-2012 yılları arasında yayınlanmış olan çalışmaları gözden geçirmişlerdir ve olguların %30-40'ında WH tanısı sırasında psikiyatrik belirtilerinin olduğunu ve %20'sinin tanı öncesi psikiyatrik başvurusu olduğunu bildirmişlerdir (12). Literatüre benzer olarak olgularımızın tamamında psikiyatrik tanı mevcuttu ve en sık duygudurum bozukluğu mevcuttu.

Olgularımızın iki tanesinde obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) tanısı ölçütleri karşılanmaktadır. OKB'nin etiolojisinde bazal ganglia sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle WH olan olgularda OKB belirtilerine sık rastlanmaktadır. Ayrıca WH olmasa bile seruloplazmin yüksekliği ile OKB arasında nedeni bilinmeyen birlikteliği Virit ve ark. (13) göstermişlerdir. Kumawat ve ark., (14) sık el yıkama şikayetleri olan 17 yaşındaki ergen olgunun ilk başvurusunun psikiyatri bölümüne olduğunu ve bilgisayarlı tomografi incelemesinde kaudatta anormallik olması üzerine nörolojiye yönlendirilerek tanı aldığını bildirmişlerdir.

Olgularımızın birisinde majör depresyon düşünülmüş ve ilaç ile suisid girişimi bildirilmiştir. Buna benzer suisidal özellik taşıyan ciddi psikiyatrik bozukluk varlığı özellikle klinik önem taşımaktadır. Çünkü WH tedavisinde yer alan transplantasyon için bu psikiyatrik tablo kontrendikedir (4). Bizim olgumuza benzer şekilde majör depresyon ve geçmişte suisid girişimi olan WH tanılı bir olguyu Genç ve ark. (15) bildirmişlerdir. Antidepresan tedaviye yanıtız kalındığını ve ilerleyen süreçte kişilik değişikliğinin gözlemlendiğini belirtmişlerdir. Olgunun yataklı serviste takibi yapılmış ve risperidon tedavisine yanıt alınmıştır.

WH olan bireylerin kişilik özelliklerine bakıldığında; WH olan grup ile sağlıklı grubu karşılaştıran bir çalışmada, Portala ve ark., (16) WH olan bireylerin agresivite-hostilite puanlarının daha yüksek olduğu ve daha önceki bilgilerle uyumlu olarak bu özelliğin hepatik tutulumun ön planda olduğu alt grupta ise daha az olduğunu gösterdiler. Psikiyatrik belirtilerin hepatik belirtilerden daha çok nörolojik belirtiler ile güçlü birlikteliği olduğunu Medalia ve Scheinberg (7) de saptamışlardır. Bizim üç olgumuzda nörolojik bulgular hepatik bulgulardan daha ön plandaydı.

Altta yatan organik etiolojiye bağlı gelişmiş olduğu ileri sürülse bile, WH ve psikiyatrik hastalık

Tablo 1. Olguların özellikleri ve aldıkları tanı grupları

Olgu	Yaşı (yıl)	Cinsiyeti	Hastalık başlama yaşı	Başlangıç psikiyatrik belirtiler	Şimdiki davranışsal, duygusal sorunlar	Geçmiş tanısı	Şimdiki tanı
1	18	E	8	Yok	Küfürülü konuşma, sık el yıkama, düzeltme, çekingenlik, sinirlilik	BTA*-depresyon	OKB** KOKGB***
2	19	K	9	Yok	Uygunsuz duygulanım, sık gülme	Hipomani, dikkat eksikliği, özgül fobi (böcek, hayvan)	KOKGB, ayrılık kaygısı bozukluğu, dikkat eksikliği
3	13	K	8	Çok konuşma, evden kaçma	Dürtü kontrolü az, uygunsuz gülmeler, hipertimik, abartılı süslenme	Mani	BTA-anksiyete bozukluğu KOKGB
4	18	E	14	Koku ve işitsel varsanılar, evden dışarı çıkamama		Kısa tepkisel psikoz vokal tik, motor tik	KOKGB
5	19	K	8	Sık ağlama, korkular	Uygunsuz duygulanım, self mutilatif davranışlar	Travma sonrası stres bozukluğu (depresyon nedeniyle), OKB	Major depresyon (suisid girişimi +)

K: Kadın, E: Erkek, *BTA: Başka türlü adlandırılmayan, **OKB: Obsesif kompulsif bozukluk, ***KOKGB: Karşı olma karşı gelme bozukluğu

birlikteliğinde; görülen psikiyatrik tabloların tedavisi psikiyatrik tedavi rehberlerinde önerildiği şekilde yapılmaktadır. Ancak psikopatolojilerin farmakolojik tedavisinde WH tedavisindeki şelatör ilaçlarla etkileşim ve hepatotoksisite üzerinde durulması gereken konulardır. Ciddi psikiyatrik tablolarda gerekebilir sedatifler olası hepatik veya sinir sistemi üzerinde yan etkilere yol açabilir (17).

Metin ve Toros (18) aşırı hareketlilik şikayeti ile getirilen 7 yaşındaki olgularında dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısı düşünmüşler, ilaç öncesi istedikleri karaciğer enzim değerlendirmesinde var olan yüksek değerler nedeniyle çocuk hastalıkları bölümüne yönlendirmişler ve çocuk WH tanısı almış. Uygun şelatör tedavi ile DEHB belirtilerinde de azalma gördüklerini bildirmişlerdir.

Özetle, akraba evliliğinin sık olduğu WH ülkemizde sık görülmektedir. Wilson hastalarının %50'sinden fazlasında en az bir psikiyatrik belirtiyeye rastlandığı bilinmektedir. Bu hastalık tedavisiz bırakıldığında karaciğer yetmezliğine bağlı ölümlerle sonuçlanan, tedavi edilebilir nadir nörometabolik hastalıklardan biridir. Bu anlamda sinsi veya akut gelişen psikiyatrik durumlarda ayırıcı tanıda nöroloji konsültasyonu ile bakır metabolizmasının taranması hayati önem taşımaktadır. Bunun dışında WH tanısı ile izlenen bireylerde de psikiyatrik hastalık komorbiditesi sık olduğu ve bu hastalık yaşam boyu tedavi gereken hastalık olduğu için tedaviye uyum açısından da olguların ruhsal durum değerlendirilmesi önemlidir.

Etik

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Sevcan Karakoç Demirkaya, Zuhul Yapıcı, Konsept: Sevcan Karakoç Demirkaya, Dizayn: Sevcan Karakoç Demirkaya, Veri Toplama veya İşleme: Sevcan Karakoç Demirkaya, Zuhul Yapıcı, Analiz veya Yorumlama: Sevcan Karakoç Demirkaya, Literatür Arama: Sevcan Karakoç Demirkaya, Yazan: Sevcan Karakoç Demirkaya.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Collis I, Lloyd G. Psychiatric aspects of liver disease. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 12-22.
- Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration. A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912; 34: 295-509.
- Scheinberg IH, Sternlieb I. Wilson's disease. In: Smith Jr LH, editor. Major problems in internal medicine. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1984. p. 25-35.
- Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369: 397-408.
- Dening TR, Berrios GE. Wilson's disease. Psychiatric symptoms in 195 cases. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 1126-34.
- Akil M, Brewer GJ. Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's disease. *Adv Neurol* 1995; 65: 171-8.
- Medalia A, Scheinberg IH. Psychopathology in patients with Wilson's disease. *Am J Psychiatry* 1989, 146: 662-4.
- Dening TR. Psychiatric aspects of Wilson's disease. *Br J Psychiatry* 1985; 147: 677-82.
- Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 980-8.
- Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Çengel Kültür E, Akdemir D, Taner Y. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli- Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenirliği. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2004; 11: 109-16.
- Shanmugiah A, Sinha S, Taly AB, Prashanth LK, Tomar M, Arunodaya GR, et al. Psychiatric manifestations in Wilson's disease: a cross-sectional analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; 20: 81-5.
- Zimbrea PC, Schilsky ML. Psychiatric aspects of Wilson disease: a review. *Gen Hosp Psychiatry* 2014; 36: 53-62.
- Virit O, Selek S, Bulut M, Savas HA, Celik H, Erel O, et al. High ceruloplasmin levels are associated with obsessive compulsive disorder: a case control study. *Behav Brain Funct* 2008; 4: 52.
- Kumawat BL, Sharma CM, Tripathi G, Ralot T, Dixit S. Wilson's disease presenting as isolated obsessive-compulsive disorder. *Indian J Med Sci* 2007; 61: 607-10.
- Genç ES, Genç A, Üstün Güveneroğlu N. Wilson hastalığına bağlı kişilik değişikliği olgusu. *Düşünen Adam* 2013, 26: 299-302.
- Portala K, Westermarck K, Ekselius L, von Knorring L. Personality traits in treated Wilson's disease determined by means of the Karolinska Scales of Personality (KSP). *Eur Psychiatry* 2001; 16: 362-71.
- Benhamla T, Tirouche YD, Abaoub-Germain A, Theodore F. [The onset of psychiatric disorders and Wilson's disease]. *Encephale* 2007; 33: 924-32.
- Metin Ö, Toros F. Çocuk Psikiyatrisinde Rutin Biyokimyasal Tetkiklerin Önemi Olgusu Sunumu: Wilson Hastalığı, Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi, 2009; 148-52.