

# Konuşma Bozukluğu ile Başvuran Bir Wilson Hastalığı Olgusu

## A Case of Wilson Disease Presenting with Dysarthria

**Sebahattin Vurucu, Oktay Sarı\*,  
Murat Kocaoęlu\*\*, Bülent Ünay,  
Rıdvan Akın**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Çocuk  
Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi  
Bilim Dalı, Ankara

Gülhane Askeri Tıp Akademisi,  
\*Aile Hekimliği ve  
\*\*Radyoloji Anabilim Dalı,  
Ankara, Türkiye

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:**

Dr. Oktay Sarı  
Gülhane Askeri Tıp Akademisi,  
Aile Hekimliği Anabilim Dalı,  
06018 Ankara, Türkiye  
Tel.: +90 312 403 26 11  
E-posta: okitaysari72@yahoo.com

**Not: 10. Ulusal Çocuk Nörolojisi  
Kongresi'nde (28-31 Mayıs 2008, Trabzon)  
poster olarak sunulmuştur.**

**Geliş Tarihi/Received: 25.09.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 22.12.2008**

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayıncılık  
tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.  
© The Journal of Current Pediatrics, published  
by Galenos Publishing. All rights reserved.

### ÖZET

Wilson hastalığı safra yoluyla vücuttan atılımının yetersizliği sonucunda karaciğer, beyin, böbrek, kornea ve plasenta gibi organ ve dokularda bakır birikimiyle karakterize, otozomal resesif geçişli, dejeneratif bir hastalıktır. Klinik bulgular tutulan organa göre değişiklik göstermektedir. Tanı serum seruloplazmin düzeyinde düşüklük, idrar bakır atılımında artış ve gözde Kaiser-Fleischer halkasının görülmesi ile konulur. Konuşmada bozulma ve ağızdan salya akması şikayetleriyle başvuran, her iki gözdeki Kaiser-Fleischer halkası, beyin manyetik rezonans görüntülemeye beyaz cevher, pons, bilateral putamen ve kaudat nükleuslardaki lezyon alanları ve idrarda artmış bakır düzeyi nedeniyle Wilson hastalığı tanısı konulan 12 yaşında bir kız hasta tartışılmıştır. Konuşmada bozulma şikayeti ile başvuran olguların Wilson hastalığı açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, tanıda gecikme ve gereksiz laboratuvar incelemelerini önleyebilir. (*Güncel Pediatri 2009; 7: 41-4*)

**Anahtar kelimeler:** Wilson hastalığı, konuşma bozukluğu, çocuk

### SUMMARY

Wilson's disease is an inherited autosomal recessive, degenerative disorder characterized by copper accumulation in the organs and tissues such as liver, brain, kidney, cornea, and placenta due to deficiency of copper excretion from the body by bile. Clinical findings varies according to involved organs. The diagnosis is based on increased urinary copper concentrations, reduced levels of serum ceruloplasmin, and determination of Kaiser-Fleischer rings. A 12-year old female who was diagnosed as Wilson disease with findings including dysarthria, drooling, Kaiser-Fleischer rings, lesion areas in the cerebral white matter, bilateral putamen, nucleus caudatus, and pons on brain magnetic resonance imaging and increased urinary copper concentration is presented and discussed. Particularly, evaluation of the cases presented with dysarthria for Wilson disease may prevent delaying in diagnosis and unnecessary laboratory studies. (*Journal of Current Pediatrics 2009; 7: 41-4*)

**Key words:** Wilson's disease, dysarthria, child

### Giriş

Wilson Hastalığı, safra yoluyla bakırın vücuttan atılımının yetersizliği sonucunda karaciğer, beyin, böbrek, kornea ve plasenta gibi çeşitli organ ve dokularda birikimiyle karakterize dejeneratif bir hastalıktır (1,2). Prevalansı 1/30.000 olarak bildirilmiştir (3). Otozomal resesif geçiş gösteren bu hastalıkta hepatik bakır transport proteinini kodlayan ve bakır metabolizmasında önemli rolü olan 13. kromozom üzerindeki ATP7B (ATPase, Cu<sup>++</sup> transporting, beta polypeptide) geni (13q14.3-q21.1) etki-

lenmiştir. Klinik bulgular tutulan organa göre değişiklik göstermektedir. En sık karaciğer tutulumuna bağlı klinik ve laboratuvar bulgular görülmektedir (7). Beyin tutulumu sonucunda ortaya çıkan bulgular motor sisteme sınırlıdır ve duyu muayenesi hemen daima normaldir (8). Korneada bakır birikimine bağlı "descement" membranının renk değişikliği sonucu ortaya çıkan, sarı kahverengi renkteki Kaiser-Fleischer halkası Wilson Hastalığı'nın önemli bir bulgusudur. Tanı serum seruloplazmin düzeyinde düşüklük, idrar bakır atılımında artış ve gözde Kaiser-Fleischer halkasının görülmesi ile konulur (11).

Tedavisinde; bakırdan kısıtlı diyet, D-penisillamin, pridoksin, trietilen tetramine, amonyum tetratiyomolibdat ve çinko kullanılmaktadır (7). Burada konuşmada bozulma ile başvuran ve Wilson Hastalığı tanısı konulmuş bir olgu sunulmuş ve tartışılmıştır.

### Olgu Sunumu

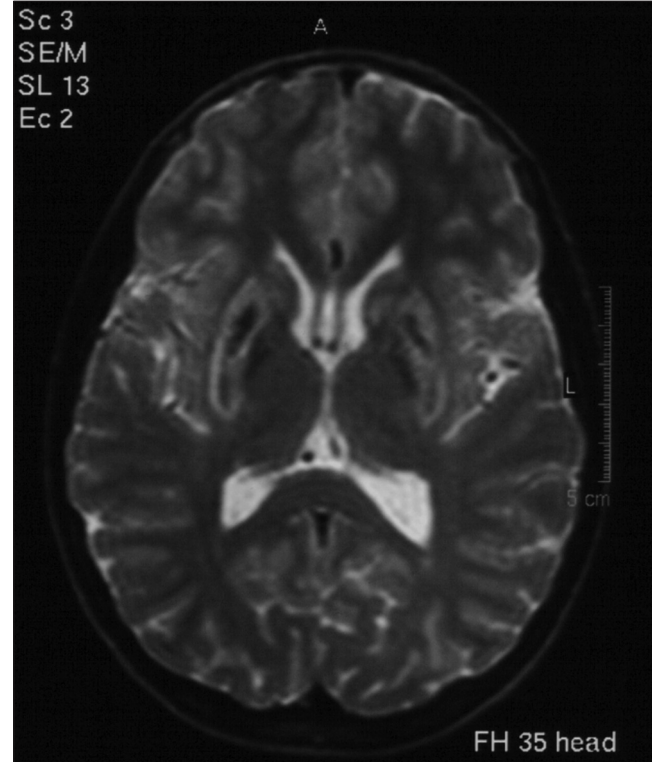
On iki yaşında kız hasta konuşmada bozulma ve ağızdan salya akması şikayetiyle polikliniğimize başvurdu. Sekiz ay kadar önce konuşma bozukluğu başlamış. Bundan 2 ay kadar sonra ağızdan aşırı salya akması şikayetiyle başvurduğu bir sağlık merkezinde fasiyal paralizi tanısı konularak tedavi verilmiş. Ancak hasta şikayetlerinde bir gerileme olmaması nedeniyle kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde bir özellik olmayan hastanın soygeçmişinde anne-baba arasında akraba evliliği saptandı. Fizik incelemede boy, kilo ve baş çevresi ölçümleri 25-50 persentiller arasında saptanan hasta ile tam bir kooperasyon kurulamadı. Konuşması çok yavaş ve zor anlaşılabilir kelimelerden ibaretti. Kraniyal sinirlerin muayenesi normal olarak değerlendirildi. Yüzdeki mimik hareketler son derece azalmış olup maske yüz görüntüsü mevcuttu. Derin tendon refleksleri normal olarak değerlendirildi ve patolojik refleks saptanmadı. Serebellar fonksiyon testleri ve göz dibi muayenesi normaldi. Ancak göz konsültasyonu sonucunda her iki gözde Kaiser-Fleischer halkası saptandı. Laboratuvar incelemede hemoglobin, hematokrit, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, ürik asit, direk ve indirek bilirubin, aspartat amino transferaz, alanin amino transferaz, alkalen fosfataz, gama glutamil transferaz, total protein, albumin, laktat dehidrogenaz, kreatin fosfokinaz, magnezyum, fosfor, kalsiyum, sodyum ve potasyum değerleri normal sınırlardaydı. Kan gazlarında pH: 7,41 olarak saptandı. Serum seruloplazmin düzeyi: 14 mg/dl (20-63 mg/dl) ve 24 saatlik idrarda bakır düzeyi 616 µg/gün (20-40 µg/gün) olarak saptandı. Kan ve idrar aminoasit düzeyleri, tandem MS, idrarda organik asit ve lizozomal depo hastalık tarama test sonuçları normal olarak değerlendirildi. Uyku elektroensefalografisinde (EEG) patolojik bir bulgu saptanmadı. Batın ultrasonografisinde karaciğerin parankim ekosu kaba granüler yapıdaydı ve sağ lob uzun aksında artış görüldü. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) pons orta bölümünde; yama tarzında, her iki taraf putamen bölgesinde; merkezi hipointens, çevresi hiperintens olan, her iki kaudat nükleuslarda ise; hiperintens görünümle karakterize lezyon alanları izlenmektedir

hiperintens görünümle karakterize lezyon alanları izlendi (Resim 1). Beyin manyetik rezonans spektroskopisinde (MRS) N-Asetil Aspartat (NAA) pikinde belirgin azalma saptandı.

### Tartışma

Karaciğerde bakır birikimine bağlı sarılık, bulantı, kusma, hafif veya orta düzeyde transaminaz yüksekliği gibi viral hepatite benzeyen klinik bulgular yanında, siroz ve karaciğer yetmezliğine kadar gidebilen tablolar görülebilmektedir (7). Olgumuzda karaciğer tutulumunu gösteren şikayet veya transaminaz yüksekliği saptanmadı. Ancak ultrasonografik olarak karaciğerin parankim ekosu kaba granüler yapıdaydı ve sağ lob uzun aksında artış görüldü. Bu bulgu Wilson Hastalığı'nda erken karaciğer tutulumunun ultrasonografik olarak gösterilebileceğini destekleyebilir.

Genellikle beyinde hareketlerin koordinasyonunu sağlayan bazal ganglionlar, serebral korteks ve serebellumda bakır birikimi meydana gelmektedir. En sık serebral bakır birikiminin olduğu bölgeler nükleus lenticularis, substantia nigra, globus pallidum ve korpus



Resim 1: Beyin Manyetik Rezonans görüntüleme pons orta bölümünde; yama tarzında, her iki taraf putamen bölgesinde; merkezi hipointens, çevresi hiperintens olan, her iki kaudat nükleuslarda ise; hiperintens görünümle karakterize lezyon alanları izlenmektedir

striatumdur. Serebellar tutulumda ise en fazla dentat nukleus etkilenir (15). Tutulan bölgeye göre, genellikle hareket bozukluğu şeklinde kendini gösterir (12). Kas gücü etkilenmez ve duyu kusuru yoktur (15). Bulgular yavaş başlar ve giderek ağırlaşır. En sık görülen nörolojik bulgular tremor, hareketlerde koordinasyon bozukluğu, distoni ve ince motor hareketlerde görülen (giyinme, yazı yazma vb) bozukluktur (8). Tremor sık bir bulgu olup istirahat esnasında da görülebilir, hareket ve heyecanla artar. Genellikle jeneralizedir ve hastalığın ilerlemesi ile karakteristik kanat çırpma tarzında görülür. Distoni de sık bir bulgudur ve yüz anormalliklerine neden olabilir. Üst dudak retraksiyonu nedeniyle yüzde devamlı bir gülümseme ifadesi ortaya çıkabilir. Bu bazen yüzde mimiksizlik (maske yüz) şeklinde kendini gösterebilir (8,9,15). Ağız çevresi kasları etkilenir ve ağızdan salya akması meydana gelir. Boyun, sırt ve ekstremitelerdeki distoni ağırlara yol açabilir. Hastalığın ilerlemesi ile yutma zorluğu, konuşma ve yürüme bozukluğu ortaya çıkar. Koordinasyon bozukluğu nedeniyle el yazısı bozulur ve mikrografi gelişebilir. Bunun dışında okul performansındaki bozulma, agresif davranışlar, fobi, anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik bir tablo da görülebilir (8,10). Korneada bakır birikimine bağlı limbik bölgede görülen, "descement" membranının renk değişikliği sonucu ortaya çıkan, sarı kahverengi renkteki Kaiser-Fleischer halkası Wilson Hastalığı'nın önemli bir bulgusudur. Hastalığa spesifik bir bulgu değildir ve nörolojik bulgusu olan hastaların büyük çoğunluğunda saptanabilir (7).

Machado ve ark., nörolojik tutulumlu 118 Wilson hastası üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada hastaların yaş ortalaması 19,6 yıl (7-37 yıl) olarak saptamışlardır. Ayrıca başvuru sırasındaki nörolojik inceleme bulguları sıklık sırasına göre dizartri (%91), yürüyüş bozukluğu (%75), risus sardonicus (%72), distoni (%69), rijidite (%66), tremor (%60), disfaji (%50), korea (%16), atetoz (%14) ve nadir olarak da nöbetler ve piramidal bulgular olarak bildirilmiştir (5). Oder ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada 45 hastanın 27'sinde (%60) nörolojik tutulum, nörolojik tutulumu olan 27 hastanın da 23'ünde (%85) Kaiser-Fleischer halkası saptanmıştır. Ayrıca 45 hastanın 25'inde (%55) disdiadokinezi, 23'ünde (%51) dizartri, 17'sinde (%37) bradikinezi ve 14'ünde (%31) postural tremor saptanmıştır (13). Rathbun, nörolojik ve/veya hepatik tutulum gösteren 34 hastanın 25'inde ciddi motor ve orta şiddette bilişsel bozukluk saptamıştır. Genetik olarak Wilson Hastalığı tanısı konulmasına rağmen 9 hasta da herhangi bir semptom saptanmamıştır (14).

Bizim olgumuz, ilk olarak 8 ay kadar önce konuşmada bozulma ve ağızdan salya akması şikayetleri ile başka bir merkeze başvurmuştu. Ağız çevresindeki kasların tutulumuna bağlı olarak ortaya çıkan bulgular nedeniyle yanlış olarak fasiyal paralizi tanısı konularak tedavi edilmişti. Polikliniğimizdeki ilk nörolojik incelemesinde hastanın bilişsel fonksiyonlarında ve konuşmasında bozukluk (çok yavaş ve zor anlaşılacak kelimeler tarzında) ve yüz mimik hareketlerinde azalma (maske yüz) saptandı. Göz konsültasyonu sonucunda her iki gözde Kaiser-Fleischer halkasının mevcut olduğu bildirildi.

Wilson Hastalığı'nın tanısında, özellikle çocuklarda, bazı bulguların olmaması tanıyı güçleştirebilmektedir (11). Tanının konulmasında serum seruloplazmin düzeyinde düşüklük, idrarda bakır atılımında artış ve göz incelemesinde Kaiser-Fleischer halkasının saptanması son derece önemlidir. Olgumuzun öykü, fizik ve nörolojik inceleme bulguları, Wilson Hastalığı ön tanısını düşündürdü. Laboratuvar incelemesinde serum seruloplazmin düzeyi azalmış ve 24 saatlik idrarda bakır düzeyi artmış olarak saptandı. Batın ultrasonografisinde karaciğerin sağ lob uzun aksında hafif bir artış saptandı. Beyin MRG'sinde klinik bulgularla uyumlu olacak şekilde pons orta bölümünde, bilateral putamen lokalizasyonunda ve bilateral kaudat nükleuslarda lezyon alanları izlendi. Beyin MRS'de NAA'da belirgin azalma saptandı.

Sonuçta, olgumuza klinik ve laboratuvar bulgular doğrultusunda nörolojik bulgularla gelen Wilson Hastalığı tanısı konularak çinko ve D-penisillamin tedavisine başlandı. Konuşmada bozulma şikayeti ile başvuran olguların Wilson Hastalığı açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi tanıda gecikme ve gereksiz laboratuvar incelemeleri önleyebilir.

## Kaynaklar

1. Kuloğlu Z, Girgin N. Wilson Hastalığı. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2004; 13: 246-53.
2. Ferenci P. Review article: diagnosis and current therapy of Wilson's disease. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19(2): 157-65.
3. Frydman M. Genetic aspects of Wilson's disease. J Gastroenterol Hepatol 1990; 5: 483-90.
4. Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Smith AL, Wall AJ, Sewell RB. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. Gut 2000; 46: 415-9.
5. Machado A, Chien HF, Deguti MM, Cançado E, Azevedo RS, Scaff M, et al. Neurological manifestations in Wilson's Disease: Report of 119 cases. Mov Disord 2006; 21: 2192-6.

6. Yılmaz Ş, Bayan K, Dursun M. Wilson hastalığı. *Güncel Gastroenteroloji* 2006; 10: 64-7.
7. Chitkara DK, Pleskow RG, Grand RJ. Wilson disease. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 3th ed. BC. Decker Inc. Canada: Ontario 2000. p.1171-84.
8. Carlson MD, Al-Mateen M, Brewer GJ. Atypical childhood Wilson's disease. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 57-60.
9. Pellecchia MT, Criscuolo C, Longo K, Campanella G, Filla A, Barone P. Clinical presentation and treatment of Wilson's disease: a single-centre experience. *Eur Neurol* 2003; 50: 48-52.
10. Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W, et al. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson disease. *Lancet* 2004; 3: 811-9.
11. Sanchez-Albisua I, Garde T, Hierro L, et al. A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 186-90.
12. Vassiliev V, Harris ZL, Zatta P. Ceruloplasmin in neurodegenerative diseases. *Brain Res Rev* 2005; 49: 633-40.
13. Oder W, Grimm G, Kollegger H, Ferenci P, Schneider B, De-ecke L. Neurological and neuropsychiatric spectrum of Wilson's disease: a prospective study of 45 cases. *J Neurol* 1991; 238: 281-6.
14. Rathbun JK. Neuropsychological aspects of Wilson's disease. *Int J Neurosci* 1996; 85: 221-9.
15. Fink JK, Hedera P, Brewer GJ. Hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *Neurologist* 1999; 5: 171-85.
16. Brewer GJ. Recognition, diagnosis and management of Wilson's disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 223: 39-46.