

Wilson Hastalarında İlk Başvuruda Nörolojik Bulgular

Neurological Findings in Wilson's Patients at First Examination

Ruhsen Öcal

Başkent Üniv Tıp Fak Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Wilson Hastalığı (WH), bakır transportunda bozukluğa bağlı olarak birçok organ ve dokuda bakırın birikmesine sebep olan kalıtsal bir hastalıktır. WH'da ensik nörolojik ve nöropsikiyatrik bulgular görülmektedir. Prognoz genellikle karaciğer tutulumunun şiddetine ve nörolojik tutulumuna bağlıdır. Erken tedavi beyin hasarı ve semptomları kontrol edebilir. Tanı zamanı prognoz ile ilişkilidir. Bu çalışmada amacımız kliniğimizde WH nörolojik bulgu sıklığını belirlemek ve klinik tecrübemizi aktarmaktır.

Gereç ve Yöntem: 2014-2017 yılları arasında WH tanısı almış olan ve nöroloji polikliniğinde muayene olan hastaların nöroloji polikliniğine başvuru şikayetleri kayıt edildi. Hastaların klinik ve laboratuvar görüntülemeleri kayıt edildi.

Bulgular: Çalışmaya 11 kadın, 25 erkek toplam 36 hasta alınmıştır. Bu hastaların nörolojik muayenesinde; 4 hastada sadece tremor, 2 hastada tremor ve distoni, 2 hastada tremor ve kore, 1 hastada tremor ve koreatetoz, 2 hastada epilepsi saptanmıştır. Nöroloji takibi olan 36 WH'nın 11 inde (% 30.5) nörolojik tutulum tespit edilmiştir. Nörolojik semptomu olan hastalarda % 81.8 oranı ile tremor ensik görülen semptomdur. Tremor görülen hastaların % 44.4'ünde tek başına tremor saptanmışken, kalan % 55.6'sında eşlik eden başka bir hareket bozukluğu saptanmıştır.

Sonuç: Wilson hastalığında nörolojik komplikasyon siktir, ensik görülen semptom tremordur.

Anahtar Sözcükler: Wilson Hastalığı, tremor, hareket bozukluğu

Geliş Tarihi: 31.05.2017

Kabul Tarihi: 14.09.2017

ABSTRACT

Aim: Wilson's disease (WD) is a hereditary disease that causes the accumulation of copper in many organs and tissues due to impaired copper transport. WD is presented with neurological and neuropsychiatric findings. Prognosis is usually dependent on severity of liver involvement and neurological involvement. Early treatment can control brain damage and symptoms. The time of diagnosis is related to prognosis. Our aim in this study is to determine the frequency of WD neurological manifestations in our clinic and to convey our clinical experience.

Methods: Patients with diagnosis of WD and complaints were examined in the neurology outpatient clinic between 2014 and 2017. Clinical and radiological images of the patients were reviewed.

Results: A total of 36 patients (11 female, 25 male) were included in the study. In the neurological examination of these patients. Only tremor was found in 4 patients, tremor and dystonia in 2 patients, tremor and chorea in 2 patients, tremor and choreatetosis in 1 patient and epilepsy in 2 patients. Neurological involvement was detected in 30.5 % of 36 WD neurological follow-up patients. Tremor is the most common neurologic finding in patient with involvement of central nervous system in WD. Symptom is tremor with 81.8 % of patients with neurological symptoms. Tremor was detected in 44.4 % of patients with WD, while another 55.6 % were accompanied by another movement disorders.

Conclusion: Neurological complications are common in Wilson's disease. The most common symptom seen is tremor.

Key Words: Wilson's disease, tremor, movement disorder

Received: 05.31.2017

Accepted:09.14.2017

GİRİŞ

Wilson Hastalığı (WH), karaciğerin hücrel bakır transportunda bozukluğa bağlı olarak birçok organ ve dokuda bakırın birikmesi ile gelişen otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Bu hastalık temel olarak karaciğer, böbrek, beyin, kornea, kemik, kalp ve kan hücrelerinde bakır birikimine bağlı fonksiyon bozukluğuna ile karakterizedir (1). WH klinik spektrumu çok geniştir. Asemptomatik WH olabileceği gibi, her bir organın tutulumuna bağlı bulgular veya birden çok organın birlikte yetmezliğine bağlı bulgular da görülebilir. Bunlardan biri de nörolojik ve nöropsikiyatrik bulgulardır. WH nörolojik bulgular; tremor, ince motor kontrol kaybı, rijidite, distoni, dizartri, dispraksi, ataksi, ekstrapiramidal bulgular ile karakterizedir. Bu genetik defekt sonrası safranin eksresyonu azalır ve bakır karaciğer, böbrek, kornea, beyin ve diğer organlarda birikir. Nörolojik bulgular genellikle ikinci dekatta belirginleşir (2-4). Prognoz genellikle karaciğer tutulumunun şiddetine ve nörolojik tutulumuna bağlıdır. Erken tedavi beyin hasarı ve ilişkili semptomları kontrol edebilir, bu nedenle tanı zamanı prognoz ile ilişkilidir (5). Çinko veya şelatörler uygun hastalarda santral sinir sistemini bakır birikiminden koruyabilir, fakat D – penisilamin nörolojik bulguları daha da ağırlaştırabilir (6, 7).

HASTALAR ve YÖNTEM

Biz retrospektif olarak 2014 ve 2017 yılları arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi nöroloji ana bilim dalı polikliniğinde muayene olan ve WH tanısı olan hastaların ilk başvuru şikayetlerini inceledik. Herbir hastanın demografik özellikleri, nöroloji kliniğine başvurusu olan hastaların nörolojik muayeneleri, laboratuvar bulguları kayıt edildi. Biz 36 hastanın ilk başvuru klinik, biyokimyasal, genetik ve histolojik özelliklerini inceledik. Wilson Hastalığı tanısı karakteristik klinik özellikler, Kayser Fleisher halkası varlığı, düşük seruloplazmin düzeyi (<20 mg/dl) ve 24 saatlik idrarda bakır ekspresyonu >40 µg/gün olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların detaylı klinik öykü ve muayene bulgusu kayıt edildi. Nöroloji muayenesi olan hastaların santral sinir sistemi klinik özellikleri nöroloji uzmanı tarafından Wilson hastalığı için Global assesment scala (GAS) ile

Tablo 2: Wilson Hastalarında Nörolojik Bulgular

Nörolojik semptom	Tremor				Epilepsi	Toplam
	Tremor	Tremor+distoni	Tremor+kore	Tremor+koreatetoz		
	4	2	2	1	2	11

TARTIŞMA

Wilson hastalığında sinir sistemi hasarının patofizyolojisi halen tamamen anlaşılamamıştır. Hepatik ensefalopati şiddetli karaciğer hasarının göstergesi olarak kabul edilirken, beyinde bakır birikimi diğer nörolojik semptomların başlıca sebebidir. Etkili farmakolojik tedaviye rağmen karaciğer ve nörolojik hastalıklardaki tedavinin etkisi hakkında çok az şey biliyoruz. Bakır metabolizması medikal tedavi ile iyi kontrol edildiği zaman hasara yol açabilen sürecin progresyonu yavaşlattığı düşünülmektedir (6).

Klinik bulgular genelde karaciğer yetmezliği ile meydana gelir fakat WH tanısı konulmadan nörolojik bulgular raporlanmıştır (8). Bayram ve ark. çalışmasında %25 olgu WH tanısı konulmadan önce nörolojik bulgular ile başvurmuştur (9). Bizim çalışmamızda 2 hasta tremor nedeniyle nöroloji polikliniğine başvurmuş ve etyoloji araştırılırken sonraki sistemik araştırmalar ile WH tanısı konulmuştur.

Genellikle beyinde bakır birikimi hareketin koordinasyonunu sağlayan bazal ganglion, serebral korteks ve serebellumda meydana gelmektedir. En sık serebellar bakır birikiminin olduğu yerler nukleus lentikularis, substantia nigra, globus pallidus ve korpus striatumdur. Serebellar tutulumda ensik dentat nukleus etkilenir (10). Bizim çalışmamızda da nörolojik tutulum olan 11 hastanın 9'unda hareket bozukluğu görülmüştür.

En yaygın nörolojik bulgu tremor, hareket koordinasyon bozukluğu, distoni ve ince motor bozukluktur (11, 12). Bizim çalışmamızda da nörolojik semptom olan hastaların %81.8'inde tremor ensik görülen semptom olarak bulunmuştur.

WH'da yüz, farenks, gövde ve ekstremitelerde fokal veya segmental distoni görülebilir (13). Bizim çalışmamızda tüm WH içinde %5.5 oranında distoni görülmüştür.

Ataksi serebellar sistem tutulumu ile ilişkilidir (13). Bayram ve ark. %16.7 hastada görülmüştür (9). Bizim çalışmamızda ataksisi olan hasta saptanmadı.

Bayram ve ark. 5 erkek, 7 kız WH çocukta nörolojik bulguları incelemişler. Başağrısı %58 ve tremor %58 oranında ensik nörolojik semptom olarak bulunmuştur (9).

değerlendirildi. Kore, atetoz, distoni, rijidite, tremor ve myoklonus 0-4 ölçeğe değerlendirildi. Wilson hastalığının şiddeti I-IV arasında değerlendirildi. Kas gücü, tonus, tendon refleksleri, serebellar bulgular kayıt edildi.

İstatistik

Verilerin analizinde SPSS 16 istatistik analiz kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalamaya standart sapma, nominal değişkenler ise sayı ve yüzdelerle verildi.

BULGULAR

Toplamda 11 kadın, 25 erkek toplam 36 WH tanısı alan hastanın ilk nöroloji poliklinik başvuru şikayetlerini inceledik (Tablo 1). Bu hastalardan 34 tanesinin ilk başvurusu gastroenteroloji polikliniğine, 2 tanesinin ilk başvurusu nöroloji polikliniğine olmuştur. WH tanısı alan hastalardan 2 tanesinin ilk başvurusu tremor nedeniyle nöroloji polikliniğine olmuş ve gastroenteroloji konsültasyonu sonucu WH tanısı almışlardır. Hastaların yaş aralığı 18 ila 61 arasındadır (yaş ortalaması:27). Hastaların büyük çoğunluğu 22±4 yaş aralığında idi. Bu hastaların nörolojik muayenesinde; 4 hastada sadece tremor, 2 hastada tremor+distoni, 2 hastada tremor+kore, 1 hastada tremor+koreatetoz, 2 hastada epilepsi saptanmıştır (Tablo 2). 2 hastada başağrısı saptanmış fakat beyin MRG yapılmış ve WH'na ait tutulum saptanmamıştır ve hastalar primer başağrısı tanısı almıştır. Nöroloji takibi olan 36 WH'da %30.5 oranında nörolojik tutulum tespit edilmiştir. Nörolojik semptomu olan hastalarda %81.8 oranı ile tremor ensik görülen semptomdur. Tremor görülen hastaların %44.4'ünde tek başına tremor saptanmışken, kalan %55.6'sında eşlik eden başka bir hareket bozukluğunda saptanmıştır. Epilepsi %5.5 hastada saptanmıştır. Başağrısı olan hastaların başağrısı WH bağlı olmadığı ve primer başağrısı tanısı aldıkları için nörolojik tutulum olmayan hastalar olarak kabul edilmişlerdir.

Tablo 1: Nörolojik tutulum olan Wilson Hastalarında cinsiyet dağılımı

Kadın	Erkek	Toplam
11(%31.6)	25(%69.4)	36 (%100)

Başağrısı bizim çalışmamızda 2 hastada görülmüştür, onlarda WH'a bağlı sekonder başağrısı değil primer başağrısı olarak kabul edilmiş ve çalışmada nörolojik semptom olarak kabul edilmemiştir.

Ranjan ve ark. 9 ila 41 yaş arası 34 WH ile yaptıkları çalışmada. 5 hastada nöbet (1 hasta sekonder jeneralize fokal nöbet, 3 hastada tonik klonik jeneralize nöbet) (3). Bizde 2 hastada (%5.5) nöbet saptandı. İki hastada da renal atılan levetirasetam ile nöbet kontrolü sağlanabilmiştir.

Dubbioso ve ark. 38 Wilson hastasını tedavi başlangıcından sonra en az 10 yıl süre ile nörofizyolojik, nöropsikolojik ve nörogörüntüleme yöntemleri ile takip etmişler ve erken Wilson Hastalarında erken tanı ve tedavinin nörolojik hasar başlangıcını önleyebileceğini ileri sürmüşlerdir (6).

Nörolojik tutulum olan veya olmayan hastalarda beyin mrg'de tutulum olabileceği gibi beyin MRG normalde olabilir (14). Bizim çalışmamızda başağrısı olan hastaların beyin MRG normaldi. Diğer nörolojik tutulum olan hastalarda beyin MRG'de WH ait bakır birikimi izlendi.

Bakırın beyin dokusunda zararlı etkileri sonucunda sinir hücrelerinde nekroz, myelin kaybı, gliozis, ödem ilişkili sinyal değişiklikleri olabilir, bazı hastalarda beyin mrg bulguları tedavi sonrası gerileyebilir (14). Bizim 1 hastamızda ilk 6. Ay takibinde beyin MRG bulgusunda gerileme izlendi.

WH tedavisinde amaç bakırın vücuttan atılması ve emiliminin azaltılmasıdır. Bakırın fakir diyet önemlidir. Çinko bakırın bağırsaktan emilimini azaltır. Çinko yan etkisi olmadığı ve uzun süre güvenli kullanılabildiği için avantajlıdır. Ensik kullanılan şelatörler penisilamin ve trientindir. Penisilamin serumda dolaşan ve dokuya çöken bakıra bağlanır sonra penisilamin-bakır kompleksi idrar ile atılır. Fakat penisilamin nörolojik bulguları daha da arttırdığı için bu hastalarda kullanılmamaktadır. Trientin yan etki olarak az olması nedeniyle son yıllarda ilk tedavi seçeneği haline gelmiştir. Trientin başlanması sonrası nörolojik kötüleşmenin penisilamine göre daha az olduğu bildirilmiştir (7, 15).

Amonyum tetrahidrofolat yiyeceklere bakırı bağlar ve emilimini engeller. Şelatör tedavilerin etkisi 6-8 haftada başlar ve nörolojik bulgularda düzelleme 6 ila 12 aylarında görülebilir. Klinik düzelleme sonrası şelatör tedavi dozu azaltılabilir ve çinko ile devam edilebilir (7). Fulminan karaciğer yetmezliği ve nörolojik kötüleşme durumunda karaciğer transplantasyonu diğer tedavi seçeneğidir (16).

Wilson hastalığında nörolojik komplikasyon sıklığı, en sık görülen semptom tremordür. Erken tanı ve tedavi ile nörolojik disabilite yavaşlatılabilir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Erol I, Alehan F, Ozcay F, Canan O, Haberal M. Neurologic complications of liver transplantation in pediatric patients with the hepatic form of Wilson's disease. *J Child Neurol* 2008;23:293-300.
2. Kitzberger R, Madl C, Ferenci P. Wilson disease. *Metab Brain Dis* 2005;20:295-302.
3. Ranjan A, Kalita J, Kumar S, Bhoi SK, Misra UK. A study of MRI changes in Wilson disease and its correlation with clinical features and outcome. *Clin Neurol Neurosurg* 2015;138:31-6.
4. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet* 2007;369:397-408.
5. Iorio R, D'Ambrosi M, Marcellini M, Barbera C, Maggiore G, Zancan L, Giacchino R, Vajro P, Marazzi MG, Francavilla R, Michielutti F, Resti M, Frediani T, Pastore M, Mazzarella G, Fusco G, Cirillo F, Vegnente A. Serum transaminases in children with Wilson's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:331-6.

6. Dubbioso R, Ranucci G, Esposito M, Di Dato F, Topa A, Quarantelli M, Matarazzo M, Santaro L, Manganelli F, Iorio R. Subclinical neurological involvement does not develop if Wilson's disease is treated early. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;24:15-9.
7. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012;56:671-85.
8. Rukunuzzaman M. Wilson's Disease in Bangladeshi Children: Analysis of 100 Cases. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2015;18:121-7.
9. Bayram AK, Gümüş H, Arslan D, Özçora GK, Kumandaş S, Karacabey N, Canpolat M, Per H. Çocuklarda Wilson hastalığının nörolojik özellikleri ve yönetimi: 12 olgunun değerlendirilmesi. *Turkish Pediatrics Archive/Turk Pediatri Arsivi* 2016;51.
10. Medici V, Trevisan CP, D'Inca R, Barollo M, Zancan L, Fagioli S, Martines D, Liato P, Sturnido GC. Diagnosis and management of Wilson's disease: results of a single center experience. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:936-41.
11. Patil M, Sheth KA, Krishnamurthy AC, Devarbhavi H. A review and current perspective on Wilson disease. *J Clin Exp Hepatol* 2013;3:321-36.
12. Carlson MD, Al-Mateen M, Brewer GJ. Atypical childhood Wilson's disease. *Pediatr Neurol* 2004;30:57-60.
13. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008;47:2089-111.
14. Kim TJ, Kim IO, Kim WS, Cheon JE, Moon SG, Kwon JW, Seo JK, Yeon KM. MR imaging of the brain in Wilson disease of childhood: findings before and after treatment with clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1373-8.
15. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *The Lancet Neurology* 2015;14:103-13.
16. Hanağası F, Hanağası H. Wilson Hastalığı *TJN* 2013;19:4.