



Maligniteyi Taklit Eden Wilson Hastalığı Olgusu

A Case of Wilson's Disease Mimicking Malignancy

Ahmet Akın, Şakir Özgür Keşkek*, Mehmet Aliustaoğlu, Nedime Şahinoğlu-Keşkek**

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Adana, Türkiye

**Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Adana, Türkiye

Özet

Wilson hastalığı, değişik derecelerde hepatik ve nöropsikiyatrik hastalığa yol açan, insan bakır metabolizmasının otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıdır. Wilson hastalığında hepatik bakır transport proteinini kodlayan ve bakır metabolizmasında önemli rolü olan 13. kromozom üzerindeki ATP7B geni etkilenmiştir. Klinik bulguları komplekstir. Tremor, dizartri, psikiyatrik bozukluklar gibi nörolojik semptomların yanı sıra akut karaciğer yetersizliği, kronik hepatit ya da karaciğer sirozu gelişir. Wilson hastalığı, farmakolojik olarak başarıyla tedavi edilen ilk karaciğer hastalığıdır. Bu vaka raporunda Wilson hastalığında karaciğer tutulumu ön planda sunulmuş olup, metastatik karaciğer hastalıklarıyla karışabileceği vurgulanmıştır. (*Haseki Tıp Bülteni 2014; 52: 64-6*)

Anahtar Kelimeler: Wilson hastalığı, malignite, karaciğer

Abstract

Wilson's disease is a rare autosomal recessive inherited disorder of copper metabolism that causes various degrees of hepatic and neuropsychiatric symptoms. The condition is due to mutations in the ATP7B gene localized to arm 13q. The clinical signs are complex. The accumulation of copper in the brain causes tremor, dysarthria and psychiatric problems. The deposits in the liver can lead to acute, chronic and progressive hepatitis and cirrhosis. Wilson's disease is the first liver disease for which an effective pharmacological treatment was found. In this paper, we gave particular importance to liver involvement in Wilson's disease and emphasized that the disease can be confused with metastatic liver diseases. (*The Medical Bulletin of Haseki 2014; 52: 64-6*)

Key Words: Wilson's disease, malignancy, liver

Giriş

Wilson hastalığı (WH) siroz ve dejeneratif santral sinir sistemi bozukluğu ile karakterize herediter bakır metabolizması hastalığıdır. Wilson hastalığı, 13. kromozomun uzun kolunda lokalize ATP7B genindeki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır (1). Karaciğer, beyin ve diğer dokularda bakırın aşırı birikimi ile karakterizedir. Bakırın ince barsaklardan aşırı absorpsiyonu ve karaciğerin bakırı ekskrete etmesinde azalma temel bozukluktur. Wilson hastalığında bakırın seruplazmin ile birleşmesi ve aşırı bakırın safra ile atılması bozulmuştur. Aşırı miktardaki

bakır, serbest radikal oluşumu için bir öncül gibi davranır, lipidlerin ve proteinlerin oksidasyonuna neden olur (2). Klinik prezentasyon oldukça değişken olabilir. Akut ve kronik karaciğer hastalığının tüm formları, hafiften şiddetli dereceye kadar nörolojik hastalıklar, psikiyatrik problemler, kemik deformiteleri, hemolitik anemi ve endokrin bulgulara neden olabilir.

Olgu

Yirmi yaşında kadın hasta tarafımıza 4 gündür olan karın ağrısı ve karında şişkinlik şikayetleriyle başvurdu. Fizik muayenesinde batında palpasyonla yaygın hassasiyet ve göbek hizasında perküzyonla açıklığı yukarıya bakan

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Şakir Özgür Keşkek
Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Adana, Türkiye
GSM: +90 505 299 69 42 E-posta: drkeskek@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 11 Temmuz 2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03 Eylül 2013

Haseki Tıp Bülteni,
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing.

matite saptandı. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde: Üre: 23 mg/dl (N:17-43), kreatinin: 0.5 mg/dl (N: 0,51-0,95), AST: 122 U/L (N: <38), ALT :115 U/L (N: <50), GGT: 183 U/L (N: 7-32), alkalin fosfataz: 49 U/L (0-104), total bilirubin: 4.8 mg/dl (N: 0.0-1.2), direk bilirubin 2.1 mg/dl (N: 0.0-0.2), albümin 2.2 g/dl (N: 3.5-5.2), Hgb: 10.8 g/dl (N: 14-15) saptandı. Tüm batın ultrasonografisinde (USG); karaciğer hafif granüler görünümde, karaciğerde hemanjiyom düşündürülen solid lezyon, splenomegali (141 mm), batında yaygın serbest sıvı saptandı. Asit örneklemesi yapıldı ve eksüdatif karakterde olduğu saptandı. Hastanın mevcut klinik ve laboratuvar bulguları ile ayırıcı tanıda metabolik karaciğer hastalığı, otoimmün hepatit, malignite, bağ dokusu hastalıkları için ileri tetkik yapıldı. HbsAg, Anti HCV, Anti HIV, Anti LKM1, AMA, ASMA, ANA, Anti dsDNA ve RF negatif, AFP: 121.64 ng/ml (0-8 ng/ml), seruloplazmin 4.7 mg/dL (20-60 mg/dL) saptandı. Wilson hastalığı ön tanısıyla göz hastalıkları ile konsülte edildi. Kayser-Fleischer (KF) halkası saptanmadı. Yirmi dört saatlik idrarda bakır düzeyi 240 µg/24 saat (<50 µg/24 saat) saptandı. AFP yüksekliği olan ve batın USG'de karaciğerde hemanjiyom düşündürülen kitle olması nedeniyle üst batın MRG çekildi. MR görüntülerinde karaciğerin büyüklüğü fizyolojik üst sınırlarda izlendi, karaciğerde T1W ve T2W sekanslarda hipointens karakterde ve intravenöz kontrast madde verilmesini takiben hafif kontrastlanma sergileyen yaygın nodüler oluşumlar dikkati çekti ve öncelikle yaygın metastatik tutulum olarak değerlendirildi (Resim 1, 2). Hasta gastroenteroloji hekimi ile konsülte edildi. Wilson hastalığı tanısını doğrulamak için karaciğer biyopsisi yapılması önerildi. Hastaya girişimsel radyoloji eşliğinde karaciğer biyopsisi yapıldı. Kuru karaciğer dokusunda 450 µg/g bakır saptandı. Wilson hastalığı tanısı konulan hasta gastroenteroloji servisine devredildi.

Tartışma

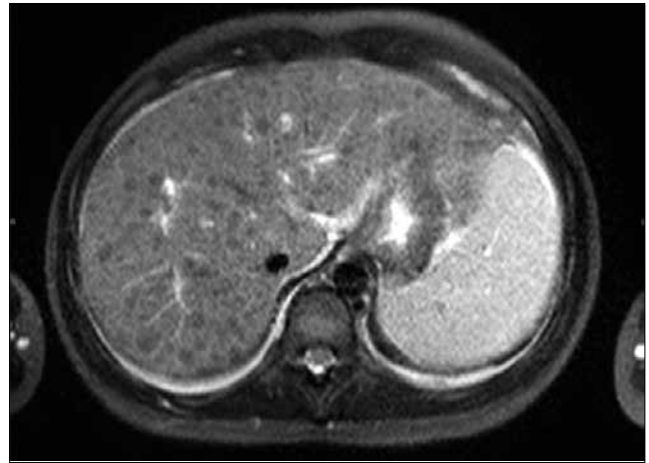
Wilson hastalığı otozomal resesif bir metabolik hastalıktır. Wilson hastalığının genetik bir hastalık olduğu ve sorumlu genin, 13. kromozomda (13q14.3) olduğu 1993 yılında saptandı. Günümüzde %95'ten fazla Wilson hastasında, etkilenmiş alleller saptanabilmektedir (3). Bu gen sadece hepatositte eksprese edilir. Günümüzdeki bilgilere göre WH'den ATP7B genindeki mutasyon sorumludur. Gen sıklığı toplumlarda %0.3-0.7 arasında değişmektedir (4). ATP7B'deki mutasyonlar, proteinin fonksiyonunu bozar. Bunun sonucunda bakırın biliyer sisteme atılımı ve seruloplazmin sentezi azalır. Bakır

safla ile atılamaz ve karaciğer başta olmak üzere diğer organlarda birikir.

Wilson hastalığı, farmakolojik olarak başarıyla tedavi edilen ilk karaciğer hastalığıdır ve 1951 yılında ilk defa şelatör ilaç geliştirilmiştir. WH'de klinik bulgular, genelde 4 şekilde sınıflandırılmaktadır:

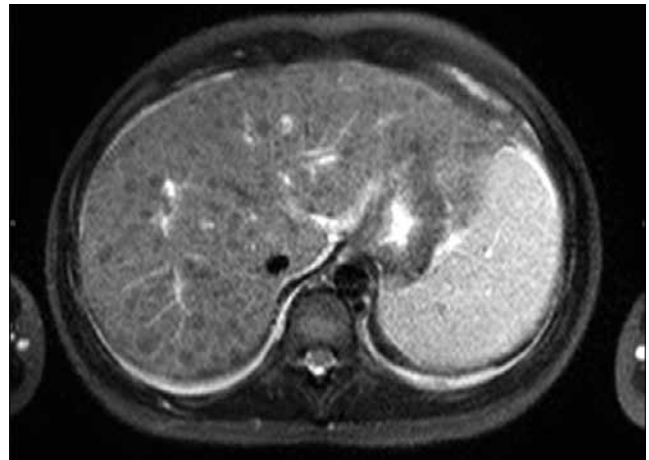
- 1) Hepatik bulgular,
- 2) Nörolojik bulgular,
- 3) Psikiyatrik bulgular

4) Diğer bulgular: Oküler, renal, kardiyak, pankreatik, paratiroid, cilt, cinsel organ tutulumu şeklinde karşımıza çıkabilir (1-3). Hastalığın başlangıç klinik belirtileri, %42 vakada hepatik, %34 vakada nörolojik, %12 vakada hematolojik, %10 vakada psikiyatrik ve %1 vakada renal



Resim 1. Olgunun Karaciğer MR görünümü

Karaciğerin büyüklüğü fizyolojik üst sınırlarda izlenmekte olup, karaciğerde yaygın T1W ve T2W sekanslarda hipointens karakterde ve IVKM verilmesini takiben hafif kontrastlanma sergileyen yaygın nodüler oluşumların varlıkları dikkati çekmekte olup kuvvetle muhtemel yaygın metastatik tutulum olarak değerlendirilmiştir



Resim 2. Olgunun Karaciğer MR görünümü

Wilson Hastalığında karaciğer tutulumu metastaz ile karışabilmektedir

belirtiler şeklindedir. Hastalığın spektrumu, yıllar içerisinde asemptomatik tablodan karaciğer sirozuna kadar değişebilir. Yağlı karaciğer, akut hepatit, otoimmün hepatiti andıran tablo şeklinde de karşımıza çıkabilir. Bizim olgumuzda da en sık klinik prezentasyon olan hepatik bulgular ön planda izlenmiştir. Kayser-Fleischer halkası, Wilson hastalarının yaklaşık %50-%70'inde görülmemektedir (5). Olgumuzda da yapılan oftalmolojik muayenede KF halkasına rastlanmadı. WH izole splenomegali şeklinde de karşımıza çıkabilir (6,7). Bazen de akut karaciğer yetersizliği, Coombs-negatif hemolitik anemi ve akut böbrek yetersizliği ile beraber olabilir. Bakırın aniden aşırı miktarda kana geçmesi ile hemolitik anemi oluşabilir. Düşük dereceli hemoliz, klinik olarak karaciğer hastalığı belli olmamasına rağmen bulunabilir. Çocukluk veya yetişkinlerde otoimmünite şüphesi olan veya steroide yanıt vermeyen kronik hepatit olgularında WH akla gelmelidir (1,4). Radyolojik görüntüleme, bizim olgumuzda olduğu gibi, nadiren metastatik karaciğer hastalığı benzeri bir görünüm saptanabilir (Resim 1,2). WH tanısında Sternlieb kriterleri kullanılmaktadır (Tablo1).

Tablo 1. WH tanısında Sternlieb kriterleri
KF halkası
Tipik nörolojik semptomlar
Düşük seruloplazmin düzeyi (<20 mg/dl)
Artmış hepatik bakır miktarı (>250 µg/gün kuru ekstre)

WH yönetiminde medikal yaklaşım yanında karaciğer ve hepatosit transplantasyonu yapılabilmeyle beraber gen tedavisi de günümüzde uygulanmaya başlanan seçenekler arasındadır. WH her zaman tipik klinik ve laboratuvar bulgular eşliğinde prezente olmayabilir. Kronik hepatit ayırıcı tanısında mutlaka akılda tutulmalıdır. Erken ve etkin tedavi hastalığın gidişini belirleyen önemli bir faktördür. Olgumuzda saptadığımız gibi bazen radyolojik olarak metastatik karaciğer hastalığı ile karışabilmektedir. Atipik bulgularla başvurması, radyolojik olarak tanıda karışıklık yaratması ve nadir olması nedeniyle olgu sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Roberts EA, Schilsky ML. American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008;47:6.
2. Müller T, Langner C, Fuchsichler A, et al. Immunohistochemical analysis of Mallory bodies in Wilsonian and non-Wilsonian hepatic copper toxicosis. *Hepatology* 2004;39:963-9.
3. Roberts EA, Sarkar B. Liver as a key organ in the supply, storage, and excretion of copper. *Am J Clin Nutr* 2008;88:851-4.
4. Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. *Hum Genet* 2006;120:151-9.
5. Brewer GJ. Wilson's Disease. In: Longo DL, et al. editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York, Mc Graw Hill; 2012. p. 3188-90.
6. Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome. *Hepatology* 1994;19:583-7.
7. Das SK, Ray K. Wilson's disease: an update. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:482-93.