







Çocuklarda Wilson Hastalığı: Tek Merkez Deneyimi

Wilson Disease in Children: A Single-Center Experience

 Anna Carina Ergani¹,  Meltem Gümüş²,  Vesile Betül Aydın²,  İlhan Abidin²,  Mehmet Akif Ağır¹,
 Halil Haldun Emiroğlu²

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, kliniğimizde son 11 yılda Wilson hastalığı tanısı alan çocuk hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları, laboratuvar-histopatolojik verileri ve uygulanan tedavilerin sunulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 1 Eylül 2012–1 Ocak 2023 tarihleri arasında Wilson hastalığı tanısı alan 19 pediatrik olgu retrospektif olarak incelendi. Hastaların klinik, biyokimyasal, radyolojik ve histopatolojik bulguları kaydedildi, tanı aşamasında Ferenci skoru temel alındı.

Bulgular: Hastaların %57,8'i erkek olup ortalama tanı yaşı $8,84 \pm 3,64$ yıl idi. En sık başvuru nedeni tesadüfen saptanan transaminaz yüksekliği idi ve olguların %78,9'u hepatik formda izlendi. Fizik muayenede en sık bulgu hepatomegali (%52,6) oldu. Kayser-Fleischer halkası %31,5, nörolojik bulgular %15,7 oranında görüldü. Ortalama serum serüloplazmin düzeyi $8,47 \pm 8,06$ mg/dL, 24 saat idrar bakır atılımı $468,42 \pm 562,87$ µg idi. Karaciğer kuru doku bakır düzeyi (n=16) ortalama $797,63 \pm 527,08$ µg/g bulundu. On hastada genetik doğrulama yapıldı; üç hastada D-penisilamin ilişkili hematolojik yan etkiler nedeniyle tedavi değiştirildi ve bir olguya karaciğer nakli uygulandı.

Sonuç: Pediatrik Wilson hastalığı geniş klinik çeşitlilik göstermekle birlikte çoğunlukla hepatik tutulumla seyredir. Düşük serüloplazmin, artmış idrar bakır atılımı ve karaciğer bakır birikimi tanıda yol göstericidir; Ferenci skoru yüksek tanısal güvenilirlik sağlamaktadır. Erken tanı ve tedavi hastalık seyrini olumlu etkiler.

Anahtar Kelimeler: Wilson hastalığı, ATP7B, serüloplazmin, Ferenci skoru

ABSTRACT

Objective: This study aims to present the demographic characteristics, clinical findings, laboratory and histopathological data, and treatments administered to pediatric patients diagnosed with Wilson's disease in our clinic over the past 11 years.

Methods: Nineteen pediatric patients diagnosed with Wilson disease between September 1, 2012 and January 1, 2023 at Selçuk University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Gastroenterology, were retrospectively analyzed. Clinical, biochemical, radiological and histopathological findings were recorded, and the Ferenci scoring system was used in the diagnostic assessment.

Results: Of the patients, 57.8% were male and the mean age at diagnosis was 8.84 ± 3.64 years. The most common reason for admission was incidentally detected elevated transaminases, and 78.9% of patients presented with the hepatic form. Hepatomegaly was the most frequent physical examination finding (52.6%). Kayser-Fleischer rings were present in 31.5% and neurological symptoms in 15.7% of cases. Mean serum ceruloplasmin level was 8.47 ± 8.06 mg/dL, 24-hour urinary copper excretion was 468.42 ± 562.87 µg, and mean hepatic copper concentration (n=16) was 797.63 ± 527.08 µg/g. Genetic confirmation was performed in 10 patients; treatment modification was required in three due to D-penicillamine-related hematological side effects, and one patient underwent liver transplantation.

Conclusion: Pediatric Wilson disease shows wide clinical variability but predominantly presents with hepatic involvement. Low ceruloplasmin levels, increased urinary copper excretion and hepatic copper accumulation are key diagnostic indicators, while the Ferenci score enhances diagnostic reliability. Early diagnosis, regular follow-up and treatment adherence positively influence disease progression.

Key words: Wilson disease, ATP7B, ceruloplasmin, Ferenci score

¹Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Gastroenterolojisi, Konya, Türkiye

²Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenterolojisi, Konya, Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Received: 27 Kasım 2025

Kabul Tarihi/Accepted: 5 Aralık 2025

Yayın Tarihi/Published Online:

10 Nisan 2026

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Anna Carina Ergani,
Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Gastroenterolojisi, Konya, Türkiye
e mail: drannaergani@gmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbirisi, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

Atıf yapmak için/ Cite this article as: Ergani AC, Gümüş M, Aydın VB, Abidin İ, Ağır MA, Emiroğlu HH. Çocuklarda Wilson Hastalığı: Tek Merkez Deneyimi. Mev Med Sci. 2026; 6(1): 1-7



"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

GİRİŞ

Wilson hastalığı (WH), bakır metabolizmasındaki bir bozukluğa bağlı olarak ortaya çıkan ve otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Safra ile bakır atılımının azalması ve serüloplazmine bakır bağlanmasının yetersiz kalması sonucunda karaciğer, beyin ve kornea başta olmak üzere birçok dokuda aşırı bakır birikimi meydana gelir (1). Sorumlu gen olan ATP7B, 1993 yılında tanımlanmış olup (MIM #277900), 21 ekson içeren ve Menkes hastalığı proteini (ATP7A) ile yüksek yapısal benzerlik gösteren bir P-tipi bakır taşıyıcı ATPazı kodlamaktadır (2). Günümüze kadar bu gende yaklaşık 300 patojenik varyant tanımlanmış olup, bunlar arasında p.H1069Q mutasyonu dünya genelinde en yaygın bildirilen mutasyonlardan biridir (3, 4). Ülkemiz gibi akraba evliliklerinin yaygın olduğu ülkelerde görülme sıklığı artmakta, insidansı yaklaşık 1/30.000 olarak bildirilmektedir (5).

Wilson hastalığında semptomlar, bakırın karaciğer hücrelerinde herhangi bir belirti oluşturmadan yavaş yavaş birikmesiyle başlar. Klinik prezentasyon geniş bir spektrum sergilemekte olup, hastalık her yaş grubunda başlangıç gösterebilmektedir. Karaciğer hastalığı nedeniyle tanı konulan 2 yaşındaki olgular bildirilmiş olsa da belirtiler genellikle 5

yaşından önce başlamaz; hastaların büyük kısmı 5–35 yaş arasında semptom geliştirir. Erken dönemde tanı konulan olgular, çoğunlukla ailesel taramalar veya anormal karaciğer fonksiyon testlerinin incelenmesi sonucu belirlenmekte olup, bu bireyler genellikle semptom göstermeden saptanmaktadır. Hastalık çoğunlukla hepatik ve nöropsikiyatrik tutulumla ilişkili klinik bulgularla ortaya çıkar. Yirmi yaş altındaki hastalarda hepatik belirtiler daha baskınken erişkinlerde nörolojik ve psikiyatrik bulguların ön planda olduğu görülmektedir (6). Nörolojik semptomları olan hastalarda, hastalığın ilerleyişinin yalnızca hepatik bulguları olan hastalara kıyasla daha olumsuz seyrettiği bildirilmektedir (7).

Wilson hastalığını kesin olarak doğrulayan veya dışlayan tek bir tanısal test yoktur. Böyle bir testin bulunmaması nedeniyle tanı, klinik özellikler, laboratuvar bulguları ve genetik mutasyon analizinin birlikte değerlendirilmesine dayanmaktadır. Erişkinlerde Kayser–Fleischer (K–F) halkalarının ve düşük seruloplazmin düzeyinin varlığı, tanının çoğu zaman kolaylıkla konulmasını sağlamaktadır (1, 8). Son yıllarda bazı araştırmacılar, Ferenci ve arkadaşları tarafından önerilen kriterleri çocuk hastalarda da uygulamış (Tablo 1) ve WH tanısı için iyi düzeyde duyarlılık, özgüllük ve pozitif prediktif değer bildirmişlerdir (9, 10).

Tablo 1. Wilson Hastalığında Tanısal Skorlama (Ferenci Skor Sistemi) (11).

Skor	-1	0	1	2	4
Kayser-Fleischer halkası		Yok		Var	
Wilsonla uyumlu nöropsikiyatrik semptomlar (ya da tipik beyin MRI bulguları)		Yok		Var	
Coombs (-) hemolitik anemi + yüksek serum Cu seviyesi		Yok	Var		
İdrarda Cu (akut hepatitin olmadığı durumlarda)		Normal	1–2 x NÜS*	>2 x NÜS*, ya da normal ancak 2x0,5 g penisilamin yükleme testinden bir gün sonra >5 x NÜS	
Karaciğer doku Cu düzeyi	Normal		<5 x NÜS* (<250 µg/g)	>5 X NÜS* (>250 µg/g)	
Rhodanine pozitif hepatositler (Karaciğer doku Cu ölçülemediği durumlarda)		Yok	Var		
Serum seruloplazmin (nefelometrik yöntem)		> 0,2 g/l	0,1–0,2 g/l	< 0,1 g/l	
Hastalığa yol açan mutasyon saptanması		Yok	Bir kromozom		İki kromozom
Wilson hastalığı tanı skorunun değerlendirilmesi					
0–1:Olası değil					
2–3:Olası					
≥4 :Büyük olasılıkla					

Cu: Bakır, NÜS: Normalin üst sınırı

Bu çalışmada kliniğimizde son 11 yıl içinde WH tanısı konulan 19 pediatrik olgunun tanı anındaki demografik özellikleri, klinik bulguları, laboratuvar ve histopatolojik verileri ile uygulanan tedavi yöntemlerinin sunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kapsamında, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalında 1 Eylül 2012–1 Ocak 2023 tarihleri arasında WH tanısı alan tüm pediatrik olguların tıbbi dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Olgulara ait demografik özellikler, başvuru sırasındaki klinik bulgular, biyokimyasal ve radyolojik değerlendirmeler, karaciğer biyopsisine ilişkin histopatolojik sonuçlar, uygulanan farmakolojik tedaviler ile tedavi değişikliklerinin gerekçelerine ilişkin veriler sistematik biçimde kaydedildi.

Wilson hastalığı tanısının doğrulanması amacıyla tüm olgularda K–F halkalarının varlığı oftalmolojik muayene ile araştırıldı; serum serüloplazmin düzeyleri, 24 saatlik idrar bakır atılımı sonuçları ve uygun hastalarda karaciğer kuru doku bakır konsantrasyonu çalışma kapsamında incelendi. Serum serüloplazmin düzeyleri nefelometrik yöntem kullanılarak ölçüldü; karaciğer fonksiyon testleri ve diğer rutin biyokimyasal parametreler ise standart laboratuvar prosedürlerine uygun olarak değerlendirildi. Elde edilen tüm

klinik, biyokimyasal ve histopatolojik veriler, güncel tanı ve izlem kriterleri çerçevesinde analiz edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler R yazılımı ile gerçekleştirildi (sürüm 3.6.0; The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <https://www.r-project.org>). Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler kapsamında ortalama, standart sapma, medyan, en düşük ve en yüksek değerler raporlanırken; kategorik veriler frekans ve yüzde dağılımları ile ifade edildi.

BULGULAR

Kliniğimizde son on bir yılda on dokuz hasta WH tanısı aldı. On dokuz hastanın 11'i (%57,8) erkek, 8'i (%42,2) kızdı. Hastaların 16'sı (%84,2) Türk ve 3'ü (%15,7) Suriye uyrukluydu. Hastaların ortalama tanı yaşı $8,84 \pm 3,64$ (3–17 yaş) idi. Dört hasta aile taraması ile tanı aldı. Beş hastada aile öyküsü mevcuttu. Bir hastada ek olarak otoimmün hepatit ve bir hastada dilate kardiyomyopati eşlik ediyordu. Başvuru nedenleri arasında en yaygın olanı tesadüfen tespit edilen karaciğer fonksiyon testlerindeki yüksekliği (7 olgu). Üç hasta (%15,7) hepatonörolojik, 15 hasta (%78,9) hepatik ve bir hasta (%5,2) hepatorenal WH tanısı ile değerlendirildi. On dokuz hastanın tamamında Wilson skoru (Ferenci skoru) kesin WH (≥ 4) ile uyumlu idi (Tablo 2).

Tarafımıza yönlendirilen ve izlemde hepatik WH

Tablo 2. Wilson hastalığı tanısında kullanılan tanısal test sonuçları ve Wilson skorları (Ferenci skorları)

	Hastalar (n=19)
Kayser-Fleischer halkası	6 (31.5)
Wilsonla uyumlu tipik beyin MRI bulguları	3 (15,7)
Coombs (-) hemolitik anemi	0
Yüksek serum Cu seviyesi	3 (15.7)
İdrarda Cu düzeyi	
Normal	3 (15.7)
1–2 x NÜS*	2 (10.5)
>2 x NÜS*,	11 (57.8)
Penisilamin yükleme testinden bir gün sonra >5 x NÜS	3 (15.7)
Karaciğer doku Cu düzeyi	
Bakılamadı	3 (15.7)
<5 x NÜS* (<250 µg/g)	4 (21)
>5 X NÜS* (>250 µg/g)	12 (63.1)
Rhodanine pozitif hepatositler	4 (21)
Serum serüloplazmin (nefelometrik yöntem)	
> 0,2 g/l	1 (5.2)
0,1–0,2 g/l	7 (36.8)
< 0,1 g/l	11 (57.8)
Hastalığa yol açan mutasyon saptanması	
Bakılamadı	9 (47.3)
Bir kromozom	5 (26.3)
İki kromozom	5 (26.3)
Wilson Skoru	
0–1:Olası değil	0
2–3:Olası	0
≥ 4 :Büyük olasılıkla	19 (100)

Tablo 3. Tanı anındaki laboratuvar tetkikleri

Tanı Anı	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Min	Maks
INR (sn)	1,26	0,32	1,15	0,98	2,1
PT (sn)	11,4	3,21	11,5	1,86	20,1
ALT (U/L)	271,16	181,86	218	81	695
AST (U/L)	172	135,78	131	28	523
Albumin (g/ dL)	3,97	0,45	4	3,1	5,0
Total protein(mg / dL)	7,17	0,60	7,2	6,4	8,3
GGT (mg/ dL)	88,7	90,33	58	26	399
Alkalen fosfataz (U/L)	311	128,44	321	110	711
LDH (U/L)	356,63	162,34	316	181	791
Total Bilirubin (mg /dL)	0,49	0,33	0,43	0,18	1,60
Direkt Bilirubin (mg /dL)	0,15	0,23	0,07	0,03	1,10
Trigliserid (mg /dL)	208	122,58	191	63	415
HGB (g /dL)	13,09	1,37	13,5	10,1	16,5
PLT(K/uL)	337,550	110,400	297,000	89,000	494,000

tanısı koyduğumuz hastaların fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde en sık hepatomegali (%52,6) saptandı. Bunu palmar eritem (%36,8) ve splenomegali (%15,8) izledi. Ayrıca K-F halkası altı hastada görülmüş olup önemli bir bulgu olarak dikkat çekmekteydi. Asit, çomak parmak, spider anjiyom, kollateral damarlar, ikter ve ensefalopati ise hiçbir hastada saptanmadı. Üç hasta nöropsikiyatrik ve hepatolojik yakınmalar ile başvurdu. Hastaların nörolojik ve psikiyatrik değerlendirmesinde en sık dizartri, tükürük artışı, koordinasyon bozukluğu ve yürüme bozukluğu (her biri %10,5) saptandı. Okul performansında düşme ise daha düşük oranda (%5,3) görüldü. Bunun dışında; disfaji, tremor, distoni, rijidite, maske yüz, risus sardonicus ve inme benzeri semptomlar dâhil olmak üzere diğer nörolojik bulgular hiçbir hastada izlenmedi. Üç hastada kranial MRda WH ile ilişkili bazal ganglion tutulumu izlendi (Tablo 2). Hepatorenal WH tanısı alan bir hastada ise hepatik bulgulara ek olarak tübüler asidoz yakınması mevcuttu.

Tanı anındaki temel laboratuvar sonuçları Tablo 3'te verildi. Başvuru anındaki serum serüloplazmin düzeyi $8,47 \pm 8,06$ mg/dL (2–19) ve 24 saat idrar bakır düzeyi $468,42 \pm 562,87$ µg (43–1949) idi. Tüm hastalara karaciğer biyopsisi yapıldı. Karaciğer kuru doku bakır düzeyi teknik sorunlar nedeniyle ölçüm yapılamayan üç hasta hesaplama dışı bırakıldığında, $797,63 \pm 527,08$ µg/g (160–1483) olarak bulundu. Karaciğerin histopatolojik incelemesinde, dört hastada (%21) Rhodanine pozitif hepatositler saptandı. Beş hastada ATP7B geninde heterozigot (1 kromozom) mutasyon, beş hastada ise homozigot (iki kromozom) mutasyon saptandı (Tablo 2). Kohortta yer alan hepatonörolojik WH tanısı alan 3 hasta dışında tüm olgulara D-penisilamin (20mg/kg/gün) ile eş zamanlı çinko (elemental çinko olarak vücut ağırlığı > 50 kg ise 150 mg/gün, vücut ağırlığı <50 kg ise 75mg/gün üç doza bölünerek ve 6 yaşından küçüklere ise 50 mg/gün

iki doza bölünerek) tedavisi başlandı. Hepatonörolojik WH tanısı konulan 3 hastaya trientin (20mg/kg/gün) ile eş zamanlı çinko tedavide başlandı. Üç hastada D-penisilamine bağlı trombositopeni, kemik iliği toksisitesi ve nötropeni gelişmesi üzerine tedavi trientin ile değiştirildi. Bir hastaya ise karaciğer nakli yapıldı.

TARTIŞMA

Wilson hastalığında görülen ATP7B proteinindeki işlev bozukluğu, bakırın serüloplazmine bağlanmasını ve safra yoluyla atılmasını engelleyerek karaciğer, beyin, kornea, böbrek ve kalpte progresif bakır birikimine yol açar (4, 11). Çocuklarda WH; asemptomatik transaminaz yüksekliği, akut ve kronik hepatit, siroz veya akut karaciğer yetmezliği ile ortaya çıkabilir. Mevcut tabloya nörolojik veya psikiyatrik bulgular eşlik edebilir. Tanıda genetik testler önemli olsa da klinik bulgular ve laboratuvar değerlendirmelerinin beraber yapılması hâlâ belirleyici rol oynamaktadır (12). Tedavinin amacı, vücuttaki bakır düzeyini azaltmak ve özellikle karaciğer ile merkezi sinir sisteminde birikimini önlemektir. Akut karaciğer yetmezliği ve ensefalopati ile başvuran hastalarda karaciğer nakli hayat kurtarıcı bir seçenek olup, şelasyon tedavisi alan hastalarda ise uzun dönem başarı için tedaviye uyum kritik önem taşır (13).

Çalışmamızda kliniğimizde son 11 yılda WH tanısı alan 19 çocuk olgunun klinik, laboratuvar ve histopatolojik özellikleri değerlendirildi. Bulgular, WH'nin pediatrik yaş grubunda oldukça geniş ve heterojen bir belirti yelpazesi ile ortaya çıkabileceğini bir kez daha ortaya koydu. Çalışma grubumuz kısıtlı olmasına rağmen, hepatik tutulumun ön planda olması literatürde çocuk yaş grubunda hepatik bulguların nörolojik bulgulara göre daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (8).

Tarafımıza asemptomatik hipertransaminaz yüksekliği

şikâyeti ile başvurulması ve izlemlerde devamlı olması, WH'yi akla getirmelidir. Özellikle 5–18 yaş arası çocuklarda asemptomatik transaminaz yüksekliğine eşlik eden hepatomegali varlığı, hastalığın ilk ipuçlarını oluşturmaktadır (8). Bizim çalışmamızda da, literatür ile uyumlu olarak en sık başvuru şikâyeti asemptomatik transaminaz yüksekliği iken en sık fizik muayene bulgusu hepatomegali idi.

Yener ve ark.'nın sunduğu WH'ye eşlik eden otoimmün hepatit olgusuna benzer şekilde, bizim de bir hastamızda WH'ye ek olarak otoimmün hepatit eşlik ediyordu (14). Kalp dokusunda bakır infiltrasyonuna ilişkin veriler yetersiz olsa da WH'nin atriyal fibrilasyonla seyreden atriyal tutulum veya ventriküler düzeyde kalp yetmezliği ile ortaya çıkabilen kardiyak miyopati ile ilişkisi henüz net olarak ortaya konulamamıştır (15). Bununla birlikte, çalışmamızda bir hastada dilate kardiyomyopati saptanmış olması, WH'de kardiyak tutulumla yönelik olası bir ilişkiyi düşündürmekte ve bu konunun daha kapsamlı çalışmalarla araştırılması gerektiğini gündeme getirmektedir.

Çalışmamızda nörolojik ve psikiyatrik bulguların yalnızca sınırlı sayıda hastada görülmesi, büyüme gelişme dönemindeki çocuklarda bakır birikiminin klinik olarak belirgin nörolojik tablolara dönüşmesinin daha uzun süreçler gerektirdiğini akla getirmektedir (5). Buna karşın, hepatonörolojik WH tanısı konulan üç olgunun kranial manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde tipik bazal ganglion tutulumu tespit edilmesi, nörolojik bulgular henüz klinik olarak sınırlı olsa dahi radyolojik değişikliklerin ortaya çıkabileceğini göstermektedir (16). Bu durum, radyolojik değerlendirmenin özellikle nöropsikiyatrik semptomlar ile başvuran olgularda önemli bir tamamlayıcı tanısal araç olduğunu desteklemektedir.

Serüloplazmin düzeylerinin belirgin şekilde düşük olması, idrar bakır atılımının artması ve karaciğer kuru doku bakır düzeylerinin yüksek bulunması, çalışmamızda tanıyı destekleyen temel biyokimyasal göstergeler arasında yer almaktadır (17, 18). Tipik olarak K–F halkalarının varlığı ile serum serüloplazmin düzeyinin <0,1 g/l olması tanısal doğruluğu artıran önemli kriterlerdendir. Bununla birlikte, serüloplazminin inflamasyon sırasında akut faz reaktanı olarak yükselebilmesi, özellikle klinik olarak hafif olgularda tanı koymayı güçleştirebilmektedir (17). Hafif karaciğer tutulumu olan veya asemptomatik seyreden WH olgularında 24 saatlik idrar bakır atılımının normal çıkabilmesi de bu zorluğu artıran bir diğer faktördür. Ancak 24 saatlik idrar bakır düzeyinin 100 µg'nin, çocuklarda ise 40 µg'nin (>0,65 µmol) üzerinde olması WH açısından anlamlı kabul edilmektedir. Çalışmamızda hastaların ortalama 24 saatlik idrar bakır düzeyinin 468,42±562,87 µg (43–1949) olarak saptanması, büyük çoğunlukta tanıyı destekleyen bir bulgu niteliğindedir. WH'de dokulardaki bakır birikiminin

gösterilmesinde rhodanın, orsein ve rubeanik asit gibi özel boyalarla lizozomal bakır komplekslerinin ortaya konması histopatolojik doğrulamada önemli bir yer tutmaktadır (19). Çalışmamızda dört hastada (%21) Rhodanine pozitif hepatositlerin izlenmesi, biyokimyasal bulgularla uyumlu olarak hepatik bakır birikimini destekledi. Bu bulgular doğrultusunda WH tanısı konulurken klinik değerlendirme ile birlikte biyokimyasal, radyolojik ve histopatolojik verilerin bütüncül biçimde ele alınması gerektiği açıktır. Bakır metabolizmasındaki bozulmayı yansıtan verilerin kombine değerlendirilmesini temel alan Ferenci skoru, tanısal doğruluğu artırdığı birçok çalışma ile gösterilmiş güvenilir bir skorlama sistemidir (20, 21). Çalışmamızda tüm olguların Ferenci skorunun ≥4 bulunması, bu skorlama sisteminin klinik pratikteki güvenilirliğini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Genetik doğrulamanın 10 hastada yapılabildiği ise, özellikle ülkemizde maliyet, erişilebilirlik ve teknik altyapı farklılıkları nedeniyle genetik testlerin her vakada rutin olarak yapılamadığını göstermektedir. Bununla birlikte, genetik test yapılabilen olgularda patojenik varyantların gösterilmiş olması, tanının güçlendirilmesi açısından önemlidir (11).

Wilson hastalığında tedavi yaklaşımı, hastanın klinik tablosuna göre bireyselleştirilmelidir. Şelasyon tedavileri bakır birikiminin azaltılmasında temel yöntem olmakla birlikte, her hastanın tedaviye yanıtı ve ilaca bağlı toleransı farklılık gösterebilmektedir. Bu doğrultuda D-penisilamin başlangıç tedavisi olarak düşünülse de, ilacın hematolojik ve nörolojik yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda tedavi sürecinde yakın takip ve gerektiğinde alternatif ajanlara geçiş büyük önem taşımaktadır (22). Çalışmamızda üç hastada trombositopeni, kemik iliği toksisitesi ve nötropeni gibi hematolojik yan etkiler gelişmesi nedeniyle tedavinin trientin ile değiştirilmesi gerekti. Bu durum, tedavi sürecinde düzenli hematolojik izlemin kritik önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Trientinin pediatrik hastalardaki birinci basamak kullanımına ilişkin veriler sınırlı olmakla birlikte, nörolojik semptomların kötüleşme riski bulunan olgularda D-penisilamin yerine daha güvenli bir alternatif olarak önerilebileceği bildirilmiştir (23). Çalışmamızda hepatonörolojik WH tanısı alan üç hastanın başlangıç tedavisinde, nörolojik kötüleşme potansiyeli göz önünde bulundurularak trientin (20 mg/kg/gün) ile beraber çinko başlandı. Çinko, etkisinin daha geç ortaya çıkmasına karşın güvenli yan etki profili nedeniyle özellikle hafif hepatik tutulum gösteren ya da asemptomatik olgularda tercih edilen bir tedavi seçeneğidir (24). Çalışmamızda başlangıç tedavisi olarak tüm hastalara çinko uygulanmış olması, mevcut literatürde önerilen yaklaşımla örtüşmektedir.

Bir hastada karaciğer nakli gereksinimi ortaya çıkması

ise, WH'nin bazı olgularda hızlı ilerleyen hepatik yetmezlik tablosuna neden olabileceğini göstermektedir. Tedaviye erken başlama ve düzenli izlem, karaciğer nakli gereksinimini belirgin ölçüde azaltabilecek kritik faktörlerdir (25).

SONUÇ

Çalışmamız, çocukluk çağında WH'nin klinik açıdan heterojen bir tablo sergileyebileceğini ve hepatik tutulumun çocuk yaş olgularda baskın olduğunu göstermektedir. Düşük serüloplazmin düzeyleri, artmış idrar bakır atılımı ve karaciğer dokusunda belirgin bakır birikimi tanıyı destekleyen başlıca biyokimyasal göstergeler olup bazı hastalarda tedavi ilişkili hematolojik yan etkiler tedavi değişikliğini gerektirmiştir. Bulgular, erken tanı ile aile taraması, biyokimyasal değerlendirme ve gerektiğinde genetik analizlerin tanısallığı artırıldığını; zamanında başlanan uygun tedavinin ise hastalığın uzun dönem prognozunu belirgin biçimde iyileştirdiğini ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, hasta sayısının sınırlı olması çalışmamızın güçlü bir kısıtlılığıdır; bu nedenle Wilson hastalığının pediatrik yaş grubundaki seyri daha ayrıntılı ortaya koyabilmek için prospektif, daha geniş örneklemli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Sınırlılıkları:

Çalışmanın sınırlılıkları arasında retrospektif, hasta sayısının nispeten düşük olması ve genetik incelemenin tüm hastalarda yapılamaması sayılabilir. Buna rağmen çalışma, bölgesel bir merkezde çocukluk çağı WH'nin güncel klinik ve laboratuvar özelliklerinin bütüncül bir değerlendirmesini sunması açısından değerlidir.

Etik Kurul: Bu araştırma, Selçuk Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan 25.04.2023 tarihli ve 2023/201 sayılı etik onay ile gerçekleştirildi.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Anna Carina Ergani,
Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Gastroenterolojisi, Konya,
Türkiye

e-mail: drannaergani@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Sokol R, O'Connor J. Copper metabolism and copper storage disorders. Liver disease in children Cambridge University Press, Cambridge. 2014:465-92.
2. Reilly M, Daly L, Hutchinson M. An epidemiological study of Wilson's disease in the Republic of Ireland. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1993;56(3):298-300.
3. Loudianos G, Lovicu M, Solinas P, et al. Delineation of the spectrum of Wilson disease mutations in the Greek population and the identification of six novel mutations. Genetic testing. 2000;4(4):399-

- 402.
4. Panagiotakaki E, Tzetis M, Manolaki N, et al. Genotype-phenotype correlations for a wide spectrum of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B). American Journal of Medical Genetics Part A. 2004;131(2):168-73.
5. Liver EAFSo E. Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol. 2012;56(3):671-85.
6. Riordan SM, Williams R. The Wilson's disease gene and phenotypic diversity. Journal of hepatology. 2001;34(1):165-71.
7. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, et al. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: A cohort study. Gut. 2007;56(1):115-20.
8. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, et al. Wilson's disease in children: A position paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2018;66(2):334-44.
9. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. The Lancet Neurology. 2015;14(1):103-13.
10. Dhawan A. Evaluation of the scoring system for the diagnosis of Wilson's disease in children. Liver International. 2005;25(3):680-1.
11. Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. Human genetics. 2006;120(2):151-9.
12. Seo JK. Diagnosis of Wilson disease in young children: Molecular genetic testing and a paradigm shift from the laboratory diagnosis. Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition. 2012;15(4):197-209.
13. Aaraj S, Khan SA, Ali N, et al. Wilson disease in children; Chelation therapy or liver transplantation? A 10-year experience from Pakistan. Annals of Transplantation. 2021;26:e932606-1.
14. Yener S, Akarsu M, Karacanci C, et al. Wilson's disease with coexisting autoimmune hepatitis. Journal of gastroenterology and hepatology. 2004;19(1):114-6.
15. Grandis DJ, Nah G, Whitman IR, et al. Wilson's disease and cardiac myopathy. The American journal of cardiology. 2017;120(11):2056-60.
16. Favre E, Lion-François L, Canton M, et al. Cognitive abilities of children with neurological and liver forms of Wilson disease. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2017;64(3):436-9.
17. Mak CM, Lam CW, Tam S. Diagnostic accuracy of serum ceruloplasmin in Wilson disease: determination of sensitivity and specificity by ROC curve analysis among ATP7B-genotyped subjects. Clinical chemistry. 2008;54(8):1356-62.
18. Schilsky ML, Ala A. Wilson disease. Schiff's Diseases of the Liver. 2017:799-819.
19. Yang X, Tang Xp, Zhang Yh, et al. Prospective evaluation of the diagnostic accuracy of hepatic copper content, as determined using the entire core of a liver biopsy sample. Hepatology. 2015;62(6):1731-41.
20. Cauza E, Maier-Dobersberger T, Ferenci P. Plasma ceruloplasmin as screening test for Wilson's disease. J Hepatol. 1997;27:358-62.
21. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease I. Liver International. 2003;23(3):139-42.
22. Maselbas W, Chabik G, Członkowska A. Persistence with treatment in patients with Wilson disease. Neurologia i neurochirurgia polska. 2010;44(3):260-3.
23. Taylor RM, Chen Y, Dhawan A, et al. Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: Experience at King's College Hospital and review of the literature. European journal of pediatrics. 2009;168(9):1061-8.

24. Mizuochi T, Kimura A, Shimizu N, et al. Zinc monotherapy from time of diagnosis for young pediatric patients with presymptomatic Wilson disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011;53(4):365-7.
25. Arnon R, Annunziato R, Schilsky M, et al. Liver transplantation for children with Wilson disease: comparison of outcomes between children and adults. *Clinical transplantation*. 2011;25(1):E52-E60.