

# Wilson Hastalığı Tanısında Diagnostik Sorunlar

## PROBLEMS ENCOUNTERED IN THE DIAGNOSIS OF WILSON'S DISEASE

Kadir DEMİR\*, Sabahattin KAYMAKOĞLU\*\*, Dinç DİNÇER\*, Yılmaz ÇAKALOĞLU\*\*\*, Fatih BEŞİŞİK\*\*, İlyas TUNCER\*\*, Güngör BOZTAŞ\*\*\*, Zeynel MUNGAN\*\*\*, Sadakat ÖZDİL\*\*, Oktay YEĞİNSÜ\*\*\*, Atilla ÖKTEN\*\*\*

\* Uz.Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Gastroenterohepatoloji BD,  
\*\* Doç.Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Gastroenterohepatoloji BD,  
\*\*\* Prof.Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Gastroenterohepatoloji BD, İSTANBUL

### Özet

Wilson Hastalığı (WH), otozomal resesif geçişli, bakır metabolizması bozukluğuna bağlı herediter bir hastalıktır. Değişik klinik bulgular ile ortaya çıkabilen hastalığın erken tanı ve tedavisinin prognostik önemi büyüktür. Bu çalışmada, kliniğimize Ocak 1987-Nisan 1998 tarihleri arasında başvuran 30 indeks vaka ve bunların aile taramasında tanı konan yedi hasta olmak üzere toplam 37 Wilson hastalığı vakası, bozulmuş bakır metabolizması göstergeleri açısından değerlendirilmiştir. Çalışmanın amacı, bu göstergelerin değişik klinik tablolarındaki tanı duyarlılığını araştırmaktır. Karaciğer hastalığı ile başvuran 11 hastada, serum serüloplazmin değerlerinde düşüklük (SSDD) %45.5, Kayser-Fleischer halkası (KFH) %81.8; 6 asemptomatik hastada ise SSDD %66.7, KFH %33.3 oranında gözlenmiştir. Tüm hastaların %94.6'sında (35/37) 24 saatlik idrar bakır 100 µg'ın üzerinde idi, geri kalan 2 hastada da D-penicilamin yükleme testi pozitif bulunmuştur. Sonuç olarak, WH tanısında klasik parametrelerin negatif bulunduğu hastalarda tanıda 24 saatlik idrar bakırının 100 mg'ın üstünde olması en güvenilir test olarak gözükmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Wilson hastalığı, Diagnostik testler, Tanı

T Klin Gastroenterohepatol 2000, 11:11-16

### Summary

Wilson's disease (WD) is an autosomal recessively inherited disorder involving the metabolism of copper. This disorder may present with various clinical findings and the early diagnosis has a great effect on the prognosis of the disorder. In this our study, we investigated the disorder in copper metabolism indicators in total of 37 patients 30 of whom were index cases and 7 cases found as a result of family screening of the index cases. The aim of the study is to investigate the diagnostic sensitivity of the various indicators of the metabolic disorder. Of the eleven patients who presented with liver disease low serum ceruloplasmin level was found in 45.5%, and Kayser-Fleischer ring in 81.8%. Of the six asymptomatic patients low serum ceruloplasmin level was found in 66.7%, and Kayser-Fleischer ring in 33.3%. Ninety-four point six percent of all patients (35 in 37) had urinary excretion of copper to be over 100 µg in 24 hours, and D-penicillamine test was found to be positive in the other two patients. In conclusion when the classic parameters for the diagnosis of Wilson's disease are found to be negative it appears that the most reliable test is the 24 hour urinary excretion of copper over 100 mg.

**Key Words:** Wilson's disease, Diagnostic tests, Diagnosis

T Klin J Gastroenterohepatol 2000, 11:11-16

Wilson hastalığı, ilk kez 1916 yılında, nörolog Samuel Alexander Kinnier Wilson tarafından

**Geliş Tarihi:** 24.08.1999

**Yazışma Adresi:** Dr.Kadir DEMİR  
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları AD  
Gastroenterohepatoloji BD, İSTANBUL

\* Bu çalışma XV. Gastroenteroloji Kongresinde tebliğ edilmiştir.

T Klin J Gastroenterohepatol 2000, 11

karaciğer sirozu ile birlikte familial, progresif lentiküler dejenerasyon olarak tarif edilmiştir (1). Günümüzde klinik, biyokimyasal ve genetik özellikleri, tedavisi hakkındaki birikimlerin yoğunluğuna rağmen halen tanıda zorluklarla karşılaşmaktadır. Prevalans 30.000 canlı doğumda 1, insidens milyonda 15-30 olarak tahmin edilmekte, sorumlu genin sıklığının %0.3-0.7, heterozigot taşıyıcılığın ise %1'den az olduğu bilinmektedir (2,3). Wilson hastalığı geni 13. kromozomun uzun kolun-

da 14-21. bölgeler arasında bulunur (13q14-q21) ve eritrosit esteraz D enzim geniyle yakın ilişkiindedir (4-6). Bu gen membranlarda bulunan ve katyon transportu ile ilgili ATP7B'yi kodlar; başlıca karaciğer, böbrek ve plasentada bulunursa da kalb, beyin, akciğer, iskelet kası ve pankreasta da gösterilmiştir. WH geninde 50'den fazla mutasyon tarif edilmiştir, ancak vakaların yaklaşık %40'unda His 1069 Gln mutasyonu bulunur (7,8). Mutasyonların farklılığı, değişik hücrelerde ve düzeylerde bakır transportunu etkilemektedir (9). Bu farklı klinik tabloların oluşmasında muhtemel neden olarak düşünülebilir. Gen mutasyonları karaciğerde bakırın safraya ekskresyonunu bozarak, başta karaciğer olmak üzere beyin, kornea gibi dokularda bakır birikimine ve organ disfonksiyonlarına neden olmaktadır (10-14). WH tanısında; nörolojik bulgulu hastalarda düşük serum serüloplazmin düzeyi (< 20 mg/dl), Kayser-Fleischer halkasının varlığı yeterli iken; özellikle karaciğer tutulumu ile başvuran hastalarda bu kriterler yetersiz kalmaktadır (10,15). Bu hastalarda 24 saatlik idrar bakır (bazal veya D-penisillamin yükleme sonrası), karaciğer bakır içeriği, radyoaktif bakır testi ve genetik analizler ile mutasyonların gösterilmesi tanıya varmak için kullanılan testlerdir (2,15). Bu çalışmada 37 Wilson hastasında klinik başvuru şekilleri ve bunlarda tanı testlerinin duyarlılığının araştırılması amaçlanmıştır.

### Materyel ve Metod

Çalışma kapsamına, Ocak 1987-Nisan 1998 tarihleri arasında İÜ, İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı'na başvuran ve Wilson tanısı konulan 30 ile bunların aile taramasında tanı konmuş 7, toplam 37 hasta alındı. Her hastada ilk görüldüğünde, dahili muayene yapıldı. Nörolog tarafından nörolojik muayenesi, oftalmolog tarafından "slit lamp" ile Kayser-Fleischer halkası-"sunflower" katarakt yönünden göz muayenesi yapıldı. Biyokimyasal testleri, hepatit göstergeleri, serum serüloplazmin düzeyi ve 24 saatlik idrarda bakır düzeyi analiz edildi. Koagülasyon testleri uygun olan 14 hastaya karaciğer biyopsisi, hemorajik diyatezi olan 12 hastaya da laparoskopi yapıldı. Karaciğer biyopsisi yapılan 6'sında karaciğer bakır içeriği tayin edildi. WH tanısı, düşük serüloplazmin, KF halkası ile

konuldu ve her hastaya 24 saatlik idrarda bakır testi yapıldı. Serüloplazmin düzeyi normal ve KF halkası olmayanlarda, 24 saatlik idrar bakır 100 µg'ın üstünde ise ve kolestatik karaciğer hastalığı yoksa WH tanısı kondu. Hastaların tümünde diğer kronik karaciğer hastalığı nedenleri ekarte edildi. Bu üç parametrenin negatif kaldığı iki hastada, şüphe devam ettiği için D-penisillamin yükleme testi yapıldı ve sonrasında idrar bakırının artışı ile tanı konuldu (16). Bu hastalarda, karaciğer biyopsisinde de bakır içeriği 250 µg/g üzerinde idi.

Hastalardan başvurusunda hastalar, sadece hepatomegali veya karaciğer enzimlerinde yükseklik olanlar Grup I, sadece nörolojik bulguları olanlar Grup II, her ikisinin varlığında ise Grup III, karaciğer tutulumlu olmasının yanısıra hemolizi tespit edilenler Grup IV ve aile taramasında tespit edilen asemptomatik vakalarda Grup V olarak tanımlandı.

Biyokimyasal tetkiklerden serum protein elektroforezi REP otoanalizörü; alkalin fosfataz, total bilirubin ve total protein kolorimetrik; AST, ALT ve GGT ise kinetik yolla DAX 72 otoanalizörü (Techicon, Bayer Diagnostics) ve kan sayımları H2 (Techicon, Bayer Diagnostics) otoanalizöründe yapıldı. Karaciğer biyopsileri Menghini tekniği ile Hepafix 1.6 (Braun, Germany) iğneleri kullanılarak yapıldı. Alınan örnekler formalin içinde fikse edilerek, haematoksilen-eosin boyası ile boyanarak değerlendirildi. Serolojik testlerden HBsAg, anti-HCV ve otoantikörler ticari kitleri kullanılarak ELİSA ile tayin edildi. Serum serüloplazmin düzeyi radyal immunodifüzyon, 24 saatlik idrarda bakır atomik absorpsiyon ve karaciğer bakır içeriği de atomik absorpsiyon spektroskopik olarak test edildi. 24 saatlik idrar bakır 100 µg'ın altında olanlarda, 24 saat idrar toplamaya başlandığında ve 12. saatinde 600 mg D-penisillamin verildi. Toplanan idrarda bakır benzer şekilde bakıldı ve iki hastada da yaklaşık 10 kat artışı gözlemlendi.

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler gruplar arasında one-way ANOVA testi ile, nominal değişkenler ise Chi-square testi kullanılarak karşılaştırıldı. "p değeri" 0.05'ten küçük olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Tablo 1.** Hastaların gruplara göre demografik, biyokimyasal ve bakır metabolizma göstergeleri açısından değerlendirilmesi

	Total	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V	p*
N (%)	37	11 (29.7)	8 (21.6)	10 (27.0)	2 (5.4)	6 (16.2)	
Cins (E / K)	19 / 18	5/6	7/1	4/6	1/1	2/4	0.23
Tanı yaşı (yıl)	20±1.6	17±2.7	22±3.1	23±2.7	18±0.5	19±6.1	0.72
Aile öyküsü** (%)	48.7	55.5	25	20	100	100	0.08
ALT (U/L)	83.6±19	886±43.7	54.7±29.5	35.3±7.9	98.5±2.5	189±62.7	0.12
AST (U/L)	86.1±15.8	119±40.8	43±13.5	47.8±8.0	203.5±117	107±32.8	0.08
ALP (U/L)	156±15.1	175±27.9	109.7±25	167±24.8	79.5±37.5	182±516	0.36
GGT (U/L)	87.8±15.6	91.7±33.9	49.3±18.7	70.9±18.4	205±75	116±49.6	0.23
LDH (U/L)	214±27.4	192±34.2	205±59.9	192±45.5	340±107	194±45.6	0.41
Total bilirubin (mg/dl)	2.4±0.6	2.5±0.9	1.15±0.2	3.4±1.7	4.9±3.2	0.67±0.2	0.38
Albumin (g/dl)	3.11±0.13	2.5±0.15	3.7±0.26	3.0±0.27	2.9±0.17	3.7±0.15	0.002
γ-globulin (g/dl)	1.99±01	2.4±0.18	1.5±0.07	2.1±0.19	20.3±0.4	1.6±0.8	0.004
Seruloplazmin (mg/dl)	15.6±1.53	16.5±2.5	12.8±2.9	18.5±4.0	13.9±5.7	13.47±2.9	0.73
İdrar bakırı (µg/24 saat)	531.7±99	792±245	422±101.7	333.2±103	1495±793	209±34.8	0.027

\* gruplar "one-wayANOVA" testi ile karşılaştırıldı, \*\* aile öyküsü: ailede sebebi bilinmeyen fulminan veya kronik karaciğer hastalığından ölüm öyküsünün varlığı ve indeks vakanın ailesi.

**Tablo 2.** Başvuru kliniğine göre tanı kriterlerinin değerlendirilmesi

Kriterler*	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V
KFH (+)liği [n,(%)]	9 (81.8)	6 (75)	7 (70)	1 (50)	2 (33.3)
SSDD [n,(%)]	5 (45.5)	6 (75)	7 (70)	2 (100)	4 (66.7)
KFH (+)liği ve SSDD, [n,(%)]	5 (45.5)	5 (62.5)	6 (60)	1 (50)	1 (16.7)
KFH (+) liği veya SSDD, [n,(%)]	9 (81.8)	7 (87.5)	8 (80)	2 (100)	5 (83.3)
KFH (-) iken SSD normal	2 / 2	1 / 2	2 / 3	0 / 1	1 / 4
SSD normal iken KFH (-)liği	2 / 6	1 / 2	2 / 3	-	1 / 2
İB (>100 µg/gün), [n,(%)]	11 (100)	7 (87.5)	9 (90)	2 (100)	6 (100)
KBİ (>250 µg/g), n	-	1/1	1/1	-	4/4

\* KFH: Kayser Fleischer halkası, SSDD: serum seruloplazmin düzeyi< 20 mg/dl, SSD: serum seruloplazmin düzeyi, İB: 24 saatlik idrar bakırı düzeyi, KBİ: kuru karaciğer dokusunda bakır içeriği.

## Sonuçlar

Çalışma kapsamına alınan 37 hastanın 19'u (%51.4) erkek, tanı konulduğunda ortalama yaşları (±1SEM), 20±1.6 yıl idi. Hastaların gruplara dağılımı, demografik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Karaciğer biyopsisi yapılan 6 hastada, karaciğer demir içeriği 922.7±147.3 µg/g (382-1365 µg/g, ortalama±1SEM) olarak saptandı.

Hasta grupları tanı kriterleri açısından değerlendirildi (Tablo 2). Asemptomatik ve sadece karaciğer hastalığı olan gruplarda Kayser-Fleischer

halkası varlığı (KFH) sırasıyla %33.3 ve %81.8; serum seruloplazmin düzeyi düşüklüğü (SSDD) de sırasıyla %66.7 ve %45.5 bulundu. Her ikisinin birlikte bulunması ise sırasıyla %16.7 ve %45.5 oranlarında idi.

Hastalar indeks vaka ve aile taramasında tespit edilenler olarak gruplandırıp değerlendirildi (Tablo 3). Aile taramasında 7 vaka tespit edildi, bunlardan sadece birinde dizartri, bradikinezi ve bradimimi gibi nörolojik bulgular mevcuttu, diğer 6 hasta asemptomatik idi. Laboratuvar tetkiklerinde 4'ünde (%57.1) aminotransferazların en az 3 kat yüksek

**Tablo 3.** İndeks ve taramada tanı konulan hastaların değerlendirilmesi

	toplam	indeks hastalar	tarama hastaları	p
N	37	30	7	
E/K	19/18	16/14	3/4	0.69
Tanı yaşı (ort.±SEM, yıl) (aralık)	19.97±1.6 (7-46)	20.2±1.6 (7-41)	19.2±25.2 (7-46)	0.26
KFH (+) liği [n,(%)]	25 (67.6)	23 (76.7)	2 (28.6)	0.02
SSDD [n,(%)]	24 (64.9)	19 (63.3)	5 (71.4)	1.00
KFH (+) ve SSDD [n,(%)]	18 (48.6)	17 (56.6)	1 (14.2)	0.90
KFH (+) veya SSDD [n,(%)]	31 (83.8)	25 (83.3)	6 (85.7)	0.96
KFH (-) ve SSD normal	6 (16.2)	5 (16.7)	1 (% 14.3)	0.84
İB (>100 µg/gün) [n, (%)]	35 (94.6)	28 (93.3)	7 (100)	1.00
KBİ (>250 µg/g) [n, (%)]	6/6 (100)	2/2 (100)	4/4 (100)	1.00

\* *KFH: Kayser Fleischer halkası, SSDD: serum seruloplazmin düzeyi < 20 mg/dl, SSD: serum seruloplazmin düzeyi, İB: 24 saatlik idrar bakır düzeyi, KBİ: kuru karaciğer dokusunda bakır içeriği.*

olduğu görüldü. Tarama sırasında tanı konan hastalarda, indeks vakalardan SSDD oranı farklı değilken; KFH anlamlı olarak düşük saptandı (Tablo 3).

Serum seruloplazmin düzeyleri normal bulunan 17 hastanın 6'sında (%35.3) KFH bulunmaz iken; KFH negatif 12 hastanın 6'sında (% 50) seruloplazmin düzeyi normal idi (Tablo 2). Karaciğer tutulumlu 2 hastada KFH yok iken serum seruloplazmin düzeyi normal idi. Serum seruloplazmin düzeyi normal olan 6 hastanın da 2'sinde (%33.3) KFH tespit edilmedi.

Hastalardan beşi tanı konulduktan sonra kısa sürede kaybedildi. Bunlardan 4'ünde ölüm sebebi karaciğer yetmezliği idi. Bu hastalardan birinin, daha önce Bilim Dalı'mızda yatırılıp Wilson Hastalığı'na bağlı dekompanse karaciğer sirozu tanısı konan ağabeyi nedeniyle serum seruloplazmin düzeyine bakılan ve normal sınırlarda bulunan bir hasta olması dikkati çekti. Beşinci hasta ise bulber paralizinin eşlik ettiği nörolojik tutulumlu bir hasta idi ve takibinde gelişen sepsis nedeniyle vefat etti.

### Tartışma

Wilson hastalığı değişik klinik tablolar halinde karşımıza çıkabilir. Sunulan serideki hastaların başvurusu sırasında %37'sinde hepatolojik, %23'ünde serebral, %33'ünde hepatoserebral, %7'sinde hepatohematolojik bulgular mevcut idi.

İndeks vakanın aile üyelerinde tarama esnasında tespit edilen 7 hastanın sadece birinde nörolojik bulgular mevcuttu, diğerleri asemptomatik idi. Literatürde, prezantasyon bulgusu olarak %10-25 arasında bildirilen psikiyatrik tabloya rastlanmaması dikkati çekti (2,17,18). Ülkemizde multidisipliner çalışmanın yetersizliği nedeniyle bu hastaların bize ulaşmadığını düşünmekteyiz.

Wilson hastalığında erken tanı ve tedavi son derece önemlidir. Tanı kriterleri olarak genellikle düşük serum seruloplazmin düzeyi, KFH'nın bulunması ve tipik nörolojik bulguların varlığı aranır (2,10). Tarama testi olarak da KFH, serum seruloplazmin ve aminotransferaz düzeylerine bakmak genellikle yeterlidir (2,12). Bu kriterlerden en az biri, indeks hastalarımızın %83'ünde, tarama vakalarımızın da %86'ında pozitif idi. Oysa 24 saatlik idrar bakır indeks hastaların %93.3'ünde, taramada ise %100 hastada 100 µg/g'n üzerinde idi. İdrar bakır normal olan 2 indeks hastada D-penisilamin yükleme testi yapıldığında, idrar bakırının en az 10 kat arttığı gözlemlendi, aynı zamanda bu hastalarda karaciğer bakır içeriği de 250 µg/g'n üzerinde saptandı. Wilson hastalığında, en az %90 oranında, sadece karaciğer tutulumlularda ise %85 oranında seruloplazmin düzeyleri 20 mg/dl'den daha düşüktür (2,18). Bizim vakalarda seruloplazmin düzeylerinde düşüklük tüm hastaların %65'inde, sadece karaciğer tutulumu olanların ise %45.5'unda saptandı. Steindl ve ark.larının (15) çalışması ile uyumlu olmasına rağmen (sırasıyla %27, %40), bu

oranları %10 ve %15 oranında bildiren diğer çalışmalarla uyumsuz idi (10,13,14,18). Aradaki fark, muhtemelen seruloplazminin ölçüm tekniği ile ilgilidir. Steindl ve ark.larının (15) çalışması gibi bizde immundifüzyon tekniği ile seruloplazmin düzeylerini saptadık. İmmunodifüzyon yönteminde seruloplazmin ile birlikte aposeruloplazmin de ölçülmektedir, bunun için immunodifüzyon yöntemi enzimatik aktiviteyi tam göstermediği için eleştirilmektedir (19,20).

Kayser-Fleischer halkası hastalarımızın %68'inde pozitif idi. Nörolojik tutulumlarında %72 oranında saptandı. Tüm hastalarda "slit-lamp" ile oftalmolog tarafından aranmasına rağmen bu oran diğer çalışmalardan oldukça düşük idi (13,18). Nörolojik bulgulu hastalarda KFH'nın bulunmabileceği ilk kez Steindl ve ark.ları (15) tarafından %10 oranında bildirilmiştir. Bu genetik farklılık ile açıklanmaya çalışılmıştır (20). Ülkemizde Wilson hastalarında ve aile bireylerinde 13. kromozoma ait mutasyonlar henüz çalışılmamıştır. Günümüzde 50'den fazla mutasyonun bildirildiği göz önüne alınırsa, popülasyonlar arasındaki farklılığın hastalığın genetik özellikleri ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz.

Hastalarımızın %93'ünde 24 saatlik idrar bakır 100 µg'ın üzerinde idi. Biri serebral, diğeri hepatoserebral bulgulu iki hastada normal sınırlarda bulundu. Hastalardan biri quadriparazi, dizartri ve distoni ile başvurduğunda KFH negatif, seruloplazmin düzeyi 20 mg/dl, idrarda bakır 28,6 µg/24 saat idi. D-penisillamin yükleme testi yapıldı ve idrar bakırının 678 µg/24 saat'e yükseldiği gözlemlendi. Karaciğer bakır içeriği ise 872 µg/g saptandı. Diğer hasta ise dekompanse karaciğer sirozu ve dizartri, distoni gibi nörolojik bulgular ile başvurduğunda KFH pozitif, seruloplazmin 15.5 mg/dl bulundu. İdrar bakır 78 µg/24 saat, D-penisillamininden sonra da 750 µg/24 saat olarak bulundu. Koagülopatiden dolayı karaciğer biyopsisi yapılamadı. İdrarın toplanması titizlik ve özel kaplar gerektirdiği ve aynı zamanda idrar bakır hepatik nekroz ve hepatobiliyer hastalıkların seyrinde arttığından tanı kriteri olarak ilk basamakta kullanılmaması önerilmektedir (2,10,18). Ancak çalışmamızda tanı duyarlılığının, Kayser-Fleischer halkası ve seruloplazmin düzeylerine göre daha yüksek bulunması ve duyarlılığının D-penisillamin

yükleme testi ile %100'e ulaşması, her hastada tanı aşamasında mutlaka yapılmasının gerekli olduğunu düşündürmektedir.

Karaciğer bakır içeriği, testin yapıldığı 6 hastanın hepsinde 250 µg/g'ın üzerinde bulunmuştur. Literatürde hemen tüm çalışmalarda WH'da karaciğer bakır içeriği bu düzeylerin üzerindedir. Ancak karaciğerde bakır dağılımının bölgeden bölgeye değişebileceği, bunun için de bazı bölgelerden alınan doku örneklerinde normal bakır içeriği de saptanabileceği bildirilmektedir (15,21). Normal karaciğer bakır içeriği olan vakalarda genetik analizlerin yanısıra radyoaktif bakır testi önerilmektedir. Bunların yetersiz kaldığı vakalarda ise test amaçlı D-penisillamin tedavisi uygulanması, tanının tedavinin ilerleyen dönemlerinde tedaviye verilecek yanıt ile kesinleştirileceğinden bahsedilmektedir (15). Tüm bunlar Wilson hastalığında tanıya ulaşmakta zorlukların devam ettiğini göstermektedir. Karaciğer yetmezliği tablosu ile kaybettiğimiz bir hastanın ağabeyinde Wilson hastalığına bağlı karaciğer sirozu tanısı konulduğunda, aile taramasında bakılan seruloplazmin düzeyi normal ve KFH da negatif bulunmuş idi. Klasik tanı kriterleri olan bu iki kriterin yetersizliği, tanının gecikmesine ve hastalığın fatal sonuçlanmasına neden olmuştur.

Sonuç olarak Wilson hastalığında KFH ve seruloplazmin düzeylerine dayalı tanı kriterleri %17 vakada yetersiz kalmaktadır. Bazal veya D-penisillamin sonrası artmış 24 saatlik idrar bakırının duyarlılığı ise %100 bulunmuştur. Bu sonuçlarla Wilson hastalığından şüphelenilen her hastada seruloplazmin düzeyi ve KFH'nın araştırılmasının yanısıra, mutlaka 24 saatlik idrar bakır ölçülmesini de önermekteyiz. Böylece fatal sonuçlanabilecek tanıda gecikme ihtimali azalabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912; 34: 295-301.
2. Gollan JL, Gollan TJ. Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects. *J Hepatol* 1998; 28 (suppl.1): 28-36.
3. Zucker SD, Gollan JL. Wilson's disease and hepatic copper toxicosis. Ed: Zakim L, Boyer TD. *Hepatology: a text book of liver disease*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1996. 1405-39.

4. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes disease gene. *Nat Genet* 1993; 5: 327-37.
5. Petrukhin K, Fischer SG, Pirastu M et al. Mapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene. *Nat Genet* 1993; 5: 338-43.
6. Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet* 1993; 5: 344-50.
7. Pyeritz RE. Genetic heterogeneity in Wilson Disease: lessons from rare alleles. *Ann Int Med* 1997; 127: 70-1.
8. Shah AB, Chernov I, Zhang HT et al. Wilson disease gene (ATP7B): population frequencies, genotype-phenotype correlation, and functional analyses. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 317-28.
9. Schilky ML. Identification of the Wilson's disease gene: clues for disease pathogenesis and potential for molecular diagnosis. *Hepatology* 1994; 20: 529-33.
10. Sternlieb I. Perspectives on Wilson's disease. *Hepatology* 1990; 12: 1234-39.
11. Yarze JC, Martin P, Munoz SJ et al. Wilson's disease: current status *Am J Med* 1992; 92: 643-54.
12. Schoen RE, Sternlieb I. Clinical aspects of Wilson's disease. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1453-57.
13. Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C et al. Wilson disease: clinical presentation, treatment, and survival. *Ann Int Med* 1991; 115: 720-6.
14. Woods S, Colón VF. Wilson's disease. *AFP* 1989; 40: 171-8.
15. Steindl P, Ferenci P, Dienes HP et al. Wilson's disease in patients presenting with disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997; 113: 212-8.
16. Da Costa CM, Baldwin D, Portman B et al. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. *Hepatology* 1992; 15: 609-15.
17. Jackson GH, Meyer A, Lippmann S. Wilson's disease psychiatric manifestations may be the clinical presentation. *Postgraduate Medicine* 1994; 95: 135-8.
18. Yarze JC, Martin P, Munoz SJ, Friedman LS. Wilson's disease: current status *Am J Gastroenterol* 1992; 92: 643-54.
19. Dufour JF, Kaplan MM. Muddying the water: Wilson's disease challenges will not soon disappear. *Gastroenterology* 1997; 113: 348-50.
20. Schilsky ML, Sternlieb I. Overcoming obstacles to the diagnosis of Wilson's disease. *Gastroenterology* 1997; 113: 350-3.
21. McDonald JA, Snitch P, Painter D. et al. Striking variability of hepatic copper levels in fulminant hepatic failure. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7: 396-8.