

# Geç Başlangıçlı Bir Wilson Hastalığı Olgusu: Penisilamin ile Kötü Klinik Gidiş / A Patient with Late-onset Wilson's Disease: Deterioration with Penicillamine

Melis Sohtaoğlu<sup>1</sup>, Hayal Ergin<sup>1</sup>, Sibel Özekmekçi<sup>1</sup>, Selim Gökdemir<sup>1</sup>,  
Abdullah Sonsuz<sup>2</sup>, Ceyhun Arıcı<sup>3</sup>

*Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji<sup>1</sup>, İç Hastalıkları<sup>2</sup>, Göz Hastalıkları<sup>3</sup> Anabilim Dalı, İSTANBUL*

## ABSTRACT

### **A Patient with Late-onset Wilson's Disease: Deterioration with Penicillamine**

**Scientific background:** Wilson's disease (WD) is a rare autosomal recessive disorder of copper transportation. WD predominantly occurs in children, adolescents, and rarely, in patients over the age of 35 years and very seldomly in 6th decade. We report a very old patient whose symptoms and laboratory findings were suggestive of WD and markedly deteriorated after initiation of penicillamine therapy.

**Case:** We report a 77 year-old woman with a 10-year history of head tremor and a 2-year history of gradually progressive cerebellar and extrapyramidal symptoms associated with postural instability, which have been rapidly worsened within last months. Neurological examination revealed titubation of the head, high-amplitude tremor on the arms, dysmetria and dysdiadochokinesia on the limbs, dysarthria and parkinsonian symptoms including symmetrical bradykinesia and prominent postural instability associated with mild cognitive impairment. The magnetic resonance imaging (MRI) of the brain showed bilateral hyperintensity of the basal ganglia on T2-weighted

images. Kayser-Fleischer rings were present bilaterally. There was an increased urinary excretion of copper (206 µg/24hr) and the liver biopsy specimen revealed increased copper content on dry weight (231 µg/g). Her symptoms and severity of the lesions on the MRI markedly worsened after initiating penicillamine therapy.

**Conclusion:** Based on the presented patient, we conclude the diagnosis of WD should be considered, though rarely seen, in patients with atypical neurological abnormalities especially movement disorders, even though age-at-onset is older than 65 years. Moreover, it may be better to avoid initial treatment with penicillamine especially in elderly patients with neurological WD.

## ÖZET

**Bilimsel zemin:** Wilson hastalığı (WH), ender görülen, otozomal resesif kalıtmı bir bakır metabolizma hastalığıdır. WH, başlıca çocuklarda, genç erişkinlerde ve daha ender olarak 35 yaşın üstündeki hastalarda ve çok seyrek olarak da 65 yaşın üzerinde görülmektedir. Bu yazıda, semptom ve laboratuvar bulguları WH tanısı ile uyumlu olan ve penisilamin başlandıktan sonra hızla kötüleşen yaşlı bir hasta

**Keywords:** Wilson's disease, old age-at onset, Kayser-Fleischer ring, penicillamine

## Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Prof. Dr. Sibel Özekmekçi  
Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı,  
34098 İSTANBUL  
Tel: 0212 414 30 00/21839  
sibeloz@superonline.com

Dergiyeye Ulaşma Tarihi/Received: 06.09.2006

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 06.09.2006

**Anahtar kelimeler:** Wilson hastalığı, ileri yaş başlangıcı, Kayser-Fleischer halkası, penisilamin

bildiriyoruz.

**Olgu:** Yetmiş yedi yaşındaki kadın hastanın öyküsünde 10 yıl önce başında titreme ortaya çıktığı, 2 yıl önce ellerinde titreme, hafif unutkanlık ve denge bozukluğu geliştiği, son 6 ay içinde ise dengesizliğin ileri derecede arttığı ve düşmelerin eklendiği öğrenildi. Nörolojik muayenesinde, başında titubasyon, serebellar dizartri, kollarında yüksek amplitüdü tremor, tüm ekstremitelerde dismetri ve disdiadokokinezi, simetrik bradikinezi, belirgin postüral dengesizlik ve hafif bilişsel bozukluk saptandı. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) T2 ağırlıklı kesitlerde bazal gangliyonlarda bilateral hiperintens lezyonlar görüldü. Yarık lamba incelemesinde iki taraflı Kayser-Fleischer halkaları saptandı. 24 saatlik idrarda bakır düzeyinin arttığı (206 µg/24st) ve karaciğer biyopsi materyalinde, kuru ağırlıkta da bakır düzeylerinin artmış olduğu (231 µg/g) dikkati çekti. Hastanın semptomları ve MRG lezyonları penisilamin tedavisinden sonra belirgin derecede ağırlaştı.

**Yorum:** Sunulan hasta özelinde, hastalık başlangıç yaşı 65'ten büyük olsa dahi, özellikle hareket bozukluğu gibi atipik nörolojik bulgular ile başvuran yaşlı hastalarda, WH tanısının düşünülmesi gerektiğini ve geç başlangıçlı nörolojik WH olgularında başlangıç tedavisi olarak penisilaminin kaçınılması gerektiğinin önemine işaret etmek istiyoruz.

## GİRİŞ

Wilson hastalığı (WH), karaciğerdeki bakırın safraya normal atılımının bozulması ve kan bakırının seruloplazmine normale göre az bağlanması ile karakterize, ender görülen, otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır.<sup>1,2</sup> WH, başlıca çocuklarda, genç erişkinlerde görülmekte olup, daha ender olarak 35 yaşın üstündeki hastalarda ortaya çıkmaktadır.<sup>2-6</sup> Buna karşılık, çok seyrek olarak 65 yaşın üzerinde bildirilmiş olgular da vardır.<sup>5,7-12</sup> Hastaların yaklaşık yarısında karaciğer fonksiyon bozukluğu gelişmesine karşın, karaciğer tutulumu olmaksızın nörolojik tutulumu olan hastalar da bildirilmiştir.<sup>3,13</sup> Erişkin yaşta başlayan WH'de nörolojik bulgular; dizartri, parkinsonyen bulgular, distoni, tremor, serebellar semptomlar ve yürüme bozukluklarını içermektedir.<sup>14,15</sup> Bazı hastalarda, nörolojik bulgular ilk klinik işaretler olabilmekte ve bunlara sıklıkla Kayser-Fleischer halkası eşlik etmektedir.<sup>16</sup> Bununla birlikte, Kayser-Fleischer halkası saptanmamış nörolojik WH olguları bildirilmiştir.<sup>9,10,17</sup>

Bu yazıda, nörolojik semptomları, laboratuvar ve nörogörüntüleme bulguları WH tanısıyla uyumlu olan

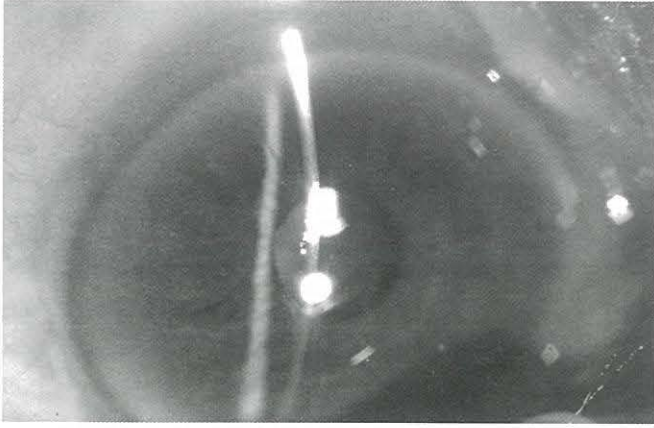
ve penisilamin tedavisi başlandıktan sonra hızla kötüleşen yaşlı bir hasta bildiriyoruz.

## OLGU SUNUMU

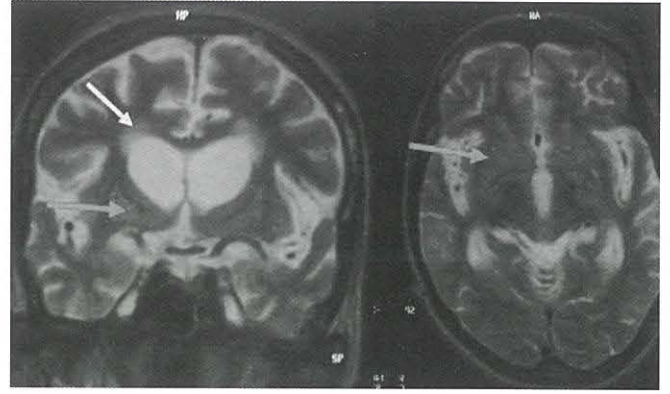
Emekli bir öğretmen olan 77 yaşındaki kadın hasta, kliniğimizin hareket bozuklukları polikliniğine, ellerinde ve başında titreme, denge bozukluğu, düşmeler ve hafif unutkanlık tablosuyla getirildi. Hastanın hikayesinde, 67 yaşındayken başında titreme başladığı, 3 yıl sonra hafif bir unutkanlık eklendiği, ancak bunların yıllar içinde ilerleme göstermediği öğrenildi. Hasta 75 yaşındayken konuşmasının peltekleştiği, ellerinde titreme ve hafif denge bozukluğunun geliştiği, başvurusundan önceki 6 ay içinde ise yürümede dengesizliğin ileri derecede arttığı, düşmelerin eklendiği ve günlük yaşam aktivitelerinde tamamen bağımlı hale geldiği belirtiliyordu. Özgeçmişinde, arteriyel hipertansiyon dışında özellik taşımayan hastanın soy geçmişinde, anne ve babası arasında uzak akrabalık olduğu ve ağabeyinde tanı konmamış bir el titremesi şikâyeti olduğu öğrenildi. Nörolojik muayenesinde, başında titubasyon, kollarında aksiyonla şiddetlenen yüksek amplitüdü postüral tremor, tüm ekstremitelerde dismetri ve disdiadokokinezi, serebellar dizartri, simetrik bradikinezi, belirgin postüral dengesizlik ve hafif bilişsel bozukluk saptandı. Mini mental durum değerlendirme testinde 24/30 puan alan hastanın bilateral arkus senilis dışında fizik muayenesi doğaldı.

Ekim 2005 tarihli beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde, T2 ağırlıklı kesitlerde, bazal gangliyonlarda iki yanlı hiperintens lezyonlar ve yakın zamandaki bir düşmesine bağlı olduğu düşünülen sol fronto-pariyetal bölgede subdural hematoma saptandı (Şekil 2). Yarık-lamba incelemesi bilateral Kayser-Fleischer halkalarını ortaya koydu (Şekil 1). İdrarda bakır atılımının arttığı saptandı (231 µg/24 st, normal; 0-100). Serumda toplam bakır, serbest bakır ve seruloplazmin düzeyleri normal değerlerde bulundu (sırasıyla 105 µg/dL, 45 µg/dL ve 20 µg/dL). Karaciğer fonksiyon

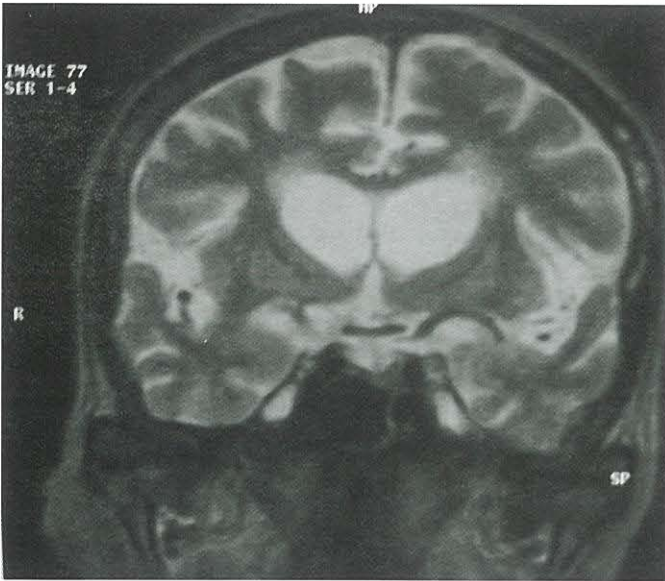




**Şekil 1.** Kaiser-Fleischer halkası ve arkus senilis (sırasıyla; kırmızı ve yeşil oklar).



**Şekil 3.** Beyin MRG (Haziran/2006); koronal ve aksiyal T2 ağırlıklı kesitlerde yaygın bazal gangliyon lezyonlarına ek olarak, ağır ak madde tutulumu (sırasıyla; kırmızı ve yeşil oklar).



**Şekil 2.** Beyin MRG (Ekim/2005); koronal T2 ağırlıklı kesitlerde globus pallidus ve putamen başta olmak üzere bazal gangliyonlarda bilateral hiperintens lezyonlar (sırasıyla; kırmızı ve siyah oklar) ve ayrıca posttravmatik bir subdural hematoma görülmektedir.

testleri ve batin ultrasonografi tetkiki de normal sınırlar içerisindeydi. Karaciğer biyopsi materyalinde, kuru ağırlıkta bakır seviyesi 281,1 µg/g olarak saptandı (normal;<30).

WH tanısıyla, 300 mg/gün olarak başlanan penisilamin tedavisi zamanla 900 mg'a arttırıldı ve ek olarak 150 mg/gün çinko tedavisi verildi. Penisilamin başlandıktan iki hafta sonra, parkinsonyen semptomları belirgin derecede ağırlaşan hastada, ağır bradikinezi, rijidite ve çeneyi tamamen kilitleyen distonik kasılma gelişti ve hasta

yatağa bağımlı hale geldi. İkinci haftanın ve birinci ayın sonunda ölçülen 24 saatlik idrarda, bakır atılımının arttığı (sırasıyla 456 µg ve 1500 µg) saptandı. Bu nedenle penisilamin kesilerek, çinko monoterapisi ile devam edildi. Tedavinin 5. ayında (Mart 2006) çekilen beyin MRG'sinde kaudat çekirdek ve globus palliduslar başta olmak üzere, bazal gangliyonlardaki hiperintensitenin arttığı ve eski hematoma emildiği görüldü. Hastanın takibi sırasında semptomlarının progresyon gösterdiği ve ayrıca şiddetli irkilme cevabının eklendiği gözlemlendi. Kliniğe Haziran 2006'da tekrar yatırılan hastamızın yapılan kontrol MRG'sinde eski bulgulara ek olarak ağır ve yaygın ak madde tutulumu saptandı (Şekil 3). Yatırıldıktan bir hafta sonra, WH tanısının 8. ayında kardiyopulmoner arrest nedeniyle kaybedildi.

## TARTIŞMA

Sunulan hastanın, iki açıdan ilgiye değer olduğunu düşünüyoruz. Birincisi, bilgilerimize göre, literatürde yer alan en geç başlangıçlı nörolojik Wilson hastası olma özelliği, ikincisi ise penisilamin ile nörolojik semptomlarının belirgin derecede kötüleşmesidir. Geç yaşta başlayan Wilson hastalığı olguları olarak, 52 ve 58 yaşlarındaki hastalar bildirilmiş olup,<sup>9,10</sup> Sardinya nüfusunda yapılan bir çalışmada ise 36-57 yaşları arası olgular saptanmıştır.<sup>5</sup> Günümüzde bilinen en yaşlı Wilson olgusu nörolojik defisit olmadan, karaciğer tutulumu ve bilateral Kayser-



Fleischer halkası olan bir erkek hastadır.<sup>7</sup> Öte yandan, 60 yaşında asemptomatik bir Wilson hastası literatürde yer almaktadır.<sup>8</sup>

WH'nin nörolojik belirtileri çok geniş bir klinik yelpazeyi kaplamaktadır, ama en sık görülenler ekstrapiramidal bulgular olup, bunu serebellar semptomlar ve bilişsel bozukluklar takip eder.<sup>3,15,18</sup> WH'nin tanısının konmasında klinik semptomların, laboratuvar verilerinin ve mutasyon analizinin birlikte değerlendirilmesi gerektiği konusunda genel bir görüş birliği vardır. Ancak, günümüzde hiç bir tanısıl test WH'nin tanısını %100 güvenilirlikle koyamamakta ve ATP7B geni üzerinde 200'den fazla mutasyon bildirilmektedir.<sup>20</sup> "WH'nin Tanısal ve Fenotipik Klasifikasyonu" ölçeğine<sup>20</sup> göre hastamız, "çok olası WH tanısı" anlamına gelen 8 puan almıştır. Nörolojik hastaların yaklaşık %20'sinde, serumda seruloplazmin ve serbest bakır düzeyleri normal değerlerde olabilmektedir.<sup>15</sup> WH hastalarının beyin MRG incelemelerinde T2 ağırlıklı kesitlerde bazal gangliyonlarda hipo-hiperintens lezyonlar görülmektedir<sup>21</sup> ve bu bilgiler hastamızın görüntülenmesi ile uyum göstermektedir.

Tedavi konusunda iki karşıt görüş vardır. Walshe, penisilaminin WH hastalarında nörogörüntüleme ile kanıtlanabilecek faydalı bir etkisi olduğunu savunmakta,<sup>4</sup> Brewer ve arkadaşları ise, nörolojik belirtiler ile başvuran hastaların asla penisilamin kullanmaması gerektiğini, hastaların %52'sinde semptom ve bulguların penisilamin ile kötüleştiğini ve bu hastaların yarısında ise kötüleşmenin kalıcı olduğunu iddia etmektedirler.<sup>22,23</sup> Penisilaminin tetiklediği kötüleşme tablosu, sunduğumuz hastada gözlemlediğimiz gibi, birkaç hafta içinde hızlı bir şekilde gerçekleşmekte ve nörolojik defisit yeterli şelatör tedaviye rağmen kalıcı olabilmektedir.<sup>18,23</sup> Bazı hastalarda, penisilamine bağlı kötüleşme bir yıl içinde düzelebilmesine karşın, tekrarlanan beyin MRG'lerinde yeni ve ciddi ak madde tutulumları oluşabilmektedir. Bu açılarından yaklaşarak, Brewer ve arkadaşları, başlangıç tedavisinde çinko ve halen araştırma aşamasında olan tetratiomolibdat gibi

güvenilir ilaçları önermektedirler. Trientinin de, %20 gibi bir oranda başlangıçta kötüleşme riski olduğu vurgulanmaktadır.<sup>12,22,23</sup>

Sunulan hasta özelinde, hastalık başlangıç yaşı 65'ten büyük olsa dahi, özellikle hareket bozukluğu gibi atipik nörolojik bulgular ile başvuran yaşlı hastalarda WH tanısının düşünülmesi gerektiğini ve ilave olarak, geç başlangıçlı nörolojik WH olgularında başlangıç tedavisi olarak penisilaminin kaçınılması gerektiğinin önemine işaret etmek istiyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilson's Disease. *Medicine* 1992;71:139-164.
2. Schilsky ML. Wilson's disease: genetic basis of copper toxicity and natural history. *Semin Liver Dis* 1996;16:83-95.
3. Brewer GJ. Wilson's disease: a clinician's guide to recognition, diagnosis and management. Boston: Kluwer Academic, 2001.
4. Walshe JM. Penicillamine: The treatment of first choice for patients with Wilson's disease. *Mov Disord.* 1999;14:545-550.
5. Pilloni L, Coni P, Mancosu G, et al. Late onset Wilson's disease. *Pathologica* 2004;96:105-110.
6. Czlonkowska A, Rodo M. Late onset of Wilson's disease. Report of a family. *Arch Neurol.* 1981;38:729-730.
7. Badii M, Wong H, Steinbrecher UP, Freeman HJ. Wilson's disease in an elderly patient. *Can J Gastroenterol* 1995;9:78-80.
8. Hefter H, Weiss P, Wesch H, et al. Late diagnosis of Wilson's disease in a case without onset of symptoms. *Acta Neurol Scand* 1995;91:302-305.
9. Ross ME, Jacobson IM, Dienstag JL, et al. Late-onset Wilson's disease with neurological involvement in the absence of Kayser-Fleischer rings. *Ann Neurol* 1985;17:411-413.
10. Campos Franco J, Dominguez Santalla MJ, Tome Martinez de Rituerto S, et al. Late-onset Wilson's disease. *An Med Interna* 2003;20:416-418.
11. Fitzgerald MA, Gross JB, Goldstein NP, et al. Wilson's disease (hepatolenticular degeneration) of late adult onset: report of case. *Mayo Clin Proc* 1975;50:438-442.
12. Brewer CJ, Askari FK. Wilson's disease: clinical management and therapy. *J Hepatol* 2005;42:S13-S21.
13. Ghosh JB, Chakrabarty S, Singh A, et al. Wilson's disease - Unusual features. *Indian J Pediatr* 2004;71:937-938.
14. Shimizu N, Suzuki M, Yamaguchi Y, et al. [A nation-wide survey for neurologic and hepato-neurologic type of Wilson disease: clinical features and hepatic copper content]. *No To Hattatsu* 1996 Sep;28(5):391-397.
15. Gwinn-Hardy KA. Wilson's disease. In: Adler CH and Ahlskog JE, eds. *Parkinson's disease and Movement Disorders; Diagnosis and Treatment Guidelines for the Practicing Physician.* Totowa: Humana Press; 2000. p 397-410.
16. Keller R, Torta R, Lagget M, Crasto S, et al. Psychiatric symptoms as late onset of Wilson's disease: neuroradiological findings, clinical features and treatment. *Ital J Neurol Sci* 1999 Feb;20(1):49-54.
17. Demirkiran M, Jankovic J, Lewis RA, et al. Neurologic presentation of Wilson disease without Kayser-Fleischer rings. *Neurology*

- 
- 1996;46:1040-1043.
  18. Brewer GJ, Fink JK, Hedera P. Diagnosis and treatment of Wilson's disease. *Semin Neurol* 1999;19:261-277.
  19. Brewer GJ. Neurologically presenting Wilson's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs* 2005;19:185-192.
  20. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson's disease. *Liver Int* 2003;23:139-142.
  21. Page RA, Davie CA, Macmanus D, et al. Clinical correlation of brain MRI and MRS abnormalities in patients with Wilson disease. *Neurology* 2004;63:638-643.
  22. Brewer GJ, Hedera P, Kluin KJ, et al. Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolybdate, III. Initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. *Arch Neurol* 2003;60:379-385.
  23. Brewer GJ. Penicillamine should not be used as initial therapy in Wilson's disease. *Mov Dis* 1999;14:551-554.