

Bakır Metabolizması Bozuklukları

Mehmet Fatih Erbay¹, Nur Betül Karatoprak²

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Bakır elementinin santral sinir sistemindeki antioksidan özelliklerinin kavranması
- Bakır metabolizmasının bozulması ile ilişkili hastalıkların bilinmesi ve ortaya çıkabilecek nörolojik bozuklukların tanınması
- Beyinde bakır birikim alanlarının ve sık görülen nöropsikiyatrik semptomların tanınması
- Erken ve geç dönemde izlenebilecek karakteristik manyetik rezonans görüntüleme bulgularının kavranması

Erbay MF, Karatoprak NB. Bakır Metabolizması Bozuklukları. *Trd Sem* 2023;11(1):7-11.

ÖZ

Bakır, tüm canlılarda oksidatif metabolizma için hayati öneme sahip, beynin normal gelişimi ve fonksiyonel devamlılığı için gerekli bir elementtir. Vücuttaki homeostazisi hassas olarak korunur. Bu dengenin bozulması nörodejeneratif hastalıklara zemin hazırlamaktadır. Bu hastalıklar için en tipik iki örnek Menkes (MH) ve Wilson hastalıklarıdır (WH). Başka nörodejeneratif hastalıklar da bozulmuş bakır homeostazisi ile ilişkilendirilmekte ancak bu hastalıkların gelişimde bakırın rolü MH ve WH'nin aksine henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir.

Anahtar Kelimeler: Manyetik rezonans görüntüleme, McKinney tutulum paternleri, sitotoksik ödem, toksik lökoensefalopati

GİRİŞ

Bakır, tüm canlılarda oksidatif metabolizma için gereken elzem bir elementtir. İnsanlarda karaciğerde demir ve çinkodan sonra en bol bulunan geçiş metalidir. Beyinde ise bakır, birçok redoks (indirgeyici) tepkimelerinde enzimlerin yapısal bileşeni ve/veya kofaktörü olarak beynin normal gelişimi ve fonksiyonuna katkı sağlar. Bakır bağımlı enzimler enerji ve demir metabolizması, antioksidatif defans, nörotransmitter ve nöropeptid sentezi gibi birçok biyolojik süreçte rol alır. Bakırın indirgeyici yani an-

tioksidan rolü ile aynı zamanda serbest oksijen radikalleri oluşturma potansiyeli arasında ince bir çizgi vardır. Bu nedenle bakırın taşınması, depolanması ve atılması şeklindeki hassas homeostazisinin bozulması beyinde nörodejeneratif hastalıklara zemin hazırlamaktadır [1, 2]. Bu hastalıklar için en tipik iki örnek Menkes (MH) ve Wilson hastalıklarıdır (WH). Bu hastalıklar dışında yine bozulmuş bakır homeostazisi ile ilişkilendirilen nörodejeneratif hastalıklar arasında Alzheimer hastalığı, prion hastalıkları, Parkinson hastalığı ve Huntington hastalığı sayılabilir ancak bu hastalıkların gelişimde bakırın rolü MH ve WH'nin aksine henüz tam ola-

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Radyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

²Kayseri Şehir Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

✉ Mehmet Fatih Erbay • mehmetfatih.erbay@inonu.edu.tr

rak anlaşılabilmiş değildir. Bu nedenle bu konu başlığı altında MH ve daha çok WH üzerinde durulacaktır [1].

Menkes Hastalığı

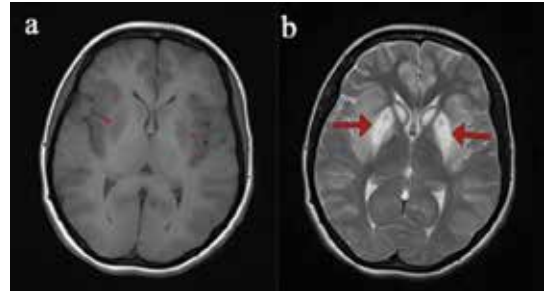
X'e bağlı resesif genetik geçişli, ölümcül olabilen fakat nadir görülen bir bakır metabolizma bozukluğudur. İlk defa 1962'de John Menkes tarafından tanımlanmış olan hastalık, çocukluk döneminde gelişme geriliği, ilerleyici nörolojik bozulma, ilaca dirençli epileptik nöbetler, kıvrık saç görünümü, iskelet anormallikleri (uzun kemik diafizlerinde fraktürler, kafatasında solucan delikleri görünümü) ve gelişme geriliği ile karakterizedir. Ölümün erken çocukluk döneminde görüldüğü MH'de görülen diğer anormallikler arasında subdural hematomlar, intrakraniyal arterlerde tortiozite, serebrovasküler olaylar sayılabilir. Teşhis klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgular yardımıyla konulur. Kandaki düşük bakır ve seruloplazmin seviyeleri tipiktir [3, 4].

Wilson Hastalığı

Hepatolentiküler dejenerasyon adıyla da bilinen WH, otozomal resesif geçişli, başta karaciğer ve beyinde olmak üzere çeşitli dokularda anormal bakır birikimi ile karakterize, konjenital nadir bir bakır metabolizma bozukluğudur. Kesin nedeni bilinmemekle birlikte, 13. kromozomdaki *ATP7B* genine ait bir mutasyon sonucu gelişir. Bu gen bakırın taşınması ile ilgili bir proteinin ekspresyonunu kodlar. Tanı, çeşitli nörolojik ve hepatik klinik semptomlar varlığında biyokimyasal bakır testleri veya gözlerde kornea çevresindeki Kayser-Fleischer halkalarının izlenmesi ile konulur. Akut yetmezlik veya kronik dekompanse karaciğer hastalığı şeklinde prezente olan bir primer karaciğer hastalığı olduğundan hangi tipte hepatik ensefalopatiye (HE) neden olduğunu söylemek zor olabilir. Beyinde anormal bakır birikiminin de doğrudan nöropsikiyatrik bulguları tetikleyebileceğini hatta HE'nin oluşturduğu tablo ile örtüşebileceğini göz önünde bulundurmamak

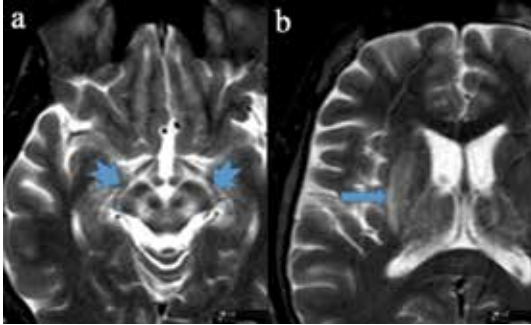
gerekir. Her iki durumu yani nöropsikiyatrik WH ve karaciğer yetmezliği kaynaklı HE'yi birbirinden ayıracak tek bir test bulunmamakla birlikte bunun için iyi bir klinik değerlendirme ve farkındalık gerekir. **Dolayısıyla karaciğer yetmezliğine sekonder gelişen her HE'nin aynı zamanda WH açısından araştırılması elzemdir.** WH'deki nörolojik bulgulardan, beyinde aşırı artan bakırın neden olduğu doğrudan sinir harabiyeti sorumlu tutulmaktadır. Adölesan ve erişkinlerdeki göze çarpan nörolojik bulguları kanat çırpma şeklinde tremor (en sık), Parkinson benzeri akinetik rijidite, ataksi ve en şiddetlisi olarak distoni şeklinde sıralamak mümkündür. Bunun yanında bilişsel bozulma, depresyon ve psikoz gibi psikiyatrik belirtiler ortaya çıkabilir. Hastaların dörtte birinde psikiyatrik semptomlar ilk başvuru nedeni olabilir. Nörolojik bozukluğun derecesi "Unified Wilson's Disease Rating Score" ile ölçülür [5-7]. Bazı hastalarda tedaviye rağmen semptomlar devam edip hatta şiddetlenebilmektedir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), nörolojik WH'de beynin değerlendirildiği en duyarlı kesitsel yöntemdir. MRG sinyal özellikleri özellikle T1 sekansta değişkendir. **Şiddetli hepatik disfonksiyonlu WH'de globus pallidum, putamen ve mezensefalonda T1 hiperintensite görülür. Nörolojik semptomlu hastalarda bazal ganglionlarda ve derin gri cevher yapılarında T1 sinyali bu defa düşer ve T2'de ise hiperintensite izlenir. Putaminal T2 hiperintensite nörolojik tutulumlu WH'de en sık bulgudur.** Erken dönemde tutulum alanlarında difüzyon ağırlıklı görüntülemeye difüzyon kısıtlılığı izlenebilir (Resim 1) [6, 8, 9]. Beyinde aşırı ba-



Resim 1. Yirmi altı yaşında kadın hasta, Wilson hastalığı, tremor şikayeti. T1'de (a) putamende hipointensite, (ince kırmızı oklar), T2'de (b) ise aynı yerlerde (kalın oklar) hiperintens görünüm.

kır birikimine rağmen patolojik bulgular bazal ganglionlar, talamus, mezensefalon ve pons ile sınırlıdır. Ancak histopatolojik çalışmalarda atrofi, süngerimsi yumuşama, nöron kaybı ve kavitasyon oluşumu gibi başka bulgulara da rastlanmıştır. **WH'nin karakteristik MRG bulguları arasında, T2 ağırlıklı görüntülerde orta beyinde substansiya nigranın lateral kesimleri ve kırmızı nükleusun hipointensitesi, tegmentumun hiperintensitesi ve superior kollikulusların hipointensitesinin oluşturduğu “dev panda yüzü” işareti ve putamenin lateral sınırının T2 hiperintens izlendiği “parlak klastrum” işareti sayılabilir (Resim 2).** Ayrıca yine beyin sapında bu defa pons düzeyinde santral tegmental traktların T2 hipointensitesinin gözler, akuaduktun serebri 4. ventrikül açılımının T2 hiperintensitesinin pandanın burun ve ağzı, superior serebellar pediküllerin de pandanın yanaklarını oluşturduğu “minyatür panda yüzü” işareti de karakteristik görünümler arasında sayılmaktadır. **Panda yüzlerinin aynı anda hastada görülmesi tipiktir ve “çift panda işareti” adını alır [8].**



Resim 2. Kırk iki yaşında Wilson hastalığı erkek hasta. Beyin sapında orta beyin düzeyinde (a) “dev panda yüzü” görünümü (oblik çentikli oklar). Sağ putamen lateralinde (b) “parlak klastrum” görünümü (yatay uzun ok).

Kaynaklar

- [1]. Scheiber IF, Mercer JF, Dringen R. Metabolism and functions of copper in brain. *Prog Neurobiol* 2014; 116: 33-57. [\[CrossRef\]](#)
- [2]. Ruiz LM, Libedinsky A, Elorza AA. Role of copper on mitochondrial function and metabolism. *Front Mol Biosci* 2021; 8: 711227. [\[CrossRef\]](#)
- [3]. Akinseye ON, Yazdani R, Tornow KA, Reeder KN, Clarke RL, Pfeifer CM. Imaging findings of Menkes disease, a radiographic mimic of abusive trauma. *Radiol Case Rep* 2019; 14: 993-6. [\[CrossRef\]](#)
- [4]. Manara R, D'Agata L, Rocco MC, Cusmai R, Freri E, Pinelli L et al. Menkes Working Group in the Italian Neuroimaging Network for Rare Diseases. Neuroimaging changes in menkes disease, part 1. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; 38: 1850-7. [\[CrossRef\]](#)
- [5]. Ferenci P, Litwin T, Seniow J, Czlonkowska A. Encephalopathy in Wilson disease: copper toxicity or liver failure? *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5(Suppl 1): 88-5. [\[CrossRef\]](#)
- [6]. Kim TJ, Kim IO, Kim WS, Cheon JE, Moon SG, Kwon JW, et al. 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. [\[CrossRef\]](#)
- [7]. Zhong W, Huang Z, Tang X. A study of brain MRI characteristics and clinical features in 76 cases of Wilson's disease. *J Clin Neurosci* 2019; 59: 167-74. [\[CrossRef\]](#)
- [8]. Panda AK. Classic neuroimaging, the bird's eye view in Wilson's disease. *BMJ Case Rep* 2013; 2013: bcr2013200701. [\[CrossRef\]](#)
- [9]. Sener RN. Diffusion MR imaging changes associated with Wilson disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 965-7. [\[CrossRef\]](#)

Eđitici Noktalar

Sayfa 8

İlk defa 1962’de John Menkes tarafından tanımlanmış olan hastalık, çocukluk döneminde gelişme geriliği, ilerleyici nörolojik bozulma, ilaca dirençli epileptik nöbetler, kıvrıkcık saç görünümü, iskelet anormallikleri (uzun kemik diafizlerinde fraktürler, kafatasında solucan delikleri görünümü) ve gelişme geriliği ile karakterizedir. Ölümün erken çocukluk döneminde görüldüğü MH’de görülen diğer anormallikler arasında subdural hematomlar, intrakraniyal arterlerde tortiozite, serebrovasküler olaylar sayılabilir.

Sayfa 8

Dolayısıyla karaciğer yetmezliğine sekonder gelişen her HE’nin aynı zamanda WH açısından araştırılması elzemdir.

Sayfa 8

Şiddetli hepatik disfonksiyonlu WH’de globus pallidum, putamen ve mezensefalonda T1 hiperintensite görülür. Nörolojik semptomlu hastalarda bazal ganglionlarda ve derin gri cevher yapılarında T1 sinyali bu defa düşer ve T2’de ise hiperintensite izlenir. Putaminal T2 hiperintensite nörolojik tutulumlu WH’de en sık bulgudur.

Sayfa 9

WH’nin karakteristik MRG bulguları arasında, T2 ağırlıklı görüntülerde orta beyinde substansiya nigranın lateral kesimleri ve kırmızı nükleusun hipointensitesi, tegmentumun hiperintensitesi ve superior kollikulusların hipointensitesinin oluşturduğu “dev panda yüzü” işareti ve putamenin lateral sınırının T2 hiperintensite izlendiği “parlak klastrum” işareti sayılabilir.

Sayfa 9

Panda yüzlerinin aynı anda hastada görülmesi tipiktir ve “çift panda işareti”adını alır.

Çalışma Soruları

1. Menkes hastalığı için yanlış ifade hangisidir?
 - a. X'e bağlı resesif geçişlidir.
 - b. Patolojik uzun kemik fraktürleri görülebilir.
 - c. Hastalık orta yaşta ortaya çıkar ve ölüm geç dönemde gerçekleşir.
 - d. Kıvrımlı intrakraniyal arterler ve serebrovasküler olaylar görülebilir.
 - e. Serebral atrofi gelişebilir.
2. Wilson hastalığı (WH) ile ilgili en doğru ifade hangisidir?
 - a. Otozomal dominant genetik geçişli bir hastalıktır.
 - b. Putaminal T2 hiperintensite nörolojik WH'nin en sık MRG bulgusudur.
 - c. Bazal ganglionlardaki tipik MR görünümü "dev panda yüzü" dür.
 - d. Difüzyon kısıtlılığı geç dönem bulgusudur.
 - e. En sık nörolojik bulgu distonidir.
3. Wilson hastalığının MR bulgularından olmayan hangisidir?
 - a. Nörolojik WH'de bazal ganglionlarda ve orta beyinde T1 hipointensite
 - b. Hepatik disfonksiyonlu WH da bazal ganglionlarda T1 hiperintensite
 - c. Putamende T2 hiperintensite
 - d. Erken dönemde serebral atrofi bulguları
 - e. Ponsta "yavru panda" görünümü
4. Wilson hastalığında nörolojik bulgulardan sorumlu temel mekanizma hangisidir?
 - a. Bazal ganglionlarda magnezyum birikimi
 - b. Bakırın direkt sinir hasarı
 - c. Hiperamonyemi
 - d. Serebral atrofi
 - e. Serebral küçük damar hastalığı
5. Wilson hastalığı için yanlış olan ifadeyi seçiniz.
 - a. En sık nörolojik bulgu tremordur.
 - b. Distoni en şiddetli nörolojik bulgudur.
 - c. Parkinson benzeri akinetik rijidite görülebilir.
 - d. Psikiyatrik semptomlar ilk başvuru şikayeti olabilir.
 - e. MRG'de T2 hiperintens lezyonlar nörolojik bulgularla korelasyon göstermezler.