

AKUT HEMOLİTİK KRİZ VE FULMİNAN KARACİĞER YETMEZLİĞİ İLE BAŞVURAN WILSON HASTALIĞI OLGUSU

A CASE OF WILSON'S DISEASE ACCOMPANYING WITH ACUTE HEMOLYTIC CRISIS AND FULMINANT HEPATIC FAILURE

Arzu Duygu DÖNMEZ¹, Neşe YARALI², Fulya G. DEMİRÇEKEN³,
Ülker ERTAN¹, Bahattin TUNÇ²

¹ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

² Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji

³ Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Gastroenteroloji Bölümü

ÖZET

Wilson hastalığı çeşitli dokularda bakırın birikmesi ile karakterize bir metabolik bozukluktur. Hastaların çoğunda kronik karaciğer hastalığı veya nörolojik tutulumla bağlı semptomlar görülür. Nadiren, ilk bulgu olarak hemolitik kriz ile ortaya çıkabilir ve acil müdahale edilmediğinde ölümcül sonuçlar doğurabilir. Bu olgu, Coombs negatif hemolitik anemi ayırıcı tanısında Wilson hastalığına dikkat çekmek amacı ile takdim edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Wilson hastalığı, hemolitik, anemi

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Neşe YARALI

Beyler Cad. Dostkent Sitesi No: 25,
Çayyolu,
Çankaya 06810, Ankara

e-posta: neseyarali@yahoo.com

ABSTRACT

Wilson's disease is a metabolic disorder characterized by accumulation of copper in several tissues. Most patients present with manifestations of chronic liver disease or neurologic complications. Rarely, hemolytic crisis may be the first manifestation and this condition may be mortal if not treated urgently. This case is reported to draw attention for Wilson's disease in the differential diagnosis of Coombs negative hemolytic anemia.

Key Words: Wilson's disease, hemolytic, crisis

GİRİŞ

Wilson hastalığı otozomal resesif kalıtılan, bakırın başta karaciğer olmak üzere beyin, böbrekler, kornea gibi dokularda birikimi ile karakterize bir hastalıktır (1). Nadiren akut karaciğer yetmezliği ve hemolitik kriz hastalığın ilk bulguları olabilir. Bu durum karaciğer transplantasyonu yapılamazsa kısa süre içinde ölüm ile sonuçlanır (2,3). Burada akut hemolitik kriz ve karaciğer yetmezliği kliniği ile başlayan ve Wilson hastalığı tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Sekiz yaşında kız hasta sarılık şikayeti ile başvurdu. Öyküsünden, sarılığın tüm vücutta iki gün önce, aniden

başladığı, idrarının çay rengi olduğu öğrenildi. Hastanın ilaç kullanım öyküsü yoktu. Üst solunum yolu enfeksiyonu, ateş, kusma, bilinç değişikliği eşlik etmiyordu. Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne babanın ikinci çocuğu olan ve kardeşleri sağlıklı olan hastanın ailesinde kolelitiazis dışında herhangi bir özellik yoktu.

Fizik muayenesinde halsiz görümlü, sklera ve cildi ikterik idi. Karaciğer kot altında 1 cm, dalak kot altında 2 cm ele geliyordu. Diğer sistem bulguları normaldi. Laboratuvar incelemelerinde hemogloblin 4.7 g/dL, beyaz küre sayısı 27.7x10⁹/L, trombosit sayısı 342x10⁹/L, retikulosit %34 idi. Periferik yayma incelemesinde anizositoz, çok sayıda akantositik ve ekinositik eritrositler görüldü (Diğer laboratuvar bulguları Tablo 1'de verilmiştir). Hastanın hepatit A,

Tablo 1: Hastanın Laboratuvar Değerleri

	Değer	Normal Değer
Total protein	4.5 g/dL	6-8 g/dL
Albumin	2.2 g/dL	3.5-5.5g/dL
Aspartat transaminaz (AST)	178 U/L	<47 U/L
Alanin transaminaz (ALT)	9 U/L	<39 U/L
Total bilirubin	38.8 mg/dL	<1 mg/dL
Direkt bilirubin	17.3 mg/dL	<0.2 mg/dL
Alkalen fosfataz (ALP)	7 U/L	<720 U/L
Gama-glutamil transferaz	118 U/L	<23 U/L
Ürik asit	0.07 mg/dL	<6.1 mg/dL
Protrombin zamanı	48.6 sn	11-13.2 sn
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı	91.8 sn	20-31 sn

B, C virus serolojisi negatif idi. Hemolitik anemiye yönelik yapılan tetkiklerinde direkt ve indirekt Coombs testleri negatif, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz ve hemoglobin elektroforezi normal, osmotik frajilite testi ise azalmış olarak bulundu. Abdominal ultrasonografide safra çamuru, koledokta genişleme, diffuz splenomegali saptandı. Karaciğer boyutu ve parankimi normal olarak izlendi.

Hastamızda Coombs negatif hemolitik anemi, AST'nin ALT'den büyük olması, ALP ve ürik asit düzeyinin düşük olması nedeni ile Wilson hastalığı düşünüldü. Yapılan göz muayenesinde Kayser Fleischer halkası saptandı. Serum bakır düzeyi yüksek (195 µgr/dL, N: 140-175 µgr/dL), seruloplazmin düzeyi düşük (13.8 mg/dL, N: 20-55 mg/dL), 24 saatlik idrar bakırı yüksek (2850 µgr/24 st, N: 5-50 µgr/24 st), doku bakırı yüksek (748 µgr/g, N: 10-35 µgr/g) olarak bulundu. Hastanın genel durumunun ve mevcut hemoliz sürecinin biyopsi işlemine izin vermemesi nedeni ile karaciğer biyopsisi yapılamadı. Anemisi nedeni ile iki kez eritrosit suspansiyonu transfüze edilen hastaya D-penisilamin tedavisi 20 mg/kg dozunda başlandı. Ancak hastanın klinik ve laboratuvar bulgularında bozulma olması nedeni ile yatışının üçüncü gününde karaciğer transplantasyonu amacı ile üst merkeze sevk edildi. Hastaya sevk edildikten üç gün

sonra karaciğer transplantasyonu yapıldığı, transplant sonrası çıkarılan karaciğerde biyopsi materyalinin aktivasyon gösteren siroz ile uyumlu olduğu ve halen takip edildiği, genel durumunun iyi olduğu öğrenildi.

TARTIŞMA

Wilson hastalığı, bakır metabolizmasının nadir rastlanılan, otozomal resesif bir hastalıdır. İlk kez 1912'de Wilson tarafından belirtisiz siroza eşlik eden santral sinir sisteminin dejeneratif hastalığı olarak tanımlanmıştır (4). Sorumlu gen 13 (q14-q21) numaralı kromozomda bulunan ATP7B genidir ve Wilson hastalığı proteinini kodlar (1,5,6). Görülme sıklığı 1/30000 olup, taşıyıcı sıklığı 1/90 olarak bildirilmiştir (1,7).

Hastalığın klinik bulguları bakırın karaciğer, beyin, böbrekler, kornea gibi organlarda birikmesi sonucu ortaya çıkar. Çocuklarda genellikle karaciğer işlev bozukluğu sonucu gelişen klinik bulgular ön plandadır. Hastaların %10-15'inde hemolitik anemi ve akut karaciğer yetmezliği ilk klinik bulgu olarak ortaya çıkar (8,9). Bu hastalara acil karaciğer transplantasyonu yapılmazsa kısa süre içinde ölüm ile sonuçlanacağı için hızlı tanı konması önemlidir (3,7).

Hastalığın tanısında nörolojik muayene bulguları, gözde Kayser Fleischer halkası, biyokimyasal bulgular, biyopsi bulguları, genetik inceleme önemlidir. Laboratuvar incelemelerinde serumda, idrarda ve karaciğerde yüksek bakır içeriği, düşük seruloplazminin yanı sıra, AST/ALT oranının 4'den büyük olması, ALP/total bilirubin oranının 2'den küçük olması, düşük ALP düzeyleri Wilson hastalığını destekleyen bulgulardır (7,10,11). Ancak karaciğerde normal bakır düzeyi olan olgular da bildirilmiştir (12,13). Ürik asit düşüklüğü renal tubuler işlev bozukluğuna bağlı olarak görülebilir (11). Karaciğer biyopsi bulguları erken dönemde steatoz, hepatoselluler nekroz olabilir. Karaciğer hasarının artması ile fibrozis ve siroz gelişebilir. Ancak hastamızda olduğu gibi daha önceden hastalık bulgusu olmayan ve akut karaciğer yetmezliği ile tanı alan hastalarda da siroz biyopsi bulgusu olarak saptanabilmektedir (8,11,14).

Wilson hastalığında hemolizin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak nekrotik karaciğer hücrelerinden salınan bakırın oksidan etkisi ile eritrosit membran hasarına bağlı olduğu sanılmaktadır. Bakırın oksidatif etkileri birkaç yönlüdür. Bakır çok sayıda glikolitik ve heksoz monofosfat yolu enzimlerini inaktive ederken, direkt olarak indirgenmiş nikotinamid adenin nukleotid fosfatı ve glutatyonu da okside eder. Artmış bakır hemoglobini okside ve denature eder; membran ATPazları parçalar; lipid peroksidazları ortaya çıkarır (15,16). Bazı Wilson hastalarında, özellikle erkeklerde, karaciğerde hiposeruloplazminemiye bağlı olarak demir düzeyinin arttığı, demirin oksidasyonu ile eritrosit membranının hasar gördüğünü bildiren yayınlar da mevcuttur (7,17).

Hemolitik kriz ve akut karaciğer yetmezliği tablosunda başvuran Wilson hastalarında plazmaferez, transplantasyona köprü rolü oynar. Literatürde plazmaferez ile transplantasyona gerek duyulmadan karaciğer yetmezliği tablosunun gerilediği vakalar da bildirilmiştir (18).

Wilson hastalığı ülkemiz gibi akraba evliliğinin sık görüldüğü bölgelerde daha fazla görülmekle birlikte, hastamız gibi akraba evliliği olmayan, Coombs negatif hemolitik

anemi ve akut karaciğer yetmezliği tablosunda başvuran hastalarda da ayırıcı tanıda düşünülmesi, acil tanı ve tedavi yaklaşımları uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lee JJ, Kim HJ, Chung IJ, Kook H, Byun JR, Kwon SY, et al. Acute hemolytic crisis with fulminant hepatic failure as the first manifestation of Wilson's disease. *J Korean Med Sci* 1998;13(5):548-50.
2. Asfaha S, Almansori M, Qarni U, Gutfreund KS. Plasmapheresis for hemolytic crisis and impending acute liver failure in wilson disease. *J Clin Apher* 2007;22(5): 295-8.
3. Schumacher G, Platz KP, Mueller AR, Neuhaus R, Steinmüller T, Bechstein WO, et al. Liver transplantation: treatment of choice for hepatic and neurological manifestation of Wilson's disease. *Clin Transplant* 1997;11(3):217-24.
4. Wilson K. Progressive lenticular degeneration: a familiar nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912;34:295-509.
5. Attri S, Sharma N, Jahagirdar S, Thapa BR, Prasad R. Erythrocyte metabolism and antioxidant status of patients with wilson disease with hemolytic anemia. *Pediatr Res* 2006;59:593-7.
6. Frydman M, Bonne-Tamir B, Farrer LA, Conneally PM, Magazani A, Ashbel S, et al. Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13: linkage to the esterase D locus. *Proc Natl Acad Sci (U S A)* 1985;82(6): 1819-21.
7. Kitazawa J, Kaizuka M, Kasai M, Noda Y, Takahashi Y, Terui K, et al. Hemolytic crisis with fulminant hepatic failure in Wilson disease without consanguinity. *Pediatr Int* 2004;46(6):726-9.
8. Dabrowska E, Jablonska-Kaszewska I, Ozieblowski A, Falkiewicz B. Acute haemolytic syndrome and liver failure as the first manifestation of Wilson's disease. *Med Sci Monit* 2001;7:246-51.
9. Prochazkova D, Pouchla S, Mejzlik V, Kyr M, Zampachova V, Hrstkova H. Haemolytic anaemia and acute liver failure-the initial manifestations of Wilson's disease. *Bratisl Lek Listy* 2008;109(10):434-7.
10. Enomoto K, Ishibashi H, Irie K, Okumura Y, Nomura H, Fukushima M, et al. Fulminant hepatic failure without evidence of cirrhosis in a case of Wilson's disease. *Jpn J Med* 1989;28(1):80-4.
11. Roberts EA, Schilsky ML. American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008;47(6):2089-111.
12. Ferenci P. Review article: Diagnosis and current therapy of Wilson's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(2):157-65.
13. Caprai S, Loudianos G, Massei F, Gori L, Lovicu M, Maggiore G. Direct diagnosis of Wilson disease by molecular genetics. *J Pediatr* 2006;148(1):138-40.
14. Pirisi M, Branca B, Avellini C, Solinas A. A 15 year old girl with fever, jaundice, haemolysis, and sudden clinical deterioration. *Postgrad Med J* 2002;78(918):250-4.

15. Willms B, Blume KG, Löhr GW. Hemolytic anemia in Wilson's disease (hepato-lenticular degeneration). *Klin Wochenschr* 1972;50(21):995-1002.
16. Hochstein P, Kumar KS, Forman SJ. Mechanisms of copper toxicity in red cells. *Prog Clin Biol Res* 1978;21:669-86.
17. Deiss A, Lee GR, Cartwright GE. Hemolytic anemia in Wilson's disease. *Ann Intern Med* 1970;73(3):413-8.
18. Harmanci O, Buyukasik Y, Bayraktar Y. Successful plasma exchange treatment in hemolytic crisis of Wilson's disease preventing liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2006;51(7):1230.