

## ÇOCUKTA WILSON SİROZU VE ÇİNKO TEDAVİSİ

Gülsan Yavuz\* Merih Berberoğlu\*\* Selim Karayalçın\*\*\* Ayten Arcasoy\*\*\*\*

Wilson Hastalığı (hepatolentiküler degenerasyon) otozomal resesif geçiş gösteren, bakır metabolizmasının doğuştan bozuk olduğu nadir bir hastalıktır. İlk kez 1912 yılında Kinnier Wilson tarafından tanımlanmıştır. Safra ile atılımındaki bir defekt ve seruloplazmin yapımındaki azalma sonucu aşırı miktardaki bakırın karaciğer, beyin, böbrekler ve korneada birikmesiyle hastalık tablosu oluşur. Erken çocukluk döneminde genellikle kronik karaciğer hastalığı şeklinde başlar, nörolojik bulguların ortaya çıkması, adolesan döneme kadar uzayabilir. Daha seyrek olarak görülen diğer bulgular ise, hemolitik anemi, artrit, koagülopatiler ve endokrinolojik bozukluklardır (1,2,3, 4,5,6).

Burada hemolitik anemi ön tanısı ile başvuran ve Wilson sirozu tanısı alan bir olgu sunulmaktadır.

### OLGU :

G.T. 9 yaşında bir kız çocuğu. Halsizlik, solukluk, karnın sol tarafında kitle şikayetleri ile kliniğimiz hematoloji bölümüne yatırılmıştır. Öyküsünde 6 yaşında, prodromal belirti vermeyen bir sarılık geçirdiği ve bu dönemde çok anemik bulunarak kan transfüzyonu yapıldığı ailesi tarafından ifade edilmiştir. Daha sonra 3'er aylık aralıklarla yapılan kontrollerde patolojik bir bulgu saptanmamıştır. 1-2 ay önce başlayan halsizlik, solukluk, karnın sol tarafında bir kitle, bulantı, kusma ve melena nedeniyle kliniğimize incelenmek üzere gön-

\* A.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı Uzmanı

\*\* A.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

\*\*\* A.Ü. Tıp Fak. Gastroenteroloji Anabilim Dalı Uzmanı

\*\*\*\* A.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı Profesörü

derilen hastanın özgeçmişinde, anne-baba birinci dereceden akraba, anne ve iki kardeşi sağlıklı, ailede karaciğer ve santral sinir sistemi ile ilgili hastalık tanımlanmıyor. Babanın bir kez sarılık geçirdiği ifade ediliyor.

Çok halsiz ve apatik görünümlü hastanın fizik muayenesinde, sklerada subikter, hipertelorizm, 4 x 2.5 x 4 cm. boyutlarında guatr, kalpde şidetlenmiş fonksiyonel üfürüm, mediaklavikular çizgi üzerinde 9 cm. ön aksiller çizgi üzerinde 14 cm. kosta kenarını geçen sert kıvamda splenomegali saptanmaktadır. Karaciğer, normal sınırlarında. Nörolojik muayenede patolojik bir bulgu mevcut değildir.

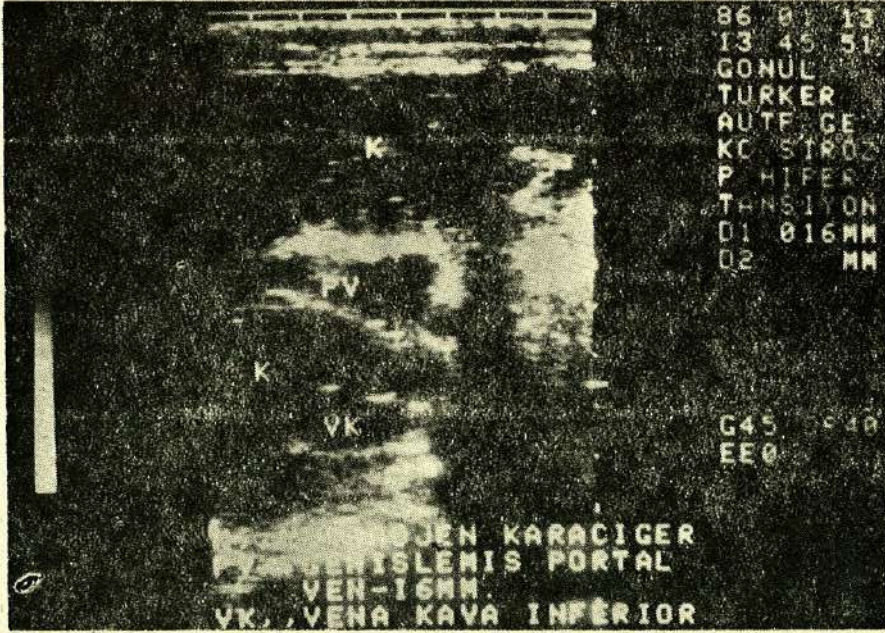
Laboratuvar bulgularına gelince;

İlk başvuruda; Hb 7 gr/dl, KK 2.940.000/mm<sup>3</sup>, BK 4600/mm<sup>3</sup>, Hkt % 19, OEV 68 µ<sup>3</sup>, retikülosit % 3, trombositler normal sayıda. Periferik yaymasında anisopoikilositoz, polikromazi dikkati çekmektedir. Kliniğimizde yattığı günler içinde; Hb 4.6 gr/dl, BK 1800/mm<sup>3</sup> ve trombositler 30.000/mm<sup>3</sup>'e düşmüş ve pansitopeni gelişmiştir. Serum demiri 16 µgr/dl (N : 98±27), UDBK 270, TDBK 286 µgr/dl. (N : 300-360), TS % 5.5 (N : 25-50), hemoglobin elektroforezinde A<sub>2</sub> ve F Hb normal sınırlar içinde, anormal Hb yok, direkt ve indirekt Coombs testleri negatif bulunmuştur. Kemik iliği incelemesinde eritroid hiperaktivite dikkati çekmiştir (75 E/100 M). Demir eksikliğini açıklamak için yapılan incelemelerde feçeste gizli kan menfidir ve baryumlu özofagus grafisinde bir patoloji saptanmamıştır.

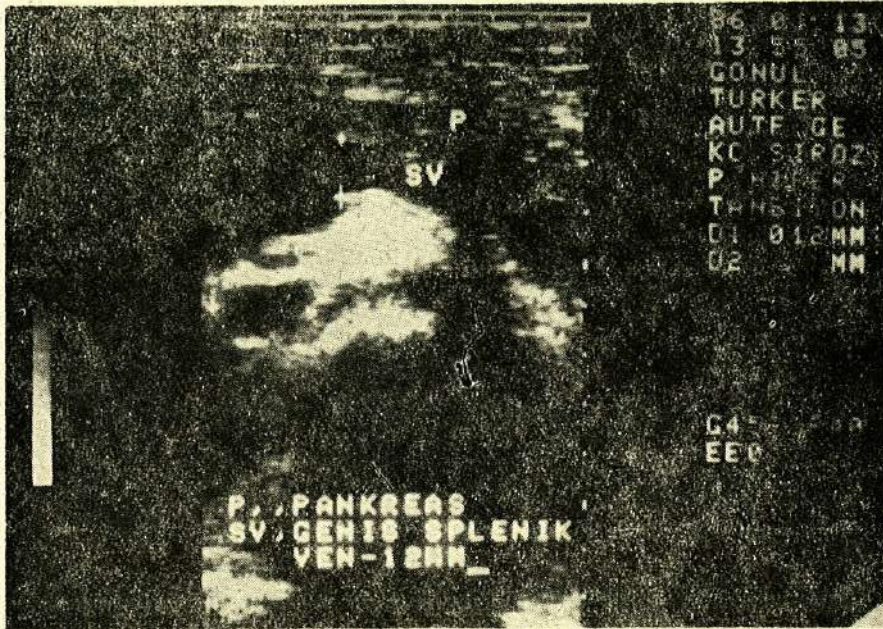
Karaciğer fonksiyon testlerinden SGOT 11 Ü/L., SGPT 8 Ü/L. Total bilirubin 0.6 mg/dl., indirekt bilirubin 0.2, direkt bilirubin 0.4 mg/dl. ile normal; total protein 5.5 gr/dl, albumin 2.8 gm/dl (hipoalbuminemi), globulin 2.7 gm/dl. ile normalin alt sınırındadır. Protrombin zamanı (PZ) 20" (kontrol 15") ve parsiyel tromboplastin zamanı (PTZ) 47" (kontrol 39") uzamıştır.

Eritrosit yaşama süresi çok kısalmış (7 gün), dalak sekestrasyonu ise artmıştır (1.7) (Normali 0.9 - 1.1).

Abdominal ultrasonografide, karaciğer atrofik ve parankim ekosu heterojen, portal ven 16 mm (N : 12 mm) ve splenik ven 12 mm (N : 6 mm) ile genişlemiştir. Ayrıca normalde görülmeyen ve bulunması kolleteral dolaşımın geliştiğini düşündüren vena gastrika brevis 5 mm, vena coronaria 6 mm, umblikal ven 4 mm bulunmuştur (Resim 1,2,3).



Resim 1 : Abdominal ultrasonografide, heterojen karaciğer parankimi ve genişlemiş portal ven (16 mm) görülmekte.



Resim 2 : Abdominal ultrasonografide, genişlemiş splenik ven görülmekte (12 mm).



Resim 3 : Abdominal ultrasonografide, portal venden çıkan geniş koroner ven kollateral dolaşımın geliştiğini göstermekte.

Ultrasonografik inceleme sonunda karaciğer parankim hastalığı, portal hipertansiyon, kollateral dolaşım ve portal hipertansiyona bağlı splenomegali tespit edilmiştir.

Karaciğer sirozunun nedenini bulmak amacı ile yapılan laboratuvar incelemelerinde; HBs Ag ve Anti HBs (—), HBe Ag ve Anti HBe (—), HBc Ag ve Anti HBc (—),  $\alpha_1$  antitripsin 4.2 mg/dl (N : 0.5-9),  $\alpha$  fetoprotein 46.2 (N : 47-175) ile normal bulunmuştur. Serum seruloplazmin düzeyi ise 8 mg/dl (N : 18-57) ve serum bakır düzeyi 80  $\mu$ gr/dl (N : 150 $\pm$ 37) ile düşük bulunmuştur. 24 saatlik idrarda bakır atılımı 1080  $\mu$ gr ile çok yüksektir.

Gözün biyomikroskopik incelemesinde Kayser Fleisher halkası tespit edilmiştir.

Böylece Wilson sirozu tanısı konulan hastaya D-Penisillamine tedavisine alternatif olarak bildirilen çinko sülfat tedavisine başlamadan önce, hastamızda değişik kompartmanlarda çinko düzeyi saptan-

di. Ayrıca çinko absorpsiyon testi yapıldı. Plazma çinko  $48 \mu\text{gr/dl}$  (ortalama  $\pm$  SEM,  $76 \pm 1.49$ ), eritrosit içi çinko  $12.2 \mu\text{gr/dl}$  (ortalama  $\pm$  SEM :  $11.42 \pm 1.49$ ). Çinko absorpsiyon testi : açlık Zn  $48 \mu\text{gr/dl}$ , 1 saat Zn  $97.5 \mu\text{gr/dl}$ , 2. saat Zn  $88.5 \mu\text{gr/dl}$ , 4. saat Zn  $84 \mu\text{gr/dl}$  ile sirozlu hastalarda beklenen düşük çinko absorpsiyon eğrisi gösterdi.

Hastaya,  $2 \times 200 \text{ mg/gün}$  dozda çinko sülfat (90 mg. elementer çinko) tedavisine başlandı. Ayrıca 2 kez kan transfüzyonu yapıldı ve demir açığı İM olarak kapatıldı. Guatr yönünden ayrıca incelenen hastada;  $T_3$   $0.6 \mu\text{g/ml}$  (N :  $0.55-2.5$ ),  $T_4$   $6.3 \mu\text{g/dl}$  (N :  $4.5-12$ ), TSH  $1.3 \text{ UI/ml}$  (N :  $0-4$ ) düzeyleri normal bulundu, eutroid guatr olarak değerlendirildi ve Levatron tedavisine başlandı.

### TARTIŞMA

Anemi; subikter, splenomegali, retikülositoz, kemik iliğinde eritroid hiperaktivite, 6 yaşında geçirdiği kısa süreli sarılık ve bu dönemde kan transfüzyonuna gerek duyulacak derecede anemi gelişmesi nedeniyle, hemolitik anemi yönünden incelemeye alınan hastamızda, serum demirinin ve transferrin satürasyonunun düşük bulunması dikkatimizi çekmişti. Retikülositoz ve demir eksikliği birlikte dikkate alındığında kanama akla gelebilir. Melena anemnezine rağmen, gaitada gizli kan negatif ve baryumlu özofagus grafisi normal bulunmuştur. Trombositopeni nedeni ile endoskopik muayeneden vazgeçilmiş, ultrasonografik incelemede, karaciğer parankim hastalığı, portal hipertansiyon, kollateral dolaşım ve splenomegali saptanmıştır. Karaciğer parankim hastalığı nedenleri arasında çocuklarda Wilson sirozunun da düşünülmesi gerektiğinden, bu yönde inceleme yapılmış, seruloplasmin düzeyinin düşük bulunması, Kayser-Fleisher halkasının görülmesi ve idrarla atılan bakırın çok yüksek düzeylerde saptanması ile Wilson sirozu tanısı konulmuştur. Böylece, hastada tesbit ettiğimiz demir eksikliği, portal hipertansiyona bağlı olarak gelişen kollaterallerden gizli kanamaya bağlanmıştır.

Düşük seruloplasmin düzeyi ( $20 \text{ mg/dl}$ ) ve Kayser-Fleisher halkasının görülmesi hastaların büyük çoğunluğunda Wilson sirozu ta-

nısı konulabilmesi için yeterlidir. Ancak Wilson hastalığında % 5 oranında seruloplasmin düzeyi 20-30 mg/dl olabildiğinden ve Kayser-Fleisher halkası da her zaman görülemediğinden, 24 saatlik idrarda bakır atılımının ölçülmesi, karaciğer biopsisi ve radyoaktif bakır yükleme testlerinin de yapılması bu durumlarda gerekli olabilir (1,3).

Wilson hastalığında karaciğerin olaya katılmasıyla değişik klinik formlar gelişebilmektedir. Hastamızda da hipersplenizm ve portal hipertansiyonun geliştiği kronik karaciğer hastalığı bulguları mevcuttu (1).

Wilson sirozu, çocukluk döneminde genellikle kronik karaciğer hastalığı şeklinde kendisini göstermektedir. Mc Intyre ve arkadaşlarının serilerinde ise, hastaların yaklaşık % 15'inde başlangıçta hemoliz bulguları olduğu bildirilmektedir (6). Wilson sirozunda zaman zaman hemolitik anemi gelişebilir ve çok defa da diğer bulgular ön plânda olduğundan gözden kaçabilir. Hastamızın 6 yaşında kan transfüzyonuna ihtiyaç gösterecek şekilde sarılık geçirmesi, Wilson sirozunda bakır toksisitesine bağlı olarak gelişen bir hemolitik krizi akla getirmektedir.

Bakır toksisitesine bağlı hemolitik anemiler, deneysel olarak hayvanlarda ve intihar amaçlı olarak insanlarda gösterilmiştir. Wilson sirozunda uzun süre karaciğerde biriken bakır, karaciğer hücrelerini harap etmekte ve plazmaya dökülmektedir. Düşük seruloplazmin düzeyi sebebiyle plazmada serbest kalan bakır ise, eritrositler üzerine toksik etki yaparak (oksidatif stres) hemolize neden olmaktadır. Bu tip hemolitik epizodların kendi kendini sınırladığı düşünülmektedir. Şöyle ki; fazla miktardaki bakır karaciğerden atıldıktan sonra, karaciğerde bakır düzeyi düşer, bu dönemde idrarla atılan bakır miktarı artar ve sonuçta plazma bakır düzeyi normale döner. Böylece eritrositler üzerinde olan toksik etki ortadan kalkar (10).

Tedavide D-penicillamine'nin oldukça fazla olan yan etkilerine ilâveten hastaların % 10'unda intolerans geliştiği bildirilmektedir (12, 13). Bu nedenle, hastamızda D-penicillamine ve trientine-dihydroch-

loride tedavisine alternatif olarak sunulan  $ZnSO_4$  tedavisi başlanmıştır.

Bilindiği üzere, karaciğer sirozunda idrarla çinko kaybına bağlı olarak gelişen çinko eksikliği çeşitli araştırmacılar tarafından da gösterilmiştir (7,8,9). Gerçekten de hastamızda plazma çinko düzeyi düşmüş ve çinko absorpsiyonu, çinko tolerans testinde de görüleceği üzere azalmıştır.

Çinko tedavisi Wilson sirozunda ilk defa 1961 yılında kullanılmış ve son zamanlarda yeniden önem kazanmıştır (11,12). Oral çinko tedavisinin toksisitesi düşük ve uzun süre kullanılmasıyla da negatif bakır balansının olduğu, IV radyoaktif bakır yükleme testi ve karaciğer biopsilerinde dokuda bakır miktarının azalmasıyla gösterilmiştir. Yine akut nörolojik bulguları olan hastalarda bile çinko tedavisi ile bulguların gerilediği bildirilmiştir. Ayrıca bu hastaların D-penicillamine ve trientine-dihydrochloride tedavisine yanıt vermeyen veya toksik etkiler nedeniyle tedavinin ara verildiği hastalar olması da önemlidir (11,12,13). Çinko, tedavi amacıyla yüksek dozda kullanıldığında, gastrointestinal sistemde, bakır ve çinko metallerini bağlayan bir protein olan metallothionein sentezini artırır ve kendisi de bu proteine bağlanır. Metallothionein'in bakıra affinitesi çinko-dan fazladır. Gıdalarla alınan bakır intestinal mukoza hücrelerine geldiğinde metallothioneine bağlı olan çinko ile yer değiştirir ve onun yerini alır. Bu yolla büyük miktarlardaki bakır bu hücreler içinde kalır ve hücrelerin lümenine dökülmesiyle birlikte vücuttan bakır kaybı olur (11,12,14).

Önemli miktarlardaki bakır, endojen kaynaklardan gastrointestinal sisteme atılır. Bilier bakırın büyük ölçüde absorbe edilememesine karşılık, tükürük ve mide sıvından yeniden absorbe edilir. Bu non-bilier bakır emilimi de metallothionein'in bakırı bağlamasıyla bloke edilir. Bakır emiliminin önlenmesiyle sonuçta negatif bakır balansı sağlanmış olur. Etki mekanizmasından anlaşıldığı gibi, D-penicillamine kupriuretik bir ajan olmasına karşılık, çinko kuprikoprek bir ajandır (11).

Wilson sirozunda çinko tedavisinin potansiyel değeri çinkonun düşük toksisitesi ile artmaktadır. Bugüne kadar çinko tedavisi ile ilgili toksik belirtiler gösterilememiştir (11,12,13).

Hasta çinko tedavisi başlandıktan 2 ay sonra kontrole geldi. Genel durum daha iyi idi. Solukluğu geçmişti. Çevreye karşı ilgisinin ve fizik aktivitesinin arttığı ailesi tarafından belirtildi. Serum Zn düzeyi ölçüldü ve 66 µgr/dl. ile düşüklüğü sürüyordu. Çinko tedavisine devam etmeleri istenildi. Altı ay sonra aldığımız bir mektupta, çocukta ani olarak şiddetli bir sarılığın başladığı ve akut hemolitik bir krizi düşündürülen tablo içinde çok kısa sürede hastaneye bile götürülmeden exitus olduğu öğrenildi.

### ÖZET

Hemolitik anemi belirtileri ile incelenen ve sonuçta Wilson sirozu tanısı konan 9 yaşında bir olgu sunulmuştur.

Anemi, ikter, splenomegali, retikülositoz, kemik iliğinde eritroid hiperaktivite gösteren hastada, demir eksikliğinin nedeni araştırılırken, yapılan ultrasonografide karaciğerde sirotik değişiklik, portal vende ileri derecede genişleme saptanmıştır.

Çocukluk yaşlarında siroz nedenleri arasında Wilson hastalığını da düşünerek yapılan incelemeler sonunda Wilson hastalığı tanısı kesinleşmiştir. Çinko tedavisinde başlanan hasta ancak kısa bir süre izlenebilmiştir. Ailenin ifadesine göre birdenbire gelişen bir anemi ve sarılık ile hasta çok kısa sürede kaybedilmiştir.

### SUMMARY

#### Wilson's Cirrhosis in Childhood and Zinc Treatment

A 9 year-old girl is presented with signs of hemolytic anemia; diagnosed as Wilson cirrhosis.

The case showed anemia, icter, splenomegaly, reticulocytosis and erythroid hyperactivity in bone marrow. While investigating the cause of iron loss cirrhotic changes in the liver and widening in the portal vein were found by ultrasonography.



The diagnosis was confirmed to be Wilson's disease. The patient was given oral zinc therapy and followed only for a short period of time. The family informed us that the patient died of rapidly progressive anemia and icter.

### KAYNAKLAR

1. Sternlieb F. Copper and liver. *Gastroenterology* 78 : 1515, (1980).
2. Behrman RE, Vaughan VC. *Nelson Textbook of Pediatrics*. WB Saunders Company, Philadelphia, Twelfth edition p : 473, 978-79 (1983).
3. Case records of the Massachusetts General Hospital. Founded by Cabot RC, Scully RE, Mark EJ, McNeely BV. case 44 1984. *N. Eng. J. Med.* Nov. 1 : 131 (18), 1170 (1984).
4. Özsoylu Ş. Koçak N, Yetkin S. Hemolytic anemia as a presenting manifestation of Wilson's disease. *Turk. J. Pediatr*, 22 : 39 (1980).
5. Doering EJ, Savage RA, Dittmer JE. Hemolysis coagulation defects and fulminant hepatic failure as a presentation of Wilson's disease. *Am. J. Dis. Child.* 133 : 440 (1979).
6. McIntyre N, Clink HM, Levi AJ. et al. Hemolytic anemia in Wilson's disease. *N Engl J Med* 276 : 439-444, (1967).
7. Vallee BL, Wacker WE, Bartholomay AF, Hoch FL. Zinc metabolism in hepatic dysfunction. II. Correlation of metabolic patterns with biochemical findings. *N Engl J Med* 257 : 1055-1065, (1957).
8. Sullivan JF, Jetton M, Burch RE. Zinc ingestion in cirrhotic patients. *Amer J Clin Nutr* 31 : 718, (1978).
9. Göksu N. Özsoylu Ş. Hepatic and serum levels of zinc, copper and magnesium in childhood cirrhosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 5 : 459-462, (1986).
10. Karcioğlu ZA, Karcioğlu G, Sarper RM, Hargouic M. Zinc and copper in medicine. Karcioğlu ZA, Sarper RM (eds) Charles C Thomas Pub Springfield, p : 353-368 (1980).
11. Brewer GJ, Hill GM, Prasad AS, Cossack ZT, Rabbani P. Oral zinc therapy for Wilson's disease. *Ann Intern Med* 99 : 314, (1983).

12. Hoogenraad TU, Van Den Hamer CJ, Van Hattum J. Effective treatment of Wilson's disease with oral zinc sulphate : two case reports. *Br Med J* 4, 289 (6440) : 273 (1984).
13. Hoogenraad TU, Van Den Hamer CJ. 3 years of continuous oral zinc therapy in 4 patients with Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 67 : 356 (1983).
14. Brewer GJ, Hill GM, Dick RD, Piko CR, Prasad AS, Cossack ZT. Zinc Copper Interactions. *Nutrition Research, Supp I*. p : 478-481 (1985)