

Wilson hastalığı ve gebelik

Ali Rıza SÖZENOĞLU (*)

SUMMARY

Wilson's disease in pregnancy

Wilson's disease is inherited disorder of copper accumulation. It can be a cause of infertility. Since the introduction of new agents treatment successful pregnancies have been reported. I report the first case to document of neurologically impaired women with Wilson's disease who refuse the therapy and who had a successful pregnancy.

Key words: Wilson's disease, pregnancy

Anahtar kelimeler: Wilson hastalığı, gebelik

Wilson hastalığı veya hepatolitiküler dejenerasyon, vücudun değişik organlarında, özellikle beyin, karaciğer, kornea ve böbrekte aşırı bakır birikmesi ile karakterize nadir bir metabolik bozukluktur (1-3). Belirtileri bir çok hastalıkla karışabildiği için tanısı güçtür. Hastalık otozomal çekinik olarak taşınır (4). Hastalığa yakalanmış bireylerin ebeveynleri arasında akraba evliliği sıklıkla görülür. Irk ve coğrafi özellik göstermez, 1/10.000 oranında rastlanır.

OLGU

T.T., 31 yaş, G2 P0 Ab 1. Gebeliğinin 25. haftasında polikliniğimize başvuran hastaya 4 sene öncesinde Malatya Ü. Tıp Fakültesinde karaciğer biyopsisi ile Wilson Hastalığı tanısı konmuş ve penisillamin-D tedavisine başlanmış. Aile taramasında hastalık dayısının oğlunda da saptanmış. Bir önceki gebeliği düşükle sonuçlanan hasta bu başarısız gebelik girişimini ilaç kullanımına bağladığı için bu gebeliğinin tanısından sonra kendi isteğiyle tedaviyi bırakmış ve hiçbir sağlık kurumuna başvurmamış. Poliklinik başvurusunda ultrasonografi ile normal fetus gelişimi belirlenen, nörolojik olarak disartri saptanan hasta ilaç tedavisini reddetti. Poliklinik takibe alınan hasta 33. haftada konuşma güçlüğü, yutamama, yürüme güçlüğü ve idrar kaçırma şikayetleri ile yatırıldı. Solda hafif hemipleji, spastisite, disartri, disfaji, tremor ve serebellar testlerde bozulma belirlendi. Seruloplasmin düzeyi 21 mg/dl, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Hastalığın takibi ve

yapılan konsültasyonlarda hastalığın ağırlaştığı ve gebeliğin sonlandırılmasının uygun olduğu kararına varıldı. Ultrasonografide BPD 33+, HC 34, AC 34, FL 32-hafta, AFI normal, plasenta fundal posterior yerleşimli saptandı. Fetal akciğer maturasyonunu hızlandırmak amacıyla celestone ampul başlandı. Bu dönemde hastada ateş yükseldi ve koreik hareketler başladı; saptanan üriner infeksiyon tedavisi için antibiyotik uygulandı. 34. haftada sezaryen doğum ile 2460 g canlı kız bebek doğurtuldu. Postoperatif anne ve bebekte sorun olmadı, hastaya Metalcaptase (penisillamin-D) 150mg 3x1 başlandı. Laktasyona izin verilmedi. Nörolojik bulgular zaman içinde geriledi.

TARTIŞMA

Bakır, insan vücudunda sitokrom oksidaz, tirozinaz, eritroküprein ve seruloplasmin gibi bazı protein ve enzimlerin esansiyel elementidir. Ortalama günlük bakır alımı 2 g'dır. Bakır dengesi hepatic bakırın seruloplasmin içine girerek kısmen ekskresyonu ve asıl olarak da safra yoluyla barsaklar ve fekal yolla atılımı ile sağlanır (1). Wilson hastalığı, yetersiz seruloplasmin düzeyleri, safrada bakır atılımında azalma, plazma bakır düzeylerinde artış ve bakırın çeşitli organlarda birikimi ile karakterizedir. Otozomal resesif taşınan hastalıkta bakır taşıyan P-type ATPase (ATP7B) geninde mutasyon vardır (5,6).

Wilson hastalığı klinik olarak farklı iki şekilde görülebilir: Akut; çocuklukta ortaya çıkan hepatic form ve subakut; geç başlayan karaciğer hastalığı, nörolojik semptomlar veya davranış bozukluklarıyla erişkin dönemde ortaya çıkan form. Karaciğer, hastalıktan etkilenen sistemlerin başında gelir. Hastaların % 50'den fazlasında karaciğer hastalığı belirtileri görülür. Tedavi edilmeyen hastalarda subakut hepatit ve siroz gelişebilir. Nörolojik semptomlar istemli tremor, spastisite, disfaji, korea ve demansdır. Distonik postür, davranış bozuklukları ve disartri tedaviye en dirençli nörolojik belirtilerdir (7). Bakır, sıklıkla böbrekte de birikmesine

rağmen böbrek yetersizliği nadiren gelişir. Korneada descemet membranı iç yüzünde bakır birikmesi tipik Kayzer-Fleicher halkası oluşumuna yol açar. Bu korneal birikimler görüşü bozmaz. Diğer bildirilen etkiler hemolitik anemi ve osteoporozdur.

Tanı genellikle güçtür; nörolojik semptomlar, karaciğer hastalığı veya K-F halkası olan hastalarda Wilson hastalığının öngörülmesi ile konabilir (8). Belirtilerin bir çok hastalıkta görülmesi tanıyı geciktirebilir. Serum seruloplazmin değeri (< 20 mg/dl), idrarda bakır atılımı (100 µg/24 saat<) ölçülerek veya karaciğer biyopsisinde dokunun tartılarak (kuru doku) gramında 250 g Cu< gösterilmesiyle tanı konur. Wilson hastalığı kesinleştiğinde aile taramasıyla hasta bireyler yakalanabilir. Hastalığın tanısı geciktikçe karaciğer ve beyinde kalıcı hasar olasılığı artar, erken tanı önemlidir (Tablo 1).

Wilson hastalığı tedavisi fazla doku bakırının atılmasına dayanır. Penisillamin-D (B,B-dimetil sistein) Cu atılımını artırmak için seçilecek ilk tedavidir. Oral yoldan ilacın alınabilmesi dimerkaprol ve edetate kalsiyum gibi diğer ağır metal antagonistlerine karşı avantaj sağlar (9). Günlük 1-2 g'lık dozlar uygulanabilir. Bu ilacın anti-piridoksin etkisi olduğu için 25 mg/gün piridoksin eklenmelidir. Tedaviye ek olarak düşük bakır içeren diyet önerilir (<2 mg/gün). Çukulata, fındık, midye, mantar, karaciğer, brokoli gibi yüksek bakır içeren yiyecekler yasaklanır. Penisillamin-D'ye bağlı toksik reaksiyonlar (ateş, döküntü, LAP, lökopeni, trombositopeni ve optik nöritis) bildirilmiştir. Bu durumda tedaviye ara verilir ve steroidlerle desensitizasyon sağlandıktan sonra tekrar düşük dozlarla başlanır. Tedavide diğer alternatiflerden trientine (triethylene tetramine) de penisillamine gibi kelasyon yapar ve üriner bakır atılımını sağlar, hızla negatif bakır dengesi sağlar. Penisillamin tedavisini tolere edemeyenlerde kullanılır (10). Çinko sulfat barsak hücrelerinde ve karaciğerde metalotionein uyarısıyla bakırı bağlar ve kana transferini engeller, etkisi yavaştır (1,11). Trientine ile çinkonun birlikte kullanımı ile daha etkin tedavi sağlandığı ve gelecekte seçilecek ilk tedavi

olduğu bildirilmiştir (10).

Bakır fertilitede etkili olmaktadır. Wilson hastalığında fertilitate azalmaktadır. Tedavi almayanlarda primer amenore ve oligomenore fazladır, ayrıca bu grupta gebeliklerde abortus oranları da sıktır (12). Wilson hastalığında başarılı gebelik raporu sayısı nadirdir; bu olgular da penisillamin-D, trientine ve çinko sulfat ile tedavi edilmişlerdir (1-5,7,10-20). Ancak, literatür taramasında olgumuz gibi gebeliği sırasında bakır düşürücü hiçbir tedavi almadan başarıyla sonuçlanan gebelik saptanamamıştır.

Gebelik sırasında hastalık manifest hale gelebilir. Gebeliğin plasma proteinlerine olan özgül olmayan etkisiyle seruloplazmin düzeyleri de artar (sci). Kandaki bakır düzeyleri yükselir (4). Seruloplazmine bağlı bakır plasentayı geçemez, serbest bakır ise basit diffüzyonla plasentadan fetusa geçer. Bazı yayınlarda gebelik sırasında hastalık seyrinde bir iyileşme olduğu, bunun da gebelikte annedeki bakırın fetusa geçmesi ve seruloplazmin düzeylerindeki artışla ilgili olduğu belirtilmiştir (19).

Gebelik sırasında bakır düşürücü tedaviye devam edilmesi konusunda genel bir görüş birliği oluşmuştur. Bebeklerini teratojen etkilerden korumak için penisillamin tedavisini durduran hastalarda ciddi kötüleşmeler ve bakır toksisitesine bağlı ölümler bildiren yayınlar vardır (11). Maternal olumsuz etki görülmemiştir. Karaciğer yetersizliği ve portal hipertansiyonu olan gebelerde penisillamin önerilmez. Penisillamin dozu gebelik sırasında azaltılabilir. Plasental bariyeri geçtiği için bazı yazarlar organogenez döneminde 6-12. haftalar arasında ilaca ara verilmesini önermektedirler. Sezaryen ile doğum planlananlarda yara iyileşmesini olumsuz etkilememesi için 6 hafta önce ilaç dozunun azaltılması da önerilmektedir (21). Gebelikte penisillamin ile tedavi edilmiş bir olgunun bebeğinde minor konjenital anomali (*cutis laxa ve inguinal herni*) bildirilmiştir (3).

Mjolnerod, sistinürisi olan ve penisillamin tedavisi alan, aynı şekilde Solomon da penisillamin tedavisi gören bir gebenin bebeğinde yaygın bağ doku hastalığı saptamışlardır (8). Tedavi gören bir çok hasta ise sağlam bebekler doğurmuştur. Walshe, annesi trientine tedavisi gören izokromeks kromozom anomalili bir bebek bildirmiştir. Trientine tedavisi ile anne demir depoları da boşalmaktadır (22). Çinko tedavisi uygulanan 19 gebenin birinin bebeğinde cerrahi olarak düzeltilebilir kalp anomalisi, bir diğerinde de mikrosefali saptanmıştır.

Tablo 1. Normal, gebe ve Wilson hastalığında bakır ve seruloplazmin değerleri.

	Normal	Gebe	Wilson Hastalığı
Total plasma Cu (µg/dl)	87-153	240-320	
Seruloplazmin (mg/dl)	20-30	48-84	0-20
KC Cu konsant. (µg/g)	20-45		94-1800
Üriner Cu atılımı (µg/24h)	5-25		

Wilson hastalığı olan ve penisillamin tedavisi gören annelerin bebeklerinde normal seruloplasmin ve bakır seviyeleri gösterilmiştir. Doğumda serum seruloplasmin seviyeleri erişkinlerde olduğundan belirgin olarak düşük, doku bakır konsantrasyonları ise daha yüksektir. Yaşamın ilk yılının sonunda bu seviyeler erişkinin normal değerlerine yaklaşır.

Emzirme dönemi için bebek üzerine etkileri yeterince bilinmediğinden emzirme önerilmemektedir. Penisillamin kullanımı için laktasyon kesin kontrendikasyonlar arasında gösterilmiştir⁽⁹⁾. Her iki bebeğini 3 ay emziren tedavideki bir olguda uzayan sarılık dışında olumsuz bir etki görülmemiştir⁽²⁾.

KAYNAKLAR

- 1. Brewer GJ:** Practical recommendations and new therapies for Wilson's disease. *Drugs* 50(2):240-9, 1995.
- 2. Messner U, Gunter HH, Niesert S:** Wilson's disease and pregnancy. Review of the literature and case report. *Z Geburtshilfe Neonatol* 202(2):77-9, 1998.
- 3. Scheinberg IH, Sternlieb I:** Pregnancy in penicillamine treated patients with Wilson's disease. *N Eng J Med* 293:1300, 1975.
- 4. Scheinberg IH, Sternlieb I:** Wilson's disease: Major problems in Internal Medicine Vol.13. Philadelphia, WB Saunders, 1983.
- 5. Stapelbroek JM, Ploos van Amstel JK, van Hattum J, et al:** From gene to disease; Wilson's disease: Copper storage due to mutation in ATP7B. *Ned Tijdschr Geneesk* 147(13):603-5, 2003.
- 6. Yoo HW:** Identification of novel mutation and the three most common mutations in the human ATP7B gene of Korean patients with Wilson disease. *Genet Med* 4(6 Suppl):43S-48S, 2002.
- 7. Pellicchia MT, Criscuolo C, Longo K, et al:** Clinical presentation and treatment of Wilson's disease: a single-centre experience. *Eur Neurol* 50(1):48-52, 2003.
- 8. Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, et al:** Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut* 46(3):415-9, 2000.
- 9. Campellone JV:** Potential complication of multivitamin use in patient with Wilson's disease. *Am J Clin Nutr* 61(1):162 1995.
- 10. Schilsky ML:** Treatment of Wilson's disease: what are the relative roles of penicillamine, trientine and zinc supplementation? *Curr Gastroenterol Rep* 3(1):54-9, 2001.
- 11. Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, et al:** Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology* 31(2):364-70, 2000.
- 12. Pierzchala W, Zamlynski J, Rzempolush J:** Pregnancy and delivery in a women with Wilson's disease. *Pol Tyg Lek*, 49(8-9):200:1 1994.
- 13. Hurtard C, Kunze K:** Pregnancy in a patient with Wilson's disease treated with D-penicillamine and zinc sulfate. *Eur Neurol* 34(6):337-40 1994.
- 14. Devesa R, Alvarez A, de las Heras G, et al:** Wilson's disease treated with trientine during pregnancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 20(1):102-3, 1992.
- 15. Berghella V, Steele D, Spector T, et al:** Successful pregnancy in a neurologically impaired women with Wilson's disease. *Am J Obstet Gynecol* 176(3):712-4 1997.
- 16. Furman B, Bashiri A, Wiznitzer A, et al:** Wilson's disease in pregnancy: five successful consecutive pregnancies of the same women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 96(2):232-4, 2001.
- 17. Mustafa MS, Shamina AH:** Five successful deliveries following 9 consecutive spontaneous abortions in a patient with Wilson disease. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 38(3):312-4, 1998.
- 18. Hlinst'ak K, Borovsky M, Hlinst'akova Z:** Pregnancy, labor and early puerperium in a patient with Wilson's disease. *Ceska Gynkol* 64(3):198-200, 1999.
- 19. Nunns D, Hawthorne B, Goulding P, et al:** Wilson's disease in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 62(1):141-3 1995.
- 20. Riely CA:** Hepatic disease in pregnancy. *Med* 96(1A):18S-22S, 1994.
- 21. Elliot JR, O'Kell RT:** Normal chemical values for pregnant women at term. *Clin Chem* 17:156, 1971.
- 22. Walshe JM:** The management of pregnancy in Wilson's disease treated with trientine. *Q J Med* 58:81, 1986.