

WILSON HASTALIĞI VE GEBELİK: OLGU SUNUMU

Işık ÜSTÜNER¹, H. Levent KESKİN¹, Mustafa UZUN¹, Ayşegül ÇİNKAYA¹, Başak GÜNDÜZ¹, Gülay Güleç CEYLAN²,
A. Filiz AVŞAR¹

¹ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara

² Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Birimi, Ankara

ÖZET

Wilson hastalığı biliyer bakır atılım bozukluğu sonucu özellikle karaciğer, beyin, böbrek ve korneada toksik miktarda bakır birikmesi ile karakterize otozomal resesif genetik bir hastalıktır. Bu yazıda Wilson hastalığı olan bir gebe olgusu sunulurken, Wilson hastalarında prenatal genetik danışma, obstetrik yaklaşım ve gebelikte tedavi seçeneklerinin literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: bakır, D-Penisillamin, gebelik, Wilson hastalığı

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2009; Cilt: 6 Sayı: 2 Sayfa: 279- 82

SUMMARY

WILSON'S DISEASE AND PREGNANCY: A CASE REPORT

Wilson's disease is an autosomal recessive genetic disease that is characterized by a defect in biliary excretion of copper, resulting in copper accumulation especially in the liver, brain, kidney and cornea. We report a pregnant case with Wilson's disease and will discuss with emphasis on the prenatal genetic counseling, obstetric management and treatment options during pregnancy using the recent literature.

Key words: copper, D-Penicillamine, pregnancy, Wilson's disease

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2009; Vol: 6 Issue: 2 Pages: 279- 82

GİRİŞ

Wilson hastalığı (WH) nadir, otozomal resesif geçişli, biliyer bakır atılım bozukluğu sonucu bakırın organ ve dokularda birikimiyle karakterize kronik bir hastalıktır⁽¹⁾. İlk kez 1912'de Kinneer Wilson tarafından tanımlanmıştır. Prevalansı 1:30.000, insidansı 1:100.000–500.000 doğumdur. Taşıyıcı sıklığı 1:90 olarak bildirilmiştir⁽¹⁾. Hastalıktan sorumlu gen 13. kromozoma lokalize ATP7B genidir⁽²⁾. ATP7B geninde 200'den fazla tanımlanmış mutasyon vardır ve oluşan mutasyon, bakırın hepatositlerdeki lizozomlardan safra içine atılımında bozukluklara yol açmaktadır⁽²⁾. Başta karaciğer olmak üzere beyin, böbrek ve korneada biriken bakır, organ fonksiyonunu bozmakta ve serbest radikaller oluşturarak toksik etki yapmaktadır.

Wilson Hastalığı en sık 2-3. dekadlarda görülmektedir. Çocuklarda hepatik bulgular, genç erişkinlerde ise nörolojik ve psikiyatrik bulgular ön plandadır⁽³⁾. Hastalığın nörolojik ve psikiyatrik olumsuzlukları evlilik olasılığını azaltır⁽⁴⁾. Semptomatik olgularda karaciğer disfonksiyonuna bağlı hormonal değişimler sonucu fertilitate bozulmuştur. Plazmadan dokuya geçen seruloplazmine bağlı olmayan bakır overde foliküler aromataz aktivitesini bozmaktadır⁽⁵⁾. Menstruel düzensizlikler ve amenore sık karşılaşılan komplikasyonlardır. Tedavi almayan olgularda intrauterin bakır birikimine bağlı spontan abortus ve tekrarlayan gebelik kaybı görülmektedir. Ancak bakır şelasyonu ile düzenli tedavi alan olgularda güvenli ve başarılı gebelik olağandır⁽⁶⁾.

Bu yazıda WH olan bir gebe olgu sunularak, bu hastalarda prenatal genetik danışma, obstetrik yaklaşım ve gebelikte tedavi seçeneklerinin literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

OLGU

Yirmi bir yaşında, gravida 0 olgu, kliniğimiz jinekoloji polikliniğine WH ve gebelik istemi nedeniyle başvurdu. Anamnezinde; 14 yaşında iken, ailenin 1 çocuğunda Wilson Hastalığı teşhisi konulduktan sonra yapılan aile taraması sırasında tanı aldığı öğrenildi. Tanı konulduktan sonra tedavi sürecinde hastanın 6 yıldır D-penisillamin (metalcaptase) 20 mg/kg/gün 3x1 kullanmakta olduğu buna ek olarak ilk 3 yıl çinko

3x25 mg kullandığı ancak son 3 yıldır kullanmadığı öğrenildi. Hastanın 6 yıldır bakırdan fakir diyetine (<1 mg/gün bakır) devam ettiği öğrenildi. Özgeçmişinde herhangi bir patoloji yoktu. Fizik muayenede hematolojik, oftalmolojik, nörolojik ve diğer sistem muayeneleri doğaldı. Hepatosplenomegali izlenmedi. Jinekolojik öyküsünde ilk menstrüasyonun 15 yaşında başladığı ve düzenli olduğu öğrenildi. Yapılan jinekolojik muayene ve transvajinal ultrasonografisinde patolojik bulgu izlenmedi. Laboratuvar değerleri anti HCV düşük titrede antikor pozitifliği dışında normal sınırlardaydı. Kontrolde HCV-RNA negatif ve anti HCV negatif olarak belirlendi. Folik asit profilaksisi başlandı.

Tıbbi Genetik konsültasyonunda öncelikle hastanın ve ailesinin pedigrî analizi yapıldı ve akraba evliliği olmadığı öğrenildi. Homozigot bir Wilson hastasının çocuklarının, diğer ebeveyn taşıyıcı değilse Wilson hastalığı için taşıyıcı (heterozigot) olacakları; Homozigot bir Wilson hastasının çocuklarının ise, eş taşıyıcı ise % 50 oranında Wilson hastası ve % 50 oranında taşıyıcı (heterozigot) olacakları aileye anlatıldı. Toplumdaki sıklık göz önüne alındığında bir Wilson hastasının çocuklarında Wilson hastalığı olma riskinin 1/180 olduğu belirtildi. Doğumdan sonra yeni doğanda ilk bir yıl içinde tanı konulabileceği ve tedavi ile hastalığın kontrol altına alınabileceği de belirtildi.

Gastroentoroloji konsültasyonunda; gebeliği komplike edebilecek karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu, portal hipertansiyon bulguları (asit, özafagus varis) ve hemoliz olmadığı belirtildi. 24 saatlik idrarda bakır atılımının 50–70 µg/gün seviyesinde olacak şekilde mevcut tedaviye devam edilmesi önerildi.

Olgumuz 4 ay sonra spontan gebelik nedeniyle antenatal polikliniğimize başvurdu. Hastadan gebelik takibi bilgilendirilmiş onam formu alındı. Olgunun diyeti tekrar gözden geçirildi ve fındık, fıstık, ceviz, çikolata, kabuklu deniz hayvanları, balık, mantar ve sakatat tüketimi kısıtlandı. İçme suyuna dikkat edilerek 0.2 ppm'den az bakır içeren pürifiye suları tercih etmesi önerildi. Bakır içeren multivitamin preparatlarını kullanmaması konusunda uyarıldı. D-penisillamin 900 mg/gün olarak devam edildi. 25 mg piridoksinin haftada 3 kez ve gebeliğin ilk 3 ayı folik asit 400 µg/gün devam edildi. Rutin antenatal takipleri, rutin gebelik tetkikleri ve her trimesterde tekrarlanan serum bakır, serum çinko, serum seruloplazmin ve 24 saatlik idrar bakır

atılımı normal sınırlarda olan olgumuzda herhangi bir gebelik komplikasyonu gelişmedi. Hedef seruloplazmine bağlı olmayan bakır düzeyi [Plazma total bakır düzeyi ($\mu\text{g/dL}$)- 3x seruloplazmin düzeyi (mg/dL) 15 $\mu\text{g/dL}$ az olacak şekilde ilaç dozu ayarlandı. Gebeliğin 30. haftasında serum total bakır düzeyi 61 $\mu\text{g/dL}$ (80-155 $\mu\text{g/dL}$) ve serum seruloplazmin düzeyi 14 mg/dL (20-60 mg/dL) idi. 24 saatlik idrarda bakır atılımı 118,1 $\mu\text{g/gün}$ (3-35 $\mu\text{g/gün}$) olması üzerine ve yara iyileşmesini bozmamak için D-penisillamin dozu 600 mg/gün olacak şekilde azaltıldı. Olgu 38 hafta 2 günlük iken 2545 gr. tek erkek bebek sağ mediolateral epizyotomi ile vajinal yolla doğurtuldu. Genel durumu iyi olan anne ve yeni doğan postpartum 2. gününde taburcu edilirken kontrasepsiyon konusunda danışmanlık verildi ve bakır içeren RİA kullanmaması yönünde uyarıldı.

TARTIŞMA

Wilson hastalarında gebelik yönetimi; tedavinin düzenlenmesi, genetik danışma ve hastalığın gebelik üzerine etkilerinin multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmesini içerir.

Wilson hastalığı, erken tanı alan hastalarda tedavi ile normal bir yaşam sağlayan, siroz geliştikten sonra tanı konulduğunda bile tedaviye yanıt veren ve ömür boyu tedavi gerektiren kronik bir karaciğer hastalığıdır (3). Tedavide amaç dokularda birikmiş olan bakırın atılması ve diyetle alınan bakırın emiliminin önlenmesidir (3).

D-penisillamin, idrarla bakır atılımını artırarak ve toksik olmayan bakır-penisillamin bileşikleri oluşturarak etki etmektedir ve tedavide ilk tercih edilen ajandır(1,2). Bu tedaviyi tolere edemeyen hastalarda alternatif olarak Trientine kullanılmaktadır. Çinko ise bakırla yarışmaya girerek intestinal bakır emilimini önlemektedir ve hastalığın uzun süreli idame tedavisinde etkin bir ilaçtır(3). Tedaviye başlandıktan sonra 6-24 ay içinde tedaviye yanıt alınır. Stabil durumdaki hastalar gebelik planlayabilir.

Gebelikte hastalığın klinik ve laboratuvar bulgularının olumlu yönde düzeldiği rapor edilmiştir(7). Artan östrojen düzeylerinin serum seruloplazmin düzeylerinde artışa yol açtığı ve bakırın fetus tarafından plasenta yoluyla alınarak maternal dokularda bakır düzeyinde azalma sağladığı gösterilmiştir(7,8). Ancak daha sonra

yapılan çalışmalarda gebelikte oluşan bu etkinin anlamlı olmadığı ve gebelikte tedaviye ara verilmesi veya kesilmesi durumunda hemoliz ve akut karaciğer yetmezliğine neden olabileceği için tedaviye devam edilmesi gerektiği bildirilmiştir(6,9,10).

Gebeliğinde D-penisillamin kullanan 111 Wilson hastasını kapsayan bir derlemede 164 gebelik ve 153 normal yenidoğan bildirilmiştir(6). 2 terapotik abortus, 2 spontan abortus, 3 prematüre yenidoğan, 1 kromozom defekti, 1 yarık damak, 1 mannosidoz ve 1 preeklampsi sebebiyle intrauterin ölüm bildirilmiştir. Sonuç olarak gebelikte D-penisillamin tedavisine devam edilmesi, bu tedavinin iyi tolere edildiği, anne ve bebek için güvenilir olduğu bildirilmiştir(6). Bizim olgumuzda da gebeliği boyunca D-penisillamin tedavisi aldı ve olumsuz bir etki gözlenmedi. 2004 yılına kadar D-penisillamine bağlı 11 embriyopati bildirilmiştir(11). Bu 11 olgunun 6'sında cutis laxa, 5'inde eklem anomalileri, 4'ünde inguinal herni ve 4'ünde santral sinir sistemi malformasyonları gösterilmiştir. Bu olgularda embriyopati sebebinin direkt yüksek doz penisillamine bağlı mı yoksa oluşan çinko ve bakır eksikliği mi olduğu net değildir. Bu nedenle gebeliğinde D-penisillamin kullanan Wilson hastalarında kan çinko ve bakır seviyelerinin takibi önerilmiştir(11). D-penisillamin, FDA tarafından risk kategorisi D olarak kabul edilen bir ajandır. Gebelik ve sistinüri, romatoid artrit, skleroderma olgularında kullanılan yüksek dozlarda konnektif dokuda teratojen etki gösterdiği saptanmıştır (11,12). Buna rağmen Wilson hastalarında daha düşük dozda kullanılmakta ve bakır şelasyonu sonrası hızla vücuttan atılmakta ve seviyesi daha da düşmektedir ve bu nedenle Wilson hastalarında gebelik döneminde güvenli olduğu belirtilmektedir(6). Gebelikte D-penisillamin ve trientine dozları tedavi edici en düşük dozda tutulmalı ve yara iyileşmesini bozmamak için son trimesterde gebelik öncesi dozların %25-50'si olacak şekilde doz azaltılmalıdır(9). Bizim olgumuzda da 30. gebelik haftasından sonra doz 600 mg/gün olacak şekilde azaltılmıştır. D-penisillamin tedavisinden laktasyon döneminde kaçınılması gerektiği bildirilmiştir (9,13). Buna rağmen anne sütünde çinko ve bakır düzeyini azaltsa dahi laktasyonda da kullanılabilceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur(6). Bizim olgumuzda ise postpartum dönemde penisillamin tedavisine devam edilmiştir.

Penisillamin yan etkileri; hipersensivite reaksiyonu,

kemik iliği depresyonu, trombositopeni, aplastik anemi, nefrotik sendrom, Good Pasture sendromu, ilaca bağlı SLE ve geçici neonatal myelosupresyon^(2,3,14) olarak bildirilmiştir. Olgumuzda klinik ve laboratuvar takiplerinde bu yan etkilere rastlamadık.

Çinko, gebelerde 75 mg/gün olarak önerilmektedir. Brewer ve ark. çinko tedavisi alan 26 Wilson hastasının gebelik sonuçlarında 24 normal infant, 1 kalp defekti ve 1 mikrosefali bildirmişlerdir⁽¹⁵⁾. Çinko tedavisinin de gebelikte ve emzirme döneminde anne ve fetus için güvenli ve tercih edilebilir olduğunu vurgulamışlardır. Çinko, gebelikte B risk kategorisindedir. Bizim olgumuzda ise, gebelik öncesi dönemde D-penisillamin tedavisi ile stabil olması ve aynı zamanda ilacın literatürde güvenilir olarak kabul edilmesi nedeniyle gebelik sürecinde değişiklik yapılmadan aynı tedaviye devam edilmesini uygun gördük.

Prenatal tanı, WH olan anne adaylarında faydalı olabilir, fakat 130'dan fazla bildirilen mutasyon olması ve ayrıca hayatın erken döneminde hastalık tanısı konulabilmesi bunun da tedavi için gerekli zamanı vermesi klinik uygulamanın sınırlı kalmasına sebep olmaktadır. Akraba evliliği durumunda veya yüksek hastalık prevalansı olan toplumlarda prenatal tanı ve eşte taşıyıcılık için tarama uygulanması daha faydalı olabilir⁽¹⁶⁾.

Gastroenterolog ile beraber gebelik süresince fizik muayene, serum bakır, serum seruloplazmin, 24 saatlik idrar bakır atılımı, karaciğer fonksiyon testleri, pıhtılaşma profili, tam kan sayımı ve tam idrar tetkiki düzenli olarak takip edilmelidir. Bizim olgumuzda da her trimesterde testler tekrarlanmıştır.

Sonuç olarak Wilson hastalığı ve gebelik olgularının takibinde ana hedef hastalığın maternal ve fetal etkilerinin değerlendirilmesi ve mümkün olan en düşük ilaç miktarı ile hastalığın kontrolüdür. Multidisipliner yaklaşım ve yüksek riskli gebelik takibi ile genel popülasyona benzer olumlu sonuçlar elde etmek mümkün olabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Schilsky ML. Wilson disease: new insights into pathogenesis, diagnosis, and future therapy. *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7: 26- 31.
2. Pfeiffer RF. Wilson's disease. *Semin Neurol* 2007; 27: 123- 32.
3. Kuloğlu Z, Girgin N. Wilson hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2004; 13: 246- 53.
4. Atay Y, Coşkun A, Demir C, Altıntaş A, Köker İ. Wilson Hastalığı Olan Gebelerde Penisilamin Kullanımının Sonuçları. *T Klin Jinekolo Obst* 1992; 2: 174- 5.
5. Kaushansky A, Frydman M, Kaufman H, Homburg R. Endocrine studies of the ovulatory disturbances in Wilson's disease. *Fertil Steril* 1987; 47: 270- 3.
6. Sternlieb I. Wilson's disease and pregnancy. *Hepatology* 2000; 31: 531- 2.
7. Dreifuss FE, McKinney WM. Wilson's disease (hepatolenticular degeneration) and pregnancy. *JAMA* 1966; 195: 960- 2.
8. Morimoto I, Ninomiya H, Komatsu K, Satho M. Pregnancy and penicillamine treatment in a patient with Wilson's disease. *Jpn J Med* 1986; 25: 59- 62.
9. Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*. 2008; 47: 2089- 111.
10. Toaff R, Toaff ME, Peyser MR, Streifler M. Hepatolenticular degeneration (Wilson's disease) and pregnancy. A review and report of a case. *Obstet Gynecol Surv* 1977; 32: 497- 507.
11. Pinter R, Hogge WA, McPherson E. Infant with severe penicillamine embryopathy born to a woman with Wilson disease. *Am J Med Genet A* 2004; 128A: 294- 8.
12. Mjølnerod OK, Dommerud SA, Rasmussen K, Gjeruldsen ST. Congenital connective-tissue defect probably due to D-penicillamine treatment in pregnancy. *Lancet* 1971; 1: 673- 5.
13. Oga M, Matsui N, Anai T, Yoshimatsu J, Inoue I, Miyakawa I. Copper disposition of the fetus and placenta in a patient with untreated Wilson's disease. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 196- 8.
14. Yalaz M, Aydogdu S, Ozgenc F, Akisu M, Kultursay N, Yagci RV. Transient fetal myelosuppressive effect of D-penicillamine when used in pregnancy. *Minerva Pediatr* 2003; 55: 625- 8.
15. Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, Fink JK, Kluin KJ. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: Treatment during pregnancy. *Hepatology* 2000; 31: 364- 70.