

Wilson Hastalığı: Fulminan Hepatit Tablosuyla Tanı Konulan ve Tedaviye Bağlı Erythema Multiforme Major Gelişen Bir Olgu

Aylin AYER¹, Makbule ULUSOY¹, Hikmet FEYİZOĞLU¹, Yeşim GÜRKAN¹,
Mesut AYER², Adil SÜNGER¹, Namık YİĞİT¹, Ahmet OMMA¹, Gezmiş KİMYON¹,
Zekai KUYUBAŞI¹

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi², Dahiliye Kliniği¹, 4. Dahiliye Kliniği², İstanbul

Wilson hastalığı (hepatolentiküler dejenerasyon); genellikle 2. ve 3. dekatta görülen öncelikle karaciğer ve beyinde bakırın aşırı depolanması ile giden, otozomal resesif geçişli, bakır metabolizmasının 1/30000 sıklıkla görülen kalıtsal bir hastalıktır. % 42 hepatik, % 34 nörolojik, % 10 psikiyatrik, % 1 renal, % 12 hematolojik ve endokrinolojik bulgularla ortaya çıkar. Adelosanlarda karaciğer hastalığı, genç adultlarda daha çok nöropsikiyatrik hastalık şeklinde görülmesine rağmen değişik varyasyonları mevcuttur. %5 den az vakada karaciğer tutulumu fulminan hepatit tarzındadır ve bu formun mortalitesi oldukça yüksektir. İnce barsaktan artmış absorpsiyonu, karaciğerden azalmış ekskresyonu sonucu bakır dokularında birikir. % 88 vakada idrarla atılan bakır düzeyi artmıştır. Serum bakır normal veya düşüktür. Serüloplazmin serum düzeyi tipik olarak düşüktür. Ancak normal ya da yüksek de olabilir. En önemli ta-

nı karaciğer biyopsisinde 1 gr kuru ağırlık başına bakır miktan ile konur. Tedavi kesinlikle sürekli dir. Ancak beyin ve karaciğer hasarı gelişmeden önce efektif şekilde tedavi edilen hastalarda prognoz iyidir. Primer tedavisi şelasyon dur. Oral penicillamine ilk seçenek tedavidir. Kullanılan penicillamine karşı intolerans görülebilir. Tedaviye bir süre ara verilip tekrar semptomlar geriledikten sonra prednizolon ile birlikte düşük dozda başlanıp dozun giderek artırılması, steroid tedavisinin de azaltılarak kesilmesi desensitizasyon sağlamaktadır.

OLGU

27 yaşında, Kahramanmaraş doğumlu, bekar bakan hasta. Hastanemize halsizlik, nefes darlığı, karın ağrısı, karında şişkinlik nedeniyle Nisan/2003 te başvurdu. 15 yaşından beri bu yakınmaları olan hastanın 2 yıldır yakınmaları artmış. Bu şikayetler için hiç doktora başvurmamış. Polikliniğimizde ya-

pılan fizik muayenede splenomegali, tetkiklerinde de pansitopeniye rastlanması üzerine hasta interne edildi. Öz geçmişinde büyüme gelişme geriliği nedeniyle birkaç kez hekime başvurusu dışında özellik yok. Soy geçmişinde annesi karaciğer sirozu nedeniyle 40 yaşında ölmüş. Etyolojisi bilinmiyor. Fizik muayenesinde skleralar subikterik, inguinal bölgeye kadar inen splenomegali mevcut. Ascites yok, hepatomegali yok. Tüm kalp odaklarında 2/6 şiddetinde sistolik üfürüm mevcut. Diğer sistem muayeneleri doğal olarak bulundu. Yatışından 3 gün önce poliklinikte yapılan tetkiklerinde; Hb 11,9 g/dl, Htc %35,5 lökosit 1360/mm³, trombosit 18.000 /mm³, total bilirubin 1,42 mg/dl, ALT 33 U/L, AST 18 U/L iken yatışının ilk günü yapılan tetkiklerinde Hb; 11,7 g/dl, Htc %35, 3, lökosit 1500/mm³, trombosit 15.000 /mm³, total bilirubin 13 mg/dl, direkt bilirubin 7 mg/dl, indirekt bilirubin 6 mg/dl, ALT 45 U/L, AST 18 U/L, LDH 190 U/L, alkale fosfataz 125 IU/L, GGT 32 IU/L, total protein 6,3 g/dl, albumin 4 g/dl, globulin 2,3 g/dl. Protein elektroforezi doğal, PT 18,9 sn., INR 1,5, aPTT 37 sn., trigliserid 180 mg/dl, total kolesterol 120 mg/dl, serum demiri 77 µg/dl, TDBK 163 µg/dl, ferritin 1470 µg/L, batın USG de karaciğer konturları düzensiz, doku içi eko dağılımı homojen, parankim ekosu grade I artmış, portal ven çapı 22 mm, dalak longitudinal çapı yaklaşık 20 cm olup masif splenomegali mevcut, doku içi eko dağılımı doğal, splenik ven çapı 21 mm olup normalden geniş bulundu. Batın içi serbest sıvı tespit edilmedi. Hastanın yatışının ikinci günü yapılan tetkiklerinde total bilirubin 38 mg/dl, direkt bilirubin 32 mg/dl, indirekt bilirubin 6 mg/dl, ALT 51 IU/L, AST 18 IU/L, LDH 221 IU/L, alkale fosfataz ve GGT normal değerlerde, PT 36 sn., INR 4, 2, Hb 9,3 g/dl, Htc %25, lökosit 1300/mm³, trombosit 22.000 /mm³ olarak bulundu. Hastanın genel durumu bozuldu, ateş 38,5 0 C ye ulaştı, şuur durumu konfü hale geldi. Takip eden günlerde total bilirubin 50 mg/dl, direkt bilirubin 46 mg/dl, indirekt bilirubin 4 mg/dl, ALT 130 IU/L, AST 90 IU/L, LDH 582. U/L, alkale fosfataz ve GGT normal sınırlarda, PT 40n., INR 4, 5, Hb 7 g/dl, Htc %22, lökosit 1100/mm³, trombosit 20000 /mm³ olarak saptandı. BUN ve kreatinin değerleri değişmedi. Hasta bu bulgularla fulminan hepatit olarak değerlendirilirken, viral markerler (HBsAg, anti-HBc, anti HAV Ig M, anti-HCV) negatif, Gruber-Widal, Wright negatif saptanırken otoantikörler (ANA, ASMA, LKM, AMA) negatif bulundu. Göz muayenesinde her iki gözde Keiser-fleischer halkası tespit edildi. 24 saatlik idrarda bakır düzeyi 160 µg (normal 3-35 µg/24 saat), serum serüloplazmin düzeyi 21 mg/dl (normal 20-



Resim 1. D-penicillamine tedavisi sırasında ortaya çıkan erythema multiforme major; yüz ve gözlerdeki lezyonlar



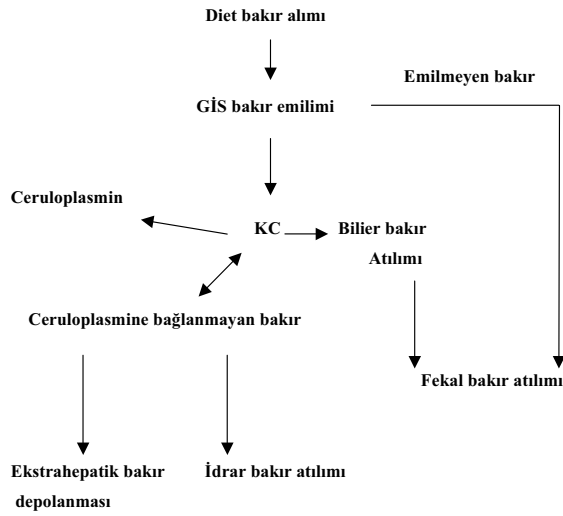
Resim 2. D-penicillamine tedavisi sırasında ortaya çıkan erythema multiforme major; el lezyonları

63 mg/dl) bulundu. Genç bir hastada hemoliz ile birlikte fulminan hepatitin gelişmiş olması beraberinde Keiser-fleischer halkasının görülmesi, 24 saatlik idrarda artmış bakır atılımı bize Wilson hastalığı fulminan formu tanısını koydurdu. Hastanın genel durumu, PT ve trombosit değerleri uygun olmadığı için karaciğer biyopsisi yapılamadı. Sıvı elektrolit dengesinin sağlanması, hemodinami takibi, destek sıvı tedavisi, uygun antibiyoterapi, taze donmuş plazma, tam kan transfüzyonu, İ. V. vit-K, 3 µg/kg/dk' dan dopamin desteği, laktulozlu lavman tedavisine yatışının üçüncü gününde 1500 mg/gün D-penicillamine ve çinko-C 150 mg/gün eklendi. D-penicillamine tedavisi altında idrarda atılan bakır düzeyi 780 µg/24 saate kadar ulaştı. Hastanın genel durumu ve laboratuvar değerleri tedavinin 5. gününden itibaren düzelmeye başladı. PT 20 sn' ye indi. Htc %30, trombosit 40.000/mm³ lökosit 1300/mm³e ulaştı. T. bilirubin 50 mg/dl, d. bilirubin 49 mg/dl de kaldı. Genel durumu düzeldi, ateşi düştü. Tedavinin 15. gününde hemodinamisi tamamen düzelmiş, lökosit 1400/mm³, Htc %33, trombosit 20.000/mm³, t. bilirubin 45 mg/dl, d. bilirubin 37 mg/dl düzeyine ulaşmıştı. Bu dönemde çekilen kranial MR'da bilateral globus pallidus, anterior putamen, ve kaudat nukleus başlarında T1 ve T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens simetrik sinyal değişiklikleri hepatolentiküler dejenerasyon için tipik bulundu. Yapılan üst gastrointestinal endoskopide özofagus ve mide mukozası ileri derecede hiperemik, antrum erozyone olarak bulundu, varise rastlanmadı. Tedavinin 23. gün de hastanın tekrar ateşi yükseldi, genel durumu bozuldu, fizik muayenesinde gövde, yüz ve kollarında eritematöz ve yaygın makulopapüler döküntüler, ağız içinde yaygın ülserler, avuç içi ve ayak tabanında diffuz eritem ve hemorajik konjonktivit tespit edildi. Bu bulgularla hasta ön planda D-penicillamine' e bağlı olabileceği düşünülen erihema multiforme major (Stevens-Johnson sendromu) olarak kabul edildi (Resim 1 ve 2). D-penicillamine kesilerek 80 mg/gün metil prednizolon tedaviye eklendi. Çinko-C almaya devam etti. Konjonktivit ve cilt döküntüleri için gerekli konsültasyonlar yapılarak uygun tedavileri yapıldı. Bu dönemde lökopeni derinleşti (900/mm³), Hb, Htc ve trombosit değerleri değişmedi. PT 19 sn, t. bilirubin 28, 5 mg/dl, d. bilirubin 22, 9 mg/dl, ALT 16 IU/L, AST 28 IU/L, alkalen fosfataz 170 IU/L idi. Lökopeninin derinleşmesi de D-penicillamine' e bağlandı. D-penicillamine kesildikten sonra lökosit değerlerinin giderek artması dışında diğer laboratuvar parametrelerde değişiklik olmadı. Steroid tedavisi altında yeni döküntüler

çıkamazken tüm vücutta yaygın deskuamasyon gelişti. 10 gün süresince 80 mg/gün dozunda steroid verildikten sonra klinik düzelmeye paralel olarak doz giderek azaltıldı. 25. günün sonunda döküntüler tamamen kayboldu, lökosit değerleri yükseldi (2300/mm³), diğer parametreler değişmedi. Göz bulgularında düzelme olmayan hastanın tekrar yapılan konsültasyonunda; sağda yaygın, solda sınırlı korneal epitel defekti tespit edilerek sağ korneaya kontak lens uygulandı ve kornea polikliniğince takibe alındı. Tedaviye D-penicillamine düşük dozda (300 mg/gün) 25 gün aradan sonra tekrar eklendi. Metilprednizolon 20 mg/gün (0,5 mg/kg/gün) dozunda 7 gün süreyle D-penicillamine ile birlikte kullanıldı ve kesildi. Hastanın genel durumu düzeldi, t. bilirubin 17,76 mg/dl, d. bilirubin 14,03 mg/dl, ALT 36 IU/L, AST 28 IU/L, PT 19, 9 sn, aPTT 33 sn, lökosit 3900/mm³, Htc %32, trombosit 34.000/mm³ olarak saptandı. Hasta 900 mg/gün D-penicillamine, 90 mg/gün çinko-C ve vit-B6 tedavisiyle hepatoloji polikliniğine bağlanarak taburcu edildi.

WILSON HASTALIĞI (HEPATOLENTİKÜLER DEJENERASYON)

Bakır metabolizmasının, otozomal resesif kalıtsal bir hastalığıdır. 1/30.000 sıklıkla ortaya çıkar. Bakır transportunda görevli bir ATPase olan ATP7B proteini kodlayan Wilson geni, 13. kromozom üzerinde bulunan iki allel gen tarafından kodlanmaktadır (1). Hastalıktan sorumlu olan Wilson geninde yaklaşık 100 mutasyon bildirilmiştir. Bazı mutasyonlar ciddi hastalık bazılan ise daha hafif hastalıkla birliktelik gösteriyor olabilir. Ancak bu konu henüz tartışmaya açıktır (2). Bu genlerdeki tek veya iki farklı mutasyon sonucunda ATP7B aktivitesi azalır ve sonuç olarak bakırın bilier atılımı bozulur ve hepatosit içinde birikir. Bakır diyetle alınması gereken esansiyel bir metaldir. İnce barsaktan absorbe edilir ve karaciğerden ihtiyaca göre bir kısmı sistemik sirkülasyona girerken kalan kısmı safra yoluyla feçese atılır. Sirkülasyona giren bakır serüloplazmin ile taşınırken, total serum bakırının % 10 u (10 µg/dl) nonserüloplazmin bakırdır (3) (Şekil 1). Fizyolojik bakır transport fonksiyonunun kaybı safra ile bakır atılmasında azalmaya, karaciğerde bakır depolanmasına ve bakırın serüloplazmine bağlanmasında azalmaya yol açar. Tedavisiz vakalarda biriken bakır, mitokondri gibi organellerin ve nükleik asit membranlarında oksidatif hasara neden olur, protein sentezi değişir ve sonuçta he-



Şekil 1. Bakır metabolizması

patosellüler hasar oluşur. Birikim karaciğer ile birlikte beyin, böbrek, göz ve diğer organlarda benzer mekanizmayla toksik etkiye yol açar. İlk olarak karaciğerde birikim ortaya çıkar. Erken dönemde karaciğere uptake artmıştır. Ancak depolar doldukça uptake azalır. Bakır bu evrede başka dokularda birikir. Klinik bulgular genellikle 3 - 26 yaş arasında ortaya çıkar. Wilson bir çocukluk hastalığı olmasına rağmen altıncı dekatta bile asemptomatik hastalar olabilir. Bir sistemik metabolik hastalık olduğundan, başlangıç bulguları karaciğer ile ilgili olmayabilir. Bununla beraber çoğu hastada çeşitli derecelerde karaciğer hastalığı vardır. Kronik karaciğer hastalığı bulguları nörolojik bulgulara kıyasla daha erken yaşta başlar. Karaciğer bulgularının en sık ortaya çıktığı yaşlar 8-18 yaş arasındadır (4).

Karaciğer hasarı orta derecede steatoz ve inflamasyondan siroz ve karaciğer yetmezliğine kadar değişir. Çoğu hastada karaciğer sirozu tarzında iken, bazılarında kronik aktif hepatit, az bir kısmında otoimmün hepatitten ayırt edilemeyen overlap bulguları olabilir. %5'inde fulminan karaciğer yetersizliği gelişir. Bunların 2/3'ü kadındır. Fulminan karaciğer yetersizliği ilk bulgu olabilir. Wilson hastalığında klinik formlar hepatik, nöropsikiyatrik veya mikst tipte olabilirken bunlar fulminan, subfulminan ve kronik seyirli olarak gelebilirler. Nörolojik ve psikiyatrik defektler tipik olarak karaciğer bulguları sonrasında otuzlu yaşlarda görülürse de bazen çocuklukta da görülebilir. Konuşma bozukluğu bazen ilk görülen bulgudur. Davranış değişiklikleri,

koordinasyon gerektiren aktiviteleri becerememe, tremor, dizartri, spastisite, migren, depresyon hatta psikoz görülebilir. Bakır tüm beyinde birikebilmekle beraber bazal ganglionlar özellikle etkilenen bölgelerdir. Ayrıca serebellar birikim de söz konusudur (5). Kayser-Fleischer halkası patognomonik bulgudur. Bakırın korneanın decement membranında birikimi ile oluşan bir göz bulgusudur. Gözle görülebilmekle beraber iyi bir oftalmolojik muayene gereklidir. Nöropsikiyatrik bulguları olan Wilson'lularda hemen hemen değişmez bulgudur ama hepatik prezantasyonlularda %50 oranında görülür. Primer bilier siroz ve primer sklerozan kolanjit gibi kronik kolestatik olgularda da nadiren görülür. Coombs negatif hemolitik anemi ortaya çıkabilir ve bu hepatik bakırın hızla salınımı ve eritrositlere toksik etki göstermesi ile ilgilidir. Hemolize bağlı safra pigmenti taşları da yaygın bir bulgudur. Birçok hastada osteoartrit, osteomalazi, poliartrit, kondrokalsinozis gibi kemik ve eklem anormallikleri görülebilir. Proksimal veya distal renal tubuler asidoz gelişen hastalarda aminoasidüri veya düşük serum ürik asit düzeyleri görülebilir. Wilson hastalığında kardiyak, endokrin ve cilt anormallikleri de ortaya çıkabilir. Hemakromatozise zıt olarak hepatosellüler kanser pek ortaya çıkmaz (3).

Laboratuvar bulgularının da transaminazlar 10 katı geçmez, hemoliz hemen hemen çoğu vakada vardır. Wilson'a bağlı akut hepatik yetmezlikte hemen her zaman nispeten düşük alkalen fosfataz değerleri vardır. Alkalen fosfataz/bilirubin oranı 2'den küçüktür. Masif karaciğer hasarına rağmen nispeten düşük transaminazlar olabilir. Bilirubin değerleri çok yüksektir. Coombs negatif hemolitik anemi ve hipotüriseminin varlığı hastalığın diğer kanıtlarını oluşturur. Serum bakır genellikle normal veya düşüktür. Hastalığın güvenilir bir belirleyicisi değildir. Fulminan Wilson ve hemolitik anemide artmış olabilir. Serum serüloplazmin düzeyi %95 olguda düşüktür; akut faz reaktanı, aktif karaciğer hasarında, gebelikte ve hormon replasmanında normal bulunabilir. İdrardaki bakır atılımı artmıştır, 100 mg/24 saat'ten fazladır. Artmış idrar bakır atılımı diğer etyolojilere bağlı akut karaciğer yetmezliğinde ve şelasyon ajanları alanlarda da olabilir. Hepatik bakır içeriği 250 mg/g kuru ağırlığı aşması en iyi biyokimyasal kanıttır. Uzun süren kolestatik sanlıklarda karaciğer bakır içeriği bu düzeye kadar artabilir. Karaciğer biyopsisi nonspesifiktir. Makro veya mikro veziküler yağlanma ilk bulgudur. Değişen derecelerde fibrozis ve inflamasyon

bulunabilir. 2. dekatta sıklıkla tanı sırasında siroz bulunur. Sadece nörolojik tutulumu olan, siroz bulguları görülmeyen hastalarda bile karaciğer histolojisi normal değildir. Rhodamin boyası ile bakır birikiminin gösterilmesi patognomonik olmakla beraber az sayıda hastada mevcuttur (4).

Serüloplazmin ferrokسيداز aktivitesi olan bir bakır proteindir. Demir metabolizmasında önemli bir rol oynar. Genetik bir bozukluk olan aserüloplazminemi hemokromatosis'teki gibi dokularda demir birikimine yol açabilir. Wilson'lu hastaların çoğunda hiposerüloplazminemi vardır ve bazılarında aşırı demir birikimi olabilir. Nadir olarak da Wilson ve hemokromatosis birlikteliği bildirilmiştir (6). Görüntüleme yöntemleri tanı için spesifik bulgular vermemekle birlikte beyinin MR ve CT incelemesinde anormallikler görülmesine rağmen bu bulgular klinikle korelasyon göstermemektedir. Karaciğerin MR ve CT incelemelerinin henüz tanıda yeri yoktur. Ancak bu konuda çalışmalar hala sürmektedir (3).

Etkin ve yaşam boyu tedavisi yapılmayan Wilson hastalığı kaçınılmaz şekilde fataldir (7). Tedaviye erken başlanırsa semptomlar kontrol altına alınabilir. Etkin tedavi, negatif bakır dengesinin kurulmasına yani daha fazla bakır depolanmasının önlenmesi ve depolanmış bakırın mobilize olup aşırı atılımının sağlanmasına bağlıdır (3) (tablo 1) D-penicillamine, Trientine, BAL (British Anti Lewisite) şelasyon yapıcı ajanlardır, idrarla bakır atılımını artırırlar. Çinko tuzları barsaktan bakır emilimini azaltırlar. Semptomatik vakalarda D-penicillamine ve Çinko tuzları önerilirken asemptomatik bireylerde yada hastalığı tedavi ile stabilize olanlarda düşük doz şelatör ajan veya Çinko tuzları önerilmektedir (7). Gebelikte de Çinko tuzları aynı dozda, şelasyon yapıcı ajanlar doz azaltılarak devam edilir (8). D-penicillamine 25-30 mg/kg/gün bölünmüş dozlarda yemeklerden bir saat önce verilir. İdame dozu 15 mg/kg/gün'dür. Düşük dozlarla başlanıp

tam doza 1-2 haftada çıkarılır. İlaça cevap yavaş ve aylar sonra görülür. Hastaların %10 kadandanda tedavinin ilk 1-2 ayında nörolojik semptomlarda kötüleşme görülür. Tetra thiomolybdate, D-penicillamine ile tedavi sırasında nörolojik bulgular daha da kötüleşen %10-50'lik hasta grubunda denenebilir. Trientine günde üç kez 250-500 mg dozunda verilir. İdame dozu günde üç kez 150 mg'dır. Düşük dozlarla başlanıp 1-2 haftada tam doza çıkarılır. Çinko tuzları günde üç kez 50 mg dozunda verilir. Hem D-penicillamine hem de Trientine ile hastanın remisyona girmesi 6 ayı bulur (9). D-penicillamine'nin toksik etkileri sıkça görülür. Döküntü, ateş, lenfadenopati, nötropeni veya trombositopeni genellikle tedavinin ilk iki haftasında gelişir. Böyle durumlarda D-penicillamine kesilip semptomlar düzelince prednizolon ile birlikte düşük dozda başlanıp birkaç haftada yavaş yavaş arttırılarak tam doza çıkarılır. Prednizolon ise daha sonra tedricen azaltılarak kesilir (10). Geç yan etkiler proteinüri, nefrotik sendrom, SLE, Goodpasture sendromu ve pemfigus'tur. Bu yan etkiler genellikle D-penicillamine'nin geçici olarak kesilmesi ile düzelir. Penicillamine'nin direkt yan etkilerine örnek vitamin B6 eksikliği iken, immunolojik olanlar immunkompleks nefriti, SLE, lökopeni, trombositopeni, pemfigus, optik nörit, myastenia gravis, Goodpasture sendromudur. Tedavi semptomların kaybolması ile bazen steroidler de eklenerek yeniden başlatılır. Tedaviye birkaç aydan fazla ara verilmemelidir. İlacın kesilmesi hemolizi ve karaciğer yetmezliğini presipite edebilir. Eğer D-penicillamine toksisitesi, ilacı kesmekle düzelmiyorsa Trientine denenebilir (11).

Erithema multiforme majör iki veya daha fazla mukozal yüzeyin (sıklıkla oral ve konjonktival yüzeyler) tutulduğu; sulfonamidler, NSAİ ilaçlar, D-penicillamine, fenitoin gibi ilaçların sebep olduğu ciddi bir toksisitedir (12). Nadir de olsa visseral lezyonlar bazı komplikasyonlara (pnömoni, myokardit, nefrit) neden olabilir. Trakeobronşial ve konjonkti-

Tablo 1. Wilson hastalığı tedavisi

Tedavi	Doz	Yorum
D-Penicillamine	25-30 mg/kg bölünmüş dozda, 15 mg/kg idame tedavi	Düşük doz ile başlanıp 1-2 hf içinde tam doza çıkarılır, yan etki için takip gerekir, gebelik ve cerrahi müdahale için doz azaltılmalı
Trientine	20 mg/kg bölünmüş dozda, 15 mg/kg idame tedavi	Düşük doz ile başlanıp 1-2 hf içinde tam doza çıkarılır; başlangıçta hipersensitivite nadir, uzun dönem kullanımında dönüşümlü sideroblastik anemi görülebilir, gebelik ve cerrahi müdahale için doz azaltılmalı
Çinko tuzları	150 mg/gün, 3 bölünmüş dozda	Asemptomatik hastalarda başlangıç veya idame tedavisi; başlangıç şelasyon tedavisine ek olarak

val mukozalardaki lezyonlar skar ile iyileşir. Ciltte aşırı soyulma ile seyreden erithema multiforme majorun yanık ünitesinde tedavisi daha uygundur. Büllöz cilt lezyonları oluşmadan önce buna yol açabilecek ilaçlar kesilmelidir. Steroid kullanımının etkinliğine dair güçlü kanıtlar olmasa da sıklıkla kullanılmaktadır. Ağır vakalarda steroid kullanılacaksa tedaviye erken başlanmalı (büllöz lezyonları oluşmadan önce), orta veya yüksek dozlarda (prednisone 100-250 mg) kullanılmalı ve dramatik yanıt alınmıyorsa günler içinde kesilmelidir. 1998 yılında Viard ve ark. yaptığı bir çalışmada 4 gün süreyle 0, 75g/kg/gün IVIG kullanımıyla şiddetli vakalarda dramatik yanıtlar elde edilmiştir (13). Erithema multiforme major tedavisinde topikal tedavinin yararlı olmadığı bilinmektedir. D-penicillamine tekrar başlanması için hastalarda desensitizasyon önerilir. Desensitizasyon için; semptomlar düzelince D-penicillamine, prednizolon ile

birlikte düşük dozda başlanıp yavaş yavaş arttırılarak birkaç haftada tam doza çıkarılır.

Karaciğer nakli, karaciğer hastalığı olanlarda önerilirken izole nörolojik tutulumu olanlarda önerilmemektedir. Akut karaciğer yetersizliği gelişen ikterli bir hastada protrombin zamanında giderek uzama, bilirubin seviyelerinde artış prognozun ciddiyetini gösterir. Bu vakalar karaciğer nakli yapılan merkezlere gönderilmelidir. Ağır hemodinamik bozukluklar, infeksiyonlar, sepsis ve uzun süreli beyin ödemi karaciğer nakli için kontrendikasyondur (14).

Wilson hastalığında prognoz tanı konduğu ve tedaviye başlandığı zaman hastalığın ne kadar erken bir evrede olması ile ilgilidir. Beyin ve karaciğer hasarı gelişmeden önce efektif tedavi yapılan hastalarda prognoz iyidir.

KAYNAKLAR

1. Riordan SM et al: The Wilson's disease gene and phenotypic diversity. J Hepatol 2001; 34: 165.
2. Thomas GR, Forbes JR, Roberts EA et al: The Wilson's disease gene: spectrum of mutations and their consequences. Nat Genet 1995; 9: 210-217
3. Schilsky ML: Copper Overload Disease; Wilson's disease. Current Diagnosis&Treatment Gastroenterology 2003; 622-627 Mc Graw Hill
4. Gow PJ et al: Diagnosis of Wilson's disease : An experience over three decades. Gut 2000; 46: 415.
5. Bozkaya H: Metabolik karaciğer Hastalıkları 2002; 583-591. Türk Gastroenteroloji Vakfı.
6. Friedman LS: Liver, Biliary tract& Pancreas: Wilson's Disease. Current Medical Diagnosis&Treatment 2003; 652-653 Mc Graw Hill
7. Brewer GC et al: Treatment of Wilson's disease with zinc. XV: Long term follow-up studies. J Lab Clin Med.1998; 132: 264
8. Sternlieb I: Wilson's disease and pregnancy. Hepatology 2000; 31: 531 Schilsky ML: Treatment of Wilson's disease: what are the relative roles of penicillamine, trientine and zinc supplementation? Curr Gastroenterol Rep 2001; 3: 54.
9. Schilsky ML: Treatment of Wilson's disease: what are the relative roles of penicillamine, Trientine and zinc supplementation? Curr Gastroenterol Rep 2001; 3: 54.
10. Garcia-Doval I et al: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? Arch dermatol 2000; 136: 323.
11. Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I: The use of trientine in preventing the effect of interrupting penicillamine therapy in wilson's disease. N Eng J Med 1987; 317: 209.
12. Berger TG: Skin, Hair& Nails: erythema multiforme Current Medical Diagnosis&Treatment 2003; 652-653 Mc Graw Hill
13. Viard I et al: Inhibition of epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. Science 1998; 282: 490.
14. Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I: Hepatic transplantation for wilson's disease: indication and outcome. Hepatology 1994; 19: 583.