

# Sitrat Toksisitesi ile Komplike Fulminan Wilson Hastalığı Olgusu

## A Case of Fulminant Wilson's Disease Complicated with Citrate Toxicity

Mey Talip Petmezci<sup>1</sup>, Hasan Serdar Kılıtrı<sup>1</sup>, Osman Yeşilbaş<sup>1</sup>, Elida Yüksel<sup>2</sup>, Seda Balkaya<sup>1</sup>, Zerrin Önal<sup>2</sup>, Esra Şevketoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Yazar Katkıları:** Fikir - H.S.K.; Tasarım - M.T.P.; Denetleme - M.T.P., H.S.K., O.Y., E.Y., S.B., Z.Ö., E.Ş.; Kaynaklar - M.T.P., H.S.K.; Malzemeler - M.T.P., H.S.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - M.T.P., H.S.K.; Analiz ve/veya Yorum - M.T.P., H.S.K.; Literatür Taraması - M.T.P.; Yazıyı Yazan - M.T.P.; Eleştirel İnceleme - H.S.K.

**Author Contributions:** Concept - H.S.K.; Design - M.T.P.; Supervision - M.T.P., H.S.K., O.Y., E.Y., S.B., Z.Ö., E.Ş.; Resources - M.T.P., H.S.K.; Materials - M.T.P., H.S.K.; Data Collection and/or Processing - M.T.P., H.S.K.; Analysis and/or Interpretation - M.T.P., H.S.K.; Literature Search - M.T.P.; Writing Manuscript - M.T.P.; Critical Review - H.S.K.

### Öz

Wilson hastalığı ağır akut karaciğer yetmezliği ile birlikte ortaya çıktığında fulminan Wilson hastalığı olarak adlandırılır ve hayatı tehdit eden bir durum olarak kabul edilir. Hızlı tanı olanaklarının yaygınlaşması ve karaciğer transplantasyonuna hazırlıkta terapötik plazma değişimi ve benzeri köprü tedavilerinin doğru kullanımıyla mortalitenin azaltılabileceği bildirilmektedir. Hemolitik anemi ve direkt hiperbilirubinemiyle başvuran ve Wilson hastalığı öntanısıyla kesin tanı konulana kadar terapötik plazma değişimi tedavisi uygulanan 14 yaşındaki kız hasta ağır hemorajik komplikasyonlarla kaybedilmiştir. Aynı zamanda transfüzyonlar ile hastada sitrat toksisitesi gelişmesi ve terapötik plazma değişimine rağmen çok hızlı ilerleyen klinik bulguları olması nedeniyle, köprü tedavilerinin başarısız olabileceğini ve sitrat toksisitesini vurgulamak amacıyla olgumuzu sunmayı uygun gördük.

**Anahtar sözcükler:** Wilson hastalığı, akut karaciğer yetmezliği, plazma değişimi, hemolitik anemi

**Geliş Tarihi:** 03.03.2016 **Kabul Tarihi:** 27.09.2016 **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 26.10.2016

### Abstract

When Wilson's disease is accompanied with severe acute liver failure, it is named as fulminant Wilson's disease, which is a life-threatening condition. With the widespread use of rapid diagnostic facilities and therapeutic plasma exchange in preparation of transplantation as well as the correct use of similar bridge treatments, mortality rate can be lowered. A 14-year-old female patient presented with hemolytic anemia. Based on the preliminary diagnosis, her indirect hyperbilirubinemia was treated with plasmapheresis until she was definitely diagnosed with Wilson's disease; she soon died due to severe hemorrhagic complications. We are presenting our case to highlight that bridge therapies may be unsuccessful because of rapidly developing clinical manifestations despite plasmapheresis; and as well to remind, transfusions may cause citrate toxicity as in this patient.

**Key words:** Wilson's disease, acute liver failure, plasma exchange, hemolytic anemia

**Received:** 03.03.2016 **Accepted:** 27.09.2016 **Available Online Date:** 26.10.2016

**Hasta Onamı:** Hasta kaybedildiği için aydınlatılmış onam alınmadı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Informed Consent:** We could not obtain informed consent because of patient's death.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

### Giriş

Wilson hastalığı (WH) karaciğer, beyin ve diğer organlarda bakır birikimiyle seyreden otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Klinik tablo değişken olmakla birlikte karaciğer hastalığı ve siroz, nöropsikiyatrik bozukluklar, korneada Kayser-Fleischer halkası ve sıklıkla akut karaciğer yetmezliği (AKY) ile ilişkili akut hemolitik anemi WH'nin önemli özellikleridir (1). Akut karaciğer yetmezliği gelişen olgular fulminan Wilson hastalığı (FWH) olarak adlandırılır ve mortalitesi yüksektir. Plazma değişimi ve şelasyon tedavileri geçici düzelleme sağlayabilse de küratif tedavi karaciğer transplantasyonudur (KT) (2). Sitrat, kan ürünlerinde antikoagülasyon için koruyucu olarak kullanılmaktadır. Karaciğer yetmezliğinde sitrat metabolizma bozukluğu nedeniyle toksisite gelişebileceği bilinmektedir. Bu makalede çocuk yoğun bakım ünitemizde (ÇYBÜ) AKY ile takip ettiğimiz FWH olan 14 yaşındaki kız hastayı terapötik plazma değişimi (TPD) tedavisine rağmen fatal seyretmesi ve gelişen sitrat toksisitesi (ST) nedeniyle sunuyoruz.

### Olgu Sunumu

On dört yaşındaki kız hastanın 20 gündür aralıklı olan karın ağrısı, üç gün süren kusma ve bir gün önce başlayan vücutta sararma ve idrar renginde koyulaşma şikayetleriyle çocuk acil polikliniğine başvurduğu öğrenildi. Hastanın ilk değerlendirmesinde bilinci açık, genel durumu düşkün, vital bulguları yaşına göre normal sınırlardaydı [vücut ısısı aksiller 37°C, kalp tepe atımı (KTA): 80/dk, tansiyon (TA): 115/70 mmHg, SpO<sub>2</sub>: %98]. Laboratuvar tetkiklerinde anemi (Hb: 8,7 g/dL), karaciğer enzimleri yüksekliği [aspartat aminotransferaz (AST )] 124 U/L, alanin aminotransferaz (ALT) 35 IU/L, gama glutamil transferaz (GGT) 313 U/L, bilirubin yüksekliği (total/direk bilirubin 16,4/12,5 mg/dL ) laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği (444 U/L) ve protrombin zamanında (PT: 20 sn) ve uluslararası düzeltme oranında uzama (INR 1,67), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT 35 sn) normal saptanması üzerine ileri tetkik amacıyla çocuk servisine yatırıldı. Yatışını takip eden 24 saat içinde genel durum düşkünlüğü artan ve soluk gözlenen

Bu çalışma Marmara Üniversitesi 3. Pediatri Kongresinde poster olarak sunulmuştur, 18-20 Şubat 2016, İstanbul, Türkiye.

This study was presented at the Marmara University's 3. Congress of Pediatric, 18-20 February 2016, İstanbul, Turkey.

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Dr. Mey Talip Petmezci, e.posta: meytalip@gmail.com

DOI: 10.5152/dcybyd.2016.1138

©Telif Hakkı 2016 Türk Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Derneği - Makale metnine www.dcyogunbakim.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2016 by Turkish Society of Medical and Surgical Intensive Care Medicine - Available online at www.dcyogunbakim.org

hastanın alınan kontrol tetkiklerinde; derin anemi (Hb: 5,8 g/dL), bilirubinde ciddi artış (total/direk bilirubin 34/25 mg/dL) ve taze donmuş plazma (TDP) ve K vitamini uygulamasına rağmen PT ve INR uzunluğu devam etmesi üzerine (22,4 sn INR:1,84) hasta AKY ve hemolitik anemi ön tanılarıyla ÇYBÜ'ye alındı. Genel durumu kötü olan hasta soluk ve ikerik görünümdeydi, bilinci açık Glasgow koma skoru (GKS) 13 olarak değerlendirildi. Periferik kan yayması değerlendirilmesinde blastik hücre gözlenmezken damar dışı hemolizle uyumlu bulgular gözlemlendi. Batın ultrasonografisinde karaciğer boyutu ve konturları doğal, ekojenitesi heterojen yapıda gözlenirken intra ve ekstrahepatik safra yollarında anormallik gözlenmedi. Karaciğer-pankreas-aort etrafında çapı iki cm'yi bulan çok sayıda lenfadenopatiyle birlikte safra kesesi etrafında minimal sıvı mevcuttu. Yüksek bilirubin düzeyi, uzamış PT ve düşük alkalin fosfataz düzeyleriyle birlikte Coombs negatif hemolitik anemi nedeniyle WH'dan şüphelenilerek 24 saatlik idrarda bakır düzeyi gönderildi. Hastanın göz muayenesinde Kayser-Fleischer halkası görülmedi. Taze donmuş plazma infüzyonlarına ve K vitamini uygulamalarına rağmen PT (24 sn) ve INR (2,1) uzunluğunun devam etmesi ve hızlı ilerleyen klinik gidiş dikkate alınarak hastaya TDP ile TPD yapılmasına karar verildi. Terapötik plazma değişimi için gerekli tek hacimlik plazma miktarı (2000 cc) 0,065 x kilo x (1-hematokrit) formülüyle hesaplandı. İlk gün 1,5 hacimle diğer günlerde ise tek hacimle TPD işlemi uygulandı. İşlemden önce antikoagülasyon kullanılmadı ve işlem 4 saatte bitecek şekilde gerçekleştirildi (Prismaflex®, TPE 2000 filtresi, Gambro Lundia AB, Sweden). Tedavi edici plazma değişimi uygulanan hastanın klinik bulguları ve laboratuvar sonuçlarında anlamlı bir düzelme izlenmezken hastanın yatışında normal ( $173 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) olan trombosit sayısında günler içinde düştü. Yatışının üçüncü gününde solunum sıkıntısıyla birlikte batında hassasiyet ve defans gelişen hastanın akciğer grafisinde sinüslerin kapalı görülmesi üzerine hastaya toraks ve batın bilgisayarlı tomografisi incelemesi yapıldı. Plevral ve peritoneal boşlukta yaygın serbest sıvı tespit edilen hastada trombositopeni ( $37 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) olması, PT ve INR değerlerinin (25 sn/2) TPD'ye rağmen normalize edilememiş olması nedeniyle kanamadan şüphelenildi. Tanısal torasentez ve parasentez yapılan hastadan defibrine kan aspire edildi. Genel durumu kötüleşen, solunum sıkıntısı artan hasta entübe edilerek mekanik ventilatörde takip edildi.

Batın distansiyonu belirgin şekilde artan ve Hb düzeyi 5,6 g/dL düşen hasta TDP (9 ünite) ile TPD ve eritrosit süspansiyonu (6 ünite) desteğiyle Hb düzeyi 7 gr/dL'nin üzeri hedef alınarak transfüze edildi.

Transfüzyonlar sonrasında artmış anyon açıklığı derin metabolik asidozu (pH: 6,96  $\text{HCO}_3^-$ : 5,4 meq/L), laktat yüksekliği 16 mmol/L, iyonize kalsiyum düşüklüğü (0,6 mmol/L) ve total kalsiyum yüksekliği (10,9 mg/dL) saptanan hastada sık eritrosit ve TDP ile TPD'ye bağlı ST ve laktik asidoz düşünüldü ve bu nedenle TPD tedavisi dördüncü günden itibaren tekrarlanmadı. Taze donmuş plazma infüzyonlarına standart dozlarda devam edildi.

Derin metabolik asidoz ve ST ile birlikte renal fonksiyonlarda da bozulma (idrara çıkış  $<0,5 \text{ mL/kg/st}$ ) gözlenen ve hipotansiyon (TA: 76/34 mmHg, KTA: 100/dk) nedeniyle inotrop desteği (adrenalin 1 mcg/kg/dk, noradrenalin 0,5 mcg/kg/dk, dopamin 10 mcg/kg/dk) alan hastaya sürekli venö-venöz hemodiyaliltrasyon (SVVHDF) başlandı. Yatışının beşinci gününde metabolik asidozunda (pH: 7,12  $\text{HCO}_3^-$ : 10) düzelme ve ST bulgularında gerileme (iyonize kalsiyum: 1,0 mmol/L, total kalsiyum: 9,8 mg/dL) gözlenmesine rağmen hasta kardiyak arrest sonrasında kaybedildi. Hastanın kaybedilmesinden sonra sonuçlanan tetkiklerinde antinükleer antikor (ANA) pozitif, seruloplazmin: 9,11 mg/dL (20,9-46,2 mg/dL), haptogloblin:  $<7,44 \text{ mg/dL}$  (30-200 mg/dL), serum bakır: 126 ug/dL (normal: 70-150 ug/dL) ve 24 saatlik idrar bakır: 2387 ug (normal: 0-40) olarak saptandı. Hepatit serolojisine yönelik diğer tetkikleri negatif sonuçlandı. Hasta WH olarak kabul edildi ve aile üyeleri genetik ve gastroenteroloji polikliniklerine yönlendirildi. Olgu sunumumuz retrospektif yazıldığından ve hasta kaybedildiğinden hasta onamı alınmadı.

## Tartışma

Wilson hastalığı, bakırın biliyer atılım yolundaki enzim bozukluğu nedeniyle organlarda bakır birikimine ve toksisitesine yol açan nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. Fulminan karaciğer yetmezliği olgularının sadece %5'inde gelişmektedir (3). Wilson hastalığına bağlı fulminan karaciğer yetmezliğine hızlı klinik kötüleşmeyle birlikte akut böbrek yetmezliği ve ağır hemolitik aneminin eşlik edebildiği literatürde yer almaktadır (4). Hastamız AKY ve hemolitik anemi ile başvurmuş olmasına rağmen böbrek yetmezliği de sonradan klinik tabloya eklendi.

Akut karaciğer yetmezliğinde WH şüpheleniliyor ise kötü prognoz nedeniyle tanının hızlı kesinleştirilmesi gereklidir. Kayser-Fleischer halkasıyla birlikte serum seruloplazmin ( $<0,1 \text{ g/L}$ ) düşüklüğünün olması tanı için yeterli kabul edilmektedir. Wilson hastalığının karaciğer tutulumuyla ortaya çıktığı durumlarda Kayser-Fleischer halkası görülmeyebilir ve bu durumda düşük seruloplazmin düzeyinin tanı için anlamlı olmadığı bilinmektedir keza otoimmün hepatit, şiddetli karaciğer yetmezlikleri, çölyak hastalığı ve kalıtsal aseruloplazminemi gibi durumlarda da seruloplazmin düzeyi düşük olarak saptanabilmektedir (5). Hastamızda WH açısından gönderilen tetkikler hasta kaybedildikten sonra sonuçlandı, göz muayenesinde ise Kayser-Fleischer halkası görülmedi. Bununla birlikte hepatit ön tanısıyla izlenen olguda hemolitik anemi ve AKY'nin hızlı gelişmesi, düşük ALP/total bilirubin oranı ve yüksek AST/ALT oranı ön planda WH düşünmemize sebep oldu. Karaciğer biyopsisi düzeltilemeyen koagülasyon bozukluğu ve trombositopeni nedeniyle yapılamadı.

Plazma değişimi; otoantikolar, immünglobulinler, immün kompleksler gibi büyük molekül ağırlıklı maddeleri plazmadan temizler, bu sırada kanın ekstravasküler akışkanlığını sağlamak için heparin ya da sitrat ile antikoagülasyon kullanılması gereklidir. Allerjik reaksiyonlar, hipotansiyon, elektrolit anormallikleri, kateter girişimine bağlı komplikasyonlar sık görülmesine rağmen çalışmalarda ST oranları oldukça düşüktür (6).

Sitrat solüsyonları kan bankası ürünlerinde antikoagülasyon amacıyla kullanılmaktadır. En sık kullanılan formülasyon Asid-Sitrat-Dekstro A (ACD-A) dur. Ticari solüsyonların sitrat içerikleri değişken olmakla birlikte ACD-A %3 oranında sitrat içerir (sitrat 112 mmol/L veya 21,3 mg/mL). Kan ürünlerine bakıldığında TDP'nin eritrosit süspansiyonuna göre sitrat içeriği iki-üç kat daha fazladır (7). Taze donmuş plazmanın sitrat içeriği yaklaşık 20 mmol/L dir (8).

Sitrata bağlı en sık görülen yan etki hipokalsemidir. İyonize kalsiyum düşüklüğü nörolojik semptomlara, miyokardiyal fonksiyon bozukluğu ile hipotansiyon, aritmi gibi hayatı tehdit eden durumlara yol açabilir. Aferez işlemine replasman sıvısı olarak plazma kullanılmasına ve tekrarlayan günlerde devam edilmesine bağlı ST riski artmaktadır (7).

Hepatik yetmezlikteki hastalarda ise sitrat metabolizmasının yetersiz olabileceği bilinmekle birlikte ağır hepatik yetmezlikteki olgular dışında sitrat toksisitesi sık bildirilmemektedir (9). Karaciğer yetmezliği olgularında TPD işlemine kullanılan sitrat içeren plazmalarla bile ST gelişebileceği bilinmektedir bununla birlikte olgumuzda TPD sonrası kontrollerde artmış anyon açıklığı metabolik asidoz gözlenmemiştir. Hastaya yatışının üçüncü gününde anemisine yönelik yapılan eritrosit ve TDP transfüzyonları sonrası gelişen artmış anyon açıklığı ağır metabolik asidoz, iyonize kalsiyum düşüklüğü ve total kalsiyum yüksekliği ST'yi net bir şekilde ortaya koymaktadır. Enfeksiyon belirtilerinin negatif olmasına rağmen gelişen hipotansiyon ve laktat yüksekliği ise bize miyokardiyal etkilenmeyi düşündürdü. Olgumuzda yatışının üçüncü günündeki kötüleşmeyi takiben yaptığımız standart TDP ve eritrosit transfüzyonları sonrasında total kalsiyum 10,6 mg/dL (2,6 mmol/L) iyonize kalsiyum ise 0,56 mmol/L olarak tespit edildi. Yüksek total/iyonize kalsiyum oranı ve artmış anyon açıklığı (85 mmol/L) metabolik asidozu olan hastamızda SVVHDF tercih edildi ve tedavi sonrası 24 saat içinde asidozda

(Ph 6,8 den 7,25'e) ve anyon açığında (24,4 mmol/L) düzelme gözlemlendi. Plazma sitrat konsantrasyonu; infüzyon hızına, sitrat metabolizmasına, üriner atılımına bağlıdır. Renal yetmezliği olan hastalarda antikoagülasyon olarak sitrat kullanılsa bile TDP'nin hızlı infüzyonuna bağlı ST gelişebileceğine dair literatür bulunmaktadır (10). Hastamızda da sitrat antikoagülasyonu kullanılmamasına rağmen ST gelişmesini çoklu kan ürünlerinin hızlı transfüzyonu, TPD'ye ve altta yatan karaciğer yetmezliğine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Karaciğer transplantasyonu FWH'nin nihai tedavisi olmakla birlikte uygun donör bulunması zaman almaktadır. Şelasyon, TPD ve hemodiyaliz tedavileri ile amaç bozulmuş karaciğer fonksiyonlarının idamesiyle birlikte artmış serum bakırının hızlıca düşürülmesidir. Böylece serbest bakırın eritrositlere olan direkt toksisitesi önlenerek hemoliz azaltılır, koagülasyon bozukluğu düzeltilir ve KT'ye hazırlık için zaman kazanılır (4). Ülkemizde WH için tanısal laboratuvar testlerinin birçok merkezde rutin olmaması nedeniyle hastaneler arası tetkik sevkleri yapılmakta olup bu durum klinik ve laboratuvar iletişimini bozarak tetkik hastalarıyla kritik hastaların aynı öncelikte çalışılmasına ve tanıda gecikmelere neden olabilmektedir. Hastamızın 24 saatlik idrar bakırı ve seruloplazmin düzeyleri dış merkezde çalışılmış ve laboratuvar ile hastanın aciliyeti konusunda iletişime geçilmesine rağmen sonuçların alınması ancak hasta kaybedildikten sonra mümkün olabilmektedir. Bu nedenlerle FWH şüphelenilen olgularda testlerin erken sonuçlanmasına yönelik çalışmalar yapılması gereklidir.

Bir hastada WH tanısı konulduğunda aile bireylerinin de değerlendirilmesi zorunludur (11). Böylece asemptomatik hastalarda erken tanı sayesinde tedavi başlanabilir. Hastamızın aile taramasında 16 yaşındaki abisinde de WH tanısı kesinleştirildi ve şelasyon tedavisi başlandı.

## Sonuç

Nedenine bakılmaksızın AKY nedeniyle TPD yapılan olgularda sitrat yükü yakın takip edilmeli ve gereğinde renal replasman tedavileri gecik-

meden başlanmalıdır. Wilson hastalığı şüphesi olan olgularda kliniğin çok hızlı ilerleyebileceği göz önünde bulundurularak tanıda geç kalınmaması için laboratuvar tetkiklerinin erken ve hızlı bir şekilde organize edilmesi ve KT için hazırlıkların erken dönemde başlatılması gerektiği kanaatindeyiz.

## Kaynaklar

1. Ferenci P, Czlonkowska A, Merle U, et al. Late onset Wilson disease. *Gastroenterology* 2007;132:1294-8. [\[CrossRef\]](#)
2. Asfaha S, Almansori M, Quarni U, et al. Plasmapheresis for hemolytic crisis and impending acute liver failure in Wilson Disease. *J Clin Apher* 2007;22:295-8. [\[CrossRef\]](#)
3. Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease. *Lancet* 2007;369:397-408. [\[CrossRef\]](#)
4. Jhang JS, Schilsky ML, Lefkowitz JH, et al. Therapeutic plasmapheresis as a bridge to liver transplantation in fulminant Wilson disease. *J Clin Apher* 2007;22:10-4. [\[CrossRef\]](#)
5. Cauza E, Maier-Dobersberger T, Polli C, et al. Screening for Wilson's diseases in patients with liver diseases by serum ceruloplasmin. *J Hepatol* 1997;27:358-62. [\[CrossRef\]](#)
6. Basic-Jukic N, KesP, Glavas-Boras S, et al. Complications of therapeutic plasma exchange: Experience with 4857 treatments. *Ther Apher Dial* 2005;9:391-5. [\[CrossRef\]](#)
7. Lee G, Arepally GM. Anticoagulation techniques in apheresis: from heparin to citrate and beyond. *J Clin Apher* 2012;27:117-25. [\[CrossRef\]](#)
8. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004;126:11-28. [\[CrossRef\]](#)
9. Apsner R, Schwarzenhofer M, Derfler K, et al. Impairment of citrate metabolism in acute hepatic failure. *Wien Klin Wochenschr* 1997;109:123-7.
10. Van der Meulen J, Janssen MF, Oe PL. Cardiac arrest during rapid plasma exchange for haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1841.
11. Ferenci P. Diagnosis and current therapy of Wilson's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:157-65. [\[CrossRef\]](#)