

## Wilson hastalığı bulunan bir hastada D-penisilamin tedavisi sonucu ortaya çıkan jeneralize miyastenia gravis

Generalized myasthenia gravis following use of D-penicillamine in a patient with Wilson's disease

Yiğiter R Elçi M A Akçalı A Altunışık E Demir F Neyal M

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

### Özet

Wilson hastalığı (WH) ileri çocukluk veya genç erişkin döneminde, hepatik, nörolojik, psikiyatrik bulgular veya bunların kombinasyonu şeklinde ortaya çıkan, dokularda bakır birikimine yol açan, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. İdrarda bakır atılımını artıran bir şelatör ajan olan D-penisilamin, WH'ında diğer ilaçlarla beraber yaygın olarak kullanılmaktadır. Miyastenia gravis (MG), kas güçsüzlüğü ve yorgunluk ile giden otoimmün kökenli bir nöromuskuler kavşak hastalığıdır. D-penisilamin gibi bazı ilaçların nöromuskuler kavşağı etkileyerek hastaların kliniğini kötüleştirdiği bilinmektedir. 18 yaşında kadın hasta WH nedeniyle D-penisilamin başlanmış. Hastada üç aydan beri gelişen jeneralize güçsüzlük nedeniyle başvurduğu polikliniğimizde yapılan muayene ve laboratuvar bulgularıyla ilaç kullanımının açığa çıkardığı MG tanısı konuldu. Kronik hastalıklarda kullanılan bazı ilaçların, başka bir klinik durumu ortaya çıkarabileceği ve eğer beklenmeyen bir klinik seyir ortaya çıkarsa kullanılan ilaçları tekrar gözden geçirmeyi vurgulamak amacıyla vakayı sunmaya değer bulduk.

**Anahtar Sözcükler:** Wilson hastalığı, miyastenia gravis, D-penisilamin.

### Summary

Wilson's disease is an autosomal recessive disease seen in later childhood or young adulthood which is caused by an accumulation of copper in tissues which leads to hepatic, neurological, psychiatric symptoms or a combination of these. A copper chelator agent called D-penicillamine, which is being widely used with other drugs for Wilson's disease, increases copper excretion in urine. Myasthenia gravis is an autoimmune disorder of the neuromuscular junction causing muscle weakness and fatigue. It is known that some drugs such as D-penicillamine can effect the neuromuscular junction and worsen the clinical results of patients. D-penicillamine was given to an 18-year-old female patient with Wilson's disease. The patient was admitted to our clinic with complaints of generalized weakness for three months and after the physical examination and laboratory findings we diagnosed her as having myasthenia gravis secondary to drugs. We have found it significant to present the case that some medicines used in clinical diseases may cause another clinical case. And if an unexpected clinical process develops, the medicines in use may need to be reconsidered.

**Key Words:** Wilson's disease, myasthenia gravis, D-penicillamine.

### Giriş

Wilson hastalığı (WH) ileri çocukluk veya genç erişkin döneminde değişik derecelerde hepatik, nörolojik, psikiyatrik bulgular veya bunların kombinasyonu şeklinde ortaya çıkan, dokularda bakır birikimine yol açan, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (1-3).

WH'da hepatik bakır transport proteinini kodlayan ve bakır metabolizmasında önemli rolü olan 13. kromozom üzerindeki (13q14.3-q21.1) ATP7B geni etkilenmiştir. Bu genin etkilenmesi sonucu ile hepatositlerde bakırın transmembran transportunda anormallik olur ve safraya bakır atılımı azalmış olur (2). Normalde diyetle alınan bakırın fazlası bir plazma feroksidazı olan seruloplazmine bağlanarak safrayla atılırken WH'nda ATP7B mutasyonuna sekonder bakırı bağlayan P tipi ATPaz enzimi yeterli çalışmaz ve bakırın safraya atılımı azalır (2-3). Bakırın karaciğerde birikmeye başlaması sonrasında hepatoselüler hasar gelişir (1-3). Atılmayan bakır

Yazışma Adresi: Mehmet Ali ELÇİ

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı,  
Gaziantep, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 24.04.2013 Kabul Tarihi: 05.06.2013

daha sonra dolaşıma geçer ve özellikle beyin, böbrekler ve korneada birikerek klinik bulguları oluşturur: Tremor, dizartri, psikiyatrik bozukluklar gibi nörolojik semptomların yanı sıra akut karaciğer yetmezliği, kronik hepatit ya da karaciğer sirozu gelişir. (1-3) İdrarda bakır atılımını artıran bir şelatör ajan olan D-penisilamin, WH'ında diğer ilaçlarla beraber yaygın olarak kullanılmakla beraber karaciğerde fibrosisi engelleyerek skar dokusu oluşumunu önler (1).

Miyastenia gravis (MG) kas güçsüzlüğü ve yorgunluk ile giden otoimmün kökenli bir nöromuskuler kavşak hastalığı olup vakaların büyük kısmında postsinaptik kas membranında bulunan nikotinik asetilkolin reseptörlerine karşı otoantikolar bulunur. D-penisilamin gibi bazı ilaçların nöromuskuler kavşağı etkileyerek hastaların kliniğini kötüleştirdiği bilinmektedir (2,4).

18 yaşındaki kadın hastamında WH nedeniyle 4 yıldır D-penisilamin kullanmış ve üç aydan beri gelişen jeneralize güçsüzlük nedeniyle başvurduğu polikliniğimizde yapılan muayene ve laboratuvar bulgularıyla ilaç kullanımının açığa çıkardığı bir MG vakasıdır.

### **Olgu Sunumu**

Dört yıl önce progressif konuşma bozukluğu ve ellerde koreiform tarzda hiperkinetik hareket bozukluğu nedeni ile pediatrik nöroloji polikliniğine başvuran 18 yaşındaki kadın hastanın dört yıl önce çekilen kranial MRG'inde bilateral bazal ganglionlarda ve talamus anterolateral kısımlarında T2 A ve FLAIR sekanslarda hiperintensite saptanmış. Hastanın özgeçmişinde başka bir hastalığının bulunmamasına rağmen soygeçmişinde, anne ve babasının birinci derece akraba olması ve amca çocuklarında WH öyküsünün olması nedeni ile bu ön tanı yönünden tetkik edilmiş. Hastaya çekilen batin USG de karaciğer normal büyüklük ve lokalizasyonda saptanmış ancak parankim ekosu kaba granüler görünümde izlenmiş. Ayrıca dalak oblik boyutu 175 mm bulunarak splenomegali tespit edilmiş. Kan AST düzeyi 81 U/l (8-38), ALT düzeyi 67 U/l (8-41), hemogram normal saptanmış. Kayser Fleisher halkası açısından istenen göz konsültasyonu sonucunda Kayser Fleischer halkası pozitif saptanmış. Kan seruloplazmin düzeyi 0,0843 g/l (0,2-0,6 g/l), serum bakır düzeyi 42 ug/Dl (80.00-160.00 ug/dL), 24 saatlik idrarda bakır düzeyi 983 ug/gün (3.00-35.00 ug/gün) bulunmuş. Hastaya WH tanısı konarak 25-30 mg/kg/gün olacak şekilde 1500 mg/gün dozunda D-penisilamin başlanmış ve son 3 yıl boyunca da 1200 mg/gün dozunda devam edilmiş. Hareket bozukluğu sebebiyle başlanan karbamazepin tedavisi sonucunda şikayetlerinde belirgin olarak düzelme izlenmiş. 4 yılın sonunda son 3 ayda günün özellikle akşam saatlerine doğru olan artan güçsüzlük, yataktan yardım olmaksızın kalkamama, çift görme, yemeğinin sonuna doğru yutma disfonksiyonunun belirginleşmesi sebebi ile hasta

tarafımıza yönlendirilmiş. Hastanın tarafımızca yapılan nörolojik muayenesinde bilateral orbikularis okuli kaslarında belirgin güçsüzlük, ekstremite motor muayenesinde üst ekstremite proksimallerinde belirgin 3/5 oranında, alt ekstremite 4/5 oranında motor güçsüzlük saptandı. Bunun dışında diğer nörolojik muayene bulguları normal sınırlardaydı. Hemogram ve biyokimya sonucu normal sınırlarda saptandı. WH öyküsü olması sebebi ile kranial MRG istendi. Önceki MRG ile karşılaştırıldığında belirgin farklılık izlenmedi. Sinir kas kavşak hastalığı yönünden 1 mg (i.m) dozunda neostigmin testi yapıldı. Hastanın üst ve alt ekstremite lerinde saptanan güçsüzlüğü, neostigmin 45 dk sonra yapılan kontrol muayenesinde belirgin düzelme gösterdi. Ardından çekilen repetitif EMG'de tüm kaslarda dekrement cevap izlendi ve postsinaptik kavşak hastalığı yönünden anlamlı bulundu. Asetilkolin reseptör antikoru (AcRA) 1480.00 nmol/L (<0,2 nmol/l) düzeyinde bulundu. Toraks BT de ön mediastende 2x2 cm boyutunda timus dokusu ile uyumlu hipodens yumuşak doku dansiteli görünüm izlendi. Hastaya piridostigmin Br 60 mg tb 4x1 ve ardından 48 mg/gün metilprednizolon tablet başlanan hastanın takiplerde kliniği belirgin düzeldi. Toraks BT de izlenen timus görüntüsü nedeniyle göğüs cerrahisi konsültasyonu sonrasında hasta timektomi planına alındı.

### **Tartışma**

MG, gün içerisinde dalgalanma gösteren tutulan kasa göre jeneralize güçsüzlük, pitozis, yutma disfonksiyonu gibi semptomlarla seyreden, patogenezinde postsinaptik asetilkolin reseptörlerine karşı oluşan otoantikoların, reseptörleri bloke etmesi nedeniyle jeneralize veya fokal olarak güçsüzlük meydana getiren otoimmün kökenli bir hastalıktır. Hastalık kas sinir kavşağında olduğu için nöromusküler geçişi bozan birçok ilaç güçsüzlüğü arttırmaktadır. Bunun yanında ise bazı ilaçlar kas sinir kavşak geçişini bozmasının yanında bazı otoimmün mekanizmaları tetikleyerek MG benzeri tablo oluşturabilmektedir. İmmün mekanizma üzerinden MG'yi tetiklediği bildirilen ilaçlar D-penisilamin, INF alfa, kaptopril ve thiopronin, statindir (5,7). D-penisilamin romatoid artrit, WH ve sistinüri tedavisinde kullanılmaktadır (7). Bu hastalıklardaki D-penisilaminin etki mekanizmaları muhtemelen immunoglobulin ve immün kompleksler üzerine olan etkileridir (7). Nitekim D-penisilamin kullanan hastaların deri ve diğer dokularında immün kompleks birikimi olduğu gösterilmiştir (8). D-penisilamin ile uzun süreli tedaviden sonra MG'den klinik olarak ayırt edilemeyecek bir sendrom gelişebilir (8). Bu sendrom genellikle ilacın kesilmesinden itibaren bir yıl içinde iyileşir. D-penisilaminin oluşturduğu MG genellikle hafif olup özellikle oküler kaslara sınırlıdır (4). Ancak bizim

olgumuz jeneralize güçsüzlük şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. D-penisilamininin bu miyastenik sendrom oluşturuca etkisinin immun sistem bozukluğu oluşturuca yaptığı düşünölmektedir (4). Bu hastaların serumunda, MG'tekine benzer şekilde, ilacın immunoregölatuar mekanizmalar üzerine etki ettiğini veya asetilkolin reseptörüne karşı antijenik özellikleri arttırdığını düşündüren AcRA gelişir (9). Nitekim olgumuzda da AcRA yüksek düzeyde saptandı. Literatür incelendiğinde D-penisillamin ile indüklenen, farklı klinik ve laboratuar bulguları ile kendini gösteren MG olgu sunumları bulunmaktadır (10-12). Örneđin Katz ve ark.'nın (11) olgusunda penisillamin kullanımı sonrası oküler MG gelişmiştir ve bu olguda AcRA negatif bulunmuştur. Bucknall ve ark. (12), romatoid artrit nedeniyle D-penisilamin kullanımı sonrası MG semptomları gelişen 4 hastalık bir olgu serisi sunmuştur. Bu hastaların hepsi ilaç kesimini takiben klinik semptomları ya tamamen geçmiş yada antikolinesteraz ihtiyacı azalmıştır. Olgumuzda ilaç kesimini takiben semptomları kaybolmadı. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada da skleroderma nedeniyle D-penisilamin tedavisi alan bir

hastada hem anti-AChR and anti-MuSK antikör pozitifliği saptanmıştır (13).

Tanı, istirahat ve edrophoniumun gücü artırması, kolinesteraz inhibitörlerine yanıt, karakteristik EMG bulguları ve serum AChR antikörlerine dayanarak konur. Çođunlukla güçsüzlük kolinesteraz inhibitörleri ile hafifler. Miyastenik belirtiler bundan sonra da devam ederse hasta edinsel MG gibi tedavi edilmelidir (4). D-penisilaminin indüklediği bu durum asetilkolin reseptör antikörlerinin (AcRA) pozitif olması sebebi ile sadece kas sinir kavşağı geçişini bozmasına sekonder miyastenik kötüleşmeden ziyade otoimmun bir süreci tetikleme muhtemel görünmektedir. Ancak daha öncesine ait subklinik-latent bir miyastenik sendromu uzun süreli D-penisilamin kullanımının, klinik olarak aşikar hale getirebilme ihtimali de göz önünde bulundurulması gereken bir olasılıktır.

Kronik hastalıklarda kullanılan bazı ilaçların, başka bir klinik durumu ortaya çıkarabileceği ve eğer beklenmeyen bir klinik seyir ortaya çıkarsa kullanılan ilaçları tekrar gözden geçirmeyi unutmamak gerekir.

#### Kaynaklar

1. Kazemi K, Geramizadeh B, Nikeghbalian S, et al. Effect of d-penicillamine on liver fibrosis and Inflammation in wilson disease. *Exp Clin Transplant* 2008;4(6):261-3.
2. Özer F. Wilson hastalığı. In: Emre M (ed). *Nöroloji temel kitabı*, 1. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2013:883-6.
3. Menkes JH. Disorders of Metal Metabolism. In: Rowland LP, Pedley TA (eds). *Merritt's Neurology*, 12th ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 2010:655-60.
4. Meriggioli MN, Sanders DB. Disorders of neuromuscular transmission. In: Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC(ed). *Bradley's neurology in clinical practice*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2012:2046-65.
5. Penn AS, Low BW, Jaffe IA, Luo L, Jacques JJ. Drug-induced autoimmune myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841(13):433-49.
6. Argov Z, Mastaglia FL. Drug therapy: Disorders of neuromuscular transmission caused by drugs. *N Engl J Med* 1979;301(8):409-10.
7. Klaassen CD. Heavy metals and heavy-metal antagonists. In: Bruton LL, Lazo JS, Parker KL (eds). *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. Türkçe çeviri: Kalkan Ş, Soner BC. *Ağır metallere ve ağır metal antagonistleri*. İçinde: Süzer Ö (çev.ed). *Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temeli*. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 2009:1770-1.
8. Kirby JD, Dieppe PA, Huskisson EC, Smith B. D-penicillamine and immune complex deposition. *Ann Rheum Dis* 1979;38(4):344-6.
9. Bucknall RC. Myasthenia associated with d-penicillamine therapy in rheumatoid arthritis. *Proc R Soc Med* 1977;70(Suppl 3):114-7.
10. Torres CF, Griggs RC, Baum J, Penn AS. Penicillamine-induced myasthenia gravis in progressive systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 1980;23(4):505-8.
11. Katz LJ, Lesser RL, Merikangas JR, Silverman JP. Ocular myasthenia gravis after d-penicillamine administration. *Br J Ophthalmol* 1989;73(12):1015-8.
12. Bucknall RC, Dixon A, Glick EN, Woodland J, Zutshi DW. Myasthenia gravis associated with penicillamine treatment for rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1975;1(5958):600-2.
13. Poulas K, Koutsouraki E, Kordas G, Kokla A, Tzartos SJ. Anti-MuSK- and anti-AChR-positive myasthenia gravis induced by d-penicillamine. *J Neuroimmunol* 2012;250(1-2):94-8.