

## Een kind met icterus en een bolle buik

R. de BREE<sup>1</sup>, P.H.G. HOGEMAN<sup>2</sup>, M. DURAN<sup>3</sup>, R.H.J. HOUWEN<sup>3</sup> en J.P.M. WIELDERS<sup>2</sup>

Een 9-jarige jongen werd opgenomen in verband met ascites en icterus. Hij was zojuist door zijn vader teruggehaald uit Marokko, waar hij vanaf zijn vierde jaar bij familie gewoond had. Zijn voorgeschiedenis vermeldde een tijdelijke icterus op 7-jarige leeftijd. Nu had hij sinds twee maanden een bolle buik en was duizelig bij staan. De anamnese, voorzover mogelijk, leverde geen verdere bijzonderheden op. Hij gebruikte geen medicijnen.

Bij lichamenlijk onderzoek werd een icterische jongen met bleke slijmvliezen, ascites, oedeem aan de benen en erythema palmare gezien. Zijn bloeddruk was 110/60 mm Hg.

Laboratoriumonderzoek kort na opname leverde het volgende resultaat: Hb 6,6 mmol/l, reticulocyten 3,9%, trombocyten  $163 \times 10^9/l$ , niet aantoonbaar haptooglobine, verhoogde waarden voor bilirubine totaal 88  $\mu\text{mol/l}$  en geconjugeerd 57  $\mu\text{mol/l}$ ,  $\gamma\text{GT}$  69 U/l, ASAT 66 U/l en ALAT 46 U/l, bij een normale AF 113 U/l en normale LD 377 U/l. Er was zowel urobiline als bilirubine in de urine aantoonbaar, bij normale ureum- en kreatinewaarden in serum. Tevens was er sprake van een hyponatriemie (128 mmol/l) en een hypokaliemie (3,5 mmol/l). Het albumine- (17 g/l) en het cholesterolgehalte (0,9 mmol/l) waren sterk verlaagd. Totaal eiwit was 73 g/l en in het eiwitspectrum was de gammafractie diffuus sterk verhoogd. IgG, IgA en IgM waren alle 3 tot 4-voudig verhoogd.

Concentraties van elektrolyten en albumine in het bloed werden door intraveneuze toediening gecorrigeerd. Hierdoor verdwenen de ascites en het perifeer oedeem.

Bij stollingsonderzoek werden sterk verhoogde APTT (240 sec), protrombinetijd (40,0 sec) en trombinetijd (37,0 sec) bij een normale bloedingstijd gevonden. De stollingsfactoren II (8 %), VII (10 %), IX (10 %) en X (18 %) waren sterk verlaagd. Stollingsfactor VIII was licht verhoogd: 171 %. Het fibrinogeengehalte was sterk verlaagd: 0,3 g/l. De vet-oplosbare vitamines waren verlaagd. Ammoniak was normaal: 34  $\mu\text{mol/l}$ .

*destijds afdeling Kindergeneeskunde, Ziekenhuis Eemland<sup>1</sup>, Amersfoort nu afdeling KNO-heelkunde, Acad. Ziekenhuis Vrije Universiteit, Amsterdam; afdeling Kindergeneeskunde en afdeling Klinische Chemie, Ziekenhuis Eemland<sup>2</sup>, Amersfoort; Laboratorium voor Stofwisselingsziekten en afdeling Gastroenterologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis<sup>3</sup>, Utrecht*

Correspondentie: Dr. Ir. J.P.M. Wielders, Ziekenhuis Eemland, Utrechtseweg 160, 3818 ES Amersfoort.  
Ingekomen 10.01.97

Bij onderzoek naar de oorzaak van de gestoorde leverfuncties konden geen aanwijzingen voor recente (re)infectie met hepatitis A of B of CMV, auto-antistoffen (o.a. ANF negatief) of parasitaire infectie gevonden worden.

Bij metabool urine onderzoek in het Wilhelmina Kinderziekenhuis werd een aminoacidurie met tyrosylurie, fructosurie en glyceraldehydurie gevonden. De concentraties in bloed van methionine en tyrosine waren sterk verhoogd. Dit paste bij zijn slechte leverfunctie. Door een onzer werd de mogelijkheid van koperstapeling gesuggereerd.

Concentraties van ceruloplasmine, totaal en vrij koper in het serum waren verlaagd: respectievelijk 50 mg/l (norm 200-400mg/l), 3,1  $\mu\text{mol/l}$  (norm 10 - 23  $\mu\text{mol/l}$ ) en 0,73  $\mu\text{mol/l}$  (norm 2-5  $\mu\text{mol/l}$ ). De uitscheiding van koper in de urine was verhoogd: 7,3  $\mu\text{mol/24}$  uur (norm < 1,2  $\mu\text{mol/24}$  uur).

Een leverbiopsie werd in verband met zijn stollingsstatus niet verricht. Deze onderzoeksresultaten zijn karakteristiek voor de ziekte van Wilson (1,2,3).

Een <sup>64</sup>Cu-belastingstest toonde een snelle uitscheiding van <sup>64</sup>Cu zonder positieve "slope", hetgeen past bij deficiënte inbouw van koper in ceruloplasmine. Bij onderzoek met een spleetlamp zag de oogarts in beide ogen een duidelijke ring van Kayser-Fleischer, als manifestatie van koperstapeling. Beeldvormende diagnostiek (echografie en MRI) enkele weken na opname leverde aanwijzingen voor fibrose van de lever en beginnende portale hypertensie. Bij oesofagoscopie werden graad I varices in het onderste deel van de oesofagus gezien. Neurologisch en psychiatrisch onderzoek toonden geen bijzonderheden.

Besloten werd deze patiënt met de ziekte van Wilson te behandelen met aanvankelijk 10 mg/kg en later 20 mg/kg penicillamine. In verband met de mogelijke bijwerkingen werden lichamenlijk onderzoek en laboratoriumonderzoek frequent verricht, waaronder leverfuncties en zink in serum. Tijdens de behandeling met penicillamine bleef de serumkoperconcentratie gelijk (3,8  $\mu\text{mol/l}$ ), maar steeg de koperuitscheiding in de urine tot 38,6  $\mu\text{mol/24}$  uur.

Ondanks de verhoogde koperuitscheiding ontstond er een progressieve leverinsufficiëntie. Vier maanden na opname vonden we o.a. AF 1329 U/l,  $\gamma\text{GT}$  16 U/l, bilirubine totaal 219  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 40 U/l, ALAT 23 U/l, bij sterk pathologische stollingsparameters. Er ontstond opnieuw ascites, die met albuminesuppletie behandeld werd. In het plasma was er een sterke toename van methionine en tyrosine, passend bij sterk progressieve leverinsufficiëntie. Ammoniakconcentraties schommelden tussen 40 en 90  $\mu\text{mol/l}$ . Daarom werd besloten patiënt voor levertransplantatie aan te

melden. Een orthotope levertransplantatie werd een maand later in Groningen verricht. Post-operatief ontstonden er geen bijzondere complicaties. Patiënt herstelde voorspoedig met een volledig functionerende nieuwe lever en maakt het 6 jaar later nog steeds goed.

De ouders van patiënt bleken consanguin te zijn. Beide grootmoeders waren zussen en twee overgrootvaders waren neven van elkaar. Gezien de autosomaal recessieve overerving van de ziekte van Wilson werd besloten het gezin verder te screenen. Twee jongere kinderen bleken eveneens een sterk verlaagd ceruloplasmine gehalte (32 en 39 mg/l) te hebben. Eén van beiden had ook reeds licht gestoorde leverfuncties. DNA-onderzoek wees uit dat beide kinderen eveneens de ziekte van Wilson hadden. Aangezien progressie per patiënt zeer wisselend kan zijn, worden beide kinderen regelmatig onderzocht, is er een passend dieet voorgeschreven en ontvangen zij zinksulfaat als medicatie.

De ziekte van Wilson kan zich op verschillende manieren presenteren. De meest bekende vormen zijn leverpathologie en neurologische afwijkingen. Zonder therapie kent deze ziekte een dodelijke afloop. Leverziekte is bij kinderen de meest voorkomende vorm van presentatie, hierbij treden de eerste symptomen meestal tussen 6 en 14 jaar op (2,3).

De beschreven patiënt presenteerde zich met ascites en icterus als gevolg van leverinsufficiëntie en hemolytische anemie, welke vaker gezien wordt bij de ziekte van Wilson (4). De diagnose werd gesteld op de lage serumwaarden voor koper en ceruloplasmine bij een verhoogde excretie van koper in de urine. Een leverbiopsie kon in verband met stollingsstoornissen niet worden verricht.

De behandeling was zowel symptomatisch als causaal. Albumine, elektrolyten, stollingsstatus en anemie werden gecorrigeerd, verder vond causale behandeling plaats met dieet, penicillamine en uiteindelijk levertransplantatie. In een koperarm dieet moeten producten als lever, schaaldieren, noten en chocolade vermeden worden.

Over de medicamenteuze therapie is de discussie nog gaande. Zonder op de specifieke voor- en nadelen in te gaan, noemen wij de volgende medicamenten: penicillamine, zinksulfaat en trientine (triethyleen-tetramine dihydrochloride). Penicillamine is een chelator, die door koperbinding en excretie via de urine ontgiftend werkt (2,3). Zinksulfaat gaat de absorptie van

koper in de darm tegen (5). Trientine, eveneens een chelator, vergroot de uitscheiding en vermindert de absorptie van koper (3). Levertransplantatie is prognostisch gunstig door de totale opheffing van het metabole defect (6).

De prognose bij de ziekte van Wilson is van vele factoren afhankelijk. De aanwezigheid van ascites en icterus, zoals bij de beschreven patiënt, blijken de prognose significant te verslechteren. Belangrijk is dat de behandeling zo vroeg mogelijk gestart wordt in het asymptomatische stadium. Onderzoek van "siblings" kan bijdragen tot een vroegtijdige diagnose en behandeling. Met name DNA-onderzoek lijkt hiervoor geschikt (7). Screening van het gezin van propositus leverde twee pré-symptomatische patiënten op, wiens prognose hierdoor sterk verbeterd is.

De ziekte van Wilson is een zeldzame afwijking (incidentie 1 op 30.000 tot 50.000) en differentiaaldiagnostisch een veel minder voor de hand liggende oorzaak voor icterus dan b.v. hepatitis. Echter binnen de differentiaaldiagnose icterus vragen met name de ziekte van Wilson en een auto-immunhepatitis om therapeutische redenen om een snelle diagnose. Het verdient dan ook aanbeveling om bij een ernstig leverlijden op de kinderleeftijd, wanneer hepatitis A is uitgesloten, onderzoek hiernaar direct in te zetten.

#### Literatuur

1. Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912; 34: 295-509.
2. Danks DM. Disorders of copper transport. In: *Metabolic and Molecular bases of inherited disease*. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds., McGraw-Hill Inc, New York 1995: 2211-2235.
3. Walshe JM. Copper: not too little, not too much, but just right (review). *J Royal College Physicians London* 1995; 29: 280-288.
4. Vasen HFA, Sindram JW, Struyvenberg A. Hemolytische anemie gecombineerd met ernstige leverinsufficiëntie als eerste teken van de ziekte van Wilson. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982; 126: 2142-2145.
5. Hoogenraad TU. Ontkoperen met zink. *Ned Tijdschr Geneesk* 1985; 129: 529-532.
6. Spronsen FJ van, Smit GPA, Slooff MJH et al. De plaats van orthotope levertransplantatie in de behandeling van stofwisselingsziekten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136: 565-569.
7. Houwen RHJ, Roberts EA, Thomas GR, Cox DW. DNA markers for the diagnosis of Wilson disease. *J Hepatology* 1993; 17: 269-276.