

Herediter Hemokromatoz - Vaka Sunumu

HEREDITARY HAEMOCHROMATOSIS - CASE REPORT

Duygu DERİN*, Burak TOROS **, İsmail EKİZOĞLU*, Rahime ÖZGÜR*,
Abdullah DERİN ***, Esra PIRILDAR****

* Dr., Taksim Hastanesi I. Dahiliye Kliniği,
** Dr., Haydarpaşa Numune Hastanesi, I. Dahiliye Kliniği,
*** Dr., Acıbadem Hastanesi Etiler Polikliniği,
****Dr., Yedikule Göğüs Hastalıkları, İSTANBUL

Özet

10 yıldır halsizlik şikayeti olan 58 yaşında erkek hastanın, 10 yıldır süre gelen diabet öyküsü var. Son 1 yıldır halsizlik şikayeti artan hasta, 2000 yılının başında doktora başvurmuş. Yapılan tetkiklerinde AST ve ALT değerlerinde 3 kat yükselme, total protein ve albumin değerlerinde düşme saptanmış. Protein eksikliğinin renal yolla kayıp veya alım eksikliğine bağlı olmadığı görüldükten sonra, bir kronik hepatit hadisesi düşünülerek bu yönde araştırmaya başlanmış. Viral markırları negatif gelen hastanın halsizliği artınca ileri tetkik için hastanemize yattı. Kronik hepatitin diğer nedenlerini araştırmak için istenen tahlillerin hepsi negatif gelince, etyolojiyi belirlemek için yapılan karaciğer biyopsisi sonucu hastaya hemokromatoz tanısı kondu.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit, Primer hemokromatoz

T Klin Gastroenterohepatoloji 2003, 14:37-40

Summary

58 years old male patient has been suffering diabetes and fatigue for 10 years. His complaint has become more intense for the last year, which has led him to consult with a physician at the beginning of 2000. After several tests, three fold increase in AST and ALT values, decrease in total protein and albumin values have been documented. Protein lack was not due to renal loss or insufficient intake. So, a chronic hepatitis has been considered. Viral markers were found negative. Nevertheless because of increasing fatigue, the patient was hospitalized. The other causes of chronic hepatitis were investigated, but none was present. Following the liver biopsy, the diagnosis was haemochromatosis.

Key Words: Chronic hepatitis, Primary haemochromatosis,

T Klin J Gastroenterohepatol 2003, 14:37-40

Herediter hemokromatoz kuzey-batı ve orta Avrupa kökenli insanları etkileyen en sık genetik hastalıktır. Bu kişilerde 1/200-1/400 sıklıkla homozigot, %8-12 sıklıkla da heterozigot olarak bulunur. Geçisi otozomal resesiftir (OR) (1,2). Demirin bilinmeyen bir mekanizma ile gastrointestinal sistemden aşırı emilim sonucu organ hasarı meydana gelir (2,3). Etkilenen organlar özellikle karaciğer, pankreas, kalp kası ve hipofizdir (1,4,5). Parankim hücrelerinde fazla miktarda biriken demir zamanla fibrozis ve organ hasarına neden olur. Hemokromatozun sık görülen belirtileri karaciğer sirozu, diabetes mellitus, artrit, kardiyomyopati ve hipogonadotropik hipogonadizmdir (4).

T Klin J Gastroenterohepatol 2003, 14

Kadınlarda en sık rastlanan bulgular asteni ve eklem tutulumu, erkeklerde ise hepatik tutulum ve diabetir (6).

Hemokromatozu ikiye ayırabiliriz 1: Herediter Hemokromatoz :-OR geçişli, 6. kromozomun kısa kolunda, HLA lokusuna sıkıca bağlanmış bir mutant genin kalıtımına bağlıdır. 2: Sekonder Hemokromatoz :-İneffektif eritropoezle birlikte olan çeşitli anemilerde artmış demir absorpsiyonundan başka, homozigot β talassemide olduğu gibi, sıklıkla uygulanan bir çok transfüzyonlar sonucu gelişir. Demirin parenteral olarak kan tranfüzyonu veya demir preparatı olarak verildiği hallerde, demir retiküloendotelial sistemde birikir. Bunun yaptığı doku hasarı, primer hemokromatozda izle-

37

hemokromatozda izlenen ve parankimal demir birikimine bağlı olan doku hasarına göre daha azdır (1,4).

Biz bu yazımızda, primer hemokromatoz teşhisi koyduğumuz bir hastamız vesilesi ile ülkemizde nadir görülen bu hastalığı, son bilgiler ışığında gözden geçirmeyi amaçladık.

Vaka

58 yaşında erkek hasta, kliniğimize Ekim 2000' de halsizlik şikayeti ile başvurdu. Hastanın 10 yıl önce başlayan, son 1 yıldır şiddetlenen halsizlik şikayetine, 10 yıldır süregelen diabeti ve mide ağrısı şikayetleri eşlik ediyordu. Hastanın öz geçmişinde diabetinden başka, 3 yıl önce ani gelişen ve sonra kendiliğinden düzelen, adı konmamış olan bir şuur bulanıklığı öyküsü vardı. Hastanın 30 paket-yıl sigara anamnezi vardı ve son 2 yıldır içmiyordu. Soy geçmişinde, bir ağabeyi ve bir kardeşinde diabetes mellitus ve aynı ağabeyinde karaciğer sirozu (etyolojisi belli değil) mevcuttu. Hastanın şuru açıktı ve koopere idi. Fizik muayenesinde 1+gode bırakan yumuşak, pretibial ödemi var idi ve skleraları subikterikti. Kardiyovasküler ve solunum sistemi muayenelerinde özellik yoktu. Hastanın organomegali ve lenfadenomegalisi yoktu. Palmar eritem ve flaping tremoru mevcuttu.

Laboratuvar bulguları: Hct: %34, Hb: 12,3 g, Lokosit: 4400/mm³, Trombositler:162000/mm³, Glukoz: 116 mg/dl, Üre: 35 mg/dl, Kreatinin: 0,70 mg / dl, AST: 67 İÜ/L, ALT: 65 İÜ/L, ALP: 387 İÜ/L, GGT: 58 İÜ/L, T.Bilirubin: 1,46 mg/dl, D. Bilirubin: 0,48 mg/dl, İn.Bilirubin: 0,98 mg/dl, T.Protein: 5,8 gr/dl, Albumin: 1,9 gr/dl, Globülin: 3,9 gr/dl, Kalsiyum: 10,3 mg/dl, Demir: 173 Ug/dl, T. Demir Bağlama kapasitesi (TDBK): 165 Ug/dl, Transferrin saturasyonu (TS):>%100, Sodyum: 142 mmol/L, Potasyum: 4,5 mmol/L, Klorür: 109 mmol/L, Protrombin aktivitesi (PTA): %57, aPTT:36 sn, İdrar analizi: Dansite 1015, Protein: (-), Sediment: 1-2 Lökosit, 2-3 Eritrosit, ferritin: 599,8 ng / ml, FT₃, FT₄, TSH, LH ve FSH değerleri normal sınırlarda, Eritrosit sedimentasyon hızı: 22 mm / saat.

Bu bulgular ile kronik karaciğer hastalığı düşünüldü. Yapılan batın ultrasonografisinde karaci-

ğer lobüle ve hafifçe küçülmüştü, splenik vende genişleme tesbit edildi. Kronik karaciğer hastalığı etyolojisini belirlemek için viral markırlara bakıldı. HB_SAg (-), Anti HB_S (-), Anti HB_C total (-), Anti HCV (-), HCV RNA (-), Anti HIV (-), Anti HDV (-) idi. Bunun üzerine otoimmün hepatit ihtimali düşünülerek istenen markırların sonuçları da şöyleydi: ANA (-), AMA (-), LKM (-), SMA (-), SLA (-).Yapılan gastroduodenoskopide grade 1 fundal varis ve gastroduodenit saptandı.

Hastanın transferrin saturasyonu >%100 ve ferritin değeri yüksek idi. Desferrioxamine testi yapılarak 24 saatlik idrarda atılan demir miktarı ölçüldü ve 8 mg/24 saat bulundu.(Normal aralık 0-2 mg/24 saat). Hemokromatozu destekleyen bu veriden sonra karaciğer biyopsisi yapıldı. Karaciğer biyopsisi hemokromatoz, grade II portal, porta-portal fibrozis, kronik aktif hepatit olarak geldi.

Tartışma

1996'da HFE olarak adlandırılan hemokromatoz geni keşfedildiğinden beri, tipik hemokromatoz hastalarının %90' dan fazlasında HFE geninin C282Y mutasyonu tesbit edilmiştir (1,7,8). Dünya popülasyonunda sık olarak bulunan bir diğer HFE gen mutasyonu H63D' dir. Genetik olarak hastalar ya C282Y mutasyonu açısından homozigot veya basit heterozigot, ya H63D mutasyonu açısından homozigot veya basit heterozigot veyahut da birleşik heterozigotturlar. Birleşik heterozigotlar hem C282Y hem de H63D mutasyonunu birlikte içerirler (9).

Aynı gen üzerinde henüz keşfedilmemiş veya keşfedilmekte olan çeşitli mutasyonlar vardır. Hemokromatozun yurt dışı laboratuvarlarda yapılan genetik tarama testinin maliyeti \$ 175' dir (9). Bu yüksek bir maliyettir. Bu yüzden primer tarama aracı olarak kullanılması önerilmez.

Herediter hemokromatozda vücut total demir miktarı 20 gr'ı geçtikten sonra klinik bulgular çıkmaya başlar. Hastalık başlangıcı genelde 40-60 yaşa kadar gecikir. Erkeklerde menstruasyon gören kadınlardan 5-10 kez daha sık ve daha erken görülür. Tam olarak gelişmiş hastalıkta, en önemli klinik işaretler ve semptomlar şunlardır; hepatomegali (%95), cilt pigmentasyonu (%90), yorgunluk ve

uyku hali, kronik karın ağrısı, DM (%65), kardiyak tutulum (%15), eklem ağrıları ve artrit (%25-50), libido kaybı ve testiküler atrofi (%20), impotans. Libido kaybı, testiküler atrofi ve impotans hipogonadotropik hipogonadizme bağlıdır (10). Beyinde önemli ölçüde demir birikmesine bağlı olarak çeşitli nöropsikiatrik bulgular oluşabilir; ani başlangıçlı depresyon, karakter değişikliği, periferik nöropati ve tinnitus gibi. Ayrıca demir fazlalığı infeksiyonlara eğilim yaratabilir. Ek olarak homozigot hemokromatozun non-hepatik karsinoma sayısının artışı ile de ilgili olduğu raporlanmıştır (11). Yinede çoğu hasta çok az veya hiç klinik bulgu vermeden tesadüfen keşfedilir. Hemokromatozun teşhisi yüksek klinik şüphe gerektirir.

Yapılan klinik araştırmalara göre hemokromatozda açlık transferrin saturasyonu (TS) demir birikiminin en iyi erken göstergesidir. Hemokromatozlu kişilerin serum ferritin düzeyleride genelde artmıştır, ve depolanan demir arttıkça daha da yükselir. Bu yüzden hemokromatoz kuşkusunda en pratik tarama testi serum TS ve plazma ferritin düzeyidir (1,8). Yapılan farklı çalışmalarda kabul edilen TS sınır değeri %45 ila %60 arasında değişmektedir (1,6,7,8,12,13). Tarama testi olarak TS ve ferritinin birlikte kullanılması teşhise gidişi kolaylaştırır (1,6,8,12). Tarama testi olarak öncelikle unbound iron-binding capacity (UIBC) öneren yayınlar da vardır (7).

Genetik testler bulunana kadar karaciğer biyopsisi hemokromatoz tanısında altın standart idi (1). Ancak ülkemizde genetik testler yapılamadığı için karaciğer biyopsisi hala kritik öneme sahiptir.

Görüntüleme yöntemlerinden nükleer magnetik rezonansın (NMR) hemokromatoz tanısının konmasında ve tedavi etkinliğinin izlenmesinde uygun olduğunu söyleyen yayınlar da vardır (14).

Hemokromatozun tedavisi flebotomidir. Hafta da bir iki kez 1 ünite kan almakla başlanılır. Serum ferritini normal değerlere gelene kadar devam edilir. İdame olarak da yılda 3-4 kez kan alınması genelde yeterlidir (8). Demirden fakir dietin faydası olmayıp alkol alımından kaçınılmalıdır (6,11).

Hastamızın en belirgin şikayeti progressif olarak artış gösteren bir halsizlik ve buna eşlik eden,

diabet idi. Yapılan tahlillerinde hemogramı normal sınırlarda, serum demiri yüksek, total demir bağlama kapasitesi düşük, transferrin saturasyonu >%100 ve ferritin düzeyleri yüksek saptandı. Biyokimyasında, eski biyokimyaslarında olduğu gibi, AST ve ALT değerleri 2 kat yüksek, total protein ve albumin değerleri düşük, globulini hafifçe artmış olarak tesbit edildi. Total protein ve albumin düşüklüğünün idrarla kayıp veya alım eksikliğine bağlı olmadığı gösterildi. Protrombin aktivitesi azalmış ve aktive parsiyel tromboplastın zamanı normalin üst sınırında bulundu. Bu bulgular ile kronik hepatit düşünülen hastada, etyolojide ilk sırada yer alan viral nedenler için istenen markırlar negatifti. Hastanın alkol veya ilaç kullanma öyküsü olmadığı için bu nedenlere bağlı kronik hepatit ihtimali ekarte edildi. Otoimmün hepatit açısından istenen otoantikörler negatif bulundu. Yapılan gastroduodenoskopide grade 1 fundal varis saptandı ve batın ultrasonografisinde karaciğer hafifçe küçük, lobüle, splenik ven hafif genişlemiş olarak izlendi. Genetik kökenli kronik hepatitlerden α_1 antitripsin eksikliğinde bulgular çocukluk çağında başlar ve solunum sistemini belirgin olarak kapsar. Bunlar vakamız ile uyumlu değildi. Yine genetik kökenli Wilson hastalığının karaciğer dışı bulguları hastamızda yoktu ve serum seruloplazmin düzeyi normal idi. Karaciğer hastalığının etyolojisini belirlemek için karaciğer biyopsisi yapıldı. Hastanın transferrin saturasyon ve ferritin değerleri yüksek olduğu için desferroxamine testi yapıldı ve idrarla demir atılımının artmış olduğu tesbit edildi. Karaciğer biyopsisi ile kesin tanı hemokromatoz olarak belirlendi. Bu teşhisden sonra diabetin muhtemel etyolojisi de saptanmış oldu. Ülkemizde genotipleme yapılamadığı için hastanın genotipi belirlenemedi.

Hastanın demir yükünü azaltmak için flebotomi tedavisine başlandı. Hastanın 1' i kız, 2'si erkek, 3 çocuğunun TS ve ferritin değerleri şöyle idi: 27 yaşındaki oğlunun TS %33, ferritini: 116 ng/ml (N:8-140), 32 yaşındaki kızının TS %11, ferritin: 82 ng/ml (N:8-140), 35 yaşındaki oğlunun TS %35, ferritini: 120 ng/ml (N:20-400).

Hastanın etyolojisi saptanmayan karaciğer sirozu ve diabeti olan 63 yaşındaki erkek kardeşinin

TS>%100 ve ferritin değeri 400 ng/ml (N: 20-400) idi. Bu bulgular ile hastanın karaciğer biopsisinin yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir. 66 yaşında ve diabeti olan diğer erkek kardeşinin TS ve ferritin değerleri normal sınırlardadır. Çocukları TS ve ferritin değerleri ile yıllık kontrollere çağrıldı.

KAYNAKLAR

1. Motulsky AG, Beutler E. Population screening in hereditary hemochromatosis. *Annu Rev Public Health* 2000, 21:65-79.
2. Mirochnik O, Kertanegara N.H, Hertzberg M, Mc Donald D. İncorrect diagnosis of hereditary hemochromatosis. Department of Haematology, University of Sydney, Westmead Hospital, Westmead, Australia.
3. Soto L, Vega A, Goyanes V, Valverde D. Hemochromatosis in Galicia (NW Spain): a Celtic influence? *Clin. Genet.*, Volume 57(6). June 2000. 454-5.
4. Powell LW, Isselbacher KJ. Hemochromatosis. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: Mc Graw-Hill İnc, 1998:2149.
5. Önde ME. Hemokromatoz. In: İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G, eds. *Temel İç Hastalıkları*, Ankara, 1996:1575-9.
6. Moirand R. Hemochromatose. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:B68-B78.
7. Adams PC, Kertesz AE, Mc Laren CE, Barr R, Bamford A, and Chakrabarti S. Population screening for hemochromatosis :A comparison of unbound iron –binding – capacity, transferrin saturation, and C282Y genotyping in 5211 voluntary blood donors. *Hepatology* Vol 200031 No:5.
8. Robson et al. Diagnosis and management of haemochromatosis since the discovery of the HFE gene:A european experience. *British Journal of Haematology* Volume 108(1) January 2000.31-39.
9. Adams PC. Role of genetic testing and liver biopsy in the diagnosis of hemochromatosis. *Current Gastroenterology Reports* 1999,1:27-9.
10. Demir K, Ökten A. Herediter hemokromatoz. *Güncel Gastroenteroloji* 1998,2/1:64-73.
11. Felitti VJ, Beutler E. New developments in hereditary hemochromatosis. *American Journal of Medical Science*, Volume 318(4) October 1999.257.
12. Powell LW, Subramaniam VN, Yapp TR. Hemochromatosis in the new millennium. *Journal of Hepatology* 1999;32(suppl,1):48-62.
13. Hall CJ, Critchley AT, Norfolk DR. Hemochromatosis: a time for guideline? *Hospital Medicine*. December 1999, Vol 60, No 12.
14. Demir K, Kaymakoglu S. Herediter hemokromatozda tanı ve tedavinin izleminde nükleer magnetik rezonansın yeri. *Güncel Gastroenteroloji*. 1999;314:417-20.

Geliş Tarihi: 14.02.2001

Yazışma Adresi: Dr. Duygu DERİN
Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi
I. Dahiliye Kliniği
Taksim, İSTANBUL