

Genetik hemokromatozisli olgularımız*

Genetic hemochromatosis: A report of two cases

Dr. Selim GÜREL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bursa

ÖZET: Ülkemizde çok sık olarak rastlanmayan bu yüzden genellikle tanı koymada geç kalınan hastalıklardan biri olan genetik hemokromatozisli iki olgumuzu sunmayı ve bu konuyla ilgili literatürü de gözden geçirerek genetik hemokromatozisi hatırlatmayı amaçladık. Otuzyedili ve 32 yaşlarında iki erkek kardeşde aynı anda saptanan ancak tanı konduğunda ilk vaka da siroz olması nedeniyle yine de geç kalınmış olan genetik hemokromatozis erken tanı konulması halinde tedavisi oldukça kolay olan bir hastalıktır.

Anahtar sözcükler: Genetik hemokromatozis

SUMMARY: Genetic hemochromatosis is a rare disease which is generally diagnosed infrequently and too late in our country. We present two cases: young men aged 37 and 32 years old who were diagnosed in our clinic at the same time. Cirrhosis had already developed in the older patient, although genetic hemochromatosis can be treated very easily if diagnosis is established early. Our study aimed to review the literature and present these two cases as a reminder of the importance of early diagnosis.

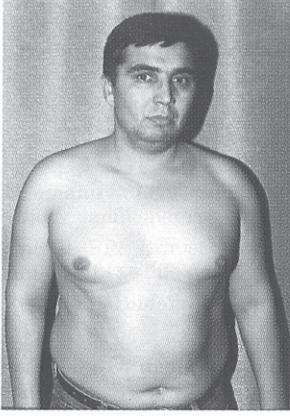
Key words: Genetic hemochromatosis

Genetik hemokromatozis kalıtsal hastalıklar arasında oldukça yaygın olmasına rağmen karaciğer hastalıkları arasında nadir görülen bir hastalıktır. Bugün için otozomal resesif geçtiği bilinmektedir (1). Genetik hemokromatozis hastalığının son zamanlarda HFE geni diye adlandırılan gendeki iki adet mutasyondan oluştuğu ileri sürülmektedir. Bu mutasyonlardan birincisi 282. pozisyonundaki sistein ile tirozinin yer değiştirmesi (Cys282Tyr), ikincisi ise 63. pozisyonundaki histidin ile aspartatın yer değiştirmesidir (His63Asp) (2). HFE geninin demir emilimini düzenleyen gen olduğu ancak hangi mekanizma ile bu düzenlemede oluşan bozukluk sonucu aşırı demir emiliminin geliştiği bugün için bilinmemektedir (3). Hastalığın oluşmasından sorumlu tutulan gen HLA-A lokusunda ki 6. Kromozomda yer alır (4, 5). Sonuç olarak HFE genindeki bu mutasyonlar sonucu aşırı demir emilimi nedeniyle hastalık gelişmekte, şayet erken tanı konulmazsa karaciğer, kalp, pankreas ve diğer bazı organlardaki parankim hücrelerinde hasara yol açarak, sonuçta bu organlarda fibrozis gelişmekte ve fonksiyonel yetmezlikler oluşmaktadır (5). Hastalığı oluşturan geni taşıyan homozigotlarda, demir metabolizmasında ki bozukluk nedeniyle, alınan demir miktarı ve kaybına bağlı olarak, hastalık klinik ve biokimyasal göstergeleri ile karşımıza çıkmak-

tadır. Hastalık hali, proximal ince barsaklardaki enterositlerde transferin reseptörlerindeki genetik bozukluk nedeniyle, aşırı demir absorpsiyonu sonucu oluşur. Aşırı miktarda emilen demir, vücutta karaciğer, pankreas ve kalpde öncelikle birikerek doku hasarına, fibroze ve yetmezliklere yol açar. Karaciğer genellikle etkilenen ilk organdır. Sonuçta siroza, diabetes mellitusa ve hepatosellüler karsinomaya yol açarak ölümle sonuçlanabilir. Bu yüzden erken tanı konulursa tedavisi oldukça kolay ve yüz güldürücüdür. Erken tanı konulan hastalar normal yaşam süresine sahip olabilir (6). Nadir olarak rastlanması nedeniyle 2 olgumuzun özelliklerini sunmayı amaçladık.

OLGU 1

37 yaşında erkek hasta (resim 1), 1997 yılı başlarında halsizlik, kilo kaybı, cild renginde koyulaşma ve kan şekeri yüksek olması şikayetleri ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Dahiliye polikliniğine başvurmuş. Yapılan tetkiklerinde hepatosplenomegalisi olması nedeniyle Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine gönderilmiş. Hastanın yapılan fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri sonucunda karaciğer sirozu olduğu saptandı. Hastanın cild renginin koyu olması, diabetes mellitus ve sirozunun olması nedeniyle ön tanı olarak hemokroma-



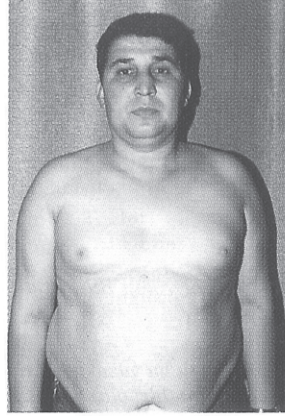
Resim 1. Olgu 1 (Genetik hemokromatozis sonucu siroz gelişen olgumuz)

tozis düşünülerek Gastroenteroloji kliniğine ileri tetkik ve tedavi için yatırıldı.

Yapılan laboratuvar tetkiklerin de; Gaita ve idrar tahlilinde bir özellik yoktu. ESR: 45 mm / saat, Hb: 11.3 g / dL, Hct: % 33, Lökosit: 2400 mm³, PLT: 83800 mm³. Formül lökosit: PNL: % 62, Lenfo: % 30, Çomak: % 6, Eo: % 2 idi. Serum Fe: 220 mg/dl, Total Demir Bağlama Kapasitesi (TDBK): 282 mg/dL, Ferritin: 3551 ng/ml, Transferin: 150 mg/dL bulundu. Transferin saturasyonu: % 78 olarak saptandı. Kan biyokimyasında: Glikoz: 234 mg/dL, Üre: 20, kreatinin: 0.6, Ürik asit: 5.3, Na: 140, K: 4.2, Cl: 102, Ca: 8.9, P: 4.1, T. Bil: 0.7, D. Bil: 0.3, T. Prot: 6.8 g olarak bulundu. HBsAg: (-), Anti-Hbc: (-), Anti-HCV: (-), Otoantikörler (ANA, SMA, LKM 1: (-) negatif idi. İdrarda demir: Deferoksamin öncesi: 200 µg / 24 saat (N: 3-98 µg / 24 saat), Deferoksamin uygulandığı gün: 13650 µg / 24 saat, Deferoksaminden sonra: 2300 µg / 24 saat olarak bulundu. Doku tiplemesinde HLA-A3 (+) bulundu. Abdominal MR inceleme de karaciğer parankiminde T1 A ve T2 A relaksasyon zamanlarını kısaltan demir gibi paramagnetik madde birikimi olup pankreas parankiminde de aynı bulgular vardı. Yapılan karaciğer biyopsisinde normal lobül yapısının bozulmuş olduğu yerini nodül yapısının aldığı, hepatositlerde Fe boyasıyla (Prusya mavisi) pozitif boyanma gösteren pigment birikimi (parankim hücrelerinde % 40'ın üzerinde) saptandı (Resim 3). Bunun üzerine hastaya genetik hemokromatozis tanısı konarak aile taraması yapıldı.

OLGU 2

Bir önceki vakanın 32 yaşındaki erkek kardeşi



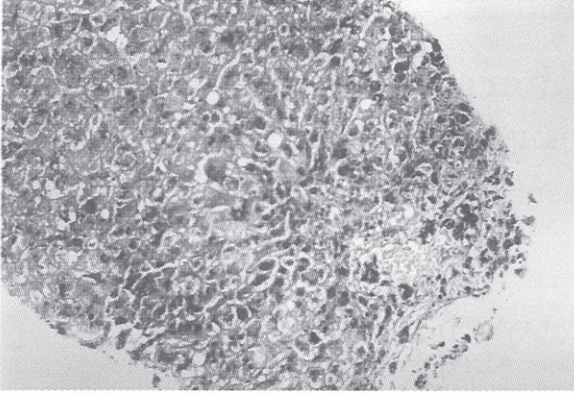
Resim 2. Olgu 2 (Genetik hemokromatozisli vakamız, 1. olgunun kardeşi)

(Resim 2) olan hastanın yapılan fizik muayenesinde cild rengi koyulaşmış olup hepatomegalisi vardı. Laboratuvar tetkiklerinde; Hemogramı normal olarak bulundu. Yapılan biokimyasal tetkiklerinde patolojik olarak sadece AST: 123 U / L, ALT'si: 214 U / L idi. Serum Fe: 216 mg/dl, TDBK: 322mg/dl, Ferritin: 3640 ng/ml, Transferin: 168 mg/dl, Transferin saturasyonu: % 67 olarak saptandı. Bunun üzerine hemokromatozis düşünülerek karaciğer biyopsisi yapıldı. Karaciğer biopsisinde hemokromatozis ile uyumlu bulgular (Scheuer'e göre grade 3) saptandı.

Her iki hastaya da tanı konar konmaz flebotomi (haftada 400 ml) uygulanmaya başlandı. Ancak ilk vakada portal hipertansiyona bağlı hipersplenizm gelişmiş olduğu için ilk haftalarda flebotomi 250 ml / haftada olarak uygulandı. Hastanın takibinde, 2-3 ay sonra haftada 400-500 ml flebotomileri hastanın tolere edebildiği izlendi.

TARTIŞMA

Genetik Hemokromatozis erken tanı konulursa flebotomilerle hastalığı kontrol altına almak ve normal bir yaşam süresi elde etmek mümkündür. Oldukça basit ve kolay uygulanabilir tarama testleri ile hastalık ortaya çıkartılabilir. Bu testler demir metabolizması ile ilgili testler olup serum demiri, total demir bağlama kapasitesi, transferin, ferritin ve transferin saturasyonudur (serum demiri / TDBK x 100). Bu tarama testleri ile hastalıktan şüphelenildiğinde karaciğer dokusundaki demir miktarı hesaplanarak (hepatik iron index) tanı kesinleştirilebilir (7). Tanı koymada bugün için kabul edilen "gold standart" hepatik iron index hesaplanmasıdır. Ancak bizim vakamızda da karaciğer dokusundaki demir



Resim 3. Olgu 1'in KC biyopsisinde Fe boyası ile pozitif boyanma

miktarı kantitatif olarak hesaplanamamıştır. Hemokromatoziste plazma demir klirensi azaldığı halde plazma demiri çevrilmesi hızlanmıştır. Depolara, örneğin karaciğere demir depolanması artmıştır. Demir depolarının incelenmesinde "chelating" ajanlar kullanılabilir (8). Bu ajanlardan biri ile yapılan deferoxamine testinde; desferrioxamin injeksiyonundan sonra idrarda demir ölçülür. Normalde günde 0.4 mg. dır veya kilo başına 5.7 µg 'ı geçmez. Hemokromatozis durumunda ise 2 mgr. 'ın üzerinde demir itrah olunur. Bizim vakamızda da demir itrahı test sonrası yaklaşık 13.5 mgr. 'a kadar yükselmiştir. Ancak bu test bazı karaciğer hastalıklarında da; örneğin hepatitte, siderozis olmadığı halde idrarla artmış demir itrahı olacağı için güvenilir bir test olarak kabul edilmemektedir.

Hastalığın histolojik evrelemesinde kullanılan en iyi metodlardan biri Scheuer ve arkadaşlarının tariflediği sadece hepatositlerdeki hemosiderin birikiminin belirtildiği evrelemedir (9). Bu yöntemde Prusya mavisi ile demir içeren hepatositler

pozitif boyanmaktadır. Bizim vakamızda Prusya mavisi kullanılarak elde edilen pozitif boyanma resim 3'de gösterilmiştir. Scheuer sınıflamasına göre evre 1'de bir mikroskop alanındaki hepatositlerden sadece 5-10'un da hemosiderin mevcuttur. Evre 2'de hepatositlerin % 5 - 10'un da, evre 3'de % 40'ında, evre 4'de ise parankim hücrelerinin çoğunda hemosiderin bulunmaktadır (10). Görüldüğü kadarıyla bu evreleme kalitatif bir evrelemedir.

Radyolojik görüntüleme yöntemlerinden MRI tekniği ile T₁A imajlarda hiperintensite görülmesi paramagnetik madde birikimine bağlı olabilir. Ancak bu paramagnetik madde demir olabildiği gibi bakır veya mangan gibi maddelere de bağlı olabilir. Dolayısı ile radyolojik yöntemlerle de kesin tanı koymak mümkün değildir.

Tanı konulduktan sonra negatif demir balansı (serum ferritin seviyeleri 50 µg / L'ye inene kadar) elde edilene kadar önceleri haftalık daha sonra yılda 3-4 kez yapılan flebotomilerle hastalığı tedavi etmek mümkündür. Hastalığın genetik olduğunu da göz önüne alarak hemen aile taraması yapılması uygun olur. Ayrıca bu hastalarda % 40'lara varabilen hepatoselüler kanser insidansı nedeniyle bu hastaları yakından takip etmek gereklidir.

Sonuç olarak her iki olgumuzda uluslararası standartlara uygun bir şekilde hemokromatozis kesin tanısı koymak, şehrimizde kantitatif demir tayini imkanı olmadığı için mümkün olmamıştır. Bununla birlikte gerek klinik bulgular gerekse de serum ferritin düzeyinin yüksekliği ayrıca flebotomiden de olumlu sonuç alınması nedeniyle her iki olguda da hemokromatozis tanısının doğru olduğu kanaatine varıldı ve bu nedenle sunulması uygun görüldü.

KAYNAKLAR

1. Bacon BR, Tavill AS. Hemochromatosis and the iron overload syndromes. In: Zakim D, Boyer TD, eds. Hepatology. A textbook of liver disease. Philadelphia: Saunders, 1996; 1439-72.
2. Shaheen NJ, Bacon BR, Grimm IS. Clinical characteristics of patients diagnosed with hereditary hemochromatosis who lack the Cys282Tyr mutation (abstr). Gastroenterology 1997; 112: A1381.
3. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class 1-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nat Genet 1996; 13: 399-409.
4. Bruce R, Bacon. Diagnosis and management of hemochromatosis. Gastroenterology 1997; 113: 995-9.
5. Paul CA, Leslie SV. Evolving expression of hereditary hemochromatosis. Semin Liver Dis 1996; 16: 1: 47-63.
6. Claus N, Rudolf F, Ariane P, et al. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. Gastroenterology 1996; 110: 1107-19.
7. Bruce RB, Syed AS. Hereditary hemochromatosis: Presentation and diagnosis in the 1990s. Am J Gastroenterol 1997; 92: 784-9.
8. Aksoy M. İdiyopatik (hereditör) hemokromatozis. Hematoloji-I-Sermet Matbaası, İstanbul 1975; 1: 212-9.
9. Scheuer PJ, Williams R, Muir AR. Hepatic pathology in relatives of patients with haemochromatosis. J Pathol 1962; 84: 53-64.
10. Boris HR, Carolyn KM, Samuel WF. Hepatic pigment abnormalities. In: Ruebner, Montgomery, French, eds. Diagnostic pathology of the liver and biliary tract, 2nd ed. New York, Hemisphere publ. 1991; 251-9.