

Herediter hemokromatoz

Dr. Kadir DEMİR, Dr. Atilla ÖKTEN

İÜ İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenterhepatoloji Bilim Dalı, İstanbul



Dr. Kadir DEMİR



Dr. Atilla ÖKTEN

VAKA 28 yaşında, Tokat doğumlu, bekar, erkek hasta (AİK). Halsizlik yakınıması ile polikliniğimize Mart 1996'da başvurdu. Öyküsünde iki yıldır yemeklerle ilgisiz üst kadranda karın ağrısı ve son 2 aydır da halsizlik tarif ediyordu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu; ebeveynleri akraba değildi. Fizik muayenede; hafif solukluk, 4 cm düzgün yüzeyli, ağrısız, künt kenarlı, orta sertlikte hepatomegalı,

benzer özellikte 2 cm splenomegalisi mevcuttu. Testisler yumuşamış, volümü 12-15 cc (normal), genital killanma 4.-5. derece (normal) idi; libido da azalma olmasına rağmen, impotans tarif etmiyordu. Diğer sistem muayeneleri ve deri rengi normal idi. Rutin laboratuar tetkiklerinde; Hb: 12.7 g/dL, Hct: % 37.5, MCV: 95.2 fl, MCH: 32.8 pg, lökosit: 5.890/mm³, trombosit 241.000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı: 20 mm/saat, AST: 41

Tablo I. Tedavi öncesi ve birinci yılın sonunda biyokimyasal ve hormonal değerler

	Normal	Tedavi öncesi	1. yılın sonunda
Serum demiri (mg/dL)	50-175	310	350
Serum demir bağlama kapasitesi (mg/dL)	250-410	360	405
Transferrin saturasyonu (%)	20-55	86.1	86.4
Ferritin (ng/mL)	25-320	2594	919
LH (mIU/mL)	2-20	3.6	3.1
FSH (mIU/mL)	2-10	7.2	8.3
Prolaktin (ng/mL)	1.0-20.8	10.5	9.9
Testosteron (ng/mL)	3.6-10	1.5	1.6
S. testosteron (ng/mL)	9-62.5	0.3	3.8

U/L, ALT: 106 U/L, ALP: 97 U/L, GGT: 69 U/L, kan şekeri: 91 mg/dL, total protein: 7.0 g/dL, albumin: 3.58 g/dL, gammaglobulin: 1.66 g/dL, serum demiri: 310 µg/dL, serum demir bağlama kapasitesi: 360 µg/dL, transferrin saturasyonu: % 86.1 idi. Hastanın serum ferritin düzeyi: 2594 ng/mL idi. Öntanıda primer hemokromatoz düşünülen hasta yatırılarak tetkiklerine devam edildi. Karaciğer biyopsisinde (prot. no:19947/21.04. 1996); yer yer yoğunlaşan, nodül formasyonu izlenimi veren portal septal fibrozis ve hepatosit sitoplasmalarında sarı kahve renkli pigment birikimi dikkati çekti. Prussian mavisi ile boyandığında da bu pigmentin demir olduğu görüldü. EKG'de V1-3'de negatif T dalgaları mevcuttu, juvenil patern olarak değerlendirildi. Ekokardiyogramda ise normal bulgular mevcuttu. İki kez yapılan spermiyogramda total spermatozoon sayısı: 80.000.000-105.000.000 (normal), hızlı ve ileri hareketli sperm yüzdesi % 24-30

(düşük) bulundu. Kemik ve eklem grafilerinde anormal bulgu tespit edilmedi. Nükleer magnetik rezonans tetkikinde: hepatosplenomegalı, karaciğer ve pankreasta signal intensitesinde, T_1 ve T_2 ağırlıklı sekanslarda (demir birikimine bağlı) azalma mevcuttu. Sella normaldi. Batın spiral bilgisayarlı tomografi tetkikinde de: hepatosplenomegalı, portal konfluens düzeyinde portal ven çapı 2 cm, pankreas atrofik olarak izlendi. HLA doku antijen tayininde A1, A10, A26, B13, B35, CW4, CW6, DR14, DR7, DR14, DR52, DR53, DQ1, DQ2 tespit edildi. Hepatit göstergelerinden HBsAg, anti-HBs, anti-HCV negatif bulundu ve hasta HBV'ye karşı aşlandı. Üst GIS endoskopisinde eritematöz gastrit ve duodenit tespit edildi. 75 g glukoz ile yapılan OGTT testinde kan şekeri, C-peptid ve insülin düzeyleri değerlendirildi ve normal eğri elde edildi. Bazal hormon tetkiklerinde T3, T4, sT3, sT4, TSH, kortizol, prolaktin, büyümeye hormonu normal sınırlar-

Tablo II. Tedavi öncesi ve birinci yılın sonunda TRH, LH-RH testine yanıtlar

	TEDAVİ ÖNCESİ			TEDAVİ SONRASI		
	Bazal	20'	60'	Bazal	20'	60'
TSH (mU/mL)	0.7	7.4	5.8	1.13	7.6	5.6
LH (mIU/mL)	3.6	4.4	4.3	3.1	5.8	6.0
FSH (mIU/mL)	7.2	7.8	5.7	8.3	8.7	9.7
Prolaktin (ng/mL)	10.5	58.3	39.1	9.9	38.9	23.1

da iken; FSH, LH, testosteron ve serbest testosteron düzeyleri düşük bulundu (Tablo I). TRH, LH-RH testi yapıldığında da TSH, PRL, FSH ve LH sentezinin uyarılama olmadığı görüldü (Tablo II) ve hipogonadotropik hipogonadizm olarak değerlendirildi. Sürrenal fonksiyonları Synacthen testi ile araştırıldı, kortizol yanıtı normal idi. Cilt rengi normal olmasına rağmen yapılan cilt "punch" biyopsisinde: basal keratinositlerde melanin pigment artışı mevcuttu, demir birikimine rastlanmadı. Hastanın ebeveynlerinde ve tek erkek kardeşinde serum demir, demir bağlama kapasite ve ferritin düzeyleri araştırıldı, değerler normal bulundu. Sonuçlar değerlendirdiğinde, halsizlik, karın ağrısı ve libidoda azalmanın varlığı, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ile beraber transferrin saturasyonunda artma ve NMR'da karaciğer demir birikimine bağlı bulgular gözönüne alınarak hastaya hemokromatoz, etyolojide sekonder nedenler bulunmadığı için de primer hemokromatoz tanısı konuldu. Tedaviye

yönelik haftada bir kez, 500 mL'lik flebotomiler yapıldı. Tedavinin ikinci ayında denenen haftada iki kez flebotomiyi hasta, halsizlik yakınması olduğundan tolere edemedi. Ağustos 1997 tarihine kadar 13 aylık dönemde toplam 48 flebotomi uygulandı. Tedavinin 12. ayında AST: 30 U/L, ALT: 44 U/L, serum demiri 350 µg/dL, serum demir bağlama kapasitesi 405 µg/dL, transferrin saturasyonu % 86.4 idi, ferritin 919 ng/mL idi. Hipogonadotropik hipogonadizm semptomatik (impotans yoktu) olmadığı için replasman tedavisi yapılmadı, tedavinin birinci yılının bitiminde serum testosteron ve serbest testosteron düzeylerinde yükselme ile beraber, TRH ve LH-RH uyarı testinde de, LH yanıtının olması ve libido daki düzeltme ile hastanın hipogonadizminin gireceği düşünüldü. Halen hastaya tedavi olarak, haftalık flebotomiye devam edilmektedir ve bunun ferritin düzeyi 50 ng/mL'ye düşünceye kadar devamı planlanmıştır.

Herediter hemokromatoz (HH), doğumsal demir metabolizması bozukluğuna bağlı, vücutta birçok dokunun parankim hücrelerinde, demir birikimi ve buna bağlı fonksiyon bozukluğu ile giden bir hastalıktır. İlk kez, 1865'de Trouseau diyabet, siroz, pankreas fibrozu ve deride hiperpigmentasyon arasındaki ilişkiyi söylemiş (1), 1889'da da von Recklinghausen hemokromatoz terimini kullanmıştır (2). Sheldon, 1935'te literatürdeki 311 vakanın analizinde, birçok organ tutulumunun olduğu ve hastalığın herediter özelliği bulunduğu göstermiştir (3). Kuzey Avrupa'lı be-yazılıarda HH prevalansı yaklaşık 1/300, taşıyıcılık 1/20 (4), ABD'de 4.5/1000 ve 67/1000 olarak bildirilmiştir (5). En sık görülen otozomal resesif geçişli hastalıktır.

GENETİK VE PATOGENEZ

HH'den sorumlu gen HFE olarak tarif edilmiştir (6). HFE geninin kodladığı protein (HFE proteini), birçok dokuda hücre membranında bulunur, HLA-class I moleküllerine benzer yapıda-

dir. HFE proteini ekstrasellüler, transmembran ve kısa bir intrasellüler kısımdan oluşur. Ekstrasellüler komponent üç bölgeden oluşur (a1, a2, a3). Bunlardan a3 ile b2 mikroglobulin arasında nonkovalen bağlanmanın, demir absorbsiyonu için önemli olduğu gösterilmiştir. Immunohistokimyasal çalışma-larla HFE proteini gastrointestinal kanalın değişik kısımlarında, en yoğun olarak da ince barsak kriptlerinin bazal hücrelerinde gösterilmiştir (7, 8). Herediter hemokromatozda, HFE'de iki mutasyon tarif edilmiştir. Birincisi, 282. pozisyondaki sistin ile tirozin (Cys282Tyr), diğerinde ise 63. pozisyondaki histidin ile aspartat (His63Asp) yer değiştirmiştir (9). Feder ve arkadaşlarının orijinal çalışmasında Cys282Tyr mutasyonu homozigotlarda % 83, heterozigotlarda da % 4 oranında bulunmuştur (6). Diğer çalışmalarda oran homozigotlarda % 82-100, heterozigotlarda % 5 bildirilmiştir (10, 11). His63Asp mutasyonu da % 0-4 arasında tespit edilmiştir ve % 13 oranında homozigot normal bulunmuş, her iki mutasyona rastlanmamıştır. Bir çalışmada da, bu mutasyon-

yonlar için normal allele taşıyanlarda hastalık semptomlarının daha erken yaşlarda ortaya çıkabileceği ve daha şiddetli seyredebileceğine dikkat çekilmiştir (12). DeSousa ve arkadaşları, deneyel çalışmalarında farelerde intakt b2 mikroglobulinin normal demir metabolizması için gerekliliği, yetersizliğinde insan HH'a benzer şekilde, transferrin satüras-yonunun, plazma demir düzeyinin ve karaciğer demir içeriğinin arttığını göstermişlerdir (13). Bugün, b2 mikroglobulin ile HLA class I proteinleri ilişkisinin normal fonksiyonların sürmesi için gerektiği bilinmektedir. Cys282Tyr mutasyonunda b2 mikroglobulin yetersizliğine benzer durumun tarifi, HH'de ileri çalışmalarla ışık tutacaktır.

HH geninin 6. kromozomun kısa kolunda bulunduğu ve HLA class I genleri ile yakın ilişkide olduğu eskiden beri bilinmektedir (14, 15). HH'li hastaların % 75 inde, kontrolün aksine (% 25) HLA-A3 pozitifliği bildirilmiştir (14). HLA-A3 B7, HLA-A3 B14, HLA-A3 haplo-tipleri hastalarda sık bulunur. HLA-A3 B12, HLA-A3 B15, HLA-A11 B12, HLA-A11 B35, HLA-A2 B12 haplotipleri de bildirilmiştir (4).

Herediter hemokromatozda demirin intestinal absorpsiyonunda bozukluk vardır. Mukozal blok teorisine göre normalde organizmada demir fazlalığı bulunduğuanda demirin intestinal absorpsiyonu azalmakta, ancak HH'de devam etmektedir. Böylelikle, erkeklerde yılda 1 g demir (kadınlarda daha az) depolara kazandırılmaktadır. Normalde, serumda demir transferrine bağlı olarak taşınır ve nontransferrin demir % 1'den azdır. Ancak, HH'de transferrin doyduğu için serumda nontransferrin (serbest) demir artmakta, bu da başta karaciğer olmak üzere, pankreas, kalp, deri, eklem ve endokrin organlarda parankim hücrelerinde demir birikimine neden olmaktadır.

Demir öncelikle karaciğerde birikir. Başlangıçta periportal hepatositlerde biriken demir; hücre organellerinin (lizozom, mitokondri, mikrozom) membranlarında lipid peroksidasyonuna, bu durum da lizozomal frajiliteye, mikrozomal enzim ve sitokromlarda fonksiyon bozukluğu, mitokondrilerde oksidatif metabolizma bozukluğuna neden olur. Sonuçta hücre hasarı ve ölümüne yol açar. Hem hücre hasarı, hem de demirin lipositlere direkt etkisi kollagen tip 1 sentezine ve fibroza neden olur. Hücre hasarı ve

fibrozun portal alanlardan lobülü çevreleyerek ilerlemesi makronodüler siroz ile sonlanır (16, 17).

KLİNİK

Erkeklerde; kadınlara oranla 10 kat fazla görülmekte, daha erken yaşlarda (ortalama 10 yıl) semptom vermektedir ve tanı konulmaktadır. Bu farka gebelik ve menstrüasyon ile kan kaybı nedendir. Tanı genellikle 40-60 yaşlarında konur. Ancak homozigotlarda alkol kullanımı karaciğer hastlığının hızlanması, daha erken yaşlarda ve alkol kullanmayanlara oranla daha düşük karaciğer demir konsantrasyonlarında siroz gelişimine neden olmaktadır. Hemokromatozun semptom ve bulguları nonspesifiktir ve genelde hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkar (Tablo 1). Hastalık erken dönemde asemptomatiktir. Klasik olarak orta yaşıda erkek hasta, halısılık, deride pigmentasyon artışı, hepatomegalii, libidoda azalma, impotans, vücut killarında azalma ve diyabet ile başvurmaktadır. Bu klasik semptomlar, başvuru sırasında ancak vakala-

Tablo 1. Herediter hemokromatozda görülen klinik bulgular (19).

Tipik semptomlar	Oran (%)
Güçslük, yorgunluk, uyuşukluk	40-85
Apati	40-85
Karın ağrısı	30-60
Kilo kaybı	30-60
Artralji	40-60
Libido kaybı, impotans	30-60
Amenore	20-60
Konjestif kalp yetersizliği	0-40
<i>Sık fizik muayene bulguları</i>	
Hepatomegalii	60-85
Siroz	50-95
Deride pigmentasyonu	40-80
Artrit (2. ve 3. MKF eklem)	40-60
Aşikar diyabet	10-60
Splenomegalii	10-40
Vücut killarında azalma	10-30
Testis atrofisi	10-30
Dilate kardiyomiopati	0-30

rın % 10'unda bulunur. Genelde, başvuru yakınları halsizlik, artralji, karın ağrısı, libido da azalma veya impotanstır. Bir çalışmada, HH'li 195 hastanın sunulan klinik özelliklerini Tablo 2'de özetlenmiştir. Klinisyen, karaciğer enzimlerinde yükselme, demir profilinde bozukluk (serum demiri, transferrin satürasyonu, ferritin) ve hepatomegali ile karşılaşlığında hemokromatozu akla getirmelidir.

Klinik bulgular, doku parankim hücrelerinde demir birikimi ve buna bağlı dejenerasyon, fibroz gelişimi ve fonksiyonların bozulması ile ortaya çıkar. Demir birikimi hemen tüm dokularda görülmeye karşılık dalak, kemik iliği ve duodenum epitelinde nadirdir, beyin ve sinir dokusunda ise belirgin birikim bulunmaz (17).

Deri bulguları: Deri kuru, parlak ve incelmıştır. Epidermisin bazal tabakalarında melanin artışı nedeniyle bronz veya bazal tabaka ve ter bezinin epitelindeki demir birikimi sonucunda da gri-kahverengi renktedir. Epidermal atrofi görülür. Pigmentasyon aksillada, skar dokusunda, travmaya maruz kalan bölgelerde, dizlerde, genital bölgelerde görülür. İllerleyen vakalarda konjunktiva, dudak kenarları ve yanak mukozası da etkilenir.

Karaciğer bulguları: Hepatomegali ve serum aminotransferzlarda (AST, ALT) yükselmeye % 60-65 oranında rastlanır. Hastaların % 35-40'ında karın ağrısı görülebilir. İllerleyen dönemlerde siroz gelişimi, hepatosellüler yetersizlik bulgularının yanı sıra portal hipertansiyon bulguları da görülür. Özofagus varis kanaması oldukça nadirdir. Herediter hemokromatozda hepatosellüler kanser de görülür ve önemli ölüm sebeplerinden biridir.

Endokrin değişiklikler: Diyabet genelde ilerleyen dönemlerde ve siroz gelişmiş hastalarda görülür. Çoğu kez tip II diyabet gibi, yüksek insülin düzeyleri ve insülin direnci bulunur. Aşikar diyabetin yanı sıra bozulmuş glukoz toleransı da tespit edilebilir. Flebotomi tedavisi diyabetin seyrini etkilemez. Pankreasta fibroz, asiner hücrelerde, makrofajlarda ve Langerhans adacıklarında demir birikimine bağlı dejenerasyon bulunur.

Herediter hemokromatozlu hastaların 2/3'ünde değişik derecelerde adenohipofiz fonksiyonları demir birikimine bağlı olarak bozulur. Bu durum karaciğer hastlığı ve anormal demir in-

Tablo 2. 195 hastanın başvurusunda tespit edilen klinik özellikleri (18).

	Erkek (%)	Kadın (%)
İmpotans	64	-
Halsizlik	60	72
Artrit, artralji	55	62
Deride hiperpigmentasyon	40	27
Libidoda azalma	37	?
Diyabet	32	8
Karaciğer hastlığı	22	35
Nefes darlığı	21	30
Karın ağrısı	14	36
Asemptomatik	10	24
İnfeksiyon	8	11
Erken menopoz	-	11

deksleri ile parallellik göstermez. Gona-dotropik hücreler selektif olarak etkilenir. Serum basal prolaktin ve luteinize hormon düzeyleri düşüktür. Tiroid ve luteinize hormon salgılatıcı hormon (TRH, LHRH) stimülasyon testine yanıt alınmaz. Hipo-gonadotropik hipogonadizm vardır. İmpotans, libido kaybı, testiküler atrofi, amenore, sekonder seks karakterlerinde gerileme ve deride atrofi görülür. Adenohipofizde demir birikimi ve fibroz mevcuttur. Testisler germinal epitelin atrofisine bağlı olarak küçük ve yumuşak olabilir. Demir birikimi germinal epitelde görülmemesine rağmen, kapiller duvarında demir birikimi ve interstisyal fibroz mevcuttur.

Hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, panhipopituitarizm, adrenokortikal yetersizlik ise oldukça nadir görülür.

Artropati: Prematüre dejeneratif osteoartrit sık görülür, artralji başvuru yakınması da olabilir. Öncelikle 2. ve 3. metakarpofalangial eklemler tutulur. Proksimal interfalangial, el bileği, ayak bileği, vertebra ve diz eklemleri de etkilenebilir. Tutulum sıkılıkla simetiktir. Psödogut atakları (akut kristal sinoviti) hastalık seyrinde görülebilir. Bundan muhtemelen sinovyal epitel hücrelerinde biriken demirin pirofosfataz enzimini inhibe etmesi ve kalsiyum pirofosfat kristallerinin çökmesi sorumludur. Eklem kıkıldaklarında ve meniskuslarda kondrokalsinozis de görülebilir.

Herediter hemokromatoz tanısında öncelikle tercih edilmesi önerilen indirekt yöntemler; serum demiri, transferrin satürasyonu ve ferritin düzeyi tayinidir. Serum demirinin tek başına önemi yoktur.

lir. Flebotomi tedavisi seyrinde artropatide düzelme görülmez.

Kardiyak değişiklikler: Herediter hemokromatozlu vakaların % 90'ında EKG değişiklikleri, % 20-30 oranında da konjestif kalp yetersizliği ve aritmiler bulunabilir. Genç erkeklerde, biriken demirin neden olduğu lipid peroksidasyonu ile miyokardiyal toksisite sonucu hayatı tehdit eden kardiyomiyopatiler görülebilir. Ekokardiografide kalın ventrikül duvarları ve dilate ventriküler görülür. Klinikte progresif sağ kalp yetersizliği hakimdir. Koroner skleroz da görülebilir. Demir özellikle ventrikül miyokardı ve subepikardda, ileti hücrelerinden ziyade kontraktıl hücrelerde birikir, miyokard hücrelerinin perinükleer kısmında görülür. Flebotomi tedavisi yararlandığı için erken tanı önemlidir.

Enfeksiyonlara eğilim: Demirin biyokullanımının artması, serumda apotransferrin düzeyinde azalma ile serbest demirin serumda artması bakteri gelişimi ve metabolizmasına olumlu etki yapar. Bu da HH'li hastalarda *Yersinia enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis*, *Vibrio vulnificus* ve *Listeria monocytogenes* gibi sık olmayan enfeksiyonların görülmesine neden olabilir (16). Flebotomi tedavisi seyrinde enfeksiyon eğilimi azalır.

TANI

Herediter hemokromatoz tanısında indirekt ve direkt yöntemlerle demir metabolizmasına ait parametreler değerlendirilir (Tablo 3). Öncelikle

tercih edilmesi önerilen indirekt yöntemler; gerek hastalığın tanısında ve tedavinin seyrinde, gerekse tarama testi olarak kullanılabilen ucuz ve kolay testlerdir. Bunlar açlık serum demiri, transferrin satürasyonu ve ferritin düzeyi tayinidir. Serum demirinin tek başına önemi yoktur, homozigotlarda % 20 oranında normal sınırlarda bulunabilir. Açlık transferrin satürasyonu ($TS = \text{serum demiri} / \text{serum bağlama kapasitesi \%}$), % 55-60'in üzerindeydi, ancak kadınlarda % 50, erkeklerde % 55'in üzerinde olması da çoğu yazarlarca anlamlı olarak kabul edilir. Özellikle 30 yaşın altındaki kadınlarda, % 30 oranında normal sınırlarda bulunabilir. Toklukta bu oran yalancı yükselmeler gösterebilir. Serum ferritin düzeyi depo demirini en iyi yansitan göstergedir, ancak kronik viral hepatitler, nonalkolik steatohepatit ve alkolik karaciğer hastalığında % 40-50 sıklıkta yüksek bulunabilir. Ayrıca, romatoid artrit, erişkin Still hastalığı gibi inflamatuvar, lenfoma gibi neoplastik hastalıklarda da yükseldiği bilinmektedir. Tedaviyi izlemeye en önemli bulgudur. Tablo 4'de indekslerin duyarlılığı ve özgüllüğü gösterilmektedir. Transferrin satürasyonu ve ferritin düzeyleri yüksek ise; kesin tanı için karaciğer biyopsisi yapılmalı ve histolojik değerlendirmenin yanı sıra, karaciğer demir içeriği (hepatic iron content, HIC) ve karaciğer demir indeksi (hepatic iron index, HII) hesaplanmalıdır (Tablo 5). Karaciğer biyopsisinin H-E boyası ile değerlendirilmesinde; erken dönemlerde sadece portal alanlarda fibroz ve periportal hepatositlerde (Rappaport

Tablo 3. Hemokromatoz tanısında kullanılan testler (16)

Indirekt yöntemler	Direkt yöntemler
Serum demir konsantrasyonu	Karaciğer biyopsisi ve demir içeriğinin ölçülmesi
Transferrin satürasyonu	Karaciğer demirinin fiziksel özelliklerinin ölçülmesi
Serum ferritin konsantrasyonu	CT, MR Flebotomi ile alınan demirin değerlendirilmesi

Tablo 4. Erken dönem hemokromatozda biyokimyasal testler (21)

Biyokimyasal test	Sensitivite	Spesifisite
Serum demiri ($>30 \mu\text{mol/L}$)	0.68	0.83
Transferrin saturasyonu (>50)	0.82	0.8
Serum ferritinini Erkek: $>300 \mu\text{g/L}$ Kadın: $>250 \mu\text{g/L}$	0.85	0.95
Serum ferritin + transferrin saturasyonu	0.94	0.86

zon 1) özellikle perikanaliküler sitoplazmada lisozomların membranında (siderozom), ferritin ve hemosiderin formunda birikmektedir. İlerleyen dönemlerde safra kanalı epitelinde, Kupffer hücrelerinde ve fibroz dokuda da demir birikimi görülür. Fibroz septalar lobülü çevreler, irregüler nodüller oluşur ve makronodüler siroz gelişir. Kısmen lobül yapısı korunur, diyabet ve alkol alımı yok ise hepatosteatoz nadirdir, glikojen içeriği de normal gözlenir. Karaciğerin demir içeriği semikantitatif olarak değerlendirilebilir. Biyopsi örnekleri Perls'in Prussian mavisi ile boyanır, grade 1-4 arasında derecelendirilir. Burada Fe+++ potasyum ferrosiyanyid ile reaksiyona girer. Powell ve Kerr evrelemesine göre, Prussian-pozitif granüllerin varlığı, hepatositlerin % 25'inde ise evre 1, % 50'sinde ise 2, % 75'inde ise 3, % 100'ünde ise evre 4 olarak değerlendirilir (16). Ancak, karaciğer demir içeri-

ğinin, parafin ile bloklandan kuru karaciğer örneklerinde kimyasal olarak atomik absorbsiyon spektrofotometre ile kantitatif ölçümü daha değerlidir. Normal konsantrasyon $1800 \mu\text{g/g}$ kuru ağırlıktan daha azdır, ortalama $800 \mu\text{g/g}$ kuru ağırlıktır. Semptomatik hastalarda $10.000 \mu\text{g/g}'n$, siroz gelişenlerde ise $22.000 \mu\text{g/g}'n$ üstünde bulunur. Herediter hemokromatozda yaşla paralel olarak HIC artar, diğer karaciğer demir içeriğini artıran hastalıklarda (bkz. ayırcı tanı) ise böyle bir ilişki yoktur. Bunun için karaciğer demir indeksi ($\text{HII} = \text{HIC}/\text{hastanın yaşı (yıl)}$) kullanılır. Homozigot HH'de $\text{HII} \geq 1.9 (\mu\text{mol/g kuru ağırlık})/\text{yıl}'d$. Ancak genç ve özellikle kadın homozigotlarda düşük olabilir. Hetero-zigotlarda $1.5 (\mu\text{mol/g kuru ağırlık})/\text{yıl}'dan azdır.$

Herediter hemokromatozlarda tanı, anormal demir indeksleri sonucunda yapılan karaciğer biyopsisi ile konur. Son dönemlerde, anormal serum demir indeksleri ile flebotomi yapılması, erken dönemde anemi gelişmemesi ile tanının konulabileceği ifade edilse de bugün kesin tanı için karaciğer biyopsisi ve HII'nin ölçülmesi gerekmektedir.

Deferoksamin testi, sensitivitesi düşük indirekt bir testtir. Normal kişilerde 0.5 g deferoksamin İM uygulandıktan sonra, 24 saatte idrarla $1.5 \text{ mg}'dan az$ demir atılımı olmaktadır, ancak HH'li hastalarda bu miktar $3 \text{ mg}'n$ üzerine çıkar. Test, serum demir ve ferritin düzeyinde olduğu gibi presirotik hastalarda ve askorbik asid yetersizliğinde yalancı-negatiflik, inflamasyon,

Tablo 5. Herediter hemokromatozda demir indeksleri (19)

	Normal	<i>H. hemokromatoz</i>
Serum demiri ($\mu\text{g/dL}$)	60-180	180-300
Serum transferrin ($\mu\text{g/dL}$)	220-410	200-300
Transferrin saturasyonu (%)	20-50	80-100
Serum ferritini (ng/mL)		
Erkeklerde	20-300	500-6000
Kadınlarda	15-250	500-6000
Karaciğer demir içeriği $\mu\text{g/g kuru ağırlık}$ $\mu\text{mol/g kuru ağırlık}$	300-1200 5-21	10000-30000 175-550
Karaciğer demir indeksi $\mu\text{mol/g kuru ağırlık/yaş (yıl)}$	<2	>2

Tablo 6. Vücutta aşırı demir birikimi nedenleri

Genetik, Herediter Hemokromatoz
Sekonder demir yüklenmesi
Inefektif eritropoeze bağlı anemiler
Talasemi majör
Sideroblastik anemi
Aplastik anemi
Kronik karaciğer hastalığı
Alkolik siroz
Kronik viral hepatitler
Portokaval şant (doğal veya operatif)
Demirin oral almısında artma
Afrikali veya Bantu hemokromatozu
Oral demir preparatlarının aşırı kullanımı
Diğer familyal veya doğuştan defektler
Porfiria kütanea tarda
Konjenital atransferrinemi
Neonatal demir yüklenmesi
(idiyopatik perinatal hemokromatoz)
Parenteral demir yüklenmesi
Transfüzyonel demir yüklenmesi
Aşırı parenteral demir uygulanması
Uzun süreli hemodialyze bağlı

malignite ve karaciğer hastalıklarında da yalancı-pozitiflik verir. Günümüzde pek kullanılmaz. Görüntüleme yöntemlerinde bilgisayarlı tomografi (BT) ve nükleer magnetik rezonans (NMR) gibi teknikler kullanılabilir. Karaciğer BT'sinde serum ferritinini ile paralel olarak dansitede azalma görülür. Yöntem karaciğer demir içeriğinin en az beş katına ulaştığında yardımcı olmaktadır. "Superconducting quantum interference device" (SQUID) tekniği ile karaciğer demir konsantrasyonu hakkında doğru bilgi edinmek mümkündür (21). NMR görüntülemede de T_2 relaksasyon zamanında belirgin azalma vardır. NMR'da demir birikimi göste-rilmesine rağmen, konsantrasyonu hakkında bilgi edinilememektedir. İlerde doku karaciğer içeriğinin görüntüleme yöntemleri kullanılarak doğru hesaplanabilmesi, bu yöntemlerin tanıda ve tedavinin seyrinde önemlerini artıracaktır.

AYIRICI TANI

Vücutta demir birikimi görülen durumlar ile ayırıcı tanıya girer (Tablo 6). Anamnez, fizik muayene ve hastalıklara ait laboratuar testleri diğer hastalıklardan kolayca ayırmasını sağlar. Ancak, alkolik karaciğer hastlığı ve siroz gelişmiş veya gelişmemiş viral hepatitli vakalarda ayırıcı tanı zor olabilir. Kesin tanıya karaciğer biyopsisi yapılarak karaciğer demir indeksinin (HII) hesaplanması ile varılır. HH hastalarında HIC yaş ile paralel olarak artar, diğerlerinde artış söz konusu değildir ve $HIC < 1.9 \mu\text{g/g}$ kuru ağırlıktır (22). Heterozigot HH hastalarında da benzer durum söz konusudur. (Tablo 7).

TEDAVİ

Herediter hemokromatozun tedavisi flebotomidir. Siroz gelişmemiş hastalarda flebotomi tedavisi ile normal yaşam süresi elde etmek mümkündür. Normalde vücut demir deposu 3-4 g'dır. HH'de semptomlar genellikle demir deposu 20 g'ı aşlığında ortaya çıkmaktadır.

Tedavinin başlangıcında haftada 450-500 mL flebotomi yapılır. Gençlerde, tolere edenlerde ve uyumlu hastalarda haftada iki kez flebotomi yapılabilir. Yaşlılar flebotomiyi ancak 250 mL tolere edebilirler. 1 mL kan yaklaşık 0.5 mg demir içerir. Her 500 mL'lik flebotomi ile vücuttan 250 mg demir uzaklaştırılır. Flebotomi tedavisi 4-6 hafta arayla yapılan serum demiri, transferrin saturasyonu ve ferritin düzeyi ile takip edilir. Transferrin düzeyi 50 ng/mL altına, transferrin saturasyonu % 50'nin altına düşün-

Tablo 7. Herediter hemokromatozda karaciğer demir indeksleri (19)

Çalışma	Normal	AKH	Het.H	Hom.H
Bassett ve ark.	<1.0	<1.4	<1.8	>2.0
Summers ve ark.	-	-	<1.5	>1.9
Olynyk ve ark.	<1.1	<1.6	-	>2.1
Bonkovsky ve ark.	<0.7	<1.1	<1.8	>2.0
Sallie ve ark.	-	<1.6	-	>2.0

AKH: Alkolik karaciğer hastlığı, Het.H: Heterozigot hemokromatoz, Hom.H: Homozigot hemokromatoz

-
8. Anderson GJ. Control of iron absorption. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: 1030-1032.
 9. Bacon BR. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 995-999.
 10. Jouanolle AM, Gandon G, Jezequel P, et al. Haemochromatosis and HLA-H. *Nat Genet* 1996; 14: 251-252.
 11. Jazwinska EC, Cullen LM, Busfield F, et al. Haemochromatosis and HLA-H. *Nat Genet* 1996; 14: 249-251.
 12. Shahen NJ, Bacon BR, Grimm IS. Clinical characteristics of patients diagnosed with hereditary hemochromatosis who lack the Cys262Tyr mutation. *Gastroenterology* (suppl) 1997; 122 (4); A1381.
 13. Desausa M, Reimao R, Lacerda R, et al. Iron overload in b2-microglobulin-deficient mice. *Immunol Lett* 1994; 39: 1005-1011.
 14. Simon M, Bourel M, Fauchet R, Genetet B. Association HLA-A3 and HLA-B14 antigens with idiopathic haemochromatosis. *Gut* 1976; 17: 332-334.
 15. Simon M, Bourel M, Genetet B, Fauchet R. Idiopathic haemochromatosis. Demonstration of recessive transmission and early detection by family HLA typing. *N Engl J Med* 1977; 297: 1017-1021.
 16. Bacon BR, Tavill AS. Hemochromatosis and iron overload syndromes. In: Zakim D, Boyer TD, eds. *Hepatology. A textbook of liver disease*. Philadelphia. WB Saunders Co 1990; 1439-1472.
 17. Sherlock S. Iron overload states. In: Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system*. Tenth ed. Oxford Blackwell Science 1997; 405-415.
 18. Adams PC, Valberg LS. Evolving expression of hereditary hemochromatosis. *Semin Liver Dis* 1996; 16 (1): 47-54.
 19. Bacon BR. Hemochromatosis. Consultations in gastroenterology . Snape WJ. WB Saunders Co, Philadelphia 1995; Ch 113: 808-813.
 20. Bacon BR, Sadiq SA. Hereditary hemochromatosis: presentation and diagnosis in the 1990s. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (5): 784-789.
 21. Schilsky ML, Gupta S. Progress toward insights into the molecular pathophysiology of iron and copper storage disorders. *Curr Hepatol* 1993; 13: 70-103.
 22. Ludwig J, Hashimoto E, Porayko MK, Moyer TP. Hemosiderosis in cirrhosis: A study of 447 native livers. *Gastroenterology* 1997; 112: 882-888.