

Metabolik Karaciğer Hastalıkları

Metabolic Liver Diseases

• Berat EBİK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Diyarbakır

Özet • Metabolik karaciğer hastalıkları özellikle genç yaşta hastalarda akut hepatit veya toksik hepatitin klinik ve laboratuvar özellikleriyle karşımıza çıkan ve ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulması gereken hastalıklardır. Bu hastalıklara erken tanı koymak hayat ve organ kurtarıcıdır. Hastalar erken tedavi ile olası karaciğer naklinden kurtulabilirler. Bu hastalıklar kalıtsal olup, gen kusurlarından kaynaklanır. Bu derlemede en sık görülen üç metabolik karaciğer hastalığının, hemokromatozis, Wilson hastalığı ve alfa-1 antitripsin eksikliğinin patofizyolojisi ile tanı ve tedavisindeki güncel gelişmelere yer verilmiştir.

Anahtar kelimeler: Hemokromatozis, Wilson hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği

Abstract • Metabolic liver diseases are diseases that present with the clinical and laboratory features of acute hepatitis or toxic hepatitis, especially in young patients, and must be taken into consideration in differential diagnosis. Early diagnosis of these diseases is life and organ saving. Patients can avoid possible liver transplantation with early treatment. These diseases are hereditary and are caused by gene defects. In this section, current developments in the pathophysiology and diagnosis and treatment of the three most common metabolic liver diseases, hemochromatosis, Wilson's disease and alpha-1 antitrypsin deficiency are included.

Key words: Hemochromatosis, Wilson's disease, alpha-1 antitrypsin deficiency

GİRİŞ

Metabolik karaciğer hastalıkları, literatürde nadir hastalıklar olarak değerlendirilse de son dekadlarda özellikle genetik alanındaki gelişmeler bu durumun böyle olmadığını göstermektedir. Yeni geliştirilen genetik ve laboratuvar testlerinin daha sık kullanılıyor olması bu hastalıkların daha sık tespit edilmesine yol açmıştır. Bu hastalıkların patofizyoloji ve metabolik yollarının keşfedilmesi yeni tedavi seçeneklerinin gelişmesini hızlandıracaktır. Wilson hastalığı ve hemokromatozis, karaciğerin otozomal resesif kalıtılan metabolik hastalıklarıdır. Wilson hastalığında karaciğerde bakır birikimi ve hemokromatoziste demir birikimi karaciğer ve diğer organlarda organ hasarına yol açar. Bu hastalıkları erken evrede teşhis etmek ve tedaviyi başlatmak için bu hastalıkların semptomları ve tanı kriterleri hakkında bilgi sahibi olmak

önemlidir. Bu derlemede en sık görülen üç metabolik karaciğer hastalığının, hemokromatozis, Wilson hastalığı ve alfa-1 antitripsin eksikliğinin patofizyolojisi ile tanı ve tedavisindeki güncel gelişmelere yer verilmiştir.

HEMOKROMATOZİS

Tanım

Hemokromatozis, vücutta aşırı demir birikiminin neden olduğu organ yetmezlikleri ile ilişkili bir hastalıktır. Primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer hemokromatozis genetik bir hastalık olup, otozomal resesif geçişlidir. Sekonder hemokromatozis ise genellikle talasemi ve orak hücreli anemi gibi hematolojik hastalıklara bağlı aşırı kan transfüzyonu sonucu oluşur.

İletişim: Berat EBİK • Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye
• E-mail: beratetik@gmail.com • *Metabolic Liver Disease* • *The Turkish Journal of Current Gastroenterology* 2024;26:85-93.

Epidemiyoloji

Kalıtısal hemokromatozis en sık kuzey Avrupa'da görülmekte olup buradaki prevalansı 1/500 civarındadır (1). Erkeklerde 3-8 kat daha fazla görülür. Kadınların menstrüasyon döngüsü nedeniyle yaşadıkları kronik kan kayıpları onları daha geç semptomatik hale getirir. Erkeklerde 5, kadınlarda 6. dekatta klinik belirtiler ortaya çıkar. Juvenil hemokromatozis ise 10-30 yaşlarında ortaya çıkar.

Patofizyoloji

Primer veya kalıtısal hemokromatoziste, hemokromatoz genindeki (HFE) mutasyon, diyetle alınan demirin aşırı emilimine neden olur. HFE geni 6. Kromozomun kısa kolunda bulunur. C282Y ve H63D en yaygın tanımlanan mutasyonlarıdır (2).

Hemokromatozisin 4 farklı tipi vardır. Tip 1 (HFE ile ilgili) otozomal resesif bir şekilde kalıtılan, dünya çapında prevalansı en fazla olan kalıtısal hemokromatozun klasik şeklidir (3). Tip 2a hemojuvelin geninin mutasyonları ile, tip 2b ise hepsidin geninin mutasyonları ile oluşur. Tip 3 transferrin reseptörü-2 geninin mutasyonu ile oluşurken, Tip 4 ise ferroportin geninin mutasyonları (tek otozomal dominant olan tip) sonucu oluşur (4).

HFE geni, bağırsaklarda plazma membranında bulunan transferrin reseptörü ile etkileşime girerek transferinin demire olan ilgisini azaltır. HFE mutant hastalarda ise mutant gen (C282Y veya H63D) β -2 mikroglobuline bağlanamaz ve transferrinle etkileşime giremediği için, transferrin doygunluğa ulaşamaz ve bunun sonucunda bağırsaklardan demir emilimi kontrolsüz bir şekilde devam ederken, hepsidin sentezi azalır (5). Hepsidin karaciğerde üretilen ve bağırsaklardan demir emilimini kontrol eden proteindir. Vücuttaki demir miktarının ana düzenleyicisi hepsidindir. Bunu transferrin reseptörleri ile etkileşime girerek yapar. Bu nedenle sadece HFE geni değil, hepsidin sentezinin azalmasıyla ilgili genetik mutasyonlar da hemokromatozise neden olur (6).

Klinik Bulgular

Hemokromatoziste vücutta neredeyse etkilenmeyen organ yoktur. En çok karaciğer, pankreas, kalp, eklemler, deri ve hipofiz bezi etkilenir. Hastada viral hepatit olması veya aşırı alkol tüketimi hemokromatozisin neden olduğu karaciğer hasarını hızlandırır. Hastaların %75'inde transaminaz yüksek-

liği görülürken, karaciğer sirozu %10-15 oranında gelişir. Hepatosellüler kanser (HCC) gelişme riskinin en yüksek olduğu metabolik hastalıklardan biridir. HCC riski %30 civarındadır ve genel popülasyona göre 20 kat kadar artmış bir risk söz konusudur. Hastalarda karaciğer sirozu gelişmeden bile HCC ortaya çıkabilir (7).

Bunun dışında pankreasta demir birikimine bağlı hastaların %50'sinde diyabet gelişir. Buna bronz diyabet de denilir. Artrit, genellikle eklemde dejenerasyon olmadan gelişir. Eklem ağrısı ile başlar. Tedavi ile demir depoları normale gelse bile düzelmeyebilir. Kalp kas hücrelerinde demir birikimi, kardiyak aritmiler, dilate kardiyomiopati ve konjestif kalp yetmezliği ile sonuçlanır. Kalp yetmezliği tedaviyle kısmen geri dönüşümlüdür. Hipofiz bezinde demir birikimi hipofizer yetmezliğe neden olur. Hemokromatozisli hastaların derilerinde demir ve melanin pigmenti birikimine bağlı hiperpigmentasyon sonucu koyulaşma olur. İmmün sistem de demir birikiminden olumsuz etkilenir. Makrofajlarda demir birikimi, makrofajların fagositozunun bozulmasına neden olur ve özellikle *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitica* ve *Listeria enfeksiyonları* başta olmak üzere diğer enfeksiyonlara da bir yatkınlık söz konusudur. Özellikle *Vibrio vulnificus* kaynaklı sepsis riski nedeniyle hemokromatozisli hastaların çiğ kabuklu deniz ürünlerini tüketmeleri tavsiye edilmez (8).

Tanı

Açıklanamayan hepatomegali, artrit veya artralji, diyabet, kardiyomiopati veya kalp yetmezliği gibi belirtileri olan hastalarda hemokromatozisten şüphelenmek gereklidir. Eğer hastada hematolojik hastalıklara bağlı aşırı kan transfüzyonu veya yoğun oral veya intravenöz demir kullanım öyküsü de yoksa primer hemokromatozise yönelik tetkikler planlanmalıdır.

Öncelikle serum ferritin ve transferrin satürasyon indeksine bakılmalıdır. Ferritin spesifik bir belirteç olmayıp, vücutta inflamasyonla giden bütün durumlardan etkilenmektedir. Ayrıca viral hepatitler, alkolik karaciğer hastalığı ve metabolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili karaciğer hastalığı (MAFLD) da ferritin düzeyi yükselmektedir (9). Transferrin satürasyon indeksi plazma demirinin, demir bağlama kapasitesine oranıdır ve yüzde olarak ifade edilir. Ferritin düzeyi kadınlarda 200 mcg/L'nin, erkeklerde 300 mcg/L'nin üzerinde veya transferrin satürasyonu kadınlarda %40'tan, erkeklerde ise %50'den fazla ise daha ileri testlere başvurulmalıdır (10).

MR (manyetik rezonans) karaciğerde demir konsantrasyonu belirlemek için ayrıca siroz ve HCC'yi belirlemek amacıyla kullanılabilir. MR karaciğerde demir yüklenmesini belirleyebilir fakat bunun etiyojisi ile ilgili net bir şey söyleyemez. Bu yüzden MR tanıdan ziyade hemokromatozisi dışlamada daha yararlıdır. MR karaciğerin yanında, dalaktaki demir miktarını da ölçülebilir ve böylece HFE gen mutasyonuna bağlı hemokromatozisle ferroportin hastalığına bağlı demir yüklenmesini ayırt edebilir. Çünkü HFE gen mutasyonuna bağlı hemokromatoziste dalakta demir birikimi yokken ferroportin gen mutasyonuna bağlı tip IV hemokromatoziste hastalığında ise dalakta sekonder demir birikimi mevcuttur (11).

HFE mutasyonunun yaygın olduğu yerlerde C282Y ve H63D mutasyonlarına bakılabilir. Genetik testlerle vakaların yaklaşık olarak %90'ına tanı konulabilir (12). C282Y homozigot mutasyonu yüksek demir indekslerine sahip ve klinik tablosu da olan bir hastada tanı koydurucudur. H63D mutasyonu dünya çapında C282Y'den daha sık görülür. Bunun dışında S65C mutasyonu beyaz toplumun %2'sinde heterozigot olarak bulunur. Bu mutasyonun C282Y mutasyonunun varlığında demir metabolizması üzerinde hafif bir etkisi olduğu görülmektedir, ancak demir aşırı yüklenmesiyle ilişkili hastalık C282Y/S65C bileşik heterozigotlarında bildirilmemiştir. Ne homozigot ne de heterozigot H63D veya S65C mutasyonu patolojik demir aşırı yüklenmesinin bir nedeni değildir (13).

Vaka raporları ve küçük seriler, hemojuvelin, hepsidin, TFR2 ve FPN'yi kodlayan genlerdeki mutasyonlar ile nadir görülen demir yüklenmesi formları arasında bağlantılar olduğunu göstermiştir. Ancak bu bozukluklar çok nadirdir. HFE 2 (hemojuvelin) ve TFR2'nin patojenik varyantlarının neden olduğu demir yüklenmesinin tahmini sıklığı 5-6 milyon kişide 1'dir. Hepsidin genindeki mutasyonlardan kaynaklanan patojenik varyantlar daha da az yaygındır (14). HFE olmayan hemokromatozis için test yapmadan önce, yükselmiş serum demir testlerine neden olan diğer hastalıklar dışlanmalıdır.

Serum ferritin düzeyi 1000 mcg/L'den fazla ise veya hemokromatozis tanılı bir hastada karaciğer enzimlerinde yükselme varsa karaciğer biyopsisi yapılabilir. Biyopsi ile hem karaciğerdeki demir miktarı ölçülebilir hem de karaciğer hasarı histopatolojik olarak değerlendirilebilir (Şekil 1).

Tedavi ve Yönetimi

Primer hemokromatozisin klasik tedavisi flebotomidir. Başlangıçta hasta tolere edebiliyorsa haftada bir veya iki kez yapı-

lır. Demir seviyesi normale gelirse flebotomi aralıkları uzatılır. Amaç plazma ferritin düzeyini 50 mcg/L'nin altına düşürmektir. Bu değerlere ulaşıncaya genelde 3 ayda bir ünite flebotomi yeterli olur (15).

Hemokromatozis hastalarında flebotomi ile cilt pigmentasyonu, diyabet, halsizlik ve yorgunluk semptomları gerileyebilir fakat artrit, hipogodizm ve siroz düzelmez. Flebotominin etkili olmadığı bazı hemokromatozis vakalarında deferasirox ve deferiprone gibi yeni nesil şelatör ajanlar faydalı olabilir. Bu ilaçlar vücutta demiri bağlayarak atılımında etkin rol oynarlar (16).

Homozigot 7 hastada yapılan küçük bir çalışmada, proton pompa inhibitörü (PPI) uygulamasının yemek sonrası demir emilimini azalttığı ve ayrıca yıllık olarak flebotomi ile alınması gereken kan hacmini daha da azalttığı bulunmuştur (17). Ayrı bir retrospektif analiz ise, en az 2 yıl boyunca PPI kullanan hastalarda gereken flebotomi sayısında azalma olduğunu göstermiştir (18).

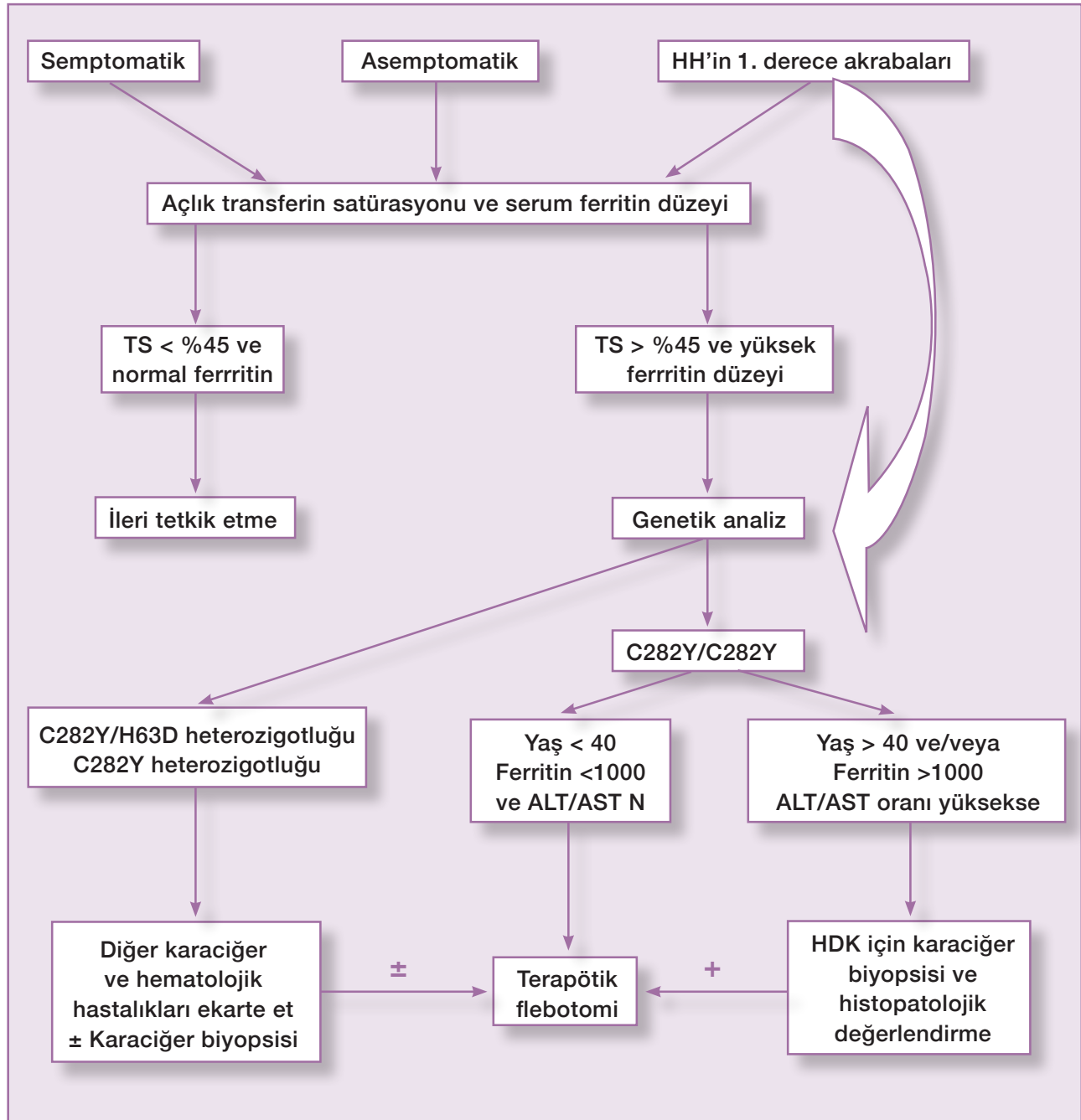
Takip ve Prognoz

Prognozun en önemli göstergesi tanı anındaki karaciğerdeki fibrozisin veya sirozun evresidir. Ciddi son organ hasarı bulunan hastalarda ortalama survi iki yıl civarındadır. Karaciğer nakli endikasyonu oluşmuş hastalara transplantasyon, koşullar uygunsa yapılmalıdır. Hemokromatozis hastaları karaciğer nakli endikasyonları içinde en düşük sağkalıma sahip hastalar arasındadır (19). Nedeni demirin yıllar içinde diğer organlar üzerinde yapmış olduğu tahribattır.

Hemokromatozisli tüm hastalar altı ayda bir alfa fetoprotein (AFP) ve ultrasonografi (USG) ile takip edilmeli, transaminaz düzeyleri artan ve gerekli görülen tüm hastalara HCC açısından gadoksetatlı dinamik MRI çekilmelidir.

Hastalara alkol kesinlikle yasaklanmalıdır. Viral hepatitleri varsa uygun antiviral tedavi başlanmalıdır. Bağırsaklardan demir emilimini artırdığı için ve demirin transferrinden ayrılarak oksidasyonunu artırdığı için C vitamini replasmanından kaçınılmalıdır. Çayın içerisinde bulunan tanen maddesi demiri bağladığı için yemeklerle birlikte alınması tavsiye edilebilir (20).

Hereditör hemokromatozisli hastaların birinci derece yakınlarına genetik tarama yapılmalıdır. Çünkü bireylerin demir yüklenmesinden önce tanı alıp, flebotomiye başlanması yaşam süresini artırmakta ve son organ hasarı riskini azaltmaktadır. Bu hastaların birinci derece yakınlarına C282Y ve H63D mutasyon analizi bakılmalıdır (21).



Şekil 1. Hereditör hemokromatozisin tanı ve yönetimi algoritması (AASLD practice guidelines) (9)

HH: Hereditör hemokromatozis; TS: Transferin satürasyonu; ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; N: Normal; HDK: Hepatik demir konsantrasyonu.

WILSON HASTALIĞI

Tanım

Wilson hastalığı (WH) (hepatolentiküler dejenerasyon), vücutta patolojik bakır birikimi ile seyreden, genetik bir metabolik bozuktur. ATB7B genindeki mutasyondan kaynaklanır. Bu

gen hücre membranında bakır taşıyan ATP bağımlı bir proteini kodlar. Hastalık ilerleyici karaciğer hasarına, geri dönüşümsüz nörolojik bozukluklara ve psikiyatrik belirtilere neden olur.

Epidemiyoloji

İlk yapılan prevalans çalışmaları milyonda 29-33 arasında değişen oranlar vermiştir. Daha sonraki yıllarda yapılan prevalans çalışmaları, kapalı olmayan toplumlarda yaklaşık 1/30.000 oranında görüldüğünü tahmin ettirmektedir (22). Çin'de yapılan çalışmalarda daha yüksek prevalans açıklanmıştır (milyonda 58.7). ATB7B geninde çok fazla mutasyon tanımlanması özellikle heterozigot mutasyonların toplumda azımsanmayacak bir oranda var olduğunu düşündürmektedir (23).

Patofizyoloji

Bakır; seruloplazmin, sitokrom C oksidaz, dopamin beta-hidroksilaz, süperoksit dismutaz ve tirozinaz gibi birçok enzimin faaliyetini göstermesi için gerekli olan bir kofaktördür. Bakır jejenumdan bakır taşıyıcı bir protein (bakır membran taşıyıcı 1 (Ctr1; SLC31A1)) yardımıyla emilir. Burada metalloproteinin ve antioksidan protein 1 (ATOX1) gibi proteinler aracılığıyla hücre içinde golgi aygıtı adı verilen organelere taşınır. Golgi içinde bakır taşıyan ATPaz'lar ATP7A ve ATP7B dir. ATP7B altı bakır molekülünü aposeruloplazmine bağlayarak, seruloplazmin olarak aktive eder. Ayrıca bakırını safraya atılımı için de ATP7B gereklidir.

ATP7B genindeki homozigot mutasyon, bu geni işlevsiz hale getirerek bakırın safraya atılımını bozar ve bakır hepatositlerde birikir (24). Seruloplazmin ise bakır bağlanmamış olarak karaciğerden salınır ve dolaşımında hızlıca parçalanır, bu nedenle de seviyesi düşer.

Hepatositler içinde biriken bakır, hepatositlerin nekrozuyla serbest bir şekilde dolaşıma geçerek, plazma serbest bakır düzeyini yükseltirken, plazmadaki serbest bakır hücre zarındaki CTR1 ve iki değerlikli metal taşıyıcı proteinler aracılığıyla (DMT) neredeyse tüm dokular tarafından sürekli olarak hücre içine alınır. Sonuçta bakır korneada, beyinde, kırmızı kan hücrelerinde, iskelet ve kalp kası hücrelerinde, büyük eklemlerin sinovyal zarlarında ve böbrek parankiminde birikir. Seruloplazmine bağlı olmayan plazma bakır, renal tübüler epitel hücreleri tarafından süzülür ve idrar yoluyla atılır (25). İdrar bakır da bu şekilde artmış olur.

Karaciğerdeki bakır seviyesi, kritik eşiği aştığında oksidatif hasara neden olur. Bu hasar kronik aktif hepatit, fibroz ve siroz

ile sonuçlanır. Beyinde bakır bazal ganglionlarda, putamende ve globus pallidusta (lentiküler çekirdekte) birikir; bu alanlar, duygudurum düzenlemesinin uyarıcı alanlarıdır. Ayrıca hareket ve nörobilişsel süreçlerin koordinasyonuna katılan alanlar da bu bölgelerdedir. Bu alanlardaki hasar, Wilson hastalığında görülen nöropsikiyatrik semptomlara neden olur (26).

Klinik

Hepatosplenomegali, bazen de izole splenomegali olabilir. Tanı anında siroz gelişmişse kronik karaciğer hastalığının belirtileri görülür. Bunun dışında karın ağrısı, sarılık, halsizlik, kişilik değişikliği, depresyon, baş ağrısı, uyku bozukluğu, epileptik nöbet, kore şeklinde hareket bozuklukları görülebilir. Hastaların %30-50'sinde asimetric tremor ve nöropsikiyatrik davranışlar gelişir. Bu nedenle çevresindekiler tarafından sakar davranışlar içinde oldukları ifade edilebilir. Dizartri en sık görülen nörolojik semptomdur (27). Tırnak yatağında mavimsi renk değişikliği (lunula serulae) görülebilir.

WH'deki karaciğer hasarı basit yağlanmadan kronik hepatite, ileri fibrozis ve siroza kadar değişir. Klinik olarak asemptomatik hipertransaminazemi görülebileceği gibi karaciğer sirozunun herhangi bir belirtisi ile veya şiddetli akut karaciğer yetmezliği (AKY) şeklinde ortaya çıkabilir. AKY, WH'nin %5'inde ortaya çıkar ve çoğunlukla kadınlarda görülür. Hastaların çoğunda altta yatan siroz mevcuttur. Klinik tabloyu viral, otoimmün ve toksik hepatitten ayırt etmek zordur. Bu hastalarda aspartat aminotransferaz (AST)/ alanin aminotransferaz (ALT) oranının 2 kattan fazla olması, Kayser-Fleischer (KF) halkası (vakaların %50'sinde mevcuttur), düşük veya normal alkalin fosfataz (ALP) seviyesi ve çok sık olmasa da Coombs negatif hemolitik anemi ayırıcı tanıya ulaşmada yardımcı olur. WH'ye bağlı AKY vakalarının büyük kısmına acil karaciğer nakli gereklidir (28).

Hepatositlerin nekroze gittiği dönemlerde plazma bakır seviyesinde ani yükselmeler olur. Bu durum akut bakır zehirlenmesini taklit edebilir. Benzer şekilde kas nekrozuna bağlı rabdomiyoliz ve renal tübüler hasarla birlikte Coombs negatif hemolitik anemi görülebilir. Hemolitik anemi hastaların %10-15'inde görülür. Mekanizması tam olarak anlaşılmasa da bakırın teorik olarak eritrositlerde membran lipidleri ile reaksiyona girebildiği ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz ve glutatyon redüktazın sülfhidril gruplarını inhibe edebildiği

bilinmektedir. Bu sürecin sonunda, hemoglobin ve hücre zarının oksidatif hasarına yol açabilen hücresele antioksidan kapasiteyi azaltabilir (29).

Wilson hastalığında iskelet tutulumu çok yaygındır ve erken osteoartrit benzeri klinik bulgular ortaya çıkar. Artropati genellikle aksiyel iskeleti ve omurgayı tutar. Renal semptomlar da daha çok Fanconi sendromu ve ürolitiazis şeklindedir (30).

Tanı

Genetik bir hastalık olduğu için aile öyküsü bu hastalarda çok önemlidir. Hastalarda transaminaz seviyesi genellikle artmıştır. Erken yaşlarda enzim düzeyleri normal olabilir. AST düzeyi ALT'den daha fazla yükselir. Alkalen fosfataz (ALP) seviyesi genellikle normaldir. Serum ürik asit seviyesi renal tübüler disfonksiyona bağlı düşüktür. İleri dönemlerde karaciğer hastalığına bağlı, hipoalbuminemi, bilirubin artışı ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) uzaması ile birlikte portal hipertansiyona bağlı trombositopeni veya pansitopeni görülebilir. Nörolojik bulguları olan hastalarda çekilen kranial MRG görüntülerinde bazal ganglionlarda hiperintensite gösterilebilir (Dev panda yüzü).

Wilson hastalığı şüphelenilen bir hastada seruloplazmin düzeyine bakılmalıdır. Seviyesi her zaman 20 mg/dL'den az olacaktır (normali 20 mg/dL ila 40 mg/dL). Fakat seruloplazmin düşüklüğü Wilson hastalığına spesifik değildir. Kronik karaciğer hastalığı yapan bütün durumlarda ve sirozda düzeyi azalır. Kayser-Fleischer halkası tanı için kullanılan önemli bir parametredir (31).

İdrar bakır düzeyi için, 24 saatlik idrarda 100 µgr (>1.6 µmol/24 saat) üzerindeki değerler WH için anlamlıdır. Fakat primer biliyer siroz, otoimmün hepatit, primer sklerozan kolangit ve Alagille sendromunda da idrarla bakır atılımı artar.

WH'de total serum bakır düşer. Fakat serbest bakır düzeyi artmıştır (normal < 15 µgr/dl). Seruloplazminin her miligramı 3.15 µgr/dl bakır bağlar. Serbest bakır = Bakır - 3 x seruloplazmin düzeyi şeklinde hesaplanır. WH'de serum serbest bakır düzeyi 25 µgr/dl'nin üzerindedir. Serbest bakır düzeyi; WH'nin yanı sıra, AKY'de ve kronik kolestazda da artar (32).

Klinik belirtiler ve noninvaziv testlerle tanı konulamıyorsa karaciğer biyopsisi ile hepatik parankimal bakır konsantrasyonu ölçülebilir (33). Hepatik bakır içeriğinin, bir gram kuru

karaciğer dokusunda 250 µg (4 µmol) dan fazla olması, Wilson tanısı için en iyi biyokimyasal kanıt olarak kabul edilir. Büyük bir prospektif çalışmada duyarlılığı %99,4; özgüllüğü ise %96,1 olarak bulunmuştur (34). Genetik olarak mutasyon analizi de önemli bir teşhis aracıdır. Fakat 700'den fazla mutasyon nedeniyle hem maliyetli hem de zaman alıcı bir işlemdir. Ayrıca hastaların homozigot değil de bileşik heterozigot saptanması kafa karışıklığı yaratabilir. Buna rağmen genetik testlerin gelecekte altın standart tanı yöntemi olacağı tahmin edilmektedir (35).

Mevcut laboratuvar testlerinin hiçbiri WH için spesifik olmadığından ve tipik klinik semptomlar mevcut olmadığından dolayı 8. Uluslararası Wilson Hastalığı Toplantısında (Leipzig 2001) mevcut tüm testlere dayalı bir puanlama sistemi önerilmiştir (Tablo 1).

Bu sistemin daha sonra yüksek bir teşhis doğruluğuna sahip olduğu belirlenmiş ve Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (EASL) tarafından da kabul edilerek WH tanısı için kılavuzlara eklenmiştir(33).

Tedavi

WH tedavisi ömür boyudur. Farmakolojik tedavinin amacı bağırsaklardan bakır emilimini engellemek ve şelatör ilaçlarla vücutta bakırı bağlayarak vücuttaki total bakır miktarını azaltmaktır. Şelatör olarak en sık D-penisilamin ve trientin kullanılır. Bunlar plazmada bakırı bağlayarak idrarla atılımını sağlarlar. Çinko ise bağırsaklardan bakır emilimini engelleyerek etki eder. Şelatör ilaçlar aç karnına veya yemekten 2 saat sonra alınmalıdır. Günlük dozları 750-1500 mg/gün arasındadır (36).

Doğru ve erken tedavi ile (ilerlemiş beyin ve karaciğer hasarından önce) transaminaz seviyeleri hastaların %90'ında 2-6 ayda normale gelir. Nörolojik belirtilerin düzelmesi için 1-3 yıl gereklidir.

Hastalar yılda en az 2 kez üriner bakır atılımı veya serum serbest bakır ölçülerek tedavinin etkinliği açısından klinik ve biyokimyasal belirteçlerle değerlendirilmelidir. Hastalarda düşük idrar bakır seviyesi tedaviye uyumsuzluğu gösterebilir. Fakat düşük idrar bakır ile birlikte nötropeni, anemi ve hiperferritinemi bakır eksikliğine işaret edebilir (37).

WH'ye bağlı dekompanse siroz gelişen vakalarda ve akut karaciğer yetmezliği gelişen olgularda karaciğer transplantasyonu

Tablo 1. Wilson Hastalığının tanısı için uluslararası skorlama sistemi

| Tipik Klinik Semptomlar ve Belirtiler | Puan | Diğer testler | Puan |
|---------------------------------------|------|--|------|
| Kayser-Fleischcer halkası | | Karaciğer bakır (kolestaz yokluğunda) | |
| Yok | 0 | >250 µg (>4 µmol)/g kuru ağırlık | 2 |
| Var | 2 | 50-249 µg (0,8-4 µmol)/g | 1 |
| Nörolojik Belirtiler** | | Normal: <50 µg (<0,8 µmol) | -1 |
| Yok | 0 | Rhodanin-pos. granüller * | 1 |
| Hafif | 1 | İdrar bakır (akut hepatit yokluğunda) | |
| Şiddetli | 2 | Normal | 0 |
| Seruloplazmin seviyesi | | 1-2 x ULN | 1 |
| Normal (>0,2 g/l) | 0 | >2 x ULN | 2 |
| 0,1-0,2 g/l | 1 | Normal ancak D-penisilamin sonrası >5 x ULN | 2 |
| <0,1 g/l | 2 | Mutasyon analizi | |
| Coombs negatif hemolitik anemi | | Her iki kromozomda da tespit edildi | 4 |
| Yok | 0 | 1 kromozomda tespit edildi | 1 |
| Var | 1 | Mutasyon tespit edilmedi | 0 |
| TOPLAM PUAN | | | |
| 4 ve üzeri | | Wilson teşhisi konulur | |
| 3 | | Olası Wilson (daha çok test gerekir) | |
| 2 ve altı | | Wilson olası değil | |

ULN, normalin üst sınırı. * Kantitatif karaciğer bakır yoksa ** Veya beyin manyetik rezonans görüntülemelemedeki tipik anormallikler

Tablo 2. Yeni Wilson İndeksi (11 ve üzeri puanlar karaciğer nakli için bir göstergedir)

| | 0 puan | 1 puan | 2 puan | 3 puan | 4 puan |
|---|--------|---------|----------|-----------|--------|
| Serum bilirübini (µmol/l) | 0-100 | 101-150 | 151-200 | 201-300 | >301 |
| Aspartat aminotransferaz (U/l) | 0-100 | 101-150 | 151-300 | 301-400 | >401 |
| Uluslararası normleştirilmiş oran | 0-1,29 | 1,3-1,6 | 1,7-1,9 | 2,0-2,4 | >2,5 |
| Beyaz kan hücre sayısı (10 ⁹ /l) | 0-6,7 | 6,8-8,3 | 8,4-10,3 | 10,4-15,3 | >15,4 |
| Albümin (g/l) | >45 | 34-44 | 25-33 | 21-24 | <20 |

yonu yapılmalıdır. Dhawan ve arkadaşları tarafından Nazer puanlama sistemi modifiye edilerek geliştirilen yeni Wilson indeksi karaciğer nakli gerektiren hastaların belirlenmesinde kullanışlı bir sistemdir (Tablo 2). Bu skorlamaya göre 11 ve üzeri puanlar karaciğer nakli için bir göstergedir (38). Tanı ve tedaviden bir yıl sonra bakırdan kısıtlı diyet önermeye gerek yoktur. Alkol kullanımı yasaklanmalıdır. Bu hastaların nöropsikiyatrik bozuklukları için ilgili kliniklerle periyodik olarak konsülte edilerek hastaların gerekli medikal tedaviyi alması sağlanmalıdır (39).

ALFA-1 ANTİTRİPSİN EKSİKLİĞİ

Alfa-1 antitripsin eksikliği (A1ATD), SERPINA1 genindeki mutasyonlar sonucu oluşan ve primer olarak karaciğer ve akciğeri etkileyen genetik bir hastalıktır. Karaciğerde mutas-

yon sonucu hatalı bir şekilde üretilen α 1-antitripsin endoplazmik retikulumda birikir ve plazma α 1-antitripsin seviyesi düşer. Hepatositlerde biriken bu deforme enzim karaciğer sirozuna neden olur. Normalde α 1-antitripsin nötrofillerdeki serin proteazları parçalar ve inaktif hale getirir. Enzim defektli olunca proteazlar inhibe olamaz. Akciğerlerde nötrofil elastaz enzimi alveolleri harap eder ve restriktif tipte akciğer hasarına neden olur (40).

Hastalar 20 ile 50 yaşlarında klinik belirti verirler. İlk klinik belirtiler genellikle akciğerle ilgili semptomlardır. Hastalık amfizem olarak başlar. Sigara içmek hastalığın gidişatını katastrofik biçimde hızlandırır (41).

A1ATD ile ilişkili akciğer hastalığının tedavisi, enzim replasman tedavisi (insan plazmasından türetilen, saflaştırılmış α 1-antitripsin infüzyonları) ve kronik obstrüktif akciğer hasta-

lığı (KOA) tedavisinde de kullanılan standart tedavileri içerir (42). Karaciğer hastalığı içinse herhangi bir tedavi yoktur. Karaciğer yetmezliği gelişen hastalara karaciğer transplantasyonu yapılmalıdır (43). Bu hastalıkla ilgili genetik mutasyonu düzeltmeyi amaçlayan gen tedavileri üzerinde çalışılmaktadır.

SONUÇ

Metabolik karaciğer hastalıklarının çoğu yeni doğan ve çocukluk çağında saptanmasına rağmen özellikle hemokro-

matozis ve Wilson hastalığı ilerleyen yaşlarda klinik belirti vererek çoğunlukla erişkin gastroenterologların karşısına gelmektedir. Bu hastalıklara tanı konulabilmesi için mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekmektedir. Bu hastalıklar genetik geçişli olduğu için tanı konulduktan sonra hastaların 1. ve 2. derece akrabalarına tarama yapılması önemlidir. Asemptomatik vakalar böylece erkenden farkedilip başlanacak tedavi ile hastalığın özellikle diğer organları da geri dönüşümsüz etkileyecek hasarlarından korunmuş olurlar.

KAYNAKLAR

- Adams PC. Epidemiology and diagnostic testing for hemochromatosis and iron overload. *Int J Lab Hematol.* 2015;37(Suppl 1):25-30.
- Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Jouanolle AM, Rochette J, Robson KJ. Geography of HFE C282Y and H63D mutations. *Genet Test.* 2000;4(2):183-98.
- Yun S, Vincelette ND. Update on iron metabolism and molecular perspective of common genetic and acquired disorder, hemochromatosis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;95(1):12-25.
- Joshi R, Shvartsman M, Morán E, et al. Functional consequences of transferrin receptor-2 mutations causing hereditary hemochromatosis type 3. *Mol Genet Genomic Med.* 2015;3(3):221-32.
- Waheed A, Parkkila S, Zhou XY, Tomatsu S, Tsuchihashi Z, Feder JN, Schatzman RC, Britton RS, Bacon BR, Sly WS. Hereditary hemochromatosis: effects of C282Y and H63D mutations on association with beta2-microglobulin, intracellular processing, and cell surface expression of the HFE protein in COS-7 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(23):12384-9.
- Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem* 2001;276:7811-9.
- Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology.* 2010;139(2):393-408, 408.e1-2.
- Powell IW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. *Lancet.* 2016;388(10045):706-16.
- Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, et al; American Association for the Study of Liver D. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:328-43.
- Gandon Y, Olivieri D, Guyader D, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet.* 2004;363(9406):357-62.
- Westphalen AC, Qayyum A, Yeh BM, Merriman RB, Lee JA, Lamba A, Lu Y, Coakley FV. Liver fat: effect of hepatic iron deposition on evaluation with opposed-phase MR imaging. *Radiology.* 2007;242(2):450-5.
- Whitlock EP, Garlitz BA, Harris EL, Beil TL, Smith PR. Screening for hereditary hemochromatosis: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2006;145(3):209-23.
- Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(8):1202-1218. Erratum in: *Am J Gastroenterol.* 2019;114(12):1927.
- Wallace DF, Subramaniam VN. The global prevalence of HFE and non-HFE hemochromatosis estimated from analysis of next-generation sequencing data. *Genet Med.* 2016;18(6):618-26.
- Assi TB, Baz E. Current applications of therapeutic phlebotomy. *Blood Transfus.* 2014;12(Suppl 1):s75-83.
- Kontoghiorghes GJ, Spyrou A, Kolnagou A. Iron chelation therapy in hereditary hemochromatosis and thalassemia intermedia: regulatory and non regulatory mechanisms of increased iron absorption. *Hemoglobin.* 2010;34(3):251-64.
- Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, Bomford A. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut.* 2007;56(9):1291-5.
- van Aerts RM, van Deursen CT, Koek GH. Proton Pump Inhibitors Reduce the Frequency of Phlebotomy in Patients With Hereditary Hemochromatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(1):147-52.
- Kowdley KV, Brandhagen DJ, Gish RG, et al; National Hemochromatosis Transplant Registry. Survival after liver transplantation in patients with hepatic iron overload: the national hemochromatosis transplant registry. *Gastroenterology.* 2005;129(2):494-503.
- Rombout-Sestriekova E, van Kraaij MG, Koek GH. How we manage patients with hereditary haemochromatosis. *Br J Haematol.* 2016;175(5):759-70.
- Ong SY, Gurrin LC, Dolling L, et al. Reduction of body iron in HFE-related haemochromatosis and moderate iron overload (Mi-Iron): a multicentre, participant-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(12):e607-e614.
- Hedera P. Wilson's disease: A master of disguise. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019 Feb;59:140-5.
- Xie J-J, Wu Z-Y. Wilson's Disease in China. *Neurosci Bull.* 2017;33:323-30.
- Merle U, Weiss KH, Eisenbach C, et al. Truncating mutations in the Wilson disease gene ATP7B are associated with very low serum ceruloplasmin oxidase activity and an early onset of Wilson disease. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:8.
- Czlonkowska A, Litwin T, Dusek P, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):21.
- Scheiber IF, Brüha R, Dušek P. Pathogenesis of Wilson disease. *Handb Clin Neurol.* 2017;142:43-55.

27. Litwin T, Dzieżyc K, Karliński M, Szafranski T, Czlonkowska A. Psychiatric disturbances as a first clinical symptom of Wilson's disease - case report. *Psychiatr Pol.* 2016;50(2):337-44.
28. Sánchez-Monteagudo A, Ripollés E, Berenguer M, Espinós C. Wilson's Disease: Facing the Challenge of Diagnosing a Rare Disease. *Biomedicines.* 2021;9(9):1100.
29. Walshe JM. The acute haemolytic syndrome in Wilson's disease--a review of 22 patients. *QJM.* 2013;106(11):1003-8.
30. Stremmel W, Merle U, Weiskirchen R. Clinical features of Wilson disease. *Ann Transl Med.* 2019;7(Suppl 2):S61.
31. Eisenbach C, Sieg O, Stremmel W, et al. Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:1711-4.
32. Merle U, Eisenbach C, Weiss KH, Tuma S, Stremmel W. Serum ceruloplasmin oxidase activity is a sensitive and highly specific diagnostic marker for Wilson's disease. *J Hepatol.* 2009;51(5):925-30.
33. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol.* 2012;56(3):671-85.
34. Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W, et al. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(8):811-8.
35. Yang X, Tang XP, Zhang YH, et al. Prospective evaluation of the diagnostic accuracy of hepatic copper content, as determined using the entire core of a liver biopsy sample. *Hepatology.* 2015;62(6):1731-41.
36. Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, et al; EUROWILSON Consortium. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(8):1028-35.e1-2.
37. Schilsky ML. Wilson Disease: Diagnosis, Treatment, and Follow-up. *Clin Liver Dis.* 2017;21(4):755-67.
38. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, et al. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005;11(4):441-8.
39. Litwin T, Dušek P, Czlonkowska A. Symptomatic treatment of neurologic symptoms in Wilson disease. *Handb Clin Neurol.* 2017;142:211-23.
40. Greene CM, Marciniak SJ, Teckman J, et al. α 1-Antitrypsin deficiency. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16051.
41. Gramegna A, Aliberti S, Confalonieri M, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency as a common treatable mechanism in chronic respiratory disorders and for conditions different from pulmonary emphysema? A commentary on the new European Respiratory Society statement. *Multidiscip Respir Med.* 2018;13:39.
42. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α ₁-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2017;50:1700610.
43. Manne V, Kowdley KV. Alpha1-Antitrypsin Deficiency: A Cause of Chronic Liver Disease. *Clin Liver Dis.* 2020;24(3):483-92.