

## METABOLİK KARACİĞER HASTALIKLARI

Ayşe KEFELİ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Metabolik karaciğer hastalıklarının önemli bir kısmı çocukluk çağında kliniğe yansması nedeniyle pediatri bilim dalının konusu olmuştur ancak azımsanmayacak bir kısmı ise erişkin dönemde kliniğe yansır.

Bu bölümde bir dizi test ve klinik ile tanı konulup biriken metalin vücuttan uzaklaştırılması ile tedavi edilip ancak tedavi edilmediğinde siroza hatta kansere neden olabildiği gibi pek çok organda hasar ile gidebilen Herediter Hemakromatozis ve Wilson Hastalığı'ndan, enzim düzeyi ölçülerek tanı konulan ve tek tedavisi enzim replasmanı olan Gaucher Hastalığı ve Alfa 1 antitripsin eksikliği (karaciğer nakli de gerekebilir)'nden, ter testi ve mutasyon analizi ile tanı konulup maalesef nedene yönelik tedavisi henüz geliştirilememiş olup komplikasyonlara yönelik tedavi uygulanan Kistik Fibrozis'ten, idrar testleri ile tanı konulup, diyet kısıtlamaları, eksiklerin yerini konması ve tirozin toksik ürünlerinin oluşumunu önleyen 2-nitro-4-trifluorometil-benzoil-1,3-sikloheksanedion ile tedavi edilen Tirozinemi'den, ailesel kolestatik hastalıklardan, glikojenin yıkımındaki bozukluk sonucu pek çok organda metabolitlerin birikmesi ile karakterize Glikojen Depo Hastalıkları'ndan bahsedilecektir.

### HEMAKROMATOZİS

Hemakromatozis, karaciğer, endokrin organlar, kalp ve retikuloendotelial sistem gibi çeşitli doku ve organlarda fazla miktarda demir birikmesi demektir. Demir birikimin sekonder nedenleri olabileceği gibi kalıtsal nedenlerle de ortaya çıkabilir. Burada kalıtsal metabolik karaciğer hastalığı olan Herediter Hemakromatozis (HH)'den bahsedeceğiz.

Organlarda demir birikimi ile giden hastalık, 1900'lü yılların başından beri tanınmaktaydı. Günümüzde ise hangi gende mutasyon olduğu ve fenotipik özellikleri dahi belirlenmiştir. Herediter hemakromatozis, demir homeostazisi ile ilgili genlerde mutasyon olan, otozomal geçişli bir metabolizma hastalığıdır. Genetik anomali 6. Kromozomda yer alan HFE'nin iki major mutasyonu olan C282Y ve H63D'dir.

HFE mutasyonunun, demir mekanizmasında ne şekilde etki ederek aşırı demir birikimine neden olduğu net değildir. Bununla birlikte demir metabolizmasında HFE'den bağımsız etki eden hemojuvelin, ferroportin, hepsidin, divalent metal transporter-1 ve transferrin reseptör-2 gibi demir homeostazisinde ve regülasyonunda görevli çeşitli proteinler vardır ve bu proteinlerini kodlayan genlerdeki bozukluklar da demir birikimi ile so-

<sup>1</sup> Doç. Dr. Ayşe KEFELİ, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Gastroenteroloji BD. aysekefeli@hotmail.com

seviyeleri normaldi, bu sayede tip 1 glikojen depo hastalığından ayırımı sağlanır.

Karaciğer ve kas tutulumu ön plandadır. İlerle-yici iskelet ve kardiyak tutulum nedeniyle aktivite kısıtlanması söz konusudur. Hepatik adenom ve siroz gelişebilir (57).

Tedavide sık aralıklarla düşük karbonhidratlı, proteinden zengin diyet önerilir. Bu tedaviye rağmen dirençli hepatomegali hipoglisemi varsa gece devamlı infüzyon halinde mısır nişastası verilebilir. Tüm tedavilere yanıtız hastalarda karaciğer nakli düşünülebilir.

#### **Tip 4 glikojen depo hastalığı, Amilo 1,4-1,6 transglikozidaz eksikliği, Andersen Hastalığı**

Yaygın glikojenezis ile karakterizedir. Anormal yapıda glikojen ve amilopektin birikimi söz konusudur. Karaciğer yetersizliği, siroz, hepatik adenom gelişebilir. Erken yaşta hepatosplenomegali, asit, motor gelişim geriliği, kardiyomyopati, kas atrofisi, hipotoni gelişir. Ağır olgular hayatın ilk 3 yılında kaybedilir (58).

Hipoglisemi diğer GDH'ye göre daha nadirdir. Galaktoz ve früktoz verilmesine yanıt normaldir. Serum laktat ve pürin seviyeleri normaldir. Karaciğer sirozu, hepatik adenom ve HSK gelişebilir.

Düşük karbonhidratlı, yüksek proteinli diyet önerilir ancak karaciğer üzerine etkisi kısıtlıdır. Karaciğer nakli ise etkili bir tedavidir.(59).

#### **Tip 6 glikojen depo hastalığı, Hepatik fosforilaz eksikliği, Hers hastalığı**

Sadece karaciğer tutulumu vardır. Çocukluk döneminde hepatomegali ve gelişme geriliği kliniğe yansır. Uzamış açlıkta hipoglisemi gelişir. Pek çok hasta erişkin yaşa asemptomatik olarak ulaşır.

#### **Sonuç**

Metabolik karaciğer hastalıkları diğer kronik karaciğer hastalıkları nedenlerine göre daha nadir olmaları sebebiyle hak ettikleri ilgiyi görmemektedirler. Nadirdirler evet ancak akla gelip tanı konulmadıklarında karaciğer sirozu, kanser hatta hızla ölüme neden olabilirler. Oysaki ayırıcı tanıya yer alıp erken tanı konulup tedavi edildiğinde siroz ilerleme, HSK ve nakil ihtiyacı önlenmiş olur.

#### **KAYNAKLAR**

1. Hypochromic Anemias. In: Hoffbrand's Essential Haematology, 7th ed, Hoffbrand A.V., Moss PAH.(eds), West Sussex, UK, 2016. p. 28.
2. Ganz T, Nemeth E. Iron metabolism: interactions with normal and disordered erythropoiesis. Cold Spring Harb Perspect Med 2012;2(5):a011668.
3. Breuer W, Ronson A, Slotki IN, Abramov A, Hershko C, Cabantchik ZI. The assessment of serum nontransferrin-bound iron in chelation therapy and iron supplementation. Blood. 2000;95(9):2975-82
4. Parkkila S, Waheed A, Britton RS, et al. Association of the transferrin receptor in human placenta with HFE, the protein defective in hereditary hemochromatosis. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:13198-20
5. Beutler E. Genetic irony beyond haemochromatosis: clinical effects of HLA-H mutations. Lancet 1997;349:296-7
6. Nemeth E, Roetto A, Garozzo G, et al. Hpcidin is decreased in TFR2 hemochromatosis. Blood 2005;105:1803-6
7. Camaschella C, De Gobbi M, Roetto A. Hereditary hemochromatosis: Progress and perspectives. Rev Clin Exp Hematol 2000;4:302-21
8. Bruce R. Bacon and Robert S. Britton. Hemochromatosis. In: Feldman Mark, ed. Gastrointestinal and liver disease pathophysiology, diagnosis, management. 8th ed. Canada: Saunders Elsevier, 2016:1262-70
9. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis Journal of Hepatology 2010;53:3-22
10. Bennett J, Hahn SH. Clinical molecular diagnosis of Wilson disease. Seminars in Liver Disease 2011;31:233-238
11. Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. Annals of the New York Academy Sciences 2010;1184:173-187
12. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. Lancet 2007;369:397-408
13. Roberts EA, Schilsky ML. American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. Hepatology 2008;47:2089-111.
14. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol 2012;56:671-85.
15. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, et al. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;66:334-44.
16. Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, et al. Treatment of Wilson Disease with Ammonium Tetrathiomolybdate. IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. Archives of Neurology 2006;63:521-527
17. Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, et al. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. Hematology 2017; 22:65
18. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopat-

- hic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160:603
19. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. The Gaucher Registry: Demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000; 160:2835
  20. Pandey MK, Jabre NA, Xu YH, et al. Gaucher disease: chemotactic factors and immunological cell invasion in a mouse model. *Mol Genet Metab* 2014; 111:163
  21. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 2004; 163:58
  22. Svennerholm L, Håkansson G, Lindsten J, et al. Prenatal diagnosis of Gaucher disease. Assay of the beta-glucosidase activity in amniotic fluid cells cultivated in two laboratories with different cultivation conditions. *Clin Genet* 1981; 19:16
  23. Futerman AH, Zimran A, Peters C, Krivit W. Hematopoietic stem cell therapy, stem cells and gene therapy. In: Futerman AH, Zimran A, eds. *Gaucher Disease*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2007. p. 423-38.
  24. Leeuwen L, Fitzgerald DA, Gaskin KJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2014 Mar;15(1):69-74
  25. Colombo C, Battezzati P, Crosignani A, et al. Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology* 2002; 36:1374-82.
  26. Desmond C, Wilson J, Bailey M, et al. The benign course of liver disease in adults with cystic fibrosis and the effect of ursodeoxycholic acid. *Liver Int* 2007; 27:1402-8
  27. Colombo C, Costantini D, Rocchi A, et al. Effects of liver transplantation on the nutritional status of patients with cystic fibrosis. *Transpl Int* 2005; 18:246-55.
  28. Ioachimescu OC, Stoller JK. A review of alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD* 2005; 2(2):263-275
  29. Primhak RA, Tanner MS. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Arch Dis Child* 2001; 85(1): 2-5
  30. Kelly E, Greene CM, Carroll TP, McAlvaney NG, O'Neill SJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respiratory Medicine* 2010; 104: 763-772
  31. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(7):81
  32. Greene DN; Elliott-Jelf MC; Straseski JA; Grenache DG. Facilitating the laboratory diagnosis of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Am J Clin Pathol*. 2013; 139(2):184-91
  33. Kemmer N, Kaiser T, Zacharias V, Neff GW. Alpha-1-antitrypsin deficiency: outcomes after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2008;40:1492-4
  34. Jorquera R, Tanguay R. The mutagenicity of the tyrosine metabolite, fumarylacetoacetate, is enhanced by glutathione depletion. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 232:42-8
  35. Prieto-Alamo M, Laval F. Deficient DNA-ligase activity in the metabolic disease tyrosinemia type I. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:12614-18
  36. Mitchell G, Larochelle J, Lambert M ve ark. Neurologic crises in hereditary tyrosinemia. *N Engl J Med* 1990; 322:432-7
  37. Endo F, Sun MS. Tyrosinaemia type I and apoptosis of hepato-cytes and renal tubular cells. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:227-34
  38. Koelink CJ, van Hasselt P, van der Ploeg A et al. Tyrosinemia type I treated by NTBC: how does AFP predict liver cancer? *Mol Genet Metab* 2006;89:310-5
  39. Holme E, Lindstedt S. Tyrosinaemia type I and NTBC *J Inherit Metab Dis* 1998; 21:507-17
  40. Larochelle J, Alvarez F, Bussieres JF, et al. Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Quebec. *Mol Genet Metab* 2012;107:49-54
  41. McKiernan PJ. Long-term care following paediatric liver transplantation. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2011;96(3):82-6
  42. Bezerra J, Balistreri W. Intrahepatic cholestasis: Order out of chaos. *Gastroenterology* 1999; 117:1496-8.
  43. Setchell KD. Disorders of bile acid synthesis and metabolism. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. *Liver disease in children*. 4th ed. Lippincott: Williams and Wilkins; 2013
  44. Paumgartner G, Beuers U. Mechanisms of action and therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8:67-81
  45. Kalicinski P, Ismail H, Jankowska I, et al. Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: Comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. *Eur J Pediatr Surg* 2003; 13:307-11.
  46. Englert C, Grabhorn E, Richter A, et al. Liver transplantation in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Transplantation* 2007; 84:1361-3
  47. Karlsen TH, Hov JR. Genetics of cholestatic liver disease in 2010. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26:251-8
  48. Jacquemin E, De Vree J, Cresteil D, et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: From neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology* 2001; 120:1448-58
  49. G. Folvik, O. Hilde, and G. O. Helge, "Benign recurrent intrahepatic cholestasis: review and long-term follow-up of five cases," *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2012;47, 4: 482-488.
  50. Ermis F, Oncu K, Ozel M et al. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: late initial diagnosis in adulthood. *Annals of Hepatology* 2010;9, 2:207-210.
  51. Folvik G, Hilde O, and G. O. Helge. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: review and long-term follow-up of five cases. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2012;47,4:482-488
  52. Wolfsdorf J, Weinstein D. Glycogen storage diseases. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4:95-102
  53. Rake J, Visser G, Labrune P, et al. Glycogen storage disease type I: Diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr* 2002; 161:S20-34.
  54. Lee P. Glycogen storage disease type I: Pathophysiology of liver adenomas. *Eur J Pediatr* 2002; 161:S46-9.
  55. Wang DQ, Fiske LM, Carreras CT, et al. Natural history of hepatocellular adenoma formation in glycogen storage disease type I. *J Pediatr* 2011; 159:442-6
  56. Reddy S, Kishnani P, Sullivan J, et al. Resection of he-

patocellular adenoma in patients with glycogen storage disease type Ia. *J Hepatol* 2007; 47:658-63

57. Demo EI, Frush D, Gottfried M, Koepke J, Boney A, Bali D, Chen YT, Kishnani PS . Glycogen storage disease type III-hepatocellular carcinoma a long-term complication? *J Hepatol.* 2007;46(3):492-8
58. Moses S, Parvari R. The variable presentations of glycogen storage disease type IV: A review of clinical, enzymatic and molecular studies. *Curr Mol Med* 2002; 2:177-88.
59. Willot S, Marchand V, Rasquin A, et al. Systemic progression of type IV glycogen storage disease after liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51:661-4