

# 30. BÖLÜM

## METABOLİK KARACİĞER HASTALIKLARI ve KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Azar ABİYEV<sup>1</sup>

Murat KEKİLLİ<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Metabolik karaciğer hastalıklarında kardiyak tutulum genellikle karaciğerde metabolize olacak maddelerin metabolizmasında olan kusur nedeniyle kalpte birikimine sekonder olarak gelişir. Metabolik karaciğer hastalıkları Herediter hemokromatozis (HH), Wilson hastalığı (WH), Alfa-1-antritripsin (AAT) eksikliği ve akut porfiri hastalığını içerir.

### HEREDİTER HEMOKROMATOZİS

#### Tanım

Herediter hemokromatozis, ilk kez 1889 yılında von Recklinghausen tarafından cilt pigmentasyonunun artmasına neden olan bir kan hastalığı olduğu düşünülerek hemokromatoz (“kan rengi hastalığı”) olarak tanımlanmıştır. HH, demir düzenleyici protein olan hepsidin düşük ekspresyonundan kaynaklanan artmış bağırsak demir emilimi ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır <sup>1</sup>.

### Etiyopatogenez

Herediter hemokromatozis genellikle kuzey Avrupa kökenli yetişkinlerde görülür ve prevalansı yaklaşık 1/200-250 kadardır. En yaygın formu HFE geni ile ilişkili olan HH’dir <sup>1</sup>. HH ile başvuran çoğu hasta, HFE’nin C282Y mutasyonu için homozigottur. C282Y mutasyonu negatif hastalarda HH’nin en sık nedeni H63D mutasyonudur <sup>2</sup>. Diğer HFE ile ilişkili olmayan HH formları daha az yaygındır ve hemojuvelin (HJV), hepsidin (HAMP), transferrin reseptörü 2 (TFR2) ve ferroportin (SLC40A1) genlerindeki mutasyonlara bağlı olabilir. HJV ve HAMP’deki mutasyonlar, çocuklarda “juvenil HH” olarak ortaya çıkar ve ergenlik döneminde şiddetli kardiyomyopati ve endokrin bozukluklarla sonuçlanır <sup>3</sup>.

Bağırsakta demir emiliminin ana düzenleyicisi hepsidin adlı peptid hormondur. Hepsidin, ağırlıklı olarak hepatositlerde üretilir ve dolaşım salgılanır. Hepsidin, eritropoez ve diğer demire bağlı süreçlerin demir gereksinimlerini karşılamak için demir emilimini, mobilizasyonunu

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji BD, drazerabiyev@gmail.com

<sup>2</sup> Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji BD, drkekilli@gmail.com



## KAYNAKLAR

- Olynyk J, Trinder D, Ramm G, et al. Hereditary hemochromatosis in the post-HFE era. *Hepatology* 2008;48:991–1001.
- Hamdi-Roze H, Beaumont-Epinette MP, Ben Ali Z, et al. Rare HFE variants are the most frequent cause of hemochromatosis in nonc282y homozygous patients with hemochromatosis. *Am J Hematol* 2016;91:1202–5.
- Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C, Aronow WS, Jain D, Frishman WH. Cardiac involvement in hemochromatosis. *Cardiol Rev.* 2014 Mar-Apr;22(2):56–68.
- Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease : Pathophysiology, Diagnosis, Management. 11th edition. Philadelphia :Saunders, 2021:1172–1188.
- Lesnefsky EJ, Moghaddas S, Tandler B, et al. Mitochondrial dysfunction in cardiac disease: ischemia–reperfusion, aging, and heart failure. *J Mol Cell Cardiol.* 2001;33:1065–1089.
- Horwitz LD, Rosenthal EA. Iron-mediated cardiovascular injury. *Vasc Med.* 1999;4:93–99.
- Deugnier Y. Iron and liver cancer. *Alcohol* 2003;30:145–50.
- Şerif Yılmaz. Her Yönüyle Siroz. Birinci Baskı. Ankara: Pelikan Yayınevi, 2012: 255–290.
- Candell-Riera J, Lu L, Serés L, et al. Cardiac hemochromatosis: beneficial effects of iron removal therapy. An echocardiographic study. *Am J Cardiol.* 1983;52:824–829.
- Davidsen ES, Hervig T, Omvik P, et al. Left ventricular long-axis function in treated haemochromatosis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2009;25:237–247.
- Shizukuda Y, Bolan CD, Tripodi DJ, et al. Does oxidative stress modulate left ventricular diastolic function in asymptomatic subjects with hereditary hemochromatosis? *Echocardiography.* 2009;26:1153–1158.
- Cheong B, Huber S, Muthupillai R, et al. Evaluation of myocardial iron overload by T2\* cardiovascular magnetic resonance imaging. *Tex Heart Inst J.* 2005;32:448–449.
- Gujja P, Rosing DR, Tripodi DJ, et al. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1001–1012.
- Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, et al. Deferasirox for up to 3 years leads to continued improvement of myocardial T2\* in patients with  $\beta$ -thalassemia major. *Haematologica.* 2012;97:842–848.
- Caines AE, Kpodonu J, Massad MG, et al. Cardiac transplantation in patients with iron overload cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:486–488.
- Rombout-Sestrienkova E, van Noord PA, van Deursen CT, et al. Therapeutic erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of hereditary hemochromatosis—a pilot study. *Transfus Apher Sci.* 2007;36:261–267.
- Kumfu S, Chattipakorn S, Chinda K, et al. T-type calcium channel blockade improves survival and cardiovascular function in thalassemic mice. *Eur J Haematol.* 2012;88:535–548.
- Gardenghi S, Ramos P, Marongiu MF, et al. Hepcidin as a therapeutic tool to limit iron overload and improve anemia in  $\beta$ -thalassemic mice. *J Clin Invest.* 2010;120:4466–4477.
- Quick S, Reuner U, Weidauer M, Hempel C, Heidrich FM, Mues C, Sveric KM, Ibrahim K, Reichmann H, Linke A, Speiser U. Cardiac and autonomic function in patients with Wilson's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jan 28;14(1):22.
- Kuan P. Cardiac Wilson's disease. *Chest.* 1987 Apr;91(4):579–83.
- Hlubocká Z, Marecek Z, Linhart A, Kejková E, Pospíšilová L, Martásek P, Aschermann M. Cardiac involvement in Wilson disease. *J Inherit Metab Dis.* 2002 Aug;25(4):269–77.
- Duckers JM, Shale DJ, Stockley RA, Gale NS, Evans BA, Cockcroft JR, Bolton CE. Cardiovascular and musculoskeletal co-morbidities in patients with alpha 1 antitrypsin deficiency. *Respir Res.* 2010 Dec 7;11(1):173.
- Dhoble A, Patel MB, Abdelmoneim SS, Puttara-jappa C, Abela GS, Bhatt DL, Thakur RK. Relation of porphyria to atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2009 Aug 1;104(3):373–6.