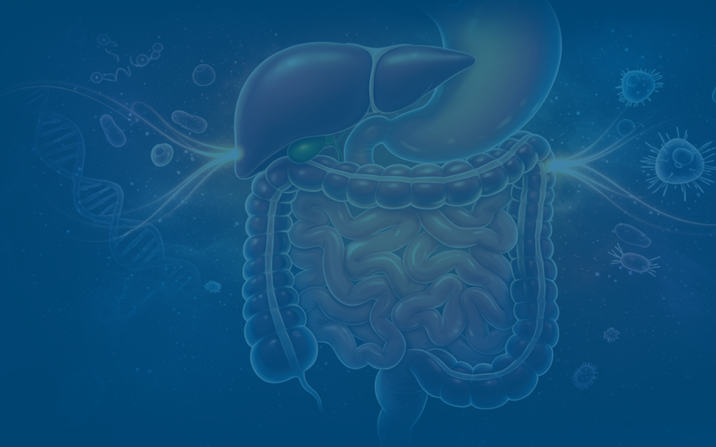




Fırat KORLAELÇİ¹ - Evrim KAHRAMANOĞLU AKSOY²

DOI: 10.37609/akya.3785.c392

GİRİŞ

Hemokromatoziste, karaciğer, dalak, kemik iliği, kalp gibi organlarda normalden fazla miktarda demir birikimi görülür. Etiyolojisine göre iki alt grupta sınıflandırılır. Herediter hemokromatozis (HH), bağırsaklardan demir emilimini kontrol eden hepsidin proteini kodlayan genlerin, multifaktöriyel nedenlere bağlı olarak mutasyona uğramaları sonucu demir emiliminin artması ve vücutta fazla miktarda demir birikimini tanımlamaktadır. Diğer alt grup sekonder hemokromatozis olarak isimlendirilir ve çok sayıda parenteral kan ürünlerinin veya demir preparatlarının transfüzyonları sonucu vücutta aşırı demir birikimiyle seyreden durumdur (1).

İlk olarak 1989 yılında Von Recklinghausen tarafından hiperpigmentasyonlu hastaların kanında dolaşan bazı maddelerin buna sebep olduğu belirtilmiştir. Daha sonra yapılan araştırmalarda bu semptom ve klinik belirtilerin etiyolojisinde vücutta fazla miktarda demir birikiminin yer aldığı saptanmış ve ince bağırsaktan demir emilimini denetleyen genlerdeki mutasyonların bu duruma neden olduğu anlaşılmıştır (2).

EPİDEMİYOLOJİ

1980'li yıllarda yapılan araştırmalarda Avrupa'da hastalığın tahmin edilenden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hastalığın prevalansının Avrupa toplumunda %0,2-0,7 arasında olduğu belirtilmektedir (3). İskandinav kökenli olmayanlarda insidans ortalama 2-3/1000 olarak değişmektedir. Herediter hemokromatozis prevalansı ABD ve Avrupa'da birbirine benzer şekilde 1/200-400 kişide gözlenmektedir. Herediter hemokromatozis İskandinav kökenlilerde, Afrika kökenlilere göre daha sık gözlenmektedir. Kadınlarda ve erkeklerde eşit görülmesine rağmen, hastalık erkeklerde yaklaşık on kat daha sık semptom vermektedir. Hastalığın pik yaptığı yaş 4. ve 6. dekadlar arasındadır (1).

HEREDİTER HEMOKROMATOZİS

Patogenez

İnsan vücudunda demir; ferritin ve hemosiderin şeklinde depo formunda bulunmanın yanı sıra hemoglobin, transferrin ve bazı yapısal proteinlerde de yer almaktadır. Hemokromatozis kalıtsal

¹ Uzm. Dr., Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, frtkorlaelci@gmail.com, ORCID iD: 0009-0007-8538-4208

² Doç. Dr., Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, evrimkahramanogluaksoy@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8887-3428

Hepatik fibrozisin özellikle erken döneminde başlanan flebotomi tedavisi ile hastalarda iyileşme olduğu izlenmiştir. Hemokromatozise bağlı kardiyomiyopati flebotomi ile iyileşme izlenebilir; ancak veriler yeterli değildir. Hiperpigmentasyon flebotomi tedavisiyle azalmaktadır. Artropati hastalarda flebotomi ile tam kür sağlamaz; ancak bazı hastalarda eklem ağrılarında azalma olduğunu bildirilmiştir. Hemokromatozise bağlı gelişen diyabetes mellitus ve hipogonadizmde flebotomi ile düzelme sağlanamaz (34).

Şelasyon: Sekonder hemokromatozise bağlı demir yükünün tedavisinde kullanılan ilaçlar desferoksamin, deferipron ve deferasiroksdur. Desferoksamin, talasemiye bağlı çoklu transfüzyona sekonder demir birikimin tedavisinde kullanılır. Parenteral formu mevcuttur ve ciddi yan etkileri arasında retinopati ve ototoksikite bulunmaktadır. Deferipron talasemi hastalarında desferoksaminin yetersiz kaldığında kullanılan oral şelatördür. Ciddi yan etkileri nötropeni ve agranülositozdur. Deferasiroks oral formda olup; döküntü, karaciğer ve renal toksisite yapabilmektedir. Olası yan etkileri nedeni ile hemokromatoziste şelatörler birinci basamak tedavide önerilmemektedir. Demir şelasyonu için kullanılan ilaçlar gebelikte kontrendikedir (Şekil 4)(25,35).

Eritrositaferez: Eritrositleri selektif olarak uzaklaştıran yöntemdir. Bu yöntem hipoproteine mi ve trombositopenisi olan hastalarda tercih edilebilir, maliyetinin yüksek olması dezavantajdır. Eritrositaferez işlemi hastanın hemogloblin düzeyine göre 2-3 haftada bir yapılmaktadır (Şekil 4) (25,35).

SONUÇ

HH tanısı almış hastaların birinci derece akrabaları HH açısından tarama yapılmalıdır. Serum ferritin seviyesini 50-100 µg/L düzeyde olması için tedavi edilmeli ve yaşam boyu takip edilmelidir. İleri evre fibrozisi olan HH tanılı hastalar HCC açısından yakın takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bacon BR, Powell LW, Adams PC, et al. Molecular medicine and hemochromatosis: at the crossroads. *Gastroenterology* 1999;116:193-207.
2. Recklinghausen FD. "Über hamochromatose. Tagebl Versamml Natur " Ärzte Heidelberg 1889;62:324.
3. Edwards CQ, Kushner JP. Screening for hemochromatosis. *N Engl J Med* 1993;328:1616.
4. 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. *JBiol Chem* 2001;276(11):7811-9.
5. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, et al. Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18016.
6. Adams PC, Barton JC. How I treat hemochromatosis. *Blood*. 2010;116(3):317-325.
7. Milman NT. [Diagnosis and treatment of genetic haemochromatosis]. *Ugeskr Laeger*. 2013;175(16):1109-1112.
8. Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr* 2017;106(Suppl 6):1559S-66S.
9. Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem* 2000;275(26):19906-12.
10. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*. 2010;139(2):393-408, e391-392.
11. Sandnes M, Ulvik RJ, Vorland M, et al. Hyperferritinemia-a clinical overview. *J Clin Med*. 2021;10(9):2008.
12. Adams PC, Barton JC. A diagnostic approach to hyperferritinemia with a nonelevated transferrin saturation. *J Hepatol*. 2011;55(2):453-458.
13. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. *Lancet* 2016;388(10045):706-16.
14. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, et al. Nature reviews. *DisPrimers* 2018;4:18016.
15. Nelson JE, Brunt EM, Kowdley KV. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Lower serum hepcidin and greater parenchymal iron in nonalcoholic fatty liver disease patients with C282Y HFE mutations. *Hepatology* 2012;56(5):1730-40.
16. Harrison-Findik DD, Schafer D, Klein E, et al. Alcohol metabolism-mediated oxidative stress down-regulates hepcidin transcription and leads to increased duodenal iron transporter expression. *JBiol Chem* 2006;281(32):22974-82.
17. Milman NT, Schioedt FV, Junker AE, et al. Genetic HFE-haemochromatosis. *Ugeskr Laeger*. 2018;180(51):V09180619.
18. Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD, et al. Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis. *Ann Intern Med* 2003;138(8):627-33.
19. Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C, et al. Cardiac involvement in hemochromatosis. *Cardiol Rev* 2014;22(2):56-68.
20. Pelusi C, Gasparini DI, Bianchi N, et al. Endocrine dysfunction in hereditary hemochromatosis. *J Endocrinol Invest* 2016;39(8):837-47.

21. Siminoski K, D'Costa M, Walfish PG. Hypogonadotropic hypogonadism in idiopathic hemochromatosis: Evidence for combined hypothalamic and pituitary involvement. *J Endocrinol Invest* 1990; 13(10):849–53.
22. Handzlik-Orlik G, Holecki M, Wilczynski K, et al. Osteoporosis in liver disease: pathogenesis and management. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2016;7(3):128–135.
23. Faraawi R, Harth M, Kertesz A, et al. Arthritis in hemochromatosis. *J Rheumatol* 1993;20(3):448–52.
24. Hazin R, Abu-Rajab Tamimi TI, Abuzetun JY, et al. Recognizing and treating cutaneous signs of liver disease. *Cleveland Clinic J Med* 2009;76(10):599–606.
25. European Association For The Study Of The L. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2022;77:409–502.
26. Adams PC, Kertesz AE, McLaren CE, et al. Population screening for hemochromatosis: A comparison of unbound iron-binding capacity, transferrin saturation, and C282Y genotyping in 5,211 voluntary blood donors. *Hepatology* 2000;31(5):1160–4.
27. Milman N, Albeck MJ. Distinction between homozygous and heterozygous subjects with hereditary haemochromatosis using iron status markers and receiver operating characteristic (ROC) analysis. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1995;33(2):95–98.
28. Beaton M, Guyader D, Deugnier Y, et al. Noninvasive prediction of cirrhosis in C282Y-linked hemochromatosis. *Hepatology* 2002;36(3):673–8.
29. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13(4):399–408.
30. Gallego CJ, Burt A, Sundaresan AS, et al. Penetrance of hemochromatosis in HFE genotypes resulting in p.Cys282Tyr and p.[Cys282Tyr];[His63Asp] in the eMERGE Network. *Am J Hum Genet* 2015;97(4):512–20.
31. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, et al. Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):18016.
32. Henninger B, Alustiza J, Garbowski M, et al. Practical guide to quantification of hepatic iron with MRI. *Eur Radiol*. 2019; 30(1):383–393.
33. Gandon Y, Guyader D, Heautot JF, et al. Hemochromatosis: Diagnosis and quantification of liver iron with gradient-echo MR imaging. *Radiology* 1994;193(2):533–8.
34. Prabhu A, Cargill T, Roberts N, et al. Systematic review of the clinical outcomes of iron reduction in hereditary hemochromatosis. *Hepatology* 2020;72:1469–1482.
35. Rombout-Sestrienkova E, Winkens B, Essers BA, et al. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the maintenance treatment of HFE hemochromatosis patients: Results from a randomized crossover trial. *Transfusion* 2016;56(1):261–70.