



Aşırı demir yüklenmesi ve hemokromatozis

Iron overload and hemochromatosis

Halil ATASOY, Gökhan AYDIN

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Rize

Giriş ve Amaç: Uzun süreli (on yıl) takip ettiğimiz aşırı demir yüklenmesi ve hemokromatozis olgularımız ışığında ortaya çıkan bulguları, tanı ve tedavideki zorlukları ve eksik yanlarımızı değerlendirmeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** 2012-2022 yılları arasında takip ettiğimiz, aşırı demir birikimi olan hastalar bilgisayar kayıtlarından retrospektif olarak değerlendirildi. Transferrin saturasyonu %45'ten yüksek ve serum ferritin düzeyleri erkeklerde 300 ng/dl, kadınlarda 200 ng/dl'den yüksek olan toplam 28 hasta saptandı. Hastalarda hemokromatozis için genetik testler yapıldı. Genetik testlerin pozitif veya negatif oluşuna göre hastalar analiz edildi. **Bulgular:** Toplam 28 hastadan 17'si H63D heterozigot, bir hasta H63D homozigot olarak bulundu. C282Y ve non-HFE hemokromatozise ait gen mutasyonu saptanmadı. On hastada herhangi bir mutasyon saptanmadı. Yirmi sekiz hastanın tümünde transferrin saturasyonu %45'ten büyük ve ferritin düzeyi 300 ng/dl'den yüksekti. H63D heterozigot bulunanların 10'unda (%58.8), mutasyon saptanmayanların 5'inde (%50) hepatosteatoz saptandı. Heterozigot pozitif olan grupta mutasyon saptanmayanlara göre demir birikimi biraz daha yüksekti (ortalama ferritin düzeyi 1478 ng/dl'ye 827ng/dl). Hastaların hepsinde hepatit B yüzey antijeni negatifti. Bir hastada anti-hepatit C virüsü pozitif. Magnetik rezonans çekilen 16 hastada demir yüklenmesi düşündürülen sinyal kaybı bulgusu bildirilmedi. Still hastalığına ilişkin ateş, artralji gibi bir bulgu saptanmadı. **Sonuçlar:** Aşırı demir yüklenmesi sık karşılaşılan bir durum olmamakla birlikte saptandığında ayırıcı tanısı zordur. Hereditör hemokromatozis ve non-HFE hemokromatozis bunların çok az bir kısmını oluşturur. Bulgularımız aşırı demir birikmesinin en sık sebeplerinden birinin non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına bağlı olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Aşırı demir birikimi, hemokromatozis, genetik test

Background and Aims: We aimed to evaluate the findings, difficulties in diagnosis and treatment, and our shortcomings in the light of iron overload and hemochromatosis cases that we followed for a long time (ten years). **Materials and Methods:** Patients with excessive iron overload that we followed between 2012 and 2022 were evaluated retrospectively from computer records. A total of 28 patients with transferrin saturation higher than 45% and serum ferritin levels higher than 300 ng/dl in men and 200 ng/dl in women were detected. Genetic testing for hemochromatosis was performed on the patients. Patients were analyzed according to whether the genetic tests were positive or negative. **Results:** Of the 17 of 28 patients were H63D heterozygous and 1 was H63D homozygous. No gene mutations of C282Y and non-HFE hemochromatosis were detected. No mutation was detected in 10 patients. Transferrin saturation was greater than 45 percent and ferritin level was higher than 300 ng/dl in all 28 patients. No patient received blood transfusion. Hepatosteatoz was detected in 10 (58.8%) of those with H63D heterozygous and 5 (50%) of those without mutation. Iron accumulation was slightly higher in the heterozygous positive group than in those without mutations (mean ferritin level 1478 ng/dl vs. 827 ng/dl). All patients were negative for hepatitis B surface antigen. One patient was anti-hepatitis C virus positive. Signal loss suggestive of iron overload was not reported in 16 patients who underwent magnetic resonance imaging. There was no finding related to Still's disease such as fever or arthralgia. **Conclusions:** Although iron overload is not a common condition, its differential diagnosis is difficult when detected. Hereditary hemochromatosis and non-HFE hemochromatosis constitute only a small part of them. Our findings show that one of the most common causes of excessive iron accumulation is due to non-alkoholic fatty liver disease.

Key words: Iron overload, hemochromatosis, genetic testing

GİRİŞ

Aşırı demir yüklenmesi sık karşılaşılan bir durum olmamakla birlikte saptandığında ayırıcı tanısı zor bir durumdur. Dışardan fazla miktarda de-

mir alınmasına bağlı sekonder sebepler (sık kan transfüzyonları, oral veya intravenöz aşırı demir kullanımı vb) yanında genetik bir bozukluğa bağ-

lı bağırsaklardan aşırı demir emilmesi (herediter hemokromatozis) sonucu primer olarak ortaya çıkabilir. Herediter hemokromatozis 6. kromozomun kısa kolunda ortaya çıkan nokta mutasyonlar sonucu düşük hepsidin seviyeleri ile seyreden, bağırsaklardan aşırı demir emilimi sonucu parankimal dokularda demir birikimine ve bunun sonucunda organ yetmezliklerine yol açan bir hastalıktır (1-3). Otozomal resesif geçişlidir. Bu mutasyonlardan biri C282Y, diğeri H63D mutasyonudur. Bu mutasyonlar düşük penetrasyonlu olduğu için hastalığın ortaya çıkması için biallelik yani homozigot olması gereklidir. Ayrıca birleşik heterozigotluk durumunda da (C282Y/H63D heterozigot) hastalık ortaya çıkabilmektedir. Heterozigot bireylerde eşlik eden alkolik veya non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve viral hepatit yoksa hastalık ilerleyici değildir. Ancak bu hastalıklar eşlik ediyorsa siroza ilerleme olabilir. Heterozigot (C282Y/wild tip veya H63D/wild tip) genel popülasyona benzer. Üçüncü bir HFE gen mutasyonu S65C mutasyonudur (1-4). Bu mutasyonun demir birikimi açısından bir önemi yoktur. Bu durumun bazı hastalıklara karşı koruyucu olabileceğine ilişkin varsayımlar mevcuttur. Ayrıca çok nadir olarak demir metabolizmasında rol oynayan moleküllere (hepsidin, ferroportin, transferrin reseptör 2, he-mojuvenil) karşı da mutasyonlar gelişebilmektedir. Otozomal dominant geçişli bu durumlar non-HFE hemokromatozis olarak adlandırılmaktadır. Tüm dünyada C282Y mutasyonu daha sık görülür (%85). Ülkemizde H63D mutasyonu daha sıktır. C282Y mutasyonu oldukça nadirdir (5-7).

Hemokromatoz saptanan hastalar genellikle asemptomatik olmakta ya da halsizlik yorgunluk ve dispepsi gibi nonspesifik belirtilerle başvurmaktadır (3,4). Çoğu hastada anormal karaciğer testlerinin sebebi araştırılırken saptanmaktadır. Erkeklerde daha sık görülmektedir. Kadınlarda menstrüasyona bağlı kan kaybı nedeniyle hastalık 10-20 yıl daha geç ortaya çıkmaktadır. Sekonder

demir birikiminde demir daha çok retikuloendo-telyal hücrelerde birikirken, primer birikim daha çok parankimal hücrelerde olmaktadır. Ferritin demir depolayan bir molekül olmakla birlikte aynı zamanda bir akut faz reaktandır. Bu nedenle her türlü inflamasyonda miktarı artar. Bunun için aşırı demir birikimini göstermede serum demirini total demir bağlama kapasitesine bölmekle elde edilen transferrin satürasyonu daha güvenilir bir göstergedir. Transferrin satürasyonunun %45'ten büyük ve ferritin düzeyinin erkekte 300 ng/dl ve kadında 200 ng/dl'den yüksek olması demir yüklenmesini gösterir. Hepsidin dolaşımdaki demir miktarına bağlı olarak karaciğerde yapılır. Enterositler, makrofajlar ve daha az olmak üzere diğer dokulardaki ferroportine bağlanır ve onu parçalar. Hepsidin eksikliğinde ferroportin parçalanamaz ve enterositlerden aşırı demir emilimi olur (1-4,8-12). Ferroportin mutasyonu varlığında transferrin satürasyonu yüksek olmayabilir. Bu durumda aşırı demir birikimi makrofajlarda daha belirgindir. Bu durumda genetik testler yapılarak homozigot veya birleşik heterozigot pozitiflik saptanırsa hemokromatozis tanısı konur. Magnetik rezonans (MR) görüntüleme de sinyal kaybı görülmesi demir birikiminin dolaylı bir göstergesi olabilir ama tek başına yeterli değildir. Karaciğer biyopsisinde aşırı demir birikimi saptanması anlamlıdır. Demir birikimi fokal olabileceğinden biyopsi sonucunun negatif olması tanıyı dışlamaz. Hepatik demir (iron) indeksi (HII) karaciğerdeki demir birikiminin yaşa bölünmesiyle elde edilen bir parametredir. HII'nin 1.9'dan büyük olması parankim hasarı açısından önemlidir (1-4,5,8,9).

GEREÇ ve YÖNTEM

2012-2022 yılları arasında takip ettiğimiz aşırı demir birikimi olan hastalar bilgisayar kayıtlarından retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurul Başkan-

lği'dan onay alındı (13.10.2022 tarih ve 2022/184 sayılı karar). Transferrin saturasyonu %45'ten yüksek ve ferritin düzeyleri erkeklerde 300 ng/dl, kadınlarda 200 ng/dl'den yüksek olan toplam 28 hasta saptandı. Hastalarda hemokromatozis için genetik testler yapıldı (Hereditör hemokromatozis, Next-Generation Sequencing yöntemi ile Illumina platformunda çalışıldı). Genetik testlerin pozitif veya negatif oluşuna göre hastalar analiz edildi.

BULGULAR

Toplam 28 hastadan 17'si H63D heterozigot, 1 hasta H63D homozigot olarak bulundu. C282Y mutasyonu saptanmadı. 10 hastada mutasyon yoktu. Yirmi sekiz hastanın tümünde transferrin saturasyonu %45'ten büyük ve ferritin düzeyi 300 ng/dl'den yüksekti. Hiçbir hastaya kan transfüzyonu yapılmamıştı. 10 hastada alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferazda (AST) minimal yükseklik saptandı. On beş hastada ultrasonografide (USG) hepatosteatoz görüldü. Hiçbir hasta alkol kullandığını bildirmedi. H63D heterozigot bulunanların 10'unda (%58.8), mutasyon saptanmayanların 5'inde (%50) hepatosteatoz (karaci-

ğer yağlanması) saptandı. Heterozigot pozitif olan grupta mutasyon saptanmayanlara göre demir birikimi biraz daha yüksekti (Ortalama ferritin düzeyi 1478 ng/dl'ye 827 ng/dl). Hastaların hepsinde hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) negatifti. Bir hastada anti hepatit C virüsü (HCV) pozitif. MR çekilen 16 hastada demir yüklenmesini düşündüren sinyal kaybı bulgusu bildirilmedi. USG'de 4 hastada karaciğer ince granüler görünümdeydi. Ancak bu hastaların albümin, trombosit ve uluslararası normleştirilmiş oran (INR) değerleri normaldi. İki hastaya karaciğer biyopsisi yapılmıştı. Fibrozis derecesi 1 ve 2 olarak bildirildi. Patoloji laboratuvarımızda demir boyaması yeni yapılmaya başlandığından bu hastalarda bu yönde bir bilgi verilmedi. Ferritin düzeyi yüksek olan hastalarda akut inflamasyon lehine bulgu yoktu (C reaktif protein, sedimentasyon vb). Still hastalığına ilişkin ateş, artralji gibi bir bulgu saptanmadı. Bulgularımız Tablo 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Aşırı demir yüklenmesi saptanan 28 hastanın sadece biri hemokromatozis tanı kriterlerini sağlıyordu. Kalan 27 hastanın 17sinde H63D heterozigi-

Tablo 1 Aşırı demir yüklenmesi (iron overload) olgularımızın genel özellikleri

Mutasyon	Transferrin Saturasyonu	Ferritin	ALT-AST	Klinik Özellikler				
				USG	MR	Karaciğer Biyopsisi	Siroz	Ekstra-Hepatik Tutulum
H63D Homozigot N=1	%50	901	ALT: 34 AST: 32	Grade 1 steatoz	Yok	Yapılmadı	Yok	Yok
H63D Heterozigot N=17	%47 - 88 Ort (67.5)	396 - 2560 Ort (1478)	ALT: 12 - 108 Ort (60) AST: 17 - 221 Ort (119)	Hepato-steatoz (N=10) % 58.8 Normal (N=7) %41.2	Yok	Yapılan: 2 Yapılmayan:15	Yok	Yok
Mutasyon Saptanmayan N=10	%42-69 Ort (55.5)	430 - 1225 Ort (827.5)	ALT: 13 - 79 Ort (46) AST: 22-64 Ort (43)	Hepato-steatoz (N=5) %50 Normal (N=4) %40 Anti-HCV (N=1) %10	Yok	Yapılmadı	Yok	Yok

ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz;(en düşük ve en yüksek değerler) USG: Ultrasonografi; MR: Magnetik rezonans; Ort: ortalama; HCV: Hepatit C virüsü

got, onunda ise mutasyon saptanmadı. Heterozigot bulunan 17 hastanın onunda, mutasyon saptanmayan on hastanın beşinde olmak üzere toplam 15 hastada hepatosteatoz mevcuttu. H63D homozigot saptanan hastada %45'ten yüksek transferrin saturasyonu, 901 ng/ml ferritin düzeyi ve H63D mutasyonu homozigot olarak pozitif bulundu. ALT, AST değerleri normal olan bu hastada karaciğer biyopsisi yapılmamıştı. Çalışmamızda genetik test yapılan hastalarda C282 Y ve non-HFE hemokromatozis genlerinde (hemojuvenil, transferrin reseptör 2, hepsidin ve ferroportin) mutasyon saptanmadı. Dünyada C282Y mutasyonu daha sık görülmesine karşın ülkemizde nadiren görülmektedir. H63D mutasyonu daha sık görülmektedir (6,7). Aşırı demir yüklenmesi saptanan hastaların 15'inde (%53.5) hepatosteatoz saptandı. H63D heterozigot saptanan hastaların %58.8'inde hepatosteatoz saptandı. Mutasyon saptanmayan hastalarda hepatosteatoz oranı %50 bulundu. Vaka sayısı az olmakla birlikte aşırı demir birikmesi bulunan heterozigot olan hastalarla, mutasyon saptanmayan hastalar arasında hepatosteatoz açısından fark yoktu. Ancak heterozigot olan grupta mutasyon saptanmayan gruba göre ortalama ferritin düzeyleri daha yüksekti. Bulgularımız hepatosteatozun hemokromatozis açısından heterozigot olmayan bireylerde de aşırı demir yüklenmesinin önemli bir sebebi olduğunu göstermektedir. Viral hepatitler diğer bir sebep olmakla birlikte bizim olgumuzda aynı zamanda hepatosteatoz da mevcuttu. Hastalar alkol almadıklarını bildirmişlerdi. Ancak bu bilgi güvenli olmayabilir. Hepatosteatoz, hepatit C ve hemokromatozis dışında kalan hastaların aşırı demir birikimini açıklayacak başka bir faktör saptamadık. Ferritin düzeyinin inflamasyonla artması ve transferrin ölçümlerinin de gıda alımından etkilenmesi yanlış sonuçların ortaya çıkmasına yol açabilir. Tetkiklerin uygun şartlarda tekrar edilmesi bazen bu yanlışları ortadan kaldırmaktadır.

Magnetik rezonans (MR) görüntüleme karaciğerdeki demir birikimi hakkında önemli bilgiler vermektedir. Bu bulgu MR'da sinyal kaybı olarak ortaya çıkmaktadır. Günümüzde MR'a eklenen özel yazılımlarla demir birikiminin hepatositlerde mi, yoksa Kupffer hücrelerinde mi olduğu hakkında bilgi edinilebilmektedir (1-4). Bizim bulgularımız on yıllık bir süreyi kapsadığından ve daha önceleri bu konudaki bilgiler eksik olduğundan MR ile elde edebildiğimiz bilgiler yetersizdir.

Çalışmamızda aynı şekilde karaciğer biyopsisi ile elde edebildiğimiz bilgiler de yetersizdir. Aşırı demir birikmesi saptadığımız 28 hastanın sadece birinde hemokromatozis saptamış olmamız, genetik testlerin sensitivitesinin %98 olduğu düşünüldüğünde hastalığın nadir görülmesinin bir sonucudur (5). Burada şaşırtıcı olan hepatosteatozda aşırı demir birikiminin tahmin edilenden daha yüksek bulunmasıdır. Literatürde non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında (NAFLD) transferrin saturasyonunun genelde %45'in üzerinde olmayacağı bildirilmekle birlikte bizim vakalarımızın çoğunda yüksekti. NAFLD'de demir yüklenmesinin sebebi tam açıklanamamış olmakla birlikte muhtemelen azalmış hepsidin yapımına ve hasarlanmış hepatositlerdeki demir depolarının dolaşıma geçmesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca hepsidin düzeyinin normal olduğu ancak hepsidin aktivitesinde bozukluk olduğu ileri sürülmüştür (12-15). Hepsidin düzeyi ile karaciğerde demir birikiminin korele olduğu ancak steatohepatit ile uyumlu olmadığı bildirilmiştir. NAFLD bulunan hastaların yarısında aşırı demir yüklenmesi görüldüğünden bu durum dismetabolik hepatik demir yüklenmesi [dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS)] olarak tanımlanmıştır. Terapötik flebotomi ve yaşam tarzı değişikliklerinin karaciğer fonksiyon testlerinde ve metabolik parametrelerde düzelmeye yol açtığı bilinmektedir. Ancak steatohepatite gidışı önleyip önlemediği konusunda yeni araştırmalara ihtiyaç vardır (8-10). Ye Q ve ark. yaptıkları

bir meta analizde C282Y ve H63D polimorfizminin NAFLD için genetik yatkınlık oluşturduğunu bildirdiler. Ayrıca birleşik heterozigot olanlarda da NAFLD ve hepatosellüler karsinom (HCC) riskinin arttığını belirttiler (11). Bulgularımız aşırı demir yüklenmesi bulunan olgularda hemokromatozis saptama oranının düşük olduğunu, hemokromatozis tanısının genetik testler yanında MR ve karaciğer biyopsisinde aşırı demir yüklenmesinin gösterilmesiyle desteklenmesi gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak; aşırı demir yüklenmesi sık karşılaşılan bir durum olmamakla birlikte saptandığında ayrıncı tanısı zordur. Herediter hemokromatozis ve non-HFE hemokromatozis bunların çok az bir kısmını oluşturur. Bulgularımız aşırı demir birikme-

sinin en sık sebeplerinden birinin nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına bağlı olduğunu göstermektedir. Alkolik karaciğer hastalığı ve viral hepatitlere bağlı aşırı demir birikmesi hakkında daha fazla bilgi için geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul: Bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 13.10.2022 tarih ve 2022/184 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Araştırma protokolünde Helsinki Deklarasyon protokolüne uyulmuştur.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finans Beyanı: Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Bacon BR, Fleming RE. Hemochromatosis. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 11th ed, Feldman M, Friedman L, Brandt L (Eds), Elsevier, 2020. p1071-80.
2. Bacon BR, Kwiatkowski JL. Approach to the patient with suspected iron overload. Uptodate. Literature review current through: May 2022. | This topic last updated: Jun 09, 2022.
3. Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. Am J Gastroenterol 2019;114:1202-18.
4. McLaren GD, Gordeuk VR. Hereditary hemochromatosis: insights from the Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) Study. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009;195-206.
5. Uguen K, Scotet V, Ka C, et al. Diagnostic value of targeted next-generation sequencing in suspected hemochromatosis patients with a single copy of the HFE p.Cys282Tyr causative allele. Am J Hematol 2017;92:E664-E666.
6. Yönel O, Hatırnaz O, Akyüz F, et al. HFE gene mutation, chronic liver disease, and iron overload In Turkey. Dig Dis Sci 2007;52:3298-302.
7. Şimşek H, Shorbagi A, Tatar G. What is the future of research for hereditary hemochromatosis in Turkey. Turk J Gastroenterol 2013;24:1-4.
8. Datz C, Müller E, Aigner E. Iron overload and non-alcoholic fatty liver disease. Minerva Endocrinol 2017;42:173-83.
9. Rametta R, Fracanzani AL, Fargion S, Dongiovanni P. Dysmetabolic hyperferritinemia and dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS): Two related conditions or different entities? Curr Pharm Des 2020;26:1025-35.
10. Rametta R, Dongiovanni P, Pelusi S, et al. Hepcidin resistance in dysmetabolic iron overload. Liver Int 2016;36:1540-8.
11. Ye Q, Qian BX, Yin WL, et al. Association between the HFE C282Y, H63D polymorphisms and the risks of non-alcoholic fatty liver disease, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: An updated systematic review and meta-analysis of 5,758 cases and 14,741 controls. PLoS One 2016;11:e0163423. Epub 2016 Sep 22.
12. Pietrangelo A. Iron and the liver. Liver Int 2016; 36(Suppl 1):116-23.
13. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013;2013:1-8.
14. Pietrangelo A. Genetics, genetic testing, and management of hemochromatosis: 15 years since hepcidin. Gastroenterology 2015;149:1240-51.
15. Kelley M, Joshi N, Xie Y, Borgaonkar M. Iron overload is rare in patients homozygous for the H63D mutation. Can J Gastroenterol Hepatol 2014;28:198-202.