



EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO THE EDITOR

Herediter hemokromatozun nadir bir nedeni: homozigot H63D

A rare cause of hereditary hemochromatosis: homozygous H63D

Cengiz Beyan¹, Esin Beyan²,

¹Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Turkey

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Turkey

Cukurova Medical Journal 2018;43(Suppl 1):330-332

Sayın Editör,

Herediter hemokromatoz (HH) çeşitli mutasyonların bir sonucu olarak barsaktan demir emiliminin artışına yol açan otozomal resesif bir hastalıktır¹. HH ilişkili en önemli gen 1996 yılında tanımlanmış olup günümüzde “hereditary Fe” (HFE) olarak isimlendirilmektedir. HH gelişimine yol açan mutasyonlar daha çok HFE geninde, daha nadir olarak da hemojuvelin, hepsidin ve ferroportin genlerinde meydana gelirler. HH hastalığında en önemli mutasyon 282. aminoasitte sisteinin tirozine dönüşümü ile meydana gelen C282Y mutasyonu olup, bu genin homozigotluğu HH’li olguların %83’ünden sorumludur^{2,3}. Major HFE ilişkili polimorfizm olarak ifade edilen C282Y mutasyonuna ek bir mutasyon, hemokromatozlu olgularda kontrollere göre daha yüksek sıklıkta gözlenen, minör HFE polimorfizmi olarak da bilinen ve 63. aminoasitte histidinin aspartata dönüşümü ile meydana gelen H63D (His63Asp) mutasyonudur⁴. Bazı toplumlarda H63D mutasyonunun C282Y mutasyonundan daha fazla gözlendiği de bildirilmiştir⁵⁻⁷. Bu olgu sunumunda HFE geninde gözlenen nadir bir mutasyon olan H63D homozigotluğu bulunan bir olgu anlatılmaktadır.

Otuz dokuz yaşında erkek hasta yemek yedikten sonra fenalık hissi, uyku hali, yorgunluk şikâyetleri ile başvurdu. Üç-dört yıldır açlık kan şekeri 103 mg/dL, 107 mg/dL gibi yüksek çıkıyormuş, insülin direnci olabileceği ifade edilerek metformin 1000 mg günde tek doz şeklinde verilmiş. Beraberinde çeşitli

diyet, spor uygulamaları ile kan şekeri yüksekliği düzelmiş. Yakınmaları son bir ayda çok artmış. Yemek yedikten bir müddet sonra fenalık hissi, uyku hali, yorgunluk meydana geliyormuş.

Özgeçmişinde özellik yoktu. Daha önceden uygulanmış demir tedavisi veya yapılmış herhangi bir kan ürünü transfüzyonu tanımlamıyordu. Bir dayısı diyabetes mellitustan, diğer dayısı kalp krizinden eks olmuştu. Boyu 1,82 metre, kilosu 100, vücut kitle indeksi 30,2 kg/m² olup fizik muayenesi normaldi; ciltte belirgin bir pigmentasyonu veya organomegalisi yoktu. Tam kan sayımı, açlık kan şekerinin 99 mg/dL, alanin aminotransferaz değerinin 41 IU/L olması dışında rutin biyokimyasal analizleri, açlık insülini, lipid profili, tam idrar tetkiki normaldi. Tüm batın ultrasonografisi normal sınırlardaydı. Vitamin B₁₂, folik asit ve tiroid hormonları normal olup serum ferritin değeri 584,3 µg/L, serum demiri 213 µg/dL, toplam demir bağlama kapasitesi 232 µg/dL, transferrin saturasyonu %92 olarak bulundu. HFE gen analizinde H63D (His63Asp) homozigot olarak tespit edildi. HH tanısı konulan olguda demir yükünü azaltmak için terapötik flebotomiye başlandı.

HFE genine bağlı HH Kuzey Avrupa toplumlarında görülen en yaygın genetik hastalık olup homozigot sıklığı 1/200-250, taşıyıcılık oranı ise 1/8-12 olarak tanımlanmıştır⁵. Karaca ve arkadaşları Kayseri ve çevresinde HH’nin görülme sıklığını %0,043 olarak tespit etmişlerdir⁸. HFE genine bağlı HH nedeni olarak homozigot H63D mevcudiyeti %1 kadardır^{2,7}. Ülkemizde yapılan HH ile ilgili epidemiyolojik

çalışmalara göre homozigot H63D sıklığı %0 ile %12,79 arasında değişmektedir⁹.

Demir birikiminin yaygın klinik bulguları karaciğer hastalığı, ciltte pigmentasyon artışı, diyabetes mellitus, artropati, erkeklerde empotans, kalp yetmezliği ve aritmiler görülmesidir. Semptomlar tanı öncesi 10 yıl önce başlamakta olup, aşırı halsizlik olması en yaygın semptomlardandır³. Yorgunluk, halsizlik ve uykuya meyil olmasının fizyopatolojik mekanizmaları açık değildir. Bizim olgumuzda son 3-4 yıldır hiperglisemi gözlenmişti ve özellikle son bir ayda çok artan aşırı bir yorgunluk, fenalık hissi ve uykuya meyil tanımlıyordu. Soygeçmişinde de iki dayısından birisi diyabetes mellitus, diğeri myokard enfarktüsü nedeni ile eks olmuş olup bunlarda da demir birikimi olması olasıdır.

Yukarıdaki klinik bulguları olan olgularda transferrin saturasyonu %45'den fazla ve ve serum ferritini de normal referans aralıkların üzerinde ise HH'den şüphelenilmelidir³. 2011 yılında yayınlanan "American Association for the Study of Liver Diseases" kılavuzu demir değerleri anormal yüksek olan olgularda semptomlar olmasa dahi HH yönünden değerlendirme yapılmasını tavsiye etmektedir³. Bizim olgumuzda klinik bulgularının yanı sıra transferrin saturasyonu %92 ve serum ferritin değeri oldukça yüksek olarak bulundu. HH'den şüphelenilen olguda yapılan HFE gen analizinde H63D homozigot olarak tespit edildi.

H63D mutasyonunun klinik anlamı net değildir. Bazı çalışmalar H63D ile demir yüklenmesi arasında anlamlı ilişkinin varlığını rapor etmişlerdir¹⁰⁻¹³. Aguilar-Martinez ve arkadaşları 56 H63D homozigotlu hastada gerçekleştirdikleri bir çalışmada H63D homozigotluğunun değişken bir fenotipe sahip olduğunu, bunun diğer HFE mutasyonları ile ilişkisinin olmadığını, H63D homozigotlu hasta özellikle erkek ise takibinin önemli olduğunu ve bu olgularda %24 oranında karaciğer fibrozisi, siroz ve hepatosellüler karsinomun eşlik edebildiği HH'nin ciddi formlarının gelişebildiğini bildirmişlerdir¹⁴. H63D mutasyonu demir yüklenmesine sebep olmakla birlikte daha hafif formda HH gelişimine sebep olur¹⁵. Castiella ve arkadaşları H63D mutasyonu olanlarda manyetik rezonans görüntüleme ile karaciğerde demir birikimini %33 olarak rapor etmişlerdir¹⁶. Kelley ve arkadaşları H63D homozigotluğunun ortalama ferritin düzeylerinde yükselmeye sebep olduğunu, ama olguların sadece %6,7'sinde karaciğer demir

içeriğinde artış veya serum ferritininin 1.000 µg/L üzeri olması şeklinde gösterilmiş demir birikimi bulunduğunu rapor etmişlerdir¹⁷. Kaczorowska-Hac ve arkadaşları çocuklarda HFE geninin H63D varyantının demir absorpsiyonunu arttırdığını ve eritropoez üzerine pozitif etkisi olduğunu bildirmişlerdir¹⁸.

Semptomatik olan, ferritin değeri 500 µg/L üzerinde bulunan, transferrin saturasyonu %60'dan fazla veya organlarda demir birikimine dair manyetik rezonans görüntüleme bulguları gözlenen olgularda flebotomi önerilmektedir³. Bizim olgumuzda da demir yükünü azaltabilmek amacı ile terapötik flebotomi başlanmıştır.

Sonuç olarak, HH sık olmasına rağmen silik klinik bulguları ile kolayca gözden kaçabilen bir hastalıktır. Oysa tedavisi basit olup organlarda demir birikimi önlenbilir ve yakınmalar ortadan kaldırılabilir. Bu nedenle, demir birikimi ile ilişkili olması muhtemel semptomlara sahip olgularda serum ferritini ve transferrin saturasyonu düzeyleri araştırılmalı ve yüksek bulunan olgularda genetik inceleme yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review. *Human Genome Epidemiology. Am J Epidemiol.* 2001;154:193-206.
2. Bacon BR. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Gastroenterology.* 1997;113:995-9.
3. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011;54:328-43.
4. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol.* 2010;53:3-22.
5. Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Jouanolle AM, Rochette J, Robson KJ. Geography of HFE C282Y and H63D mutations. *Genet Test.* 2000;4:183-98.
6. Leao GD, Freire JM, Cunha Fernandes AL, Moura de Oliveira TM, Leao ND, Gil EA et al. Analysis of HFE genes C282Y, H63D, and S65D in patients with hyperferritinemia from northeastern Brazil. *J Clin Lab Anal.* 2014;28:178-85.
7. Kaczorowska-Hac B, Luszczyk M, Antosiewicz J, Ziolkowski W, Adamkiewicz-Drozynska E, Mysliwiec M et al. HFE gene mutations and iron status in 100 Healthy Polish children. *J Pediatr*

- Hematol Oncol. 2017;39:e240-3.
8. Karaca H, Güven K, Önal M, Gürsoy Ş, Başkol M, Özkul Y. The prevalence of primary hereditary hemochromatosis in central Anatolia. *Turk J Gastroenterol.* 2013;24:43-50.
 9. Şimşek H, Shorbagi A, Tatar G. What is the future of research for hereditary hemochromatosis in Turkey. *Turk J Gastroenterol.* 2013;24:1-4.
 10. Fairbanks VF, Brandhagen DJ, Thibodeau SN, Snow K, Wollan PC. H63D is an haemochromatosis associated allele. *Gut.* 1998;43:441-2.
 11. Burke W, Imperatore G, McDonnell SM, Baron RC, Khoury MJ. Contribution of different HFE genotypes to iron overload disease: a pooled analysis. *Genet Med.* 2000;2:271-7.
 12. Cassanelli S, Pignatti E, Montosi G, Garuti C, Mariano M, Campioli D et al. Frequency and biochemical expression of C282Y/H63D hemochromatosis (HFE) gene mutations in the healthy adult population in Italy. *J Hepatol.* 2001;34:523-8.
 13. Samarasena J, Winsor W, Lush R, Duggan P, Xie Y, Borgaonkar M. Individuals homozygous for the H63D mutation have significantly elevated iron indexes. *Dig Dis Sci.* 2006;51:803-7.
 14. Aguilar-Martinez P, Bismuth M, Picot MC, Thelcide C, Pageaux GP, Blanc F et al. Variable phenotypic presentation of iron overload in H63D homozygotes: are genetic modifiers the cause? *Gut.* 2001;48:836-42.
 15. Mura C, Ragueneas O, Férec C. HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild form of hemochromatosis. *Blood.* 1999;93:2502-5.
 16. Castiella A, Zapata E, Zubiaurre L, Ma Alustiza J, De Juan MD, Iribarren A et al. Impact of H63D mutations, magnetic resonance and metabolic syndrome among outpatient referrals for elevated serum ferritin in the Basque Country. *Ann Hepatol.* 2015;14:333-9.
 17. 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.
 18. Barbara KH, Marcin L, Jędrzej A, Wiesław Z, Elzbieta AD, Malgorzata M et al. The impact of H63D HFE gene carriage on hemoglobin and iron status in children. *Ann Hematol.* 2016;95:2043-8.