

Dubin-Johnson Sendromu Tanılı Bir Olgu Nedeniyle Konjuge Hiperbilirubinemiler

Kadim Bayan*, Yekta Tüzün*, Mansur Özcan**, Şerif Yılmaz*, Sezer Turgutalp***

ÖZET

Dubin-Johnson sendromu (DJS) hafif derecede kronik konjuge hiperbilirubinemi ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Bu konjenital sendromda, konjuge anyonların safra kanalikülüne itrahında bozukluk vardır. Safra asitlerinin atılımı genellikle normaldir. DJS'lu hastalarda multidrug resistans related protein (MRP-2) geninde farklı mutasyonlar tespit edilmiştir. Hastalar asemptomatik olmakla birlikte bazen müphem karın ağrısı, hafif sarılık, halsizlik gibi bünyesel semptomlar görülebilir. Ondokuz yaşında erkek hasta doğduğundan beri mevcut olan sarılık yakınması ile kliniğe yatırıldı. Hastada müphem karın ağrısı ve sarılık mevcuttu. Kaşıntı yoktu. Tam kan sayımı, protrombin zamanı ve serum transaminazlar, alkalen fosfataz, safra asitleri, kolesterol ve albumin değerleri normal sınırlardaydı. Serum total bilirubin konsantrasyonu 6,5 mg/dL, direkt bilirubin konsantrasyonu 4.9 mg/dL idi. ^{99m}Tc-HIDA ile yapılan hepatobiliyer sintigrafi incelemesinde karaciğer normal olup safra kesesi ise enjeksiyondan sonra geç görüntülendi. Karaciğer biyopsisinde santral ven çevresinde yoğun pigmentasyon izlendi. Bu yazıda konjuge hiperbilirubineminin nadir nedenlerinden biri olan Dubin-Johnson sendromunu sunmayı ve herediter sarılık ayırıcı tanısını vurgulamayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Dubin-Johnson Sendromu, Herediter Hiperbilirubinemi, İkter

A Case with Conjugated Hyperbilirubinemia Diagnosed As Dubin Johnson Syndrome

SUMMARY

Dubin-Johnson Syndrome (DJS) is a rare entity and characterized by mild, chronic, conjugated hyperbilirubinemia. The abnormality of this congenital syndrome is excretion of conjugated anions into the bile canaliculus. However, acid excretion into bile is usually normal. Different mutations in multidrug resistans related protein (MRP-2) gene were identified in patients with DJS. These patients are asymptomatic and sometimes can occur constitutional symptoms such as weakness, mild icterus and abdominal pain. A 19-years-old-male patient admitted with icterus lasting since the neonatal period. He had vague abdominal pain and icterus. Pruritus was absent. Complete blood count, prothrombin time, transaminases, alkaline phosphatase, serum levels of bile acids, cholesterol and albumin were all normal. Serum total bilirubin concentration was 6,5 mg/dL, direct bilirubin concentration was 4.9 mg/dL. Hepatobiliary scan with ^{99m}Tc-HIDA excretion showed a normal liver and the gallbladder was visualized late after dye injection. Liver biopsy showed dense pigmentation around central vein. In this report we aimed to introduce a rare condition of conjugated hyperbilirubinemia diagnosed as Dubin-Johnson Syndrome and to make a point of view to differential diagnosis in hereditary jaundice.

Key Words: Dubin-Johnson Syndrome, Hereditary Hyperbilirubinemia, Icterus

*Dicle Üniv. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji B.D.

** Dicle Üniv. Tıp Fakültesi, Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.

*** Dicle Üniv. Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

GİRİŞ

Hereditör hiperbilirubinemiler konjuge ve konjuge olmayan formlarda iki guruba ayrılır. Gilbert sendromu ve Crigler-Najjar sendromu konjuge olmayan hiperbilirubinemilere, Dubin-Johnson Sendromu (DJS) ve Rotor sendromu ise konjuge hiperbilirubinemilere örnek oluştururlar.

Dubin-Johnson sendromu ilk kez 1954 yılında Dubin ve Johnson (1) tarafından tanımlanmış bir tablodur. Her cins ve ırkta ender görülmekle birlikte İspanyol-Kuzey Afrikalı Yahudilerde daha sık olduğu bildirilmektedir (1:3000) (2,3). Bu tablo kronik, hafif derecede konjuge hiperbilirubinemi ve safra kanalikülleri içine konjuge anyonların itrahının selektif bozukluğu ile karakterize bir sendromdur. Ancak hastalarda safra içine safra asiti itrahi genellikle normaldir (4).

Konjuge bilirubin ve başka glukoronid veya glutatyon ile konjuge edilen maddeler gibi safra asidi olmayan organik anyonlar, multidrug resistans related protein (MRP-2) tarafından hepatositin safra kanalikülleri içine taşınır. Bu taşınma ATP bağımlı olup yüksek bir konsantrasyon gradientine karşı yapılır. Bunun yanında negatif intrasellüler potansiyel tarafından yaratılan elektrokimyasal gradient safra kanalikülleri içine bilirubin glukoronidlerinin taşınmasına katkıda bulunur (5). Dubin-Johnson sendromlu hastalarda MRP-2 geninde çeşitli mutasyonlar saptanmıştır (6,7).

Dubin-Johnson sendromu tanısı uyumlu öykü ile birlikte karaciğer fonksiyon profili normal iken total bilirubinin en az % 50'si oranında direkt fraksiyon artışının tespitine dayanır. Ayrıca karakteristik üriner koproporfirin ekskresyonu ile birlikte tanı histolojik olarak karaciğerde melanin benzeri pigmentin birikiminin tespiti ile desteklenir. Bu sendrom benign karakterde olup tedavi gerektirmez.

Bu yazıda nadir bir durum olan Dubin-Johnson sendromu tanısı alan bir hastayı sunmayı ve konjuge hiperbilirubinemi ile birlikte olabilen diğer hepatobilyer hastalıkların ayırıcı tanısını tartışmayı hedefledik.

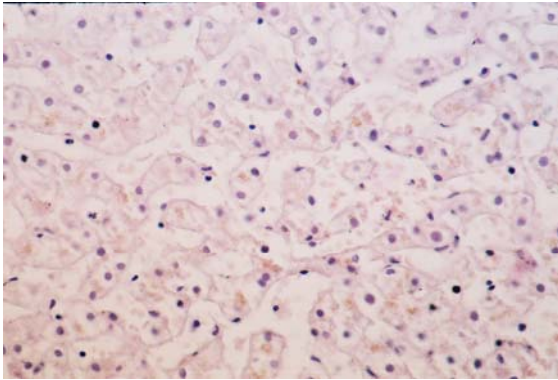
OLGU SUNUMU

On dokuz yaşında erkek hasta kliniğimize sarılık ve baş ağrısı yakınmalarıyla yatırıldı. Sarılığı doğduğundan beri var olan hasta, şikâyetinin sıklıkla ilkbahar aylarında ve aşırı yorgunluktan sonra arttığını belirtiyordu. Sarılıkla birlikte müphem karın ağrıları da tanımlıyordu. Hastanın soy geçmişinde ailede sarılık anamnezi yoktu. Anne ile babasında akraba evliliği söz konusuydu. Fizik muayenesinde vital bulguları normal, skleralar ikterik, tonsiller hiperemik idi. Organomegalisi yoktu. Laboratuvar bulguları arasında lökositoz, bilirubinüri mevcuttu. Serumda total bilirubin 6.5 mg/dl, direkt bilirubin 4.9 mg/dl idi. Retikülosit <%1. Hepatit belirteçleri ve otoimmün panel negatif idi. Serum safra asidi düzeyi normal sınırlardaydı. Transferin saturasyonu, ferritin, seruloplazmin düzeyleri ile protrombin zamanı normaldi. Öte yandan Faktör VII seviyesi % 62,66 ile normal sınırlarda idi. Hastanın laboratuvar bulguları ayrıntıları ile Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Olgunun Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar Parametreleri	Sonuç	Referans Aralığı
T.bilirubin	6,5	0,2-1 mg/dL
D.Bilirubin	4,9	0,1-0,5 mg/dL
İ.Bilirubin	1,6	0,2-0,7 mg/dL
AST	18	10-40 U/L
ALT	14	10-35 U/L
ALP	95	53-128 U/L
GGT	35	10-50 U/L
LDH	180	100-190 U/L
T.Kolesterol	106	112-200 mg/dL
Retikülosit (%)	1	% 2 <
HBsAg	Negatif	Negatif
Anti-HCV	Negatif	Negatif
Protrombin Zamanı	13,56	11-13,5 sec.
Total Safra Asit Düzeyi	4,3	< 10 µmol/L

Yapılan gastroduodenoskopisinde alkalen reflü gastriti vardı. Batın ultrasonografisinde dalak normal boyutta olup parankimde milimetrik kalsifik odaklar izlendi. Safra kesesi kontrakte idi. Karaciğer normal boyutta olup parankimi doğaldı. İntrahepatik ve ekstrahepatik safra yolları normaldi. Hepatobiliyer ^{99m}Tc-HIDA sintigrafik değerlendirilmesinde karaciğer erken görüntülenebilirken, safra kesesi enjeksiyondan sonra geç görüntüledi (100.dk). Karaciğer biyopsisinde şekilde görüldüğü gibi santral ven çevresinde daha belirgin olmak üzere melanin benzeri pigment birikimleri izlendi (Resim 1).



Resim 1. Olgunun Karaciğer Biyopsisinin Mikroskopik Görünümünde Pigment Birikimleri

Hasta bu verilerle tipik bir DJS sendromu olgusu olarak değerlendirildi. Hastada mevcut üst solunum yolu enfeksiyonu bilirubin düzeylerinde artışa yol açmıştı. Hasta etkin antibiyoterapi ve destek tedavisi ile takip edildi.

TARTIŞMA

Hereditör konjuge hiperbilirubinemiler içinde yer alan Dubin-Johnson sendromu hafif derecede ikter ile karakterize bir durum olmasına rağmen bazı hastalarda kusma, karın ağrısı ve halsizlik gibi bünyesel semptomlar görülebilir. Araya giren hastalıklar, gebelik ve oral kontraseptif kullanımı ile ikter artabilir (8). Kaşıntı görülmez. Bu da genetik transport bozukluğu olan bu hastalıkta safra asitlerinin etkilenmediğini yansıtır. Hepatomegali görülebilmekle beraber genellikle fizik muayene normaldir. Hastamızda müphem karın ağrısı ve solunum yolu enfeksiyonu kliniği mevcuttu. Fizik muayenesinde sarılık yansımaları ve tonsillerde hiperemi dışında özellik yoktu.

Hastamızda çocukluk yıllarından beri var olan sarılık şikayeti, anemi ve hemoliz bulgularının olmaması, rutin değerlendirmelerde karaciğer fonksiyonlarının normal bulunması nedeniyle hereditör konjuge hiperbilirubinemi yapan hastalıklar ayırıcı tanıda düşünüldü.

Bu hastalarda karaciğer hastalığına spesifik biyokimya ve tam kan tetkikleri normaldir. Serum bilirubin düzeyleri genellikle 2-5 mg/dl arasında değişmekle birlikte bazen normal sınırlara iner, bazen de 20-25 mg/dl düzeylerine kadar çıkabilir. Oral kolesistografi uygulaması ile biliyer sistemin görüntülenmesi iki kat kontrast kullanımı ile dahi izlenememektedir. Kese görüntülenmesi intravenöz iodopamide uygulamasını takiben geç saatlerde mümkün olabilir (9,10). Makroskopik olarak karaciğer siyahtır. Histolojik olarak yoğun bir pigment birikimi haricinde karaciğer normal görünümündedir. Elektron mikroskopisi ile pigmentin lizozomlarda toplandığı gözlenir. Hepatositin sinüzoidal yüzeyinde organik anyonların alımı bu hastalıkta normaldir. İntravenöz bromosulphophtalein (BSP) enjeksiyondan sonra 45. dakikada plazma BSP seviyesi normaldir. Fakat 90. dakikadan sonra bir ikinci pik oluşur. Dubin-Johnson sendromunda total üriner koproporfirin düzeyi normaldir. Fakat normal bireylerde üriner koproporfirin %75'i koproporfirin III olmasına rağmen bu hastalarda %80'in üzerinde koproporfirin I'dir. (11,12). Merkezimizde koproporfirin düzeyleri çalışılmamaktaydı. Dubin-Johnson sendromlu hastaların yaklaşık %60'ında faktör VII düzeyinin düşük olmasından dolayı protrombin aktivitesi azalmıştır (13,14). Hastamızda ölçülen Faktör VII düzeyi normal sınırlardaydı.

Dubin-Johnson ve Rotor sendromu standart karaciğer fonksiyon testlerinin bozuk olmaması ile birlikte hafif konjuge hiperbilirubinemili hastalarda akla gelmelidir. Serum alkalen fosfataz seviyesi ve gamma glutamil transpeptidaz seviyesi biliyer obstrüksiyonlu hastalıkları bu hastalıktan ayırt etmek açısından önemlidir. Normal bireylerin yaklaşık %75'inde üriner porfirin, koproporfirin III iken, Dubin-Johnson sendromunda üriner koproporfirin itrahi normaldir fakat % 80'i koproporfirin I'dir. Bunun aksine Rotor sendromlu hastalarda total üriner koproporfirin düzeyi %250-500 oranında artmış olup yaklaşık olarak %65'i

koproporfirin I'dir. Plazma BSP klirensi bu hastalıkları birbirinden ayırmaya yardımcı olabilir ancak rutin klinik uygulamada yeri yoktur. Dubin-Johnson sendromunda plazma BSP seviyesi karakteristik bifazik pik gösterir ve BSP enjeksiyonunu takiben boyanın birikimi yaklaşık olarak 45 dakikada normale gelir. Fakat 90 dakika sonra ikinci pik gözlenir. Rotor Sendromunda ise 45. dakikada birikim artmıştır ve sekonder pik görülmez. Karaciğer biyopsisi her iki hastalığın tanısı için de şart değildir. Fakat başka bir sebepten yapılan biyopside Rotor sendromundan farklı olarak Dubin-Johnson sendromunda yoğun pigment birikimi izlenir. Hastamıza kolestaz yapan diğer nedenleri ekarte etmek amacıyla yaptığımız karaciğer biyopsisinde benzer pigment birikimi gözlemlendi (*Resim-1*).

Hereditör konjuge hiperbilirubinemi yapan nedenlerden biri olan progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIC) hastalığı ve Tip I PFIC'in bir formu gibi kabul edilen Benign Recurrent İntrahepatik Kolestaz (BRIC), kronik intrahepatik kolestazla seyreden ve safra tuzlarının hepatik transportunun genetik bozukluğu ile karakterize tablolardır. Bu hastalıklarda serum safra tuzu düzeyi yüksek, safra sıvısı içindeki safra tuzu düzeyi ise düşüktür. Kaşıntı, iktere eşlik eden dominant semptomdur. Tip III PFIC, GGT yüksekliği ile karakterize ve karaciğer sirozuna kadar ilerleyebilen progresif kolestatik bir hastalıktır. Hastamızda çocukluk çağından beri mevcut olan sarılık yakınmasına rağmen kaşıntı olmaması, aile öyküsünün olmaması, GGT düzeyinin normal olması (Tip III'de yüksek) ve serum safra asiti düzeyinin normal olması ile bu hastalıklar dışlanmıştır.

Bu olgu aracılığı ile nadir görülen konjenital konjuge hiperbilirubinemilere genel bir bakış sunulmuş ve ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken noktalar vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Dubin, in, Johnson, FB. Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells; a new clinicopathologic entity with a report of 12 cases. *Medicine (Baltimore)* 1954; 33:155.

2. Sprinz H, Nelson RS. Persistent non-hemolytic hyperbilirubinemia associated with lipochrome-like pigment in liver cells: report of four cases. *Ann Intern Med* 1954; 41:952

3. Shani, M, Seligsohn, U, Gilon, E, et al. Dubin-Johnson syndrome in Israel. I. Clinical, laboratory, and genetic aspects of 101 cases. *Q J Med* 1970; 39:549.

4. Iyanagi T, Emi Y, Ikushiro S. Biochemical and molecular aspects of genetic disorders of bilirubin metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 1998; 1407: 173-184.

5. Nishida, T, Gatmaitan, Z, Roy Chowdhury, et al. Two distinct mechanisms for bilirubin glucuronide transport by rat bile canalicular membrane vesicles. *J Clin Invest* 1992; 90: 2130.

6. Tsujii H, Konig J, Rost D, et al. Exon-intron organization of the human multidrug-resistance protein 2 (MRP2) gene mutated in Dubin-Johnson syndrome. *Gastroenterology* 1999; 117: 653.

7. Mor-Cohen R, Zivelin A, Rosenberg N, et al. Identification and functional analysis of two novel mutations in the multidrug resistance protein 2 gene in Israeli patients with Dubin-Johnson syndrome. *J Biol Chem* 2001; 276: 36923.

8. Cohen L, Lewis C, Arias IM. Pregnancy, oral contraceptives, and chronic familial jaundice with predominantly conjugated hyperbilirubinemia (Dubin-Johnson syndrome) *Gastroenterology* 1972; 62:1182.

9. Dittrich H, Seifert E. On the behavior of pigment and biligriffin excretion in a patient with Dubin-Johnson syndrome. *Acta Hepatosplenol* 1962; 9: 45.

10. Morita, M, Kihara, T. Intravenous cholecystography and metabolism of meglumine iodipamide (Biligrafin) in Dubin-Johnson syndrome. *Radiology* 1971; 99: 57.

11. Koskelo P, Toivonen I, Adlercreutz H. Urinary coproporphyrin isomer distribution in the Dubin-Johnson syndrome. *Clin Chem* 1967; 13: 1006.

12. Kondo T, Kuchiba K, Shimizu Y. Coproporphyrin isomers in Dubin-Johnson syndrome. *Gastroenterology* 1976; 70: 1117.

Cilt: 35, Sayı: 3, (196-200)

13. Seligsohn U, Shani M, Ramot B, et al. Hereditary deficiency of blood clotting factor VII and Dubin-Johnson syndrome in an Israeli family. *Isr J Med Sci* 1969; 5:1060.

14. Levanon M, Rimon S, Shani M, et al. Active and inactive factor VII in Dubin-Johnson syndrome with factor-VII deficiency, hereditary factor-VII deficiency and on coumadin administration. *Br J Haematol* 1972; 23:669.

Yazışma Adresi

Yekta TŪZŪN
Dicle Ūniv. Tıp Fak. Gastroenteroloji Kliniđi
E-mail: dryektatuzun@dicle.edu.tr