

Hepatosellüler karsinom ile gelen herediter tirozinemili erişkin kadın hasta: Sıradışı olgu sunumu

Hereditary tyrosinemia presented by hepatocellular carcinoma in adult female patient:
An unusual case report

Meral AKDOĞAN¹, Burçak KAYHAN², Diğdem ÖZER³, Sabite KACAR¹

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği¹, Ankara

Ankara Numune Araştırma ve Eğitim Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği², Ankara

Ankara Güven Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği³, Ankara

Tirozinemi, tirozin aminoasidi metabolizmasındaki herediter bozukluktur. Herediter tirozineminin çeşitli klinik formları olmakla birlikte en sık tip 1 herediter tirozinemi diğer adıyla hepatorenal tirozinemi görülür. Bu durum tirozin aminoasidinin yıkımından sorumlu fumaril asetoasetat hidrolaz enzim defektinden kaynaklanır. Temel olarak etkilenen organlar karaciğer, böbrek ve sinir sistemidir. Özellikle progresif karaciğer yetmezliği ve siroz ile karakterize olup bu zeminde artmış karaciğer kanser riski taşırlar. Hastaların çoğu çocukluk çağında belirlenmiş olsa da, bu olgu sunumunda onyediyedi yaşında hepatosellüler karsinom ile tanı alan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Herediter tirozinemi, hepatosellüler karsinom

Tyrosinemia is an inborn metabolic disorder of the amino acid, tyrosine. There are several types of tyrosinemia, the most common of which is type 1, also recognized as hereditary tyrosinemia or hepatorenal tyrosinemia. It is caused by a deficiency of fumarylacetoacetate hydrolase (FAH), a liver enzyme which breaks down tyrosine, affecting major organs such as liver, kidney and peripheral nerves. This condition is especially characterized by progressive liver failure and cirrhosis, which carries a high risk of liver cancer development. Although most patients are diagnosed in childhood, a 17-year-old female patient with hepatocellular carcinoma is presented in this case report.

Key words: Hereditary tyrosinemia, hepatocellular carcinoma

GİRİŞ

Tirozin, katekolamin, tiroid hormon sentezinde ve melanogenezisde rol alan bir aminoasittir. Tirozin yıkım metabolizmasını etkileyen enzim immatürasyonu, vitamin C eksikliği, hipertiroidi, genetik enzim defekti gibi nedenlerle tirozin aminoasidi birikim gösterir. Hipertirozinemi etkilediği organlara göre çeşitli klinik formlarda karşımıza çıkar (1, 2).

Herediter tirozinemi, otozomal resesif geçiş gösteren, tirozin aminoasit metabolizmasındaki enzim defektlerinden kaynaklanan, yenidoğan veya çocukluk döneminde tanı konan bir hastalık grubudur. Tip I hipertirozinemide, diğer adı ile hepatorenal tirozinemide, fumaril asetoasetat hidrolaz enzim defekti sonucu karaciğer, böbrek, sinir sistemi etkilenir. Tip II hipertirozinemide, tirozin aminotransferaz enzim defekti ile göz ve cilt değişiklikleri görülür. Tip III hipertirozinemide ise, 4-

hidroksi-fenilpruvat dioksijenaz enzim defekti ile nörolojik hasar izlenir (1-3).

Hepatorenal tirozinemide, böbrekte renal tubuler disfonksiyon, elektrolit imbalansı ve metabolik asidoz izlenir. Karaciğerde erken çocukluk döneminde 'akut form' olarak da adlandırılan akut karaciğer yetmezliği, ileri yaş çocuklukta 'kronik form' olarak da adlandırılan hepatosplenomegali, siroz veya sirozun komplikasyonlarından hepatosellüler karsinoma ile hasta karşımıza çıkabilir. Ağrılı parestezi, hipertonsite, self-mutilasyon, paralizi ise sinir sistemi tutulumunda görülür. Tip I hipertirozinemide, tedavisiz infantların çoğu, 2 yaşından önce akut hepatik kriz ile kaybedilir (2-4).

Tip I hipertirozinemide, plazma tirozin düzeyinde artış, idrarda süksinil aseton gibi artmış organik asitler, lenfosit, eritrosit veya karaciğer dokusun-

da azalmış fumaril asetoasetat hidroksilaz enzim aktivitesi ile tanı konur (4).

Diyette tirozin kısıtlaması, vitamin C replasmanı, 2-nitro-4-trifluorometilbenzoil-1,3-sikloheksanedion (NTBC) kullanılması palyatif çözümler olup karaciğer transplantasyonu kür sağlayan tedavi yöntemidir (5).

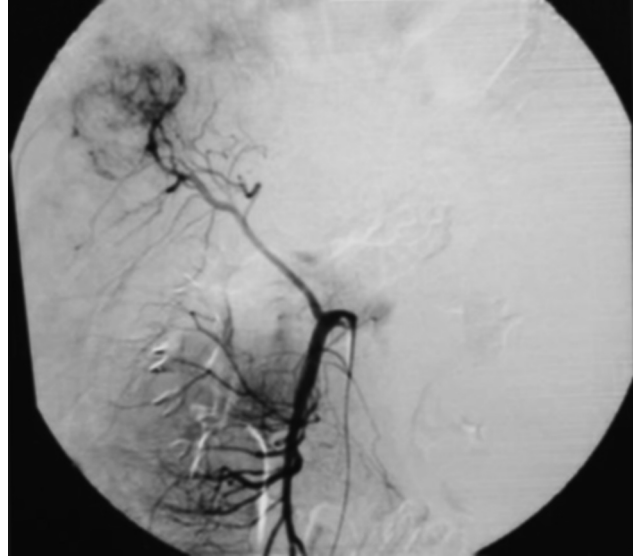
Burada sunulan, tip I herediter tirozinemi tanısı olan ve beklenenin aksine çocuklukta değil erişkin yaşta siroz ve hepatosellüler kanser tespit edilen bir olgudur.

OLGU SUNUMU

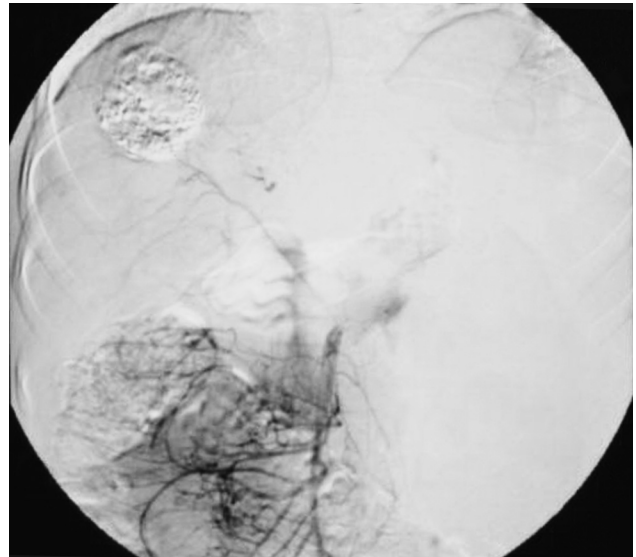
İlk kez, onaltı yaşında üst gastrointestinal kanama ve davranış değişikliği ile hospitalize edilen hastanın 3 yaşından beri asemptomatik splenomegali nedeniyle takip edildiği ve herhangi bir tedavi almadığı belirlendi. Hastanın soygeçmişinde bir kızkardeşinin 8 yaşında karaciğer sirozu ile, bir erkek kardeşinin de 7 yaşında yine karaciğer sirozu ile eksitus olduğu öğrenildi. Hastanın fizik incelemesinde kan basıncı 90/60 mmHg, nabız 92 atım/dk idi. Cilt ve mukozalar soluk görünümde idi. Abdominal muayenede kot altında 3cm palpe edilen hepatomegali, umbilikus seviyesine kadar uzanan splenomegali saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde; AST: 25 U/L, ALT: 20 U/L, GGT: 86 U/L, ALP: 280 U/L, total bilirübin: 0,91 mg/dL, direk bilirübin: 0,2 mg/dL, albumin: 3,7g/dL, Hgb: 9,5g/dL, beyaz küre: 9300 hücre/mcL, trombosit: 38000/mcL, protrombin zamanı: 17,8sn, INR: 1,4, aktive parsiyel tromboplastin zamanı: 35sn bulundu. Yapılan özofagogastroduodenoskopide 3. dereceden 3 kolon özofagus varisleri, fundal varis (F1) ve şiddetli portal hipertansif gastropati tespit edildi. Abdominal USG'de karaciğer kontürleri düzensiz, parankimi heterojen, portal ven çapı: 13 mm ve dalak 197 mm ve dalak hilusunda kollateraller mevcuttu. Ayrıca sağ lobda, V. Cava köküne yakın, 5 cm çaplı hiperekoik kitle lezyonu saptandı.

Hastanın bu bilgiler doğrultusunda portal hipertansiyon ve karaciğer sirozu tablosunun etiyojisi yönünde testler yapıldı. Viral testleri negatif (HbsAg, anti-HBs, anti-HBc (total), anti-HCV) antinükleer antikor, anti-dsDNA, düz kas antikor, anti-mitokondrial antikor ve karaciğer-böbrek mikrozomal antikor gibi immün belirteçler negatif; seruloplazmin, idrar bakır, Fe saturasyonu ve alfa-1 antitripsin normal sınırlarda bulundu. İdrar 4-hidroksi fenil laktik asit düzeyi 2 kat, süksi-

nil aseton düzeyi hafif artmış bulundu. Bu veriler ışığında, aile öyküsü göz önüne alınarak tablonun herediter tirozinemi olduğu düşünüldü. Karaciğerde saptanan kitle nedeniyle yapılan testlerde alfa-fetoprotein: >1210ng/mL bulundu. Sirotik zeminde kitle ve alfa-fetoprotein yüksekliği ile kitlenin hepatosellüler karsinom olduğu düşünülerek yapılan abdominal tomografide karaciğer sağ lobda en büyüğü anterior superior segmentte 3 cm çapında olmak üzere 2 adet hiperdens noduler lezyon izlendi. Dalak kraniokaudal boyutu 23 cm idi. Yapılan anjiyografide karaciğer



Resim 1. Hepatik anjiyografide, hepatik arterden beslenen, damardan zengin hepatosellüler kanser (Kemoembolizasyon öncesi)



Resim 2. Kemoembolizasyon sonrası hepatik anjiyografide, vaskülarizasyonun kaybolduğu hepatosellüler kanser

sağ lobda iki adet hepatik arterden beslenen vasküler kitle lezyonu saptandı. Sağ hepatik arter selektif kanülüze edilerek, buradan Mitomisin C, lipiodal ve sponjel uygulaması ile kemoembolizasyon yapıldı (Resim 1). Bir ay sonra yapılan kontrol anjiyografide embolizasyon yapılan sahada hipervaskülarizasyon izlenmedi (Resim 2). Ayrıca kemoembolizasyon sonrası yapılan alfa-fetoprotein: 110ng/mL bulundu. Karaciğer transplantasyon listesine alınan hastanın davranış değişikliği ve oryantasyon bozukluğu, olası santral sinir sistemi tutulumu ile ilişkili olabileceğinden kranial tomografi çekildi. Bazal ganglionlarda hiperdens görünüm izlenmesi ile yapılan kranial magnetik rezonans T1A yağ baskılı görüntülerde bilateral globus pallidus ve putamen medial kesimlerinde ve kaudat nukleus başı lokalizasyonlarında sinyal artışı görüldü. Hasta transplantasyon listesinde iken yirmi bir yaşında eksitus olmuştur.

TARTIŞMA

Otozomal resesif geçişli herediter tirozinemi, tüm dünyada 1/100000-1/120000 insidans gösterirken özellikle İskandinav ülkelerinde ve Kanada'da Quebec yerleşiminde yaşayan Fransız kolonisinde çok daha fazla görülmektedir (1). Literatürde Türkiye'den bildirilmiş olgu sunuları bulunmaktadır. Çoşkun ve arkadaşlarının bildirdiği bir çalışmada, herediter tirozinemi tanısı alan 11 olgunun izleminde 2 olguda çocukluk döneminde hepatoma gelişmiştir (6). Moleküler düzeyde bugüne kadar bildirilen, 14 mutasyondan, alt grup analizlerde, etnik farklılıkları gösteren bir çalışmada Türkiye'den tanımlanan aileler vardır (7). Ayrıca yine ülkemizde Özçay ve arkadaşları karaciğer transplantasyonu sonrası bir değerlendirme çalışmasında, herediter tirozinemili olgulardaki başarılı sonuçlar bildirilmiştir (8).

Tip 1 herediter tirozinemide, tirozin aminoasidinin yıkımından sorumlu fumaril asetoasetat hidrosilaz enzim defekti sonucu karaciğer ve böbrek başta olmak üzere, daha az sinir sistemi, kalp ve pankreasın etkilendiği klinik tablo ortaya çıkmaktadır. Burada organ hasarından sorumlu olan tirozin ara metabolitlerinin hücre düzeyinde direk toksisitesidir (2, 9, 10).

Herediter tirozinemide karaciğer hasarı akut, kronik ve ara form olmak üzere üç formda karşımıza çıkar. Akut formu, doğumdan sonraki ilk altı ayda ortaya çıkar. Erken belirtiler irritabilite, kus-

ma, diare, gelişme geriliğidir. Ardından yenidoğan hepatiti, hepatomegali, sarılık, hipoglisemi, kanama yani hepatik yetmezlik ile 1-2 yaş civarında ölüm meydana gelir. Kronik form ise 1-2 yaşta ortaya çıkar. Yine ilk belirtiler gelişme geriliği olabilir. İlerleyen süreçte kronik hepatit, kolestaz, hepatosplenomegali, bilier siroz, fokal noduler siroz gelişir. Hepatik karsinom gelişme riski artmıştır. Genellikle 10 yaş civarında ölüm ile sonuçlanır (8, 9-12). Burada sunulan olgumuz herediter tirozinemi kronik formu ile uyumlu olmakla birlikte, beklenenden daha uzun yaşam süresi ve klinik başvurusunun erişkin dönemde hepatosellüler karsinom ile olması açısından ayrı bir önem göstermektedir.

Hepatosellüler karsinom, herediter tirozinemili olgularda fumarilasetoasetatın mutajenik etkisi ile ilişkilendirilmiştir (10-12). Olgumuzda saptanan sirotik zeminde hepatik kitleler ve alfa-fetoprotein düzeyindeki yükseklik bunu desteklemektedir. Yanı sıra kemoembolizasyon uygulaması sonrasında alfa-fetoprotein düzeyindeki düşüşte anlamlıdır.

Herediter tirozinemili olgularda böbrek tubul hasarı ile Fanconi sendromu bulguları saptanabilir. Aminoasidüri, glukozüri, metabolik asidoz, hipokalemi, vitamin D eksikliği renal tutulumun klinik bulgularıdır (9). Olgumuzda renal tutulum saptanmamıştır.

Herediter tirozinemide %40 sıklıkta akut intermitant porfiria atağını taklit eden karın ağrısı, bacak ağrıları ile başlayan akut polinöropati atakları, hipertonsite, self mutilasyon, kas güçsüzlüğü ve paralizi saptanabilir (13, 14). Olgumuzda davranış bozukluğu ve oryantasyon bozukluğu gözlenmiştir. Hastada hipoglisemi, enfeksiyon, elektrolit bozukluğu bulunmaması metabolik nedenleri ekarte ettirmiştir. Hastada varolan kanama diatezi nedeniyle serebrospinal sıvı incelemesi yapılamamıştır. Teorik olarak hastalığın nörolojik tutulumu sıklıkla periferik sinirlerde hakim olmasına karşın hastanın semptomları nedeniyle önce kranial tomografi, ardından magnetik rezonans ile görüntüleme yapılmıştır. Burada santral sinir sisteminde ekstrapiramidal sistem ile ilişkili alanlarda değişim saptanmıştır, ancak literatürde buna ait benzer bulgular bildirilmemiştir (14).

Herediter tirozinemide tedavide denenmiş olan ajanlar vitamin C replasmanı, 2-nitro-4-trifluorometilbenzoil-1,3-sikloheksanedion (NTBC), nitizon, nörolojik krizde hematindir (15-17). Bu

ajanlar ile yakın zamanda yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar alınsada tek küratif tedavi halen karaciğer transplantasyonu görünmektedir. Olguların büyük bir kısmı nörolojik kriz veya hepatik yetmezlik ile kaybedilmektedir (3, 5, 8).

Burada sunulan olgumuzda da, tirozinemi zemininde hepatosellüler karsinom gelişmiş olup karaciğer transplantasyon listesine alınmıştır. Ancak hasta listede beklerken karaciğer yetmezliğine bağlı kaybedilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Russo PA, Mitchell GA, Tanguay RM. Tyrosinemia: a review. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4: 212-21.
2. Grompe M. The pathophysiology and treatment of hereditary tyrosinemia type I. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 563-71.
3. Holme E, Lindstedt S. Diagnosis and management of tyrosinemia type I. *Curr Opin Pediatr* 1995; 7: 726-32.
4. Bijarnia S, Puri RD, Ruel J, ve ark. Tyrosinemia type I--diagnostic issues and prenatal diagnosis. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 163-5.
5. Ashorn M, Pitkanen S, Salo MK, ve ark. Current strategies for the treatment of hereditary tyrosinemia type I. *Pediatr Drugs* 2006; 8: 47-54.
6. Coşkun T, Özalp İ, Koçak N, ve ark. Type I hereditary tyrosinemia: Presentation of 11 cases. *J Inherit Metab Dis* 1991; 14: 765-70.
7. Rootwelt H, Hoie K, Berger R, ve ark. Fumarylacetoacetase mutations in tyrosinaemia type I. *Hum Mutat* 1996; 7: 239-43.
8. Özçay F, Canan O, Bilezikci B, ve ark. Effect of living donor liver transplantation on outcome of children with inherited liver disease and hepatocellular carcinoma. *Clin Transplant* 2006; 20: 776-82.
9. Endo F, Sun MS. Tyrosinaemia type I and apoptosis of hepatocytes and renal tubular cells. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25: 227-34.
10. Bergeron A, Jorquera R, Tanguay RM. Hereditary tyrosinemia: an endoplasmic reticulum stress disorder? *Med Sci (Paris)* 2003; 19: 976-80.
11. Tanguay RM, Jorquera R, Poudrier J, ve ark. Tyrosine and its catabolites: from disease to cancer. *Acta Biochim Pol* 1996; 43: 209-16.
12. Castilloux J, Laberge AM, Martin SR, ve ark. "Silent" tyrosinemia presenting as hepatocellular carcinoma in a 10-year-old girl. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 375-7.
13. Mitchell G, Larochelle J, Lambert M, ve ark. Neurologic crises in hereditary tyrosinemia. *N Engl J Med* 1990; 322: 432-7.
14. Dubois J, Garel L, Patriquin H, ve ark. Imaging features of type I hereditary tyrosinemia: a review of 30 patients. *Pediatr Radiol* 1996; 26: 845-51.
15. Koelink CJ, van Hasselt P, van der Ploeg A, ve ark. Tyrosinemia type I treated by NTBC: how does AFP predict liver cancer? *Mol Genet Metab*. 2006; 89: 310-5.
16. Rank J, Pascual-Leone A, Payne W, ve ark. Hematin therapy for neurologic crises of tyrosinemia. *J Pediatr* 1991; 118: 136-9.
17. McKiernan PJ. Nitisinone in the treatment of hereditary tyrosinaemia type I. *Drugs* 2006; 66: 743-50.