

NADİR KARACİĞER HASTALIKLARI

Ali Emre Bardak¹, Merih Deniz Toruner²

¹ Boston Medical Center – Brighton, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Boston, Massachusetts, ABD

² Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, RI, USA

Karaciğer hastalıklarının çoğu uzun süre belirti vermez. Hepatit ve karaciğer yağlanması gibi sık görülen sorunların yanında, daha seyrek görülen bir hastalık grubu daha vardır. Bu yazıda nadir karaciğer hastalıkları ele alınacak olup tanımı, en bilinen örnekleri ve tedavi olanakları kısaca açıklanacaktır.

Önce tanım: Avrupa’da kullanılan ölçüte göre, her 2.000 kişiden en fazla birini etkileyen hastalıklar nadir kabul edilir. Bugün tanımlanmış altı binden fazla nadir hastalık vardır ve bunların önemli bir bölümü karaciğeri ilgilendirir. Her biri tek başına seyrek görülse de toplam etkileri küçük değildir çünkü nadir hastalıklar, toplumda yaklaşık her on yedi kişiden birini yaşamının bir döneminde etkiler.¹ Yani nadir olan, hastalığın görülme sıklığıdır. Bu hastalıklarla yaşayan kişi sayısı az değildir.

Nadir karaciğer hastalıklarının ortak bir özelliği geç tanınmalarıdır. Belirtileri çoğu zaman belirsizdir ve pek çok durumda da görülebilir: yorgunluk, halsizlik, kaşıntı, hafif bulantı. Bu nedenle uzun süre fark edilmeyebilir. Oysa bu hastalıkların büyük bölümü, zamanında tanındığında tedavi edilebilir. Bu yazıda bu nadir karaciğer hastalıklarından en bilinen beşi anlatılacaktır.

Wilson hastalığı.² Bakır, vücudun az miktarda ihtiyaç duyduğu bir mineraldir; fazlası ise zararlıdır. Wilson hastalığında ATP7B genindeki kalıtsal bir bozukluk nedeniyle karaciğer bakırı yeterince atamaz ve bakır önce karaciğerde, ardından beyin ve gözlerde birikir. Hastalık genellikle kırk yaşından önce, çocukluk veya genç erişkinlik döneminde ortaya çıkar. Belirtileri arasında karaciğer iltihabı ve siroz; titreme, konuşma bozukluğu ve davranış değişikliği gibi sinir sistemi bulguları yer alır. Gözde, korneanın kenarındaki kahverengi “Kayser-Fleischer halkası” tipik bir işarettir. Tanı; kanda ve idrarda bakır düzeylerinin ölçülmesi, göz muayenesi ve gerektiğinde genetik test ile konur. Tedavide bakırı bağlayıp vücuttan atan şelatör ilaçlar ve bakırın bağırsaktan emilimini azaltan çinko kullanılır; bakırdan zengin besinler kısıtlanır. Tedaviye erken başlandığında hasta normal bir yaşam sürebilir.

Herediter hemokromatoz.³ Bu hastalıkta sorun demir birikimidir. Bağırsaklar gereğinden fazla demir emer; yıllar içinde demir karaciğer, kalp ve pankreasta birikerek hasara yol açar. En sık görülen tip, HFE genindeki C282Y değişikliğine bağlıdır ve özellikle Kuzey Avrupa kökenli toplumlarda yaygındır. Akdeniz ve Anadolu toplumlarında bu klasik tip daha seyrek görülür; onun yerine genellikle daha hafif seyreden H63D değişikliği saptanır. Belirtiler sinsidir: uzun süren yorgunluk, eklem ağrıları, zamanla şeker hastalığı, ciltte koyulaşma, karaciğer ve kalp sorunları. Tanı, basit kan testleriyle (ferritin ve transferrin satürasyonu) başlar ve genetik testle desteklenir. Tedavi basittir. Belirli aralıklarla kan alınarak vücuttaki demir fazlası azaltılır. Siroz gelişmeden tedaviye başlanırsa hastaların çoğu normal yaşam süresine ulaşır.

Primer bilier kolanjit (PBK).⁴ Bu hastalıkta bağışıklık sistemi, karaciğer içindeki ince safra kanalcıklarını hedef alır ve zamanla tahrip eder. En sık orta yaş kadınlarda görülür; hastaların

yaklaşık yüzde doksanı kadındır. Erken dönemde genellikle belirti vermez; ilk bulgular çoğunlukla inatçı yorgunluk ve kaşıntıdır. Tanı, kanda “antimitokondriyal antikor” adı verilen belirtecin saptanması ve safra yolu enzimlerinin yüksek bulunmasıyla konur. Ağızdan alınan ursodeoksikolik asit hastalığın ilerlemesini yavaşlatır; tedaviye erken başlandığında karaciğer uzun yıllar işlevini koruyabilir.

Otoimmün hepatit.⁵ Bu hastalıkta bağışıklık sistemi karaciğer hücrelerine saldırır. Her yaşta görülebilir ve kadınlarda biraz daha sıktır. Bazı hastalarda ani ve şiddetli bir karaciğer iltihabı, bazılarında ise yıllar içinde sessizce ilerleyen bir tablo ortaya çıkar; yorgunluk ve sarılık sık görülen belirtilerdir. Tanı, kanda belirli antikorların ve bağışıklık proteinlerinin yüksekliğiyle ve çoğu zaman karaciğer biyopsisiyle konur. Tedaviye genellikle iyi yanıt verir. Bağışıklığı baskılayan ilaçlarla (kortizon ve benzerleri) hastalık kontrol altına alınır ve çoğu hastada uzun süreli remisyon sağlanır.

Alfa-1 antitripsin eksikliği.⁶ Alfa-1 antitripsin, karaciğerde üretilen ve akciğerleri koruyan bir proteindir. SERPINA1 genindeki kalıtsal bir değişiklik (en sık PiZZ tipi) bu proteinin kusurlu üretilmesine yol açar. Kusurlu protein karaciğer hücrelerinin içinde birikerek karaciğere zarar verir; aynı zamanda kanda yeterince bulunmadığı için akciğerler korumasız kalır. Böylece tek bir gen bozukluğu iki organı birden etkileyebilir. Karaciğer tutulumu yenidoğanlarda uzamış sarılık biçiminde görülebileceği gibi, erişkinlikte siroza kadar ilerleyebilir; PiZZ tipini taşıyanların yaklaşık yüzde 10-15’inde ciddi karaciğer hasarı gelişir. Akciğer tarafında ise erken yaşta amfizem (bir tür KOAH) ortaya çıkar ve sigara bu hasarı belirgin biçimde hızlandırır. Tanı, kanda alfa-1 antitripsin düzeyinin ölçülmesi ve genetik testle konur. Karaciğer hastalığının kendisine özgü bir ilacı henüz yoktur; tedavi destekleyicidir ve ileri durumlarda karaciğer nakli gündeme gelir. En önemli önlem, sigaradan kesin olarak uzak durmaktır.

Ortak özellikler ve erken tanı. Bu beş hastalığın ortak yönleri vardır. Karaciğer geç belirti veren bir organ olduğundan, bulgular ortaya çıktığında hastalık ilerlemiş olabilir. Buna karşılık tanının ilk adımı çoğu kez basit kan testleridir. Kalıtsal hastalıklarda ailede bir kişiye tanı konması, kardeş ve çocukların erken taranmasına ve hastalık ortaya çıkmadan önlem alınmasına olanak verir. Kronik yorgunluk, açıklanamayan kaşıntı, gözlerde veya ciltte sararma ya da kan tahlilinde saptanan yüksek karaciğer değerleri tek başına panik nedeni değildir; ancak bir hekime başvurmak için yeterli sebeptir.

Sonuç olarak, nadir karaciğer hastalıkları seyrek görülse de tanınması ve tedavi edilmesi mümkün hastalıklardır. Çoğu, bugün eldeki yöntemlerle yıllarca kontrol altında tutulabilir. Bu nedenle en önemli adım, bu hastalıkların var olduğunu bilmek ve şüpheli belirtilerde erken değerlendirme yaptırmaktır.

Kaynaklar

1. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. Eur J Hum Genet. 2020;28(2):165-73. doi: 10.1038/s41431-019-0508-0
2. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, et al. Wilson disease. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):21. doi: 10.1038/s41572-018-0018-3
3. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, de Graaff B, McLaren CE, Loréal O. Haemochromatosis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18016. doi: 10.1038/nrdp.2018.16

4. Lleo A, Wang GQ, Gershwin ME, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis. Lancet. 2020;396(10266):1915-26. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31607-X
5. Hahn JW, Yang HR, Moon JS, et al. Global incidence and prevalence of autoimmune hepatitis, 1970-2022: a systematic review and meta-analysis. EclinicalMedicine. 2023;65:102280. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102280
6. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha-1 antitrypsin deficiency. N Engl J Med. 2020;382(15):1443-55. doi: 10.1056/NEJMra1910234

Figür 1: Nadir karaciğer hastalıklarının özeti. Wilson hastalığı, hereditör hemokromatoz, primer bilier kolanjit, otoimmün hepatit ve alfa-1 antitripsin eksikliğinin özellikleri, etkilenen organlar ve erken tanının önemi gösterilmektedir. Figür Biorender.com programı yardımıyla yapılmıştır.

