

Dubin Johnson Sendromu (Bir Olgu Nedeniyle)

Faruk MEMİK*
Selim Giray NAK**
Macit GÜLTEN**
Ömer YERCI****

ÖZET

9 yıldır tekrarlayan, direkt hiperbilirubinemi ile karakterize sarılık atakları saptanan, 31 yaşındaki kadın hasta kliniğimize yatırılarak tetkik edildi. Dubin Johnson sendromu tanısı konulan vakamızı bu oldukça nadir görülen bilirubin metabolizma bozukluğuna sahip olması nedeniyle takdim etmeyi uygun bulduk.

SUMMARY

Dubin Johnson Syndrome

31 years old woman patient with recurrent jaundice attacks characterised by uncunjugated hyperbilirubinaemia for nine years is hospitalized. The case was diagnosed as Dubin Johnson syndrome because of it's relative rarity the case is reported.

-
- * Prof. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı.
** Uzm. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı.
*** Uzm. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı.

GİRİŞ

Dubin Johnson sendromu, hepatositlerce çeşitli organik anyonların atımında bir aksama şeklindeki temel kusur nedeniyle, direkt hiperbilirubinemi tablosuyla karşımıza çıkan bir hastalıktır. Otozomal resessif geçişli bu kalıtsal hastalığa sahip vaka, ender görülmesi nedeniyle sunulmuştur^{1,2}.

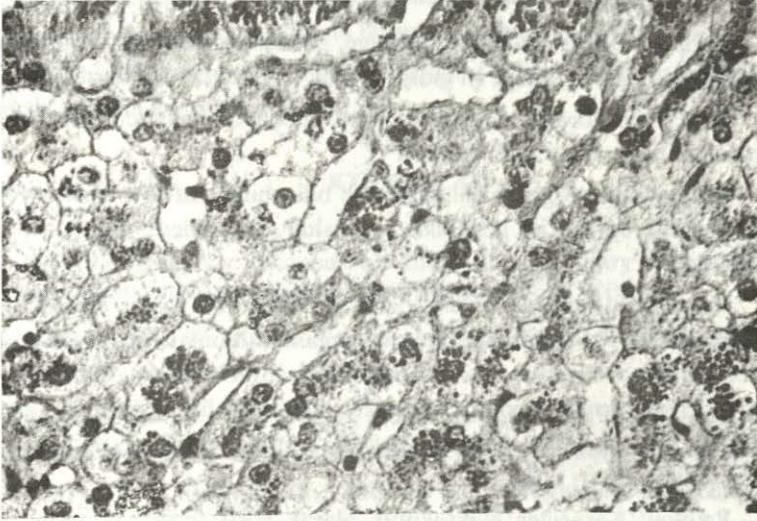
OLGU

31 yaşında kadın olan hastamız ilk defa 9 yıl önce hamileliği esnasında sarılık tarif ediyor. Bu tarihten sonra özellikle stresler ve enfeksiyonlar ile ortaya çıkan, yılda 1-2 kez tekrarlayan, 15-20 gün süren sarılık atakları gelişmiş. Bu sarılık hecmeleri esnasında hastada çay rengi idrar yapma, iştahsızlık, bulantı, karında şişkinlik, batın üst kadranslarda künt vasıfta, orta şiddette ağrı şikayetleri olduğu hikayesinden anlaşılmıştır.

Hastanın yapılan fizik muayenesinde: skleralarında subikterik görünüm, kosta kavsini midklavikular hatta 3 cm geçen hepatomegali, her iki el parmakları lateral yüzlerinde 1-2 mm. çapında çok sayıda vezikül, ayak parmak aralarında deskuamasyon ve maserasyon tespit edildi. Hastanın diğer sistemlerinin muayenesi normal olarak bulundu.

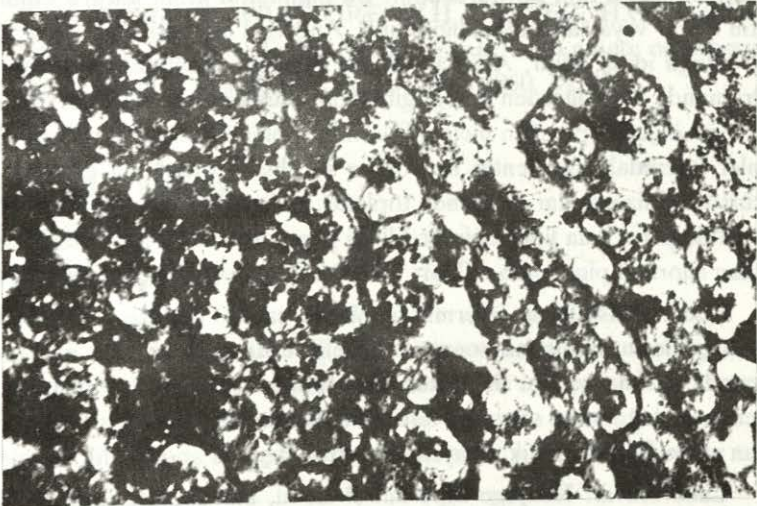
Laboratuvar tetkiklerinde: Eritrosit $5.560.000/\text{mm}^3$, hemoglobin 10 gr/dl., hematokrit % 32, lökosit ve trombosit değerleri normal sınırlar içerisinde idi. Eritrosit indekslerinde hipokromi ve mikrositoz saptandı. Serum demiri düşük (35 ng/ml), serum demir bağlama kapasitesi yüksek (477 mikrogram/dl) olarak tespit edildi. Serum folik asit ve B₁₂ vitamini düzeyleri normal sınırlar içerisinde idi. Bu bulgularla aneminin demir eksikliğine bağlı olduğu düşünüldü. Periferik yaymada eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz gözlemlendi. Lökosit formülünde özellik yoktu. Sedimantasyon 1/2 saatte 3 mm., 1 saatte 10 mm., CRP (-) olarak bulundu. Tam idrar tahlilinde özellik yoktu. Yapılan biyokimyasal tetkiklerinde trigliserid 178 mg/dl, kolesterol 210 mg/dl., direkt bilirubin 2,65 mg/dl., indirekt bilirubin 0,27 mg/dl. olarak bulundu. SGOT, SGPT, gamma glutamil transpeptidaz, LDH, alkalen fosfataz, serum protein düzeyleri, protrombin aktivitesi normal sınırlar içerisindeydi. Protein elektroforezi, lipit elektroforezi, hepatit markerleri, rose bengal, antimitokondrial antikor, ASMA, tele akciğer grafisi, EKG tetkiklerinde özellik yoktu. Deri lezyonları nedeniyle yapılan deri hastalıkları konsültasyonunda, bu lezyonlar tinea pedis ve id reaksiyonu olarak nitelendi. Üst batın ultrasonografisinde karaciğerin kot kavsini 4 cm geçtiği, parankimin hafif granüler olduğu ancak normal ekojeniteye sahip olduğu gözlemlendi. Oral kolelitografide ise safra kesesi vizüalize olmadı. Yapılan karaciğer ponksiyon biyopsisinde; karaciğer dokusunda normal lobül yapısının korunduğu, hepatositlerde hidropik dejenerasyon ve santral ven çevresindeki hepatositlerde daha belirgin

olmak üzere, hücre sitoplazmalarında kahverengi boyanan pigment birikimi, periportal alanlarda hafif mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu izlendi (Resim: 1). Yapılan özel boyamalarda PAS boyaması pozitif olmasına karşın safra, demir, melanin boyamaları negatif olarak bulundu (Resim: 2). Bu tipik histolojik



Resim: 1

Karaciğer biyopsi spesimeninde, özellikle santrolobuler bölgedeki hepatositlerde koyu kahverengi pigment birikimi gözlenmektedir.



Resim: 2

Yapılan PAS boyamasında, santrolobuler bölgedeki hepatositlerin içerdiği pigmentin PAS pozitif olduğu gözlenmektedir.

görünüm ile Dubin Johnson sendromu düşünöldü. Klinik, laboratuvar ve histolojik bulgular bir arada düşünöldüğünde tanıımız kesinleşti.

TARTIŞMA

Dubin Johnson sendromu, konjuge, bazende unkonjuge hiperbilirubinemi ile karakterize nadir görölen iyi gidişli kronik intermittan bir sarılık türüdür^{1,2}.

Gençlerde görölür. Dubin Johnson sendromu muhtemelen kalıtsaldır ve otozomal resessif karakter gösterir^{1,2}.

Bu hastalıkta organik anionların ve bilirubinin safraya ekskresyonu yetersizdir. Hepatik uptake ise genellikle normaldir. Bu nedenle kanda konjuge bilirubin birikir^{1,2,3}.

Karaciğerin boyalar, kolesistografide kullanılan ilaçlar epinefrin metabolitleri, porfirinler, konjuge bilirubin gibi organik anionları itrah yeteneğinde şiddetli bir azalma mevcuttur. Normal insanlarda idrarla dışarı atılan coproporphyrin'in % 35'i coproporpyrin-1 tipinde iken, Dubin Johnson sendromunda % 80'i bu tiptedir. Bu hastalar safradaki başlıca anionları teşkil eden safra tuzlarını normal şekilde dışarı atarlar².

Patoloji: Karaciğer makroskopik olarak yeşil siyah renktedir. Karaciğer biyopsi spesimenleri makroskopik olarak yeşil, kahverengi, koyu renkli görölürler. Karaciğer biyopsi spesimenlerinin histolojik incelemesinde özellikle santrlobuler bölgedeki karaciğer hücrelerinde koyu kahverengi bir pigmentin biriktiği görölür. Bu bulgu tanı koydurucudur. Bu pigmentin kesin natürü bilinmez. Pigmentin demir veya safra olmadığı bilinir. Anormal bir lipofuscin veya atipik melanin olduğu iddia edilir. Arias'a göre bu pigment muhtemelen Dubin-Johnson sendromunda karaciğerden gereği gibi itrah olunamayan melanin prekürsörlerinin, büyük ölçüde epinefrin metabolitlerinin toplanmasından ileri gelir. EM koyu cisimler tarzındaki pigmentin lizozomlar ile ilişkili olduğunu gösterir. Melanin prekürsörleri lizozomlar içerisinde toplanır, polimerize olur ve depo edilirler ve bazı patologların hala lipofuscin dedikleri pigmenti husule getirirler. Karaciğerde bulunan anormal pigmentin miktarı vakadan vakaya çok değişiklikler gösterir^{1,2}.

Klinik: Hastalarda intermittan olarak sarılık tablosu ortaya çıkar. Oral kontraseptiflerin alımından sonra ve gebelik esnasında hepatik eksresyon fonksiyonunda azalma nedeni ile aşikar ikter tablosu gelişir^{1,4,5}. Fakat ilaç kesilmesinden veya doğumdan sonra bu tablo ortadan kalkar. Hastalar bazen karın ağrısından yakınabilirler. Fizik muayenede sarılık dışında anormallik yoktur^{1,2}.

Laboratuvar: Konjuge hiperbilirubinemi, bilirubinüri saptanır. Karaciğer fonksiyon testleri (SGOT, SGPT dahil), alkalen fosfataz, serum safra asiti düzeyleri normaldir. BSP testi anormal sonuç verir. Hastadaki diagnostik bir bulguda

BSP testinin başlangıçtaki bir düşmeden sonra kanda BSP seviyesinin arttığına görülmesidir. BSP testinde 120. dakikada görülen değerler 45. dakikada tespit edilen değerlerin üzerindedir^{1,2,6}. Bilirubin tolerans "indocyanine green" testi buna benzer bir sonuç verir. İodopanoic acid'in dışa atılışında bozukluk olduğu için kolesistografide çoğu kez safra kesesi vizüalize olmaz². Ancak Tc^{99m}-HIDA ekskresyonu safra kesesi ve karaciğerin normal olduğunu gösterir^{1,3}.

Hastalığın prognozu çok iyidir. Tedavisi yoktur ancak hastaların östrojen preparatlarından kaçınması önerilir^{1,2,5}.

KAYNAKLAR

1. SHERLOCK, S.: Diseases of the liver and biliary system. 8th edition Blackwell scientific publications, Oxford, 1989, p. 243-244.
2. MENTEŞ, N.K.: Klinik Gastroenteroloji, Cilt 2, 4. Baskı, 1982, p. 769-770.
3. BAR-MEIR, S., BARON, J., SELIGSON, U.: ^{99m}Tc-HIDA cholescintigraphy in Dubin Johnson and Rotor syndromes. Radiology, 1982, 142: 743.
4. COHEN, L., LEWIS, C., ARIAS, I.M.: Pregnancy, oral contraceptives and chronic familial jaundice with predominantly conjugated hyperbilirubinaemia (Dubin-Johnson Syndrome). Gastroenterology, 1972, 62: 1182.
5. WYNGAARDEN, J.B., SMITH, L.H.: Cecil Textbook of Medicine. 17th Edition, 1985: 807-808.
6. MANDEMA, E., FRAITURE, W.H, NIEWEG, H.O.: Familial chronic idiopathic jaundice (Dubin-Sprinz disease) with a note on bromsulphalein metabolism in this disease. Am. J. Med. 1960, 28: 42.

Prof. Dr. Faruk MEMİK
U.Ü. Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
BURSA