

Dubin Johnson Syndrome

(Bir olgu nedeniyle)

Dr. Faruk MEMİK , Dr. Selim Giray NAK, Dr. Macit GÜLTEN, Dr. Ömer YERCI

Özet: Dubin Johnson sendromu, ender görülen, otozomal resessif olarak soya geçen ve konjuge hiperbilirubinemi tablosu ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Vakamız 9 yıldır tekrarlayan, direkt hiperbilirubinemi ile karakterize sarılık atakları saptanan 31 yaşındaki bir kadındır. Tipik karaciğer histolojisi ile kesin tanısı konulan hasta, bu oldukça nadir görülen bilirubin metabolizma bozukluğuna sahip olması nedeniyle takdim edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Konjuge hiperbilirubinemi, Konjenital, Dubin - Johnson sendromu, Hematoksilin eosin boyası.

Dubin Johnson sendromu, hepatositlerce çeşitli organik anyonların atılımında bir aksama şeklindeki temel kusur nedeniyle direkt hiperbilirubinemi tablosuyla geçişli bu kahtsal hastalığın ender görülmesi nedeniyle vakamız sunulmuştur.

OLGU

31 yaşında olan hastamız ilk defa 9 yıl önce gebeliği 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 kadrantlarda künt vasıfta orta şiddette ağrı şikayetlerinin olduğu hikayesinden anlaşılmıştır.

Hastanın yapılan fizik muayenesinde skleralarda subikterik bir görünüm, kot kavsini

Uludağ Ü. Tıp Fak.

Gastroenteroloji ve Patoloji Anabilim Dalı.

Summary: Dubin Johnson syndrome is a rare autosomal recessive disease which is characterized with the findings of conjugated hyperbilirubinemia. Our case is a 31 years old female, presenting with recurrent direct hyperbilirubinemia. Definite diagnosis has been made by typical histopathological findings in liver biopsy. The case has been reported as it is a rare bilirubin metabolism disorder.

Key words: Conjugated hyperbilirubinemia, Congenital, Dubin Johnson syndrome, Hematoxylin Eosin staining.

midklaviküler hatta 3 cm geçen hepatomegali, her iki el parmaklarının lateral yüzlerinde 1-2 mm çapında çok sayıda vezikül, ayak parmak aralarında deskuamasyon ve maserasyon tespit edildi. Diğer sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi.

Laboratuvar tetkiklerinde : Eritrosit 5.560.000 / mm³ 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 mikro gr / dl) olarak tespit edildi. Serum folik asit ve B12 vitamini düzeyleri normal sınırlar içerisinde idi. Bu bulgularla aneminin demir eksikliğine bağlı olduğu düşünüldü. Gaitada gizli kan negatif olarak bulundu. Periferik yaymada hipokromi ve mikrositoz saptandı. Lökosit formülünde özellik yoktu. Sedimentasyon 1 / 2 saatte 3 mm., 1 saatte 10 mm., CRP (-) olarak bulundu. Tam idrar tahlilinde özellik yoktu. Yapılan biyokimyasal tetkiklerinde trigliserid' in

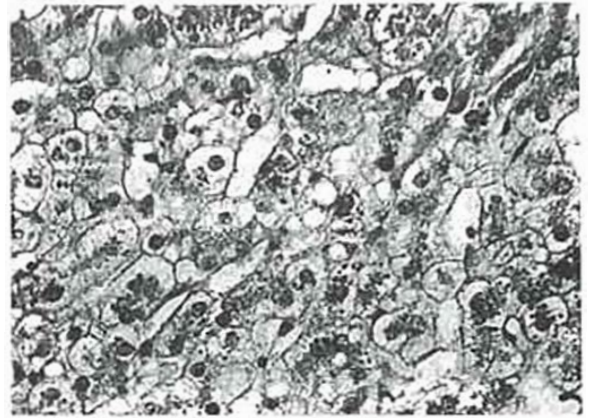
178 mg / dl, kolesterol ' ün 210 mg / dl., direkt bilirubin 2. 65mg / dl., indirekt bilirubin 0.27 mg / dl. olarak bulundu. SGOT, SPGT, gamma glutamil düzeyleri, protrombin aktivitesi normal sınırlardaydı. Protein elektroforezi, lipid elektroforezi, hepatit markerleri, rose bengal, antimitokondrial antikor, ASMA, tele akciğer grafisi, EKG tetkiklerinde özellik saptanamadı. Deri lezyonları nedeniyle yapılan deri hastalıkları konsültasyonunda lezyonlar tinea pedis ve id reaksiyonu olarak nitelendi. Üst batin ultrasonografisinde karaciğerin kot kavsini 4 cm geçtiği, parankiminin hafif granüler olduğu ancak normal ekojeniteye sahip olduğu, safra yollarının ve diğer batin organlarının normal olduğu gözlemlendi. Oral kolesistografide ise safra kesesi vizüalize olmadı. Yapılan karaciğer ponksiyon biyopsisinde : Karaciğer dokusunda normal lobül yapısının korunduğu, hepatositlerde hidropik dejenerasyon ve santral ve çevresindeki hepatositlerde daha belirgin olmak üzere, hücre sitoplazmalarında kahverengi boyanan pigment birikimleri, periportal alanlarda hafif mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu izlendi. Yapılan özel boyamalarda : PAS pozitif olmasına karşın, safra, demir, melanin boyamaları negatif olarak bulundu (Resim - 1) . Bu tipik histolojik görünüm ile Dubin Johnson sendromu düşünüldü. Klinik, laboratuvar ve histolojik bulgular birarada düşünüldüğünde tanıımız kesinleşti.

TARTIŞMA

Dubin Johnson sandromu ; konjuge, bazen de unkonjuge hiper bilirubinemi ile karakterize nadir görülen, iyi gidişli, kronik intermittan bir sarılık türüdür.

Daha çok gençlerde görülen Dubin Johnson sendromu muhtemelen kalıtsaldır ve otozomal resessif karakter gösterir (1, 2) .

Bu hastalıkta organik anyonların ve bilirubin safraya ekskresyonu yetersizdir. Hepatik uptake ise genellikle normaldir. Bu nedenle



Resim - 1: Hastanın karaciğer histolojisinde santral ven çevresindeki hepatositlerde daha belirgin olmak üzere, hepatosit sitoplazmalarında pigment birikimi görülmektedir.

kanda konjuge bilirubin birikir (1-3). 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 coproporphyrin-1 tipinde iken, Dubin Johnson sendromunda % 80' i bu tipdedir. Bu hastalar safradaki başlıca anionları teşkil eden safra tuzlarını normal şekilde dışarı atarlar (2) .

Patoloji : Karaciğer makroskopik olarak yeşil siyah renktedir. Karaciğer biyopsi spesimenleri makroskopik olarak yeşil, kahverengi, koyu renkli görülürler. Karaciğer biyopsi spesimenlerinin histolojik incelemesinde özellikle sant-rlobuler bölgedeki karaciğer hücrelerinde koyu kahverengi bir pigmentin biriktiği görülür. Bu bulgu tanı koydurucudur. Bu pigmentin kesin natürü bilinmiyor. Bu pigmentin demir veya safra olamadığı biliniyor. Anormal bir lipofuscin veya atipik bir 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. Elektron mikroskobu koyu cisimler tarzındaki pigmentin lizozomlar ile ilişkili olduğunu gösterir.

Melanin prekürsörleri lizozomlar içerisinde toplanır, polimerize olur ve depo edilirler ve bazı patoloğların hala lipofuscin dedikleri pigmenti husule getirirler. Karaciğerde bulunan anormal pigmentin miktarı vakadan vakaya çok değişiklik gösterir (1,2) .

Klinik : Hastalarda intermittan olarak sarılık tablosu ortaya çıkar. Oral kontraseptiflerin alınımından sonra ve gebelik esnasında hepatik ekskresyon 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 bir anormallik yoktur (1) .

Laboratuvar : Konjuge hiperbilirubinemi, bilirubinüri saptanır. Karaciğer fonksiyon testle-

ri (SGOT, SGPT dahil), alkalen fosfataz, serum safra asiti düzeyleri normaldir. BSP testi anormal sonuç verir. Hastadaki diagnostik bir bulgu da BSP testinde başlangıçtaki bir düşmeden sonra kanda BSP seviyesinin arttığını görülmesidir. BSP testinde 120. dakikada görülen değerler 45. dakikada tespit edilen değer üzerinde (1,2,6). Bilirubin tolerans "indocyanine green" testi buna benzer bir sonuç verir. İodopanoic acid' in dışa atılışında bozukluk olduğu için kolasistografide çoğu kez safra kesesi vizüalize olmaz (1). ancak Tc ^{99m} - HIDA ekskresyonu safra kesesi ve karaciğerin normal olduğunu gösterir (1,3).

Hastalığın prognozi çok iyidir. Tedavisi yoktur ancak hastaların östrojen perparatlarından kaçınması önerilir (1,2,5).

KAYNAKLAR

1. Sherlock S : Diseases of the liver and Bilier System. 8 th edition, Blackwell scientific publications, Oxford, 1989; 243-244.
2. Menteş N.K : Klinik Gastroenteroloji. Cilt 2, 4. baskı. 1982 : 769-770.
3. Bar -Meir S, Baron J, Seligson U : Tc -HIDA cholescintigraphy in Dubin - Johnson and Rotor Syndromes. Radiology. 1982; 142: 743.
4. Cohen L, Lewis C, Aras I.M : Pregnancy, oral contraceptives and chronic familial caundice with predominantly conjugated hyperbilirubinaemia (Dubin Johnson syndrome) . Gastroenterology. 1972; 62: 1182.
5. Wyngaarden J.B, Smith L.H : Cecil Textbook of Medicine. 17 th edition. 1985; 807-808
6. Mandema E, Franture W.H, Nieweg H.O : Familial chronic idiopathic waundice (Dubin - sprinz disease) with a note on bromsulphalein metabolism in this disease. Am. J. Med. 1960; 28: 42.