

Dubin-Johnson ve Rotor sendromları: Üç vaka takdimi

Nuray Uslu¹, Zeynep Tuba Arıkan², Necati Balamtekin¹, Beril Talim³, Şafak Güçer⁴
Hülya Demir⁵, Hasan Özen⁴

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Araştırma Görevlisi, ³Pediyatri Yardımcısı Doçenti, ⁴Pediyatri Profesörü, ⁵Pediyatri Doçenti

SUMMARY: Uslu N, Arıkan ZT, Balamtekin N, Talim B, Güçer Ş, Demir H, Özen H. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Dubin-Johnson and Rotor syndromes: report of three cases. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2010; 53: 33-35.

Dubin-Johnson and Rotor syndromes are rare, benign, hereditary chronic disorders characterized by conjugated hyperbilirubinemia. In Dubin-Johnson syndrome, deposition of melanin-like pigment in otherwise normal liver cells and in some cases hepatomegaly and abdominal pain are observed. Both syndromes show no abnormality in other liver function tests, and patients with these syndromes are otherwise healthy. Differential diagnosis of these diseases must be considered in patients with slightly elevated conjugated hyperbilirubinemia and normal liver functions. Three cases of Dubin-Johnson and Rotor syndrome are reported herein, and the differential diagnosis is discussed.

Key words: Dubin-Johnson syndrome, Rotor syndrome, icterus.

ÖZET: Dubin-Johnson ve Rotor sendromu konjüge hiperbilirubinemi ile karakterize, seyrek görülen, benins, kalıtsal kronik hastalıklardır. Dubin-Johnson sendromunda melanin benzeri pigment depolanması dışında normal karaciğer hücreleri, bazı vakalarda hepatomegali ve karın ağrısı görülür. Her iki sendromda da hastalar sağlıklıdır ve hafif konjüge hiperbilirubinemi dışında karaciğer fonksiyon testlerinde bir bozukluk olmaz. Bu hastalıklar standart karaciğer fonksiyon testleri normal olmakla beraber hafif konjüge hiperbilirubinemi ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Bu yazıda Dubin-Johnson ve Rotor sendromu tanıları alan üç vaka sunulmuş ve ayırıcı tanısız özellikleri vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: Sarılık, Dubin-Johnson sendromu, Rotor sendromu.

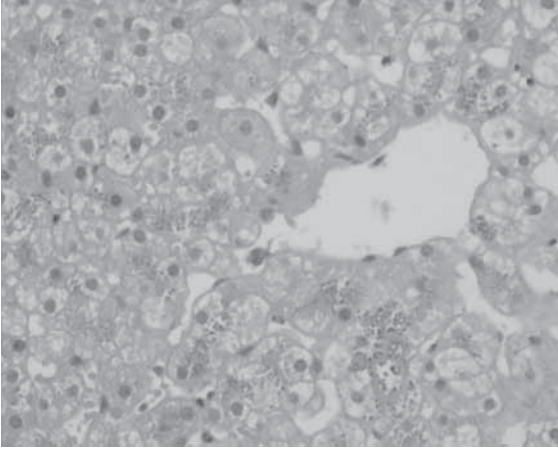
Dubin-Johnson (DJS) ve Rotor sendromları (RS) hafif sarılık tablosu ile giden, bilirubin ve diğer organik anyonların safraya atılım defekti ile karakterize kalıtsal konjüge hiperbilirubin emilerdendir¹. Sarılık ile getirilen ve konjüge hiperbilirubinemi nedeniyle araştırılarak DJS ve RS tanısı konulan üç vaka sunulmuş ve seyrek görülen bu hastalıklar tartışılmıştır.

Vakaların Takdimi

Vaka 1: Onbir yaşında kız hasta bir yaşında başlayan, aralıklı olan gözlerde sarılık ve idrar renginde koyulaşma yakınmasıyla getirildi. Anne ve babası birinci dereceden kuzen olan hastanın altı yaşında aralıklı gözlerinde sarılık yakınması olan bir erkek kardeşi vardı. Eşlik eden yakınması olmayan hastanın fizik muayenesinde

skleralardaki hafif ikter dışında patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar değerlendirmesinde tam kan ve retikülosit sayımı, serum karaciğer enzimleri normal, total bilirubin 2.9 mg/dl, direkt bilirubin 1.7 mg/dl olarak bulundu. Kalıtsal konjüge hiperbilirubinemi ön tanısıyla hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı. Alınan karaciğer dokusunun koyu gri-kahverengi olduğu görüldü. Mikroskopik değerlendirmede hepatositlerde kahverenkli kaba granüler pigment birikiminin dikkat çektiği izlendi (Şekil 1). Klinik, laboratuvar ve histopatolojik incelemeyle hastaya DJS tanısı konuldu.

Vaka 2: Onüç yaşında erkek hasta, aralıklı sarılık yakınmasıyla getirildi. Fizik muayenesinde skleralarda ikter vardı. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı, serum karaciğer



Şekil 1. Dubin-Johnson sendromlu hastada hepatositlerde kahverenkli kaba granüller pigment birikimi.

enzimleri normal, total bilirübin 3.6 mg/dl, direkt bilirübin 2.5 mg/dl olarak bulundu. Hepatobiliyer sintigrafide, karaciğer radyoaktif madde konsantrasyonunun belirgin azaldığı, safra yollarına ve barsaklara ise radyoaktif madde geçişi olmadığı izlendi. Hastaya RS ön tanısı ile karaciğer biyopsisi yapıldı, histopatolojik incelemenin normal olması ile tanısı kesinleşti.

Vaka 3: Onüç yaşında erkek hasta aralıklı sarılık ve bazen açlıkla beraber olan karın ağrısı yakınmalarıyla getirildi. Daha önce başka bir merkezde Gilbert tanısı ile izlendiği öğrenildi. Fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmayan hastanın serum total bilirübin 2.2 mg/dl, direkt bilirübin 1.4 mg/dl idi. Diğer laboratuvar incelemeleri normal sınırlarda bulundu. Hepatobiliyer sintigrafisi normal sınırlarda olan hastaya yapılan karaciğer biyopsisinde periveziküler hepatositlerde daha belirgin olmak üzere sitoplazmik iri granüller sarı-kahverengi pigment birikimi ile DJS tanısı konuldu.

Tartışma

Her üç hastada da erken çocukluk döneminden itibaren sarılık yakınmasının olması, beraberinde anemi, hemoliz bulgularının bulunmaması, fizik muayene bulgularının ve tüm karaciğer fonksiyon testlerinin normal olması ve hiperbilirubinemiye neden olacak diğer hastalıkların klinik ve laboratuvar bulgularının olmaması nedeni ile öncelikle kalıtsal konjüge hiperbilirubinemi yapan hastalıklar ayırıcı tanıda düşünüldü. İlk

defa 1954' de tanımlanan DJS ve 1948'de tanımlanan RS seyrek görülen, otozomal resesif geçişli, hemolitik olmayan kalıtsal konjüge hiperbilirubinemi ile giden hastalıklardır¹⁻³.

Dubin-Johnson sendromu çoğunlukla puberte veya genç erişkinlikte hafif konjüge hiperbilirubinemi şeklinde gider. Seyrek olarak yenidoğan döneminde tanımlanan vakalar bildirilmiştir⁴. İran kökenli Yahudilerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Çoğu hasta asemptomatiktir, nadiren hafif sağ üst kadranda ağrısı, halsizlik, bulantı veya kusma gibi semptomlar tanımlanabilir. Çoğunlukla serum total bilirübin düzeyi 1.5-6 mg/dl civarındadır ve yarıdan fazlası konjügedir, aralıklı olarak 25 mg/dl'ye ulaşan vakalar tanımlanmıştır. Seyrek olarak hepatomegali bildirilmişse de safra asitleri de dahil olmak üzere karaciğer fonksiyon testleri tamamen normaldir⁵. Gebelik, ilaç alımı, hormonal değişim veya enfeksiyon durumlarında sarılık atakları şeklinde görülebilir⁶.

Dubin-Johnson sendromunda bir ATP bağımlı kanaliküler taşıyıcı protein olan "multidrug resistance related protein-2"nin (MRP2) fonksiyon kaybına bağlı olarak organik anyonların ve konjüge bilirubinin safraya atılımı bozulmuştur. DJS olan hastalarda kromozom 10q4'de yerleşmiş olan MRP2'yi kodlayan ABCC2 geninde çeşitli mutasyonlar saptanmıştır⁷. İdrarda total koproporfirin atılımı normal veya çok hafif artmışken iken normalde 1:3 olan koproporfirin 1'in koproporfirin 3'e oranı olarak belirgin olarak artmış ve 4:1 olmuştur. Bu bulgu DJS'ye özgül olarak tanımlanmaktadır⁸. Kolesistografide safra yolları ve safra kesesi görüntülenemez. Hepatobiliyer sintigrafide karaciğer yoğun olarak uzun süre görüntülenebilirken, safra kesesinin görüntülenmesi gecikmiş olabilir⁹. Karaciğer, hepatositlerde biriken "melanin benzeri" pigment nedeni ile makroskopik olarak koyu kahve-siyah renkte görülmektedir. Bu pigmentasyon dışında karaciğer histolojik olarak normal görünümündedir. Elektron mikroskopi ile pigmentin lizozomlarda toplandığı görülmektedir¹.

Rotor sendromu, çok daha seyrek görülen bir hastalıktır. Altta yatan defekt henüz tanımlanmamıştır. RS olan hastalarda ek olarak karaciğere organik anyon alımı da bozulmuştur. DJS'den farklı olarak hepatik pigmentasyon gözlenmez, kolesistografi normaldir. İdrarda total koproporfirin atılımı

artmıştır, koproporfirin I atılımı normale göre artmış olmakla birlikte, DJS'den daha düşüktür¹⁰. Hepatobiliyer sintigrafide karaciğere radyoaktif madde alımı bozulmuştur, safra yolları görüntülenemez¹¹.

Dubin-Johnson ve RS standart karaciğer fonksiyon testleri normal olmakla beraber hafif konjüğe hiperbilirubinemi ile başvuran hastaların ayrıca tanısında düşünülmelidir. Hastalarımızda bakılmayan idrar koproporfirin atılımı hem invazif olmaması hem de tanısız olması açısından çok değerlidir. Yine hastalarımızda uygulandığı gibi hepatobiliyer sintigrafisi de hikaye ve diğer laboratuvar bulgularla beraber bu hastaların ayırıcı tanısında kullanılabilir bir diğer invazif olmayan testtir. Bu hastaların tanısı için karaciğer biyopsisi şart değildir, ancak hastalarımızda kolestazın diğer nedenlerinin ayırıcı tanısının yapılabilmesi için karaciğer biyopsisi yapılmış, DJS tanısı konan iki vakada pigment birikim olması RS tanısı konulan vakada da biyopsinin normal olması ayırıcı tanıyı desteklemiştir.

Bu hastaların uzun süreli izleminde morbidite veya mortalite gözlenmediğinden özel bir tedavi ihtiyacı yoktur¹². Ancak çocukluk çağında seyrek görülen ve prognozu iyi olan bu hastalıklarda tanı konulması hastaların uzun süreli birçok incelemeyle karşılaşmasına engel olacaktır. Bu nedenle bu hastalıklar hafif konjüğe hiperbilirubinemi dışında karaciğer fonksiyon testleri ve fizik muayene bulguları normal olan hastaların ayırıcı tanısında mutlaka düşünülmelidir. Özellikle DJS'de sarılık gebelik, cerrahi girişim, enfeksiyon veya oral kontraseptif kullanımıyla artabileceğinden hastaların bu yönde uyarılması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Gourley GR. Neonatal jaundice and disorders of bilirubin metabolism. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds). *Liver Disease in Children* (3rd ed). New York: Cambridge University Press, 2007: 270-309.
2. Dubin IN, Johnson FB. Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells: a new clinicopathologic entity with a report of 12 cases. *Medicine* 1954; 33: 155-197.
3. Rotor AB, Manahan L, Florentin A. Familial nonhemolytic jaundice with direct van den Bergh reaction. *Acta Med Phil* 1948; 5: 37-49.
4. Lee JH, Chen HL, Chen HL, Ni YH, Hsu HY, Chang MH. Neonatal Dubin-Johnson syndrome: long term follow-up and MRP2 mutations study. *Pediatr Res* 2006; 59: 584-589.
5. Shani M, Seligsohn U, Gilon E, Sheba C, Adam A. Dubin-Johnson syndrome in Israel. Clinical, laboratory, and genetic aspects of 101 cases. *Q J Med* 1970; 9: 549-567.
6. Cohen L, Lewis C, Arias IM. Pregnancy, oral contraceptives and chronic familial jaundice with predominantly conjugated hyperbilirubinemia (Dubin-Johnson syndrome). *Gastroenterology* 1972; 62: 1182-1190.
7. Paulusma CC, Kol M, Bomsa PJ, et al. A mutation in the human canalicular multispecific organic anion transporter gene causes the Dubin-Johnson syndrome. *Hepatology* 1997; 25: 1539-1542.
8. Frank M, Doss M, de Carvalho DG. Diagnostic and pathogenetic implications of urinary coproporphyrin excretion in the Dubin-Johnson syndrome. *Hepatogastroenterology* 1990; 36: 147-151.
9. Artiko V, Obradovic VV, Kostic K, Petrovic N, Markovic S, Popovic O. Cholescintigraphy in Dubin-Johnson syndrome. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 1999; 2: 83-84.
10. Aziz MA, Schwartz S, Watson CJ. Studies on coproporphyrin VIII. Reinvestigation of the isomer distribution in jaundice and liver diseases. *J Lab Clin Med* 1964; 63: 596-604.
11. Tutus A, Silov G, Kula M. Cholescintigraphy in the diagnosis of Rotor syndrome. *Clin Nucl Med* 1997; 2: 306-307.
12. Machida I, Wakusawa S, Sanae F, et al. Mutational analysis of the MRP2 gene and long-term follow-up of Dubin-Johnson syndrome in Japan. *J Gastroenterol* 2005; 40: 366-340.