

# Hemokromatozisin Femur Başı Aseptik Osteonekrozu ile Birlikteliği

A Case of Hemochromatosis Associated with Femoral Head Aseptic Osteonecrosis

Taşkın ŞENTÜRK<sup>1</sup>, Neslihan SOYSAL<sup>2</sup>,  
Bilgehan YOLLU<sup>2</sup>, Ali Önder KARAOĞLU<sup>3</sup>

## ÖZET

Hemokromatozisin (HK), 1/200-400 bireyi etkileyen, demir metabolizmasının sık rastlanan kalıtsal bir hastalığıdır. Demir depolanması sıklıkla karaciğer, kalp, pankreas ve cilt hasarına yol açar. Artropati, HK olgularının %25-50'sinde gelişir ve başvuru semptomu olabilir. HK'nın osteoartiküler belirtileri kondrokalsinozis, osteoartrit-benzeri artropati ya da osteoporozu içerir. HK artropatisi genellikle el eklemlerinin simetrik tutulumu ile başlar. Artrit zaman içinde ilerleyebilir ve büyük eklemler tutulabilir. Kalça artriti ciddi ve sakatlık yapıcı olabilir. HK'nın femur başı aseptik osteonekrozu (FBAO) ile birlikteliği beklenen bir durum değildir. Bu çalışma ile HK'dan önce tanı almış ve iyi tanımlanmış FBAO olan bir HK hastası sunarak, bu birliktelik olasılığına dikkat çekmek istedik.

**Anahtar Kelimeler:** Hemokromatozis, artropati, femur başı nekrozu

## ABSTRACT

Hemochromatosis (HC) is a common inherited disorder of iron metabolism, affecting 1/200-400 individuals. Iron overload mostly damage liver, heart, pancreas and skin. Arthropathy of HC develops in 25-50% of cases and may be the presenting symptom. Osteoarticular manifestations of HC include chondrocalcinosis, osteoarthritis-like arthropathy or osteoporosis. Arthropathy of HC usually begins with symmetrical involvement of hand joints. The arthritis can then progress and large joints may be involved. Hip arthritis may be severe and disabling. Association of HC with femoral head aseptic osteonecrosis (FHAO) is not an expected situation. We report a case of HC with a well defined FHAO diagnosed before diagnosis of HC and suggest an association between these entities.

**Key Words:** Hemochromatosis, arthritis, femur head necrosis

<sup>1</sup>Prof. Dr.  
Adnan Menderes Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Romatoloji Bilim Dalı  
AYDIN

<sup>2</sup>Uzm. Dr.  
Adnan Menderes Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı  
AYDIN

<sup>2</sup>Uzm. Dr.  
Adnan Menderes Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı  
AYDIN

<sup>3</sup>Prof. Dr.  
Adnan Menderes Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Gastroenteroloji Bilim Dalı  
AYDIN

### İletişim Adresi:

Uzm. Dr. Neslihan SOYSAL  
Adnan Menderes Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı  
09100 AYDIN  
Faks: 90.256.214 64 95  
E-mail: soysaln@yahoo.com

## GİRİŞ

Hemokromatozis (HK), 1/200-400 bireyi etkileyen, demir metabolizmasının sık rastlanan kalıtsal bir hastalığıdır (1). HK'nın klinik manifestasyonları karaciğer sirozu, diabetes mellitus, cilt pigmentasyonu, hipogonadotrofik hipogonadizm, kalp yetmezliği ve artriti içerir. Kronik yorgunluk, artromiyalji, libido azalması, letarji ve karın ağrısı gibi başlangıç semptomları non-spesifik olabilir ve tanı yıllarca gecikebilir (2,3). Artropati dışındaki tüm klinik komplikasyonlar demir birikimi ile ilişkilidir, ancak demirin artriti oluşum mekanizmasındaki rolü bilinmemektedir (4,5).

Demir birikimi en çok karaciğer, kalp, pankreas ve ciltte hasar oluşturur (6). Karaciğer en sık tutulan organdır ve hepatomegali, semptomatik hastaların %95'inde saptanır. Demirin miyokardiyal birikimi konjestif kalp yetmezliğine ve aritmilere yol açar. Demirin pankreas adacık hücrelerinde birikimi insülin bağımlı diyabete neden olur. Hipotalamus-uç organ aksisinde bozulma sonucu gelişen hipogonadotrofik hipogonadizm libido azalması, kıllanmada azalma gibi klinik bulgulara yol açar. Artropati, hastaların %25-50'sinde gelişir ve demir birikiminin düzeyi ile ilişkisizdir, bu nedenle demir depleksiyon tedavisiyle düzelmez. Artropati, noninflamatuvar değişikliklerle karakterize osteoartrit özelliklerini taşır, ama eklem dağılımı ve radyolojik görünümü farklıdır (7). HK artropatisi genellikle ikinci ve üçüncü metakarpal ve metakarpofalangeal eklemleri, el bilekleri, dizler, kalçalar ve omuzları tutar. Kondrokalsinozis ve hemosiderinin sinoviyal birikimi ile karakterizedir (2,4,7).

## OLGU SUNUMU

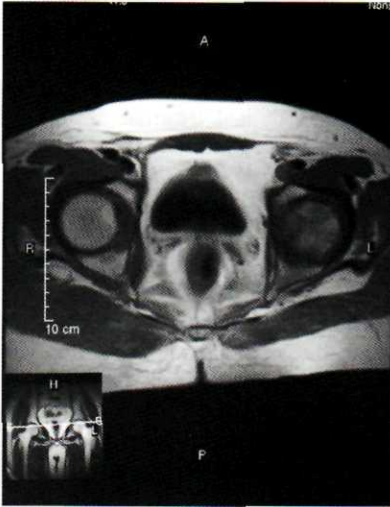
Kırk üç yaşındaki erkek hasta, romatoloji polikliniğimize sol kalçada ağrı yakınmasıyla başvurdu. Yakınmaları yaklaşık 10 yıl önce el eklemlerinde hafif ağrı şeklinde başlamış. Hasta o dönemi anlatırken nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ajanlara yanıt

veren bir artralji öyküsü verdi ve artriti tarifilemedi. Son 2 yıldır, hastanın sol kalçasında sabahları daha şiddetli olan ve hareketle azalan artraljisi varmış. On beş-otuz dakika süren sabah tutukluğu oluyormuş. Son 10 aydır kalça hareketleri kısıtlanmış ve hasta topallayarak yürümeye başlamış. Hasta ilk olarak ortopedi polikliniğine başvurmuş ve fizik bakışı ve çekilen femur başı manyetik rezonans görüntüleme (MRC) ile femur başı aseptik osteonekroz tanısı konmuş (Şekil 1). Laboratuvar incelemesinde karaciğer enzimlerinde yükselme saptanmış ve hasta polikliniğimizde yönlendirilmiş. Anamnezinde yukarıdakilere ek olarak, hastanın vücut kıllarını kaybettiği ve libido azalması olduğu öğrenildi. Fizik bakışında, cildi kuru ve hiperpigmenteydi ve belirgin bir muayene bulgusu olarak jinekomastisi saptandı. Sol kalçada hassasiyeti vardı ve FABERE ve FADIR testlerinin her ikisi de sol tarafta 3+ idi. Lumbar Schober 3.5 cm idi (Normal > 5 cm) ve karaciğerinin midklaviküler hatta 1 cm palpe edilmesi dışında diğer sistemik bakışı olağandı. Hemogramına bakıldığında, hemoglobinin 12.8 g/dL, hematokrit %37.4, lökosit sayısı 4.800/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 166.000/mm<sup>3</sup> idi. Westergren eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 12 mm/saat idi. Açlık ve postprandial glukoz düzeyleri sırasıyla 113 ve 224 mg/dL idi ve diabetes mellitus (DM) tanısı kondu. Diğer tetkiklerine bakıldığında, ALT: 104 IU/L (Normal: 0-55), AST: 86 IU/L (Normal: 5-34) ve diğer karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlarda idi. Tüm hepatit serolojisi negatif idi ve abdominal ultrasonografi (USG) ile hepatomegali (170 mm) ve grade II hepatosteatoz saptandı. Demir parametrelerini araştırdığımızda, serum Fe ve ferritin düzeyleri ve Fe satürasyonu yüksek iken demir bağlama kapasitesi ve transferrin düzeyleri düşüktü. Klinik hipogonadizmi açıklayabilmek için gonadotrofik hormonlar kontrol edildi. Tüm gonadotrofik hormon düzeyleri düşük bulundu. Demir parametreleri ve hormon düzeyleri Tablo 1'de görülmektedir. Tiroid fonksiyon testleri ve serum kortizol düzeyleri normaldi.

Taşkın ŞENTÜRK ve ark.

ANA ve AMA testleri negatif bulundu. El grafisi, kemik dokuda belirgin osteopeni ve distal inervalanslarda daha belirgin olmak üzere interfalangeal ve metakarpofalangeal eklemlerde daralma gösterdi. DXA ile kemik mineral dansimetresi t skorları sırasıyla L1-L4'te -4,34, femurda -3,65 ve ward üçgeninde -3,15 ile osteoporoz saptandı. Akciğeri değerlendirmek için yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi ve bilateral interstisyel akciğer tutulumu saptandı. Kardiyak değerlendirme ekokardiyografi (EKO) ile yapıldı ve 1. derece aort yetmezliği dışında normal bulundu. Karaciğer biyopsisi, klinik HK tanısını doğruladı. Patolojik bakıda, sirotik nodül oluşumu ve hepatositlerde belirgin hemosiderin birikimi gösterildi (Şekil 2). Moleküler DNA analizi yapıldı ve C282Y, H63D ve S65C mutasyonlarının hepsi negatif saptandı.

Tedavi düzenlenmesinde, öncelikle DM için 1.400 kalorilik diyabetik diyet verildi ve kan glukoz düzeyleri diyetle normal sınırlarda seyretti. Hastaya cilt altı sürekli infüzyon pompasıyla desferoksamin ve TTS ile testosteron verildi. Ortopedi hekimince prostetik kalça cerrahisi önerildi, ancak hasta kabul etmedi.

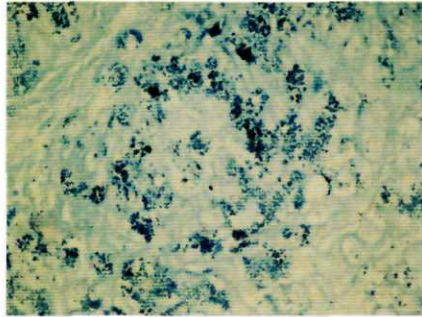


Şekil 1. Femur başı MRC'de sol tarafta femur başı aseptik osteonekrozu

Tablo 1. Demir parametreleri ve hormon düzeyleri

	Hastanın değeri	Normal
<i>Fe parametreleri</i>		
Fe (µg/dL)	284	25-156
UIBC (µg/dL)	11	160-280
Fe satürasyonu (%)	96%	15-50
Transferrin (µg/dL)	206	215-365
Ferritin (ng/mL)	2000	30-400
<i>Gonadotropik hormonlar</i>		
LH (mIU/mL)	0.23	1.7-8.6
FSH (mIU/mL)	0.283	1.5-12.4
Testosteron (ng/mL)	0.02	2.8-8
DHEA-SO <sub>4</sub> (µg/dL)	81.23	100-300

Fe: Demir, UIBC: Doymamış demir bağlama kapasitesi, LH: Luteinize hormon, FSH: Follikül-uyarıcı hormon, DHEA-SO<sub>4</sub>: Dehydroepiandrosterone-SO<sub>4</sub>



Şekil 2. Patolojik spesimde, sirotik nodül oluşumu ve hepatositlerde belirgin hemosiderin birikimi

## TARTIŞMA

Hemokromatozis (HK), 1/200-400 bireyi etkileyen, sık rastlanan otozomal resesif bir hastalıktır (1). Feder ve ark. 1996 yılında HFE genini 6. kromozomda lokalize etmişlerdir (8). Karaciğer biyopsisi, HK tanısı için altın standart olarak kullanılırken, HFE geninin gösterilmesi Avrupa popülasyonunda tanı için güvenilir bir yol sunmuştur. Ama Türkiye'de durum farklıdır. Bu mutasyonların prevalansını değerlendirmeyi amaçlayan 3 geniş popülasyon

çalışması, Türkiye’de HK’nın bilinen HFE mutasyonları olmadan görüldüğünü bulmuşlardır. Yani Türk popülasyonunda HK tanısı için HFE gen mutasyonu genetik taraması, %0 C282Y mutasyon prevalansı değeriyle yetersiz görünmektedir ve tanı yöntemi olarak karaciğer biyopsisi öne çıkmaktadır (9-11).

HK’nın osteoartiküler belirtileri olguların %60’ında bulunabilir ve kondrokal-sinozis, osteoartrit (OA) benzeri artropati ya da osteoporozu içerir. Artropati hastalığın tek belirtisi olabilir. Başlangıç bulguları özellikle ikinci ve üçüncü metakarpofalangeal eklemler olmak üzere el eklemlerinin simetrik tutulumu ile ortaya çıkar ve klinik olarak romatoid artrite benzeyebilir, ama HK artropatisi noninflamatuardır. Eklem şişmesi olabilir ve osteoartriti düşündürür. Artrit ilerleyebilir ve büyük eklem tutulumu da görülebilir. Kalça artritii ağır ve sakat bırakıcı olabilir (12).

Ross ve ark., elde radyolojik osteoartrit bulunması ile HFE gen mutasyonları varlığı arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdıkları çalışmalarında, C282Y HFE mutasyonu için heterozigot olan bireylerde artmış OSTEOARTRİT riski bildirmişlerdir (13). Cauza ve ark. 14 aylık bir sürede romatoloji polikliniğine başvuran tanı konulamamış 206 artrit hastasını HFE mutasyonları (C282Y ve H63D) açısından taramışlardır (14). C282Y ve H63D allel sıklıkları romatoloji hastalarında 4.5 ve 12.8 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, tanı konulamamış artritte anlamlı bir HK insidansına işaret etmektedir. Olynyk ve ark. tasarladıkları benzer bir çalışmada, 12 aylık bir sürede romatoloji kliniğine başvuran 339 ardışık hastayı demir yükü açısından taramış ve 4 hastada karaciğer biyopsisi ile doğrulanmış olarak HK tanısı saptamışlardır (15). Bu popülasyonda %1.5 olarak saptanan HK prevalansı, genel popülasyonda beklenenin 5 katıdır. Bu çalışma sonuçları göstermektedir ki artropati, tanı konulamamış artrit hastala-

rında HK’nın başlangıç semptomu olabilir. Bunun akılda tutulması HK’nın erken tanısında yardımcı olabilir.

Femur başı aseptik osteonekrozu (FBAO), kemik ölüme yol açan çok sayıda durumun son noktası olabilir. Pek çok predispozan faktör (travma, glukokortikosteroidler, alkolizm, hiperlipidemi, DM, hemoglobinopatiler, bağ dokusu hastalıkları gibi) FBAO ile ilişkilendirilmiş olmasına karşın halen çoğu FBAO olgusu idiyopatik olarak değerlendirilmektedir (16).

Kalça tutulumu HK hastalarının %25’inde görülmekte ve bu hastaların yaklaşık 1/3’ü ilerleyici artropati nedeni ile total kalça artroplastisine ihtiyaç duymaktadır (17). Ancak HK ile birlikte FBAO görülmesi bildirilmemiştir ve literatürü taradığımızda yalnızca 1966 yılında yayınlanmış bir olgu sunumu ve yakın zamanda bildirilmiş 3 olgu bulunabilmiştir (18,19). Rollet ve ark. HFE geninde C282Y mutasyonu için homozigot olan ve FBAO için bilinen başka bir risk faktörü bulunmayan üç FBAO olgusu yayınlamıştır. Sunumlarında, FBAO’nun HK’nın öncül bulgusu olabileceğini ve FBAO’ya idiyopatik demeden önce hastanın demir parametrelerinin ölçülmesi gerektiğini vurgulamışlardır.

Biz de bu olgu sunumu ile HK ve FBAO arasındaki ilişkiye dikkat çekmek istiyoruz.

#### KAYNAKLAR:

1. Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Shearman JD, Robson KJ. Global prevalence of putative haemochromatosis mutations. *J Med Genet* 1997;34(4):275-8.
2. Inês LS, da Silva JA, Malcata AB, Porto AL. Arthropathy of genetic hemochromatosis: a major and distinctive manifestation of the disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(1):98-102.
3. Rosalki SB. Genetic haemochromatosis. *Int J Clin Pract* 2002;56(8):609-10.
4. Franchini M, Veneri D. Hereditary hemochromatosis. *Hematology* 2005;10(2):145-9.
5. Schumacher HR. Articular cartilage in the degenerative arthropathy of hemochromatosis. *Arthritis Rheum* 1982;25(12):1460-8.

6. Sümer H, Şimşek H, Tatar G. Herediter Hemokromatozis. Türkiye Klinikleri J Microbiol-Infec 2003; 2(3): 184-94.
7. Jordan JM. Arthritis in hemochromatosis or iron storage disease. Curr Opin Rheumatol 2004;16(1):62-6.
8. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nat Genet 1996;13(4):399-408.
9. Simsek H, Sumer H, Yılmaz E, Balaban YH, Özcebe O, Hascelik G, et al. Frequency of HFE mutations among Turkish blood donors according to transferrin saturation: genotype screening for hereditary hemochromatosis among voluntary blood donors in Turkey. J Clin Gastroenterol 2004;38(8):671-5.
10. Bozkaya H, Bektas M, Metin O, Erkan O, Ibrahimoglu D, Dalva K, et al. Screening for hemochromatosis in Turkey. Dig Dis Sci 2004;49(3):444-9.
11. Barut G, Balci H, Bozdayi M, Hatemi I, Özcelik D, Senturk H. Screening for iron overload in the Turkish population. Dig Dis 2003;21(3):279-85.
12. Axford JS. Rheumatic manifestations of haemochromatosis. Baillieres Clin Rheumatol 1991;5(2):351-65.
13. Ross JM, Kowalchuk RM, Shaulinsky J, Ross L, Ryan D, Phatak PD. Association of heterozygous hemochromatosis C282Y gene mutation with hand osteoarthritis. J Rheumatol 2003;30(1):121-5.
14. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Etamad M, Köller M, Kostner K, Georg P, et al. HFE genotyping demonstrates a significant incidence of hemochromatosis in undifferentiated arthritis. Clin Exp Rheumatol 2005;23(1):7-12.
15. Olynyk J, Hall P, Ahern M, Kwiatek R, Mackinnon M. Screening for genetic haemochromatosis in a rheumatology clinic. Aust NZ J Med 1994;24(1):22-5.
16. Pavelka K. Osteonecrosis. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol 2000;14(2):399-414.
17. Axford JS, Bomford A, Revell P, Watt I, Williams R, Hamilton EB. Hip arthropathy in genetic hemochromatosis. Radiographic and histologic features. Arthritis Rheum 1991;34(3):357-61.
18. Jaffrès R. [Bilateral aseptic osteonecrosis of the hip in a patient with hemochromatosis]. [Article in French] Rev Rhum Mal Osteoartic 1966;33(5):269-72.
19. Rollot F, Wechsler B, du Boutin le TH, De Gennes C, Amoura Z, Hachulla E, et al. Hemochromatosis and femoral head aseptic osteonecrosis: a nonfortuitous association? J Rheumatol 2005;32(2):376-8.