

İDİOPATİK PULMONER HEMOSİDEROZİS: BİR OLGU SUNUMU VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

H. Şenol Coşkun* ❖ Mutlu Arat* ❖ Şafak Atahan** ❖
Özlem Özdemir Kumbasar*** ❖ Osman İlhan* ❖ Haluk Koç*

ÖZET

Yirmi iki yaşındaki erkek hasta kliniğimize ani gelişen halsizlik, çabuk yorulma, şiddetli dispne ve hemoptizi ile başvurdu. İntersitisiyel tipte akciğer infiltrasyonu, hemoptizi, eşlik eden demir eksikliği anemisi ve yapılan bronkoalveolar lavajın da desteklemesi ile idiyopatik pulmoner hemosiderozis (İPH) tanısı konuldu ve metil prednizolon ile dramatik cevap alındı. Üç hafta içinde erken nüks gözlenmesi üzerine, önce kortikosteroid sonrasında siklofosamid uygulandı fakat cevap alınmadı. Hasta masif hemoptizi ve solunum yetmezliği nedeni ile ventilatör desteğinde olmasına rağmen kaybedildi. Genellikle çocukluk ve adolesan çağında, nadiren erişkinlerde görülen İPH; demir eksikliği anemisi, hemoptizi ve akciğerlerde yaygın retikulonodüler infiltrasyon ile karakterizedir. Fizyopatolojide tekrarlayan alveolar hemorajiler vardır. Akciğer biyopsisinde alveollerde hemosiderin yüklü makrofajların gösterilmesi ile tanı konulmaktadır. Tedavisinde fikir birliği yoktur ve vaka-mızda olduğu gibi fatal seyirli olabilir. Ender görülen bir hastalık olmasına rağmen masif hemoptizi, dispne ve demir eksikliği anemisi ile başvuran olgularda akıldan tutulması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik pulmoner hemosiderozis, demir eksikliği anemisi

SUMMARY

Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis: A Case Report And Literature Review

A 22-year-old male was admitted to the hospital because of fatigue, progressive dyspnea and hemoptysis. He had severe iron deficiency anemia and micronodular infiltration of the lung. The presence of hemosiderin within the alveolar macrophages, demonstrated by bronchoscopy and bronchoalveolar lavage, confirmed the diagnosis of idiopathic pulmonary hemosiderosis (IPH). Treatment with corticosteroids was initiated immediately with a dramatic response. However, recurrence was observed within three weeks. Augmentation of immunosuppressive therapy with cyclophosphamide showed no further improvement, and the patient died of massive hemoptysis at the end of the first month following his admittance. Though a rare clinical entity, IPH should be kept in mind in cases of hemoptysis, progressive dyspnea and iron deficiency anemia.

Key Words: Idiopathic pulmonary hemosiderosis, iron deficiency anemia

İdiyopatik pulmoner hemosiderozis (IPH), 1962'de Soergel ve Sommers ve 1963'de Ognibene ve Johnson tarafından tanımlanan oldukça nadir görülen bir hastalıktır (1). Hemoptizi atakla-

bene ve Johnson tarafından tanımlanan oldukça nadir görülen bir hastalıktır (1). Hemoptizi atakla-

*İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

**Sitoloji Bilim Dalı

***Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı

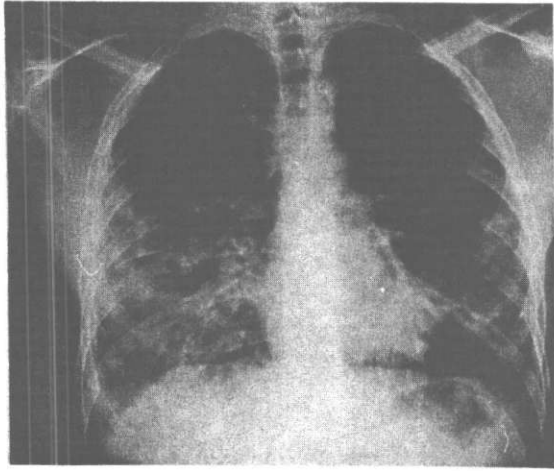
rı, akciğer grafilerinde yaygın retikülodüler infiltrasyonlar ve hemoptiziye sekonder demir eksikliği anemisi ile karakterizedir (2-4). Genellikle çocukluk ve adölesan çağında görülmekle beraber nadiren erişkin yaşlarda da ortaya çıkabilmektedir (5).

Hastalığın patofizyolojisini tekrarlayıcı alveol içi kanamalar oluşturmaktadır. Bu kanamalara bağlı olarak akciğer grafilerinde retikülodüler infiltrasyon izlenmekte, masif hemoptiziye ikincil demir eksikliği anemisi oluşmaktadır. Hastalığın etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır (6,7). Klinik bazen sessiz ve asemptomatik ataklar şeklinde iken bazen, hızla gelişen anemi ve hipoksemi ile beraber fulminan bir seyir gösterebilir. Tekrarlayan ataklar sonrasında akciğer fibrozisi ve kor pulmonale geç komplikasyonlar gelişebilmekte ve hastalığın seyrini olumsuz etkilemektedir.

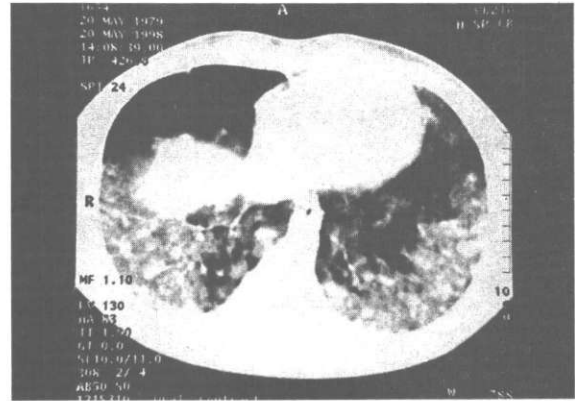
OLGU SUNUMU

Yirmi iki yaşındaki erkek hasta Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'na 3 hafta önce başlayan öksürük ve 2 hafta önce başlayan kanlı balgam yakınması ile başvurdu. Başka bir merkezde bir hafta önce pnömoni tanısı konularak seftriakson ve amoksisilin-klavulonik asit tedavisi verilmiş olan hastanın yakınmaları tedavi altında artmıştı. Eforla nefes darlığı başlamış ve cilt rengi solmuştu. Hastanın özgeçmiş ve soy geçmişi dikkati çeken bir özellik bulunamadı. Bilinç açık, genel durumu bozuk, performans statusu %60 (Karnofsky), kooperasyonu ve orientasyonu normaldi. Kan basıncı 120/80 mmHg, nabız 105/dakika, ateş 37,4 °C, solunum sayısı 22/dk idi. Hastanın cildi, mukozası ve konjunktivası ileri derecede soluk ve siyanotikti. Her iki akciğerde dinlemekle yaygın raller vardı. Diğer sistem bulguları normaldi. Lökosit $12,3 \times 10^9/L$, trombosit $305 \times 10^9/L$, hemoglobin 5,3 g/L, hematokrit %15,1 bulundu. Periferik yaymada eritrosit morfolojisi hipokrom mikrositerdi ve lökosit formülünde nötrofil %77, lenfosit %14, monosit %9 oranında bulundu. Kemik iliği aspirasyonu, eritroid ve megakaryositer serisi artmış,

malign infiltrasyon içermeyen hipersellüler kemik iliği olarak değerlendirildi. Tam idrar incelemesinde, dansite 1010, şeker, bilirubin, keton ve protein yok, ürobilinojen normaldi ve sedimentinde 1-2 lökosit vardı. PTZ 13,2 sn, aPTT 21,8 sn, fibrinojen 554 mg/dl idi. Kan biyokimyası; BUN 12 mg/dl, açlık kan şekeri 130 mg/dl, kreatinin 0,9 mg/dl, kalsiyum 8,1 mg/dl, sodyum 132 mmol/L, potasyum 4,1 mmol/L, total bilirubin 0,70 mg/dl, total protein 5.7 g/L, albumin 3,5 g/L, ALP 36 U/L, GGT 13 U/L, AST 22 U/L, ALT 14 U/L, ürik asit 3.4 mg/dl ve LDH 212 U/L olarak saptandı. İmmunolojik ve virolojik incelemelerde cANCA, glomeruler membran antikor, direkt ve indirekt Coombs ve ANA negatif bulundu. İmmunolojik statusunun değerlendirilmesinde; anti ds-DNA 3,70 IU/ml, C3 1,56 g/L ve C4 0,32 g/L normal sınırlar içinde bulundu. Aside dirençli bakteri, EBV, soğuk agglutinasyon, mukoplazma pnömonisi antikor, CMV IgM negatif bulundu. Ateşli dönemlerinde alınan kan kültürlerinde üreme saptanmadı. Haptoglobin 2,48 gr/L idi. Protein elektroforezinde albumin %47,7, globulin %8,8, alfa 2 globulin %15,5, beta globulin %14,8, gamma globulin %13,1, IgG: 7,08 g/L, IgA: 1,49 g/L, IgM: 1,08 g/L idi. Arteriyel kan gazları değerlendirmesinde; PO_2 : 42,7 mmHg, PCO_2 : 27,9 mmHg, pH: 7,46, HCO_3 : 20,6 mmol/L ve O_2 saturasyonu: %85,8 olarak bulundu. Posteroanterior ve sol yan akciğer grafisinde bilateral yaygın retikülodüler dansite artışı vardı (Şekil 1). Abdominal bilgisayarlı tomografide (BT) bir patoloji saptanamazken, toraks BT' de her iki akciğer parankiminde dağınık, içerisinde hava bronkogramı içeren ve buzlu cam görünümüne yol açan infiltrasyon gözlemlendi (Şekil 2). Bronskopide vokal kordlardan itibaren tüm hava yolu kanla kaplı olarak görüldü. Bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı belirgin olarak hemorajik görünümdeydi ve kültüründe alfa hemolitik streptokok üredi. BAL gram boyamasında 1-2 epitel hücresi ve gram pozitif diplokok vardı, polimorf nüveli lökosit (PNL) izlenmedi. BAL sitolojisinde periferik kan elementleri ile kaplı zeminde nötrofil lökositler, bronş epitel hücreleri ve makrofajlar izlendi. Makrofajların sitoplazması içerisinde May-Grün-



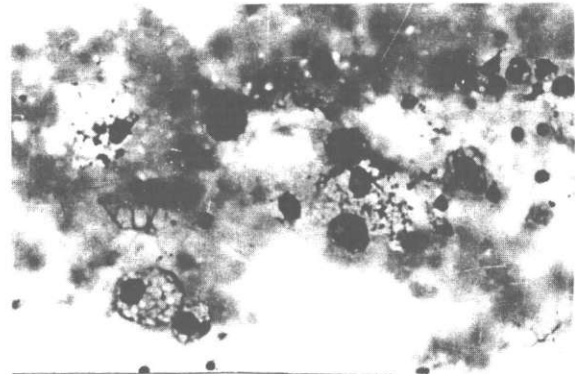
Resim 1: Hastanın P-A(A) ve sol lateral (B) akciğer grafisinde yaygın retikulonodüler infiltrasyonlar görülmektedir.



Resim 2: Hastanın toraks bilgisayarlı tomografisinde mediasten penceresinde(A) ve parankim penceresinde(B) yaygın retikulonodüler lezyonlar görülmektedir.

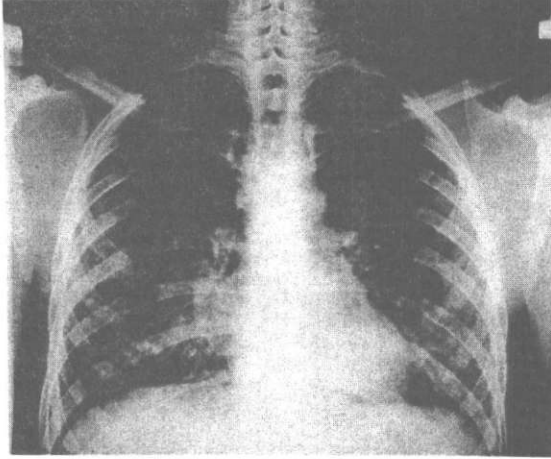
wald-Giemsa (MGG) boyası ile çok sayıda hemosiderin pigmenti görüldü (Şekil 3). Balgam sitolojisi "Class II" olarak rapor edildi.

Bu bulgular ile hastaya IPH tanısı konularak hastaya 2 mg/kg/gün dozunda oral metil prednizon ve beraberinde ampicilin-sulbaktam ve klaritromisin kombinasyonundan oluşan antibiyotik tedavisi de başlandı. Solunum güçlüğü nedeni ile hipoksemisi ve güçsüzlüğü derinleştiği için, anemisi beş ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ile düzeltildi. Transfüzyon sonrası hemoglobinin düzeyi 10,2 gr/dl'ye ulaştı. Hastanın tedavi ile hızla genel durumu ve performansı düzeldi. Glukokortikoid tedavi altında hastanın hemoglobin



Resim 3: Bronkoalveolar lavaj sıvısının sitolojik incelemesinde, çok sayıda hemosiderin pigmenti içeren köpüksü sitoplazmalı histiyositler görülmektedir(MGG x400)

seviyesi sabit kaldı ve çekilen kontrol PA akciğer grafisinde pulmoner infiltrasyonda gerileme olduğu gözlemlendi (Şekil 4). Hasta glukokortikoid tedavisinin 3. haftasında steroid dozu 80 mg/güne inildiği dönemde tekrar öksürük ve yatar pozisyonda iken artan nefes darlığı nedeniyle kliniğe kabul edildi. Fizik muayenede her iki akciğerde



Resim 4: steroid tedavisi sonrası P-A akciğer grafisinde retikülodümler infiltratların azalmış olduğu görülmektedir.

yaygın raller vardı ve sinüsler kapalı idi. Kontrol PA akciğer grafisinde gerilemiş olan infiltrasyonda artış saptandı. Hasta erken nüks olarak değerlendirildi ve steroid dozu tekrar 2 mg/kg/gün'e çıkıldı. Hastanın yakınmaları ve bulgularının ilerleyerek devam etmesi ve genel durumunun bozulması üzerine, ek immünsüpressif tedavi olarak 1 gr/m² siklofosamid "pulse" uygulandı. Tedavinin 2. gününde hipoksemisi ve hemoptizisinin artması sonrası mekanik solunum desteği sağlanmak üzere Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'ne sevk edildi. Mekanik solunum desteği altında bir gün sonra ani bir hemoptizi atağı sonrası solunum yetmezliği ve kardiyak arrest gelişti ve resüsitasyona cevap veremeyerek kaybedildi.

TARTIŞMA

İdiopatik pulmoner hemosiderozis genellikle çocukluk ve adolesan çağda görülmektedir. Bununla beraber daha çok genç erişkinlik çağında olmak üzere erişkinlerde de görülebilir (5).

Tekrarlayıcı alveolar hemorajiye bağlı olarak hemoptizi atakları ve akciğerlerde retikülodümler infiltrasyon gözlenir. Demir eksikliği tipik bulgudur. Klinik sessiz seyredebileceği gibi, bazen akut ataklar halinde ve günler içinde gelişen derin anemi ve hipoksemi bulguları ile de hasta karşımıza çıkabilir (2, 4). Tekrarlayan ataklar sonrasında akciğer fibrozisi, sekonder pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişmesi mümkündür (3).

Hastalığın patofizyolojisini tekrarlayıcı alveolar kanamalar oluşturmaktadır. Bu kanamalara bağlı olarak akciğer grafilerinde retikülodümler infiltrasyon, hemoptizi ve demir eksikliği oluşmaktadır. Hastalığın etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. İmmunolojik mekanizmanın patogenezi rolü olabileceğini ve temel patolojinin bir poliarterit olduğunu düşündüren bulgu ve yayınlar vardır (6, 7). İmmünsupresif tedaviye bazı olgularda cevap alınabilmesi, immunolojik mekanizmanın hastalık patogenezi rolü olabileceğini desteklemektedir.

Klinik ve radyolojik bulgular İPH' yi düşündürse bile tanı histopatoloji ile konulur (8). Tanı için torakotomi ile alınan veya transbronşial elde edilen akciğer biyopsisinde makrofajlarda hemosiderin toplanmasının gösterilmesi gereklidir. Hastamızın bronkoskopisinde tüm hava yollarında kan vardı ve BAL ile elde edilen materyalde hemosiderin yüklü makrofajlar dikkati çekmekteydi.

Ayrırcı tanısında akciğer infiltrasyonu ile karakterli Goodpasture Sendromu, hızlı ilerleyen glomerulonefrit gibi hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır (9). Bizim vakamızda böbrek fonksiyonlarının normal olması ve anti GBM negatif olması nedeni ile bu tanıları düşünülmedi. Ayrıca sekonder pulmoner hemosiderozis yapabilecek olan pulmoner hipertansiyon, kollajen vasküler hastalık, infeksiyon, malignite ve veno-oklüziv hastalık gösterilemedi. Ülkemizde sık olarak görülen tüberküloz için yapılan, balgamda ve BAL sıvısında aside dirençli bakteri negatif olarak rapor edildi.

Tedavide sık olarak sistemik glukokortikoidler kullanılmaktadır. Hemoptizi miktarı fazla değilse ve hasta oral glikokortikoid tedavisini tolere edebiliyorsa 2 mg/kg/gün oral prednizolon ile tedaviye başlanabilir. Tedavi sonrası erken ve geç nökseller bildirilmiştir. Glukokortikoidlerden yeterli olmadığı durumlarda, başka diğer immunosupresif ajanlardan siklofosamid, azatiyopürin ve kolşisin de kullanılabilir (10). Vaka sayılarının azlığından dolayı, bu ajanların etkinliği hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Ayrıca inhalasyonla verilen steroid tedavisi ile de iyi sonuçların elde edilebileceğini gösteren ipuçları vardır (11).

Bizim genç erişkin yaştaki erkek hastamızda hastalık hızla ilerleme gösterdi. Başlangıçta korti-

kosteroid ile iyi cevap alınmasına rağmen steroid dozu azaltılınca alveolar hemoraji tekrarladı ve hasta solunum yetmezliği tablosu içinde ek immunosupresif ajan verilmesine rağmen kaybedildi.

SONUÇ

Ender görülebilen bir klinik antite olmasına rağmen ileri derecede hipokrom mikrositer anemisi olan, dispneik ve hemoptizi yakınması ile gelip, akciğer grafisinde infiltrasyon gözlenen genç yaştaki olgularda IPH tanısı aklımızda tutulmalıdır. Tıpta nice gelişmelere rağmen IPH tedavisinde önemli bir mesafe kaydedilememiştir ve bizim olgumuzda da olduğu gibi fatal seyirli olabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bailey P, Grden BM. Idiopathic pulmonary haemosiderosis: report of two cases and review of the literature. *Postgrad Med J.* 1979, 55: 266-72.
2. Sardaş OS, Koç H, Alpman A ve ark. Idiopatik Pulmoner hemosiderozis (bir olgu nedeniyle). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 1988, 42 (1): 57-64.
3. Ohga S, Takahashi K, Miyazaki S, et al. Idiopatik pulmonary haemosiderosis in Japoa: 39 possible cases from a Survey questionnaire. *Eur J Pediatr* 1995 154(12): 994-95
4. Öztürk A, Sezer M, Evrenkaya R ve ark. Idiopatik pulmoner hemosiderozis: Vaka taktimi. *Türk Hematoloji-Onkoloji Dergisi.*1997, 7(2): 111-13.
5. Moriya H, Sato M, Furukawa H, et al. A case of idiopathic pulmonary hemosiderosis of adult onset. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*, 1994, 32(12): 1199-203
6. Loule S, Russell LA, Richeson RB 3d, et al. Circulating immune complexes with pulmonary hemorrhage during pregnancy in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Chest* 1993, 104(6): 1907-9
7. Leaker B, Cambridge G, du Bois RM, et al. Idiopathic pulmonary haemosiderosis: a form of microscopic polyarteritis? *Thorax* 1992, 47(11): 988-90
8. Akyar S, Özbek SS. Computed tomography findings in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Respiration.* 1993, 60 (1): 63-4.
9. Rezkalla MA, Simmons JL. Idiopathic pulmonary hemosiderosis and alveolar hemorrhage syndrome: case report and review of the literature. *S D J Med.* 1995, 48(3): 79-85
10. Zaki M, Saleh Q, al Mutari G. Effectiveness of chloroquine therapy in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Pediatr Pulmonol* 1995, 20(2): 125-6
11. Tutor JD, Eid NS. Treatment of idiopathic pulmonary hemosiderosis with inhaled flunisolide. *South Med J.*1995 88(9):984-6