

IDIOPATİK PULMONER HEMOSİDEROZİS (Bir olgu nedeniyle)

Orhan Seyfi Şardaş*

Haluk Koç*

Ahmet Alpman*

Hamdi Akan*

Ayşe Sertçelik**

İdiopatik pulmoner hemosiderozis (IPH) ilk defa ayrı bir klinik antite olarak 1864'de Virchow tarafından bildirilmekle birlikte, tam olarak 1962'de Soergel ve Sommers ve 1963'de Ognibene ve Johnson tarafından tanımlanan oldukça nadir görülen bir hastalıktır (1). Klinik olarak tekrarlayıcı hemoptizi atakları, Akciğer grafilerinde difüz parankimal infiltratlar ve demir eksikliği ile karakterlidir (1-7).

Hastalığın çoğunlukla çocukluk ve adolesan çağında görüldüğü bildirilmekle beraber, son yıllarda adultlerde de görülebildiği rapor edilmiştir (1,2,3).

Altta yatan patogenetik mekanizmadan tekrarlayıcı intrapulmoner hemorajiler sorumludur. Hemorajiler sonucu pulmoner makrofajlar tarafından akciğerlerde tutulan demirin Hb sentezi için yeniden kullanılamamasından dolayı, total vücut demirinin normal hatta artmış olmasına rağmen hastalarda demir eksikliği anemisi gelişir (2).

Klinik seyir oldukça değişkendir. Genellikle remisyon ve eksazerbasyonlarla seyreder. Birçok hasta eksazerbasyonlar arasında oldukça iyidir. Hastaların bir kısmında ise parankimal fibroze sekonder olarak progressif restriktif akciğer hastalığı gelişir. Intrapulmoner hemorajiyle karakterli episodlar sırasında akciğer filmlerinde retikülonodüler infiltratlar, masif ve sıklıkla da fatal hemoptiziler görülebilir. Hastalar çoğunlukla bu hemoptizilerle veya akciğer parankim fibrozisine bağlı komplikasyonlarla kaybedilmektedir.

Çok çeşitli deneysel, morfolojik, immünolojik ve ultrastrüktürel çalışmalara rağmen hastalığın etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır (1-7).

* A. Ü. Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Hematoloji - Onkoloji Bilim Dalı

** A. Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

VAKA TAKDİMİ

23 yaşında erkek hasta (E.S. 327985) 7.6.1988 tarihinde nefes darlığı, çarpıntı, anemi, zayıflık ve eklem yerlerinde ağrı şikayetleriyle A.Ü. İbn-i Sina Hastanesi Hematoloji - Onkoloji Bilim Dalına başvuru olarak yatırıldı. Anamnezde 6 yaşındayken epistaksis geçirdiği ve demir eksikliği anemisi tanısı konarak demir preparatı verildiği, ayrıca çocukluğunda akut eklem romatizması geçirdiği ve aylık olarak benzinin penisilin kullandığı öğrenildi. Malabsorbsiyon hikayesi yoktu ve beslenmesi normaldi. Mevcut şikayetleri bir hafta kadar önce başlayan hastanın geldiğinde yapılan fizik muayenesinde; ileri derecede anemik ve zayıf görüldüğü, yüzünde hiperpigmente oluşumlar olduğu dikkati çekti.

TA : 135/60 mmHg, Nabız : 150/dk., Ateş : 38.5°C. Solunum sayısı : 20/dk. idi. Akciğerlerde solunum sesleri azalmıştı ve yer raller vardı. Sol axiller mikro lenfadenopati, kalpte sternum solunda, apeksde ve aort odağında 2-3/6"den sert sistolik üfürüm duyuldu. Ayrıca kosta kenarını 1-2 cm geçen splenomegali de tespit edildi.

Laboratuvar olarak; BK : 11.700/mm³, Hct : % 26, trombosit : 176.000/mm³ Sedim : 40 mm/saat bulundu. Alkalen fosfataz yüksekliği (122 U/L. Normali : 15 - 69 U/L) dışında diğer rutin biyokimyasal tetkikleri, koagülasyon tablosu ve idrar bulguları normaldi.

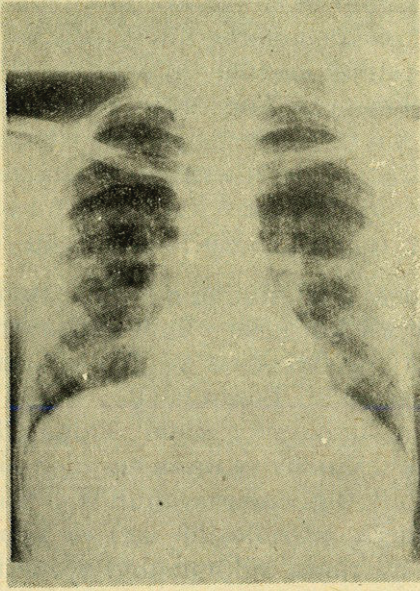
Diğer tetkiklerinden ASO : 400 (IU/ml), CRP (++++), latex (—), retikülosit % 4.5, tifo, paratifo, brucella agglutinasyonları negatif, serum Demiri : 10.0 µgr/dl (normali : 50-160), serum demir bağlama kapasitesi : 415 µgr/dl (N : 250-400), satürasyon indeksi : % 2 (N : % 18-55) bulundu. Periferik yaymada eritrositlerde ileri derecede hipokromi, anizositoz ve poikilositoz olduğu, trombositlerin ise kümeler halinde bulunduğu gözlendi. Formülde % 72 parçalı, % 26 lenfosit, % 2 çomak görüldü. İmmünolojik tetkiklerden ANA ve anti-DNA negatif, IgA : 263 mg/dl (normali 90-450), IgG : 1560 mg/dl (normali : 800-1800), IgM : 217 mg/dl (normali : 60-250), C3 : 120 mg/dl (normali : 50-120), C4 : 51 mg/dl (normali : 20-50), direk ve indirek Coombs negatif bulundu. Protein elektroforezinde albümin : % 51.8 (56-68), alfa 1 : % 6.9 (2.5-4.5), alfa 2 : % 13.7 (9.0-14), beta : % 13.9 (8.0-12.0), gama : % 13.6 (10.0-18.0), hemoglobin elektroforezinde ise HbA1 : % 94.7 (96.0-99.0), HbA2 ise % 5.3 (1.0-3.0) idi.

EKG'de sinüzal takikardi (hız : 150/dk) ve sol ventrikül hipertrofisi voltaj kriteri görüldü. PA akciğer grafisinde ise hiluslarda hafif olarak genişleme ve bilateral yaygın retikülonodüler infiltratlar vardı. Kalp gölgesi normal sınırlarda idi (Resim 1). Ekokardiyografik olarak kalp kapak ve boşlukları ile sol ventrikül fonksiyonları normal olarak değerlendirildi. Abdominal ultrasonografide diffüz splenomegali tesbit edildi. Eritrosit yaşam süresi 9 gün (normali : 28 günün üstü), dalak-karaciğer sekestrasyonu 0.9 (normali : 0.9-1.1) bulundu.

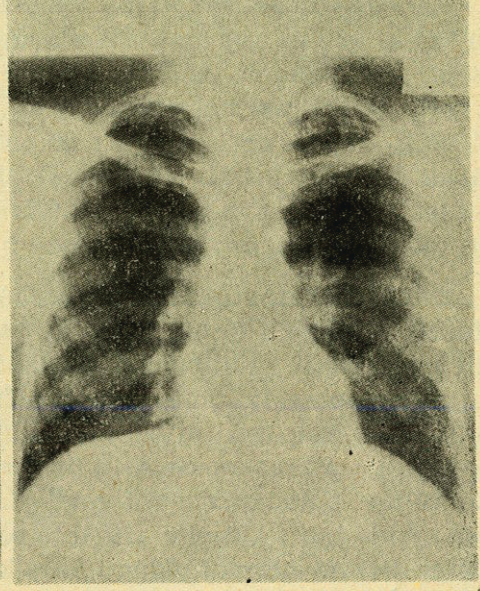
Klinik olarak ve akciğer grafisindeki görüntüden dolayı hastada infeksiyon olduğu kabul edilerek gerekli kültürler alındıktan sonra ikili nonspesifik antibiyotik başlandı (seftriakson ve gentamisin), Anemiden dolayı iki ünite kan transfüze edildi. Bununla Htc : % 29.1'e yükseldi ve kalp'deki üfürümün şiddeti de oldukça azaldı. Balgamda 6 kez direk mikroskopide ARB baktırıldı. Bunlar ve daha önceden alınan kültür sonuçları negatif geldi. Kemik iliği aspirasyonunda eritrositer seride hafif aktivite artışının olduğu, granülositer seri ve trombositler serinin normal olduğu, atipik hücrenin bulunmadığı görüldü. Kemik iliği preparatlarında prusya mavisi ile yapılan demir boyamasında demire hiç rastlanmadı. Demir eksikliğinin etyolojisini araştırmak için yapılan incelemelerden gaitada parazit ve gizli kan negatif geldi. Plumoner hemosiderozis olasılığı düşünülerek balgamda iki kez sitolojik inceleme yapıldı ve ikisinde de özel boyama ile makrofajlarda demir pozitif bulundu.

Nonspesifik antibiyotik uygulanmasına 13 gün devam edilerek kesildi. Bu süre içinde hastanın ateşi ve nabızı normale döndü. Fizik muayenede akciğer seslerinin normal olduğu, BK : 6000/mm³ olduğu ve çekilen kontrol akciğer grafisinde ise infiltratların tamamen kaybolduğu tesbit edildi (Resim 2).

Bütün bu bulguların IPH düşündürmesi nedeni ile hastaya açık akciğer biopsisi yapıldı. Biopsi materyalinin histopatolojik incelenmesinde birçok alveolde ve bazı alanlarda alveoller arasındaki stromada çok sayıda hemosiderin yüklü makrofajlar izlendi. Bazı alveoller çevresindeki bağ dokusunda artış ve bu alanlardaki damarların bazılarında dilatasyon dikkati çekti. Alveol epitelinde ise yer yer dökmeler, dejeneratif değişiklikler ve yer yer de hiperplazi gözlemlendi ve tüm bu histopatolojik bulguların IPH ile uyumlu olduğu kanaatine varıldı.



Resim 1 - PA AC grafisinde bilateral retikülonodüler infiltratlar görünmektedir.



Resim 2 - 13 gün sonra tekrarlanan grafide infiltratların tamamen kaybolduğu görülmüştür.

TARTIŞMA

Pulmoner hemosiderozis akciğerler içine uzun süreli ve yavaş kanamalar sonucu, ya primer bir hastalığın yada pulmoner vaskülit veya pulmoner venöz hipertansiyona yol açan kardiyak bir hastalığın komplikasyonu olarak meydana gelir (7). Bizim hastamızda klinik ve laboratuvar incelemeleri sonucu, AER hikayesi olmasına rağmen kardiyak patoloji tesbit edilmedi. Stermun solundaki, apex ve aort odacığındaki sistolik üfürüm mevcut anemiye bağlandı. Kan transfüzyonundan sonra üfürümün oldukça azalması bu görüşü destekledi. Yine klinik olarak sistemik ve histopatolojik olarak da pulmoner vaskülit bulgusuna rastlanmadı. Goodpasture sendromu düşündürecek renal tutulum ise tespit edilmedi.

Primer veya idiyopatik pulmoner hemosiderozis, rekurrent veya kronik öksürük, hemoptizi, Fe eksikliği anemisi ve akciğerlerde infiltratlarla karakterlidir. İntraalveoler hemorajinin az olduğu olgularda ve balgamlarını yuttukları için küçük çocuklarda hemoptizi görül-

meyebilir. Böyle olgularda gastrik lavajda hemosiderin yüklü makrofajların görülmesi tanıda yarar sağlar. Akciğer grafilerindeki görünüm minimal transiyen infiltratlardan, masif parankimal konsolidasyona kadar değişir.

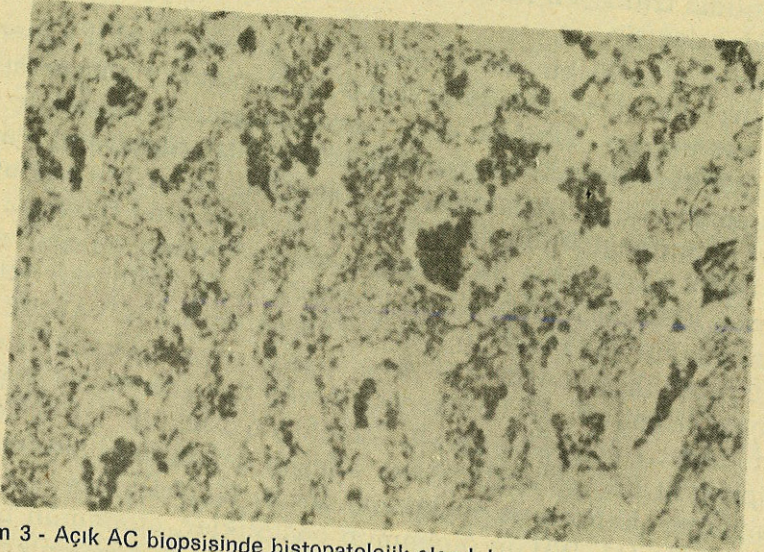
Yüzyıldan fazla bir zaman önce ayrı bir klinik antite olarak tanımlanmış olmasına rağmen etyolojisi konusunda halen oldukça az bilgiye sahibiz (2). Yapılan birçok araştırmalarda etyolojide immünolojik bir bozukluğun rol oynayabileceği düşünülmüştür. Bazı hastalarda eozinofili, lenfadenomegali, splenomegali, soğuk agglutininlerin veya immünoglobulin değişikliklerinin olması bu fikre yol açmıştır (1). Bizim hastamızda da splenomegali ve lenfadenomegali mevcuttu. Ayrıca hastada AER hikayesi de vardı ki, bu özellikten daha önce yayınlanmış bir vaka takdiminde de bahsedilmiştir (1). Ancak immün natürlü hastalıklarda tedaviye yönelik yapılan splenektomi, steroid ve immünosuppressiflere IPH'un verdiği cevap değişkendir ve çoğunlukla yüz güldürücü değildir (1,2,4,5). Etiyolojide vasküler defektler, alveoler epitelyal hücre bozuklukları allerjik zemin, otoimmünite, viral infeksiyonlar, kalıtım da suçlanmış ancak hiçbirisi tam olarak ispat edilememiştir (4). IPH'un otoimmün hastalıklar, otoimmün hemolitik anemi (5), ve familial olarak bulunduğu olgular yayınlanmışsada (2,4). bunlardaki bu özellikler her olguda tespit edilmemiş, sporadik olgular olarak kalmıştır.

Fizik muayenede akciğerdeki bulgulara ek olarak % 20 - 25 olguda hepatomegali, splenomegali ve lenfadenomegali tespit edilebilir (3).

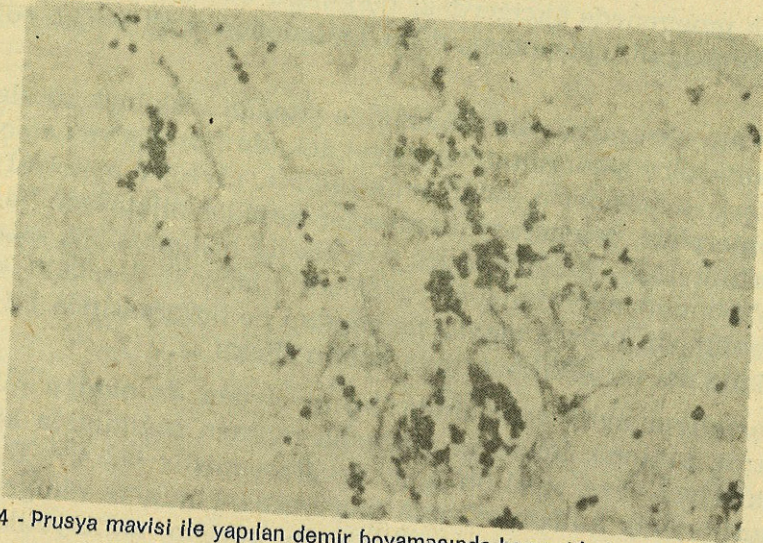
IPH'nin eksezarbasyon döneminde yapılan histolojik incelemelerde intraalveoler hemoraji, interstisyel dokuda fibrozis ve hemosiderin granülleri, hemosiderin yüklü makrofajlar, alveoler epitelyal hücrelerde hiperplazi, dejenerasyon, alveoler kapiller dilatasyon ve tortuozite görülür (3,8). Takdim edilen vakada da histopatolojik olarak ışıık mikroskobunda aynı bulgular gözlemlendi (Şekil 3). Vaskülit bulgusu tespit edilmedi. Prusya mavisi ile yapılan Fe boyamasında FE toplanması daha net bir şekilde ortaya kondu (Şekil 4).

Hastalığın aktif döneminde, bizim olguda da olduğu gibi, ateş, takikardi, takipne, lökositöz olmasına rağmen çoğunlukla kültürlerde bakteriyel veya viral bir ajan üretilmemiştir (1,2,4,7). Buna rağmen antibiyotik kullanılmasıyla hastalarda klinik ve röntgenografik olarak iyileşme olması ilgi çekicidir. Bu gözlem, antibiyotik uygulanmasada olguların aktif dönem geçince spontan remisyona girebi-

leceklerini düşündürmektedir. Belki de bir kısım hastada yaygın hava yolları exudasyonu pulmoner direnci kırmakta ve rekurrent infeksiyonlara zemin hazırlamaktadır.



Resim 3 - Açık AC biopsisinde histopatolojik olarak hemosiderin yüklü makrofajlar, interstisyel dokuda fibrozis ,alveoler epitelyal hücrelerde hiperplazi ve dejenerasyon görülmektedir.



Resim 4 - Prusya mavisi ile yapılan demir boyamasında hemosiderin granülleri daha net bir şekilde görülmektedir.

Bu hastalıkta akciğerlerdeki diffüz retikülonodüler infiltratlar tipik olmakla birlikte spesifik değildir. Bu lezyonlar akut dönem geçtikten sonra, hastamızda olduğu gibi genellikle 10 - 12 günde kaybolmaktadır. Fakat hemorajinin sık tetarladığı hastalarda infiltratların kalış süresi uzamakta, aylar veya yıllarca kalabilmekte ve akciğer fonksiyonlarında bozulmalara yol açabilmektedir. Sonuçta böyle hastalarda pulmoner fibrozisten dolayı pulmoner hipertansiyon ve cor pulmonale gelişebilmektedir (1,3).

Akciğer fonksiyon testleri çoğunlukla hipoksemi ile birlikte restriktif patern gösterir (1,2,3,5,7). Hastalarda görülebilen mediastinal veya hiler lenfadenomegalinin hemosiderozisten meydana geldiği öne sürülmüştür (2,7).

IPH'da tanıya götürebilecek tek bir test veya prosedür bulunmamaktadır. Güvenilir bir klinik hikaye, uyumlu patolojik veriler ile pulmoner hemosiderozise yol açabilen diğer patolojik durumların ekarte edilmesi IPH tanısını koydurur (2). Hastalıkta prognoz oldukça değişkendir. İlk raporlarda semptomların başlamasıyla ölüm arasında 2,5 yıl süre olduğu belirtildiği halde 18 - 20 yıl gibi uzun süre yaşayanların olduğu da bildirilmiştir.

Tedavi konusunda yapılmış çalışmalar pek yüz güldürücü değildir. Şimdiye kadar her vakada yararlılığı ispatlanmış bir yöntem bulunamamıştır. Demir tedavisine çoğunlukla yanıt alınamamaktadır ve akciğerlerdeki demir depolanmasını artırabileceğinden dolayı tavsiye edilmemektedir (6). Splenektominin remisyon süresini artırabileceği ileri sürülmüşse de sonraki araştırmalarda yararlı bir etkisi görülmemiştir. Yine kortikosteroidlerin birçok vakada yararlı etkisi görülmüş bununla birlikte uzun süreli prognozu değiştirmediği öne sürülmüştür (1). Ancak azothiopurin'in 18 - 24 aylık kullanımı ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir (1).

ÖZET

Çoğunlukla çocukluk ve adolesan çağlarında görülen, klinik olarak tekrarlayan intrapulmoner hemorajiler, demir eksikliği anemisi, radyolojik olarak akciğerlerde retikülonodüler infiltratlarla karakterize olup, oldukça ender rastlanılan bir antite olan idiopatik pulmoner hemosiderozis'in, bir vaka münasebetiyle klinik, patolojik ve laboratuvar özellikleri takdim edildi.

Bu konu ile ilgili literatür taranarak; klinik uygunluk mevcutsa, demir eksikliği anemisi yapabilen nedenler içerisinde ayırıcı tanıda göz önüne alınması gerektiği ve nadir olarak görülmekle birlikte, klinik olarak düşünüldüğünde tanıya varılabileceği vurgulandı.

SUMMARY

Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis (A case report)

Idiopathic pulmonary hemosiderosis characterised by recurrent intrapulmonary hemoragies, iron deficiency anemia and pulmonary reticulonodular infiltrations in radiologic views; is a rare clinical entity mostly seen in the childhood and adolescent ages. The clinical, pathologic and laboratory findings were presented in this article due to a case.

The literature on this subject was reevaluated and was emphasized that if clinical accuracy has been a fact, this disorder although seen rarely had to be considered in the differential diagnosis of iron deficiency anemia and diagnosis could be established if taken into account.

KAYNAKLAR

1. Bailey P, Groden BM : Idiopathic pulmonary haemosiderosis : report of two cases and review of the literature. Postgrad Med J 55 : 266-272, 1979.
2. Thaell J.F., Greipp P.R., Stubbs S.E., Siegal GP : Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Two cases in a Family. Mayo Clin Proc. 53 : 113-118 1978.
3. Fraser and Pare : Diagnosis of disease of the chest. W.B. Saunders Company 2. ed pp : 886-893, 1978.
4. Breckenridge RL, Ross JS : Idiopathic pulmonary hemosiderosis. A Report of familial Occurrence. Chest 75 : 636-639 1979.
5. Rafferty JR, Cook MK : Idiopathic pulmonary haemosiderosis with autoimmune haemolytic anaemia. Br J Dis Chest 78 : 282-285, 1984.
6. Gutteberg TJ, Moe PJ, Noren CE : Diagnosis and therapeutic studies in idiopathic pulmonary hemosiderosis. Acta Paediatr Scand 68 : 913-914 1979.
7. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, Mc-Neely BU : Idiopathic pulmonary hemosiderosis : Weekly Clinicopathological Exercices. N Eng J-Med. 319 : 227-237 1988.
8. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V : Pathologic Basis of Disease. 3 Ed W.B. Saunders Company Tokyo p : 746, 1984.