

Transfüzyon Bağımlı Talasemi Hastalarında Görülen Endokrin Komplikasyonlar

Endocrinologic Complications in Patients With Transfusion Dependent Thalassemia

Öz

Transfüzyona bağımlı talasemi hastalarında tedavi olanaklarının gelişmesi ile hastaların yaşam süreleri uzamıştır. Ancak çeşitli organlarda aşırı demir yükü yaşam kalitesini düşürmeye devam etmektedir. Kardiyak toksisite halen başlıca ölüm nedeni olup endokrin komplikasyonlar başlıca morbidite nedenidir. Bu nedenle hastaların yaşam kalitelerinin artması için endokrin komplikasyonlarının tanı ve tedavisinin önemi daha da artmıştır. Hastalarda sık görülen endokrin komplikasyonlar hipogonadizm, diyabet, boy kısalığı, osteoporoz gibi kemik hastalıkları, hipotiroidizm ve hipoparatiroidizmdir.

Abstract

The survival of the patients with transfusion-induced thalassemia has improved with the development of treatment options. However, iron overload in various organs continues to reduce the quality of life. Cardiac toxicity is still the leading cause of death and endocrine complications are the major cause of morbidity. Therefore, the importance of diagnosis and treatment of endocrine complications has increased in order to increase the quality of life of patients. The most common endocrine complications in patients are hypogonadism, diabetes, short stature, hypothyroidism and hypoparathyroidism.

Transfüzyona bağımlı talasemi hastalarında gerek hastalığın neden olduğu gerekse de yapılan kan transfüzyonlarının doğal bir sonucu olarak gelişen demir birikimine ve tedavi amaçlı kullanılan ilaçların yan etkilerine bağlı bir çok komplikasyon görülmektedir.

Daha önceleri etkin şelasyon tedavisinin düzenlenemediği dönemlerde hastalar 20'li yaşlarda kalp yetmezliği ve aritmiler yüzünden kaybedilirken düzenli şelasyon

Uzm. Dr. Şefika İlknur KÖKCÜ KARADAĞ
Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp
Fakültesi Pediatrik Hematoloji-
Onkoloji Bilim Dalı

Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:

Uzm. Dr. Şefika İlknur KÖKCÜ KARADAĞ
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp
Fakültesi Pediatrik Hematoloji-
Onkoloji Bilim Dalı-Çapa-İST

Tel/phone: +90 505 685 7930
mail: ilknurkokcu@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

Transfüzyon bağımlı talasemi,
endokrinolojik komplikasyonlar.

Keywords:

Transfusion dependent thalassemia, endocrinologic complications.

Geliş Tarihi - Received
21/07/2018
Kabul Tarihi - Accepted
15/08/2018

ve kan transfüzyon programları ile hastaların yaşam süreleri uzamıştır (1).

Demirin en sık birikim yeri karaciğer olmakla birlikte, kalp, pankreas ve hipofiz bezi gibi ekstrahepatik organlar, demirin yıkıcı etkisine diğer organlara kıyasla daha duyarlıdır(2,3). Talasemi hastalarında kardiyak toksisite halen başlıca ölüm nedeni olup endokrin komplikasyonlar başlıca morbidite nedenidir (4).

De Sanctis V.ve arkadaşlarının 2004 yılında yirmi dokuz ülkeden 3817 talasemi major hastasının yer aldığı çok merkezli bir çalışmada %40,5 hipogonadizm, %30,8 boy kısalığı, %9,9 bozulmuş glikoz intoleransı ve diyabet, %6,9 hipoparatiroidi, %3.2 hipotiroidi saptanmıştır(5).

Karakaş ve ark. tarafından İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Hemoglobinopati Merkezi'nde düzenli kan transfüzyonu programında olan ve demir şelasyon tedavisi alan 10 yaşından büyük, 50 transfüzyon bağımlı talasemi (TBT) hastası ile yapılan çalışmada hastaların %60'ında (n=30) klinik olarak en az bir endokrin komplikasyon saptanmıştır. Hastaların %28'inde (n=14) hipogonadizm, %20'sinde (n=10) diyabet, %18'inde (n=9) boy kısalığı gözlenirken, %18'inde (n=9) hipotiroidi, %14'ünde (n=7) bozulmuş açlık glikozu, %8'inde (n=4) hipoparatiroidi ve %4'ünde (n=2) adrenal yetmezlik gözlenmiştir(Şekil 1) (6).

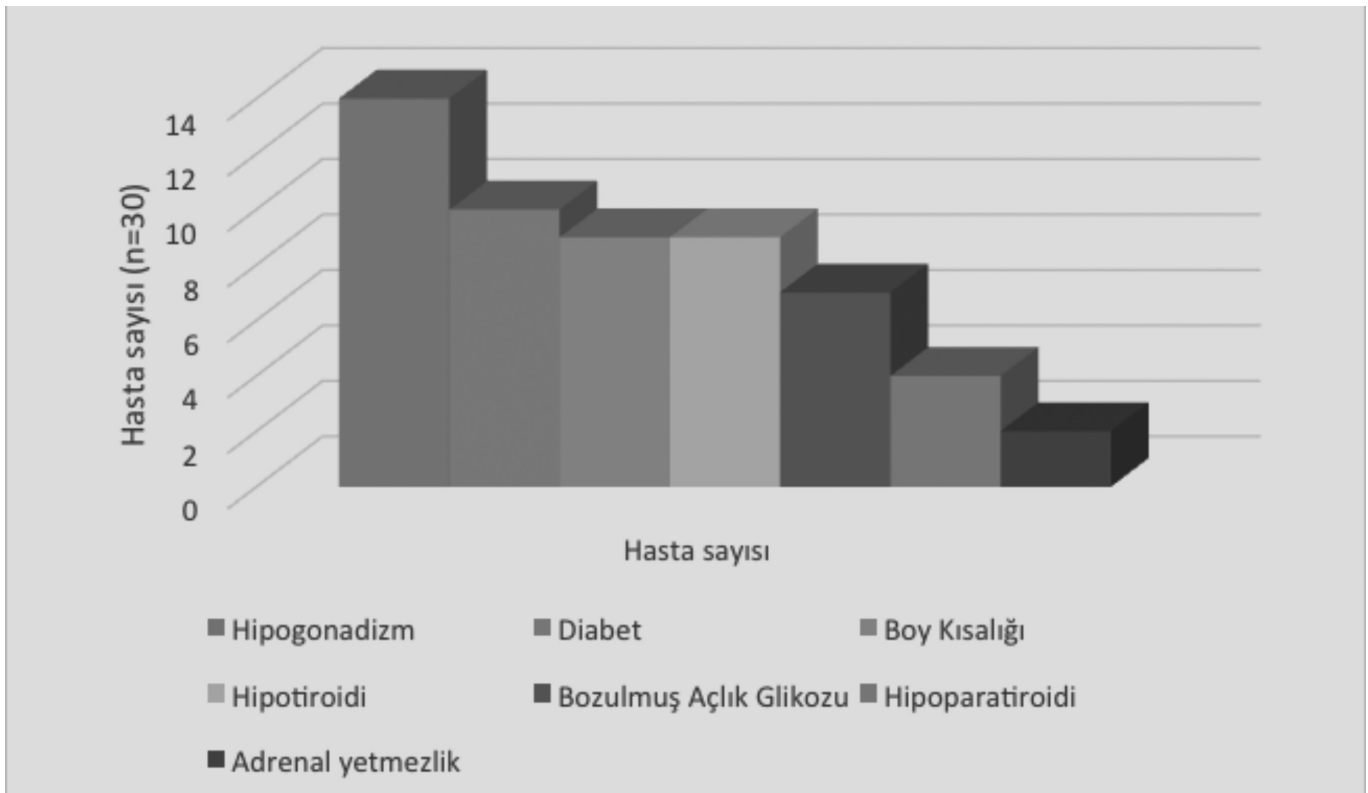
Tedavi amaçlı sık transfüzyon alan hastalarda özellikle vücutta biriken demir yükünün endokrin sistemde yap-

tığı etkiler nedeniyle, erken dönemde şelasyon tedavisi başlansa bile endokrin komplikasyonlar sık görülmektedir. Tedavi olanaklarının gelişmesi hastaların yaşam sürelerini uzatırken, yaşam kalitelerinin artması için endokrin komplikasyonlarının tanı ve tedavisinin önemi daha da artmıştır. Literatürde yapılan çalışmalara göre, demir birikimine bağlı en sık görülen endokrinopati hipogonadizm iken bunu büyüme geriliği, diyabet ve osteoporoz gibi kemik hastalıkları, hipoparatiroidizm ve tiroid fonksiyon bozukluğu takip etmektedir.

1. Hipogonadizm

Cinsel gelişmede gecikme, gecikmiş puberte ya da puberte yokluğu en yaygın endokrin bozukluktur. Gecikmiş puberte özellikle büyüme geriliği de olan hastalarda daha sık bir bulgudur. Kızlarda göğüs gelişimi genelde normal zamanda başlamakla birlikte, menarş sıklıkla gecikmektedir. Erkeklerde bazal testosteron düzeyi sıklıkla düşük olsa da, insan koryonik gonadotropin cevabı genellikle normaldir.

Kattamis ve ark.(7)tarafından yapılan çalışmada hastalarda hipogonadizm oranı %42 olarak bulunmuştur. Türkiye'den Aydınok ve ark. (8) gonadal fonksiyon bozukluğu prevalansını % 47 olarak bildirmiştir. Puberte yetmezliği ya da puberte durması kız ve erkek hastaların takriben % 50' sinde oluşmaktadır. İkincil amenore kız hastaların % 23' ünde, adet düzensizliği kızların % 13' ünde bildirilmiştir (9).



Pubertal yetmezlik bu hastalarda başta büyüme geriliği olmak üzere, kozmetik ve psikososyal sorunlara ve doğal olarak üreme kapasitesinin olmamasına yol açmaktadır. Yeni tedavi rejimleri ile transfüzyon yapılan hastalarda cinsel olgunlaşma yetersizliği demir toksisitesinin ilk belirtisi olarak karşımıza çıkmaktadır(10). Olguların büyük kısmında defekt hipotalamus-hipofiz aksında olmakla birlikte hormonal patolojinin düzeyi olgudan olguya değişiklikler göstermektedir. Bu nedenle pubertal yetmezlik gösteren hastalarda uygulanacak tedavi fonksiyon bozukluğunun yerine göre yapılmalıdır. Ancak, her şeyden önce bu komplikasyon gelişmeden önce önlenmelidir, çünkü geliştikten sonra yapılan yerine koyma tedavisi ile tam pubertenin yerleştirilmesi olguların çoğunda başarısızdır. Bu nedenle şelasyon tedavisinin erken yaşlarda düzenli olarak başlanması normal pubertenin sağlanabilmesi için en önemli şart olarak görülmektedir (10,11,12).

2. Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Diyabet

Diyabet, hipogonadizmden sonra en sık görülen endokrin komplikasyonlardan biridir. Daha çok ileri yaşlarda görülmektedir. Bu nedenle 10 yaşından büyük olgulara en az yılda bir kez açlık ve tokluk kan şekeri bakılmalıdır. Açlık kan şekeri 100 mg/dl' nin üzerinde ise mutlaka oral glukoz yükleme testi yapılmalıdır. Diyabet sıklığı %2,3-24 arasında bildirilmektedir (13,14). Talasemik hastalarda diyabetin gelişimi başlıca pankreatik adacıklarda demir depolanmasının toksik etkilerine bağlı insülin eksikliği yüzündendir. Fakat başlıca karaciğer fonksiyon bozukluğu, bazı ilaçlar ve özellikle de hormonlar gibi diğer faktörler ile etkilenilmektedir (15). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi diyabet başlamadan önce görülen bulgulardır. Glukoza beta hücre yanıtının normal olduğu koşullarda karaciğerdeki demir yüküne bağlı insülin klirensinin azalması hiperinsülinemi ile sonuçlanabilir. Diğer taraftan talasemide periferik insülin direncinin varlığı gösterilmiştir. Periferik insülin direncinde glukoz düzeylerinin normal sınırlar içinde sürdürülmesi hiperinsülinemi ile sağlanmaktadır(13, 16,17). Beta hücre hasarı, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabetin bir başka nedenidir.İlerleyici beta hücre fonksiyon kaybında, beta hücrelerinin erken dönem aşırı fonksiyonu ve serbest oksijen radikallerinin doku hasarı sorumlu tutulmaktadır (18)..

3. Büyüme Geriliği

Beta talasemi major hastalarında boy kısalığı % 40-50 gibi yüksek oranlarda görülmektedir. Bu hastalardaki boy

kısalığı genel olarak kemik yaşı geriliği ile beraberdir. Bu olgulardaki büyüme geriliğinin nedenleri olarak; kronik aneminin neden olduğu kronik hipoksemi, artmış eritropoez nedeni ile artmış kalori ihtiyacına rağmen kalori azlığı, artmış demir yükünün hipotalamo-hipofizer sistemde yaptığı toksisite sonucu oluşabilen büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi, puberte gecikmesi ve hipogonadizm nedeni ile büyüme hamlesinin yapılamaması, psikososyal faktörler sayılabilir.Yoğun transfüzyon alan bazı olgularda hemogloblin düzeylerinin 10 g/dl üzerinde tutulması sonucu aneminin etkisinin azaltılması ile geçici büyüme hızlanması çalışmalarında bildirilse de; şelasyon tedavisinin yeterli olmadığı olgularda özellikle puberte çağında büyüme geriliği belirgin hale gelmektedir (19).

4. Hipotiroidi

Hipotiroidi yaşamın ikinci dekadında ortaya çıkmakta ve genellikle demir birikimine ikincil diğer komplikasyonlarla birlikte gitmektedir (20, 21). Serum ferritin konsantrasyonu ile tiroid fonksiyon bozukluğu arasında kuvvetli bir ilişki olduğu saptanmıştır (22). Klinik olarak hastaların büyük bölümü ötiroid görünmekle birlikte hormonal inceleme yapıldığında fonksiyon bozukluğu belirlenebilmektedir (18).

5. Hipoparatiroidi

Hastalarda paratiroid bezlerine ait komplikasyonlara daha az rastlanmaktadır. Demir yükü fazla olan hastalarda hipoparatiroidizm sıkça görülür. Hastada hipokalsemi bulunması, ürperme ve kaşıntı olması hipoparatiroidi yönünden uyarıcı olmalıdır. Hipokalsemi tedavi edilmediği zaman konvulsiyonlara neden olabilir. Ayrıca digoksinin etkinliğini azaltır ve digoksin toksitesini artırır. Bu nedenle kalp yetmezliği olup digoksin başlanması planlanan hastalarda tedaviden önce kalsiyum düzeyi mutlaka bakılmalıdır. Her ne kadar semptomatik paratiroid hastalığı nadir olsa da özellikle 15-16 yaş üzerindeki hastalarda sıklıkla hipokalsemi ve hiperfosfatemi saptanmaktadır (23,24).

6. Osteoporoz

Artmış demir yükü, hiperaktif kemik iliğinde artmış intramedüller basınca ikincil gelişen kortikal incelmeye, vitamin D metabolizması bozukluğu, şelatör ajanların kalsiyum ve fosfor emilimine yaptıkları olumsuz etkiler, hipogonadizm, hipoparatiroidizm ve kollajen geni COL1'de gözlenen Sp1 polimorfizmi osteoporoz gelişmesinde rol almaktadır (25,26). Kemik dansitesi % 81 oranında

normal değerlerin altında saptanmıştır (27). Osteoblast aktivitesinde azalma ve osteoklast aktivasyonunda artış bulunmaktadır. Osteoklast potent inhibitörü olan bifosfanatlar, kemik mineral yoğunluğu üzerine olan olumlu etkileri ile uzun yıllardır talasemi hastalarında kullanılmaktadır (28).

7. Adrenal yetmezlik

Talasemik hastalarda adrenal bezde demir depolanması başlıca mineralokortikoid üretiminin olduğu zona glomerülosadadır. Ancak ileri yaşlarda zona fasikülata da birikme olabilmektedir. Hastalarda genellikle bazal kortikotropik hormon ve uyarı testlerine glukokortikoid yanıtları normaldir. Yaş ilerledikçe uyarılara glukokortikoid yanıtları küntleşebilir. Bunun yanı sıra gerek bazal gerekse kortikotropik hormon uyarısına dehidroepiandrosteron sülfat yanıtlarında düşüklük bildirilmiştir. Bu durum yetersiz adrenarşa yol açarak ikincil cinsiyet karakterlerinin oluşumunu engelleyebilecektir (29).

Sonuç olarak bugün talasemide yaşam süresi beklentisi güncel tedavilerle normal kişilere benzer şekildedir. Ancak endokrin komplikasyonlar yaşam kalitesini düşürmektedir. Oysa ki isteğimiz uzun ve kaliteli bir yaşamdır. Bu nedenle endokrin komplikasyonların erken tanısı, yakından izlemi ve gerekli desteklerin uygun zamanda ve dozda verilmesi, bunun için de Talasemi takibinde çocuk ve erişkin endokrin uzmanlarının da rutin olarak yer alması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 3rd ed. Thalassaemia International Federation TIF Publication, 2014; 17-65
2. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassaemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004; 89:1187-93.
3. Vogiatzi MG, Macklin EA, Trachtenberg FL, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E, et al. Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *Br J Haematol* 2009; 46:546-56.
4. Wood JC, Noetzel L, Hyderi A, Joukar M, Coates T, Mittelman S. Predicting pituitary iron and endocrine dysfunction. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1202:123-8.
5. De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C. Thalassaemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassaemia. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia ma-

- for: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF). *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 2: 249-55.
6. Karakaş Z, Karadağ Kİ, Gül N, Demir AA, Darendeliler FF, Dursun M. Evaluation Of Pituitary Iron Overload in Patients with Transfusion Dependent Thalassaemia. Meeting Abstract, Thalassaemia International Federation Congress, Athen, Greece, Kasım 2017.
 7. Kattamis C, Liakopoulou T, Kattamis A. Growth and development in children with thalassaemia major. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1990; 366:111-7.
 8. Aydınok Y, Darcan S, Polat A, Kavakli K, Nigli G, Coker M, et al. Endocrine complications in patients with beta-thalassaemia major. *J Trop Pediatr* 2002; 48: 50-4.
 9. Noetzel LJ, Panigrahy A, Mittelman SD, Hyderi A, Dongelyan A, Wood JC. Pituitary iron and volume predict hypogonadism in transfusional iron overload. *Am J Hematol* 2012; 87:167-171.
 10. Güler E, Patroğlu T, Çaksen H, Özdemir MA, Kurtoğlu S, Kendirci M. Talasemi majörlü vakalarda endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 1999; 34: 174-181.
 11. Borgna-Pignatti C, De Stefano P, Zonta L, Vullo C, De Sanctis V, Melevendi C, et al. Growth and sexual maturation in thalassaemia major. *J Pediatr* 1985; 106:150-5.
 12. Landau H, Gross V, Dagan I, Palti Z, Rachmilewitz EA, Spitz IM. Growth and sexual development before and after sex steroid therapy in patients with thalassaemia major. *Arch Intern Med* 1984; 144: 2341-6.
 13. Arrigo T, Crisafulli G, Meo A, Sturiale M, Lombardo F, Miceli M, et al. Glucose tolerance, insulin secretion and peripheral sensitivity in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 3: 863-6.
 14. De Sanctis V, Zurlo MG, Senesi E, Boffa C, Cavallo L, Di Gregorio F. Insulin dependent diabetes in thalassaemia. *Arch Dis Child* 1988; 63:58-62.
 15. Zuppinger K, Molinari B, Hirt A, Imbach P, Gugler E, Tonz O, et al. Increased risk of diabetes mellitus in beta-thalassaemia major due to iron overload. *Helv Paediatr Acta* 1979; 34: 197-207.
 16. Cavallo-Perin P, Pacini G, Cerutti F, Bessone A, Condo C, Sacchetti L et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in homozygous beta-thalassaemia. *Metabolism* 1995; 44:281-6.
 17. Merkel PA, Simonson DC, Amiel SA, Plewe G, Sherwin RS, Pearson HA, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassaemia major treated by hypertransfusion. *N Engl J Med* 1988; 318: 809- 14.
 18. Bradley B, Prowse SJ, Bauling P, Lafferty KJ. Desferrioxamine treatment prevents chronic islet allograft damage. *Diabetes* 1986; 35: 550-5.
 19. Kattamis C. Present and Future of Thalassaemia the expert points of view. Uluslararası Talasemi Kongresi ve Yaz Okulu Kongre Kitabı. Antalya, Talasemi Federasyonu Yayınları, 2013;133-141
 20. Bradley B, Prowse SJ, Bauling P, Lafferty KJ. Desferrioxamine treatment prevents chronic islet allograft damage. *Diabetes* 1986; 35: 550-5.

21. Masala A, Meloni T, Gallisai D, Alagna S, Rovasio PP, Ras-su S, et al. Endocrine functioning in multitransfused prepu-berthal patients with homozygous beta-thalassemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 667-70.
22. Magro S, Puzzonja P, Consarino C, Galati MC, Morgione S, Porcelli D, et al. Hypothyroidism in patients with thalasse-mia syndromes. *Acta Haematol* 1990; 84:72-6.
23. Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, Koneru S, Morris RW, Yar-dumian A, et al. High incidence of osteoporosis in thalassaem-ia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 975-7.
24. De Vernejoul MC, Girot R, Gueris J, Cancela L, Bang S, Bie-lakoff J, et al. Calcium phosphate metabolism and bone disea-se in patients with homozygous thalassemia. *J Clin Endocri-nol Metab.* 1982; 54: 276-81.
25. Mautalen CA, Kvicala R, Perriard D, Bugnard E, Rossi E, Du-hart J. Case report: hypoparathyroidism and iron storage di-sease. Treatment with 25-hydroxy- vitamin D3. *Am J Med Sci* 1978; 276: 363-8.
26. Borgna-Pignatti C, De Stefano P, Zonta L, Vullo C, De Sanc-tis V, Melevendi C, et al. Growth and sexual maturation in tha-lassemia major. *J Pediatr* 1985; 106:150-5.
27. Pratico G, Di Gregorio F, Caltabiano L, Palano GM, Caru-so-Nicoletti M. Calcium phosphate metabolism in thalassemia. *Pediatr Med Chir* 1998; 20:265-8.
28. Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysio-logy and management of osteoporosis in patients with beta tha-lassaemia. *Br J Haematol* 2004; 127: 127-139.
29. Lassman MN, O' Brien RT, Pearson HA, Wise JK, Donabe-dian RK, Felig P, et al. Endocrine evaluation in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 1974; 232: 226-37.