

BETA-TALASSEMİ MİNOR VARLIĞI NEDENİ İLE TEDAVİYE REFRAKTER İDYOPATİK HEREDİTER HEMOKROMATOZ VAKASI

Tufan TÜKEK, Ahmet Bilge SÖZEN, Vakur AKKAYA, Şeref DEMİREL, Hasan KUDAT, Mustafa ÖZCAN, Dursun ATILGAN, Özen GÜVEN, Ferruh KORKUT*

ÖZET

İdyopatik hemokromatozis nadir görülen HLA lokusuna yakın gen ile ilişkili otosomal resesif geçen kalıtsal bir hastalıktır. Erken tanı konulan ve filebotomi uygulanan hastalarda prognoz oldukça iyidir. Bu yazıda kalp yetersizliği semptomları ile başvuran, transvenöz endomyokardiyal biyopsi ile hemokromatoz tanısı konulmuş bir vaka sunulmuştur. Hastada beta talassemi minör varlığı ve daha önce splenektomi yapılmış olması, flebotominin etkin olarak uygulanamamasına neden olup hastalığın seyrini hızlandırmış ve vakanın erken dönemde kaybedilmesine neden olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hemokromatoz, hipogonadizm, kardiyomyopati, filebotomi, demir metabolizması

SUMMARY

An unusual case of idiopathic hemochromatosis refractory to treatment because of thalassemia trait. Idiopathic hemochromatosis is a rare, otosomal recessive genetic disease, whose gene is located near the HLA locus. Diagnosed and treated with venesection early in the course, the prognosis is excellent. We report a case of hemochromatosis presenting with heart failure and diagnosed with transvenous endomyocardial biopsy. The concurrent presence of beta thalassemia minor and splenectomy prevented the effective use of venesection and accelerated the course of the disease and resulted in early demise.

Key Words: Hemochromatosis, hypogonadism, cardiomyopathy, venesection, iron metabolism.

GİRİŞ

Herediter idyopatik hemokromatoz (IH), barsaktan emilimi artan demirin karaciğer, pankreas, kalp, deri ve diğer organlarda birikmesi sonucu oluşan otosomal resesif geçişli bir hastalıktır (4). Erken dönemde filebotomi yapılarak demirin vücuttan uzaklaştırılması ile hastalarda belirgin düzelme sağlanabilmektedir (1,2,9). Burada kalp yetersizliği nedeni ile başvuran, transvenöz endomyokardiyal biyopsi ile IH tanısı konulan bir vaka sunulmuştur. Daha önce travma nedeni ile splenektomi yapılması ve birlikte beta talassemi minorun olması ile hastalık ağır seyretmiş, etkili filebotomi uygulanamamış, desferal (df) ve diğer hastalıkların optimal tedavisine rağmen hasta kaybedilmiştir.

VAKA

Kırkdört yaşında erkek hasta, iki aydan beri artan nefes darlığı, çabuk yorulma şikayetleri ile bize başvurdu. Yirmi yıl evvel travma nedeni ile splenektomi uygulandığını, sarılık geçirdiğini, 3 yıldır gonadal yetersizlik nedeni ile tedavi gördüğünü, bir kız kardeşinin 38 yaşında sirozdan öldüğünü ifade etti. Sigara 30 paket /yıl kullanmış. Fizik muayenesinde, (++) ödem, subikter ve siyanoz ile her iki kostadiafragmatik sinüsün kapalı olduğu, solunum seslerinin her iki 1/2 alt lobda alınmadığı tespit edildi. Venöz dolgunluk vardı ve TA : 100/80 mmHg, NDS: 88 / Ar. KTA:96/Ar, S3 (+) idi. Mitral odakta sol koltuk altına, triküspit odakta apekse doğru yayılan 2/6 şiddetinde pansistolik üfürüm

mevcuttu. Üzeri düz, ağrısız ve orta sertlikte karaciğerin, kot kavsini 5 cm geçtiği tespit edildi. EKG' de düşük voltaj kriterleri ve atrial fibrilasyon, teleröntgenogramda sağda daha belirgin bilateral pleural epanşiman ve kardiyomegali görüldü. Açlık kan şekeri 149 mg/dl, ALT: 110 U/L, AST: 154 U/L, total bilirubin 2.4 mg, direkt bilirubin 0.8mg/dl bulunurken diğer biyokimya sonuçları ve protein elektroforezi normal bulundu. Eritrosit sedimentasyon hızı 2mm/st idi. Yapılan ekokardiyografide ciddi sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, sol atrium ve sağ kalp boşluklarında genişleme, (+++) mitral yetersizliği ve (++) triküspit yetersizliği tespit edildi. Tedavi ile kalp yetersizliği kısa sürede geriledi. Hepatit göstergeleri negatif, tiroid fonksiyonları ötiroid bulundu. Cild renginde koyulaşma olması, yeni ortaya çıkan diyabeti, gonadal yetersizliği, karaciğer enzimlerindeki yükselme ve kardiyomyopati ön planda hemokromatoz olgusunu düşündürdü. Hastanın serum demiri: 171 mg/dl, demir bağlama kapasitesi: 209 mg/dl, satürasyonu %80 ve ferritin düzeyi 1000 ng/dl nin üzerinde bulundu. Koroner anjiyografi ve transvenoz endomyokardiyal biyopsi uygulandı. Koronerleri normal olan hastanın biyopsisinde myositlerin stoplazmalarında ve hücreler arası alanda ince kahverenkli pigmentlerin olduğu ve Ziehl-Nielsen ve Perls Prussion blue yöntemlerinde bu pigmentin lipofuchin karakterinde boyandığı görüldü. Hemokromatoz tanısı konan hastaya filebotomi uygulanmasına karar verildi. Filebotomi sonrası hastada anemi ortaya çıktı. Zamanla 2 haftada bir uygulanan filebotomiye bile tolere edemez hale gelen, başlangıçtan beri ortalama eritrosit hacmi 80'in altında bulunan hastaya periferik yayma uygulandı. Mikrositöz tespit edilen ve hemoglobin elektroforezinde HbA2: %4.7 bulunan hasta, beta-talessemi minor olarak kabul edildi. Desferal pompa yardımı ile cilt altı yoluyla günde 8-10 saat, 30 mg/kg gün haftada 5 gün şeklinde desferal uygulanmaya başlandı. Karaciğer ve hi-

pofiz MRI incelemesinde hemokromatoz için tipik olan düşük sinyal yoğunluğu tespit edildi. Karaciğerde sirozu düşündürecek bir bulgu görülmedi. Endokrin tetkiklerde LH: 0.01mlÜ/ml, FSH: 0.1 mlÜ/ml, testesteron 0.2ng/ml, serbest testesteron 0.8pg/ml, DHEAS: 2.3 ng/ml, kan kortizol düzeyi 8.8 mg/dl ve 11.7 mg/dl, büyüme hormonu 5 ng/ml, alfa fetoprotein 3.3 ng/ml olarak bulundu. Doku grubu tayininde HLA A3, B7, CW7, DR6 saptandı. Kontrolde satürasyonun değişmediği ancak ferritinin 500ng/dl nin altına indiği görüldü. Hb seviyesi 8.5 g' a indiği için filebotomiye ara verildi. Ferritin kısa sürede 1000ng/dl nin üzerinde çıktı. Hastanın kan şekeri 600mg/dl üzerine çıktığı için insülin uygulanmaya başlandı. Başlangıçta diyetle regüle olan kan şekeri 40ü/gün insülin ile regüle oluyordu.

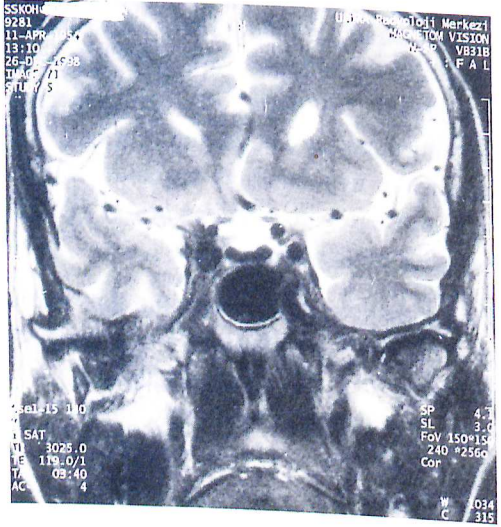
Stabil hale gelen hasta kısa bir süre sonra, nefes darlığı, yürüyememe ve ağır konjestif kalp yetersizliği tablosunda kaybedildi.

TARTIŞMA

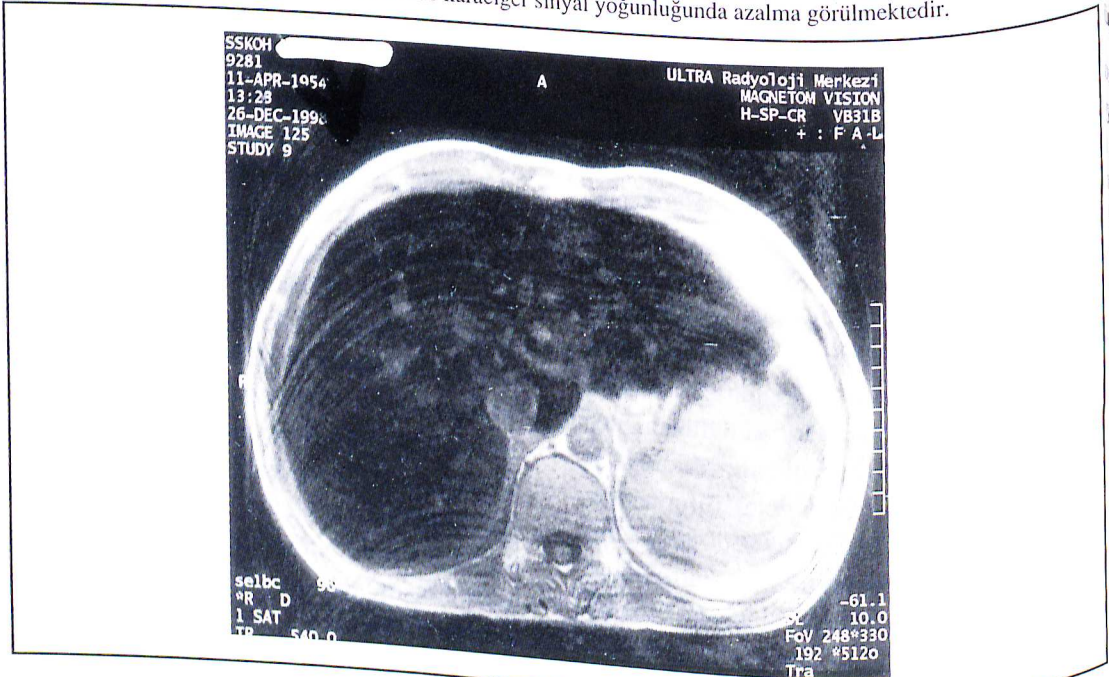
İdyopatik hemokromatoz nadir görülen, tedavi edilmezse fatal seyreden, filebotomi ile normale yakın yaşam süresi elde edilebilen HLA ile ilişkili otosomal resesif geçen kalıtsal bir hastalıktır (13). Hastaların büyük çoğunluğu erken dönemde asemptomatiktir (11). Hastamızda 5 yıl önce gonadal yetersizlik bulguları geliştiği halde konjestif kalp yetersizliği (KKY) 2 ay önce ortaya çıkmış ve klinik tabloya hakim olmuştur. Derinin renk değişikliği son aylarda ortaya çıkmış ve diabeti kalp yetersizliği için hastaneye yatırıldıktan sonra tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, hipofizer yetersizliğin gonadotropik ve somatotropik fonksiyonlarda bozulma şeklinde ortaya çıktığı, tiroid ve adrenokortikal yetersizliğin ise daha az geliştiği bildirilmiştir. Bu hastalarda, uygulanan filebotomi hormonal fonksiyonları normale döndürebilmektedir (6,8,12). Vakamızda tiroid

ve adrenokortikal fonksiyonları normal bulunmuş, hipogonadotropik hipogonadizm olduğu saptanmıştır. Karaciğer ve hipofiz bölgesinin yapılan MRI incelemesinde İH için tipik olan sinyal yoğunluğunda azalma saptanmıştır (Resim 1.2). Myokarda MRI ile düşük sinyal yoğunluğunun saptanması çok değerli noninvaziv test olarak bildirilmiştir (14). Bizce, hipofizer yetersizlikle başvuran

Resim 1. T2 ağırlıklı serebral MRI tetkikinde hipofizde sinyal yoğunluğunda azalma görülmektedir.



Resim 2. T2 ağırlıklı karaciğer MRI tetkikinde karaciğer sinyal yoğunluğunda azalma görülmektedir.



ve henüz diğer hastalık bulguları ortaya çıkmamış hastalarda yapılacak MRI incelemesi hastalığın erken tanısını koymada oldukça faydalı sonuçlar verebilecektir.

Diğer çalışmalarda olduğu gibi en sık bildirilen doku grubu olan HLA A3 ve B7 beraberliği bizim hastamızda da saptanmıştır (3).

Kardiak anormallikler, en sık ölüm nedenlerinden biridir ve İH vakalarının %50 sinde bildirilmiştir (5,13). İlk olarak septum ve arka duvar kalınlığının arttığı, daha sonra duvar kalınlığının azaldığı ve dilate kardiyomiyopati (KMP) geliştiği ifade edilmiştir (5).

Bazı araştırmacılar ise hipertrofi olmadan dilate KMP geliştiğini ifade etmişlerdir (10).

Önceki çalışmada hastalardan 3'ünde KKY oluşu bildirilmiş, ikisi subkutan Df tedavisi görürken tanı konduktan 6-20 ay içinde, birisi tedaviye refrakter KKY nedeni ile, bir diğeri de 36 yaşında atrial fibrilasyon atağı sırasında serebral olaydan dolayı kaybedilmiş, Son hastada beta talassemi minor olduğu ve etkili filebotomi yapılamadığı, geçmişte travma nedeni ile splenektomi uygulanmıştır.

landığı bu nedenle hastalığın daha ağır seyrettiği ifade edilerek, talessemi minor, splenektomi, hemokromatoz varlığının demirin vücutta aşırı birikimine neden olmada sinerjistik bir etki göstermekte olduğu bildirilmiştir (5,7). Vakamızda başlangıçta aneminin olmaması, daha evvel yapılmış transfüzyon hikayesinin bulunmaması ve Hb F nin yüksek saptanmaması nedeni ile beta talessemi intermedia düşünülmemiştir. Ayrıca transvenöz endomyokardiyal biyopsi de pigmentin daha ziyade myositlerin stoplazmalarında birikmesi, sekonder hemokromatozdan ziyade primer İH'u düşündürmüştür. Beta talassemi minor varlığı, demirin vücuttan fazla miktarda ve hızlı bir şekilde atılmasını sağlayan filebotominin etkili olarak uygulanamamasına neden olmuştur.

Başlangıçta anemisi olmayan hasta filebotomi sonrası süratle anemize olmuş ve 2 haftada bir filebotomiye tolere edebilirken, ilerleyen dönemde muhtemelen kronik hastalık anemisinin de eklenmesi ile ayda bir filebotomiye zor tolere eder hale gelmiştir. Splenektomi yapılmış olması, demirin daha çok vital organlarda birikmesine ve hastalığın bir aşamadan sonra hızlı seyretmesine neden olmuştur.

Sonuç olarak; erken tanı ve tedavi irreversibl myokard hasarının gelişme riskini azaltmakta ve uygun filebotomi ile bu hastalarda normale yakın yaşam süresi elde edilmektedir. Ancak filebotominin efektif olarak uygulanmadığı ve demir birikiminin yoğun olduğu hastalarda seyir kötü olmaktadır. Hastalığın düşük prevalansı nedeni ile tarama testleri yapmak rasyonel değildir. Bu yüzden tarama testleri ancak risk gruplarına, örneğin karaciğer enzimleri yüksek, ritm bozukluğu

ve kalp yetersizliği olan, fertilité sorunu olan hipogonadizm vakalarına ve onların ailelerine uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Adams PC, Deugnier Y, Moirand R, Brissot P: The relationship between iron overload, clinical symptom and age in 410 patients with hemochromatosis. *Hepatology* 25:162 (1997).
2. Adams PC, Valberg LS: Evolving expression of hereditary hemochromatosis. *Semin Liver Dis* 16:47 (1996).
3. Barton JC, Edwards CQ, Bertoli LF, Shroyer TW: Iron overload in African Americans. *Am J Med* 99:616 (1995).
4. Burke W, Thomson E, Khoury M, et al: Gene Discovery and Its Implications for Population-Based Screening. *Jama* 280:172 (1998).
5. Cecchetti G, Binda A, Piperno A, Nador F, Fargion S, Fiorelli G: Cardiac alterations in 36 consecutive patients with idiopathic haemochromatosis: polygraphic and echocardiographic evaluation. *Eur Heart J* 12:224 (1991).
6. Cundy T, Butler J, Bomford A, Williams R, Reversibility of hypogonadotrophic hypogonadism associated with genetic haemochromatosis. *Clin Endocrinol* 38:617 (1993).
7. Fargion S, Capellini MD, Piperno A et al.: Association of hereditary spherocytosis and idiopathic hemochromatosis. A synergistic effect in determining iron overload. *Am J Clin Path* 86:645 (1986).
8. Gama R, Smith MJ, Wright J, Marks V: Hypopituitarism in primary haemochromatosis; recovery after iron depletion. *Postgrad Med J* 71:297 (1995).
9. Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Stromeyer G: Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 110:1107 (1996).
10. Olson LJ, Baldus WP, Tajik J: Echocardiographic features of idiopathic hemochromatosis. *Am J Cardiol* 60:885(1987).
11. Olynyk JK, Bacon BR: Hereditary hemochromatosis. Detecting and correcting iron overload. *Postgrad Med* 96:151(1994).
12. Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Kirkegaard BC: Pituitary function hemochromatosis. *Ugeskr Laeger* 25:1818 (1996).
13. Resenqvist M, Hulcrantz R: Prevalance of a hemochromatosis among men with clinically significant bradyarrhythmias. *European Heart J* 10:473 (1989).
14. Waxman S, Eustace S, Hartnell G: Myocardial involvement in primary hemochromatosis demonstrated by magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 128:1047 (1994).