

Son Dönem Böbrek Hastalığı Olan Hastada Nadir Bir Anemi Nedeni: Pulmoner Hemorajik Sendrom

A RARE CAUSE OF ANEMIA IN A PATIENT WITH END STAGE RENAL DISEASE: PULMONARY HEMORRHAGIC SYNDROME: CASE REPORT

Dr. Dede ŞİT,^a Dr. Ali Kemal KADİROĞLU,^b Dr. Hasan KAYABAŞI,^b
Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM,^c Dr. M. Emin YILMAZ,^a Dr. Bünyamin İŞİKOĞLU^a

^aNefroloji BD, ^bİç Hastalıkları AD, ^cPatoloji AD, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, DİYARBAKIR

Özet

Pulmoner hemorajik sendrom ile son dönem böbrek hastalığı birlikteliği nadirdir. Kronik HD programındaki 27 yaşında erkek hastada ani olarak gelişen şiddetli anemi tetkik edildi. Trombosit sayısı normal, kanama zamanı uzamış tespit edildi. Trombosit disfonksiyonuna sekonder pulmoner hemorajik sendrom düşünüldü. Pulmoner biyopsi ile teyit edildi. Hasta konservatif yaklaşımla başarıyla tedavi edildi.

Anahtar Kelimeler: Anemi,
son dönem böbrek hastalığı

Abstract

The association of pulmonary hemorrhagic syndrome and end stage renal disease is a rare condition. Severe anemia that occurred suddenly in a 27 years old male patient who was undergoing chronic HD program was investigated. Platelet count was normal but bleeding time was prolonged. Pulmonary hemorrhagic syndrome was considered secondary to platelet dysfunction. The diagnosis was confirmed by pulmonary biopsy. The patient was successfully treated with conservative approach.

Key Words: Anemia,
kidney failure, chronic

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:282-285

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH)'nda anemi sık görülen bir durumdur. Üreminin ya da glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düşmesi ile aneminin düzeyi arasında bir ilişki olmakla birlikte diyabetik zeminde gelişen hastalarda anemi daha erken gelişmekte ve daha şiddetli olmaktadır. Diyaliz tedavisine başlamadan hastaların yaklaşık %70'inde hematokrit %30'un altında saptanır.¹⁻³

Anemi, SDBH hem hastalığın ilerlemesinde hem de gerek yaşam kalitesi ve yaşamsal fonksiyonlar üzerine etkisi ve gerekse hastalığın morbidite ve mortalitesi üzerine olan olumsuz etki-

leri nedeniyle önemlidir.³⁻⁵ SDBH aneminin primer nedeni böbreklerden salınan eritropoetin salgısının bozulmasına bağlıdır.^{1,2} SDBH anemi nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir.² Bunun yanı sıra demir gibi temel substans eksiklikleri, hemoliz, hipotiroidi, kanamalar gibi nedenler de anemiye yol açabilir.² Ayrıca trombosit fonksiyon bozukluklarına bağlı kanamalar da önemli anemi nedenlerindedir.^{1,2} SDBH olan hastalarda diğer organ kanamaları gibi pulmoner kanamalarda sık gözlemlenir. Bu daha ziyade üremik ortamda gelişen hematolojik bozukluklara bağlıdır.^{1,3} Pulmoner hemorajiye neden olabilen pulmoner hemorajik sendrom (PHS) ile SDBH birlikteliği nadirdir.^{6,7}

PHS, alveoler septalardaki harabiyete bağlı olarak, alveoler boşluklar içine oluşan yaygın kanama sonucu, dispne, hemoptizi, anemi ve bilateral alveoler konsolidasyonlara yol açan bir grup heterojen hastalık grubudur. PHS pulmoner biyopside kapilleritin varlığına, altta yatan hastalıkların

Geliş Tarihi/Received: 01.11.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 18.08.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Dede ŞİT
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji BD, DİYARBAKIR
drdede75@hotmail.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Tablo 1. SDBH'de anemi nedenleri (Eschbach'den modifiye edilerek alınmıştır).

Primer Nedenler

Eritropoietin eksikliği

Sekonder Nedenler

Eritropoezin inhibisyonu

Kan kaybı

Demir eksikliği

Folat/B₁₂ eksikliği

Eritrosit ömrünün kısalması

Alüminyum birikimi

Sekonder hiperparatiroidi

Akut ve kronik inflamatuvar durumlar

Hipotiroidi

Hemoliz ve hemoglobinopatiler

immün kaynaklı olup olmamasına ve hastanın immün durumuna göre sınıflandırılabilir.^{8,9}

Otoimmün PHS, pulmoner kapillerlerin difüz harabiyetinden kaynaklanır, vaskülitli hastalarda, Good-pasture sendromunda, kollajen vasküler hastalıklarda, pulmoner-renal sendromun bir parçası olarak bulunabilir. PHS'nin non-immün nedenleri enfeksiyonlar, hemostatik bozukluklar, venöz pulmoner hipertansiyon, toksik ajanlar, ilaçlar, bazı tümörler ve üremidir. Bağışıklığı normal olan hastalarda en yaygın PHS nedeni, otoimmün kaynaklı iken, bağışıklığı baskılanmış hastalarda en sık görülen neden, altta yatan enfeksiyon veya akciğer harabiyetidir. PHS belirlemede pratik olarak BAL kullanılırsa kesin tanı pulmoner biyopsisi, gereğinde böbrek biyopsisi ile konabilir.⁸⁻¹⁰

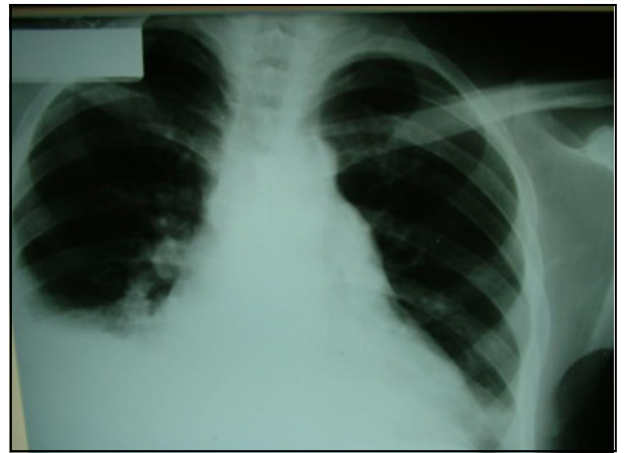
Biz 2 yıldır kronik hemodiyaliz (HD) programında olan bir erkek hastada gelişen ani ve şiddetli aneminin nadir bir nedenini sunduk.

Olgu Sunumu

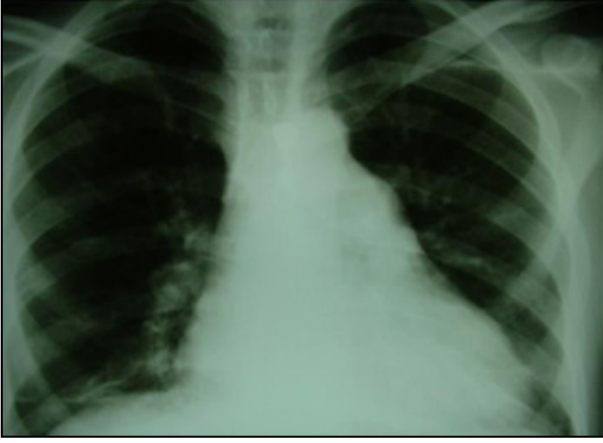
Yirmi yedi yaşında erkek hasta, 2 yıldır SDBH tanısı ile haftada 3 kez 5 saat/seans bikarbonatlı kronik HD programında ve anemi yönünden stabil seyirli iken son 1 ay içinde rutin kontrolde akut gelişen şiddetli anemi nedeniyle yatırılarak tetkik edildi. Hasta, tanı konulmadan önceki dönemde Erythropoietin (human rekombinant; r-HuEPO) alfa 6000 IU/hafta (Eprex-Santa Farma)[®] ve

HD'de antikoagülan olarak Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin olarak 'Enoxaparine sodium' (anti-Xa) 6000 IU/0.6 mL (Clexan-Aventis Pharma)[®] kullanmaktaydı. Hastanın sistem sorgulamasında öksürük, nefes darlığı, hemoptizi gibi semptomları yok idi. Hastanın fizik muayenesinde cilt ve mukozalar soluk, peteşi ve purpura yok idi. Sağ akciğer alt zonda solunum sesleri azalmış idi. URR: %68, Kt/V: 1.18, prediyaliz üre: 111 mg/dL, prediyaliz kreatinin: 5.0 mg/dL total protein: 7.9 g/dL, albumin: 3.8 g/dL, Ca: 10.2 mg/dL, P: 3.9 mg/dL, Ca x P: 40, PTH: 115 pg/mL.

Bir ay önceki Hbg: 8.4 g/dL, Hct: %25.2 iken yatış anında hemoglobin: 6.4 g/dL hematokrit: %15, WBC: 11.400 K/UL, Platelet: 346.000 K/uL, transferin saturasyon indeksi: %18, ferritin: 1331 ng/mL. Periferik yaymada; eritrositler; normokrom normositer, %2 çomak, %65 PNL, %33 lenfosit, trombositler yeterli kümede idi. Direkt coombs testi: (-) indirekt coombs testi: (-) retikülosit: %0.5, Duke yöntemi ile bakılan kanama zamanı: 9 dk., pıhtılaşma zamanı: 6 dk., PTZ: 13.6, INR: 1.2, p-ANCA: (-), c-ANCA: (-), anti-GBM: (-) ve diğer kollajen doku markerları negatif idi. PA akciğer grafide sağ kosto-frenik sinüs kapalı, sağ alt zonda plevral efüzyon ile uyumlu opasite görünümü mevcuttu (Resim 1a). Tanı amaçlı alınan torasentez mayi hemorajik vasıfta idi. Hastada

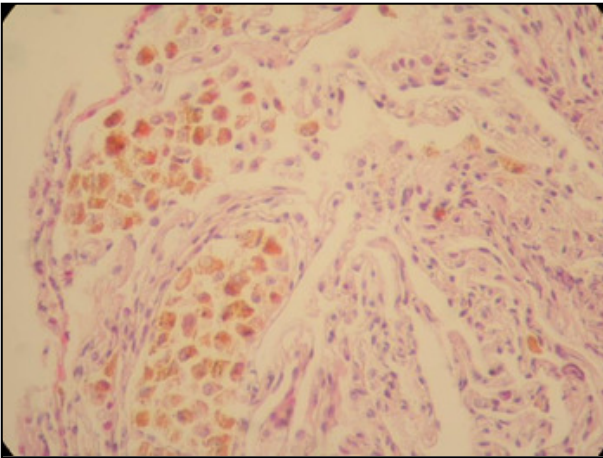


Resim 1a. Hastanın PA akciğer grafisinde sağda plevral efüzyon.



Resim 1b. Hastanın PA akciğer grafisinde tedavi sonrası düzelme.

kanama zamanı uzunluğu ve trombosit sayısının normal olması nedeniyle trombosit fonksiyon bozukluğu düşünüldü, vWF düzeyi ve trombosit fonksiyon testleri normal idi. Yapılan bronkoskopik pulmoner biyopsi yapıldı. Yapılan akciğer biyopsisinde alveol cidarlarında hafif kalınlaşma ve alveol içinde bir kısmı serbest bir kısmı alveol makrofajları içinde hemosiderin pigmenti izlendi (Resim 2). Histopatolojik bulgular PHS lehine değerlendirildi. Hasta konservatif tedaviye alındı. Takiplerde efüzyonu geriledi (Resim 1b). Kliniği düzelen hasta halen rutin HD programına devam etmektedir.



Resim 2. Hastanın akciğer biyopsi örneğinde, kesitlerde alveol cidarları fibröz doku ile kalınlaşmış içlerinde hemosiderin içeren makrofajlar bulunduran akciğer dokusu (H&E x 400).

Tartışma

Kronik HD programında olan SDBH hastalarda gözlenen anemi ile ilgili olarak aneminin etiopatogenezinde aydınlatılan noktalar ve tedaviye getirilen boyutlar, özellikle eritropoietinin tedavide kullanılmasıyla katedilen mesafe bu hastaların yaşam süre ve kalitelerinde anlamlı değişiklikler meydana getirmiştir.^{1,2} Buna rağmen anemi hala bu hastalarda önemli sorunların başında yer almaktadır.

SDBH anemi sık ve önemli bir bulgudur. Hastanın yaşamsal hemen tüm fonksiyonları üzerinde etkili, morbidite ve mortalite ile de yakından ilişkilidir.³⁻⁵ Bu hasta popülasyonunda sıklıkla anemi demir eksikliği, hipotiroidi, kan kayıpları ve hemoglobinopatilere bağlı gelişebilir. Daha az sıklıkta nedenler ise hemoliz, sekonder hiperparatiroidi, alüminyum birikimi ve folik asit ve B₁₂ vitamini eksikliğine bağlı gelişebilir.² Ayrıca, bizim olgumuzda olduğu gibi nadir sebepler de saptanabilir.

Bu hastalarda aneminin sık olmayan nedenlerinden biri değişik bölgelerde meydana gelen kanamalardır.¹¹ SDBH kanamalar sıklıkla trombosit fonksiyon bozukluklarına, trombositopeniye ya da iatrojenik olarak yapılan müdahaleler ve aspirin, kumadin ve heparin gibi kullanılan bazı ilaçlara bağlı gelişebilir.¹² Kanamalar hemen tüm sistemlerde görülebilirse de en sık olarak gastrointestinal sistem, ürogenital sistem, respiratuar sistem, vs. görülmektedir.¹³ Pulmoner orijinli kanamalar sık rastlanılır olmasına karşın, HD tedavisi gören SDBH hastalarında çoğu kere selim seyreden, üremik toksinlerin meydana getirdiği trombosit disfonksiyonlarına bağlıdır. PHS, son derece ender görülmektedir.^{9,13,14}

PHS, hemoptizi, anemi ve akciğer grafisinde difüz alveoler konsolidasyonlardan meydana gelen klinik ve radyolojik bulgular triadı düşündürmekle birlikte, bu özellikler özgül değildir ve bulunmayabilir. Hemoptizili bazı hastalarda PHS bulunmazken, PHS'li bazı olgularda asinuslar içerisindeki kanamanın proksimal hava yollarına açılmadığı için, bizim olgumuzda olduğu gibi, masif kanamalarda bile hemoptizi bulunmayabilir.^{8,9,14} Buna paralel gelişen anemi de kanamanın şiddeti ile orantılıdır.

PHS etiyopatogenezi tam bilinmeyen nadir bir hastalık grubudur. Reno-pulmoner sendromlar sırasında PHS gelişmesi olağan bir durum iken reno-pulmoner sendromların zemininde gelişen SDBH hastalarda klinik seyrin nasıl olduğu da açık değildir.¹⁵ Zira bu alanda yapılan çalışmalar sınırlıdır. Bu olguların çoğunun gerek uygulanan agresif immünesüpresif tedaviler gerekse hastalığın doğasından kaynaklanan nedenlerle, ayrıca sepsis gibi nedenlerle kaybedilmesi bu hastalığın süreci üzerinde yorum yapma imkanımızı kısıtlamaktadır.¹⁴⁻¹⁶

İlerlemiş renal yetersizlikte kanama ve trombozun paradoksal varlığından kaynaklanan hemostatik sistemin sağlıklı bir dengesi vardır. Üremik ortamda artan guanilosüksinik asit, fenol, üre, prostoglandinler trombosit fonksiyonları üzerinde yarattıkları etki ile kanamalara neden olmaktadır. Ayrıca ilave olan azalmış kapiller rezistans da trombosit disfonksiyonu ile birlikte kanamaların daha ciddi seyretmelerine neden olur. Ortalama trombosit sayısı sağlıklı kontrollere göre, HD hastalarında, aşırı tüketim ve yetersiz üretim nedeniyle daha düşüktür. Üremide kanama diyatezinin işareti, uzamış kanama zamanı testidir.^{6,7}

Kronik glomerülonefrit zeminde SDBH gelişen ve 2 yıldır düzenli HD programında olan ve diyaliz yeterliliği bulunan, idame dozda r-HuEPO ile stabil seyreden hastada ani gelişen aneminin ayırıcı tanısında anemi nedeni olabilecek bütün olasılıklar ekarte edildikten sonra, kanama zamanının uzun olması nedeniyle trombosit fonksiyon bozukluğu olabileceği düşünüldü. Trombosit sayısının normal olması üzerine vWF düzeyi bakılarak trombosit fonksiyon testleri çalışıldı. Trombosit fonksiyon testlerinin normal olmasına karşın uzamış kanama zamanı ile trombosit disfonksiyonu tespit edildi. Yapılan bronkoskopik pulmoner biyopsi ile tanı PHS kondu. Konservatif tedavi ile klinik iyileşme sağlandı.

Sonuç olarak, PHS kronik HD programındaki SDBH'de şiddetli ve ani gelişen aneminin ayırıcı tanısında pulmoner semptomlar olmazsa bile düşünülmeli ve ekarte edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Macdougall IC, Eckardt KU. Haematological disorders. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, Ypersele C, eds. *Clinical Nephrology*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005. p.1806-27.
2. Eschbach JW. Anemia in chronic renal failure. In: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2nd ed. Edinburgh: Mosby; 2003. p.905-11.
3. Jacobs C, Frei D, Perkins AC. Results of the European Survey on Anaemia Management 2003 (ESAM 2003): Current status of anaemia management in dialysis patients, factors affecting epoetin dosage and changes in anaemia management over the last 5 years. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20 Suppl 3:iii3-24.
4. Stevens L, Stigant C, Levin A. Should hemoglobin be normalized in patients with chronic kidney disease? *Semin Dial* 2002;15:8-13.
5. Volkova N, Arab L. Evidence-based systematic literature review of hemoglobin/hematocrit and all-cause mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006;47:24-36.
6. Oymak FS, Tokgöz B, Akgün H, et al. Alveoler hemorajik sendromlar-klinik, patolojik ve radyolojik özellikler: On bir olgu analizi. *Toraks Dergisi* 2002;3:52-8.
7. Sagripanti A, Barsotti G. Bleeding and thrombosis in chronic uremia. *Nephron* 1997;75:125-39.
8. Primack SL, Lee KS, Logan PM, Miller RR, Muller NL. Bronchogenic carcinoma: utility of CT in the evaluation of patients with suspected lesions. *Radiology* 1994;193:795-800.
9. Lynch PJ, Leatherman JW. Alveoler hemorrhage syndromes. In: Fishman AP, ed. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. New York: McGraw Hill Book Company; 1998. p.1357-75.
10. Cordier JF. Alveoler hemorrhage. In: Grassi C, Fishman AP, eds. *Pulmonary Diseases*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Co; 1999. p.253-7.
11. Noris M, Remuzzi G. Uremic bleeding: Closing the circle after 30 years of controversies? *Blood* 1999;94:2569-74.
12. Yamamoto S, Koide M, Matsuo M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;28:82-5.
13. Jones CL, Shields M, Eddy AA, Baumal R, O'Neill M, Geary DF. Pulmonary hemorrhage and necrotizing glomerulonephritis without glomerular immune deposits: report of two cases. *Am J Kidney Dis*. 1991; 18:257-63.
14. Doğukan A, Oymak FS, Taşkapan H, Güven M. A patient with Good-pasture's Disease who had pulmonary hemorrhage during hemodialysis. *Türkiye Tıp Dergisi* 2000;7:32-4.
15. Oymak S, Tokgöz B, Sipahioğlu MH, et al. Pulmoner-renal sendromlar: Yirmibir olgunun analizi *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2004;13: 218-27.
16. Booth AD, Almond MK, Burns A, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:776-84.