

Multipl Endokrin Komplikeasyonlar Olan Bir Talassemia Major Olgusu

MULTIPLE ENDOCRINE COMPLICATIONS IN A PATIENT WITH THALASSEMIA MAJOR

Uz.Dr.Duran CANATAN, Prof.Dr.Ayten ARCASOY, Prof.Dr.Gönül ÖCAL, Uz.Dr.Ercan TUTAR, Doç.Dr.Nejat AKAR, Doç.Dr.Sabri KEMALİ, Doç.Dr.Zümrüt UYSAL, Prof.Dr.Şükrü CİN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, ANKARA

ÖZET

Thalassemi majorda ileri yaşlarda en önemli problem hemosiderozis gelişmesidir. Hemosiderozise bağlı başlıca komplikeasyonlar kardiomyopati, karaciğer sirozu ve endokrinolojik bozukluklardır.

Bu makalede insüline bağımlı diabetes mellitus, hipogonadizm, boy kısalığı ve hipoparatiroidi gibi multipl endokrin komplikasyon gösteren 25 yaşında talassemia majorlu bir kız hasta tanımlandı.

Anahtar Kelimeler: Talassemia major, Endokrin bozukluklar
T Klin Pediatri 1993, 2:205-208

On yaş üzerindeki talassemili hastalarda hemosiderozise bağlı komplikeasyonlar kardiomyopati, karaciğer sirozu ve endokrinolojik bozukluklardır. Başlıca endokrin problemler, karbonhidrat intoleransı ve diabetes mellitus, çeşitli nedenlerle ortaya çıkan boy kısalığı, hipogonadizm, panhipopituitarizm, hipotiroidi, srenal yetmezlik ve hipoparatiroididir (1-6).

İnsüline bağımlı diabetes mellitus, hipogonadizm, boy kısalığı ve hipoparatiroidi gibi multipl endokrin komplikasyon gösteren 25 yaşında talassemia majorlu bir kız hastamızı sunmak istiyoruz.

OLGU: (A.G. 210/69), 25 yaşında kız hasta.

Kliniğimize ilk defa 17 aylık iken, solukluk, halsizlik yakınması ile getirilen klinik, hematolojik ve genetik çalışmalar sonucu talassemia major tanısı konan hastanın mutasyon tipi FSC8/FSC8 (B°)'di.

Geliş Tarihi: 1.3.1993

Kabul Tarihi: 13.11.1993

Yazışma Adresi: Uz.Dr.Duran CANATAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Pediatrik Hematoloji BD, ANKARA

T Klin Pediatri 1993, 2

SUMMARY

The most important problem in the long-term management of patients with thalassemia major is the development of hemosiderosis. The complications associated with hemosiderosis often manifest as cardiomyopathy, cirrhosis of the liver, and endocrine dysfunctions.

The following report presents a 25 year old girl with thalassemia major who developed insulin dependent diabetes mellitus, hypoparathyroidism, short stature and hypogonadism.

Key Words: Talassemia major, Endocrine dysfunctions
Anatolian J Pediatr 1993, 2:205-208

Hasta ilk transfüzyonu 2 yaşında aldı, bir yıllık ortalama transfüzyon sayısı 14 ünite eritrosit süspaniyonu, ortalama transfüzyon öncesi ve sonrası hemoglobin (Hb) değerleri 8.0 ve 13.0 gr/dl. Serum ferritin düzeyi 3118 ng/ml iken, ilk desferrioxamine (DFO) tedavisine 17 yaşında başlandı, günde 50 mg/kg, haftada 3-4 gün subkutan uygulanmaktadır.

Plazma çinko değeri 56 ug/ml (88.5±17.4) ve eritrosit çinko değeri 8.8 ug/dl (12.1±1.8)'dir.

Hastada Komplikeasyon Gelişimi

4 yaşında hipersplenizm nedeni ile splenektomi yapıldı. Bundan sonra hasta düzenli takibe gelmedi.

18 yaşında, asidotik solunum, poliüri, polidipsi, ajitasyon ve dehidratasyon yakınmaları ile başvurdu.

Hastanın fizik incelemesinde;

Ağırlık: 40kg, boy: 141 cm, boy SDS: -3.24, kemik yaşı takvim yaşına göre 9 yıllık gecikme gösteriyordu. Laboratuvar incelemesinde, metabolik asidoz, kan şekeri: 400 mg/dl, idrarda glukozüri (+4), ketonüri (+3) saptandı. Gelişme geriliği ve insüline bağımlı diabetes mellitus (Tip 1 diabet) ve diabetik ketoasidoz tanısı aldı. Günlük insülin uygulaması ve diyet düzenlemesi ile metabolik regülasyon sağlandı.

205

Tablo 1. Hastanın endokrin sonuçları

	18 yaş	19 yaş	Normal değer	
LH	4.6	2	4-100	µIU/ml
FSH	0.54	1	7-20	µIU/ml
Progesteron	0.46	0.46	3,8-28	ng/ml
Esirojen	4.1	15.0	150-450	pg/ml
DHEAS	0.9		3,2-8.2	ymol/l
DHEA	14.0	—	0.2-9,8	ng/ml

Pubertal değerlendirilmesinde; Tannere göre P1, estrojen skoru: 0, Pelvik USG: Uterus rudimenter, overler normalden küçüktü. Gonadotropinler, estrojen ve progesteron değerleri yaşına göre belirgin olarak düşük bulundu (Tablo 1). Klinik pubertal bulguların olmaması, bazal follikül stimüle edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH) ve progesteron değerlerinin düşük olması ve uykuda pulsatil gonadotropinlerde beklenen yükselme olmaması olayın hipotalamik/hipofizer olduğunu düşündürdüğünden, hastanın maddi sorunları nedeni ile LH ve FSH provakasyon testleri yapılamadı (Tablo 2). Progesteron yükleme testi; estrojenizasyon gösteren duyarlı bir test olmakla beraber, estrojen skorunun sıfır olması, vajinal smearde estrojen eksikliğinin belirgin olması nedeni ile bu teste gerek görülmedi.

Hipotalamik/hipofizer hipogonadizm tanısı ile, siklik estrojen ve progesteron (1-23 günler Premarin 1.25mg ve 10-23 günler Premarin 1.25mg + Farlutal 10 mg/gün) tedavisine alındı, bir yıllık tedavi sonrası klinik puberte bulgularının görülmemesi, estrojen skorunun sıfır olması, vajinal smearde estrojen aktivitesinin olmaması yanıtızlığı gösterdi. Hastanın karaciğer bozukluğunun olması (Tablo 3) ve tromboembolik olaylar riski nedeni ile daha yüksek dozlarda denenmedi.

24 yaşında beş-altı kez bayılma, 1,5 saat süren şuur kaybı ve ellerde ve ayaklarda kramplarla başvuran hastanın yapılan fizik muayenesinde; boy SDS: -3.95 ile belirgin gelişme geriliği yanında karpopedal spazm dikkati çekti.

Laboratuvar incelemesinde;

Total kalsiyum (Ca⁺⁺) 4.3, ionize kalsiyum 0.68 mg/dl, fosfor (P) 14.2 mg/dl, total protein 6,8 gr/dl, albumin 4,0 gr/dl, alkalen fosfataz (AF) 210 u/l, parathormon (PTH): 76 mU/ml (0-92), kalsitonin: 4.9 uU/ml (0-15) bulundu, EEG: Ritm düzensizliği yanında oldukça

aktif subkortikal epileptiform karakterliydi. BBT: Serebellum, bazal ganglia, gri-beyaz cevher sınırında yaygın simetrik kalsifikasyonlar tesbit edildi (Şekil 1).

Belirgin hipokalsemi ve hiperfosfaemi yanında parathormon değerlerinin normal sınırlar içinde olması, ölçüm yöntemlerinin sınırları gözönüne alınarak hipoparatiroidi tanısını düşündürdü. PTH vererek idrarla atılan cAMP ve fosfat yanıtına bakamadığımızdan kesin olarak psödohipoparatiroidi tanısını elimine edemedik. Hastaya intravenöz Ca⁺⁺ tedavisi hemen başlandı. Kasılmalar kontrol edildi, kan şekeri yeniden düzenlendi, sonra oral 0.5 µg/gün Calcitriol ve 2 gr/gün Ca⁺⁺ başlandı. Daha sonraki kan Ca⁺⁺, P ve AF sonuçlarının seyri Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tiroid fonksiyon testleri normal bulundu.

Thalassemia major, Tip 1 diabetes mellitus, gelişme geriliği, hipogonadizm ve hipoparatiroidi gibi komplikasyonlar gösteren hastamıza halen 3-4 hafta ara ile konsantre kan eritrosit süspansiyonu, 50 mg/kg/gün subkutan haftada 3-4 gün ve ayda bir 150 mg/kg iv DFO, 0.1 Ü/kg günde iki doz Mikst insulin, siklik hormon tedavisi, 0.5 µg/gün Calcitriol, 2 gr/gün Ca⁺⁺, 66 mg/gün elementer Zn tedavisi uygulanmaktadır.

TARTIŞMA

Thalassemide demir birikimine bağlı gelişen endokrin bozukluklar, özellikle süpertransfüzyon tedavisinin uygulandığı fakat etkili dozda selasyon tedavisinin yapılmadığı olgularda sık görülmeye başlamıştır. Sık karşılaşılan komplikasyonlar fizik gelişme geriliği, pubertal yetmezlik, diabetes mellitus, hipotiroidi, hipoparatiroidi ve adrenal yetmezliktir (1-6).

Fizik gelişme geriliğinden birçok faktör sorumlu tutulmaktadır.

a. Mutasyon tipi: Bu mutasyonlarda B⁺ mutasyonlara göre daha belirgindir (7).

b. Düzenli transfüzyon alamayan hastalarda doku hipoksisi ve inefektif eritropoez sonucu gelişen kemik iliği genişlemesi (7)

c. Yaş faktörü: Borgna-Pignatti ve ark. 15 yaş üzerinde erkeklerin %62'sinde, kızların %35'inde boy gelişiminin -2SD'un altında olduğunu göstermiştir (8).

d. Desferal tedavisinin yetersiz veya geç uygulanması veya erken başlanmasında gelişme geriliğine yol açmaktadır (9).

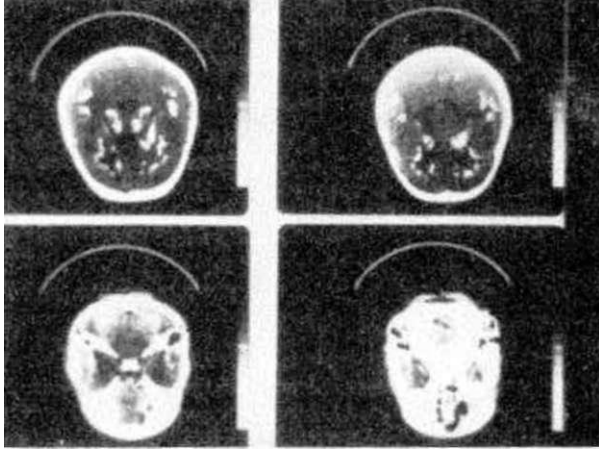
Tablo 2. Hastanın uykuda ilk 4 saatte gonadotropinlerinin salınım değerleri

	0 dk	30 dk	60 dk	90 dk	120 dk	150 dk	180 dk	210 dk	
LH	0.52	0.26	0.55	2.0	1.6	3.4	2.3	2.8	µIU/ml
FSH	0.88	0.49	0.59	0.75	0.81	0.60	0.30	0.54	(µIU/ml)

Tablo 3. Hastanın kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, ALT, AST ve hepatit marker sonuçları

	18 yaş	19 yaş	24 yaş	25 yaş	Normal değer
Ca ⁺⁺ (mg/dl)	9,4	9,9	4,3	6,7	8,5-10,5
P (mg/dl)	5,0	4,6	14,2	8,4	2,5-4,5
AF (IU/L)	90	120	210	199	26-120
ALT (IU/L)	18	25	58	59	10-60
AST (IU/L)	21	22	75	56	10-42

Hepatit HBs Ab: (+), HBc IgG (+), HAV IgG (+) Marker



Şekil 1. Hastanın BBT'de serebellum, bazal ganglia, gri-beyaz cevher sınırında yaygın simetrik kalsifikasyonlar

e. Hiperzinküri, artmış metabolizma ve diyet ile çinkonun az alınması nedenleri ile kronik çinko eksikliği ve beraberinde somatomedin-C eksikliğinde gelişme geriliğinde rol oynar (10,11).

f. Büyüme hormonunun salgılanmasında ve periferik etkinliğinde oluşan problemler boy kısalığında sorumlu tutulan faktörlerdir (12).

Hastamızda mutasyon tipini B^o [FSC8 (-AA)] olması, düzensiz transfüzyon alması, selasyon tedavisinin geç başlanması, kronik çinko eksikliği ve tüm bu faktörler, büyüme hormonları yanında growth hormon salgılanmasını ve periferik etkinliğini etkilemesi nedeni ile fizik gelişme geriliğine yol açan faktörlerdir.

Thalassemiada pubertal yetmezlik veya hipogonadizmin nedeni hipofiz-hipofiz-gonad aksındaki bozukluklar, karaciğer patolojisi nedeni ile seks steroidlerinin aktif hale gelememesi ve çinko eksikliği olabilir (8,13). Borgna-Pignatti ve ark. 14 yaş üzerindeki kızlarda %38, erkeklerde %67 pubertal gecikme saptamıştır. Kliniğimizde izlenen 14 yaş üzerindeki hastalarda %87,5 oranında pubertal gecikme saptanmıştır (14). Hastamızda klinik pubertal bulguların olmaması, bazal FSH, LH ve progesteron değerlerinin düşük olması ve uykuda pulsatil gonadotropinlerde beklenen yükselme

olmaması, hipotalamik/hipofizer tipte hipogonadizmi düşündürdü.

Thalassemiada glukoz intoleransı ve insüline bağımlı diabetes mellitus (İBDM) patogeneğinde hemokromatozise bağlı pankreatik beta hücrelerinin hasarı sonucu gelişen insülen azlığı, karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı insülin direncinin artması ve genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Yapılan çalışmalarda İBDM sıklığı %6-10 arasında değişmekle beraber preklonik evrede olanlarla beraber sıklık %50'ye kadar yükselmektedir (4,6,15). Hastamız 18 yaşından beri İBDM tanısı ile izlenmektedir. Diabetik regülasyonu problem göstermekte zaman zaman hipoglisemik ataklar görülebilmektedir.

Hipotiroidi 10 yaş sonrası hastalarda yaklaşık %50 sıklıktadır. Hastalarda T3, T4 ve TSH testine ilave olarak TRH testi ile subklinik tablo ortaya çıkarıldıktan sonra bu oran artmıştır (5,16). Kliniğimizde yapılan çalışmada %47,6 sıklıkta tiroid disfonksiyonu saptanmıştır (17). Hastamızın tiroid fonksiyonları ve TRH testi normal bulunmuştur,

Paratiroid bezinde demir birikimi sonucu hipoparatiroidi veya 25 (OH) vitamin D metabolizmasının bozulması sonucu sekonder hiperparatiroidi thalassemiada karşılaşılan paratiroid komplikasyonudur. Semptomatik paratiroid nadir olmasına karşın hipokalsemi ve hiperfosfatemi siktir (18,19,20). De Sanctis ve arkadaşları thalassemlalı hastalarında %4,5 sıklıkta hipoparatiroidi saptamışlar ve düzenli selasyon tedavisinin bu komplikasyon sıklığını azalttığını vurgulamışlardır (21). Hastamızda kasılmalara yol açan ağır derecede hipokalsemi ve hiperfosfatemi yanında paratiroid hormon düzeyinin normal olmasına rağmen, beyin sintigrafisinde serebellum, bazal ganglia, gri-beyaz cevher sınırında yaygın simetrik kalsifikasyonlar tesbit edilmesi ile hipoparatiroidi tanısını düşündürdü. Kalsiyum ve Calcitriol tedavisi ile kan kalsiyumu düzenlendi, klinik semptomlar kayboldu.

Thalassemik hastalarda adrenal kortekste demir birikimi önce zona glomeruloza, daha sonra zona fascikülatada olmaktadır. Yaş ilerledikçe ACTH ve uyarı testlerine yanıt küntleşebilir. Ayrıca ACTH uyarısına DHEA ve DHEA-S yanıtları düşüklüğü sekonder seks karakterlerinin oluşumunu engellemektedir (22,23).

Sonuç olarak hastamızda olduğu gibi zamanla thalassemik hastalarda çeşitli faktörlerin etkisi ile endokrin bozukluklar ortaya çıkmaktadır. On yaşından sonra yılda bir defa endokrin incelemeler yapılarak, subklinik düzeyde hastalık saptanarak gerekli önlemler alınabilir. Düzenli transfüzyonla beraber ferritin düzeyi takip edilerek erken yaşta uygun DFO uygulaması ile komplikasyonların erken yaşlarda ortaya çıkması önlenabilir.

KAYNAKLAR

1. Canale VC, Steinherz P, New M, Erlandson M. Endocrine function in thalassemia major. Ann NY Acad Sci 1974; 232:333-45.

2. Costin G, Kogut M, Hyman CB, Ortega JA. Endocrine abnormalities in thalassemia major. *Am J Dis Child* 1979; 133:497-502.
3. De Sanctis V, Vullo C, Katz M, Wonke B, Hoffbrand VA, Di Palma A, Bagni B. Endocrine complications in thalassemia major. *Prog Clin Biol Res* 1989; 309:77-83.
4. Flynn DM, Fairney A, Jackson D, Clayton BE. Hormonal changes in thalassemia major. *Arc Dis Child* 1976; 51:828-36.
5. Masala A, Meloni T, Gallisai D, Alagna S, Rovasio PP, Rasso S, Milia AF. Endocrine functioning in muHitransfused prepubertal patients with homozygous p-thalassemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58:667-70.
6. Mc Intosh N. Endocrinopathy in thalassemia major. *Arch Dis Child* 1976;51:195-201.
7. Kattamis C, Liakopoulou T, Kattamis A. Growth and development in children with thalassemia major. *Acta Paediatr Scand* 1990; (Suppl)366:111-7.
8. Borgna-Pignatti C, De Stefano P, Zonta L, Vuilo C, De Sanctis V, Melevendi C, Naselli A, Masera G, Terzoli S, Gabutti V, Piga A. Growth and sexual maturation in thalassemia major. *J Pediatr* 1985; 106:150-5.
9. Olivieri NF, Koren G, Harris J, Khattak S, Freedman MH, Templeton DM, Bailey JD, Reilly BJ. Growth failure and bony changes induced by deferoxamine. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 14(1):48-56.
10. Arcasoy A, Çavdar AO, Cin Ş, Erten J, Babacan E, Gözdaşoğlu S, Akar N. Effects of zinc supplementation on linear growth in beta-thalassemia (A new approach). *Am J Hematol* 1987; 24:127-36.
11. Akar N, Cin Ş, Berberoğlu M, Arcasoy. Effects of zinc supplementation in somatomedin-C in p-thalassemia. *Am J Hematol* 1992; baskıda.
12. Shehadeh N, Hazani A, Rudolf MC, Peleg I, Benderly A, Hochberg Z. Neurosecretory dysfunction of growth hormone secretion in thalassemia major. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79:790-5.
13. Wang C, Tso SC, Todd D. Hypogonadotropic hypogonadism in severe beta thalassemia: Effect of chelation and pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68(3):511-6.
14. Berberoğlu M, Öcal G, Akar N, Arsan S, Arcasoy A. Sexual maturation in homozygous beta thalassemia. International congress on thalassemia. Sardinia 1989 April; 3-8.
15. De Sanctis V, Zurlo MG, Senesi E, Boffa C, Cavallo L, Di Gregorio F. Insulin dependent diabetes in thalassemia. *Arch Dis Child* 1988; 63:58-62.
16. Magro S, Puzzonio P, Consarino C, Galati MC, Morgione S, Porcelll D, Grimaldi S, Tancre D, Arcuri V, De Sanctis V, Alberti A. Hypothyroidism in patients with thalassemia syndromes. *Acta Haematol* 1990; 84:72-6.
17. Tutar E. Beta-thalassemia majorda hipofiz-tiroid aksı ve tiroid fonksiyonları. Ankara: Uzmanlık Tezi, 1992.
18. Aloia JF, Ostuni JA, Yen JK, Zaino EC. Combined vitamin D parathyroid defect in thalassemia major. *Arch Intern Med* 1982; 142:831-2.
19. Mautalen CA, Kvicala R, Pepriard D, Bo, Ugnard E, Rossi E, and Duhart J. Hypoparathyroidism and iron stroge disease. Treatment with 25-hydroxy-vitamin Da. *Am J Med Sci* 1978; 276(23):363-8.
20. Gertner JM, Broadus AE, Anast CS, Grey M, Pearson H, Genel M. Impaired parathyroid response to induced hypocalcemia in thalassemia major. *J Pediatr* 1979; 95(2):210-3.
21. De Sanctis V, Vullo C, Bagni B, Chiccoli L. Hypoparathyroidism in beta-thalassemia major. *Acta Haematol* 1992; 88:105-8.
22. Nienhuis AW, Wolfe L. Disorders of hemoglobin: The thalassemias. In: Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of infancy and childhood*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1987:699-778.
23. Sklar CA, Lew LQ, Yoon DJ, David R. Adrenal function in thalassemia major following long-term treatment with multiple transfusions and chelation therapy. *Am J Dis Child* 1987; 141:327-30.