

Kistik Fibrozun İlk Klinik Prezantasyonu Derin Anemi

Severe Anemia as a First Sign of Cystic Fibrosis

- Melahat Melek OĞUZ,^a
- Fatma Zehra ÖZTEK ÇELEBİ,^a
- Esmâ ALTINEL AÇOĞLU,^a
- Hüsnüye YÜCEL,^a
- Meltem AKÇABOY,^a
- Emine POLAT,^a
- Saliha ŞENEL^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim Araştırma Hastanesi,
Ankara

Received: 19.10.2017
Received in revised form: 25.11.2017
Accepted: 28.11.2017
Available online: 19.03.2018

Correspondence:
Melahat Melek OĞUZ
Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
melekboynukalin@gmail.com

ÖZET Kistik fibroz (KF), genellikle pulmoner semptomlar ve gelişme geriliği ile karşımıza çıkmaktadır. İlk başlangıç bulgusu olarak ciddi anemi çok nadir bildirilmiştir. Bu çalışmada, ilk kez üç aylıkken ağır anemi ile başka bir merkeze götürülen altı aylık KF olgusu sunulmuştur. Üç aylıkken solukluk ve ödem şikâyeti ile başka merkeze götürülen olgunun laboratuvar incelemesinde hemoglobin: 5,5 g/dL, albümin: 1,5 g/dL bulunmuştur. Olguya inek sütü protein allerjisi tanısı konularak hipoallerjenik formül ve vitamin desteği başlandı öğrenildi. Ancak, diyet tedavisinin etkisiz olması üzerine olgu merkezimize getirildi. Yatışında respiratuar semptomları ve ciddi malnütrisyonu olan olguda KF'den şüphelenildi. Yüksek ter klor düzeyi (110 mEq/L) ile tanı doğrulandı. Bu çalışmada, ciddi aneminin, erken bebeklik döneminde respiratuar bulgular ortaya çıkmadan KF'nin ilk bulgusu olabileceğinin vurgulanması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Anemi; kistik fibrozis; bebek

ABSTRACT Cystic fibrosis (CF) is usually presented with pulmonary symptoms and failure to thrive. Severe anemia as the initial symptom of CF is reported exceptionally. Herein we described a six-month-old CF patient who admitted to another care center with severe anemia when she was three month-old. She was referred to another center due to pallor and edema as she was 3 month old. Laboratory data revealed hemoglobin: 5,5 g/dL, albumin: 1,5 g/dL. Cow's milk allergy was her initial diagnose. Hypoallergenic milk formula and vitamin was added to the child's diet. The patient was admitted to our center because of no clinical improvement with this diet. Due to respiratory complaints and severe malnutrition at her admission, CF was suspected. This was confirmed by a high level of sweat chlorine (110 mEq/L). The aim of this case report is to emphasize that in early infancy severe anemia can be the first sign of CF before respiratory symptoms occur.

Keywords: Anemia; cystic fibrosis; infant

Kistik fibroz (KF), kronik obstrüktif pulmoner hastalık, pankreatik ekzokrin yetmezlik ve anormal ter elektrolit konsantrasyonu ile karakterize genetik bir hastalıktır. Daha nadir olarak ödem, anemi, hipoproteinemi ve akrodermatit enteropatika bebeklerde KF'nin ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Ciddi anemi KF'li hastalarda çok daha nadir olarak bildirilmiştir ve aneminin gelişme mekanizması ile ilgili çok az şey bilinmektedir.¹

Bu çalışmada, üç aylıkken derin anemi ile getirilen, izleminde büyüme-gelişme geriliği nedeni ile araştırılıp KF tanısı alan olgunun sunulması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Yurt dışından gelen 6 aylık kız olgu, kilo almama şikâyeti ile pediatri polikliniğine getirildi. Öyküsünden, 3700 g zamanında doğduğu, üç aylıkken solukluk ve halsizlik şikâyeti ile dış merkeze götürüldüğü, orada yapılan değerlendirmede vücut ağırlığının 4.000 g olduğu, soluk ve ödemli görüldüğü öğrenildi. Dış merkezde yapılan tetkiklerinde hemoglobin (Hb): 5,5 g/dL, ortalama alyuvar hacmi (MCV): 87,8 fL, MCHC: 31,2 g/dl, RDW: %19,3, beyaz küre: 13.400/mm³, plt: 471.000/mm³, periferik yaymasında eritrositlerin normokromik, anizopokilositoz, polikromazi görüldüğü belirtildi. Anemiye yönelik yapılan laboratuvar çalışmalarında, hemoglobin elektroforezi normal, G6PD: 17,3 U/g, Hb: (6,9-20,5), piruvat kinaz: 203 mU/eritrosit (111-406), transferrin: 0,34 g/l, demir: 50 µg/dL (36-184), serum demir bağlama kapasitesi (SDBK): 43,1 µg/dL (260-590), demir satürasyonu: %115,8, folat: 69 ng/mL (3-24), laktat dehidrogenaz (LDH): 675 U/L (140-304), homosistein: 7,6 µmol/L (0-15), B₁₂: 494 pg/mL (200-1210). Retikülosit sayısı %3, direkt coombs testi negatif bulunan olgunun, anemisinin nedeni infantın geçici eritroblastopenisi olarak değerlendirildi. Dış merkezde bakılan diğer laboratuvar analizlerinde alanin aminotransferaz (ALT): 28 U/L, aspartat aminotransferaz (AST): 86 U/L, total bilirubin: 0,2 mg/dL, albümin: 1,5 g/dL, INR: 1,5, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT): 36 sn, protrombin zamanı (PT): 25 sn, vitamin E: <1 mg/L (1-5), vitamin A: 0,06 mg/l (0,15-0,40), vitamin D: 22 ng/mL olarak saptanmıştır. Büyüme-gelişme geriliğine yönelik yapılan metabolik tetkikleri normal olarak rapor edilmiştir. Anemi ve hipoalbuminemi olan olguya, dış merkezde inek sütü protein allerjisi tanısı konulmuş ve anne sütü kesilip aminoasit bazlı mama ve vitamin desteği başlanmıştır. Üç aylık tedaviye rağmen kilo alımı olmadığını belirten aile, bebek 6 aylıkken Ağustos 2017 tarihinde hâlsizlik, büyüme geriliği nedeni ile tarafımıza başvurdu. Öyküsünden inek sütü protein allerjisi nedeni ile hidrolize mama kullanıldığı, günde iki-üç kez sulu dışkılaması olduğu, kusmanın ise eşlik etmediği öğrenildi. Olgunun geliş fizik incelemesinde göz küreleri çökmüş, malnutre gö-

rünümde idi, balgamlı öksürüğü mevcuttu. VI: 37,4°C Nb: 140/dk, vücut ağırlığı: 4.840 g, boy: 63 cm, baş çevresi: 42 cm idi. Akciğer sol orta ve altta ralleri mevcuttu, diğer sistem muayeneleri normal saptandı. Laboratuvar incelemede; Hb: 11 g/dL, MCV: 83,8 fL, MCHC: 32,5 g/dL, RDW: %13,3, beyaz küre: 9.600/mm³, plt: 688.000/mm³, ferritin: 130 ng/mL, vitamin B₁₂: 871 pg/mL, Na: 121 mmol/L, K: 2,89 mmol/L, Cl: 73 mmol/L, albümin: 4,4 g/dL, C-reaktif protein (CRP): 3,1 mg/L (<2,8), kan gazında ph: 7,48, HCO₃: 26 mmol/L idi. Akciğer grafisinde sol retrokardiyak atelektazi ve infiltrasyonu mevcuttu. Olguya sıvı destek tedavisi verildi. Akciğer enfeksiyonuna yönelik sulbaktam ampisilin tedavisi başlandı. Hipokalemik, hipokloremik metabolik alkalozu, akciğer bulguları ile birlikte büyüme-gelişme geriliği olan olguda KF düşünülerek ter testi yapıldı. Ter testi sonucu 110 mEq/L geldi. Pankreatik yetmezlik açısından bakılan vitamin A, E, D düzeyleri normal seviyede, gaita steatokrit üç pozitif, gaita fekal elastaz düzeyi <50 (ağır pankreatik yetmezlik düzeyinde) sonuçlandı. KF tanısı alan olguya; vitamin, tuz desteği, pankreatik enzim replasman tedavisi ve inhale dornaz-α başlandı.

TARTIŞMA

KF'de gelişen aneminin nedeni tam bilinmemekle birlikte; inflamasyona, vitamin E eksikliğine bağlı gelişen hemolize ve demir eksikliğine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Çalışmalarda, yağda eriyen vitamin eksikliğinin hayatın ilk aylarında ortaya çıktığı bazı hastalarda, özellikle vitamin E eksikliğinin belirgin olduğu gösterilmiştir. Vitamin E eksikliği eritrosit frajilitesine neden olmakta ve hemoliz görülmektedir.² Vitamin E eksikliği KF'lerin %38 ile 59'unda görülmektedir, ancak ilginç olarak bunların ancak %4'ünde ciddi anemi geliştiği görülmüştür. Bu durum ciddi anemi gelişiminde modifiye edici faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir.³ Sunulan olgunun ilk dış merkeze yaptıkları başvurusunda, periferik yaymasında hemoliz bulguları ile birlikte hafif retikülositozu olduğu belirtilmiş ve anemi sırasında bakılan vitamin E düzeyinde belirgin düşüklük görülmüştür. Bize başvurusunda ise anemisi

yoktu ve vitamin E düzeyi normal idi. Bunun nedeni, dış merkezde başlanan vitamin kompleksi olabilmektedir. KF'de görülen aneminin diğer bir nedenin de protein enerji malnütrisyona bağlı etkin olmayan eritropoiez olduğu düşünülmektedir.⁴ Şişmanlar ve ark.nın, 231 KF hastalarında yaptıkları çalışmada, 17 hastanın respiratuar semptomlar ortaya çıkmadan ciddi anemi ile başvurduğu saptanmıştır.⁵ Ciddi anemi ile başvuran hasta grubu ile diğerlerini karşılaştırıldıklarında, albumin düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunur iken; beslenme durumları, pankreatik yetmezlik, vitamin A ve E düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada, ciddi anemi ile prezante olan grupta respiratuar semptomların ortalama 6,3 aylıkken ortaya çıktığı belirtilmiştir.⁵ Sunulan olguda anemi üç aylıkken ortaya çıkar iken, respiratuar semptomlar 6 aylık olduğunda başlamış idi. Başka bir çalışmada, ağır anemi ve ödemle prezantasyonun KF'lilerin %5'inde görüldüğü bildirilmiştir. Bu klinikle başvuran KF'li hastalara yanlılıkla inek sütü protein allerjisi tanısı konulduğu literatürde bildirilmiştir.⁶ Ayrıca, ödemle başvuran hastalarda ter testi yalancı negatif sonuç verebilmekte, ancak semptomlar geriledikten sonra test tekrarlandığında pozitif sonuç elde edilmektedir.⁷ Özellikle bu hastalarda respiratuar bulguların geç ortaya çıkması tanının konulmasını geciktirmektedir.

Yine olgunun bize getirildiğinde, psödo Bartter kliniğinin olması KF'li destekler nitelikte idi. Ancak, olgunun ilk kez üç aylıkken dış merkezde yapılan değerlendirmesinde, hipokalemik hipokloremik metabolik alkaloz ile ilgili laboratuvar veriye rastlanılmamıştır. Olgunun doğum tarihinin kış aylarına rastlaması nedeni ile psödo Bartter kliniği gelişmemiş olabilmektedir. Ancak olgunun merkezi-mize başvurusu Ağustos 2017 tarihinde idi ve ter-

lemeye bağlı tuz kaybının en yoğun olduğu dönem olması nedeni ile psödo Bartter tablosu ortaya çıkmış olabilmektedir. Dahabreh ve ark.nın, 110 KF hastasında yaptıkları retrospektif çalışmada, hastaların %18'inde bir veya daha fazla psödo Bartter atağı görülmüştür ve atakların hepsinin yaz aylarında ve infantil dönemde ortaya çıktığı belirtilmiştir.⁸

KF'de anemi etiyopatogenezine yönelik daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ciddi anemi KF'nin ilk klinik bulgusu olabileceği için, özellikle Türkiye gibi tarama programı uygulanan ancak göç aldığı için tarama yapılamamış bebeklerin olduğu ülkelerde ciddi anemi ayırıcı tanısında KF'nin de mutlaka akılda tutulması gerekmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Melahat Melek Oğuz, Fatma Zehra Öztekin Çelebi; **Tasarım:** Meltem Akçaboy, Emine Polat; **Denetleme/ Danışmanlık:** Esmâ Altınel Açoğlu, Saliha Şenel; **Makalenin Yazımı:** Melahat Melek Oğuz, Fatma Zehra Öztekin Çelebi; Emine Polat, **Eleştirel İnceleme:** Hüsnüye Yücel, Meltem Akçaboy, Saliha Şenel.

KAYNAKLAR

1. Dolan TF Jr. Hemolytic anemia and edema as the initial signs in infants with cystic fibrosis. Consider this diagnosis even in absence of pulmonary symptoms. *Clin Pediatr (Phila)* 1976;15(7):597-600.
2. von Drygalski A, Biller J. Anemia in cystic fibrosis: incidence, mechanisms, and association with pulmonary function and vitamin deficiency. *Nutr Clin Pract* 2008;23(5): 557-63.
3. Wilfond BS, Farrell PM, Laxova A, Mischler E. Severe hemolytic anemia associated with vitamin E deficiency in infants with cystic fibrosis. Implications for neonatal screening. *Clin Pediatr (Phila)* 1994;33(1): 2-7.
4. Borelli P, Blatt S, Pereira J, de Maurino BB, Tsujita M, de Souza AC, et al. Reduction of erythroid progenitors in protein-energy malnutrition. *Br J Nutr* 2007;97(2):307-14.
5. Sismanlar T, Aslan AT, Köse M, Pekcan S, Ezgü FS, Budakoğlu İ, et al. Early severe anemia as the first sign of cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 2016;175(9):1157-63.
6. Lee PA, Roloff DW, Howatt WF. Hypoproteinemia and anemia in infants with cystic fibrosis. A presenting symptom complex often misdiagnosed. *JAMA* 1974;228(5): 585-8.
7. Skopnik H, Heimann G. [Manifestation of intolerance to cow's milk protein intolerance in an infant with cystic-fibrosis (cf) presenting with hypoproteinemia, edema and anemia]. *Klin Padiatr* 1987;199(6):453-6.
8. Dahabreh MM, Najada AS. Pseudo-bartter syndrome, pattern and correlation with other cystic fibrosis features. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013;24(2):292-6.