

# Sekonder Hemokromatoz ve Miliyer Tüberkülozlu Bir Hemodiyaliz Hastası

## *A Hemodialysis Patient With Secondary Hemochromatosis and Miliary Tuberculosis*

Ayhan Dođukan<sup>1</sup>, Göksel Özalp<sup>1</sup>, İbrahim Özercan<sup>2</sup>, Bilge Aygen<sup>1</sup>, Ali İhsan Günal<sup>1</sup>, İbrahim Halil Bahçeciođlu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, Elazığ

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji AD, Elazığ

<sup>3</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji BD, Elazığ

### ÖZET

Hemodiyaliz hastalarında demir eksikliğinin tedavisinde intravenöz demir gerekli olmasına rağmen, demir tedavisi ve demir yüklenmesi ile infeksiyon riskinin artışı arasında ilişki olduğuna dair kanıtlar vardır. Biz bu makalede, tedavi sırasında sekonder hemokromatoz ve arkasından miliyer tüberküloz gelişen bir hemodiyaliz hastasını sunuyoruz.

**Anahtar sözcükler:** hemokromatoz, tüberküloz, hemodiyaliz

### ABSTRACT

While treatment with intravenous iron is essential for iron deficiency in hemodialysis patients, there is also evidence that links iron and iron overload with an increased risk of infection. In this article, we present a hemodialysis patient who develops secondary hemochromatosis and subsequent miliary tuberculosis.

**Keywords:** hemochromatosis, tuberculosis, hemodialysis

2005;14 (2) 90-92

Hemodiyaliz hastalarında kan kaybı ve gastrointestinal demir emiliminin bozulması nedenleriyle demir eksikliğine sık rastlanmaktadır. Bu hastalarda intravenöz (i.v.) demir tedavisi esansiyel olmakla birlikte, i.v. demir tedavisi ve demir yüklenmesinin infeksiyon riskini artırdığına dair kanıtlar da vardır (1-4).

Bu makalede, sekonder hemokromatoz ve sonrasında miliyer tüberküloz gelişen bir hemodiyaliz hastasını sunuyoruz.

### Olgu

Kırk sekiz yaşında, dört yıldır diyabetik nefropati nedeniyle başka bir merkezde haftada 3 gün 4 saat hemodiyaliz uygulanan erkek hasta, 10 gündür süren öksürük, balgam, ateş, boğaz ağrısı yakınmaları nedeniyle

le nefroloji kliniğimize yatırıldı. FM: A: 38°C, KB: 140/80 mmHg, N: 96/dak, cilt renginde koyulaşma, konjunktivalarda solukluk, skleralarda ikter, mitral odakta 2/6 sistolik üfürüm, hepatomegali (17 cm) ve splenomegali (14 cm) saptandı. Hastaya anemi sebebiyle çok sayıda kan transfüzyonu (5 ay içinde 8 ünite) ve i.v. demir tedavisi yapıldığı, aylık karaciğer fonksiyon testleri ve transferrin satürasyonu takiplerinde enzim seviyelerinin ve transferrin satürasyonunun giderek arttığı; HbsAg pozitifliği sebebiyle 6 aylık aralarla karaciğer USG yapıldığı, parankim ve konturlarda düzensizlik saptanmadığı öğrenildi. Laboratuvar bulguları: Htc: %29.5, sedimentasyon hızı: 105 mm/saat, glukoz: 115 mg/dL, AST: 46 IU/L, ALT: 52 IU/L, GGT: 26 IU/L, ALP: 415 IU/L, LDH: 497, total protein: 7.3 g/dL, albümin: 2.8 g/dL, üre: 132 mg/dL, kreatinin: 6.8 mg/dL, sodyum: 136 mEq/L, potasyum: 3.7 mEq/L, kalsiyum: 7.5, Fosfor: 4.0, CRP: 14 mg/L (N:2-7), transferrin satürasyonu: %76, ferritin: >2500 µg/L (erkekler için normal değer 25-340), PTH: 110 pg/mL, HbsAg (+) idi. P-A akciğer grafisi: bilateral orta zonlarda ve sağ

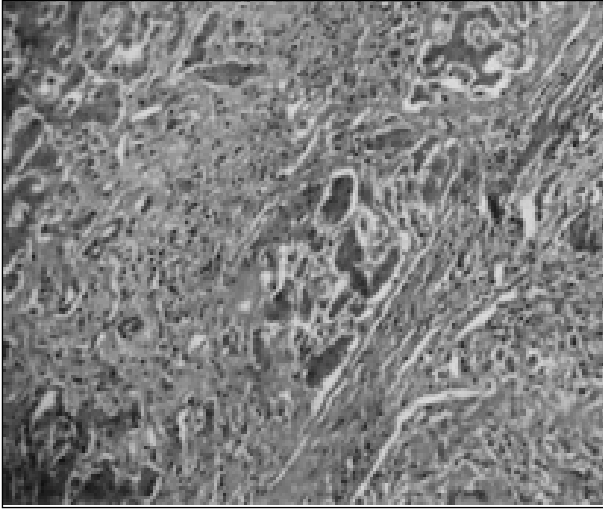
Yaz ma adresi: Doç. Dr. Ayhan Dođukan

Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi, Nefroloji BD, 23200 Elazığ

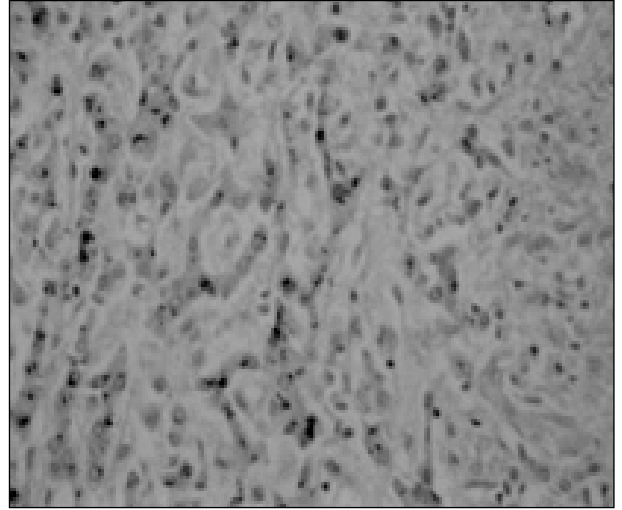
Tel: 0 (424) 233 35 55

Faks: 0 (424) 238 76 88

E-posta: adogukan@firat.edu.tr



**Resim 1.** Karaciğerde granülom yapılarının histolojik görünümü (Hematoxilen-Eosin x 200).



**Resim 2.** Karaciğerde histolojik incelemede demir birikiminin görünümü (Prusya mavisi x 200).

apekte nonhomojen dansite artışı. Ekokardiyografi: Perikard ön yüz, arka yüz ve sağ atriya komşu minimal mayi. Kültürlerde üreme olmadı. Ancak hasta, yatışının 3. günü eksitus oldu. Postmortem karaciğer biyopsisinin histopatolojik incelemesinde, çok sayıda granülom yapısı izlendi. Granülom yapılarında kazeifikasyon nekroz alanları ile Langhans tipi dev hücreler ve aside dirençli mikroorganizmalar dikkati çekti (Resim 1). Prusya mavisi ile karaciğerde belirgin demir birikimi görüldü (Resim 2). HBsAg için yapılan immünohistokimyasal boyamada negatif sonuç alındı.

### Tartışma

Demir ve infeksiyon ilişkisi uzun zamandan beri klinisyenlerin ilgisini çekmiştir. *In vitro* deliller demir yüklenmesinin bakteriyel çoğalmayı ve virulansı artırdığını göstermiştir. Ayrıca rat ve farelerde yapılan deneysel çalışmalarda parenteral demir verilmesi ile infeksiyon oranının arttığı gösterilmiştir. *Escherichia coli*, *Yersinia* ve Mikobakteriler gibi bazı mikroorganizmaların *in vitro* şartlarda çoğalmalarında demire ihtiyaç duydukları iyi bilinmektedir. Demir yüklenmesinin tüberkülozun ekzaserbasyonunda kofaktör olduğu, laktoferrin ile defektin düzeltilmesinin tüberküloza hassasiyeti azalttığı gösterilmiştir (3). Bir başka otopsi çalışmasında, hemodiyaliz hastalarında hemosiderozisin yüksek oranlarda olduğu, önemli hepatik hasar gözlenmemekle birlikte, infeksiyon eğiliminin arttığı rapor edilmiştir (4).

Hemodiyaliz hastalarında kan kaybı ve gastrointestinal demir emiliminin bozulması nedenleriyle

demir eksikliğine sık rastlanmakta, laboratuvar incelemeleri ile kolaylıkla tanınabilmektedir. Buna karşılık, demir yüklenmesini teşhis etmek daha zordur ve demir yüklenmesinin infeksiyon riskini artırdığına dair kanıtlar vardır. Demir fazlalığını saptamak için serum ferritinine alternatif bir biyokimyasal yöntem geliştirilememiştir. Bu parametre sadece kemik iliği veya karaciğer gibi doku demirini gösteren invazif tekniklerle doğrulanabilir.

SDBY olan hastalarda yüksek ferritin seviyeleri ile infeksiyon arasındaki ilişkiyi inceleyen üç çalışma vardır. Bir çalışmada, ferritin seviyelerinin 1001-2000 µg/L olduğu hastalarda, 10-330 µg/L olan hastalara göre infeksiyon oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (0.18'e karşı 0.58 infeksiyon/hasta tedavi yılı) (5). Diğer bir çalışmada, 500 µg/L'nin üstündeki ferritin değerlerinin infeksiyon ve bakteriyemi riskinde artış ile birlikte olduğu gösterilmiştir (6). Bununla birlikte, başka bir çalışmada 1000 µg/L'nin üzerinde infeksiyon riskinin arttığı, ancak 500'ün altı ve 500-1000 µg/L'lik değerlerde riskin aynı olduğu ileri sürülmüştür (7). Kılavuzların çoğu aneminin tedavisinde ferritinin alt sınırı konusunda hemfikir olmakla birlikte, üst sınırında fikir ayrılığı vardır. 800-1000 µg/L'lik değerler kabul edilmekle birlikte, daha düşük değerler de (500 µg/L) önerilmektedir (8,9).

Uzun süreli kontrolsüz kan ve i.v. demir verilmesi demir yüklenmesine ve hemokromatoza neden olabilir (4). Canavese ve arkadaşları, "magnetic susceptometry" yöntemiyle hepatik demir birikimi ile serum ferritin değerlerini karşılaştırmışlar ve izin ve-

rilen ferritin değerlerine sahip olan hastalarda bile ciddi demir yüklenmesi olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, hastaların %70'inde ferritin 500 µg/L'nin altında olmasına rağmen, sadece %30'unda hepatik demir içeriği normal olarak saptanmış; %32.5 hastada hafif, %37.5 hastada ciddi demir birikimi gösterilmiştir (10). Hemokromatoz tanısı için doku başına demir miktarı hesaplanmakla birlikte, transferrin saturasyonunun %70'in üstünde olması ve karaciğerde demir birikiminin gösterilmesi, klinik bulgularla birlikte yeterli olmaktadır. Hastamızda yüksek ferritin seviyelerinin tüberküloz enfeksiyonuna bağlı olabileceği de düşünülebilir. Ancak hastanın daha önceki laboratuvar değerleri incelendiğinde ferritin ve birlikte transferrin saturasyonunun giderek arttığı, sonradan enfeksiyon kliniği geliştiği görülmektedir. Ayrıca histopatolojik incelemede karaciğerde yoğun demir depolanması gösterilmiştir.

Bu olgudan literatür ışığında şu sonuçlar çıkarılabilir:

- Tüberküloz enfeksiyonu diyaliz hastalarında hâlâ önemini korumaktadır.
- Tüberküloz enfeksiyonunda demir yüklenmesinin de rolü olabileceği unutulmamalıdır.
- Kronik inflamasyonu da yansıtabildiği için suboptimal bir kriter olmakla birlikte, ferritin değerleri, transferrin saturasyonları ile birlikte değerlendirilmeli; ferritin 1000 µg/L'nin ve transferrin saturasyonunun %50'nin üzerine çıkmasına izin verilmemelidir. Ayrıca, aktif enfeksiyon varlığında i.v. demir tedavisinden kaçınılmalıdır.

## Kaynaklar

1. Brewster UC, Perazella MA. Intravenous iron and the risk of infection in end-stage renal disease patients. *Semin Dial* 2004;17:57-60.
2. Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D, Kessler M. EPIBACDI-AL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998;9: 869-876.
3. Schaible UE, Collins HL, Priem F, Kaufmann HE. Correction of the iron overload defect in β2-microglobulin knockout mice by lactoferrin abolishes their increased susceptibility to tuberculosis. *J Exp Med* 2002;196(11):1507-1513.
4. Ali M, Fayemi AO, Rigolosi R, et al. Hemosiderosis in hemodialysis patients. An autopsy study of 50 cases. *JAMA* 1980; 244:343-345.
5. Seifert A, von Herrath D, Schaffer K. Iron overload, but not treatment with desferrioxamine favours the development of septicaemia in patients on maintenance hemodialysis. *Q J Med* 1987;65:1015-1024.
6. Tielemans CL, Lenclud CM, Wens R, Collart FE, Dratwa M. Critical role of iron overload in the increased susceptibility of haemodialysis patients to bacterial infections. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:883-887.
7. Boelaert JR, Daneels RF, Schurges ML. Iron overload in haemodialysis patients increases the risk of bacteraemia: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:130-134.
8. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for anemia of Chronic Kidney Disease: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(Suppl 1):182-238.
9. Macdougall IC, Horl WH, Jacobs C, et al. European best practice guidelines 6-8: assessing and optimizing iron stores. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 4):20-32.
10. Canavese C, Bergamo D, Ciccone G, et al. Validation of serum ferritin values by magnetic susceptometry in predicting iron overload in dialysis patients. *Kidney Int* 2004;65:1091-1098.