

Beta-talasemi major komplikasyonu olarak gelişen diabetes mellitus ve hipoparatiroidi

Ruhuşen Kutlu¹, Ayşe Özlem Kılıçaslan¹, Mustafa Kulaksızoğlu²

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı¹ ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim² Dalı, Konya

Beta-talasemi major ilk defa Cooley ve Lee tarafından tanımlanmış olup, β -globin zincir sentezinde azalma ile giden, resesif karakterli bir hemoglobin bozukluğudur. Homozigot olgular düzenli kan transfüzyonu gerektiren ağır anemi ile seyredir. Şelasyon ve transfüzyon tedavisi kombinasyonu yaşam beklentisini 40-50'li yaşlara kadar dramatik olarak uzatır. Diğer yandan sık kan transfüzyonları vücutta fazla demir birikimine yol açarak hipogonadizm, diabetes mellitus, hipotiroid, hipoparatiroid ve diğer endokrin bozukluklara neden olabilir. Bu yazıda talasemi major komplikasyonu olarak diabetes mellitus ve hipoparatiroidi gelişen bir olgu sunumu takdim edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Beta-talasemi major, diabetes mellitus, hipoparatiroid

Diabetes mellitus and hypoparathyroidism developed as a complication of beta-thalassemia major

Beta-thalassemia major, first described by Cooley and Lee, is a recessively inherited hemoglobin disorder and characterized by reduced synthesis of β -globin chain. The homozygous state results in severe anemia, which needs regular blood transfusion. The combination of transfusion and chelation therapy has dramatically extended the life expectancy of thalassemic patients who can recently survive into their fourth and fifth decades of life. On the other hand, frequent blood transfusion in turn can lead to iron overload which may result in hypogonadism, diabetes mellitus, hypothyroidism, hypoparathyroidism and other endocrine abnormalities. In this paper, a case with diabetes mellitus and hypoparathyroidism developing as complications of beta-thalassemia major was presented.

Key words: Beta-thalassemia major, diabetes mellitus, hypoparathyroidism

Giriş

Beta talasemi anne ve babadan çocuklara kalıtsal olarak geçen, önlenemez bir kan hastalığıdır. Türkiye'nin de içinde olduğu Akdeniz ülkelerinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ancak taşıyıcıların saptanması, genetik danışma ve doğum öncesi tanı konabilmesiyle engellenebilir bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, dünyadaki taşıyıcılık oranı %5.1 olup ülkelere ve ülkeler içindeki farklı yerleşim birimlerine göre değişiklik göstermektedir (1-5).

Yazışma Adresi:

Ruhuşen Kutlu
Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği
Anabilim Dalı, Konya

E-posta: ruhuse@yahoo.com

Kalıtsal multisistemik bir hastalık olan beta-talasemide beta globin zincir sentezi ciddi bir şekilde azalmış ya da yoktur. Bunun sonucu olarak alfa globin zincir yapımı belirgin olarak artış göstermekte ve inefektif eritropoeze neden olmaktadır (1-3). Anemi, hepatosplenomegali ve ekstremiteler hematopoezin neden olduğu iskelet deformiteleri gelişmektedir. Talasemi majorlu hastalarda büyüme geriliği, hipotiroid, hipoparatiroid, gonadal yetersizlik ve puberte gecikmesi, diabetes mellitus, adrenal yetersizlik, osteoporoz, kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişebilmektedir (4-7).

Beta-talasemi majorlu hastaların endokrinolojik fonksiyon bozuklukları açısından risk altında olduklarına dikkati çekmek amacı ile bu yazıda talasemi major komplikasyonu olarak diabetes mellitus ve hipoparatiroidi gelişen bir olgu sunumu takdim edilmiştir.

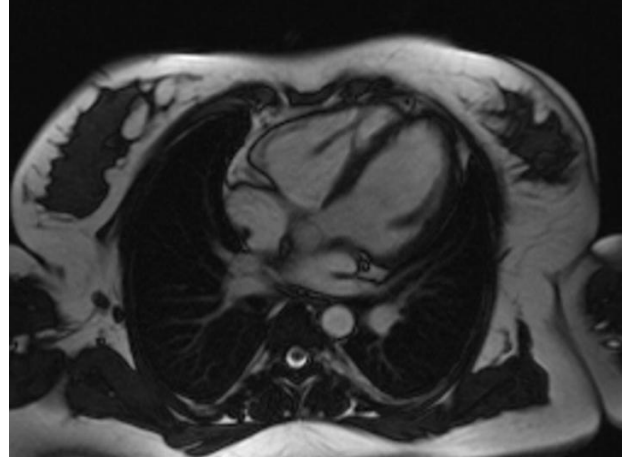
Olgu

Yirmi bir yaşında kadın hasta, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniğine kaslarda güçsüzlük, titreme ve halsizlik şikayetleri ile başvurdu. Hastanın özgeçmişini sorgulandığında, talasemi major hastası olduğu bu nedenle 7. aydan itibaren ayda 1 kez kan transfüzyonu aldığı, demir şelasyon tedavisi gördüğü ek olarak 6 yıldır tip 1 diabetes mellitus nedeniyle insülin kullandığı ve 8 yıl önce hastaya splenektomi yapıldığı öğrenildi. Fizik muayenesinde hastada mukoza ve cildin soluk olduğu, alnın geniş, zigomatik ve maksiller bölgenin belirgin olduğu gözlemlendi. Kalpte taşikardi ve dinlemekle 2/6 sistolik üfürüm vardı. Batın muayenesinde splenektomi skarı mevcuttu ve karaciğer subkostal 3 cm ele geliyordu.

Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin 9.7 gr/dL, serum glukozu 220 mg/dL, HbA_{1c} %11.5, serum kalsiyumu 6.5 mg/dL, fosforu 7.8 mg/dL, parathormon (PTH) düzeyi 6.5 pg/mL, total serum proteini 7.1 gr/dL, serum albumini 3.8 gr/dL, serum ferritin düzeyi 5419 ng/mL idi. Hastaya hipoparatiroidi tanısı koyularak takip ve tedavi için endokrinoloji servisine yatırıldı. Tedavide kalsitriol 1 mcg/gün ve kalsiyum karbonat 3 gr/gün başlandı. Takibi sırasında hipoglisemi ve hiperglisemi atakları olan hastaya diyabet eğitimi verildi, insülin dozları ayarlandı. İntensif insülin tedavisi yemek öncesi 3x12 ünite insülin lispro, gece 32 ünite detemir olarak düzenlendi. Hastanın hipofizer yetmezlik açısından istenilen kortizol seviyesi 19 µg/dL saptandı, tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda idi. Hastanın menstrüasyon hikâyesi hipermenore şeklinde idi. Hastanın 2/6 sistolik üfürümü mevcuttu ve çekilen EKO'sunda global hipokinezi saptandı, EF %35 idi. Kardiyoloji bölümünün önerisiyle çekilen kardiyak MR'ında kalpte ileri derecede demir birikimi ve kalp yetmezliği olduğu rapor edildi (Resim 1). Hastanın demir şelasyonu 40 mg/kg/gün olacak şekilde yeniden düzenlendi. Takiplerinde serum kalsiyumu normal seviyelere çıkan ve kan şekeri regülasyonu sağlanan hasta önerilerle taburcu edildi.

Tartışma

Beta talasemi major hemoglobin sentezindeki bozukluk sonucu ciddi anemiye neden olan kalıtsal bir bozukluktur. Bu hastalarda uzun dönem kan transfüzyonlarına bağlı



Resim 1: Hastanın kardiyak MR görüntüsü

gelişen sekonder hemokromatozis sonucu başta endokrin sistem olmak üzere birçok organda çeşitli derecelerde fonksiyon kayıpları meydana gelebilir (1-5). Büyüme geriliği, hipotiroid, hipoparatiroid, gonadal yetersizlik ve puberte gecikmesi, diabetes mellitus, adrenal yetmezlik, osteoporoz, kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişebilmektedir (1-7). Bizim olgumuz 7 aylık iken talasemi major tanısı almış ve o tarihten itibaren ayda 1 kez kan transfüzyonu yapılmakta idi ve uzun süredir demir şelasyon tedavisi yapılmakta idi. Sert ve arkadaşlarının Konyada 2009 yılında 51 talasemi majorlü hastada yaptıkları çalışmada bozulmuş glukoz toleransı sıklığı % 10 (51 hastanın 5'i), diabetes mellitus sıklığı ise %10 (51 hastanın 5'i) olarak tespit edilmiştir (8). Literatür tarandığında başka çalışmalarda da talasemi majorlü hastalarda %4-24 sıklıkta glukoz toleransı bozulmuş ve %0-26'sında diabetes mellitus geliştiği bildirilmiştir (6,9-12). Bizim olgumuzda son 6 yıldır tip 1 diabetes mellitus nedeniyle insülin kullanılmakta idi.

Mamtani ve arkadaşlarının kırk dört talasemi majorlü hastada yaptıkları çalışmada %61.3'ünde osteoporoz, %38.6'sında büyüme geriliği, %25'inde osteopeni, %13.6'sında hipogonad, %6.8'inde hipotiroid, %4.5'inde hipoparatiroidizm, %2.3'ünde büyüme hormonu eksikliği ve %2.3'ünde tip I diabetes mellitus saptanmıştır (13). Habeb AM ve ark. nın Suudi Arabistan'da beta talasemi major tanısıyla izledikleri 81 hastada %11.1 sıklıkta hipoparatiroidi bulunmuştur (3). Belhouel KM ve ark.'nın Dubai'de beta talasemi major tanısıyla izledikleri 382 hastada %10.5 sıklıkta hipoparatiroid tespit etmişlerdir (4). Baytan ve ark. beta talasemi major tanısıyla izledikleri 44 hastada %4.5 sıklıkta hipoparatiroidizm olduğunu bildirmişlerdir

(12). Bizim olgumuzda da serum kalsiyumu 6.5 mg/dL, parat hormonu 6.5 pg/mL değerleri ile hipoparatiroidi tanısı koyularak takip ve tedavi için endokrin servisine yatırıldı. Tedavide rocaltrol tablet ve kalsiyum laktat başlandı.

Ülkemizde akraba evliliklerinin sık olması ve bir Akdeniz ülkesi olmamız nedeniyle Türkiye toplumu olarak bu hastalığı taşıma riskimiz vardır ve nüfusumuzun yaklaşık % 2.1'i taşıyıcıdır. Bu sıklık Antalya, Antakya, Mersin gibi bölgelerde %12'lere kadar çıkabilmektedir. Beta-talasemi majorda desferoksaminle uzun süre demir şelasyon tedavisine rağmen sıklıkla bozulmuş glukoz toleransı ve aşikar diyabet gelişebilmektedir. Hipertransfüzyon yapılan beta-talasemi majorlu hastalarda pankreatik hormon değişiklikleri ve glukoz toleransının değerlendirilmesi demir yükünün ilerlemesini ve şelasyon tedavisinin etkinliğini belirlemede yararlı olabilir. Beta-talasemi majorlu hastaların endokrinolojik fonksiyon bozuklukları açısından risk altında oldukları aşikardır. Sonuç olarak, beta-talasemi majorlu hastaların takip edildiği birimlerde başta diabetes mellitus olmak üzere hipogonadizm, hipotiroid, hipoparatiroid ve diğer endokrinolojik hastalık ihtimallerinin olabileceği göz önüne alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Shamshirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, et al. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. *BMC Endocr Disord* 2003;3:4.
2. Gamberini MR, Fortini M, De Sanctis V, Gilli G, Testa MR. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in thalassaemia major: incidence, prevalence, risk factors and survival in patients followed in the Ferrara Center. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004;2 Suppl 2:285-91.
3. Habeb AM, Al-Hawsawi ZM, Morsy MM, et al. Endocrinopathies in beta-thalassemia major. Prevalence, risk factors, and age at diagnosis in Northwest Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2013;34:67-73.
4. Belhoul KM, Bakir ML, Saned MS, et al. Serum ferritin levels and endocrinopathy in medically treated patients with beta thalassemia major. *Ann Hematol* 2012;91:1107-14.
5. Gamberini MR, De Sanctis V, Gilli G. Hypogonadism, diabetes mellitus, hypothyroidism, hypoparathyroidism: incidence and prevalence related to iron overload and chelation therapy in patients with thalassaemia major followed from 1980 to 2007 in the Ferrara Centre. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008;6 Suppl 1:158-69.
6. Tounba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications in patients with Thalassaemia Major. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007;5:642-8.
7. Canatan D, Arcasoy A, Öcal G ve ark. Multipl endokrin komplikasyonları olan bir thalassaemia major olgusu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 1993;2:205-8.
8. Sert A, Albayrak CU, Çalışkan Ü, Atabek ME. Konyadaki talasemi majorlü hastalarda bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet prevalansı. *Genel Tıp Derg* 2009;19:1-8.
9. Torres FA, Bonduel M, Sciuccati G, et al. Beta thalassemia major in Argentina. *Medicina (B Aires)* 2002;62:124-34.
10. Cario H, Holl RW, Debatin KM, Kohne E. Insulin sensitivity and beta-cell secretion in thalassaemia major with secondary haemochromatosis: assessment by oral glucose tolerance test. *Eur J Pediatr* 2003;162:139-46.
11. Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:581-6.
12. Baytan B, Sağlam H, Erdöl Ş ve ark. Talasemi majorlü vakalarda endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri* 2008;6:58-65.
13. Mamtani M, Kulkarni H. Bone recovery after zoledronate therapy in thalassemia-induced osteoporosis: a meta-analysis and systematic review. *Osteoporos Int* 2010;21:183-7.