

Sekonder Demir Birikimi Bozuklukları

Dr. Volkan İNAL

İç Hastalıkları AB Dalı

Acil Dahiliye Yoğun Bakım Kliniği

GATA, Ankara

Özet

Demir birikimi bir çok hastalığın sonucu oluşabilir ve organ hasarı oluşumu ile artmış mortaliteye yol açabilir. Demir birikiminin prototipi olan Primer Hemokromatoz'un yanısıra hematolojik, hematolojik olmayan veya metabolik bozukluklar da demir birikimine neden olabilir. Demir, belirli doku ve organlarda birikim göstermekte ve buna bağlı bir takım belirtiler ile karşımıza çıkmaktadır. Retikülositoz görülmeksizin dolaşımdaki demir döngüsünün arttığı anemiler, kronik transfüzyonlar veya demir tedavisinin gerekliliği, genetik defektler, immün kompleksler, herediter etkenler ve bazı karaciğer hastalıklarında demir birikimi görülebilmektedir. Bu gibi durumların er-

ken tanınması, ayırıcı tanısının yapılması ve tedavisi, hasta morbidite ve mortalitesi için önem arz etmektedir. Burada, herediter hemokromatoz haricinde demir birikim bozukluklarına sebep olabilen çeşitli klinik durumlar gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: demir birikimi, sekonder.

Abstract

Iron overload status may manifest due to variety of conditions which in turn deteriorates multiple body organ system. Besides haemochromatosis, prototype of iron overload disorders, hematologic, nonhematologic and metabolic disorders may be the cause of iron over load status. Iron preferably

deposites in specific organ system. In such condition, early diagnosis and treatment gain vital importance.

Key words: iron deposition, secondary

Giriş

Toplam demir depoları 200-1500 mg (erkeklerdeki depo demirinin normal konsantrasyonu 13 mg/kg, kadınlarda 5 mg/kg) olup, yüksek demir konsantrasyonlarında transferrin reseptör üretimi downregülasyona uğrayarak azalmaktadır.¹ Bu durum demir emiliminin de azalmasına neden olmaktadır. Vücuda net olarak alınan demir miktarını arttıran her durum kaçınılmaz bir şekilde demir birikimini arttıracaktır. Dolayısıyla fazla demir dokularda birikmekte ve peroksidasyona yol açarak toksik etki göstermektedir.

Aşırı demir yüklenmesi durumlarında demir fazlası hemen her dokuda birikmektedir. Fakat en fazla miktarda iki hücre tipini tercih etmektedir: (i) dalak, karaciğer ve kemik iliğinde bulunan retiküloendotelial (RE) hücreler, (ii) hepatosit, endokrin hücreler ve myositlerden oluşan parankimal hücreler.¹ Bu iki hücre tipinin demir kaynağı, oranı ve siklusu farklıdır. RE hücrelerin demir asimilasyonu düşük olup, esas kaynağını yaşamayan eritrositlerden gelen hemoglobinin katabolizması oluşturmaktadır. Katabolik demirin büyük çoğunluğu birkaç saat içinde plazma transferrinine veya transferrine bağlı olmayan demir (TBOD) olarak resirküle olmaktadır.² Bunun yanında parankimal döngü oldukça yavaş olup, dinamik bir denge halindedir. Transferrin saturasyonu yüksek olduğunda doku demir alımı artmakta, transferrin saturasyonu düşük olduğunda ise dokudan demir salınımı olmaktadır.

Genel olarak, herediter hemokromatozdaki gibi intestinal demir alımının arttığı durum-

larda parankimal sideroz, multipl kan transfüzyonları gibi demir yüklenmesi durumlarında ise RE hücre siderozu ortaya çıkmaktadır.

Hemokromatoz, aşırı demir birikiminin prototipidir. Bunun yanında hematolojik, hematolojik olmayan veya metabolik bozukluklar da demir birikimine neden olmaktadır.³ (Tablo-1) Burada, herediter emakromatoz haricinde demir birikim bozukluklarına sebep olabilen çeşitli klinik durumlar gözden geçirilecektir.

Demir Birikim Anemileri

Talasemi, sideroblastik anemi ve konjenital diseritropoietik anemi gibi hastalıklar da demir birikimine neden olurlar. Bu hastalıklarda kemik iliği eritroid hiperplazisi ve artmış plazma demir döngüsü mevcuttur. Matürasyon defekti nedeniyle hiperbilirubinemi ve ürobilinojen ekskresyonu görülür. İnefektif fakat artmış eritropoiez demirin intestinal absorpsiyonunu artırır. Retiküloendotelial sistemde ve parankimal dokularda progressif bir demir birikim ortaya çıkmasına "eritropoietik hemokromatoz" adı verilir.⁴ Hastada klinik belirtilerin ortaya çıkmasından önce demir yüklenmesinden nadiren şüphelenilir.

Talasemi, inefektif eritropoiez ve demir birikimi ile karakterize en sık karşılaşılan herediter anemi tipidir. PDD'sü normale göre 10-15 kat artmıştır. Demir birikiminin söz konusu olduğu durumlarda HLA-bağımlı hemokromatoz ile birliktelik araştırılmalıdır.¹

Sideroblastik anemilerde, demirin protoporfirine bağlanmasında veya protoporfirin üretiminde bir bozukluk vardır. X-bağımlı geçiş en sık karşılaşılan tip olup, anemi 1/3 oranında görülmektedir. Demir birikiminin derecesi aneminin ağırlığı ile ilişkili değildir.

Parenteral/Enteral Tedaviye Bağlı Demir Birikimi

Anemi için bilinçsiz olarak verilecek demir desteği ve tekrarlayan kan transfüzyonları gereksinimi, demir birikimini daha da artıracaktır. Hafif ve orta anemik kişilerde demirin uzaklaştırılması aşamalı flebotomiler ile sağlanırken, ağır anemili ve transfüzyona bağımlı hastalarda deferoksamın tedavisi gerekli olmaktadır.

Her bir ünite kan 200mg demir içerdiğinden, düzenli transfüzyonlar ile demir birikimi belirgin olarak artmaktadır. 20 ünite kan tranfüzyonundan sonra deferoksamın tedavisine başlanması ile kontrol sağlanması mümkün olmaktadır.⁵

Makrofajların depolayabilme kapasitelerinin üzerinde bir demir yüklenmesi, parankimal kaçışa, bu durum da doku hasarı ve karaciğer fibrozuna neden olur. Transfüzyona bağımlı hastalarda demir birikiminin tek tedavisi deferoksamindir.⁶

Her ne kadar diyet demirinin fazlası intestinal mukoza tarafından geri çevrilse de, yıllarca süren kronik demir tedavisi hemokromatoz ve hatta karaciğer sirozu tablosu ile karışımıza çıkabilmektedir. Hemokromatoz allellerinin varlığı demir birikimini daha da artırmaktadır. Demir kaybı olmaksızın kronik parenteral demir uygulanması mutlaka birikim ile sonuçlanır. Bu tür durumlarda birikmiş olan demirin mobilize edilmesi çok daha zordur.

Hereditör Atransferrinemi/Hipotransferrinemi

Serum ferritini ve demirinin belirgin olarak azalmasıyla karakterize, oldukça nadir görülen bir sendromdur. Kemik iliğine giden ve kırmızı kan hücrelerine bağlanan demir miktarının azalması demirin absorpsiyonunu artırmaktadır.⁷

Transferrin-İmmün Kompleks Hastalığı

Atransferrinemide olduğu gibi hastada pigment sirozu, bronz deri, diabetes mellitus mevcuttur. Bunun yanında anemi ve kemik iliği sideroblastları ve makrofajlarında hemosiderin olmayıp, immünosupresif tedavi ile parsiyel remisyon elde edilebilmiştir.⁷

Hereditör Serüloplazmin Eksikliği

Serüloplazmin geni mutasyonu nedeniyle süloplazmin eksikliği ve dokularda demir birikimi gösteren vakalar mevcuttur.⁸ Orta yaş üzerinde hemokromatoz ortaya çıkmaktadır. Çoğu vakada hafif hipokromik mikrositer anemi eşlik etmektedir. Çok düşük bakır seviyeleri ve serüloplazmin yokluğunun yanında biyokimyasal analizler; düşük serum demiri, normal transferrin ve artmış ferritin konsantrasyonları göstermektedir. Dokularda demir birikiminin patogenezinde; serüloplazminin ferrokسيدaz fonksiyonunu gerektiren demir oksidasyonu ve doku depolarından ayrılması bozukluğu yatmaktadır.

Porfiria Kütanea Tarda

Üroporfirinojen dekarboksilaz defektinin sorumlu olduğu bu bozukluk, üroporfirin birikimine ve büllöz dermatoza sebep olmaktadır.³ Semptomlar orta ve daha geç yaş evrelerinde ve genellikle demir fazlalığı, alkol, östrojen tedavisi ve viral hepatit gibi hepatik hasar yaratan, presipitan bir faktör ile ortaya çıkmaktadır. Bunlar arasında demir birikimi majör rolü oynamaktadır. Üroporfirinürlü hastaların neredeyse tümünde orta dereceli (normalin 1.5-4 kat fazlası) hepatoselüler demir birikimi mevcuttur. Hastalığın seyri üzerine demirin olumsuz etkileri, uzun takipli bir çalışmada, demirin uzaklaştırılması ile hastalıkta

iyileşme elde edilmesi, tekrar demir verilmesiyle de belirtilerin tekrar ortaya çıkması ile dökümanite edilmiştir.

Karaciğer Hastalığı

Çeşitli karaciğer hastalıkları demir birikimine neden olabilmektedir. Karaciğer hastalıklarının yaklaşık yarısında serum transferrin satürasyonu ve ferritin düzeyi yüksek bulunmaktadır.⁹ Küçük bir yüzdesinde (%10) hepatik demir içeriğinde hafif bir artış mevcuttur. Serum demir testlerinin anormal bulunduğu hallerde ise; herediter hemokromatozdan ayırıcı tanının yapılabilmesi için karaciğer dokusunun histolojik ve kimyasal analizi gereklidir.

Alkolik karaciğer hastalığı sadece hafif sideroz ile sonuçlanmaktadır. Hepatik demir içeriği genellikle hafifçe artmış olup, hasar görmüş hepatositlerden salındığı düşünülürken demir, tipik olarak makrofajlar ve Kupfer hücrelerinde bulunmaktadır.¹

Çeşitli faktörler demir alımını artırmaktadır. Alkol, gastrik asit sekresyonunu stimüle ederek demirin ferrik formunu artırmakta, fakat bu durum genellikle eşlik eden gastritin azalmış asit sekresyonu ile dengelenmektedir. Bunun yanında sirozda ise, demirin hem intestinal absorpsiyonu hem de hepatik alımı artmaktadır. Alkolik karaciğer hastalığında sık karşılaşılan çeşitli anemik durumlarda demir absorpsiyonu artmakta olup; vitamin-C gibi nütrisyonel defisitlerde ve gastrointestinal kanamalarda demir emilimi azalmaktadır. Yine de, serum transferrin satürasyonu ve ferritin seviyeleri normal sınırlarda olup, genetik bir bozukluğun ekarte edilebilmesi için, karaciğer biyopsisi gerekli olabilmektedir.⁵

Non-alkolik steatohepatitte de serum ferritin konsantrasyonları ve transferrin satürasyonu yüksek bulunmaktadır. Kırmızı et tüketiminin yüksek olması eşlik eden bir

faktör olup, karaciğer demir konsantrasyonu orta derecede artabilmektedir. Birikmiş olan demirin uzaklaştırılmasının fayda sağlayıp sağlamayacağı açıklık kazanmamıştır.⁷

Hepatit-C hastalarında transferrin satürasyonu ve ferritin seviyesi sıklıkla artmış olup, hepatik demir konsantrasyonu genellikle normal sınırlardadır. Hepatit-C için flebotomi tedavisinin faydası hakkında çok merkezli çalışmalar halen sürdürülmektedir.⁷

Porta-kaval şant işleminden sonra gelişmiş, herediter hemokromatozdan klinik ve patolojik olarak ayrılamayan hemokromatoz vakaları bildirilmiştir.

İdiopatik Pulmoner Hemosideroz

Genç yaşlarda görülen, demir eksikliği anemisine rağmen, akciğerlerde belirgin hemosideroz ile karakterize bir durumdur. Genetik temelleri bilinmemekle birlikte, otoimmün bir hastalık veya bir alveolar epitel veya elastik fibröz defekt olduğu düşünülmektedir. Alveollere tekrarlayan kanamalar, ekstravaze olan eritrositlerin fagositozu ve bunların katabolizması sonucunda pulmoner makrofajlarda demir retansiyonu oluşmaktadır.⁹

Renal Hemosideroz

Kronik intravasküler hemolizde yüksek miktarlarda hemoglobin dimerleri glomerülden süzülür. Bunlar proksimal tübülde büyük oranda reabsorpsiyona uğramakta ve hemosiderin depozitleri oluşmaktadır. Bu durum ile en sık olarak paroksizmal nokturnal hemoglobinüri ve kalp kapak protezine bağlı travmatik hemoliz vakalarında karşılaşılmaktadır. Genellikle renal tübüller ile sınırlı kalan sideroza rağmen, renal fonksiyonlar nadiren bozulmaktadır. Kalp kapak protezine bağlı ağır renal

sideroz, tübüler atrofi ve intersitisyel fibroz ile sonuçlanabilmektedir.⁹

Neonatal Hemokromatoz

İntrauterin parenkimal organlarda ağır demir birikimi, gelişme geriliği, hepatoselüler nekroz ve fibrozis ve doğumdan kısa bir süre sonra ölümcül olması ile karakterizedir. Hastalar nadir olarak hayatta kalabilmekte ve karaciğer transplantasyonundan sayılı vaka fayda görmektedir. Epitelyal ve mezenkimal elementlerin demir yüklenmesi, bunun yanında makrofajların korunması açısından, herediter hemokromatoza benzetilmektedir.⁷

Şelasyon Tedavisi

Şelasyon tedavisinin yokluğunda kalp, karaciğer ve endokrin organlardaki demir birikimi progresif bir disfonksiyona yol açar. Aşırı demir birikimi kardiyak hipertrofi ve dilatasyona, myokardiyal dejenerasyon ve nadirleşen de fibroza yol açar. Şelasyon tedavisi almamış hastalarda bu etkiler yaklaşık on yıl içinde ortaya çıkmaktadır.⁵ Mortalitenin ana sebebi ise genellikle kardiak toksite olsa da, demire bağlı karaciğer hastalığı bunun arkasından gelmektedir. Kollajen oluşumu ve portal fibroz genellikle iki yıl içinde gelişmekte olup, siroz ile sonuçlanabilmektedir. Anterior pitüiterde, tiroid, paratiroid, adrenal ve pankreatik birikim sonucu endokrin ve ekzokrin bozukluklar ortaya çıkmaktadır.⁵

Şelasyon tedavisinde esas amaç doku demir konsantrasyonlarını toksik düzeylerin altına indirmek ve orada tutabilmektir. Yaşam süresinin esas belirleyeni vücuttaki demir birikiminin miktarıdır. Her ne kadar ferritin bunu saptamada kullanılabilse de, askorbat eksikliği, akut enfeksiyon, ateş, kronik inflamasyon, akut ve kronik karaciğer hasarı ve hemoliz gibi durumlardan et-

kileniyor olması güvenilirliğini azaltmaktadır. Doku demirinin güvenli konsantrasyonları her bir doku için farklı olmaktadır.³ Hepatik demir konsantrasyonu ölçümü vücut demir durumunu gösteren en spesifik ve sensitif metottur. Hepositler demir birikiminin esas hücreleri olduğundan, karaciğer demiri vücut demirini oldukça yakın oranda yansıtmaktadır. Bu yüzden şelasyon tedavisinin ana hedefi karaciğerdir.

Şelasyon tedavisinin ikinci amacı da demir detoksifikasyonun sağlanmasıdır. Ferrik form altı adet bağlantı noktası içerir. Stabilitenin ve detoksifikasyonun sağlanması için DFO gibi bu altı noktayı da bağlayacak şelatörler en güvenilirdir. Şelatörlerin istenilen bir özelliği de, demiri güvenli ve spesifik bir biçimde bağlarken, metabolik havuz için gerekli diğer metalleri (çinko gibi) uzaklaştırmamasıdır. Şelatörler bölünmekte olan hücreler için toksik etkiler gösterebildiğinden, önemli enzim inhibisyonu ve sitotoksik etkileri en az seviyede olmalıdır.⁵

Deferoksamin (DFO)

Hezadentat olan bu molekül demir için yüksek stabilite sağlamaktadır. Moleküler ağırlığı intestinal absorpsiyon için çok büyük olduğundan oral uygulaması mümkün değildir. Subkütan veya intravenöz uygulamalar tercih edilmektedir. Devamlı uygulamaların daha avantaj sağladığına dair kanıtlar mevcuttur. DFO ile erken kardiyak ölümlerde azalma, hepatik fibroz ve siroza gidişin engellenmesi, hormonal ve gelişme geriliğinde iyileşme sağlanabildiği gösterilmiştir.⁷

Gastrointestinal sistemden emilimi oldukça zayıf olduğundan parenteral olarak kullanılmaktadır. Demire dönüşümsüz olarak bağlanarak ferrioksamin oluşturur, idrar ve safra ile atılır. 1960'lardan bu yana özellikle talasemilerde olmak üzere kullanılmakta

Tablo-1 Demir birikimi ile birlikte olan bozukluklar

Bozukluk	Mekanizma
Hereditör hemokromatoz	Artmış intestinal demir absorpsiyonu resesif kalıtımı
Demir yüklenmesi anemileri Talasemiler, Sideroblastik anemiler, Konjenital diseritropoietik anemiler	İnefektif eritropoez, +/- Eritrosit transfüzyonu
Aşırı demir alımı	
Eritrosit transfüzyonları	Hemoglobin demiri infüzyonu
Demir elementi	Uzamış oral demir tedavisi kullanımı
Demir dekstran	Uzamış parenteral demir tedavisi kullanımı
Afrika tipi yüklenme	Genetik faktöre ek olarak diyet ile aşırı demir alımı
Transport ve metabolizması defektleri	
Hereditör atranferrinemi	Demirin non-eritroid dokulara kayması, artmış absorpsiyon
Hereditör serüloplazmin eksikliği	Demir oksidasyonu bozukluğu, ? artmış absorpsiyon
Porfiria kütanea tarda	Hereditör hemokromatoz allellerinin birlikte kalıtımı
Hereditör hemolitik anemiler (bazı)	Hereditör hemokromatoz allellerinin birlikte kalıtımı
Karaciğer hastalıkları	Diyette alınan demirin artmış barsak absorpsiyonu
Non +/- alkolik karaciğer hastalığı, Viral hepatit, Porta-kaval şantlar	
Fokal hemosideroz	
İdiopatik pulmoner hemosideroz	Alveolar eritrositlerin ekstrasvazasyonu
Renal hemosideroz	Kronik intravasküler hemoliz
Neonatal hemokromatoz	Bilinmiyor
Hayvanlarda aşırı demir yüklenmesi	
Deneyisel aşırı demir yüklenmesi	Aşırı elementer demir ile infüzyon/besleme
Deneyisel bakır eksikliği	Serüloplazmin eksikliği (demir oksidasyonu bozukluğu)
Mürin atranferrinemisi	mRNA işleyişini bozan transferrin geni defekti
Mürin $\beta 2$ mikroglobülin eksikliği	Artmış intestinal demir absorpsiyonu

olup, hakkındaki klinik deneyim oldukça fazladır. Sürekli infüzyonu gerekli olup, efektif demir atılımı için; subkütan veya intravenöz olarak haftada 5 gün 12-24 saatlik infüzyonlara gerek vardır. Bu tedavide amaç serum ferritinini 500 $\mu\text{g/L}$ civarında tutmaktır.⁴

Demir hücre içinde labil demir havuzu, plazmada ise transferrine bağlı olmayan halde mevcuttur. Şelasyon sonrası fekal demir atılımının ana kaynağı hepatositteki labil intra-

selüler demirdir. İdrar demir atılımının ana kaynağını ise makrofajlardan salınan transit demir oluşturmaktadır.⁵

Bulanık görme, santral görüş kaybı, gece körlüğü, optik nöropati DFO'nun retinal yan etkileri olup, diyabetik hastalarda insidansı yükselmektedir. Yüksek frekanslı sensorinöral kayıp erken tespit edildiğinde geri dönüşümlü olan diğer bir yan etkidir. Her ne kadar pitüiter demir birikimi hipogonadotrofik hipogonadizm yolu ile gelişme ge-

riliğine yol açıyor olsa da, aşırı şelasyon da aynı etkiye yol açmaktadır.⁵ Rickets benzeri kemik anomalileri ve vertebral gelişme gerilikleri de şelasyon tedavisi görenlerde rastlanan yan etkilerdir. Lokalize deri reaksiyonları, Yersinia ve Klebsiella enfeksiyonlarında artış eğilimi, yüksek ateş, kas ve kemik ağrıları gibi sistemik etkiler ile nadir de olsa anafilaktik reaksiyonlar da bildirilen yan etkiler arasındadır.

Deferipron

Bidentat yapısında olduğundan bir demirin bağlanması için üç deferipron molekülü gereklidir. Demir kompleksi DFO'ye göre daha az stabildir. Bunun yanında moleküler ağırlığının DFO'in üçte biri kadar olması, lipofilik ve nötral yapısı ile barsaktan hızlıca emilebilir. Nötropeni ve agranülozitoz bildirilen en ciddi yan etkileridir. Özellikle dizleri tutan ağırlı eklem şişlikleri de bildirilmiştir. Bulantı, çinko eksikliği, karaciğer enzim değışiklikleri, antinükleer antikor artışı ve SLE, odyometrik bozukluklar ve karaciğer fibrozu bildirilen diğer istenmeyen etkiler arasında sayılabilir.⁵

Diğer Şelatörler

Hezkodentat yapıda bir şelatör olan "HBED" yeni bir alternatiftir. Düşük toksisiteli bu ajan, demire karşı yüksek afinite ve selektivite göstermektedir. Uygulanan sub-

kütan dozlarında DFO'ye göre üç kat daha fazla ekskrasyon sağlamıştır. Diğer bir potansiyel şelatör ise askorbik asittir. Bu ajan demir mobilizasyonunu sağlasa da, kolaylıkla demir toksisitesine de yol açabilmektedir.

Kaynaklar

1. Porter JB: Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 115:239-52, 2001
2. Kushner JP, Porter JP, Olivieri NF: Secondary iron overload. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 47-61, 2001.
3. Hershko C, Link G, Cabantchik I: Pathophysiology of iron overload. *Ann N Y Acad Sci* 30:191-201, 1998.
4. Bottomley SS: Secondary Iron overload disorders. *Semin Hematol* 35:77-86, 1998.
5. Raymond K, Pecoraro P, Weild F: Design of new chelating agents. Elsevier North Holland Inc, 1981.
6. Finch C, Huebers H: Perspectives in iron metabolism. *NEJM* 306:1520-8, 1982.
7. Halliday J, Powell L: Iron overload. *Semin Hematol* 19:42-53, 1982.
8. Pollycove M: Iron overload syndromes. *Clin Physiol Biochem* 4:61-77, 1985.
9. Bacon B: Causes of iron overload. *NEJM* 326:126-7, 1992.