

# Demir Eksikliği Anemisinin Nadir Görülen Bir Nedeni: Osler-Weber-Rendu Sendromu

## *A Rare Cause of Iron Deficiency Anemia: Osler-Weber-Rendu Syndrome*

Meryem Tahmaz<sup>1</sup>, A. Baki Kumbasar<sup>2</sup>, Tayyibe Saler<sup>3</sup>, Kadir Ergen<sup>1</sup>, Murat Akyıldız<sup>3</sup>

*Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi <sup>1</sup>3. Dahiliye Kliniği, <sup>2</sup>5. Dahiliye Kliniği, <sup>3</sup>Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul*

### ÖZET

Demir eksikliği anemisi, tüm dünyada görülen en sık anemi nedenidir. Demir eksikliği anemisinde etyoloji cins ve yaşa göre değişmektedir. Erkeklerde gastrointestinal sistemden kayıplar ilk sırada yer alırken, kadınlarda jinekolojik sebepler ve alım yetersizliği daha sıktır. Osler-Weber-Rendu sendromu, herediter hemorajik telanjiektazi (HHT) olarak da bilinen, otozomal dominant bir hastalıktır. Klasik triyadı; telanjiektaziler, epistaksis ve pozitif aile öyküsüdür. Prevalansı 100 000'de 1-2'dir. Bu hastalık, geniş bir spektrum ile karşımıza çıkar. Hastalar asemptomatik olabildiği gibi, çoklu organ tutulumu ile başvurabilir. Gastrointestinal sistemden tekrarlayan ağrısız kanamalar, hastaların %10-40'ında oluşur. En sık 40 ve 50 yaşlarda şiddetli kanamalar izlenir. Hastalar yaşamları boyunca multipl transfüzyon alabilir. Tedavi destekleyici olup, kanamanın durdurulması ve önlenmesine yöneliktir. Burada, sebebi bilinmeyen demir eksikliği olarak takip edilen, ancak yaptığımız incelemeler sonucu Osler-Weber-Rendu sendromu olduğu anlaşılan geç tanı konmuş nadir bir olguyu sunduk.

**ANAHTAR KELİMELER:** *Osler-Weber-Rendu, demir eksikliği anemisi*

### SUMMARY

Iron deficiency anemia is the most common anemia throughout the world. Iron loss occurs mostly from the gastrointestinal tract in males and from the genital tract in females. Nutritional deficiency of iron, intestinal parasitosis and pica are less frequent etiological causes. Osler-Weber-Rendu syndrome, also known as hereditary hemorrhagic telangiectasia, is an autosomal dominant disorder identified typically by the triad of telangiectasia, epistaxis and a positive family history for the disorder. The worldwide prevalence is 1-2 cases per 100 000 population. Patients may be asymptomatic or have multiple organ involvement. Recurrent painless gastrointestinal hemorrhage occurs in 10-40% of patients and generally, in the 4th and 5th decades of life, typically severe gastrointestinal bleeding occurs. Patients may receive more than 50 transfusions in a lifetime. Treatment is mainly supportive and consists of controlling and treating the bleeding. In this study, we present a case of late diagnosed Osler-Weber-Rendu syndrome.

**KEYWORDS:** *iron deficiency, Osler-Weber-Rendu*

### Yazışma Adresi:

Dr. Meryem Tahmaz  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Dahiliye Kliniği  
34096 Haseki, İstanbul  
Tel: (0212) 529 44 00  
Faks: (0212) 529 58 57  
E-posta: dr\_tahmaz\_meryem@hotmail.com

### Giriş

Demir eksikliği anemisi, tüm dünyada görülen en sık anemi nedenidir. Gelişmiş ülkelerde hastaneye başvuran hastaların %30'undan fazlasının anemik olduğu, bu oranın gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olduğu

bilinmektedir.<sup>1</sup> Demir eksikliği anemisinde etyoloji cinse ve yaşa göre değişmektedir. Erkeklerde gastrointestinal kayıplar ilk sırada yer alırken, kadınlarda jinekolojik sebepler ve alım yetersizliği daha siktir.<sup>2</sup>

Osler-Weber-Rendu sendromu; hereditör hemorajik telanjiektazi (HHT) olarak da bilinen otozomal dominant geçişli, ailesel, sistemik, fibromusküler displazidir. Multipl dermal, mukozal, viseral telanjiektaziler ve tekrarlayan kanamalarla seyredir. Aynı zamanda cilt, beyin, karaciğer, akciğer ve gastrointestinal sistemde arteriyovenöz malformasyonlar (AVM) izlenebilir. Bazı ailelerde 9. ve 12. kromozomun uzun koluna ait 2 gende bozukluk tespit edilmiştir.<sup>2</sup> Hastalar asemptomatik olabildiği gibi, çoklu organ tutulumu ile de başvurabilirler.<sup>3,4</sup>

Demir eksikliği anemisi, çok sıklıkla karşılaştığımız bir sorun olmakla birlikte hastalar daha çok gastrointestinal ve genitouriner sistemden kayıp, alım eksikliği yönün-

den araştırılmakta, çoğunlukla etyoloji tespit edilebilirken bazı olgularda neden saptanamamaktadır.

Burada, hastanemize başvurmadan önce idiyopatik demir eksikliği tanısı konan, ancak yapılan tetkikler sonucu geç tanı konmuş Osler-Weber-Rendu sendromu olduğu anlaşılan bir olgu sunulmuştur.

### OLGU SUNUMU

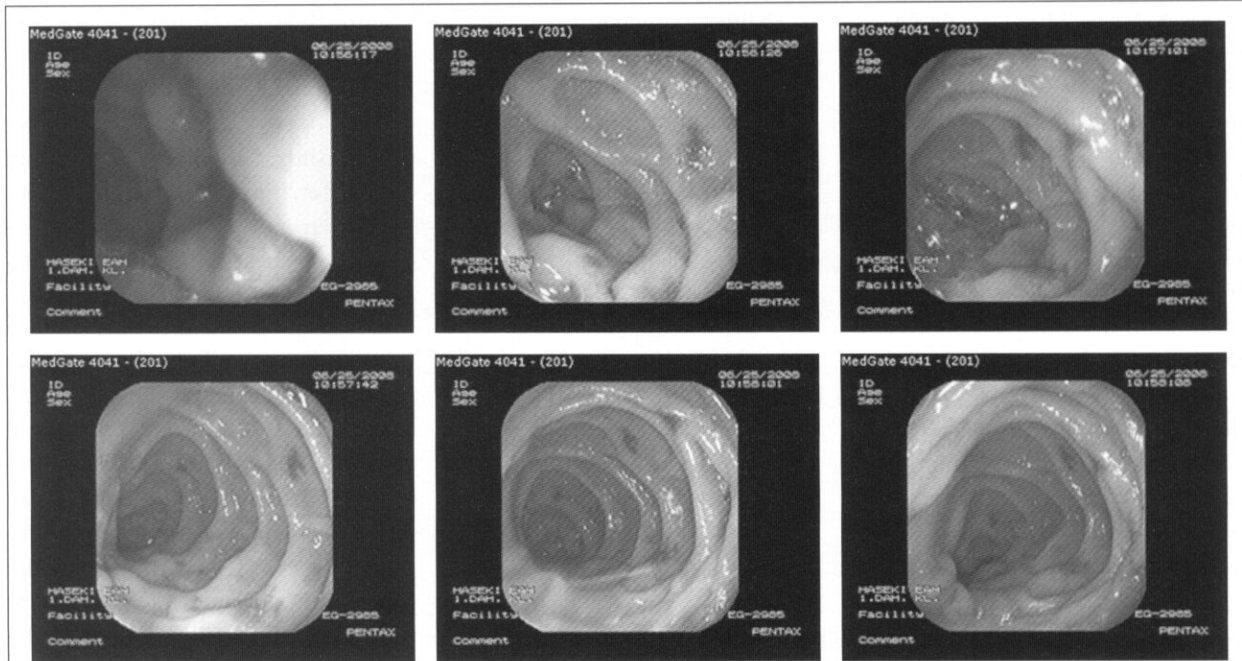
Elli bir yaşında erkek hasta halsizlik, solukluk, çarpıntı şikâyeti ile başvurdu. Yapılan tetkiklerinde Htc %18, Hb 5.2 g/dl, MCV 70 fL tespit edilen hasta, derin anemi ön tanısı ile interne edildi. Hastanın 15 yıldan beri bilinen kansızlık öyküsü mevcuttu. Zaman zaman derinleşen kansızlığı nedeniyle yılda birkaç kez transfüzyon alıyormuş. Kansızlık sebebinin araştırılması için daha önce birkaç kez değişik hastanelerde tetkik edilmiş. Hastanın ifadesine göre; en son 3 yıl önce kemik iliği ve endoskopik tetkikleri yapılmış,

ancak sebep bulunamamış. İdiyopatik demir eksikliği teşhisi ile demir preparatı verilerek takibe alınmış. Dört ay önce 3 ünite transfüzyon alan hasta, son zamanlarda halsizlik şikâyetlerinin tekrar artması üzerine hastanemize başvurdu.

Özgeçmişinde bir özellik olmayan hasta, 30 yıl günde 1 paket sigara kullanmış. Son 1 yıldır kullanmıyormuş. Aralıklı demir preparatları kullanımı mevcuttu. Soygeçmişinde, ağabeyinde nadir epistaksis öyküsü vardı.

Fizik muayenesinde; genel durum iyi, cilt soluk, anemik görünümde periferik LAP yoktu. Kan basıncı 100/70 mmHg, nabız 98/dk, solunum ve kardiyak muayene normaldi. Batın rahat, organomegali yoktu. Diğer sistem muayeneleri normaldi.

**Laboratuvar:** Fe: 6 µg/dl, TDBK: 491 µg/dl, Htc: %18, Hb: 5.2 g/dl, MCV: 70 fL, plt: 228 mm<sup>3</sup>, ferritin 7.2 ng/ml GGK (-), sedimentasyon saatlik 37 mm idi. Diğer



### Resim

Üst gastrointestinal sistem endoskopik görüntüleri. Tüm görüntülerde hemorajik odaklar dikkat çekiyor.

rastlanan santral sinir sistemi bulgularıdır.<sup>2,8</sup> Bizim hastamızda halsizlik, çarpıntı, baş dönmesi ve zaman zaman baş ağrısı mevcut idi. Hastamızda anemi öyküsü kronik idi. Bu nedenle, hasta anemiyi iyi tolere etmekteydi. Ancak, aneminin derinleşmesi ile efor kapasitesinde kısıtlanma ve günlük işlerini yaparken mevcut şikâyetlerin oluşması üzerine hastaneye başvurmıştı.

Hastamızda serum demiri düşük, demir bağlama kapasitesi yüksek, ferritin düşük, transferrin saturasyonu %15'in altında, periferik yaymasında hipokromi ve mikrositoz mevcut idi. Ayrıca, talasemi açısından daha önce yaptırılan hemoglobin elektroforezi normal idi.

Diyetteki demirin emilimi asidik PH da duodenumun proksimal kısmında ve jejunumda olur. Hefaestin, mobilferrin gibi duodenal proteinler emilimi kolaylaştırır. Demir emilimini etkileyen etmenler, diyetteki total demir miktarı ve biçimi, demirin biyoyararlanımı, barsak mukoza hücrelerinden demir emiliminin kontrolü, kemik iliği eritropoetik etkinliği ve vücut demir depolarıdır.<sup>2,9</sup> Demir eksikliği olan birey, demir emilimini et içeren bir diyetle %20'ye kadar çıkarabilir. Vegetaryenlerin, besinlerindeki fitat ve fosfatların demir emilimini %50 oranında azaltmasından dolayı ek bir dezavantajı vardır.<sup>8,9</sup> Bizim hastamızın beslenme alışkanlığı ve iştahı normal idi. Kusma, ishal, kabızlık tanımlamıyordu. Ayrıca B12, folik asit, albümin, kalsiyum, antiendomisyum gibi diğer tüm laboratuvar değerleri normaldi. Bu durum, anemi yapabilecek malabsorpsiyon ve pika tanılarından uzaklaşmamıza neden oldu.

Yapılan hematoloji konsültasyonunda paroksizmal nokturnal hematüri (PNH) seyrinde de demir eksikliği anemisi gelişebileceği söylendi. Hastanın hemolitik anemi bulguları ve tromboz öyküsünün olmaması,

gönderilen CD55 ve CD59 değerlerinin normal olması nedeniyle PNH tanısından uzaklaşıldı.

Hastanın anemisinin yıllardır devam etmesi, trombosit, lökosit, sedimentasyon değerlerinin normal olması organomegali ve lenfadenopatisinin bulunmaması, periferik yaymasında atipik hücre görülmemesi bizi hematolojik maligniteden de uzaklaştırdı.

Hastamızda melena hemoptizi, hematüri, hemoroid kanaması gibi aktif hiçbir kanama öyküsü yoktu. Erkeklerde en sık görülen demir eksikliği etyolojisinde gastrointestinal patolojiler yer almakta olduğundan hastaya kolonoskopi ve endoskopi planlandı. Hastanın kolonoskopisi normal izlendi. Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde mide ve duodenumda yaygın multipl telanjyektaziler izlendi. Alınan biyopsi materyalinde postkapiller venüllerde dilatasyon tespit edildi. Hasta herediter hemorajik telanjyektazi (HHT) olarak düşünüldü.

Osler-Weber-Rendu sendromu, HHT'nin klasik triyadı; telanjyektaziler, epistaksis ve pozitif aile öyküsüdür. Prevalansı 100 000'de 1-2'dir. Bazı bölgelerde 5000'de 1 gibi sıklık oranları bildirilmiştir.<sup>3,4</sup> Bu hastalık geniş bir spektrum ile karşımıza çıkar. Hastalar asemptomatik olabildiği gibi, çoklu organ tutulumu ile de başvurabilirler. Telanjyektaziler çoğunlukla mukoz membranları, deri, konjunktiva, retina ve gastrointestinal sistemi tutar. Arteriyovenöz malformasyonlar akciğer, beyin ve karaciğerde bulunur. Hastalık; pulmoner hemoraji, yüksek debili kalp yetersizliği (sağ-sol şant nedeni ile), iskemik inme, paradoksik emboli, gastrointestinal sistemden kanamaya yol açabilir. Gastrointestinal sistemde telanjyektaziler kolonda oluşabilir; ancak, daha yaygın olarak mide ve incebarsaklarda görülür.<sup>10</sup> Bazı olgularda, anjiyogenezis ve doku tami-

rinde rol alan transformin faktör beta için bir reseptör olan endoglin proteininin mutasyonu tespit edilmiştir. Endotel hücrelerinin dejenerasyonu, perivasküler bağ dokusunun zayıflığı, postkapiller ve kapiller venlerin dilatasyonu, telanjyektazilerin oluşumuna yol açmaktadır.

Hastaların %10'u hastalığın komplikasyonlarına bağlı olarak kaybedilir. Multipl transfüzyon alan hastalarda transfüzyon komplikasyonları gelişebilir. Hastalık her iki cinsten eşit oranda görülür. Klinik olarak sıklıkla 3. dekada ortaya çıkar. Rekürren, ağrısız gastrointestinal kanamalar 4. ve 5. dekada sıklıkla izlenir.<sup>4,10</sup> Bizim hastamızda 5. dekada olup ilk kez 30'lu yaşlarda anemisi tespit edilmiştir.

Hastalıkta akciğer, karaciğer ve beyinde arteriyovenöz malformasyonlar bulunabilir. Japonya'da yapılan bir literatür çalışmasında HHT'li 144 hasta gözden geçirilmiştir. Bunların 16'sında aile öyküsü saptanmıştır. Yaklaşık üçte birinde pulmoner arteriyovenöz malformasyonlar tespit edilmiştir.<sup>4,11</sup> Hastanın hemoptizi, siyanoz, nefes darlığı öyküsü yoktu. Aralıklı öksürüğü mevcut idi. Tanıda pulmoner anjiyografi altın standart olmakla birlikte, sadece cerrahi girişim düşünülen olgularda yapılması uygun bulunmuştur. Dinamik bilgisayarlı toraks tomografisinin de lezyonları göstermekte yüksek derecede duyarlı olduğu bildirilmiştir.<sup>4</sup> Hastamıza çekilen toraks BT'de patoloji saptanmadı. Ancak, çekilen kranial MR'da her iki serebral hemisfer beyaz cevherde birkaç T2 FLAIR hiperintens kronik mikroiskemik odak, bilateral bazal gangliyonlarda T1'de hiperintens sinyal artışları saptandı. Bu bulgunun karaciğer içi şant oluşturan AVM ya da AVF nedeniyle olabileceği bildirildi.

Karaciğer tutulum sıklığı HHT'li hastalarda %8-31 olarak bildirilmiştir. Nadiren yaşamı tehdit edici

komplikasyonlara yol açabilir. Abdominal Doppler ultrason noninvasif en iyi tanı yöntemidir.<sup>10,11</sup> Hastamıza yaptırılan Doppler USG'de hepatik arterde genişleme tespit edildi.

Dil ve dudak mukozasında bulunabilecek lezyonlar açısından kulak burun boğaz konsültasyonu yapıldı. Normal olarak değerlendirildi. Hastamızda epistaksis öyküsü olmakla birlikte ağabeyinde zaman zaman oluştuğu öğrenildi.

HHT'li hastalarda tekrarlayan kanamalardan anormal damarlardaki frajilitenin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Trombosit fonksiyonları, kanama, pıhtılaşma ve protrombin zamanı normaldir. Bizim olgumuzda da, bu testler normal sınırlarda idi.

İngiltere'de yapılan çalışmada, ilk başta demir eksikliği sebebi bulunamayan 92 hastanın daha sonraki araştırmalarında 28'inde kan kaybının kaynağı bulunmuş.<sup>9</sup> Dilek İ. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkeklerin %6.6'sının, kadınların %18.2'sinin idiyopatik hipokrom anemi olarak kabul edilmiştir.<sup>1</sup> Selçuk Üniversitesi'nde 72 hasta ile yapılan bir çalışmada, 16 olguda demir eksikliğine yol açan bir neden bulunamamıştır.<sup>12</sup> Dahiliye polikliniklerine her gün birçok anemili hasta başvurmaktadır. Bunların büyük bölümünde etyolojik sebep bulunabilirken, bir kısmında etyoloji saptanamamaktadır. Bizim görüşümüz, özellikle demir takviyesi ile düzelmeyen olgularda nadir görülen etyolojik sebeplerin de akla getiril-

mesidir. GGK negatif olsa bile endoskopik tetkikler ihmal edilmemeli ve hastalar periyodik kontrollere çağrılmalıdır. Hastanın anemik olduğu aktif kanama döneminde yapılan endoskopide, ince yapılı telanjiektazilerin soluk görünümlü olması nedeniyle net izlenemeyeceği kan replasmanı sonrasında hemogram düzeyi normale geldikten sonra endoskopinin tekrarlanması önerilmektedir.<sup>10</sup>

Osler-Weber-Rendu sendromunda, tedavide östrojen ve/veya progesteron kombinasyonları ve aminokaproik asit kullanılır. Bu ajanların damar yapısını güçlendirdiği ve mukozal kanamayı kontrol etmeye yardım ettiği bildirilmiştir.<sup>10,13</sup> Lezyonların çok oluşuna bağlı olarak gastrointestinal kanamanın endoskopik yöntemlerle tedavisi zordur. Bunlar arasında, en iyi sonuçlar lazer tedavisi ile alınmaktadır. Lezyonların birden fazla olması nedeniyle cerrahi tedavi, sadece yeri anjiyografi ile tespit edilmiş problemlilerde uygulanabilir. Biz de hastamızın lezyonlarının yaygın olması, hayatı tehdit edici kanamanın izlenmemesi nedeniyle hormon tedavisi ile izlemeyi uygun gördük.

#### KAYNAKLAR

1. Dilek İ, Altun S, Tuncer İ ve ark. Fe eksikliği anemisinde hemoglobin, hematokrit değerleri, eritrosit indeksleri ve etyolojik nedenlerin değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi* 2000; 7: 51-7.
2. Sadick H, Sadick M, Götte K, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an update on clinical manifestations and diagnostic measures. *Wien Klin*

*Wochenschr* 2006; 118: 72-80.

3. Uçar N, Dursun AB, Karakaya T ve ark. Hereditör hemorajik telanjiektazi ve pulmoner arteriovenöz malformasyon. *Toraks Dergisi* 2007; 8: 123-6.
4. Beuther E, Lichman MA, Collier BS. Iron deficiency. In: Williams E, ed. *Hematology*. Fifth edition. Philadelphia; 1995: 490-511.
5. Dilek İ, Erkoç R, Sayarlıoğlu M ve ark. Van ili merkez ve kırsal kesiminde erişkinlerde hematolojik değerler. XXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi, 31 Ekim-3 Kasım 1998, P89, Ankara.
6. Gülertan SY, Üre Ü. Demir eksikliği anemisi olan kadın hastalarda oral demir tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi. *Aile hekimliği, Uzmanlık Tezi*, 2008, İstanbul.
7. Beveridge BR, Bannerman RM, Evanson JM, et al. Hypochromic anemia. *Q J Med* 1965; 34: 135-7.
8. Branwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. *Harrison İç Hastalıkları Prentisleri*. Çev. Ed. Sağlıkker Y. Cilt 1, 15 b. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004: 661-3.
9. Taymor ML, Sturgis SH, Yahia C. The etiological role of chronic iron deficiency in production of menorrhagia. *JAMA* 1964; 187: 323-5
10. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. *Saunders Gastrointestinal and Liver Disease*. Volume II. 7th ed. Philadelphia; 2002: 2346-7.
11. Terata Y, Shioya T, Watanabe H, et al. Multipl pulmoner arteriovenöz malformasyonları ile ilişkili hereditör hemorajik telanjiektazi. *Nihon Kokyū Gakkai Zasshi* 1999; 37: 915-21.
12. Dura S, Ecirli Ş, Alici S ve ark. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinde demir eksikliği anemisi yaygınlığı. *SÜTF Dergisi* 1996; 4: 383-8.
13. Proux A, Tapiero S, Girszyn N, et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Rev Med Interne* 2007; 28: 775-9.
14. Goodenberger DM. Pulmonary arteriovenous malformations. In: Fishman AP, ed. *Pulmonary Disease and Disorders*. 3rd ed. New York: McGraw Hill; 1998: 1375-85.