

"FLEBOTOMİYLE" HİPOGONADİZMİ GERİLEYEN HEMOKROMATOZ OLGUSU

A CASE OF HEMOCHROMATOSIS IN WHOSE HIPOGONADISM
REGRESSED FOLLOWING PHLEBOTOMY

Bilgin ÖZMEN
Bülent İLDİZ
Ziya GÜNAL
Alev SARAL

SUMMARY

We observed that phlebotomy exerted beneficial effect on sexual disfunction and hypogonadism in a 29 years old male patient with hypogonadotropic hypogonadism due to idiopathic hemochromatosis.

(Key words: Gonadotropins, Hypogonadism, Testosterone, Cirrhosis, Diabetes Mellitus)

ÖZET

İdiopatik hemokroza bağlı hipogonadotropik hipogonadizimli 29 yaşında erkek hasta da 6 ay süreyle uyguladığımız flebotominin, seksüel fonksiyon bozukluğu ve hipogonadizm üzerindeki olumlu etkilerini gözledik.

(Anahtar sözcükler : Gonadotropinler, Hipogonadizm, Testosteron, Siroz, Diabetes Mellitus)

SSK Tepecik Hastanesi 3. Dahiliye Kliniği
(Uz.Dr.Z Günal Klinik Şefi, Endokrinolog Dr.B Özmen,
Dr.B İldiz, Dr.A Saral)

Yazışma Adresi: Uz.Dr. B Özmen
Celal Bayar Üniversitesi
Dahiliye ABD MANİSA

Hipogonadizm, hemokromatozlu erkeklerde çok sık görülen bir endokrin bozukluktur (1,2). Hipogonadizm; hipofizde FSH ve LH salgılayan hücrelerde veya hipotalamustaki GnRH (Gonadotropin Releasing Hormon) salgılayan hücrelerde, demirin birikimi sonucu hasara uğramasına bağlı GnRH yetmezliği ile ortaya çıkan bir klinik tablodur (3,4). Hemokromatozda; demir birimine bağlı olarak gelişen hücresel hasar sonucu hipogonadotropik hipogonadizmin oluştuğu belirtilmiştir (2). Önceleri hipogonadizmin bu formu irreversibil olarak kabul edilip testosteron ile tedavi edilirken, son yıllarda sadece sık aralıklarla uygulanan flebotobinin yeterli olabileceği belirtilmiştir (2,5,6).

OLGU

29 yaşında erkek hasta (İ.A) (Prot.No: 1445); zayıflama, halsizlik, çarpıntı yakınmaları ile 3.3.1994 tarihinde polikliniğimize müracaat ederek ileri tetkik ve tedavi amacıyla kliniğe yatırıldı.

10 yıl önce başlayan halsizlik yakınmasında, son günlerde artış göstermesine bağlı olarak günlük işlevlerini yapamaz hale gelen olguda 6 sene önce hepatomegali (birlikte karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik) ve diabetes mellitus saptanarak (sabah 24 ünite, akşam 12 ünite) 2 doz orta etkili insülin ile tedavi edilmiş.

Son 5 sene içinde 10-12 kilo zayıflayan olgunun yapılan muayenesinde; boy 160 cm, kilo 58 Kg. vücut kitle indeksi: 22.2 kg/m², el ve yüzde daha bariz olmak üzere tüm vücutta pigmentasyon artmış (süresi kesin olarak bilinmiyor), karaciğerin arkus kostarumun 5 cm altında, dalağın 2 cm palpabil olduğu, karında asit bulunmadığı belirlendi. Endokrinolojik bakısında ise; sakal, bıyık, aksiller, pubik kıllar seyrek ve vernel özellikte, her iki testis skrotumda ve yaklaşık 2 ml hacminde ağırlı ve sert olarak ele geldiği, penisin yaşına göre normal ve jinekonnasti bulunmadığı saptandı. Diabetine yönelik

yapılan nörolojik muayenesinde diabetik nöropati, göz bakısında ise diabetik retinopati saptanmadı. Öyküde, alkol kullanımı ve insülin dışı ilaç kullanımı ile önceden geçirilmiş hepatit bulunmuyordu.

Soy geçmişinde sağlıklı 4 erkek ve 1 kız kardeşinin bulunduğu, anne ve babasında bugüne değin saptanmış herhangi bir hastalık olmadığı belirlendi.

Olgunun kliniğe ilk yatışındaki rutin biyokimyasal tetkikleri (Tablo 1) ve hormon tetkikleri ise (Tablo 2) de belirtilmiştir. EKG,

TABLO 1: İdiyopatik Hemokromatozlu Olguda Tedavinin Biyokimyasal Parametrelere Etkisi

Biokimyasal Parametreler	Öncesi	Sonrası
Eritrosit (mm ³)	4.500.000	3.700.000
Hb (gm)	13.6	11.9
Ht	44.4	34.0
MCV	92.4	89.8
Trombosit	107.000	103.500
Protrombin Z.	17/13"	15/13"
ALP (U/l)	135	141
SGOT (U/l)	196	97
SGPT (U/l)	216	173
GGTP (U/l)	233	166
T.Protein (%gm)	8.6	8.7
S.Albumin (%gm)	3.8	3.8
S.Globulin (%gm)	4.8	4.9
Total Demir (N:80-150) (yg/dl)	179	147
Total D.B.Kapasitesi (N:300-400) (yg/dl)	278	264
Ferritin (N:10-400) (ng/ml)	1000	197
HbA1c (N:5.5-7.5) (%)	12.0	8.4

akciğer grafisi, sella grafisi ve BT normal bulundu, batın USG'de hepatomegali, splenomegali saptandı, asit görülmedi. Protein elektrofrezinde de β ve γ köprüleşmesi, hepatit markırlarında patoloji saptanmadı, karaciğer biyopsisi ise hemokromatozis ve sirtotik karaciğer ile uyumlu bulundu. Diabete yönelik HLA-DR3,HLA-DR4 ve HLA-B8 testlerin tümü olumsuzdu. Olguda 6 sene den beri ereksiyonun giderek azlığı ve son 1

TABLO 2: Olguda Tedavinin, Hormon Profili Üzerindeki Değişiklikleri

Hormon	Öncesi	Sonrası
FSH (N:2-15 mIU/ml)	0.2	1.8
LH (N:5-20 mIU/ml)	0.01	1.6
DHBAS (N:80-550 µg/ml)	173	181
FT (N:15-40 pg/ml)	0.4	3.9
T.T (N:5-15 ng/ml)	0.32	4.6
PRL (N:0-20 ng/ml)	10-12	9-8
Serum Cortisol (08.00) (N: 7-25 µg/dl)	22-26	24-20
ACTH (08:00) (N:10-70 pg/ml)	74	56
T3RIA (N:52-175 ng/ml)	113	128
T4RIA (N4.5-12.0 µg/dl)	7.1	7.3
FT4 (N:0.8-2.0 pg/ml)	0.6	1.1
TSH (N:0.25-4.3 mIU/ml)	2.1	1.2
Anti-T (N: negatif)	negatif	negatif
Anti-M (N: negatif)	negatif	negatif

seneden beri de ejakulasyonun olmaması nedeniyle semen analizi yapılmadı. Ayrıca testis biyopsisi önerildi, hastanın kabul etmemesi nedeniyle uygulanamadı. Tüm bu veriler ışığı altında idiopatik hemokromatoza bağlı hipogonadotropik hipogonadizm saptanması sonucu 6 ay içinde 10 gün arayla (1 ünite) flebetomi uygulandı, diabetine yönelik diyeti ve insülin tedavisi yeniden düzenlenerek kan şekeri regülasyonu sağladı.

6 aylık flebotomi sonunda; hemaglobin ve serumferritin düzeylerinde belirgin düşme (Tablo:1), serbest (FT) ve total testosteron (TT), FSH ve LH düzeylerinde ise artma (Tablo:2) saptandı, pigmentasyondaki azalma ile birlikte, testis hacminin artarak 8 ml'e eriştiği gözlemlendi ve ejakulasyonun başlamasına karşın ereksiyonun arttığı öğrenildi. Ayrıca kan şekerinin daha düşük doz insülin ile ayarladığı için günlük insülin miktarı

azaltıldı.

TARTIŞMA

İdiopatik hemokromatoz ve alkolik siroz gibi hastalıklarda, hipogonadizm sıklığı (1.7). Primer veya idiopatik hemokromatozisin temel klinik bulguları; karaciğerde büyüme, diabetes mellitus ve hipogonadizmdir. İdiopati : hemokromatozun esas nedeninin hipofizer fonksiyon bozukluğuna bağlı olduğu ve testislerdeki demir birikiminin az bir öneme sahip olduğunu kanısı yaygındır (8, 9, 10). Bazı yazarlar (11, 12) hipogonadotropik hipogonadizmin ve seksüel fonksiyon bozukluğunun, idiopatik hemokromatozun bir komplikasyonu olarak kabul etmektedirler. Hemokromatozlu erkeklerde ciddi seksüel işlev bozuklukları, diabetten daha sık gelişir (13).

Kronik karaciğer yetmezlikli erkek olguların bazısında plazma testosteron düzeyleri düşerken, östrojen seviyeleri yükselir (14). Alkolik sirozda ise hem östrojen hem de östronda ki yükselme jinekomasti ile birlikte iken, idiopatik hemokromatozda jinekomasti görülmemektedir. Bu ayrıcalık, idiopatik hemokromatozis ile hemokromatozisteki seks hormon metabolizmasına ait farklılıkları ortaya koymaktadır (13). Karaciğerdeki hasar derecesinin ve karaciğer yetmezliği tipinin, seks hormon metabolizması farklılığında etkin olduğu ileri sürülmüştür (13). Plazma FT'nun SHBG'e bağlanması alkolik sirozda, idiopatik hemokromatoza göre daha fazladır. Buna bağlı olarak idiopatik hemokromatozda FT düzeyi daha yüksektir. Alkolik hemokromatozda SHBG'nin artması ile birlikte östrojen aktivitesinde de artma olurken idiopatik hemokromatozda SHBG normal düzeylerde dir. Bunun sonucu olarak idiopatik hemokromatozda plazma östrojen ve östrojen aktivitesi normal sınırlardadır. Ayrıca plazma androstenedion düzeyleri artmıştır.

İdiopatik hemokromatozdaki testiküler atrofi;pitiüter bezin gonadotropik hücre-

lerden gonadotropinlerin yetersiz salgılanması sonucu gelişmektedir. Periferal hormon metabolizmasında özellikle androjenlerin östrojene dönüşümünde değişme olmaz. Bunun sonucu olarak da jinekometri gelişmez (15).

Testis volümü, gonadal durumun değerlendirilmesinde yararlı bir ölçüm olup, FT ve gonadotropinlerden özellikle LH ile korelasyon gösterir (13). Son yıllarda hipogonadotropik hipogonadizmin geliştiği idiyopatik hemokromatozlu olgularda, sık uygulanan flebotominin serum FT, FSH ve LH düzeylerini yükselttiği (8,11), ve libidonun da düzeldiği bildirilmiştir (2,6). Hipogonadizmin düzeltilmesinde flebotominin özellikle hastalığın erken döneminde ve 40 yaşın altındaki olgularda daha yararlı olduğu belirtilmektedir (5).

Olgumuzda hastalığın ne zaman başladığı kesin bilinmemesine rağmen, 10 gün arayla 6 aylık flebotomi tedavisi ile, testis hacminde yaklaşık 3 katı artma (8-9 ml) ile sakal, bıyık, pubik ve aksiller kılların androjenik özellik kazanmasının yanısıra FT,LH düzeylerinde yükselme görüldü. Ancak ereksiyonda artma olmasına karşın menide düzelme gözlenmedi.

İdiyopatik hemokromatozdaki diabetes mellitus gelişimi ise, pankreasın β hücrelerinde demirin selektif birikmesine bağlı olarak insülin salgılanmasının bozulması ve insülin direncinin gelişmesi sonucu olur. İnsüline bağımlı diabetes mellituslu olgularda flebotomi ile vücut demir depolarının boşaltılması ile insülin rezistansının belirgin olarak düzeldiği ve insülin gereksiniminin azaldığı belirtilmiştir (15). Bizim olgumuzda ise flebotomi öncesi orta etkili insülin (24+12 ünite) ile kan şekeri düzeyleri yüksek seyrederken, 6 aylık flebotomi sonrası mixtard insülin (12+6 ünite) ile normal kan şekeri düzeyleri sağlanmaktadır. Bunun yanında pigmentasyonun bariz açıldığı, halsizliğin düzeldiği ve serum ferritin düzeylerinin de düştüğü gözlemlendi.

Özet olarak, yoğun flebotomi tedavisinin

hastamızda yüzgüldürücü sonuçlar vermiş olması, olgunun yaşının genç olmasına veya hastalığının başlangıcının eski olmamasına bağlı olabilir.

KAYNAKLAR:

1. Kley HKK, Niederau C, Lax r, Stremmel W. Conversion of androgens to estrogens in idiopathic haemochromatosis: Comparison with Alcoholic Cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1985 ; 61 (1) 1-6.
2. Siemons LJ, Mahler CH. Hypogonadotropic hypogonadism in haemochromatosis. Recovery of reproductive function after iron depletion. *J Clin Endocrinol Metab* 1987 ; 65 (3) : 585-7.
3. Altman JJ, Zyngeman M, Roger M, Flet J. GnRH test in idiopathic haemochromatosis. *J Endocrinol Invest* 1980 ; 3 : 223-5.
4. Edwards CQ, Dadone MM, Skoinck MH, Kunsher JP. Hereditary haemochromatosis. *Clin Haematol* 1982 11 : 11-4.
5. Cundy T, Butler J, Bomford A, Williams R. Reversibility of hypogonadism associated with genetic haemochromatosis. *Clin Endocrinol* 1993 ; 38 (6) : 617-20.
6. Kelly TM, Edwards CQ, Meikie AW. Hypogonadism In haemochromatosis. *Ann Intern Med* 1984 ; 101 : 629.
7. Siminoski K, D' Costa M, Walfish P G. Hypogonadotropic hypogonadism in idiopathic haemochromatosis. Evidence for combined hypothalamic and pituitary involvement. *J Endocrinol Invest* 1990 ; 13 (10) : 849-53.
8. Dureteaul L, Chanson P, Thomas G, Brally S. Non-responsiveness of serum gonadotropins and testosterone to pulsatile GnRH in haemochromatosis suggesting a pituitary defect. *Acta Endocrinol* 1993 ; 128 (4) : 351-4.
9. Foscolo G, De Minis E, Legoini P, Breda F. Hypogonadism in idiopathic haemochromatosis. *Minerva Endocrinol* 1989 ; 14 (3) : 159-63.
10. Vogt HJ, Weindenbach T, Marquart KH, Vogel GE. Idiopathic haemochromatosis in a 45- year- old man. *Andrologia* 1987 ; 19 (5) : 532-8.
11. Charbonnel B, Chupin M, Le Grand A. Pituitary functions idiopathic haemochromatosis. *Acta Endocrinol* 1981; 98 : 178-88.
12. Walton C, Kelly WF, Laing II. Endocrine abnormalities in idiopathic haemochromatosis. *Q J Med.* 1983 ; 52 : 99-110.
13. Cundy T, Butler J. Hypogonadism and sexual dysfunction in haemochromatosis. The effects of cirrhosis and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1989 ; 69 (1) : 110-6.
14. Van Thiel DH, Lester R. Hypogonadism in alcoholic liver disease. Evidence for double defect. *Gastroenterology* 1974 ; 67 (1) : 1188-9.
15. Stremmel W, Nelderau C, Berger M. Abnormalities in estrogen, androgen and insulin metabolism in idiopathic haemochromatosis. *Ann Sci* 1988 ; 526 : 209-23.