

HEREDİTER HEMORAJİK TELANJIEKTAZİ'DE TRANEKSAMİK ASİT İLE EPİSTAKSİS TEDAVİSİ

Hamiyet YILMAZ*, Düzgün ÖZATLI**, Gülşah ŞAŞAK***, Alp BOYDAK***,

Perihan ÇAVDAR***, Mehmet YILDIZ***

*Başkent Üniversitesi Endokrinoloji Anabilim Dalı, Ankara

**Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik İhtisas Hastanesi Hematoloji Kliniği

***Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Dahiliye Kliniği

ÖZET:

Hereditör hemorajik telanjiektazi nadir görülen, otozomal dominant geçiş gösteren tekrarlayan epistaksis, ciltte ve muköz membranlarda telanjiektaziler ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Epistaksis tedavisinde intranasal koagülasyon, koterizasyon, intraarteriyel embolizasyon, arter ligasyonu ile septodermoplasti gibi cerrahi metotlar ve sistemik/lokal östrojen tedavisi, sistemik/lokal aminokaproik asit, sistemik/lokal traneksamik asit gibi medikal tedaviler önerilmektedir. Yazıda sunulan olguda, traneksamik asit tedavisi ile epistaksis sıklığı ve miktarında belirgin bir azalma tespit edildi.

Anabtar kelimeler: Hereditör Hemorajik Telanjiektazi, epistaksis, traneksamik asit

SUMMARY :

CASE REPORT: TREATMENT OF EPISTAXIS WITH TRANEXAMIC ACID IN HEREDITARY HEMORRHAGIC TELANGIECTASIA

Hereditary hemorrhagic telangiectasia is a rare autosomal dominant disorder characterized by recurrent epistaxis, telangiectasia of the skin and mucous membranes. Intranasal coagulation, cautery, intra-arterial embolization, arterial ligation, operation of septodermoplasty and medical therapy such as systemic/local estrogen, systemic/local aminocaproic acid and systemic/local tranexamic acid are recommended for the treatment of epistaxis. This presented case has been treated with tranexamic acid and decrease in frequency and degree of epistaxis is established.

Key words: Hereditary hemorrhagic telangiectasia, epistaxis, tranexamic acid

Dirim 2005; 80 (2): 84-88

Yazışma adresi: Gülşah Şaşak

Ş. Mustafa Baş Cad. Pınar Apt. 89/6 Aydınlıkevler - Ankara

GİRİŞ

Hereditör hemorajik telanjiektazi nadir görülen otozomal dominant geçiş gösteren, tekrarlayan epistaksis, cilt ve mukozal yüzeylerde kolayca kanayan telanjiektaziler ve farklı organ sistemlerinde yer alan arteriovenöz malformasyonlar ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır (1-6).

Tekrarlayan epistaksis sık tedavi ve hospitalizasyon gerektirdiğinden hastalığın en sorunlu komponentidir. Tedavisinde farklı cerrahi ve medikal yöntemler önerilmekle birlikte, hiçbir yöntem epistaksis tedavisinde tam olarak başarılı olamamıştır (7-10).

Hereditör hemorajik telanjiektazili olgularda epistaksisi mevcut tedavilerle tam olarak kontrol altına almak mümkün değildir. Bu yazıda traneksamik asit kullandığımız hereditör hemorajik telanjiektazili bir olgu sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

59 yaşında erkek hasta 2003 yılı Haziran ayında 30 yıldır olan ve tekrarlayan epistaksis ve derin anemi nedeniyle hastanemiz dahiliye servisine yatırıldı. Anamnezinden 1,5 yıl öncesine kadar burun kanamasının çok az miktarda olduğu ve bu tarihten sonra kanamaların sıklığı ve miktarında artış olduğu öğrenildi. Hastaya bir çok defa nazal tampon ve koterizasyon uygulanmış, fakat bu girişimlerin hiçbiri başarılı olamamıştı. 1,5 yıldır ayda 5Ü eritrosit süpsansiyonu veriliyordu. Kızkardeşi ve kendi kızında da tekrarlayan burun kanamaları vardı.

Hastaneye yatış sırasında kan basıncı:120/90 mmHg, nabız:96/dakika, ateş:36°C ve solunum hızı:20/dakika idi. Fizik muayenede, yüzünde özellikle burun üzerinde, ağız ve dil mukozasında telanjiektaziler vardı. Kardiyovasküler muayenede kalp sesleri aritmikti, S3 duyuluyordu. Solunum sistemi muayenesinde bilateral bazalde ralileri mevcuttu. Batın muayenesinde splenomegali tespit edildi. Başvurduğunda laboratuvar değerleri; Hg:3.8 g/dl, Htc:%14,3, WBC:5000/mm,

PLT:142.000/mm, periferik yayma; eritrositler hipokrom, mikrositer, trombositler kümeli, %61 parçali, %33 lenfosit, %6 monosit, ferritin:9,2 ng/ml, vitamin B12:473 pg/ml, ALP:366 U/l, diğer biyokimyasal parametreleri normaldi. Kemik iliği biyopsisinde hafif megaloblastik değişiklikler izlendi. Protrombin zamanı:13 saniye, parsiyel tromboplastin zamanı:29,6 saniye ve INR:1,0 olup normal sınırlar içerisindeydi. Hepatit markerları negatifti. Paranasal CT'de her iki maksiller sinüslerde mukozal kalınlaşmalar, ostiomeatal birim kapalı olarak izlendi. Bilateral alt nazal konkalar hipoplazikti. Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde antrumda 4-5 adet parlak kırmızı renkte, 2-3 mm çapında anjiyodisplazi tespit edildi. Çift kontrastlı kolon grafisinde, sigmoid ve inen kolonda birkaç adet milimetrik boyutlarda divertikül tespit edildi. Gaitada gizli kan negatif idi. CA19-9 ve alfa-fetoprotein düzeyleri normaldi. Üst abdominal ultrasonografide (USG), karaciğerde hemanjiom, splenomegali, portal vende genişleme ve splenik hilusta kollateraller mevcuttu. Abdominal CT bulguları da, USG ile uyumluydu. Portal venöz doppler USG'de karaciğer sağ lob posterior segmentte 43x24 mm boyutlarında hemanjiom ile uyumlu oluşum, hepatik arter çapı artmış, tortiyoz görünümde, splenik ven 10 mm çapında ve tortiyoz saptandı. Toraks CT'de hafif kardiyomegali, pulmoner hipertansiyon ve sağ akciğerde skar görüldü. Yapılan ekokardiyografik incelemede ise mitral ve aort kapak fibrokalsifik, pulmoner arter basıncı:45mmHg, ejeksiyon fraksiyonu %60 olarak bulundu. Kranial CT ise bilateral hemisferlerdeki atrofik değişiklikler dışında normal olarak izlendi.

Hastada, internasyonel hereditör hemorajik telanjiektazi kurulunun belirlediği dört klinik diagnostik kriterin (epistaksis, telanjiektazi, visseral lezyonlar ve aile hikayesi) hepsi bulunuyordu. Bu bulgulara dayanılarak hastaya hereditör hemorajik telanjiektazi tanısı konuldu. Yattığı süre içinde 5 ünite eritrosit süpsansiyonu transfüzyonu yapıldı. Hb:9,0 g/dl'ye, Htc:29,6'ya yükseldi. Ferrogisin sülfat:567 mg/dl ve traneksamik asit:1g/gün başlanan hasta yatışının 14. gününde taburcu edildi.

Olgu Sunumu

Taburcu olduktan sonra aylık kontrollere gelen hastanın epistaksis sıklığı ve şiddetinde azalma saptandı ve aylık transfüzyon ihtiyacı bir üniteye indi.

TARTIŞMA

Hereditör hemorajik telanjiektazi (HHT), otozomal dominant geçiş gösteren, cilt, mukoza ve herhangi bir organda telanjiektaziler, arteriovenöz malformasyonlar, tekrarlayan epistaksis ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır (1,4,6,11,12,13). Bazen spontan mutasyon ve inkomplet penetrans nedeniyle aile hikayesi olmayabilir (1,13). Ortalama prevalansı 1-2:100.000'dir. Kadın-erkek eşit oranda etkilenir ve hastalık 2-3. dekatta bulgu verir (1,3,8,13).

Hastalığın karakteristik lezyonu olan telanjiektaziler 1-2 mm çapında punktiförm lezyonlar olup cilt ve mukozada, özellikle de burun ve oral mukozada, yüzde, daha nadir olarak da gövdede, ekstremitelerde, konjunktivada ve sindirim sisteminde yer alırlar (1,7). Birkaç santimetre çapa ulaşabilen, daha büyük yapıda olan diğer vasküler malformasyonlar (arteriovenöz fistül, anevrizma, hemanjioma) herhangi bir organda görülebilmelerine rağmen daha çok akciğer, gastrointestinal sistem, böbrek ve beyinde yer alırlar (1,3,4,6,13,14). HHT'de izlenen tüm bu vasküler malformasyonlarda alta yatan patolojik anormalliklerin, düz kas kontraktıl elementlerindeki yetersizlik, endotel-hücre bileşkesinde defektler ve perivasküler bağ doku zayıflığına bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (1,3,4,8,9).

HHT'nin en sık görülen ve en sorunlu komponenti, nazal mukozadaki telanjiektazilerden kaynaklanan eksaserbasyonlar ve geçici remisyonlarla seyreden epistaksistir (1,8,9,10). Tekrarlayan epistaksis hastaların %50-80'inde izlenir, sıklığı ve şiddeti yaşla artar (1).

Akut epistaksis tedavisinde lokal kimyasal, elektrokoter ve nazal tampon tedavileri yararlı, kısa süreli tedavilerdir (8). Ciddi olgularda maksiller

arter ligasyon ve embolizasyonu da önerilmekle birlikte bu tedavilerinin etkinliği ile ilgili uzun dönemli veriler bulunmamaktadır (8).

Lazer tedavisi (CO2 Laser, Nd-Yag laser, KTP ve argon laser, PDL) telanjiektazilerin termal destrüksiyonuna ve selektif fotokoagülasyonuna neden olduğu için epistaksis tedavisinde önerilmektedir (8,16,17,18). Ancak mukozal hasar ve septal perforasyona neden olabileceği belirtilmektedir ve uzun dönemli tedavi verileri çok azdır (1,8).

Brakiterapi epistaksis tedavisinde önerilen diğer bir tedavi yöntemidir. Ancak radyoterapi sonrası oluşan frajil telanjiektatik kapillerin tekrarlayan epistaksise neden olabileceği ileri sürülmektedir (1,8).

Septodermoplasti operasyonu ile olguların %25-64'ünde epistaksiste azalma sağlanabilmiştir. Ancak teknik olarak bu operasyon zordur ve genel anestezi, nazal tampon uygulamalarını gerektirdiği için yüksek morbiditeye neden olabileceği ve cilt greftinde telanjiektazilerin tekrarlayabileceği bildirilmiştir (1,7,8).

Abondan epistaksiste önerilen diğer bir cerrahi tedavi yöntemi de nazal kavitenin total kapatılmasıdır. Bu cerrahi teknik ile total nazal obstrüksiyona rağmen hastaların yaşam kalitesinde artma gözlemlendiği bildirilmiştir (19).

Epistaksis kontrolünde diğer tedavi yöntemleri başarısız kaldığında, intramukozal sklerozan madde (etosisklerol, etiblok) enjeksiyonunun epistaksis kontrol altına alacağı düşünülmektedir (20,21).

Bazı vakalarda epistaksisin östrojen tedavisi ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği bildirilmiştir. Özellikle de HHT'de kanamanın, menstruasyondan birkaç gün önce, postmenapozal dönemde ve ovariectomi sonrasında daha da arttığı, gebelikte ise azaldığının fark edilmesinden sonra epistaksis tedavisinde sistemik östrojen kullanılmaya başlanmıştır. Östrojen tedavisinin nazal mukozada skuamöz metaplaziye neden olduğu ve bo-

zulmuş vasküler yapılardaki endotel boşluklarının tamir ettiği ileri sürülmektedir. Ancak sistemik kullanımından dolayı, özellikle erkek hastalarda yan etkileri ortaya çıkmaktadır (1,8,9).

HHT'de lezyonlarda artmış doku plazminojen aktivatörü ile birlikte lokal hiperfibrinolitik tespit edilmesinden sonra, antifibrinolitik ajanların (aminokaproik asid, traneksamik asid) epistaksis tedavisinde lokal/sistemik olarak kullanımları gündeme gelmiştir (22-25). Sabba ve arkadaşları sistemik olarak uygulanan 1 gr/gün traneksamik asid tedavisi ile HHT'li hastalarda epistaksis sıklığı ve şiddetinde azalma va hastaların HB düzeylerinde artma izlemişlerdir.

Sonuç olarak, HHT'li hastalarda epistaksis hala tam olarak tedavi edilememektedir. Çeşitli tedavi yöntemleri arasında traneksamik asid tedavisi umut vaadeden yöntemlerden birisidir. Ancak tedavinin etkinliğini tam olarak değerlendirmek için kontrollü çalışmalar yapılmalı ve uzun dönemli tedavi verileri ile etkinliği değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Haitjema T, Westermann C, Overtoom T, Timmer R, Disch F, Mauser H et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Intern Med* 1996; 156: 714-719.
2. Garcia-Tsao G, Korzenik J, Young L, Henderson K, Jain D, Byrd B et al. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *The New England Journal of Medicine* 2000; 343: 931-936.
3. Seçil M, Göktay Y, Dicle O, Prnar T. Splenic vascular malformations and portal hypertension in hereditary hemorrhagic telangiectasia: sonographic findings. *Journal of clinical ultrasound* 2001; 29: 56-59.
4. Notoya A, Bohgaki T, Mukai M, Kohno M, Sato

H, Sawada K. Splenomegaly and chronic disseminated intravascular coagulation in Osler-Weber-Rendu disease. *American journal of hematology* 2000; 65: 315-318.

5. Okabe H, Ishibashi H, Kimura H, Yokota E, Kamada S, Miyanaga O et al. Rendu-Osler-Weber disease with portosystemic encephalopathy. *Jpn J Med* 1987; 26: 396-400.

6. Hisamatsu K, Ueada M, Ando M, Koike K, Matsuo N, Matsu-Ura K et al. Periferal arterial coil embolization for hepatic arteriovenous malformation in Osler-Weber-Rendu disease; useful for controlling high output heart failure, but harmful to the liver. *Internal Medicine* 1999; 38: 962-968.

7. Harries G, Brockbank M, Shakespeare G, Caruth J. Treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia by the pulsed dye laser. *The journal of laryngology and otology* 1997; 111: 1038-1041.

8. Pohar S, Mazon J, Ghilezan M, Bourgeois J, Pierquin B. Management of epistaxis in rendu-osler disease: is brachytherapy effective? *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1993; 27: 1073-1077.

9. Cutsem V, Rutgeerts P, Geboes K, Gompel V, Vantrappen G. Estrogen-progesterone treatment of Osler-Weber-Rendu disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 1988; 10: 676-679.

10. Werner JA, Geisthoff UW, Lippert BM, Rudert H. Treatment of recurrent epistaxis in Rendu-Osler-Weber disease. *HNO* 1997; 45: 673-681.

11. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am. J. Med. Genet* 2000; 91: 667.

12. Fontana S, Lammler B. Chronic, hemorrhage-

induced iron deficiency anemia in Osler disease. *Ther Umsch* 1999; 34: 1241-1246.

13. Weik C, Greiner L. The liver in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Scand. J. Gastroenterol* 1999; 34: 1241-1246.

14. Caselitz M, Wagner S, Chavan A, Gebel M, Bleck JS, Wu A et al. Clinical outcome of transfemoral embolisation in patients with arteriovenous malformations of the liver in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Gut* 1998; 42: 123-126.

15. Kramann B, Roth R, Scheider G, Uder M, Federspil P, Iro H. Percutaneous therapeutic embolization in therapy refractory, non-traumatic epistaxis. *HNO* 1998; 46: 973-979.

16. Galletta A, Amato G. Management of epistaxis and oral hemorrhage by Nd-Yag laser. *Minerva Stomatol* 1998; 47: 283-286.

17. Vickery CL, Kuhn FA. Using the KTP/532 laser to control epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *South Med J.* 1996; 89: 78-80.

18. Bergler W, Gotte K, Riedel F, Back W, Hornmann K. Argon plasma coagulation in treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia of the nasal mucosa. *HNO* 1998; 46: 228-232.

19. Serrano E, Percodani J, Pessey JJ. Bilateral closure of the nasal cavity. An original surgical

technique of treatment of severe recurrent epistaxis in Rendu-Osler disease. *Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac.* 1992; 115: 169-173.

20. Ramirez B, Morais D, Condado MA, Marcos M, Martin G, Poncela M. A new sclerosant for the treatment of Rendu-Osler-Weber disease. *Acta Otorinolaringol Esp* 2000; 51: 36-39.

21. Borsik M, Herbreteau D, Deffrennes D, Guichard JP, Aymard A, Merland JJ et al. Treatment of epistaxis in Rendu-Osler disease by intramucosal injection of ethibloc. *Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac.* 1992; 109: 273-276.

22. Sabba C, Gallitelli M, Palasciano G. Efficacy of unusually high doses of tranexamic acid for the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001; 345 (12): 926.

23. Klepfish A, Berrebi A, Schattner A. Intranasal tranexamic acid for severe epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Intern Med* 2001; 161 (5): 767.

24. Saba HI, Morelli GA, Logrono LA. Brief report: Treatment of bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia with aminocaproic acid. *N Engl J Med* 1994; 330 (25): 1789-1990.

25. Jash DK. Epistaxis- topical use of epsilon-aminocaproic acid in its management. *J Laryngol Otol.* 1973; 87 (9): 895-898.

Düzelme: Dirim Dergisi Kasım-Aralık 2004 sayısında "Scapula Morfometrisinin İncelenmesi" adında yayımladığımız derlemenin yazarlarından Prof. Dr. Cem Kopuz'un ismi yanlış yazılmıştır. Bu düzeltmeyi bilgilerinize sunarız.