

Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri Bir Olguda Portal Ven Trombozu

Gonca TAMER (*)

SUMMARY

Thrombosis of Portal Vein in a Case with Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria

Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria is an acquired clonal stem cell disease, characterized by chronic intravascular haemolytic anemia, hypercoagulability, deficient haematopoiesis and rarely leukaemic conversion. The mechanism of haemolysis appears to be unregulated complement activation on the abnormal red cell surface, because of reduction or absence of regulatory membrane molecules protecting cells against the membrane attack complex of complement mediated lysis. Thrombosis in hepatic, portal, mesenteric, renal and cerebral veins (which has an incidence of 12-40 %) is one of the important complications of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.

Key words: Intravascular haemolytic anemia, pancytopenia, thrombus

Anahtar kelimeler: Intravasküler hemolitik anemi, pansitopeni, trombüs

Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH), kronik ve devamlı intravasküler hemoliz sonucu gelişen hemolitik anemi ile karakterize, edinsel bir kök hücre hastalığıdır. Hepatik, portal, mezenterik, renal ve serebral venlerde oluşan trombüsler (% 12-40 oranında rastlanır) paroksizmal noktürnal hemoglobinürinin önemli komplikasyonlarından.

OLGU

32 yaşında bayan hastanın, iki aydır gittikçe artan halsizliği ve son iki gündür karın ağrısı ve karın şişkinliği yakınması varmış. Sabahları idrarı koyu kahverengi çıkıyormuş. Özgeçmiş ve soy geçmişinde özellik yok. Fizik muayenede arter kan basıncı 90/60 mmHg, nabız 112/dk-sinuzal, ritmik. Tiroid ve lenf bezi palpe edilemedi. Kardiyovasküler, solunum ve üriner sistem muayeneleri normal bulundu. Sindirim sistemi muayenesinde traube kapalı idi. Kot kenarını 3 cm geçen sple-

nomegali ve kot kenarını 2 cm geçen hepatomegali bulguları mevcuttu.

Laboratuvar bulguları : Lökosit 3200/mm³, Hb 7.6 g/dl, Htc % 21.8, MCV 71 fl, Plt 95.000/mm³, serum Fe 36 mcg/dl, serum Fe bağlama kapasitesi 452 mcg/dl, glukoz 108 mg/dl, üre 32 mg/dl, kreatinin 0.9 mg/dl, SGOT 42 U/l, SGPT 46 U/l, total bilirubin 1.88 mg/dl, direkt bilirubin 0.28 mg/dl, indirekt bilirubin 1.6 mg/dl, LDH 560 U/L, direkt Coombs (-), retikülosit % 1.5. İdrar sedimentinin incelenmesinde hemosiderinüri saptanan hastanın periferik yaymasında anizositoz, poikilositoz ve polikromazi bulguları mevcuttu. Kemik iliği aspirasyon yaymasında ise hipersellüler kemik iliği görüldü.

Radyoloji: Akciğer PA grafi normal. Batın US'de hepatosplenomegali ve portal ven kalınlığı 12 mm bulunan hastadan istenen portal ve hepatic ven doppler US'de portal ven trombozu görülmüş.

Klinik seyir: Hastada portal ven trombozunun pansitopeni ile birlikte görülmesi ve idrarda hemosiderinüri saptanması, paroksizmal noktürnal hemoglobinürü (PNH) düşündürdü. Bunun üzerine istenen asit hemoliz (Ham) testi ve sükröz hemoliz testlerinin sonucu pozitif geldi. Demir eksikliği anemisi; intravasküler hemoliz ile birlikte, hemosiderinüri ve hemoglobinüri yoluyla demir kaybına bağlandı. Portal ven trombozu için kumadin 5 mg/gün/tek doz uygulandı. Başından beri şüphelenilen PNH'da heparin, hemolitik krizlere sebep olabileceği için tercih edilmedi. Hastaya 1 mg/kg/gün dozunda prednizolon verildi. Önce bir ünite kan transfüzyonu yapıldı, daha sonra her biri 100 mg Fe⁺⁺ içeren oral demir kapsüllerinden 3x1 dozunda uygulandı. Bir ay sonra yapılan portal ven doppler US'de trombus görülemedi. Hb 8.2 g/dl, Htc % 24.5, lökosit 3000/mm³, Plt 82.000/mm³, MCV 84 fl idi.

TARTIŞMA

PNH, kronik ve devamlı intravasküler hemoliz sonucu aralıklı hemoglobinüri ve devamlı hemosiderinüri ve hemolitik anemi ile kendini gösteren nadir bir edinsel kök hücre hastalığıdır (1,2). Bu hastalıkta hemolizin nedeni, eritrosit membranındaki bir proteinin eksikliğidir. Eritrositler membran bozukluğu sonucu, kom-

plemanın hemolitik etkisine karşı aşırı duyarlılaşmıştır. Antikoron varlığına gerek kalmadan eritrositler hemolize uğrarlar. Aslında komplemanın eritrosit membranına bağlanabilmesi için eritrosit üzerinde önceden antijen-antikor kompleksinin bulunması gereklidir. Fakat, bu hastalıkta eritrosit membranındaki bozukluk nedeniyle kompleman hücreye doğrudan doğruya bağlanabilmekte ve bunun sonucu olarak intravasküler hemoliz meydana gelmektedir. Hemoliz, özellikle kan pH'sının düştüğü durumlarda, gece görülür. Normalde eritrosit membranında bulunan DAF (decay accelerating factor) veya CD55 denilen bir protein, C3 ve C5 konvertazın birleşmesine engel olur. Ayrıca, membran üzerinde bulunan HRF bağlayıcı protein olarak bilinen C8 bağlayıcı protein ve MRL olarak bilinen CD59 proteinleri de hemolize engel olurlar. Zira bu proteinler C9'un membrana girmesine engel olmaktadır. Bu 3 protein, membranın glikofosfatidil inozitol proteinlerine bağlanmıştır (2-4). Üç tip PNH hücresi vardır: Birinci tip hücreler komplemana karşı normal duyarlılık gösterirler. Tip 2 hücreler orta derecede duyarlılık gösterirler. Daha önce bahsettiğimiz proteinler tip 3 hücrelerde hiç yoktur ve komplemana karşı bu hücreler oldukça duyarlıdır. Bunlardan başka, eritrosit membranındaki CD58, CD16, CD14 ve asetilkolin esteraz eksikliğinin de PNH'ya neden olabileceği bildirilmiştir (2-5). Granulosit ve trombositler de kompleman aracılı lizise duyarlıdır (2-5).

Hastalık, genelde orta yaşlarda ortaya çıkar. Karakteristik fiziki bulgusu yoktur. Orta derecede splenomegali olabilir. En sık rastlanan laboratuvar bulgusu anemidir. Değişik derecelerde anemi ile birlikte orta derecede nötropeni ve trombositopeni de olabilir. Zaman zaman hemoglobinüri vardır, fakat hemosiderinüri devamlıdır. Hemosiderinüri sonucu demir eksikliği anemisi gelişmediği sürece anemi normokrom, normositerdir (1,2,4). PNH, aplastik anemi zemininde gelişebileceği gibi, seyrek olarak PNH zemininde de aplastik anemi gelişebilir (4-6).

Akut hemoliz esnasında karın ve bel ağrısı mevcuttur. Ağrı, mikrovasküler trombüslerden ileri gelebilir. Hemolitik krizler demir tedavisini ve bir müdahaleyi takiben oluşabileceği gibi spontan da oluşabilir. Fizik muayenede solukluk ve ikter gözlenir. Retikülosit sayısı aneminin derecesine kıyasla düşüktür. Hafif lökopeni ve trombositopeni sıklıkla vardır. LDH ve indirekt bilirubin artar, haptoglobulin azalır. Kemik iliği incelemesinde eritroid seride hiperplazi saptanır, nadiren hiposel-

lülerdir. Lökosit alkalen fosfatası düşüktür. İdrar incelemesinde hemoglobinüri ve/veya hemosiderinüri saptanır. Kompleman duyarlılığı gösteren asit hemoliz (Ham) testi ve şekerli su testinin spesifik değeri vardır. Tanı için her iki testin de pozitif bulunması gerekir (1,2-6).

Ölüm nedeni çoğunlukla serebral, mezenterik, portal ve renal venlerde oluşan trombozlardır. Hemoliz sırasında eritrositlerden açığa çıkan prokoagülan maddelerin tromboza neden olduğu düşünülmektedir (1,4,7).

Tedavi; aneminin düzeltilmesi (kompleman aktivasyonunun azaltılması, demir ve folik asit tedavisi, kan transfüzyonu), trombozların önlenmesi ve tedavisi ve kemik iliği yetersizliğinin transplantasyon ve stimülasyonla düzeltilmesini içerir (5). Kompleman aktivasyonunu kırmak için kullanılacak en iyi ilaç glukokortikoidlerdir. 0.3-0.5 mg/kg/gün dozlar veya hemolitik epizotlarda 8 mg/kg/gün dozlar uygulanır. Hastaların % 60'ı bu tedaviye yanıt verir. Hemosiderinüri ve/veya hemoglobinürininin yol açtığı demir eksikliği, demir tedavisi ile düzeltilmelidir. Ancak, demir tedavisi hemolitik epizotlara yol açabileceği için kortikosteroid tedavi verilebilir ve demir tedavisinden önce kan transfüzyonu yapılabilir, böylece demir tedavisinin neden olduğu hemoliz önenebilir.

Hastaların çoğunda kan transfüzyonu gerekebilir. Hemolizi artırmaması için serum fizyolojik ile yıkanmış eritrosit süspansiyonları verilebilir. Başlangıçta yapılan transfüzyon, hastanın kendi eritrositlerinin yapımını inhibe ettiğinden hastada önemli derecede rahatlık sağlar. Ancak, transfüzyonlara devam edildiğinde alloimmünizasyon ve hemosideroz meydana gelir. Alloimmünizasyon oluştuğundan sonra, transfüzyonlarda kompleman aktivasyonu meydana gelir ve hemoliz artar (1,5).

Akut tromboz meydana geldiğinde, kontraindikasyon yoksa streptokinaz, ürokinaz veya doku plazminojen aktivatörü (t-PA) verilir. Heparin tedavisi bazı hastalarda hemolizi artırabilir, bu yüzden heparin dikkatli kullanılmalıdır. 6 ay süreyle K vitamini antagonistleriyle oral antikoagülasyon yapılır (1,2).

Hemopoetik fonksiyonları artırmak için androjen tedavi (danazol) 400 mg/gün tek başına veya kortikosteroid tedavi ile beraber verilebilir. Ayrıca, eritropoietin ve granulosit stimüle edici faktör (G-CSF) kullanılabilir. Aplastik aneminin tedavisinde kullanılan antitimosit

globulin, PNH'lı hastalarda % 70 cevap sağlamaktadır. Singeneik kemik iliği transplantasyonu başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Ancak, allogeneik kemik iliği transplantasyonu yüksek risk taşımaktadır, sadece kötü prognozlu hastalarda uygulanmalıdır (1,4).

KAYNAKLAR

1. Beutler E: Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. In: Beutler E, Marshall AL, Barry SC, et al., (eds.). William's Haematology. 5th ed. New York: McGraw-Hill Inc., 252-6, 1995.
2. Müftüoğlu E: Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri. In: Müftüoğlu E (ed). Klinik Hematoloji. 4. baskı. Ankara: Şahin Yayıncılık, 600-1,

1995.

3. Shichishima T, Saitoh Y, Terasawa T, et al: Complement sensitivity of erythrocytes in a patient with inherited complete deficiency of CD59 or with the Inab phenotype. Br J Haematol 104:303-6, 1999.

4. Meletis J, Terpos E: Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: clinical presentation and association with other haematological disorders. Haema 4:79-88, 2001.

5. Aydın Y: Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri. In: Soysal T, Soycan LY,(eds). Anemiler. İstanbul: Kaya Basım, 2001, 69-74.

6. Ishihara S, Nakakuma H, Kawaguchi T, et al: Two cases showing clonal progression with full evolution from aplastic anemia-paroxysmal nocturnal haemoglobinuria syndrome to myelodysplastic syndromes and leukemia. Int J Hematol 72:206-9, 2000.

7. Tomizuka H, Hatake K, Kitagawa S, et al: Portal vein thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Acta Hematol 101:149-52, 1999.