

**OLGU SUNUMU****CASE REPORT****NEURALJİFORM AĞRILI BİR HASTADA ORAK HÜCRELİ ANEMİ VE SEREBROVASKÜLER OLAYLAR****E. Esra OKUYUCU, Hava Özlem DEDE, İsmet MELEK, Taşkın DUMAN****Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, HATAY****ÖZET**

Orak hücreli anemi intermitan vaso-okluzif olaylar ve kronik hemolitik anemi ile seyrederek, hayati tehlike yaratan komplikasyonlara neden olan genetik geçişli bir hastalıktır. Vaso-okluzif olaylar doku iskemisi zemininde organ hasarına, akut ve kronik ağrıya neden olur. Organ yetmezliğine yakalanmayarak 5. dekada kadar yaşayabilen hastaların %22'si bu yaş grubunda inme nedeniyle hayatlarını kaybedebilmektedir. Olgumuz orak hücreli anemi taşıyıcısı bayan hasta nevralfiform ağrı yakınmasıyla polikliniğimize başvurduğunda nörolojik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı; ancak kranial MR görüntülemesinde sağ corpus striatumda subakut enfarkt, periventriküler kronik iskemik, kranial MR venografisinde sol sigmoid sinüste total okluzyon saptandı. Orak hücreli aneminin neden olabileceği farklı serebrovasküler olay formlarının aynı hastada bulunması nedeniyle bu hasta özellik göstermektedir.

**NEURALGIFORM PAIN IN A PATIENT WITH SICKLE CELL ANEMIA AND STROKE****ABSTRACT**

Sickle cell disease (SCD) is characterized by intermittent vaso-occlusive events and chronic hemolytic anemia. This genetic disease has mortal complications. Vaso-occlusive events result in tissue ischemia leading to acute and chronic pain as well as organ damage. People who hasn't have any organ damage, can live to fifth decade ,and 22% of these people die because of stroke. The woman is a carrier of sickle cell disease with complaints of neuralgia headache. No pathological symptom was encountered during the neurological exam. However subacute infarct on right corpus striatum and chronic infarct on the periventricular white matter were determined in the cranial MRI. Magnetic resonance angiography of the brain indicated left sigmoid sinus thrombosis. The case is important because of having different cerebrovascular accident formes which were produced by sickle cell anemia.

**GİRİŞ**

Orak hücreli anemi HBB genindenokta mutasyon sonucunda oluşan hemoglobin S'in neden olduğu vaso-okluzif olaylarla klinik manifestasyonlar ve komplikasyonlara neden olan genetik geçişli bir hastalıktır(3, 30). Sıklıkla akraba evliliğinin yaygın olduğu toplumlarda otozomal resesif geçişle kendini gösterir. Doku oksijenleme kapasitesi daha az olan patolojik hemoglobinin aynı zamanda frajil yapısı nedeniyle vaso-okluzyon sürecine neden olmaktadır(4).

Orak hücreli anemiye bağlı gelişen serebrovasküler olaylardan en sık karşılaşılanı sessiz iskemilerdir (5). Genelde yaygın beyaz cevher iskemisi olarak MR bulgusu veren sessiz iskemilerin yaşa bağlı olmayan sıklığı %10-30 arasındadır (2, 29).

Erişkin orak hücreli anemi hastalarının %24'ü 45 yaş civarında inme geçirmektedir (2). Bu oran genel popülasyonda 45 yaşında inme görülme riskinden (%0.1-0.2) yüzde 250-400 kat daha fazladır. İlk

üç yıl içinde tekrarlama oranı %90'lara çıkmaktadır. Sürekli kan transfüzyonu sayesinde tekrarlama oranı %46-91'den %10'nun altına düşer. Yıllık inme geçirme riski %10 iken uygun tedaviyle bu oran %90 oranında azaltılabilmektedir (8, 9).

**OLGU**

58 yaşında bayan hasta, son 1 yıldır başının özellikle sağ yarısında bulunan ve yer değiştirebilen, elektrik çarpması ya da şimşek çakması şeklindeki ağrıları nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Ağrılar 15-20 sn süren, gün içinde yaklaşık 10-15 kez tekrarlayan özellikteydi. Vizuel ağrı skalasında hasta ağrısını 9 şiddetinde ifade etti. Özgeçmişinde; hastanın bir çok kez demir eksikliği anemisi nedeniyle demir replasmanı tedavisi aldığı; ancak orak hücreli anemi yönünden incelenmediği öğrenildi. Soy geçmişinde; 4 çocuğundan birinci, üçüncü ve dördüncü çocuklarının orak hücreli anemi hastalığı tanısıyla izlendiği öğrenildi.

**Yazışma Adresi:** E. Esra Okuyucu Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nöroloji Kliniği Serinyol /HATAY

E-mail: esraokuyucu@yahoo.com Tel: 0326 229 1000- 2963

**Geliş Tarihi:** 11.05.2010 **Kabul Tarihi:** 31.08.2010

**Received:** 11.05.2010 **Accepted:** 31.08.2010

Hastamızın nörolojik ve sistemik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar incelemesinde serum vitamin B 12 düzeyi 147 mg/dl (200- 500), ferritin düzeyi 6.1ng/mL (11-25) olarak bulundu. Kranial MR görüntülemesinde bilateral frontal horn komşuluğunda kronik ve sağda kaudat nükleus ve korpus striatum düzeyinde subakut iskemik değişiklik ile uyumlu olabilecek T2 A imajlarda hiperintens görünüm izlendi. (Resim 1-2) Kranial MR venografide sol transvers ve sigmoid sinüste total okluzyon, tromboz saptandı. (Resim 3-4) Servikal bilgisayarlı BT anjiyografi incelemesinde karotis- vertebral arteriel sistem normal bulundu. EEG’de zemin aktivite 7-8 cyc/sn parietookspital alfa ritminden oluşmuştu. Zemin aktivitesine sık karışan belirgin lokalizasyon ve lateralizasyon vermeyen, 6-7 cy/sn frekansında keskin karakterli yavaş dalgalar izlendi. Mini mental test puanı 28/30 şeklindeydi. İçinde bulunduğumuz yılı ve ayın gününü bilemedi. “Neurological soft signs” değerlendirmesinde ritm tutma testi kısım A ve kısım B’de birden fazla kez hata yapması dışında diğer bölümlerde başarısız olmadı. Ekokardiyografik incelemesinde patoloji saptanmadı. Hematoloji konsültasyonunda ferritin düşüklüğüne yönelik demir tedavisi demir yüklenmesinden kaçınmak için uygun görülmedi. Protein C aktivitesi %84 (%78-%134), protein S düzeyi > %160 (%65-139), antitrombin %100.88, ANA (-), AMA(-), anti DNA(-) olarak sonuçlandı. Vitamin B12 replasmanı yapıldı. Nevraljiform ağrılarının semptomatik tedavisine yönelik olarak karbamazepin ve amitriptilin tedavisi başlatıldı. Antiagregan tedavi olarak asetilsalisilik asit 300mg ve dipiridamol 75mg 3x1 başlandı.

## TARTIŞMA

Ülkemizin Akdeniz bölgesi, özellikle Hatay yöresinde yaygın olarak görülen orak hücreli anemi bir halk sağlığı sorunu olarak ele alınmaktadır (10,11). Orak hücreli anemi ağır klinik tablolara ve genç yaşta ölümlere neden olmaktadır. Orak hücreli anemide beklenen yaşam süresi erkeklerde 42, kadınlarda 48 yıldır (12). Orak hücreli anemi hastalarının hemoglobin F hücre ağırlıkları daha fazla olan varyantında beklenen yaşam süresi altmış yaşlara uzayabilmektedir. Hastaların %33’ü organ yetmezliğine yakalanmayarak 5. dekada kadar yaşayabilir; ancak bu hastaların %22’si

5. dekada inme nedeniyle hayatını kaybetmektedir(32). Erişkin orak hücreli anemi hastalarının %24’ü 45 yaş civarında inme geçirmektedir (2).

Orak hücreli anemi hastalarında görülen inme tipleri: multifokal küçük damar hastalığına bağlı olarak gelişen sessiz iskemiler, hemorajik inmeler, klasik geniş damar inme sendromları olarak sıralanmaktadır (5). Endotelial biyolojinin genetik kalıtsal farkları orak hücreli anemi hastalarında görülen farklı serebral iskemik sendromlarının nedeni olabilir. İnme nedeni olarak ilk akla gelen etyoloji hiperviskosite sendromu olsa da geniş damar sendromu nedenli inmelerde inflamasyon kaskadının rolü daha önemlidir (2). Hemolitik anemi, beslenme yetersizliği, kronik enfeksiyonlar, hemoliz, oksihemoglobin desaturasyonu inme riskini arttıran faktörler arasındadır (4,13). Genelde yaygın olarak kortikal ve subkortikal geçiş bölgesinde küçük lezyonlar görülmesine rağmen akut demyelinizasyon ve venöz sinüs trombozu olguları da bildirilmiştir (4). Orak hücreli anemiye bağlı venöz sinüs trombozuna ilişkin literatürlerde sayılı vaka yer almaktadır (14). Superfisyal yada derin serebral venler, sıklıkla sigmoid sinüs etkilenir. Klinik bulgular baş ağrısından komaya kadar geniş bir spektrumda görülebilir(14). Bizim olgumuz nevralfiform ağrı şikayetiyle kliniğimize başvurmuştu.

Orak hücreli anemi hastalarında protein C ve S, von Willebrand faktör ve faktör 8,7 ve 5 düzeylerinin düşük saptandığını gösteren çalışmalar vardır (5). Olgumuzda bu değerler normal sınırlardaydı.

İnme tablosu oluşmamış orak hücreli anemi hastalarında transkranial doppler US’de saptanan geniş arterlerde akım hızının 200 cm/s’den daha yüksek olması üç yıl içinde inme geçirme riskinin %40 artabileceğine işaret eder (6). Bu noktada birincil koruma önem kazanmıştır. Birincil korumaya yönelik olarak sık kan transfüzyonu, hidroksiüre tedavisi, demir yüklenmesine karşı şelasyon tedavisi, antioksidan etkisi nedeniyle statinler kullanılabilir. Kan transfüzyonu ile HbS seviyesi %30’un altına indirildiğinde inme riski %10-20 arasında azalmaktadır (4).

Orak hücre anemili hastaların ağrıları primer olarak doku hasarına bağlı nosiseptif ağrılar şeklinde olsa da yanıcı, zonklayıcı, saplanıcı, sızlama, uyuşma, karıncalanma karakterinde

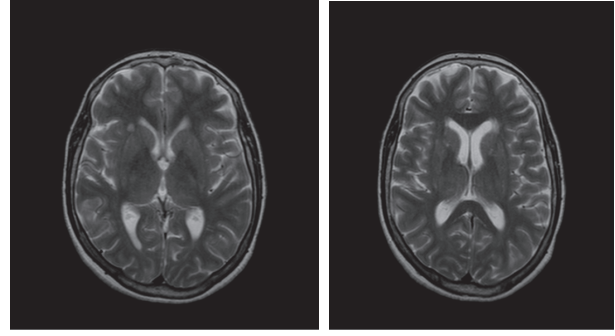
nöropatik ağrılar da görülür (18). Orak hücreli anemiye bağlı nöropatik ağrıda antikonvülzanlar, antidepresanlar tedavi seçenekleri arasındadır (18). Olgumuzun yakınmaları şimşek çakması tarzında izlenen nevralfiform ağrılar, orak hücreli aneminin neden olduğu atipik nevralfiform ağrı olarak değerlendirildi. Bu ataklar karbamazepin 400mg/gün doz tedavisine ek olarak başlanan amitriptilin 25mg/gün ile ilk ayın sonunda %70 oranında düzelmisti.

Genel erişkin popülasyonunda yaklaşık %7 oranında görülen vitamin B12 eksikliği orak hücreli anemi hastalarında artmış yıkım, beslenme yetersizliği, eş zamanlı folat eksikliği, malabsorpsiyon gibi nedenlerle daha sık karşılaşılmaktadır(20). Orak hücreli anemi hastalarının %43.5'inde vitamin B12 eksikliğinin olduğu gösterilmiştir(31).

Oraklaşma eritrositlerde katyon akışıyla beraber dehidratasyona; dehidratasyon da oraklaşmanın artmasına neden olur. Dipridamolün deoksijenizasyon yoluyla olan katyon transferini engelleyerek oraklaşmaya engel olduğu ileri sürülmektedir (22, 23). Aspirin erişkin orak hücreli anemi hastalarında koruyucu tedavi olarak kullanılmaktadır (25). Orak hücreli aneminin neden olabildiği serebrovasküler hasarı trombosit etkinliğini azaltarak, antiinflamatuvar etkisiyle ve diğer iyileştirici etkileriyle azaltmaktadır(25). Dipridamol ile aspirin kombinasyon tedavisinin vaso-aoklüzyon atak sıklığını ve şiddetini azalttığı bildirilmektedir(26). Olgumuzda antiagregan tedaviye yönelik olarak aspirin 300mg/gün ve dipridamol 225mg/gün tedavi kombinasyonu uygulandı.

Orak hücreli anemi tedavisinde kemik iliği ya da umbilikal kord tranplantasyonu denenmiş ancak başarıya ulaşmamıştır(2). Fagositik olmayan inflamatuvar hücre nakli inflamasyon kaskadını durdurmak için denmektedir. Gelecek vadeden tedavi yöntemi ise fetal hemoglobin gen ekspresyonu gibi görünmektedir.

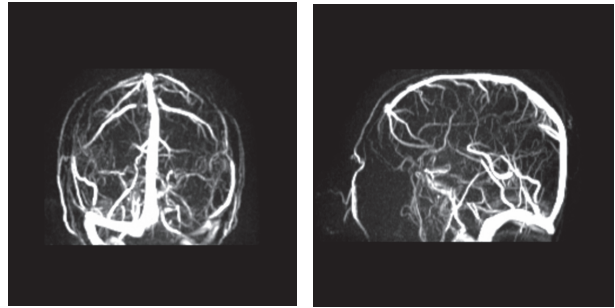
İleri düzey gen tedavileri geliştirilerek klinik kullanımda yerlerini alana kadar orak hücreli aneminin komplikasyonlarına yönelik en önemli tedavi basamağı primer ve sekonder korumadan ibarettir.



Resim 1

Resim 2

Resim 1-2: sağ kaudat nukleus , korpus striatum subakut iskemisi ve periventriküler kronik enfarkt alanlarını gösteren kranial magnetik rezonans görüntüleri



Resim 3

Resim 4

Resim3-4: sol sigmoid ve transvers sinüs total oklüzyonunu gösteren kranial magnetik rezonans venografi görüntüsü

## KAYNAKLAR

1. Adams RJ. Big Strokes in Small Persons. ArchNeurol 2007;64:1567-1574.
2. Verduzco LA., Nathan DG. Sick cell disease and stroke. Blood 2009;114:5117-5125.
3. Adhikari RC, Shrestha T B, Shrestha R B, et al. Sick Cell Disease case report. Journal of Nepal Medical Association 2003; 42: 36-38.
4. Kirkham FJ .Therapy Insight: stroke risk and its management in patients with sickle cell disease. Nature Clinical Practise Neurology 2007; 3: 264-268.
5. Milbauer LC , Wei P, Enenstein J.Genetic endothelial systems biology of sickle stroke risk.Blood 2008; 111: 3872- 3879.
6. Frempong KO, Weiner J, Sleeper LA. Cerebrovascular Accidents in Sickle Cell Disease: Rates and Risk Factors. Blood 1998; 91: 288-294.
7. Oliveira C, Ciasca S M, Valeriana M., et al.Stroke in Patients with Sickle Cell Disease:Clinical and neurological aspects .Arq Neuropsiquiatr 2008;66:30-33.
8. Adams RJ .Lessons from the Stroke Prevention Trial in sickle cell anemia (STOP) study.J Child Neurol 2000; 15, 5.
9. Adams RJ, McKie VC, Brambilla D. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia. Controlled Clinical Trials 1997;1:110-129.

10. Türkiye Ulusal Hemoglobinopati Kayıtları 1998
11. Balcı A, Karazincir S, Sangün Ö. Orak Hücreli Anemi Hastalarında Abdominal Ultrasonografik Anomalilerin Sıklığı. *Diagn Interv Radiol* 2008;14: 133-137.
12. Antmen B .*Turk Arch Ped* 2009; 44: 39-42.
13. Dowling NM,Quinn CT,Rogers Z R. Acute Silent Cerebral Infarction in Children with Sickle Cell Anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:461-464.
14. Ciurea SO,Thulborn KR,Gowhari M. Dural Venous Sinus Thrombosis in a Patient With Sickle Cell Disease: Case Report and Literature Review. *Am J Hematol.* 2006;81:290-293.
15. Dowling MM, Quinn CT, Rogers ZR. Stroke in Sickle Cell Anemia: Alternative Etiologies.*Pediatr Neurol* 2009;41:124-126.
16. Wang WC, Kovnar EH, Tonkin IL, et al .High risk of recurrent stroke after discontinuance of five to twelve years of transfusion therapy in patients with sickle cell disease.*J Pediatr.* 1991;118: 377-382.
17. Veber G, Kirkham F. Guidelines for the treatment and prevention of stroke in children. *The Lancet* 2008; 7: 983-985.
18. Ballas S K .Current Issues in Sickle Cell Pain and Its Management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:97-105.
19. Smith WR, Bovbjerg VE, Penberthy LT. Understanding Pain and Improving Management of Sickle Cell Disease: the PiSCES Study. *J Natl Med Assoc.* 2005; 97: 183-193.
20. Kamineni P,Chirla S,Dinh K. Low Cobalamin Levels in African Americans with and without Sickle Cell Disease. *J Natl Med Assoc.* 2006; 98: 352-356.
21. Nyakeriga AM, Blomberg MT. Nutritional iron status in children with a+ thalassemia and the sickle cell trait in a malaria endemic area on the coast of Kenya. *Red Cell Disorders haematologica* 2005; 90:552-554.
22. Joiner CH, Jiang M,Claussen WJ et al. Dipyridamole inhibits sickling-induced cation fluxes in sickle red blood cells.*Blood* 2001;97:3976-3983.
23. Browning JA, Robinson HC, Ellory JC et al. Deoxygenation-Induced Non-Electrolyte Pathway in Red Cells from Sickle Cell Patients.*Cell Physiol Biochem* 2007;19:165-174.
24. Chen ZM, Sandercock P, Pan H. Indications for Early Aspirin Use in Acute Ischemic Stroke A Combined Analysis of 40 000 Randomized Patients From the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke* 2000;31:1240-1249.
25. Kirkham FJ, Lerner NB, Noetzel M et al. Trials in sickle cell disease. *Pediatr Neurol* 2006;34:450-458.
26. Chaplin H, Alkjaersig N, Fletcher AP et al. Aspirin-dipyridamole prophylaxis of sickle cell disease pain crises. *Thromb Haemost.*1980;43:218-221.
27. Michael SC, Rlrichard LT. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med.* 1995;18: 1317- 1322.
28. Kato GJ, Hebbel RP, Steinberg MH et al. Vasculopathy in sickle cell disease: Biology, pathophysiology,genetics,translat ional medicine, and new research directions. *Am J Hematol.* 2009;84:618-625.
29. Pegelow CH, Macklin EA, Moser FG et al. Longitudinal changes in brain magnetic resonance imaging findings in children with sickle cell disease. *Blood* 2002 ;15:3014- 318.
30. Bender MA, Hobbs W. Sickle Cell Disease. *GeneReviews* 2009;17.
31. Momem AK. Diminished vitamin cobalamin levels in patients with severe sickle cell disease. *J Intem Med.* 1995; 237:551-555.
32. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF et al. Mortality In Sickle Cell Disease- Life Expecancy and Risk Factors for Early Death. *N Engl J Med.* 1994; 9:1639- 1644.