

Hemipleji Nedeni Olarak Orak Hücreli Anemi Saptanan Bir Olgu

A Case with Sickle Cell Anemia as the Cause of Hemiplegia

Rukiye ÜNSAL SAÇ¹, İkbal OK BOZKAYA², Neşe YARALI², Abdurrahman KARA², Bahattin TUNÇ²

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye



ÖZET

İnme, orak hücreli anemili hastalarda ciddi morbiditeye neden olan ve tekrarlayabilen önemli bir komplikasyondur. Riskli hastalar, aylık kan değişimi transfüzyon programına alınırsa inme görülme ihtimali %90 azalmaktadır.

Makalede dokuz yaşında hemipleji etiyolojisi araştırılırken orak hücre anemisi tanısı alan bir olgu sunulmuştur. Tanı ve tedavi geciktiği için çok sayıda serebral damarda tıkanıklık ve tekrarlayan enfarktlara bağlı hemipleji gelişmiştir.

Orak hücre anemisinin erken tanısı için, tüm yenidoğanlara hemoglobinopati taraması yapılmasını gerekli görüyoruz. Tanı alan hastalara ise iki yaştan sonra uygulanan transkraniyal Doppler ile yüksek riskli olanlar aylık kan değişimi transfüzyon programına alınmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Hemipleji, İnme, Orak hücreli anemi

ABSTRACT

Stroke is a significant cause of morbidity in children with sickle cell disease and may recur. The risk of a first stroke is reduced by 90% in patients enrolled in a monthly transfusion exchange program. We report a case of a 9-year-old child who was diagnosed with sickle cell anemia at this delayed age when referred for investigation of the etiology of hemiplegia. The lack of diagnosis and treatment had caused recurrent cerebral infarcts leading to hemiplegia due to multiple vessel occlusions.

It is crucial to implement a neonatal screening program for hemoglobinopathies for the early diagnosis of sickle cell anemia. Transcranial Doppler screening should be considered after two years age for patients diagnosed with sickle cell anemia and those with high risk should be enrolled in a monthly transfusion exchange program.

Key Words: Child, Hemiplegia, Stroke, Sickle cell anemia

GİRİŞ

Orak hücreli anemi (OHA), hemoglobin (Hb) S taşıyan eritrositlerin hipoksik ortamda orak şeklini alması ve tekrarlayan damar tıkanıklıklarına bağlı krizler ve çeşitli organ komplikasyonları ile giden bir dizi klinik tabloyla karakterize bir hastalıktır (1).

Bu hastalıkta uygun tedavi yapılmazsa, tekrarlayan inmeler ciddi morbiditeye ve ölüme neden olmaktadır. Yirmi yaş altında %11 sıklıkta bildirilmiştir (2). Enfarkt nedenleri, eritrositlerin oraklaşmasından başka, ayrıca trombosit ve lökosit aktivasyonu, endotel hasarı, koagülasyonun aktivasyonu, hemoliz, kronik inflamasyon, vazomotor fonksiyon bozukluğu ve kafa içi damarlarda re-modelling gibi fizyolojik değişikliklere de bağlıdır (3).

Serebral vaskülopatiyi ve inme riskini önlemek için primer koruma amacıyla iki yaşından sonra tüm OHA'li çocuklara her yıl transkraniyal Doppler (TKD) önerilmektedir. Anormal TKD (Distal internal karotid veya proksimal orta serebral arterde ortalama maksimum hız ≥ 200 cm/s) olması HbSS hastalarda inme riskinin %40 olduğunu gösterir (2). Bu hastaların aylık kan değişimi transfüzyon programına alınması, inme riskini %90 azaltmaktadır. Kronik transfüzyon tedavisi de daha sonraki inmeleri önlediği için sekonder korumada önerilmektedir. Ancak sessiz enfarktlar kronik transfüzyonla önlenememektedir (1, 3-5).

Son yıllardaki büyük gelişmeler, inme riski olan OHA'li çocukların erkenden tedavilerinin yapılmasını ve inme sıklığında çarpıcı bir azalmayı sağlamıştır. Bu gelişmeler, tüm yenidoğanlara

hemoglobinopati taraması uygulanması, tanı alanların uygun aşılanmalarını yanında penisilin profilaksisi almaları, iki yaştan sonra yıllık transkraniyal doppler yapılması, riskli olanların aylık düzenli kan değişimi transfüzyon programına alınması, alternatif olarak henüz test edilmekte olan hidroksiüre tedavisi, ve gerekli durumda kök hücre uygulanmasıdır (5). Transkraniyal doppler taraması ve tedavi programları yaygın olarak uygulanan ülkelerde OHA'li çocuklarda inme görülme oranları çok azalmıştır (2-7).

Kan değişimi programında Hb S düzeyi %30'un altında, Hb 10–12 g/dl arasında tutulmaktadır. Hemoglobin 10 g/dl civarında olacak şekilde direkt transfüzyon da yapılabilir. Ancak, kan transfüzyonu programında olan hastalarda alloimmünizasyon, enfeksiyon veya demir yüklenmesi gibi sorunlar nedeniyle alternatif tedaviler de aranmaktadır. Doku uyumu olan kardeş veya akraba dışı donörü olanlara kemik iliği nakli yapılması riski yüksek olanlarda ya da ağır sekelli hastalarda santral sinir sistemi komplikasyonlarından tam koruma sağlayan alternatif bir tedavidir. Kök hücre nakli OHA hastalarda eğer kardeş vericisi varsa ve inme riski fazlaysa önerilebilmektedir. Kök hücre nakli yapılan 59 OHA'li çocuğun median 42.2 ay (11.8–115.0 ay) takipleri sonrasında 50'sinde istenen allograft elde edilmiş ve hastalık komplikasyonları önlenmiştir. Beş yıl takip sonrasında %85 olaysız sağkalım ve %97 yaşam şansı elde edilmiştir (7).

Hidroksiüre tedavisi alan hastalarda TKD hızlarının plaseboya göre daha düşük olduğu görülmüştür (7). Yardımcı bir tedavi olarak halen bu ilaçla ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Orak hücre anemisinde yaşanan gelişmeler bizim hastalarımıza da ulaştırılmalıdır. Ülkemizin bu günkü şartlarında erken tanı ve uygun tedavi alamayan OHA'li hastalar olabilir.

OLGU

Dokuz yaşında erkek hasta sekiz yıldır devam eden halsizlik, solukluk, bel ağrısı yakınmalarıyla getirildi. Öyküsünde bir yaşından beri ara ara olan bel ağrısı, diz ağrısı, solukluk yakınması ile gittikleri çeşitli dış merkezlerde birçok kez kan transfüzyonu almıştı. Altı ay önce birdenbire sol tarafında tutmama yakınmasıyla hastaneye başvurduğunda, kan transfüzyonu almıştı. Hasta son günlerde solukluğunda artma yakınması nedeniyle hastanemize başvurdu.

Anne-babası sağlıklı olup aralarında akrabalık vardı. Kardeşleri sağlıklıydı. Ailede bilinen kan hastalığı yoktu. Fizik incelemesinde soluk ve hafif ikterik görünümdeydi. Boy=118 cm (<%3), ağırlık=19 kg (<%3), solunum sayısı= 20/dk, kalp tepe atımı 80/dk, tansiyon arteriyel=90/60 mmHg, vücut ısısı=37.3°C'di. Karaciğer kot altında iki cm ele geliyordu. Dalak ele gelmedi. Nörolojik muayenesinde sağda santral fasiyal paralizi bulguları mevcuttu, sağ nazolabial oluk silikti, gülünce ağzı sola kayıyordu. Diğer kraniyal sinir muayeneleri normaldi. Gövde tonusu normal olmasına rağmen sağda tonus artmıştı, solda normaldi. Derin tendon refleksi sağda canlı, solda normaldi. Hasta sağ

hemiplejik ve oraklayarak yürüyordu. Kas gücü sağda 3/5, solda normaldi. Serebellar testler solda becerikliydi, sağda kas güçsüzlüğü nedeniyle yetersizdi. Bilateral plantar yanıt ekstansör idi. Kalp muayenesinde 2/6 sistolik üfürüm duyuldu. Diğer sistemlerin bulguları doğaldı.

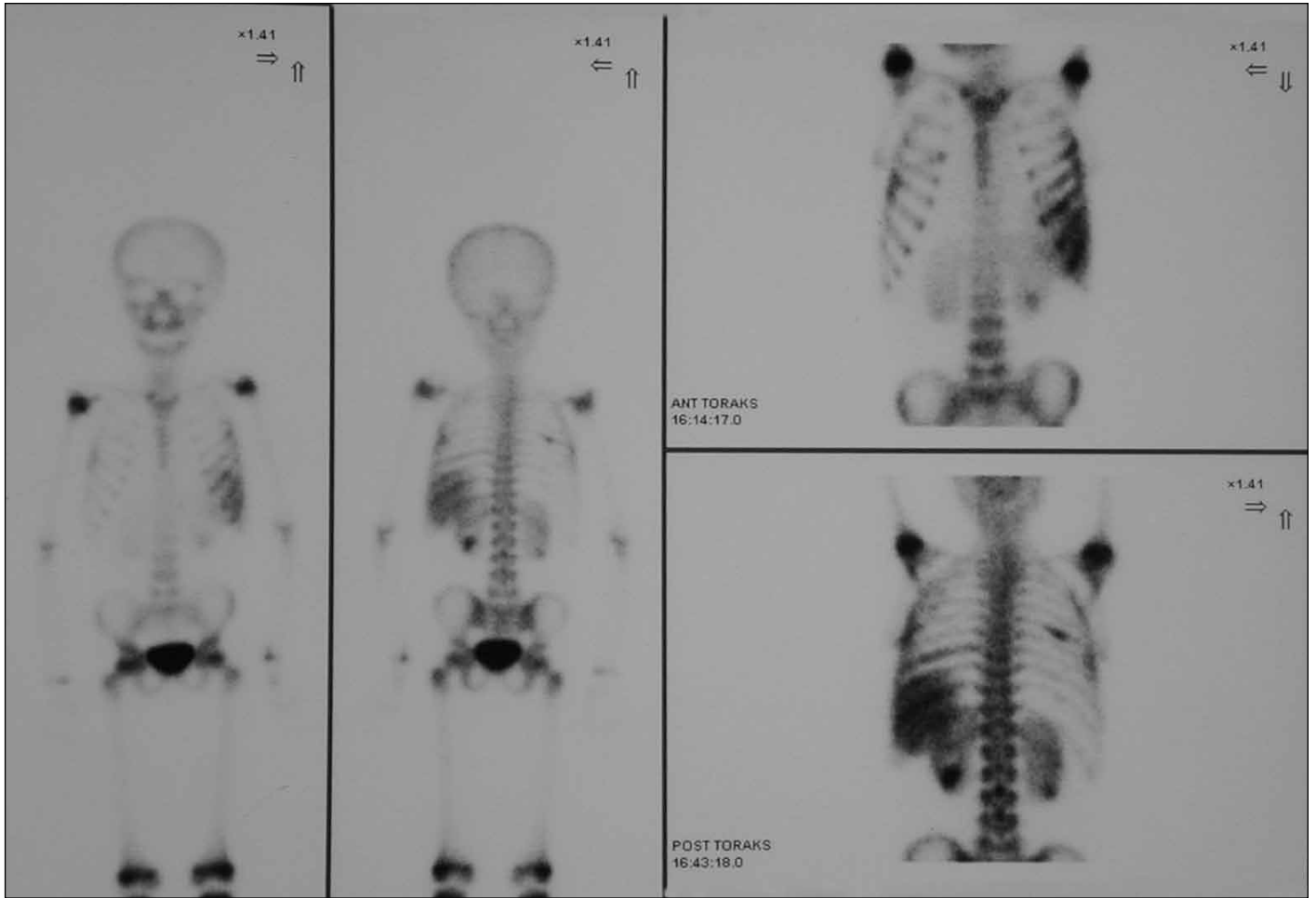
Laboratuvar incelemesinde Hb=7.9 gr/dl, WBC=24x10⁹/L, PLT=538x10⁹/L, MCV=102 fl, RDW=21.9'du. Periferik yaymada eritrositler makrositik, polikromazi, anizositoz, target hücreler, yer yer orak hücreler görüldü (Şekil 1). Retikülosit %11.6, vitamin B12=254, folik asit=4.2, total bilirubin=3.9 mg/dl, indirekt bilirubin=3.4 mg/dl, serum demiri=38, demir bağlama kapasitesi=207, ferritin=4790 ng/ml, direkt-indirekt coombs negatifti. Hemoglobin elektroforezinde Hb S=%67.9, Hb F=%4.6 saptandı. İdrar dansitesi=1010, proteinüri yoktu, mikroskopisi normaldi. Batın ultrasonografisinde hepatomegali, dalakta multipl hipoekoik nodüller görüldü. Ekokardiografi ve kemik grafileri normaldi. Tüm vücut kemik sintigrafisinde sol 5. kosta antero-lateralinde fokal, sol 8. kosta posteriorunda diffüz ve sağ 6. kosta posteriorunda kemik enfarktını düşündürülen artmış aktivite tutulumu, dalakta ise dalak enfarktını düşündürülen diffüz kontrast tutulumu gözlemlendi (Şekil 2).

Trombofilik nedenlerine yönelik olarak bakılan homosistein=19.7 mikromol/l olup yaşına göre yüksekti. Antitrombin III, Protein C ve S düzeyleri normal sınırlardaydı. Faktör V Leiden ve protrombin G20210A mutasyon saptanmadı.

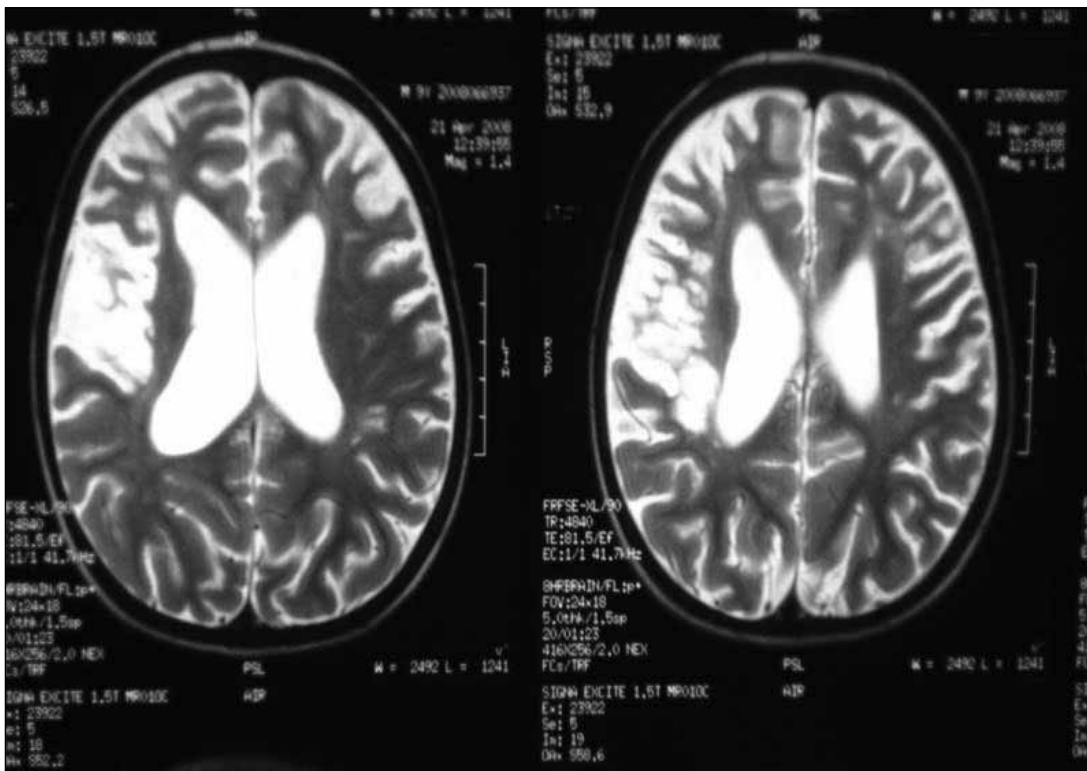
Kraniyal manyetik rezonans (MR) incelemesinde sağda temporal lobda sentrum semiovale düzeyine dek uzanan, çevresinde gliozisin de izlendiği geniş ensefalomalazik alan, sol parietal lobda 1-2 laküner enfarkt ve periventriküler beyaz cevher düzeyinde yaygın iskemik-gliotik sinyal değişiklikleri görüldü (Şekil 3). Kraniyal MR anjiyografisinde ise bilateral internal karotis arter segmentinde şiddetli daralma, bilateral orta serebral arter M1 segmentlerinde prebifürkasyo düzeyinde şiddetli daralma tespit edildi. Her iki anterior serebral arter A1 segmentleri izlenmedi (Şekil 4). Kraniyal MR venografi normaldi. Olgu, bu bulgularla orak hücreli anemi ve geçirilmiş inme tanısı



Şekil 1: Hastanın periferik yaymasında orak şekli almış eritrositler, polikromazi, anizositoz, sferositler ve normoblastların görünümü.



Şekil 2: Hastanın kemik sintigrafisinde kemik enfarktlarının görünümü.



Şekil 3: Hastanın kranial MR incelemesi.



Şekil 4: Hastanın kranial anjiyografi görüntüsü.

ile takibe alındı. Eritrosit suspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Transfüzyon sonrası Hb=12.5 gr/dl ve Hb S=%48 bulundu. Hiperferritinemi için deferasiroks başlandı. Ayrıca hidroksiüre 15 mg/kg/gün başlandı. Hepatit B, pnömokok, hemophilus influenza tip b aşıları yapıldı. Penisilin profilaksisi ve düzenli kan değişimi transfüzyon protokolüne alındı.

Aile taramasında baba=Hb S:%30.8, T.Y kız kardeşi=Hb S:%35.3, İ.Y erkek kardeşi=Hb S:%30, R.Y kız kardeşi=Hb S:%34.6, İ.Y erkek kardeşi=Hb S:%0 bulundu, anneye bakılmadı. Aile bireyleri OHA konusunda bilgilendirildi.

TARTIŞMA

Orak hücre anemisinde nörolojik komplikasyonlar sessiz enfarktılara bağlı hafif zeka değişikliği, veya geçici iskemik ataktan, ağır iskemik veya hemorajik inme kadar olabilmektedir. İnme, OHA'da en önemli ölüm sebebidir ve 20 yaş altı hastalarda %11 sıklıkta bildirilmiştir (2). Distal internal karotid, proksimal orta serebral ve ön serebral arterlerin stenozu ve tıkanıklığı gelişmektedir. Kronik anemi ve hipoksemiye cevap olarak hastalarda beyin kan akımı artmaktadır. İnme gelişmeden önce riski tahminde en güvenilir tarama yöntemi TKD incelemesidir (2). Transkranyal ultrason akımlarında anormal artış olması durumunda (≥ 200 cm/s) hasta kronik transfüzyon programına alınmalıdır. Böylece %92 oranında inme ihtimali azalmaktadır (2).

Olgumuzun beyin MR anjiyografisinde her iki internal karotid arterde, her iki orta serebral arter M1 segmentlerinde prebifürkasyo düzeyinde daralma görüldü. Her iki anterior serebral arter A1 segmentleri ise izlenemedi. Orak hücre anemisinde beyinde oluşan enfarktın yeri en çok orta ve ön beyin arterlerinin sulama alanlarıyla bunların uç dallarının suladığı sınır alanlarıdır (2). Bizim olgumuzda tedavi gecikmiş olduğundan Moyamoya sendromu'ndakine benzer şekilde internal karotidler de dahil olmak üzere ön ve orta serebral arterlerde yaygın tıkanma olmuştu.

Orak hücre anemili hastalarda akut göğüs sendromu, aplastik kriz veya gece hipoksemisi gibi oksijenizasyonun azaldığı durumlarda hipoksi daha da arttığından beyin iskemisi de artmaktadır. Kronik intravasküler hemoliz endotel disfonksiyonu ve nitrik oksitte azalma, sonuçta proliferatif vaskülopatiye ve pulmoner hipertansiyona yol açmaktadır (2).

Orak hücre anemisine bağlı tekrarlayan serebral enfarktılar geçiren hastamız hemipleji etiyojisi araştırılırken geç yaşta tanı alabilmişti. Tanı konulduktan sonra hasta düzenli kan değişimi transfüzyon programına alındı ve hidroksiüre tedavisi başlandı. Orak hücre anemili çocuklarda aylık kan değişimi, kök hücre nakli ve hidroksiüre üç ana tedavi yaklaşımı olup hidroksiüre ağızdan alınabilen bir ilaç olarak hastalara ve ailelerine alternatif tedavi seçeneği olmaktadır. Hidroksiürenin korunmadaki yeri henüz araştırma ve test aşamasındadır. Hemogloblin SS ve hidroksiüre tedavisi alan 24 çocuk OHA'li hastada TKD akımları kontrollere göre anlamlı olarak artmış bulunmuştur. (2). Ancak, primer ve sekonder inme profilaksisindeki etkisine dair çok merkezli çalışmalar henüz devam etmektedir.

Tıbbi bakım olanaklarının artırılması yaşam süresinin uzamasını sağlar. Hastalık, küçük çocuklarda ölüme neden olabildiğinden erken tanı amacıyla yenidoğan tarama programları başlatılmalıdır (8). Antenatal tarama programları da β ve α globin zincir bozukularının erken teşhisini sağlamaktadır ve gerekirse gebelik sonlandırılmaktadır (9). Yenidoğan taraması sayesinde erken çocuklukta başlanan profilaktik penisilin ile ölüm oranlarının 10 yaşa kadar %2'nin altına düştüğü bildirilmiştir (10, 11).

Hastalarda pnömokok sepsisini önlemek için iki aydan önce penisilin profilaksisi başlanmalıdır. Önerilen profilaksi dozu üç yaştan küçüklere ağızdan günde iki kez 125 mgr, üç yaştan büyüklere günde iki kez 250 mgr'dir. Birlikte Streptococcus pneumoniae'ya karşı aşılama amacıyla hem 23-valanlı pnömokok aşısı (Pneumovax[®]) hem de protein-konjuge pnömokok aşısı (PCV, Prevnar[®]) yapılmalıdır. Hasta 5 yaşına geldiğinde iki doz Pneumovax[®] yapılmışsa, splenektomili değilse ve Streptococcus pneumoniae'ya bağlı bakteriyemi geçirme öyküsü yoksa, penisilin profilaksisi kesilebilir. Ancak, splenektomili hastaların ömür boyu penisilin profilaksisi alması uygun görülmektedir. Orak hücre anemili çocuklara iki yaşında quadrivalan meningokok aşısı, ayrıca influenzaya bağlı komplikasyonlar ve hastaneye yatmayı gerektiren influenza enfeksiyonları sık olduğundan her yıl influenza aşısı uygulanması önerilmektedir (6).

Makalede sunulan olgunun gecikmiş tanı alması nedeniyle OHA komplikasyonları önlenememiş ve ağır morbidite gelişmiştir. Bu olguda hemipleji nedeni araştırılırken anemisi fark edilmiştir. Ancak, tanı konulduğu sırada zaten beyin damarlarında çok sayıda tıkanıklıklara bağlı inme ve yine çok sayıda kemik enfarktleri mevcuttur. Hemipleji geliştikten sonra başvurduğunda etiyoloji araştırılırken OHA olduğu saptanan bir olguya literatürde rastlanmadığı için bu makale sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology (5th ed). San Diego: Academic Press 2011:200-29.
2. Wang WC. The pathophysiology, prevention, and treatment of stroke in sickle cell disease. *Curr Opin Hematol* 2007;14:191-7.
3. Kossorotoff M, Grevent D, de Montalembert M. Cerebral vasculopathy in pediatric sickle-cell anemia. *Arch Pediatr* 2014;21:404-14.
4. Brousse V, Gandhi S, de Montalembert M, Height S, Dick MC, O'Driscoll S, et al. Combined blood transfusion and hydroxy-carbamide in with sickle cell anaemia. *Br J Haematol* 2013;160:255-72.
5. Wang WC, Dwan K. Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 14;11:CD003146.
6. Meier ER, Miller JL. Sickle cell disease in children. *Drugs* 2012;72:895-906.
7. Webb J, L Kwiatkowski J. Stroke in patients with sickle cell disease. *Expert Rev Hematol* 2013;6:301-16.
8. Brown BJ, Akinkunmi BF, Fatunde OJ. Age at diagnosis of sickle cell disease in a developing country. *Afr J Med Sci* 2010;39:221-5.
9. Bhukhanvala DS, Sorathiya SM, Sawant P, Colah R, Ghosh K, Gupte SC. Antenatal screening for identification of couples for prenatal diagnosis of severe hemoglobinopathies in Surat, South Gujarat. *J Obstet Gynaecol India* 2013;63:123-7.
10. Ballardini E, Tarocco A, Marsella M, Bernardoni R, Carandina G, Melandri C, et al. Universal neonatal screening for sickle cell disease and other haemoglobinopathies in Ferrara, Italy. *Blood Transfus* 2013;11:245-9.
11. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood* 2004;103:4023-7.