






EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO THE EDITOR

Hemolitik anemi, lökoeritroblastozis ve kemik iliğinde belirgin diseritropoez ile prezente olan vitamin B₁₂ ve folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemi

Megaloblastic anemia due to vitamin B₁₂ and folate deficiency presenting with hemolytic anemia, leukoerythroblastosis and severe marrow dyserythropoiesis

Asya Eylül Ağaoğlu¹ , Ali Gurur Çevik¹ , Cengiz Beyan² 

¹Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Turkey, ²Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Turkey

Cukurova Medical Journal 2019;44(4):1524-1526.

Sayın Editör,

Megaloblastik anemiler vitamin B12 ve/veya folik asit eksikliğine bağlı DNA sentezinde bozulmanın sonucunda makrositik eritrositler ve eritrosit öncüllerinde tipik morfolojik değişiklikler oluşumu ile karakterize hastalıklardır¹. Megaloblastik anemilerin çok farklı hematolojik tablolar içerisinde müracaat edebilmesi ayırıcı tanı aşamasında çok dikkatli davranılmasını gerektirmektedir^{2,3}. Bu yazıda hemolitik anemi, periferik kan yaymasında lökoeritroblastik tablo mevcudiyeti ve kemik iliğinde belirgin diseritropoezin eşlik ettiği hematolojik bulgular ile müracaat eden vitamin B12 ve folat eksikliğine bağlı megaloblastik anemili bir olgu sunulmaktadır.

Otuz sekiz yaşında kadın hasta, son birkaç yıldır kansızlığı olduğunu, şikâyetlerinin son 3-4 gündür çok fazla arttığını ifade eden, bayılma hissi, baş dönmesi, çarpıntı ve çabuk yorulma tanımlayan hasta semptomatik anemisi olması nedeni ile tetkik ve tedavi edilmek üzere yatırıldı. Öyküsünde başka özellik olmayıp adetleri düzenli idi ve melenâ tanımlamıyordu. Fizik muayenede konjunktival solukluk olması dışında özellik yoktu. Tam kan sayımında lökosit sayısı (WBC) 4,59 x10⁹/L, eritrosit sayısı (RBC) 1,65 x10¹²/L, hemoglobini 6,58 g/dL, hematokrit %18,9, ortalama eritrosit hacmi (MCV) 115 fL, ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) 39,9 pg ve trombosit sayısı (PLT) 128

x10⁹/L idi. Periferik yaymada %38 nötrofil, %38 lenfosit, %2 monosit, %3 eozinofil, %2 bazofil, %5 stab, %6 metamyelosit, %1 myelosit, %5 normoblast, normokromi, belirgin anizositoz, seyrek makrositler mevcuttu; yaygın polikromazi, sık bazofilik noktalanma gözlemlendi. Trombosit kümeleri yeterli olup seyrek iri trombositleri vardı. Retikülosit yüzdesi %5,26, mutlak retikülosit sayısı 86,8 x10⁹/L olan hasta tam kan sayımı ve periferik yayma sonucu ile birlikte hemolitik anemi lehine yorumlandı. Haptoglobin <8 mg/dL (30-200), total bilirubin 1 mg/dL (0-1,4), direkt bilirubin 0,3 mg/dL (0-0,5) idi. Direkt ve indirekt Coombs testleri ile soğuk aglütininer negatif olarak bulundu. Biyokimyasal testlerinde aspartat aminotransferazın 64 U/L (5-40), laktat dehidrogenazın (LDH) 4.500 U/L (125-300) olması dışında özellik yoktu. Serum vitamin B12 düzeyi 87 ng/mL (200-880), serum folatı 1,2 mikrog/L (3,1-20), serum ferritini 63,69 mikrog/L (15-204), serum demiri 149 mikrog/dL (50-170), unsatüre demir bağlama kapasitesi 198 mikrog/dL (112-347), transferrin saturasyonu %42,9 olarak bulundu. Teknik yetersizlikler nedeni ile eritrosit folatı ölçülemedi. Periferik yaymada lökoeritroblastik tablo mevcudiyetinin araştırılması ve vitamin B12 ve folat eksikliğine bağlı megaloblastik aneminin teyidi için kemik iliği incelemesi yapıldı. Kemik iliği aspirasyon biyopsisinde eritroid /myeloid hücre oranı 1,2, plazma hücre oranı %0,3, myeloblast oranı %2,9,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Cengiz Beyan, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Turkey E-mail: cengizbeyan@hotmail.com
Geliş tarihi/Received: 03.02.2019 Kabul tarihi/Accepted: 06.03.2019 Çevrimiçi yayın/Published online: 18.09.2019

kemik iliğinde eritroid seri ileri derecede megaloblastik, belirgin diseritropoetik olup dev metamyelositler, dismegakaryopoez ve immatür megakaryosit formları izlendi. Bazı megakaryositler trombojen vasıfta idi. Vitamin B₁₂ ve folat eksikliğine bağlı megaloblastik anemi varlığı kemik iliği incelemesi ile teyit edilen hastaya siyanokobalamin ampul 1.000 mikrog ilk beş gün hergün ve daha sonra haftada bir olacak şekilde intramuskuler olarak ve folik asit 5 mg tablet hergün 1 adet şeklinde per oral olarak başlandı. Tedavinin 6. gününde tam kan sayımında WBC 5,73 x10⁹/L, RBC 3,03 x10¹²/L, hemogloblin 10,0 g/dL, hematokrit %29,0, MCV 95,8 fL, MCH 33,1 pg, PLT 177 x10⁹/L, retikülosit yüzdesi %11,2 ve mutlak retikülosit sayımı ise 339,3 x10⁹/L idi. Tedavi ile retikülosit krizi gözlenen hastada glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim aktivitesi ve hemogloblin elektroforezi normaldi.

Özefagogastroduodenoskopi ile antral gastrit gözlenen ve patolojik incelemede kronik *Helicobacter pylori* gastriti tespit edilen hastaya bizmut subsalisilat 262 mg çiğneme tablet günde üç kez, amoksisilin 1 g tablet günde üç kez ve rabeprazol 20 mg tablet günde üç kez şeklinde tedavi başlandı. Çölyak hastalığı yönünden yapılan incelemelerde anti-endomisyum IgA ve IgG ile doku transglutaminaz IgA ve IgG negatifti. Tedavinin 6. haftasında tam kan sayımında WBC 7,44 x10⁹/L, RBC 4,23 x10¹²/L, hemogloblin 12,2 g/dL, hematokrit %36,8, MCV 87,1 fL, MCH 28,8 pg ve PLT 260 x10⁹/L, periferik yaymada eritrositler normokrom normositer özellikte olup tüm biyokimyasal parametreler ile serum ferritin, folat ve vitamin B₁₂ düzeyleri normaldi.

Vitamin B₁₂ eksikliği bulunan olguların %1,5'unda indirekt bilirubinde artma, plazma haptogloblininde düşme ve serum LDH'sında artma ile karakterize, büyük ölçüde ineffectif eritropoezden kaynaklandığı düşünülen hemolizin varlığı bildirilmiştir⁴. Ciddi vitamin B₁₂ eksikliği mikroanjiopatik hemolitik anemileri taklit edebilmekte, olgulara trombotik trombositopenik purpura tanısı konularak terapötik plazma değişimi dahi planlanabilmektedir⁵⁻⁷. Nadir olmakla birlikte otoimmün hemoliz bildirilen olgular da mevcuttur⁸. Bu durumlarda uygun klinik yaklaşımın sağlanabilmesi için periferik yaymanın dikkatle incelenmesi özel önem kazanmaktadır. Bizim olgumuzda da başlangıç değerlendirmede mutlak retikülositoz, plazma haptogloblininde düşme

ve serum LDH'sında artma olması hemolitik anemi düşündürüyordu.

Periferik kan yaymasında eritroblastların ve immatür myeloid hücrelerin varlığı lökoeritroblastozis olarak adlandırılmaktadır⁹. Pansitopeni ile seyreden lökoeritroblastozisli olgularda akut lösemiden ayırım yapılması dahi gerekli olabilmektedir³. Lökoeritroblastozis varlığı sıklıkla myelofitizik anemileri düşündürse de megaloblastik anemilerin de lökoeritroblastozise sebep olmaları nadir bir laboratuvar bulgusu değildir. Çeşitli çalışmalarda megaloblastik anemilerde lökoeritroblastozis varlığı %1-20 oranında rapor edilmiştir^{9,10}. Lökoeritroblastozis varlığı megaloblastik anemi tanısını dışlamaz.

Parmar ve arkadaşları kemik iliği aspirasyonu yapılan 100 olguda diseritropoeze yol açan hematolojik nedenleri incelemişlerdir¹¹. Bu olguların dağılımı çok geniş bir spektrumu içermekte olup megaloblastik anemiler %17 sıklıkla en yaygın neden grubunu teşkil etmektedir.

Sonuç olarak, megaloblastik anemili olgularda müraaat aşamasında klinik ve laboratuvar bulguların heterojen olması diğer hematolojik hastalıklardan ayırım yapma ve doğru tanıyı koyma hususunda zorlayıcı olabilmektedir. Periferik kan yaymasının ve kemik iliği incelemesinin eşlik ettiği dikkatli bir yaklaşım megaloblastik anemi tanısında yardımcıdır. Klinik ve laboratuvar yaklaşımlara rağmen tanının tereddütlü olduğu durumlarda uygun tedavi ile tablonun tam olarak düzelişip düzelmediğinin kontrolü de ayırıcı tanıda değerli olabilir.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: AEA, AGÇ, CB; Veri toplama: AEA, AGÇ, CB; Veri analizi ve yorumlama: AEA, AGÇ, CB; Yazı taslağı: CB; İçeriğin eleştirel incelenmesi: AEA, AGÇ, CB; Son onay ve sorumluluk: AEA, AGÇ, CB; Teknik ve malzeme desteği: AEA, AGÇ, CB; Süpervizyon: AEA, AGÇ, CB; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : AEA, AGÇ, CB; Data acquisition: AEA, AGÇ, CB; Data analysis and interpretation: AEA, AGÇ, CB; Drafting manuscript: CB; Critical revision of manuscript: AEA, AGÇ, CB; Final approval and accountability: AEA, AGÇ, CB; Technical or material support: AEA, AGÇ, CB; Supervision: AEA, AGÇ, CB; Securing funding (if available): n/a.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

1. Chandra J. Megaloblastic anemia: back in focus. *Indian J Pediatr.* 2010;77:795-9.
2. Oo TH, Rojas-Hernandez CM. Challenging clinical presentations of pernicious anemia. *Discov Med.* 2017;24:107-15.
3. Belen B, Hismi BO, Kocak U. Severe vitamin B₁₂ deficiency with pancytopenia, hepatosplenomegaly and leukoerythroblastosis in two Syrian refugee infants: a challenge to differentiate from acute leukaemia. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr-2014-203742.
4. Andrès E, Affenberger S, Zimmer J, Vinzio S, Grosu D, Pistol G et al. Current hematological findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency. *Clin Lab Haematol.* 2006;28:50-6.
5. Routh JK, Koenig SC. Severe vitamin B₁₂ deficiency mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2014;124:1844.
6. Chhabra N, Lee S, Sakalis EG. Cobalamin deficiency causing severe hemolytic anemia: a pernicious presentation. *Am J Med.* 2015;128:e5-6.
7. Veit K. Pseudothrombotic microangiopathy and vitamin B₁₂ deficiency in pernicious anemia. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2017;30:346-7.
8. Yeruva SL, Manchandani RP, Oneal P. Pernicious Anemia with Autoimmune Hemolytic Anemia: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Hematol.* 2016;2016:7231503.
9. Halfdanarson TR, Walker JA, Litzow MR, Hanson CA. Severe vitamin B₁₂ deficiency resulting in pancytopenia, splenomegaly and leukoerythroblastosis. *Eur J Haematol.* 2008;80:448-51.
10. Retief FP. Leuco-erythroblastosis in the adult. *Lancet.* 1964;1:639-42.
11. Parmar JK, Sheikh S. Study of bone marrow: dyserythropoiesis for etiological evaluation of anemia. *Int J Res Med Sci.* 2015;3:3734-8.