

Demir eksikliği anemisi tablosu ile ortaya çıkan paroksizmal nokturnal hemoglobüri: Olgu sunumu

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria presented like iron deficiency anemia: A case report

Ebru Kızılkılıç, Gülbüz Sezgin, Fatih Öner Kaya, Selim Nalbant
Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İletişim: Ebru Kızılkılıç, Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Maltepe-İstanbul, Tel:4440620, ebru.kizilkilic@maltepe.edu.tr

ÖZET

Paroksizmal nokturnal hemoglobüri (PNH), periferik kanda sitopeni, tromboz ve hemolitik anemi ile ortaya çıkan nadir bir kemik iliği yetersizlik hastalığıdır. CD55 ve CD59 isimli iki glikozilfosfatidilinositol (GPI) çapası olan proteinlerin yokluğu nedeniyle kontrolsüz kompleman aktivasyonuna bağlı hemoliz ve diğer PNH bulguları ortaya çıkar. Erken tanı bu hastaların prognozu ve yönetiminde önemlidir. Eculizumab, kronik kontrolsüz kompleman aktivasyonunu spesifik olarak inhibe eden ve terminal kompleman yolundaki C5'i hedef alan monoklonal antikordur. Çocuklarda ve erişkinlerde PNH tedavisi için onaylı ilk ve tek ilaçtır. Bu yazıda demir eksikliği anemisi tablosu ile başvuran ve Eculizumab ile başarılı şekilde tedavi edilmiş bir PNH olgu sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: paroksizmal nokturnal hemoglobüri, demir eksikliği anemisi

ABSTRACT

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare bone marrow failure disorder that manifests with hemolytic anemia, thrombosis, and peripheral cytopenias. The absence of two glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchored proteins, CD55 and CD59, leads to uncontrolled complement activation that accounts for hemolysis and other PNH manifestations. Hence, early diagnosis is essential for improved patient management and prognosis. Eculizumab specifically inhibits chronic, uncontrolled complement activation and is a monoclonal antibody targeting C5 within terminal complement pathway. Eculizumab is the first and only approved treatment for PNH adults and children. We herein presenting a case presented with iron deficiency anemia, diagnosed as PNH and treated with Eculizumab.

Keywords: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, iron deficiency anemia

GİRİŞ

Paroksizmal Nokturnal Hemoglobüri (PNH), non-immün hemolitik anemi, tromboz ve periferik kanda sitopenilerle ortaya çıkan nadir bir hematolojik hastalıktır. Tahmini prevalansının 8-16 olgu/milyon olduğu öngörülmektedir (1). PNH temelde bir hematopoetik kök hücre hastalığıdır. PIGA(phosphatidylinositolglycan-class A) genindeki somatik mutasyona bağlı olarak glikozil-fosfatidilinositol (GPI) sentezi ve buna bağlı olarak komplemana karşı koruyucu proteinler olan CD55 ve CD59 yapımı bozulmaktadır (2). Eritrositlerdeki kronik hemoliz, buna bağlı gelişen serbest hemoglobin artışı ve nitrik oksit sentezindeki azalma klinik tablolardan sorumlu temel mekanizmalardır. PNH, birçok farklı klinik tabloya neden olabilir. Bazı hastalarda sadece hemolitik anemi ve hemog-

lobinüri görülürken, bazı hastalarda sadece kemik iliği yetersizlik tablosu ile başvurabilmektedir. Bazı hastalarda isenitrik oksik sentezindeki azalmaya bağlı olarak aşırı halsizlik, nefes darlığı, karın ağrısı, yutma zorluğu, göğüs ağrısı, tromboz ve erektil disfonksiyon bulguları önplanda olabilmektedir. Hastaların hayat kalitelerini önemli ölçüde bozulmakta ve beklenen yaşam süresini de sağlıklı popülasyona göre azaltmaktadır (3,4,5). Klinik bulgular birçok hastalıkla karışabildiğinden ve nadir görüldüğünden, hastalığın hekim tarafından ayırıcı tanıda hatırlanarak, gereken tetkiklerin yapılması bu hastalık tanısı konulmasında önem taşımaktadır. Bu yazıda demir eksikliği anemisi tablosu ile başvuran ve Eculizumab ile başarılı şekilde tedavi edilmiş bir PNH olgu sunulmaktadır.

OLGU

Yirmi dört yaşında kadın, hastanemiz hematoloji polikliniğine halsizlik, yorgunluk ve nefes darlığı yakınmasıyla başvurdu. Hastanın tıbbi öyküsünde uzun yıllardır bilinen demir eksikliği anemisi olduğu öğrenildi. Hastanın aynı zamanda aralıklı olarak idrarda koyulaşma ve karın ağrısı nedeniyle acil servislere başvurusu ve bu nedenle idrar yolu enfeksiyonuna yönelik sık antibiyoterapi kullanım öyküsü mevcuttu. Fizik muayenede solukluk dışında patoloji saptanmadı. Hastanın rutin kan tetkiklerinde derin normositer anemi saptandı ve ileri tetkik ve tedavi amaçlı hematoloji servisine yatırıldı. Hastanın Hemogloblin değeri 6,1gr/dl MCV 97 bulundu. Lökosit, trombosit değerleri, renal fonksiyonlar ve karaciğer enzimleri, bilirubin değerleri normal bulundu. Periferik yaymada hipokrom normositer eritrositler mevcuttu. Fragmentasyon yoktu. Lökosit dağılımı, morfolojisi ve trombositler normaldi. Ferritin düzeyi 4ng/ml ve, retikülosit sayısı %2 ve LDH düzeyi 1250U/L saptandı. Normalin beş katından fazla LDH yüksekliği saptanan hastanın bakılan haptoglobulin değeri normalden düşük bulundu. Coombs testleri negatif saptanan hastada PNH ön tanısıyla akımsitometrik inceleme ile CD55 ve CD59 düzeyi istendi. Hastanın serviste yattığı dönemde karın ağrısı ve idrarda koyulaşma yakınması olunca yapılan incelemede hemoglobinürisi saptandı. Hastanın eşlik edebilecek lenfoproliferatif hastalıklar için çekilen kontrol toraks ve batin tomografilerinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Oral demir kullanamayan ve intravenöz demir tedavisi ile alerjik reaksiyonu gelişen hastaya kan transfüzyonu uygulandı. Hastanın FLAER yöntemi ile bakılmış olan akımsitometrik incelemesinde eritrositlerde %75 ve granülositlerde %96 oranında bir PNH klonu saptandı.

Hastanın PNH tanısı kesinleştirildi. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Bölümüne Eculizumab kullanımı için başvuru yapıldı. Onay alınıp, ilaç temin edildikten sonra hastaya Eculizumab tedavisine başlandı. Önce dört hafta süreyle haftada bir 600 mg/gün ardından 15 günde bir 900mg/gün olarak tedavisine devam edildi. Hastanın tedavi sonrası hızla anemisi ve LDH yüksekliği normale döndü. Hasta kan sayımı stabil olarak, transfüzyon almaksızın hayat boyu alması gereken Eculizumab tedavisi halen devam etmektedir.

TARTIŞMA

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri nadir bir kemik iliği yetersizlik hastalığı olup CD55 ve CD59 isimli iki proteinin yokluğu nedeniyle kontrolsüz kompleman aktivasyonu, bunun sonucu olarak hemolitik anemi, periferik kanda sitopeni ve tromboz

ile ortaya çıkar (6).

Eritrositlerdeki kronik hemolize sekonder serbest hemoglobin artışı ve nitrik oksit sentezindeki azalma klinik tablolardan sorumlu temel mekanizmalar olup birçok farklı klinik tablonun da sorumlularıdır. Kimi hastalarda sadece hemolitik anemi ve hemoglobinüri görülürken, kimi hatsala rise sadece kemik iliği yetersizlik tablosu ya da portal ven başta olmak üzere farklı bölgelerde atipik trombus formasyonları ve bunların klinik bulguları ile başvurabilmektedir(7). Demir eksikliği anemisi toplumda en çok görülen anemi nedeni olup özellikle genç kadınlarda yetersiz demir alımı ve menstruasyonla fazla demir kaybı nedeniyle sık görülmektedir. Demir eksikliği tablosu ile ortaya çıkan sunulan PNH olgusunda hemoglobinüri varlığı ve yüksek LDH düzeyi saptanması demir eksikliği anemisi için beklenen bulgular olmadığından PNH tanısını düşündürmüştür. Demir eksikliği anemisi olan hastalarda demir kaybının nadir bir sebebinin de hemoglobinüri olacağı akılda tutulmalıdır. Özellikle karın ağrısı atağı ve idrarda koyulaşma yakınması olan, buna rağmen rutin idrar tetkikleri normal bulunan hastalarda hemoglobinüri araştırılmalı ya da bu hasta grubunda kronik hemoliz varlığını hassas olarak gösteren ve yaygın olarak kullanılan LDH mutlaka kontrol edilmelidir. LDH yüksekliği saptanan ya da klinik olarak PNH düşünülen hastalarda ise akımsitometrik inceleme yapılmalıdır. PNH hasta yaşam kalitesini bozan ve sağ kalımı azaltan bir hastalık olduğundan erken tanı alıp, Eculizumab tedavisine başlanması hasta mortalitesini belirgin olarak azaltmaktadır. Erken tanının yaygınlaşması da ancak bu hastalığın hatırlanması ile mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Hill A, Ridley SH, Esser D et al. Protection of erythrocytes from human complement-mediated lysis by membrane-targeted recombinant soluble CD59: a new approach to PNH therapy. *Blood* 2006, 107:2131-2137.
2. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Eng J Med*. 1995, 333:1253-1258.
3. Brodsky R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014, 124:2804-2811.
4. Socie G, Mary JY, de Gramont A et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet* 1996, 348:573-577.
5. Heitlinger E. Learning from over 25 years of PNH experience: The era of targeted complement inhibition. *Blood Reviews* 2013, 27:S1-6.
6. Rachidi S, Musallam K, Taher A. A closer look of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *European Journal of Internal Medicine*. 2010, 21:260-267.

7. Yenerel MN, Nalçacı M, Atamer T, Pekçelen Y. "Paroksizmal noktürnal hemoglobinürüli 11 hastanın klinik ve hematolojik yönlerinin incelenmesi." Klinik Gelişim Dergisi 2000; 13:100-103.