

Herediter sferositozlu süt çocuklarında rekombinan eritropoetin tedavisi

Tiraje Celkan, Serap Karaman, Hilmi Apak, Alp Özkan, Lebriz Yüksel Soyca, İnci Yıldız

Özet

Herediter sferositoz, eritrosit membran proteinlerindeki defekt sonucu hemolize eğilimin artması, anemi, sarılık ve splenomegali ile seyreden kalıtsal bir hastalıktır. Transfüzyon ihtiyacının en fazla olduğu ilk bir yıl içinde, hastaların artmış eritrosit yıkımını kompanse etmek için yeterli eritropoetin cevabı veremediği gösterildiğinden, kan transfüzyonuna alternatif olarak rekombinan eritropoetin tedavisi önerilmektedir. Bu yazıda eritropoetin tedavisi uyguladığımız herediter sferositozlu 4 süt çocuğu sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: herediter sferositoz, rekombinan eritropoetin

Summary

Recombinant erythropoietin treatment in infants with hereditary spherocytosis

Hereditary spherocytosis is a congenital disease in which a defect in red cell skeletal protein causes hemolytic anemia, hyperbilirubinemia and splenomegaly. As maximum transfusion support is necessary during the first year of life, recombinant erythropoietin therapy is recommended as an alternative therapy to blood transfusions.

Here, we report 4 infants with hereditary spherocytosis to whom recombinant erythropoietin therapy was administered .

Key words: hereditary spherocytosis, recombinant erythropoietin

Giriş

Herediter sferositoz (HS), eritrositlerin membran proteinlerinde bir defekt sonucu hemolize eğilimin artması, anemi, sarılık ve splenomegali ile seyreden kalıtsal bir hastalıktır. Olguların %75'i otozomal dominant, %25'i sporadik olup yeni mutasyonlara bağlıdır. Herediter sferositozda eritropoezin yaşamın ilk aylarında azalmış olduğu söylenmektedir ve artmış eritrosit yıkımına yeterli eritropoetin cevabı veremediklerinden %70-80 olgu özellikle

bu dönemde kan transfüzyonu gerektirir. Bu dönem sonrasında ise genellikle %30'dan az vaka düzenli transfüzyon ihtiyacı gösterir (1). Transfüzyon ihtiyacının en fazla olduğu ilk bir yıl içinde, HS'li hastalarda kan transfüzyonuna alternatif olarak rekombinan insan eritropoetin (rHu-Epo) tedavisi ile başarılı sonuçlar bildirilmektedir (2-5).

Bu çalışmamızda eritropoetin tedavisi uyguladığımız HS'lu 4 süt çocuğu sunulmaktadır. Olguların özellikleri Tablo I'de görülmektedir.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İSTANBUL

Yazışma adresi: Dr. Serap Karaman, Yeni Mahalle Derya Sk. No:9 D:4 Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0 212 624 46 07

e mail: drserapkaraman@hotmail.com

Alındığı tarih: 20.9.04, kabul tarihi: 20.7.04

Tablo 1: Olguların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları (rH-Epo: Rekombinan insan eritropoetin)

rH-Epo tedavisi öncesi				rH-Epo dozu				rH-Epo tedavisi sonrası			
Hasta	Yaş	Hb gr/dl	Retikülosit (%) Mutlak retikülosit (mm ³)	Yaş	Doz	Hb (gr/dl)	retikülosit (%) mutlak retikülosit (mm ³)	Yaş	Hb (gr/dl)	retikülosit (%) mutlak retikülosit (mm ³)	
B. D.	4 ay	10,9	%1,2 35000/mm ³	6,5 -9 ay	1000Ü/haftax3	7,0-7,7	%16-23	21 ay	8	%16 41600/mm ³	
				10-10,5 ay	2000Ü/haftax3	7,9-8,0	33000/mm ³				
				15-21 ay	2000Ü/haftax3	7,2-7,8	%8,4 24500/mm ³ %14 42000/mm ³				
M.Ö.	10 gün	12	%0,8 24000/mm ³	16 gün	2000 Ü/haftax2	6,7	%10,8 25000/mm ³	8,5 ay	8,6	%14 52000/mm ³	
A. Y.	1,5 ay	5,9	%6 12000/mm ³	2,5 ay	2000 Ü/haftax3	7,6	%2,6 75000/mm ³	3,5 ay	8,8	%12 31200/mm ³	
Z. M.	3 gün	7,6	%1,9 57000/mm ³	4,5 ay	1000Ü/haftax3	6,8	%4,5 12000/mm ³	9 ay	9,1	%8,2 28700/mm ³	

Olgu 1

Otuz dört haftalık sezaryen ile doğan erkek bebeğin 25 günlük iken uzayan sarılığı nedeniyle gittikleri özel bir merkezde yapılan tetkiklerinde Hb: 6,2 gr/dl, Hct: %17,7 retikülosit (düzeltilmiş) %0,78 saptanarak aynı merkezde eritrosit transfüzyonu yapılmıştı. Polikliniğimizde iki aylık iken yapılan tetkiklerinde Hb'i 5,8 gr/dl, retikülosit sayımı %1,2 ve periferik kan yaymasında sferositler saptandı. Osmotik frajilitesi de artmış saptanan hastaya HS tanısı konuldu. Anamnezinden de babanın HS nedeniyle takip edildiği öğrenildi. Altı aylık olana kadar yapılan poliklinik kontrollerinde Hb ortalaması 7-7,3 gr/dl, Hct: %20-21,4 ve retikülosit sayısı ortalaması %2-5 saptandı. Hastaya 6,5 aylıkken 400 Ü/kg rHu-Epo tedavisi başlandı. Rekombinan insan eritropoetin tedavisi başlandıktan sonraki iki buçuk aylık sürede yapılan takiplerinde Hb ortalaması 7-7,7 gr/dl, Hct: %20,5-21,7 arasında seyretti ve tedaviden sonra retikülosit değerleri belirgin olarak arttı (%16-23). Hasta yaklaşık 3,5 ay rHu-Epo tedavisi aldı. Rekombinan insan eritropoetin kesiminden 2,5 ay sonra Hb: 5,9 gr/dl, Hct: %16,1 olduğundan transfüzyon yapıldı (1 yaşında). Tekrar transfüzyon gereksinimi doğması nedeniyle 15 aylıkken, tedavi bitiminden 5 ay sonra rHu-Epo tekrar başlandı ve 6 ay süre ile kullanıldı. Bu dönemde 5 ay transfüzyon

ihtiyacı olmadı. Olgu 21 aylık olduğunda (2. rHu-Epo başlangıcından 6 ay sonra) tedavi sonlandırıldı. Tedavisiz 6 aylık izlemde Hb: 7,8-8 gr/dl, retikülosit: %12-14 arasındayken, 27 aylıkken yapılan kontrolünde Hb: 6,4 gr/dl olduğundan tekrar transfüzyon yapıldı. Hasta halen 28 aylık olup poliklinik takibimizdedir.

Olgu 2

Miadında sezaryen ile doğan on günlük kız hasta, doğumdan 2 gün sonra başlayan ABO ve Rh uyumsuzluğu ile ilişkili bulunmayan sarılığı nedeniyle polikliniğimize başvurduğunda Hb: 12gr/dl, Hct: %32,6, retikülosit: %0,8, direkt coombs (-), osmotik frajilite testi artmış saptandı. Yapılan aile taramasında babanın da hafif anemik olduğu ve osmotik frajilite testinin artmış olduğu bulundu. Herediter sferositoz tanısı ile 16 günlük iken 800 Ü/kg / hafta dozda rHu-Epo tedavisi başlandı. Rekombinan insan eritropoetin başlangıcından 40 gün sonraki hemogramında Hb: 6,7 gr/dl, Hct: %19,4, retikülosit: %10,8 olması üzerine transfüzyon uygulanarak rHu-Epo tedavisine devam edildi. Hasta 5,5 ve 7,5 aylıkken Hb: 7 gr/dl'nin altında saptandığından toplam 2 kez tranfüzyon yapıldı. Rekombinan insan eritropoetin tedavisi hasta 9 aylıkken kesildi. Tedavi kesiminden sonraki 10 aylık dönemde Hb ortalaması 8.3gr/dl, Hct: %23,7 ve retikülosit değeri ortalaması %20 olarak seyretmektedir.

Olgu 3

Miadında doğan ve yaklaşık 1,5 aylıkken solukluk ve sararma nedeni ile gittikleri özel bir merkezde yapılan tetkiklerinde Hb: 5,9gr/dl, Hct: %18,5, retikülosit: % 6 saptanan hasta transfüze edilerek merkezimize gönderilmişti. İki buçuk aylıkken osmotik frajilite testi artmış olduğundan HS tanısı konan hastaya rHu-Epo 800 Ü /kg olarak başlandı. Aile taramasında anne ve babanın da osmotik frajilite testleri artmış bulundu. Tedaviden 2 ay sonra Hb: 5,9gr/dl, Hct:%17,3 olduğundan olguya 2. kez transfüzyon yapıldı. Olgu halen takibimizde olup stabil seyretmektedir.

Olgu 4

Miadında sezaryen ile doğan kız hasta doğumdan 1 gün sonra sarılığının fark edilmesi üzerine özel bir hastaneye başvurarak, yapılan incelemelerinde Hb:12,2 gr/dl, Hct:%31,5, retikülosit %1 , direkt coombs (-) ve osmotik frajilite testi artmış bulunmuştu. Dokuz günlükken anemisi nedeniyle (Hct:%29) transfüze edilmişti. Dört aylıkken solukluğu nedeniyle polikliniğimize başvuran olgunun anamnezinden annesine HS nedeniyle 9 yaşında splenektomi yapıldığı öğrenildi. Başvuru sırasındaki Hb:7,6 gr/dl, Hct: % 21,2 ve retikülosit %1,9 idi. Bir hafta sonraki kontrol hemogramında Hb:%6,8 gr/dl, Hct: %19 bulunması üzerine rHu-Epo 400Ü/kg başlandı. Takiplerinde Hb:7,5 - 7,8 ve 8,9 gr/dl, Hct:%20,9-22,6-26,2 ve retikülosit değeri %4,4- 1,4- 8,2 olarak seyretti. Bu dönemde hiç transfüzyon ihtiyacı olmadı. Dokuz aylıkken (rHu-Epo tedavisi kesildikten 4,5 ay sonra) bakılan ortalama Hb:9,1 gr/dl, Hct: %25,9 ve retikülositi %4 olarak bulundu. Hasta halen takibimizdedir.

Sonuçlar

Yaşları 2 ay, 16 gün , 1,5 ay ve 4,5 ay arasında değişen ve HS tanısı almış 4 olgu sunulmuştur. Dört olgumuzda da yenidoğan döneminde ortaya çıkan ve uzayan sarılık ile birlikte aile anamnezi mevcuttu. Olgulara rHu-Epo tedavisi, 400Ü-800Ü/kg/hafta olarak subkutan başlandı. Dört olgumuza rHu-Epo tedavisine ek olarak folik asit desteği

verilirken, 3 olgumuza folik asit ve demir desteği birlikte verildi. Hastalarımızın 3'ünde rHu-Epo tedavisine rağmen transfüzyon ihtiyacı oldu. Ancak 2 hastamızda rHu-Epo tedavisi ile transfüzyon aralarında sabit Hb ve Hct değeri sağlanabildi. Sadece bir olguda tedavi sırasında hiç transfüzyon ihtiyacı olmadı.

Tartışma

Eritropoez, intrauterin hayatta oldukça aktif iken doğumdan hemen sonra oksijen seviyesindeki artışa bağlı olarak belirgin şekilde azalır. Bunun nedeni, fetal dolaşımdan akciğer dolaşımına geçişe bağlı olarak eritropoetin salınımındaki düşüştür (6,7). Ortalama 2 ayın sonunda eritropoetin salınımı tekrar artmaya başlar ve eritropoez de tekrar uyarılır.

HS, eritrosit membran proteinlerinin eksikliği veya disfonksiyonu sonucu gelişen ve hemolize eğilimin artması sonucu meydana gelen, anemi ile seyreden kalıtsal bir hastalıktır (1). Klinik gidiş, mutasyonlar sonucunda iskelet proteinlerindeki azalmanın derecesine bağlı olarak çok değişken olabilmektedir. Yaşamın ilk iki yılında hemolitik anemi, kompanse edilemediğinde eritrosit transfüzyonları verilmektedir (8). Son yıllarda HS'de transfüzyon tedavisine alternatif olarak rHu-Epo tedavisinin başarılı kullanımı bildirilmektedir (2-5). Hemolitik anemilerde genellikle kan Epo düzeyi yüksek bulunur. Bu nedenle tedavi amaçlı Epo verilmesi hemolitik anemilerin sağaltımlarında yer almaz. Ancak HS' li süt çocuklarında kan Epo düzeyi normal hatta artmış bulunsada, hücre düzeyinde yeterli yanıt oluşturamadığı; bu dönemde anemiyle orantısız olarak düşük saptanan retikülosit değerlerinden anlaşılmaktadır. Bu hipotezden yola çıkarak Tchernia ve arkadaşları (2), yaptıkları bir çalışmada yaşları 16 ile 119 gün arasında değişen ve ciddi anemisi olan 16 HS tanılı süt çocuğuna 1000 Ü/kg /hafta rHu-Epo ve Fe tedavisi vermişlerdir. On hasta tedavi sırasında transfüzyona ihtiyaç duymamıştır. Parsiyel cevaplı 3 vakada tedavi sırasında 1 kez transfüzyon ihtiyacı doğmuştur. Tekrarlayan transfüzyonlar gerektiren 3 hastada rHu-Epo tedavisine yanıt kötü olarak değerlendirilmiştir.

Benzer şekilde Neuman-Laniec ve arkadaşları (3), yenidoğan döneminde tanı koydukları bir herediter sferositoz olgusunda eritropoetin kullanmışlar ve eritropoetin tedavisinin

kan transfüzyonuna alternatif olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Hatta yine yapılan bazı çalışmalarda herediter sferositozlu hastalardaki hızlı hemoglobin düşüşünü engellemek için rHu-Epo kullanımının transfüzyona alternatif olarak tercih edilebileceği bildirilmiştir (2,4,5). Humbert ve arkadaşları (9), yenidoğan döneminde en sık anemi yapan hastalıklardan biri olan herediter sferositoz tanılı hastalarda rHu-Epo tedavisinin transfüzyon sıklığını belirgin olarak azalttığını derlemelerinde vurgulamışlardır. Schiff ve arkadaşları (4), herediter sferositoz tanısı koydukları bir yenidoğanda 13 günlükken 1000 Ü/kg/hafta rHu-Epo tedavisine başlamışlar ve tedavi süresince (14 aylık olana kadar) hiç transfüzyon ihtiyacı olmadığını belirtmişlerdir. Biz HS tanısı alan 4 hastamıza rHu-Epo tedavisi uyguladık, ancak tedavi öncesi kan Epo düzeylerini ölçemedik. İki hastamız tedavi süresince birden fazla transfüzyona ihtiyaç gösterdi. Bir hastamızın tedavi döneminde hiç transfüzyon ihtiyacı olmadı. Bir hastamızda ise rHu-Epo tedavisi yeni başlanmış olup 2 aydır takibi devam etmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızdaki HS tanılı vakalarda rHu-Epo tedavisinin etkinliği gösterilmemle beraber 3 olgumuzda nispeten sabit Hb değerleri sağlanmış ve tedavi döneminde transfüzyon sıklığı, tedavi almadıkları döneme oranla azalmıştır. Rekombinan insan eritropoetin dozunu daha düşük olarak kullanmamız tedavi yanıtımızı etkilemiş olabileceği gibi, bu durumun hastalardaki mutasyon farklılığından da kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Kan transfüzyonları ile bulaşabilecek hastalıklara karşın, rHu-Epo tedavisi maliyeti çok yüksek bir tedavi olduğundan rutin kullanıma girmeden önce daha fazla sayıda olgu içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun yanında deri altı Epo kullanımına bağlı olarak gelişen anti epo antijenlerinin hem ekzojen hem de endojen Epo'yu etkisiz kılması nedeniyle bu hastalarda otoimmün eritroblastopeni görülebileceği de unutulmamalıdır (10).

Kaynaklar

1. Gallagher PG, Lux SE. Disorders of the erythrocyte membrane. In:Nathan DG, Oski F (eds). Hematology of Infancy and Childhood. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2003: 593- 617.
2. Tchernia G, Delhommeau F, Perrotta S, et al. Recombinant erythropoietin therapy as an alternative to blood transfusion in infants with hereditary spherocytosis. Hematol J 2000; 1: 146- 52.
3. Neuman-Laniec M, Wierzba J, Irga N et al. Recombinant erythropoietins-an alternative therapy to red cell blood transfusions in infants with hereditary spherocytosis. Przegł Lek 2002; 59: 871- 2 (pubmed abstract , www.ncbi.nlm.nih.gov).
4. Schiff M, Hays S, Sann L et al. Recombinant human erythropoietin therapy in a newborn with hereditary spherocytosis. Arch Pediatr. 2003; 10: 333- 6.
5. Miraglia Del Giudice E, Perotta S, Lombardi C et al. Decision making at the bedside: diagnosis of hereditary spherocytosis in a transfused infant. Hematologica 1998; 83: 347- 9.
6. Brown MS, Garcia JF, Phibbs RH et al. Decreased response of plasma immunoreactive eritropoietin to available oxygen in anemia of prematurity. J Pediatr 1984; 105: 793- 8.
7. Attias D. Pathophysiology and treatment of the anemia of prematurity. J Pediatr Hematol Oncol. 1995; 17: 13- 8.
8. Miller DR. Blood Diseases of Infancy and Childhood. Seventh edition. St. Louis, Mosby 1995: 272- 315.
9. Humbert J, Wacker P. Common anemias in neonatology. Schweiz Rundsch Med Prax. 1999; 88: 164- 71 (pubmed abstract ,www.ncbi.nlm.nih.gov).
10. Casadevall N, Nataf J, Viron B et al. Pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. New Engl J Med 2002; 346: 469- 75.