

HEREDİTER SFEROSİTOZ (22 OLGUDA KLİNİK ÖZELLİKLER, KOMPLİKASYONLAR VE TEDAVİ)

Duran Canatan*

Zümrüt Uysal**

Sabri Kemahlı**

Nejat Akar***

Şükrü Cin****

Ayten Arcasoy****

Hereditör sferositoz (HS), eritrosit zarı defektleri arasında en çok görülen, osmotik frajilitesi artmış eritrositlerle karakterize, bir hemolitik anemidir (5,15,16).

Son çalışmalar HS da esas defektin eritrosit zarının protein iskeletinde olduğunu göstermiştir (1,4,16).

Eritrosit zarının iç kısmında, dıştaki lipit tabakayı destekleyen, esas olarak spektrin, aktin protein 4.1 ve diğer minor proteinlerden oluşan protein bir ağ vardır (9,16). Membran iskelet proteinleri üzerindeki elektron mikroskopik (15), radyoimmünöassay (1), peptid analizi ile triptik muamele (4) ve gel elektroforezi (12,21) çalışmaları ile HS da esas defektin spektrinde olduğu, spektrinin eksiklik bildirilmektedir (1,6,8,9,16).

HS dışında, spektrin miktarının normal fakat kendi dimerleri arasındaki ilişkinin bozuk olduğu, hereditör eliptositoz (20), spektrinin parsiyel eksikliğine ek olarak eritrositlerin mutant spektrin içerdiği hereditör piropoikiloz gibi eritrosit zarı ile ilgili hemolitik anemiler halen yoğun şekilde araştırılmakta ve moleküler defekt konusunda yeni buluşlar ileri sürülmektedir (6,10,11,15).

Eritrosit membranında bulunan protein eksikliği lipid tabakasının tüm bölgelerini yeteri kadar destekleyemez ve eritrositde yüzey alanı kaybına yol açar. Yüzey kaybı, eritrositin bikonkav yerine, küresel şekil almasına, deformabilitesinin azalmasına, dolaşımında türbülansa, ba-

* A.Ü. Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı Uzman Doktor

** A.Ü. Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı Doçent Doktor

*** A.Ü. Tıp Fakültesi, Moleküler Patoloji Bilim Dalı Doçent Doktor

**** A.Ü. Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı Profesör. Doktor.

sınçlara ve streslere daha az dayanıklı hale gelmesine neden olmaktadır. Ayrıca bu yapıdaki eritrosit, mikrosirkülasyonda splenik pulpadan geçerken yakalanmakta ve parçalanmaktadır (5,6,8,16).

HS kuzey Avrupa ve Amerika'da 1/5000 sıklıkta görülmektedir. Genetik geçişi % 75 oranında otozomal dominanttır. Yeni mutasyonlar sonucu sporadik vakalar olabildiği gibi, çok daha ağır klinik bulgularla ortaya çıkan otozomal resessif kalıtmında tanımlanmıştır (5,6,8,16). HS'da esas defektin 8. kromozomun kısa kolunda olduğu gösterilmiştir (7,14). Spektrinin ve B subunitlerini kodlayan genlerin promotor bölgesindeki mutant gen bu bölgeler için geliştirilen problemlerle, restriction fragmen tpolymorphism analizi ile tanımlanmıştır (1).

HS klinik olarak anemi, splenomegali ve ikter ile karakterizedir. HS tanısı; periferik kan yaymasındaki sferositlerin görülmesi, retikülositoz, osmotik fragilitede, artmış, coombs testinin negatif oluşu ve aile bireylerinin incelenmesi ile konulur (2,5,6,8,16). Ayrıca otohemoliz testi, «pink testi» (3) ve kolaylaştırılmış ve değiştirilmiş pink testleri (13,19) de HS tanısında kullanılan testlerdir. Spektrin düzeyi, osmotik fragilite ile ters orantılıdır (1).

MATERYAL VE METOD

1980 - 1990 yılları arasında A.Ü. Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji bölümünde tanı alan yaşları 3 ay - 16 yaş arasında (yaş ort. + SD : 7.96 + 5.05) 22 HS'lu hasta (11 erkek 11 kız) retrospektif olarak, klinik özellikleri ve komplikasyonları açısından değerlendirilmiştir. Hastalarımıza ait başvuru yakınmaları (Tablo I), fizik muayene bulguları (Tablo II) ve laboratuvar bulguları (Tablo III) tablolar halinde özetlenmiştir.

Tablo I : Hastaların başvuruda ilk yakınmaları

Yakınma	n	%
Sulukluk	11	50.0
Gelişme Geriliği	7	31.8
Sarılık	6	27.2
Karın şişliği	4	18.2
(+) Aile ötküsü	3	13.6
Neonatal ikter öyküsü	3	13.6

Tablo II : Hastaların Fizik muayene bulguları

Bulgu	n	%
Solukluk	22	100.0
Splenomegali	22	100.0
Hepatomegali	14	63.6
Sarılık	8	36.3

Tablo III : Hastaların laboratuvar bulguları

Anemi (HB) < 5 gr/dl	5	22.7
5 - 7	5	22.7
7 - 10	8	36.3
> 10	4	18.1
Retikülositoz (% 4 - 20)	22	100.0
PY'da Sferosit	22	100.0
Osmotik Fragilite (+)	22	100.0
Coombs (Testi —)	22	100.0
Kİ : Normoblastik Hiperplazi	22	100.0
SD : Yüksek, UDBK : Düşük	21	95.4
Hb Elektroforezi (Normal)	21	95.4
Hiperbilirubinemi	8	36.3
Eritrosit Yaşam Süresi (n : 4)	4	100.0

BULGULAR

Hastalarımızın yaklaşık % 50'si solukluk yakınması ile başvurdu. Fizik incelemede hepsinde anemi, splenomegali ve % 38 inde sarılık saptandı. Ayrıca 3 hastada neonatal ikter öyküsü, 2 hastada kolelitiazis, 1 hastada hemoglobinüri ve 3 hastada aplastik kriz belirlendi.

Tüm hastalarımızda coombs testi negatiftir. Serum demiri, total demir bağlama kapasitesi ve transferrin saturasyonu hemolitik anemi örneği göstermiş, hemoglobin elektroforezi bir hasta (HbF yüksek) dışında normal bulunmuştur. Eritrosit osmotik fragilite testi 5 hastada inkubasyon öncesi normal iken inkubasyon sonrası artmıştır. Onyediyi hastada taze ve inkubasyondan sonra pozitifdir. Hastalarımızın 14'üne (% 63.7) splenektomi yapılmıştır. Splenektomi yaş ortalaması 8.36 + 4.13 tür. Sekiz (% 26.3) hastaya splenektomi yapılmamıştır.

Hereditör sferositozda sık rastlanılmayan bulgularla izlediğimiz üç hastamızı ayrıca sunmayı uygun bulduk.

Olgu 1 : H.B. 4.5 yaşında, kız hasta; solukluk, sarılık yakınması ile başvurdu. Öyküden, neonatal ikteri, anne-baba birinci derece akrobaliği, 1 kardeşte HS nedeniyle eksitus olduğu öğrenildi. Fizik incelemede; Solukluk, Karaciğer : 8 cm. Dalak : 6 cm bulundu. Laboratuvar incelemesi Tablo IV de özetlendi. Klinik seyir; Bu yaşa kadar toplam **total 30 kez transfüzyon** yapılmıştı. Splenektomi yapıldı ve splenektomi sonrası hemoliz devam etti. Aksesuar dalak araştırması (—), Coombs (—), osmotik fragilite artmış bulundu. **Hemoglobinüri** nedeniyle yapılan incelemelerden haptoglobulin düzeyi ve HAM testi normal bulundu. İntravasküler hemoliz kendiliğinden durunca hemoglobinüri de düzeldi ve hasta şifa ile taburcu edildi. **Bu olgu adeta transfüzyona bağımlı bir hemolitik anemi gibi seyretti ve hemoglobinürisi vardı.**

Tablo IV : 3 olgunun hematolojik bulguları

Olgu	Hb gr/dl	HKT %	RTK %	PY sferosit	OFT	COOMBS	SD	Hb ELEK.	K.I.
1	3	12	25	+	+	—	N	HbF	N
2	3.8	15	0.8	+	+	—	N	N	HIPO
3	5	19	5.8	+	+	—	A	N	N

1 : Hemoglobinürili olgu

2 : Aplastik krizli olgu

3 : Demir eksikliği olan olgu

Hb : hemoglobin, HKT : hematokrit, RTK : Retikulosit, PY : Periferik yayma, OFT : Osmotik fragilite testi, SD : Serum demiri,

Hb Elek. Hb elektroforezi, KI : Kemik iliği

N : normal, A : Azalmış, Hipo : Hiposelluler

Olgu 2 : Daha önce sferositoz tanısı almamış ve aplastik kriz öntanısı ile başvuran bir hastadır. Daha sonra yapılan incelemeler sonucu HS olduğu anlaşılmıştır.

I.I., 9 yaşında erkek, solukluk, halsizlik, eklem ağrısı ile başvurdu. Doğumdan beri soluk olduğu, bir hafta önce süt solunum yolu enfeksiyonunu takiben sarılık, ateş, soluklukta belirgin artış ve dispne ortaya çıktığı öğrenildi.

Öz ve Soy geçmişinde; annenin babası ve dayısında, babannede benzer solukluk olduğu ve splenektomi yapıldığı öğrenildi. Fizik muayenede; Karaciğer : 3 cm. Dalak 5 cm. Mikropenis ve solda kriptorşidizm vardı.

Laboratuvar incelemesi tablo IV de özetlendi. Başlangıçta hemolitik anemi düşünülmedi. Acil transfüzyon sonrası izlenen hastanın retikülositi arttı. PY'da sferositler % 25 civarında görüldü, Kİ'de eritroid hiperaktivite (E/M 100/124) yanında diğer kan hücrelerinin normal, osmotik fragiliteninde artmış olması tanıyı herediter sferositoz olarak destekledi. Bir ünite kan transfüzyonu sonrası Hb : 6.7 gr/dl'e yükseldi. Dört gün sonra Rtk : % 7.8 di, 16 gün sonra Hb : 10 gr/dl'e yükseldi ve taburcu edildi.

Hastamızda görülen aplastik krizin nedeni 1 hafta önce geçirilen enfeksiyondu. Tüm kültürlerin negatif olması viral enfeksiyon olasılığını düşündürmekle beraber virus enfeksiyonunu kanıtlamak mümkün olmamıştır.

Olgu 3 : R.T. 2 9/12 yaş, erkek hasta solukluk, karın şişliği ve gelişmede duraklama yakınma yakınması ile başvurdu. İki aydan beri yakınmalarının olduğu öğrenildi.

Fizik muayenede; **gelişme geriliği**, kaba hatlı, durgun ve soluk yüz görünümü, karaciğer 5 cm, dalak 4.5 cm, kalbte 2/6 sistolik üfürüm vardı. Laboratuvar incelemesi tablo IV de özetlendi.

SD : % 20 ug, UDKB : % 405 ug ve TS : % 4.7, Plasma Zn : 52 ug/dl ve KK Zn : 15.6 ug/ml. Hastanın demir açığı parenteral kapatıldıktan sonra yapılan OFT de inkubasyon artmış olarak belirlendi. **Bu olgunun özelliği demir eksikliği anemisi ile beraber olmasıydı.**

TARTIŞMA

Bilindiği üzere HS da klinik bulgular değişkendir. Nadiren hastalık çok ağır olur ve erken çocukluk dönemlerinden başlamak üzere sık transfüzyonlar ve splenektomi gerekebilir (5,6,8,9). Sunduğumuz birinci olguya bu nedenle erken yaşta splenektomi yapıldı. İkinci olgu ise ağır bir anemi ile başvurmuştu. Kemik iliğindeki geçici eritropoézdeki azalma bir hafta sonra düzeldi ve normale döndü.

Hastalığın tanısında bazı durumlarda güçlükler olabilir. Yenidogan döneminde ABO uygunsuzluğu olduğunda veya ilk başvuruda aplastik kriz içinde ise, ayrıca demir eksikliği veya obstrüktif sarılık ile beraber olduğunda tanı güçlükleri vardır. Demir eksikliği eritrosit morfolojisini değiştirir ve sferositlerin frajilitesi azalır, fakat yaşam süresini etkilemez. Obstrüktif sarılık ise hem eritrosit şeklini hem de yaşam süresini etkileyerek tanıda zorluklara yol açar (16). Üçüncü hastada ayrıca demir eksikliği de bulunduğundan önce demir açığını kapatılıp, incelemeleri yeniden değerlendirerek tanı konulmuştur.

HS nadiren hafif seyreder ve ileri yaşlarda semptomatik kolelitiasis geliştikten sonra tanı konulur. Çoğu hastada serum bilirübininde özellikle viral enfeksiyonlarla hafif artış olur.

Bilindiği gibi HS da tedavi splenektomidir. Splenektominin amaçları : 1. Kronik hemolitik aneminin neden olduğu safra taşlarının yapımını önlemek, 2. Transfüzyon gerektiren hemolitik ve aplastik krizleri önlemek, 3. Anemiye tedavi etmektir (9,16). Enfeksiyonlara ve sepsise karşı önlemler alındığında (pnömokok aşısı ve penisillin profilaksisi gibi) splenektomi özellikle otozomal dominant hastalıklarda kesin tedavidir (8,16,17).

Croom'un 23 hastalık serisinde 4 hastanın transfüzyona bağımlılıkları nedeniyle hastalar çok küçükken (18 ay altında) splenektomi uygulandığı bildirilmektedir (8). Spektrin düzeyi düşük olgularda splenektomiden yararlanma azalmaktadır (1).

HS da genellikle spektrin düzeyi osmotik fragilite ile ters orantılıdır. Spektrin düzeyi ayrıca splenektomiye verilecek yanıtı da belirler. Spektrin % 40 altında ise splenektomi sonrası hemoliz sürer (1).

HS komplikasyonlarından safra kesesi taşları ve semptomatik kolelitiasis Rutkow'un 58 hastasında % 21, Croom'un 23 hastasında % 26 olarak bildirilmektedir (8). Kolelitiasis oranı genel olarak % 10-55 arasındadır, bizde iki olguda görülmüştür (% 9.0).

HS'da komplikasyon olarak kolelitiasis yanında hemolitik ve aplastik krizler görülebilir. Aplastik krizler sık olmamakla beraber ölüm yol açacak kadar ciddidir. Üç olgumuzda aplastik kriz ile karşılaştık (% 13). Aplastik krizler viral enfeksiyonlardan sonra görülmekte ve özellikle (16) humanparvovirus (HPV) B19 sorumlu tutulmaktadır. Japonya'da bir salgın sırasında 3 HS olguda aplastik kriz gelişmiş, olayın HPVB19'a ait olduğu kanıtlanmıştır. Virusun pansitopenik etkisi hemotopoetik stem hücrelerine girerek büyümesini engellemesi nedeniyledir. İn vitro olarak HPV'un CFU-E, BFU-E'ni etkilediği gösterilmiştir (18).

Hemoglobinüri intravasküler hemoliz sonucu gelişen bir komplikasyondur, bir hastamızda görülmüştür. Hastamızdaki hemoglobinüri HS'un ağır bir formunun belirtisidir.

Spektrin eksiklik derecesine göre çok heterojen seyredabilen HS da en ağır hastalar otozomal resessif kalıtım örneği gösterenlerdir. Hemoglobinüri görülen hastamızda, anne ve baba OFT'leri ve hematolojik değerlerinin normal oluşu, birinci dereceden akraba oluşları,

15 gün aralıklarla kan transfüzyonu gerektiren ve 1 yaşında eksitus olan kardeşin varlığı, spektrin düzeyini saptayamamış olmamamıza rağmen ağır sferositoz ve otozomal resessif gruba girdiğini göstermektedir.

ÖZET

Kliniğimizde 1980 - 1990 yılları arasında izlediğimiz 22 hereditör sferositozisli hasta değerlendirilmiştir. Hastalarımızın 11'i erkek, 11'i kızdı. Fizik bulgu olarak hepsinde değişik ağırlıkta anemi, splenomegali, % 38 inde ikter vardı. Ayrıca 3'ünde neonatal ikter, 3 ünde aplastik kriz, ikisinde kolelithiazis ve birinde hemoglobinüri vardı. Hastalarımızın 14'ne splenektomi yapıldı. Splenektomi yaş ortalaması 8.36 ± 4.13 tü. Splenektomi sonrası izlenen hastalarımızda klinik ve hematolojik sorun kalmamıştı.

Anahtar Kelimeler : Hereditör sferositoz.

SUMMARY

Hereditary Spherocytosis

(Clinical Features, Complications and Therapy of 22 Cases)

In this study, twenty-two patients with hereditary spherocytosis were evaluated. All of them were followed between 1980 to 1990. Eleven of them were male and the rest were female. Anemia and splenomegaly had been detected in all cases. In 38 % of the patients found to be icteric, in addition to this physical findings, history of neonatal icterus and aplastic crisis were observed in 3, cholelithiasis in 2 and hemoglobinuria in 1. Splenectomy was performed in fourteen of the cases with mean age 8.36 ± 4.13 . After splenectomy, no clinical and hematologic problem were ascertained.

Key Words : Hereditary spherocytosis.

KAYNAKLAR

1. Agre P et al : Inheritance pattern and clinical response to splenectomy as a reflection of erythrocyte spectrin deficiency in hereditör sferositozis. N. Engl. J. Med. 315 : 1579-83, 1986.
2. Arcasoy A ve ark : Hereditör sferositoz (Klinik, hematolojik ve genetik yönleri ile) Ankara Tıp Bülteni, 1 : 69-76, 1979.
3. Balari SA Espinosa VJ Fuertes F : A new modification of the «Pink Test» for the diagnosis of hereditary spherocytosis. Acta Haemat. 82 : 213-4, 1989.

4. Becker PS Morrow JS Lux SE : Abnormal oxidant sensitivity and beta-chain structure of spectrin in hereditary spherocytosis. Associated with defective spectrin-protein 4.1 binding. *J. Clin. Invest.* 80 : 557-65, 1987.
5. Becker PS Lux SE : Hereditary spherocytosis and related disorders. *Clin. in Haemat.* 14 : 1, 1985.
6. Chasis JA Agra P Mohandas N : Decreased membrane mechanical stability *in vivo*. loss of surface area reflects spectrin deficiencies in hereditary spherocytosis. *J. Clin. Invest.* 82 : 617-23, 1988.
7. Chilcote RR et al : Association of red cell spherocytosis with deletion of the short arm of chromosome 8. *Blood* 69 : 1 : 156-9, 1987.
8. Croom RD et al : Hereditary spherocytosis. *Ann. Surg.* 203 : 34-38, 1986.
9. Eber SW Armbrust R Schröter W : Variable clinical severity of hereditary spherocytosis : Relation to erythrocytic spectrin concentration, osmotic fragility, and autohemolysis. *J. Pediatrics* ,117 (3) : 409-15, 1990.
10. Gaczynska M et al : Abnormal degradation of erythrocyte membrane proteins in hereditary spherocytosis. *Clin. Chimica Acta.* 168 : 7-11, 1987.
11. Garbarz M et al : Hereditary pyropoikilocytosis and elliptocytosis in a white French family with the Spectrin $\alpha 1/74$ variant related to a CGT to CAT codon change (Arg to His) at position 22 of the spectrin $\alpha 1$ Domain. *Blood* 75 (8) : 1691 - 8, 1990.
12. Ideguchi H et al : A genetic defect of erythrocyte band 4.2 protein associated with hereditary spherocytosis. *Br. J. Haematol.* 74 : 347-53, 1990.
13. Judkiewicz L et al : Modified end-point glycerol hemolysis assay as a screening test for hereditary spherocytosis that requires no venipuncture. *Am. J. Hematol.* 26 : 89-91, 1987.
14. Kitatani M et al : Localization of spherocytosis gene to chromosome segment 8p 11.22 - 8p 21.1, *Hum. Genet.* 78 : 94-5, 1988.
15. Liu SC et al : Alteration of the erythrocyte membrane skeletal ultrastructure in hereditary spherocytosis, hereditary elliptocytosis and pyropoikilocytosis. *Blood*, 76 : 198-205, 1990.
16. Lux SE : *Hematology of infancy and childhood* Ed : Nathan Oski 3rd edition W.B. Saunders Company. pp : 470-90, 1987.
17. Manno C and Cohen AR : Splenectomy in mild hereditary spherocytosis. Is it worth the risk? *Am. J. Ped. Hemat. Oncol.* 11 (3) : 300-303, 1989.
18. Nunoue T et al : Infection with human parvovirus (B19), aplasia of the bone marrow and a rash in hereditary spherocytosis. *J. Infect.* 14 : 67-70, 1987.
19. Pinto I et al : A modification of the «Pink test» may improve the diagnosis of hereditary spherocytosis. *Acta Haemat.* 82 : 53-54, 1989.
20. Pothier B et al : Assignment of Sp 1/74 hereditary elliptocytosis to the α or β chain of spectrin through *in vitro* dimer reconstitution. *Blood*, 75 (10), 2061-69, 1990.
21. Waugh RE and Agre P : Reduction of erythrocyte membrane viscoelastic coefficient reflects spectrin deficiencies in hereditary spherocytosis. *J. Clin. Invest.* 81 : 133-141, 1988.