



Kocaeli Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

17 Ekim 2019
Dr. Nur Benil YABACI



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

17.01.19

Araş. Gör. Dr. Nur Benil YABACI

OLGU

- 2 aylık erkek hasta
- **Şikayet:** Uzamış sarılık
- **Hikaye:** G4P4Y3D1K0 39 yaşındaki anneden 38 gh'da 3580 gr doğan erkek bebek, dış merkezde postnatal 4. günde sarılık nedeniyle 3 gün fototerapi almış. 29 günlükken yenidoğan polikliniğimize uzamış sarılık nedeniyle gönderilmiş.

- **Öz geçmiş:**
- Prenatal: Özellik yok.
- Natal: Özellik yok.
- Postnatal: sarılık nedeniyle fototerapi alım öyküsü mevcut

- **Soy geçmiş:**
- Anne: 39 Y, EH, SS
- Baba:41 Y, esnaf, SS
- Akrabalık yok.

Vital bulgular:

- **Ateş:** 36.5 °C
- **Nabız:**120/dk
- **Solunum sayısı:** 40/dk
- **Tansiyon:** 90/60mmHg

Fizik muayene:

- Cilt: **Soluk,ikterik. Skleralar ikterik**
- Baş boyun: LAP yok.
- Kulak-burun- boğaz: Bilateral kulak zarları doğal. Burun tıkanıklığı, akıntısı yok. Orofarenks ve tonsiller doğal
- Kardiyovasküler: S1, S2 doğal. S3 yok. Üfürüm yok. AFN her iki alt ekstremitede alınıyor. Kalp tepe atımı 5. interkostal aralıkta.
- Solunum sistemi: Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor. Toraks deformitesi yok. Retraksiyon yok. Dinlemekle ral, ronküs, ekspiryum uzunluğu yok.
- Gastrointestinal sistem: Batın normal bombelikte. Barsak sesleri doğal. Palpasyonla defans, rebound yok. HSM yok. **Traube açık.**
- Genitoüriner sistem: Haricen erkek. Anomali yok.
- Nöromusküler sistem: Bilinç açık. Yenidoğan reflexleri canlı.
- Ekstremiteler: Kas kitlesi ve tonusu doğal. Deformite yok.

- Hangi tetkikleri isteyelim?

- Direkt, indirekt bilirubin tayini
- Anne-bebek kan grubu, direkt Coombs testi
- Tam kan sayımı, periferik yayma
- G6PD
- Tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT4)
- İdrar tetkiki, idrar kültürü
- İdrarda indirgen madde

Laboratuvar:

- BK:7908/mm³
- ANS: 1218/mm³
- **HB: 8,6 g/dl**
- **MCV: 87.9fL**
- MCHC: 38 g/dl
- PLT: 327.000/mm³
- Retikülosit yüzdesi: 4,35%
- Retikülosit sayısı: 120.000
- Anne ve bebek kan grubu A rh+
- **D. Coombs : negatif**
- PY: atipik hüç yok.
Hemoliz bulgusu yok.
Sfer hücreleri görüldü.
Polikromazi mevcut.
- Glu: 80 mg/dl
- Üre: 16.6 mg/dl
- Kre: 0,24 mg/dl
- AST: 60 U/l
- ALT: 40 U/L
- **T. Bil: 12,29 mg/dl**
- **D. Bil: 0,95 mg/dl**
- LDH:307U/L
- ALP: 170 U/L
- T.pro: 80g/dl
- Alb: 46 g/dl
- Na: 138 meq/l
- K: 4meq/l
- Ca: 9.5mg/dl
- Ürik asit:3.6mg/dl

ÖN TANı? EK TETKİK?

Periferik yaymada sferosit yapan hastalıklar

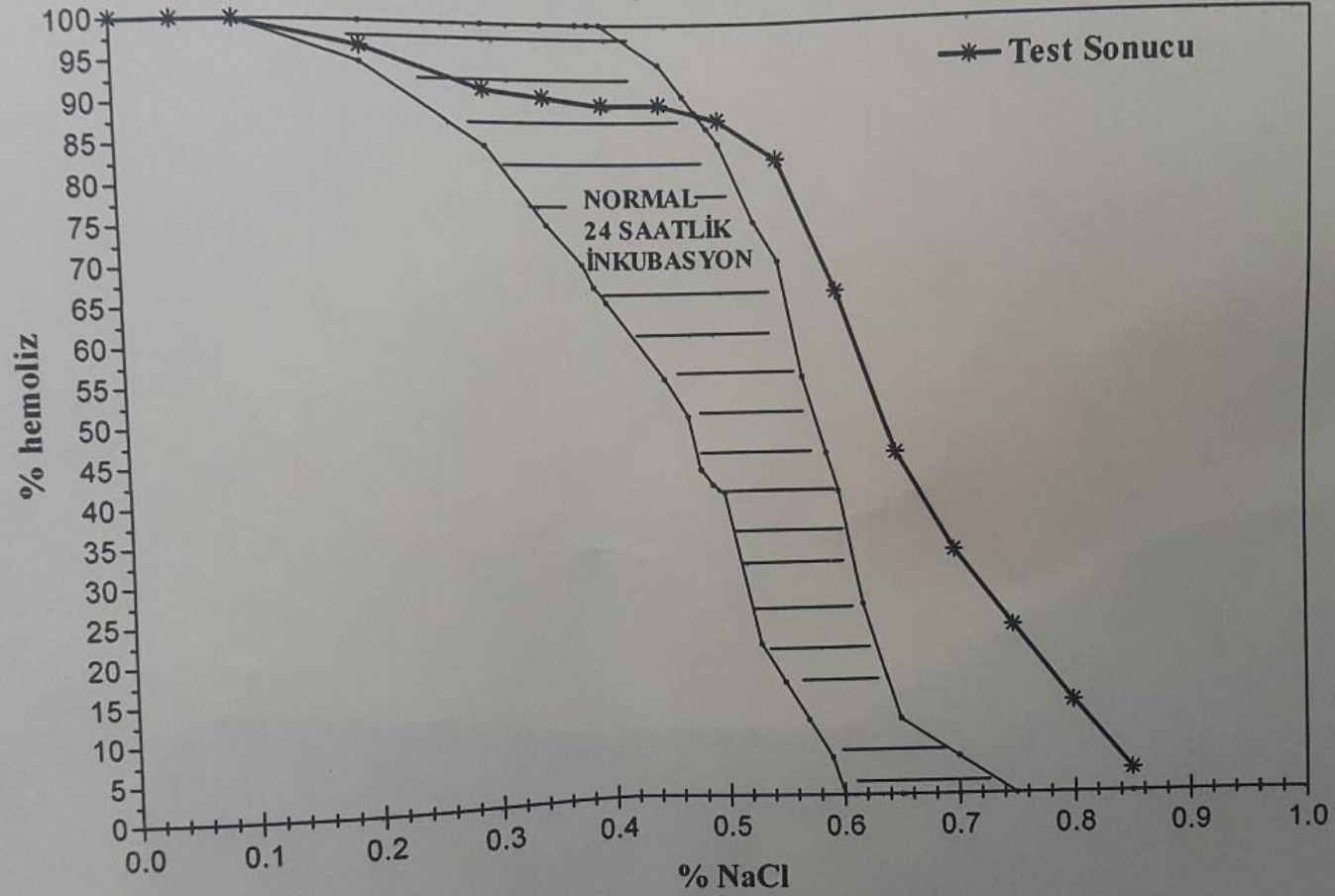
- İmmün hemolitik anemiler,
- Ağır yanık ve termal hasarlar,
- Klostridial sepsis,
- Hemolitik transfüzyon reaksiyonları,
- Herediter piropoikilositoz,
- Ciddi hipofosfatemiler,
- ABO uyuşmazlığı,
- Ayrıca, diseritropoez, dengesiz hemoglobinler ve hipersplenizme yol açan diğer kalıtsal hemolitik anemiler de ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

- Soygeçmiş:

Anne, dayı ve anneanne, hereditör sferositoz tanılı

- Ozmotik frajilite testi

OSMOTİK DİRENÇ EĞRİSİ



Herediter Sferositoz

- Hücre zarı proteinlerinin kalıtsal hasarı nedeniyle, eritrositlerin morfolojik olarak bikonkav ve santral solukluğu olan disk şekilli hücrelerden, santral solukluğu olmayan küre şeklinde (sferosit) hücrelere dönüşmeleri ile hemolize yatkınlığın artması sonucu **anemi, sarılık ve dalak büyüklüğü** gelişmesiyle seyreden bir hastalıktır.
- Olguların $\frac{3}{4}$ 'ünde **otozomal dominant** kalıtım gösterdiği bilinmektedir. (Kalan kısmında otozomal resesif nadir olarak spontan mutasyonlar)

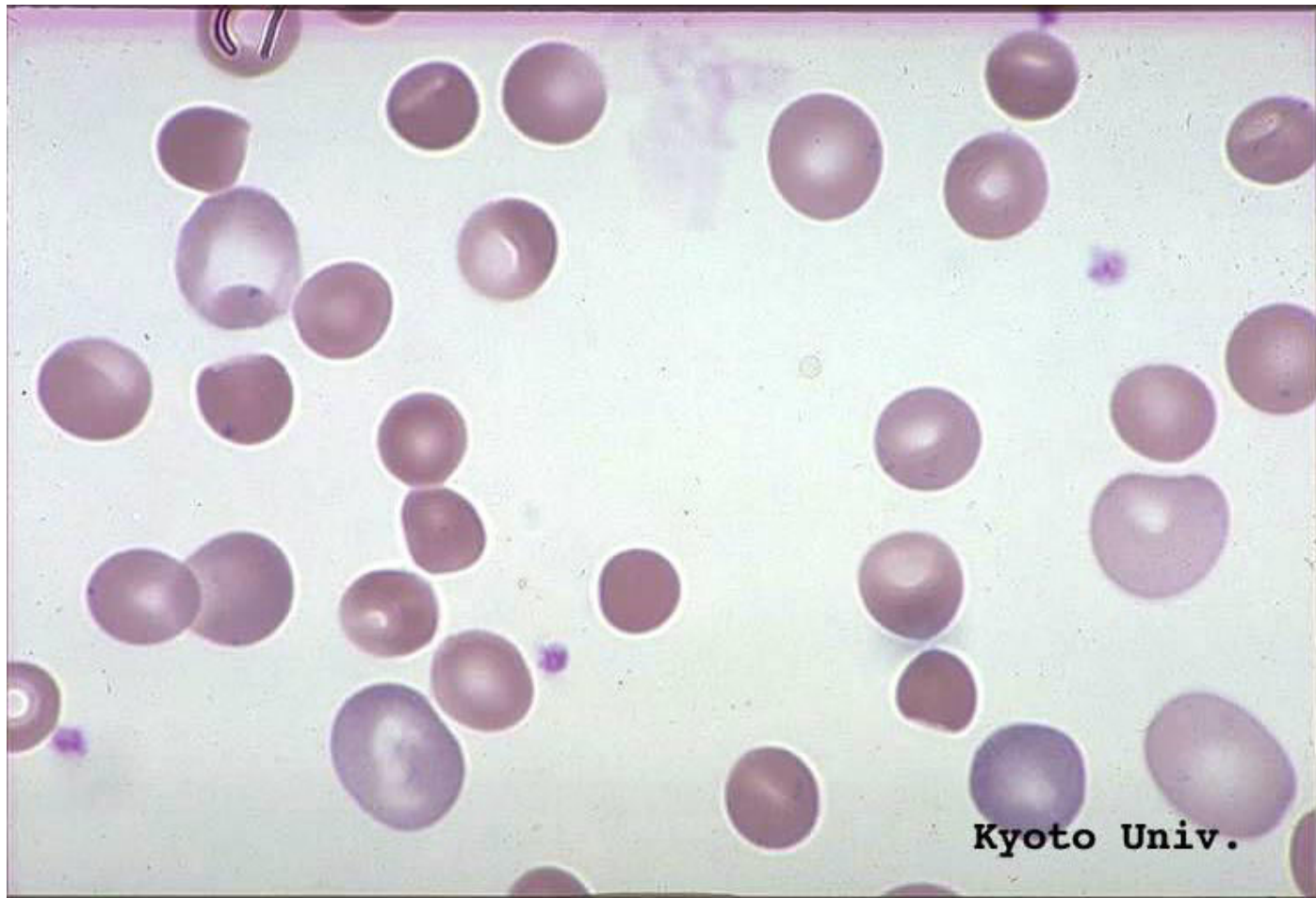
Patofizyoloji

- Eritrosit zarındaki çift katlı lipit tabaka ile iskelet protein yapısı arasında dikey pozisyonda yerleşmiş olan protein bağlarındaki kalıtsal kusur rol oynamaktadır.
- Hücre zarındaki proteinlerden **spektrin(en sık), ankrin, band 3(adolesan dönemde tanı alanlarda en sık) ve protein 4.2'nin yapısal hasarı**, zardaki lipit içeriğin kaybına yol açar.
- Bunun sonucunda eritrositlerde **yüzey hacim ilişkisi bozulur.**

- Normal koşullarda esnek olan eritrosit zarı, hücrenin küre şeklini alması ile gerilmeye dayanıksız (zar kırılğanlığı artar, ozmotik direnci azalır) hale gelir.
- Sferositik ve kırılğan hale gelen eritrositlerin dalak sinüzoidlerindeki asidik ve anoksik ortamda tutularak yıkılmaları ile **hemolitik anemi** tablosu ortaya çıkar.



sferosit



Klinik

- **Anemi, sarılık ve dalak büyüklüğü** en sık görülen bulgulardır.
- **Hafif HS:** Olguların %20-30'unda görülür. Anemi görülmez. Orta dereceli bir **dalak büyüklüğü ile sarılık** dikkati çeker. Genellikle adolesan ve erişkin yaşlarda tanı konur.
- **Orta HS:** Olguların %60-75'de görülür. **Anemi ve sarılık** ön plandadır. Genellikle çocukluk çağında tanı konur.
- **Ağır HS:** Olguların %5'inde görülür. Belirgin **hemoliz, anemi, sarılık, dalak büyüklüğü** ve düzenli eritrosit süspansiyonu transfüzyonu gereksinmesi vardır.

Tablo1. Herediter sferositozun klinik sınıflaması

	Taşıyıcı	Hafif HS	Orta Şiddette HS	Ağır HS
Hemoglobin (g/dl)	Normal	11-14	7-10	≤ 6
Retikülosit (%)	1-3	3-8	$\geq 8-10$	$10 \geq$
Bilirubin (mg/dl)	0-1	1-2	2-3	> 3
Periferik yayma	Normal	Az sayıda sferosit	Belirgin sferositoz	Sferositoz ve poikilositoz
Genetik geçiş	Heterozigot	Otozomal dominant veya yeni mutasyon	Otozomal dominant veya yeni mutasyon	Otozomal resesif
Ozmotik fragilite (taze kan)	Normal	Normal veya hafifçe artmış	Artmış	Çok artmış ve eğride kuyruk
Ozmotik fragilite (inkubasyonlu)	Hafif artmış	Belirgin artmış	Belirgin artmış	Çok belirgin artmış
Spektrin miktarı (%)	Normal	80-100	60-80	< 50

Tanı

- Klinik bulgular,
- Periferik yaymada sferositoz varlığı,
- Ailede hemolitik anemi öyküsünün bulunması,
- Anormal ozmotik frajilite (OF) testinin varlığı ile konur.

**yd döneminde anemi, retikülositoz ve sferositoz olmayabilir, ozmotik frajilite testinin güvenilirliği düşüktür. MCHC 36 gr/dl üstünde olmasının sensitivitesi ve spesifitesi yüksek!*

Tablo 2. Herediter Sferositoz Tanında Yararlanılan Laboratuvar Testleri

Testler	Bulgular
Tam kan sayımı	Hemoglobin ve MCV'de azalma, MCHC ve RDW'de artma
Periferik yayma	Anormal morfoloji, sferosit artışı
Retikülosit	Artmış
Direkt antiglobulin testi	Negatif
Biyokimyasal testler	İndirek hiperbilirubinemi, LDH yüksekliği
Ozmotik fragilite (İnkübasyonlu ozmotik fragilite)	Artmış

*MCHC'de artış (vakaların yarısında %36'nın üzerindedir),

*MCHC'nin >36 g/dl ve RDW'nin >14 üzerinde olmasının sensitivitesi %63, spesifitesi %100'dür (tarama olarak kullanılabilir).

* Hastaların %30'unda OF'nin, %15'inde ise inkübasyonlu OF'nin normal olabileceği akılda tutulmalıdır.

Ozmotik frajilite testi

- İzoozmotik sodyum konsantrasyonundan başlayarak giderek azalan osmolaritedeki tuz konsantrasyonuna sahip ortama konan eritrositlerin hemoliz olma oranları ölçülür.
- Normalde hemoliz yaklaşık %0.7'lik NaCl konsantrasyonunda başlar, %0.4 NaCl'de %100'dür.
- HS'de daha erken %0.9'a yakın konsantrasyonlarda hemoliz görülür.

**%30 hastada test normal*

**Eritrositlerin 37 derecede 18-24 saat inkübe edilmesi ile inkübasyonlu ozmotik frajilite testi ile duyarlılık arttırılır.*

Ozmotik frajilite testinde yanlış sonuçlar;

- Demir eksikliği
- Talasemi taşıyıcılığı
- Hb SB ve periferik yaymada hedef hücre varlığı

Spesifik Testler

- Ozmotik fragilite testi
- Asidifiye 'gliserol lysis' ve pink testleri;
Ozmotik hassasiyete dayanan test
- Ozmotik gradiyent ektasitometri ;
Sferositleri normal hücrelerden ayırmada yüzey/volüm ilişkisini ve hücre hidrasyonunu değerlendiren test
- Eritrosit membran elektroforezi ;
Membran proteinlerinin analiz edilmesine dayanan test
- Eozine-5-maleimide binding test ;
Akım sitometri yöntemi temeline dayanan test

Komplikasyonlar

- Aplastik kriz (özellikle parvovirus B19 başta olmak üzere pek çok virus enfeksiyonu ile)
- Folat eksikliğine bağlı megaloblastik krizler
- Safra taşı-sık
- Bacak ülserleri
- Ekstramedüller hematopoez
- Transfüzyonel hemosiderozis

Tedavi

- 1.Eritrosit transfüzyonu,
2. Splenektomi
3. Folik asit tedavisi

Eritrosit Transfüzyonu

- Ağır anemi; Hb < 8 gr/dl
- Aplastik kriz
- Hipersplenizm
- Yetersiz büyüme – gelişme
- Anemiye ikincil efor kapasitesinde azalma

Splenektomi endikasyonları:

- Ağır HS
- Büyüme gelişme geriliği
- Kemik değişikliği
- Bacak ülserleri ve ekstramedüller hematopoez

**Orta düzeydeki yada dengeli HS'da tartışmalıdır.*

- Splenektomi mümkün olduğunca geciktirilmelidir, tercihen 6 yaş üstü.
- Dalak çıkarılması ile hemoliz azaldığı için sonuçta sarılık, anemi ve retikülositoz hızla kaybolur.
- Ancak periferik yaymada sferositoz ile ozmotik frajilite bozukluğu devam eder.
- Nadir durumlarda dalağın çıkarılması ile hastalık kontrol altına alınamaz. Bu durumda aksesuar dalak, piruvat kinaz eksikliği gibi durumlar araştırılmalıdır.
- Erken dönemde yerel enfeksiyonlar, kanama, tromboz ve pankreatit en önemli sorunu oluştururken, geç dönemde ise kapsüllü bakteri enfeksiyonları risk yaratmaktadır.
- Dalak çıkarılmasından birkaç hafta önce pnömokok, meningokok, hemofilus influenza B aşıları uygulanmalı ve sonrasında penisilin profilaksisi uygulanmalıdır.
- Özellikle çocuk hastalarda kısmi ve laparoskopik splenektomi önerilmektedir.
- Çocuklarda, kolelitiazis bulgusu yoksa, kolesistektomi endikasyonu yoktur.

Folik asit tedavisi

- Megaloblastik anemiyi önlemek amacıyla orta ,ağır olgularda ve tüm gebe hastalarda önerilir.

*Günlük doz 5 yaşına kadar 2-5 mg,
5 yaş üstünde ise 5 mg'dır.*

Kaynaklar

1. *Disorders of red cell membrane. Br J Haematol, 2008;141: 367–375.*
2. *Hereditary spherocytosis. Lancet 2008; 372: 1411–1426.*
3. *Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. Br J Haematol, 2004; 126: 455–474.*
4. *2015 Guideline from the International Council for standardization in Haematology on nonimmun hereditary RBC membrane disorders*

Teşekkürler.