

PAROKSİSMAL NOKTÜRNAL HEMOGLOBİNÜRİ

Klasik olarak kronik intravasküler hemoliz bulguları, kemik iliği yetersizliği ve trombozla kendini gösteren paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH), hemopoietik kök hücrenin klonal bir hastalığıdır (1). Hastalık hemopoietik kök hücrenin edinsel, somatik bir mutasyonu sonucu oluşur ve hemopoietik sistemin 3 hücre dizisini de etkiler. GPI çapısı yardımıyla hücre zarına bağlanan bazı proteinlerin mutant hematopoietik kök hücrelerin ürünü olan olgun hücrelerde eksikliği söz konusudur (2). Genel olarak Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre 2 - 5 / 1000.000 sıklıkta olduğu düşünülmektedir.

Hastalık hemolitik ve hipoplastik tip olarak iki ana klinik tabloda incelenebilir.

- Hemolitik tipte kronik intravasküler hemoliz bulguları vardır.
- Hipoplastik tipte ise pansitopeni saptanır ve kemik iliği biyopsisinde hipoplastik hatta aplastik bir ilikle karşılaşılır.
- Bazen bu iki klinik tablo aynı anda birlikte bulunabilmektedir. Öte yandan aplastik anemi tanısıyla izlenen hastaların bir kısmında yıllar sonra klinik ve laboratuvar bulguları olarak PNH geliştiği de bilinmektedir.

Hastalığın bu iki klinik görünümü nedeniyle, hastaların hekime başvuru nedeni çoğu kez pansitopeni ve özellikle anemiye bağlı semptomlar ile olur. Bazı hastalarda başvuru nedeni idrar renginde ani koyulaşma olabilir. Nadiren ilk klinik bulgu venöz sistemde ortaya çıkan trombotik olaylar şeklindedir.

Kimlerde PNH'dan şüphe edilmelidir?

Hastalığın tanısının konabilmesi için öncelikle klinisyenin PNH'yı ayırıcı tanıda aklına getirmesi gereklidir.

- Hemoliz
- Sitopeniler
- Tromboza yatkınlık

klinik bulguların varlığı hekim için uyarıcı olmalıdır.

- Klasik PNH olgularında hemoliz ve artmış serum LDH düzeyleri daima beklenen bulgulardır. Bu nedenle Coombs negatif veya daha doğru bir deyişle non-sferositik hemolitik anemi varlığında şistositler veya aşikar infeksiyon bulguları da yoksa hemoglobüri eşlik etsin veya etmesin PNH'dan şüphe edilmelidir. Böyle bir olguda trombozun, demir eksikliğinin ve/veya sitopenilerin eşlik etmesi PNH şüphesini arttırmalıdır.
- Aplastik anemi (AA) olgularında daha tanı sırasında düşük de olsa PNH klonu tespit edilebilmektedir. İmmünespresif tedavi görenlerde takip sırasında bu PNH klonu artabilmekte ve aşikâr PNH klinik bulguları gelişebilmektedir. Yine yapılan araştırmalar PNH klonu tespit edilen AA olgularında immünespresif tedavi başarısının daha yüksek olduğunu da ortaya koymuştur. Bu nedenle AA olgularında tanı sırasında PNH klonu araştırılması önemlidir. Bu hastaların takibinde de LDH ve retikülosit sayımı rutin olarak istenmeli, şüphe halinde PNH klonu araştırılmalıdır. İmkân varsa 6 ay veya 1 yıl aralarla rutin olarak PNH klonu kontrol edilebilir. Miyelodisplastik sendromlu olgularda da PNH klonu tespit edilmiştir. Ancak bu olguların tamamı refrakter anemi olgularıdır. Bu nedenle Refrakter anemili MDS olgularında da PNH klonu araştırması yapılabilir.
- Üçüncü önemli endikasyon alışılmadık yerlerde venöz tromboz gelişen olgulardır. Bu şekilde trombozları olan bir PNH olgusunda hemen daima hemoliz bulguları da birlikte bulunur. Bu nedenle alışılmadık yerlerde tromboz görüldüğü takdirde buna hemoliz ya da sitopeni bulguları da eşlik ediyorsa mutlaka PNH yönünden inceleme önerilir. Arteriyel trombozlar da PNH'da görülmekle birlikte genellikle venöz trombozlarla birlikte görülmektedir. Bu nedenle başka klinik veya laboratuvar bulgu olmaksızın tek başına arteriyel tromboz varlığı PNH yönünden incelemeyi gerektirmez.

PNH şüphesinde tanı için hangi testler gereklidir?

Akım sitometrisinin yaygın kullanımı ile birlikte PNH eritrositlerinde GPI'a bağlı bulunan CD55 ve CD59'in eksikliği gösterilmiştir. Bu anomali periferik kanda granülosit ve lenfositlerde de aynı teknikle ortaya konabilmektedir (1). Akım sitometrisi ile granülositlerdeki defekt daha erken (hemolizden de önce) ortaya konabilir.

Akım sitometrisiyle GPI çıpası yardımıyla membrana bağlanan proteinlerdeki kusurun ortaya konulması PNH tanısı için altın standart yöntemdir. Eritrositlerin artmış kompleman hassasiyetini ölçen ve uzun yıllar PNH tanısı için kullanılan asit hemoliz ve sükröz lizis gibi yöntemlerin tanı değeri düşüktür. Bu nedenle günümüzde PNH tanısı için kullanılmalarına gerek yoktur (4).

Akım sitometrik incelemede nelere dikkat edilmelidir?

- Akım sitometrik inceleme özellikle çevre kan örneği ile yapılmalıdır.
- Genç hemopoietik hücrelerde GPI çıpa proteinlerinin ekspresyonları az olması nedeniyle kemik iliği örnekleri ile inceleme önerilmez.
- Akım sitometrik incelemede en sık kullanılan monoklonal antikorlar CD59 ve CD55'dir. Nadir olan konjenital eksiklikleri dışlayabilmek için genellikle en az iki antikorun birlikte kullanılması önerilir. Çeşitli çalışmalarda iki farklı hücre dizisinde bu incelemenin yapılması önerilmekle birlikte en önemli hücre dizisi nötrofillerdir. Nötrofiller ve monositler ya da nötrofiller ve eritrositler birlikte değerlendirilebilir.
- PNH tanısı için CD55 ve CD59 ekspresyon kusurunda belirli bir eşik değer tanımlanmamıştır. Ancak nötrofillerde %10 un altında bir PNH klonu durumunda belirgin hemoliz gözlenmez.

Tedavi kimlerde gereklidir?

PNH tanısı konulan hastalarda hastalığın morbidite ve mortalitesinden sorumlu klinik bulgularından birinin bile varlığı tedavi indikasyonu olarak kabul edilmelidir.

- Tromboz varlığı
- Transfüzyon bağımlılığı,
- İleri derecede güçsüzlük ve sık gelişen düz kas spazmı (yutma güçlüğü, karın ağrıları) gibi klinik bulgular veya
- Böbrek yetersizliği gibi PNH'ya bağlı organ hasarlarının varlığı tedavi için önemli kriterlerdir.

Herhangi bir klinik bulgu vermeyen ancak akım sitometrik incelemeyle PNH klonu tespit edilen AA/PNH veya MDS/PNH olgularının PNH'ya yönelik tedavi endikasyonu yoktur. Bu olgu gruplarında klinik bulgu geliştiği takdirde klinik bulgu oluşturmayan PNH klonuna yönelik değil, altta yatan kemik iliği yetersizliği tablosuna yönelik tedavi yapmak daha doğrudur.

Bir diğer hasta grubu da başlangıçta %10 veya daha az bir PNH klonu olan ama örneğin ağır aplastik anemi nedeniyle immünsüpresif tedavi kullanan hastalardır. Bu hastalarda genellikle takip sırasında PNH klonunun artışıyla birlikte aşikar PNH tablosu ortaya çıkabilir. Bu durumdaki semptomatik hastalar klasik PNH olarak tedavi edilmelidir.

PNH da tedavi seçenekleri nelerdir?

- Kortikosteroidlerin ve androjenlerin her hastada olmasa da PNH da da hemolizi azaltıcı etkisi gözlenebilmektedir. Kortikosteroid tedavisi özellikle hemolizin yoğun olduğu dönemlerde hemoglobinin düzeylerini arttırmada etkili olabilmektedir. Uzun dönem tedavideki yan etkileri kullanımlarını sınırlandırabilmektedir. Yine de eculizumab'a hızlı ulaşma olanağının kısıtlı olması nedeniyle kortikosteroidler sıklıkla birinci basamak tedavide

kullanılmaktadır. Yanıt alındıktan sonra gün aşırı dozlara geçilmesiyle yan etkileri azaltılmaya çalışılmalıdır.

- Eculizumab ile kompleman inhibitör tedavisi son yıllarda PNH tedavisinde FDA onayı alan ve PNH olgularında hemolizi, dolayısıyla da hemolize bağlı yan etkileri belirgin derecede azalttığı gösterilen bir tedavi seçeneğidir. Tedavi için önerilen eculizumab dozları başlangıçta 4 hafta süreyle haftada bir intravenöz yolla 600 mg, ardından 1 hafta sonra 900 mg ve takip eden günlerde iki haftada bir 900 mg'dır.
- PNH da günümüzde kür sağlayabilen tek tedavi yöntemi allojeneik kök hücre nakli (Allo-KHN) dir. Allo-KHN'nin HLA doku grubu uygun vericilerle yapılsa dahi nakille ilişkili ciddi morbidite ve mortalite görülmesi nedeniyle gerçekten çok gerekli ve seçilmiş hastalarda başvurulacak bir tedavidir (1, 2, 3). İlaç tedavisine yanıt vermeyen veya eculizumab ya da steroid tedavisi almak istemeyen, HLA uygun vericisi olan hastalarda Allo-KHN önerilebilir. Bu olgularda her ne kadar kontrollü çalışmalar olmasa da transplantla ilişkili mortalite düşük olduğu için non-myeloablative rejimler tercih edilebilir.

Destek Tedavi

- Folik asit desteği ve gereğinde demir tedavisi unutulmamalıdır. Demir tedavisinin yeni PNH klonunu arttırarak hemolitik atakları uyardığı söylene de, bu konu şüphelidir.
- Transfüzyonlar semptomatik anemi durumlarında sık başvuru olan bir tedavi yöntemidir. Ağır kemik iliği yetersizliği olmadıkça PNH'da transfüzyona bağlı hemosideroz riski yoktur.
- Eritropoetin tedavisi PNH klonunun artışını da uyararak hemolizin artışına yol açabilmektedir. PNH tedavisinde böbrek hastalığı olmadıkça yararı yoktur.

İmmunsupresif tedavi endikasyonu var mıdır?

Aşikâr PNH'da kortikosteroid dışında immunsupresif tedavinin yeri yoktur. Ancak aşikâr PNH'lı hastaların izleminde aplastik anemi gelişebileceği unutulmamalıdır. İzleminde hemolizi kontrol altına alındığı halde sitopenileri düzelmeyen hastalarda kemik iliğinde hiposellülarite saptanırsa aplastik anemide olduğu gibi immunsupresif tedavi uygulanabilir.

Trombozlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

- PNH olgularında yaklaşık %30-40 oranında tromboz görülme sıklığı bildirilmiştir. Venöz trombozu olan bir PNH'lı olgunun antikoagulan tedavi alması gereklidir. Ancak bu hastalarda trombositopeninin varlığı bu tedavi için bir risk oluşturur. Yine de trombosit sayısının 50.000/mm³ üzerinde olan olgularda dikkatli bir şekilde INR düzeyini 2.0-3.0 arasında tutacak şekilde oral antikoagulan tedavi önerilir.
- PNH hastalarında tromboz eğilimi önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğu için primer profilaksi de düşünülebilir. Ancak bu konudaki çalışmalar sınırlıdır. Yine de özellikle granülositlerle yapılan akım sitometrik incelemelerde %50'nin üzerinde PNH klonu tespit edilen olgularda tromboz riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle trombosit sayısı 100.000/mm³ üzerinde olan ve antikoagulasyon için ek bir kontrendikasyonu olmayan olgularda PNH klonu da %50'nin üzerinde ise oral antikoagulanla profilaksi önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto Lucio, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 333, 19:1253, 1995
2. Nakakuma H, Nagakura S, Iwamoto N, Kawaguchi T, Hidaka M, Horikawa K, Kagimoto T, Shido T, Takatsuki K. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone in bone marrow of patients with pancytopenia. *Blood* 85, 5:1371-1376, 1995
3. Rotoli B, Bessler M, Alfinito F, del Vecchio L. Membrane proteins in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Blood Reviews* 7:75, 1993
4. Ham TH. Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a study of the mechanism of hemolysis in relation to acid-base equilibrium. *N Engl J Med* 217:915, 1937
5. Parker C et al. *Blood*. 106(12):3699-3709:2005.
6. Hillmen P et al. *Blood*. 110:4123-8:2007
7. Saso R et al. *Br J Haem* 104:392-396:1999
8. Hegenbart et al. *Biology of Blood and Marrow Tp*. 9:689-697:2003
9. Claire Hall, Stephen Richards, and Peter Hillmen Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) *Blood*. 102:3587-3591:2003