

HİPERSPLENİZM SENDROMU

Dr. Mahmut Celal APAYDIN (x)
Dr. Hasan GÖK (xx)

ÖZET

Az veya çok büyümüş bir dalakla birlikte sitopeninin görülmesine hipersplenizm denir. Sitopeni eritrosit, lökosit ve trombositlerden birinde, ikisinde ya da her üçünde azalma şeklinde olabilir. Tabloya yol açan ana neden, büyümüş dalağın kan hücrelerini yıkım işlevinin artmasıdır. Buna paralel olarak, çevre kanında sayıları azalan hücrelerin kemik iliğindeki öncülerinde hiperplazi oluşur.

GİRİŞ

Dalağın normal aktivitesinin artması sonucu bir hastalık tablosunun ortaya çıkabileceği fikri ilk kez 1866 yılında Gretscl ve 1880 yılında ise Banti tarafından ileri sürülmüştür. Chauffard 1907 yılında "Hipersplenizm" kavramını ortaya koymuş ise de, uzun yıllar taraftar bulamamıştır. Daha sonra hipersplenizm'in patogenezi çok daha iyice anlaşılmış, klinik tablosunun bir hastalık olmayıp, bir sendrom olduğu kabul edilmiştir. Bu sendromun dört kardinal özelliği üzerinde durulmuş, bu özellikler şöylece belirlenmiştir:

1. Splenomegali'nin olması,
2. Anemi, lökopeni, trombositopeni ya da bunların iki veya üçünün bir arada bulunması,
3. Sellüler kemik iliği,
4. Splenektomi ile sitopeninin düzelmesi.

ETYOLOJİ

Hipersplenizm sendromu primer ve sekonder hipersplenizm olmak üzere başlıca iki bölümde incelenir. Bir kısım hipersplenizm olgularında belirli bir neden

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Doç.Dr.
(xx) Aynı Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

ortaya konulamaz (primer hipersplenizm). Oysaki olguların çoğunda tabloya değişik hastalıklar yol açabilir (sekonder hipersplenizm). Son yıllarda primer hipersplenizmin eskiden sanıldığı kadar sık olmadığı anlaşılmıştır. Klinikte primer hipersplenizm şeklinde beliren bazı tablolar lenfoma veya lösemnin erken dönemi olabilmekte, bazı hastalarda splenektomiden belirli bir süre sonra bu hastalıkların ortaya çıktığı gözlenmektedir. Başlıca hipersplenizm nedenleri tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Hipersplenizmin Başlıca Nedenleri

Dalak Büyümesi:

Konjesyon (Siroz; portal veya splenik ven obstrüksiyonu)

Neoplazm (Hodgkin Hastalığı, non-Hodgkin lenfoma, lösemi, myeloid metaplazi)

İnflamasyon (İ. mononükleoz, subakut bakteriyel endokardit, tüberküloz, malaraya, sarkoidoz, sistemik lupus eritematozus, Felty sendromu)

İnfiltrasyon (Histiositoz, Gaucher hastalığı, Letterer-Siwe hastalığı, amiloidoz)

Kan Hücrelerinin İntrensek Kusurları:

Konjenital hemolitik anemi (Sferositoz, talassemi, piruvat kinaz eksikliği, GGPD eksikliği, elliptositoz)

Kan Hücrelerinin İmmün Yıkımı:

Edinsel otoimmün hemolitik anemi (Metildopa kullanımı, lenfoproliferatif bozukluklar, sistemik lupus eritematozus, bakteriyel infeksiyon)

İmmunolojik trombositopenik purpura (Toksik veya ilaç reaksiyonu), viral infeksiyon, sistemik lupus eritematozus)

Trombotik trombositopenik purpura

PATOGENEZ

Sporadik çalışmalar hemopoezi deprese eden splenik humörlerin var olabileceğini düşündürmekte ise de, çoğu araştırmacılar sitopeni için geçerli mekanizma olarak, büyümüş dalakta kanın hipersekestrasyonunu kabul ederler. Bu görüşü destekleyen deliller vardır:

1. Arteriyel kanla kıyaslanırsa, lökosit ve trombosit sayılarındaki en belirgin azalmanın splenik venöz kanda olduğu gözlenmektedir.

2. Cr⁵¹ ile işaretli eritrosit veya trombositlerin dalakta aşırı ve progresif akümülyasyonu gösterilmiştir.

3. Metilsellüloz gibi az metabolize olan polimerlerin hayvanlara enjeksiyonu tipik hipersplenizm tablosu meydana getirmektedir. Bu substansların depolanması; splenomegali, pansitopeni ve sellüler kemik iliği ile birlikte Cr⁵¹'e bağlı eritrositlerin dalakta akümülyasyonuna sebep olur.

4. Laboratuvar hayvanlarına epinefrin enjekte edilirse, dalağın küçüldüğü ve periferik lökosit ve trombosit sayılarının arttığı görülür. Bu cevap hipersplenik kişilerde de çok belirgin olmaktadır.

Kronik hemolitik anemilerin çoğunda splenomegalinin meydana gelmesi, anormal eritrositlerin dalakta yakalanma ve tahrip edilme iş yükünün -work load- artması ile ilgili olmaktadır. Herediter sferositoz ve thalessemia gibi kronik hemolitik durumlarda görülen hemoliz, bu iş hipertrofini yansıtır ve bu hastalar splenektomiden çok yararlanırlar. Geçici ve nonspesifik sitopeniler, sirkülasyondaki mikroorganizmaların neden olduğu akut splenomegali durumlarında görülebilir. Bu enfeksiyonların başlıcaları; enfeksiyöz endokardit, milier tüberküloz, enfeksiyöz mononükleoz, psittakoz ve enfeksiyöz hepatitdir.

Radyoaktif izotop kullanılarak yapılan araştırmalar, dalağın sekestresyon ve artmış hücresele destrüksiyon fonksiyonunu ortaya koymuştur. Verilen eritrositlerin yarılanma süresinde, dalak/karaciğer radyoaktivite oranındaki artışa (2'den yukarı) paralel olarak azalma olmaktadır. Eritrosit kitlesinin normal olmasına karşın anemi tesbit edilirse, plazma volümünün arttığı ve eritrositlerin önemli bir kısmının büyümüş dalakta sekestre olduğu kabul edilir.

Belirgin splenomegalisi olmayan sirozlu hastalarda, normal veya hafif azalmış eritrosit kitlesine rağmen, orta derecede aneminin görülmesi hipervolemiye bağlı olabilir. Öyleyse anemiden; büyümüş dalakta eritrositlerin göllenmesi, sekestresyon ve destrüksiyonu, hipervolemi sorumlu olabilmektedir. Normal bir dalakta trombositlerin ancak % 20-40'ı sekestre olurken hipersplenizmde bu oran % 50-90'a varmaktadır. Hipersplenizmdeki lökopeninin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, artmış sekestresyon ve destrüksiyona bağlı olabileceği düşünülmektedir.

KLİNİK BELİRTİLER

Semptom ve bulguların çoğu, temelde yatan asıl hastalığa aittir. Palpabl bir splenomegali yanında;

— Dalak infaktüsüne işaret eden, karının sol üst kadrantında ağrı duyulabilir ve splenik frotman alınabilir.

— Aşırı büyümüş dalakta düzensiz kan dönüşüne bağlı olarak epigastrik ve splenik gürültüler alınabilir ve bu durum bazen özofagus varislerinin kanamadan önceki habercisi olabilir.

— Büyümüş dalak, mideye bası yaparak erken doymaya neden olabilir.

— Trombosit sayısı 50.000/mm³'ün altında ise, mikrotravmalarla ekimozlar oluşabilir. Trombosit sayısı 20.000/mm³'ün altında ise mukoz membranlar, gastrointestinal ve genitoüriner sistemlerden spontan hemorajiler kendini gösterir.

— Nötropeni şiddetli ise (1000/mm³'den az)-bakteriyel enfeksiyonlar oldukça sıktır.

LABORATUVAR BULGULARI

1. Periferik kan yayması:

a) Bazofil ve eozinofillerde artma, çentikli veya göz yaşı damlası-tear drop şeklinde eritrositlerin varlığı miyeloproliferatif hastalıkları düşündürür.

b) Lenfositoz, daha çok lenfoproliferatif hastalıklarda meydana gelir.

c) Eritrosit şekil bozuklukları; herediter sferositoz veya hemoglobin S,C yahutta thalessemia gibi hemoglobüno patilere işaret edebilir.

d) Anemi genellikle hafiftir, normokrom ve normosit tipindedir. Trombopeni ve beyaz küre sayısında azalma (özellikle granülositopeni) dikkati çeker.

2. Spesifik Kan kimyası:

a) Serum elektroforezi: Monoklonal gammopati veya azalmış İg'ler lenfoproliferatif hastalıkları veya amiloidozu düşündürür. Hipergammaglobulinemi malarya, kalaazar, bruselloz, tüberküloz, Banti sendromu, siroz, sarkoidoz ve kollagen doku hastalıklarında tesbit edilebilir.

b) Ürik asid artışı: Miyeloproliferatif hastalıklara ve daha sıklıkla lenfoproliferatif hastalıklara işaret eder.

c) Lökosit alkalin fosfatazi ve serum vitamin B₁₂ değerleri miyeloproliferatif hastalıklarda artar.

d) Karaciğer fonksiyon testleri: Siroz ve Banti sendromunda genellikle bozulmuştur.

3. Kemik iliği tetkiki :

a) Periferik sitopeni ile birlikte, kemik iliğinde genel hücresel hiperplazi hemen bütün hipersplenizm sendromlarında vardır.

b) Lenfosit infiltrasyonu, lenfoproliferatif hastalıkları gösterir.

c) Miyeloid elemanların hiperplazisi, miyeloproliferatif hastalıklarda görülür.

- d) Blastik hücrelerdeki artış lösemilere işaret eder.
e) Fibrozis, miyeloid metaplazide meydana gelir.
f) Periyodik asid-Schiff boyasında kümelenmeler amiloidozu düşündürür.
g) Lipid yüklü makrofajlar Gaucher hastalığında görülür.

4. Cr⁵¹ ile işaretli eritrosit ve trombositlerde yaşam süresi ve splenik uptake çalışmaları :

Splenektomi kararı için bu elemanların hipersekestrasyonunun derecesini göstermede yararlı olur. Hipersplenik durumlarda lökosit ve trombositlerin hipersekestrasyonunu saptamak için epinefrin infüzyonu yapılabilir. İnfüzyondan sonra bu elemanlardaki artış hipersplenizmi destekler.

5. Teknetiumla işaretlenmiş kolloid kullanılarak yapılan splenik scanning :

Burada düzensiz tutulumlar infiltratif hastalıklarda görülür. Soliter defektler, dalak infarktüsünü veya çoğunlukla travma sonrası gelişmiş dalak kistlerini düşündürür.

6. Splenik scanning'de Fe⁵⁹ çalışmaları :

Özellikle 24 saat içindeki erken tutulumlar miyeloid metaplazide görülür.

7. Özofagogram ve splenik venografi :

Varisler ve genişlemiş splenik (veya portal) venler siroz, Banti sendromu veya splenik ven trombozu sonucu gelişmiş splenomegaliye işaret eder.

8. Lenfangiografi :

Özellikle anormal abdominal lenf nodlarının varlığını gösterir ve lenfoproliferatif hastalıklarda yararlı olur.

AYIRICI TANI

Hipersplenizm fakir kan, zengin kemik iliği-empty blood, full marrow ve büyümüş dalakta karakterizedir. Lösemi ve lenfomalar çevre kanı ve kemikiliğinin incelenmesi, lenf nodu biyopsisinin histopatolojik olarak değerlendirilmesiyle tanınırlar. Herediter sferositozda sferositler vardır. Osmotik frajilite artmıştır, trombosit ve lökositler normaldir. Splenomegalinin görüldüğü hemoglobinopatiler, hemoglobin elektroforezi ile ayrılabilirler. Thalessemia major erken çocukluk çağında belirginleşir ve periferik kan morfolojisi oldukça karakteristiktir. Miyelofibroza kemik iliği biyopsisi fibroblastların proliferasyonunu ve normal kemik iliği elemanlarının yerini aldığını gösterir. İTP'de genellikle dalak büyümesi görülmez. Aplastik anemide dalak büyüklüğü yoktur ve kemik iliği yağlıdır.

Dalak büyüklüğü ile seyreden ve sık görülen bazı hastalıkların ayırıcı tanısında yardımcı olabilecek klinik ve laboratuvar bulgularına ilişkin özelliklerini Tablo 2' de özetlenmiştir.

Tablo -2 : Dalak büyüklüğü ile seyreden ve sık görülen hastalıkların klinik ve laboratuver bulgularına ilişkin özellikler.

Hastalık	Dalak büyüklüğü	Kemik iliği bulguları	Periferik kan bulguları	Spesifik laboratuvar incelemeleri
Myeloproliferatif Hastalıklar:				
Polisitemia vera	Orta derecede	Hiperplastik	Kan hücrelerinde artma	Artmış lökosit alkalen fosfatazı
Myeloid metaplazi	İleri derecede	Fibrotik	pansitopeni	Fe ⁵⁹ 'in splenik akümülyasyonu, artmış lökosit alkalen fosfatazı
Kronik Myeloid lösemi	İleri derecede	Hiperplastik	genç hücrelerde artma	Azalmış lökosit alkalen fosfatazı
Lenfoproliferatif Hastalıklar	Orta derecede	Lenfosit infiltrasyonu;	Lenfositlerde artma (K.L.L.)	Anormal serum İg'leri
		Reed-Sternberg hücre (Hodgkin Hastalığı)		
		amiloid depoları		
Lipid Depo Hastalıkları (Ör. Gaucher Hastalığı)	İleri derecede	Lipid yüklü makrofajlar	Pansitopeni (hipersplenizm şiddetli ise)	Glikolipid metabolik defektler için enzim çalışmaları

KOMPLİKASYONLAR

Özofagus varislerine bağlı gastrointestinal kanamalar çoğu zaman öldürücü olmaktadır. Granülositopeni kontrolü güç enfeksiyonların meydana gelmesine neden olabilir. Trombosit sayısı belirgin şekilde düşmüşse, spontan hemorajlar ortaya çıkabilir.

TEDAVİ

Splenomegalisi olan hastaların çoğunda, splenektomiden çok temeldeki asıl hastalığın tedavisi gereklidir. Splenektomi veya radyoterapi endikasyonu için yeterli araştırma ve sağlıklı bir yorum yapılması zorunluğudur.

Değerlendirme sonunda;

1. Granülosit sayısı 500/mm³'den ve trombosit sayısı ise 20.000/mm³'den az ise,

2. Herediter sferositoz ve thalessemia gibi hemolitik sendromlarda, intrinsik olarak bozuk olan eritrositlerin yaşam süresindeki azalmada, splenomegalinin ilave etkisini önlemek düşünülüyorsa,

3. İleri derecede büyümüş dalakla birlikte ciddi pansitopeni varsa,

4. Kronik dalak infarktüsleri veya aşırı splenik venöz dönüşün sonucu gelişen özofagus varis kanamaları söz konusu ise,

5. Splenomegali diğer karın içi organlarına mekanik bası yapıyorsa, örneğin; mideye bası yaparak erken doymaya ve sol böbreğe bası yaparak, kalisiyel obstrüksiyona neden oluyorsa,

6. Hipersplenik pansitopeniye bağlı önlenemeyen hemorajik diyatez tablosunun geliştiği saptanmışsa splenektomi endikasyonu vardır.

Splenektomiden sonra sekestrasyona ve destrüksiyona uğramış hücresel kan elemanlarında düzelme gözlenir. Bazı hastaların, laboratuvar bulguları hipersekestrasyonu desteklemediği halde, splenektomiden yararlandıkları bildirilmiştir. Konjestif splenomegali, karaciğer veya portal ven hastalığı nedeniyle gelişmişse, splenektomi mutlaka splenorenal, spleno-kaval veya porto-kaval bir shunt'la birlikte yapılmalıdır.

SUMMARY

HYPERSPLENISM

Hypersplenism is a condition in which cytopenia is seen associated with more or less enlarged spleen. Cytopoenia may be related to erythrocytes, leukocytes, and platelets or related to of them, or it may be associated with only one type. The main cause leading to clinical picture is the increased function of enlarged spleen in sequestration of cells. Accordingly, hyperplasia occurs in precursor of cells in bone marrow, which are decreased in peripheral blood.

KAYNAKLAR

1- Wintrobe, M.M.: Clinical Hematology 7 th Ed., Lea and Febiger, London, 1978, p. 1417-1427.

2- Fefer, A.: Harrison's Principles of Internal Medicine, 9 th Ed., McGraw-Hill Kogakusha, Tokyo, 1980, p. 1581-1582.

3- Bumin, O.: Sindirim Sistemi Cerrahisi, 5 nci Baskı, Çağdaş Basımevi, Ankara, 1978, p. 448.

4- Söktücü, N.: Temel Tedavi, Fidan Kitabevi, Ankara, 1983, s. 443-444.

5- Rifkind, R.A.: Cecil Textbook of Medicine, 5 th Ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, London and Toronto, 1979; p. 1869-1771.

6- Be kow. R.: The Merck Manual of Diagnosis and Therapy 13 th Ed., Merck Co. Inc., p. 344-348, U.S.A., 1977.

7- Krupp, M.A., Chatton, M.J.: Current Medical Diagnosis and Treatment, 18 th Ed., U.S.A., 1979, p.315.

8- Gedikoğlu, G.: Çocuk Hastalıkları (Çeviri, Vaughan, V.C. ve MCKAY, J.), Güven Kitabevi, 1978, s. 854-858.

6- Hipersplenizm pansitopeniye bağlı önlenemeyen hemorajik diatez tablosu nun geliştiği splenektomi endikasyonu vardır. Splenektomiden sonra sekstasyona ve destrüksiyona uğramış hücreler kan elementlerinde düzeltme görür. Bana hastaların laboratuvar bulguları hiperse- kstasyonu desteklediği halde, splenektomiden yararlanırlar. Konjestif splenomegali, karaciğer veya portal ven hastalığı nedeniyle gelişmiş, splenektomi mutlaka splenomegali, spleno-kaval veya porto-kaval bir shuntla bir- likte yapılmalıdır.

SUMMARY
HYPERSPLENISM
Hypersplenism is a condition in which cytopenia is seen associated with more or less enlarged spleen. Cytopenia may be related to erythrocytes, leukocytes, and platelets or related to of them, or it may be associated with only one type. The main cause leading to clinical picture is the increased function of enlarged spleen in sequestration of cells. Accordingly, hypersplenism occurs in precancerous cells in bone marrow, which are decreased in peripheral blood.

KAYNAKLAR
1- Winrobe, M.M.: Clinical Hematology 7 th Ed., Lea and Febiger, London, 1978, p. 1417-1427.
2- Felser, A.: Harrison's Principles of Internal Medicine 9 th Ed., McGraw-Hill, Tokyo, 1980, p. 1581-1582.