

HEREDİTER SFEROSİTOZ

(Kardeş iki olgu nedeniyle)

Dr. Aydoğan ALBAYRAK (x)

Dr. Mahmut Celal APAYDIN (xx)

Dr. Dursun AKDEMİR (xxx)

Dr. Hasan GÖK (xxxx)

ÖZET

Bu yazımızda, bazı konstitüsyonel özellikler gösteren kardeş iki hereditör sferositoz olgusu sunuldu. Bu arada hastalığın patogenezi, klinik ve laboratuvar bulguları ile tedavisi kısaca gözden geçirildi.

GİRİŞ

Hereditör sferositoz; hafif ya da orta derecede hemolitik anemi, splenomegali, kalınlıkları artarak küre şekline yaklaşan ve hipotonik tuzlu su solüsyonlarına karşı direçleri azalan eritrositlerin kanda çoğalması ile karakterize kronik, konjenital ve sıklıkla familyal bir hastalık olarak tanımlanabilir.

İlk kez 1871 yılında Vanlair ve Masius bazı eritrositlerin normalden küçük ve yuvarlak olduklarını ve yine normale göre daha koyu boyandıklarını görerek, kanda sferositlerin varlığına dikkati çekmişlerdir (1). Ancak bu konudaki daha yeterli bilgiler 1900 yılında Minkowski'nin çalışmalarıyla yoğunlaşmış, 1907 yılında Chauffard sferositlerin osmotik dirençlerinin azaldığını ortaya çıkarmıştır (2-3).

Biz de kliniğimizde incelemek fırsatını bulduğumuz kardeş iki hereditör sferositoz olgusunu, diğer aile bireyleriyle akrabalarında hastalık hikaye ve bulgularının olmaması ve olguların bazı konstitüsyonel özellikler göstermeleri nedeniyle sunmak istedik.

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Prof.Dr.

(xx) Aynı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Doç.Dr.

(xxx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Yrd.Doç.Dr.

(xxxx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hast. Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

OLGULARIN TAKDİMİ

1- M. A., 20 yaşında, kadın, prot. No: 11502/11066, başvuru tarihi: 5.3.1983

Şikayeti: Sarılık, halsizlik, burun kanaması, bulantı, kusma.

Hikâyesi: Son 5 yıl öncesine kadar herhangi bir şikayeti olmayan hasta, o tarihlerde idrarının koyu renkli gelmeye başladığını farketmiş. İdrarının rengi zaman zaman açılıyor ve yine koyulaşıyormuş. Yine o tarihlerde gözlerinde ve derisinde de sararma olduğunu hissetmiş. Son 7 ay öncesine kadar gerek derisindeki sarılık ve gerekse idrarındaki koyuluk zaman zaman kayboluyor ve zamanla yine ortaya çıkıyormuş. 7 ay önce karnının sağ üst kadranında beliren şiddetli ağrı ve bulantı-kusma şikayetleriyle başvurduğu bir hastanede, safra kesesi taşı tesbit edilerek ameliyat edilmiş, bundan sonra sarılığı belirginleşerek devam etmiş, birkaç ay süren şiddetli sarılık zamanla hafiflemiş ise de, artık hiç kaybolmamış.

Öz geçmişi: 7 ay önce geçirdiği ameliyat dışında bir özellik yok. Sistemlere ilişkin başkaca bir hastalık hikayesi alınmadı.

Soy geçmişi: Ana ve babası sağ ve sağlıklı, 7 kardeşi var. Kız kardeşlerinden birinde (E.A.) aynı şekilde sarılık varmış. Diğer kardeşleri ise sağlıklıymış.

Sosyal durumu: Bekâr, ev kızı, ailenin geçim koşulları iyi.

Kötü alışkanlıkları : Yok.

Fizik muayenede pozitif bulgular: Skleralarda ikter hali, konjunktivalarda hafif solukluk, burun kökünde kalınlık, gözlerde hafif ekzoftalmik görünüm tesbit ediliyor (Resim-1).



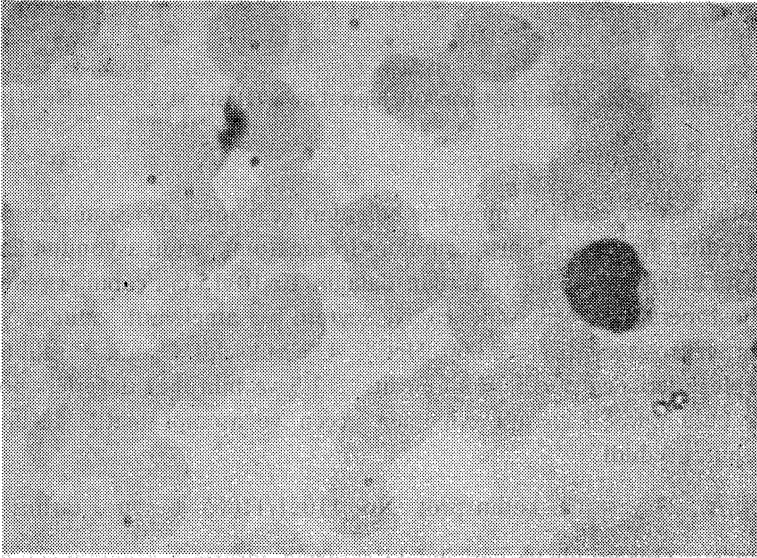
Resim: 1- Burun kökünde kalınlık ve hafif ekzoftalmi hali (hasta M.A., Prot.No.: 11052/11066).

Kalpde apikal 1/6 şiddetinde, kısa ve lokalize sistolik üfürüm duyuluyor. Karaciğer MKH üzerinde kosta kenarına 3 cm geçiyor; üzeri düzgün, ağrısız ve orta sertlikte. Dalak MKH üzerinde kosta kenarını 8 cm geçiyor; üzeri düzgün, orta sertlikte, kenarı künt, ağrısız ve çentiği rahatlıkla hissediliyor.

Laboratuvar bulguları:

İdrar: Urobilinojen (+), başkaca kaydadeğer bir bulgu yok.

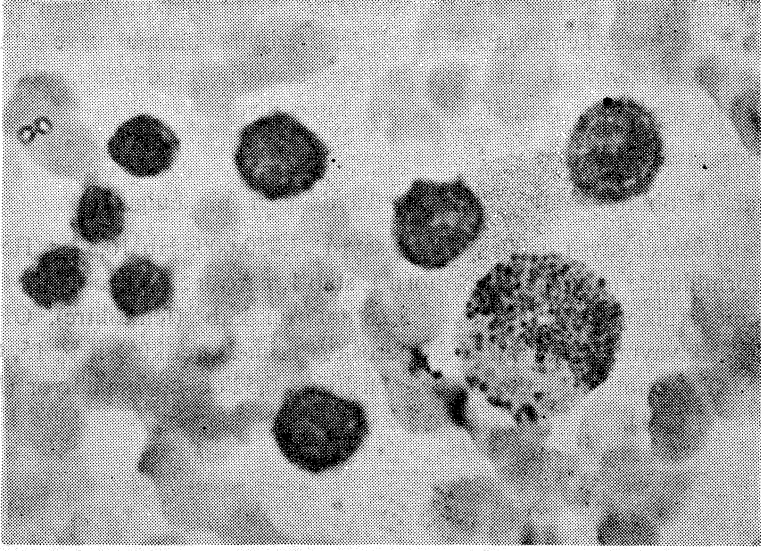
Kan: Lökosit sayısı 6400, eritrosit sayısı 3.850.000, Hb 10,8 gr, Hct % 33, lökosit formülünde monosit 3, eozinofil 1, stab 1, parçalı 52, lenfosit, 43, OEHB= 28,4 memcg (pikogram), OEHC = 86,8 mikron küb (femtolitire), OEHBK= 32,7 periferik yaymada bol miktarda sferosit (Resim-2), retikülosit % 15, Coombs testi negatif, osmotik fragilité 0,81'de başlıyor, 0,52'de tamamlanıyor (Normali % 0,53 - % 0,31).



Resim: 2- Periferik kan yaymasında sferositlerin görülmesi (Hasta M.A., Prot. No: 11052/11066)

24 saat 37 C°'de inkübasyondan sonra otohemoliz glikozsuz ortamda % 6,5 (kontrol % 0,3), glikozlu ortamda otohemoliz % 17,8 (Kontrol % 0,8), sedimentasyon hızı 1 inci saatte 15; 2 saatte 40 mm, kemik iliğinde şiddetli normoblastik hiperaktivite hali (Resim-3). Kan grubu B Rh+, kan kimyasında; üre, şeker, karaciğer fonksiyon testleri normal, bilirubin total % 3,7 mg (Direkt % 0,8 mg, indirekt % 2,2 mg), ürik asid % 7,9 mg.

Röntgen: Gİ seri grafileri normal (geçirdiği ameliyat nedeniyle safra kesesi demostre edilmedi). akciğer grafisinde patolojik bulgu yok. Kalp büyüklüğü normalin üst sınırında, kafa kemiklerinde diploe'de genişleme ve tabulalarda incelme var.



Resim: 3- Kemik iliğinde şiddetli normoblastik hiperaktivite (Hasta M.A., Prot. No: 11052/11066)

Hastanın hikayesi, fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçlarına dayanılarak hereditör sferositoz tanısı konuldu. Splenektomi endikasyonuna karar verilerek hasta ameliyata alındı. Çıkarılan dalağın 10x10x15 cm çapında olduğu gözlemlendi. Postoperatif dönem oldukça iyi seyretti ve ameliyatın onuncu gününde Hb 14 gr, eritrosit sayısı 4.800.000, Hct % 43'e yükseldi. Osmotik frajilite ve otohemoliz değerleri değişmedi. Retikülosit % 2,5 ve bilirubin değerleri normal sınırlarda bulundu. Şikayetleri tamamen geçen ve asemptomatik duruma gelen hasta taburcu edildi.

2- E.A., 27 yaşında, kadın prot. No: 11051/11065, başvuru tarihi: 5.3.1983

Şikayeti: Gözlerinde ve derisindeki sararma, idrarının renginin çay gibi koyu olması, bulantı hissi ve halsizlik.

Hikâyesi: İlk kez 13 yaşındayken sarıldığı olduğunu belirten hastanın, 17 yaşına kadar zaman zaman gözlerinde ve derisinde sararma oluyor, zamanla bu durum geriliyor ve tamamen açılıyormuş. Sarılığı belirginleşince idrarının rengi de koyulaşıyormuş, 17 yaşındayken oldukça şiddetli bir sarılığı olmuş, hastaneye yatırılarak tedavi edilmiş, bu tedaviden yararlanmış ise de, daha sonra bu sarılık periodları tamamen geçmemiş, zamanla yinelenmiş. Bu şikâyetlerle başvurduğu bir hekim dalağının büyüdüğünü belirterek, hastanemize başvurmasını önermiş.

Öz geçmişi: Kayda değer bir özellik yok. Sistemlere ilişkin başkaca bir hastalık hikâyesi alınmadı.

Soy geçmişi: Ana ve babası sağ ve sağlıklı, 7 kardeşi var, kendisinden küçük bir kız kardeşinde de (M.A.) aynı şekilde sarılık oluyormuş. Diğer kardeşleri ise tamamen sağlıklıymış.

Sosyal durumu: Bekâr, ev kızı, ailenin geçim durumu iyi.

Kötü alışkanlıkları: Yok.

Fizik muayenede pozitif bulgular: Gelişme geriliği var (Boy 154 cm, ağırlık 43 kg; kardeşleri arasında en kısa ve zayıf kendisiymiş), konjunktivalar soluk, skleralar ikterik, burun kökünde kalınlık, gözlerde ekzoftalmik görünüm tesbit ediliyor (Resim-3). Kalpte apikal 2/6 şiddetinde, kısa ve lokalize sistolik üfürüm duyuluyor. Karaciğer MKH üzerinde kosta kenarını 6 cm geçiyor; üzeri düzgün, ağrısız ve orta sertlikte. Dalak MKH üzerinde kosta kenarını 20 cm geçiyor; üzeri düzgün, orta sertlikte, kenarı künt, ağrısız ve çentiği rahatlıkla hissediliyor.



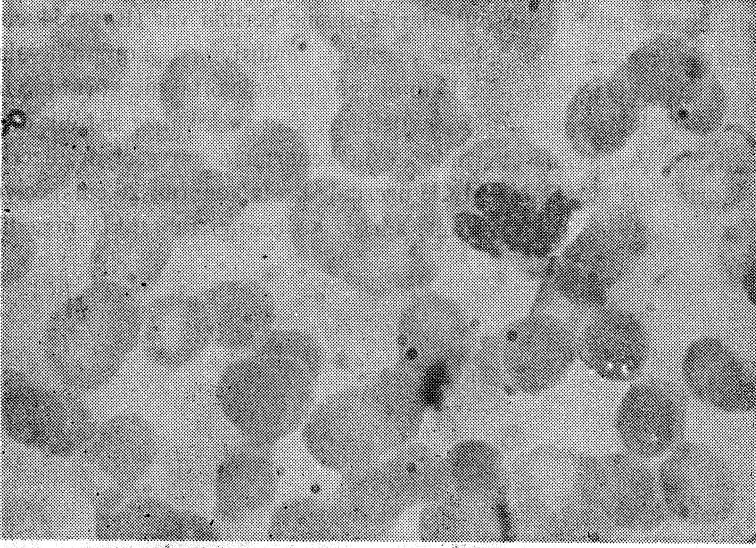
Resim: 4- Burun kökünde kalınlık ve ekzoftalmi hali (Hasta E.A., Prot. No: 11051/11065)

Laboratuvar bulguları:

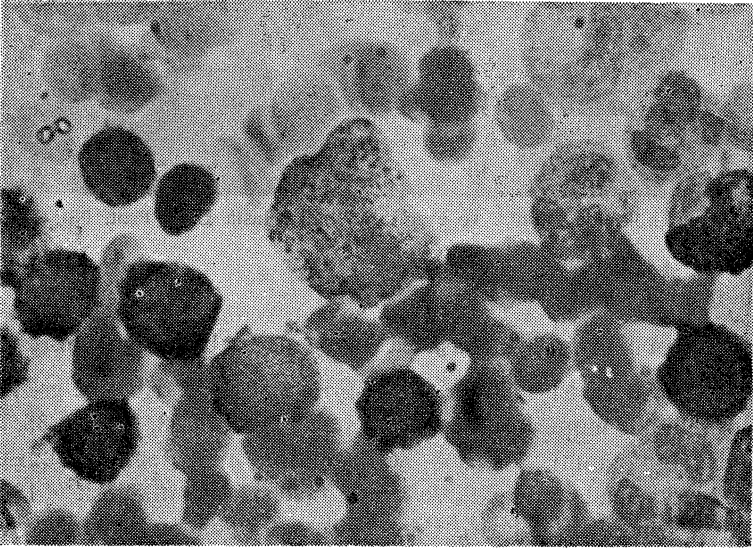
İdrar: Urobilinojen (+), başkaca kayda değer bir bulgu yok.

Kan: Lökosit sayısı 5000, eritrosit sayısı 3.600.000, Hb 10,2 gr, Hct % 31, lökosit formülünde monosit 2, bazofil 1, stab 1, parçalı 58, lenfosit 38, OEHB= 28,3 mmcg (pikogram), OEHC= 86,1 mikron küb (femtolitire), EOHbK= 32,9, periferik yaymada bol miktarda seferosit (Resim-5), retikülosit % 18, Coombs testi negatif, osmotik frajilite 0,91'de başlıyor, 0,49'da tamamlanıyor (Normali % 0,53 - % 0,31). 24 saat 37 C°'de inkübasyondan sonra otohemoliz glikozsuz

ortamda % 6,8 (Kontrol % 0,3), glikozlu ortamda otohemoliz % 18 (kontrol % 0,8), sedimentasyon hızı 1 inci saatte 45 mm; 2 nci saatte 90 mm, kemik iliğinde şiddetli normoblastik hiperaktivite hali (Resim-6). Kan grubu B Rh+, kan kimyasında; üre, şeker, karaciğer fonksiyon testleri normal, bilirubin total % 3,9 mg (Direkt % 0,8 mg, indirest % 3)1 mg), ürik asid % 6 mg.



Resim: 5- Periferik kan yaymasında sferositlerin görülmesi (Hasta E.A., No: 11051/11065)



Resim: 6- Kemik iliğinde şiddetli normoblastik hiperaktivite (Hasta E.A., Prot.No: 11051/11065)

Röntgen: Kolesistografi, "kese opak maddeyi çok zayıf olarak konsantre etmiştir, taşa ait bulgu yoktur". Gİ seri grafileri normal, akciğer grafisinde patolojik bulgu yok. Kalp büyüklüğü normalin üst sınırında, kafa kemiklerinde diploe'de genişleme ve tabulalarda inceleme var.

Hastanın hikayesi, fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçlarına dayanarak sferositoz tanısı konuldu. Splenektomi endikasyonuna karar verilerek hasta ameliyata alındı. Çıkarılan dalağın 13x13x17 cm çapında olduğu gözlemlendi. Postoperatif dönem oldukça iyi seyretti ve ameliyatın onuncu gününde Hb 12,5 gr, eritrosit sayısı 4.300.000, Hct % 40'e yükseldi. Osmotik fragilite ve otohemoliz değerleri değişmedi Retikülosit % 3 ve bilirubin değerleri normal sınırlarda bulundu. Şikayetleri tamamen geçen ve asemptomatik duruma gelen hasta taburcu edildi.

TARTIŞMA

Hereditör sferositoz familial hereditör ikterler arasında belkide en sık olanıdır (2). Hastalık hem anne ve hem de babadan çocuklarına geçebilir. Geçiş Mendel kanunlarına göre dominanttır (2-4). Beyaz ırkta daha sık olmakla birlikte, zencilerde de görülmektedir. Nadir olmakla birlikte, geriye doğru olan nesillerde hastalığın saptanamadığı sporadik olgular bildirilmiştir (4). Bizim olgularımızın da anne, baba ve diğer kardeşlerinde hereditör sferositozun klinik ve laboratuvar (periferik yayma, retikülosit sayısı, Hb ve bilirubin değerleri) bulguları saptanamamıştır.

Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılmış değildir (3,5). Sferosit şeklindeki eritrositlerde birçok biyokimyasal defektler tesbit edilmiş olmakla birlikte, hastalığın patogenezi ile bunların arasındaki ilişki çok kesin olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (6-7). Hücrenin yüzeyindeki lipitlerin azalması sonucu membran geçirgenliğinin bozulması, fosphatidyl- ethanolamine ve ATP ase enzimlerindeki eksiklikler, hastalığın patogeneziyle ilgili olarak ileri sürülen diğer görüşlerdir (2,4-5). Sebep ne olursa olsun sonuç, eritrosit içine giren Na⁺ iyonunun normalden fazla olması ve fazla su tutulması ile sferosit haline gelen hücrelerin dalakta kolayca yakalanıp yıkıma uğratılmalarıdır (2). Ancak buradaki eritrosit ömrünün normale göre kısa oluşunu, sadece hücrelerdeki şekil bozukluğuna bağlamak kolay olmamaktadır. Çünkü bu hastaların eritrositleri deneysel olarak hipokromik ve ince duruma getirilseler bile, sirkülasyondaki ömürlerini uzatmak mümkün olmamıştır (2-3).

Hastalık bazan çok küçük yaşlarda başlayarak çok şiddetli bir şekilde ilerleyebileceği gibi, çok ileri yaşlarda ortaya çıkarak silik bir şekilde de seyredebilir. Genellikle şiddetli olmayan bir sarılık vardır. Yorgunluk, soğuk veya sıcak, gebelik ve ruhi travmalar gibi durumlar sarılığı arttırabilir. Pek belirgin olmayan anemi durumu, sarılığın arttığı zamanlarda şiddetlenebilir (2-4).

Olguların yaklaşık % 80'inde splenomegali, bir kısmında safra taşı ve nadiren de bacak ülserleri görülür (2,8-10). Gansslen bu hastalarda özel bir "hemolitik konstitüsyon" tanımlamaya çalışmıştır (1). Nadiren rastlanan diğer pozitif bulgular arasında kule kafa, brakisefali, göz anormallikleri, polidaktili, brakidaktili, infantilizm, burun kökünün kalın ve geniş olması, şaşılık, diş anormallikleri sayılabilir (2,8-10). Fizik ve seksüel gelişmede de gerilik olabilir (9). Bizim olgularımızdan özellikle birinde gözlenen gelişme geriliği ve ekzoftalmi, herikisinde gözlenen burun kökü kalınlığı ve genişliği, yukarıda sözü dilen konstitüsyona az çok uygunluk göstermektedir (Resim 1 ve 4).

Kanın laboratuvar muayenesinde hafif ya da orta derecede bir anemi vardır. Ortalama eritrosit hacmi genellikle normalin biraz altında olmakla birlikte, artmış olarak da bulunabilir (9-10). Eritrositlere ait en sabit bulgu çaplarının normalden az, kalınlıklarının ise normalden fazla oluşudur. Retikülositler genellikle % 5-10 oranında artmıştır (1). Hipotonik tuzlu su solüsyonlarına karşı eritrosit osmotik direncinde azalma vardır. Bu durum hafif ya da şiddetli olabilir (9-10). Hastaya ait steril kanın 37 C°de inkübasyonunda otohemolizin normale göre çok hızlı ve fazla olduğu görülür. Bu durum ortama glikoz eklenmesiyle az çok düzelir (8). Coombs testi negatiftir. Lökosit ve Trombosit sayısında bir özellik yoktur (8). İdrar urobilinojeni artırabilir, ancak gaitada daima artmış olarak bulunur. Kemik iliğinde normoblastik tipte hiperplazi vardır (10). Olgularımızdaki bazı laboratuvar bulgularının normal değerlerle karşılaştırılması tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo- 1: Olgularımızdaki Bazı Laboratuvar Bulgularının Normal Değerlerle Karşılaştırılması

Olgular	Osmotik Frajilite		Otohemoliz(48 sat)		Retikülosit	Bilirubin
	Başlangıç	Bitiş	Glikozlu	Glikozsuz	%	İndirekt
	%	%	%	%		(% mg)
Normal	0.50	0.30	0.2-4	0.1-0.6	0.5-2	0.5
1. Olgu (M.A.)	0.81	0.52	17.8	7.5	15	2.2
2. Olgu (E.A.)	0.91	0.49	18	6.8	18	3.1
Kontrol			0.8	0.3		

Hereditör sferositozu, diğer hemolitik anemilerden ayırmak çoğu zaman büyük bir zorluk yaratmaz. Bazan yeni doğanın ABO uyumsuzluğuna bağlı hemolitik anemisi ile ayırım yapmak zor olabilirse de, ana ve babanın kan grupları, periferik yaymanın özelliği ve çocuğun Coombs testi, büyük ölçüde durumu aydınlatır.

Hastalığın ilaçla tedavisi yoktur. Hemolitik krizler sırasında kan transfüzyonu ve komplikasyonları önleme bakımından semptomatik tedavi uygulanabilir. Hemolizi önleyici yegane tedavi şekli splenektomidir (9-10). Bazıları, hiçbir şikayeti ve görünür belirtisi olmayan hastalarda bile splenektomiye gerekli görürler. Bu şekilde bir uygulamanın gelecekteki safra taşı oluşumu ve gelişme geriliği gibi bazı ağır komplikasyonları önlediğini kabul ederler (2).

SUMMARY

HEREDITARY SPHEROCYTOSIS

(In two sisters' case)

In this article, two hereditary spherocytosis cases in two sister, who exhibited some constitutional features, were presented. However, the pathogenesis, clinic, laboratory findings, and treatment of the disease were briefly reviewed.

KAYNAKLAR

1. Dacie, J.V.: The hemolytic anemias, congenital and acquired. Part I congenital anemias. Ed. 2. Churchill, Ltd., London, 1960, p. 82, 151, 200.
2. Wintrobe, M.M.: Clinical hematology, Ed. 7, Lea Febiger, Philadelphia, 1974, p. 717.
3. Leavel, B.S., Thorup, O.A.: Fundamental of clinical hematology, Ed. 2, Saunders Co., Philadelphia, 1966, p. 173.
4. Thompson, R.B., Robertson, M.G.: Three inherited intra-erythrocytic defects: Hereditary spherocytosis, Hb S and Hb C. Acta Haematol., 32: 233, 1964.
5. Jacob, H.S., Jandl, J.: Increased cell membrane permeability in the pathogenesis of hereditary spherocytosis, J. Clin. Invest. 43: 1704, 1964.
6. Jacob, H.S.: Dysfunction of the red cell membrane in hereditary spherocytosis. Brit. J. Haemat., 14: 99, 1968.
7. Loder, P.B., Babarczy, G., Gruchy, G.C.: Red cell metabolism in hereditary spherocytosis. Brit J. Haemat. 13: 95, 1967.
8. Albayrak, A., Özbek, T.: Hereditær sferositoz, Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni 3: 12, 1971.
9. Aksoy, M.: Hematoloji - I (Eritrosit Hastalıkları). İstanbul Tıp Fakültesi yayınları, İstanbul, 1975, s. 417-430.
10. Özer, A.: Pratik Hematoloji, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi yayınları, Bornova-İzmir, 1980, s. 237-242.