

# ERİTROSİT MEMBRAN DEFEKTİNE BAĞLI KALITSAL HEMOLİTİK ANEMİLER

## 17. BÖLÜM

Mehmet Nur KAYA<sup>1</sup>

### Giriş

Bu grupta yer alan hastalıklar eritrositin membran yüzey alanı ile hacmi arasındaki oranın bozulmasından ya da eritrosit membranında yer alan proteinlerin defektinden meydana gelmektedir. En sık görülen hastalık herediter sferositoz (HS) olup herediter eliptositoz (HE), herediter stomatositoz (HST) ve herediter kserositoz (HK) daha nadir görülmektedir.

### Herediter Sferositoz

#### Giriş

Herediter sferositoz toplumda nadir görülmekle birlikte eritrositin membran defektine bağlı hemolitik anemilerin en sık sebebidir (1). Dünya genelinde prevalansı %0,02-0,05 olup yenidoğan sarılığı görülenlerin %1'i HS tanısı almaktadır. Özellikle Kuzey Avrupa'da görülmekle birlikte Afrika ve Güneydoğu Asya'da ise daha az görülmektedir (1).

**Patofizyoloji:** HS, eritrosit membranındaki iskeleti oluşturan iç membran ile çift katlı lipit tabakaları arasında yer alan vertikal yerleşimli proteinlerin genetik defektine bağlı olarak oluşmaktadır (2). Herediter sferositoza neden olan başlıca proteinler eritrosit membranında ve hücre iskeletinde yer alan spektrin, ankrin, band 3 ve band 4.2'dir (2).

**Genetik:** Spektrin proteini alfa ve beta heterodimerlerinden oluşmakla birlikte bu proteinler sırasıyla SPTA1 ve SPTB genleri tarafından kodlanmaktadır. Membrandaki diğer proteinlerin ve lipit tabakalarının yapısını koruyarak hücreye

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ceylanpınar Devlet Hastanesi, mehmetnurkaya@yahoo.com

de 1 mg folik asit verilir. Asemptomatik ve hafif vakalarda transfüzyon önerilmemektedir, ancak hemoliz şiddeti ve hasta yaşı gibi faktörler değerlendirilerek transfüzyon düşünülebilir. Şiddetli hemoliz hastalarında splenektomi uygulanabilir (36). Terapötik yarar sınırlı olmakla birlikte ameliyatla ilişkili komplikasyonlar, kapsüllü mikroorganizmalar ile diğer enfeksiyöz ajanları barındıran yüksek risklere sahiptir (36). Splenektomi uygulanan HST ve HK' li hastalarda tromboembolik olaylar ve vazooklüzif ataklar gibi vasküler komplikasyon riski çok daha yüksektir. Kronik hemolize bağlı sık transfüzyon ihtiyacı olan hastalarda ek olarak herediter hemokromatozis mutasyonu taşıyorlarsa demir yükü açısından takip edilmelidir (36).

## Sonuç

Eritrosit membran defektine bağlı kalıtsal hemolitik anemiler grubunda yer alan hastalıklar eritrositin membran yüzey alanı ile hacmi arasındaki oranın bozulmasından ya da eritrosit membranında yer alan proteinlerin defektinden meydana gelmektedir. En sık görülen hastalık herediter sferositoz olup diğer hastalıklar daha nadir görülmektedir. Bu gruptaki yer alan hastalıklarda, hastalığa bağlı olarak değişmekle birlikte hemoliz ya da hemolitik anemi gerçekleşmesiyle klinik durum ortaya çıkmaktadır. Tanı öncelikle laboratuvar parametreleri, periferik yayma ve gereği durumunda genetik analizler ile gerçekleştirilmektedir. Ciddi komplikasyonlara yol açabilmekle birlikte tedavi süreci alt grup hastalıklara göre değişebilmektedir.

## KAYNAKÇA

1. Narla J, Mohandas N. Red cell membrane disorders. *Int J Lab Hematol.* 2017;391:47-52.
2. Jarolim P, Murray JL, Rubin HL, et al. Characterization of 13 novel band gene defects in hereditary spherocytosis with band 3 deficiency. *Blood.* 1996;88:4366-74.
3. Dhermy D, Galand C, Bournier O, et al. Heterogenous band 3 deficiency in hereditary spherocytosis related to different band 3 gene defects. *Br J Haematol.* 1997;98:32-40.
4. Peters LL, Shivdasani RA, Liu SC, et al. Anion exchanger 1 (band 3) is required to prevent erythrocyte membrane surface loss but not to form the membrane skeleton. *Cell.* 1996;86:917-27.
5. Inaba M, Yawata A, Koshino I, et al. Defective anion transport and marked spherocytosis with membrane instability caused by hereditary total deficiency of red cell band 3 in cattle due to a nonsense mutation. *J Clin Invest.* 1996;97:1804-1817.
6. An X, Mohandas N. Disorders of red cell membrane. *Br J Haematol.* 2008;141:367-75.
7. King MJ, Garçon L, Hoyer JD, et al. ICSH guidelines for the laboratory diagnosis of no-

- nimmune hereditary red cell membrane disorders. *Int J Lab Hematol.* 2015;37:304-25.
8. Michaels LA, Cohen AR, Zhao H, et al. Screening for hereditary spherocytosis by use of automated erythrocyte indexes. *J Pediatr.* 1997;130:957-60.
  9. Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, et al. Diagnostic power of laboratory tests for hereditary spherocytosis: a comparison study in 150 patients grouped according to molecular and clinical characteristics. *Haematologica.* 2012;97:516-23.
  10. Da Costa L, Suner L, Galimand J, et al. Diagnostic tool for red blood cell membrane disorders: Assessment of a new generation ektacytometer. *Blood Cells Mol Dis.* 2016;56:9-22.
  11. Bucx MJ, Breed WP, Hoffmann JJ. Comparison of acidified glycerol lysis test, Pink test and osmotic fragility test in hereditary spherocytosis: effect of incubation. *Eur J Haematol.* 1988;40:227-31.
  12. Kar R, Mishra P, Pati HP. Evaluation of eosin-5-maleimide flow cytometric test in diagnosis of hereditary spherocytosis. *Int J Lab Hematol.* 2010;32:8-16.
  13. Iolascon A, Andolfo I, Barcellini W, et al. Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias. *Haematologica.* 2017;102:1304-1313.
  14. Bolton-Maggs PH, Langer JC, Iolascon A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis--2011 update. *Br J Haematol.* 2012;156:37-49.
  15. Bolton-Maggs PH, Stevens RF, Dodd NJ, et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Br J Haematol.* 2004;126:455-74.
  16. Mackenzie AE, Elliot DH, Eastcott HH, et al. Relapse in hereditary spherocytosis with proven splenunculus. *Lancet.* 1962;1:1102-4.
  17. Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet.* 2008;372:1411-1426.
  18. Tchernia G, Delhommeau F, Perrotta S, et al. Recombinant erythropoietin therapy as an alternative to blood transfusions in infants with hereditary spherocytosis. *Hematol J.* 2000;1:146-52.
  19. Zhang XH, Fu HX, Xu LP, et al. Allo-hematopoietic stem cell transplantation is a potential treatment for a patient with a combined disorder of hereditary spherocytosis. *Chin Med J (Engl).* 2012;125:947-50.
  20. Schilling RF. Risks and benefits of splenectomy versus no splenectomy for hereditary spherocytosis--a personal view. *Br J Haematol.* 2009;145:728-32.
  21. Marchetti M, Quaglini S, Barosi G. Prophylactic splenectomy and cholecystectomy in mild hereditary spherocytosis: analyzing the decision in different clinical scenarios. *J Intern Med.* 1998;244:217-26.
  22. Nagel RL, Roth EF. Malaria and red cell genetic defects. *Blood.* 1989;74:1213-21.
  23. Maillet P, Alloisio N, Morlé L, et al. Spectrin mutations in hereditary elliptocytosis and hereditary spherocytosis. *Hum Mutat.* 1996;8:97-107.
  24. Gallagher PG. Hereditary elliptocytosis: spectrin and protein 4.1R. *Semin Hematol.* 2004;41:142-64.
  25. Gallagher PG. Red cell membrane disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005;1:13-18.
  26. Aksoy M, Erdem S, Dincol G, et al. Combination of hereditary elliptocytosis and hereditary spherocytosis. *Clin Genet.* 1974;6:46-50.
  27. Lipton EL. Elliptocytosis with hemolytic anemia: the effects of splenectomy. *Pediatr*

- rics. 1955;15:67-83.
28. Coon WW. Splenectomy in the treatment of hemolytic anemia. *Arch Surg.* 1985;120:625-8.
  29. Andolfo I, Russo R, Gambale A, et al. Hereditary stomatocytosis: An underdiagnosed condition. *Am J Hematol.* 2018;93:107-121.
  30. Sheetz MP, Singer SJ. Biological membranes as bilayer couples. A molecular mechanism of drug-erythrocyte interactions. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1974;71:4457-4461.
  31. King MJ, Garçon L, Hoyer JD, et al. ICSH guidelines for the laboratory diagnosis of non-immune hereditary red cell membrane disorders. *Int J Lab Hematol.* 2015;37:304-25.
  32. Entezami M, Becker R, Menssen HD, et al. Xerocytosis with concomitant intrauterine ascites: first description and therapeutic approach. *Blood.* 1996;87:5392-3.
  33. Andolfo I, Russo R, Gambale A, et al. Hereditary stomatocytosis: An underdiagnosed condition. *Am J Hematol.* 2018;93:107-121.
  34. Lock SP, Smith RS, Hardisty RM. Stomatocytosis: a hereditary red cell anomaly associated with haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 1961;7:303-14.
  35. Yoshimoto A, Fujimura M, Nakao S. Pulmonary hypertension after splenectomy in hereditary stomatocytosis. *Am J Med Sci.* 2005;330:195-7.
  36. Smith BD, Segel GB. Abnormal erythrocyte endothelial adherence in hereditary stomatocytosis. *Blood.* 1997;89:3451-6.