

# PAROKSİSMAL NOKTURNAL HEMOGLOBİNÜRİ

## 36. BÖLÜM

Hatice ASLAN SIRAKAYA<sup>1</sup>

### Giriş

Anemi; Dünya Sağlık Örgütü tanımlamasına göre hemoglobin konsantrasyonunun erişkin erkeklerde 13 g/dL veya hematokritin %39'un altında; erişkin kadınlarda 12 g/dL veya %37'nin altında olması şeklinde tanımlanabilir (1). Anemide hastaların semptomları laboratuvarından bağımsız olarak değişkenlik gösterir. Anemiye yol açan üç mekanizma vardır; eritrosit üretiminin azalması, kan kaybı ve eritrositlerin erken yıkımı.

Eritrositler dolaşımında 100-120 gün hayatta kalır. Dolaşımdaki eritrositlerin günlük yaklaşık %1'i yıkılır ve yerine kemik iliğinden yeni eritrosit üretimi olur. Hemolitik anemi, eritrositlerin değişik sebeplere bağlı olarak yıkılması ve yeterli yeni eritrositin yerine yapılmaması olarak tanımlanabilir. Eritrosit ömrünün azalması sonucu, artmış eritropoetin salgılanmasıyla kemik iliğinde eritrosit üretimi artar (örneğin; herediter sferositozu olan hastalarda eritrosit üretimi 6-8 kat artar). Hastalarda eritrosit ömrü azalmış olmasına rağmen maksimum hematopoetik yanıt nedeniyle anemi görülmeyebilir. Hemolize yanıt olarak eritrosit üretimindeki artışa bağlı retikülosit sayısı %2'nin üzerine çıkar(>100.000/mikroL) (2).

Hemolitik anemiler intrensek ve ekstrensek olarak ayrılırlar. İntrensek hemolitik anemiler arasında; orak hücreli anemi, talasemi, herediter sferositoz, herediter eliptositoz, herediter kserositoz, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, pirüvat kinaz eksikliği sayılabilir. Ekstrensek hemolitik anemi sebepleri arasında; otoimmün hemolitik anemiler (sıcak reaktif otoimmün hemolitik anemi, soğuk aglütininin hastalığı, paroksizmal soğuk hemoglobinüri), mikroanjiopatiler (hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, dissemine intravas-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Kayseri Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, hasirakaya@gmail.com

taya çıkar. PNH yeni başlangıçlı olmakla beraber altta yatan bir kemik iliği bozukluğuna ek olarak da ortaya çıkabilir. Gelişen anemi eritrositlerin hemolizine ve altta yatan kemik iliği yetmezliğine veya demir eksikliğine bağlı olabilir. PNH hastalarında açıklanamayan hemolitik anemi, yorgunluk, sarılık ve siyah-kırmızı idrar gibi semptomlar görülür. PNH'da kompleman aktivasyonu sonucu tromboza yatkınlık oluşur ve atipik yerleşimli trombozlar görülür. Başvuru semptomu olarak tromboz nadirdir fakat PNH hastalarında tromboz önemli ölüm nedenleri arasındadır. Direk Coombs negatif hemolitik anemi, AA, miyelodisplazi veya sitopeni ile açıklanamayan trombozu olan hastalarda PNH taranmalıdır. Tedavide Anti kompleman tedavi hematopoetik kök hücre kusurunu değiştirmez, sürekli uygulanması gerekir fakat Ekülizumab tedavisiyle birlikte mortalite oranları oldukça azalmıştır.

#### KAYNAKÇA

1. Eisenstaedt R, Penninx BWJH, Woodman RC. Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. *Blood Rev.* 2006;20(4):213–226. doi:10.1016/j.blre.2005.12.002
2. Davis BH, Ornvold K, Bigelow NC. Flow cytometric reticulocyte maturity index: a useful laboratory parameter of erythropoietic activity in anemia. *Cytometry.* 1995;22(1):35–39. doi:10.1002/cyto.990220107
3. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, vd. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica.* 2014;99(5):922–929. doi:10.3324/haematol.2013.093161
4. Socié G, Mary JY, de Gramont A, vd. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology. *Lancet (London, England).* 1996;348(9027):573–577. doi:10.1016/s0140-6736(95)12360-1
5. Dacie J V, Lewis SM. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: clinical manifestations, haematology, and nature of the disease. *Ser Haematol.* 1972;5(3):3–23.
6. Parker C, Omine M, Richards S, vd. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2005;106(12):3699–3709. doi:10.1182/blood-2005-04-1717
7. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2014;124(18):2804–2811. doi:10.1182/blood-2014-02-522128
8. Nevo Y, Ben-Zeev B, Tabib A, vd. CD59 deficiency is associated with chronic hemolysis and childhood relapsing immune-mediated polyneuropathy. *Blood.* 2013;121(1):129–135. doi:10.1182/blood-2012-07-441857
9. Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. *Blood.* 2015;126(22):2459–2465. doi:10.1182/blood-2015-06-640995
10. Pu JJ, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside. *Clin Transl Sci.* 2011;4(3):219–224. doi:10.1111/j.1752-8062.2011.00262.x
11. Hill A, Sapsford RJ, Scally A, vd. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. *Br J Haematol.* 2012;158(3):409–414. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09166.x

12. Mooraki A, Boroumand B, Mohammad Zadeh F, Ahmed SH, Bastani B. Acute reversible renal failure in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clin Nephrol*. 1998;50(4):255–257. <http://europepmc.org/abstract/MED/9799072>.
13. Clark DA, Butler SA, Braren V, Hartmann RC, Jenkins DEJ. The kidneys in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 1981;57(1):83–89.
14. Riley AL, Ryan LM, Roth DA. Renal proximal tubular dysfunction and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Med*. 1977;62(1):125–129. doi:10.1016/0002-9343(77)90357-6
15. Hsiao P-J, Wang S-C, Wen M-C, Diang L-K, Lin S-H. Fanconi syndrome and CKD in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and hemosiderosis. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2010;55(1):e1-5. doi:10.1053/j.ajkd.2009.07.022
16. Zachée P, Henckens M, Van Damme B, Boogaerts MA, Rigauts H, Verberckmoes RK. Chronic renal failure due to renal hemosiderosis in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clin Nephrol*. 1993;39(1):28–31.
17. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013;121(25):4985–4996; quiz 5105. doi:10.1182/blood-2012-09-311381
18. Zhao H, Shattil S. Cutaneous thrombosis in PNH. *Blood*. 2013;122(19):3249. doi:10.1182/blood-2013-05-493668
19. Meppiel E, Crassard I, Peffault de Latour R, vd. Cerebral venous thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a series of 15 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(1):e362. doi:10.1097/MD.0000000000000362
20. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:17028. doi:10.1038/nrdp.2017.28
21. Rosse WF, Gutterman LA. The effect of iron therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 1970;36(5):559–565.
22. Vellenga E, Mulder NH, Nieweg HO, de Vries-Hospers HG. Endotoxin in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH). *Br J Haematol*. 1982;50(1):174–175. doi:10.1111/j.1365-2141.1982.tb01904.x
23. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2009;113(26):6522–6527. doi:10.1182/blood-2009-03-195966
24. Ray JG, Burrows RF, Ginsberg JS, Burrows EA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the risk of venous thrombosis: review and recommendations for management of the pregnant and nonpregnant patient. *Haemostasis*. 2000;30(3):103–117. doi:10.1159/000022532
25. Emadi A, Brodsky RA. Successful discontinuation of anticoagulation following eculizumab administration in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2009;84(10):699–701. doi:10.1002/ajh.21506
26. DeZern AE, Dorr D, Brodsky RA. Predictors of hemoglobin response to eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Haematol*. 2013;90(1):16–24. doi:10.1111/ejh.12021
27. Lindorfer MA, Pawluczko AW, Peek EM, Hickman K, Taylor RP, Parker CJ. A novel approach to preventing the hemolysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: both complement-mediated cytolysis and C3 deposition are blocked by a monoclonal antibody specific for the alternative pathway of complement. *Blood*. 2010;115(11):2283–2291. doi:10.1182/blood-2009-09-244285
28. Hill A, Rother RP, Arnold L, vd. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level

- extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica*. 2010;95(4):567–573. doi:10.3324/haematol.2009.007229
29. Risitano AM, Notaro R, Marando L, vd. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood*. 2009;113(17):4094–4100. doi:10.1182/blood-2008-11-189944
30. Danilov A V, Brodsky RA, Craigo S, Smith H, Miller KB. Managing a pregnant patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. *Leuk Res*. 2010;34(5):566–571. doi:10.1016/j.leukres.2009.10.025