

# Akut Böbrek Hasarı ile Prezente Olan Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri

Mesut Ayer\*, Abdullah Sakin\*\*, Orkide Kutlu\*\*\*, Fatma Aylin Ayer\*, Ayşegül Sakin\*, Savaş Öztürk\*

\*Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

\*\*Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul

\*\*\*Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

## ÖZ

Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri (PNH); pansitopeni bulguları, intravasküler hemolize bağlı idrar renginde koyulaşma ve/veya venöz tromboembolik olaylarla seyreden, nadir görülen klonal bir hematopoetik kök hücre hastalığıdır. Tanısında akım sitometrik yöntemle CD55, CD59 düzeyinin tayini altın standarttır. PNH'lı olgularda Eculizumab, kompleman inhibisyonu yaparak hemoliz ve komplikasyonlarını belirgin derecede azaltmaktadır. Burada şiddetli hemoliz ve akut böbrek yetersizliği kliniği ile başvuran, PNH tanısı koyduğumuz ve eculizumab ile tedavisini düzenlediğimiz olguyu sunduk.

**Anahtar kelimeler:** akut böbrek hasarı, hemoliz, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, tromboz

## ABSTRACT

**Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Presenting with Acute Kidney Injury**

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) is a rare clonal hematopoietic stem cell disorders that presents with pancytopenia findings, darkening of urine color and/or venous thromboembolism. Determination of the level of CD55, CD59 by flow cytometry is the gold standard for diagnosis. Eculizumab reduces hemolysis and related complications in PNH's cases, by the inhibition of complement. Herein, we reported a case who admitted to our clinic with severe hemolysis, acute renal failure, diagnosed with PNH and treated by eculizumab.

**Keywords:** acute renal failure, hemolysis, paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, thrombosis

## GİRİŞ

Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri (PNH), anemi bulguları, intravasküler hemolize bağlı idrar renginde koyulaşma ve/veya venöz tromboembolik olaylarla seyreden, prevalansı 2-5/1.000.000 olan klonal bir hematopoetik kök hücre hastalığıdır. Ortalama görülme yaşı 42 olmakla birlikte her yaşta görülebilir. PNH patogenezinin sorumlu olan mutasyon, X kromozomunda bulunan fosfatidyl inositol N-acetylglucosaminyl transferase subunit A (PIGA) geninde gerçekleşen somatik bir mutasyondur. Hastalıkta eritroid seri yanında miyeloid ve megakaryositer seriler de etkilenir. Akım sitometrisi ile CD55, CD59 gibi proteinlerin ekspresyon düzeyinin bakılması PNH için standart tanı testidir<sup>(1)</sup>. Kortikosteroidler, androjenler, eculizumab ve allojeneik kök hücre nakli PNH'daki tedavi seçeneklerini oluşturur<sup>(2)</sup>.

Biz burada, şiddetli hemoliz ve akut böbrek yetersiz-

liği ile başvuran ve PNH tanısı koyduğumuz olguyu sunduk.

## OLGU

Elli yaşında kadın olgu 1 haftadır devam eden karın ağrısı, idrar miktarında azalma ve kırmızı renkli idrar yapma yakınmaları ile başvurdu. Olgunun daha öncesinden de dönem dönem karın ağrıları ve eklem ağrıları olduğu öğrenildi. Yapılan tetkiklerinde Üre: 119 mg/dL (7.9-21 mg/dL), kreatinin: 10.3 mg/dL (0.66-1.09 mg/dL), ürik asit: 13 mg/dL (2.6-6.0 mg/dL), Na: 124 mEq/L (136-146), Ca: 8,1 mg/dL (8.8-10.6), P: 5.7 mg/dL (2.5-4.5), LDH: 1294U/L (0-247), Albumin: 3.3 g/dL (3.5-5.2), WBC: 2.9 10<sup>3</sup>/mL (4.8-10.8), RBC: 2.10 10<sup>3</sup>/mL (4.2-5.4), HB 7,6 g/dL (12.0-16.0), PLT: 43 10<sup>3</sup>/mL (130-400), Sedimentasyon: 141, Demir: 20 ng/dL (60-180), total demir bağlama kapasitesi: 190 (215-480), Ferritin: 1141 µg/L (13-150), Fibrinojen: 550 mg/dL (202-430), retikülosit: %3 (0,5-2,5), hap-

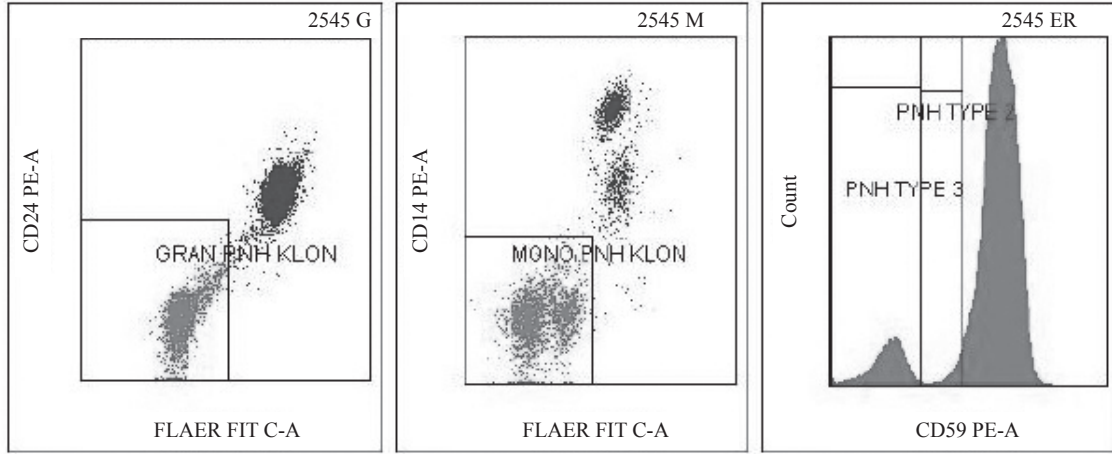
**Alındığı Tarih:** 21.07.2015

**Kabul Tarihi:** 08.08.2016

**Yazma adresi:** Uzm. Dr. Mesut Ayer, Tez Sok. No: 50 D: 28 Osmaniye/Bakırköy 34144 İstanbul

**e-posta:** mesutayerdr@hotmail.com

	PNH-Klon	Sonuç
Eritrosit	CD59 eksikliği	%11,3
Monosit	FLAER/CD14 eksikliği	%63,44
Granülosit	FLAER/CD24 eksikliği	%24,33



Şekil. Flaer yöntemi ile periferik kanda; Eritrosit: %11,3, Granülosit:%22,33, Monosit:%63,3 oranında PNH klonu tespit edildi.

toglobulin: 5.83 mg/dL (36-195) olarak saptandı. Coombs testleri negatif saptandı. Tam idrar tetkikinde; bol eritrosit, 15- 20 lökosit, protein ++ olarak izlendi. Batın ultrasonunda safra kesesinde kalkül saptandı, solid organlarda patoloji yoktu. Periferik yaymasında hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz görüldü; fragmente eritrosit ve şistosit görülmedi. Olguya 3 kez hemodiyaliz uygulandı, kreatinin değeri normale geriledi ve idrar çıkışı düzeldi. Olgudan istenen ANA, Anti dsDNA, c-ANCA, p-ANCA negatif saptandı. Kemik iliği biyopsisinde normoselüler kemik iliği, eritroid hiperplazi, normoblastik maturasyon, yüksek demir skoru, kesintisiz myeloid olgunlaşma, yeterli sayıda megakaryositler, interstisyel plazma hücre artışı saptandı. Olgunun 24 saatlik idrar incelemesinde volum: 3700 mL, 5 g/gün proteinüri izlendi. Yapılan böbrek biyopsisinde glomerüllerde hafif mezangial hücre proliferasyonu, tubulus epitellerinde demir birikimi, fokal tubulus nekrozları saptandı. Olgunun yapılan asit hemoliz testi %2,75 ve sükröz lizis testi %2,3 olarak saptandı. Olgunun flaer yöntemi ile periferik kan incelemesinde, eritrosit: %11,3, granülosit: %22,33, monosit: %63,3 oranında PNH klonu saptandı (Şekil). Olgunun yapılan görüntülemelerinde tromboz saptanmadı.

## TARTIŞMA

PNH, intravasküler hemoliz ve venöz tromboz ile seyreden genetik bir hastalıktır. Kontrolsüz kompleman aktivasyonu sonucu intravasküler hemoliz gelişir ve bunun sonucu olarak anemi, renal fonksiyon bozukluğu, pulmoner hipertansiyon, trombo-embolik komplikasyonlar meydana gelmektedir <sup>(1)</sup>. Diyaliz gerektirebilecek düzeyde Akut böbrek hasarı (ABH) gelişimi PNH'da başvurudaki ana klinik tablo olabilir. Ağır anemi ve ABH ile başvuran olgularda ayırıcı tanıda PNH akla gelmelidir <sup>(3)</sup>. Olgumuz şiddetli hemoliz ve diyaliz gerektirecek akut böbrek yetmezliği kliniği ile başvurdu.

İlk tanı testleri olan asit hemoliz ve sükröz lizis gibi yöntemlerin günümüzde tanı değeri düşüktür <sup>(4)</sup>. Hastalığın tanısı için öncelikle klinisyenin PNH'yi ayırıcı tanılar arasında düşünmesi gereklidir. Klasik PNH olgularında hemolitik anemi ve serum LDH düzeylerinde artış daima beklenen bulgulardır. Bu nedenle Coombs testleri negatif ve hemolitik anemi varlığında şistositler veya belirgin infeksiyon bulguları yoksa hemoglobüri eşlik etsin/etmesin PNH'dan şüphe edilmelidir. Böyle bir olguda bulgulara trombozun

ve sitopenilerin eklenmesi PNH şüphesini artırmalıdır. Bununla birlikte, klasik olmayan olgularda hemoliz olmadan da PNH olabileceği unutmamalıdır<sup>(5)</sup>. Olgumuzun yapılan periferik yaymasında şistosit ve fragmente eritrosit görülmemesi ile hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ekarte edildi.

Olgunun üre, kreatinin ve idrar çıkışı düzeldiği halde nefrotik düzeyde proteinüri devam etmesi üzerine böbrek biyopsisi yapıldı. Romatolojik markerlar negatif saptandı. Şiddetli hemoliz bulguları olan olgumuzun Coombs testinin negatif olması, haptoglobinin düşük olması ön planda non-otoimmün intravasküler hemolizi düşündürdü. Yapılan Asit hemoliz testi ve Sükroz lizis testi PNH ile uyumlu olarak saptandı.

PNH tanısında akım sitometrisi ile CD55, CD59 gibi proteinlerin düzeylerinin tayini altın standarttır. Akım sitometrik inceleme için kemik iliği yerine periferik kan örnekleri tercih edilmelidir. Akım sitometrik yöntemle eritrosit, nötrofil, monosit ve lenfositlerdeki CD55 ve CD59 ekspresyonlarındaki azalma saptanabilir<sup>(6)</sup>. Olgumuzda Flaer yöntemi ile yapılan akım sitometrisinde PNH klonu tespit edildi.

PNH klon sayısı %10'un altındaki asemptomatik veya hafif semptomları olan hastalarda tedavi uygulanmayıp klon büyüklüğü ve hastalık progresyonu açısından 6-12 ay aralıklarla takibi daha uygundur. PNH'da küratif olan tek tedavi, mortalite ve morbiditesi yüksek Allojenik kök hücre naklidir (AKHN). PNH tedavisinde kompleman inhibitörü olan eculizumabın kullanılması bu olguların AKHN gereksinimini büyük ölçüde ortadan kaldırmıştır. Eculizumab C5 düzeyinde kompleman aktivasyonunu bloke eden monoklonal bir antikordur. Özellikle bitkinlik, trombozlar, transfüzyon bağımlılığı olan, sık ağrı atakları geçiren, renal yetmezlik ve diğer end organ komplikasyonları gelişmiş hastalarda uygun bir tedavi seçeneğidir. İntravasküler hemolizi ve kan transfüzyonu gereksinimini belirgin olarak azaltır<sup>(7)</sup>. Olgumuza da eculizumab başlandı. PNH'lı hastalarda devamlı bir intravasküler hemoliz olduğu için hemoglobüri ve hemosiderinüri nedeniyle ciddi bir demir kaybı olabilir<sup>(8)</sup>. Oral olarak demir, folik asit desteği gereke-

bilir. Olgumuza da oral demir ve folik asit preparatı başlandı.

PNH'da tromboz eğilimindeki artışın etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, direkt veya indirekt olarak intravasküler hemolizin sorumlu olduğu düşünülmektedir. PNH'da heparin ve varfarin profilaksisi trombozu önlemek açısından yararlı ise de yetersiz olabilir<sup>(2)</sup>. Olgumuzda tromboz lehine bulgu yoktu ve görüntüleme yöntemleri ile tromboz saptanmadı.

Sonuç olarak, ponsitopeni ve hemoliz bulguları ile başvuran hastalarda tromboembolik olaylar varlığında PNH kesinlikle akılda tutulmalı ve erken tanı/ tedavi ile renal fonksiyonların düzeltilebileceği unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto Lucio, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995;333(19):1253-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM199511093331904>
2. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007;110:4123-8. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-095646>
3. Şumnu A, Dönmez H, Gürsu M, Cebeci E, Öztürk S, Kılıçarslan I, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and acute kidney injury: A case report. *Turk Neph Dial Transpl* 2013;22:126-8. <https://doi.org/10.5262/tndt.2013.1001.22>
4. Rosse WF, Nishimura J. Clinical manifestations of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: present state and future problems. *Int J Hematol* 2003;77:11320. <https://doi.org/10.1007/BF02983209>
5. Parker C, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005;106(12):3699-709. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1717>
6. Borowitz M, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B (Clin Cytom)*. 2010;78(4):211-30.
7. Schubert J, Hillmen P, Roth A, et al. Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2008;142:263-72. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07183.x>
8. Sears DA, Anderson PR, Foy AL, Williams HL, Crosby WH. Al urinary iron excretion and renal metabolism of hemoglobin in hemolytic diseases. *Blood* 1966;5(28):708-25.