

## ÇOCUKLUK ÇAĞINDA PAROKSİSMAL NOKTURNAL HEMOGLOBİNÜRİ

Prof Dr Zeynep Karakaş

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji/Onkoloji BD; İstanbul

Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri (PNH) kemik iliği yetmezliği (aplastik anemi), tromboz ve kompleman aracılı hemolitik anemi tabloları ile karakterize, kazanılmış, klonal hematopoietik kök hücre hastalığıdır. Ayrıca enfeksiyona yatkınlık, başağrısı, halsizlik, yutma güçlüğü, özefagus spazmı, karın ağrısı, sırt ağrısı görülebilir. PIG-A geninde mutasyon sonucu kök hücrelerde glikolize fosfatidilinositol yapımı yetersiz olur ve linik bulgular ortaya çıkar. Çocukluk çağında nadir görülür, tüm vakaların %10'unu oluşturur. Çocuk PNH vakalarının çoğu vaka olarak sunulmuştur. Trombotik bulguların sıklığı erişkindekilere benzer. Ayrıca pediatrik PNH hastalarında Monozomi 7 gibi sitogenetik kemik iliği anormallikleri gelişebilir fakat bu hastalarda spontan gerileme oranı yüksektir, lösemik transformasyon nadirdir. Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi Kemik İliği Nakli Servisi'nde 1992-2008 yılları arasında izlenen 18 yaşın altındaki 8 E, 4 K'dan oluşan 12 hastalık bir serinin uzun süreli takip sonuçları değerlendirildiğinde; 3-17 yaş arasındaki hastaların median yaşı 13 olarak bildirilmiştir (Tablo 1). Hastalarda PNH tanısı 2 hastada 2 ay içinde, 3 hastada 3 ay içinde, kalan 7 hastada 3 aydan uzun sürede (10-55 ay) konmuştur. Tanı başlangıçta 2 hastada Asit Ham ve Sukroz lizis testi pozitifliği ile, kalan 10 hastada başlangıçta flow sitometri testi ile konulmuş. KİT yapılan 1 hasta dışında tüm hastalarda PNH klonu takipte sabit kalmıştır. Hastaların klinik tablosu 10 hastada pansitopeni ve kemik iliği yetmezliği tablosu (9 hastada aplastik anemi, 1 hastada hipoplastik MDS (Monosomi 7 pozitif) imiş. Bir hastada ilk tanındaki HLH tanısı daha sonra PNH olarak değişmiş. 12 hastanın 9'unda anemi bulguları (halsizlik, yorgunluk, solukluk, nefes darlığı) varmış. Oniki hastanın 5'inde ekimoz, burun kanaması, subkonjunktival kanama gibi trombositopeni bulguları saptanmış. Bir hasta başlangıçta karın ağrısı ve kusma ile (hepatik ve portal ven trombozu) bulguları ile başvurmuş. On hastanın 8'ine (pansitopeni ve kemik iliği yetmezliği ile başvuran) başlangıçta ATG ve siklosporin ile immunosupresif tedavi (IST) verilmiş. Bunların 6'sına oral steroid'de eklenmiş. Gross hemoglobinüri ile başvuran hasta tedavi gerektirmemiş. Hepatit, sarılık ve izole trombositopeni ile başvuran hastaya dexametazon ve daha sonra pansitopeni geliştiğinde CSA verilmiş. IST verilen tüm hastalarda parsiyel yanıt alınmış ve hasta transfüzyona bağımsız olmuş. Bir hasta direkt olarak KİT'e gitmiş. Beş hastada başlangıçta kemik iliğinde MDS mevcutmuş ve IST almış. Hiçbir hastada lösemiye dönüşüm olmamış. Bu serideki tüm hastalarda klinik gidiş sırasında intravasküler hemoliz bulguları (LDH yüksekliği, total bilirübinde artma ve/veya retikülositoz) görülmüş. Tüm hastalarda eritrosit ve trombosit transfüzyonu gerekmiş. Altı hastada tromboz gelişmiş. Oniki hastanın beşinde klinik gidiş sırasında ciddi enfeksiyonlar gelişmiş. Beş hastaya PNH tanısından sonra Kemik İliği Nakli (KİT) yapılmış (KİT endikasyonları: 2 hastada AA, 2 hastada MDS, 1 hastada tromboz gelişen AA). Bir hastaya greft yetmezliğinden dolayı 2. Kez KİT yapılmış, hasta yaşamaktaymış.

Üç hasta anti kompleman (Eculizumab) ile tedavi edilmiş. Bunlar:

1. 4 no'lu hastaya eculizumab 24 yaşında verilmiş. Eculizumab başlanmasından sonra hastada komplikasyonlar gelişmiş (1 akut hemoliz epizodu, böbrek yetmezliği, perikardiyal effüzyon ve tamponad ve kardiyak aritmi(pil takılması). Farmakokinetik çalışma hastada hızlı ilaç metabolizması ve 14. Günde subteropetik düzey gösterdiğinden 14 gün sonra idame dozu verilmiş. Doz aralığı 12 güne indirilmiş. Hasta sorunsuz olarak yaşamaktaymış.

2. 7 no'lu hastaya Eculizumab 18 yaşında iken verilmiş. Hasta 3 yıllık tedaviyi komplikasyonsuz tamamlamış.
3. 9 No'lu hasta Eculizumab'ı 20 yaşında infrahepatik/IVC pıhtı gelişimi sonrası almış. Hasta komplikasyonsuz yaşamaktaymış.

Kalan 4 hastanın 2'si komplikasyondan (2'si tromboz) ölmüş. 2 hasta stabil hastalıkla izleniyormuş. Hastaların izlem süresi median 40 ay (3-174 ay) olarak bildirilmiş.

Hollanda'dan yapılan daha eski bir yayında başka bir yayında ise 11 PNH'lı çocuk hasta (4 E, 7 K, 6-15 yaş arası) değerlendirilmiş ve sonuçları verilmiştir (Tablo 1: 4 hastaya KİT yapılmış, toplamda 7'si yaşıyor, 4'ü kaybedilmiş). Kemik iliği yetmezliği ile başvuran hastalarda KİT'in seçilecek tedavi olduğu bildirilmiştir.

Bildirilen en geniş pediatrik bu iki seride toplam 23 PNH hastasının 9'una KİT yapılmış olup hastaların %74'ü yaşamaktadır. Uygun tanı ve tedavi ile bu zor hastalıkla baş etmek mümkündür.

Bu çalışmalar bize çocuk ve erişkin PNH hastaları hakkında aşağıdaki bilgileri kazandırmıştır:

1. Erişkinin tersine çocuk hastalar nadiren hemoglobüri ile başvururlar (Erişkinlerde %26-50 olmakla birlikte çocuklarda %8.3)
2. Çocuklar sıklıkla kemik iliği yetersizliği ile başvururlar (çocuklarda %83, erişkinlerde %24-33)).
3. Erişkin AA/MDS vakalarının %20'sinde PNH tanısı konmuş (1992-2010). Bu nedenle kemik iliği yetmezliği tanısı konan tüm çocuk hastalarda PNH klonu araştırılmalıdır.
4. MDS %42 oranında görülmüş. Kemik iliği morfolojisi ve sitogenetik bulgular (Monozomi 7 dahil) 4-14 ayda normale dönmüş. Literatürde spontan düzelme erişkin PNH hastalarında bildirilmiş, çocuklarda ise bildirilmemiştir. Bu durumda transfüzyona bağımlı olmayan düşük riskli durumlarda hastalar KİT yapılamazsa da yakından izlenebilir (spontan düzelme şansı var).
5. Tanıda gecikme siktir. Flow sitometrinin kullanılması tanı kolaylığı sağlamakla birlikte 7 hastada tanı gecikmesi olmuş. Hastaların çoğu kemik iliği yetmezliği ile başvurduğundan tüm Çocuk AA hastalarında PNH paneli bakılmalıdır.
6. Ayrıca çocuklarda tüm açıklanamayan Coombs negative hemolitik anemilerde, trombozlarda PNH bakılmalıdır.
7. Destek tedavisi önemlidir.
8. Anti kompleman tedavinin uygulanmasıyla transfüzyona bağımlılık azalmıştır.
9. KİT PNH'da tek küratif tedavi yaklaşımıdır. Erişkinlerde KİT endikasyonları:
  - a. Kemik iliği yetmezliği (tekrarlayan, hayatı tehdit eden tromboembolik hastalıklar
  - b. Refrakter, transfüzyona bağımlı hemolitik anemi.

Uygun kardeş donör olan tüm hastalara KİT öneriliyor.

Eğer hastada MDS veya PNH ilişkili komplikasyonlar varsa MUD önerilmektedir. GVHD'yi önlemek için T cell depleasyonu öneriliyor (tüm mismatch veya URD hastalarda).

Anti kompleman tedaviden dolayı saf hemolitik anemi olan hastalarda KİT endikasyonu açık değil.

Yeni tedavi Yöntemi: İnsan monoklonal antikoru: Eculizumab

Eculizumab 18 yaşını geçmiş hastalar için ruhsatlı. Bu seride 3 hastada başarıyla kullanılmış.

18 yaşını geçmiş, uygun donörü olmayan hastalarda önerilmekte. 18 yaşın altında da düşünülebilir.

Eculizumab öncesi;

Hgb, LDH, CD50 izlemi hızlı ilaç metabolizmasını saptamak için önemlidir.

**Tablo 1: PNH 'lı hastaların özellikleri**

No	Başvuru yaşı	Tanı yaşı	Cins	Tanıda gecikme (ay)	Kı yetmezliği	Sitogenetik anomali	Tromboz	KİT	KİT donör	Eculizumab	Gidiş
		<b>ABD'Lİ</b>	<b>HAS</b>	<b>TALAR</b>							
1	12	17	E	55	AA		Yok	+	M-URD		Öldü
2	15	16	E	12	AA		+	-			Öldü
3	13	13	K	2	AA		+	+	MRD		Öldü
4	12	15	K	30	AA/MDS	Monozomi 7	+	-		Evet	Yaşıyor
5	12	12	K	0	AA		+	-			Öldü
6	16	17	E	2	AA/MDS	Mono 7/del 7q	+	-			Yaşıyor
7	11	11	E	3	AA		-	-		Evet	Yaşıyor
8	13	13	E	0	AA/MDS	Normal	-	+	MM-URD #1 MM-URD #2		Yaşıyor
9	16	18	K	25	AA/MDS	Monozomi 7	+	-		Evet	Yaşıyor
10	17	20	E	29	AA/MDS	Del 5q	-	+	MM-URD		Yaşıyor
11	16	17	E	10	Yok		-	-			Yaşıyor
12	3	5	E	26	AA		-	+	M-URD		Yaşıyor
		<b>DUTCH</b>	<b>HAS</b>	<b>TALAR</b>							
1	13	13	E	0	MDS	-	-	+	MFD	-	Yaşıyor
2	11	17	K	60	AA	-	+	+	MFD	-	Yaşıyor
3	15	15	E	0	MDS	-	-	+	MUD	-	Öldü
4	12	12	E	0	AA	-	-	+	MUD	-	Yaşıyor
5	12	12	K	0	AA	-	-	-	-	-	Yaşıyor
6	6	10	K	48	AA	-	-	--	-	-	Yaşıyor
7	10	12	K	24	AA	-	-	-	-	-	Yaşıyor
8	14	17	K	36	MDS	-	-	-	-	-	Öldü
9	8	13	K	60	AA	-	+	-	-	-	Yaşıyor
10	8	9	K	12	AA	-	-	-	-	-	Öldü
11	9	11	E	24	MDS	Mono 7	-	-	-	-	Öldü

M-URD: Match Unrelated Donor, MRD: Match Related Donor, MM-URD: Mismatch Unrelated Donor, MFD: Match family Donor, MUD: Match Unrelated Donor

## KAYNAKLAR

1. Curran KJ, Kernan NA, Prockop SE et al: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Pediatric Patients . *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:525–529
2. van den Heuvel-Eibrink, . M. Bredius, M. L. te Winkel et al: Childhood paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH), a report of 11 cases in the Netherlands. *British Journal of Haematology*, 128, 571–577, 2005
3. Seiji Kojima,<sup>1</sup> Keizo Horibe,<sup>2</sup> Jun Inaba et al<sup>2</sup> Long-term outcome of acquired aplastic anaemia in children: comparison between immunosuppressive therapy and bone marrow transplantation. *British Journal of Haematology*, 2000, 111, 321±328
4. Christian Flotho,<sup>1</sup> Brigitte Strahm,<sup>1</sup> Udo Kontny et al: Stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in childhood. *British Journal of Haematology*, 2002, 118, 124–127