

# Makrositik Anemiler

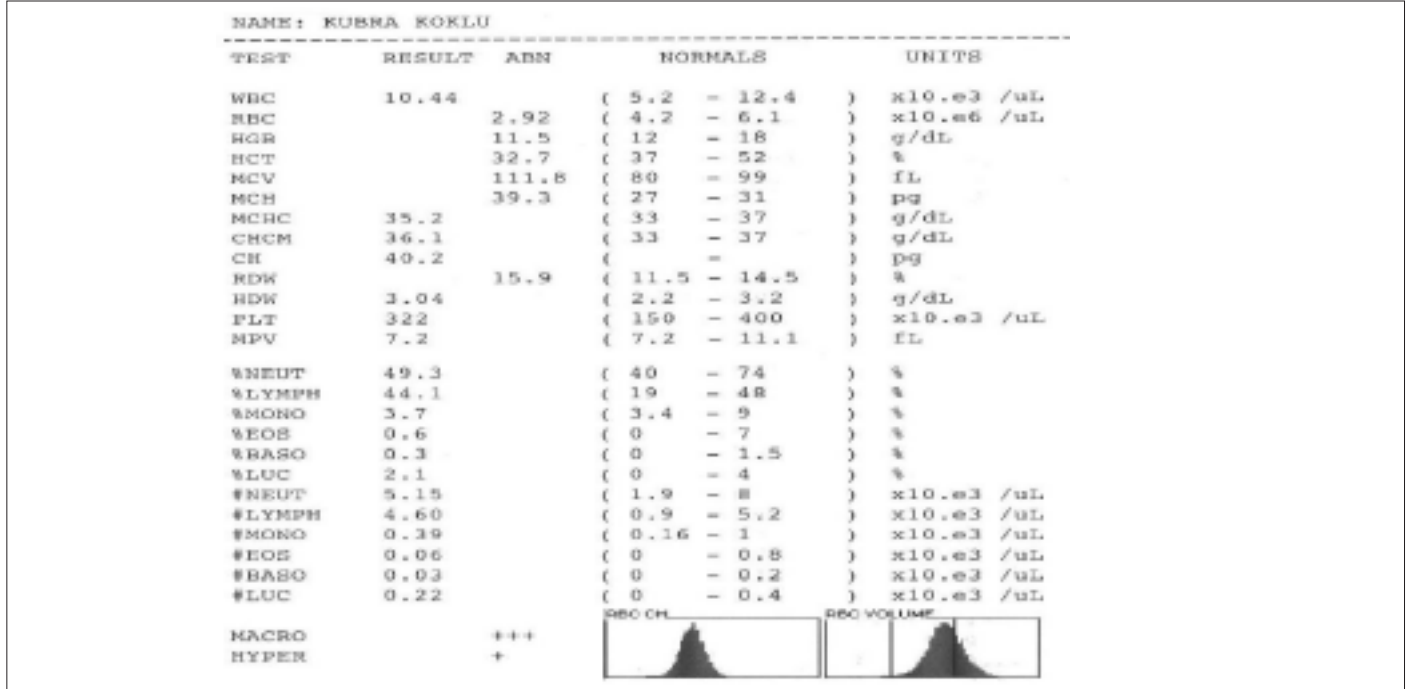
Zeynep Karakaş

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji, Onkoloji Bilim Dalı, Prof. Dr.

Makrositik anemiler, normal hemoglobin içeren büyük eritrositlerle karakterize anemilerdir. MCV normal değerlerin iki standart sapma üzerindedir. Hiperglisemi, belirgin lökositoz ve soğuk hemaglutininler varlığında otomatik kan sayıcı aletleri eritrositleri büyük sayar. Yalancı makrositoz durumları gerçek makrositozdan ayırt edilmelidir.

Makrositik anemiler eritrosit ana hücrelerinin kemik iliğindeki morfolojik görünümüne bağlı olarak megaloblastik ve megaloblastik olmayanlar olarak ikiye ayrılır. Megaloblastik anemiler anormal DNA sentezine bağlı olarak çekirdek olgunlaşmasında gecikme, buna karşılık normal RNA sentezi dolayısıyla sitoplazma olgunlaşmasının etkilenmemesi nedeniyle çekirdek-sitoplazma arasında oluşan uyumsuzluk sonucu oluşur. Megaloblastik olmayan anemilerin oluşum mekanizması tam anlaşılammış olmakla birlikte membran lipidlerinde artmayla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Megaloblastik olmayan makrositik anemilerde makrositler yuvarlak olmakla birlikte megaloblastik anemilerdeki makrositler ovaldir.

Tanıda ilk yapılacak, retikülosit sayımıdır, retikülositler olgun eritrositlerden daha büyük olduğundan retikülositoz durumlarında MCV artar. Bu durumda kanama, hemoliz, hipersplenizm akla gelir. B12 ve folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemiler ve kemik iliği yetersizliklerinde görülen ineftif eritropoez (Fankoni anemisi, Blackfan Diamond sendromu ve MDS) makrositik anemi nedenleridir. Sıklıkla normositik olan karaciğer hastalıkları ve hipotiroidide bağlı anemiler de bazen makrositik olabilir. Şekil 1'de makrositik anemili bir hastanın kan sayımı örneği görülmektedir.

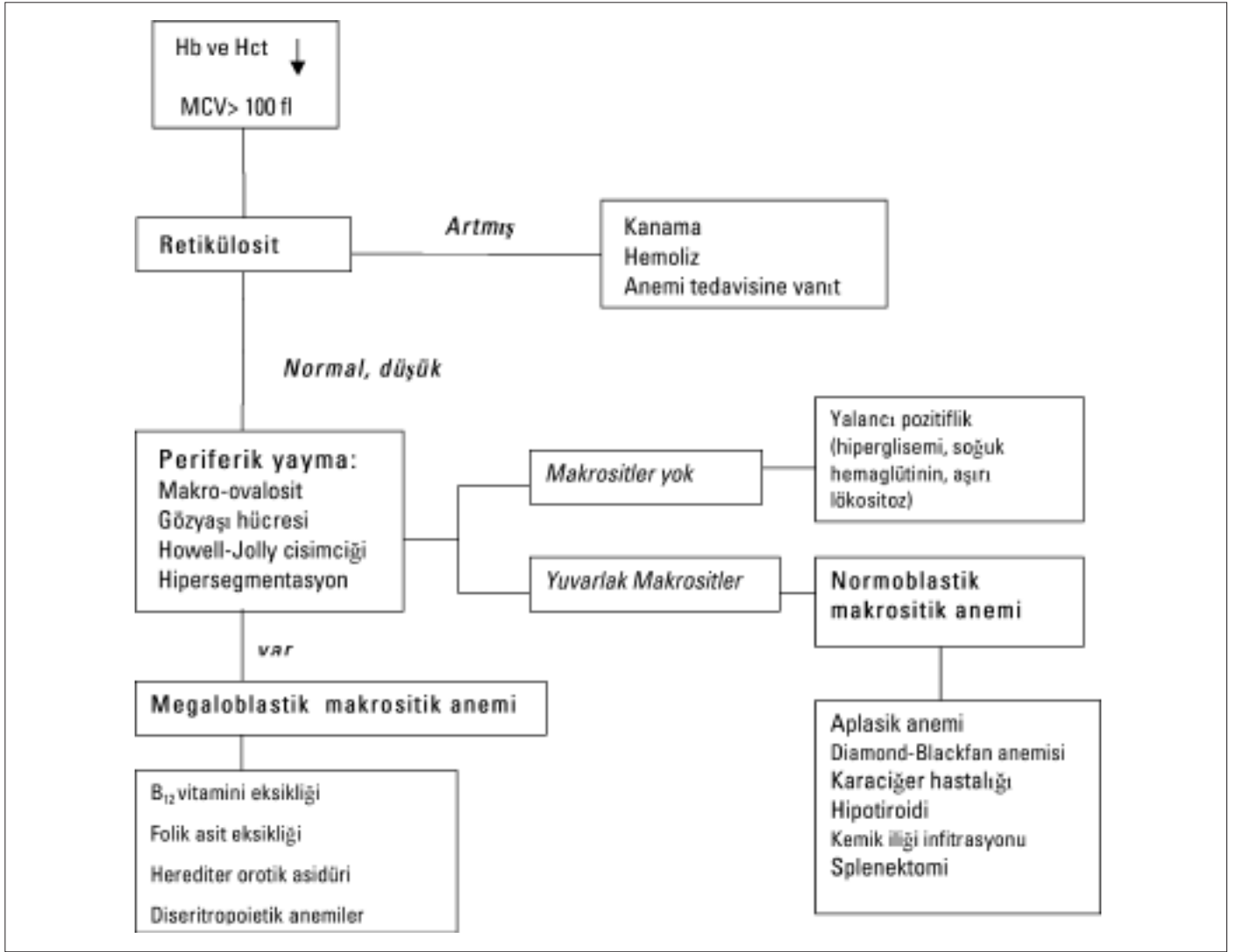


Şekil 1: Makrositik anemili hastanın kan sayımı

Periferik yaymada makrovalositlerin, multinükleer PNL'lerin ve dev trombositlerin görülmesi DNA sentezinde bozukluklar ve kemik iliğinde megaloblastik değişikliklerle karakterize megaloblastik anemileri düşündürür. B12 vitamini eksikliği+folik asit eksikliği vakaların %95'ini oluşturur. Megaloblastik anemi nadiren metabolik hastalıklarla birlikte olabilir. Makrositik anemilerin ayırıcı tanısı Şekil 2'de verilmiştir.

## Megaloblastik Anemiler

Megaloblastik anemiler sıklıkla lökopeni ve trombositopeni ile birlikte olan makrositik anemilerdir. Kemik iliğinde eritroid seri öncülleri yanında myeloid ve trombopoietik seri öncülleri de etkilenmiştir. Megaloblastik anemi yetersiz alım (vejeteryenler, malnütrisyon, maternal yetersizlik sonucu anne sütünde yetersizlik), absorpsiyon bozukluğu (konjenital, edinsel), B 12 vit. transportu bozukluğu ve B 12 vit. metabolizması bozukluğu (konjenital, edinsel) sonucunda oluşur. Folik asit eksikliği de yetersiz alım, absorpsiyon bozukluğu, artmış ihtiyaç (prematürel, gebelik, kronik hemolitik anemi), folik asit metabolizması bozukluğu (konjenital, edinsel), ekskresyonda artma (kr. dializ, karaciğer, kalp hastalığı) nedeniyle oluşabilir (Tablo 1)



Şekil 2: Makrositik anemilerin ayırıcı tanısı

## Klinik

### B 12 vitamini eksikliği:

Öncelikle hızlı proliferasyon dokuları; kemik iliği, gastrointestinal sistem ve sinir sistemini etkiler. Klinikte megaloblastik anemi, gastrointestinal semptomlar ve nörolojik dejenerasyon bulguları ön plandadır.

**Megaloblastik anemi:** Sinsi başlangıçlıdır. Halsizlik dışında hasta asemptomatik olabilir. Ağır vakalarda postural veya eksersize bağlı nefes darlığı bulunabilir. Birlikte bazı intestinal (kırmızı dil ve glossit, ishal) ve nörolojik (apati, irritabilite, hipotoni, büyük çocuklarda subakut dorsolateral spinal kord dejenerasyonu, periferik nöropati) bulgular görülebilir. Kardeş öyküsü, annede B 12 vit eksikliği veya gelişme geriliği olabilir. Sıklıkla makrositik anemiye ek olarak lökopeni ve hafif trombositopeni görülür.

**Gastrointestinal Bulgular:** Bazı hastalarda anemi ve nörolojik bulgular hafif, gastrointestinal bulgular ön planda olabilir (apati, kilo kaybı, bulantı, iştahsızlık, kabızlık, bazen ishal, glossit).

**Nörolojik Hastalık:** Kobalamin eksikliğinin nörolojik bulguları subakut kombine spinal kord dejenerasyonu sendromu olarak bilinir. Azalmış vibrasyon ve pozisyon duygusu kaybı ilk bulgu olabilir. Daha sonra piramidal yol dejenerasyonu, periferik sinir dejenerasyonu bulguları, demans, depresyon, optik atrofi oluşur. Bu sendrom anemi bulgusu hafif veya yok iken de görülebilir. Bu nedenle nörolojik problemleri olan hastalarda kobalamin eksikliği normal serum kobalamin düzeyi ile dışlanamaz. Bazı hastalarda plazma metilmalonik asit ve total homosistein düzeyleri yüksek olabilir.

**Subklinik veya Preklinik Pernisiyöz anemi:** Pernisiyöz anemili hastaların çoğu kan sayımında görülen makrositöz veya riskli kişilerin (yaşlılar, beslenme bozukluğu olanlar) taraması sonucunda saptanır.

### Anne ve bebekte B12 eksikliği

Vücutta yarılanma ömrünün uzun olması ve karaciğerdeki depolar nedeniyle iyi beslenen kişilerde kobalamin eksikliğinin oluşması uzun süre alır. Ancak B12 vitamini yetersiz olan annelerin bebekleri yetersiz kobalamin depolarıyla doğar ve anne sütünden de yetersiz B12 aldığından megaloblastik anemi oluşur. Gelişme geriliği ve yavaş mental gelişim olan bu bebekler tedavi edilmezse kalıcı nörolojik hasar oluşabilir. Bebeğe düşük B12 vitamini düzeyi yanında annenin diyetinin ve B12 düzeyinin değerlendirilmesi önemlidir.

## Tanı

Sıklıkla lökopeni ve trombositopeni ile birlikte olan makrositik anemi vardır.  $MCV > 120$  fl'dir. Periferik yaymada oval makrositler ve multilobuler nötrofiller bulunur. Kemik iliği megaloblastiktir. Serumda bilirubin, LDH, demir ve transferin saturasyonu artmıştır (inefektif eritropoez göstergesi). Serum kolesterol, lipid ve immunglobulin düzeyleri azalmış olabilir. Bu bulgular kobalamin eksikliğine özgü değildir fakat kobalamin tedavisinden sonra düzelir. Serum kobalamin düzeyi düşüktür. Ancak kobalamin eksikliği kliniği olan hastaların bazılarında serum düzeyi düşük bulunmaz (fonksiyonel kobalamin eksikliği). Serum metilmalonik asit ve homosistein düzeyinde artma ve pozitif terapötik test fonksiyonel eksikliği gösterir. Vitamin tedavisinden (0.2 mikrogram/kg/gün, 2 gün süreyle) sonra hematolojik, biyokimyasal ve nörolojik bulguların düzelmesi pozitif terapötik test olarak değerlendirilir.

**Schilling testi:** Kobalamin absorpsiyonunu değerlendiren standart testtir.  $^{57}\text{Co}$  ile işaretlenmiş  $0.5 \mu\text{g}$  siyanokobalamin içerilir. İki saat sonra subkutan  $1000 \mu\text{g}$  siyanokobalamin verilir (doku alımını bloke etmek için), 24 saatte idrarla atılan  $^{57}\text{Co}$ -CNCbl ölçülür. Malabsorpsiyon varsa test 1 hafta sonra IF verilerek tekrar edilir. IF ile malabsorpsiyon düzelirse tanı pernisiyöz anemidir.

## Tedavi

B12 vitamini  $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ , sc, 5-7 gün, idame:200-1000 microgram/hafta, emilim ve transport bozukluğu olanlarda 1000 mikrogr B12 im 1-2 kez/hafta ömür boyu verilir.

## Folik Asit Eksikliği

Folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemi sık görülür ancak nörolojik bozukluklar yoktur. Homosistein yüksekliğiyle birlikte olan serebral ve kardiovasküler hastalıklar folik asit desteğiyle azaltılabilir. Perikonsepsiyonal olarak folik asit desteği nöral tüp defektleri oluşumunu önler. Annelerde özellikle demir eksikliğiyle birlikte sık görülür. Talasemi taşıyıcısı olan annelerde ihtiyaç daha fazladır. Folat desteği yapılmayan prematürelde folat eksikliği sık görülür. Folat metabolizması bozuklukları nadirdir fakat düşünülmelidir.

Büyük çocuklarda folat eksikliği nedeni sıklıkla malnütrisyonudur. Orak hücreli anemi, talasemi major, hepatitli hastalar, HIV enfeksiyonu olanlar ve malabsorpsiyonlu hastaların folat ihtiyacı artmıştır. Bazı ilaçlar da folat eksikliğini artırır.

## Tanı

Kemik iliği kobalamin eksikliğinden ayırt edilemez. Serum ve eritrosit folat düzeyleri düşüktür. Total plazma homosisteini artmıştır. Metilmalonik asit düzeyi normaldir. Kobalamin eksikliği olan hastalarda da eritrosit folat düzeyi düşüktür.

Tablo 1. Megaloblastik anemi	nedenleri
<b>B12 Vitamini (Kobalamin)</b>	<b>Folat Eksikliği</b>
<b>I. Emilim bozuklukları</b>	<b>I. Emilim bozuklukları</b>
<b>A. Gastrik intrinsek faktör yetersizliği</b>	Hereditör folat malabsorpsiyonu
Pernisiyöz anemi	Tropical ve nontropikal sprue
Gastrit	İnce barsağın infiltratif hastalıkları
Total gastrektomi	<b>II. Yetersiz beslenme</b>
İntrinsik faktör gen mutasyonları	Yetersiz veya çok seçici diyet
<b>B. Aklorhidri ve Pepsin yetersizliği(?)</b>	Annede yetersizlik (Sütçocuğunu etkileyen)
<b>C. İncebarsak hastalıkları</b>	<b>III. Artmış ihtiyaç</b>
Chron's hastalığı	Gebelik
İnfiltratif hastalıklar (Lenfoma...)	Süt verme
Parazitler	Hemolitik anemi
Imerslund-Grasbeck sendromu	Hipotiroidizm
İlaçlar (Kolşisin,PAS..)	Antikonvülsan tedavi
Transkobalamin II eksikliği	Lesh-Nyhan sendromu
<b>II. Yetersiz beslenme</b>	Prematürel
Katı vejeteryanlar	Homosistinüri
Annede yetersizlik (Sütçocuğunu etkileyen)	<b>III. Folat inhibitörleri</b>
<b>III. Transport defektleri</b>	(MTX, primetamin, TM)
Transkobalamin II eksikliği	<b>IV. Hereditör defektler</b>
<b>IV: Metabolizma defektleri</b>	Metilentetrahidrofolat redüktaz eksikliği
Nitros oksid zehirlenmesi	Metionin sentetaz eksikliği
Hereditör	
<b>Diğer Nedenler</b>	
<b>I. Purin ve pirimidin sentez defektleri</b>	<b>II. Diğer</b>
<b>Hereditör:</b> Orotik asidüri	Thiamine yanıt veren anemi
Konjenital Diseritropoietik anemiler	Piridoksine yanıt veren anemi
<b>Kazanılmış:</b> MDS, lösemi, ilaç, HIV	Scorbüt

## **Tedavi**

Öncelikle diyet düzenlenmelidir.

Barsak hastalıklarında 100 µg/kg/g yeterlidir. Megaloblastik anemi 200-500 µg/ gibi düşük dozlara yanıt verir. Ancak piyasada 5 mg'lık tabletleri olduğundan genelde daha yüksek dozlar kullanılır ve birlikte kobalamin eksikliği yoksa herhangi bir zararı yoktur.

## **Aplastik Anemi**

Konjenital: Fanconi Aplastik Anemisi

Edinsel Aplastik Anemi

### **Fanconi Aplastik Anemisi**

Otosomal resesif geçer, %10-20 aile içi evlilik vardır. Pansitopeni 4-12 yaşlarda gelişir. Başlangıçta izole anemi görülür giderek lökopeni, trombositopeni olur. Hb F artmıştır (ineffektif eritropoez bulgusu). Kemik iliği hiposellülerdür, yağlanma, eritroid dominans, megaloblastik değişiklikler gösterir. Fenotipik olarak hastalarda bazı anormallikler görülür Bunlar: Pigmente deri, gelişme geriliği, boy kısalığı, iskelet anomalileri (başparmak, radius, uzun kemik), hiperrefleksi, hipogenitalizm, mikrosefali, mikroftalmi, strabismus, ptosis, nistagmus, kulak anomalileri, sağırılık, mental gerilik, böbrek, kalp anomalileri şeklinde özetlenebilir. Kesin tanı kromozom bozukluklarının gösterilmesiyle konur. Kırıklar, yapısal bozukluklar, kromatid değişimi, endoreduplikasyon görülür. DEB (Diepoxybutane), Mitomycine-C ile kromozomlardaki kırıklar uyarılır. Moleküler tanı ile mutasyonlar da gösterilebilir.

**Tedavi:** Supportiftir. Steroid ve/veya Androjen verilir. Kesin tedavi yöntemi doku grubu uygun kardeşten yapılan Allojenik Kemik iliği Nakli'dir.

### **Edinsel Aplastik Anemi**

Klinik bulgular Anemi/Lökopeni/Trombositopeniye sekonderdir. Ağır, orta, hafif tipleri vardır. Hastaların yarısında belirli bir neden bulunamaz.

Ağır: Pansitopeni----PNL <500/mm<sup>3</sup>

Trombosit <20000/mm<sup>3</sup>

Retikülosit: <%1'dir,

Retikülositopeni vardır, Hb F artmıştır. Kesin tanı Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi ile konur.

Fankoni aplastik anemisinden ayırım için kromozom incelemesi yapılmalıdır.

## **Tedavi**

Öncelikle supportif tedavi yapılır. Transfüzyonlar (Eritrosit ve trombosit) ile eksikler yerine konur. Kanamaları arttırmamak için aspirin ve im tedavilerden kaçınılmalı, infeksiyonlara dikkat edilmelidir. Tedavide hafif veya orta vakalar ile donörü olmayan vakalara immunsupressif tedavi yapılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Immunsupressif tedavide steroid (Standart/yüksek dozlarda) ALG (20 mg/kg/günx3 (5 gün) veya ATG ile Siklosporin (6-12 mg/kg/gün (Kan düzeyi:300-400 mg olacak şekilde) ve büyüme faktörleri (G-CSF, GM-CSF) değişik kombinasyonlarda kullanılmaktadır. Siklosporinin etkisi 3. aydan sonra başlar, Tedavi yıllarca sürebilir. Immunsupressif tedavi yapılanlarda tekrarlamalar ve MDS gelişimi olabilir. Ağır aplastik anemide doku grubu uygun kardeşi varsa ilk seçenek Allojenik kemik iliği naklidir.

### **Konjenital Diseritropoietik Anemiler**

Anormal ve ineffektif eritropoez ile karakterize bir grup dirençli, konjenital anemilerdir. Üç tipi vardır. Kemik iliğinde çok çekirdekli eritroid seri hücreleri bulunur. Megaloblastik eritroid öncü hücreleri Tip I ve III'de görülür. Tip I ve II otozomal resesif, Tip III otozomal dominant geçişlidir.

## **Kaynaklar**

1. Ağaoğlu L: Çocukluk Çağı Anemilerinin tanı ve sınıflaması. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ders Kitabı. (Ed: Talat Cantez, Rukiye Eker Ömeroğlu, Serpil Uğur Baysal, Fatma Oğuz). Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2003, 433- 444.
2. Glader B: Anemia: General Considerations. 11th Edition of Wintrobe's Clinical Hematology (Eds: Greer J, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B), Lippincott Williams&Wilkins Philadelphia, 2004, 947-978.
3. Segel GB: Anemia. Pediatrics in Review. 1988, 10(3):77-88.
4. Van Hove L, Schisano T, Brace L. Anemia: Diagnosis, classification, and monitoring using cell-dyn technology reviewed for the new millenium. Laboratory Haematology 2000;6:93-108.
5. Whitehead V M, Rosenblatt DS., Cooper BA.: Megaloblastic anemia. In Hematology of Infancy and Childhood. (Eds: Nathan and Oski). Sixth Edition WB Saunders Co. 2003, 419-456.
6. Hubbard J: Megaloblastic and Nonmegaloblastic Macrocytic Anemias. In Clinical Laboratory Hematology Ed: McKenzie SB. 2003, 263-288.