

# Sitopeni Etiyolojisinde Doğumsal Metabolik Hastalıklar

Melike ERSOY \*, Gülden GÖKÇAY \*, Mübeccel DEMİRKOL \*

## Sitopeni Etiyolojisinde Doğumsal Metabolik Hastalıklar

Doğumsal metabolik hastalıklar (DMH), tek ya da birden fazla sistemi etkileyerek farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir. DMH da hematolojik sistem tutulumu sık karşılaşılan bir durumdur. Hematolojik bulgular içinde en sık sitopeni gözlenmektedir. Hastalığın ilk ve tek bulgusu olabilir ve erken tanınması erken tedaviyi ve etkilenebilecek sistemlerin takibinin yapılmasını sağlayacağından önemlidir. Ülkemizde metabolik hastalıkların sıklığı göz önüne alındığında, tam kan sayımı ve periferik yayma, değerlendirmenin bütününde yer almalıdır. Ek sistem tutulumu olan, atipik seyirli, başka nedenlerle açıklanamayan sitopenilerde doğumsal metabolik hastalıkları değerlendirmek gerekmektedir. Bu makale, geniş bir ayırıcı tanı listesi içeren metabolik sitopeni nedenlerini derleme niteliğindedir.

**Anahtar kelimeler:** Sitopeni, doğumsal metabolik hastalık

Çocuk Dergisi 2012; 12(3):113-116

## Inherited Metabolic Diseases as Etiological Factors in Cytopenia

Inherited metabolic diseases (IMD), could affect one or more than system and present different clinical situations. Hematologic system abnormalities are common occurrence in IMD. Cytopenia has been the most frequently observed hematologic finding. This may be the one and only symptom of the disease. Early recognition will provide early treatment and also monitoring the possibly affected systems. Considering the higher incidence of metabolic disorders in our country, a complete blood count and peripheral smear should be part of diagnostic evaluation of metabolic diseases. It would be wise to evaluate IMDs when cytopenia is associated with additional system involvement, atypical course or unknown etiology. This article contains an extensive list of differential diagnoses of metabolic causes of cytopenia.

**Key words:** Cytopenia, inherited metabolic disease

J Child 2012; 12(3):113-116

## GİRİŞ

Hematolojik bozukluklar doğumsal metabolik hastalıkların sık gözlenen bulgularındandır. Sıklıkla eşlik eden ek sistem tutulumları bulunmakla beraber hastalığın ilk ve tek belirleyici tanısız bulgusu olabilmektedirler. Anormal hücre morfolojileri, tromboz, kanama, hemofagositoz vs metabolik hastalıkların bulguları arasında yer almasına karşın en sık sitopeni ile karşımıza çıkarlar. Sitopeni kan hücre serilerinin ayrı ayrı (anemi-trombositopeni-lökopeni) ya da her üç serinin beraber (pansitopeni) azalması olarak tanımlanır. Doğumsal ya da kazanılmış birçok hastalık sitopeniye neden olabilmektedir. Etiyolojisi oldukça geniş olmakla beraber doğumsal metabolik hastalıklar,

ek sistem tutulumu olan, atipik seyirli, başka nedenlerle açıklanamayan <sup>(1)</sup> sitopenilerde düşünülmelidir.

Altta yatan hastalığa bağlı olarak sitopeni, izole anemi, trombositopeni, nötropeni ya da her üç serinin beraber etkilendiği pansitopeni tablosuyla karşımıza çıkabilir.

**Anemi:** Doğumsal Metabolik Hastalıklara bağlı gelişen aneminin etyopatogenezi altta yatan hastalığa bağlıdır. Özellikle makrositer, hemolitik ve sideroblastik tip anemiler ön planda gözlenir <sup>(2)</sup>.

Metabolik *hemolitik anemiler*, eritrosit hücre içi enerji metabolizması bozukluklarına (intrasek) ya da eritrosit dışı (ekstrasek) nedenlere bağlı gelişebilir. Olgun eritrositler mitokondri içermediğinden, hücrenin devamlılığı için gerekli, ATP ve NADPH ihtiyacını, anaerobik glikoliz ve heksosmonofosfat yollarıyla sağlarlar. Bu yollardaki enzim defektleri enerji yetersizliğine ya da oksidatif strese bağlı

**Alındığı tarih:** 19.07.2012

**Kabul tarihi:** 15.10.2012

\* İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Melike Ersoy, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul

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

membran stabilitesini bozarak hemolize yol açabilir (3,4). Bu grup metabolik hastalıklarda nörolojik bulguların hemolitik anemiye eşlik ettiği bilindiğinden anemi ile beraber nörolojik bulgularla gelen hastada doğumsal metabolik hastalıklar düşünülmelidir. Nükleotid metabolizması (pürin-primidin) bozukluklarında (öz. Primidin 5-nükleotidaz) hemolitik anemi en belirgin bulgudur (5). Masif splenomegalinin eşlik ettiği lizozomal depo hastalıklar, (Gaucher ve Nieman Pick) metabolik hemolitik aneminin sık nedenlerindedir (6). Konjenital eritropoetik porfiriya hastalarında fotosensitivite, dişler ve idrarda kırmızı renk değişikliği hemolitik anemiye eşlik eder (7). Abetalipoproteinemi, akantositoz ve hemolitik aneminin beraber görüldüğü lipid metabolizması hastalığıdır (Tablo 1).

**Tablo 1. Doğumsal metabolik hastalıklara bağlı hemolitik anemi nedenleri (2).**

<b>HÜCRE İÇİ NEDENLER</b>	
Anaerobik glikolitik enzim eksiklikleri (İzole hemolitik anemi)	Piruvat kinaz eksikliği Glukoz fosfat izomeraz eksikliği Hezkokinaz eksikliği 2,3-difosfoglisero mutaz eksikliği
Anaerobik glikolitik enzim eksiklikleri (Hemolitik anemi+nörolojik bulgu)	Fosfofruktokinaz eksikliği Fosfogliserat kinaz eksikliği
Hezkomonofosfat yolu eksiklikleri	Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği Glutasyon sentetaz eksikliği Glutasyon redüktaz eksikliği
Nükleotid metabolizması bozuklukları	Adenozin trifosfat eksikliği Adenilat kinaz eksikliği Primidin 5-nükleotidaz eksikliği
<b>HÜCRE DIŞI NEDENLER</b>	
Hipersplenizim	Gaucher Hastalığı Nieman Pick Hastalığı
Porfirin metabolizması bozuklukları	Konjenital eritropoetik porfiriya
Lipid metabolizması bozuklukları	Lesitin-kolesretol asiltransferaz Abetalipoproteinemi
Sterol metabolizması bozuklukları	Sitosterolemia
İntoksikasyon	Wilson Hastalığı

Çocukluk döneminde görülen *makrositer anemiler* % 95 kazanılmış nedenlere bağlıdır. Ancak doğumsal makrositer anemi, B12 (kobalamin) ve folik asit metabolizması (emilim, transport ve hücre içi meta-

bolizması) bozukluklarının en sık görülen bulgusu olarak karşımıza çıkabilmektedir (8). Yüksek homosistein ve düşük metiyonin düzeyi, homosisteinin metiyonine remete olmasındaki defeklere bağlı gelişen bozukluklara eşlik eden biyokimyasal bulgulardır. Nükleotid (purin-primidin) metabolizması bozuklukları ve tiamin-duyarlı megaloblastik anemi izole ve çeşitli sendromlara eşlik ederek karşımıza çıkabilir (Tablo 2).

**Tablo 2. Doğumsal metabolik hastalıklara bağlı makrositik anemi nedenleri (2).**

Nükleotid metabolizması Bozuklukları	Orotik asidüri Tiamin-duyarlı megaloblastik anemi Lesch-Nyhan Hastalığı
Kobalamin metabolizması Bozuklukları	
Malabsorbsiyon	Imerslund-Grasbeck Sendromu İntrensek faktör eksikliği
Transport	Transkobalamin II eksikliği
Metabolizma	Hücre içi metil kobalaminin kusurlu sentezi (cblE, cblG) Hücre içi adeno ve metilkobalamin ortak sentez kusuru (cblC, cblD, cblF)
Folik asit metabolizması Bozuklukları	Konjenital folat malabsorbsiyonu
Malabsorbsiyon	
Metabolizma	Metilen Tetrahidrofolat redüktaz eksikliği Glutamat formiminotransferaz eksikliği Dihidrofolat redüktaz eksikliği
Diğer	Mevalonik asidüri

*Sideroblastik anemi* kazanılmış ya doğumsal nedenlerle oluşan defektif hem sentezi sonucu gelişir. Biriken demir hemin yapısına giremeyerek eritosit öncüllerinde oksidatif hasara neden olur ve demir yüklü mitokondriyalar hücre çekirdeği çevresinde birikerek halka oluşturur. Pankreatik yetersizlik, mitokondriyal miyopati, laktik asidoz, spinoserebellar ataksi kliniğe eşlik eder (9). B6 vitaminine yanıtı tipleri olduğundan B6 yanıtı değerlendirilmelidir. Pearson sendromunda kemik iliğinde vakuollü eritrositler ile beraber sideroblast görülmesi patognomiktir (10).

**Trombositopeni:** Doğumsal metabolik hastalıklarda trombositopeni tek başına görülebilir ya da anemi ve nötropeniye eşlik edebilir. Özellikle organik asidemi-lerin (metilmalonik asidemi, propiyonik asidemi,

izovalerik asidemi) akut ataklarında sıklıkla görülür. Yeterli kanıt olmamasına rağmen artmış toksik organik asit ve serbest radikal yükünün kemik iliğinde öncül hücrelerin olgunlaşmasını baskılaması <sup>(11)</sup> ya da ikincil mekanizmalarla yeterli ATP üretiminin sağlanamaması trombositopeniye <sup>(12)</sup> neden olmaktadır. Kobalamin metabolizması bozuklukları, splenomegalinin eşlik ettiği lizozomal hastalıklarda da trombositopeni ile bulgu verebilirler (Tablo 3).

**Tablo 3. Doğumsal metabolik hastalıklara bağlı trombositopeni nedenleri <sup>(2)</sup>.**

Splenomegali	Gaucher hastalığı Nieman Pick hastalığı
Ketoasidoz-hipotoni, gelişme geriliği	Metilmalonik asidüri Propiyonik asidüri İzovalerik asidemi
Kardiyomiyopati, ketoasidoz, makrositik anemi	Kobalamin metabolizması bozuklukları
Laktik asidoz, hipotoni, dermatoz, alopesi	Holokarboksilaz sentaz eksikliği

**Lökopeni:** Özellikle *nötropeni* metabolik hastalıklarda sık rastlanılan bir bulgudur. Tek başına Glikojen depo tip I b/c nin sık görülen bir bulgusudur <sup>(13)</sup>. Granülosit-koloni uyarıcı faktöre iyi yanıt verir <sup>(14)</sup>. *Siklik nötropeni*, kardiyomiyopati, miyopati ile seyreden Barth sendromu tipik seyri ile siklik nötropeni etyolojisinde düşünülmelidir. Organik asidemilerin ilk bulgusu nötropeni olabilir. Dibazik aminoasitlerin

**Tablo 4. Doğumsal metabolik hastalıklara bağlı nötropeni nedenleri <sup>(2)</sup>.**

Eşlik eden bulgular	Hastalık
Hepatomegali, hipoglisemi, boy kısalığı	Glikojen depo tip Ib/c
Hiperamonyemi, büyüme gelişme geriliği, intertisyel akciğer tutulumu, diyare	Lizinürik protein intoleransı
Ketoasidoz, hipotoni, büyüme gelişme geriliği	Propiyonik asidemi Metilmalonik asidemi İzovalerik asidemi
Kardiyomiyopati, miyopati, boy kısalığı, siklik nötropeni	Barth sendromu
Makrositer anemi, büyüme ve gelişme geriliği	Orotik asidemi
Kaba yüz görünümü, iskelet anomalileri, hepatomegali, gelişme geriliği	Aspartilglukozaminüri

hücre membranı transportundaki bozulma nedeniyle ortaya çıkan lizinürik protein intoleransı <sup>(15)</sup>, henüz tam anlaşılmamış bir mekanizma ile başta nötropeni olmak üzere pansitopeni nedeni olabilir (Tablo 4).

**Pansitopeni:** Pansitopeni, splenomegalinin ana klinik bulgu olarak görüldüğü lizozomal depo hastalıklarında (Gaucher hastalığı, Nieman Pick) kanın dalakta göllenmesine bağlı gelişir. Lizozomal hastalıkların sık görülen bir bulgusudur. Pansitopeni ile gelen vakada beraberinde kemikiliğinde ‘sea-blue’ histiyositlerin (depo hücresi) görülmesi lizozomal hastalıkların tanısında değerlidir. Organik asidemilerde özellikle akut metabolik atakta organik asit yükünün toksik etki ile kemikiliğindeki tüm serileri baskıladığı düşünülmektedir <sup>(11,12,16)</sup>. Folik asit ve kobalamin metabolizması hastalıkları her üç serinin sentez basamaklarında bloğa neden olduğundan pansitopeni ile bulgu verebilirler (Tablo 5).

**Tablo 5. Doğumsal metabolik hastalıklara bağlı pansitopeni nedenleri <sup>(2)</sup>.**

Eşlik eden bulgular	Hastalık
Splenomegali	Gaucher hastalığı Nieman Pick hastalığı
Ketoasidoz, hiperamonyemi, hipotoni, beslenme güçlüğü, diyare,	Propiyonik asidemi Metilmalonik asidemi İzovalerik asidemi
	Folat Malabsorpsiyonu
	Transkobalamin II eksikliği

## SONUÇ

Tanısal yaklaşımda edinsel ve doğumsal sitopeni nedenlerinin değerlendirilmesinde bazı ipuçlarının yakalanması önemlidir.

Doğumsal hemolitik anemi etyolojisinde nörolojik bulguların kliniğe eşlik etmesi pürin-pirimidin metabolizması bozukluklarını, etmemesi eritrosit içi enerji metabolizması bozukluklarını düşündürmelidir. Doğumsal kobalamin metabolizması bozukluklarında, ağır nöromotor gerilik genelde ana klinik bulgudur. Nedeni belirlenemeyen ağır nöromotor gerilik vakalarında makrositer aneminin eşlik etmesi önemli bir ipucudur. Nutrisyonel B12 vitamin eksikliği ilk 3 ay altında bulgu vermezken, kobalamin metabolizması bozuklukları yenidoğan döneminden itibaren

konvülzyon, mikro/makrosefali, hiperpigmentasyon ile tanı alabilir. Nutrisyonel eksiklikten farklı olarak kan B12 düzeyleri normal ya da yüksektir. Sideroblastik anemi, anemi nedenlerinin içinde, doğumsal metabolik hastalıklarla beraberliği en fazla olan anemi tipidir. Sıklıkla diğer sistem tutulumlarıyla beraberdir. Pearson sendromunda kemikliğinde vakuollü eritrositler ile beraber sideroblast görülmesi patognomiktir. Metabolik asidoz atakları sırasında gelişen pansitopeni tablosu çoğunlukla organik asidemileri düşündürmekte iken izole splenomegali ile beraberliğinde lizozomal depo hastalıklarını düşündürmelidir.

Hematolojik bulgular, özellikle sitopeniler, doğumsal metabolik hastalıklarda sık gözlenen bulgulardır. Metabolik hastalık şüphesi olan her hastanın özgün metabolik tetkiklerinin yanında, basit ama önemli ipucu verebilecek tam kan sayımı ve periferik yaymasının değerlendirilmesinin gereği unutulmamalıdır. Aynı zamanda genel pediatri pratiğinde, sitopeniye yaklaşımda, metabolik hastalıklar, özellikle eşlik eden ek bulguların olduğu, atipik seyirli, tedaviye dirençli olgularda öncelikle düşünülmelidir.

## KAYNAKLAR

1. **Evangelidou A, Dafnis E, Perdikoyanni C, Spilioti M, Lionis C, Kalmanti M.** Hematologic abnormalities in born errors of metabolism-how frequent are they? *The Creatan experience. Pediatr Hematol Oncol* 2002;19:581-5. <http://dx.doi.org/10.1080/08880010290108708> PMID:12487834
2. **Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J.** Hematologic abnormalities. In GF, ed. *Inherited Metabolic Diseases*. Heidelberg: 2010;233-41.
3. **Gilbert-Barness E, Barness LA.** Isovaleric acidemia with promyelocytic myeloproliferative syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 1999;2:286-91. <http://dx.doi.org/10.1007/s100249900125> PMID:10191353
4. **Guerra-Moreno J, Barrios N, Santiago-Borrero PJ.** Severe neutropenia in an bebek with methylmalonic acidemia. *Bol Asoc Med PR* 2003;95:17-20. PMID:12898746
5. **Chiarelli LR, Fermo E, Zanella A, et al.** Hereditary erythrocyte pyrimidine 5i-nucleotidase deficiency: a biochemical, genetic and clinical overview. *Hematology* 2006;11:67-72. <http://dx.doi.org/10.1080/10245330500276667> PMID:16522554
6. **Zimran A, Altarescu G, Rudensky B, et al.** Survey of the hematological aspects of Gaucher disease. *Hematology* 2005;10:151-6. <http://dx.doi.org/10.1080/10245330500067181> PMID:16019462
7. **Sassa S.** Hematologic aspects of the porphrias. *Int J Hematol* 2005;71:1-17.
8. **Rosenblatt DS, Whitehead VM.** Cobalamin and folate deficiency: acquired and hereditary disorders in children. *Semin Hematol* 1999;36:19-34. PMID:9930566
9. **Finsterer J.** Hematological manifestations of primary of mitochondrial disorders. *Acta Haematol* 2007;118:88-98. <http://dx.doi.org/10.1159/000105676> PMID:17637511
10. **Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA, et al.** A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolisation of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. *J Pediatr* 1979;95:976-84.
11. **Inoue S, Krieger I, Sarnaik A, Ravindranath Y, Fracassa M, Ottenbreit MJ.** Inhibition of bone marrowstem cell growth in vitro bt methylmalonic acid: a mechanism for pancytopenia in apatient with methylmalonic acidemia. *Pediatr Res* 1981;15:95-8. <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-198102000-00001> PMID:7254944
12. **Kelleher JF Jr, Yudkoff M, Hutchinson R, August CS, Cohn RM.** The pancytopenia of isovaleric acidemia. *Pediatrics* 1980;65:1023-7. PMID:7367115
13. **Beaudet AI, Anderson DC, Michels VV, Arion Lange WJ.** Neutropenia and impaired neutrophil migration in type Ib glycogen storage disease. *J Pediatr* 1980;97:906-10. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(80\)80418-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(80)80418-5)
14. **Hurst D, Kilpatrick L, Becker J, et al.** Recombinant Human GM-CSF treatment of neutropenia in gycogen disease type 1b. *Am J Ped Hem/Onc* 1993;15:71-6.
15. **Sebastio G, Sperando MP, Andria G.** Lysinuric protein intolerance: reviewing concepts on multisystem disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157:54-62. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.30287> PMID:21308987
16. **Stork LC, Ambruso DR, Wallner SF, et al.** Pancytopenia in propionic acidemia: hematologic evaluation and studies of hematopoiesis in vitro. *Pediatr Res* 1986;20:783-8. <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-198608000-00017> PMID:3737292