

Hipersplenizm Sendromu

MAHMUT CELAL APAYDIN *
HASAN GÖK**

Dalağın normal aktivitesinin artması sonucu bir hastalık tablosunun ortaya çıkabileceği fikri ilk kez 1866 yılında Gretsel ve 1880 yılında ise Banti tarafından ileri sürülmüştür. Chauffard 1907 yılında "Hipersplenizm" kavramını ortaya koymuş ise de, uzun yıllar taraftar bulamamıştır. Daha sonra hipersplenizm'in patogenezi çok daha iyice anlaşılmış, klinik tablonun bir hastalık olmayıp, bir sendrom olduğu kabul edilmiştir. Bu sendromun dört kardinal özelliği üzerinde durulmuş, bu özellikler şöylece belirlenmiştir:

1. Splenomegali'nin olması,
2. Anemi, lökopeni, trombositopeni ya da bunların iki veya üçünün bir arada bulunması,
3. Sellüler kemik iliği,
4. Splenektomi ile sitopeninin düzelmesi.

ETİYOLOJİ

Hipersplenizm sendromu primer ve sekonder hipersplenizm olmak üzere başlıca iki bölümde incelenir. Bir kısım hipersplenizm olgularında belirli bir neden ortaya konulamaz (primer hipersplenizm). Oysaki olguların çoğunda tabloya değişik hastalıklar yol açabilir (sekonder hipersplenizm). Son yıllarda primer hipersplenizmin eskiden sanıldığı kadar sık olmadığı anlaşılmıştır. Klinikte primer hipersplenizm şeklinde beliren bazı tablolar lenfoma veya lösemisinin erken dönemi olabilmekte, bazı hastalarda splenektomiden belirli bir süre sonra bu hastalıkların ortaya çıktığı gözlenmektedir. Başlıca hipersplenizm nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

PATOGENEZ

Sporadik çalışmalar hemopoezi deprese splenik humorların var olabileceğini düşündürmekte ise de, çoğu araştırmacı sitopeni için geçerli mekanizma olarak, büyümüş dalakta kanın hipersekestrasyonunu kabul ederler. Bu görüşü destekleyen deliller vardır:

1. Arteriyel kanla kıyaslanırsa, lökosit ve trom-

Tablo 1

Hipersplenizmin Başlıca Nedenleri

Dalak Büyümesi:

- Konjesyon (Siroz; portal veya splenik ven obstrüksiyonu)**
- Neoplazm (Hodgkin Hastalığı, non-Hodgkin lenfoma, lösemi, myeloid metaplazi)**
- İnflamasyon (I. mononükleoz, subakut bakteriel endokardit, tüberküloz, malarya, sarkoidoz, sistemik lupus eritematozus, Felty sendromu)**
- İnfiltrasyon (Histiositoz, Gaucher hastalığı, Letterer-Siwe hastalığı, amiloidoz)**
- Kan Hücrelerinin İntrensek Kusurları:**
- Konjenital hemolitik anemi (Sferositoz, talassemi, piruvat kinaz eksikliği, GGD eksikliği, elliptosi toz)**

Kan Hücrelerinin İmmün Yıkımı:

- Edinsel otoimmün hemolitik anemi (Metildopa kullanımı, lenfoproliferatif bozukluklar, sistemik lupus eritematozus, bakteriel infeksiyon)**
- İmmünojenik trombositopenik purpura (Toksik veya ilaç reaksiyonu, viral infeksiyon, sistemik lupus eritematozus)**
- Trombotik trombositopenik purpura**

bosit sayılarındaki en belirgin azalmanın splenik venöz kanda olduğu gözlenmektedir.

2. Cr ile işaretli eritrosit veya trombositlerin dalakta aşırı ve progressif akümülyasyonu gösterilmiştir.

3. Metilsellüloz gibi az metabolize olan polimerlerin hayvanlara enjeksiyonu tipik hipersplenizm tablosu meydana getirmektedir. Bu substansların depolanması; splenomegali, pansitopeni ve sellüler kemik iliği ile birlikte Cr51'le etiketlenmiş eritrositlerin dalakta akümülyasyonuna sebep olur.

* Atıyürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim Üyesi

** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

4. Laboratuvar hayvanlarına epinefrin enjekte edilirse, dalağın küçüldüğü ve periferik lökosit ve trombosit sayılarının arttığı görülür. Bu cevap hipersplenik kişilerde de çok belirgin olmaktadır.

Kronik hemolitik anemilerin çoğunda splenomegalinin meydana gelmesi, anormal eritrositlerin dalakta yakalanma ve tahrip edilme iş yükünün — work load — artması ile ilgili olmaktadır. Herediter sferositoz ve thalessemia gibi kronik hemolitik durumlarda görülen hemoliz, bu iş hipertrofini yansıtır ve bu hastalar splenektomiden çok yararlanırlar. Geçici ve nonspesifik sitopeniler, sirkülasyondaki mikroorganizmaların neden olduğu akut splenomegali durumlarında görülebilir. Bu enfeksiyonların başlıcaları; İnfeksiyöz endokardit, milier tüberküloz, infeksiyöz mononükleoz, psittakoz ve infeksiyöz hepatittir.

Radyoaktif izotop kullanılarak yapılan araştırmalar, dalağın sekestrasyon ve artmış hücresel destrüksiyon fonksiyonunu ortaya koymuştur. Verilen eritrositlerin yanlanma süresinde, dalak/karaciğer radyoaktivite oranındaki artışa (2'den yukarı) paralel olarak azalma olmaktadır. Eritrosit kitlesinin normal olmasına karşın anemi tesbit edilirse, plazma volümünün arttığı ve eritrositlerin önemli bir kısmının büyümüş dalakta sekestre olduğu kabul edilir.

Belirgin splenomegalisi olmayan sirozlu hastalarda, normal veya hafif azalmış eritrosit kitlesine rağmen, orta derecede aneminin görülmesi hipervolemiye bağlı olabilir. Öyleyse anemiden; büyümüş dalakta eritrositlerin çoğalma, sekestrasyon ve destrüksiyonu, hipervolemi sorumlu olabilmektedir. Normal bir dalakta trombositlerin ancak % 20 — 40'ı sekestre olurken hipersplenizmde bu oran % 50 — 90'a varmaktadır. Hipersplenizmdeki lökopeninin mekanizması tanınarak bilinmemekle birlikte, artmış sekestrasyon ve destrüksiyona bağlı olabileceği düşünülmektedir.

KLİNİK BELİRTİLER

Semptom ve bulguların çoğu, temelde yatan asıl hastalığa aittir. Palpabl bir splenomegali yanında;

— Dalak infarktüsüne işaret eden, karnın sol üst kadranda ağrı duyulabilir ve splenik frotman alınabilir.

— Aşırı büyümüş dalakta düzensiz kan dönüşüne bağlı olarak epigastrik ve splenik gürültüler alınabilir ve bu durum bazen özofagus varislerinin kanamadan önceki habercisi olabilir.

— Büyümüş dalak, mideye bası yaparak erken doymaya neden olabilir.

— Trombosit sayısı $50.000/mm^3$ 'ün altında ise, mikrotravmalarla ekimozlar oluşabilir. Trombosit sayısı $20.000/mm^3$ 'ün altında ise mukoz membranlar, gastrointestinal ve genitoüriner sistemlerden spontan

hemorajiler kendini gösterir.

— Nötropeni şiddetli ise ($1000/mm^3$ 'den az) bakteriyel enfeksiyonlar oldukça sıktır.

LABORATUVAR BULGULARI

1. Periferik kan yayması;

a - Bazofil ve eozinofilerde artma, çentikli veya göz yaşı damlası — tear drop — şeklinde eritrositlerin varlığı miyeloproliferatif hastalıktan düşündürür.

b - Lenfositöz, daha çok lenfoproliferatif hastalıklarda meydana gelir.

c - Eritrosit şekil bozuklukları; herediter sferositoz veya hemoglobin S, C yahutta thalessemia gibi hemoglobinopatilere işaret edebilir.

d - Anemi genellikle hafiftir, normokrom ve normositer tiptedir. Trombopeni ve beyaz küre sayısında azalma (özellikle granülositopeni) dikkati çeker.

2. Spesifik kan kimyası:

a - Serum elektroforezi: Monoklonal gammapati veya azalmış İg'ler lenfoproliferatif hastalıkları veya amiloidozu düşündürür. Hiper gammoglobulinemi malaraya, kalaazar, bruselloz, tüberküloz, Banti sendromu, siroz, sarkoidoz ve kollagen doku hastalıklarında tesbit edilebilir.

b - Ürik asid artışı: Miyeloproliferatif ve lenfoproliferatif hastalıklara işaret eder.

c - Lökosit alkalen fosfatı ve serum vitamin B₁₂ değerleri miyeloproliferatif hastalıklarda artar.

d - Karaciğer fonksiyon testleri: Siroz ve Banti sendromunda genellikle bozulmuştur.

3. Kemik iliği tetkiki:

a - Periferik sitopeni ile birlikte, kemik iliğinde genel hücresel hiperplazi hemen bütün hipersplenizm sendromlarında vardır.

b - Lenfosit infiltrasyonu, lenfoproliferatif hastalıkları gösterir.

c - Miyeloid elemanların hiperplazisi, miyeloproliferatif hastalıklarda görülür.

d - Blastik hücrelerdeki artış lösemilere işaret eder.

e - Fibrozis, miyeloid metaplazide meydana gelir.

f - Periodik asid-Schiff boyasında kümelenmeler amiloidozu düşündürür.

g - Lipid yüklü makrofajlar Gaucher hastalığında görülür.

4. Cr⁵¹ ile işaretli eritrosit ve trombositlerde yaşam süresi ve splenik uptake çalışmaları:

Splenektomi kararı için bu elemanların hipersekestrasyonun derecesini göstermede yararlı olur. Hipersplenik durumlarda lökosit ve trombositlerin hipersekestrasyonunu saptamak için epinefrin infü-

yonu yapılabilir. İnfüzyondan sonra bu elemanlardaki artış hipersplenizmi destekler.

5. Teknetiumla işaretlenmiş kolloid kullanılarak yapılan splenik scanning:

Burada düzensiz tutulmalar infiltratif hastalıklarda görülür. Soliter defektler, dalak infarktüsünü veya çoğunlukla travma sonrası gelişmiş dalak kistlerini düşündürür.

6. Splenik scanning'de Fe⁵⁹ çalışmaları:

Özellikle 24 saat içinde ki erken tutulmalar miyeloid metaplazide görülür.

7. Özofagogram ve splenik venografi:

Varisler ve genişlemiş splenik (veya portal) venler siroz, Banti sendromu veya splenik ven trombozu sonucu gelişmiş konjestif splenomegaliye işaret eder.

8. Lenfangiografi:

özellikle anormal abdominal lenf modların varlığını gösterir ve lenfoproliferatif hastalıklarda yararlı olur.

AYIRICI TANI

Hipersplenizm fakir kan, zengin kemik iliği empty blood, full marrow- ve büyümüş dalakla karakterizedir. Lösemi ve lenfomalar çevre kanı ve kemik iliğinin incelenmesi, lenf nodu biyopsisinin histopatolojik olarak değerlendirilmesiyle tanınırlar. Herediter sferositozda sferositler vardır, osmotik frajilite artmıştır, trombosit ve lökositler normaldir. Splenomegalinin görüldüğü hemoglobinopatiler, hemoglobin elektroforezi ile ayrılabilirler. Thalessemia major erken çocukluk çağında belirginleşir ve periferik kan morfolojisi oldukça karakteristiktir. Miyelofibroza kemik iliği biyopsisi fibroblastların proliferasyonunu ve normal kemik iliği elemanlarının yerini aldığını gösterir. iTP'de genellikle dalak büyümesi görülmez.

Aplastik anemide dalak büyüklüğü yoktur ve kemik iliği yağlıdır.

Dalak büyüklüğü ile seyreden ve sık görülen bazı hastalıkların ayıncı tanısında yardımcı olabilecek klinik ve laboratuvar bulgularına ilişkin özelliklerini Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2

Dalak büyüklüğü ile seyreden ve sık görülen hastalıkların klinik ve laboratuvar bulgularına ilişkin özellikler

Hastalık	Dalak Büyüklüğü	Kemik İliği Bulguları	Periferik Kan Bulguları	Spesifik Laboratuvar İncelemeleri
Myeloproliferatif Hastalıklar:				
Polisi temia Vera	Orta derecede	Hiperplastik	Kan hücrelerinde artma	Artmış lökosit alkalen fosfatı
Myeloid metaplazi	İleri derecede	Fibrotik	pansitopeni	Fe ⁵⁹ 'm splenik akümülyasyonu, artmış lökosit alkalen fosfatı
Kronik Myeloid lösemi	İleri derecede	Hiperplastik	genç hücrelerde artma	Azalmış lökosit alkalen fosfatı
Lenfoproliferatif Hastalıklar	Orta derecede	Lenfosit İnfiltrasyonu; Reed-Sternberg hü. (Hodgkin Hastalığı) Amiloid depolan	Lenfositlerde artma (K.L.L.)	Anormal serum İg'leri
Lipid Depo Hastalıkları (Ör. Gaucher Hastalığı)	İleri derecede	Lipid yüklü makrofajlar	Pansitopeni (hipersplenizm şiddetli ise)	Glikolipid metabolik defektler için enzim çalışmaları

KOMPLİKASYONLAR

özofagus varislerine bağlı gastrointestinal kanamalar zaman zaman öldürücü olmaktadır. Granülositopeni kontrolü güç enfeksiyonların meydana gelmesine neden olabilir. Trombosit sayısı belirgin şekilde düşmüşse, spontan hemorajiler ortaya çıkabilir.

TEDAVİ

Splenomegalisi olan hastaların çoğunda, splenektomiden çok temeldeki asıl hastalığın tedavisi gereklidir. Splenektomi veya radyoterapi endikasyonu için yeterli araştırma ve sağlıklı bir yommm yapılması zorunluluğu vardır.

Değerlendirme sonunda;

1. Granülosit sayısı 500/mm³'den ve trombosit sayısı ise 20.000/mm³'den az ise,
2. Herediter sferositoz ve thalessemia gibi hemolitik sendromlarda, intrinsik olarak bozuk olan eritrositlerin yaşam süresindeki azalmada, splenomegalinin ilave etkisini önlemek düşünülüyorsa,

3. İleri derecede büyümüş dalakla birlikte ciddi pansitopeni varsa,

4. Kronik dalak infarktüsleri veya aşırı splenik venöz dönüşün sonucu gelişen özofagus varis kanamaları söz konusu ise,

5. Splenomegali diğer karın içi organlarına mekanik bası yapıyorsa, örneğin; mideye bası yaparak erken doymaya ve sol böbreğe bası yaparak, kalisiyel obstrüksiyona neden oluyorsa,

6. Hipersplenik pansitopeniye bağlı önlenemeyen hemorajik diyatez tablosunun geliştiği saptanmışsa, splenektomi endikasyonu vardır.

Splenektomiden sonra sekestrasyon ve destrüksiyona uğramış hücresel kan elemanlarında düzelme gözlenir. Bazı hastaların, laboratuvar bulguları hipersekestrasyonu desteklemediği halde, splenektomiden yararlandıkları bildirilmiştir. Konjestif splenomegali, karaciğer veya portal ven hastalığı nedeniyle gelişmişse, splenektomi mutlaka splenorenal, spleno-kaval veya porto-kaval bir shunt'la birlikte yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Wintrobe, MA1.: *Clinical Hematology*, 7 th Ed., Lea and Febiger, London, 1978, p. 1417-1427.
2. Fefer, A.: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 9 th Ed., McGraw-Hill Kogakusha, Tokyo, 1980, p. 1581-1582.
3. Bumin, O.: *Sindirim Sistemi Cerrahisi*, 5'nd Baskı, Çağdaş Basımevi, Ankara, 1978, s. 448.
4. Sökücü, N.: *Temel Tedavi*, Fidan Kitabevi, Ankara, 1983, s. 443-444.
5. Rifkind, R.A.: *Cecil Textbook of Medicine*, 5 th Ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, London and Toronto, 1979, p. 1869-1871.
6. Berkow, R.: *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy* 13 th Ed., Merck Co, Inc., p. 344-348, U.S.A., 1977.
7. Krupp, M. A., Chatton, M.J.: *Current Medical Diagnosis and Treatment*, 18 th Ed., U.S.A., 1979, p. 315.
8. Gedikoğlu, G.: *Çocuk Hastalıkları* (Çeviri, Vaughan, V.C., MCKAY,!.), Güven Kitabevi, 1978, s. 854-858.