

SOL-SAĞ ŞANTLI DOĞUMSAL KALP HASTALIĞINA SEKONDER KONJESTİF KALP YETERSİZLİĞİ NEDENİYLE ENALAPRİL KULLANILAN BİR OLGUDA GELİŞEN PANSİTOPENİ

Dr. A. Avni ATAY (*), Dr. Vedat OKUTAN (**), Dr. A. Emin KÜREKÇİ (*),
Dr. Mustafa Koray LENK (**), Dr. Nadir KORKMAZER (***), Dr. Okan ÖZCAN (***)

Gülhane Tıp Dergisi 46 (4) : 340 - 342 (2004)

ÖZET

"Angiotensin I Converting Enzyme" (ACE) inhibitörleri, soldan sağa şantlı doğumsal kalp hastalıklarında, mitral ve aort kapak yetersizliklerinde ve konjestif kalp yetersizliğinde giderek artan sıklıkla kullanılmaktadır. ACE inhibitörlerinin kullanımına bağlı kemik iliği supresyonu nadir olup, enalapril ile bağlı pansitopeni hiç bildirilmemiştir. Bu sunumda kliniğimizde geniş atriyal septal defekt, pulmoner hipertansiyon ve konjestif kalp yetersizliği nedeni ile dış merkez tarafından dijitalize edilip 2 aydır da enalapril kullanmakta olan 8 aylık bir erkek bebeğin, enalapril kullanımına bağlı pansitopenisi ve agranülositozun rekombinan granülosit stimüle edici faktör (G-CSF) ile başarılı tedavisi sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Enalapril, Konjestif Kalp Yetersizliği, Pansitopeni, G-CSF.

SUMMARY

A Case of Congestive Heart Failure Secondary to Congenital Heart Disease with Left to Right Shunt Who Developed Pancytopenia Due to use of Enalapril

Angiotensin I Converting Enzyme (ACE) inhibitors are widely used in congenital heart diseases with left to right shunt, mitral and aortic insufficiencies and congestive heart failure. Bone marrow suppression according to the usage of ACE inhibitors is uncommon and pancytopenia have not been reported with enalapril. Here in we report on 8-month-old boy large atrial septal defect, pulmonary hypertension and congestive heart failure who was on digoxin and enalapril therapy for two months and developed pancytopenia and successful treatment of agranulocytosis with recombinant granulocyte-colony-stimu-

(*) GATA Çocuk Hematolojisi BD.

(**) GATA Çocuk Kardiyolojisi BD.

(***) GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD.

Reprint Request : Dr. A.Avni ATAY, GATA Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı, 06018 Etlik/ANKARA

Kabul Tarihi : 8.9.2004

lating factor (G-CSF).

Key Words : Enalapril, Congestive Heart Failure, Pancytopenia, G-CSF.

GİRİŞ

"Angiotensin I Converting Enzyme" (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin dönüştürücü enzimin aktif merkezine dönüşümlü bağlanarak, doğal substrat anjiyotensin bağlanma yerine karşı yarışmaya giren ilaçlardır. Plazma ve dokulardaki anjiyotensin II düzeyini azaltarak çeşitli hedef yapılar üzerinde anjiyotensin etkinliğini azaltırlar. ACE inhibitörleri plazma ve dokularda anjiyotensin II düzeyinin azalması sonucu vazodilatasyona sebep olarak, total periferik damar rezistansını azaltıp kan basıncını düşürürler (1). Bu nedenle, soldan sağa şantlı doğumsal kalp hastalıklarında, mitral ve aort kapak yetersizliklerinde ve konjestif kalp yetersizliğinde giderek artan sıklıkla kullanılmaktadırlar. Enalaprilin çocuklarda ventrikül fonksiyon bozukluğu ve kapak yetersizlikleri sebebiyle oluşan kalp yetersizliklerinde klinik olarak etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir (2). Enalapril, kaptopril ile karşılaştırıldığında, ACE'ye daha hassastır, yarı ömrü ve etki süresi daha uzundur. Lökopeni, proteinüri ve tat alma bozukluğu enalapril ile daha az bildirilmiştir. İlk doz hipertansiyonunun da enalapril kullanımında daha az olduğu belirtilmiştir. Kaptopril ve enalaprilin konjestif kalp yetersizliğinde uzun ve kısa dönem hemodinamik ve klinik cevabının karşılaştırılmasında iki ilacın neden olduğu sistemik hipotansiyon sürelerinin farklı olması nedeni ile serebral ve böbrek fonksiyonları üzerine etkileri arasında fark olduğu gösterilmiştir. Hem kaptopril hem de enalapril tedavisi sırasında serum potasyum konsantrasyonu artış göstermektedir. Kaptoprilin granülositopeni, aplastik anemi ve pansitopeni yapabildiği bilinmektedir; fakat ilaç ile indüklenen bu hematolojik yan etkilerin, hangi mekanizma ile oluştuğu bilinmemektedir. Son zamanlarda çocuklarda sık kullanılan ACE inhibitörlerinin kemik iliği supresyonu nadir olup, enalapril ile bağlı pansitopeni hiç bildirilmemiştir.

OLGU SUNUMU

Sekiz aylık erkek hasta, 5 aylık iken saptanan geniş atrial septal defekt, pulmoner hipertansiyon ve konjestif kalp yetersizliği nedeniyle, dış merkez tarafından dijitalize edilmiş ve iki aydır enalapril (1.25 mg/gün) kullanmakta iken, beslenme ve solunum güçlüğü şikayetleri ile başvurdu. Fizik incelemede, solukluk, büyüme-gelişme geriliği [Ağırlık: 6400 gr (%3v), boy: 66 cm (%3v), baş çevresi: 45 cm (%3-10)] , taşipne, hepatomegali, sternum sol üst kenarında III/VI° şiddetinde sistolik ejeksiyon üfürümü mevcuttu ve splenomegali saptanmadı. Laboratuvarında hemoglobin 8.2 g/dl, Hct %26, MCV 72 fl, MCH 23 pg, MCHC 32 g/dl, RDW %32, WBC 3100/μL (mutlak nötrofil sayısı 400/μL), trombosit sayısı 85000/μL, MPV 8.6 fl, retikülosit indeksi %0.74, mutlak retikülosit sayısı 26.970/μL (N: >40.000/μL) idi. HBsAg: Negatif, AntiHBs: 880, AntiHCV: Negatif, AntiHIV1+2: Negatif, AntiHAV IgG: Negatif, AntiHAV IgM: Negatif, Rubella IgG/IgM: Negatif/Negatif, Rubeola IgG/IgM: Negatif/Negatif, Toxoplazma IgG/IgM: Negatif/Negatif, CMV IgG/IgM: Negatif/Negatif, EBV IgG/IgM: Negatif/Negatif, HSV IgG/IgM: Negatif/Negatif Parvovirus DNA (PCR): Negatif. Anti-kardiyolipin IgM:5.53 (N), Anti-kardiyolipin IgG: 21.62 (Yüksek), Anti-kardiyolipin IgA: 7.88 (N), p-ANCA: Negatif, c-ANCA: Negatif idi. Yani, olgunun viral, otoimmün etiyojolojiye yönelik çalışmaları; negatif, vitamin B12, ferritin, folat düzeyleri ise normal bulundu. Kemik iliği incelemesinde, kemik iliğinin normosellüler olduğu, myeloid serinin myelosit aşamasında durakladığı ve ineffektif eritropoezin olduğu görüldü. Kemik iliği sitogenetik analizi normaldi (46,XY). İzlemede, total granülosit ve trombosit sayıları daha da düşen (44/μL ve 26000/μL) hastaya enalapril tedavisi sonlandırılarak granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) tedavisi 5μg/kg/gün dozunda subkutan olarak başlandı ve 6 hafta kullanıldı. Ayrıca dijital de kesildi ve başka kullandığı ilaç da bulunmamaktaydı. Granülosit sayısı, 3 haftada 44/μL'den 2000/μL'e, trombosit sayısı, 3 haftada 26000/μL'den 270000/μL'e yükseldi. G-CSF tedavisine 3 haftada yanıt alınmış iken, 6 haftaya kadar tedavinin devam ettirilmesinin nedeni hastada, kontrollerde nötropenin ara ara tekrar kendini göstermesi ve dalgalı bir seyir izlemesi, 6 haftadan sonra ise bu dalgalanmanın kaybolmasıdır.

TARTIŞMA

Soldan sağa şantlı doğumsal kalp hastalıklarında kalp yetersizliği, şant miktarına bağlı olarak erken süt çocukluğu döneminden itibaren karşılaştığımız önem-

li bir sorundur. Bu hastalarda, asıl tedavi soldan sağa şanta neden olan defektin cerrahi veya girişimsel yöntemlerle kapatılması olmakla birlikte, erken süt çocukluğu döneminde kalp yetersizliği medikal tedavi ile kontrol altına alınabilirse, cerrahi veya girişimsel tedavi elektif şartlarda planlanabilir veya geciktirilebilir. Konvansiyonel tedavide kullanılan digoksin ve diüretiklerle kontrol altına alınamayan kalp yetersizliğinde son yıllarda alternatif tedaviler gündeme gelmiştir (3). Alternatif tedavilerden vazodilatör ilaçlar yararlılığı tam olarak kanıtlanmamakla birlikte, özellikle erişkin hastalarda kullanılmaktadır. ACE inhibitörlerinin de yine erişkin hastalarda semptomlar, egzersiz kapasitesi, hemodinami, aritmiler, yaşam süresi üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir.

"Angiotensin I-converting enzyme" (ACE), renin-anjiyotensin sisteminde anahtar rol oynayan bir çinko dipeptidil karboksipeptidazdır. Anjiyotensin I'i kendisinin aktif bir peptidi ve güçlü bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II'ye çevirir, ayrıca vazodilatör olan bradikinini de inaktive eder. Konjestif kalp yetersizliğinin patogenezinde de periferik vazokonstriksiyon ve hiperaldosteronizm önemli rol oynadığı için, ACE inhibitörlerinin kalp yetersizliği için iyi bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür. Kardiyovasküler sisteme etkileri, plazma ve dokularda anjiyotensin II düzeyinin azalması sonucu vazodilatasyona sebep olarak, total periferik damar rezistansını azaltıp kan basıncını düşürürler. Miyokard kontraktilesini değiştirmeden ard yükü azaltarak atım hacmini artırırlar. Böylece ejeksiyon fraksiyonunu artırır, bunu da sistol sonu hacmini, diyastol sonu hacminden daha çok düşürerek yaparlar (3,4).

Son yıllarda, infant ve çocuklarda konjestif kalp yetersizliğinde, ilk ve en yaygın kullanım alanı bulan ve yararlı olduğu gösterilen kaptoprildir (5). Ancak kaptopril kullanımında, döküntü, bulantı, öksürük, tad alma bozukluğu, proteinüri gibi yan etkiler görülmektedir (1). Ayrıca kaptoprilin granülositopeni, aplastik anemi ve pansitopeni yapabildiği bilinmektedir; fakat ilaç ile indüklenen bu hematolojik yan etkilerin, hangi mekanizma ile oluştuğu bilinmemektedir. Chisi ve ark. kaptoprile bağlı myelosupresyon geliştiği, bunun kemik iliği mikro çevresindeki hücrelerin sayısını azaltmaktan çok progenitor ve kök hücrelerin hematopoetik hücre proliferasyonunu inhibe ederek oluşturduğunu bildirmiştir (6).

Enalaprilin çocuklarda ventrikül fonksiyon bozukluğu ve kapak yetersizliği sebebiyle oluşan kalp yetersizliklerinde de klinik olarak etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir (2). Çocuklarda etkili renin-anjiyotensin blokajı için, erişkin hastalara oranla daha yüksek dozda enalapril kullanılması gerekmektedir. Enalapril, kaptoprilin içerdiği sülfidril grubunu içermediği için

bulantı, öksürük gibi yan etkilerinin bulunmamaktadır. Ayrıca, enalaprille bağlı pansitopeni hiç bildirilmemiştir. Enalapril kullanımı sonrasında ilk ay içinde başlayan hemoglobin düşüklüğü olduğu, bunun muhtemelen eritropoietin üretiminin baskılanması sonucu oluştuğu, bazı kronik nefropatili hastalarda gösterilmiştir (7). Hastamızdaki aneminin ACE inhibitörlerinin eritroid seride oluşturduğu inefektif eritropoeze bağlı olduğu düşünülmüştür.

Olgumuzda gelişen agranülositozun tedavisinde rekombinan G-CSF (filgrastim) kullanılmıştır. Kaptoprile bağlı gelişen agranülositozda ve pansitopenide G-CSF kullanımı ile kısa sürede agranülositozun gerilediği bildirilmiştir (8,9). Winfred ve ark. tarafından rekombinan granülosit koloni stimüle edici faktörü kaptoprile bağlı toksik epidermolizli bir olguda gelişen agranülositoz nedeniyle, 5 µg/kg/gün (300 µg) dozunda subkutan olarak kullanmışlar ve başlangıç beyaz küre sayısı 700/µl iken, tedavinin 48. saatinde 1000/µl'ye, 72. saatinde ise 3700/µl'ye yükselmiş olduğunu bildirmişlerdir (9). Bu tedaviyi, 5 gün süre ile kullanmışlar ve lökosit sayısını 41200/µl'ye yükseltmişlerdir. Bizim olgumuzda, total granülosit ve trombosit sayıları 44/µl ve 26000/µl olan hastaya rekombinan G-CSF tedavisi 5 µg/kg/gün dozunda subkutan olarak başlandı ve 6 hafta kullanıldı. Granülosit sayısı 3 haftada 44/µL'den 2000/µL'e, trombosit sayısı 6 haftada 26000/µL'den 270000/µL'e yükseldi. G-CSF kullanımına rağmen granülositer seri elemanlarının maturasyon ve mobilizasyonunda görülen yavaş yanıt, doğumsal kalp hastalığı ile birlikte altta yatan başka moleküler anormalliklere bağlı olabileceği gibi, enalaprilin kaptoprile göre daha uzun süren bir etki profiline sahip olması ile açıklanabilir. Ancak, enalapril kullanan çocuklarda pansitopeninin düzelmesi için gereken sürenin ne kadar olduğuna dair araştırma yapılması bu konuya açıklık getirecektir.

Çocuklarda, kaptoprile nazaran daha güvenilir ve etkin olduğu düşünülen enalapril kullanımı sırasında, pansitopeninin gelişebileceği ve agranülositozun tedavisinde rekombinan G-CSF kullanımının tablo-

nun gerilemesinde yararlı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kayaalp, O. *Peptid yapılı otakoidler ve antagonistleri. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Cilt III Feryal matbaacılık, Ankara 1990;2860-2886.*
2. Leversha, A.M., Wilson, N.J., Clarkson, P.M., Calder, A.L., Ramage, M.C., Neutze, J.M. *Efficacy and dosage of enalapril in congenital and acquired heart disease. Arch Dis Child 1994;70:35-39.*
3. Kimball, T.R., Daniels, S.R., Mayer, R.A., Hannon, D.W., Tian, J., Shukla, R., Schwartz, D.C. *Effect of digoxin on contractility and symptoms in infants with a large ventricular septal defect. Am J Cardiol 1991;68:1377-1382.*
4. Moncloa, F., Sromovsky, J.A., Walker, J.F., Davies, R.O. *Enalapril in hypertension and congestive heart failure. (overall review of efficacy and safety) Drugs 1985;30(suppl.1):82-89.*
5. Pereira, C.M., Tam, Y.K., Collins, R.L. *The pharmacokinetics of captopril in infants with congestive heart failure. Ther Drug Monit 1991;13:209-214.*
6. Chisi, J.E., Wdzieczak-Bakala, J., Thierry, J., Briscoe, C.V., Riches, A.C. *Captopril inhibits the proliferation of hematopoietic stem and progenitor cells in murine long-term bone marrow cultures. Stem Cells. 1999 Nov;17(6):339-344.*
7. Kamper, A.L., Nielsen, O.J. *Effect of enalapril on haemoglobin and serum erythropoietin in patients with chronic nephropathy. Scand J Clin Lab Invest 1990 Oct;50(6):611-8.*
8. Wickramanayake, P.D., Scheild, C., Josting, A., et al: *Use of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) in the treatment of non-cytotoxic drug-induced agranulocytosis. Eur J Med Res 1995; 1:153-156.*
9. Winfred, R.I., Nanda, S., Horvath, G., Elnicki, M. *Captopril-induced toxic epidermal necrolysis and agranulocytosis successfully treated with granulocyte colony-stimulating factor. South Med J 1999 Sep;92(9):918-20.*