



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Hematoloji BD
Olgu Sunumu

12 Eylül 2017 Salı

Araş. Gör. Dr. Akbar Akbarov



KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM
DALI
OLGU SUNUMU

12.09.2017

AR. GÖR. DR. AKBAR AKBAROV



- 9 aylık erkek hasta
- **Şikayet: Halsizlik, solukluk**
- **Hikaye:**
 - ✓ Doğduğundan beri halsiz bir bebek
 - ✓ Burun akıntısı, öksürük nedeniyle başka bir sağlık merkezine götürülen hastanın hemogram incelemesinde kan değerlerinin düşük olduğu söylenerek hasta tarafımıza yönlendirilmiş.

İLK hemogram sonucu;



- Beyaz küre: 26900 /mm³
- Nötrofil: 6000/mm³
- Lenfosit: 16000/mm³
- Hb: 5,7 gr/dl
- MCV: 73 fL
- Trombosit: 407000/mm³
- KK: 2,2 milyon



Öz geçmiş:

- Doğum öncesi: Özellik yok.
- Doğum: Özellik yok.
- Doğum sonrası: Yenidoğan sarılığı geçirmemiş. Ek sorunu olmamış.



Soy geçmiş:

- Anne: 35 Y, sağ sağlıklı
- Baba: 36 Y, sağ sağlıklı
- Anne baba arasında akrabalık yok.
- Kardeřler
 1. 13yaş,kız,sağ sağlıklı
 2. 12 yaş,anemi?
 3. 6 yaş anemi?
 4. Hastamız

Fizik Muayene:



- **Ateş: 37 °C**
- **Nabız: 140/dk**
- **Solunum sayısı: 20/dk**
- **Tansiyon: 110/70mmHg**
- **Cilt Soluk, alnı çıkık ve belirgin, burun kökü basık.**
- **Hepatomegali(3 cm) ve splenomegali(3 cm) mevcut.Traube kapalı.**
- **Diğer sistemlerin muayenesi doğal**

Laboratuvar:



- WBC: 26900/mm³
- ANS: 6000/mm³
- **HB: 5,7 g/dl**
- PLT: 407000/mm³
- RBC:26900
- PY:eritrositlerde polikromazi,mikrositoz,hipokromi mevcut

- Glu: 87 mg/dl
- Üre: 7 mg/dl
- Kre: 0.3 mg/dl
- AST: 28 U/l
- ALT: 59 U/L
- T. Bil: 1,31 mg/dl
- İnd. Bil: 0,86 mg/dl
- Na:141 mEq/l
- K:4,55 mEq/l
- LDH:470 U/l
- Cl:99,5

Patolojik bulgular



- Halsizlik, solukluk yakınması
- Fizik bakıda, alın çıkıklığı, burun kökünde basıklık ve karaciğer ve dalak büyüklüğü
- Hb :5,7 g/dL

ÖN TANILAR?

İSTENEN TETKİKLER?

Laboratuvar Sonucu



Hb elektroforezi sonucu:

- HbF:%54
 - HbA:%41
 - HbA2:%4,2
-
- Anne, baba ve 3 kardeşi de talasemi taşıyıcısı olan hastaya Beta Talasemi Major tanısı kondu.

Talasemiler



- Talasemiler, otozomal resesif geçiş gösteren, hemoglobin (Hb) zincirlerinden birinin ya da birkaçının hasarlı sentezi sonucu gelişen hipokrom mikrositer anemi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır.
- Talasemi, α , β , γ , δ olarak tanımlanan hemoglobin zincirinin veya zincirlerinin az sayıda ya da hiç yapılamaması ile oluşur.



- Bu tanımlamaya göre, alfa zincir yapımı azlığı alfa talasemiye, beta zincir yapım azlığı beta talasemiye neden olmaktadır.
- Beta zincir yapımı hiç yoksa $\beta 0$, beta zincir yapımı az da olsa yapılıyorsa $\beta +$ talasemi adı verilmektedir.
- Dünya nüfusunun %3'ü beta talasemi taşıyıcısı, Güneybatı Asya'da nüfusun %5-10'u alfa talasemi taşıyıcısıdır.
- Türkiyede beta talasemi taşıyıcılığı %2, ilimizde evlilik öncesi tarama sonrası saptanan sıklık %1 civarındadır.

Beta Talasemi Klinik Sınıflaması



- 1.Sessiz taşıyıcı: Hematolojik olarak normal
- 2.Talasemi minör (taşıyıcı, heterozigot): Hafif hipokrom mikrositer anemi
- 3.Talasemi intermedia (hasta, homozigot): Transfüzyon ihtiyacı fazla olmayan
- 4.Talasemi major (hasta, homozigot): Transfüzyona bağımlı

Beta Talasemi Major



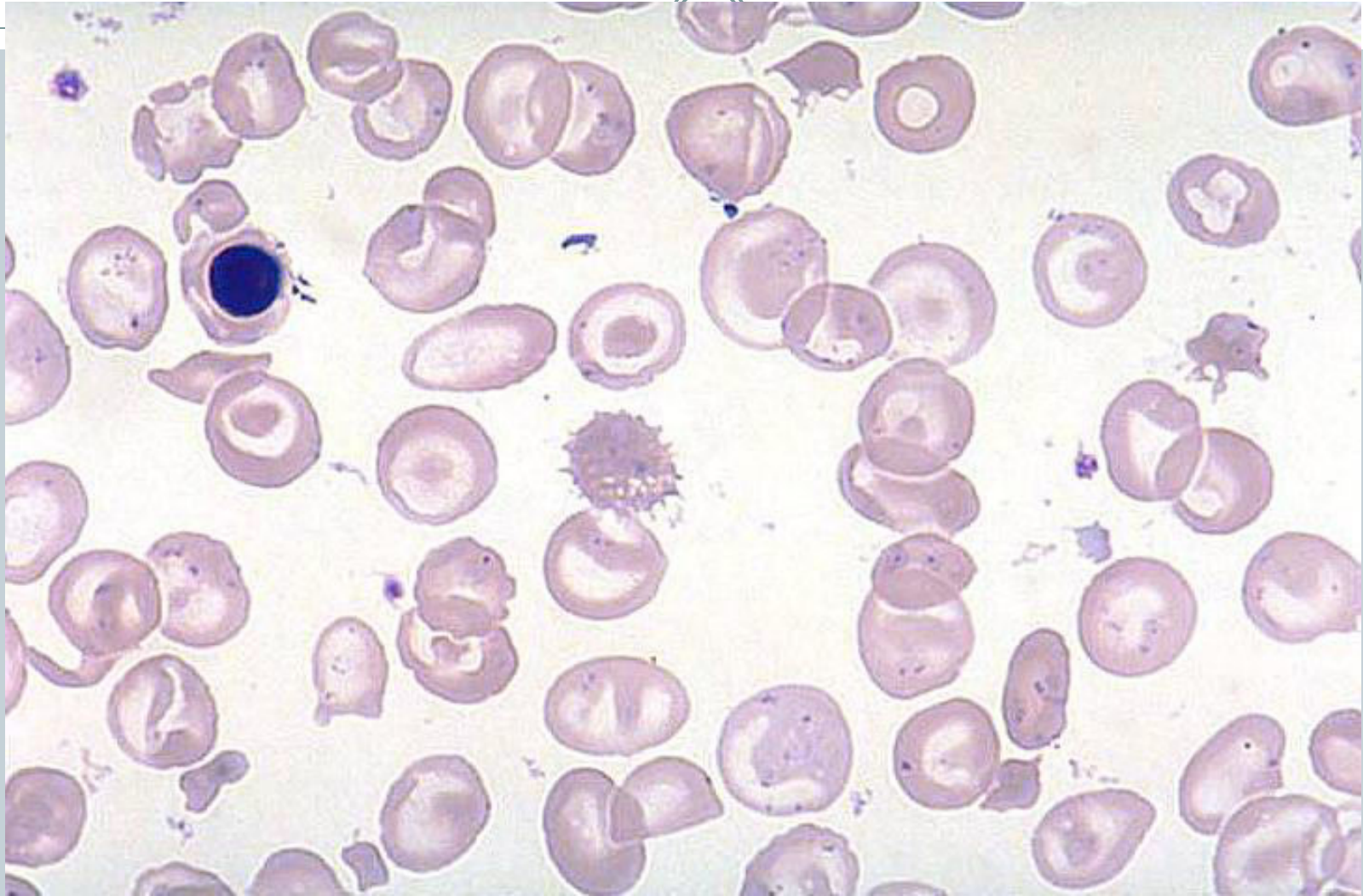
- Anne ve baba taşıyıcıdır, çocuğa geçen iki globin geni de defektlidir.
- Genellikle bebek 6 aylık olduğunda ağır bir kansızlık ortaya çıkar ve hayatın ilk 4-12 ayında tanı konur.
- Halsizlik, solukluk, iştahsızlık, huzursuzluk, karaciğer, dalak büyümesi sonucu karın şişliği, kemiklerde genişleme ve incelme, burun kökü basıklığı, alın ve diğer yüz kemiklerinde çıkıntı ile anormal yüz görünümü ortaya çıkar

Beta Talasemi Majorda Laboratuvar Bulguları



- Hematokrit (Hct), eritrosit sayısı ve eritrosit indekslerinde (MCV, MCH, MCHC) azalma, RDW'de artış
- Periferik yaymada; eritrositlerde ağır hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, target (hedef tahtası) hücreleri, polikromazi, basofilik noktalanma ve normoblastlar.
- Retikülosit düzeyinde hafif artış (% 2-4)

Beta Talasemi Major'da Periferik Yayma



Beta Talasemi Majorda Laboratuvar Bulguları



- Hemoglobin elektroforezi (HE); Hb A azalır (%10-20), Hb F artar (total hemogrlobininin %80'den daha fazladır), Hb A2 normal sınırlarda
- Moleküler (DNA-PCR) yöntemler,
- Anne ve babada BTT'nin gösterilmesiyle tanı konur.

Tablo 5. Beta talasemi majörlü hastaların komplikasyon izlem planı

Tanıda	Aylık	3 ayda bir	6 ayda bir	Yıllık	Gerektiğinde
Hepatit belirleyicileri HIV HBV aşısı Karaciğer testleri Kan grubu (alt gruplar) Mutasyon Analizi	Tam kan sayımı Sistemik muayene Karaciğer testleri (yüksekse)	Boy, Ağırlık Ferritin, Kan şekeri, Böbrek, Karaciğer ve Kemik Testleri	<u>Kardiak:</u> Tele, EKG EKO (gerekirse)	<u>Endokrin:</u> sT4, TSH (>8y) OGTT (>8y) Kemik yaşı ve kemik dansitesi (>8y) Puberte değerlendirmesi (>8y) FSH, LH, Östrodiol, Testesteron (gerekirse) <u>Kardiyak:</u> Tele , EKG, EKO Holter EKG (gerekirse) Kardiyak T2*MRI (>10y) <u>Hepatik:</u> PT, aPTT Hepatit virus taraması <u>Göz muayenesi</u> <u>Diş muayenesi</u> <u>İşitme testi</u>	<u>Kardiyak:</u> 24 sa. Holter, <u>Hepatik:</u> Karaciğer biyopsisi

BTM de Tedavi ve İzlem



- 1.Güncel tedaviler
 - a) Eritrosit transfüzyonu
 - b) Demir şelasyon tedavisi
 - c) Komplikasyonların izlem ve tedavisi
- 2.Küratif tedavi - Kök Hücre Transplantasyonu (KİT)

BTM'da Eritrosit Transfüzyon İlkeleri



Tablo 2: Beta Talasemi Majörlü Hastalarda Eritrosit Transfüzyon İlkeleri

Hemoglobin düzeyi	transfüzyon öncesi 9-10 g/dl olmalı, transfüzyon sonrası Hb 15 g/dl'i aşmamalıdır
Transfüzyon hızı	4-5 ml/kg/saati geçmemelidir. Özellikle kardiyak sorunu olan hastalarda volüm yükü dikkate alınmalıdır.
Transfüzyon miktarı	10-20 cc/kg
Transfüzyon sıklığı	3-4 hafta aralıklarla
Transfüzyon ürünü	Lökositi azaltılmış ($<1 \times 10^6$ / Unite) eritrosit süspansiyonu

BTM'lu Hastalarda Demir Şelasyon Tedavisi



- Bu tedavinin amacı; vücutta demir birikiminin önlenmesi, mevcut demir birikiminin azaltılması ve böylece artmış vücut demir birikimine bağlı komplikasyonların önlenmesidir.
- Serum ferritin düzeyine en az 3 ay aralıklarla bakılmalıdır.

BT'li hastalarda Demir Şelatör başlama kriterleri;

- Hasta düzenli transfüzyonun birinci yılını doldurduğunda ve/veya 12-15 transfüzyon sonrası, serum ferritini 1000 ng/mL düzeyine ulaştığında demir şelasyonuna başlanması önerilmektedir.
- Bu tedavideki amaç artmış vücut demir birikimine bağlı komplikasyonların önlenmesidir.

Beta Talasemi Major'lu hastalarda Demir Şelatör Seçenekleri



- Desferrioksamine (Desferal® , DFO) –
- Deferiprone (Ferriprox® , DFP) -
- Deferasiroks (Exjade® , DFX) -
- Kombinasyon tedavileri

Tablo 3: Beta Talasemi Tedavisinde Kullanılan Demir Şelatörlerinin Karşılaştırılması

	Desferoksamine(DFO)	Deferiprone (DFP)	Deferasiroks(DFX)
Doz	25–60 mg/kg/gün	75-100 mg/kg/gün	20–40 mg/kg/gün
Yaş	2yaş>	2 yaş> (6 yaş altında deneyim sınırlı)	2yaş>
Uygulama	PE (SK,İV) 8–12 saat , 5 -7g/hafta	Oral (tablet-süsp.) 3 dozda	Oral (suda çözünen tablet) Tek dozda
Yarılanma ömrü	20–30 dak	3–4 saat	8–16 saat
Atılım	İdrar-Dışkı	İdrar	Dışkı
Yan etki	Lokal reaksiyonlar, oftalmolojik, işitsel, büyümede gecikme, alerjik	Gastrointestinal bozukluklar, agranülositoz/ nötropeni, artralji	Gastrointestinal bozukluklar, döküntü, hafif ilerleyici olmayan kreatinin artışı, oftalmolojik, işitsel
Maliyet	Yüksek	Düşük	Düşük
İzlem	Yılda bir kez işitsel ve görsel ölçüm	Haftalık tam kan sayımı ve aylık ALT ölçümü	Ayda bir kez serum kreatinin, ALT, Total, direk bilirubin ve hemogram tayini

SK; subkutan, IV; intravenöz

Klinik İzlem



- Hasta 09.06.2016 tarihinde tarafımıza yönlendirildi.
- Laboratuvar incelemelerinde ; **Hb:6,6 g/dl MCV 73, RDW %31, beyaz küre:27800/mm³, ANC 6330, trombosit: 361000**
- Periferik yayma incelemesinde; %36 normoblast, %39 lenfosit, %16 PNL,%5 monosit,%1 bant ve %1 eozinofil görüldü.Eritrositlerde polikromazi,mikrositoz ve hipokromi ile anizositoz mevcuttu

Klinik İzlem



- Beta Talasemi Major tanısı alan hasta düzenli eritrosit transfüzyonu programına alındı. Aileden HLA doku grubu analizi istendi.
- Doku tiplendirmesinde tam uygun kardeşinin saptanması üzerine hematopoetik kök hücre transplantasyonu açısından değerlendirildi.

Kök Hücre Transplantasyonu



- Tek küratif tedavi yaklaşımdır.
- Bütün TM'li hastalara tanı sonrası sağlıklı kardeşi varsa doku grupları (HLA) araştırılmalı, donörü olma olasılığı değerlendirilmelidir.
- HLA uygun kardeş donör bulma şansı % 25 gibidir.
- Kök hücre (kemik iliği, periferik kan, umbilikal kord kanı) transplantasyonu yapılır.

Kök Hücre Transplantasyonu



- Halen en sık uygulanan, HLA-uygun kardeşten alınan kök hücre transplantasyonudur.
- Hepatomegali, karaciğer biyopsisinde fibrozis varlığı, şelasyon tedavisine uyuma göre hastalar Sınıf I, II ve III olarak sınıflandırılmıştır.



- Kök hücre kaynağı olarak da kemik iliği (KİT) yanında periferik kök hücre, kordon kanı hücrelerinden yararlanılmaktadır.
- Pesaro'da 1000 den fazla beta talasemi hastasına kök hücre transplantasyonu yapılmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Lucarelli ve arkadaşları geniş serilerinin 1989 yılında yapılan retrospektif değerlendirilmesinde HLA tam uygun donörlerden yapılan transplantlarda talasemik hastalarda üç risk faktörünün göz önünde tutulması gerektiği sonucuna varmışlardır



- 1. Hepatomegali (Kosta kenarında 2 cm den daha fazla),
- 2. Hepatik fibrozis (Pre-transplant yapılan biyopsilerde),
- 3. Demir şelasyonu (İlk transfüzyondan sonraki 18 ay içinde başlanan ve haftada en az 5 gün 8-12 saatlik s.c. infüzyon uygulayan hastalar düzenli demir şelasyonu almış kabul edilir).



Risk Sınıflaması KİT-Beta talasemi

	Şelasyon	Hepatomegali	Fibrozis
Sınıf I	Düzenli	Yok	Yok
Sınıf II	Düzenli/düzensiz	+/-	+/-
Sınıf III	Düzensiz	Var	Var



HKHT hazırlığı aşamasında kullanılan protokollerin 3 amacı vardır:

- 1. Graft için boşluk yaratma; verilecek kök hücrelerin kemik iliği stromasında nişlere yerleşmesi ve engraftman oluşması,
- 2. Alıcı immün sisteminin baskılanması; greft rejeksiyonunun önlenmesi için alıcı immün sisteminin baskılanması gereklidir. Ancak T hücrelerin çok düşük olduğu HKHT’da da greft yetmezliğinin arttığı unutulmamalıdır. Yani engraftment için yeterli sayıda T hücreye gereksinim vardır.
- 3. Hastalığın eradikasyonu; malign hastalıkların uzun süreli kontrolünde rol oynar.

Kök Hücre Nakli Komplikasyonları



Engraftman Sendromu

- Engraftman sendromu (ES), nötrofil engraftmanı sürecinde ortaya çıkan hematopoetik kök hücre transplantasyonunun (HKHT) erken evre komplikasyonudur.
- ES, transplante edilen hücrelerin hızlı engraftmanı ile ilişkili olarak ani sitokin salgılanmasına neden olmaktadır. Salgılanan sitokinler, klinik tabloda artmış inflamatuvar cevap ile kendini göstermektedir.
- Bu komplikasyon, hem otolog hem de allojenik transplantasyonda görülmektedir

Kök Hücre Nakli Komplikasyonları



- Bulantı,kusma
- İshal
- Enfeksiyonlar
- AGVHD
- Alopesi
- Kardiyak Fonksiyon Bozukluğu
- Akut Renal Toksisite
- Pulmoner Fonksiyon Bozukluğu
- Nörolojik değerlendirme



- Günümüzde BTM'nin kesin tedavisi kök hücre nakli ile mümkündür. En iyi sonuçlar hastalığın erken döneminde yani henüz talaseminin ve onun konvansiyonel tedavisinin organ hasarı yapmadığı hastalarda alınmaktadır.
- Bu nedenle HLA uyumlu kardeşi olan BTM'li hastalara kök hücre nakli mümkün olduğu kadar erken dönemde uygulanmalıdır.

Klinik İzlem



- Hastanın kardeşi ile HLA-doku grupları 6/6 (A,B, DR) uyumlu bulundu.
- İki yaşını doldurunca transplantasyon planlanan hastaya pretransfüzyon hemoglobin değeri en az 9,5 gr/dl olacak şekilde 3 hafta arayla filtreli ve ışıklı ürünlerle transfüzyon alması, şelasyonunu düzenli alması ve 3-4 hafta aralarla kontrole gelmesi önerildi.
- İzleminde transfüzyon öncesi Hb 6,9-10,3 gr/dl arasında olan hastanın, ferritin düzeyi sırasıyla 607, 762, 819, 1162 ng/ml olarak tespit edildi.

Klinik İzlem



- 19.06.2017 de hasta 13,5 kg, Karaciğer 4 cm olan hastaya deferasirox 27 mg/kg/gün başlandı.
- Konsey Kararı 20.06.2017: Talasemi major tanılı hasta tam uyumlu kardeş donörü bulunması nedeniyle küratif tedavisi için allojenik kemik iliği nakli için uygun bulundu.
- Hasta Pessaro risk evrelemesine göre 1-2 puan alarak sınıf 2 olarak değerlendirildi. Bu amaçla busulfan-siklofosfamid içeren hazırlık rejimi planlandı.

Klinik Seyir-HKHT süreci

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PEDIATRİK KİT ÜNİTESİ

THALASEMİ MAJOR CLASS 1 ve 2 HAZIRLAMA REJİMİ*

Ad, Soyad: SELMAN KORKMAZ
Başlangıç Tarihi (-9. gün): 10.07.2017

Ağırlık: 13,5 kg
KİT tarihi (0. gün): 19.07.2017

Boy:88 cm

VYA: 0,56 m²

[illegible]

1: Busilvex flakon (60 mg=10 cc)

$$: <4 \text{ yaş} \Rightarrow 1 \text{ mg/kg/doz} = 16 \text{ mg/kg/total} = 216 \text{ mg} \Rightarrow 385 \text{ mg/m}^2$$

2: Siklofosfamid = Endoxan flakon (500 mg/25 ml)

: 200 mg/kg/total => 675 mg/gün

3: Metotrexate = Emtexate flakon (50 mg/5 ml)

:1. gün 15 mg/m², 3 ve 6. gün 10 mg/m²

*: *Am J Pediatr Hematol Oncol* 16(1):6-10, 1994

Klinik İzlem



- Kök Hücre kaynağı ve toplanması:Kemik iliğı kan grubu uyumlu abladan (6,5 yaşında ,20 kg) 333 ml kemik iliğı ameliyathanede genel anestezi altında toplanarak 19.07.2017 de hastaya kateterinden infüzyonla verildi.

Klinik İzlem



Engraftman

- Myeloid Engraftman: +14.gün
- Trombosit Engraftmanı: +34. gün ($>50000/\text{mm}^3$)
- Trombosit refrakterliği: Gelişmedi
- Eritrosit refrakterliği: Gelişmedi

Engraftman sendromu: Hastanın transplantasyon sonrası +16.gün ateşi oldu ve aldığı çıkardığı sıvı farkı 1000 ml oldu.

Klinik İzlem



- 16.günde kateter kültüründe *Citrobacter freundii* de ürediğinden hastaya Sefepim başlandı.
- 19.günde 500 gram tartı artışı, 3 cm karın çevresi artışı, taşikardi(150/dk), taşipne gözlemlendi. Diüretik yapıldı, steroid başlandı.
- Engraftman sendromu düşünülmesine karşın solunum sıkıntısı nedeniyle yüksek doz ko-trimaksazol da başlandı. Sıvı retansiyonu ,ateş ve solunum sıkıntısı bir günde düzeldi.

Klinik İzlem



- Üreyen bakterinin antibiyogram sonucunda sefepime dirençli olduğu görülmesi üzerine +19.günde antibiyotik tedavisi meropenem olarak değiştirildi.
- Meropenem tedavisi +29.günde ateşin tekrarlamaması ve kateter kültürlerinin negatifleşmesi nedeniyle sonlandırıldı.
- +32. günde 14 gün kullanılan Bactrim tedavisi de sonlandırıldı.

Klinik İzlem



- Akut GVHD: Gelişmedi
- Hemorajik Sistit: +27.günde hematüri ve idrar yaparken yanması oldu. İdrarda BKV: 753×10^5 kopya/ml saptandı. Kanda negatif saptandı.
- JCV PCR kanda ve idrarda negatif saptandı.
- USG de mesane boşaldığı için mesane kalınlığı ve mesane içi pıhtı değerlendirilemedi.
- +34. günde idrar yaparken ağrı ve mikroskopik-makroskopik hematüri yakınması kayboldu.

Son Laboratuvar Sonuçları

Tam kan

(08.09.2017) BK:9084 /
mm³ Hb :8.7
gr/dl Trombosit
:115000/mm³ TNS:
2352/mm³ Htc:25.4

- Retikülosit:
66000/mm³ %2,15.

Biyokimya

- Ürik asit:4,9
- Ca:9,6 mg/dl

- Üre: 14.98 mg/dl
- Glu :94
- Na : 140.7mmol/L
- Kre:0,19mg/dl
- ALT : 24 U/L
- K :4.14mmol/L
- AST : 41 U/Lm
- P:5,6 mmol/L
- Cl:104.4
- LDH:247U/L

Plan



- Hasta 08/09/2017 tarihinde +50.günde genel durumunun iyi, vital bulgularının stabil olması üzerine kimerizm tetkiki gönderilip önerilerle taburcu edildi.
- Proflaktik Bactrim, Flukonazole, Siklosporin, Asiklovir kullanılması ve 4 haftada bir IVIG uygulanması planlandı.
- İlki bir ay sonra olmak üzere 22 ay süresince belli aralıklarla kontrole çağrılarak taburcu edildi.



TEŞEKKÜRLER...