



Kocaeli Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

9 Ekim 2018
İnt. Dr. Yağmur ÇAKIR



Olgu Sunumu

6 aylık erkek hasta

Yakınması: Solukluk, hareketlerde azalma ve iştahsızlık.

Hikaye

- Solukluk, hareketlerde azalma, iştahsızlık nedeniyle Ağustos 2014'te Derince EAH'ye götürülen hastanın yapılan tetkiklerinde Hb: 6,6 g/dL saptanmış.
- Gaytada kan görülmemiş, ishali yokmuş.
- Başvurudan 10 gün önce Artvin'e köye gitmişler.
- Ateş veya vücutta döküntü tariflenmemiş.

Özgeçmiş

- ✓ Miadında C/S ile doğmuş. Doğduktan sonra sorun yaşanmamış. Yenidoğan döneminde sarılık geçirmemiş.
- ✓ Nöromotor gelişimi ve kilo alımı o zamana kadar normalmiş.
- ✓ Bilinen ek hastalığı yok.
- ✓ Altı aya kadar aşıları yapılmış.
- ✓ Sadece anne sütü ile besleniyor.

Soy geçmiři

- ✓ Akrabalık yok. Anne ve baba sağlıklı. Anne-Baba Artvin'li, göçmenlik yok.
- ✓ Kız kardeş (10 yaş) sağlıklı.
- ✓ Ailenin ikinci çocuėu.
- ✓ Ailede bilinen kan hastalığı olan yok.

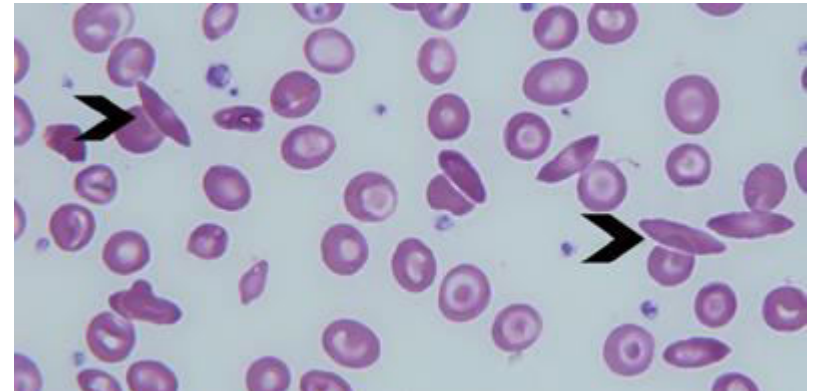
Fizik Muayene

- Solukluk mevcut.
- Karaciğer ve dalak kot altı ele geliyor.
- Diğer sistem muayene bulguları normal.

Laboratuvar

- WBC:7500/mm³
- NEU:1100/mm³
- EOS:1600/mm³
- Hb: 6,6 gr/dL
- MCV: 97,2 fL
- RBC:1.800.000/mm³
- HTC:%18
- PLT:851.000/mm³
- B12: 321 pg/ml
- Folat:24 ng/ml
- Retikülosit:18000/mm³
- D. Coombs: (-)

Periferik Yayma:
Makrositoz,
anisositoz,
eosinofili(%20), yer
yer sferosit ve kalem
hücreleri gözlendi.



Laboratuvar

- Karaciğer Fonksiyon Testleri: N
- Böbrek Fonksiyon Testleri: N
- Parvovirus ve diğer viral belirteçler : (-)
- Hb elektroforezi: HbF %14,5 (6 ay için üst sınır %13, hafif yüksek)
- HIV, hepatit, TORCH serolojisi: (-)
- Gaytada parazit ve gizli kan: (-)
- Homosistein: 14,7 (N)
- Batın USG: normal
- EKO:PFO (?)

- Hastanın taşikardisi olduğundan 10 cc/kg ısıtılmış ES ile tranfüze edilmiş.
- Hastaya kemik iliği aspirasyonu yapılmış.
- Kemik iliği selüler, megakaryositler görüldü, erken ve geç eritroid seri elemanları görüldü, myeloid seri hakimiyeti ve belirgin eosinofili(%25) mevcut. Atipik hücre veya depo hücresi görülmedi. Eritrodisplazi ya da myelodisplazi ya da vakualizasyon izlenmedi.

Laboratuvar

- Kemik iliği sitogenetik: 4 metafaz çalışılmış, 46XY
- Kemik iliği t(9,22): (-)
- Kemik iliği parvovirus PCR: (-)

- Eosinofilisi olan hastaya ampirik antiparaziter tedavi olarak metranidazol başlanmış.
- Transfüze edildikten sonra kontrol Hb:8,5 gr/dL olan hasta 10 cc/kg'dan tekrar transfüze edilmiş. Kontrol Hb: 11 gr/dL olan hasta tetkikleri ayaktan takip edilmek üzere taburcu edilmiş.
- Anne ve kardeşin hemogramı normal saptanmış, babanın hemogramı bakılamamış ancak sözel olarak normal olduğu öğrenilmiş.

- Taburcu olduktan 10 gün sonra yapılan kontrolde Hb:11,6 gr/dL ve eosinofillerin %8'e gerilediği saptanmış.
- Poliklinik takiplerinde (1 ay sonra)
- Hb: 6,3 g/dL
- MCV: 92 fL
- Retikülositopeni (%0,8:21000/mm³)
- Mutlak nötrofil sayısı: 800
- Trombosit: 796.000/mm³

saptanan hasta taşikardisi olduğu için yatırılarak 10 cc/kg ışınlanmış ES ile transfüze edilmiş.

- Makrositer anemisi olan ve řu ana kadar yapılan tetkiklerinde etiyoloji saptanamayan hasta hastanemiz Çocuk Hematoloji Polikliniđine yönlendirilmiş. (15 Ekim 2014)

- 8 aylık erkek hasta, anemisi mevcut. Öncesinde hemoliz yok.
- Hb<7 g/dL, MCV yüksek, diğer veriler normal.
- Retikülosit düşük, D.Coombs (-), HbF hafif yüksek, FM'de solukluk dışında bulgu yok.
- **Periferik yayma:** Hemoliz bulgusu yok. Eritrosit morfolojisi normal.
- **Kİ aspirasyonu:** Eritroid/Myeloid=<1/5. Eritroid displazi veya myelodisplazi yok, eosinofiller artmış. Eritroid seri eritroblastlardan normoblastlara kadar görülüyor.

Patolojik Bulgular

- Solukluk mevcut.
- Karaciğer ve dalak kot altı ele geliyor.
- **EOS:1600**
- **Hb: 6,6 gr/dL**
- **MCV: 97,2 fL**
- **RBC:1.800.000**
- **HTC:%18**
- **PLT:851.000**
- **Retikülosit:18000/mm³**
- **Periferik Yayma:** Makrositoz, anisositoz, eosinofili(%20), yer yer sferosit ve kalem hücreleri gözlemlendi.
- **Kİ aspirasyonu:** Erken ve geç eritroid seri elemanları görüldü, myeloid seri hakimiyeti ve belirgin eosinofili(%25) mevcut; Eritroid/Myeloid=<1/5, Eritroid seri eritroblastlardan normoblastlara kadar görülüyor.
- **EKO:PFO(?)**

Ön Tanılar?

- Bu bulgularla hasta, süt çocuğunun geçici eritroblastopenisi ya da Diamond-Blacfan Anemisi olarak değerlendirildi. Aylık takiplerle gerekirse transfüzyon yapılması düzelme olmazsa 1 yaşından sonra steroid başlanması planlandı.
- Hasta 2017 Eylül'den itibaren hastanemize baęlandı.

Saf Eritroid Aplazi

- İzole anemi ile sonuçlanan bozukluklardır.
- Makrositik, normokromik anemi vardır.
- Diğer hücreler genellikle etkilenmez.
- Kemik iliği hücresellliği normaldir ancak eritroid öncülleri azalmış veya yoktur.
- Konjenital (ör; Diamond-Blackfan anemisi) veya edinilmiş (ör; süt çocuğunun geçici eritroblastopenisi) olabilir.

Diamond-Blackfan Anemisi

Genellikle bebeklik döneminde ortaya çıkan bir konjenital eritroid aplazidir. %90 ilk yıl tanı alır.

- İlerleyici normokromik, genellikle makrositik anemi
- Retikülositopeni
- Belirgin olarak azalmış eritroid seri ile normal selülariteye sahip kemik iliği
- Lökosit normal veya azalmış, trombosit normal veya artmış
- Konjenital malformasyonlar (hastaların % 50'si)
- Artmış malignite riski
- Artmış endokrin disfonksiyon riski

Genetik ve Patogenez

- Ribozom sentezini etkileyen mutasyonlardan kaynaklanan bir ribozomopatidir.
- Bu, p53 geninin stabilizasyon ve aktivasyonu ile sonuçlanır.
- Vakaların yaklaşık % 45'i ailevidir ve genellikle otozomal dominanttır.
- **Ribozomal protein 19'u (RPS19) kodlayan gen,** hastaların % 25'inde mutasyona uğramıştır.

Fiziksel Özellikler

DBA'lı hastaların % 30-50'sinde konjenital anormallikler (çoğunlukla baş ve üst ekstremitelerde) görülür.

- **Kraniyofasiyal anormallikler** (hipertelorizm, mikrosefali, kulak malfor. vb.)
- **Oftalmolojik anomaliler** (konjenital katarakt/glokom vb.)
- **Boyun anomalileri** (kısa boyun, yele boyun vb.)
- **Kardiyak anomaliler** (Ventriküler veya atriyal septal defekt vb.)
- **Başparmak anormallikleri** (trifalangeal, dupleks veya bifid, hipoplastik başparmak vb.)
- **Genitoüriner malformasyonlar** (renal agenezi, atnalı böbrek, duplike üriner sistem, hipogonadizm vb.)
- **Doğum öncesi ve sonrası büyüme yetmezliği**



İlişkili Maligniteler

DBA, kansere yatkınlıkla ilişkilidir.

- Akut miyeloid lösemi
- Miyelodisplastik sendrom
- Kolon kanseri
- Kadın genital kanserleri
- Osteojenik sarkom

Teşhis

- Özellikle konjenital malformasyonlar varsa, yaşamın ilk yılında şiddetli anemi ve retikülositopeni ile başvuran bebeklerde DBA'dan şüphelenilmelidir.
- DBA için tanı kriterleri uluslararası bir klinik konsensus grubu tarafından oluşturulmuştur.

Tanı kriterleri	Destekleyici kriterler	
	Major kriterler	Minör kriterler
< 1 yaş	Patojenik mutasyon	Eritrositlerde ADA yüksekliği
Makrositer anemi	Pozitif aile öyküsü	Konjenital anomali varlığı
Retikülositopeni		Fetal hemoglobin düzeyinde artış
Kemik iliği eritroid öncüllerinin azlığı/yokluğu		Diğer kemik iliği yetmezlik sendrom bulgusunun olmaması

- Klasik DBA hastalarında tüm majör kriterler vardır.
- Olası DBA tanısı ise şu durumda konulur:
 - ❖ En az 3 tanısal kriter ve 1 majör veya 2 minör destekleyici;
 - ❖ 2 tanısal kriter ve 2 majör veya 3 minör destekleyici kriter ;
 - ❖ 2 majör destekleyici kriter

Ayırıcı Tanı

- ❑ Süt çocuğunun geçici eritroblastopenisi
- ❑ Fanconi anemisi
- ❑ Shwachman-Diamond Sendromu
- ❑ Diskeratozis kongenita
- ❑ Pearson Sendromu



Tedavi

- ✓ Kan transfüzyonu
- ✓ Kortikosteroidler
- ✓ Hematopoietik kök hücre transplantasyonu (steroid refrakter hastalarda)



Steroid Tedavisi

- Küçük bebeklerde steroidlerin yüksek yan etki riski nedeniyle steroid tedavisi 12 aylıktan sonrasına ertelenir.
- 12 aylıktan küçük bebekler, transfüzyonlar ile takip edilir.

- Prednizon tedavisi, günde 2 mg/kg'lık bir oral dozla başlanır. Retikülosit yanıtı genellikle 1-2 hafta içinde ortaya çıkar.
- Hgb'nin ≥ 10 g/dL'ye çıktıktan sonra steroid yavaş yavaş azaltılır.
- Steroidlere cevap veren bir çocukta steroid tamamen kesilemez.
- Steroidlere yanıt oranı %50-75 arasında değişmektedir. Steroide cevap vermeme ile ilişkili faktörler şunlardır:
 - Başvuru yaşının büyük olması
 - Pozitif aile öyküsü
 - Tanı anında normal trombosit sayısı

- Dört haftalık bir steroid tedavisine bir yanıt yoksa tedaviye devam edilmemelidir.
- Uzamış prednizon tedavisi alan hastalar için, sülfametoksazol-trimetoprim ile profilaksinin başlatılmasına dikkat edilmelidir.
- Hasta yüksek veya orta dozda steroid tedavisine devam ederken canlı virüs aşılardan kaçınılmalıdır.

Transfüzyon tedavisi

- Transfüzyon tedavisi, steroid tedavisinin etkisiz olduğu veya steroid verilemeyen hastalar için temel tedavi yöntemidir.
- Eritrosit duyarlılığı ve transfüzyon reaksiyonlarından kaçınmak için, eritrosit tiplemesi yapılmalı ve kan ışınlanmalıdır.
- Aile üyeleri gelecekteki hematopoetik kök hücre transplantasyonunu tehlikeye atabilecek allosensitizasyonu önlemek için kan donörü olarak kullanılmamalıdır.

Transfüzyon tedavisi

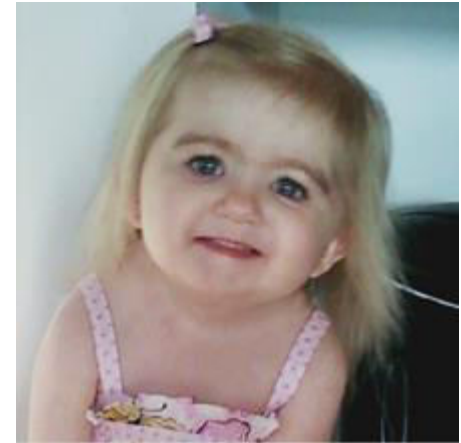
- Hedef Hgb düzeyi >8 g/dL, bu da tipik olarak her 4-6 haftada bir transfüzyon gerektirir.
- Komplikasyon: Hemosideroz! (ciddi morbidite ve mortalite sebebi).
- Ferritini artan hastalarda demir şelasyon tedavisi uygulanmalıdır.

Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

- HKHT, steroid dirençli hastalarda başarı ile kullanılmaktadır.
- ✓ **Diğer tedaviler:** Sınırlı yanıtlarla sonuçlanan diğer tedaviler arasında androjenler, IL-3, metoklopramid ve immunsupresif ajanlar bulunur. Büyüme hormonu, DBA'lı çocuklarda büyüme hızını ve yaşa göre boyu geliştirebilir.

Prognoz

- **Spontan remisyonlar**, DBA olan hastaların %25'inde rapor edilmiş.
- Hastaların yaklaşık %40'ı steroid bağımlı, %40'ı nakil bağımlıdır. %20'si ise 25 yaşına kadar remisyona girmektedir.



Süt çocuğunun geçici eritroblastopenisi (TEC)

- Eritrosit üretiminin geçici olarak durması nedeniyle, önceden sağlıklı olan çocuklarda ortaya çıkan kendi kendini sınırlayan bir anemidir.
- TEC'i DBA'nden ayırt eden , geçici bir eritrosit aplazisi olmasıdır. DBA ise kroniktir.

Tablo 1. *Geçici eritoblastopeni (TEC) ile DBA arasındaki farklılıklar*

Özellik	TEC	DBA
Sıklık	Sık	Nadir
Yaş	6 ay - 4 yıl	<6 ay (%90)
Etyoloji	Kazanılmış	Genetik
Ailevi özellik	Yok	Var (%10-20)
Öncesinde enfeksiyon	Var	Yok
Anomali	Yok	Var
Gidiş	Spontan iyileşme	Uzun üreli
Transfüzyon ihtiyacı	Bağımlı değil	Bağımlı
MCV	<85 μm^3	<90 μm^3
Hb F	Normal	Artmış
İ antijen	Normal	Artmış
Eritrosit enzimleri	Düşük	Normal veya yüksek
ADA	Normal	Yüksek

- **Hastamız şu anda;** 4 yaş 8 aylık, polikliniğimizden takipli ve en son kontrolüne 21 Eylül 2018'de geldi.
- Çocuk psikiyatrisinden de konuşma geriliği nedeniyle takipli (Artık konuşması düzelmiş).
- 14,5 kg (5 P), 104 cm (25-50 P)
- Boynunda sağda tortokollisi mevcut (opere olmuş).
- Deltakortil 5 mg/gün alıyor (0,3 mg/kg/gün).
- Son bakılan hemogramında:
 - ❖ WBC:5190/mm³
 - ❖ NEU:2366/mm³
 - ❖ Hb:12.85 g/dl
 - ❖ MCV:87 fL
 - ❖ PLT:498000/mm³
 - ❖ Retikülosit: %1,3
- Tedavisi devam ediyor, 3 ay sonra kontrole gelecek.

Teşekkürler...