



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Hematoloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

31 Mayıs 2016 Salı

Ar. Gör. Dr. Duygu Köse

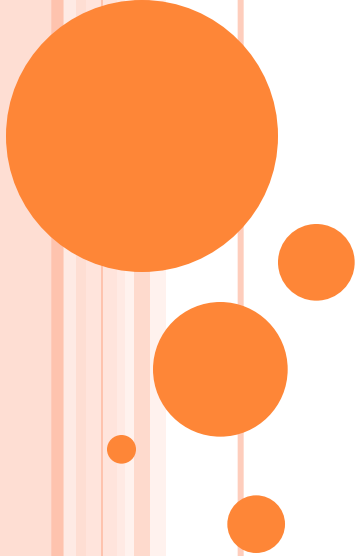
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK HEMATOLOJİSİ BİLİM DALI

OLGU SUNUMU

AR. GÖR. DR. DUYGU KÖSE

31.05.2016



OLGU

- 17 yaş erkek hasta



ŞİKAYET

- Burun kanaması, ağız yarası, ateş, halsizlikten yürüyememe
- Siyah renkli dışkı yapma
- Kilo kaybı



ÖYKÜ

- Bir ay önce İtalya seyahatine gitmeden ağız yarası başlamış.
- Üç hafta süreyle kardeş okul kapsamında İtalya'ya götürülmüş. Uçak İtalya'ya inişe geçerken burun kanaması olmuş. Orada 3 haftadır sızıntı şeklinde burun kanaması, halsizlik, ara ara ateş yüksekliği, ağız yaralarında artış, iştahsızlık olmuş. İtalya'da boğaz enfeksiyonu olduğu söylenmiş, antibiyotik verilmiş, fayda görmemiş.
- Dışkısı yumuşak, siyah renkteymiş.
- 3 haftada 7 kg kaybetmiş.
- Bu yakınmalarla aile hastayı havaalanından alıp Sinop Devlet Hastanesi'ne götürmüş.



DIŞ MERKEZDEKİ:

- WBC: 130 /mm³
- NEU: 9/mm³
- HGB: 5,7 g/dL
- HCT: %15
- MCV:86 fL
- PLT: 3.000 /mm³

olması üzerine hasta eritrosit süspansiyonu tranfüze edilerek ileri tetkik ve tedavi amacıyla -Sinop'a yakın hematoloji merkezlerinde yer veya hematolog olmaması nedeniyle- 112 ile tarafımıza yönlendirilmiş.



FİZİK MUAYENE

- **Ateş:** 36,1 °C
 - **Nabız:** 105/dk
 - **Solunum sayısı:** 20/dk
 - **Tansiyon:**105/70 mmHg
-
- **Boy:**180 cm (75. p)
 - **Kilo:**58 kg (10. p)



FİZİK MUAYENE 2

- Genel durum: orta. Bilinç açık, *halsiz, ayağa kalkamıyor, yürüyemiyor, çok zayıf.*
- Cilt: Bacak ekstansör yüzlerde *peteşiler* mevcut.
- Baş boyun: Saçlı deri doğal. Boyunda kitle yok. Lap yok.
- Gözler: Işık refleksi +/- Pupiller izokorik. *Konjunktivalar soluk.*
- KBB: Burun tıkanıklığı, akıntısı yok. *Mukozit Tonsiller hipertrofik, tonsiller üzerinde peteşi ve beyaz plaklar mevcut.*
- KVC: Doğal
- SS: Doğal
- GİS: Batın normal bombelikte. Barsak sesleri doğal. Defans rebound yok. Hepatomegali, splenomegali yok. Traube açık.
- GÜS: Haricen erkek. Anomali yok.



ÖZGEÇMİŞ - SOYGEÇMİŞ

- Bilinen hastalık öyküsü yok.
- İlaç kullanımı, toksik madde, tarım ilacı ile temas, daha önce hastanede yatış, operasyon öyküsü yok.
- Anne: Sağ sağlıklı
- Baba: Kalp hastalığından kaybedilmiş.
- Akrabalık:Yok
- 1. çocuk: hastamız, lise öğrencisi
- 2. çocuk: 14 yaş, erkek, sağ sağlıklı
- Ailede malignite öyküsü yok.



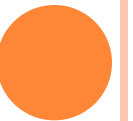
PATOLOJİK BULGULAR

- Dil, dişeti, tonsiller kanamalı
- peteşi
- Dışkı siyah renkte
- mukozit
- halsiz, soluk
- organomegali yok
- pansitopeni



ÖNTANINIZ NEDİR?

HANGİ TETKİKLERİ İSTERSİNİZ?



LABORATUAR

- WBC: **984** /mm³
- NEU: **42** /mm³
- HB: **6,6** g/dL
- HCT: % **19,2**
- MCV: 86 fL
- PLT: **18.100** /mm³
- PT: 18,8 sn
- APTT: 24.0 sn
- INR: **1.56**
- Retikülosit: **4190**/mm³
(%0,08)
- CRP:**20** mg/dL
- Sedimentasyon: **14** mm/h
- BUN:30 mg/dl
- Cre:0.55 mg/dl
- Ürik Asit:2.1 mg/dl
- Glukoz:119 mg/dl
- Ca:8.3 mg/dl
- Na:137 mmol/dl
- K:4.42mmol/dl
- Cl:110 mg/dl
- T.prot:5.5 g/dl
- Albumin:2.7 g/dl
- ALT:16 U/L
- AST:15 U/L
- T.Bil:2.06 mg/dl
- D.Bil:0.3 mg/dl



- Periferik yayma
 - %88 lenfosit, %8 monosit, %2 band, %2 PNL, eritrositler hipokromik.
- Hasta pazartesi sabahı hematoloji servisine yatırılarak lösemi ön tanısına yönelik 1.500 ml/m² tümör lizis tedavisi başlandı.
- ES, TS, TDP desteği verildi.
- Takibinde ateş yükselmesi üzerine -febril nötropenik- hastaya sefepim, klindamisin başlandı.
- Aynı gün kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı.



- Kemik iliği aspirasyonu
 - Hiposelüler kemik iliği
 - Nadir lenfosit, çok nadir PNL, eozinofil görüldü.
- Sitogenetik (MDS) paneli gönderildi.
- Kemik iliği biyopsisi yapıldı.
 - Selülarite < %10 aplastik anemi ile uyumlu



KEMİK İLİĞİ YETERSİZLİĞİ

- Kemik iliği yetersizliği tek bir hücre serisinde sayısal azlık (eritroid, miyeloid veya megakaryositik seride) veya her üç seride yetmezlik ile pansitopeni şeklinde ortaya çıkmaktadır.
- Bu hastalıklar doğumsal veya edinsel olabilir.
- Kalıtsal kemik iliği yetersizliği sendromları
 - pansitopeni ile sonuçlananlar
 - (Fanconi anemisi ve diskeratozis konjenita)
 - tek bir hematopoetik seriye ait yetersizlikler
 - Diamond Blackfan anemisi, sütçocuğunun geçici eritroblastopenisi
 - konjenital nötropeniler [Shwachman Diamond sendromu, ağır konjenital nötropeni, Kostmann sendromu, siklik nötropeni]
 - konjenital amegakaryositik trombositopeni , TAR sendromu



KLİNİK İZLEM

- Hastanın fizik muayene bulguları ve yaşı edinsel aplastik anemiyi düşündürdü.
- Özgeçmişinde ilaç kullanımı, radyasyon, toksik madde maruziyeti yok. Enfeksiyon öyküsüne yönelik gönderilen antiHCV, antiHIV, HBsAg negatif geldi.
- Fanconi aplastik anemisini dışlamak amacıyla periferik kan örneği indüklenmiş kromozom kırığı değerlendirmesi için genetiğe gönderildi (DEB testi).
- Aile içi HLA uygun verici taraması
 - Kardeşi ile 6/6 uyumlu
- KİT planlandı.



FANKONİ ANEMİSİ

- Fiziksel anomaliler, kemik iliği yetmezliği ve artmış *AML, MDS ve solid* tümör geliştirme riski ile karakterize, konjenital kemik iliği yetmezliklerinin en sık görülenidir.
- *Otozomal resesif* geçiş gösterir.
- Hastaların büyük çoğunluğu major klinik karakteristik bulguların olması nedeniyle erken dönemde tanı almaktadır
 - *boy kısalığı (%51), cilt anomalileri (%55) başparmak, radius anomalisi, mikrosefali, karakteristik yüz görünümü*
- Tanı yaşı ortalama 6 yaştır.



- Hastaların %25'inde karakteristik fiziksel bulgu yoktur, aplastik anemi ya da malignite geliştiğinde, geç yaşta tanı almaktadırlar.
- Aplastik anemili veya açıklanamayan sitopenisi olan tüm çocuklar FA açısından taranmalıdır.
- Tarama testi: DEB , mitomisin-c
 - Diepoksibutan, mitomisin-c varlığında kültüre ekilmiş T-lenfositlerde normalden 10-100 kat fazla kromozom kırığı ve radial form oluşur.



Fankoni aplastik anemisi başparmak anomalisi





Fankoni aplastik anemisi (esmer, mikroftalmi, mikrosefali)

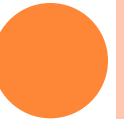
DİSKERATOZİS KONJENİTA

- Tanı ort 15 yaş, mukokutanöz bulguların gelişim yaşı ort 6-8 yaş
 - anormal deri pigmentasyonu
 - tırnaklarda displazi
 - oral müköz membranda lökoplaki
- Hematolojik-epitelyal kanser yatkınlığı %9
- Kİ yetmezlik yatkınlığı % 86
- KC fibrozi gelişim riski KCFT kontrolü
- Tanı: Mutasyon analizi
 - Telomeraz idamesi yolağındaki altı genin mutasyonu





Diskaratozis konjenita tırnak bulguları





Diskaratozis congenita atrofik tırnaklar



A-MEGAKARYOSİTİK TROMBOSİTOPENİ

- YD döneminde izole trombositopeni ile kendini gösteren, fiziksel anomalileri eşlik etmediği, OR.
- Doğumdan itibaren trombositopeni vardır.
 - Bazı formlarında ilk birkaç ay içinde geçici düzelmeler izlenebilir.
- Trombosit büyüklükleri normaldir.
- Kemik iliğinde biyopsisinde selülerite normal, megakaryositler çok azalmış veya yoktur.
- Genellikle ilk 10 yaş içerisinde pansitopeni gelişir
- Sitogenetik analiz normaldir:
 - Kromozomal anomalilerin eşlik ettiği sendromları dışlamak amacıyla yapılmalıdır



EDİNSEL APLASTİK ANEMİ

- Aplastik anemi, infiltrasyon ve fibrozis olmaksızın, hiposelüler kemik iliği ve pansitopeni ile karakterize bir hematopoetik bozukluktur.
- Dünya genelinde sıklığı 2-6 /1.000.000
- Asya'da Avrupa'ya göre 3 kat daha sık
 - çevresel faktörler, genetik yatkınlık, bireysel immun cevap
- En sık 15-25 yaşlar arası, 60 yaş üstünde
- Kadın erkek oranı eşit.



ETYOLOJİ

- İlaçlar:
 - simetidin, karbamazepin, hidantoin, asetazolamid, furosemid, sulfonamidler, antitiroid ilaçlar .
- İyonize radyasyon :
 - 100-250 rad etkisi ile kemik iliği hipoplazisi, 450 rad üzeri kemik iliği yetmezliği
- Benzen ve türevleri
- Enfeksiyonlar
- İmmun-bozukluk

- Klinik yaklaşımda AA'ye yol açan nedenden daha çok, hastalığın şiddeti önemlidir.
- Olguların önemli bir kısmında neden gösterilemez ve idiopatik olarak tanımlanır.



PATOFİZYOLOJİ

- Önceki yıllarda benzen, radyasyon, ilaç, toksin gibi varsayılan etyolojik etkenlerin kemik iliğine doğrudan *toksik etkisi ile DNA hasarı* ve buna bağlı hücre ölümü üzerinde yoğunlaşılırmıştı.
- Yıllar içinde ise yapılan çalışmalar ve immunsupresif tedavi ile alınan yanıtlar ile *immun sistem aracılı bir kök hücre hasarı* görüşünde birleşilmiştir.



KLİNİK

- Hastaların anemi, nötropeni, trombositopeni ile ilişkili olarak halsizlik, çabuk yorulma, sık enfeksiyon ve kanama eğilimi şeklinde yakınmaları olur.
- Anamnezde kalıtsal KİY sendromları açısından aile anemnezi dikkatli alınmalı.
- İlaç, radyasyon, toksin, enfeksiyon birkaç ay öncesini kapsayacak şekilde sorgulanmalı.
- Lenfodenopati, splenomegali yoktur.
- Kalıtsal KİYS stigmaları (boy kısalığı, deri bulguları, iskelet sistem anomalileri) açısından incelenmeli.



KLİNİK

Tablo 1. Aplastik Anemi; Tanımlama ve Şiddetine Göre Sınıflaması

Aplastik Anemi: Şiddeti	Kriter
Ağır AA	- Kemik iliği hücre yoğunluğu $< \%25$ (veya $\% 25-50$ olup rezidü hematopoetik hücre oranı $< \%30$) ve (aşağıdakilerde en az ikisi) - Lökosit $< 500/ \text{mm}^3$ - Trombosit $< 20000 \text{ mm}^3$ - Retikülosit $< 20000 \text{ mm}^3$
Çok ağır AA	Yukarıdaki gibi ancak lökosit $< 200/ \text{mm}^3$
Ağır olmayan AA	Hiposellüler kemik iliği ile birlikte ağır kriterlerini karşılamayan AA olgusu (Uluslararası Agranülositoz ve AA çalışma grubu kriterleri (en az ikisi): Hb $< 10 \text{g/dl}$, Trombosit $< 150.000/ \text{mm}^3$, BK $< 1500/ \text{mm}^3$)

Tablo 4. Klinik Değerlendirmede Laboratuvar Testleri ve Faydaları

Tam kan sayımı	Açıklama
Morfoloji	Malign hastalık Megaloblastik anemi Depo hastalığı
Retikülosit	Hastalık şiddeti Üretim azlığı/aşırı yıkım
Kemik iliği	
Morfoloji	Malign Hst, Depo hastalığı, hemofagositozis, diğer kalıtsal Hst.
Sitogenetik	Myelodisplastik sendrom
Kültür	Enfeksiyöz ajanlar
Diğer	DNA testleri, vs.
Periferik Kan Testleri	
ALT, AST, GGT, BI, ALP, LDH	Hepatit
BUN, kreatinin, elektrolit	Kronik böbrek yetmezliği
Serolojik testler	Viral Hst, Brusella, diğer
Ham testi/Flow sitometre	PNH
Diepoksibutan testi	Fankoni aplastik anemisi
Otoimmün hastalık testleri (Anti-DNA vs)	Kollajen doku Hst.
Doku tiplendirilmesi testleri	Uygun donör



TEDAVİ

1. Ağır olmayan aplastik anemi:

- Yakın izlem ve destek bakım/tedavileri: Hafif ve orta ağırlıktaki aplastik anemili hastaları *kendiliğinden düzelme açısından bir süre izlemi* gerekir.
- Ağır aplastik anemi ve/veya kanamalı ağır trombositopeni ve/veya transfüzyon gerektiren kronik anemi ve/veya ağır enfeksiyonlar gelişirse: Ağır aplastik anemi gibi tedavi edilir.



2. Ağır aplastik anemi:

- - HLA uyumlu kardeş verici varsa *allojeneik kök hücre nakli**
- - HLA uyumlu kardeş verici yoksa immunoterapi yapılır. ATG, siklosporin A, metilprednizolon, ve G-CSFu uygulanır.
- - Yanıt yoksa veya yanıt sonrası ağır aplastik anemi tekrar ortaya çıktıysa ve uygun verici bulunabilirse *HLA uyumlu akraba dışı vericiden kök hücre nakli* (kemik iliği, periferik kök hücre veya kordon kanı nakli). Uygun verici yoksa 2. kür immunsupresif tedavi yapılabilir.



Destek tedavi

- 1. Zararlı ilaç ve toksine maruz kalmanın önlenmesi.
- 2. Kesin endikasyon olmadan eritrosit ve trombosit transfüzyonu yapılmamalıdır.
 - ✓ - Minör grup antijenlere karşı duyarlanma riskini azaltmak ve sonradan gelişebilecek antikorların tanımlanabilmesi için *transfüzyon öncesi tam kan grubu tiplendirmesi* yapılması önerilir.
 - ✓ - Transplantasyon antijenlerine duyarlanmayı önlemek için kan bağı olan *akrabalardan transfüzyondan kaçınılması* önerilir.
 - ✓ -Duyarlanma ve CMV enfeksiyonu riskinin azaltılması için tüm kan ürünlerinin *lökositinin azaltılması (lökosit filtresi) ve GVHH önlemesi için ışınlama gerekir.*
 - ✓ - Kronik eritrosit süspansiyonu verilen hastalar demir yüklenmesi açısından izlenerek ve *uygun şelasyon* yapılır.
 - ✓ - Mümkünse tek vericiden hazırlanan *aferez trombositler* tercih edilir.



- 3. Aspirin gibi trombosit fonksiyonlarını bozan ilaçlardan kaçınılır.
- 4. Trombositopenik hastaya intramüsküler enjeksiyon yapılmaz.
- 5. Trombositopenik hastalarda antifibrinolitik ilaçlar mukozal kanamayı azaltmak için kullanılabilir.
 - Traneksamik asit günde 3-4 kez oral 25 mg/kg/doz, intravenöz 10 mg/kg/doz olarak 3-7 gün süreyle önerilmektedir. Hematüride kullanımları kontrendikedir. Dişler yumuşak bir bez veya diş fırçası ile düzenli temizlenir.



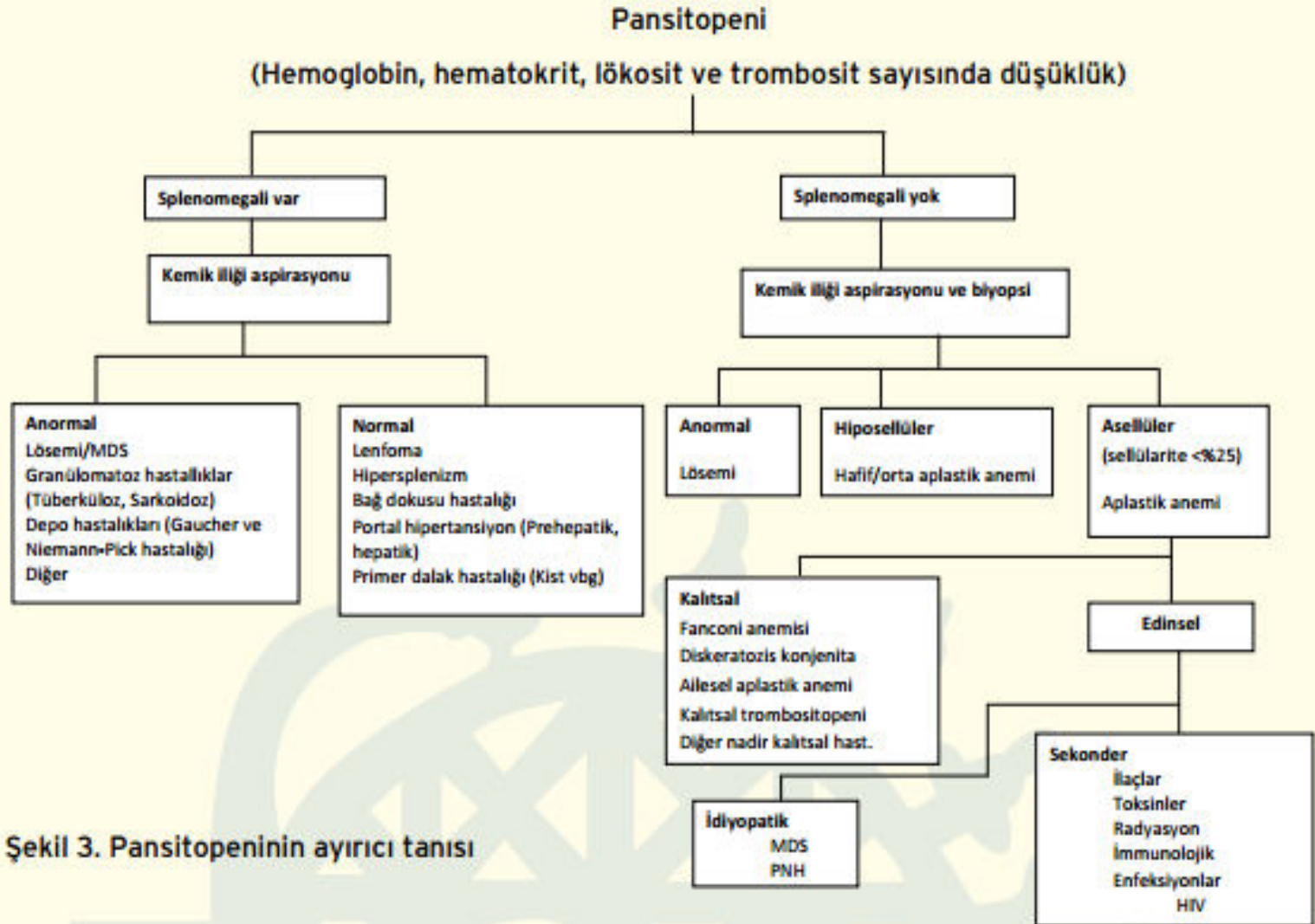
- 6. Enfeksiyondan korunmak için hasta mümkün olduğunca hastane dışında tutulur. Ağız bakımı verilmesine dikkat edilir. Vücut ısısı rektal yolla ölçülmez. Anal bölgenin temiz ve çatlaksız tutulması sağlanır. Hastanın ateşi varsa:
 - - Uygun kültürler alınıp nötropenik ise hastaneye yatırılır, acilen geniş spektrumlu antipsodomaonal etkili antibiyotik ile tedavi edilmesi gerekir.
- Bu hastalarda trimetoprim/ sulfametoksazol (5-6 mg/kg/gün 2 doza bölünerek haftada 2-3 ardışık günde po) ile *Pneumocystis jiroveci* profilaksisi de yapılır.



KLİNİK SEYİR

- Hastaya antibiyotik, antifungal tedavi, ko-trimaksazol başlandı.
- Nazogastrik sonda ile beslenme desteği verildi.
- Kan ürünleri desteği verildi.
- G-CSF'e yanıt alınamadı.
- Ancak hafta sonu karın sağ alt kadranda ağrı oldu. Muayene ve USG ile apandisit düşünülerek opere edildi.





Şekil 3. Pansitopeninin ayırıcı tanısı

TEŞEKKÜRLER

