



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Olgu Sunumu

02.01.2020

Araş.Gör.Dr. Dicle Aydın

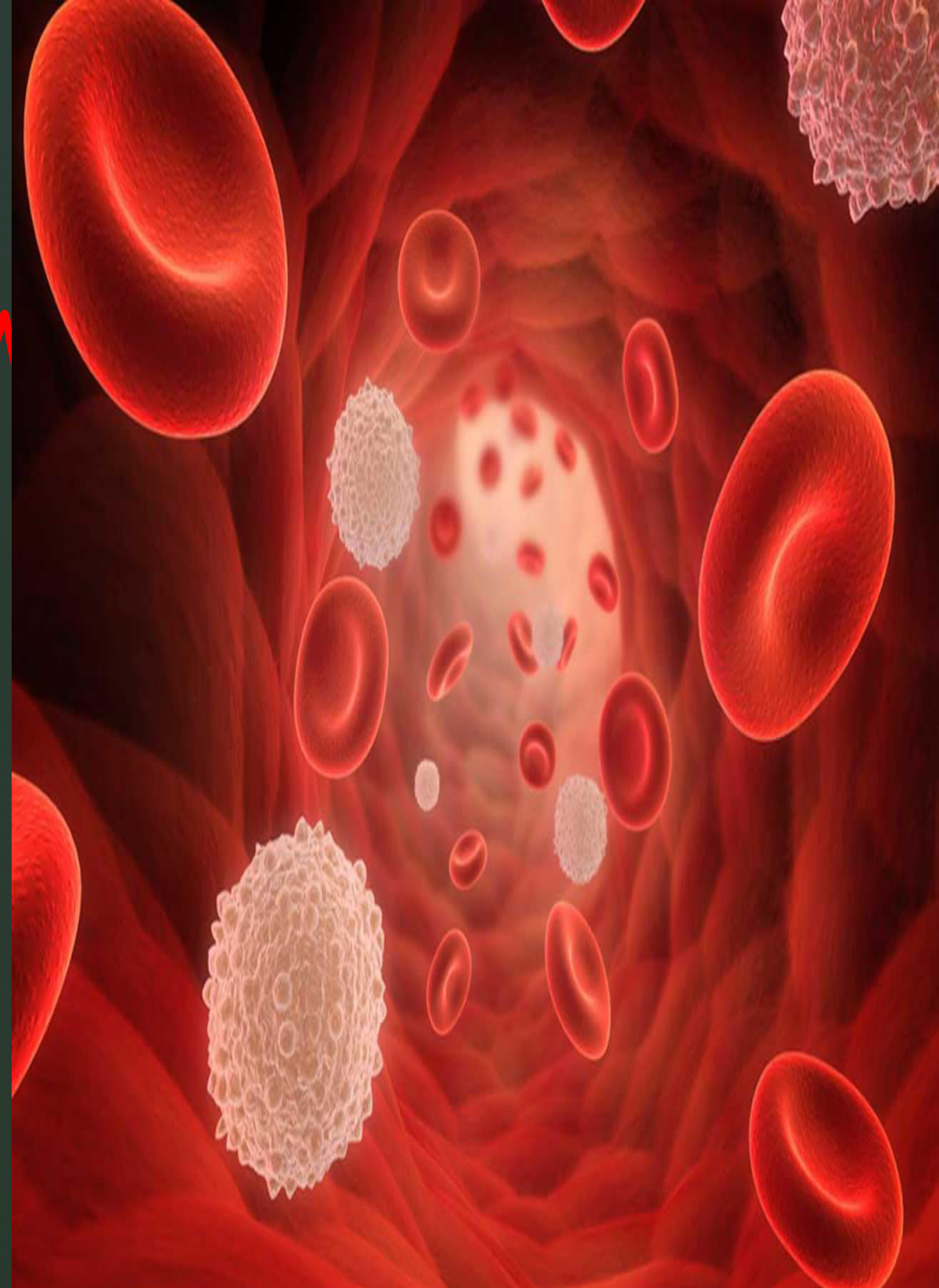




ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI OLGU SUNUMU

02 Ocak 2020

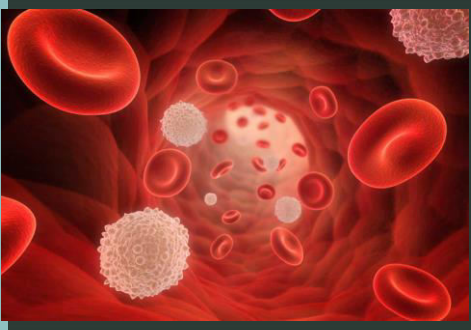
Arş. Gör. Dr. Dicle AYDIN
Uz. Dr. Mehmet AZİZOĞLU
Dr. Öğr. Gör. Sema AYLAN GELEN
Doç. Dr. Emine ZENGİN
Prof. Dr. Nazan SARPER



9 yaş 10 ay kız hasta

řikayeti

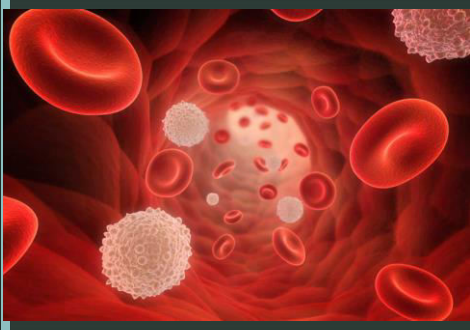
Kemik ağrısı, halsizlik ve solukluk



Öykü

Yaklaşık bir aydır halsizliği olan hastanın şikayetlerine solukluk da eklenmesi ve 14 Aralıkta travma sonrası bacak ağrısı olması üzerine ortopediye başvurmuş. Miyalji olarak değerlendirilmiş. Öneriler ile evine gönderilmiş.





Öykü

21 Aralıkta, bacak ağrısı artan hasta özel bir sağlık kuruluşuna başvurmuş. Hastanın yapılan tetkiklerinde

WBC:224000/mm³

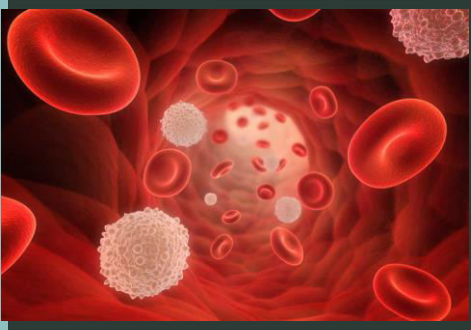
MNS:214000/mm³

Hb:7,2 gr/dL

PLT:959000/mm³ saptanmış.

Yeditepe Üniversitesi Ç. Hematoloji bölümüne sevk edilen hasta oradan da tarafımıza yönlendirildi.

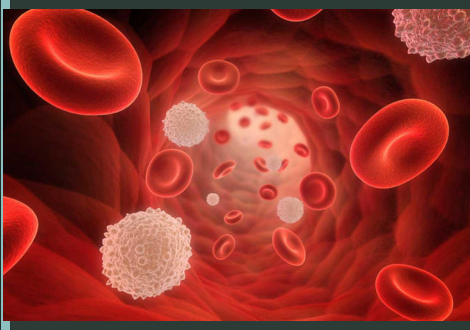




Özgeçmiş

Miadında sezeryan doğum.
17 aylıkken piyelonefrit nedeniyle
yaklaşık 1 ay hastanede yatışı olmuş.
Gelişimi yaşıtları gibiymiş.
Bilinen alerjisi, hastalığı yok.
Sürekli kullandığı ilaç yok.





Soygeçmiş

Anne: 36 yaş, sağ sağlıklı

Baba: 36 yaş, sağ sağlıklı

Akrabalık: Yok

1.çocuk: hastamız

2.çocuk: 4 yaş, K, sağ sağlıklı

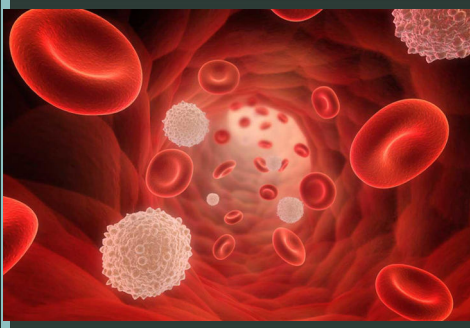
Anneanne: Meme Ca

Annenin babası: Prostat Ca

Babaanne: Hipertansiyon

Babanın babası: Bypass operasyonu,
hipertansiyon, tip 2 dm





Fizik Muayene

Tartı: 32 kg (25-50P)

Boy: 140 cm (50-75P)

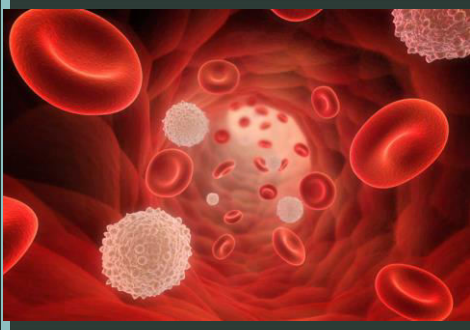
KTA: 98/dk

TA: 95/60 mmHg

Solunum: 25 /dk

Vücut Isısı: 36,6 derece aksiller





Fizik Muayene

Genel durumu iyi bilinci açık

Cilt rengi hafif soluk, peteşi purpura morluk yok.

Orofarenks olağan mukozit yok.

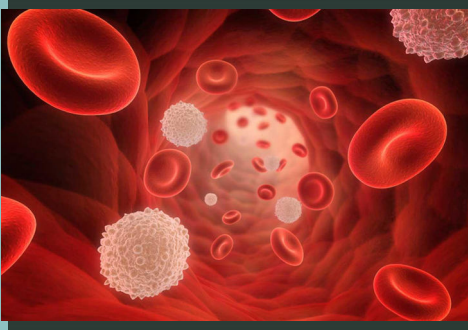
Solunum sesleri bilateral olağan.

KVS muayenesi olağan.

Lenfadenopati saptanmadı.

Nörolojik sistem olağan.



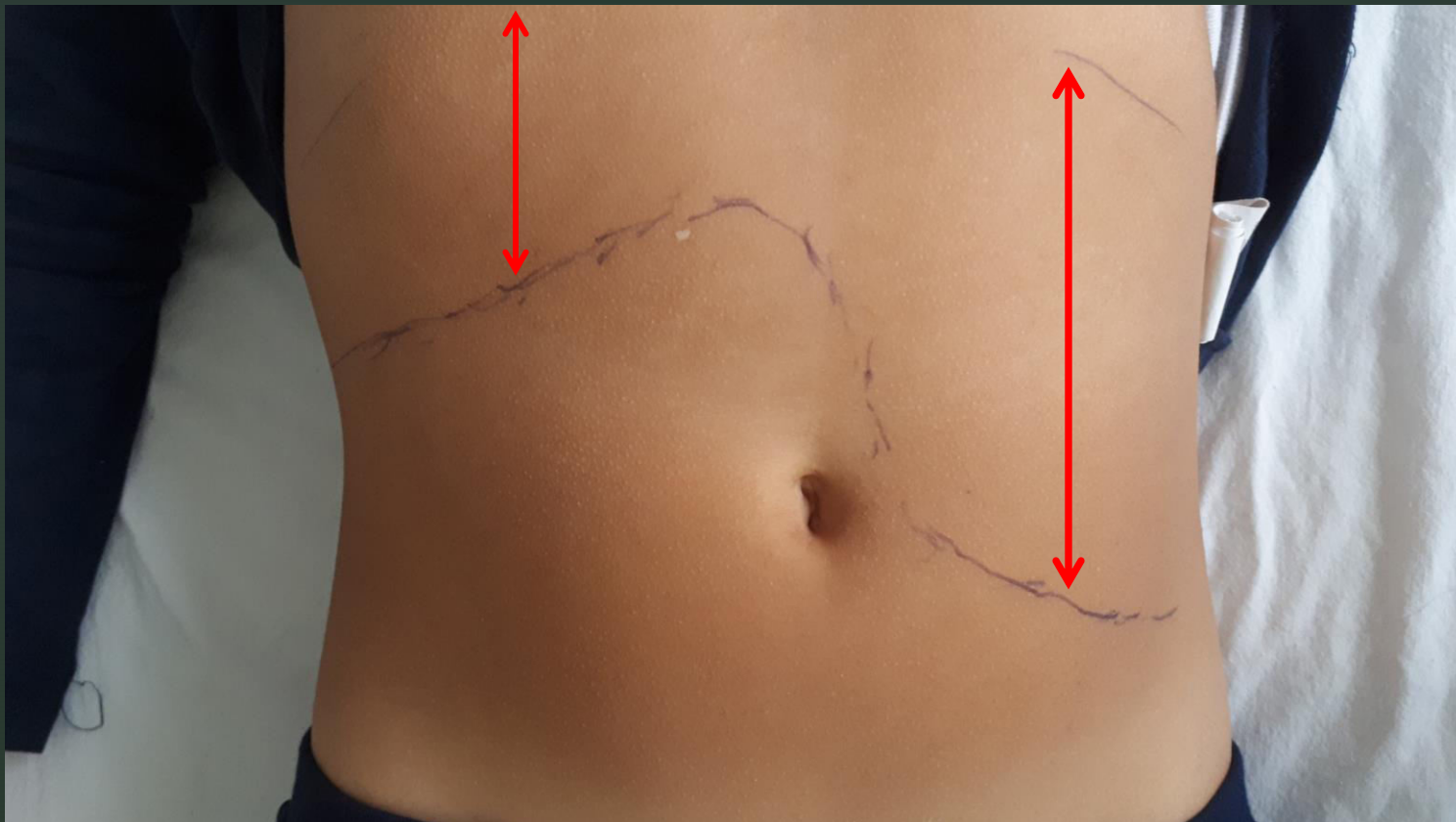


Fizik Muayene

Haricen kız

Batın rahat hassasiyet yok. Traube
kapalı, Karaciğer kot altı 4 cm palpabl, dalak
11 cm palpabl .





Laboratuvar

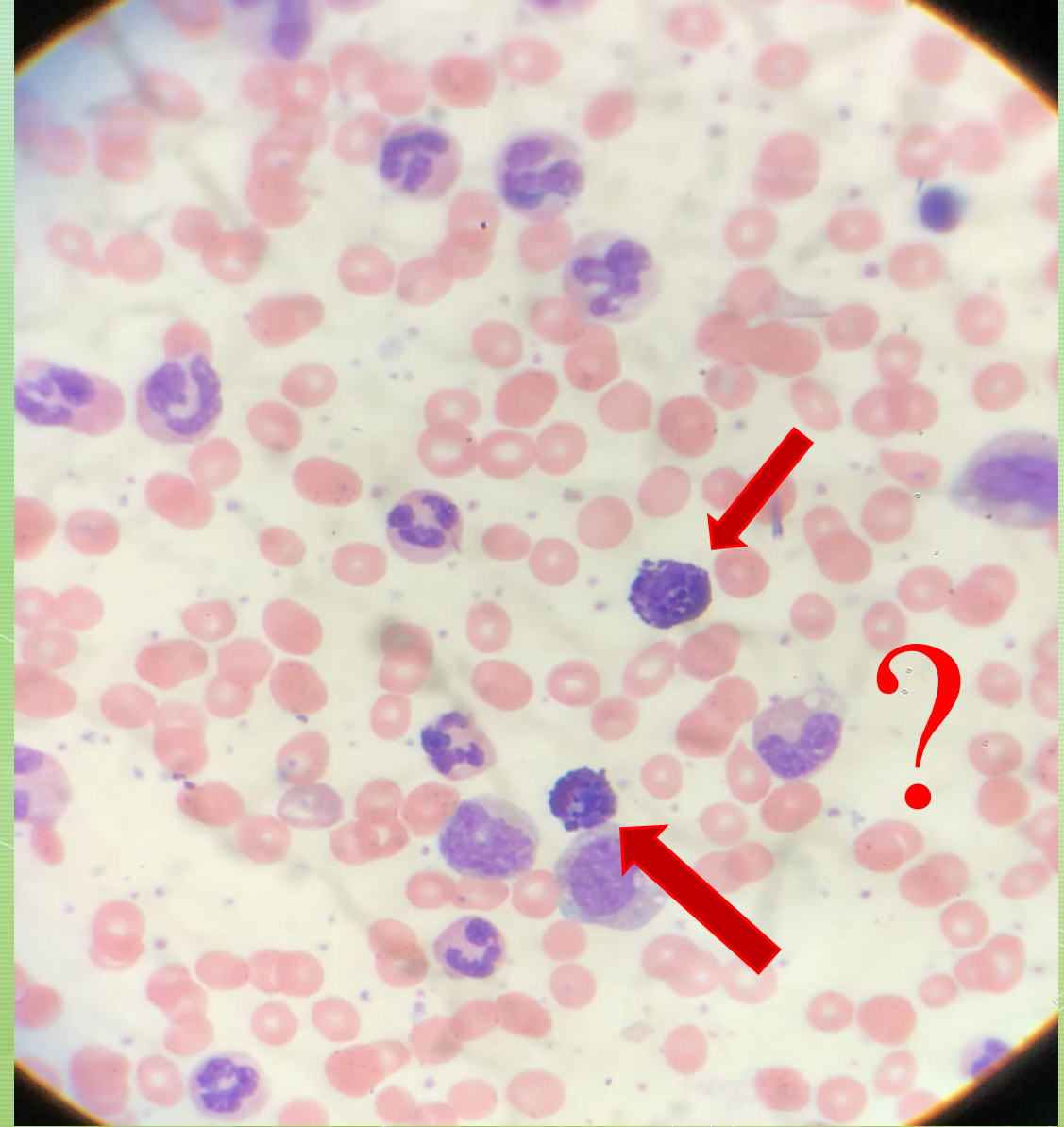
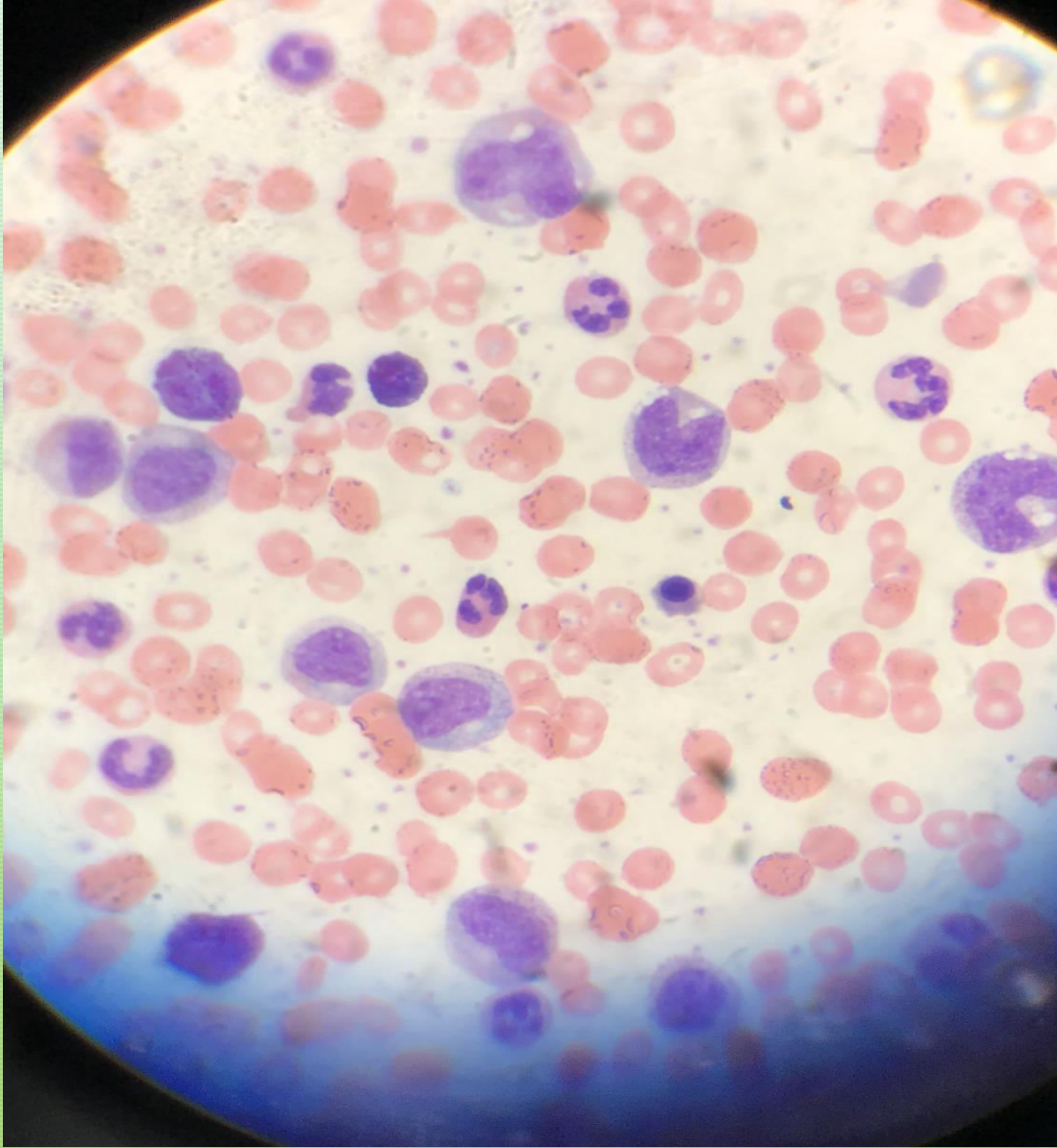
- AKŞ: 91,7 mg/dL
- Üre: 21,45 mg/dL
- Kreatinin: 0,45 mg/dL
- T.bil: 0,52 mg/dL
- D.bil: 0,10 mg/dL
- LDH: 732 U/L
- Ürik asit: 7,05 mg/dL
- AST: 18,4 U/L
- ALT: 6,6 U/L
- Na: 137,2 mmol/L
- K: 4,34 mmol/L
- Cl: 104,5 mmol/L
- Ca: 9,28 mg/dl
- P: 5,05 mg/dl

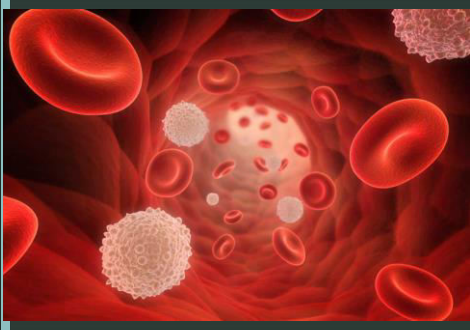
- WBC: 170755/mm³
- MNS: 152231/mm³
- PLT: 1008300/mm³
- Hb: 6,83 g/dL
- MCV: 94,4 fl
- PY: Promiyelosit %21
Metamyelosit %2
Band %17
PNL %47
Eozinofil %1
Bazofil %6
Monosit %1
Lenfosit %3

KİA: Hiperselüler monotipi
gösteren kemik iliği,
megakaryositler görüldü

KİA: Eritroblast: %5
Promiyelosit %25
Metamyelosit %10
Band %19
PNL %22
Eozinofil %3
Bazofil %7
Monosit %3
Lenfosit %6

PERİFERİK YAYMA ve KEMİK İLİĞİ BAKISI



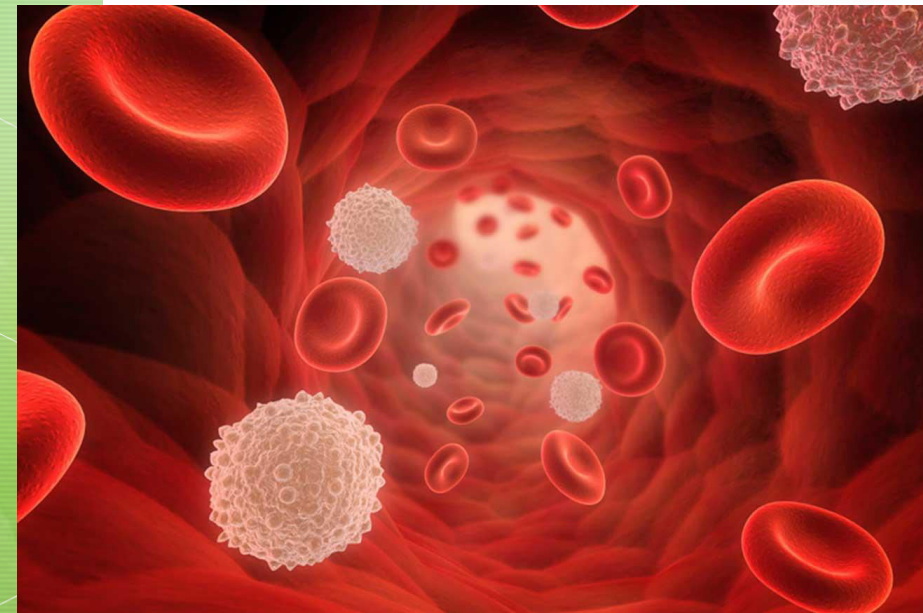
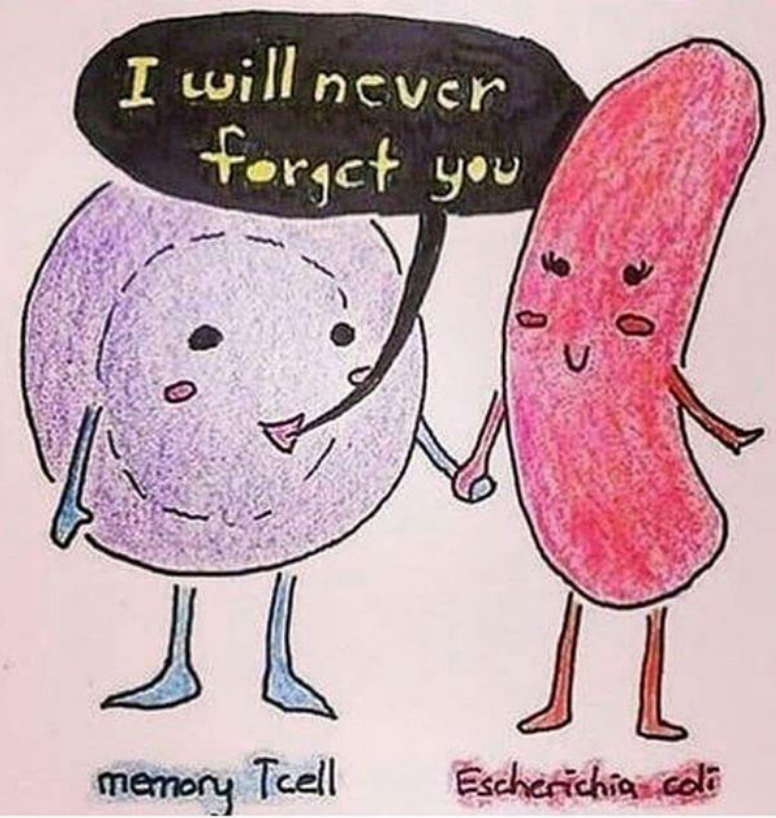


Patolojik Bulgular

- Yaklaşık 1 aydır olan halsizlik, kemik ağrıları, solukluk
- Hepatosplenomegali
- Lökositoz / Anemi / Trombositoz
- Periferik yayma ve KİA Bulguları (myelositer seride artış, bazofili)



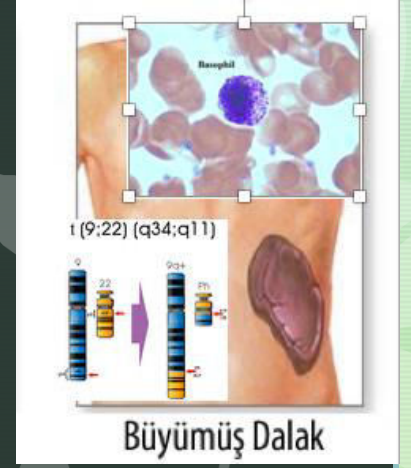
ÖN TANILAR ?



KML

KML, primitif pluripotent kök hücrelerinin klonal bir hastalığıdır.

Kemik iliğinde aşırı miyeloid hiperplazi, çevre kanda olgun **miyeloid hücrelerden oluşan yüksek lökosit sayısı** (bazofili ile birlikte) ve **splenomegali** ile karakterize myeloproliferatif bir hastalıktır.





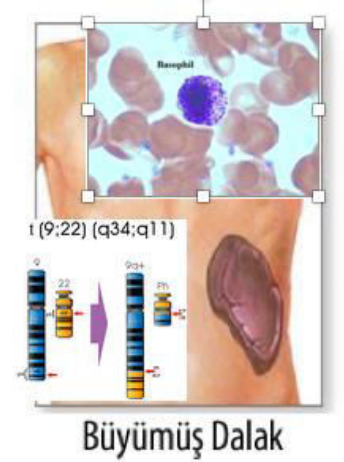
1845:
John Hughes Bennett
Edinburgh Tıp
dergisinde “Case of
Hypertrophy of the
Spleen and Liver in
which Death Took
Place from
Suppuration of the
Blood”



1960:
Nowell & Hungerford
tarafından Philadelphia
Kr. tanımlandı



1973:
Janet Rowley
T(9:22) tanımlandı



Büyümüş Dalak



1999: İmatinib çalışmaları

Brian Druker

KML

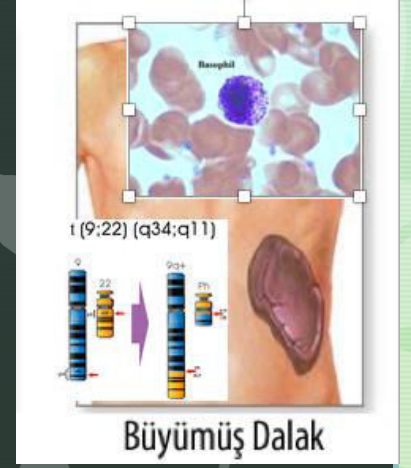
Yıllık insidans;

15 yaş altı milyonda 0,6-1, 15-19 yaş arası ise milyonda 2,1 olgu

15 yaş altı lösemilerin %2-3'ünü, 15-19 yaş grubunda ise %9'unu oluşturmaktadır.

Çocukluklarda ortalama tanı yaşı 11-12

Tüm miyeloid lösemilerin %10-15'ini KML oluşturur.



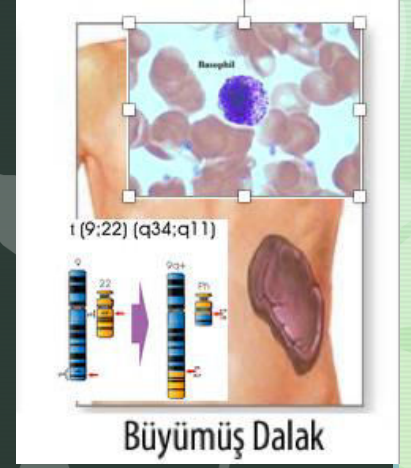
KML

Klinik bulgular;

Hepatosplenomegali (splenomegali ön planda)

Halsizlik, yorgunluk, kemik ağrıları, ateş, tartı kaybı gibi hipermetabolizma semptomları

Yüksek lökosit (ortalama **240.000/mm³**) sayısına bağlı lökostazis, papil ödem, inme ve priapizm nadir de olsa görülebilir.



KML

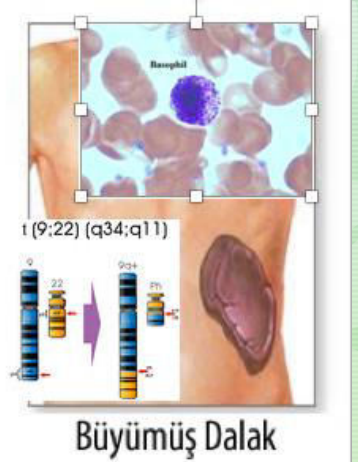
Tablo 1. Kronik Miyeloid Lösemili çocuklarda hastalık evreleri (European Leukemia Net kriterleri)

1. Kronik evre: İleri veya blastik evre kriterlerinin olmaması,

2. İleri Evre:

- Periferik kan veya kemik iliğinde; Blast hücre sayısı: %15-29
- Periferik kan veya kemik iliğinde; Blast +Promiyelosit >%30 ve blast hücre sayısı <%30 ve Periferik kanda bazofil sayısının >%20 olması.
- Tedaviden bağımsız inatçı trombositopeni $<100,000/\text{mm}^3$

3. Blastik Evre: Periferik kan veya kemik iliğinde blast sayısı $\geq\%30$ ve/veya Ekstramedüller blastik infiltrasyon



KML

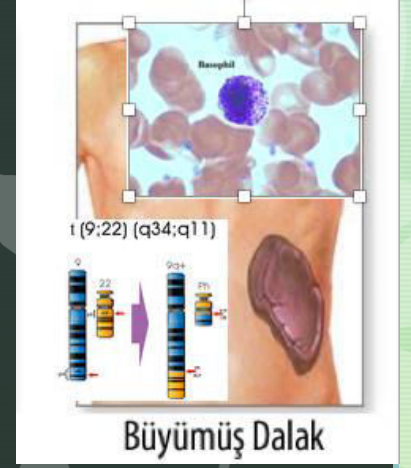
Tanısal tetkikler;

Tam kan sayımı : Lökosit, Hb, bazofil, trombosit sayısı

Periferik yayma: Bazofil yüzdesi, Blast yüzdesi, Blast + promiyelosit yüzdesi

Kemik iliği: Blast yüzdesi ve lösemi düşündürecek $>\%30$ ise akım sitometrisi ile tiplendirme

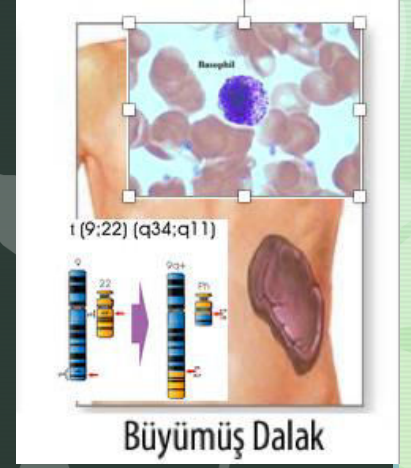
Kemik iliği biyopsisi



KML

Tanısal tetkikler/Patogenez;

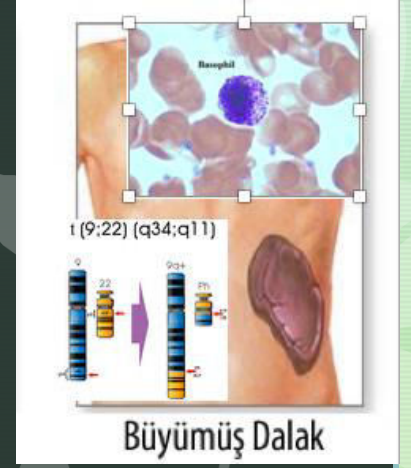
9. kromozomdaki Abelson (ABL) protoonkojeni ile 22. kromozomdaki breakpoint cluster region (BCR) geninin 22. kromozom üzerinde füzyonuna yol açan translokasyon [t(9;22)q34;q11)] sonucu ortaya çıkmış anormal 22. kromozom olan Philadelphia (Ph) kromozomu olgularının yaklaşık %95'inde saptanmaktadır.



KML

Tanısal tetkikler/Patogenez;

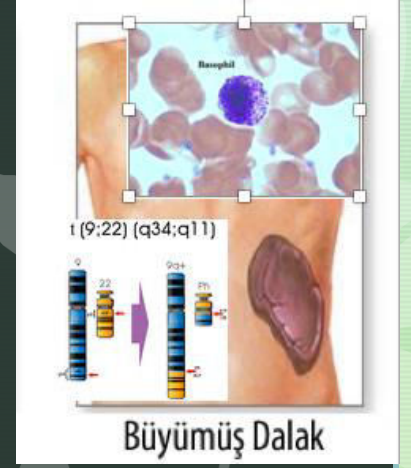
Bu ilişkinin keşfi, ABL tirozin kinazını ve c-kit, PDGF-R (platelet derived growth factor receptor) gibi diğer tirozin kinazları inhibe eden "**imatinib mesylate**"ın tedavi amaçlı geliştirilmesini ve kullanımını sağlamıştır.



KML

Tanısal tetkikler/Patogenez;

BCR gen bölgesindeki kırılma ALU bölgesinden zengindir ve ASXL1 mutasyonu pediatrik hastalarda %60 iken erişkinlerde %15'tir. Çocuk ve erişkin arasındaki klinik farklılıktan sorumlu.



KML

Tanısal tetkikler; t(9;22)

Genellikle ileri fazdaki olgularda genomik instabilite olup, t(9;22)'ye ek başka kromozom anomalileri de vardır.

En sık; 17q, trizomi 19 ve trizomi 8

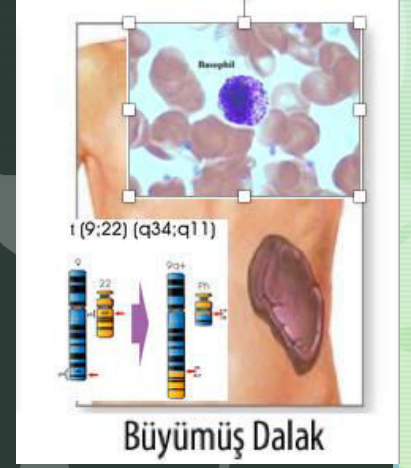
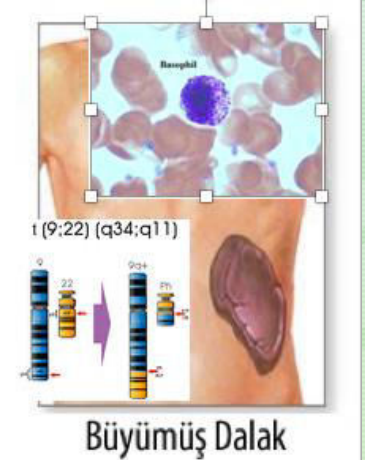


TABLE 1 Initial evaluation and follow-up investigations

Evaluation		At diagnosis	Follow up
History and physical		X	Every visit
Spleen size (by palpation) centimeters below costal margin		X	Every visit
Ht/wt/BMI		X	Every visit
Tanner staging		X	Every 6 months
CBC with differential and platelets		X	Every 3 months
% blasts		X	
Peripheral blood QRT-PCR		X	Every 3 months ^a
Bone marrow aspiration		X	At 3 months and 1 year
	Morphology	X	
	% blasts	X	
	% basophils	X	
	Karyotype	X	1 year
	FISH	X	
	Quantitative RT-PCR	X	
Bone marrow biopsy		X	
Other tests		X	
Blood group		X	
Coagulation profile		X	
	INR/APTT	X	
Cardiac evaluation		X	Annually
	ECHO	X	Annually
	EKG with QT interval	X	Annually
Chemistry		X	Every 3 months
	Extended chemistry with renal and liver functions	X	Every 3 months
	Lipase	X	Every 3 months
	Glucose	X	Every 3 months
	Urate	X	Every 3 months
	Cholesterol	X	Every 3 months
	HbA1C	X	Every 3 months
	Lipid profile	X	Every 3 months
	Thyroid functions	X	4-6 weeks after TKI therapy and then annually
	HLA testing	X ^a	-
Virology		X	
	CMV, hepatitis pane, varicella zoster	X	

Abbreviations: APTT, activated partial thromboplastin time ; BMI, body mass index; CBC, complete blood count; CMV, cytomegalovirus; ECHO, echocardiogram; EKG, electrocardiogram; FISH, fluorescent in situ hybridization; HLA, human leukocyte antigen; Ht, height; INR, international normalizing ratio; QRT-PCR, quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction; TKI, tyrosine kinase inhibitor; wt, weight.

^aHLA typing may be of use at diagnosis, but it can be done later.



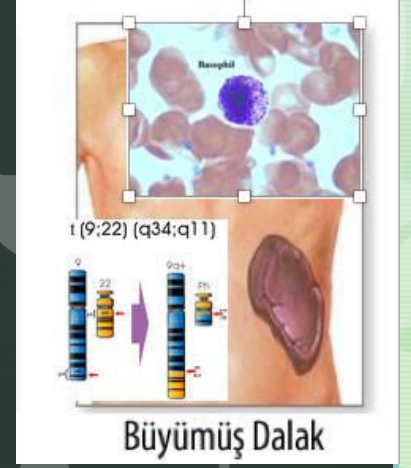
TANI ANINDA YAPILACAKLAR

KML

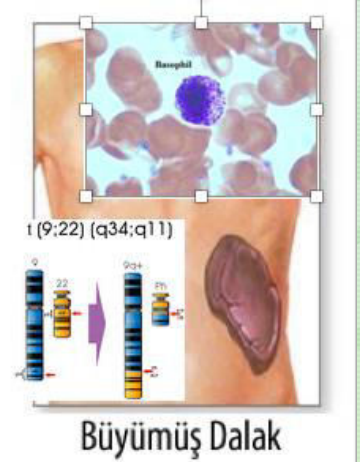
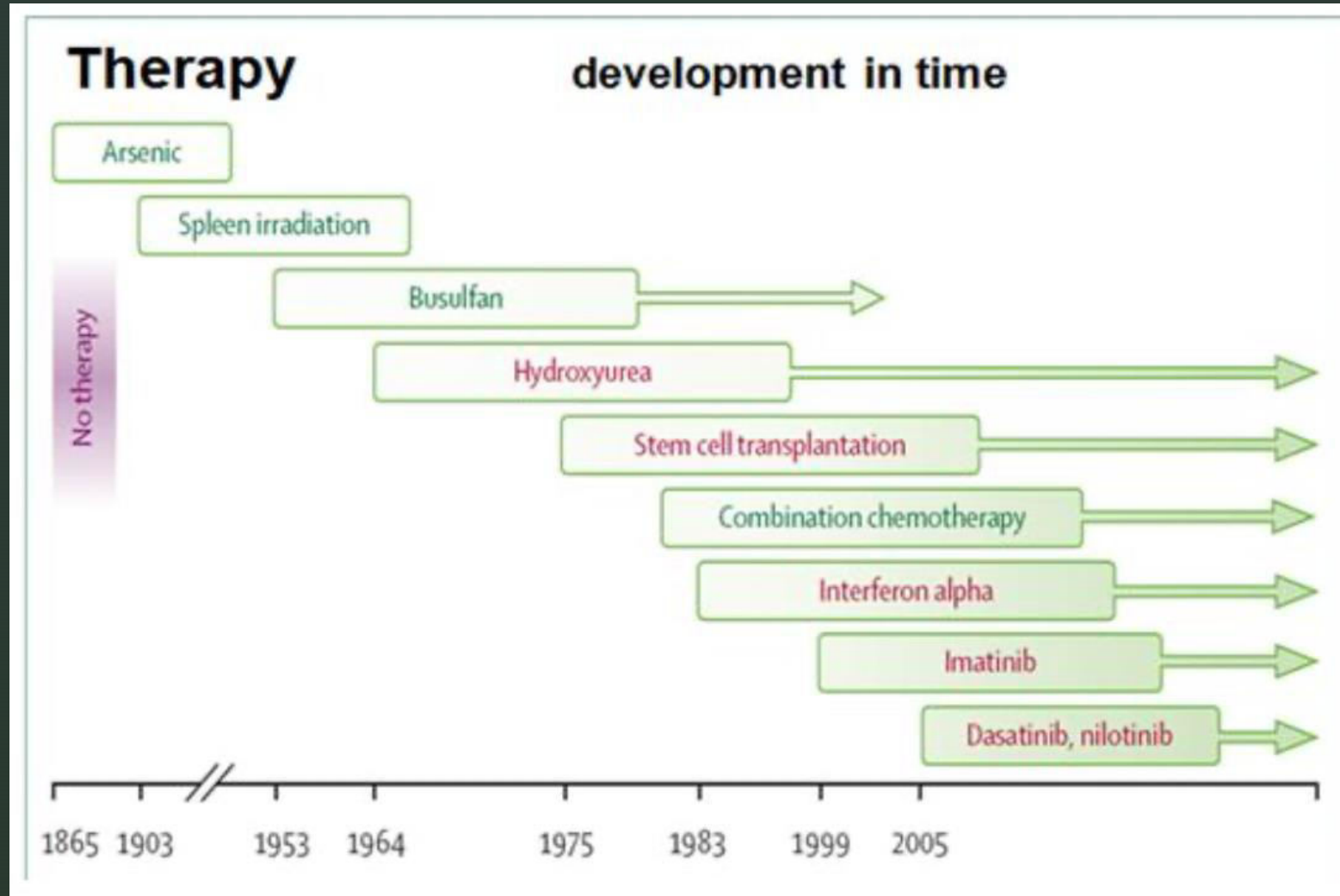
Tedavi;

Amaç;

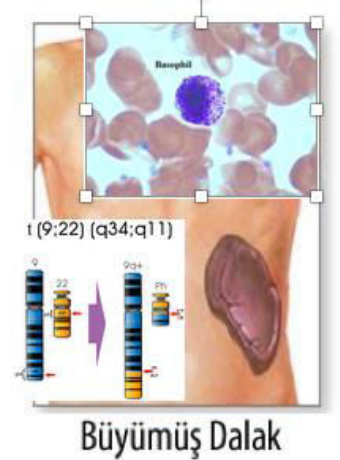
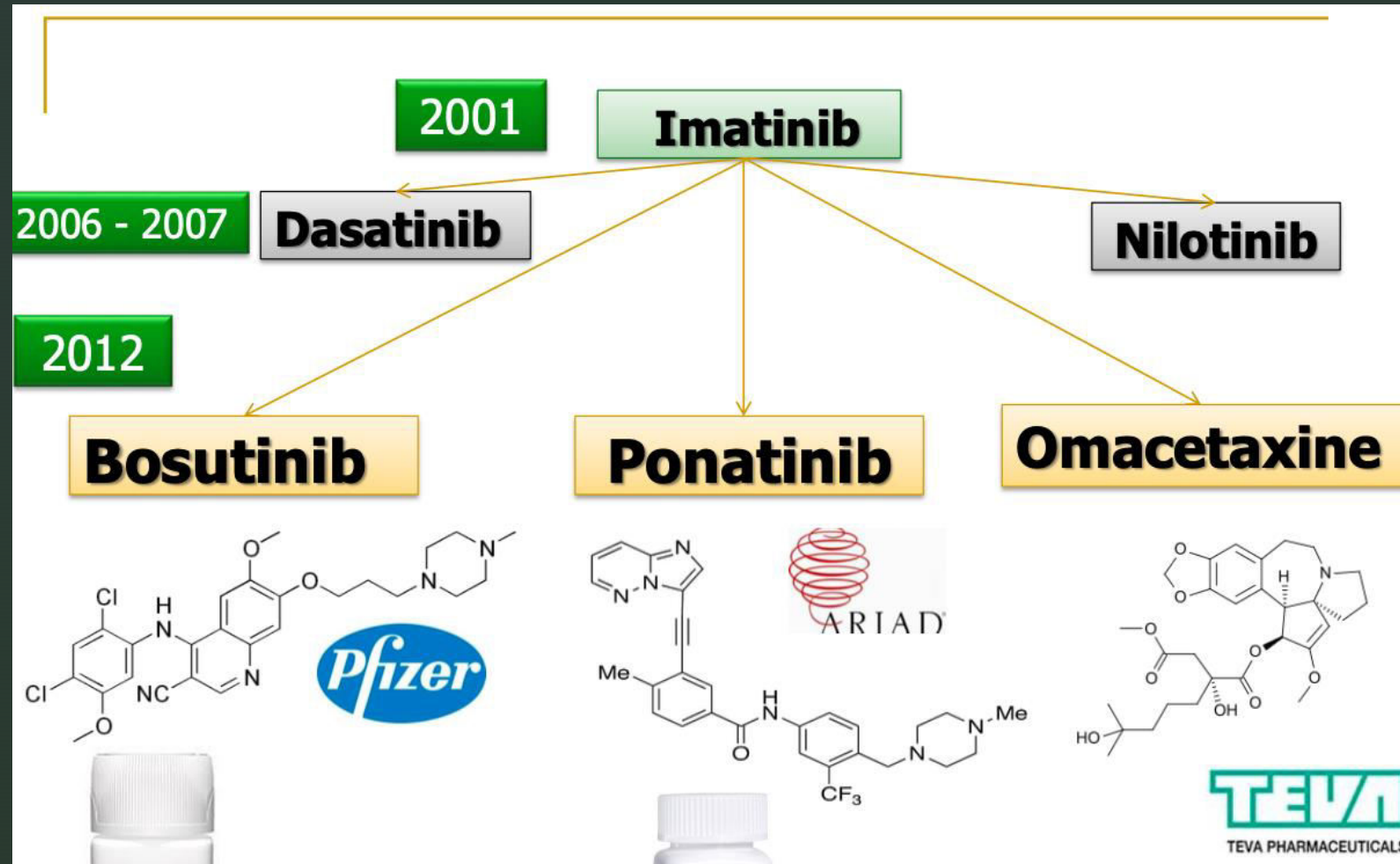
Hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt elde ederek remisyonun sağlanması, yaşam süresinin ve kalitesinin artırılması



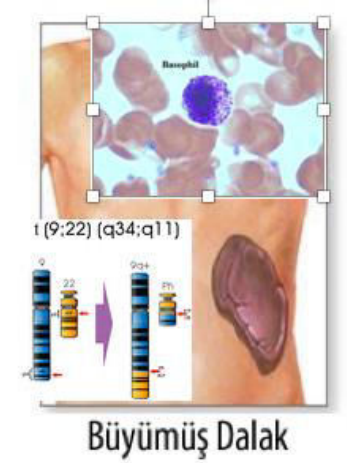
KML



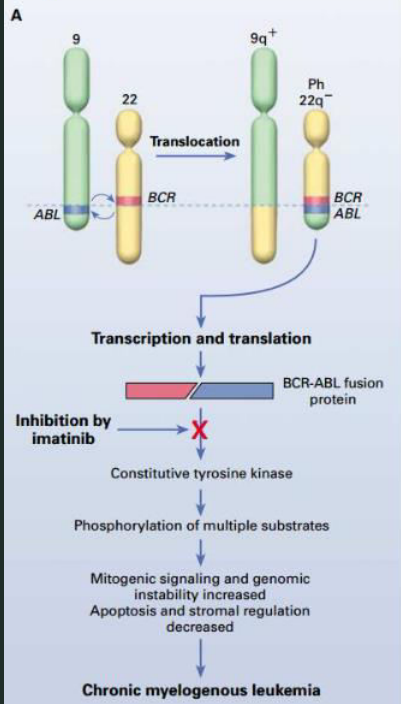
KML



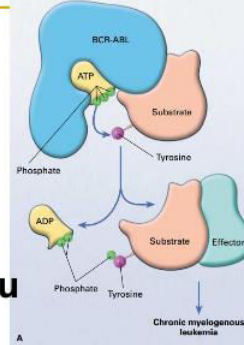
KML



Tirozin Kinaz İnhibitörleri



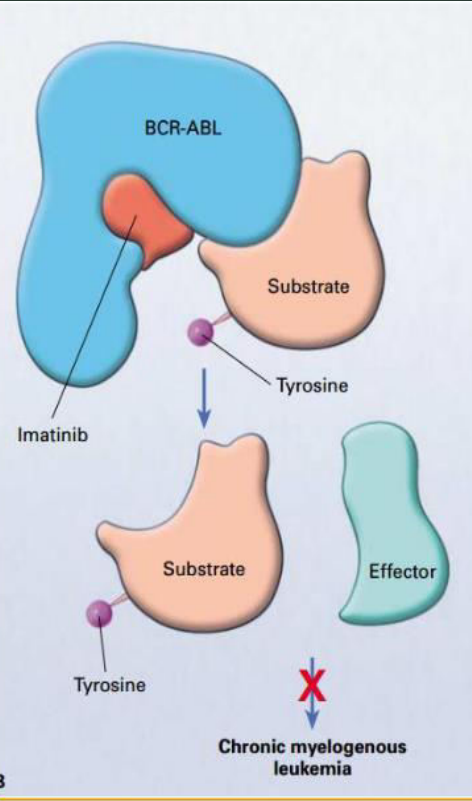
bcr-abl gen füzyonu



Tirozin kinaz aktivitesinde artış

Tirozin bağımlı sinyal
yolaklarında hiperaktivasyon
(RAS, JAK-STAT, Bcl-2, P13K)

Lökogenenezis



Kinaz domainde ATP
bağlanan bölgenin blokajı

Lökogenetik sinyal iletimin
sağlanamaması

Imatinib mesilat (2003)

Dasatinib (2006)

Nilotinib (2007)

KML

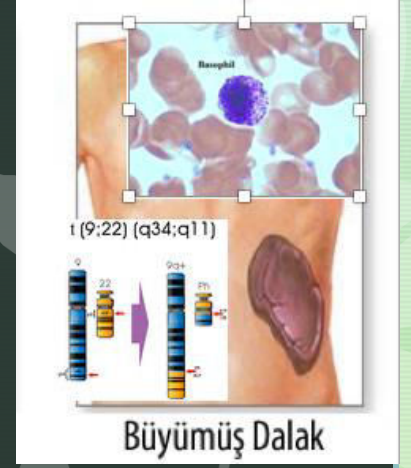
Tedavi;

Kronik Evre: imatinib, HLA doku grubu

İleri Evre: imatinib, HLA doku grubu,

Tirozin Kinaz mutasyonu bakmak, gerekirse erken dönemde 2. jenerasyon Tirozin Kinaz inhibitörlerine geçmek

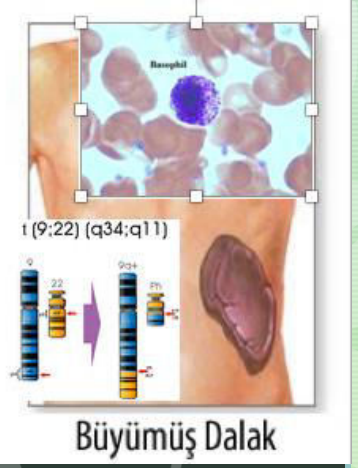
Blastik Evre: Akım sitometrisi ile tiplendirme + imatinib, HLA doku grubu



KML

İmatinib: Pediatrik Olgularda Önerilen Dozlar

- Kronik Evre: 260-300mg/m²
(maksimum 400mg/m²)
- İleri Evre: 400mg/m²
(maksimum 600mg/m²)
- Blastik Evre: 500mg/m²
(maksimum 800mg/m²)



KML

Yan etkiler;

Kemik İliği: Miyelosupresyon

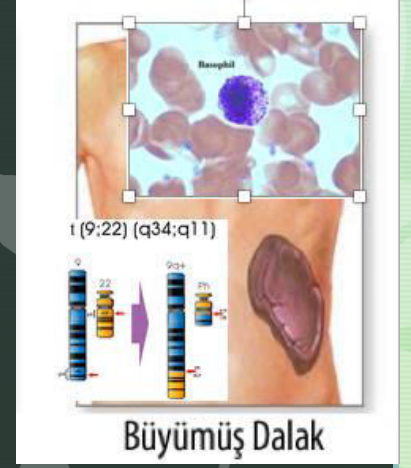
GIS: Bulantı, kusma, diyare

Kas-iskelet: Kramp, miyalji, artralji ve kemik ağrısı

Deri: Makülo-papüler döküntü

Karaciğer fonksiyon teslerinde yükselme

Kardiyak toksisite



KML

Yan etkiler;

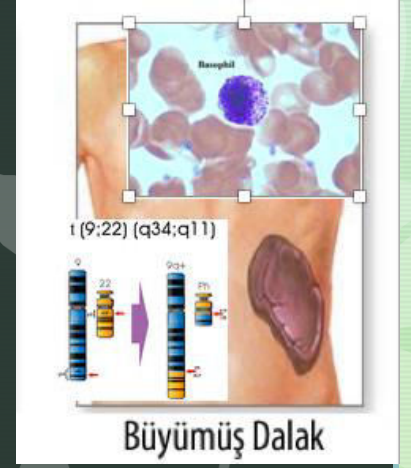
İnfertilite:

Adölesan erkeklerde oligospermi

Genç erişkin kadınlarda over yetmezliği

Teratojenik:

Gebelik kesinlikle önerilmez.



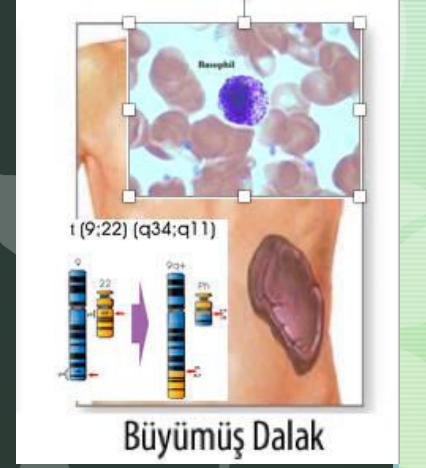
KML

Yan etkiler;

Boy kısalığı;

Kemik mineralizasyonunda bozulma

- Hipofosfatemî
- Hiperparatiroidi



Tedavi yanıtı;

6 of 12

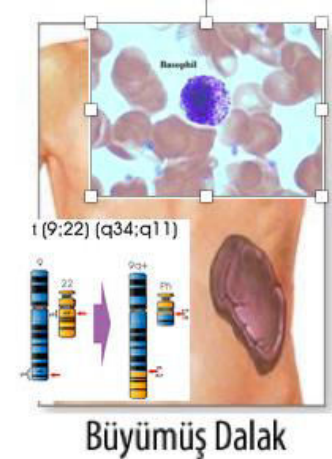
WILEY

ATHALE ET AL.

TABLE 4 Criteria to define response to TKI therapy in children and adolescents with CML-CP

Type of response	Anticipated duration to response	
<u>Complete hematologic response</u>	No signs and symptoms of disease with disappearance of palpable spleen+++Complete normalization of peripheral blood count with WBC count within age appropriate normal values+++Absence of immature cells such as myelocytes, promyelocytes or blasts in peripheral blood+++Platelet count within the normal range $150 - 450 \times 10^9/L$	
<u>Cytogenetic response</u> (a minimum of 20 metaphases should be analyzed)	Complete (CCyR)	<u>no Ph positive metaphases</u>
	Partial (PCyR)	1% to 35% Ph positive metaphases
	Major (Complete + partial)	0% to 35% Ph positive metaphase
	Minor	>35%-65% Ph positive metaphases
Molecular response	Complete molecular response	No detectable BCR-ABL1 mRNA by Q-RT-PCR (IS) using an assay with a sensitivity of at least 4.5 logs below the standardized baseline
	Major molecular response (MMR)	BCR-ABL1 transcripts 0.1% by Q-RT-PCR (IS) or more than a 3-log reduction in BCR-ABL1 mRNA from the standardized baseline, if Q-PCR according to IS is not available
Relapse	Any sign of loss of response (defined as hematologic or cytogenetic relapse) 1 log increase in BCR-ABL1 transcript levels with loss of MMR should prompt marrow evaluation for loss of CCyR and mutational analysis but is not defined as relapse	

Abbreviations: AP, accelerate phase; BP, blast phase; CML, chronic myeloid leukemia; CP, chronic phase; CCyR, complete cytogenetic response; IS, international scale; MMR, major molecular remission; Ph, Philadelphia; Q-RT-PCR, quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction; TKI, tyrosine kinase inhibitor.



Takip ;

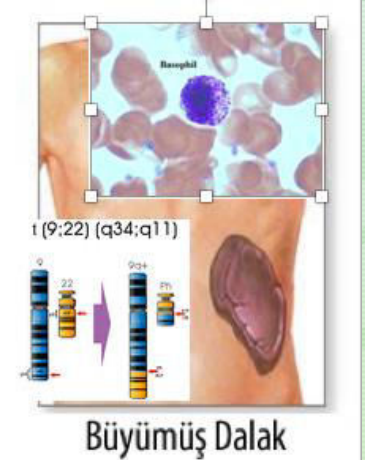


TABLE 5 Acceptable time line for therapy response for first-line TKI^a

Time in months	Optimal response	Warning signs		Failure to respond	Clinical considerations for patients with warning signs or failure to respond
		Hematological and cytogenetic	BCR-ABL1 (IS)		
Diagnosis	NA	Blast crisis or AP; del(9q-); additional cytogenetic abnormalities in Ph+ cells	Baseline level	NA	Evaluate for SCT
3	CHR, BCR-ABL1 ≤10% and/or Ph+ ≤35%	Ph+ 36-95%	>10%	No CHR; stable disease or disease progression Ph+ >95%	Evaluate patient compliance Evaluate drug interactions Mutational analysis Switch to alternate TKI and evaluate for SCT
6	BCR-ABL1 <1% CCyR (Ph+ 0%)	Ph+ 1-35%	1-10%	Ph+ >35% BCR-ABL1 >10%	
12	CCyR BCR-ABL1 ≤0.1%	-	>0.1-1%	Ph+ ≥1% BCR-ABL1 >1%	
18	BCR-ABL1 ≤0.1%	-	>0.1-1%		
Then and at anytime	-	Additional cytogenetic abnormality in Ph- cells	Any rise in BCR-ABL1 transcript level	Loss of CHR; loss of CCyR; presence of new mutation; loss of MMR; additional cytogenetic abnormality in Ph+ cells	

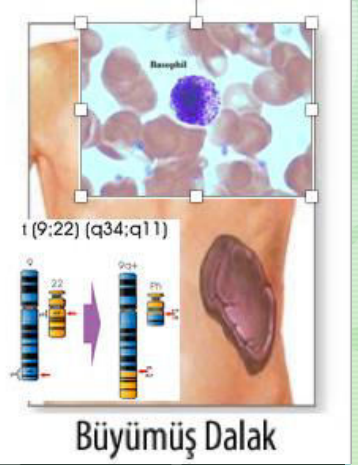
Abbreviations: AP, accelerated phase; CHR, complete hematological response; CCyR, complete cytogenetic response; IS, international scale; MMR, major molecular remission; NA, not applicable; PCyR, partial cytogenetic response; Ph, Philadelphia; SCT, stem cell transplant; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

^aModified from references ^{4,7,11} and ²⁰

Ne zaman TKI mutasyonu bakalım?

- **Hastada yetersiz sitogenetik ve moleküler yanıt**

- a. BCR-ABL1 T3151 (+) olgularda: Her zaman kök hücre nakli,
- b. BCR-ABL1 Y253F/H, E255K/V, F359V (+) olgularda: Öncelikli olarak dasatinib,
- c. BCR-ABL1 V299L, T315A F317L/V/I/C (+) olgularda: Öncelikli olarak nilotinib önerilir.
- d. Diğer mutasyonlarda nilotinib ve dasatinib eşit etkilidir.



KML

Ne zaman KIT ?

İmatinib dirençli veya intoleran

İmatinib altında relaps

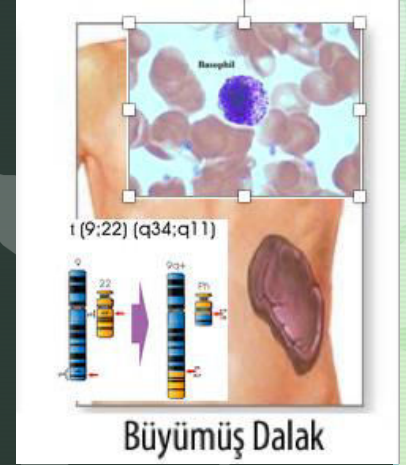
T315I mutasyonu

Akselere veya blastik faz

Eşlik eden kromozom anomalisi

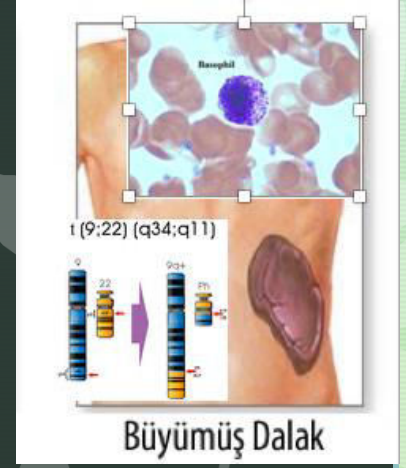
Trizomi 19, izokromozom 17q, trizomi 8

Ciddi uyum sorunu



HASTAMIZ

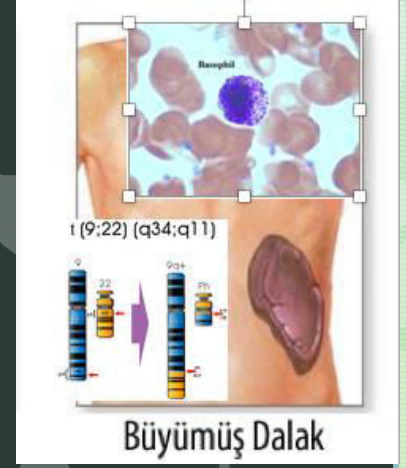
Hastamızı mevcut fizik muayene, periferik yayma ve kemik iliği aspirasyonu bulguları ile ilk aşamada KML kronik faz olarak değerlendirdik. 2000 cc/m² iv hidrasyon, hidroksiüre ve allopurinol tedavisi başladık.



HASTAMIZ

Hidrasyonun birinci gününde kraniokaudal ekseninde kosta altı 11 cm ölçülen dalak boyutu 3. günde 8 cm'e 6. günde 4 cm'e geriledi.

Hastamızın moleküler genetik sonucunda t(9;22) + saptanması üzerine yatışının gününde imatinib tedavisi başladık.



Pediatric Blood & Cancer

REVIEW

Management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from the Children's Oncology Group CML Working Group

Uma Athale, Nobuko Hijiya, Briana C. Patterson, John Bergsagel ... See all authors ✓

First published: 10 June 2019 | <https://doi.org/10.1002/pbc.27827>

Funding information:

This study was supported by NCTN Operations Center Grant U10CA180886.

KAYNAKLAR

NCBI Resources ▾ How To ▾ mehmatazizoglu My NCBI Sign Out

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed Search

Advanced Help

Click here to try the
New PubMed!

An updated version of PubMed is now available.
Come see the new improvements to the interface!

PubMed

PubMed comprises more than 30 million citations for biomedical literature from MEDLINE, life science journals, and online books. Citations may include links to full-text content from PubMed Central and publisher web sites.