



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Hematoloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

20 Kasım 2014 Perşembe

SABAH TOPLANTISI

Çocuk Hematoloji Bilim Dalı



Y.O ; 16 yaş erkek hasta,

➤ **Şikayet:** Halsizlik, baş ağrısı, karın ağrısı

➤ **Hikaye:** Yaklaşık bir aydır halsizlik şikayeti olan hastanın son bir haftadır baş ağrısı başlamış. Şikayetlerine karın ağrısı da eklenince doktora başvurmuş.

Bakılan kan sayımında lökosit sayısı > 467.000/mm³ saptanması üzerine tarafımıza gönderildi.



ÖZGEÇMİŞ :

6 yaşında menenjit geçirmiş.

SOYGEÇMİŞ

Akrabalık yok.

1.çocuk: 28 yaş, K, ss

2.Çocuk: 24 yaş, K, ss

3.hastamız



FİZİK MUAYENE

- SS : 24/dk
- KTA : 98/dk
- V. Isısı : 36 °C
- TA : 110/75 mmHg
- Boy : 155 cm (25-50p)
- Tartı : 49 kg (25-50p)



FİZİK MUAYENE

- GD : **Halsiz, soluk**; bilinç açık, koopere
- Baş-boyun : Doğal
- Göz : Bilat. Işık ref+/, skleralar normal.
- KBB : Doğal

FİZİK MUAYENE

- KVS : Kalp sesleri ritmik. S1, S2 doğal, S3 yok.
- SS : Toraks yapısı simetrik, deformite yok. Dinlemekle bilateral solunum sesleri doğal. Ral, ronküs yok.
- GİS : Hepatomegali 6 cm, splenomegali 10 cm, traube kapalı.
- GÜS : Haricen erkek
- NMS : Doğal.
- Ekstremiteler : Kas kitlesi doğal, tonusu doğal.

LABORATUAR

- WBC: 467.000 /mm³
- Nötrofil: 403.000/mm³
- Hb: 7,9 g/dL
- Hct: % 24
- MCV: 90.3 fL
- Plt: 1.358.000 /mm³

Periferik yayma:

Promyelosit: %30

Metamyelosit: %39

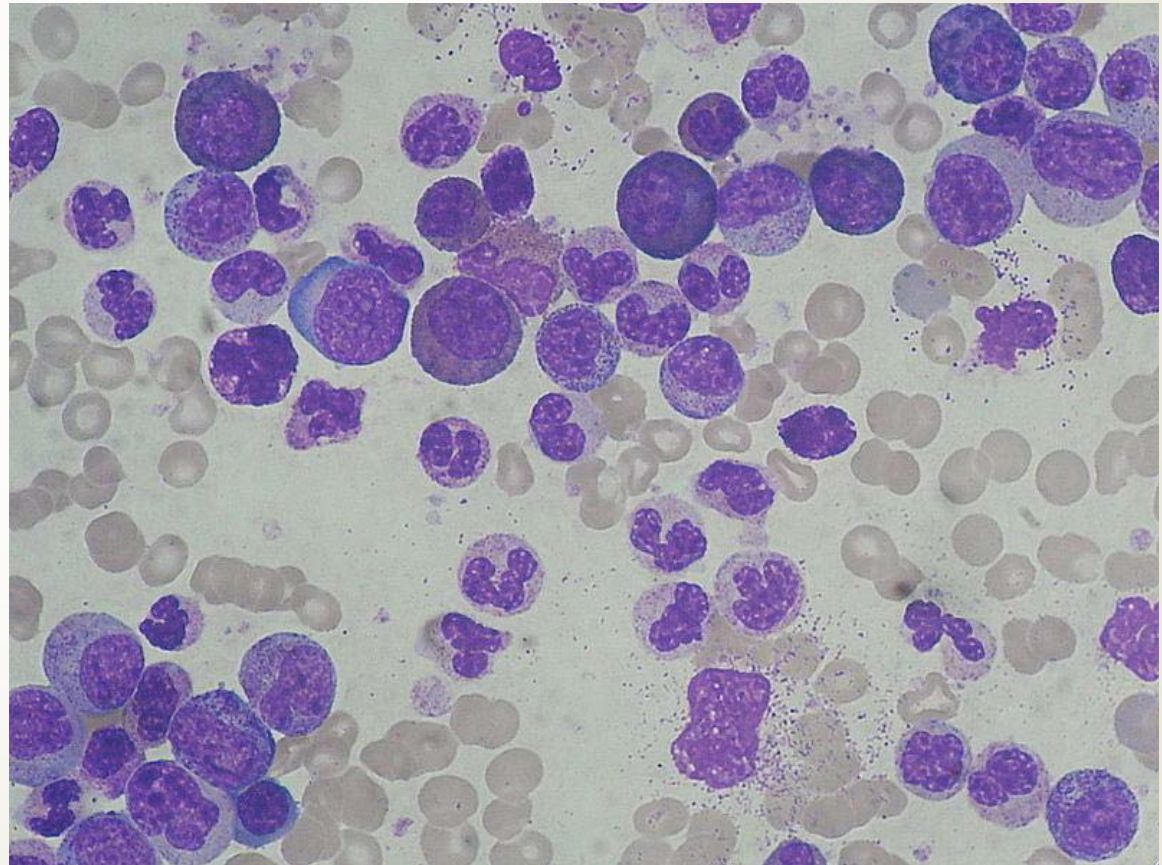
Myelosit: %5

Lenfosit: %2

PNL: %%31

Band: 17%

Eritroblast: %3



LABORATUAR

- Üre: 15 mg/dL
- Kre: 0.32 mg/dL
- T.bli: 0.8 mg/dL
- İ.bli: 0.5 mg/dL
- AST: 25 U/L
- ALT: 16 U/L
- GGT: 47 U/L
- **LDH: 927 U/L**
- T.pro: 6 g/dL
- Alb: 3.94 g/dL
- Glob: 2.06 g/dL
- Na: 137 mEq/L
- K: 4.92 mEq/L
- Ca: 9,3 mg/dL
- Mg: 2,47 mg/dL
- P: 4,5 mg/dL
- Ürik asit: 2,5 mg/dL
- CRP: 0.1 mg/L
- ESR: 6 m



Patolojik belirti ve bulgular

16 yaş erkek hasta,
Halsizlik, baş ağrısı, karın ağrısı(1 aydır),
Hepatosplenomegali,
WBC: 467.000/mm³
PLT: 1.358.000/mm³
Hb: 7.9 g/dl

TANI??

KRONİK MYELOİD LÖSEMİ

KIA ve biopsisi

MORFOLOJİK DEĞERLENDİRME

Hiperselüler KIA

- Promyelosit: %32
- Metamyelosit: %2
- Myelosit: %10
- Band: %20
- Pnl: %15
- Eozinofil: %18
- Lenfosit: %3

SİTOGENETİK DEĞERLENDİRME

t(9;22)—bcr-abl

Konvansiyonel: (Philadelphia Kromozomu
t(9;22) (q34;q11))

FISH: (bcr-abl değerlendirmesi)

PCR: (Bcr-abl füzyon geni' nin mRNA
düzeyinin kalitatif izlemi)

Kemik iliği biopsisi patolojiye gönderildi.

TEDAVİ

1. **Hidrasyon:** 3000 ml/m²/gün $\frac{1}{2}$ SF, potasyum içermeyen
2. **Allopurinol:** 10 mg/kg/gün po
3. **Aspirin:** 2 mg/kg/gün (Trombosit > 1.000.000/mm³)
4. **Hidroksiüre:** 50 mg/kg/gün (Hydrea kapsül = 500 mg)
(Sitogenetik ile bcr-abl (+) gösterilene kadar)



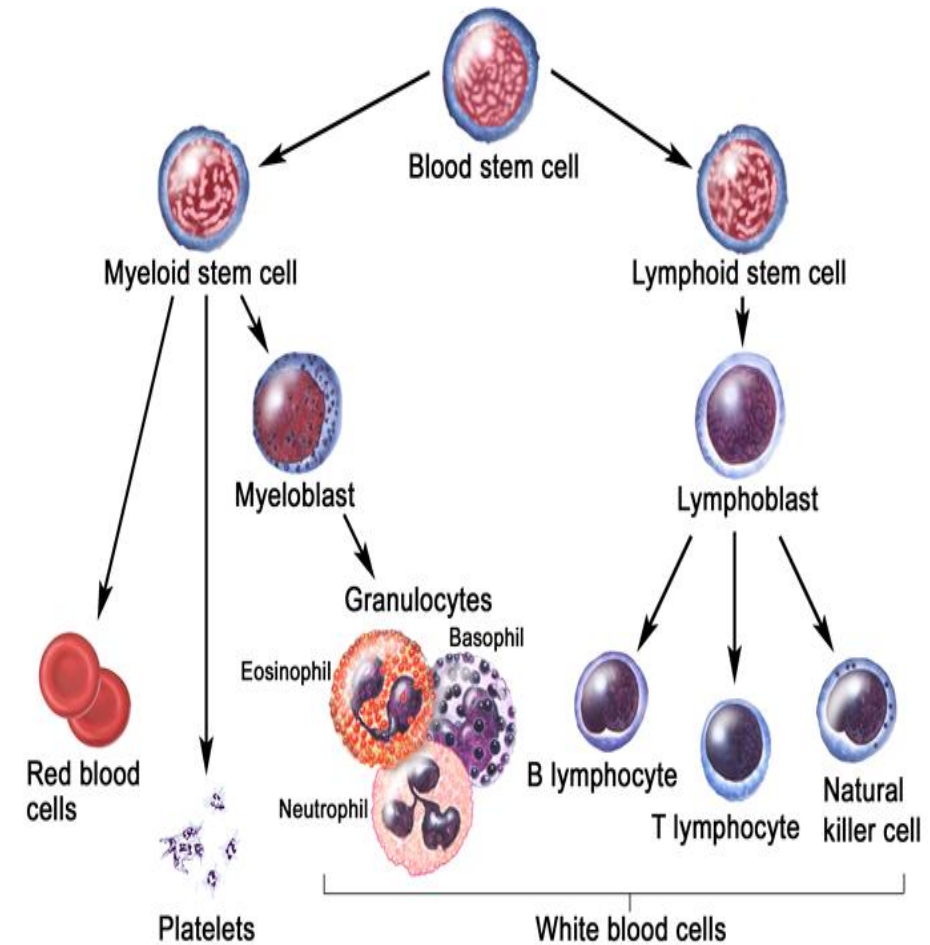
Tedavinin 10. gününde;

- **WBC: 33.900/mm³**
 - **Nötrofil: 25.500/mm³**
 - **Hb: 8.8/mm³**
 - **Plt: 955.000/mm³**
- 

Myeloproliferatif Neoplasmlar

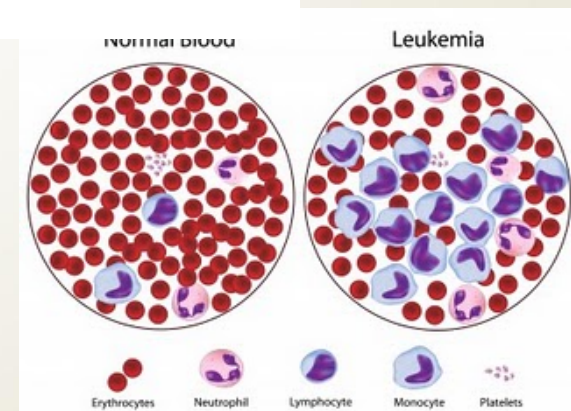
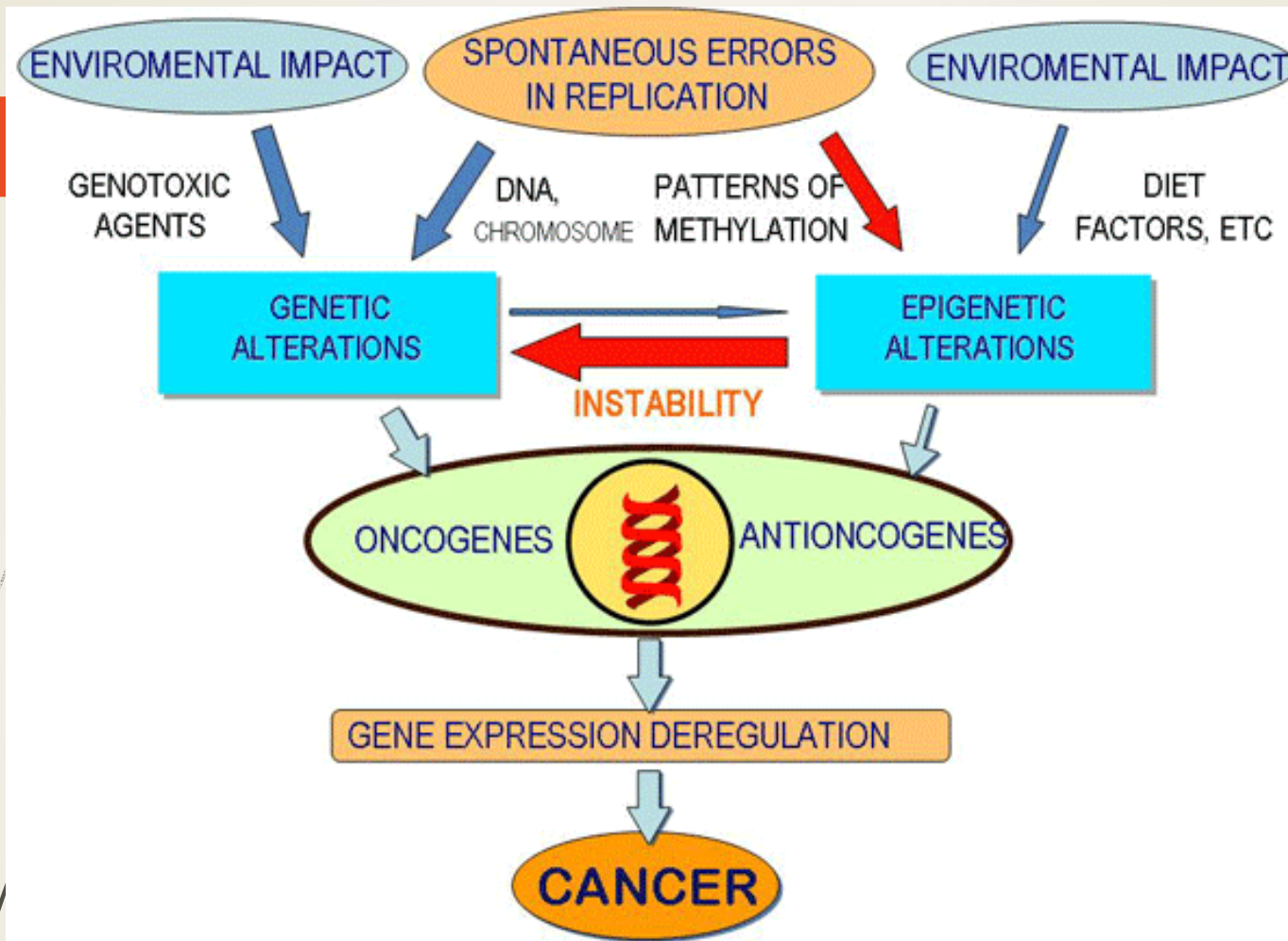
WHO 2008 sınıflandırması

1. Kronik myeloid lösemi
2. Polisitemia vera
3. Esansiyel Trombositemi
4. Primer myelofibrozis
5. Kronik eosinofilik lösemi
6. Kronik nötrofilik lösemi
7. Mastositozis
8. Sınıflandırılamayan

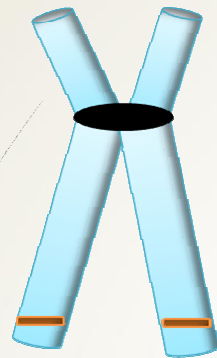


Kronik Myeloid Lösemi (KML)

- Primitif hematopoetik kök hücrenin myeloproliferatif hastalığı
- Çocukluk çağı lösemilerinin %1-3'ü
(Erişkin 45-55 yaş sık, lösemilerin %15'i)
- <4 yaş çok nadir.
- Bilinen etnik ve genetik yatkınlık yok.
- Yıllarca stabil kalabilme
- Ateş, gece terlemeleri, karın ağrısı, kemik ağrısı
- Splenomegali (belirgin)



Chromosome 9



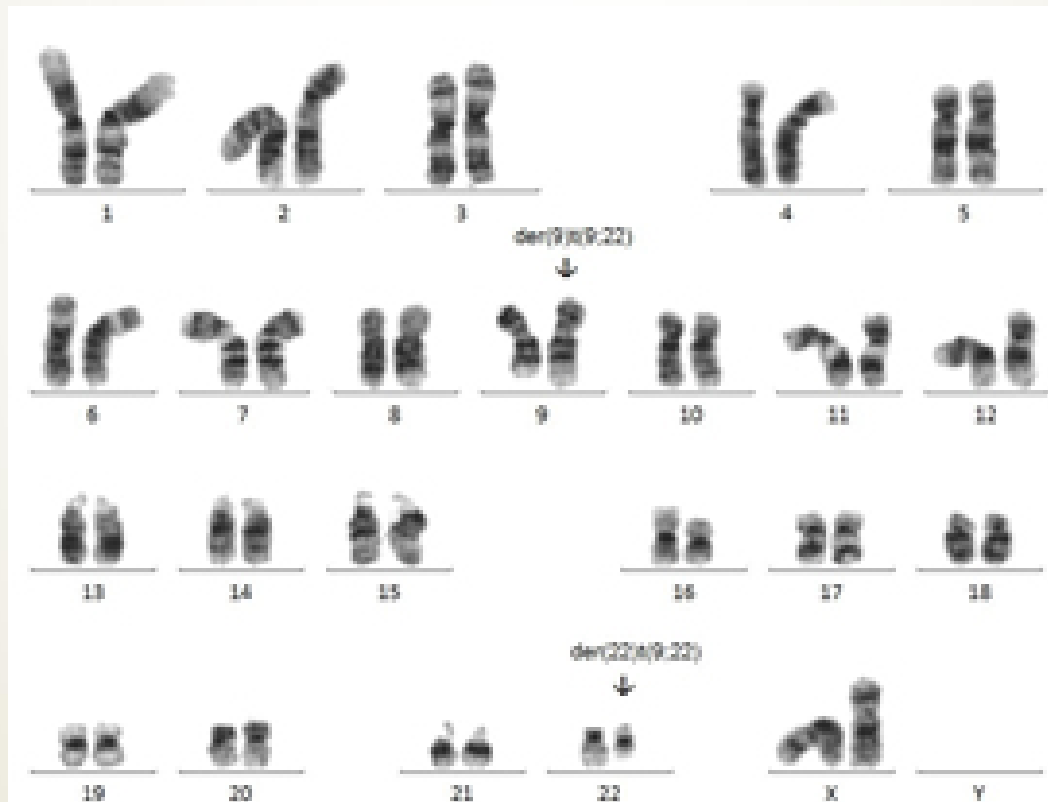
Chromosome 22



**Philadelphia Chromosome
t(9;22) (q34;q11)**



Reciprocal translocation





SİTOGENETİK SONUÇ

Konvansiyonel: Philadelphia Kromozomu t(9;22) (q34;q11)
%97 POZİTİF

FISH: Bcr-abl POZİTİF

PCR: Bcr-abl %97 POZİTİF

KEMİK İLİĞİ BİYOPSİSİ

- MAKROSKOPİ : 1,2 cm uzunluğunda 0,2 cm genişliğinde doku parçası.
- MİKROSKOPİ : Gönderilen kemik iliği biyopsisi yeterlidir.

Hücresellik : % 100

Megakaryositler : Morfoloji normal, sayıca hiperplazik.

Eritroid seri : Kolonizasyon yok, arada tek tük izleniyor, sayıca ileri derecede azalmış.
(Glikoforin (+))

Granülositik seri: Maturasyonlu, genç hücre artışı blastik hücre ve genç hücre oranı kemik iliği biyopsisinde %10'un üzerinde gözükmektedir. (MPO (+))

CD34'de artmış vasküler çatıda (+) pozitif boyanmıştır.

CD117 paratrabeküler alandaki matürasyon gösteren hücrelerde (+) pozitif, genelde (-) negatif boyanmıştır.

CD68 interstisyel tek tek serpintiler halinde (+) pozitif, genelde (-) negatif boyanmıştır.

CD20 ile (-) negatif boyanmıştır.

Morfolojik bulgular ve immünohistokimyasal inceleme sonuçları

"Kronik Myeloproliferatif Hastalık" üst grubunda klinik ön tanılarda bildirilen

"Kronik Myeloid Lösemi infiltrasyonu" ile uyumludur.



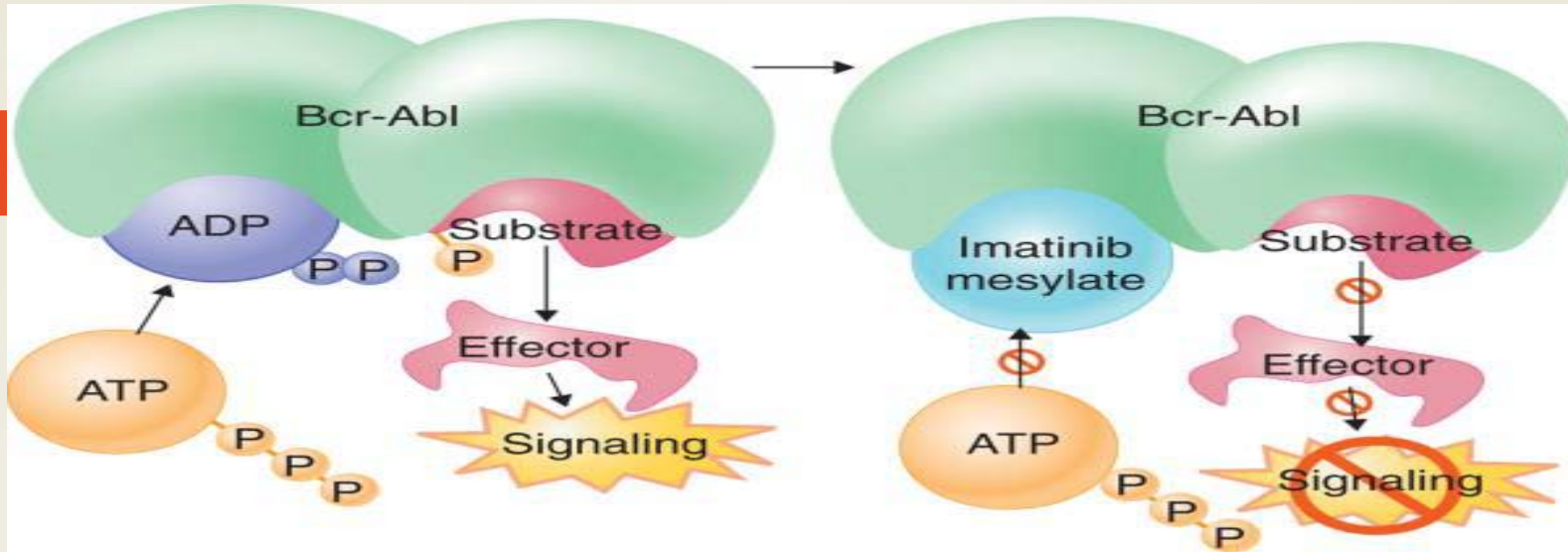
Sitogenetik ile bcr-abl(+) gösterildikten sonra;

Tirozin Kinaz İnhibitörleri(TKI)

Imatinib mesilat (2001)

Dasatinib (2006)

Nilotinib (2007)



Bcr-abl gen füzyonu

Tirozin kinaz aktivitesinde artış

Tirozin bağımlı sinyal yollarında hiperaktivasyon

(RAS, JAK-STAT, Bcl-2, P13K)

Lökomogenezis

Tirozin Kinaz İnhibitörleri - TKI

Kinaz domainde ATP bağlanan bölgenin blokajı

Lökomogenetik sinyal iletimin sağlanamaması

DISCOVERIES LEADING TO FDA APPROVAL OF STI571/Gleevec FOR TREATMENT OF CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA

1960

1960 – Abnormal chromosome 22 (Philadelphia Chromosome) observed in CML patients

1970

1973 – Chromosome 22 and 9 translocation observed by new staining techniques

1980

1982 – *abl* Proto-oncogene identified in chromosome 22 translocation

1984-1987 – BCR-ABL protein identified as possible cause of CML

1990

1990 – *bcr-abl* Gene identified as cause of leukemia in mice

1993 – First STI571/Gleevec laboratory studies begin

1998 – First human tests begin

1999 – First human results reported

2000

2001 – April: Larger study confirms earlier findings

2001 – May: FDA approves STI571/Gleevec for treatment for CML

TIME
THERE IS NEW AMMUNITION
IN THE WAR AGAINST
CANCER.
THESE ARE THE BULLETS.

Revolutionary new pills like **GLEEVEC** combat cancer by targeting only the diseased cells. Is this the breakthrough we've been waiting for?



TKI - Yan Etkiler

- Uyum güçlüğü
- Sitopeni
- Hepatotoksisite
- Büyüme geriliği
- Kardiyak toksisite
- Myalji, artralji
- Sıvı retansiyonu
- İlaçlarla etkileşim
- Hipokalsemi, hipofosfatemi

Çocuklarda - TKI

- ❖ Uyum sorunu
Küçük yaşta ilacı alma sorunu
Adolesan yaşta tedaviye isyan
- ❖ Büyüme geriliği
- ❖ Hipokalsemi, hipofosfatemi
- ❖ Kalp yetmezliği
- ❖ İlacı kullanma süresi

Yanıt değerlendirilmesi

1. Hematolojik yanıt

Tam kan sayımı

- Tam hematolojik yanıt sağlanana kadar 2 haftada bir
- Sonra ayda bir

,

2. Sitogenetik yanıt

Kemik iliğinden sitogenetik

- Tam moleküler yanıt sağlanana kadar 6 ayda bir
- Sonra yılda bir

,

3. Moleküler yanıt

Periferik kandan RT-PCR

- 3 ayda bir

,

Tam hematolojik yanıt (THY)

- ❖ Periferik kanda BK < 10.000/mm³
- ❖ Trombosit < 450.000/mm³
- ❖ Myeloid öncüller ve blastın görülmemesi
- ❖ Splenomegalinin olmaması

Kısmi hematolojik yanıt (KHY)

- ❖ BK sayısı > %50 azalması
- ❖ Trombosit sayısı > %50 azalması
- ❖ Myeloid öncül hücrelerin görülmesi
- ❖ Splenomegali > %50 küçülmesi

Ph kromozomu

- o Tam sitogenetik yanıt (TSY) : Yok
- o Major sitogenetik yanıt (MSY) : %1-34
- o Minör sitogenetik yanıt (mSY) : %35-90

Bcr-abl mRNA

- ✓ Tam moleküler yanıt (CMR): Yok
- ✓ Major moleküler yanıt (MMR): > 3 log azalmakla birlikte halen saptanması



KML - Evreler

1-) Kronik evre (%85)

2-) Akselere evre (%10)

Periferik kan ve/veya kemik iliğindeki **blast: % 10-19**

3-) Blastik kriz (%5)

Periferik kan ve/veya kemik iliğindeki **blast > % 20**

%80 myeloid lösemi

%15-20 lenfoid lösemi

%5 bifenotipik lösemi

HKHT yapalım mı?

► Tek küratif tedavi seçeneği

- TKI alan çocuklarda blastik faza ani ilerleme
- TKI'de uzun dönem yan etki belirsizliği
- Kardeşlerden HKHT'de yaşam %87
- Kronik faz dışında HKHT başarısı düşük
- Doku tipi tam uyumlu aile içi verici
- Doku tipi 10/10 aile dışı verici
- Tanıdan sonraki 2 yıl içinde
- TKI kullanımı ile elde edilecek remisyon sonrası

	TANI YAŞI	ŞİKAYET	LÖKOSİT	TEDAVİ	İZLEM SÜRESİ	KIT
Ş.Ç E	15 yaş 6 ay	Baş dönmesi,baş ağrısı, karın şişliği 1 ay	657.000	Alfa interferon imatinib	9 yıl	+
T.A K	10 yaş 7 ay	Bacak, bel ağrısı 6 ay	250.000	İmatinib	8,5 yıl	-
B.N.S K	19 yaş	Kol ve bacakta morluk, halsizlik 2 ay	800.000	İmatinib Dasatinib	1,5 yıl	-
G.E.A K	14 yaş 3 ay	Karın ağrısı 3 gün	204.000	İmatinib	1 yıl	-
B.E E	1 yaş 7 ay	yok	97.000	İmatinib	8 ay	-
Y.O E	16 yaş	Bel ağrısı, halsizlik, karın ağrısı 1 ay	467.000	İmatinib	2 ay	-



JMML

- 2 yaş (<6 yaş)
- En agresif myeloproliferatif hastalıklardan
- Klinik olarak KML ile benzerlik
- Philadelphia kromozomu negatif
- JMML de tirozin kinaz inhibitörleri etkisiz
- Tek tedavi seçeneği HKHT

KML

Halsizlik, yorgunluk, karın ağrısı, dolgunluk hissi

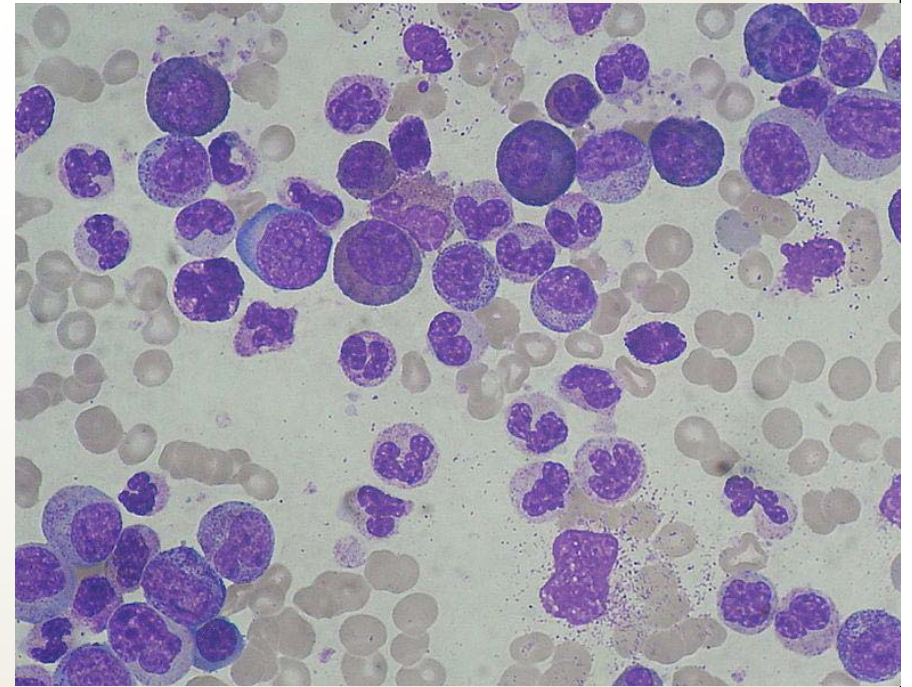
Lökositoz ($>50.000/\text{mm}^3$), Trombositoz

Belirgin splenomegali

PERİFERİK YAYMA

(Kronik fazda kemik iliği gibidir.)

- Myeloid öncüllerde artış
- Eosinofil ve bazofillerde artış





Yorgunuz ama umudumuz var