



KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI
OLGU SUNUMU

Arş.Gör. Ali Haydar AYVAZ

Prof. Dr. Emine ZENGİN

23.09.2022



12 yaş 11 ay erkek hasta

Şikayet

- Baş dönmesi
- Burun kanaması
- Halsizlik
- Mide bulantısı

Hikaye

2 senedir halsizlik şikayeti olan hastanın 2 haftadır halsizliğı artmış, baş dönmesi şikayeti başlamış.

Bir saat süren burun kanaması olması üzerine dış merkez acil servisine başvurmuş. Alınan kanlarında anemi ve trombositopeni saptanması üzerine tarafımıza yönlendirilmiş.

Özgeçmiş

- Miadında NSVY ile doğmuş. Solunum sıkıntısı sebebiyle 20 gün YDYBÜ yatışı olmuş.
- Bilinen ek hastalık yok. Düzenli kullandığı ilaç yok.
- TBC öyküsü yok.
- Döküntülü hastalık öyküsü yok.
- Ayda ortalama 2 kez ÜSYE öyküsü mevcut. 6 ay önce COVID öyküsü varmış.

Özgeçmiş

- 9 sene önce fimozis sebebiyle opere olmuş.
- Aşıları yaşına göre tam.
- Okul başarısı iyiymiş.
- Bilinen Hayvan temas öyküsü yok.

Soygeçmiş

- Anne: 42 yaş, Opere uterus kanseri, Hepatit taşıyıcı
- Baba: 41 yaş, Koroner arter hastalığı
- Anne – Baba arasında akrabalık yok.

Soygeçmiş

- 1. Çocuk → 15 yaş erkek sağ – sağlıklı
- 2. Çocuk → Hastamız
- 3. Çocuk → 12 yaş kız sağ – sağlıklı
- 4. Çocuk → 8 yaş kız sağ, anemi
- 5. Çocuk → 7.yaş kız sağ – sağlıklı

Yaşayanlar dışında 4 tane intrauterin ex öyküsü varmış.

Fizik Muayene

Genel durumu iyi, Bilinç açık, oryante- koopere, MIB yok

Cilt: Turgor,tonus doğal. Siyanoz yok. İkter yok. Döküntü yok

Baş Boyun: Simetrik. OF doğal. Submandibular 1x1 cm LAP

Gözler: IR++/++ . Göz hareketleri doğal. Konjonktivalar ve skleralar doğal

KVS: S1+ S2+ Mezokardiyak odakta daha belirgin 2/6 sistolik üfürüm mevcut KDZ<2sn.

Fizik Muayene

Solunum: Solunum sesleri doğal. Ral yok. Ronkus yok. Çekilme, inleme, takipne yok

Batın: Batın rahat. Defans yok. Rebound yok. Dalak kostaların altında arka aksiller çizgi hizasında 2 cm ele geliyor. Traube açık. KC palpe edilemedi.

Ürogenital anomali izlenmedi. Haricen erkek. Sol inguinal bölgede 1cm'den küçük multiple LAP'lar mevcut. Skrotal muayene doğal.

Laboratuvar

WBC : 2700 /mm³

NEU : 630 /mm³

LYM : 1690 /mm³

EOS : 60 /mm³

BASO : 10 /mm³

RBC : 1390000 /mm³

HGB : 4,00 g/dL

HCT : 11,8 %

MCV : 84,90 fL

PLT : 18000 / mm³

Laboratuvar

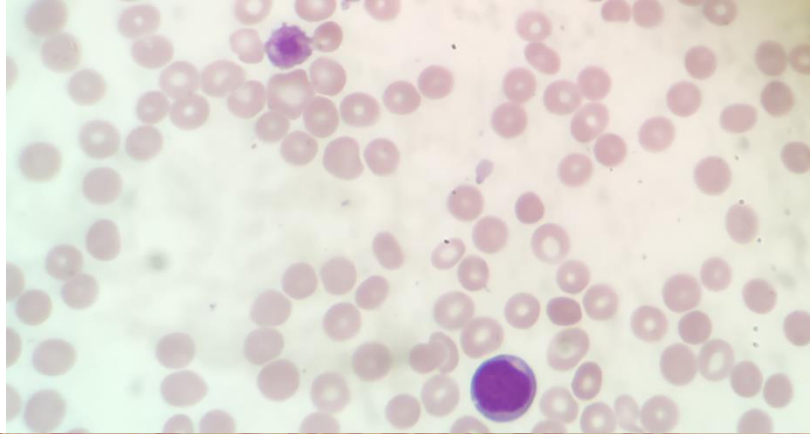
Açlık Kan Şekeri (AKŞ) : 110,1 mg/dL
Ürea : 21 mg/dL
BUN (Kan üre azotu) : 9,81 mg/dL
Kreatinin : 0,44 mg/dL
Bilirubin, Total : 0,21 mg/dL
Bilirubin, Direkt : 0,14 mg/dL
Bilirubin, İndirekt : <0,9 mg/dL
AST (SGOT) : 6,3 U/L
ALT (SGPT) : <5 U/L
GGT : 9 U/L
ALP(Alkalen Fosfataz) : 200 U/L
LDH : 154 U/L

Protein, Total : 59,8 g/L
Albumin : 42,5 g/L
Globulin : 17,3 g/L
Sodyum (Na) : 140 mmol/L
Potasyum (K) : 3,77 mmol/L
Klor (Cl) : 106 mmol/L
Kalsiyum : 8,64 mg/dL
Magnezyum (Mg) : 2,08 mg/dL
Fosfor (P) : 5,5 mg/dL
Ürik asit : 4,1 mg/dL
CRP : <0,5 mg/L

Laboratuvar

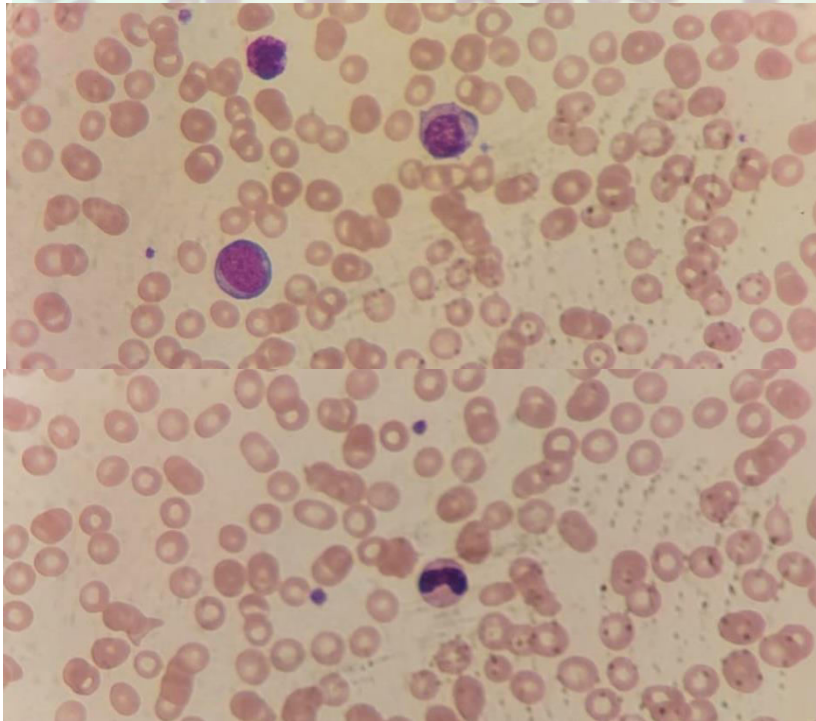
PTZ (Protrombin Zamanı)	: 17,1 s	Direkt Coombs	: NEGATİF(-)
PTZ (Aktivasyon)	: 66 %	C3d.	: NEGATİF(-)
PTZ (INR)	: 1,32	IgG	: NEGATİF(-)
APTT	: 34,1 s		
Folik Asit	: 2,85 ug/L		
Vitamin B12	: 1712 ng/L		
Ferritin	: 415 ug/L		

Periferik Yayma



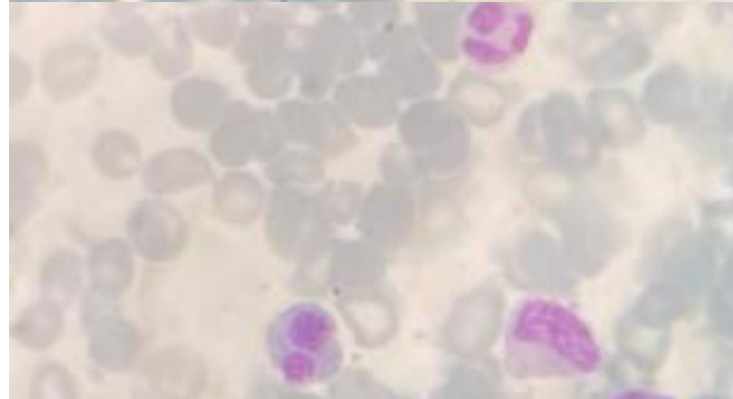
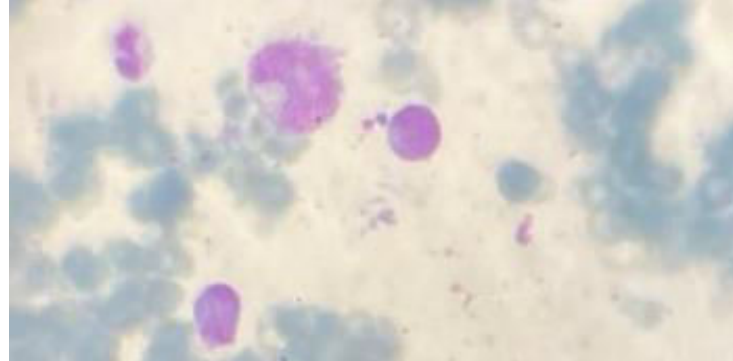
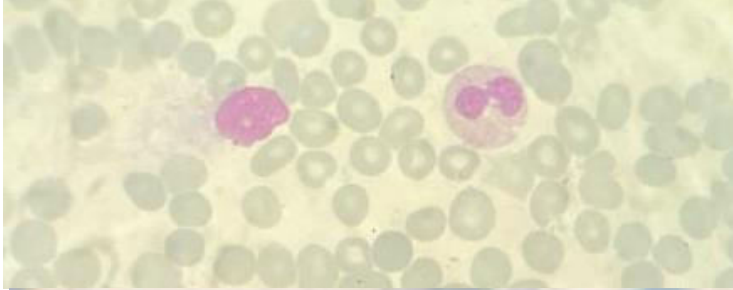
WBC:2700 NEU:630
LYM:690 HGB:4,00
PLT :18000

Hipokrom, mikrositer eritrosit,
anizositoz
Trombosit kümeleri görüldü.



%66 Lenfosit
%2 Eizinoofil
%12 PNL
%20 BLAST

Kemik İliği



Hiposelüler Kemik iliği,
Megakaryosit Görülmedi.

Promyelosit: %4
Metamyelosit: %2
BAND: %10
PNL: %21
Eizinoofil BAND: %2
Eizinoofil: %4
Normoblast: %11
Lenfosit: %31
BLAST: %15

Patolojik bulgular

- Klinik
 - Baş dönmesi
 - Burun kanaması
 - Halsizlik
 - Mide bulantısı
- Pansitopeni
- Periferik yayma ve Kemik İliği bulguları

Ön tanılarınız nelerdir?

Ek tetkik ne istersiniz?

Akım sitometrisi

Blast : % 11,04

- Myeloid : %44,13

Lenfosit : %31,15

-Monosit : % 1,97

Okumalar CD 45-SS grafiğinde **BLAST** % 11,04 kadar temsil edildiği gate'lerde yapılmıştır.

CD3 : % 0,00

CD16+56 : % 80,61

CD61 : %29,50

CD41 : % 27,80

Anti Gly A : % 0,00

CD11b : %12,52

CD71 : %74,26

CD64 : % 2,69

CD117 : % 78,13

CD10+CD19- : % 0,93

CD19+CD10- : % 0,00

CD10+19+ : % 0,77

CD38 : %39,35

CD34 : % 65,90

Anti-TdT : %0,14

cCD22 : %1,85

CD79a : %0,83

cCD3 : % 0,48

MPO : % 31,31

cIgM : %7,72

CD7 : % 24,40

CD33 : % 87,70

HLA-DR : % 78,80

CD13 : %31,15

HLA-DR+CD13 : % 23,24

CD10+ : %1,60

CD19+ : %0,77

Kemik İliği Biyopsisi

TANI

KEMİK İLİĞİ-BİOPSİ :CD117 ve MPO ile pozitif boyanan %9-10 oranında blastik hücre infiltrasyonu
(Lütfen mikroskopi ve yorumu okuyunuz.)

Genetik

- 11q23 anomalileri/ MLL → Negatif
- 8p11-q11 trizomi → Negatif
- Y kromozom kaybı → Negatif
- T(15;17) → Negatif
- INV 16 → Negatif
- P210 bcr-abl → Negatif
- 5q delesyon → Negatif
- 20q12 delesyon → Negatif
- 7q delesyon → Negatif
- Nuc ish (7p11.1-q11.1x1)(7q31.2X1)[52] : %52
Monozomi/Parsiyel monozomi kromozom 7

Klinik Seyir

- Miyelodisplastik sendrom tanısı alan hastamıza eritrosit ve trombosit transfüzyonu yapıldı.
- Ayaktan takibe alınan hastaya hemopoietik kök hücre nakli planlandı.

Miyelodisplastik Sendrom

Miyelodisplastik Sendrom(MDS) ineffektif hematopoez, morfolojik displazi, periferik kanda sitopeni ve ilerleyici kemik iliği yetmezliği ile seyreden hemapoietik kök hücrenin heterojen klonal bir hastalığıdır.

Çocukluk çağında yıllık sıklığı 1-4/1000000'dur

Çocukluk çağı hematolojik malignitelerin %5-10'unu oluşturur.

Erişkin ve çocuk MDS olgularının farklılıkları		
	Erişkin (>40yaş)	Çocuk (0-18yaş)
İnsidans (/milyon)	>40	40
Refrakter anemi ring sideroblast (%)	25	<1
Kemik iliği yetmezliği ve predispozan sendromlar (%)	<5	>30
Aile öyküsü	Nadir	Sık
Kromozom anomalileri (%) -7/7q -5/5q	10 20	25-30 1
Moleküler aberasyonlar	Nadir germline mutasyonlar Sık somatik mutasyonlar	Sık germline mutasyonlar Nadir somatik mutasyonlar
Tedavi yanıtı	Sıklıkla palyatif	İyileştirici

Sınıflandırma

A) Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması

	Periferik kanda blast(%)	Kemik iliğinde blast(%)
Düşük dereceli MDS (Çocukluk çağının inatçı sitopenisi)	<%2	<%5
İlerlemiş MDS		
Blast artışı- MDS	2-19	5-19
Transformasyonda BA-MDS	20-29	20-29

B) Etiyolojik Sınıflama

	ÖZELLİK
Sekonder MDS	Önceden kemoterapi veya radyoterapi almış olma Önceden var olan edinsel aplastik anemi Konjenital kemik iliği yetersizliği bozuklukları Ailesel yatkınlık
Primer MDS	

Miyelodisplastik Sendrom

Hastada klinik ve laboratuvar bulguları olarak tek veya çoklu serilerde sitopeni gözlenir.

- Anemi
 - Yorgunluk
 - Solukluk
 - Okul başarısında düşme
- Trombositopeni
 - Mukozal kanama
 - Peteşi
- Nötropeni
 - Ateş
 - Enfeksiyon bulguları

Patogenezi

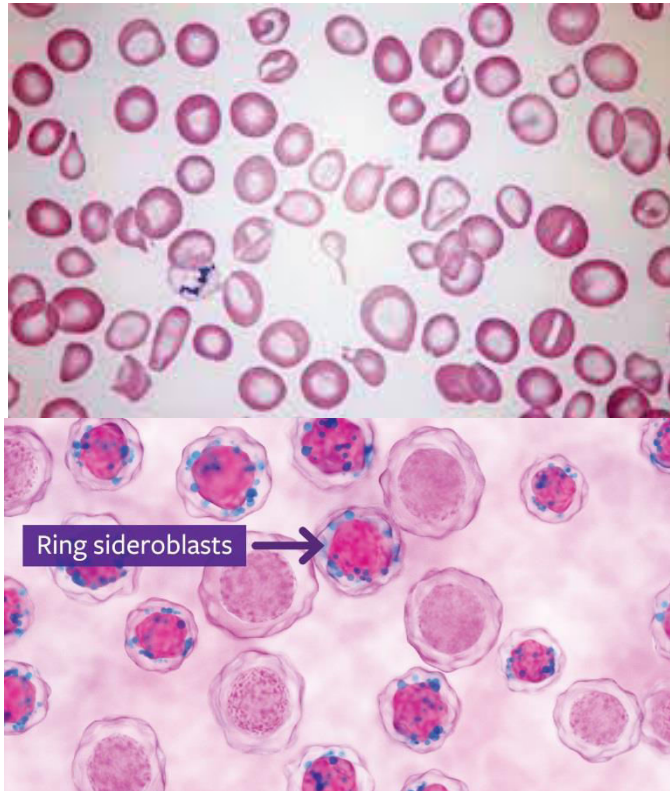
Eritropoez, miyelopoez veya megakaryopoeze ait progenitör hücrelerde displastik değişimler olur.

- Kök hücre disfonksiyonu
- Genetik yapısal kararsızlık
- Apapitozis regülasyon bozukluğu

Tanı

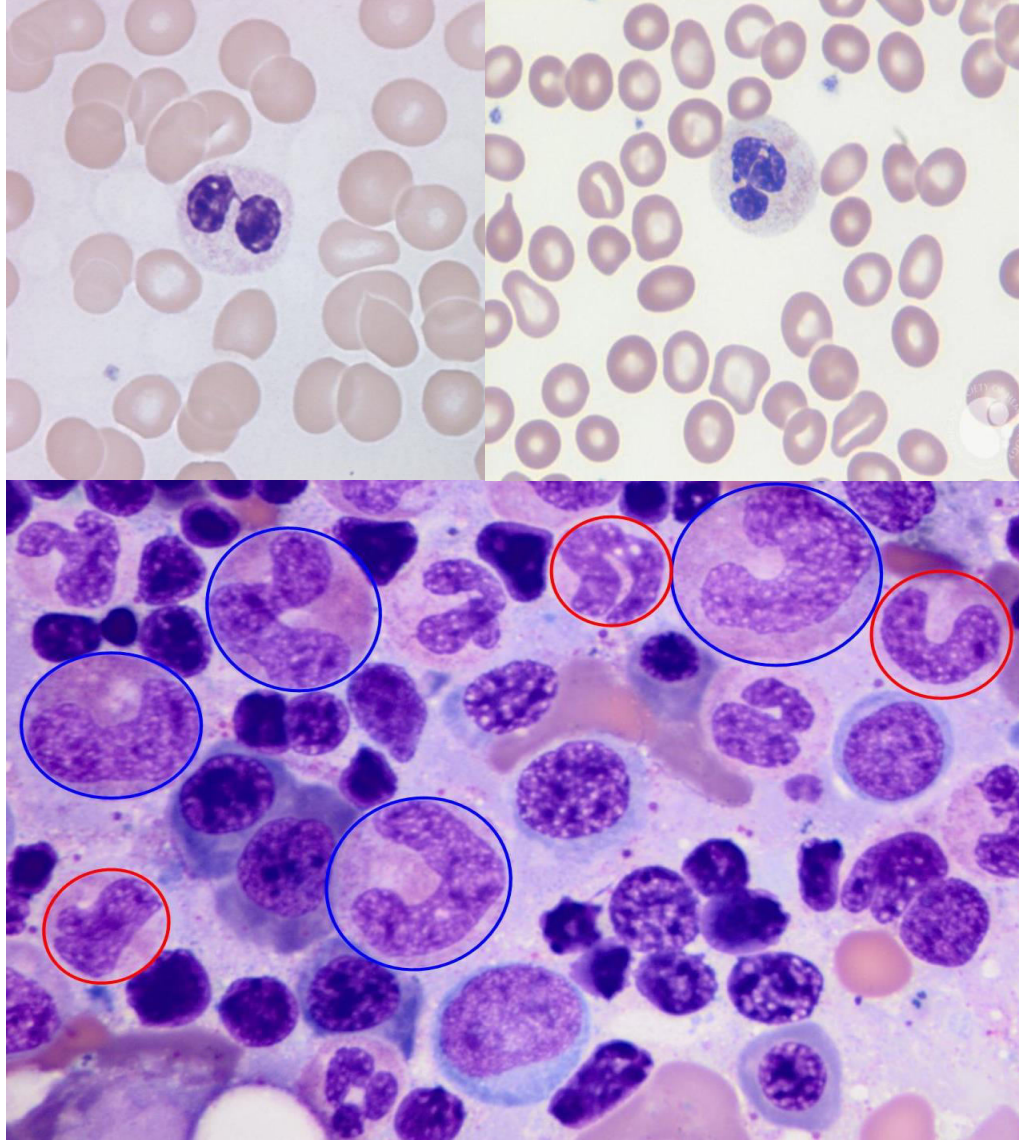
Miyelodisplastik sendrom tanısına sitopeni yapabilecek diğer nedenler gözden geçirildikten sonra kemik iliği aspirasyonu, biyopsisi ve sitogenetik inceleme ile hastalık tanısı netleştirilir.

Mikroskobi



- Diseritropoez
 - Anormal nukleos lobülasyonu
 - Çoklu nukleus
 - Nukleus köprüleri

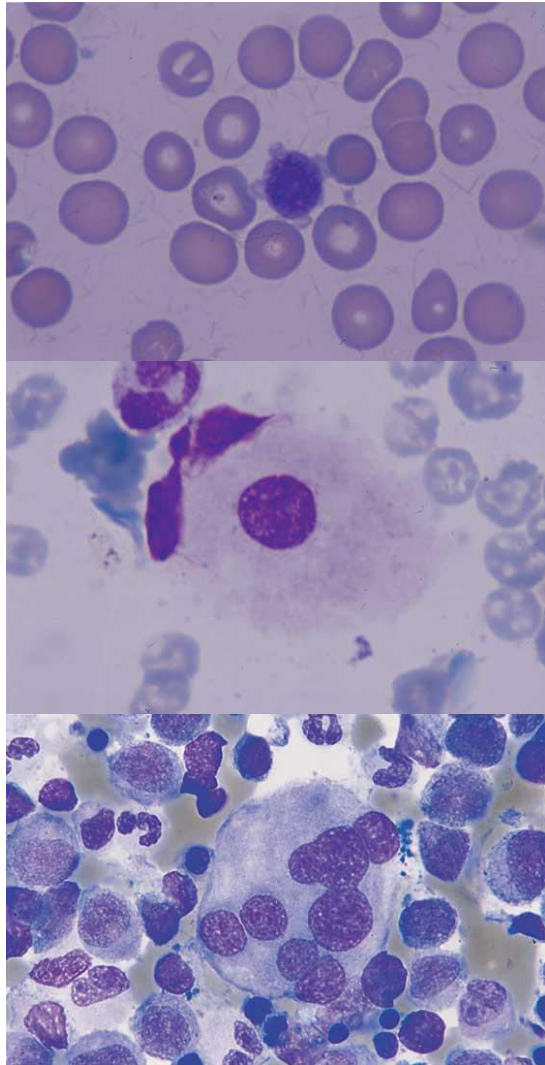
Mikroskobi



Disgranülopoez

- Pelger-Huet hücreleri
- Hipo veya agranüler sitoplazma
- Dev band (ağır nütropenide saptanmayabilir.)

Mikroskobi



- Dismegakaryopoez
 - Farklı boyutlarda ve nukleusları ayırık veya yuvarlak olan megakaryositler

Ayırıcı Tanı

- Displazi ve sitopeni ile başvuran klonal olmayan hastalıklar
 - Enfeksiyonlar
 - Otoimmün bozukluklar
 - Hemofagositik lenfhistiyosis
 - Nutrisyonel bozukluklar
 - Ağır konjenital nötrojeni
 - Malign lenfoma
 - İlaç ve toksinlerin etkisi
 - Transplantasyon sonrası
- Hipoplastik kemik iliği ile seyreden hastalıklar
 - Aplastik anemi
 - Hiposelüler AML
 - Diğer
- Sitopeni zemininde gelişen geçici kromozom anomalileri
- Akut miyeloblastik lösemi
- Otoimmün bozukluklar

Aplastik anemi ile farkları

	Aplastik Anemi	Çocukluk Çağı İnatçı Sitopenisi
Eritropoez	Yok veya 10'dan daha az matur hücrelerden oluşan küçük fokal alanlar	Yama tarzında dağılım Mitozda artma
Granülopoez	Yok veya ileri derecede az Çok az sayıda fokal matür hücreler	Belirgin azalmış ve displazik
Megakaryopoez	Yok veya çok az megakaryosit Normal morfolojik özellik	Belirgin azalmış Displastik değişiklikler Mikromegakaryosit

AML ile farkları

	MDS	AML
Lökosit Sayısı	Normal veya azalmış	Normal, azalmış veya artmış
Organomegali	Nadir	Sık
Sitogenetik anomali	Sayısal	Yapısal
Displazi	Çok serili	Nadir
Kemik iliğinde Blast	%5-29	>30
Hücre kökeni	Erken kök hücre	Hücre dizisi ile kısıtlı
Tam remisyonda klonalite	Var	Yok
İlerleme	Değişken	Hızlı
Kemoterapiye cevap	Düşük	Var

Düşük Dereceli MDS

- Çocukluk çağında en sık görülen MDS şeklidir.
- Erkek ve kızlar eşit oranda etkilenir.
- Genellikle bulgular 7-8 yaş civarında ortaya çıkar.
- Olguların %20'sinde sitopeni dışında başka hiçbir semptom veya klinik bulgu olmayabilir.

Düşük Dereceli MDS

İnatçı sitopeni demek için 2 temel özellik gerekir:

Periferik kanda blast sayısının $< \%2$ az olması ve morfolojik olarak hücre displazisinin olması (en sık trombosit ve eritrositer seride görülür.)

Kemik iliğinde blast sayısının $< \%5$ 'den az olması.

Düşük Dereceli MDS

- Kemik iliği sellülaritesi %80 olguda belirgin azalmıştır.
- Mikromegakaryositlerin görülmesi MDS olma olasılığını belirgin artırır.
- Çocukluk çağıının inatçı sitopenisi düşünülen her olguya 2 hafta ara ile kemik iliği biyopsisi yaparak tanının doğrulanması zorunludur.

Sekonder MDS gelişiminde predispozan faktörler ve hastalıklar

Kalıtsal kemik iliği yetmezlik sendromları

- Fanconi anemisi
- Diamond Blackfan anemisi
- Schwachman Diamond sendromu
- Telomer patolojileri
- Konjenital amegakaryositik trombositopeni
- Ağır konjenital nötropeni

Germline predispozisyonu ve önceden bulunan trombosit bozuklukları

- Myeloid neoplazi ile germline RUNX1 mutasyonu
- Myeloid neoplazi ile germline ANKRD26 mutasyonu
- Myeloid neoplazi ile germline ETV6 mutasyonu

Germline predispozisyonu ve diğer organ disfonksiyonları ile birlikte olan myeloid neoplaziler

- Germline GATA2 mutasyonu ile birlikte myeloid neoplazi
- Germline SAMD9/SAMD9L mutasyonu ile birlikte MDS

Önceden kemoterapi veya radyoterapi almış olmak

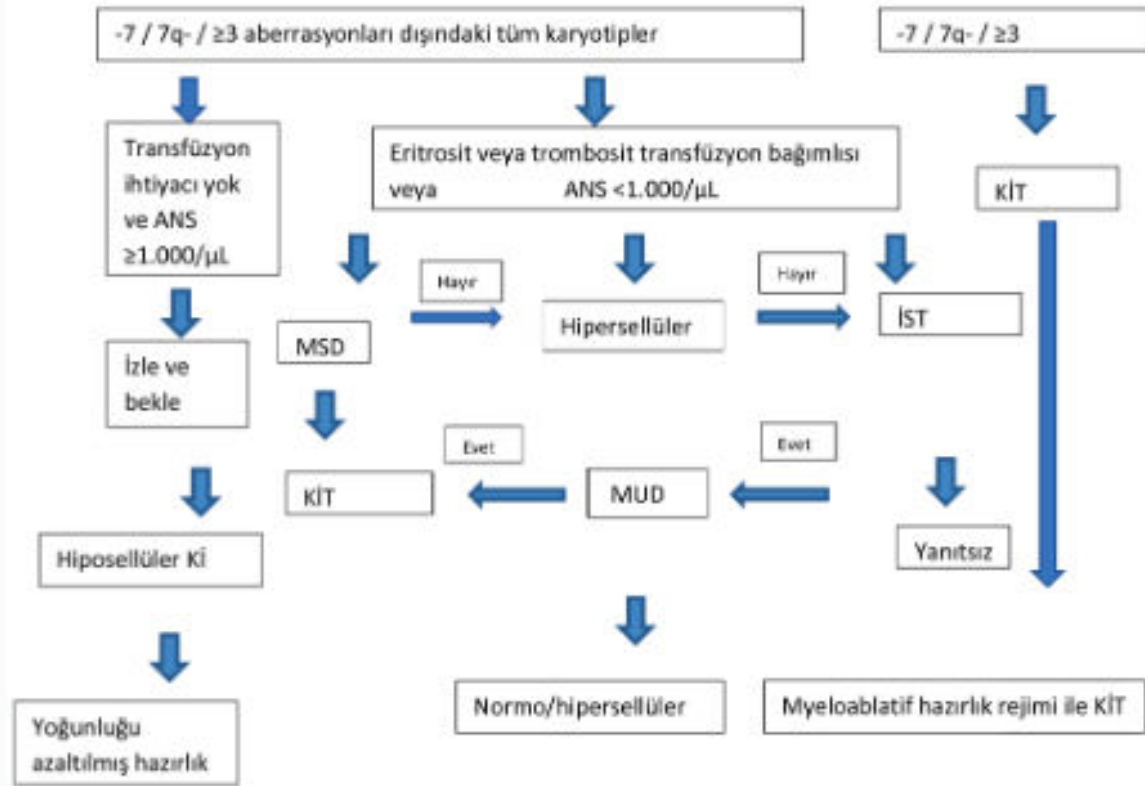
Edinsel aplastik anemi

Tedavi ve Prognoz

- Hematopoietik kök hücre nakli
- İmmün süpresan tedavi
- Geleneksel AML kemoterapisi
- Azasitidin
- Diğer ajanlar

Tedavi ve Prognoz

- Çocuklarda düşük dereceli MDS, aylar içinde ilerlemiş MDS'ye dönüşebilir.
- Düşük dereceli MDS'de 5 yıllık sağ kalım %91, ilerlemiş MDS'de sağ kalım %57 olarak saptanmıştır.
- Kemoterapiye ikincil olarak gelişen tedavi ilişkili MDS özellikle kötü prognozludur.



Şekil 2. Çocukluk çağı refrakter sitopenide [RCC] tedavi algoritması

KIT: Kemik iliği transplantasyonu, MSD: Doku tipi uygun kardeş verici, MUD: Doku tipi uygun akraba dışı verici, IST: İmmünosupresif tedavi, Ki: Kemik iliği