



- Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
 - Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
 - Anabilim Dalı
 - Hematoloji Bilim Dalı
 - Olgu Sunumu
 - 21 Mart 2019 Çarşamba
 - Dr. Ayşe Sümeyye ATALAY

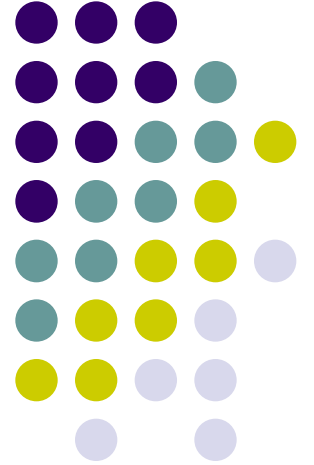


Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Hematoloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

21 Mart 2019 Çarşamba

Dr. Ayşe Sümeyye ATALAY



E.Y. ; 15 aylık kız hasta

B.T: 24.01.2019



- **Şikayet** : Anemi ve trombositopeni nedeni ile tarafımıza yönlendirilmiş.
- **Hikaye** :
- 1 yaşında karnı şiş diye dış mekeze başvurmuş.
- 14 aylıkken ayakta durmuyormuş, o yüzden çocuk hastanesine gitmiş, atipik yüz görünümü ve klinik durumu nedeni ile oradan ç. genetik gönderilmiş, crouzon sendromu düşünülmüş, kranial MR ve orbital MR , karyotip istenmiş, ç. nörolojiye yönlendirilmiş.
- Batın usg çekilmiş(08.12.2018): Kc 98 mm normal, dalak: 86 mm fizyolojik üst sınırdadır.
- Doğduğundan beri emmeme, huzursuzluk, uykusuzluk, kilo alamama şikayetleri olan hastanın **dalak büyüklüğü** ve **kan değerlerinde düşüklük** tespit edilmesi üzerine tarafımıza gönderildi.



ÖZGEÇMİŞ :

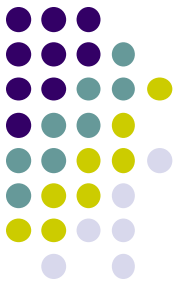
- **Prenatal** : Annenin birinci gebeliği
- **Natal** : Dış merkezde, normal vajinal yolla, 40 hf 2500 gr olarak doğmuş, ertesi gün taburcu olmuş.
- **Postnatal** : Özellik yok
- **Aşılar** : Yaşına uygun takipli

SOYGEÇMİŞ :

- Anne :27 yaşında sağlıklı
- Baba :31 yaşında sağlıklı
- Anne ve baba arasında akrabalık mevcut(1.derece kuzen)
- 1. Çocuk :Hastamız
- Ailede sürekli hastalık öyküsü yok.



FİZİK MUAYENE



- SS : 48/dk
- KTA : 112/dk
- V. Isısı : 36 °C
- TA : 85/45 mmHg
- Boy : 68 cm (<3p)
- Tartı : 7000 gr (<3p)
- Baş çevresi : 42 cm (<3p)

FİZİK MUAYENE



- **GD** : İyi.
- **Cilt** : Normal görünümde, turgor tonus doğal, pigmentasyon boz. yok.
- **Baş-boyun** : Yüzde atipik görünüm, yassı alın, hipertelorizm, burun aralıkları genişlemiş.
- **Göz** : Skleralar normal. Arayıcı nistagmus mevcut. Gözlerde ekzoftalmus mevcut.
- **KBB** : Prematür diş gelişimi mevcut, burun tıkanıklığı var.

FİZİK MUAYENE



- **KVS** : Kalp sesleri ritmik. S1 S2 doğal, S3 yok. Üfürüm yok
- **SS** : Toraks yapısı simetrik, deformite yok. Dinlemekle bilateral solunum sesleri doğal. Ral, ronküs, ekspiryum uzunluğu işitilmedi.
- **GİS** : Batın distandü. Hepatomegali:4-5 cm; splenomegali:6-7 cm
- **GÜS** : Haricen kız, anomali yok.
- **Ekstremiteler** : Kas kitlesi doğal, tonusu doğal.



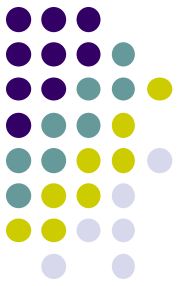
Patolojik bulgular

- Büyüme gelişme geriliği
- Atipik yüz
- Organomegali
- Arayıcı nistagmus ve gözlerde ekzoftalmus mevcut



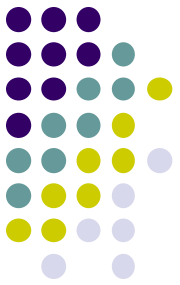
- ÖN TANI??
- HANGİ TETKİKLER İSTENMELİ??

LABORATUAR



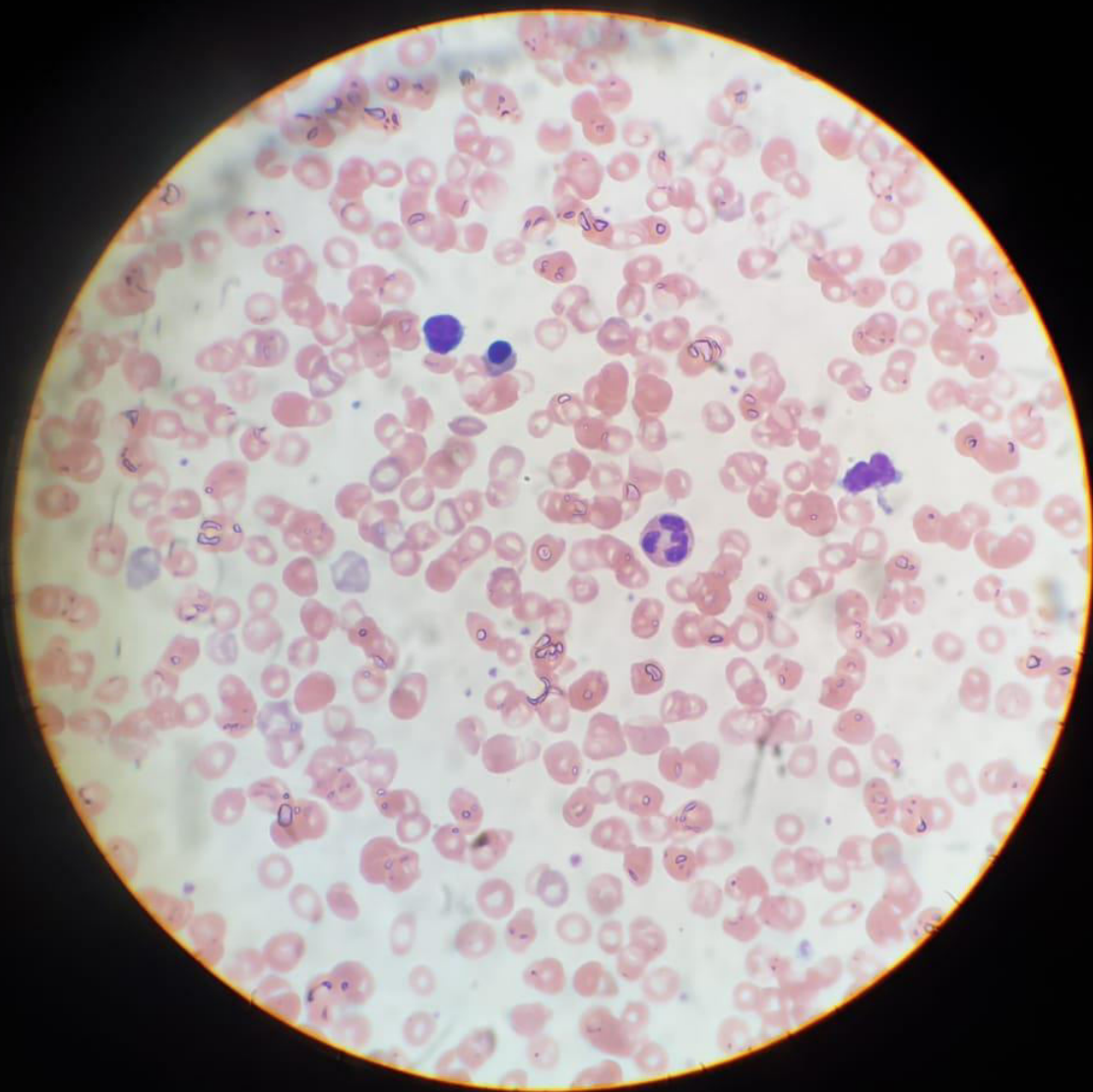
- WBC: 9700/mm³
 - Neu: 2700/mm³
 - Hb: 7,6 g/dL
 - Hct: % 21
 - Lenfosit: 4400/mm³
 - MCV: 74 fL
 - Plt: 51000/mm³
 - Ret: 248 000/uL
 - Ret%: 7.87
 - CRP: 0.1 mg/L
 - ESR: 6 mm/hr
 - Ferritin: 768 ng/mL
 - B12 vit: 414 pg/mL
- Direk coombs: Negatif

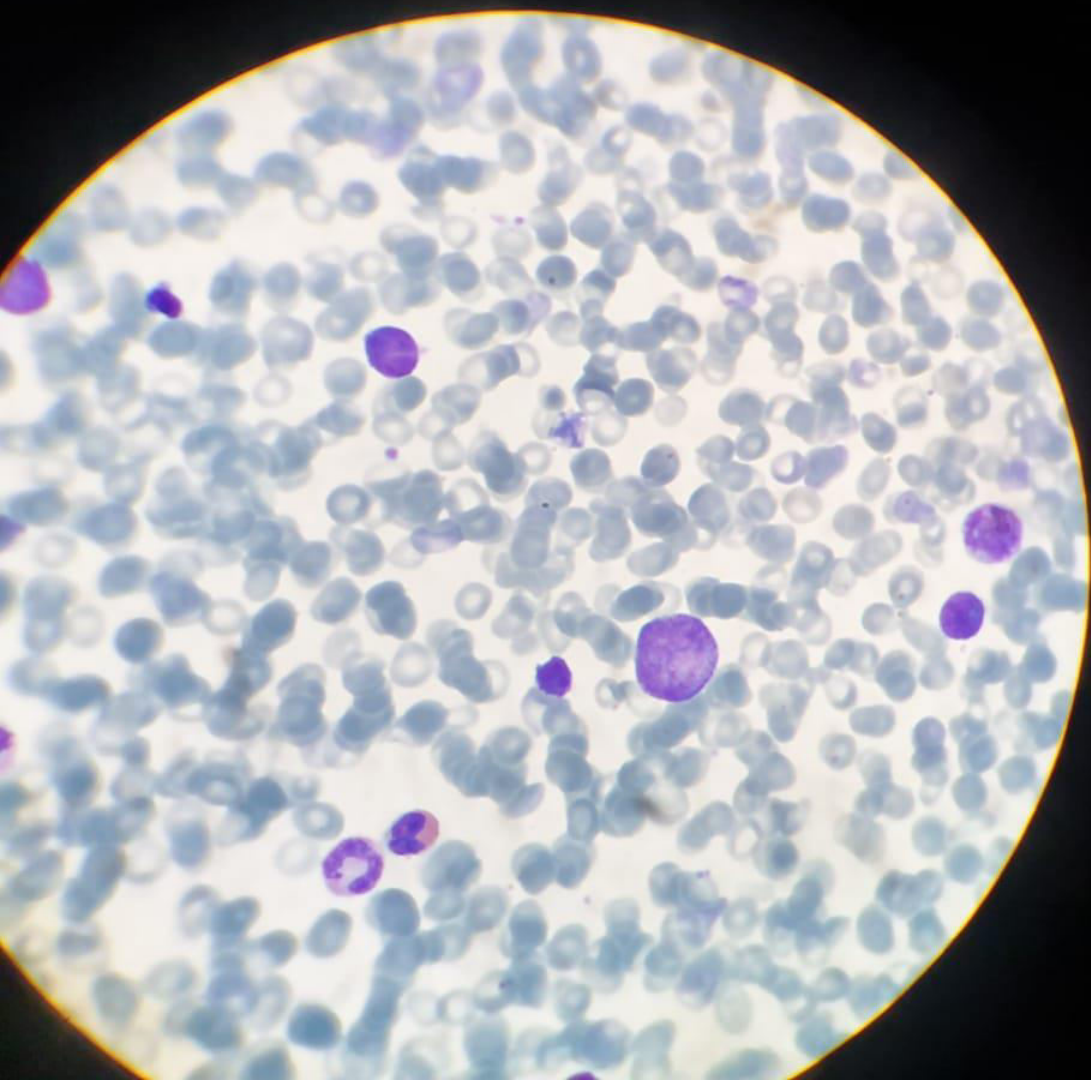
LABORATUAR



- Üre: 15 mg/dL
- Kre: 0.32 mg/dL
- T.bli: 0.8 mg/dL
- İ.bli: 0.5 mg/dL
- AST: 52 U/L
- ALT: 13 U/L
- LDH: 1355 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: 8,5 mg/dL
- Mg: 2,2 mg/dL
- P: 3,7 mg/dL
- ALP: 753 U/L
- Kemik ALP: 344 U/L
- 25-OH vit D: 49 ng/dL









E.Y. 2019 yılı grafileri

- "Tüm kemiklerde yoğunluk artışı, uzun kemiklerde kemik içinde kemik görünümü, vertebra anteriorlarında çentikleşme izlendi. Görünüm öncelikle **osteopetrozis** ile uyumlu olabilir."



OSTEOPETROZİS

- Osteopetrozis kemiklerde yaygın osteoskleroz ile karakterize otozomal resesif kalıtsal bir hastalıktır.
- Olgunlaşmasını tamamlamamış kemiklerde osteoklastların gelişim ve yıkım işlevindeki bozukluk sonucu kortikal ve lamellar kemikte kalınlaşma görülür ve kemiğin yeniden şekillendirilmesini etkileyerek klinik tabloya neden olur.

ETYOLOJİ - EPİDEMİYOLOJİ



- En az 5 tipi olmakla birlikte;
- En sık görülen formları;

Osteopetrosis konjenita (Otozomal resesif; ağır form)

- Genetik lokusu kromozom 11q12-q13
- İnsidans 1/250 000
- Erken çocukluk döneminde bulgu verir.

Osteopetrozis tarda (Otozomal dominant)

- Genetik lokusu kromozom 1p21
- İnsidans 1/20 000
- Geç çocukluk veya erişkin döneminde kemik kırıkları, hafif anemi, daha ender olarak kranial sinir bozukluğu ve diş bozuklukları
- Bazen de hiçbir bulgusu olmayan erişkinlerde başka nedenlerle çekilen radyografilerle rastlantısal olarak bulunur.

PATOLOJİ



- Ağır osteopetroziste **anormal kemik yapımı** sonucunda kemik boşluğu daralır, kemik iliği normal işlevini sürdüremez,
- Klinik belirti ve bulgulardan önemli derecede sorumlu olan **kemik iliği yetersizliği** gelişir.
- Anemi nedeniyle **ekstramedullar hematopoezis** başlar ve **hepatosplenomegali** olur.
- Kranial sinirlerin kafatasından çıkış delikleri daralır, **optik sinir ve diğer kafa çiftlerinin basıya uğrayarak** işlev kaybının olmasına yol açar.



Genellikle olgularda osteopetrozisin bir komplikasyonu olarak **rikets** gelişir.

Hastalarda total vücut kalsiyumu yeterli olmakla birlikte osteoklastların ekstrasellüler kompartmandaki normal kalsiyum- fosfor dengesini sağlayamaması ve depoların yeni oluşan kemiklerin mineralizasyonunda harcanması nedeniyledir.

KLİNİK BULGULAR VE TANI



- Bitemporal çapın arttığı makrosefali
- Anormal yüz görünümü
- Dental anormallikler
- Kemik kırıkları
- Mandibula osteomyeliti
- Beslenme yetersizliği
- Büyüme geriliği
- İmmün yetmezlik ve yineleyen akciğer enfeksiyonları
- Hipokalsemik konvülziyon
- Hepatosplenomegali
- Anemi, trombositopeni, lökositoz
- Görme ve işitme bozuklukları
- Çoklu organ fonksiyon bozuklukları

RADYOLOJİK BULGULAR



- Kemiklerde yaygın dansite artışı
- Yenidoğanlarda kemik uçlarında genişleme, çanaklaşma
- Kafa grafisinde kalvarium hafif kalınlaşırken kafatası tabanında daha belirgin skleroz
- Ön-arka kafa grafisinde palyaço maskesi veya gözlük şeklinde görünüm
- Kostalarda hapishane parmaklığı görünümü, kostakondral bileşkede kalınlaşma
- Pelvisde iliak kanatlarda kemik içinde kemik görünümü
- Vertebralarda radyolusen ve radyodens alanlar sandviç görüntüsü
- Fraktürler

R
ap



R
lat





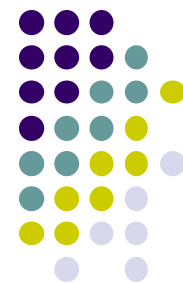
C=13201,5,W=26

L

pa







ed-1at

PL



Patoloji



Numune Türü :	Tetkik İstem Zamanı : 05/03/2019 11:51:00	Numune Kabul Zamanı : 05/03/2019 13:02
Biyopsi	Numune Alma Zamanı : 05/03/2019 13:02	Uzman Onay Zamanı : 18/03/2019 10:29:00
KLİNİK BİLGİ	Osteopetrozis tanısı düşünülen hastanın kemik iliğinin tarafınızca değerlendirilmesi rica olunur	
MAKROSKOPİ	1,6 cm uzunluğunda 0,3 cm genişliğinde 1 adet doku parçası. T1K	
MİKROSKOPİ	Doku örneği fragmantasyon göstermekte olup yaygın serbest kanama alanları içermektedir. Genel olarak benign kondroid doku fragmanları yanısıra geçimsi kemik ile geçişler gösteren benign kırıldak dokusu izlenmiştir. Mevcut materyalde iyi oluşmuş kemik trabekülü ve intertrabeküler kemik iliği alanı görülmemiştir. Osteoblastik ve osteoklastik aktivitede artış yoktur.	
TANI	KEMİK İLİĞİ, BİYOPSİ : Lütfen mikroskopi ve yorumu okuyunuz.	
YORUM	Mevcut materyalde değerlendirilebilecek kemik iliği alanı görülmemiştir. Morfolojik bulgular klinik ön tanı olan osteopetrozis ile uyumlu olabilir. Olgunun klinik / laboratuvar ve radyolojik bulguları eşliğinde değerlendirilmesi ve klinikopatolojik korelasyon önerilir.	
Açıklama		

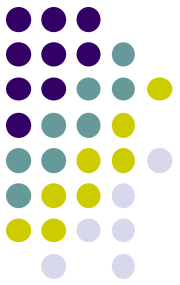
Araş.Gör.Dr. Esra DEMİRCAN

45

Doç.Dr. Çiğdem Vural

2002-1479

AYIRICI TANILAR



- Piknodisostoz
- Paget hastalığı
- Fibröz displazi
- Hipoparatiroidizm
- Psödohipoparatiroidizm
- D vit hipervitaminozu
- Malignensi (lösemi, myeloproliferatif hast.)
- Orak hücreli anemi
- Osteoblastik metastazlar
- Ağır metal toksisitesi (florid, berilyum vs.)

Piknodisostozis

- OR, kısa boy, N zeka,
- Orantısız kısalık,
- Artmış kemik dansitesi ve kırık oranı,
- Yüz kemikleri ve PNS hipoplazik,
- Ellerde acro-osteoliz, düzensiz distal uçlar,
- Makara şeklinde vertebra,



TEDAVİ



- Kesin tedavi : **Kemik iliği transplantasyonu !!**
- Kalsitriol, İnterferon gama ve Kortikosteroidler : bazı hastalarda değişik derecelerde sağaltıcı
- Semptomatik tedavi:
- Anemi için transfüzyonlar
- Enfeksiyonlar için antibiyotik
- Dental bakım
- Rikets saptanan hastaya : D vit. replasmanı



- Osteopetrozisin kesin tedavisi kemik iliği naklidir. Hastaların minör ortopedik sorunları devam edip, görme kaybı nadiren düzelse de, hematopoezin büyük oranda düzeldiği, uzun dönem prognozun ise iyi olduğu bilinmektedir.
- Rikets ve osteopetrozis birlikteliğinde tedavi ise daha zor olmaktadır. Normal osteoklastlar hipomineralize osteoidi resorbe edemediğinden, rikets varlığı kemik iliği naklinin etkinliğini azaltmaktadır. Bu yüzden önce yeterli vitamin D depo düzeyini sağlayıp, dengeli kalsiyum alımı sağlandıktan sonra kemik iliği nakli planlanmalıdır.

PROGNOZ



- Osteopetrozisin infantil malign formu olarak da bilinen ağır tipinde, olgular yaşamın ilk 5 yılında kaybedilir.
- Osteopetrozis hafif seyirli formlarında radyolojik ipuçları dışında bulgu vermeyeceği için atlanabilen; ağır formunda ise, tanınsa bile sağaltımında yüz güldürücü sonuçlar alınamayan ender bir hastalıktır.

TRANSPLANTATION

Hematopoietic stem cell transplantation for infantile osteopetrosis

Paul J. Orchard,¹ Anders L. Fasth,² Jennifer Le Rademacher,^{3,4} Wensheng He,³ Jaap Jan Boelens,⁵ Edwin M. Horwitz,⁶ Amal Al-Seraihy,⁷ Mouhab Ayas,⁷ Carmem M. Bonfim,⁸ Farid Boulad,⁹ Troy Lund,¹ David K. Buchbinder,¹⁰ Neena Kapoor,¹¹ Tracey A. O'Brien,¹² Miguel A. Diaz Perez,¹³ Paul A. Veys,¹⁴ and Mary Eapen³

¹Division of Blood and Marrow Transplantation, Department of Pediatrics, University of Minnesota, Minneapolis, MN; ²Department of Pediatrics, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; ³Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Department of Medicine, and ⁴Division of Biostatistics, Institute for Health and Society, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI; ⁵Pediatric Blood and Marrow Transplantation Program, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands; ⁶Blood and Marrow Transplant Program, Nationwide Children's Hospital and The Ohio State University College of Medicine, Columbus, OH; ⁷Department of Pediatric Hematology Oncology, King Faisal Specialist Hospital & Research Center, Riyadh, Saudi Arabia; ⁸Bone Marrow Transplant Program, Hospital de Clinicas-Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil; ⁹Department of Pediatrics, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY; ¹⁰Department of Pediatrics, Children's Hospital of Orange County, Orange, CA; ¹¹Department of Research Immunology/Bone Marrow Transplant, Children's Hospital of Los Angeles, Los Angeles, CA; ¹²Cord & Marrow Transplant Program, Sydney Children's Hospital, Sydney, Australia; ¹³Servicio de Oncohematología, Hospital Infantil Universitario Nino Jesus, Madrid, Spain; and ¹⁴Blood and Marrow Transplant Program, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust, London, United Kingdom

Key Points

- Hematopoietic cell transplantation results in long-term survival.
- Primary graft failure is very high and the predominant cause of death.

We report the international experience in outcomes after related and unrelated hematopoietic transplantation for infantile osteopetrosis in 193 patients. Thirty-four percent of transplants used grafts from HLA-matched siblings, 13% from HLA-mismatched relatives, 12% from HLA-matched, and 41% from HLA-mismatched unrelated donors. The median age at transplantation was 12 months. Busulfan and cyclophosphamide was the most common conditioning regimen. Long-term survival was higher after HLA-matched sibling compared to alternative donor transplantation. There were no differences in survival after HLA-mismatched related, HLA-matched unrelated, or mismatched unrelated donor transplantation. The 5- and 10-year probabilities of survival were 62% and 62% after HLA-matched

sibling and 42% and 39% after alternative donor transplantation ($P = .01$ and $P = .002$, respectively). Graft failure was the most common cause of death, accounting for 50% of deaths after HLA-matched sibling and 43% of deaths after alternative donor transplantation. The day-28 incidence of neutrophil recovery was 66% after HLA-matched sibling and 61% after alternative donor transplantation ($P = .49$). The median age of surviving patients is 7 years. Of evaluable surviving patients, 70% are visually impaired; 10% have impaired hearing and gross motor delay. Nevertheless, 65% reported performance scores of 90 or 100, and in 17%, a score of 80 at last contact. Most survivors >5 years are attending mainstream or specialized schools. Rates of veno-occlusive disease and interstitial pneumonitis were high at 20%. Though allogeneic transplantation results in long-term survival with acceptable social function, strategies to lower graft failure and hepatic and pulmonary toxicity are urgently needed. (*Blood*. 2015;126(2):270-276)



- İnfantil osteopetrozis için 193 hastada hematopoetik transplantasyon sonrası ilişkili ve ilişkisiz ortaya çıkan uluslararası deneyimi rapor eden çalışma
- Siklofosfamid ile busulfan baskın
- Transplantasyonların yüzde otuz dördü HLA-eşleşmiş kardeşlerden greft, % 13'ü HLA-uyumsuz akrabalardan, % 12'si HLA-eşleşmeli ve % 41 HLA-eşleşmemiş ilişkisiz donörlerden oluşmaktadır.
- Uzun dönem sağkalım alternatif verici nakillere göre HLA uyumlu kardeşlerde daha yüksekti.
- HLA-eşleşen kardeşten nakil, 6 aylıktan küçük nakil alanlarda daha yaygındı.
- HLA-eşleşmiş kardeşlerden sonra 5 ve 10 yıllık sağkalım olasılıkları % 62 , alternatif donör nakli sonrası % 42 ve % 39 idi.
- Greft yetmezliği, HLA-eşleşmiş kardeş nakillerinden sonra ölümlerin % 50'sini ve alternatif donör nakli sonrası ölümlerin % 43'ünü oluşturan en yaygın ölüm nedeni idi.



- 28. günde nötrofil iyileşme insidansı HLA-eşleşmiş kardeşten nakil sonrası % 66 ve alternatif verici nakli sonrası % 61 idi.
- Hayatta kalan hastaların ortalama yaşı 7'dir.
- Sağ kalan hastaların % 70'i görme engellidir; % 10'unda işitme bozukluğu ve kaba motor hareketlerde gecikmesi var.
- 5 yaşından büyük hayatta kalanların çoğu hasta okula devam ediyor.
- Veno-oklüziv hastalık ve interstisyel pnömoni oranları % 20 den yüksek idi.
- HLA uyumlu kardeş kardeş naklinden sonra sağkalım önemli ölçüde daha iyi olmasına rağmen, böyle bir donör bulunmadığında, HLA ile uyuşmayan bir akrabadan greftler kullanılarak yapılan nakil makul bir yaklaşımdır.
- Aksi halde öldürücü hastalıktır.

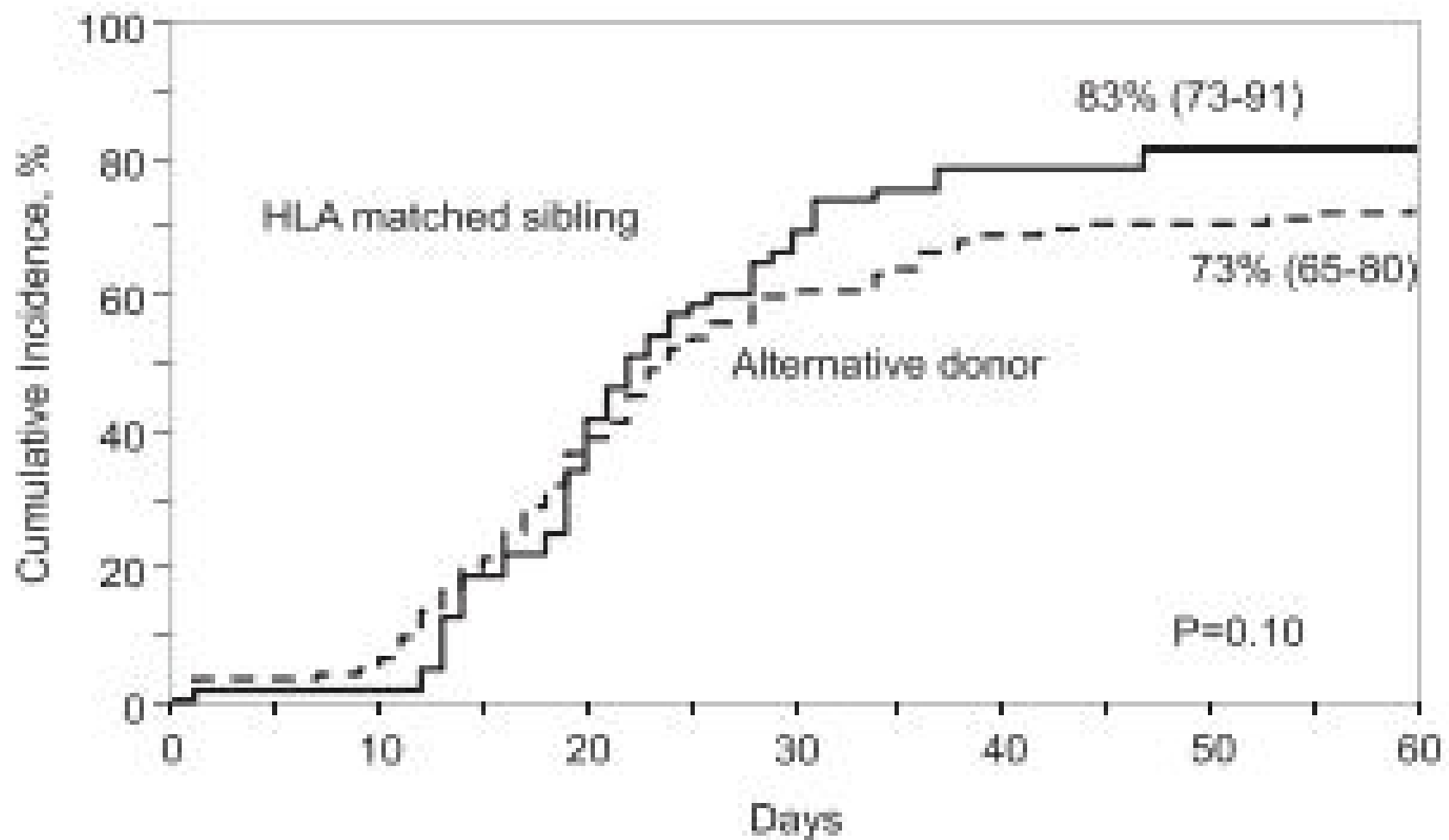


Figure 2. Cumulative incidence of neutrophil recovery by donor type.



- Nakil sonrası ilk yıl içindeki ölüm oranları yüksekti ölüm nedenlerinin çoğu greft yetmezliği ve nakille ilgili komplikasyonlardı.
- Mevcut analiz, HLA ile eşleşmeyen erişkin donör ve göbek kordon kanı transplantasyonu sonrasında sağkalımda farklılık gösteremedi.
- Donör tipine bakılmaksızın osteopetrozis transplantasyonundan sonra primer greft yetmezliği yüksek olduğundan bu durum şaşırtıcı bulunmamıştır.
- Bu çalışma;
 - Erken teşhis görme bozukluğu oranlarını düşürebilir
 - Veno-tıkayıcı hastalık, interstisyel pnömoni ve pulmoner hipertansiyon için dikkatli izleme / müdahale
 - Kemik iliği veya periferik kan greftleri için verici-alıcı HLA eşleşmesinin optimizasyonu



- Dinlediğiniz için teşekkürler 😊