



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Hematoloji A.B.D.
Olgu Sunu

17 Mart 2022 Perşembe

Ar. Gör. Dr. Fatma İSPİR



16 yaş 2 ay, kız

řikayeti: Halsizlik

Öyküsü:

- 1 yıldır halsizliğı olan,
- Merdiven çıkarken dinlenme ihtiyacı hisseden hasta,
- Kasım 2022'de Covid-19 enfeksiyonu sonrası halsizliğı artmış.
- Dış merkezde bakılan hemogramda;

WBC: 3760 / μ L NEU: 1060 / μ L LNF:2410 / μ L, HGB: 3,1 g/L HCT: 10
MCV: 117,6 fL MCHC: 31 g/dL PLT: 30.000 / μ L RDW: 75 fL

Özgeçmiş

Term, 3800 gr, NSVY

Prenatal, natal, postnatal özellik yok, YDYBÜ ve hastane yatış öyküsü yok.

Gelişimi yaşitlarına uygun, aşıları takvime göre yapılmış.

Düzenli kullandığı ilacı yok, takipli hastalığı yok.

Soygeçmiş

Anne: 36 yaşında, sağ-sağlıklı

Baba: 42 yaşında, sağ-sağlıklı

Anne baba arasında akrabalık yok.

1.Çocuk: 17,5 yaş, kız, sağ-sağlıklı

2.Çocuk: hastamız

Fizik Muayene

Vücut sıcaklığı: 36,7 °C

Nabız: 117/dakika (50 persenti: 58-92/dk)

Solunum sayısı: 24/dakika

Satürasyon: %99

Kan basıncı: 100/60 mmHg (50 persentil: 108/64 mmhg)

Kilo: 62 kg (>97p, 0,75 SDS)

Boy: 157 cm (>97p, -0,94 SDS)

Genel durumu iyi, GKS: 15, bilinç açık

Deri turgor tonus doğal, döküntü yok, solukluk mevcut.

Orofarenks doğal, mukozit yok LAP yok.

Kalp sesleri ritmik, üfürüm yok, ek ses yok.

Her iki akciğer eşit havalanıyor. Ral ve ronküs duyulmadı.

Batın muayenesi rahat defans rebound yok, hepatosplenomegali yok, traube açık izlendi.

IR: +/+ ense sertliği yok motor ve duyu muayenesi doğal.

Patolojik Bulgular

- ▶ 1 yıldır giderek artan ,solukluk, halsizlik
- ▶ Covid-19 geçirme sonrası halsizliğin artması
- ▶ HSM ve LAP yok, solukluk mevcut.
- ▶ Kan sayımında WBC: 3760 / μ L NEU: 1060 / μ L LENF:2410 / μ L
HGB: 3,1 g/L HCT: 10 MCV: 117,6 fL MCHC: 31 g/dL PLT: 30.000 / μ L RDW: 75 fL
- ▶ Bu hasta bize başvurduğunda ne düşünürüz, hangi testleri isteriz ?

Laboratuvar

- ▶ WBC :2810 / μ L
- ▶ NEU: 880 / μ L
- ▶ Hb: 3,5 g/dL
- ▶ MCV:117 fL
- ▶ PLT :28.000 / μ L
- ▶ LENF 1730 / μ L
- ▶ LDH: 182 U/L
- ▶ CRP: 4,5 mg/L
- ▶ Sedimentasyon: 56 mm/h
- ▶ Retikülosit sayısı: 90700/mm³
- ▶ Retikülosit yüzdesi: %2,84
- ▶ Direkt coombs: negatif
- ▶ **Periferik yayma:**
% 72 lenfosit, %21 nötrofil, %6 monosit,
%1 blast?
Hipokromi ve makrositoz var

Kemik iliği aspirasyonu:

- ▶ Normosellülere yakın kemik iliği, megakaryosit görülmedi.
- ▶ %1 promiyelosit, %1 metamiyelosit, %6 band, %15 PNL, %14 lenfosit, %3 eritroblast, %1 myeloblast, %18 normoblast, %6 monosit , %5 monoblast

Kemik İliği Biyopsisi:

Gönderilen kemik iliği biyopsisi yetersiz olup 6 adet intertrabeküler alan izlenmiştir. Biyopsi subkortikal alanı temsil etmektedir ve büyük oranda kıvrımda dokusu- fibröz dokudan oluşmaktadır.

Hüresellik	: %60-65
Yağ dokusu	: %35-40
Eritroid seri	: Sayıca normal, kolonize (Glikoforin +)
Granülositik seri	: Sayıca ileri derecede azalmış, maturasyon mevcut (MPO+)
Megakaryositik seri	: Sayıca azalmış , morfoloji doğal (CD61+)
ES/GS	: 1/2
Retikülin lif	: Fokal 1(+)

Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda,

CD34 ile %4 hücrede pozitiflik saptanmıştır.

CD3 ile kemik iliği parankiminde tek tek yerleşen ve gruplar oluşturan yaklaşık %60 hücrede pozitiflik saptanmıştır.

CD20 ile kemik iliği parankiminde tek tek dağılan yaklaşık %10-15 hücrede pozitiflik saptanmıştır.

CD10 ile negatif reaksiyon izlenmiştir.

Tdt ile negatif reaksiyon izlenmiştir.

KEMİK İLİĞİ, TRU-CUT BİOPSİ :

Fokal grade 1 retikülin lif artışı gösteren, granülositik seride oldukça belirgin olmak üzere granülositik ve megakaryositik seride azalma ile karakterli yaşa göre hafif hiposelüler kemik iliği biyopsisi. Lütfen mikroskopi ve yorumu okuyunuz.

Mevcut materyalde lösemik infiltrasyon, aplastik anemi veya MDS lehine aşık bulgu görülmemiştir. Ön planda reaktif olduğu düşünülen belirgin matür lenfoid infiltrasyonu izlenmiştir. Olgunun klinik / laboratuvar bulguları eşliğinde değerlendirilmesi, klinikopatolojik korelasyon ve gerekli görülürse biyopsi tekrarı önerilir.

Aplastik Anemi

- ▶ Kemik iliği yetersizliği hematopoetik sistemin üç serisinde de azalma (pansitopeni) ile karakterize aplastik aneminin yerine kullanılan bir tabir.
- ▶ Kemik iliğinde herhangi bir serinin yapım ve olgunlaşmasındaki yetersizlik kemik iliği yetersizliği olarak isimlendirilir.
- ▶ Hipoplastik ya da aplastik kemik iliği ise kemik iliğinin sellülaritesinin %25'den düşük olmasıdır.

Kemik iliği aplazisine yol açabilen durumlar

Edinsel nedenler

Viral enfeksiyonlar: EBV, Seronegatif hepatit, HIV, diğer herpetik virüsler

İlaçlar: Metimazol, Propiltiourasil, Arsenik, Karbamazepin, Fenitoin, Sulfonamid, Kloramfenikol, İndometazin, Fenilbutazon

Toksinler: Benzene, organofosfat, solventler

Radyasyon

İmmün nedenler: GVHH, eozinofilik fasiit, sistemik lupus eritematosus

Diğer nedenler: Aplastik kriz, PNH, gebelik, timoma, Anorexia nervoza, Hemofagositik sendrom, Hiposellüler myelodisplastik sendrom, Akut myeloid lösemi, büyük granüler lenfositik lösemi

İdyopatik/idyosenkrazik aplastik anemi

Konjenital nedenler

Amegakaryositik trombositopeni

Diskeratosis konjenita

Schwachman Diamond sendromu

Fanconi aplastik anemisi

AA tanısı için gerekli testler
1. Tam kan sayımı ve retikülosit sayımı
2. Periferik yayma
3. Vitamin B12 ve folik asit düzeyi: Megaloblastik anemi dışlanması amacıyla
4. Viral seroloji (özellikle Hepatit A/B/C, EBV, CMV, HIV, Parovirus B19)
5. Anti-nükleer antikor (ANA) ve Anti-double stranded DNA (Anti dsDNA)
6. Karaciğer fonksiyon testleri ve hasta özelinde karar verilecek diğer organ fonksiyonlarına yönelik biyokimyasal parametreler
7. Batın ultrasonografisi
8. PNH klon analizi
9. Periferik kandan kromozom kırığı analizi: özellikle çocuklar ve 50 yaş altı hastalarda Fanconi anemisinin dışlanması için çevresel kandan lenfosit kültürleri yapılarak diepoksibutan (DEB testi) ve mitomisin C ile kromozom fragilitesi tayin edilmesi önerilir. Fanconi anemili hastaların %10 kadarında bu testlerde yalancı negatiflik olabileceği unutulmamalıdır.
10. Akciğer grafisi ve gerekli olan durumlarda (genetik anomaliler gibi) ekstremita grafileri
11. Hb F düzeyi: Çocuklarda transfüzyon öncesi bakılması önerilir
12. Ferritin düzeyi: Aşırı demir yükü tayini için önerilir
13. Kemik iliği aspirasyon ve trephine biyopsi
14. Sitogenetik ve FISH analizi: Karyotipleme için yeterli metafaz sayısı elde edilemeyebilir. FISH ile kromozom 5,7,8,13 değerlendirilmesi önerilir.
15. Rutin kullanılmayan gelişmekte olan testler - Telomer uzunluğu - Yeni nesil sekanslama (NSGS) - Tek nükleotid polimorfizmi
EBV: Epstein-Barr virüs, CMV: Sitomegalovirüs, HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü, PNH: Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, FISH: Floresan in situ hibridizasyon

- ▶ **WBC: 2810/μL**
- ▶ **NEU: 880 /mI**
- ▶ **HGB: 3,5 g/L**
- ▶ **PLT:28.000 /μL**
- ▶ **Retikülosit sayısı: 90700/mm³**
- ▶ **Retikülosit yüzdesi: %2,84**
- ▶ **Direkt coombs: negatif**
- ▶ **CRP 4,5 mg/L**
- ▶ **Kreatin: 0.48 mg/dL**
- ▶ **AST:9.4 U/L**
- ▶ **ALT:8.5 U/L**
- ▶ **LDH:182 U/L**
- ▶ **PT:15 s**
- ▶ **APTT:26.4 s**
- ▶ **INR:1.11**
- ▶ **Sedimentasyon: 56 mm/h**
- ▶ **Periferik yayma: % 72 lenfosit, %21 nötrofil, %6 monosit, %1 blast (Hipokromi ve makrositoz var.)**

Vitamin B12: <100 ng/L (197-771)
Folik asit: 3,75 ug/L (3,9-37,3)
Ferritin: 115 ug/L
Demir: 139,6 ug/L (33-193)
Demir bağlama kapasitesi (total) 335 ug/L (228-428)
Transferrin saturasyonu: %41,7 (15-50)
TSH:2,32 (0,2-4,2)
sT4: 1,19 ng/dL(0,93-1,7)
sT3: 3,55 ng/dL
antiTG antikor <10
antiTPO antikor< 9
C3: 1,72 g/L (0,9-1,8)
C4: 0,43 g/L (0,1-0.4)
IgA: 0,85 g/L (0,61-3,48)
IgG: 7,61 g/L (5,49-15,84)
IgM: 1,06 g/L(0,23-2,59)

Viral Seroloji

Rubella IgG:-
Rubella IgM:-
CMV IgG:-
CMV IgM:-
Toxoplazma IgG:-
Toxoplazma IgM:-
EBV IgG:+
EBV IgM:-
HbsAg:-
AntiHbs:2.7 IU/L
AntiHAV IgG:-
AntiHAV IgM:-
AntiHIV:-
AntiHCV:-
Parvovirüs:-

TESTİN ADI:FLAER İLE Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinuri PANELİ**CIHAZ : BD FACS CANTO II**

HUCRE GRUBU	KULLANILAN ANTİKORLAR
ERİTROSİT	CD59, CD235a
GRANÜLOSİT	FLAER; CD24; CD45; CD15
MONOSİT	FLAER; CD14; CD45; CD64

PNH; POZİTİF

SONUC: FLOW SİTOMETRİK ANALİZE GÖRE ERİTROSİTLERDE % 2.4, MONOSİTLERDE % 6.00 VE GRANÜLOSİTLERDE % 6.42 PNH KLONU SAPTANMIŞTIR. BU BULGULAR PNH TANISI İLE UYUMLUDUR. KLİNİK KORELASYON ÖNEMLİDİR. ERİTROSİTLER VE LOKOSİTLER ARASINDAKİ KLON YÜZDE FARKI YAKIN ZAMANDA ALINMIŞ TRANSFUZYONA VE/VEYA HEMOLİZE BAĞLI OLABİLİR.

GRANÜLOSİTLER: (FLAER/CD24 NEGATİFLİĞİNE GÖRE) % 6.42

MONOSİTLER: (FLAER/CD14 NEGATİFLİĞİNE GÖRE) % 6.00

ERİTROSİTLER: (CD59 EKSİKLİĞİNE GÖRE)

TİP II PNH KLON : % 0.3

TİP III PNH KLON: % 2.1

TOPLAM PNH KLON: % 2.4

Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri (PNH)

- ▶ Kök hücrenin somatik mutasyonu sonucu klonal, kompleman aracılı, intravasküler hemoliz ile karakterize kronik, ilerleyici, hayatı tehdit eden, nadir görülen, multisistemik bir hastalık.
- ▶ Epidemiyolojik çalışmalar, PNH hastalarının %35'inin tanı tarihinden itibaren 5 yıl içinde hayatını kaybettiğini ve 10 yıllık mortalitenin yaklaşık % 50'ye ulaştığını göstermiş.
Ölüm nedeni: en sık tromboz (% 40-67)
Diğer nedenler: böbrek yetmezliği, pulmoner hipertansiyon.
- ▶ Sıklık: İngiltere'de 1-5.9/1.000.000
Türkiyede?
Çocuklarda çok nadir.

Patogenez

- ▶ X kromozumunda bulunan fosfatidilinositol N-asetil glukozamin transferaz subunit A (PIGA) mutasyonu hemapoetik kök hücrede meydana gelir
- ▶ PIGA mutasyonu sonucunda GPI biyosentezinde metabolik duraksama olur.
GPI : hemopoetik kök hücrede, kan grubu antijenleri, adezyon molekülleri ve kompleman düzenleyici proteinlerin ve hücre yüzey proteinlerinin hücre membranına bağlanmasında görev yapar.
- ▶ **PNH'da hemoliz ve hemoglobinüri mekanizmaları;** GPI proteindeki eksiklik hücre yüzeyinde CD55 ve CD59 gibi yüzey kompleman regülatör proteinleri bulunmaz. Bunun sonucunda hücrede kompleman faktörleri ve C3 konvertaz kompleksi birikerek kompleman ilişkili intravasküler hemoliz ve hemoglobinüri gelişir.
- ▶ **Tromboz mekanizması: En sık venöz tromboz**
Neden belli değil ancak;
 - 1-T rombositlerde vezikülasyona bağlı prokoagülan aktivite artışı,
 - 2- Monosit ve granülositlerde, GPI ilişkili ürokinaz plazminojen aktivatör reseptör eksikliği ile fibrinolizde bozukluk,
 - 3- İntravasküler hemoliz sonucu ortaya çıkan serbest hemoglobinin nitrik oksit tüketimini artırarak vazokonstriksiyon ve tromboz gelişimine yol açması.

PNH'da Klinik

- ▶ Geceleri paroksismal intravasküler hemoliz, hemoglobinüri, karın ve sırt ağrısı
- ▶ Kemik iliği yetmezliği (makrositoz, pansitopeni ile giden ağır aplatik anemi)
- ▶ Venöz tromboza eğilim

Komplikasyonlar:

- ▶ İntravasküler hemoliz (direkt coombs negatif) ve buna bağlı olarak hemoglobinüri, demir eksikliği ve akut böbrek yetmezliği
- ▶ Venöz tromboz; periferik venler, superior ve inferior vena kava, hepatik (Budd-Chiari sendromu), mezenterik, splenik, intratorasik venler ve sagittal sinüste olabilir.
- ▶ Hasarlı hematopoez; aplastik anemi, makrositoz, myelodisplastik sendrom veya AML'ye dönüşüm
- ▶ Enfeksiyonlar; sinopulmoner enfeksiyonlar ya da sepsise eğilim
- ▶ Diğer komplikasyonlar; disfaji, iştahsızlık, karın ağrısı ve penisin ereksiyon bozukluğu

PNH Laboratuvar Bulguları

A.Hemolizin laboratuvar bulguları

Hemogramda anemi ve/veya lökopeni ve/veya trombositopeni

Retikülositoz

Periferik yayma (makrositoz, anizositoz, polikromazi)

Yüksek indirekt bilirubin

Yüksek LDH seviyesi

Haptoglobulin seviyesinde azalma

Direkt coombs negatifliği

B.Flow sitometri bulguları

GPI bağlantılı proteinlerin eksikliği (CD55, CD59 gibi)

Tüm kan hücre serileri (kırmızı kan hücresi, monosit, granülosit gibi) flow sitometri tekniği ile analiz edilebilir.

PNH tip I: Normal CD59 ifadesi

PNH tip II: Kısmi CD59 ifadesi

PNH tip III: CD59 ifadesinin tam yokluğu

C.Kemik iliği aspirasyon-biyopsi bulguları

Aplastik anemi (AA)

Myelodisplastik sendrom (MDS)

Eritropoezin artışı ile birlikte selüleritesi artmış kemik iliğinden hipoplastik kemik iliğine kadar değişken bulgular

Tedavi

1.Eculizumab

- ▶ C5 komplemana bağlanarak C5a ve C5b 'ye ayrışmasını engelleyen monoklonal antikordur.
- ▶ Hemoliz, transfüzyon bağımlılığı, tromboz insidansını, böbrek yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon nedeniyle PNH'de organ hasarı riskini azaltır.
- ▶ Eculizumab iyileştirici bir tedavi değildir ancak uzun süreli kullanımı komplikasyonları ve ölümü önemli ölçüde azaltır.
- ▶ PNH'da eculizumab endikasyonları:
 - trombotik olay varlığı,
 - kronik hemolize bağlı organ hasarı varlığı,
 - transfüzyon bağımlılığı (hemolitik anemi),
 - yüksek LDH seviyesi .
- ▶ Eculizumab uygulanması: intravenöz yol ile ilk 4 hafta 600 mg/doz/haftada bir sonra: 5. hafta 900 mg/doz, arkasından 900 mg/14 günde bir ile devam edilir.
- ▶ Spontan remisyonları olan hastalarda dahil olmak üzere eculizumab tedavisi yaşam boyu uygulanmalıdır.
- ▶ Tedavi başlanmadan 2 hafta önce meningokok aşısı olmalıdır. Aynı zamanda H.influenza tip b ve pnömokok aşısı tavsiye edilmektedir.

2. Allojenik Kemik İliği Nakli

- ▶ Allojenik kemik iliği nakli PNH için tek küratif tedavidir.
Ancak yüksek morbidite ve mortalite nedeniyle seçilmiş hasta gruplarında d   n lmelidir.
 - PNH/AA,
 - belirgin kemik iliği yetmezliği olan PNH/MDS hastaları
 - tromboproflaksi ve eculizumab tedavisine dirençli tekrarlayan tromboembolik olaylar
- ▶ Tam HLA uyumlu donörlerden yapılan allojenik kemik iliği nakli sonrası 2 yıllık sağkalım oranı % 56 ve 10 yıllık sağkalım oranı %42'dir. Graft versus host hastalığı insidansı %40-50 olarak gözlenmiştir.
- ▶ Kemik iliği transplantasyonu ve komplikasyonları da hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkiler.
- ▶ Allojenik kök hücre nakli transplantasyonundan sonra PNH paneli flow ile ilk yıl 3 ayda bir flow normal geldikten sonra yılda bir takip edilmeli.

3.Kortikosteroid

Prednizolon 1-2 mg/kg/gün dozunda hemolizi azaltır, hemolitik atak sırasında 48-72 saat süre ile verilmesi önerilir.

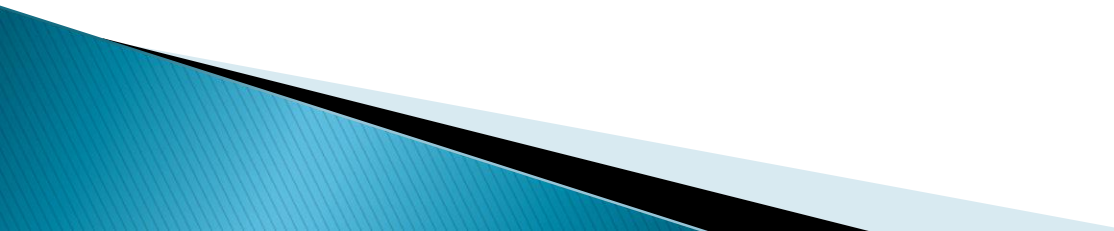
4.Destek Tedavi

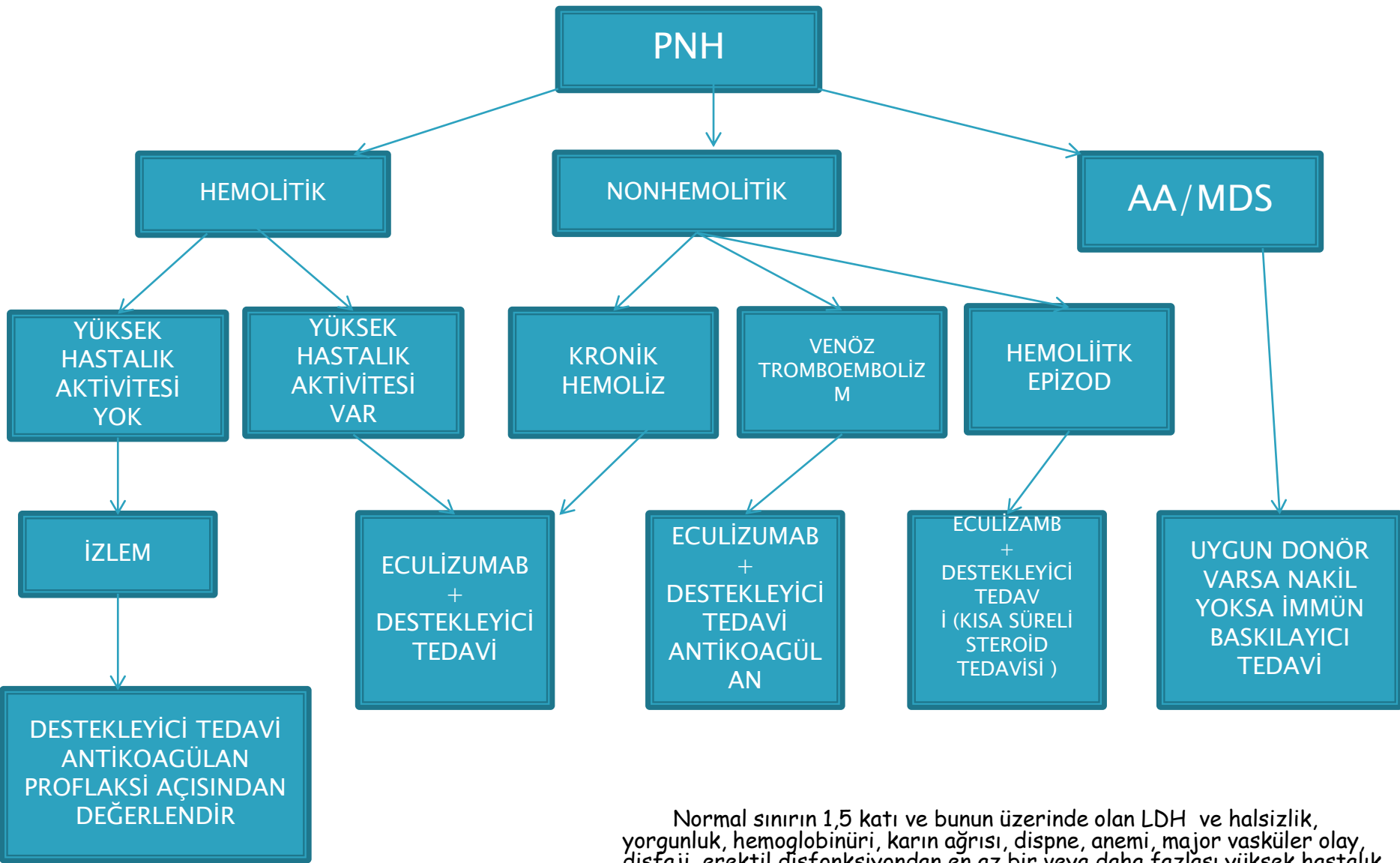
Venöz tromboz gelişen hastalarda uzun süreli antikoagölan tedavi(warfarin gibi) önerilmektedir.

Kronik hemoglobinürisi olan hastalarda demir ve folik asit desteği verilmelidir.

Disfaji, intestinal spazm ve penil erkesiyon gibi nitrik oksit eksikliğine bağlı gelişen sorunlarda sildenafil etkili olabilir.

Semptomatik anemili hastalarda eritrosit süspansiyonu transfüzyonu önerilmektedir.





Normal sınırın 1,5 katı ve bunun üzerinde olan LDH ve halsizlik, yorgunluk, hemoglobinüri, karın ağrısı, dispne, anemi, major vasküler olay, disfaji, erektil disfonksiyondan en az bir veya daha fazlası yüksek hastalık aktivitesi olarak tanımlanmıştır.

Hemolitik olmayan PNH'de kemik iliği eksikliği durumunda altta yatan hastalığın tedavisi önceliklidir.

Yüksek hastalık aktivitesinde destekleyici tedavi: folik asit, demir replasmanı ve transfüzyon önerilir.

► Teşekkürler.