

Eritroid Hipoplazi Gelişen Bir Pediatrik Myelodisplastik Sendrom Olgusu: Olgu Sunumu

PEDIATRIC MYELODYSPLASTIC SYNDROME WITH ERYTHROID HYPOPLASIA: CASE REPORT

Meral TÜRKER*, Berna ATABAY*, Haldun ÖNİZ*, Hasan KILIÇ*, Çiğdem ALTAY**

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği*

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı**

ÖZET

Myelodisplastik sendrom (MDS), displastik ve inefektif kan hücre üretimi ile giden, akut lösemiye dönüşüm riski yüksek multipotent kök hücre bozukluğu ile karakterize bir hastalık grubudur. Çocukluk çağında nadirdir ve sitogenetik anomaliler tanı ve prognoz açısından önem taşımaktadır. Kliniğimizde refrakter anemi ile giden MDS (MDS-RA) tanısı alan 5 yaşındaki kız olgu, 45 XO sitogenetik anomalisi ve izlemde gelişen eritroid hipoplazisi nedeni ile sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Myelodisplastik sendrom, eritroid hipoplazi, sitogenetik anomali

SUMMARY

The myelodysplastic syndromes (MDS) are heterogeneous group of stem cell malignancies characterized by dysplastic and ineffective blood cell production and with a variable risk of transformation to acute leukemias. In children, these diseases are rare and cytogenetic abnormalities have been a cornerstone for characterization of MDS. We report the first pediatric with MDS-RA who developed progressive red cell hypoplasia and had XO cytogenetic abnormalities.

Key words: Myelodysplastic syndrome, erythroid hypoplasia, cytogenetic abnormality

Meral TÜRKER

2032 sok. No: 6/7 Bostanlı

35540 İZMİR

Tel: 0 232 3628262

Myelodisplastik sendrom (MDS), displastik ve inefektif kan hücre üretimi ile giden, heterojen multipotent kök hücre bozukluğu ile karakterize bir hastalık grubudur. Çocukluk çağı ve adolesanda MDS yıllık insidansı 3.6/ milyon olarak bildirilmektedir (1). Sitopeni ve/veya eritroid, myeloid ve megakaryositik maturasyonda kalitatif değişikliklerle seyredir. Akut lösemiye dönüşüm riski yüksektir. French-American-British (FAB) tanı ve morfolojik kriterlerine göre MDS; refrakter anemi (RA), ring sideroblastlarla birlikte seyreden RA (RARS), refrakter anemi ve artmış blast (RAEB), refrakter anemi artmış blast transformasyonu (RAEB-t) ve kronik myelomonositer lösemi (CMML) olarak sınıflandırılmaktadır (1,2). Yapılan çalışmalar olguların %40-70'inde sitogenetik düzensiz-

likler bildirmişlerdir. Kromozomlarda çeşitli yapısal anomaliler (delesyon, translokasyon, isokromozom veya marker kromozom) ve aneuploidy (trisomi 8, monozomi 7) tanımlanmıştır. Tedaviye bağlı gelişen MDS'de kompleks anormal karyotipler görülürken, primer MDS'de tek kromozom aberasyonları daha sık görülmektedir (1-4). Myelodisplastik/myeloproliferatif özelliklerin bulunması, spesifik sitogenetik anomalilerin eşlik etmesi, konstitusyonel anomalilerle birlikteliği gibi çeşitli nedenlerle çocuklarda MDS tanımı ve sınıflamasında zorluklarla karşılaşmaktadır.

Refrakter anemi, periferik kanda sitopeni ve kemik iliğinde hiperplazi ve düşük blast sayısı ile karakterize olmasına rağmen, çocukluk çağında vakaların

%50'sinde kemik iliğinde hücre sayısının azalmış olabileceği bildirilmektedir (5). Bu hipoplastik MDS olgularının aplastik anemiden ayırıcı tanısı için kemik iliği biyopsi örneklerinin dikkatli ve ayrıntılı morfolojik incelemesi gerekmektedir (6). Eritroid seride azalma veya duraklama ile karakterize eritroid hipoplazi/aplazi gelişimi MDS'de oldukça nadirdir (7,8). Literatürde izleminde eritroid hipoplazi/ aplazi gelişen 15 erişkin MDS'li olgunun 9'u RA olup sitogenetik çalışma yapılabilen 5 olguda normal karyotip saptanmıştır (8). Bu yazı da, XO karyotip anomalisi saptanan MDS-RA tanılı hasta, izleminde eritroid hipoplazi gelişmesi ve literatürde daha önce çocukluk çağında saf eritroid hipoplazi ile giden MDS olgusu rapor edilmediği için sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

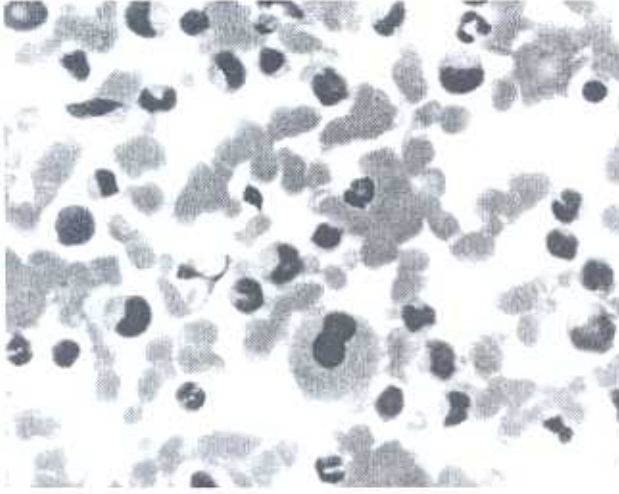
Beş yaşındaki kız olgu, SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Çocuk Hematoloji Servisine bir yıldan bu yana süren solukluk ve halsizlik yakınmaları nedeni ile başvurdu. Kliniğimize başvurusundan altı hafta önce anemi tanısı ile bir başka sağlık kuruluşunda kan transfüzyonu yapıldığı belirtildi.

Öz ve soygeçmişinde özellik tanımlanmadı. Fizik bakıda soluk görünümde, ağırlık ve boy 25-50 persentilde, vital bulguları normal sınırlarda olarak bulundu. Karaciğer ve dalak midklavikuler hatta kot kavsinin altında iki cm ele gelmekte idi. Diğer sistem bakılarında patolojik bulgu saptanmadı.

Tam kan sayımında hemoglobinin 5 g/dl, hematokrit %15.9, ortalama eritrosit hacmi: 80fl, ortalama eritrosit hemoglobini: 24pg, lökosit 6100/mm³, trombosit 247.000/mm³ olarak bulundu. Periferik yaymada; %40 nötrofil, %60 lenfosit, eritrositler hipokrom ve normositer, trombositler büyüklü küçüklü ve kümeli, pseudo Pelger-Huet anomalisi saptandı. Düzeltilmiş retikülosit sayısı %1 olarak bulundu. Kemik iliği aspirasyonunda kemik iliği normoselüler, eritroid seride nükleer lobulasyon, multinükleerite, myeloid seride hipogranulasyon, çekirdek anomalileri (pseudo-Pelger-Huet), artmış megakaryosit ve mikromegakar-

yositler izlendi. Ring sideroblastlar saptanmadı. Sedimentasyon hızı 60mm/saat, serum demiri 200ng/dl, transferrin saturasyonu %48, ferritin 200ng/ml, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal olarak bulundu. Hemoglobün elektroforezi, osmotik frajilite testi, G₆PD düzeyi normal, soğuk hemaglutininler, D.Coombs testi, ANA, Asit-Ham testi negatif olarak bulundu. Vitamin B12:235pg/ml (N:180-1130 pg/ml), Folik asit: 4.5 ng/ml (N:2.5-17), CMV, HIV, EBV, Parvovirüs ve hepatit A, B ve C serolojik testleri negatif saptandı. Periferik kan kromozom analizi 46XX, kemik iliği sitogenetik incelemesinde XO karyotip anomalisi tespit edildi.

Olgu, refrakter anemisi, periferik ve kemik iliği aspirasyon yaymalarındaki displastik değişiklikler ve sitogenetik bozukluğu ile "Myelodisplastik sendrom-Refrakter anemi" olarak değerlendirildi. Destek tedavisi ile izlenen olgu doku gruplarına uygun verici bulunamaması nedeni ile kemik iliği transplantasyon programına alınmadı. İzleminin birinci yılı sonunda transfüzyon ihtiyacının artması nedeni ile tekrar değerlendirildi. Bu dönemde yapılan kemik iliği incelemesinde; kemik iliği sellüler, %2 blast, %5 promyelosit, %14 myelosit, %31 metamyelosit ve matür nötrofil, %10 eozinofil, %24 lenfosit, %10 monosit, %1 plazmosit, %3 eritroblast saptandı. Eritroid seri belirgin hipoplazikti (Şekil). Her üç seride displastik değişiklikler mevcuttu. Ring sideroblast oranı %2 idi. Retikülosit sayısı %0.1 olarak saptandı. Bu dönemde yinelenen Parvovirüs serolojisi, asit ham testi, ANA negatif olarak bulundu. EPO düzeyi 46 mU/ml (N:1.50-21.00) (Hb:7.0 g/dl) olarak saptandı. Eritroid hipoplazi/ aplazi ile gelişen MDS-RA tanısı ile izlenen olgunun transfüzyon ihtiyacının giderek artması nedeni ile 2mg/kg/gün Prednizolon başlandı. 10 hafta süre ile tedaviye devam edilen olgunun transfüzyon ihtiyacında azalma saptanmadı. Halen düzenli olarak 3 hafta ara ile transfüze edilen ve şelasyon tedavisi alan hasta komplikasyonsuz olarak 64 aydır izlenmektedir.



Şekil. Tanıdan bir yıl sonra kemik iliği aspirasyonu yayması. Sellüler kemik iliği, hipogranüler myeloid hücreler, hiposegmentasyon ve çekirdek anomalileri, mikromegakaryosit görülmekte. Eritroid seride belirgin hipoplazi dikkati çekmektedir.

TARTIŞMA

Son yıllarda MDS, çocukluk yaş grubunda dikkati çeken bir artışla rapor edilmekte ve hematolojik malignitelerinin yaklaşık %3-9'unu teşkil etmektedir (9). Çocuklarda MDS'nin RARS çok nadir görüldüğü halde, RA %24 oranında ve riskli subtipleri (RAEB, RAEB-t, CMML) daha sıklıkla görülmektedir (1,2). Ayrıca, familial ve konstitusyonel anomaliler de sıklıkla RA ile birlikte göstermektedir. RA'li 51 pediatrik hastadan oluşan bir seride RAEB'e dönüşüm ortalama 47 ay olarak bildirilmiştir (6). Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Hematoloji bölümünce izlenen primer MDS'li 33 olgunun 7'sinin RA olduğu ve 5'inde lösemik transformasyon geliştikten sonra ortalama yaşam süresi 9 ay olarak bildirilmiştir (3). Eritroid hipoplazi/aplazi ile seyreden MDS oldukça nadir bir formdur ve literatürde görülme sıklığı %0,5 olarak bildirilmiştir (7). Ancak gerçek insidans tam olarak bilinmemektedir. Çünkü çoğu hasta yanlış tanı alarak sıklıkla kazanılmış saf eritroid aplazi olarak değerlendirilmektedir (10). MDS'li hastalarda eritroid hipoplazi/aplazi gelişiminin nedeni tam olarak bilinmemektedir. İn vitro hücre kültür çalışmaları ve klinik veriler eritroid öncüllerde proliferasyon ve maturasyonda yapısal patolojinin sorumlu olduğu öne

sürülmüştür (8). Özellikle RA, RARS ve RAEB'de sitokinlerin neden olduğu düşünülen eritroid öncüllerde artmış apoptosisin eritroid aplaziye yol açabileceği düşünülmektedir. Daha sık olarak kadın cinsiyette ve ileri yaşta görülen, düzenli transfüzyon ihtiyacı olan MDS-RA eritroid hipoplazi/aplazi olgularında blastik transformasyon riski yüksektir. Primer kazanılmış saf eritroid aplaziye karşı olarak bu olgularda intrinsik kök hücre defekti nedeni ile steroidlere iyi yanıt alınamamaktadır. Sitotoksik ve diferansiye edici ajanlar tedavi de denenmiş ancak az sayıda hastada etkin bulunmuştur. r-HuEPO ile tam remisyona elde edilen eritroid hipoplazili RA bir olgu bildirilmiştir (8). Bildirilen 16 erişkin olgu değerlendirildiğinde, 9'unun RA olduğu ve prednizolon, androjen, Ara-C, cisretinoik asit, r-HuEPO gibi tedavilerin uygulanmasına rağmen, transfüzyona bağımlı ve lösemik transformasyon riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (8). Bizim olgumuzda herhangi bir konstitusyonel anomali olmadan, MDS-RA olarak izlenirken eritroid hipoplazi gelişmiştir. Kemik iliği incelemesinde sellüler olduğu sadece eritroid seride belirgin azalmanın olduğu saptandığı için myelofibröz düşünülmedi. Bu dönemde eritroid hipoplazi/aplazi yapabilecek Parvovirus B19 ve otoimmün hastalıklar açısından incelemeler tekrarlandığında sonuçlar negatif olarak bulunmuştur. Literatürdeki erişkin hastalarla uyumlu olarak hastada prednizolon tedavisine yanıt alınamamıştır. Çalışılan eritropoetin düzeyinin yüksek bulunması nedeni ile tedavi de kullanılmamıştır. Olgumuz 54 aylık izleminde blastik dönüşüm olmadan transfüzyon desteği ile izlenmektedir. Literatürde çocukluk çağında benzer olguya rastlanmamıştır (11-14).

Halen klinikte MDS olgularının değerlendirilmesi sırasında, tanısız açıdan, prognozu değerlendirmek ve tedaviyi planlamak amacı ile kromozom analizi oldukça önem taşımaktadır. Kromozomal bozukluklar içinde en sık 5q delesyonu, 7. kromozoma ait delesyon, translokasyon (monozomi7) ile çok sayıda karyotip anomalisi rapor edilmiştir (4,15). Akut lösemiye dönüşüm normal karyotipli olgularda %25, tek kromozom anomalisi olanlarda %40 ve birden fazla sayıda sitogenetik bozukluğu olanlarda %50 olup, ortalama

yaşam sürelerinin oldukça kısa olduğu gösterilmiştir (4). Literatürde bildirilen primer MDS'li 34 hastanın 26'sında (%76.5) -5/5q, -7,+8,+21,16q-/16p-,+19 ve -X gibi kromozomal bozukluklar saptanmış, iki veya daha fazla sitogenetik bozukluğu olanlarda ortalama yaşam süresinin 7.5 ay olduğu bildirilmiştir (15). MDS tanısı alan Turner sendromlu bir olgu bildirilmiştir (16). Fenotipik olarak normal olan olgumuzun periferik kan kromozom analizi 46XX, kemik iliği sitogenetik incelemesi XO olarak saptanmış ve nadir görülen XO kromozom anomalisi olan MDS-RA olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, çocukluk yaş grubunda MDS-RA tanısı alan hastalarda izlemde transfüzyon ihtiyacının artması durumunda eritroid hipoplazi/aplazi gelişebileceği akıld tutulmalı, bu dönemde parvovirüs B 19 enfeksiyonu ve otoimmün hastalıklar ile birliktelik yeniden gözden geçirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Grier HE, Cavim CE. Myeloid Leukemias, Myelodysplasia, and Myeloproliferative Disease in Children. In Nathan DG, Oski FA, eds. Hematology of Infancy and Childhood, 5 th Edition: WB Saunders 1998;1286-1313.
- Hasle H, Wadsworth LD, Massing BG, et al. A population based study of childhood myelodysplastic syndrome in British Columbia, Canada. Br J Hematol 1999;106:1027-1032.
- Tuncer MA, Pagliuca A, Hiçsönmez G, et al. Primary myelodysplastic syndrome in children: the clinical experience in 33 cases. Br J Hematol 1992;8:347-353.
- Suen S, Kuse R, Weh HJ, et al. Results of chromosome studies and their relation to morphology, course and prognosis in 120 patients with de novo myelodysplastic syndrome. Cancer Cytogenet 1990;44:15-26.
- Nichols K, Parson SK, Guinan E. Long term follow-up 12 pediatric patients with primary myelodysplastic syndrome treated with HLA- identical sibling donor bone marrow transplantation. Blood 1996;87:4020-4022.
- Kardos G, Baumann I, Fenu S, et al. Refractory anemia in childhood: a study of the European working group of MDS in childhood (EWOG-MDS). Leukemia 2000; 14:967a.
- Park S, Merlat A, Guesnu M, et al. Pure red cell aplasia associated with myelodysplastic syndromes. Leukemia 2000;14:1709-1710.
- Saurez JG, Pascual T, Munoz MA, et al. Myelodysplastic syndrome with erythroid hypoplasia/aplasia: a case report and review of the literature. Am J Haematol 1998;58:319-325.
- Novitzky N, Prindull G. Myelodysplastic syndromes in children. A critical review of the clinical manifestations and management. Am J Haematol 2000;63:212-222.
- Williamson PJ, Oscier DG, Bell AJ, et al. Red cell aplasia in myelodysplastic syndrome. J Clin Pathol 1991;44:431-432.
- Passmore SJ, Hann IM, Stiller CA, et al. Pediatric myelodysplasia: a study of 68 children and a new prognostic scoring system. Blood 1995;85:1742-1750.
- Bader-Meunier B, Mielot F, Tchernia G, et al. Myelodysplastic syndromes in childhood: report of 49 patients from a French multicentre study. Br J Haematol 1996;92:344-350.
- Emanuel PD. Review. Myelodysplasia and myeloproliferative disorders in childhood: an update. Br J Haematol 1999;105:852-863.
- Luna-Fineman S, Shannon KM, Atwater SK, et al. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood: a study of 167 patients. Blood;93:459-466.
- Abruzzese E, Rao PN, Slatkoff M, et al. Monosomy X as a recurring sole cytogenetic abnormality associated with myelodysplastic disease. Cancer Genet Cytogenet 1997;93:140-146.
- Foster LA, Abboud MR, Taylor AB, et al. Myelodysplasia associated with Turner syndrome. J Pediatr Hematol Oncol 1996;18: 299-301.