

Down sendromlu yenidoğanın geçici myeloproliferatif hastalığını ne zaman tedavi edelim? Olgu sunumu

When should transient myeloproliferative disorder of the newborn with Down syndrome be treated? Case report

Özlem GÜL¹, Yalçın GÖKSÜGÜR¹, Mehmet DAVUTOĞLU¹, Mesut GARİPARDIÇ²

¹Sütçüimam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

²Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü, Van

ÖZET

Down sendromlu yenidoğanlarda görülen önemli bir hematolojik sorun, çoğu zaman kendi kendini sınırlayan ve sıklıkla 3 ay içinde spontan remisyonla sonlanan “Geçici Myeloproliferatif Bozukluk” (TMD) olarak adlandırılan durumdur. TMD’de lökositoz, trombositopeni, anemi, hepatosplenomegali, kutanoz nodüller ve periferik kanda blastların varlığı karakteristik bulgulardır. Biz down sendromlu geçici myeloproliferatif hastalık tanısı alan yenidoğan olgumuzu sunduk. Bu hastaların erken dönemde tanı alması ve tedavilerinin başlamasının önemini vurgulamak istedik.

Anahtar kelimeler: Down sendromu, geçici myeloproliferatif hastalık, yenidoğan

ABSTRACT

Transient Myeloproliferative Disorder (TMD), is an important hematological disorder which is seen in newborns with Down syndrome. It is often self-limiting and spontaneous remissions occur within 3 months. Leukocytosis, thrombocytopenia, anemia, hepatosplenomegaly, the presence of cutaneous nodules and blasts in the peripheral blood are characteristic findings. We present a TMD case of newborn with Down syndrome and aimed to emphasize the importance of early diagnosis and therapy of these patients.

Key words: Down syndrome, transient myeloproliferative disease, newborn

Alındığı tarih: 15.01.2013

Kabul tarihi: 29.01.2013

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Özlem Gül, Haydarbey Mah. 32139. Sok. Asilkent Sitesi 3. Blok 16/7, Tekerek Yolu-0046-Kahramanmaraş
e-mail: ozlemburak@live.com

GİRİŞ

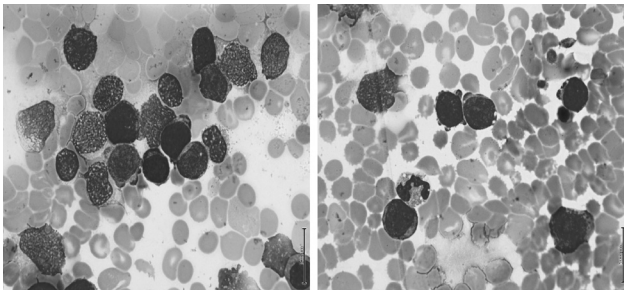
Down sendromu (DS), mental retardasyon ve ayırt ettirici yüz görünümü ile karakterize bir genetik hastalıktır ve 21. kromozomun tamamının veya kritik bir bölümünün trizomisi nedeniyle meydana gelir ⁽¹⁾. Down sendromlu çocuklarda, 4 yaş altındaki genel pediatrik popülasyonla karşılaştırıldığında, çocukluk çağı akut lösemi riski artmıştır ve özellikle iki yaş altındaki DS’li çocuklarda saptanan akut lösemi olgularının çoğu akut myeloblastik lösemi (AML), bunlar arasında da en sık rastlanan tip akut megakaryoblastik lösemi (AML M7-AMKL)’dir. DS’li çocuklarda AMKL 500 kat daha fazla görülmektedir ⁽²⁾.

Periferik kanda myeloid blastların artımı ile karakterize klonal bir megakaryositozis sendromu olan ve geçici myeloproliferatif hastalık (GMPH) olarak adlandırılan tablo ise DS’li yenidoğanlarda %10 oranında görülür ve genellikle yaşamın ilk aylarında spontan remisyonla sonlanır ⁽³⁾. Günümüzde GMPH’li hastaların AMKL’ye dönüşebileceğini öngören hiçbir klinik hematolojik veya sitogenetik parametre yoktur ve remisyonla giren infantların yaklaşık %25’inde 1-3 yıl içinde lösemi gelişmektedir ⁽⁴⁾. Çoğu olgu için kemoterapisiz destekleyici tedavi önerilmektedir, ancak literatürde ender de olsa kemoterapi verilen olgular sunulmuştur ⁽⁵⁾. Sitotoksik tedavinin ne zaman ve hangi hastalarda başlanması gerektiği konusu tar-

tışmalıdır ve klinik bulgular, organ disfonksiyonu derecesi, sitopeninin ilerlemesi, morbiditeyi artıran durumlara göre belirlenmesi önerilmektedir ⁽⁶⁾. Biz burada down sendromu olan ve geçici myeloproliferatif hastalık tanısı alan yenidoğan olgumuzu sunduk.

OLGU

On sekiz yaşındaki sağlıklı annenin ilk gebeliğinden, miadında hastanede baş geliş olarak normal spontan vajinal yol ile 2650 g doğan erkek bebek, doğumunun 5. saatinde bakılan kan şekerinin düşük olması üzerine küvöze alınmış. Yapılan tetkiklerinde lökosit sayısının yüksek gelmesi üzerine ileri tetkik ve tedavi amacıyla hastanemize sevk edilmiş. On sekiz yaşındaki anne ile 25 yaşındaki baba, teyze çocukları idi. Fizik muayenesinde cilt rengi ikterik, hipotonik, burun kökü basık, burunda bilateral pürülan akıntı, hipertelorizm, düşük kulaklar, takipne, 1/6 sistolik üfürüm, kol ve bacaklarda vesikülo-püstüller < 1 cm lezyonlar mevcut idi. Batında distansiyonu mevcut olup, karaciğer 4 cm, dalak 3 cm olarak midklavikuler hatta palpe edildi. Laboratuvar incelemesinde; tam kan sayımında lökosit: 129.500 /mm³, hemoglobin: 12.6 g/dL, trombosit: 159.000/mm³, MCV: 105 fl, RDW: %24 idi. Periferik yaymasında % 40-50 oranında iri, basofilik sitoplazmalı, sitoplazmasında granül olmayan, yer yer sitoplazmik bleblenmeler gösteren myeloblastik hücreler, makrositer eritrositler, %5-10 oranında normoblastlar mevcut idi (Resim 1). Periferik kandan yapılan flow sitometrik incelemesi myeloid aktivite ile uyumlu idi (CD13:



Resim 1. Hastanın periferik kan yaymasında iri çekirdekli, basofilik sitoplazmalı blastik hücreler (May grunwald-Giemza boyası, x100).

%85, CD33: %24, CD34: %80, CD7: %85, CD117: %85, MPO (myeloperoksidaz): %7.03, TdT: %0.63). Biyokimyasal tetkiklerinde kalsiyum: 6.4 mg/dL, total bil.: 11.8 mg/dL, indirekt bil.: 11.1 mg/dL, AST: 92 UL, ALT: 128 UL, ürik asit: 9 mg/dL, LDH: 1253 U/L, total protein: 4.2 g/dL, albümin: 2.6 g/dL idi. Hastanın ekokardiyografik değerlendirmesinde patent duktus arteriozus, atrial septal defekt ve perikardial effüzyon saptandı. Genel durumu düşkün ve takipnesi olan hasta yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izleme alındı. Down sendromu, geçici myeloproliferatif hastalık ve sepsis olarak değerlendirilen hastaya antibiyoterapi başlandı ve lökoferez amacıyla kan değişimi yapıldı. Ürik asit yüksekliği nedeniyle allopürinol, albumin düşüklüğü nedeniyle human albümin verildi ve indirekt bilirubin yüksekliği nedeniyle fototerapi başlandı. Kan değişimi sonrası lökosit sayısında belirgin düşme gözlemlendi ancak 24 saat sonrasında (yatışının 3. günü) lökosit sayısının yine yükselmesi üzerine 5 mg/kg ARA-C (sitozin arabinozid) iki dozda başlandı. ARA-C tedavisi 7 güne tamamlanan hastaya takiplerinde trombosit-eritrosit desteği verildi. Hastamızın ilk başvuru anından taburculuğuna kadar geçen sürede tam kan sayımı sonuçları Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Hastanın yatış gününe göre lökosit, hemoglobin ve trombosit sayısının dağılımı.

Yatış günü	WBC (/mm ³)	Hb (g/dL)	Platelet (/mm ³)
1.	129500	12.6	159.000
2.	32710	13.2	103.000
3.	74530	15.4	113.000
5.	12210	13.4	102.000
11.	1870	12.4	16.000
20.	140	8.6	15.000
33.	6850	8.9	130.000

Hastamız genel durumunun iyi olması, oral alımının düzelmesi üzerine yatışının 43. gününde pediatrik hematoloji-onkoloji polikliniği, kardiyoloji polikliniği takiplerine gelmesi planlanarak önerilerle taburcu edildi.

TARTIŞMA

Down sendromlu yenidoğanlarda geçici myeloproliferatif hastalık %10 oranında gözlenmektedir ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Genellikle yaşamın ilk üç ile yedinci ayında kendiliğinden gerileme eğiliminde olmakla beraber, %20-30'unda 3-4 yıl sonra lösemi, genellikle de AML gelişmektedir ^(3,5,7). Olguların bir kısmı asemptomatik olup, periferik kandan yapılan tetkiklerde saptanır iken, bir kısmında hiperviskosite, solunum sıkıntısı, hidrops fetalis, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu, konjestif kalp yetmezliği gibi müdahale edilmesi gereken semptomlarla başvurmaktadır ⁽⁸⁾. Hastamızda da solunum sıkıntısı, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozukluk, hiperviskosite (lökosit sayısı >100.000/mm³) mevcut idi.

Deri lezyonları en sık görülen (%30) bulgusudur ve mavimsi-mor renkli makulopapululer lezyonlar ya da subkutan noduller gözlenmektedir ⁽⁹⁾. Bununla beraber hastamızda olduğu gibi spesifik olmayan lezyonlar da görülebilir.

Tam kan sayımında genellikle lökosit sayısı artmıştır ve trombositopeni eşlik eder, ancak trombosit sayısı normal de olabilir. Periferik kan yaymasında iri çekirdekli, bazofilik sitoplazmalı blastik hücreler görülmektedir.

Son zamanlarda yalnızca DS'li GMPH ve AML hastalarında görüldüğü anlaşılan X'e bağlı GATA1 mutasyonu ile megakaryositlerin, eritroid hücrelerin, mast hücrelerin ve eosinofillerin düzgün gelişmesi için gerekli transkripsiyon faktörü kodlanamamakta ve geçici megakaryosit artışına neden olmaktadır. Ancak, GATA1 mutasyon sekanslarında AML-GMPH arasında fark saptanmamış, progresyon ve AML'ye dönüşüm konusunda güvenilir bir parametre olarak kabul edilmemektedir ⁽¹⁰⁾. Bu konu ile ilgili olarak, hematopoezde düzenleyici rolü olan 21. kromozomun trizomisi ve GATA-1 mutasyonu ile intrauterin dönemde hematopoetik kök hücrede transient maturasyon bozukluğu oluştuğu, yenidoğan döneminden sonra regresyon olmakta, ancak ilk 4 yaşta gelişen

başka bir ek mutasyon (telomeraz, p53 vb) sonucu lösemi geliştiği hipotezi öne sürülmektedir (multistep lökomogenezis). Bu mutasyona ek olarak nasıl rolü olduğu net olarak bilinmeyen JAK2, JAK3, FTL3 ve TP53 mutasyonları AMKL'ye dönüşen olgularda gösterilmiştir (Malkin ve ark. 2000; Hirose ve ark. 2003; De Vita ve ark. 2007; Kiyoi ve ark. 2007; Klusmann ve ark. 2007; Norton ve ark. 2007; Malinge ve ark. 2008; Sato ve ark. 2008).

Yenidoğanda GMPH'da tedaviye karar verirken birçok fikir öne sürülmüştür. Çoğu olgu için GMPH'nın tedavisi destekleyici şeklinde konservatiftir. Lökosit sayısının çok artması durumunda hiperlökositozun komplikasyonlarından kaçınmak amacıyla lökoferez düşünülmelidir. Spontan remisyon olması nedeniyle hiperlökositoz, ileri derecede batın distansiyonu ve hepatomegali, karaciğer-böbrek fonksiyon bozukluğu olmadıkça kemoterapi önerilmemektedir ⁽¹¹⁾. Hirabayashi ve ark. tarafından 25 down sendromlu GMPH'li hasta geriye yönelik olarak incelenmiş. Karaciğerde fibrozisin biyopsi ile gösterilmesi, KC fonksiyon testlerinde bozulma (PT uzaması, direkt bilirubin artışı, asit tespit edilmesi), solunum yetmezliği ya da zayıf emmeye neden olabilecek hepatosplenomegali varlığı ve artmış hyaluronik asit (>500 u/l) düzeyi olması kemoterapi başlanması açısından yüksek risk grubu olarak belirlenmiştir ⁽¹²⁾. Tedavi kararı, klinik bulgular, organ disfonksiyonunun derecesi, birlikte görülen ve morbiditeyi artıran durumlar ve organomegali ile sitopeninin klinik olarak ilerlemesine göre bireyselleştirilmelidir ⁽⁶⁾. Kemoterapotik ilaç seçiminde down sendromlu ve AML'li hastaların sitarabin ve daunorubisine karşı artmış hassasiyetleri olması önemlidir ⁽¹³⁾. Son zamanlarda down sendromlu hastaların blastlarında sitarabini katabolize eden bir enzim olan sitidin deaminazı kodlayan genin transkripsiyonunda azalma bildirilmiştir. GATA1 mutasyonlarının hedef genlerin düzenlenmesini sağlayarak, bu hastalardaki sitarabin hassasiyeti ve yüksek olaysız sağ kalıma katkıda bulunduğu öne sürülmüştür ⁽¹⁴⁾. Ayrıca AMKL'ye dönüşen olgularda gösterilmiş bir mutasyon olan JAK3 inhibi-

törü WHI-P131 (JAK3 inhibitör I), WHI-P154 (JAK3 inhibitör II) kullanımının lösemiye dönüşümü engellediği bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. Hastamızda da hiperlökositoz, solunum yetmezliği ve hepatosplenomegali mevcut idi. Gelişinde hiperlökositozunun olması nedeniyle exchange transfüzyon yapıldı. Kontrol kan sayımlarında yine yükselme eğilimi göstermesi ve hastanın kliniğinin kötüleşmesi üzerine sitarabin 5 mg/kg/gün 7 gün verildi. Takipleri polikliniğimizde devam eden hastanın aralıklı tam kan sayımı ve periferik yayması tetkik edilmektedir.

Sonuç olarak, down sendromu olan ve hiperlökositoz ile başvuran hastalarda GMPH düşünülmelidir. Hastanın klinik seyrine göre tedavisi planlanmalı ve kötü klinik ile başvuran hastalarda hiperlökositozu karşı parsiyel exchange, kliniğin progresif olarak bozulması durumunda gecikmeden kemoterapi verilmelidir. Bu hastalar lösemiye dönüşüm açısından aralıklı olarak takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

- Down JL. Observations on an ethnic classification of idiots. London Hosp Clin Lect Rep 1866. *Ment Retard* 1995;33:54-6. PMID:7707939
- Zipursky A, Thorner P, De Harven E, Christensen H, Doyle J. Myelodysplasia and acute megakaryoblastic leukemia in Down's syndrome. *Leuk Res* 1994;18:163-171. [http://dx.doi.org/10.1016/0145-2126\(94\)90111-2](http://dx.doi.org/10.1016/0145-2126(94)90111-2)
- Reyes ZS, Bashir W, Pathare A. Transient Myeloproliferative Disorder and Down syndrome. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2012;12:498-502. PMID:23275848 PMCID:PMC3524001
- Hitzler JK, Zipursky A. Origins of leukemia in children with down syndrome. *Nat Rev Canver* 2005;5:11-9.
- Massey GV, Zipursky A, Chang MN, Doyle JJ, Nasim S, Taub JW, et al. Children's Oncology Group (COG). A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood* 2006;107:4606-13. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-06-2448> PMID:16469874
- Canpolat Cengiz. Down sendromu ve lösemi. *Pediatric Hematoloji* 2011;641-50.
- Homans AC, Verissimo AM, Vlach A. Transient abnormal myelopoiesis of infancy associated with trisomy 21. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993;15(4):392-9. PMID:8214361
- Alan S. Gamis, 1 Todd A, et al. Natural history of transient myeloproliferative disorder clinically diagnosed in Down syndrome neonates: a report from the Children's Oncology Group Study A2971. *Blood* 2011;118:6752-9. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-04-350017> PMID:21849481 PMCID:PMC3245202
- Solkay BA, Yang FC, Xu X, Levins P. Transient myeloproliferative disorder causing a vesiculopustular eruption in a phenotypically normal neonate. *Pediatr Dermatol* 2004;21(5):551-4. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0736-8046.2004.21505.x> PMID:15461760
- Alford KA, Reinhardt K, Garnett C, et al. International Myeloid Leukemia-Down Syndrome Study Group. Analysis of GATA1 mutations in Down syndrome transient myeloproliferative disorder and myeloid leukemia. *Blood* 2011;118:2222-38. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-03-342774> PMID:21715302
- Grundy RG, Martinez A, Kompski H, et al. Spontaneous remission of congenital leukemia: a case for conservative treatment. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:252-5. <http://dx.doi.org/10.1097/00043426-200005000-00011> PMID:10864057
- Hirabayashi K, Shiohara M, Takahashi D, et al. Retrospective analysis of risk factors for development of liver dysfunction in transient leukemia of Down syndrome. *Leuk Lymphoma* 2011;52(8):1523-7. <http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2011.573888> PMID:21651434
- Taub JW, Ge Y. Down syndrome, drug metabolism and chromosome 21. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:33-9. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.20092> PMID:15390307
- Taub JW, Huang x, Matherly LH, et al. Expression of chromosome 21-localized genes in acute myeloid leukemia: differences between Down syndrome and non- Down syndrome blast cells and relationship to in vitro sensitivity to cytosine arabinoside and daunorubicin. *Blood* 1999;94:1393-1400. PMID:10438727
- Sato T, Toki T, Kanazaki R, et al. Functional analysis of JAK3 mutations in transient myeloproliferative disorder and acute megakaryoblastic leukaemia accompanying Down syndrome. *Br J Haematol* 2008;141:681-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07081.x> PMID:18397343