

Down Sendromlu Bir Yenidoğanda Geçici Myeloproliferatif Hastalık

Transient Myeloproliferative Disorders in A Newborns with Down Syndrome

Fatih Demircioğlu, Hüseyin Altunhan, Mervan Bekdaş, Sevil Bilir Göksüğü, Erkan Yeşiller, Esmâ Gökçen Saraç, Erol Kismet

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Bilim Dalı Bolu

Özet

Geçici myeloproliferatif hastalık (GMPH), Trizomi 21 (Down Sendromu) tanısı ile izlenen infantların yaklaşık %10'unda ortaya çıkabilen, periferik kanda myeloid blastların artımı ile karakterize bir durumdur. GMPH, Down Sendromu'nun işaretlerini taşımayan mozaik trizomi 21 hastalarında da görülebilir. GMPH'lı infantlarda ilk 3 yılda akut mega-karyoblastik lösemi (AML-M7) gelişme riski yaklaşık %30'dur. Biz burada GMPH gelişen Down Sendromlu bir vaka sunduk. Down sendromlu yenidoğanlarda hepasopslenomegali, lökositoz veya trombositopeni ve periferik kan yayma incelemesinde myeloblast saptanması durumunda GMPH düşünülmesinin önemine vurgu yapmak istedik.

Anahtar Kelimeler: Down sendromu, yenidoğan, geçici myeloproliferatif hastalık.

Abstract

Transient myeloproliferative disease (TMD), defined by circulating nonlymphoid blast in the peripheral blood, occurs in approximately 10% of infants with constitutional trisomy 21 (Down syndrome). The TMD phenotype may also occur in newborns who do not have clinical signs of Down syndrome but nonconstitutional trisomy 21 due to mosaicism. Acute mega-karyoblastic leukemia (AML-M7) develops in approximately 30 % of the cases with TMD within the first three years of life. In this case report, a newborn with TMD with Down syndrome is presented. We emphasize the importance of the peripheral blood smear examination in newborns with DS, especially with hepasopslenomegaly, leukocytosis or thrombocytopenia and myeloblast of the peripheral smear, in order to diagnose TMD.

Keywords: Down Syndrome, newborn, transient myeloproliferative disease.

Giriş

Down Sendromlu (DS; trizomi 21) infantlar yenidoğan döneminde Transient Anormal Myelopoez (TAM) veya Transient Lösemi (TL) olarak da bilinen geçici myeloproliferatif hastalık (GMPH) gelişimi açısından risk altındadır. GMPH periferik kanda dolaşan megakaryoblastların geçici klonal proliferasyonu zemininde gelişir. DS klasik belirteçlerine sahip olan hastalarda görülebildiği gibi, DS klasik belirteçlerine sahip olmayan mozaisizm gösteren hastalarda da ortaya çıkabilir. DS'lu yenidoğanların %4-10'unda TMPH gelişebildiği bilinmektedir (1).

Anormal klonun intrauterin yaşamda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Normalde intrauterin yaşamda fetal karaciğerde fonksiyon gösteren hematopoetik kök hücre doğumdan sonra fonksiyonunu kemik iliğine kaydırmaktadır. Burada karaciğerden kemik iliğine aktarılan fonksiyonun kaybı söz konusudur. GMPH'lı infantların çoğunda anormal klonda megakaryosit transkripsiyon faktörü olarak rol alan GATA-1 geninde kazanılmış bir mutasyon olduğu gösterilmiştir. Bu vakaların yaklaşık %30'unda takip eden ilk 3 yılda akut megakaryoblastik lösemi (AML-M7) gelişme riski söz konusudur (2,3).

GMPH'lı infantların çoğu spontan olarak remisyona girmektedir. Ancak hayatı tehdit edici olan hepatik, renal veya kardiyak tutulumun eşlik ettiği ilerleyici hastalık durumunda kısa süreli düşük doz sitozin arabinozid tedavileri önemlebilmektedir (1). Biz burada prenatal dönemde DS tanısı alan, postnatal izlemlerinde hiperlökositoz ve trombositopeni gelişen, periferik kan incelemesinde myeloid blastları olan ve GMPH tanısı konan, kemoterapi başlanmaksızın spontan remisyona giren nadir görülen bir olgu sunmak istedik.

Olgu Sunumu

43 yaşında sağlıklı anneden miadında, mükerrer sezeryan ile 3080 gram doğan, solunum sıkıntısı, inlemeleri olan ve APGAR 2/6 saptanan hasta, yenidoğan yoğun bakıma alındı. Hastanın prenatal takiplerinde Down sendromu şüphesi ile amniyon mayı örnekleme yapıldığı ve sitogenetik incelemesinde trizomi 21 saptandığı öğrenildi. Fizik incelemesinde genel durumu orta, takipneik ve taşikardik idi. Burun kökü basıklığı, kısa boyun, çekik göz, epikantal katlantı ve simian çizgisi gibi Down Sendromu belirteçleri mevcuttu (Resim 1).

İletişim Bilgisi / Correspondence

Doç. Dr. Fatih Demircioğlu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji 14280 Bolu

E-mail: fatih_demircioglu@yahoo.com Tel: +90 374 253 46 56

Gelişim tarihi / Received: 03.09.2012

Kabul tarihi / Accepted: 28.09.2012

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Yok / None



Resim 1. Down Sendromunu düşündürülen burun kökü basıklığı, kısa boyun, çekik göz, epikantal katlantı, ve Down sendromlu hastalarda sık görülen avuç içi Simian çizgisi

Kardiyovasküler muayenesi olağandı. Akciğerde kaba raller dışında özellik yoktu. Batın muayenesinde karaciğer 3 cm, dalak 2 cm ele geliyordu. Diğer muayene bulguları olağandı.

Laboratuvar incelemesinde lökosit: $131.300/\text{mm}^3$, Hb: 17.1 g/dL, Hct: %55, MCV: 121 fL, MCH: 37.2 g/dL, MCHC: 31.2 g/dL, trombosit: $78.000/\text{mm}^3$ idi. Periferik yayma incelemesinde % 70 myeloid öncül ve myeloblastlar saptandı. Ürik asit: 9.2 mg/dL, LDH:2505 U/L olup, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve diğer biyokimyasal incelemeleri olağandı. İntrauterin enfeksiyon testleri (Toxoplasma, Rubella ve CMV) negatif saptandı. CRP yüksekliği olan (32.24 mg/dL) ve saturasyonları %85 civarında seyreden hasta yenidoğan yoğun bakıma alındı. Oksijen desteği başlandı. Ürik asit yüksekliği nedeni ile allopurinol, CRP yüksekliği nedeni ile kültürleri alındıktan sonra sulbaktam ampisilin+amikasin tedavisi başlandı. Ekokardiyografisi normal saptandı. Batın ultrasonografisinde karaciğer ve dalak boyutlarının yaşına göre büyük olduğu izlendi.



Resim 2. Sol bacak lateralinde şişlik, kızarıklık ve nodüler şeklinde beliren "leukemia cutis" görünümü.

Hastada mevcut klinik ve laboratuvar bulguları ile geçici myeloproliferatif hastalık düşünüldü. Kemik iliği aspirasyonu planlandı ancak sağlıklı örnek alınamadı. Periferik kanından gönderilen akım sitometrisi AML ile uyumlu geldi (CD13: %25.41, CD33: %43.97, CD34: %50.94, CD45: %93.49). Sitogenetik incelemesi trizomi 21 ile uyumlu geldi.

Tedavinin 3. gününde hastanın sol bacak lateralinde şişlik, kızarıklık ve nodüler bir lezyon gelişti (Resim 2). Löseminin cilt tutumu olabileceği düşünüldü ve izleme alındı. İzlemin 5. gününde nodüler lezyonlar geriledi. Antibiyotik tedavisi 14 güne tamamlanarak kesildi. İzleminde kan sayımı ve muayene bulguları progressif olarak geriledi ve 5. ayında normale döndü (Tablo 1). Hasta tedavisinin 9. ayında halen sağlıklı bir şekilde izlenmektedir.

Tablo 1. Hastamızın doğumdan sonraki klinik ve laboratuvar bulguları

	1.gün	1.ay	3ay	5. ay
Lökosit (mm^3)	131.300	14.100	5300	5700
Hemoglobin (g/dL)	17.1	12.5	9.0	10.8
Hematokrit (%)	55	38.5	27.4	32.4
OEH* (fL)	121	101	91	84.9
Trombosit (mm^3)	78.000	81.000	83.000	194.000
Blast yüzdesi	70	5	5	-
Palpasyonda ele gelen dalak boyutu	2 cm	3 cm	1 cm	0 cm

Tartışma

Down sendromu 600-800 doğumda bir görülebilen, hipotoni, tipik yüz görünüm (basık burun kökü, gözde epikantal katlantı ve düşük kulak), değişen derecede mental-motor gerilik, kardiyak anormallikler, simian çizgisi pozitifliği, kısa boyun ve ekstremiteler anomalileri ile karakterize bir klinik tablodur. Klasik tipinde kromozom sayısı 47 olup, sitogenetik incelemede 21. kromozom 3 tanedir. Mozaik formunda ise kromozom sayısı 46'dır ve 21. kromozom 2 tanedir. Mozaik formların kliniği klasik forma göre daha hafiftir (4).

DS'da hematolojik anormallikler sık olarak görülmektedir. Hematolojik anormallikler her üç hücre serisinden de kaynaklanabilir. Nötrofil, trombositopeni ve polisitemi sık görülen hematolojik anormalliklerdir (5). Geçici myeloproliferatif hastalık (GMPH), DS olan vakaların %4-

10'unda ortaya çıkan, sıklıkla spontan olarak düzelen, nadiren tedavi gereksinimi olan klinik bir durumdur. Bu vakarın %10-30'da sonraki ilk üç yılda lösemi AML gelişme riski 150 kat artmıştır. Bu hastalar bu nedenle yakın takip edilmelidir (6,7).

Hastalar fetüs veya yenidoğanda lösemik hücrelerin infiltrasyonuna bağlı olarak hafiften ağıra kadar değişik klinik formlara neden olabilir. Vakaların hemen hepsi doğumdan sonraki ilk 2 ayda tanı alırken, büyük kısmı 3-7. Gün arasında tanı alır. %10-25 vaka dolaşımında blast olmasına rağmen asemptomatik olabilmektedir. Saptanan klinik bulgular sıklıkla hepatomegali, splenomegali, sarılık, plevral veya perikardiyak efüzyondur. Çok az hasta grubunda intrauterin etkilenmeye bağlı olarak hidrops fetalis gelişebilmektedir. Daha az sıklıkla karaciğer fibrozu, asit veya böbrek yetmezliği gelişebilmektedir (2,3,8,9). Bizim hastamızın doğumdan sonra solunum sıkıntısı mevcuttu. Fizik incelemesinde hepatosplenomegali vardı. Diğer muayene bulguları olağandı.

GMPH'da hematolojik olarak her üç hücre serisinde de anormallik görülebilir. Lökositoz tanısında sıklıkla vardır. Vakaların % 20-30'unda hiperlökositoz mevcuttur. Ancak lökosit sayısı normal de olabilir. Hastaların yaklaşık %40'da trombositopeni gözlenir. Hemoglobün değeri düşük, normal veya yüksek olabilir. %7-10 vaka yaygın damar içi pıhtılaşması gelişebilir. Ayrıca periferik kanda myeloid yapıda blast varlığı, sıklıkla megakaryoblast, tanıya yardımcıdır (1). Bizim hastamızın laboratuvar incelemesinde hiperlökositoz ($131.300/\text{mm}^3$), trombositopeni ($78.000/\text{mm}^3$) ve periferik yaymada %70 myeloid blastları saptandı.

GMPH olan DS'lu olguların hemen hepsinde X kromozomu üzerinde yer alan hematopoetik transkripsiyon faktörü olan GATA-1 geninin ekson 2 veya ekson 3'ünde kazanılmış bir mutasyon söz konusudur. Bu mutasyonlar insersiyon, delesyon veya nokta mutasyonu şeklinde olabilir. Bunun sonucunda GATA-1 proteinini N terminal ucunda kayıp oluşmaktadır. Bu mutasyonlar sıklıkla intra uterin hayatta ortaya çıkmaktadır. Intrauterin yaşamda hematopoezin primer yapım yeri karaciğerdir. Doğum sonrası bu hakimiyet kemik iliğine geçmektedir.

GMPH hastalarında bu görev dönüşümünde problem yaşanmakta ve karaciğer hakimiyeti devam etmektedir. Klinik olarak, intrauterin dönemde hidrops fetalis, yenidoğan döneminde GMPH veya sonraki dönemlerde ise akut myeloid lösemi olarak karşımıza çıkabilmektedir. İkinci tetiği çeken faktörler ise hala tanımlanabilmiş değildir (5,6). Klinik olarak GMPH gelişmesi durumunda GATA-1 mutasyon analizi yapma imkanı varsa tanı koydurucudur (5,6,10-14). Biz GATA-1 mutasyonuna bakma imkanı olmadığımızdan bakamadık. Ancak literatürde DS tanısı konan, hepatosplenomegalisi olan, hematolojik etkilenmesi ve periferik kan incelemesinde myeloid kökenli blastları olanların aksi ispat edilene kadar GMPH olabileceği düşünülmüştür (1). Bizim hastamızda hepatosplenomega, hiperlökositoz, trombositopeni ve periferik kan incelemesinde %70 myeloid blast mevcuttu. Biz bu bulgularla GMPH olabileceğini düşündük. Alford ve arkadaşlarını bir çalışmada 134 DS'lu GMPH gelişen hastanın %88'de, 103 DS'lu lösemi hastanın %85'inde GATA-1 mutasyonu saptanmıştır. Heriki grubun mutasyon spektrumunun da benzer olduğu görülmüştür (15).

GMPH'lı yenidoğanların %80'den fazlasında klinik ve laboratuvar bulguları 3-6 ay içinde tamamen normale dönmektedir(5,6). Beş yıllık sağkalım oranı %80 ve olaysız sağkalım oranı %60 civarındadır (5,6). Çoğu vakada yenidoğan döneminde ölüm hepatik fibrozisten kaynaklanmaktadır. Preterm doğum öyküsü, hiperlökositoz, karaciğer veya böbrek yetersizliği, hidrops fetalis, perikardiyal-plevral efüzyon, asit, masif organomegali, yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu gibi durumların varlığı mortalite riskini artırmaktadır (2,3). Bizim hastamızda sayılan risk faktörlerinden sadece hiperlökositoz vardı. Bu da izlemde progressif olarak izlemin 5. ayında normale döndü (Tablo 1). Yukarıda sayılan yüksek risk durumları ve hastanın klinik durumunda kötüleşme söz konusu ise hastaya düşük dozda sitozin arabinosid tedavisi başlanabileceği önerilmiştir. Bunun dışında klinik olarak izlenmesi uygundur (1).

Bu hastalar remisyona girdikten sonra AML gelişme riski normal topluma göre 150 kat artmaktadır. Bunların da büyük kısmı ilk 3 yaşında gelişmektedir. Bu nedenle bu hastaların yakın



izlemi önem kazanmaktadır (1,2). Biz de hastamızı olası riskler açısından düzenli olarak izlemekteyiz.

Sonuç olarak GMPH, DS'lu yenidoğanlarda görülebilen, genelde kendisini sınırlayan ve takip-te AML geliştirme riski yüksek olan bir durum-

dur. Biz kliniğimizde DS tanısı alan, hepatosplenomegali, hiperlökositoz, trombositopenisi ve periferik kan incelemesinde myeloblastları olan, klinik ve laboratuvar bulguları kendiliğinden düzelen nadir bir olgu sunmak istedik.

KAYNAKLAR

- Roy A, Roberts I, Vyas P. Biology and management of transient abnormal myelopoiesis (TAM) in children with Down syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17:196-201.
- Klusmann JH, Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, Jorch N, Langebrake C, Pekrun A, Macakova-Reinhardt K, Reinhardt D. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood.* 2008 ;111:2991- 8.
- Massey GV, Zipursky A, Chang MN, Doyle JJ, Nasim S, Taub JW, Ravindranath Y, Dahl G, Weinstein HJ; 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.
- GH Judih: Chromosomal Clinical Abnormalities, In: Richar E. Behrman, Robert M. Kliegman, Hall B. Jenson (Eds), *Nelson Textbook of Pediatrics.* 17th edition. Saunders an Imprint of Elsevier Science, USA, 2004: 382-91.
- Bessler M, Mason JP, Link DC, Wilson DB: Inherited Bone Marrow Syndromes, In: Stuart H. Orkin, David G. Nathan, David Ginsburg, A. Thomas Look, David E. Fisher, Samuel E. Lux (Eds), *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood.* 7th edition. Saunders an Imprint of Elsevier Science, USA, 2009: 307-95.
- Lange B. The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with Down's syndrome. *Br J Haematol.* 2000;110(3):512-524.
- Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet.* 2000;355:165-69.
- Gamis AS, Alonzo TA, Gerbing RB, Hilden JM, Sorrell AD, Sharma M, Loew TW, Arceci RJ, Barnard D, Doyle J, Massey G, Perentesis J, Ravindranath Y, Taub J, Smith FO. 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.
- Smrcek JM, Baschat AA, Germer U, Gloeckner-Hofmann K, Embruch U. Fetal hydrops and hepatosplenomegaly in the second half of pregnancy: a sign of myeloproliferative disorder in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:403-9.
- Groet J, McElwaine S, Spinelli M, Rinaldi A, Burtscher I, Mulligan C, Mensah A, Cavani S, Dagna-Bricarelli F, Basso G, Cotter FE, Nizetic D. Acquired mutations in GATA1 in neonates with Down's syndrome with transient myeloid disorder. *Lancet* 2003;361:1617-20.
- Rainis L, Bercovich D, Strehl S, Teigler-Schlegel A, Stark B, Trka J, Amariglio N, Biondi A, Muler I, Rechavi G, Kempski H, Haas OA, Izraeli S. Mutations in exon 2 of GATA1 are early events in megakaryocytic malignancies associated with trisomy 21. *Blood* 2003;102:981-86.
- Xu G, Nagano M, Kanezaki R, Toki T, Hayashi Y, Taketani T, Taki T, Mitui T, Koike K, Kato K, Imaizumi M, Sekine I, Ikeda Y, Hanada R, Sako M, Kudo K, Kojima S, Ohneda O, Yamamoto M, Ito E. Frequent mutations in the GATA-1 gene in the transient myeloproliferative disorder of Down syndrome. *Blood* 2003;102:2960-68.
- Cabelof DC, Patel HV, Chen Q, van Remmen H, Matherly LH, Ge Y, Taub JW. Mutational spectrum at GATA1 provides insights into mutagenesis and leukemogenesis in Down syndrome. *Blood* 2009;114:2753-63.
- Pine SR, Guo Q, Yin C, Jayabose S, Levendoglu-Tugal O, Ozkaynak MF, Sandoval C. GATA1 as a new target to detect minimal residual disease in both transient leukemia and megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Leuk Res* 2005;29: 1353-56.
- Alford KA, Reinhardt K, Garnett C, Norton A, Böhmer K, von Neuhoff C, Kolenova A, Marchi E, Klusmann JH, Roberts I, Hasle H, Reinhardt D, Vyas P; 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.

