

# Fankoni Aplastik Anemili Çocuklarda Genitoüriner Sistem Anomalileri

## Analysis of Genitourinary Anomalies in Patients with Fanconi Aplastic Anemia

Bahriye ATMIŞ<sup>1</sup>, Damla ALTINTAŞ<sup>2</sup>, Aysun KARABAY BAYAZIT<sup>1</sup>, Göksel LEBLEBİSATAN<sup>3</sup>,  
Hatice İlgen ŞAŞMAZ<sup>3</sup>, Engin MELEK<sup>1</sup>, Yurdanur KILINÇ<sup>3</sup>, Ali ANARAT<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

<sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

<sup>3</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Fankoni Aplastik Anemisi (FAA) kemik iliği yetmezliğine yol açan nadir görülen bir genetik hastalıktır. Kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları arasında en sık görülendir. FAA'li hastaların yaklaşık üçte birinde genitoüriner sistem anomalileri görülmektedir. Bu anomaliler bu hastalardaki morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden birisi olan kronik böbrek hastalığına neden olabileceğinden dolayı ayrıntılı olarak araştırılmalıdır.

**Gereç ve Yöntemler:** FAA'lı hastalarda genitoüriner malformasyonları değerlendirmek amacıyla Çukurova Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bölümünde takip edilen, kemik iliği aspirasyonu ve mutasyon analizi ile tanı konmuş ve eşlik eden genitoüriner sistem anomalisi saptanan 11 hasta geriye dönük olarak incelendi. Hastalarda genitoüriner sistem anomalileri varlığı renal ultrasonografi, dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi ve voiding sistoüretrogram ile tespit edildi.

**Bulgular:** Genitoüriner sistem anomalisi olan FAA tanılı 11 hastanın 5'i (%45.5) kız, 6'sı (%54.5) erkekti. Yedisinde (%63.6) iki taraflı vezikoureteral reflü (VUR), birinde (%9) tek taraflı VUR, dördünde (%36.4) tek taraflı renal agenezi, ikisinde (%18.2) ektopik böbrek, tespit edildi. Üç hastada (%27.2) temiz aralıklı kateterizasyon gerektiren nörojenik mesane saptandı. Bir hastada ise penil deformite ve üretral darlık vardı. Hastaların altısında (%54.5) tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR)<90ml/dk/1.73m<sup>2</sup>di. Bir hastaya ise son dönem kronik böbrek hastalığı nedeniyle periton diyalizi yapılmaktaydı.

**Sonuç:** Fankoni aplastik anemisi yapısal bir aplastik anemi olup sıklıkla yaşamın ilk on yılında görülür. FAA ile ilgili doğumsal defektler arasında genitoüriner malformasyonlar oldukça sık görülür. Bizim çalışmamızda 11 Fankoni aplastik anemili hastada en sık rastlanan genitoüriner anomali %72.7 oranında vezikoureteral reflü olarak belirlendi. Hastalarda renal anormallik bulunması FAA tedavisi için kemik iliği transplantasyonu yapılması durumunda gelişebilecek akut böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalığı için risk faktörüdür ve dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Çocukluk çağı, Fankoni aplastik anemi, Genitoüriner sistem anomalileri

### ABSTRACT

**Objective:** Fanconi aplastic anemia (FAA) is a rare genetic disease that causes bone marrow failure. It is the most common bone marrow failure syndrome among the hereditary bone marrow failure syndromes. Genitourinary system anomalies occur in about one third of patients with FAA. Renal malformations that can lead to end stage chronic kidney disease can be one of the major causes of morbidity and mortality in these patients and requires detailed review.

**Material and Methods:** In order to evaluate genitourinary system malformations in FAA patients, eleven FAA patients who were diagnosed with bone marrow aspiration and mutation analysis, accompanied by genitourinary system anomalies, and followed at Cukurova University Department of Pediatric Hematology were retrospectively analyzed. The presence of genitourinary system anomalies were detected by renal ultrasonography, dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy and voiding cystourethrogram.

**Results:** Five of the eleven patients with FAA were girls (45.5%) and six of them were boys (54.5%). Seven patients (63.6%) had bilateral vesicoureteral reflux (VUR) and one patient (9%) had unilateral VUR. Four patients (36.4%) had unilateral renal agenesis and two patients (18.2%) had an ectopic kidney. Three patients (27.2%) had neurogenic bladder requiring clean intermittent catheterization. One of the patients had a penile deformity and urethral stricture.

Six of the patients had an estimated glomerular filtration rate lower than 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. One of them had end stage chronic kidney disease and was receiving chronic peritoneal dialysis treatment.

**Conclusion:** FAA is a constitutional aplastic anemia and is often seen in the first decade of life. Among the congenital defects associated with FAA, genitourinary malformations are quite common. In our study, the most common genitourinary anomaly was vesicoureteral reflux and found in 72.7% of the 11 FAA patients. The presence of a renal abnormality in these patients is also a risk factor after bone marrow transplantation and may lead to acute kidney injury and chronic kidney disease. These patients should therefore be carefully assessed.

**Key Words:** Childhood, Fanconi aplastic anemia, Genitourinary anomalies

## GİRİŞ

Fankoni Aplastik Anemisi (FAA) fiziksel anomaliler, ilerleyici kemik iliği yetmezliği ve artmış malignensi riski ile karakterize olan ve nadir görülen genetik bir hastalıktır (1). Kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları arasında en sık görülenidir. Yapısal anomaliler etkilenmiş bireylerin %75'inde gözlenir. Bunlar arasında kısa boy, anormal cilt pigmentasyonu, üst ve alt ekstremitelerde iskelet bozuklukları, mikrosefali, oftalmik bozukluklar, renal, genital ve santral sinir sistemi anomalileri sayılabilir (1).

Fankoni aplastik anemisi tanısı için periferik lenfosit kültüründe diepoksibütan (DEB) veya mitomisin-C gibi mitojenlerle kromozom kırıklarındaki artışın gösterilmesi gereklidir (2). Tanı genetik olarak doğrulanır. Primer olarak otozomal resesif kalıtlıdır (%98) ancak hastaların %2'sinde X'e bağlı resesif kalıtım bildirilmiştir (2). Kemik iliği yetmezliği tedavisinde eritrosit ve trombosit transfüzyonları, oral androjenler, granülosit kolonistimüle edici faktörler (GCSF) kullanılmaktadır. Ancak hastalığın tam kürü hematopoetik kök hücre nakli ile sağlanır (2).

Fankoni aplastik anemili hastalarda atnalı, ektopik, displastik veya soliter böbrek, hidronefroz ve hidroüreteronefrozu içeren renal anomali sıklığı %20-30 arasında bildirilmiştir (3). Son dönem böbrek hastalığına yol açabilen renal malformasyonlar bu hastalardaki morbidite ve mortalitenin ana sebeplerinden biri olduğundan ayrıntılı olarak araştırılmalıdır. Bu çalışmada, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji tarafından takip edilen ve genitoüriner sistem anomalisi saptanan 11 çocuk hastanın incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çocuk Hematoloji bölümü tarafından 2002-2017 yılları arasında takip edilen kemik iliği aspirasyonu ve mutasyon analizi ile tanı konulmuş, Fanconi aplastik anemili (FAA) 30 çocuk hasta geriye dönük olarak incelendi. FAA'lı hastalar eşlik edebilecek genitoüriner malformasyonlar açısından fizik muayene dışında renal ultrasonografi, dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi ve voiding sistoüretrogram ile değerlendirildiler ve genitoüriner anomali saptanan 11 hasta çalışmaya dahil edildi. Lokal etik kuruldan onay alındı.

## BULGULAR

Fankoni aplastik anemisi tanısıyla izlenen 30 çocuk hastanın 11'inde (%36.6) genitoüriner sistem anomalisi saptandı. FAA tanılı ve genitoüriner sistem anomalisi saptanan 11 hastanın 5'i kız (%45.5), 6'sı erkekti (%54.5). Ortalama yaş 7 yıl (4-12 yıl)'di. Onbir hastaya yapılan renal ultrasonografi, DMSA ve VCUG sonuçları değerlendirildiğinde, yedi hastada (%63.6) iki taraflı vezikoüretal reflü (VUR), bir hastada (%9) tek taraflı VUR, dört hastada (%36.4) tek taraflı renal agenezi, iki hastada (%18.2) ektopik böbrek saptandı. Üç hastada (%27.2) ise temiz aralıklı kateterizasyon gerektiren nörojenik mesane saptandı. Tüm hastaların genital muayeneleri yapıldı ve sadece dört yaşındaki erkek hastada penil deformasyon tespit edildi. Aynı hastanın yapılan ek tetkiklerinde üretral darlık saptandı. Diğer hastaların dış genital muayeneleri normaldi. Onbir hastanın altısında (%54.5) Schwartz formülü ile hesaplanan tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) <90ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'di (4). Üç hastada (%27.2) eGFR: 30-60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> (evre 3 kronik böbrek hastalığı) iken iki hastada (%18.2) ise eGFR: 60-90 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> (evre 2 kronik böbrek hastalığı) bulundu. Bir hastada ise son dönem böbrek yetmezliği mevcuttu ve kronik periton diyalizi yapılmaktaydı.

Genitoüriner sistem anomalisi olan 11 hastanın 6'sının (%54.5) anne ve babası arasında akrabalık mevcuttu. Dört hastanın (%36.4) ise ailesinde FAA tanısı olan başka bir hasta vardı. Fankoni aplastik anemili hastaların cinsiyetleri ve eşlik eden genitoüriner sistem anomalileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

## TARTIŞMA

Fankoni aplastik anemisi yapısal bir aplastik anemi olup sıklıkla yaşamın ilk on yılında görülür (1). Sıklığı yaklaşık 1/300000 canlı doğum olarak belirtilmektedir. FAA bireyler herhangi bir doğumsal anomali saptanmayıp normal görünümde olabilirler ve 5-10 yaşlarında kemik iliği yetmezliği, pansitopeni gelişene kadar tanı alamayabilirler. Dismorfik bulguların olmaması tanıyı dışlamamaktadır. Doğumsal malformasyon oranları değerlendirilen 955 FAA olgularının %28'inde fiziksel anomali saptanmamıştır (2). FAA ile ilgili doğumsal defektler arasında genitoüriner malformasyonlar oldukça sık görülür (%20-30). Bunlar arasında en sık görülen renal anomalilerdir. Toplayıcı sistem anomalileri daha az sıklıkta görülmekle birlikte en sık çift

**Tablo I:** Genitoüriner anomali saptanan Fankoni aplastik anemili hastalar.

Hasta	Cinsiyet	Yaş	Genitoüriner anomali	eGFR* (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )
1	K	6	İki taraflı evre II-III VUR†, Sol renal agenezi	<15
2	E	7	Sağ ektopik böbrek, İki taraflı evre II VUR	88
3	K	4	Nörojenik mesane	>90
4	E	12	Sağ evre II VUR, sol evre V VUR, Sol ektopik böbrek	38
5	K	5	Sol renal agenezi, İki taraflı evre I-II VUR	55
6	E	10	Sağ evre V VUR, sol evre IV VUR, Nörojenik mesane	85
7	K	9	Sağ renal agenezi, Sol evre II VUR	48
8	E	4	Penil deformasyon, Üretral darlık	>90
9	K	4	Sağ renal agenezi	>90
10	E	7	Sağ evre II VUR, Sol evre I VUR	>90
11	E	9	Nörojenik mesane, İki taraflı evre I-II VUR	>90

\*eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, †VUR: Vezikoüreteral reflü.

toplayıcı sistem ve vezikoüreteral reflü görülür (3). Görülebilen diğer üriner sistem anomalileri ektopik böbrek, tek taraflı renal agenezi, renal displazi/kistik böbrek hipoplazi, atnalı böbrek ve üretral darlıktır (5). Genital anomalilerden ise hipospadias, inmemiş testis, penil deformasyon ve infertilite görülebilir (5).

Birçok sistemik doğumsal anomalinin eşlik ettiği FAA'sinde genitoüriner sistem anomalileri morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindedir. Bu sebeple erken dönemde genitoüriner malformasyonların tanı alması ilerleyen süreçte kronik böbrek hastalığının (KBH) ilerlemesini önlemek için önemlidir. FAA tedavisinde tam kür hematopoetik kök hücre nakli ile sağlanır (2). Hematopoetik kök hücre nakli için uygulanan tedavi rejimlerinde nefrotoksik ilaçların yoğun bir şekilde kullanılması nedeniyle FAA'li çocuklar böbrek yetmezliği için risk altındadır.

Balaban ve ark. (6) Fanconi aplastik anemisi tanılı 21 çocuğun alındığı çalışmalarında 9 (%42) çocukta üriner sistem anomalisi bildirmişlerdir. Bu çalışmada üriner sistem patolojileri içinde en sık VUR saptanmış (%33), dört olguda (%19) ektopik böbrek, üç olguda (%14.2) hidronefroz, bir olguda (%4.7) atnalı böbrek, bir olguda (%4.7) böbrekte malrotasyon, bir olguda da (%4.7) tek taraflı renal agenezi bildirilmişlerdir (6). Bizim çalışmamızda ise FAA tanılı çocuk hastalarda genitoüriner sistem anomalisi oranı %36.6'dı. Genitoüriner anomalisi olan 11 Fankoni aplastik anemili hastada en sık rastlanan anomali %72.7 oranında VUR olarak belirlendi. İki taraflı VUR olan hastalarımızın ikisinde aynı zamanda ektopik böbrek mevcuttu. Altay ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise FAA olgularında genitoüriner sistem anomalileri arasında en sık ektopik/pelvik böbrek, daha nadir olarak vezikoüreteral reflü, atnalı böbrek, renal agenezi ve hipoplastik böbrek bildirilmiştir (7). FAA tanılı 33 çocuk hastanın alındığı başka bir çalışmada ise renal anomaliler %36.3 sıklıkta bulunmuş ancak renal anomalilerin ayrıntıları belirtilmemiştir (8).

Fankoni aplastik anemili olguların %10-20'sinin anne ve baba arasında akrabalık olduğu, ailelerin %30'unda da aynı ailede iki FAA tanılı çocuğun bulunduğu bildirilmiştir (9). Ülkemizden

bildirilen 52 FAA tanılı çocuk hastanın dahil edildiği bir çalışmada akraba evliliği oranının %78 olduğu ve üç ailenin 2 çocuğunda birden FAA olduğu bildirilmiştir (7). Ülkemizde akraba evliliğinin sık olması nedeniyle bizim çalışmamızda da akraba evliliği oranı ülkemizde yapılan çalışmalara benzer şekilde yüksek (%54.5) bulundu.

Fankoni aplastik anemisi olan hastalarda değişen oranlarda doğumsal anomaliler bulunduğu için klinik özelliklere göre tanı konulması zordur. Hastalarda büyüme gelişme geriliği oranı %55-77 arasında bildirilmiştir (2). Balaban ve ark.(6) yaptığı çalışmada boy kısalığı %52, kilo azlığı ise %33 oranında bulunmuştur. Bizim çalışmamızda genitoüriner sistem anomalisi olan hastaların 9'unda (%81.8) büyüme gelişme geriliği saptandı. Bu oran literatürde FAA tanılı çocukların alındığı çalışmalara göre yüksek bulundu, bunun nedenini bizim çalışma grubumuzda sadece genitoüriner sistem anomalisi olan FAA tanılı çocukların alınması ile açıklayabiliriz.

VACTERL sendromu; ana bulgular olan vertebral anomali, anal atrezi, kardiyovasküler malformasyonlar, trakeaözefagial fistül, renal ve ekstremiteler anomalilerinin en az üçünün bulunması ile karakterizedir (10). Bu anomaliler FAA olan hastalarda da görülebilir. FAA hastaların %5'inde VACTERL sendromu saptanırken %7'sinde VACTERL ve hidrosefali birlikteliği bulunmuştur (11). Bu birliktelik nedeniyle VACTERL sendromu tanısı olan hastaların FAA açısından da dikkatlice değerlendirilmesi ve kromozom kırılma testi yapılması önerilmektedir (12). Bizim hastalarımızın hiçbirinde FAA ve VACTERL sendromu birlikteliği saptanmadı.

Çalışmamızda onbir hastamızın üçünde evre 3 KBH, ikisinde evre 2 KBH ve bir hastamızda ise evre 5 KBH olması; FAA'lı hastalarda renal anomali varlığının kronik böbrek hasarı gelişimi açısından bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Ancak başka bir çalışmada bizim çalışmamızın aksine, FAA tanılı 21 çocuk hastanın hiç birinde böbrek yetmezliği bulgusuna rastlanmadığı bildirilmiştir (6).

Fankoni aplastik anemisi hastalarında, kemik iliği yetmezliği ve son dönem kronik böbrek hastalığı birlikteliği nadir olmakla birlikte, hematopoetik kök hücre nakli sonrasında nefrotoksik ilaç kullanımı, sepsis, graft versus host hastalığı gibi nedenlerle akut böbrek hasarı sıklıkla görülmektedir. Literatürde FAA tanılı, hem kemik iliği yetmezliği hem de böbrek yetmezliği olan olgulara ardışık böbrek ve kök hücre naklinin başarı ile yapıldığı olgular bildirilmiştir (13,14). Bu çalışmaya alınan hastalar arasında hematopoetik kök hücre nakli veya böbrek nakli yapılan hasta yoktu. Hastalarda renal anormallik bulunması hematopoetik kök hücre nakli yapılması durumunda tedavi rejiminin gelişebilecek akut böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalığının en aza indirilmesi amacı ile hastaların bu açıdan dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve tedavi protokollerinin uygun şekilde düzenlenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak Fankoni aplastik anemisi hastalarında genitoüriner anomaliler kronik böbrek hastalığına yol açabileceğinden, FAA tanılı çocuk hastaların bu açıdan ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. FAA tanılı hastalar hematoloji, kardiyojloji, nefroloji, endokrin, genetik- prenatal tanı, ortopedi ve plastik cerrahi bilim dalları tarafından multidisipliner yaklaşım ile dikkatli bir şekilde takip edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Mehta PA, Tolar J. Fanconi Anemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, (eds). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA):University of Washington,Seattle 1993-2018. 2002 Feb 14 [updated 2017 Feb 23].
2. Alter BP, Young NS, Nathan DG, Oski FA. The bone marrow failure syndromes. In: Nathan DG, Oski FA (eds). Hematology of Infancy and Childhood. 4 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1993: 216-316.
3. Kerviler ED, Guermazi A, Zagdanski AM, Glucjman E, Frija J. The clinical and radiological features of Fanconi's anemia. Clin Radiology 2000;55:340-5.
4. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. J Am Soc Nephrol 2009;20:629-37.
5. Limwongse C. Developmental Syndromes and Malformations of the Urinary Tract. In: Avner ED, Harmon VE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, (eds). 7th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2016:135-78.
6. Balaban İ, Yeralın N, Özkasap S, Kara A, Tunç B. Fankoni aplastik anemisi: 21 olgunun değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2008;17:15-21.
7. Altay Ç, Alikasıfoğlu M, Kara A, Tunçbilek E, Özbek N, Schroeder-Kurth TM. Analysis of 65 Turkish patients with congenital aplastic anemia (Fanconi anemia and nonFanconi anemia): Hacettepe experience. Clin Genet 1997;5:296-302.
8. Yalman N, Anak S, Biner B, Göksan B, Bilgen H, Can E ve ark. Fankoni aplastik anemisi olgularında takip ve tedavide karşılaşılan sorunlar. Türk Pediatr Arşivi 2002;37:144-9.
9. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 1995:84-9.
10. Alter BP, Rosenberg PS. VACTERL H Association and Fanconi Anemia. Mol Syndromol 2013;4:87-93.
11. Faivre L, Guardiola P, Lewis C, Dokal I, Ebell W, Zatterale A, et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in fanconi anemia. European Fanconi Anemia Research Group. Blood 2000;96:4064-70.
12. Faivre L, Portnoi MF, Pals G, Stoppa-Lyonnet D, Le Merrer M, Thauvin-Robinet C, et al. Should chromosome breakage studies be performed in patients with VACTERL association? Am J Med Genet A 2005;137:55-8.
13. Vincent CL, Primack WA, Hipps J, Kasow KA. Sequential renal and bone marrow transplants in a child with Fanconi anemia. Pediatr Transplant 2016;20:146-50.
14. Miano M, Ginevri F, Nocera A, Dallorso S, Fontana I, Perfumo F, et al. Successful double bone marrow and renal transplantation in a patient with Fanconi anemia. Blood 2002;99:3482-3.