

Down Sendromunun Geçici Miyeloproliferatif Hastalığı: Vaka Sunumu

Mehmet MUTLU *, Erol ERDUMAN **, Yakup ASLAN ***

Down Sendromunun Geçici Miyeloproliferatif Hastalığı: Vaka Sunumu

Down sendromlu çocuklar 10 ila 20 kat artmış akut lösemi gelişme riskine sahiptir. Down sendromunun geçici miyeloproliferatif hastalığı (DS-GMPH), Down sendromlu (DS) yenidoğanların % 10-20'sinde görülür. DS-GMPH'lu vakaların yaklaşık % 30'unda ilk üç yılda akut megakaryoblastik lösemi (AML-M7) gelişir. DS-GMPH'nın akut lösemiden ayrıcalığı bulgusu, kemik iliğindeki blast sayısının periferik kandakinden daha az olmasıdır. Bu vaka raporunda; DS-GMPH tanısı almış bir yenidoğan sunulmuştur. Down sendromlu yenidoğanlarda, özellikle de lökositozu veya trombositopenisi bulunanların periferik kan yayması incelemesinin, akut lösemi veya DS-GMPH yönünden önemi vurgulanmak istendi.

Anahtar kelimeler: Down sendromu, geçici miyeloproliferatif hastalık, akut megakaryoblastik lösemi

Çocuk Dergisi 2010; 10(1):44-46

Case report: Transient Myeloproliferative Disorder of Down Syndrome

Children with Down syndrome have a 10- to 20-fold increased risk of developing leukemia. Transient myeloproliferative disorder of Down syndrome (TMD-DS) occurs in 10-20 % of Down syndrome (DS) newborns. Acute megakaryoblastic leukemia (AML-M7) develops in approximately 30 % of the cases with TMD-DS within the first three years of life. The distinctive finding of TMD-DS from acute leukemia is decreased percentage of the blasts in bone marrow compared to peripheral blood. In this case report, a newborn with TMD-DS is presented. We emphasize the importance of the peripheral blood smear examination in newborns with DS, especially with leucocytosis or thrombocytopenia in order to diagnose TMD-DS or acute leukemia.

Key words: Down syndrome, transient myeloproliferative disorder, acute megakaryoblastic leukemia

J Child 2010; 10(1):44-46

GİRİŞ

Down sendromu (DS); tipik dismorfik yüz bulgularına, sıklıkla konjenital kalp ve gastrointestinal sistem anomalilerin eşlik ettiği, orta derecede mental retardasyonun gözlendiği, en sık gözlenen sayısal kromozom anomalisidir. Trizomi 21 olarak da adlandırılan bu sendromda, akut lösemi gelişme riski 10-20 misli daha fazladır⁽¹⁾. Özellikle akut myeloid lösemisinin M7 tipi, DS'lu vakalarda normal pediatrik popülasyondan 500 kat daha fazla sıklıkta görülmektedir⁽²⁾. Down sendromlu vakaların yaklaşık %10-20'sinde Down sendromunun geçici miyeloproliferatif hastalığı

(DS-GMPH) görülebilir^(3,4). DS-GMPH olan vakaların çoğu spontan gerilemesine rağmen, % 20-30'unda ilk üç yıl içinde akut megakaryoblastik lösemi (AML-M7) gelişebilir⁽⁵⁾. Bu vaka raporunda DS-GMPH sunularak, Down sendromunda görülebilen hematolojik sorunlar vurgulanmak istenmiştir.

VAKA SUNUMU

Otuz bir yaşında, gebelik sayısı 5, canlı doğum sayısı 3 olan anneden, hastanede, doktor yardımı ile, son âdet tarihine göre 39 hafta, baş gelişi olarak, normal spontan vajinal yol ile 4,000 g olarak doğan ve postnatal yaşı 52 saat olan erkek bebek, solunum sıkıntısı yakınması ile hastanemize sevk edildi. Vakanın fizik muayenesinde; hipertelorizm, yukarı çekik palpebral fissürler, burun kökü basıklığı, kısa ve kalın boyun, bilateral Simian çizgisi, bilateral 5. parmaklarda klinodaktili, ayaklarda bilateral 1. ve 2. parmaklar arası oluk, kardiyovasküler sistemde 1/6 sistolik üfürüm

Alındığı tarih: 04.10.09

Kabul tarihi: 10.11.09

* Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.

** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Prof. Dr.

*** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Prof. Dr.

ve hipotonisite belirlendi. Laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin 20.0 g/dL, hematokrit % 60.0, lökosit sayısı 36,600/mm³, trombosit sayısı 236,000/mm³, MCV 112.0 (fl), RDW: % 26.1 idi. Periferik kan yaymasının incelenmesinde; % 22 blast, % 2 metamiyelosit, % 3 miyelosit, % 5 normoblast, % 40 PNL, % 23 lenfosit, % 5 monosit, bol trombosit, hiperkrom ve makrositer özellikte eritrosit morfolojisi izlendi. Kemik iliği yaymasının incelenmesinde; % 12 blast, % 38 PNL, % 15 metamiyelosit, % 5 miyelosit, % 19 lenfosit, % 8 normoblast, % 3 monosit gözlemlendi. Kemik iliği akım sitometri incelemesinde; CD41: % 34.3, CD42B: % 29.3, CD13: % 25.8, CD33: % 56.9, MPO: (+) (MPO pozitifliği, nötrofillerde mevcut) idi. Karaciğer fonksiyon testlerinden AST: 89 (U/L) ALT: 46 (U/L) T/D Bilirubin: 14.8/0.1 (mg/dL) olarak ölçüldü. Periyodik olarak yapılan periferik kan yaymasının incelenmesinde blast sayısında artış gözlenmedi. Hastamız halen periyodik olarak tam kan sayımı ve periferik kan yayması ile izlenmektedir. Bir yıllık izlem içinde hastamızda akut lösemi gelişmemiştir.

Postnatal 5. günde yapılan tiroid fonksiyon incelemesinde; TSH: >100 uIU/mL, T4: 9.75 ug/dL sT4: 0.94 ng/dl olarak ölçüldü. Troid bezinin ultrasonografik incelemesinde; sağ lob boyutu 7.8x8.3x17.9 mm, sol lob boyutu 8.1x8.2x1.5 mm, tiroid bezi her iki lob homojen yapıda gözlemlendi. Toplam tiroid volümü 1.18 mL [sağ:0.57 mL sol:0.61 mL (\pm 2 SDS)] idi. Tiroid sintigrafisinde; Her iki loba ait düzensiz aktivite tutulumları izlendi. Hasta, primer hipotroidi olarak kabul edilerek 10 mcg/kg/gün dozunda levotiron tedavisi verildi.

Üfürümü nedeniyle yapılan ekokardiyografisinde, sekundum atrial septal defekt saptandı.

TARTIŞMA

Down sendromunun geçici miyeloproliferatif hastalığı, trizomi 21 veya trizomi 21 mozaizmi olan bir yenidoğanda dolaşımında ve kemik iliğinde blastların klonal bir proliferasyonu ile karakterize ve genellikle kendiliğinden gerileyen bir patolojidir ⁽⁵⁾. Down sendromlu vakaların yaklaşık % 10-20'sinde geçici miyeloproliferatif hastalık görülebilir ^(3,4). Hastalık intrauterin veya postnatal ilk 3 ay içinde görülür ve erkeklerde daha sıktır (E:K, 1.6-2:1) ⁽⁶⁻⁸⁾. Klinik ola-

rak hastalar; tamamen asemptomatik olup, periferik kandan yapılan formül incelenmesi sonucu rastlantısal saptanabileceği gibi, solukluk, ekimoz, peteşi, kanama, peteşiyal olmayan döküntü, solunum sıkıntısı, kardiyak üfürüm, konjestif kalp yetmezliği, büyümede gerilik, intrauterin gelişme geriliği, kusma, sarılık, abdominal distansiyon, ishal, hipoglisemi, hipotermi veya infeksiyon gibi özgün olmayan bulgularla da başvurabilirler ⁽⁵⁾. Hastamız solunum sıkıntısı yakınması ile başvurmuştur.

Tam kan sayımı ve periferik kandan yapılan formül incelemesinde; genellikle lökositoz mevcuttur ve çekirdekli hücrelerin % 90'nını oluşturacak şekilde blastlar görülebilir. Tipik olarak trombositopeni eşlik eder, ancak trombosit sayısı normal de olabilir. Anemi sık değildir, polisitemi görülmez ⁽⁵⁾. Bazen bazofili görülür ⁽⁹⁾. Hastamızda, lökositoz mevcut olup, trombositopeni gözlenmemiş ve blast oranı % 22 olarak tespit edilmiştir.

Kemik iliği incelemesinde megakaryosit artışı, anormal megakaryositler, mikromegakaryositler, displastik megakaryosit, ara sıra diseritropoez görülebilir ^(7,9-11). Ortalama blast oranı % 23-26 arasındadır, ancak % 87 blast oranı da bildirilmiştir ⁽⁷⁾. Hastamızda kemik iliği incelemesinde blast oranı % 12 olarak tespit edilmiştir. Diğer lösemilerin aksine DS-GMPH'ında kemik iliğindeki blast oranı periferik yaymadaki blast oranından daha azdır ^(8,11,12). Bu bulgu DS-GMPH'nı diğer lösemilerden ayırmada önemlidir. Hastamızda periferik kan incelemesinde blast oranı % 22, kemik iliği incelemesinde ise % 12 olarak tespit edilmiştir. Periferik kan yaymasındaki blast oranının artış göstermesi lösemi yönünden uyarıcı olmalıdır. Hastamızın periyodik izlemlerinde blast oranında artış görülmemiştir. DS-GMPH'daki blastlar morfoljik olarak; 15-20 μ m çapında, bazofilik sitoplazmalı, sitoplazma içinde azurofilik granüller ve stoplazmik kabarcıkları olan, biçimsiz çekirdekli ve 1 veya 2 belirgin çekirdeği olan hücrelerdir. Sitokimyasal olarak; periodik-asid-Schiff negatif, genellikle Sudan-black-B ve myeloperoksidaz negatiftir ⁽⁵⁾. Akımsitometrik incelemede; CD45, CD38, CD33, CD36, CD34 CD41a (GP IIb/IIIa), CD42b (GP Ib), CD61, CD11b, CD13, HLA DR, CD7, CD56, ender olarak da CD62 (p-selectin) ekspresyonu görülebilir ⁽⁵⁾. Hastamızda CD41, CD42B, CD13, CD33 ekspresyonu görülmüş nötrofillerde myelo-

roksidaz pozitif bulunmuştur.

DS-GMPH olan bazı vakalar hidrops fetalis ile doğabilir⁽¹³⁾. DS-GMPH' olan vakaların %15'inde genellikle kolestatik tipte sarılık, hepatomegali, transaminaz düzeylerinde hafif yükseklik şeklinde kendini gösteren ölümcül karaciğer tutulumu görülebilir^(9,14). Hastamızda karaciğer tutulumu izlenmemiştir. DS-GMPH olan vakalarda eritema toksikuma benzer tarzda veya herpes şeklinde cilt tutulumları, solunum ve kalp yetmezliği, kemik iliği fibrozisi, hiperviskosite ve dalak nekrozu görülebilir⁽⁵⁾.

DS-GMPH olan vakaların % 20-30'unda üç yıl içinde AML-M7 görülür. Bazı vakalarda myelodisplastik sendrom görülebilir ve bu vakaların hepsinde daha sonra lösemi gelişmektedir. DS-GMPH'lı vakaların yaklaşık % 20'sinde AML-M1, AMLM2, AML-M4, AML-M6, early B-kökenli akut lenfoblastik lösemi görülebilir⁽⁴⁾. Bu durum megakaryoblastların pluripotent olmaları ile ilişkilidir⁽⁵⁾.

DS-GMPH'ında GATA1 gen mutasyonu tarif edilmiştir⁽⁵⁾. Down sendromlularda X'e bağlı GATA1 mutasyonu; eritroid, megakaryositik, bazofilik/mast hücre serisinin normal regülasyonunun gerçekleşmesine yol açarak, hem dolaşımda hem de kemik iliğinde geçici megakaryosit artışına neden olmaktadır^(5,16). Sato ve ark.⁽¹⁷⁾ JAK3 mutasyonu taşıyan DS-GMPH vakaların lösemiye daha fazla dönüştüğü bildirilmiş ve tedavide JAK3 inhibitörlerinin kullanılmasının (WHI-P131, WHI-P154) JAK3 üreten hücrelerin büyümesini ve canlılığını azaltarak lösemiye dönüşümü engellediğini belirtmişlerdir.

Çoğu vaka kendiliğinden gerilediği için tedavi seçilmiş vakalara verilmelidir. DS-GMPH'da megakaryoblastlar sitozin arabinozide oldukça duyarlıdır. DS-GMPH'da erken dönem sitozin arabinozid tedavisi; ilerleyici organomegalisi olan ve karaciğer disfonksiyon bulguları olan vakalarda önerilmektedir⁽⁵⁾.

Sonuç olarak, Down sendromlu tüm vakalarda, özellikle de lökositöz ve/veya trombositopenisi olan vakalar DS-GMPH yönünden dikkatlice değerlendirilmelidir. Periferik kan yaymasında blast olan vakalarda; blast oranı kemik iliğinden fazla ise, DS-GMPH olarak kabul edilmeli ve bu hastalar lösemiye dönüşüm açısından periyodik olarak periferik kandan yapılan yayma ile izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. **Lange B.** The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with Down's syndrome. *Br J Haematol* 2000; 110:512-24.
2. **Zipursky A, Poon A, Doyle J.** Leukemia in Down syndrome: a review. *Ped Hemat Oncol* 1992; 9:139-49.
3. **Tubergen DG, Bleyer A.** The Leukemias. In: Kliegman RM, Berhmann RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007; 2116-22.
4. **Webb DKH.** Optimizing therapy for myeloid disorders of Down syndrome. *Br J Haematol* 2005; 131:3-7.
5. **Brink DS.** Transient leukemia (transient myeloproliferative disorder, transient abnormal myelopoiesis) of Down syndrome. *Adv Anat Pathol* 2006; 13:256-62.
6. **Lorsbach RB.** Megakaryoblastic disorders in children. *Am J Clin Pathol* 2004; 122:33-46.
7. **Massey GV, Zipursky A, Chang MN, et al.** A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): a Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood* 2006; 107:4606-13.
8. **Hayashi Y, Eguchi M, Sugita K, et al.** Cytogenetic findings and clinical features in acute leukemia and transient myeloproliferative disorder in Down's syndrome. *Blood* 1988; 72:15-23.
9. **Zipursky A, Brown EJ, Christensen H, Doyle J.** Transient myeloproliferative disorder (transient leukemia) and hematologic manifestations of Down syndrome. *Clin Lab Med* 1999; 19:157-67.
10. **Yagihashi N, Watanabe K, Yagihashi S.** Transient abnormal myelopoiesis accompanied by hepatic fibrosis in two infants with Down syndrome. *J Clin Pathol* 1995; 48:973-5.
11. **Zipursky A, Brown E, Christensen H, Sutherland R, Doyle J.** Leukemia and/or myeloproliferative syndrome in neonates with Down syndrome. *Semin Perinatol* 1997; 21:97-101.
12. **Lorsbach RB.** Megakaryoblastic disorders in children. *Am J Clin Pathol* 2004; 122:33-46.
13. **Anuk D, Tarcan A, Alioglu B, et al.** Hydrops fetalis in a neonate with down syndrome, transient myeloproliferative disorder and hepatic fibrosis. *Fetal Pediatr Pathol* 2007; 26:223-8.
14. **Al-Kasim F, Doyle JJ, Massey GV, Weinstein HJ, Zipursky A.** Incidence and treatment of potentially lethal diseases in transient leukemia of Down syndrome: Pediatric Oncology Group study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24:9-13.
15. **Wechsler J, Greene M, McDevitt MA, et al.** Acquired mutations in GATA1 in the megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Nat Genet* 2002; 32:148-52.
16. **Crispino JD.** GATA1 in normal and malignant hematopoiesis. *Semin Cell Dev Biol* 2005; 16:137-47.
17. **Sato T, Toki T, Kanezaki 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.