

Trombositopeni-Radius Yokluğu Sendromlu Yenidoğanda Hemolitik Anemi ve İnek Sütü İntoleransı Birlikteliği

Thrombocytopenia-Absent Radius Syndrome with Hemolytic Anemia and Cow's Milk Intolerance in a Neonate

Ayşe BOZKURT TURHAN¹, Tuğba BARSAN KAYA², A. Neslihan TEKİN², Hülya ANIL³, Canan ÖZDEMİR¹, M. Arif AKŞİT²

¹Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

²Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji-İmmünoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye



ÖZET

“Trombositopeni-radius yokluğu sendromu” (TAR) her iki başparmak varlığına rağmen bilateral radius yokluğu ve hipomegakaryositik trombositopeni ile karakterizedir. İskelet, gastrointestinal, hematolojik, kardiyak, genital ve üriner anomalileri içerebilir. Trombositopeni doğumdan itibaren olabilir veya genellikle birkaç hafta veya ay içinde gelişebilir. İnek sütü alerjisi %47 oranında görülebilmekte ve trombositopeninin alevlenmesi ile ilişkili olabilmektedir. Çok sayıda hastada bildirilen aneminin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte trombositopeninin neden olduğu kan kayıplarına sekonder veya eritrosit ömrünün kısa olmasına bağlı olabilir. Özellikle ilk yılda aneminin hemolitik komponenti daha belirgindir. Trombositopeni ve hemolitik anemisi olan yenidoğanda TAR sendromu düşünülmeli ve bu bebekler inek sütü intoleransı bakımından araştırılmalıdır. Burada hemolitik anemi ve inek sütü intoleransının eşlik ettiği TAR sendromlu bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Hemolitik anemi, İnek sütü intoleransı, TAR sendromu, Trombositopeni

ABSTRACT

The thrombocytopenia-absent radii (TAR) syndrome is characterized by bilateral absence of the radii in the presence of both thumbs and thrombocytopenia. Lower limb involvement and cardiac, gastrointestinal, renal, and genital abnormalities may also be seen in the patients with TAR syndrome. Thrombocytopenia may be congenital or may develop within the first few weeks to months of life; in general, thrombocytopenic episodes decrease with age. Cow's milk intolerance is common and can be associated with exacerbation of thrombocytopenia. Anemia has been described in a large number of patients. It is not clear whether this is entirely related to blood loss from bleeding secondary to thrombocytopenia or whether there may be a shortened RBC lifespan. There appears to be a hemolytic component to the anemia, particularly during the first year of life. TAR syndrome should be kept in mind in a neonate with thrombocytopenia that is associated with hemolytic anemia and cow's milk intolerance should be examined. Here we report a patient with TAR syndrome associated with hemolytic anemia and cow's milk allergy.

Key Words: Cow's milk intolerance, Hemolytic anemia, TAR syndrome, Thrombocytopenia

GİRİŞ

Trombositopeni-radius yokluğu (TAR), trombositopeni ve bilateral radius yokluğunun görüldüğü, nadir, otozomal resesif geçiş gösteren bir sendromdur. Hematolojik, kardiyolojik sorunlar, iskelet anomalileri ve nadiren renal anomaliler görülebilir (1). Eşlik eden bulgular arasında alt ekstremitelerde kemik defektleri, lökosit ve kırmızı küre hücre serilerinde bozukluklar, kardiyovasküler sistem bozuklukları (Fallot tetralojisi, atrial septal defekt) inek

sütü alerjisi ve intoleransı, mental retardasyon yer almaktadır (2-4). Sendromun etiyolojisi bilinmemekle beraber radiusların, kalbin ve megakaryositlerin 6-8 gestasyon haftasında oluşması ve bu sendromda üç sistemde de patoloji görülebilmesi, bu haftalarda gelişim bozukluğu olabileceğini düşündürmektedir (5). İskelet sistemi anomalileri arasında ulnanın değişen derecelerde hipoplazisi ile falanksiarın ve karpal kemiklerin hipoplazisi de tarif edilmiştir. Baş parmaklar her zaman mevcuttur. Megakaryosit

yapımının azalmasına bağlı ve trombositopeniye ek olarak nadiren lökomoid reaksiyonlar, eozinofili ve anemi tanımlanmıştır. Gastrointestinal sistem bulguları yaygındır. Özellikle inek sütü intoleransı %47 oranında bildirilmektedir (6). İnek sütü intoleransının trombositopeninin ve hematolojik bulguların alevlenmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (7).

Doğumundan itibaren yaygın peteşi, bilateral radius agenezisi, trombositopeni, hemolitik anemi, inek sütü intoleransı olan ve genetik analizinde 1q21 mikrolelesyonu saptanan bir TAR sendromu olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Otuzbeş yaşında takipsiz gebeliği olan, son kontrolde polihidroamnios ile bebekte 4 hafta makrozomi saptanmış annenin 4. gebeliğinden, son adet tarihine göre 32+3 haftalık bebek, fetal distres nedeniyle acil sezaryen doğum ile doğurtuldu. 1. 5. ve 10. dakika APGAR skorları sırası ile 1, 5 ve 5 olarak değerlendirilen kız bebek, spontan solunumunun olmaması nedeniyle doğumhanede entübe edilerek Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine alındı. Sistemik muayenesinde hipoaktif, solunumu yüzeyleydi, tüm vücutta yaygın peteşi ve ekimozları, hepatosplenomegali ve her iki kolda kısıklık ve el bileklerinde radial deviasyon mevcuttu (Şekil 1, 2). Özgeçmişinden, aralarında akrabalık olmayan baba ve anneden yaşayan 4. bebek olarak doğduğu, diğer kardeşlerde herhangi bir hastalık öyküsü olmadığı öğrenildi.

Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 9.8 g/dl, beyaz küre sayısı 63900/mm³, trombosit sayısı 19000/mm³, MPV 8.9 fl, retikülosit %10, periferik yayma incelemesinde eritrosit morfolojisi; normokrom makrositerdi, anizozitoz ve polikromazi saptandı. %50 PMNL, %40 lenfosit, %6 monosit, %4 eozinofil ve her sahada 1-2 normal morfoloji ve boyanma özelliği gösteren trombosit olduğu, kemik iliği aspirasyonu incelemesinde ise megakaryositlerin azalmış ve immatür olduğu gözlemlendi. Diğer hematolojik incelemelerde haptoglobulin düzeyi 25.3 (41-165) mg/dl, protrombin zamanı 13.2 (11-15) sn, INR 1.19, aktive parsiyel tromboplastin zamanı 26.7 (23-35) sn, fibrinojen 384 mg/dl, kan grubu B Rh (+), anne kan grubu B Rh (+), direkt coombs incelemesi negatif, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz 6.5 U/gHb (5.5-7.7) olarak saptandı. Serolojik incelemelerde TORCH, Parvovirus sonuçlarında özellik saptanmadı. Direkt grafi incelemelerinde her iki üst ekstremitede radius kemiği izlenmeyen hastanın, intrakraniyal hemoraji açısından yapılan transfontanel ultrasonografi incelemesi normal olarak değerlendirildi (Şekil 3). TAR sendromuna yönelik yapılan genetik analizde 1q21.1 mikrolelesyonu saptandı.

Hastanın klinik izleminde hemolitik anemi ve hiperbilirubinemi gelişmesi üzerine hastaya üç kez kan değişimi yapıldı. Yatışının 6. gününde ise mekanik ventilasyon destek tedavisi sonlandırıldı. Anne sütü ve mama-1 ile beslenmeye başlandı. 42. günlük iken diyaresi ve besin intoleransı gelişen hastanın gaitasının mik-



Şekil 1: Bebeğin genel görünümü.



Şekil 2: Radius kemiği olmayan ekstremitenin genel görünümü.



Şekil 3: Radius yokluğunu gösteren direkt grafi görünümü.

roskopik incelemelerinde gaitada gizli kan pozitif bulundu. Viral, bakteriyel, paraziter serolojisi ve kültür incelemelerinde patoloji saptanmadı. Eş zamanlı trombosit değerlerinde düşme gözlemlendi. TAR sendromuna eşlik edebilen inek sütü alerjisi bakımından radyoallergosorbent testi ile bakılan besin spesifik IgE negatif saptandı. Bunun üzerine hastada inek sütü intoleransı olabileceği düşünülerek soya bazlı mama başlandı ve takiplerinde gayta sıklığının azaldığı, gaytada gizli kan incelemesinin normale döndüğü gözlemlendi. Trombosit değerleri $50.000/mm^3$ üzerinde gözlemlendi. Genel durumu iyi olan, poliklinik takipleri ile trombosit kontrolleri izlenen hastanın takibine devam edilmektedir.

TARTIŞMA

TAR sendromu hipomegakaryositik trombositopeninin görüldüğü ve bilateral radial aplazinin eşlik ettiği, nadir görülen bir doğumsal defektir. İlk kez 1929'da tarif edilen sendromun görülme sıklığının $0.42/100000$ olduğu bildirilmektedir (8,9). Trombositopeni olguların tamamında görülür ve %90'ında ilk bir ayda semptomatik hale gelir. Kemik iliği aspirasyonunda megakaryositler azalmış, immatür formda görülebilir ya da hiç megakaryosit görülmeyebilir (10). Eritroid ve myeloid serinin etkilenmemiş olması, izole megakaryosit maturasyon defekti veya maturasyonda duraklamaya bağlı olabilir (11). Hastamızın kemik iliği aspirasyonu değerlendirmesinde megakaryositler azalmış ve immatür olarak değerlendirildi. TAR sendromuna eşlik eden aneminin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte trombositopeninin neden olduğu, kan kayıplarına sekonder ya da eritrosit ömrünün kısa olmasına bağlı olabilir. Özellikle ilk yılda hemolitik anemi daha ön planda görülmektedir (2). Bizim hastamızda da hemolitik anemi ve hiperbilirubinemi saptanarak tekrarlayan kan değişimi yapılmak zorunda kalındı. Hastamızın hemolitik anemisinin TAR sendromunun ilk yılında eşlik edebilecek hemolitik anemiye bağlı olabileceği düşünüldü. TAR sendromunda yaş arttıkça trombositopeni atakları azalır ve trombosit sayısı yaşa uygun değerlere ulaşır (1, 8, 9). Doğumundan itibaren tüm vücudunda yaygın ekimoz ve peteşileri olan hastamızın tam kan sayımında trombosit sayısı $19000/mm^3$ bulundu, kemik iliği aspirasyonunun incelemesinde megakaryositlerin azalmış ve immatür olduğu görüldü. Takipleri sırasında, trombosit destek tedavisi ile birlikte, hastamızın trombosit değerleri $6000-52000/mm^3$ arasındaydı.

Literatürde bildirilen olguların yarısında beyaz küre sayısının $35000/mm^3$ 'ün üstünde olduğu ve periferik yayma ile değerlendirildiğinde eozinofili ve sola kayma tespit edilmiştir (10). Hastamızın doğduktan hemen sonraki tam kan sayımı değerlendirmesinde beyaz küre hücre sayısı $63900/mm^3$ saptandı. Periferik yayma değerlendirmesi sonucu eozinofili %4 oranında ve mutlak eozinofil sayısı $2556/mm^3$ olarak artmış gözlemlendi. Hastanın hiperlökositozu TAR Sendromuna eşlik eden lökomoid reaksiyon olarak değerlendirildi. TAR sendromlu hastalarda %47 oranında inek sütü intoleransı tespit edilmiştir ve trombositopeninin alevlenmesi ile ilişkili olabilmektedir

(6,7,12,13). Bizim hastamızda da beslenme sonrası şiddetli diyare gözlenmesi, gaitada gizli kan pozitif saptanması ve eş zamanlı trombosit değerlerinin düşük izlenmesi nedeni ile inek sütü intoleransı olabileceği düşünüldü ve soya bazlı mama ile beslenmeye olumlu yanıt alındı. Hastanın trombosit değerleri de soya bazlı mama sonrası daha yüksek seyretti.

Radius yokluğu olguların tamamında bildirilmiş olup, literatürle uyumlu olarak hastamızda radius bilateral yoktu (14). Daha nadir olarak humerus ve alt ekstremitelerde kemik gelişim bozukluğu bildirilmiştir, ancak hastamıza ait bu radyolojik incelemeler normal olarak değerlendirildi.

Literatürde diğer organ sistemlerini içeren bozukluklar bildirilmiştir. Kardiyovasküler sistem (Fallot tetralojisi, atrial ve ventriküler septal defekt), genitoüriner sistem (at nalı böbrek), santral sinir sistemi (Serebellar vermis ve korpus kallosum agenezisi, zihinsel gerilik, öğrenme güçlüğü) bozuklukları açısından incelenen hastamızın, ekokardiyografik incelemede saptanan atriyal septal defekt dışında diğer sistem incelemelerinde normal bulgulara sahip olduğu görüldü (2-4).

TAR sendromunda cinsiyet ayrımı olmaksızın kardeşlerde tekrar etmesi otozomal resesif kalıtımı destekler; ancak bazı ailelerde inkomplet penetrasyonla otozomal dominant geçiş görülmüştür (6). TAR sendromlu olgularda çoğunlukla $1q21.1$ mikrodelesyon saptanmıştır. Ancak sadece delesyon varlığı sendromun oluşmasında yeterli değildir (4,14). Olgu sunumu bazında anormal karyotipe sahip TAR sendromu olguları da vardır (15). Hastamızda anne baba arasında akrabalık yoktu ve ailede benzer bir olgu saptanmamıştı. Yapılan genetik incelemede 46 XX normal karyotipe sahip, $1q21.1$ mikrodelesyon saptandı.

TAR sendromu oldukça nadir görülen bir sendromdur. Günümüz koşullarında prenatal tanı 16. haftada yapılan ultrasonografi değerlendirmesinde ekstremitte anomalisinin gösterilmesi ve tam kan sayımı ile genetik çalışma için kan örneğinin kordosentez ile alınması ile mümkün olabilmektedir (16). Yenidoğanlarda trombositopeni ayırıcı tanısında TAR sendromunun akılda tutulması ve olgunun eşlik eden hemolitik anemi ve inek sütü intoleransı açısından değerlendirilmesi gerektiğinin vurgulanması amaçlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Greenwald HM, Sherman I. Congenital essential thrombocytopenia. Am J Dis Child 1929;38:1242.
2. Hall JG. Thrombocytopenia and absent radius (TAR) syndrome. J Med Genet 1987;24:79-83.
3. Skorka A, Bielicka-Cymermann J, Gieruszczak-Bialek D, Korniszewski L. Thrombocytopenia-absent radius (tar) syndrome: A case with agenesis of the corpus callosum, hypoplasia of cerebellar vermis and horseshoe kidney. Genet Couns 2005;16:377-82.
4. Azemi M. Thrombocytopenia Absent Radius (TAR) Syndrome. Med Arh 2011;65: 178-81.

5. Weinblai M, Pelrikovsky B, Bialer M, Kochen J, Harper R, Prenatal evaluation and in utero platelet transfusion for thrombocytopenia absent radii syndrome Prenal Diagn 1994;14: 892-6.
6. Greenhalgh KL, Howell RT, Bottani A, Ancliff PJ, Brunner HG, Verschuuren-Bemelmans CC, et al. Thrombocytopenia-absent radius syndrome: A clinical genetic study J Med Genet 2002;39:876-81.
7. Whitfield MF, Barr DGD. Cow's milk allergy in the syndrome of thrombocytopenia with absent radius. Arch Dis Child 1976;51:337-43.
8. Hall JG, Levin J, Kuhn JP, Ottenheimer EJ, van Berkum KAP, McKusick VA. Thrombocytopenia with absent radius (TAR). Medicine 1969;48:411
9. Martínez-Frías ML, Bermejo Sánchez E, García García A, Pérez Fernández JL, Cucalón Manzanos F, Calvo Aguilar MJ, et al. An epidemiological study of the thrombocytopenia with radial aplasia syndrome (TAR) in Spain. An Esp Pediatr 1998;49:619-23.
10. Hedberg VA, Lipton JM. Thrombocytopenia absent radii, A review of 100 cases. Am J Pediatr Hematol Oncol 1988;10:51-64
11. Letestu R, Vitrat N, Masse A, Le Couedic JP, Lazar V, Rameau P, et al. Existence of a differentiation blockage at the stage of a megakaryocyte precursor in the thrombocytopenia and absent radii (TAR) syndrome. Blood 2000; 95:1633-41.
12. Geddis A. Inherited thrombocytopenia: Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia and thrombocytopenia with absent radii. Semin Hemato 2006;43:196-203.
13. Coccia P, Ruggiero A, Mastrangelo S, Attina G, Scalzone M, Pittiruti M, et al. Management of children with thrombocytopenia absent radius syndrome: An institutional experience. J Paediatr Child Health 2012;48:166-9.
14. Ahmad R, Pope S. Association of Mayer-Rokantinsky, Küster-Hauser syndrome with Thrombocytopenia Absent Radii syndrome: A rare presentation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008;257-8.
15. Klopocki E, Schulze H, Strauß G, Ott C, Hall J, Trotier F, et al. Complex inheritance pattern resembling autosomal recessive inheritance involving a microdeletion in thrombocytopenia-absent radius syndrome. Am J Hum Genet 2007;80:232-40.
16. Tangsong T, Sirichottyakul S, Chanprapaph P. Prenatal diagnosis of thrombocytopenia-absent radius (TAR) syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 2000;15:256-8.