

**DiGUGLIELMO SENDROMU\***  
(Dört vaka münasebetiyle)

**Dr. Gülten TANYERİ\*\***  
**Dr. Muzaffer KÜRKÇÜOĞLU\*\*\***  
**Dr. Kâmil TANYERİ\*\*\***

**Ö Z E T**

*DiGuglielmo sendromu çocuklarda nadir görülen bir hastalıktır. Bu yazıda kliniğimizde tesbit ettiğimiz dört vaka takdim edilmektedir. Vakalardan ikisinde akut eritremik miyelozis, birisinde akut eritro-lösemi, bir diğesinde ise kronik eritremik miyelozis tanısı konuldu. Akut vakalar folik asit, B<sub>12</sub> vitamini ve sitotoksik ilaç tedavisi uygulanmasına rağmen tanıdan 1,5 ay - 2 ay sonra kanama bulgularıyla vefat ettiler. Kronik eritremik miyelozisli vakada başlangıçta ve tekrarlıyan üç relapsta vincristine, prednizolon kombinasyonu ile remisyon temin edildi. İdame tedavisi olarak önce purinetol sonra methotraxate kullanıldı. Hasta aradan 3.5 yıl geçmesine rağmen halâ sağ ve sıhhatte olup son altı aydır Endoxan tedavisi altındadır.*

**GİRİŞ :**

DiGuglielmo sendromu klinikte eritremik miyelozis, eritro-lösemi veya miyeloblastik lösemi şeklinde seyreden ve çocuklarda nadir

görülen bir hastalıktır. Eritremik miyelozis ilk defa 1923 yılında DiGuglielmo tarafından tarif edilmiştir. Bu nedenle DiGuglielmo hastalığı olarak da bilinir<sup>1, 2</sup>. Akut seyirli vakalarda süratle ilerliyen

(\*) Türk Hematoloji Cemiyetinin VIII. Kongresinde, 26-28 1973 Nisan İzmirde bildirilmiştir.

(\*\*) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Doçenti

(\*\*\*) Aynı Klinik Profesörü.

ağır bir anemi, remittan ateş, bariç splenomegali ve hepatomegali vardır. Periferik yaymada çeşitli safhada ve multinukleuslu eritroblastlar, tek tük miyelosit, metamiyelosit ve retikuloendotelial hücreler görülür. Lökopeni ve trombositopeni tesbit edilebilir. Lösemidekinin aksine kemik iliği hücrelerinin büyük kısmını eritroid seri ana hücreleri teşkil eder. Bazofilik şekiller fazladır. Akut seyirli vak'aların çoğu fulminan bir gidiş gösterir ve kanama bulguları ile kaybedilir. Kronik eritemik-miyeloziste de buna benzer bulgular vardır. Yalnız klinik bulgular daha hafiftir. Periferik yaymada eritroblastların matür şekilleri hakimdir<sup>4</sup>. Eritremik miyelozis safhasını ilaçla veya ilaçsız atlatan pek az vaka eritrolösemi ve miyeloblastik lösemiye dönüşür<sup>5, 6</sup>. Hem eritroid seride hem de miyeloid serideki malign proliferasyon ile karakterizedir.

Bu yazının amacı kliniğimizde 1967 - 1972 yılları arasında DiGuglielmo sendromu tanısı koyduğumuz dört vak'ayı takdim etmektedir.

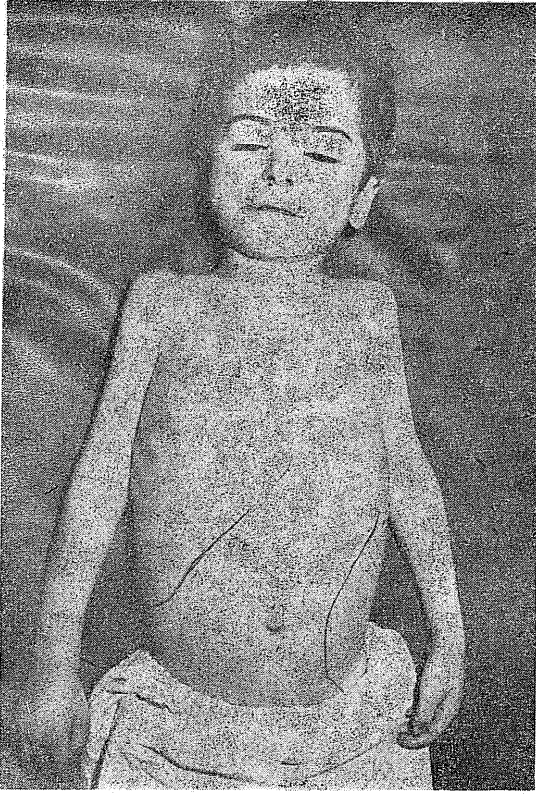
Vak'a 1. Bahar Öztürk (Protokol 282/67). İki yaşında kız çocuğu, bir aydır devam eden solukluk, 3 gündür devam eden ateş ve burun kanaması şikâyetiyle yatırıldı. Fizik muayenede ateş 38 C°, renk soluktu. Ekstremitelerde yaygın peteşi ve ekimoz mevcuttu. Karaciğer 2 cm., dalak 4 cm. ele geliyordu.

Labratuvar bulguları: Hb. 5 gm./100 ml., BK. 7000/mm<sup>3</sup>., peri-

ferik kanda eritrositler normokrom, normositerdi. Çekirdekli eritrositler ve tek tük miyeloblastlar mevcuttu. Trombosit kümesine rastlanamadı. Formülde % 38 nötrofil, % 49 lenfosit, % 7 miyeloblast, %6 metamiyelosit, % 8 çekirdekli eritrosit görüldü. Kemik iliğinde eritroid hiperplazi, bazofilik normoblastlar, megaloblastoid değişiklikler ve bol miyeloblast grupları mevcuttu, megakaryositler azalmıştı. Direk Coombs testi menfi idi. Serum bilirubini 0.9 mg./100 ml. idi. Günde 5 mg. folik asit ve intramuskuler B<sub>12</sub> vitamini verildi. Kan sayımları bu süre içinde aneminin daha derinleştiğini gösterdi. Kan transfüzyonu yapıldı, 2 mg./kg. prednizon ve 2.5 mg./kg. 6-merkaptopurin başlandı. Genel durumu düzelmeyen hasta tanıdan 6 hafta sonra vefat etti.

Vaka 2 — Nazmi Alp (Protokol 397/71). Beş yaşında erkek çocuğu, bir aydan beri devam eden ateş, terleme, karın şişliği şikâyetiyle yatırıldı. Fizik muayenede ateş 39 C°, renk soluktu. Çene altı, aksillar, inguinal lenfadenopati ve yüzde, ekstremitelerde peteşi mevcuttu. Karaciğer 6 cm., dalak pelvise kadar ele geliyordu (Resim 1).

Labratuvar bulguları: Hb. 7.4 gm./100 ml., BK. 2000/mm<sup>3</sup>. trombosit 30.000/mm<sup>3</sup>. Formülde nötrofil % 42, lenfosit % 44, metamiyelosit % 12, miyeloblast % 2, normoblast % 6, eritroblast % 14, retikülosit % 2, PAS boyası müsbetti. Periferik yayma-



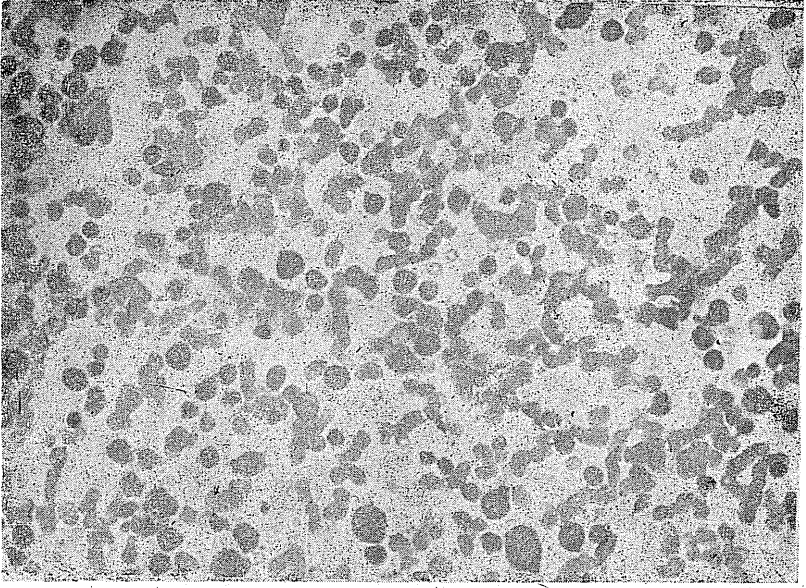
Resim 1

da eritrositler normokrom, normositerdi. Çekirdekli eritrositler ve tek tük miyeloblast görüldü. Trombositler azalmıştı. Kemik iliğinde eritroid hiperplazi vardı, büyük, bazofilik ve immatür eritroblastlar hakimdi. Megaloblastik değişiklikler mevcuttu. Megakaryositler azalmıştı. Formülde (kemik iliği) eritroblast % 53, normoblast % 30, miyelosit % 3, metamiyelosit % 3, miyeloblast % 2, parçalı % 1, retikulum hücreleri % 5 idi (Resim 2).

Direkt Coombs testi negatifti. Eritrosit fragilite testi normaldi, serum bilirubini 1 mg./100 ml. idi.

İki hafta süreli B<sub>12</sub> vitamini ve folik asit tedavisine cevap alınmadı. Prednizon 2 mg./kg. ve 6-merkaptopurin 2,5 mg./kg. başlandı. Kan transfüzyonu yapıldı. Bir hafta içinde klinik iyileşme ve kemik iliğinde eritroblastlarda azalma görülmesine rağmen 3 hafta sonra ortaya çıkan gastrointestinal kanamalar nedeni ile hasta vefat etti.

Vak'a 3 — İmran Çim (Protokol 8415/71). Bir buçuk yaşında erkek çocuğu 2 aydan beri devam eden renk solukluğu, ateş, karın şişliği şikâyetiyle yatırıldı. Fizik muayenede ateş 38 C°., renk so-



Resim 2

luktu, aksiller mikrolenfadenopati mevcuttu. Karaciğer 4 cm., dalak 8 cm. ele geliyordu.

Labratuvar bulguları : Hb. 3.5 gm./100 ml., BK. 14000/mm<sup>3</sup>, formülde parçalı % 56, lenfosit % 40, mono % 2, eozinofil % 1, bazofil % 1 di. Periferik yaymada anizositoz, poikilositoz, hafif hipokromi tesbit edildi. Eritroblast ve normoblastlar mevcuttu. Trombosit 164000/mm<sup>3</sup>, retikülosit % 0.1, bilirubin 0.4 mg./100 ml. idi. Kemik iliğinde eritroid hiperplazi ve bazı megaloblastik değişiklikler mevcuttu. Tek tük immatür bazofilik eritroblastlar görüldü. Megakaryositler normaldi. Coombs testi menfi, PAS boyası müsbet idi.

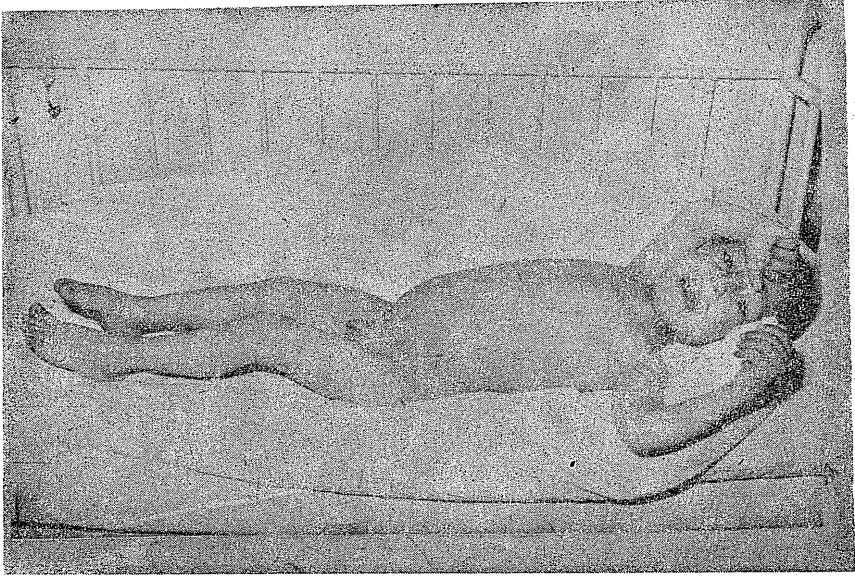
Kan transfüzyonu yapıldı. Ki-

lo başına 6 mg. demir, üç hafta süre ile günde 20 mikrogram intramuskuler B<sub>12</sub> vitamini ve günde 2 ölçek vitabiol ile tedaviye alındı. On beş gün sonra kontrole çağrılarak taburcu edildi. Kontrola gelmeyen hastanın hastaneden çıktıktan iki ay sonra kanamalarla vefat ettiği öğrenildi.

Vak'a 4 — Mehmet Kar (Protokol 1189/72). Beş yaşında erkek çocuğu 5 aydan beri devam eden renk solukluğu, kulak akıntısı ve karın şişliği şikâyetiyle yatırıldı. Fizik muayenede ateş 38.5 C°, sol kulak zarı perfore ve pürülan akıntılı idi. Çene altında lenfadenopati mevcuttu. Karaciğer 4 cm., dalak 8 cm. ele geliyordu (Resim 3).

Labratuvar bulguları: Hb. 3 gm./100 ml., BK. 2500/mm<sup>3</sup>., formül de % 70 lenfosit, % 20 nötro-

fil % 4 eozinofil, % 2 basofil, % 4 mono % 7 çekirdekli eritrositler tesbit edildi. Retikülosit % 1,



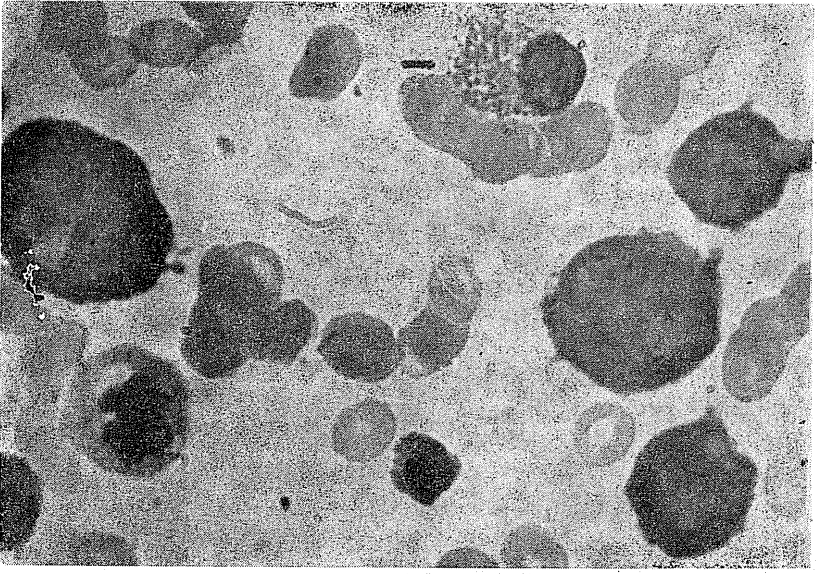
Resim 3

trombosit 102000/mm<sup>3</sup>., direkt Coombs menfi, bilirubin % 0.8 mg., PAS boyası müsbet, eritrosit fragilite testi normal, serum demiri % 72 mikrogram, serum demir bağlama kapasitesi % 315 mikrogram, hemoglobin elektroforezinde Hb A ve çok az Hb F tesbit edildi. Kemik iliğinde eritroid hiperplazi, büyük bazofilik, multinukleuslu immatür pronormoblastlar mevcuttu. Miyeloblastlara rastlanmadı (Resim 4).

Hasta oral demir, intramusküler folik asit ve B<sub>12</sub> vitamini ile

tedaviye alındı, kan transfüzyonu yapıldı. Bir ay sonra vincristine ve prednizon başlandı. İdame tedavisi olarak purinetol kullanıldı. On ay sonra derin anemi, ateş ve bronkopnomoni bulgularıyla yeniden hastaneye yatırılan hastada burun kanaması mevcuttu. Vincristine ve prednizone ile tekrar remisyon temin edildi.

İlk tanıdan bu yana 3 kere relapsa giren hasta her defasında vincristine ve prednizolon kombinasyonu ile remisyona sokuldu. Hasta remisyonları esnasında kullanılan purinetol ve methotraxate



Resim 4

e rezistan hale geldiği için halen endoxan kullanmaktadır. Genel durumu iyi olup klinik ve hematolojik remisyon içindedir.

### TARTIŞMA

DiGuglielmo sendromu akut veya kronik seyirlidir. Akut vakalar daha sıktır, bir kaç ay içerisinde kaybedildiği halde kronik vak'alar senelerce yaşayabilir<sup>5,7</sup>. Vak'alarımızdan ikisi akut eritremik miyelozis (Vak'a 2, 3) birisi de akut eritrolösemi (Vak'a 1) tablosu gösteriyordu. Sırası ile tanıdan 6 hafta, 2 ay ve 1,5 ay sonra olmak üzere öldüler. Kronik eritremik miyelozis düşündüğümüz dördüncü vakamız (Vak'a 4) ise 3.5 yıldır halâ yaşamaktadır.

DiGuglielmo sendromunda kemik iliği bulguları çoğu zaman hemolitik anemilerle ve megaloblastik anemilerle karışabileceğinin

den retikülosit sayımı, bilirubin tayini, osmotik fragilite, Coombs testi yapılmalı, aile anemi ve sarılık yönünden araştırılmalıdır. Biz hastalarımızda bütün bu tetkikleri normal olarak bulduk. Hatta megaloblastik anemiye ayırt etmek üzere hastalara 2-3 hafta süre ile B<sub>12</sub> vitamini ve folik asit tedavisi uyguladık. İstifade etmediklerini ve anemilerinin daha da derinleştiğini tesbit ettik.

DiGuglielmo sendromunda eritroblastlar PAS boyası ile pozitif reaksiyon verirler<sup>5,8</sup>. Vak'alarımızdan PAS boyası yaptığımız üçünde biz de pozitif reaksiyon tesbit ettik. PAS'ın pozitif olması eritroblastlarda mevcut glukojen ve mukopolisakkaritlere bağlanırsa da DiGuglielmo sendromlu hastalardaki bu maddelerin tabiatı hakkında kesin bir bilgi mevcut değildir. Talassemi, demir eksikliği anemisi ve yenidoğanın hemoli-

tik anemilerinde de PAS ile müsbet reaksiyon veren eritroblastlara rastlanabilir. Bu yüzden ayırıcı tanıda dikkat edilmesi yerinde olur.

DiGuglielmo sendromu tedavisinde B<sub>12</sub> vitamini, folik asit, folinik asit, karaciğer ekstreleri, prednizon, testosteron, 6-merkaptopurin, methotraxate, vinblastin gibi çeşitli ilâçlar denenmiş ve hastalığın prognozunu değiştirmedigi tesbit edilmiştir (5, 9, 10).

Biz de hastalarımızın ikisinde (Vaka 1,2) prednizon ve 6-merkaptopurin kombinasyonunu denedik, fakat netice alamadık. Buna karşılık vincristine ve prednizon kullandığımız bir hastamızda (Vaka 4) sonuç iyi idi. Aradan 3,5 yıl geçmiş olmasına rağmen vaka hâlâ sağ ve sıhhattedir. Onbeş gün evvel yapılan son tetkikinde hemoglobin 10 mg./100 ml., beyaz küre 5000/mm<sup>3</sup> idi, periferik kanda tek tük eritroblastlara rastlanıyordu.

## SUMMARY

### DIGUGLIELMO'S SYNDROME IN CHILDREN

DiGuglielmo's syndrome is a rare disease in children. In this article four cases of DiGuglielmo's syndrome which seen at the Department of Pediatrics of Atatürk University were presented. Two of the patients were considered as an acute erythremic myelosis, the thirth one as a chronic erythremic myelosis and the forth one as an acute erythroleukemia. Acute cases were died with gastro-intestinal bleeding before achieving any

remission after an unsuccessfull therapy with folic asid, vitamin B<sub>12</sub> and cytotoxic drugs. The case with chronic erythremic myelosis showed marked clinical and partial hematological improvement with vincristine and prednisone therapy and was placed on purinethol for maintenance. Three successive relapses were treated with vincristine and prednisone. He is still alive and healthy during the last three and a half years.

## KAYNAKLAR

1. Withby and Britton, C.J., Disorders of the blood, 9 tb ed., Churchill, London, 1963.
2. DiGuglielmo, G.: Eritremie acute. Atti Congr. Italiano Med. Int., Roma, 1923.
3. Mackenzie, I., Stephenson, A.G.: A case of erythremic myelosis (DiGuglielmo's Anemia). Blood 7: 927, 1952.
4. Kato, K.: Atlas of Clinical Hematology, Grune and Stratton, New York, London, 1960 sayfa 111.
5. Baldini, M., Fudenberg, H.H., Fukutake, K., and Dameshek,

- W.: The anemia of the DiGuglielmo syndrome. *Boold* 14: 334, 1959.
6. Tartaroğlu, N., Kabakçı, T., Yetkin, D.: DiGuglielmo sendromu. *Ege Üniv. Tıp Fak. Mec.*, 8: 143, 1969.
  7. McClure, P.D., Thaler, M.M., Conen, P.E.: Chronic erythroleukemia with chromosome mosaicism. *Arch Intern Med.*, 115: 697, 1965.
  8. Quaglino, D., and Hayhoe, F. G. J. Periodic-acid-Schiff positivity in erythroblasts with special reference to DiGuglielmo's disease. *Brit. J. Haemat.*, 6: 26, 1960.
  9. Gabuzda, T. G., Shute, H. E., Erslev, A. J.: Regulation of erythropoiesis in erythroleukemia. *Arch Intern Med.*, 123: 60, 1969.
  10. Nichols, W. W., Norden, A., Bradt, C., Berg, E., Peluse, M.: Cytogenetic studies in a case of erythroleukaemia. *Scand. J. Haemat.*, 7: 32, 1970.