

BLACFAN - DIAMOND SENDROMU

Dr. Sevin ALTINKAYNAK (x)

Dr. Muzaffer KÜRKÇÜOĞLU (xx)

Dr. Zülfikar IŞIK (xxx)

ÖZET :

Kongenital Hipoplastik Anemi (KHA) yi, ilk defa 1936 da Josephts tanımlamış olup, 1938 de Diamond ile Blacfan tarafından 4 vaka tanımlanmıştır (1,2). Bu tarihten itibaren Diamond-Blackfan Sendromu adını alan hastalık, nadir görülen pür red sel aplazidir. Hastalar klasik olarak yenidoğan bebeklerdir. Hastalığın hemotolojik bulguları; normokrom normositer veya makrositer anemi, retikülositopeni, lökosit ve trombositlerin normal olması, kemik iliğinde eritroid seride hipoplazi, normablastların bulunmaması, myeloid hücrelerin ve megakaryositlerin normal olması ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır (3,4).

Bu yazıda, 6 ay takip ve tedavi edilen 3 aylık bebek takdim edildi ve kaynaklar incelendi.

GİRİŞ :

Sıklıkla Diamond-Blackfan anemisi olarak bilinen Kongenital Hipoplastik Anemi; ağır anemi, retikülositopeni ve kemik ilinde eritroid ana hücrelerinin azlığı ile karakterize otosomal dominant geçişli bir hastalıktır (3,5). Hastaların çoğu beyaz ırktan olup, erkek ve kız çocuklarında eşit oranda görülmektedir (6).

Hastaların % 33 ünde cücelik, iskelet anomalileri, kongenital kalp hastalıkları, yeleli boyun ve üriner sistem malformasyonları gibi çeşitli kongenital anomaliler bulunur (3,7,8)

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Yard. Doç. Dr.

(xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Prof. Dr.

(xxx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

Solukluk, yaşamın ilk günlerinde görülebilsede 4-6 haftada belirgin hale gelir. Kan transfüzyonu yapılmadıkça anemi, kalp yetmezliği ve ölüme kadar ilerleyebilir (9).

Anemi makrositiktir. Alyuvar morfolojisi genellikle normaldir. Retikülosit sayısı % 1 in altındadır. Granülositler normaldir veya normalin alt sınırındadır. Trombositler normal veya bir miktar artmıştır.(I) Antijenin varlığı, HbF in yüksek olması ve makrositoz gibi eritrositlerde fetal özellikler mevcuttur (3,10,11).

Kemik iliği normosellüler olup, normal myeloid ve megokaryositik yapı gösterir. Bazen eritroid serinin ön hücreleri hiç bulunmaz. Sıklıkla pronormoblast seviyesinde duraklama vardır. Normoblastlar yoktur. Myeloid/Eritroid oranı 10-100/1 arasında değişir. Eritroez etkisiz olduğu için folik asit, vitamin B₁₂ ve eritropoetin artmıştır (3,12,13).

Sık yapılan transfüzyonlara bağlı hemosiderozis hastalığın kaçınılmaz komplikasyonudur. Dalak ve karaciğer büyür. Lökopeni ve trombositopeni ile birlikte sekonder hipersplenizm oluşabilir. Hipopitüitarizm ve büyüme geriliğine sıklıkla rastlanır (1,3).

Prednizolon 2 mg/kg oral 4 dozla tedaviye başlanır. 1-2 haftada retikülosit cevabı gözlenir. Bunu hemoglobin düzeyindeki yükselme izler. Eğer 2 hafta içinde cevap alınmazsa doz 3 mg/kg/ güne çıkarılır. 1 ay içinde cevap alınmazsa prednizolon kesilir. Steroide cevap % 80-85 arasında değişir. Steroide cevap alnamıyan vakalarda oxymetholone 5/mg/kg gün ve prednizolon kombinasyonu 4-6 ay süreyle kullanılmalıdır. Uzun süreli remisyondan sonra rölaps olabilir. Sekonder hipersplenizm olan vakalarda splenektomi tevsie edilir. Bu hastalarda akut myeloblastik lösemi olasılığı fazladır (3,14,15).

VAKA

Hastamız T.Ö.

Prot. No: 3275/3278 3 aylık kız çocuğu olup hastanemize ilk olarak ateş, solukluk ve nefes almada zorluk şikayetleri ile getirildi. Müracaatından bir hafta önce aynı şikayetlerle başka bir hastaneye yatırılıp kan transfüzyonu yapıldığı öğrenildi.

Sağlıklı anne ve babanın 2. çocuğu, 5 yaşında kız kardeşi normal ve sağlıklı. Anne, baba arasında akrabalık olmayıp, ailede soluklukla seyreden hastalık ve kongenital anomali tarif edilmiyordu. Annenin hamileliği normal geçmiş, doğum hastanede miadında ve sezeryanla olmuş. Bebeğin kilosu 4100 gr olup sadece Tbc aşısı yapılmış. Doğumdan sonra 20 gün sadece anne sütü almış. Daha sonra SMA ve meyve suyu verilmiş.

Fizik incelemede: Sklera ve mukozalar ileri derecede soluk. 'Extremite uçları soğuk ve syanoze olup ağırlık 5 kg, boy 58 cm, baş çevresi 38 cm, ateş 38.8°C nabız 172/dk ve solunum 56/dk idi. Akciğerlerde yaygın krepitan raller olup karaciğer 6 cm palpabil orta sertlikte üzeri düzdü. lenfadenopati, purpurik lezyonlar ve splenomegali yoktu. Hastaya bu bulgularla bronkopnömoni, akut kalp yetmezliği ve anemi ön tanıları kondu.

Laboratuvar bulguları: Hb 3.3 gr/dl , kırmızı küre 2 milyon/mm³ de beyaz küre 28000/mm³, periferik kan yaymasında eritrositler hipokrom normositer, lökosit ve trombositler normal, retikülosit yoktu. Kemik iliği incelemesinde myeloid hücreler ve megakaryositler normal olup az sayıda proeritroblast görüldü. Normoblast gözlenmedi. Myeloid eritroid oranı 30/1 idi. İdrar tahlilinde protein (+) ve mikroskopide her sahada 10-12 lökosit vardı. Böbrek, karaciğer fonksiyon testleri, eritrosit osmatik frajite testi, İ.V.P ve kemik grafileri normal bulundu. Akciğer grafisinde bilateral bronkopnömonik infiltrasyon ve kardiomegali mevcuttu. Suprapubik idrar kültüründe 100.000 koloni Enterobakter aerogenes üredi. Serum Fe düşük, Fe bağlama kapasitesi yüksek satürasyon % 18 idi. Hb elektroforezinde HbF yükselmesi dışında diğerleri normaldi. Kan grubu 0 Rh (-) idi. Gaitada gizli kan yoktu. Direkt coombs testi negatifti. (I) antijeni ve kromozom analizi yapılamadı.

Hasta dijitalize edildi. 15 cc/kg dan grubuna uygun taze kan transfüzyonu ve ampicillin, gentamisin sülfat parenteral verildi. Yatışının 3. günü kalp yetmezliği, 12. günü enfeksiyonu kontrol altına alındı ve 2 mg/kg / gün dozda oral prednisolon başlandı. 15 günlük prednisolon tedavisine rağmen retikülosit artışı ve kemik iliğinde eritroid seride artış olmadı. Prednisolon dozu 3 mg/kg/ güne çıkarıldı. Bu tedaviye cevap alınmadığı için 30 mg/kg / gün I V. prednisolon tedavisine geçildi. Bu tedavi yapılırken üriner enfeksiyonu tekrar ettiği için tedavi kesildi. Enfeksiyon kontrol altına alındıktan sonra oral prednisolon ve Oxymetholon uygulandı. Fakat bu tedavide cevap yoktu. Hasta 3-6 hafta aralıklarla müracat ettiğinde büyüme geriliği ve solukluğu vardı. 8 defa eritrosit süspansiyonu verildi. Ailenin isteği üzerine 8 aylık iken Ankara'da ki tıp merkezlerinden birine sevk edildi. Bundan 3 ay sonra hastanın kaybedildiği aileden öğrenildi.

TARTIŞMA :

Konjenital Hipoplastik Anemi, çocukluk yaşlarında sık rastlanmıyan kalıtsal bir hastalıktır. Genellikle erken süt çocukluğu döneminde semptom verir. Bazı bebekler hayatın ilk günlerinde soluk almasına rağmen intrauterin hematopoez genellikle yeterlidir. Derin anemi hastamızda da olduğu gibi çoğu kez 2. ve 6. ayda bazen daha geç belirir (1,3).

CHA nin etiyolojisi yeterince açıklanmamış olup anemi hastaların % 50 sinde doğumda mevcuttur. Bundan dolayı prenatal faktörler etyolojide önemli rol oynar. Yayınlanan vakalarda toxemi, syfiliz, erken plasenta ayrılması gibi gebelik komplikasyonları gözlenmiştir (1,16). Ayrıca gebelikte phenilbutazon, prednizolon, tiroksin ve kloromfenikol gibi ilaçların kullanıldığı vakalar mevcuttur (1,16,17). Hastaların 1/3 de başta iskelet sistemi olmak üzere, kongenital kalp hastalıkları ve üriner sistem anomalileri tesbit edilmiştir (3). Bizim hastamızda; etiyolojiden sorumlu olabilecek herhangi bir faktör ve kongenital malformasyon tespit edilemedi.

CHA li hastayı içeren bir çok çalışmada en sık rastlanılan semptomlar anemiye ait belirtilerdir. Bunlar solukluk, halsizlik ve kalp yetmezliğine ait semptomlardır. Sık tespit edilen fizik bulgular ise solukluk, gelişme geriliği, kalp yetmezliği ve çeşitli malformasyonlardır (3,9,18). Nitekim hastamızda solukluk ve kalp yetmezliği bulguları mevcut idi.

Hastalığın hematolojik, bulguları: Normokrom normositer veya makrositer anemi, retikülositopeni, lökositlerin normal veya normalin alt sınırında olması, trombositlerin normal veya bir miktar artmış olması kemik iliğinde eritroid seride hipoplazi en önemli laboratuvar bulgularıdır (5.10.12). Hastamızın hematolojik bulguları yukardaki bulgularla uygunluk göstermekteydi.

Ayrırcı teşhiste, doğumdan itibaren ilk yıl içerisinde görülen normokromik normositik veya makrositik anemiler düşünülmelidir. Retikülositozun yokluğu ve kemik iliğinde eritroid hiperplazinin olmaması ile kan kaybına bağlı anemilerden kolaylıkla ayrılır. Çocukluk çağıının geçici eritroblastopenia (ÇGE) sı, CHA ile karışabilir. ÇGE sı sıklıkla viral enfeksiyonlardan sonra eritropoezin geçici süpresyonu ile meydana gelir. Retikülositopeni ve orta derecede anemi vardır. Ayrırcı teşhiste en önemli fark CHA li hastaların eritrositlerinde fetal karakteristiklerin bulunmasıdır. Bunlar yüksek fetal hemoglobin ve (İ) antijenin varlığıdır. Ayrıca CHA de eritrositler makrositer ve $MCV > 90 \mu^3$, halbuki ÇGE da eritrositler normositer ve $MCV < 85 \mu^3$ dür. ÇGE li hastalarda genellikle spontan iyileşme ve steroid ile derhal düzelme olduğundan ayrırcı teşhiste önemlidir (3). Hastamızın yaşının küçüklüğü, HbF yüksekliği ve $MCV > 94 \mu^3$ olması tanımızı doğrulamaktadır.

Yaşam boyu süren ve pubertada geçici bir düzelme gösteren CHA, 4-6 haftada bir transfüzyon gerektirdiğinden hemosiderozis kaçınılmaz komplikasyondur. Büyüme geriliği hastaların çoğunda gözlenir (1,19). Hastamızda büyüme geriliği mevcuttu ve 4 üncü transfüzyondan sonra serum Fe de artış gözlemlendi.

Yaşamın 3. cü ayından önce başlatılan steroid tedavisi prognozu iyi yönde etkiler. Tüm vakalarda ise steroide cevap % 80-85 arasında değişebilir (3,9,14). Hastamıza steroid tedavisi 3,5 aylık iken başlandı. Oral steroid ve steroid + Oxy-metholon tedavilerine cevap alınamadı. I.V. yüksek doz steroid tedavisinin çocuk-

luk yaşlarında aplastik aneminin prognozunu iyi yönde etkilediği bildirilmiştir (20,21). Fakat bizim hastamızda 2 kez I.V. yüksek doz steroid tedavisi uygulanmasına rağmen bu tedaviyede cevap alınamadı.

Ağır aplastik anemili vakalarda en iyi tedavi kemik iliği transplantasyonudur. Transplantasyon ilaç tedavisi ve kan transfüzyonu uygulanmamış hastalarda yapılır. Uygun donör tek yumurta ikizleri ve doku uygunluğu gösteren kardeşlerdir. Doku uygunluğu gösteren kardeş donör kullanılarak yapılan transplantasyonda 3 yıllık yaşama süresi yaklaşık olarak % 50-70 dir. Tek yumurta ikizleri için sonuç daha iyidir (3,22,23,24).

Hastamıza kemik iliği transplantasyonu yapma imkanı yoktu. Ayrıca bizim kliniğimize yatmadan önce hastamıza kan transfüzyonu yapılmıştı. Serum Fe de yükselme tesbit etmemize rağmen Desferrioxomine ekonomik güçlük nedeni ile uygulanamadı.

SUMMARY/

BLACFAN - DIAMOND SYNDROME

Kongenital hypoplastic anemie is first defined by Josephs in 1936 and in 1938 Diamond and Blacfan defined 4 cases. The disease which is called as Blacfan syndrom from that day is a pure red cell aplasia. Cases are classically newborn babies. It is a kongenital disease characterized by hematologic findings. Hematologic findings of the disease are: normochromic normocytic, or macrocytic anemia, reticulocytopenia, normal lococyte and thrombocyt, erythroid precursors are reduced in marrow, myeloid cells and megakaryocytes are normal.

In this article 3 months old baby followed up and treated six months presented and literatures are reviewed.

KAYNAKLAR

- 1- Nothan D.C. Oski F.A. Hematology of Infancy and Childhood Saunders Co. Philadelphia Pg: 197-208, 1981.
- 2- Diamond L.K. Blackfan K.D. Hypoplastic anemia. Am. J. Dis. Childr. 56: 464, 1938.
- 3- Jeffrey. M. Lipton, MD., Ph. D., David G. Nathan M.D.: The Pediatric Clinics of North America. 27 (2): 217, 1980.
- 4- Quesenberry, P., L vitt, L. Hematopoetic stem cells, New England J. Medicine 301 (14): 55, 1979.

- 5- Nathan. D.G., Clarke, B.J., Hillman, D.G., Alter B.P. Erythroid precursors in congenital hypoplastic (Diamond-Blackfan) anemia. *J. Clin. Invest* 61: 489, 1978.
- 6- Diamond L.K. et al. Congenital (erythroid) hypoplastic anemia. A. 25 year study. *Am.J. Dis. Child.* 102: 403, 1961.
- 7- Bloom G.E. Disorders of bone marrow production symposium on Pediatric Hematology. *Ped Cli. N. Am.* 19: (4) 983, 1972.
- 8- Heyn, R., Kurczynski, E., Schmickel, R.: The association of Blackfan-Diamond syndrom, physical abnormalities, and an abnormality of chromosome I. *J. Pediatrics* 85 (4) 531, 1974.
- 9- Wang. W.j. Mentzer V. Comment on additional data on clinical aspects on Diamond-Blackfan Syndrome *Bl. Cells.* 4: 215, 1978.
- 10- Buchanan. G.R., Alter, B.P. , Holtkamp, C.A., et all.: Platelet number and function in Diamond Blackfan Anemia. *Pediatrics*, 68 (2) 238, 1981).
- 11- Krantz S.B. Pure red cell aplasia. *Brit. J. Heamat* 25: I, 1973.
- 12- Freedman, M.H., Amoto, D., Saunders, E.I.: Erythroid colony growth in congenital hypoplastic anemia. *J. Clin. Invest.* 57: 673, 1976.
- 13- Brshler, W.B., Rosse, J. Finlov, J.N.: Bone marrow microenvinoament defec-tion congenital hypoplastik anemia *New. Eng. J. Med* 302 (24). 1321, 1980.
- 14- Helen. S.L., Chan, E. Fred, E., et all. Diamond-Blockfan Syndorome invitro cortikosteroid effect on erythropoiesis. *Pediatr. Res* 16: 477, 1982.
- 15- Wasser, J.S., Volken, R., Miller, D.R. et all: Congenital hypoplastic anemia (Diamond-Blackfan Syndrome) terminating in acute myelogenous leukemia, *Blood*, 51 (5). 991, 1978.
- 16- Takeshi, N., Alvin, M.M: Concordance for drug-induced aplastik anemia in identical twins. *New England J. Medicine* 281 (1): 7, 1969.
- 17- Lattt, S.A., Stethen, G., Ivergens. L.A., et all. Induction by alkaylating agents of sister chromatid exchanges and chromatid breaks in Fanconi's anemia *Proc. Not. Acad.* 72 (10): 4066, 1975.
- 18- Atter B.P. Childhood red cell aplasia. *Ame. J. Ped. Hematology* 2: 121, 1980.
- 19- Willaughby M.L.N, Disorders of blood and retikuloendothelial system. Forfar J.O., Arneil G.C. Chorehill. *Textbook of Pediatrics*, Vol, I., Co., London III. edi Pg: 945-956, 1984.

- 20- Bagigalopo A., Giordano D. et al: Bolus methylprednisolone in severe aplastic anemia, New Eng. J. Med. , 300: 501, 1979.
- 21- Özsoylu, Ş., High dose intravenous glucocorticoid in the treatment of childhood acquired aplastic anemia Scandinavian Journal of Haematologia Volüm: 33 page: 309-316, 1984.
- 22- Rappeport, J.M., Parkman. R., Newburger, P., et all: Correction of in infantile agranulocytosis (Kostmann's Syndrome) by allogenic bone marrow transplantation. Am. J. Medicine 68: 605:, 1979.
- 23- Camitta. B.M., Thomas, E.D., Nathan D.G.: A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia Blood, 53 (3): 504, 1979.
- 24- Gluckman, E., Barret, A.I., Arcese, W., et all. Bone marrow transplantation in severeaplastic anemia. A. survey of the European Group for bone marrow transplantation. Br. J. Haematology 49: 165, 1981.