



KALITSAL KEMİK İLİĞİ YETMEZLİKLERİ

Doç. Dr. Ali ATAŞ

Doç. Dr. Ali ATAŞ

KEMİK İLİĞİ YETMEZLİKLERİ SINIFLANDIRMA

Tek seri hücrenin aplazisi

- Eritroid
- Myeloid
- Megakaryosit

Üç seri hücrenin aplazisi

- Pansitopeni

Kalıtsal kemik iliği yetmezlikleri

- Fankoni Anemisi
- Shwachman-Diamond sendromu
- Diskeratozis Konjenita
- Konjenital Amegakaryositik Trombositopeni
- Retiküler disgenezis
- Sınıflandırlanmamış olanlar
- Diğer genetik sendromlar

Kazanılmış kemik iliği yetmezlikleri

- Down Sendromu
- Dubowitz Sendromu
- Seckel Sendromu
- Schimke immunoosseous displazi
- Cartilage-hair hipoplazi
- Noonan sendromu

FANKONİ ANEMİSİ: Etiyoloji & Epidemiyoloji

- Heterozigot insidansı 1/300
- **OR** (>%99)
- X linked ressesif (<%1)
- Hastaların %75'e tanı **3-14** yaşlarında konur.

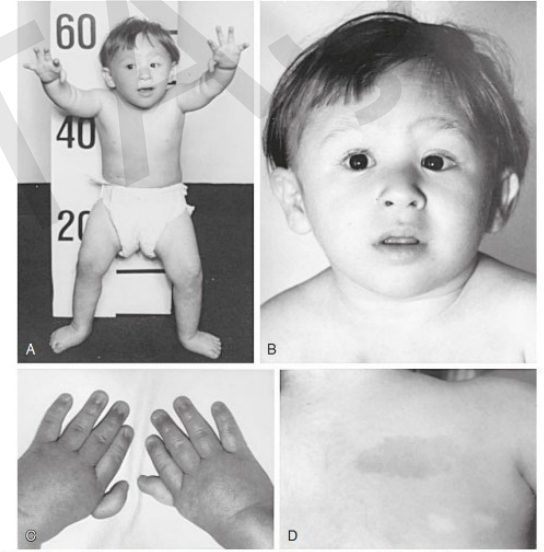


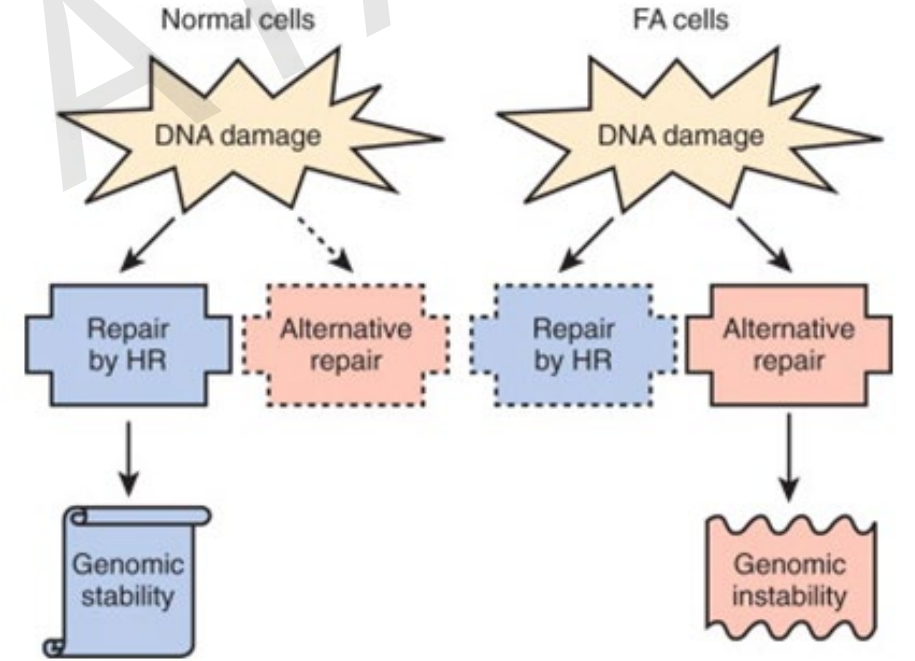
Figure 468-1 A 3 yr old boy with Fanconi anemia who exhibits several classic phenotype features. A, Front view. B, Face. C, Hands. D, Back right shoulder. The features to be noted include short stature, dislocated hips, microcephaly, a broad nasal base, epicanthal folds, micrognathia, thumbs attached by a thread, and café-au-lait spots with hypopigmented areas beneath. (from Nathan DC, Orkin SH, Ginsburg D, et al, editors: Nathan and Orkin's hematology of infancy and childhood, ed 6, vol 1, Philadelphia, 2003, WB Saunders, p. 265.)

Klinik prezentasyon

1. **Tipik fizik özellikler ve anormal hematolojik bulgular** (Vakaların çoğu)
2. Normal fizik özellikler + anormal hematolojik bulgular (Vakaların 1/3)
3. Tipik fizik özellikler + normal hematolojik bulgular (Vakaların ?)

FANKONİ ANEMİSİ: Patoloji

- 15 farklı fankoni anemi geni tespit edilmiştir.
- İlgili genlerin, mutant gen proteinleri **kromozom farjilitesine** neden olur.
- **Anormal kromozomal frajilite vardır.**
- *Serbest oksijen radikallerinin uzaklaştırılmasının yetersizliği sonucu oksidatif hasar artar.*
- *Lökosit **telomer** uzunluğu belirgin olarak kısadır fakat telomerase aktivitesi artmıştır.*
- *Kemik iliği hücre apoptosisi artmıştır.*
- *Hücrel interlökin 6 üretimi azalmış ve alfa-tümör nekrozis faktör üretimi belirgin atmıştır.*



FANKONİ ANEMİSİ: Klinik bulgular

- En yaygın anomali göğüs, boyun ve intertrigous alanlarda bulunan **café-au-lait spots** olarak bilinen hiperpigmentasyonun ve **vitiligo**'nun tek başlarına veya birlikte bulunmasıdır.
- **Fankoni Anemi Yüzü:**
(Çoğu hastada görülür.)
 - Mikrosefali
 - Küçük gözler (mikroftalmi)
 - Epikantus
 - Anormal boyut ve pozisyonda kulaklar

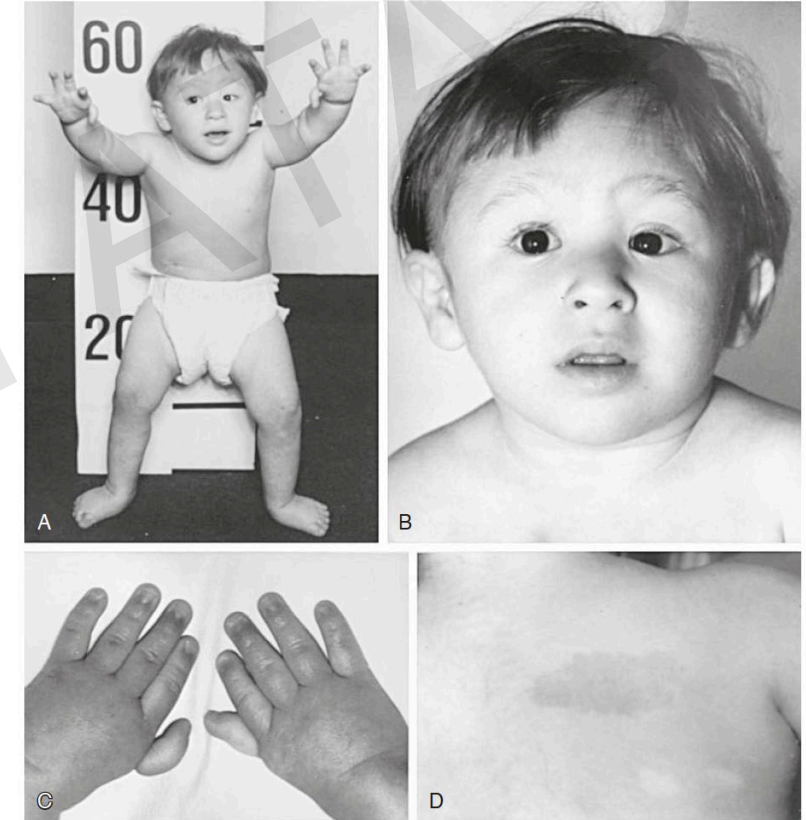


Figure 468-1 A 3 yr old boy with Fanconi anemia who exhibits several classic phenotype features. A, Front view. B, Face. C, Hands. D, Back right shoulder. The features to be noted include short stature, dislocated hips, microcephaly, a broad nasal base, epicanthal folds, micrognathia, thumbs attached by a thread, and café-au-lait spots with hypopigmented areas beneath. (From Nathan DC, Orkin SH, Ginsburg D, et al, editors: Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, ed 6, vol 1, Philadelphia, 2003, WB Saunders, p. 285.)

FANKONI ANEMİSİ: Klinik bulgular

Table 468-3

Characteristic Physical Anomalies in Fanconi Anemia

| ANOMALY | APPROXIMATE FREQUENCY (% OF PATIENTS) |
|--|--|
| Skin pigment changes ± café-au-lait spots | 55 |
| Short stature | 51 |
| Upper limb abnormalities (thumbs, hands, radii, ulnas) | 43 |
| Hypogonadal and genital changes (mostly male) | 35 |
| Other skeletal findings (head/face, neck, spine) | 30 |
| Eye/lid/epicanthal fold anomalies | 23 |
| Renal malformations | 21 |
| Gastrointestinal/cardiopulmonary malformations | 11 |
| Hip, leg, foot, toe abnormalities | 10 |
| Ear anomalies (external and internal), deafness | 9 |



FANKONİ ANEMİSİ: Lab & Tanı

- **Kemik iliği yetmezliği bulguları** yaşamın ilk dekadında genellikle ortaya çıkar.
 - Başlangıçta trombositopeni ve eritrositlerde makrositoz görülür takiben de granülositopeni ve anemi ortaya çıkar.
 - Ciddi aplazi çoğu vakada vardır ancak aylar yıllar sonra gelişir.
- Prenatal diyagnos mümkündür (amnios sıvı ve villus biyopsisi)
(chroosome breakage analizi ile ve genetik testler-mutasyon analizi-)

FANKONİ ANEMİSİ: Lab & Tanı

- Açıklanamayan sitopenilerde akla gelmelidir.
- Anormal hematolojik ve karakteristik fizik bulgular fankoni anemisini düşündürebilir.
- Diepoxybutane(DEB), Mitomisin-C testi gibi “**Chromosomal breakage**” testleri ile tanı doğrulanır.
- Serum **α -fetoprotein** düzeyi yüksek bulunur.

(KC komplikasyonu ve androjen kullanımından bağımsız olarak).

- Genetik testler

FANKONİ ANEMİSİ: Komplikasyonlar

➤ Kanser riski artmıştır.

- En çok görülen **squamos hücreli karsinomlar**dır (kafa, boyun ve üst özofagustaki)
- Bunu vulva ve/veya anüs, serviks ve alt özofagus izler. → Human papilloma virus ile ilişkilendirilmiştir.
- Benign ve malign karaciğer tümörleri (adenoma'lar, hepatoma'lar)→ Androjen kullanımı ile ilişkilidir.
- MDS
- Akut miyeloid lösemi
 - (35 yaşına kadar akut lökemi insidansı yaklaşık %15'dir.)

FANKONİ ANEMİSİ: Tedavi

- ✓ Multidisipliner yaklaşım gerekir.
- ✓ Hasta stabil ve transfüzyon ihtiyacı yoksa gözlem yapılır.
- ✓ Araya giren durumlarda gerekli konsültasyonlar yapılır. Ör: Boy kısalığında endokrin konsültasyonu gibi.
- ✓ Glukoz intoleransı ve insülin rezistansı yıllık olarak taranmalıdır.
- ✓ 1-3 ayda bir tam kan sayımı yapılır.
- ✓ MDS ve lösemi riski açısından yıllık kemik iliği aspirasyonu yapılır.
- ✓ **Yıllık** olarak solid tümörler açısından taranır.
- ✓ Menarş başladığında ise jinekolojik kanserler açısından taranır.

FANKONİ ANEMİSİ: Tedavi

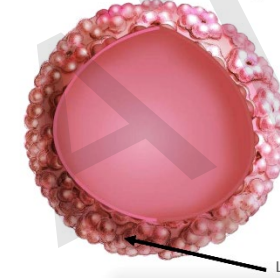
- ✓ Quadrivalan Human papilloma virüs aşısı önerilir. –
squamoz hücreli kanserlerden konmak için-

HPV'nin en az 13 alt rürü kansere neden olur (yüksek risk tipi olarak bilinir) ve 100'den fazla alt tipi vardır.

- HPV 6 ve 11 en sık genital siğil yaparken;
- HPV 16 ve 18 kanser yapar (bu ikisi rahim ağzı kanserinin %70'inden fazlasınının nedenidir).

•Türkiye'de de bulunan kuadrivalan HPV aşısı (Gardasil 4) inaktif bir aşıdır (yani canlı aşı değildir). Aşı bu 4 alt tipe (6, 11, 16 ve18) etkilidir ve dolayısıyla serviks kanserinin çoğunu önleyebilir. Ancak aşının tüm **HPV alt tipine etkili olamaması nedeniyle aşılanan kadınların hala serviks kanseri taramaları yaptırmaları önerilir.**

HPV Aşıları İçeriği
Virüs Benzeri Partikül (VBP)



- DNA içermez
 - Enfeksiyon oluşturmaz
 - Onkojenik değildir
 - Güçlü bir immunojenidir
- L1 pentamer

HPV AŞILAR Pozoloji

| Aşı Tipi | FDA | EMA | Türkiye |
|----------|--|---|---|
| Cervarix | ONAYLANMIŞTI AMA FİRMA MARKETTEN ÇEKİLDİ | 9-14 Yaş: 2 Doz 2. Doz ilk aşılamadan 5-13. ay arasında olmak üzere +15 Years: 3 Doz (0, 1, 6 aylar) | 9-14 Yaş: 2 Doz 2. Doz ilk aşılamadan 5-13v ay arasında olmak üzere +15 Yaş: 3 Doz (0, 1, 6 aylar) |
| Gardasil | 9-13 Years: 2 Doz (0, 6 aylar) +14 yıl: 3 Doz (0, 2, 6 aylar) 3 Doz (0, 2, 6 aylar) | 9-13 Years: 2 Doz (0, 6 aylar) +14 yıl: 3 Doz (0, 2, 6 aylar) | 9-13 Years: 2 Doz (0, 6 aylar) +14 yıl: 3 Doz (0, 2, 6 aylar) |
| 9V | 9-14 yıl: 2. Doz ilk aşılamadan 5-13. ay arasında olmak üzere +15 Years: 3 Doses (0, 2, 6 aylar) 3 Doz (0, 2, 6 months) | 9-14 yıl: 2. Doz ilk aşılamadan 5-13. ay arasında olmak üzere +15 Years: 3 Doses (0, 2, 6 aylar) | ?? |

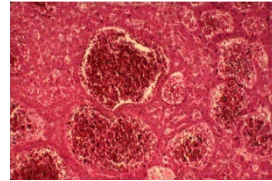
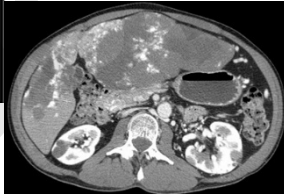
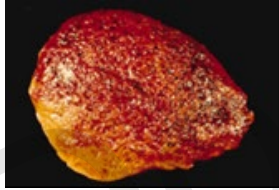
FANKONİ ANEMİSİ: Tedavi

- ✓ Hemtopoietic stem cell transplantasyon tek **curative** tedavi şeklidir.
- ✓ Anrojen tedavisi (anemi): %50 cevap vardır. Önce eritrosit sonra lökosit sonra da trombosit düzeyi artar.

→ Oxymetholone

→ Oxymetholone+prednisone

➤ G-CSF



Oksimetalon tedavisinin istenmeyen etkileri:

- Peliozis hepatis
- Karaciğer tümörleri
- Kas dokusunda belirgin artış (maskülinizasyon)
- Karaciğer enzimlerinde yükselme
- Kolestaz

Peliozis hepatis; A, makroskopik ; B, MRI; C, mikroskopik görünüm



SHWACHMAN-DIAMOND SENDROMU (SDS)

Otozomal resesif kalıtılır. (7q11'de SBDS geninde mutasyon)

Fankoni anemisi gibi multisistemik tutulum vardır.

Kemik iliği yetmezliğine bağlı sitopeni (kök hücreler ve yakın çevrenin kusurlu olmasından)

Nonhematolojik tutulum:

Ekzoktrin pankreas yetmezliği. (asinüs gelişim bozukluđundan)

İskelet abnormaliteleri (metafizyal displazi gibi)

Kromozomlar normal

DEB testinde kromozom kırıkları artmamıştır.

TANI KRİTERLERİ

1. Ekzoktrin pankreas yetmezliği
2. Kemik iliği yetmezliđine bağlı sitopeni

SHWACHMAN-DIAMOND SENDROMU (SDS)

KLİNİK BULGULAR

- ❑ **Çoğu vakada doğumda yağ emilim kusurludur.**
 - Ancak aşikar (görünür, belirgin) değil
 - %50 vakada ılımlı bir pankreas enzim eksikliği
- ❑ **Anemi, nötropeni ve trombositopeniye bağlı bulgular daha baskın olabilir.**
 - Bakteri ve mantarlara bağlı enfeksiyonlar
- ❑ **Kısa boy belirgin özelliştir**
 - Çoğu vaka <3'üncü persentilin altında seyreder
 - Bazı vakalar erişkin yaşta 25. persentile ulaşır
- ❑ **İskelet bozuklukları değişkendir**
 - Gecikmiş kemik gelişimi
 - Metafiz displazisi
 - İkiz baş parmak
 - Kısa ve geniş kaburga
 - Göğüs gelişim bozuklukları
- ❑ **Bazı hastalarda izah edilemeyen karaciğer büyüklüğü ve enzim yüksekliği vardır**
- ❑ **Çoğu hastanın diş problemleri ve kötü ağız hijyeni mevcuttur.**



SHWACHMAN-DIAMOND SENDROMU (SDS)

LABORATUVAR BULGULARI & TANI

Yağ emilim kusuru → Steatore tespit edilebilir.

Serum tripsinojen ve izoamilaz ↓

Nötropeni %100 vardır

Fonksiyonları bozuk olabilir

Anemi %66, trombositopeni %60, pansitopeni %44

Pansitopeni ağır olabilir.

Kemik iliğinde değişik dercelerde hipoplazi ve yağ infiltrasyonu vardır

Dolaşan B lenfositler azalmış, proliferasyonu bozulmuş

IgG ve alt grupları düşüktür

İnvitro T hücre gelişmesi bozulmuştur.

Dolaşan T lenfositler ve alt grupları ile doğal öldürücü hücreler azalmış

SHWACHMAN-DIAMOND SENDROMU (SDS)

LABORATUVAR BULGULARI & TANI

❑ Mutasyon analizi (SBDS geni) %90 tanı koydurur.

AYIRICI TANI

- **Pearson sendromu:**
 - Ekzokrin pankreas yetmezliği
 - Dirençli sideroblastik anemi
 - Kemik iliği öncü hücrelerinde sitoplazmik vakuoller
 - Metabolik asidoz
 - **Tanı:**
 - Mitokondrial DNA mutasyonunun gösterilmesi
 - Bunlarda nötropeniden ziyade doğumdan itibaren başlayan ağır anemi (Eritrosit süspansiyonu gerekir)
- **Fankoni Anemi:**
 - Yağ emilim bozulmaz
 - Pankreasda yağlanma artışı olmaz
 - Tipik iskelet bozuklukları ve DEP testi müsbet (+)

SHWACHMAN-DIAMOND SENDROMU (SDS)

Komplikasyonlar

MDS ve lösemik dönüşüme yatkınlık (%3-38)

Kemik iliği hücrelerde klonal sitogenetik anormallikler (\approx %41)

Tedavi

Ağızdan pankreas enzimleri ve yağda çözünen vitaminler

Derin nötropenide ($<500/mm^3$) günlük G-CSF

Bazı hastalar andojen ve steroide cevap verir

Tek kesin tedavi şekli kemik iliği nakli

Prognoz

Ortanca sağ kalım 35 yıl

%50 hastada pankreas yeterli hale gelmektedir.

Hastaların tümünde hematolojik bulgu vardır.



DISKERATOZIS KONJENITA



Figure 462-2 Physical findings in patients with dyskeratosis congenita. *A and B*, Dystrophic fingernails in 2 different patients. *C*, Lacy reticular pigmentation. *D*, Leukoplakia on the tongue. (From Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*, ed 6, vol 1, Philadelphia, 2003, WB Saunders, p 300.)

DİSKERATOZİS KONJENİTA

- %73'ü erkektir (X resesif), diğeri OD/OR

- Kemik iliği yetmezliği
- Mukokutanöz anormallikler
- Kanser ve MDS'e eğilim ile giden multi sistemik bir hastalıktır.

Mukokutanöz triad:

1. Retiküler cilt pigmentasyonu (gövde üst kısmında)
2. Tırnak bozuklukları
3. Mukozalarda lökoplaki



Cilt ve tırnak bozuklukları ilk dekatta, lökoplazi ise daha sonraları ortaya çıkar.

DİSKERATOZİS KONJENİTA

KLİNİK BULGULAR –Hematolojik-

- **Kemik iliği yetersizliği**, değişen derecelerde %90 vakada görülür. Ciddi aplastik anemi yaklaşık %50 vakada görülür. (2. dekatta ortaya çıkar)

DİSKERATOZİS KONJENİTA

KLİNİK BULGULAR

Cilt ve tırnak bulguları ilk görülen bulgulardır.

Ciltte retiküler pigmentasyon artışı %89 vakada vardır.

Yaş ilerledikçe tüm vücuda yayılır.

Tırnak distrofisi %88 vakada görülür.

Lökoplaki: Ağır vakalar %78 oranında görülür. Ancak üretra ve anal mukozada da görülebilir

Hiperhidros sıktır.

Göz bulguları %50 vakada vardır.

Epiphora

Konjiktivit

Blefarit

Strabismus, katarakt ve optik atrofi

Diş çürükleri yaygındır.



Figura 4: Distrofia ungueal
Figure 4: Nail dystrophy



Figura 5:
Leucoceratose no
dorso da lingua

Figure 5: Leukokeratosis
plaques on the dorsal
aspect of the tongue

DİSKERATOZİS KONJENİTA

KLİNİK BULGULAR

İskelet anomalileri:

- Osteoporoz
- Vasküler nekroz
- Skolyoz
- Mandibular hipoplazi (%20)

Genitoüriner anomaliler:

- Hipoplastik testis
- Hipospadia
- Fimozis
- Üreteral stenoz
- At nalı böbrek

GIS anomalileri:

- Özofajiyal striktür
- Hepatomegali
- Fibrozis

DİSKERATOZİS KONJENİTA

TEDAVİ

Androjen (+/- Düşük doz prenizon) kemik iliği fonksiyonlarını %50 vakada artırır.

Sitokin tedavisi + GM-CSF

G-CSF

Eritropoietin

Kemik iliği nakli

DİSKERATOZİS KONJENİTA

PROGNOZ

Çocuklukta tanı konan diskeratozis konjenita vaklarının ölüm yaşı 30 yıldır.

Ölüm nedenleri:

- Kemik iliği yetersizliklerine bağlı komplikasyonlar
- Kemik iliği transplantasyonuna bağlı komplikasyonlar
- Kanser
- Fatal akciğer problemleri
- GIS kanamaları



Doç. Dr. Ali ATAŞ

EKLER

FANCONI ANEMIA

Clinical Features

Autosomal Recessive Genetic Disorder

- Due to Chromosomal Breakage
- Common in Ashkenazi Jews

Rx

Bone Marrow Replacement

