

Down Sendromu Olan iki Yenidoğanda Konjenital Lösemi

Congenital Leukemia in Two Newborns with Down Syndrome

Ali Annagür¹, Hüseyin Altunhan¹, Hüseyin Tokgöz², Sabahattin Ertuğrul¹, Ümran Çalışkan², Rahmi Örs¹

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı¹, Çocuk Hematoloji², KONYA

Özet

Konjenital lösemi, doğumda veya yaşamın ilk 4 haftasında ortaya çıkan nadir bir hastalıktır. Konjenital lösemilerin görülme sıklığı 4,7 milyon canlı doğumda 1'dir. Konjenital lösemilerin büyük çoğunluğu akut myeloblastik lösemidir. Genellikle lökositoz, peteşi, ekimoz, kutanöz nodüller, hepatosplenomegali ve santral sinir sistemi tutulumu şeklinde bulgular vermektedir. Bu yazımızda down sendromu olan, sepsis kliniği ile gelen ve yenidoğan döneminde konjenital lösemi tanısı konulan iki olgu sunulmuştur. Bu hastaların erken dönemde tanınması ve sepsis gibi ikincil klinik tablolarının ortaya çıkmadan tedavi şansının yakalanması hayat kurtarıcı rol oynamaktadır.

Anahtar kelimeler: Akut megakaryoblastik lösemi, Down sendromu, Sepsis, Yenidoğan

Abstract

Congenital Leukemia is rare disease seen at birth or in the first 4 weeks of life . The incidence of Congenital Leukemia is 1 over 4.7 million live births. Most of the cases are myeloblastic leukemia. Usually symptoms like leukocytosis, petechia, echymosis, cutaneous nodules, hepatosplenomegaly and central nervous system involvement are seen. Two newborns with Down syndrome which were septic at application and diagnosed as congenital leukemia are presented in this article. The early recognition of such cases and finding opportunity to treat before the appearance of secondary complications such as sepsis play an essential role for saving life.

Key words: Acute megakaryoblastic leukemia, Down syndrome, Sepsis, Neonatal

GİRİŞ

Konjenital lösemi, doğumda veya yaşamın ilk 4 haftasında ortaya çıkan nadir bir hastalıktır. Konjenital lösemilerin görülme sıklığı 4.7 milyon canlı doğumda 1'dir. İlk bir yıl içinde görülen lösemilerin %1'ini oluşturur (1, 2). Konjenital lösemilerin büyük çoğunluğu akut myeloblastik lösemi (AML) şeklinde olup %20'si akut lenfoblastik lösemidir (ALL) (1, 3). Down sendromlu yenidoğanlarda transient myeloproliferatif hastalık ve konjenital lösemi gelişme insidansı artmıştır (4, 5). Olgular genellikle lökositoz, peteşi, ekimoz, kutanöz nodüller, hepatosplenomegali ve santral sinir sistemi tutulumu şeklinde bulgular vermektedir (1). Prognozu genelde kötüdür ve 2 yıllık sağ kalım %23 olarak belirtilmektedir (6). Burada Down Sendromu olan ve yenidoğan döneminde konjenital lösemi tanısı konulan iki olgu sunulmuştur.

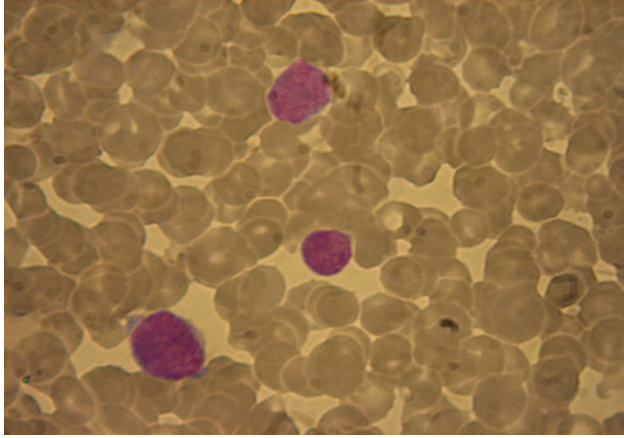
OLGU

Otuzyedi yaşındaki annenin 5. gebeliğinden, 37 haftalık olarak sezaryen ile doğan kız bebek, 3 günlükken karında şişlik, kusma, ciltte mavi-mor renkte döküntüleri olması şikâyetleriyle başvurdu. Öz ve soy geçmişi özelliği yoktu. Fizik muayenesinde ağırlık 3150gr (%50-75 persentil), boy 48cm (%50-75 persentil), baş çevresi 34cm (%75 persentil), mongoloid yüz görünümü, tüm gövdede yaygın peteşial ve purpurik lezyonları mevcuttu. Solunum sistemi değerlendirmesinde takipne dışında normal idi Karın

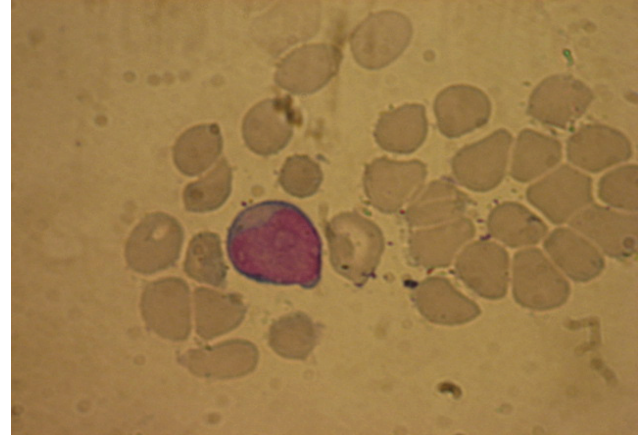
muayenesinde, karın distandü, karaciğer 5 cm, dalak 2 cm olarak midklavikular hatta palpe edildi.

Tam kan sayımında; beyaz küre (BK) 22.000/mm³, hemoglobin (Hgb) 16 g/dl, trombosit 16.000/mm³ idi. Periferik yaymasında %20 oranında blast görülen hastaya kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Normosellüler zeminde %30 oranında bazofilik stoplazmalı, stoplazmasında granül olmayan, yer yer stoplazmik bleblenmeler gösteren myeloblastik hücreler görüldü, normoblastik eritropoz mevcuttu, trombositler nadir tekli ve ikili, hemofagositik hücre, dishematopoetik bulgu izlenmedi (Resim-1). Kemik iliğinin flow sitometrik incelemesi; akut megakaryoblastik lösemi (AML 7) ile uyumluydu (CD41a %37, CD61 %42, CD45 %95, CD34 %52, CD33 %86, MPO (myeloperoksidaz) %28. Klasik sitogenetik bakıda trizomi 21 tespit edildi. Geldiğinde sepsis bulguları olan hastaya antibiyoterapi başlandı ve trombosit süspansiyonu desteği yapıldı. Hasta yatışının 3. günü sepsis nedeniyle kaybedildi.

Yirmi dört yaşındaki annenin ilk gebeliğinden 36 haftalık olarak sezaryen ile doğan kız bebek, beslenememe ve huzursuzluk şikâyetleri ile hastanemize başvurdu. Özgeçmişinde ve soy geçmişinde özellik yoktu Fizik muayenede; ağırlık 2400gr (%25-50 persentil), boy 46cm (%25-50 persentil), baş çevresi 32cm (%25-50 persentil), genel durumu kötü, huzursuz ve takipneikti. Mongoloid yüz görünümü, hipertelorizm, burun kökü basıklığı, düşük ense saç çizgisi ve sol elde simian çizgisi mevcuttu. Akciğer



Resim 1. Olgu 1'in kemik iliğinde megakaryoblastların görünümü



Resim 2. Olgu 2'nin kemik iliğinde megakaryoblastların görünümü

muayenesinde bilateral kreptan ralleri, kalpte mezokardiyak odakta 2/6 pansistolik üfürüm vardı. Karın distandü, karaciğer 10 cm, dalak 4 cm (midkavikular hatta) olarak palpe edildi.

Laboratuvar incelemelerinde; tam kan sayımında BK: 168.000/mm³, Hb: 11,8g/dl trombosit: 104.000/mm³ idi. Periferik yaymada %16 oranında blast görülen hastaya kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Hipersellüler zeminde %40 oranında bazofilik sitoplazmalı, sitoplazmasında granül bulunmayan, gevşek kromatin ağılı ve 0–2 nükleolus içeren myeloblastlar görüldü, normoblastik eritropoez mevcut, trombositler 6-8'li kümeliydi (Resim–2). Kemik iliğinin flow sitometrik incelemesi AML M7 ile uyumluydu (CD45 %70, CD42a %45, CD42b %33, CD117 %58, CD33 %51, CD13 %41, HLA DR %27, CD34 %55, MPO %33, CD61 %26, CD41 %37). Sitogenetik incelemede trizomi 21 saptandı. Sepsis tablosunda bulunan hastaya antibiyoterapi başlandı. Hastaya lökositöz nedeniyle exchange transfüzyon yapıldı. Exchange sonrasında lökosit sayısı düzeldi. Hastanın genel durumunun iyi olmaması ve sepsis kliniği nedeniyle hastaya kemoterapi verilemedi. Yatışının 7. gününde sepsis nedeniyle kaybedildi.

TARTIŞMA

Konjenital lösemi, nadir görülen bir klinik olup tanı kriterleri; (i) klinik tablonun doğumda ya da yaşamın ilk dört haftası içinde ortaya çıkması, (ii) immatür beyaz kan hücrelerinin proliferasyonu, (iii) ekstrasahematopoetik dokunun bu hücreler tarafından infiltrasyonu ve (iv) konjenital lösemiye benzer lökoeritroblastik tablolara yol açan diğer hastalıkların (intrauterin enfeksiyonlar, sepsis, ağır hemoliz) olmamasıdır (6-8).

Klinik bulgular değişkenlik göstermekle birlikte hepatosplenomegali, peteşi, ekimoz doğumdan itibaren var olabilir. Derinin lösemik hücreler tarafından infiltrasyonu sonucu meydana gelen leukemia cutis, en sık (%30) görülen klinik bulgulardan biridir (9). Mavi-mor renkteki bu subkutan nodüllerin yanı sıra peteşi, purpura, makülopapüler

döküntüler de görülebilmektedir. Diğer klinik bulgular arasında ateş, kilo kaybı, lösemik hücrelerin infiltrasyonuna bağlı olarak gelişen solunum sıkıntısı, hepatosplenomegali ve buna bağlı batın distansiyonu ve ishal sayılabilir (1,10). İlk hastamız cilt döküntüsü, batın distansiyonu, hepatomegali ve trombositopeni kliniği ile başvurdu. İkinci olgumuzda ise beslenememe, kusma, batın distansiyonu, hepatosplenomegali ve lökositöz kliniği mevcuttu. Her iki hastamızda da Down Sendromuna ait fizik muayene bulguları vardı.

Konjenital lösemi vakalarının %80'ini AML, %20'sini ALL oluşturmaktadır (1-3). Yenidoğan döneminde görülen AML olguları daha çok myelomonositik ve monoblastik tiptedir (FAB sınıflamasında göre M4 ve M5) (4). Konjenital lösemilerde en sık görülen kromozomal anomali 11q23 delesyonudur (11). Down sendromu, Edward sendromu, Patau sendromu gibi birçok kromozomal bozuklukta konjenital lösemi görülme sıklığı artmaktadır (8, 12). Bizim her iki olgumuzun sitogenetik incelemesinde Down sendromu saptandı. Olgularımızın kemik iliği flow sitometrik incelemesi AML M7 ile uyumluydu.

Down sendromlu yenidoğanlarda, transient myeloproliferatif hastalık (TMH) olarak adlandırılan; dolaşımda erken eritroid ve megakaryositik prekürsörlerin ağırlıklı olduğu lökositöz, pansitopeni ve bazı vakalarda ağır karaciğer fibrozisi ile karakterize bir klinik tablo görülebilmektedir (5). Bu myeloproliferasyon, çoğunlukla hayatın ilk birkaç ayı içinde kendiliğinden düzelir. Fakat semptomatik vakaların yaklaşık %20'sinde hayatın ilk birkaç yılı içinde AML'ye dönüşüm olur. Bu vakalarda çoğunlukla akut megakaryositik lösemi geliştiği ve bu durumdan da normal megakaryositik ve eritroid hücrelerin gelişiminde rol alan GATA-1 (globin transcription factor 1) transkripsiyon faktörünü kodlayan gende oluşan mutasyon sorumlu tutulduğu düşünülmektedir (13).

Konjenital lösemnin prognozu kötü olmakla birlikte spontan remisyon gelişebilmesi nedeniyle eğer akut safhada hiperlökositöz, önemli derecede batın distansiyonu ve

hepatomegaliye, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açacak derecede ciddi bir tablo olmadıkça kemoterapiye başlanması önerilmemektedir(14,15). Kanama ve enfeksiyonlar en önemli mortalite nedenidir. Masif hepatosplenomegali, hiperlökositoz, trombositopeni, santral sinir sistemi tutulumu ve yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğunun olması kötü prognostik faktörlerdir (16). Her iki olgumuza da kemoterapi kararı alındı, ancak klinik tablolarının kötü olması ve sepsis nedeniyle kemoterapi verilemedi. İki olgu da sepsis nedeniyle kaybedildi. Bu hastaların erken dönemde tanınması ve sepsis gibi ikincil klinik tablolarının ortaya çıkmadan tedavi şansının yakalanması hayat kurtarıcı rol oynamaktadır

KAYNAKLAR

1. Bayram İ, İncecik F, Özcan K, Leblebisatan G. Konjenital lösemi, bir vaka takdimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004;4:280-2.
2. Dongen JCA, Dalinghaus M, Kron AA, Vries ACH, Heuvel-Eibrink MM. Successful treatment of congenital acute myeloid leukemia (AML-M6) in a premature infant. J Pediatr Hematol Oncol 2009;31:853-4.
3. Narayan S, Sharma S, Chandra J, Kulshreshtha R. Clinico hematological profile of congenital leukemia. Indian journal of pediatrics 2004;71: 927-8.
4. Fernandez MC, Weiss B, Atwater S, Shannon K, Matthay KK. Congenital leukemia successful treatment of a newborn with t(5;11)(q31;q23). J Pediatr Hematol Oncol 1999;21(2):152-7.
5. Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. 7th edition 2009;5:157-69.
6. Ito M, Nishimaki S, Nakano Y, Tanaka F, Goto H, Yokota S. A case of fetal leukemia with intracranial hemorrhage and early-onset jaundice. Arch Gynecol Obstet 2009; 279:599-601.
7. Resnik KS, Brod BB. Leukemia cutis in congenital leukemia: analysis and review of the world literature with report of an additional case. Arch Dermatol 1993;129:1301-6.
8. Prakash KP, Rau ATK, Bhat ST, Rau AR. Congenital leukemia a diagnostic dilemma. Indian J Med Paediatric Oncology 2008;29(4):41-3.
9. Fender AB, Gust A, Wang N, Scott GA, Mercurio MG. Congenital leukemia cutis. Pediatric Dermatology 2008;25(1):34-7.
10. McCoy JP, Travis SF, Blumstein L, Birdsall PB, Schroeder K, Overton WR, McMorrow LE, Campbell T, Wineburg M, Greenbaum BH, Hirsch KH, Donaldson MH. Congenital leukemia: Report of two cases. Cytometry 1995;22:89-92.
11. Kaneko Y, Shikano T, Maseki N, et al. Clinical characteristics of infant acute leukemia with or without 11q23 translocations. Leukemia 1988;2:672-6.
12. Pui C H. Childhood leukemia. N Engl J Med 1995;332:1618-25
13. Weschler J, Grene M, McDevitt MA, et al. Acquired mutations in GATA1 in the megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. Nat. Genet 2002;32:148-52.
14. Grundy RG, Martinez A, Kompski H, et al. Spontaneous remission of congenital leukemia: a case for conservative treatment. J Pediatr Hematol Oncol 2000;22:252-5.
15. Dinulos JG, Hawkins DS, Clark BS et al. Spontaneous remission of congenital leukemia. J Pediatr 1997;131:176-7.
16. Heerema N A, Arthur D C, Sather H: Cytogenetic features of infants less than 12 months of age at diagnosis of acute lymphoblastic leukemia. Impact of the 11q 23 break-point outcome. A report of children cancer group. Blood 1994;83:2274-81.