

# Down Sendromlu Bir Yenidoğanda Düşük Doz Sitarabin ile Tedavi Edilen Geçici Miyeloproliferatif Hastalık

## Transient Myeloproliferative Disease Treated with Low Dose Cytarabine in a Newborn with Down Syndrome: Case Report

Nuriye Aslı MELEKOĞLU,<sup>a,b</sup>  
Zatıgül Şafak TAVİLOĞLU,<sup>a,b</sup>  
Pervin KANKILIÇ BURULDAY,<sup>a</sup>  
Ali BAY,<sup>a,c</sup>  
Ercan SİVASLI<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

<sup>b</sup>Neonatoloji BD,

<sup>c</sup>Çocuk Hematoloji-Onkoloji BD,  
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Gaziantep

Geliş Tarihi/Received: 07.05.2014

Kabul Tarihi/Accepted: 28.02.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:

Nuriye Aslı MELEKOĞLU  
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
Neonatoloji BD, Gaziantep,  
TÜRKİYE/TURKEY  
drasilcocuk@yahoo.com

**ÖZET** Geçici miyeloproliferatif hastalık (GMPH), Down sendromu tanısı ile izlenen infantların yaklaşık %10'unda ortaya çıkan ve periferik kanda miyeloid blastların artışı ile karakterize bir durumdur. GMPH tanılı Down sendromlu olguların yaklaşık %30'unda ilerleyen yıllarda akut lösemi gelişir. Genellikle spontan remisyona girdiği için kemoterapötik ajanlarla tedavi gerektirmez. Sitotoksik tedaviye hastanın klinik durumu, sitopeninin ilerlemesi veya organ disfonksiyonu gibi kriterlerle karar verilir. Sitotoksik tedavi için sitarabin (ARA-C) veya daunorubisin kullanılır. Bu çalışmada, GMPH gelişen ve düşük doz ARA-C ile tedavi edilen bir Down sendromu olgusu sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Down sendromu; sitarabin; bebek, yenidoğan

**ABSTRACT** Transient myeloproliferative disease (TMD), defined by circulating myeloid blasts in the peripheral blood, occurs in approximately 10% of infants with Down syndrome. Acute leukemia develops in approximately 30% of the cases of TMD with Down syndrome. Usually chemotherapy is not required due to transient nature of the disease. Cytotoxic therapy is considered in the following conditions; deterioration of clinical condition of the patient, development of cytopenia or organ dysfunction. Cytarabine (ARA-C) or daunorubicin is the preferred chemotherapeutic agent. In this article we presented a case report who developed TMD with Down syndrome and treated with low dose ARA-C.

**Key Words:** Down syndrome; cytarabine; infant, newborn

**Türkiye Klinikleri J Case Rep 2015;23(4):485-9**

**D**own sendromu (trizomi 21, DS); değişen derecede mental-motor retardasyon, hipotoni, tipik yüz görünümü (epikantal katlantı, yukarı çekik palpebral fissürler, burun kökü basıklığı, düşük kulak), gastrointestinal ve kardiyak anomaliler ile karakterize, 600-700 doğumda bir görülen klinik tablodur. Down sendromu klasik veya mozaik formda görülebilir. Mozaik formların kliniği klasik forma göre daha hafiftir.

Down sendromunda hematolojik anormallikler sık olarak görülmektedir. Trombositopeni ve polisitemi en sık görülen hematolojik anormalliklerden olup, özellikle yenidoğan döneminde geçici anormal miyelopoez veya geçici lösemi sinonimleri ile de bilinen geçici miyeloproliferatif hastalık (GMPH) gelişimi açısından risk altındadırlar. Down sendromlu yeni-

doi: 10.5336/caserep.2014-40333

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

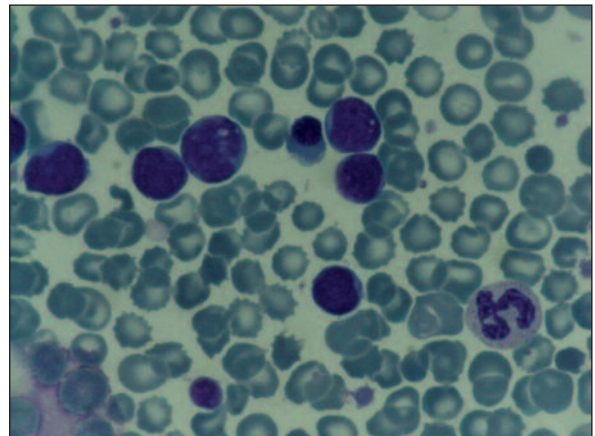
doğanların %10-20'sinde periferik kanda miyeloblastların artışı ile karakterize olan GMPH geliştiği bilinmektedir.<sup>1</sup> Bu durum yaşamın ilk aylarında çoğunlukla kendiliğinden iyileşir, ancak kendiliğinden iyileşen hastaların yaklaşık %25-30'unda ilerleyen yıllarda lösemi gelişebileceği bildirilmiştir.<sup>2</sup> Bu hasta grubunda özellikle akut megakaryoblastik lösemi (AML M7-AMKL) gelişme sıklığı artmıştır.<sup>3</sup>

Geçici miyeloproliferatif hastalık olgularında yüksek oranda kendiliğinden iyileşme nedeni ile çoğunlukla kemoterapisiz destekleyici tedavi önerilir ancak bazı durumlarda kemoterapi gerekebilir.<sup>4</sup> Kemoterapiye olgunun klinik durumu, sitopeninin ilerlemesi veya organlarda fonksiyon bozukluğu oluşması gibi kriterlerle karar verilir.<sup>3</sup> Sitotoksik ajan olarak sıklıkla düşük doz sitarabin (ARA-C) kullanılır. Biz prenatal tanısı olmayan, tipik yüz görünümü nedeni ile postnatal izleminde Down sendromu olduğu düşünülen ve hiperlökositozu olup periferik kan yayması incelemesinde miyeloblastların görülmesi nedeni ile GMPH tanısı konan ve düşük doz sitarabin ile tedavi edilen bir olguyu, yakınlarından bilgilendirilmiş olur alarak sunmak istedik.

## OLGU SUNUMU

Yirmi dört yaşında, düzenli antenatal takipleri olan annenin ikinci gebeliğinden yaşayan ikinci çocuk olarak 36. gestasyonel haftada doğum eyleminin başlaması üzerine tekrarlayan sezaryen endikasyonu ile sezaryen ile doğurtulan olgu, solunum sıkıntısı nedeni ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. 1 ve 5. dakika APGAR skorları 7/8 puan olarak değerlendirildi. Alınan öyküde doğum öncesi takiplerinde özellik olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde genel durumu orta, takipneik olan olgunun hipertelorizmi, epikantusu, yukarı çekik palpebral fissürleri, basık burun kökü ve ayaklarında bilateral 1 ve 2. parmaklar arasında ayrıklık olduğu dikkati çekiyordu. Solunum sesleri bilateral eşit alınıyordu, kardiyovasküler sistem muayenesinde 1/6 sistolik üfürüm dışında özellik yoktu. Batın muayenesinde abdominal distansiyon mevcuttu, ancak palpe edilebilen hepatosplenomegalisi yoktu. Emme refleksi oldukça zayıftı. Takipnesi ve

subkostal çekilmesi olan olgunun peroral siyanozu serbest oksijen tedavisi sonrası düzeldi. Laboratuvar incelemesinde; tam kan sayımında lökosit sayısı: 151.500/mm<sup>3</sup>, hemoglobin: 14,8 g/dL, trombosit sayısı: 168.000/mm<sup>3</sup>, MCV: 109 fl, RDW: %24,7 idi. Periferik yaymasında %80 oranında iri, bazofilik sitoplazmalı miyeloblastik hücreler mevcuttu (Resim 1). Periferik kandan yapılan akım sitometrisinde CD 13: %25, CD 33: %78, CD 34: %82, CD 45: %100 olarak saptandı. Biyokimyasal tetkiklerinde total bilirubin: 6,1 mg/dL, direkt bilirubin: 0,4 mg/dL, AST: 67 U/L, ALT: 65 U/L, ürik asit: 5,9 mg/dL, üre: 26 mg/dL, kreatinin: 1 mg/dL olup, elektrolit anormalliği yoktu. Mevcut klinik ve laboratuvar bulguları ile hastada Down sendromu ve GMPH tanısı düşünüldü. İlk muayenesinde organomegalisi bulunmayan olguya kemoterapisiz izlem planlandı. Takipnesi ilk gün içinde gerilemesine rağmen satürasyonları %85-90 civarında seyreden olguya antibiyotik ve oksijen desteği başlandı. Yapılan ekokardiyografik incelemesinde 2. derece mitral yetmezlik ve 1. derece triküspit yetmezliği dışında anormallik yoktu. Batın ultrasonografisi normal olarak değerlendirildi. İzlemlerinde takipnesi tamamen düzelen, enfeksiyon parametreleri negatif olan olgunun hem oksijen ihtiyacı devam etti hem de ağızdan beslenemiyordu. Lökosit sayımında gerileme olmayan olgunun fizik muayenesinde batın distansiyonunda artış olması ve kontrol ultrasonografi ile de doğrulanan hepatomegalisinin gelişmesi üzerine postnatal 10. gün-



**RESİM 1:** İri, bazofilik sitoplazmalı miyeloblastik hücrelerin görüldüğü periferik yayma görüntüsü (Giemsa boyama x100).

**TABLO 1:** Olgunun yatış gününe göre lökosit, hemoglobin ve trombosit sayılarının dağılımı.

Yatış günü	Beyaz küre (/mm <sup>3</sup> )	Hemoglobin (g/dL)	Trombosit (/mm <sup>3</sup> )
1.	151.500	14,8	168.000
2.	149.100	13,6	152.000
4.	145.900	11,9	243.000
6.	138.000	15,5	166.000
10.	137.800	12,7	241.000
12.	53.000	11,5	189.000
16.	21.600	13,4	65.000
22.	9.900	11,7	74.000

nünde düşük doz (1 mg/kg/gün) sitarabin (ARA-C) ile kemoterapi verilmesi kararı alındı. Toplamda dört doz tedavi sonrasında lökosit sayısı normale dönen olgunun tedavinin dördüncü günü oksijen ihtiyacı tamamen ortadan kalktı ve tüm beslenmelerini ağızdan almaya başladı. Olgumuzun yatışından taburculuğuna kadar geçen süredeki tam kan sayımı sonuçları Tablo 1'de görülmektedir.

Olgunun karyotip analizi sonucu da trizomi 21 ile uyumlu geldi. Kemoterapi sonrasında da genel durumunun iyi olması, oksijen ihtiyacının kalması ve oral alımının düzelmesi üzerine düzenli takibe alınarak taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Down sendromu, yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan kromozomal anomalidir. Down sendromlu yenidoğanlarda hematolojik anormallik görülme sıklığı artmıştır. Bu olgularda nötropeni, trombositopeni, eritroblastozis, polisitemi, geçici anormal miyelopoez, anormal miyeloid hücre granülasyonu, dev plateletler görülebilir.

GMPH; periferik kanda miyeloid blastların artışı ile karakterize klonal bir megakaryositozis sendromudur. Bu anormal klonun intrauterin yaşamda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Normalde intrauterin dönemde fonksiyonunu fetal karaciğerde gösteren hematopoietik kök hücreler üçüncü trimesterden itibaren fonksiyonunu kemik iliğine kaydırır, ancak GMPH'de bu fonksiyonun kaybı söz konusudur.<sup>5</sup> Olgular daha in-

trauterin dönemde iken anemi ve hidropsla prezente olabilir.

Down sendromlu yenidoğanlarda GMPH tanısı genellikle ilk üç ay içinde konur ve erkeklerde daha sık görülür (E/K: 2/1). Normal kromozom dağılımına sahip yenidoğanlara kıyasla Down sendromlu olgularda lösemi gelişme riski 10-20 kat artmıştır.<sup>6</sup> Bu nedenle GMPH'nin AML gelişimi açısından prelösemik bir faz olabileceği düşünülmektedir. Daha çok AML M7'ye dönüşse de M0, M1 ve M2 gelişen vakalar da bildirilmiştir.<sup>7</sup>

Down sendromlu GMPH ve AML hastalarında; megakaryositlerin, eritroid hücrelerin, mast hücrelerinin ve eozinofillerin normal regülasyonu için gereken transkripsiyon faktörlerinin kodlanmamasına neden olan GATA-1 mutasyonu tanımlanmıştır. GMPH'nin diğer lösemilerden farkı; kemik iliğindeki blastik infiltrasyonun periferik kandakinden daha az olmasıdır. Tanıda buna dikkat edilmesi gerekmektedir. Periferik kandaki blastların megakaryoblastik özellik göstermesine rağmen gerçek bir lösemi veya nonneoplastik bir durum olup olmadığı tam olarak yanıtlanamamıştır. Hastalığın neden geçici olduğu, periferdeki blast sayısının kemik iliğinden fazla olmasının sebebi hâlen tam olarak açıklanamamıştır.<sup>8,9</sup> Hematopoezde düzenleyici rolü olan 21. kromozomun trizomisi ve GATA-1 mutasyonu ile intrauterin dönemde hematopoietik kök hücrede geçici matürasyon bozukluğu oluşur, ancak bu bozukluk yenidoğan döneminden sonra geriler. Bu konu ile ilgili olarak da eğer; özellikle ilk dört yaşta, başka bir ek mutasyon meydana gelmesi sonucu lösemi geliştiği hipotezi (multistep lökomogenez) öne sürülmektedir.<sup>10</sup>

GMPH'li olgular klinik olarak tamamen asemptomatik olabileceği gibi, sıklıkla solukluk, ekimoz, peteşi, kanama, vezikülopüstüler döküntü, solunum sıkıntısı, konjestif kalp yetmezliği, hepatomegali, splenomegali, abdominal distansiyon, efüzyon, sarılık gibi bulgularla da başvurabilir. Tanı anında lökositoz sıklıkla olmasına rağmen her üç hücre serisi de etkilenmiş olabilir. Trombositopeni sıklıkla görülmesine rağmen trombosit sayısı tamamen normal de olabilir. Periferik kanda miyeloid

yapıdaki blastların artışı tanıya yardımcıdır. Bu blastlar morfolojik ve immünofenotipik olarak miyeloid lösemilerdeki blastlara benzer. Bu nedenle ayırıcı tanı güçleşebilir. Kemik iliği incelemesinde de blastlar artmıştır. Ortalama blast oranı %23-26 olmasına rağmen %87 oranında blastın görüldüğü olgular da bildirilmiştir.<sup>11</sup> Olgumuzda lökositoz, solunum sıkıntısı, abdominal distansiyon, emme ve postnatal gelişen hepatomegali ile birlikte periferik kanda %80 oranında miyeloid blast mevcuttu.

Yenidoğanlarda GMPH'de tedavi şekli ve zamanlaması tartışmalıdır. Olguların çoğu spontan remisyona girdiği için sadece destekleyici tedavi önerilmektedir. Lökosit sayısının çok arttığı durumlarda olası komplikasyonlardan kaçınmak için lökosit aferez yapılabilir. Genel olarak ileri derecede batın distansiyonu, hepatomegali, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olmadıkça kemoterapisiz izlem önerilir. Bir çalışmada, kemoterapi endikasyonları olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, karaciğer biyopsisinde fibrozisin gösterilmesi, abdominal distansiyona bağlı solunum yetmezliği veya emmede bozulmaya neden olan hepatomegali, hiyalüronik asit düzeylerinin artması sıralanmıştır.<sup>9</sup> Olgumuzda solunum sıkıntısının devam etmesi, blast sayısında azalma olmaması ve hepatomegali gelişmesi üzerine kemoterapi kararı alındı.

Tedavide düşük doz sitarabin ve daunorubisin kullanılabilir. Down sendromlu ve AML'li hastalarda bu iki kemoterapötik ilaca artmış hassasiyet söz konusudur.<sup>12</sup> Yapılan bir çalışmada, GATA-1 mutasyonunun sitarabin hassasiyeti ve yüksek sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>13</sup> Pediatric onkoloji grubu; yaptıkları bir çalışmada GMPH için ARA-C dozunu yedi gün boyunca günde iki kez olmak üzere doz başına 10 mg/m<sup>2</sup> veya 1,2-1,5 mg/kg olarak belirtmiştir.<sup>11</sup> AML-BFM çalışmasında ise 3-12 gün aralığında doz başına 0,5-1,5 mg/kg ARA-C uygulanmıştır.<sup>14</sup> Olgumuzda GATA-1 mutasyonu açısından moleküler çalışma yapamadık, ancak sitotoksik ajan olarak ARA-C'y 1 mg/kg/gün dozunda toplam dört gün olacak şekilde intravenöz infüzyon şeklinde uyguladık.

Az sayıda olguda düşük doz sitarabin tedavisi sonrası tümör lizis sendromu geliştiği bildirilmiştir.<sup>15</sup> Bu olguların tedavisinde diüretikler, allopurinol ve rasburikaz gibi ajanlar kullanılabilir. Olgumuzda ise kemoterapiye bağlı yan etki gözlenmedi.

Sonuç olarak; Down sendromu olup hematolojik sisteme ait anormalliği olan olgular GMPH açısından dikkatli değerlendirilmelidir. Çoğu olgu spontan remisyona girdiğinden sitotoksik tedavi açısından seçici olunmalıdır ve bu olgular lösemiye dönüşme riski açısından düzenli olarak izlenmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Webb DK. Optimizing therapy for myeloid disorders of Down Syndrome. *Br J Haematol* 2005;131(1):3-7.
2. Hitzler JK, Zipursky A. Origins of leukemia in children with down syndrome. *Nat Rev Cancer* 2005;5(1):11-9.
3. Gül Ö, Göksüğü Y, Davutoğlu M, Garipardıç M. [When should transient myeloproliferative disorder of the newborn with Down syndrome be treated? Case report]. *Izmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2013;3(2):147-50.
4. Albayrak M, Kaya Z, Yılmaz Keskin E, Koçak Ü, Gürsel T. [Transient leukemia in newborns with down syndrome: case report]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2010;19(3):249-53.
5. Demircioğlu F, Altunhan H, Bekdaş M, Göksüğü SB, Yeşiller E, Saraç EG, et al. [Transient myeloproliferative disorders in a newborn with down syndrome]. *Abant Med J* 2013;2(1):46-9.
6. Linabery AM, Blair CK, Gamis AS, Olshan AF, Heerema NA, Ross JA. Congenital abnormalities and acute leukemia among children with Down syndrome: a Children's Oncology Group Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(10):2572-7.
7. Oztekin O, Kalay S, Tezel G, Tayfun F, Kupesiz A, Hangul M, et al. Chemotherapy for transient myeloproliferative disorder in a premature infant with Down syndrome. *J Clin Pharm Ther* 2013;38(3):262-4.
8. Taub JW, Ravindranath Y. Down syndrome and the transient myeloproliferative disorder: why is it transient? *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(1):6-8.
9. Hirabayashi K, Shiohara M, Takahashi D, Saito S, Tanaka M, Yanagisawa R, et al. Retrospective analysis of risk factors for development of liver dysfunction in transient leukemia of Down syndrome. *Leuk Lymphoma* 2011;52(8):1523-7.
10. Malinge S, Izraeli S, Crispino JD. Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome. *Blood* 2009;113(12):2619-28.

11. Massey GV, Zipursky A, Chang MN, Doyle JJ, Nasim S, Taub JW, et al; Children's Oncology Group (COG). A prospective study of the natural history of transient leukemia in neonates with down syndrome: Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood* 2006;107(12):4606-13.
12. Taub JW, Huang X, Matherly LH, Stout ML, Buck SA, Massey GV, et al. Expression of chromosome 21-localized genes in acute myeloid leukemia: differences between Down syndrome and non-Down syndrome blast cells and relationship to in vitro sensitivity to cytosine arabinoside and daunorubicin. *Blood* 1999;94(4):1393-400.
13. Taub JW, Ge Y. Down syndrome, drug metabolism and chromosome 21. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44(1):33-9.
14. Klusmann JH, Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, Jorch N, Langebrake C, et al. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood* 2008;111(6):2991-8.
15. Abe Y, Mizuno K, Horie H, Mizutani K, Okimoto Y. Transient abnormal myelopoiesis complicated by tumor lysis syndrome. *Pediatr Int* 2006;48(5):489-92.