

Klasik Prednizon Tedavisine Refrakter Diamond- Blackfan Sendromunda Yeni Bir Tedavi Yöntemi

HIGH DOSE INTRA VENOUS CORTICOSTEROID
TREATMENT IN REFRACTOR Y
DIAMOND-BLACKFAN SYNDROME

Şinasi ÖZSOYLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Geliş Tarihi: 18 Mayıs 1985

ÖZET

Klasik prednison (2 mg/kg) tedavisine cevap vermeyen (4 vaka) veya bu tedaviye refrakter hale gelen (1 vaka) Diamond-Blackfan sendromlu 5 hastanın hepsi yüksek doz intravenöz tedaviye (3 gün, 30 mg/kg; 4 gün, 20 mg/kg; daha sonra birer hafta süre ile 10 mg/kg; 5 mg/kg; 2 mg/kg) cevap vermişlerdir. Hepsinin kemik iliği normoblastlarla dolu gibi periferik kanlarında normoblast görüldü ve retikulositoz tesbit edildi. Hemogloblin değerleri normale ulaşan 3 hastadan birisi ilaca ihtiyaç göstermemekte, diğerlerinin ilacı kesilmek için azaltılmaktadır. Hastalardan birisi kontrollara gelmemiş, birisi ise pnömoniden ölmüştür. Vakaların hepsinin tedaviye cevap vermesi bu hastalığın tedavisinde yeni bir devreyi açmaktadır.

Anahtar kelimeler: Refrakter Diamond-Blackfan sendromu, yüksek doz intravenöz kortikosteroid

T. Kl. Tıp Bü. Araşt. Dergisi C.3.S.2, 1985, 178 - 181

SUMMARY

High dose intravenous methyl-prednisolone (30 mg/kg for 3 days; 20 mg/kg for 4 days, then subsequently 10, 5, 2 mg/kg for a week each) was used in 5 cases of Diamond-Blackfan syndrome who was unresponsive or became refractory to conventional prednisone (2 mg/kg) treatment. Their bone marrow became normal, with reticulocytosis and normoblastemia in all cases. Three of them are alive; one does not require any treatment the other two on the period of discontinuation of the therapy. One could not be followed and the other died with pneumonia. This kind of therapy is a new hope for these patients.

Key words: Diamond-Blackfan syndrome, high dose intravenous corticosteroid, refractory Diamond-Blackfan syndrome

T J Res Med Sci V.3, N.2, 1985, 178 - 181

Diamond-Blackfan sendromu, konjenital hipoplastik anemi, konjenital saf eritrositer aplazi, konjenital eritrogenesis imperfekta, konjenital saferitrositer anemi isimleri ile anılan antite, doğuştan kemik iliğinin eritrosit ana hücrelerin (proeritroblast, eritroblast, normoblast) çok az olması veya bulunmaması ile karakterize arejenatif bir anemidir. Aase sendromu, (1) olarak bilinen ve başparmağın üç falankslı olması gibi konjenital bir anomalinin eşlik ettiği arejenatif anemi de bu sendromun bir varyantı olarak kabul edilmelidir. »

İntrensik ana hücre (stem-cell) defektinin bulunması tespit edilmekle beraber immüno-lojik çışkanizma değişikliğinin hematolojik ve klinik

(*) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Ünitesi çışma-JHh'dau (Birinci Prof. Faruk Özer dersi olarak, 12 Mart 1985'de Adana Tıp Fakültesi'nde yapılan konuşma)

bulguların meydana çıkmasını etkilediği görüşünün gittikçe ağırlık kazanması ile heterojen bir antite olduğu dikkati çekmektedir. Hastaların çok büyük bir kısmı kortikosteroid tedavisine (2 mg/kg prednizon) cevap verirse de, bazıları buna refrakter hale gelir veya çok nadir olarak daha başlangıçtan itibaren bu tedaviye refrakterdir. Uzun yıllar transfüzyonlarla yaşayan hastaların spontan remisyona girmeleri veya kortikosteroid tedavisinin kesilmesine rağmen remisyonda kalmaları çok az vakada da olsa bildirilmiştir (4). Tedaviye cevap verenlerde kortikosteroidde ömür boyu devam edilmesi önemli problemleri birlikte getirmektedir. Kortikosteroid cevap veren bazı hastaların ise bir müddet sonra tedaviye refrakter hale geldiği bilinmektedir. Böyle hastaların tedavisinde son yıllarda endoksan + antilenfositik globulin (5), siklosporin (cyclosporin) (6) ve kemik iliği transplantasyonu (7) ile bir kaç vakada düzelme elde edildiği bildirilmiştir.

Biz böyle bir vak'ada intravenöz olarak yüksek doz metil prednizon ile çok iyi netice aldığımızı kısaca bildirmiştik (8).

Bu yazıda orijinal vak'a, detayları ile takdim edilecek ve daha sonra aynı tedaviye cevap veren toplam 5 vak'anın sonuçları topluca tartışılacaktır.

VAKANIN TAKDİMİ

1262455 protokol numarası ile hastanemize ilk defa gelen 2.5 yaşındaki O.S., Diamond-Blackfan anemisi tanısı ile diğer bir üniversite kliniğinden bize gönderilmişti. Ekteki epikrizden, doğuştan soluk olan bu erkek çocuğu 7 aykık iken ağır anemi, retikülositopeni ve kemik iliğinde eritroid ana hücrelerinin görülmemesi üzerine transfüzyonları takiben tanısına uygun olarak prednizon (2 mg/kg)'la tedavi edilmeğe başlanınca anemisi düzelmiş. Bir yıl sonra ateşli bir hastalık seyrinde kortikosteroidlerin idame dozu kesilince yeniden anemi ve halsizlikle müracaat etmiş ve tekrar prednizon tedavisi başlanılmış (2 mg/kg) ve vitamin B₁₂ enjeksiyonları da tedaviye ilâve edilmiş. Altı ay müddetle idame doz steroid ile anemisi düzelen çocuğa DBT aşısı yapıldıktan sonra çeşitli dozlardaki prednizon tedavisine cevap vermeyen hastanın hayatı, kan transfüzyonları ile idame edilmiştir.

iyi beslenmiş ve gelişmiş olan bu çocuk akraba olmayan genç bir çiftin ilk ve tek çocuğu idi. Sağda inguinal hernisi ve sağ göğsünde ufak bir kapiler hemanjom vardı. Dalak ve karaciğer palpe edilmiyor-du ve kan basıncı 100/60 mm/Hg idi.

Bir hafta önce transfüzyon verilmiş olmasına rağmen hafif bir anemisi (Hb: 10.39 g/dl, Hct: % 31) ve bariz retikülositopenisi (% 0.2) vardı. Lökosit (6300/mm³) ve trombositleri (372.000/mm³) normaldi ve sellüler olan kemik iliğinde eritroid ana hücreler görülmediğinden ilk tanıya uyuldu ise de, bir süre tedavisiz takip edilmek istendi. İki hafta sonra anemisi ağırlaşmış (Hb: 5.75 g/dl, Hct: % 16) ve fakat retikülositopenisi (% 0.2), lökosit ve trombosit sayıları etkilenmemiş olarak görüldüğünde tekrarlanan kemik iliği ilk seferindeki gibi eritroid ana hücrelerini göstermiyordu. Coombs (Direkt, indirekt ve komplemanlı), asit hem, şeker-su testleri ve gaitada gizli kan negatif, hemoglobin elektroforezi, osmotik fragilité ve G-6-PD'si, plazma hemoglobini (2.5 mg/dl) ve haptoglobini (44 mg/dl) normal, serum demiri (164 pg/dl) yüksek idi. Prednizon (2 mg/kg) tedavisi ve transfüzyonlara (X2) rağmen hemoglobini daha düştüğünden (Hb: 2.39 g/dl ve Hct: % 8'e) yüksek doz intravenöz metil prednizon (3 gün 30 mg/kg/günde, 4 gün 20 mg/kg/günde, 1 hafta 10 mg/kg/günde, 1 hafta 5 mg/kg/günde ve 1 hafta 2 mg/kg/günde) başlandıktan 7 gün sonra kemik iliğinde değişme olmamış ise de, 20. günde retikülosit cevabı gözlemlendi. Bu sırada herpes labialis ile birlikte retikülositoza rağmen

hemoglobin değerleri düştü. Fakat tedavinin 26. gününde kemik iliğinde çok bariz normoblastik hiperplazi tesbit edildi. Bu sırada retikülositi % 4.4 idi. Herpes labialis ile birlikte çocuk subikterik görüldü (total bilirubin % 1.9 mg/dl, direkt 0.7 mg/dl) fakat transaminazları normaldi, ancak plazma hemoglobini hafif yükselmişti (7.4 mg/dl, kontrol: 5 mg/dl). Tedricen yükselen hemoglobini 12 g/dl seviyesini geçtikten sonra metil prednisolon (1 mg/kg) gınaşırı verildi. Daha sonra iki günde bir verilmek ve tedricen azaltılmak üzere 9 ayda gayet yavaş azaltılarak kesildi (Hb: 12.15 g/dl, Hct: % 36, retikülosit: % 0.2).

Bu arada sık sık ölçülen kan basıncı, kan şekeri, şeker-su asit hem testleri normal kaldı ve röntgende bariz bir osteoporez gösterilemedi. Fötal hemoglobini tedavi ile hafif yükseldi ise de normal hudutları geçmedi (300 mg/dl). Bu arada hernioplasti ameliyatı ve su çiçeği geçirmesine rağmen anemisinde değişme olmadı.

İlaç kesildikten 9.5 ay sonra bir üst solunum yolları enfeksiyonunu takiben solukluğu başlayan hasta tekrar müracaat ettiğinde hafif anemi (Hb: 9.47 g/dl, Hct: % 34, lökosit: 5900/mm³, trombosit: 400.000/mm³) ve retikülositopeni (% 0.2) tespit edildi. Kemik iliği bulguları gene bariz eritroid hipoplazi göstermekte idi. Başlanan klasik prednizon tedavisine (2 mg/kg) rağmen hemoglobin düştüğü (4.79 mg/dl, Hct: % 14) kemik iliğinde düzelme olmadığı ve retikülositopenisi devam ettiği için yeniden yüksek doz intravenöz metilprednisolona başlandı ve 3. haftasında retikülositoz (% 6.2) ve 4. haftada tekrarlanan kemik iliğinde tam düzelme (aşık eritroid hiperplazi) görüldü ve 6 haftada hemoglobini 12 g/dl üzerine çıktı. İlaç gene yavaş yavaş azaltarak 4 ayda kesildi. Halen durumu iyi olarak (Hb: 13.11 g/dl ve Hct: % 41) izlenmektedir. Total fötal hemoglobin (158 mg) ve Hb A₂ (329 mg) yükseldi ise de normal hudutları aşmadı. Halen 6.5 yaşında olan hasta, kontrollanına gelmektedir.

Bu hastadan sonra kliniğimizde klasik prednizon tedavisine rezistan dört tane daha Diamond-Blackfan sendromlu çocuk görülmüştü. Hepsisi aynı şekilde tedaviye alındıktan (bir vak'ada 100 mg/kg dozda metilprednizon verildikten) sonra periferik kanda normoblastlar ortalama 15.4 günde retikülositler (% 1'den fazla) 26.4 günde görülmüş, kemik iliğinin düzelmesi ortalama 27 günde tespit edilmiş ve hemoglobinin 11 g/dl üzerine çıkması ortalama 97 gün almıştır (Tablo -1). Tedavi seyrinde ortalama eritrosit volümü takip edilebilen 2 hastada da makrositoz düzelmiştir.

TARTIŞMA

Kemik iliğinde eritroid ana hücrelerin kaybolması veya çok azalması değişik nedenlerle olabilir (Tablo -II). Bunlar arasında Diamond-Blackfan sendromu tanısı için kriteriyumlar Tablo - IH'te verilmiştir.

Diamond-Blackfan sendromu ile en fazla kanştırılabilen çocukluk çağı geçici entroblastopenisi ile ayrılmasına yardımcı bulgular Tablo - IV'de bildirilmiştir.

Yalnız refrakter olan veya refrakter hale gelen hastalar değil diğer hastalar da az miktarda bile olsa kortikosteroid bağımlı olduklarından bu hastaların tedavisinde yeni bir yaklaşım gerekmektedir.

Bizim uyguladığımız yüksek doz bolus metil prednizon tedavisinin yalnız refrakter vak'alarda değil diğer vak'alarda da ilaca bağımlılığı kaldırması gösterildiğinde çok önemli bir yeri olacaktır. Zaten siklosporin (6) ve endoksan + antilenfositik globulin (5) ile tedavi edilen refrakter vak'alarda da yüksek doz kortikosteroid tatbik edildiğini tesbit ettik. Beş yaşındaki bir hastanın da immüno-suppressifle (12) düzelme göstermesi de dikkate alınıp in vitro (2,3) bulgularla birleştiğinde bizim tedavimizin etkisinin immünolojik yolla olması ağırlık kazanmaktadır.

Tablo - I
Bolus Tedavisine Cevap

	Ortalama
Normoblast görülmesi	15/1 gün (5,8 , 11, 20, 33 gün)
Retikülosit (> % 1)	26/1 gün (9,1 1,20, 28, 64 gün)
Kemik iliği düzelmesi	27 gün (9,1 2,26,30,58gün)
Hb (> 11 g/dl)	97 gün (60, 82, 150 gün)

(Parantez içerisinde her vak'anın günleri verilmiştir)

Tablo - II
Eritroid Hipoplazinin Görüldüğü Haller

- Diamond Blackfan sendromu
- Çocukluk çağı geçici entroblastopenisi
- Timoma ile birlikte
- Eritropoietin eksikliği
- Riboflavin eksikliğinde
- Marasmus ve Kwashiorkor'da
- Pas tedavisi sonucu
- Transfüzyonlarla kemik iliği baskılanması ile
- Aplastik kriz (parvovirus ve diğer viruslarla)

Tablo - III
Diamond-Blackfan Sendromunun Minimal Tanı Kriteriyumları (4)

- 1 — Erken süt çocukluğu periodunda gelişen orta şiddette veya ağır anemi
- 2 — Retikülositopeni
- 3 — Lökopeni ve trombositopeni olmaması
- 4 — Hüresel olan kemik iliğinde eritroid nüveli hücrelerin olmaması

Tablo - IV
Diamond-Blackfan (D-B) Sendromu ile Çocukluk Çağı Entroblastopenisi (ÇÇGE)'nin Ayırımında Yardımcı Bulgular (9)

	D-B Sendromu	ÇÇGE
Başlama yaşı	< 6 ay (% 90)	0-4 yaş
Kortikosteroid tedavisi	Çok uzun süre tedavi veya bağımlılık	Spontan düzelme (hafta veya aylar)
Ortalama eritrosit volümü (> 90 fl)	11/11	0/9
Hb F (> yaş için normalden)	8/11	1/9
i antijeni mevcudiyeti	5/11	1/9
Transaminaz	N veya t	J,
Aldolaz	N veya t	J,
Fosfofruktokinaz	N	I
Glutatifon peroksidaz	N veya t	f
Orotat fosforibozil transferaz (10)	t	N
Orotidin monofosfat dikarboksilaz (10)	t	N
Adenozin diaminaz (11)	t	N

Ortalama eritrosit volümü takip edilen iki vak'amızda makrositöz düzelmesinin gösterilmesi ve fetal hemoglobin değerlerinin tedavi sonucu normale dönmesi fetal hematolojisinin de düzeldiğini işaret edebilir.

Yüksek doz kortikosteroidin bizim kullandığımız şekilde birden verilmesinin lökosit fagositöz ve bakterisidal aktivitesini etkilemeyeceği üzerinde durulmuştur. Bu tedavi ile 4 yıl takip edilebilen ilk vak'amızda büyüme geriliği olmadığı tesbit edilmiş, vak'aların birinde defa tansiyon 140 mm/Hg kadar yükselmiş de tedavi yapılmadan yaş için normale dönmüş ve devam etmiştir. Kan şekeri hiç bir vak'ada hiperglisemi göstermemiş ve steroidün azalması ile de görülen Cushingoid etki gerilemiştir.

Bu beş vak'amızdan ikisi halen hematolojik durumları da (Hb: 11 g/dl üzerinde) iyi olarak tedaviye devam etmektedirler. Bir tanesi düzeldikten sonra kontrole gelmedi. Diğerinin ise evinde tedavisi devam edilirken hastalanıp (?) öldüğünü yazışmamızdan öğrenmiş bulunuyoruz.

Aplastik anemili hastalarımızda olduğu gibi (13) Diamond-Blackfan'lı hastalarımızın da bu tedaviye cevap verip tamamen düzelmeleri nedeni ile bu tedavinin, hastalığın tedavisinde kullanılması tavsiye olunur.

KAYNAKLAR

1. Aase JM, DW Smith: Congenital anemia and triphalangeal thumbs. A new syndrome. *J. Pediatr.* 74:47 1, 1969.
2. Chan HSL, EF Saunders, and MH Freedman: Diamond Blackfan syndrome I. Erythropoiesis in prednisone responsive and resistant disease. *Pediatr. Res.* 16:474, 1982.
3. Chan HSL, EF Saunders, and MH Freedman: Diamond Blackfan syndrome II. Invitro corticosteroid effect on erythropoiesis. *Pediatr. Res.* 16:477, 1982.
4. Diamond L K, WC Wang, and BP Alter: Congenital hypoplastic anemia. *Advances in Pediatrics* 22:349, 1976.
5. Marmont AM: Congenital hypoplastic anemia refractory to steroids but responding to cyclophosphamide and antilymphocytic globulin. Report of a case. Having responded with a transitory wave of dyserythropoiesis. *Acta. Haemat.* 60:90, 1978.
6. Totterman TH, J Nisell, A Killander, and et al.: Successful treatment of pure red cell aplasia with cyclosporin. *Lancet* 2:693, 1984.
7. Iriundo A, J Garijo, J Baro, and et al.: Complete recovery of hemopoiesis following bone marrow transplant in a patient with unresponsive congenital hypoplastic anemia (Blackfan-Diamond syndrome) *Blood*, 64:348, 1984.
8. Özsoylu Ş: High dose intravenous corticosteroid for a patient with Diamond-Blackfan syndrome refractory to classical prednisone treatment. *Acta Haemat.* 71:207, 1984.
9. Wang WC and WC Mentzer: Differentiation of transient erythroblastopenia of childhood from congenital hypoplastic anemia. *J. Pediatr.* 88:784, 1976.
10. Zielke HR, PT Ozand, RE Luddy, and et al.: Elevation of pyrimidine enzyme activities in the red blood cell of patients with congenital hypoplastic anemia and their parents. *Brit. J. Haemat.* 42:381, 1979.
11. Glader BE, K Backer, LK Diamond: Elevated erythrocyte adenosine deaminase activity in congenital hypoplastic anemia. *New Eng. J. Medicine*, 409:1486, 1983.
12. Wranne L, JG Bonnevier. A Killander: Pure red cell anemia with pre-crythroblast maturation arrest. *Scand. J. Haematol.* 7:73, 1970.
13. Özsoylu Ş, T Coşkun, and Ş Minassazi: High dose intravenous glucocorticoid in the treatment of childhood acquired aplastic anemia. *Scand. J. Haemat.* 33: 309, 1984.
14. Sprung CL, PV Caralis, EH Marcial, and et al.: Effects of high dose corticosteroids in patients with septic shock: A prospective, controlled study. *New Eng. J. Medicine*, 311:1317, 1984.