

Fanconi Aplastik Anemisi: 21 Olgunun Değerlendirilmesi

Fanconi Aplastic Anemia: Evaluation of 21 Patients

Dr. İsmail BALABAN^a
Dr. Neşe YARALI^a
Dr. Serdar ÖZKASAP^a
Dr. Abdurrahman KARA^a
Dr. Bahattin TUNÇ^a

^aÇocuk Hematoloji Kliniği,
Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, ANKARA

Geliş Tarihi/Received: 05.08.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 09.11.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. İsmail BALABAN
Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği,
ANKARA
dr.ismailbalaban@gmail.com

ÖZET Amaç: Hastanemiz hematoloji kliniğinde izlenmekte olan 21 Fanconi aplastik anemili (FAA) hasta değerlendirilerek fenotipik çeşitliliğin tanı ve klinik gidişe olan etkisi incelenmiştir. **Gereç ve Yöntemler:** Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde Mart 1996-Haziran 2007 tarihleri arasında FAA tanısı ile izlenmekte olan 21 hastanın dosyaları incelendi. Yakınmaları, aile öyküleri, başvuru sırasında ve takipteki hematolojik parametreleri ile hemoglobin F (HbF) değerleri kaydedildi. Fizik muayene bulguları yanısıra hastalar abdominal ultrasonografi, ekokardiyografi ve kemik grafileri ile değerlendirildi. Olgular klinik durumları ve tedaviye yanıtlarına göre gruplandırıldı. **Bulgular:** Fanconi aplastik anemisi tanısı alan 21 olgunun 15'i erkek, 6'sı kız, ortalama tanı yaşı 7.6 yıl idi (2-14). Saptanan konjenital anomaliler sıklık sırasına göre, café au lait lekeleri, mikrosefali, boy kısalığı, iskelet anomalileri, jeneralize hiperpigmentasyon, böbrek anomalileri, mikroftalmi, gonadlarda anomaliler, kulak anomalileri ve kardiyak anomaliler şeklindeydi. Düzenli transfüzyon ihtiyacı olan hasta sayısı 8, kemik iliği aplazisi olup oksimetolona cevaplı hasta sayısı 4 idi. Takipli olgulardan ikisi intrakranial kanama nedeni ile kaybedildi. İki hastaya başka merkezlerde kök hücre nakli yapıldı. Belirgin konjenital anomalileri olan hastaların erken tanı aldığı, geç tanı alan hastaların ise ya kardeş taramaları sırasında ya da ileri hematolojik bulgular ortaya çıktıktan sonra tanı alabildikleri görüldü. **Sonuç:** Fanconi aplastik anemisinin geniş klinik spektrumu klinisyenler tarafından her zaman göz önünde bulundurulmalı ve erken tanı için hastalar değerlendirilirken bu açıdan dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Fanconi anemisi, kromozom kırıkları, anomaliler

ABSTRACT Objective: We evaluated 21 Fanconi aplastic anemia (FAA) patients followed up in our hematology department and examined how the phenotypic variability affected the diagnosis and prognosis. **Material and Methods:** The records of 21 patients with a diagnosis of FAA followed in hematology department of Dr. Sami Ulus Children's Hospital between March 1996 and June 2007 were reviewed. Complaints, family histories, hematologic parameters, hemoglobine F (HbF) values on admission and on following were recorded. The patients were also evaluated with ultrasonography, echocardiography, bone X ray in addition to physical examination and were categorized into groups according to clinical conditions and responses to the treatment. **Results:** Fifteen of 21 cases with FAA were male, and 6 were female, average age of diagnosis was 7.6 years (2-14 years). The most frequent congenital abnormalities were café au lait spots, microcephaly, short stature, skeletal anomalies, generalized hyperpigmentation, renal anomalies, microphthalmia, gonadal, ear and cardiac anomalies, respectively. Eight cases required blood product transfusions and 4 patients who had bone marrow aplasia were responsive to oxymethalone therapy. Two patients died due to intracranial hemorrhage. Hematopoietic stem cell transplantation was performed to 2 cases in other hospitals. The patients who had evident congenital anomalies were diagnosed early; others were identified while sibling scanning or after advanced hematologic findings occurred. **Conclusion:** The clinicians should keep in mind the wide clinical spectrum of FAA and be carefull when evaluating the patients to make early diagnosis.

Key Words: Fanconi anemia, chromosome breakage, abnormalities

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2008, 17:15-21

Fanconi aplastik anemisi (FAA) progresif kemik iliği yetmezliği, konjenital anomaliler ve kansere yatkınlık ile karakterize, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır.¹ Hastalar çeşitli konjenital

malformasyonlar ile ciddi olarak etkilenmiş olabileceği gibi, hafif bir fenotip de gösterebilirler. Yaklaşık üçte bir olguda konjenital malformasyon bulunmaz. Bu fenotipik çeşitlilik FAA klinik tanısını güçleştirmektedir.² Fanconi aplastik anemisinin ayırıcı karakteristik özelliği mitomisin C (MMC), diepoksibutin (DEB) gibi DNA çapraz bağlayıcı ajanlara duyarlılıktır. Hematolojik bulgular ortaya çıkmadan önce klastojenik ajanların etkisine duyarlılık tanıya götürecektir.³ Bu çalışmada FAA tanısı almış olgularımız fenotipik özellikler, hematolojik bulgular ve tedavi gereksinimleri açısından değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastanemiz hematoloji kliniğinde Mart 1996-Haziran 2007 tarihleri arasında FAA tanısı ile izlenmekte olan 21 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Olguların tümüne DEB testi uygulanarak tanı konmuştu. Olguların başvuru sırasındaki yakınmaları, aile öyküleri, hematolojik parametreleri, hemoglobin F (HbF) değerleri ve takipteki hematolojik parametreleri kaydedildi. Fizik muayene bulguları yanısıra eşlik edebilecek konjenital malformasyonlar açısından hastalar abdominal ultrasonografi, ekokardiyografi ve kemik grafileri ile değerlendirildi. Fanconi aplastik anemisi tanısı kesinleştikten sonra normal kan sayımı olan 2 olgu ve orta derecede sitopenisi olan 2 olgu haricinde, hastalara oksimetolon (2 mg/kg/gün) ve güneş ışığı prednisolon (5 mg/gün) tedavisi başlandı. Olgular klinik durumları ve tedaviye yanıtlarına göre şu şekilde gruplandırıldı:

Grup 1: Transfüzyon bağımlı, androjen tedavisi verilemeyen

Grup 2: Transfüzyon bağımlı, androjen tedavisi alan, ancak cevapsız hasta

Grup 3: Kemik iliği aplazisi olup androjenlere yanıt alan

Grup 4: Orta derecede sitopeni, makrositoz veya artmış HbF düzeyi ile stabil hastalık

Grup 5: Normal kan sayımı, stres eritropoez bulgusu yok

BULGULAR

Fanconi aplastik anemisi tanısı alan 21 olgunun 15'i erkek, 6'sı kız, ortalama tanı yaşı 7.6 yıl idi (2-14 yıl). Bir olgu dışında tüm olguların DEB testi pozitif bulundu (%95.2). Olgular en sık kanama yakınması ile başvurmuştu (%42). Olguların başvuru sırasındaki yakınmaları ve klinik bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Yirmibir olgudan 12'sinin anne-babası arasında akrabalık vardı. Yedi olgunun ailesinde FAA tanısı olan başka bireyler de bulunuyordu. Altı olgunun annesinde abortus öyküsü mevcuttu. Saptanan konjenital anomaliler sıklık sırasına göre, ciltte pigmentasyon anomalileri (%90.5), mikrosefali (%66.7), gelişme geriliği (%61.9), böbrek anomalileri (%42.9), mikroftalmi (%33.3), gonadlarda anomaliler (%28.6), kulak anomalileri (%23.8) ve kardiyak anomaliler (%14.3) şeklindeydi; bunlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Ailesinde FAA saptanan ve tarama amacı ile incelenen bir olgu dışında tüm olgularda bir veya birkaç sistemde patoloji saptandı.

TABLO 1: Hastaların başvuru yakınmaları ve klinik bulguları.

	n	%
Başvuru Yakınmaları		
Halsizlik- solukluk	6	28.6
Kanama	9	42.8
Gelişme geriliği	3	14.3
Parmak anomalisi	2	9.5
Tarama için tetkik	2	9.5
Morluklar	2	9.5
Nefes almakta zorlanma	1	4.7
Klinik Bulgular		
Cilt bulguları	19	90.5
Mikrosefali	14	66.7
Gelişme geriliği	13	61.9
Üst ekstremitte anomalileri	8	38.0
Böbrek anomalileri	9	42.9
Göz anomalisi	7	33.3
Diğer iskelet anomalileri	5	23.8
Gonad anomalileri	6	28.6
Kulak anomalileri	5	23.8
Kardiyovasküler sistem	3	14.3
Diğer	9	42.8

TABLO 2: Hastaların başvuru sırasındaki hematolojik bulguları ve tedaviye yanıtları.

	n	%	Grup 1*	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Takipsiz
Hemoglobin düzeyi								
Hb<7 g/dl	8	38	3	2	-	1	-	2
Hb 7–10 g/dl	6	28.5	-	3	3	-	-	-
Hb>10 g/dl	7	33.3	-	-	1	4	2	-
Beyaz küre sayısı								
<4.0x10 ⁹ /L	12	57.1	2	3	3	3	-	1
>4.0x10 ⁹ /L	9	42.9	1	2	1	2	2	1
Trombosit sayısı								
<50 x 10 ⁹ /L	14	66.7	3	5	3	1	-	2
50–100 x 10 ⁹ /L	3	14.3	-	-	1	2	-	-
>100 x 10 ⁹ /L	4	19	-	-	-	2	2	-

* Grubun içerdiği hasta sayıları olarak belirtilmiştir.

Tanı anında hemoglobin düzeyleri 2.4–13.2 g/dl (8.0 ± 3.2 g/dl), MCV 84–112.4 fl (ortalama 98.2 fl), beyaz küre sayısı 0.8–6.9 $\times 10^9$ /L (3.9 ± 2.8 $\times 10^9$ /L), trombosit sayısı 4–266 $\times 10^9$ /L (56 ± 68 $\times 10^9$ /L) arasında saptandı. Ortalama HbF düzeyleri %8.6 idi (%0.3–20.5). Olguların başvuru hematolojik bulguları ve tedaviye yanıtları Tablo 2’de gösterilmiştir. Buna göre düzenli transfüzyon ihtiyacı olan hasta sayısı 8 iken (Grup 1, 2), kemik iliği aplazisi olup oksimetolona cevaplı hasta (Grup 3) sayısı 4 idi. Orta derecede sitopenisi olan, hematolojik olarak stabil seyreden 5 hastanın (grup 4) ikisi tedavi almıyordu. İki hastanın hematolojik değerleri normaldi (Grup 5). Bu olgulardan birinin fizik muayenesi de normaldi. Olgularımızdan başvuru sırasında kemik iliği selüler olan 3 olgu Grup 4, iki olgu Grup 3 olarak değerlendirildi. Hafif hiposelüler kemik iliği olan bir olguda androjen tedavisine yanıt alındı (Grup 3). Buna karşın başvuruda hiposelüler kemik iliği olan 10 olgudan sadece 1 olguda tedavi yanıtı vardı. Başvuru sırasında hematolojik parametreleri normal veya normale yakın olup transfüzyon ihtiyacı olmayan (Grup 4, 5) 7 olgunun takibinde klinik gidişleri iyiydi. Takipte transfüzyon bağımlı olan hastaların başvuru sırasında en az bir seride belirgin sitopenisi vardı.

Takipli olgulardan ikisi intrakranial kanama nedeni ile kaybedildi. Kaybedilen hastalardan birinde peliozis hepatica geliştiği için oksimetolon tedavisi kesilip destek tedavisi ile izlenmekteydi. Bir

olguda takipte alfa-fetoprotein yüksekliği saptandığı için tedavisi kesildi ve takibe alındı. Bir olguda hepatik adenom ortaya çıktığı için tedavi verilemedi. Bu olguda takipte miyelodisplastik sendrom (MDS) gelişti. Ancak bu hasta daha sonraki takiplerine gelmedi. İki hastaya ise başka merkezlerde kemik iliği transplantasyonu yapıldı.

TARTIŞMA

Fanconi aplastik anemisi en sık görülen kalıtsal kemik iliği yetmezliğidir.⁴ Tanı DEB ve MMC gibi klastojen ajanlara duyarlılık sonucu artmış kromozomal kırıkların tespiti ile konur.⁵ Ancak %10–15 olguda somatik mozaizm mevcut olması nedeniyle, tanısal testlerin yorumlanmasında zorluklar olabilir.^{1,4} Bizim de bir olgumuzda klinik ve hematolojik bulgular FAA düşündürmekte ise de DEB testi negatif olarak saptandı. Yapılan çalışmalarda en az 12 komplementasyon grubu (FANCA, B, C, D₁, D₂, E, F, G, I, J, L ve M) tanımlanmış olup klonlanmış 11 FAA geni (FANCA, FANCB, FANCC, FANC D1/BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG/XRCC9, FANCI/BACH1/BRIP1, FANCL/PHF9/POG, FANCM/Hef) vardır.¹ X’e bağımlı geçişli olan FANCB dışında FAA genleri otozomal resesif olarak kalıtılır. Hastaların yaklaşık %70’inde FANCA’da, %10’unda FANCC’de, %10’unda FANCG’de mutasyon saptanmıştır. Diğer gruplar nadirdir. Major komplementasyon gruplarında da genetik heterojenite vardır.⁶ Fanconi aplastik anemisindeki fenotipik çeşitliliğin ge-



RESİM 1: Café au lait lekeleri, hipopigmente alanlar.

notipik farklılıklar ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ayrıca gen düzenlenmesinde ve fenotip ciddiyetinde çevresel faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir.^{4,6} Ülkemizde komplementasyon grup analizi yapılamadığı için bilgiler kısıtlıdır. Grupları saptanabilen FAA'li Türk hastaların %66'sının FA-A, %14'ünün FA-G, %10'unun FA-E, %5'inin FA-F, %5'inin FA-A veya FA-G grubunda olduğu tespit edilmiştir.⁷ Bizim hastalarımıza mutasyon analizi ve moleküler patolojik tetkikler yapılamamıştı.

Fanconi aplastik anemisinde hastalar konjenital anomaliler açısından çeşitlilik gösterdiğinden klinik özelliklere göre tanı konması zordur.⁴ Hastalarda büyüme gelişme geriliği sıklığı %55-77 olarak bildirilmiştir. Boy kısalığı hastaların %60'ından fazlasında gözlenir.⁸ Altay ve ark. FAA'li olgularda gelişme geriliği oranını %52 olarak bildirmiştir.⁹ Olgularımızda da literatüre benzer şekilde boy kısalığı %52, kilo azlığı %33 oranında saptandı. İki bulgu birlikte değerlendirildiğinde gelişme geriliği literatüre göre daha sık olarak gözlemlendi (%61).

Melanin depolanmasında anormallik sonucu ciltte pigmentasyon artışı FAA'de en yaygın özelliktir. Gövde, boyun çevresi, aksilla ve kasıkta pigmentasyon artışı dikkati çeker.⁸ Hiperpigmentasyon çoğu zaman café au lait lekeleri şeklinde ortaya çıkar. Olgularımızda en sık ciltte pigmentasyon bozuklukları gözlenmekteydi (%90.5). Café au lait lekeleri %66.6, jeneralize hiperpigmentasyon %42.8, hipopigmente alanlar %9.5 olarak saptandı. Gözdaşoğlu ve Akar'ın 18 hasta içeren Fanconi anemisi serisinde ise café au lait lekeleri %87.5, vi-

tiligo %16 ve jeneralize hiperpigmentasyon %33.3 oranında bildirilmiştir (Resim 1).¹⁰

Fanconi aplastik anemili hastalarda dar burun kökü, epikantal kıvrım, mikrognati nedeni ile kuş yüzü olarak tanımlanan tipik yüz görünümü karakterizedir.⁸ Olgularımızın 3'ünde de benzer tipik yüz görünümü mevcuttu (Resim 2).

Fanconi aplastik anemili olgularda göz ve kulak anomalileri sıklıktır. Mikroftalmi %19-43, strabismus %16-29 oranında görülebilir.⁸ Mikroftalmi olgularımızın %33'ünde gözlemlendi. Bir olguda strabismus vardı. Kulak anomalileri hem şekilsel, hem fonksiyonel olabilir. Dış kulak genellikle malformedir, düşük yerleşimli veya dar kanallı olabilir. Fanconi aplastik anemili olgularda genellikle iletim tipinde olan, şekilsel anomali ile birlikte ya da anomali olmaksızın sağırılık bulunabilir.⁸ Bir olgumuzda ileri dış kulak yolu anomalisi ve sağırılık



RESİM 2: Kuşyüzü görünümü.



RESİM 3: Dışkulak anomalisi.

bulunmaktaydı (Resim 3). Üç olgumuzda dış kulak normalden küçük saptandı.

Fanconi aplastik anemili olguların yaklaşık %30'unda üriner sistem anomalisi bulunur. En sık böbreğin yapısal bozuklukları; hipoplastik/aplastik ve ektopik/pelvik böbrek bildirilmiştir. Atnalı böbrek ve sigmoid böbrek de sık görülür. Çift toplayıcı sistem, vezikoureteral reflü (VUR) ve hipospadias da bildirilmiştir.⁸ Olgularımızın 9'unda üriner sistem anomalisi (%42) vardı. Üriner sistem patolojileri içinde en sık VUR saptandı (%33). Dört olguda ektopik böbrek, 3 olguda hidronefroz, 1 olguda atnalı böbrek, 1 olguda böbrekte malrotasyon, 1 olguda da renal agenezi mevcuttu. Altay ve ark. FAA olgularında ise en sık ektopik/pelvik böbrek, daha nadir olarak vezikoureteral reflü, atnalı böbrek, renal agenezis ve hipoplastik böbrek bildirilmişlerdir.⁹ Çalışmamızda vezikoureteral reflü ve ektopik böbrek bildirilenden daha sık olarak sap-

tandı. Atnalı böbrek ise olgularımızda daha nadir bir bulgu idi. Olgularımızın hiçbirinde böbrek yetmezliği bulgusuna rastlanmadı.

Hipogenitalya FAA'li olgularda eşlik edebilen bir bulgudur. Erkeklerde testiküler hipoplazi, inmemiş testis, kızlarda ise hipoplastik overler ve infantil uterus görülebilir.⁸ Olgularımızda genital sistem anomalisi oranı %28 idi. En sık gonadal anomaliler olarak 5 olguda inmemiş testis saptandı. Bir olguda ise unilateral over agenezisi mevcuttu.

İskelet anomalilerinin tespiti FAA'li olgularda erken tanı açısından önem taşımaktadır. Radius anomalileri hastaların %50-66'sında, başparmak anomalileri %39-55'inde olabilir.⁸ Özellikle hematolojik bulguları olan başparmak veya radius anomalili çocuklarda FAA akla gelmeli ve bu yönden araştırma yapılmalıdır. Başparmak anomalisi olan hastaların hematolojik bulguların henüz ortaya çıkmadığı dönemde el cerrahisi veya plastik cerrahiye başvurdıkları bir gözlem olarak ortaya çıkmaktadır. Olgularımızın ikisinde hematolojik bulgular ortaya çıkmadan önce parmak anomalisi nedeni ile geçirilmiş operasyon öyküsü bulunmaktaydı. Bu olgulardan bir tanesi operasyon öncesi yapılan tetkiklerde trombositopeni saptanması, diğeri de burun kanaması nedeniyle pediatri bölümüne başvurmuştu. Olguların %28.5'unda el başparmakları ile ilgili anomaliler saptandı (Resim 4). Bunlar unilateral başparmak hipoplazisi, unilateral başparmak bifid, duplike başparmak, yerleşim anomalisi ve agenezi şeklindeydi. Bir olgu dışında, başparmak anomalisi ile başvuran olguların tümünde ağır hematolojik bulgular vardı ve bu olguların tedaviye yanıtları de iyi değildi.

Fanconi aplastik anemisinde kardiyak anomalilerden en sık patent ductus arteriosus, ventriküler



RESİM 4: Başparmak anomalileri.

septal defekt (VSD), atrial septal defekt, Fallot tetralojisi ve mitral valv prolapsusu bulunabilir.⁸ Hastalarımızın %14'ünde kardiyak anomali saptandı. Bir olguda VSD, bir olguda patent foramen ovale, bir olguda biküspit aorta ile birlikte aort darlığı mevcuttu.

Santral sinir sistemi anomalilerinden en sık görülen %30-42 ile mikrosefalidir.^{8,11} Çalışmamızda mikrosefali %66 oranında tespit edilmiş olup bildirilenden daha sık olarak bulunmaktaydı.

Fanconi aplastik anemisinde doğumda kan sayımı genellikle normaldir. Makrositoz sıklıkla ilk farkedilen anormalliktir; bunu trombositopeni ve nötropeni izler. Genellikle 5-10 yaşları arasında (ortalama 7 yaş) pansitopeni ortaya çıkar. Klinik olarak kanama, solukluk, ve/veya tekrarlayan enfeksiyonlar ile prezente olabilir.⁴ Olgularımızın en sık başvuru yakınması kanama, ortalama başvuru yaşı ise 7.6 yıl idi (2-14 yıl).

Fanconi aplastik anemisi ile ilgili yapılan çalışmalarda belirgin konjenital malformasyonu olmayan hastaların hematolojik bozukluklar ortaya çıkana kadar tanı almadığı, konjenital malformasyonlar açısından dikkatli yapılmayan muayenenin tanıyı geciktirdiği bildirilmektedir. International Fanconi Anemia Registry (IFAR) tarafından değerlendirilen hastaların 1/3'ünde konjenital malformasyon bulunmadığı, bu hastaların ancak hematolojik disfonksiyonun klinik belirtileri ortaya çıktıktan sonra tanı aldıkları bildirilmiştir.² Ancak cilt pigmentasyon anormalliği, mikroftalmi ve boy kısalığı diğer konjenital malformasyonu olmayan FAA'li hastalarda sıklıkla saptanmaktadır.⁴ Bu nedenle boy kısalığı ve/veya gelişme geriliği şikayeti ile başvuran hastalarda tarama testi olarak tam kan sayımı yapılmalıdır. Makrositoz ve trombositopenisi saptanan hastalarda yapılacak DEB testi erken tanı sağlayabilir. Erken tanı hasta ve ailesine

kök hücre naklini de içeren değişik tedavi seçenekleri için zaman kazandıracaktır. Otozomal resesif bir bozukluk olan FAA'nin sonraki gebeliklerde görülme riski %25 olduğu için danışmanlık da verilebilecektir.² Çalışmamızda konjenital malformasyonu olmayan hastalarda ciltte pigmentasyon değişiklikleri, mikroftalmi gibi minor anormallikler saptandı. Belirgin konjenital anomalileri, özellikle başparmak anomalileri olan hastaların erken tanı aldığı, geç tanı alan hastalarımızın ise ya kardeş taramaları sırasında ya da ileri hematolojik bulgular ortaya çıktıktan sonra tanı alabildikleri görüldü. Olgulardan sadece biri gelişme geriliği yakınması ile başvurmuş, buna yönelik olarak yapılan tetkikler sonrası FAA tanısı almıştı. Ayrıca hematolojik bozuklukları olup konjenital malformasyonu olmayan hastalar gibi konjenital malformasyonu olup, hematolojik bulguları normal olan FAA olguları da bulunabilir.^{2,10}

Fanconi aplastik anemili hastaların yaklaşık %50'si androjen tedavisine cevap verir; ancak cevabın süresi değişkenlik gösterir. Tedavi cevabı beklendiği üzere kemik iliğinin durumu ile ilişkilidir. Rezidüel hematopoetik aktivitesi olan ve pansitopenisi ağır olmayanların tedavi yanıtları daha iyi olmaktadır.¹² Çalışmamızda olguların kemik iliği bulguları ile tedavi cevapları arasındaki ilişki de bunu destekler niteliktedir. Tedavi destekleyici olmakla birlikte, kemik iliği yetmezliğinin bugün için kesin tedavisi kök hücre nakli yapılmasıdır.⁷

SONUÇ

Fanconi aplastik anemisinin geniş klinik spektrumunun klinisyenler tarafından her zaman göz önünde bulundurulması ve hastalar değerlendirilirken bu açıdan dikkatli olunmasının erken tanı için çok önemli olduğu bilinmelidir.

KAYNAKLAR

1. Shimamura A. Inherited bone marrow failure syndromes: Molecular features. *Haematology* 2006; 63-71.
2. Giampietro PF, Verlander PC, Davis JG, Auerbach AD. Diagnosis of Fanconi anemia in patients without congenital malformations: An International Fanconi Anemia Registry study. *Am J Med Gen* 1997;68:58-61.
3. Esmer C, Sanchez S, Ramos S, Molina B, Frias S, Carnevale A. DEB test for Fanconi anemia detection in patients with atypical phenotypes. *Am J Med Gen* 2004;124A:35-9.
4. Tischkowitz MD, Hodgson SV. Fanconi Anemia. *J Med Genet* 2003;40:1-10.
5. Pagano G, Degan P, d'Ischia M, et al. Oxidative stress as a multiple effector in Fanconi anaemia clinical phenotype. *Eur J Haematol* 2003;75: 93-100.

6. Rosenberg P S, Huang Y, Alter BP. Individualized risks of first adverse event in patients with Fanconi anemia. *Blood* 2004;104:350-5.
7. Balta G, Gümrük F, Altay Ç. Fankoni anemisinin genetik ve moleküler temelleri: Meme kanseri (BRCA1, BRCA2) ve ataksi telanjektazi yollarıyla buluşan ilginç bir çok genli hastalık modeli. *Çocuk Sağ Hast Derg* 2003;46:308-16.
8. Kerviler ED, Guermazi A, Zagdanski AM, Glucjman E, Frija J. The clinical and radiological features of Fanconi's anemia. *Clin Radiology* 2000;55:340-5.
9. Altay Ç, Alikışifoğlu M, Kara A ve ark. Analysis of 65 Turkish patients with congenital aplastic anemia (Fanconi anemia and non-Fanconi anemia): Hacettepe experience. *Clin Genet* 1997;51:296-302.
10. Akar N, Gözdaşoğlu S. Spectrum of anomalies in Fanconi anemia. *J Med Genet* 1984; 21:75-6.-5.
11. Yalman N, Anak S, Biner B ve ark. Fanconi aplastik anemisi olgularında takip ve tedavide karşılaşılan sorunlar. *Türk Pediatri Arşivi* 2002; 37:144-8.
12. Alter BP. Fanconi's anemia and its variability. *Br J Haematol* 1993;85: 9-1.