

## Çocukluk Çağında Miyelodisplastik Sendrom

Miyelodisplastik sendrom (MDS) hematopoietik kök hücrelerin nadir görülen bir hastalığıdır.

Klonal hücre büyümesi, bozuk farklılaşma ve artmış apoptozla ortaya çıkan bir miyeloid malin hastalıktır. Çocukluk çağı malin hematolojik hastalıkların %5'inden azını oluşturur. Malin hücreler farklılaşma ve apoptoza gitme özelliklerini tam kaybetmedikleri için akut lösemilerden farklı olarak bu grup hastalıklarda kemik iliği blastla dolu olarak saptanmaz.

Milyonda 1.2-1.8 sıklıkla saptanır. Son yıllarda çocukluk çağı MDS hastalıklarına, Down sendromu ile ilişkili olan MDS hastaları da ilave edildiği için MDS sıklığı beklenen rakamlardan daha yüksek olarak saptanmıştır. Ancak yeni eğilim Down sendromu ile ilişkili MDS hastalarının (tüm MDS hastalarının % 20-25'i) ayrı olarak incelenmesi yönündedir.

### **MDS çocukluk çağı tanısı için en az 2 si : Hasle et al.: Leukemia 2003; 17: 277-82**

Nedeni açıklanamamış sitopeni

En az 2 seride miyelodisplazi

Kazanılmış klonal sitogenetik anomali

Artmış blastlar ( $\geq 5\%$ )

Kesinlikle AML sitogenetik bozukluk olmamalı

Çocukluk çağı MDS lerinde artık FAB veya WHO sınıflaması yerine farklı sınıflamalar kullanılmaktadır.

#### ***Birincil MDS***

Refrakter sitopeni ( RC ) ; kemik iliği blast sayısı  $< 5\%$

Artmış blastlı Refrakter anemi ( RAEB); kemik iliği blast sayısı  $5-20\%$

Transformasyona geçen artmış blastlı Refrakter anemi ( RAEB-t); kemik iliği blast sayısı  $20-30\%$

JMML

***İkincil MDS*** kemoterapi, radyoterapi , konjenital kemik iliği yetersizlikleri, edinsel aplastik anemi veya ailevi hastalıklar sonrasında gelişen MDS

1. sendromla ilişkili
2. tedavi veya toksin ilişkili
3. idyopatik veya de novo

**Çocukluk Çağı MDS olguları erişkinlerden oldukça farklıdır.**

MDS	Çocuk	Erişkin
Tek seri displazisi Refrakter sitopeni	Nötropeni, trombositopeni	anemi
Kromozom anomalisi	konstitusyonel anomaliler	5q
Tedavi	kürabl	palyasyon
RARS	Hemen hiç yok	Sık
	JMML	CMML
Monozomi 7	Sık	Nadir
Kemik iliği	Hipoplastik	Hiperplastik

**Çocuklarda İkincil MDS:**

- Kemoterapi veya radyoterapi ( t-MDS)
- İnfeksiyonlar
- Kronik hastalıklar
- Ağır metal temasları
- İlaç tedavisi
- Metabolik hastalıklar ( kistik fibroz, metabolik hastalıklar)
- Konstitusyonel kemik iliği yetersizlikleri
- Aplastik anemi sonrası saptanabilir.

**Tamda**

**MDS tanısı periferik yayma ve kemik iliğinden konulur.**

**Kemik iliği aspirasyonu** AML'den ayırım ve blast yüzdesi belirlenmesi için yapılmalıdır. Aspirasyon yerine biopsinin tercih edilmesi bazı olgularda gerekebilir. Kemik iliğinde %20-30 arasında blastı olan ve hem klinik, hem de sitogenetik olarak de novo AML veya MDS dedirtecek özellik taşımayan hastalarda 2 hafta sonra Kİ tekrar edilmelidir. Eğer blast > %30 ise de novo AML, blast sayısı stabil ise RAEB-T kabul edilmelidir ve tanı kesinleştirilmesi için 4 hafta daha beklenerek kemik iliği aspirasyonları tekrarlanmalıdır. Her KİA'dan genetik tarama gönderilmelidir. Hasta hematolojik ve klinik olarak stabil giderse yılda bir Kemik iliği yapılması yeterlidir.

**İmmüfenotipleme: Tamda immüfenotiplemenin değeri tartışmalıdır.** Ancak AML-MDS ayırıcı tanısı için gereklidir. İmmüfenotipleme için klasik lösemi paneli kullanılmalıdır..

Tanı sırasında Ponksiyon lomber yapılarak BOS tutulumu araştırılmalıdır. Thoma camında sayım yanında sitosantrifüj değerlendirilmelidir. BKZ: Lösemi protokolleri

## Genetik incelemeler

### *Kalüsal kemik iliği yetersizliği olan MDS eğilimli olgular*

1. DNA tamir genlerinde bozukluk: Fanconi anemili olgular
2. Bozuk apoptoz kontrolü: Otozomal resesif kalıtımlı olan ağır konjenital nötropezi ( Kostmann hastalığı) HAX 1 gen mutasyonları ( bu gen miyeloid hücreleri apoptozdan koruyan bir protein yapar) Otozomal dominant kalıtılan tipinde ise ELA2 ve GFI1 mutasyonları vardır.
3. Bozuk ribozom biyogenezi: Otozomal resesif kalıtılan Schwachmann-Diamond sendromunda SBDS gen mutasyonu , ve ribozomal proteinlerden RPS19, RPS24, RPS 17 bozukluk sonucunda Diamond-Blackfan anemisi gelişir
4. Telomeraz devamlılığında bozukluk: DKC1, TERC ve TERT mutasyonları sonrasında gelişen diskeratozis konjenita
5. Hematopoezisin transkripsiyonel bozukluğu: AML1 gen mutasyonu sonrasında oluşan ailevi trombositopeni ve AML'ye eğilim saptanır.

## Tedavi

Çocukluk çağı MDS tedavisinin problemlı olmasında ;

- Hasta sayısının az
- Tanının yanlış yada farklı (Örneğin; Brezilyada MDS çalışmasına 114 vaka gönderilmiş 64 'ü ancak MDS olarak gerçek tanı almış, diğerleri MDS dışı tanı )
- Grupların çok heterojen olması
- Tedaviye yanıt değerlendirmesinin gruplar arasında çok farklı olması rol oynar.

Bazen birincil ve ikincil MDS'de ayırım kolay olmaz. Birincil sanılan MDS'de altta yatan gerçek birincil hastalık bulguları daha geç çıkabilmektedir. Tedavi yaklaşımı o zaman farklı olabilir.

## MDS tedavisi

Çocukluk çağında nadir gözüktüğu ve kendi içinde birbirinden farklı alt grupları olduğu için bu grup hastalarda tam belirlenmiş tedavi yaklaşımları henüz yoktur. Hastaya uygun tedavi seçilirken, bulunan protokollerde tedavi gruplarının hangi hasta profillerini içerdiiğini iyi incelemek gereklidir.

MDS tedavisinde tedavi hastaya göre düzenlenmelidir. Hastanın yaşı, performans durumu, hastalık tipi, daha önce kullanılan tedaviler gözden geçirilmelidir. Yeterli hemotopoez sağlanırken hastanın yaşam kalitesinden ödün verilmemelidir.

## Tedavi KİT yapılamadığında 2 büyük grupta toplanabilir:

1. Destek tedavisi
2. Neoplastik klonun tedavisi ve yeterli hemopoezin devamı

Tedavide acele edilmemelidir. Bekle gör politikası hastanın kliniği iyi izlenerek takip edilebilir.

Myelodisplazili hastalarda çoğu minimal düzeyde etkili olabilen birçok tedavi yaklaşımı bulunmaktadır. Anormal klonla ait progenitör hücrelerle devam ettirilen bir inefektif hemotopoez varlığı yanında; normal

hematopoetik kök hücrelerinin de korunmuş olabileceği; ancak bunun hastalığın çok erken dönemleri için geçerli olacağı, hastalık ilerledikçe çok azalacağı bildirilmektedir. Agresif kemoterapi ile normal poliklonal hematopoezin tekrar sağlanması ancak çok sınırlı sayıda ki hasta için geçerli olmuştur. Bu nedenle bu olgularda yoğun kemoterilerden genellikle kaçınılır.

MDS tedavisi hastalığın nedeni çözülmeye, hastalık özellikleri anlaşılmaya başlandıktan sonra çeşitlilik kazanmıştır. Hastalığın erken döneminde proapoptotik sistem ( bax, bad artmış ) aktiftir. Geç dönemde ise antiapoptotikler artmış (Bcl 2) olarak saptanır. Hastalık döneminin belirlenmesi hedeflenmiş tedavinin uygulamaya girmesini sağlar. Erken evrelerde progenitör hücrelerin artmış apoptozu ve bunu dengelemek için artan ama inefektif olan hematopoez vardır. Bu dönemde proapoptotik sitokinler TNF alfa ,TGF-beta,IL 1beta ve Fas ligand MDS'de artmış apoptozu neden olur. Apoptoz RA ve RARS da saptanırken, RAEB, RAEB-t, AML de gösterilmemiştir. MDS'li olgularda immün sistem de bozuktur, bu nedenle immünosüpresif, ATG, CSA, steroid kullanımı hastalık tedavisinde denenmiştir. Artmış proliferasyon fazında genomik dengesizlik ve moleküler anomaliler (bcl-2 artışı,p53 mut, Ras mut, p15<sup>INK4b</sup>) dengeleri artmış apoptozdan olgunlaşmada duraklama ve erken öncülerin kontrolsüz artışına kaydırır, bu dönem artık MDS nin ileri evreleri olup blast sayısının artması beklenir.

Konvansiyonel yoğun kemoterapi KİT yapılmaksızın MDS'deki plüripotent kök hücre eradikasyonunda pek etkin olarak saptanmamıştır . AML tipi kemoterapi ise <%60 remisyon ve <%30 yaşam şansı ile yüksek oranda mortalite ve morbiditeye neden olmuştur. KİT öncesinde yapılan kemoterapinin yaşam süresine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ancak KİT'e verilecek hastalarda kemik iliğinin blastlardan temizlenmesinin KİT sonrası yaşam eğrilerinde iyi yönde etkisi bilinmektedir.

### **MDS'de KİT**

RC ve monozomi 7 veya kompleks karyotipli MDS olgularında HLA uygun kardeş veya akraba dışı verici hastalık erken evresinde önerilmektedir. Hazırlama rejimi olarak ileri evrelerde uygulanan tedavi protokolleri kullanılmaktadır. HLA tam uygun veya 1 antijen uyumsuz akraba veya akraba dışı transplantasyonda EFS %78 ve %73 olarak bulunmuştur. Normal karyotipli olgularda daha hafif bir hazırlama rejimi kullanılmaya başlanmıştır.

İleri evre MDS'li olgularda tanıdan sonra en kısa sürede transplantasyon yapılmalıdır. Transplantasyonla MDS'li hastalarda hastalısız yaşam (DFS) % 50 olarak bulunmuştur. Uygun vericisi olmayan olgularda haploidantik transplantasyon denenebilir. EWOG çalışmasında tam uygun vericiden yapılan transplantasyonda EFS %60, akraba olmayan vericiden yapılan transplantasyonda %40 olarak bulunmuştur.

### **Sekonder MDS tedavisi**

Bu olguların tedavisi daha zordur. AML tipi kemoterapi ile remisyon elde edilse bile çok kısa sürer. KİT ile kür şansı ancak %20-30'dur.

### **ML-DS ( Down sendromunda miyeloid lösemi )**

MDS alt grubu olarak tanımlanan Down sendromunda görülen MDS ve lösemiler çocukluk çağı MDS başlığı altında toplanması yerine ayrı bir grup olarak değerlendirilmeye başlanılmıştır (12)

Down sendromlu çocuklarda lösemi ( ML-DS) riski ilk 5 yılda normalin 50 katıdır. Bu çocuklarda ilk 4 yılda daha sıklıkla miyeloid lösemi en sık da megakaryoblastik lösemi saptanır. Çoğunda GATA 1 mutasyonu vardır. ML-DS' de yaşama şansı >%80 dir. Bu tip hastalarda kemoterapi duyarlılığı yüksek olduğundan giderek DS da kemoterapi daha az verilmeye başlanmıştır. Bir çok ülkeden değişik gruplar tedavi doz ve yoğunluğunu azalttıkları yeni tedavi protokolleri ile benzer hatta daha iyi sonuçlara ulaşıldığını göstermiştir. Yenidoğan döneminde down sendromlu çocukların % 10'unda geçici miyeloproliferatif hastalık saptanır.

### **Geçici Miyeloproliferatif Sendrom**

Down sendromlu yenidoğanlarda transient miyeloproliferatif sendrom (TMS) % 10 sıklıkla ortaya çıkar. Bu sendrom genellikle yaşamın 10. gününde tanı alır. Tipik olarak TMS'de periferik blastlar kemik iliğinden daha fazladır. Bu kısmen ekstramedüller bir hematopoeze bağlı olabilir. Çocuk blast artışına bağlanacak klinik semptomlar geliştirmese herhangi bir tedavi gerekmemektedir, çünkü genellikle tüm çocuklar spontan remisyon gösterirler. Bazen spontan remisyon haftalar hatta aylar alabilir. Klinik semptom ortaya çıkması halinde düşük doz sitarabin (0.5-1 mg/kg 4 gün) verilmesi uygun olabilir. Ancak bu hastalar daha sonra iyi takip edilmelidir, çünkü olguların %20-30'unda AML gelişmektedir.

### **JMML**

Bebeklik ve erken çocukluk çağında görülen granülosit ve monositlerde aşırı proliferasyonla giden bir lösemi türüdür. Hastaların %25'inde monozomi 7 vardır. NF1, KRAS, NRAS, PTPN 11 mutasyonları olguların %75'inde saptanır. Bu mutasyonlar sonucunda aktive olan protein kinaz etkisi ile GM-CSF aşırı duyarlılığı gelişir. Hasta solukluk, ateş, düzelmeyen enfeksiyonlar ve belirgin splenomegali, orta dereceli hepatomegali ve deri döküntüsü ile baş vurur. Tanı periferik yayma ile konulur. Genellikle bulgular ( atipik, yonca yaprağı şeklinde monositler) kemik iliğinden daha belirgin olarak periferik yaymada saptanır. Tanıda klinik bulgular yanında Ph kromozomunun bulunmaması, periferde monosit sayısının  $>1 \times 10^9 /L$  ve kemik iliğinde blast sayısının  $< \%20$  olması gerekir. Ayrıca HbF'in yaşa göre yüksek ve lökosit sayısı  $>10 \times 10^9$  , hücre kültürlerinde miyeloid öncülerde aşırı GM-CSF duyarlılığı ve klonal kromozom anomali varlığı destekleyici bulgulardır.

Tedavisinde halen kesin bir protokol yoktur. Son yıllarda özellikle allogeneik KİT önerilmektedir. Bir çalışmada KİT yapılan olgularda yaşam olasılığı % 39 yapılmayanlarda ise %6 olarak verilmektedir. JMML'de yoğun kemoterapinin yeri yoktur. Çünkü tedaviye bağlı ölüm, gerçek remisyonun sağlanamaması ve yaşam şansının  $< \%10$  olması bunda etkili olmaktadır. Genellikle tek ilaç olarak 6-MP kullanılmıştır, ancak ilacın yaşamı uzattığına dair bir çalışma yoktur. Diğer bir tedavi seçeneği 13 cis retinoik asittir. Kök hücre proliferasyon ve GM-CSF duyarlılığını azaltır ve normal maturasyonu arttırır ( 100mg/m<sup>2</sup> veya  $<1$  yaşta 3mg/kg dozda Roaccutane 10 ve 20 mg jel kapsüllerden ppd enketörü ile alınıp hızla hastaya verilmeli). KİT şansı olmayan ve kontrol altına alınamayan olgularda ARA-C ve etoposidli KT şemaları kullanılmaktadır. Ayrıca farnesil transferaz inhibitörleri, GM-CSF analogları da tedavide son yıllarda denenmektedir. Bu hastalarda immün globulin düzeyleri normal olmasına rağmen ağır enfeksiyon geçirdikleri için tıpkı immün yetersizliği olan olgularda olduğu gibi profilaktik olarak 3 haftada bir IVIG öneren yazarlar vardır.

Uzun süreli yaşam sadece allogeneik KİT ile sağlanır. Hastaların  $\frac{1}{2}$  sinde KİT başarılı olmaktadır. Uygun akraba verici olmadığında akraba dışı verici önerilmektedir. Genellikle tanıdan sonra en kısa sürede KİT

yapılmalıdır. Hazırlama rejiminde TBI'dan hasta yaşının çoğunlukla küçük olması ve geç yan etkilerinin fazla olması nedeni ile kaçınılmalıdır. European Working Group on MDS in Childhood (EWOG-MDS) busulfanlı, melfalanlı hazırlama rejimlerini önermektedir.

### **Monozomi 7**

Monozomi 7 çocukluk çağı MDS olgularının % 30 ve tedavi ile ilişkili MDS olgularının % 50'sinde saptanır. AML olgularının ise %32 sinde monozomi 7 (+) dir. MDS ve monozomi 7 olan olguların ½ si JMML'dir. Hepsinde 3 yıllık yaşam %73 dir. Monozomi AMLde iyi, MDS'de kötü prognoz belirleyicisidir.

MDS de ekstramedüller tutulum JMML haricinde nadirdir. MDS de akut transformasyon periferik yayma yada Kİ haricinde gelişebilir. MDS' li hastada kitle gelişimi dikkatli izlenmelidir. Bu olgularda granülositik sarkom gelişimi % 4,3 'dür. En sık deri, LAP, beyin, nasal sinüs ve kolon tutulumu saptanmaktadır.

**MDS tedavisinde ağır enfeksiyon geliştiğinde GF (G-CSF ) kullanılabilir.**

MDS'li olgularda kemik iliğini daha fazla zedeleyecek ilaç ya da alkol gibi toksik maddelerden kaçınılmalıdır. Enfeksiyon kuşkusunda agresif bir antibiyotik tedavi uygulamada geç kalınmamalıdır. Kanama varlığında trombosit transfüzyonu uygulanmalıdır. Hastalık ön tanısı konulduğu ilk dönemde vücut demir depolarının durumu tespit edilmelidir. Zamanla eritrosit transfüzyonuna bağımlı hale gelen hastalarda, klinik hemokromatozis ile beraber olacağı dikkate alınarak, özellikle uzun sağ kalım beklenen alt tiplerde gecikmeden şelasyon tedavisi uygulanmalıdır. İnefektif eritropoezin demir emilimini arttırması ile az sayıda transfüze edilenlerde bile demir birikimine bağlı disfonksiyonlar gelişebileceği unutulmamalıdır. Genelde 20-25 ünite transfüzyon sonrasında veya ferritinin >1000µ/L değerlerde şelasyon yapılmalıdır.

Transfüzyonda alt sınırın ne olması gerektiği konusunda kesinlik kazanmış bir değer yoktur. Genel olarak 8 g/dL kullanılmaktadır. Ancak hastanın yaşı, yaptığı iş, birlikte bulunan diğer semptomlar ve hayat stili transfüzyon ihtiyacını belirlemede dikkate alınacak noktalardır .