

ÇOCUKLARDA KEMİK İLİĞİ YETMEZLİĞİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ

Kemik iliği yetmezliği tek bir hücre serisinde sayısal azlık (eritroid, miyeloid veya megakaryositik seride) veya her üç seride yetmezlik ile pansitopeni şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu hastalıklar doğumsal veya edinsel olabilir. Pansitopenili hastalarda yapılması gereken incelemeler Tablo 1’de verilmiştir. Kemik iliği yetmezliği kemik iliğinin neoplastik olmayan (örn. depo hastalıkları) veya primer-metastatik neoplastik hastalıklar ile tutulumuna bağlı olabilir.

Kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları (KKİYS) pansitopeni ile sonuçlananlar (Fanconi anemisi ve diskeratozis konjenita) ve tek bir hematopoetik seriye ait yetmezliklerden oluşur (Diamond Blackfan anemisi, konjenital nötropeniler [Shwachman Diamond sendromu, ağır konjenital nötropeni, Kostmann sendromu, siklik nötropeni ve daha nadir diğer hastalıklar], konjenital amegakaryositik trombositopeni ve radius yokluğu ile giden trombositopeni sendromu). Tek seri sitopenilerinin birçoğunda diğer hematopoetik hücre serilerinde de bozulma olabilmektedir.

Konjenital diseritropoetik anemi olarak bilinen ve kalitatif kemik iliği yetmezliğine yol açan bir grup hastalık da inefektif eritropoeze bağlı eritroid yetmezliğe ve eritroblastlarda karakteristik morfolojik bozukluklara yol açmaktadır.

APLASTİK ANEMİ

Aplastik anemi kemik iliğinde kan üreten elemanlarda belirgin azalma veya yokluk ve pansitopeni ile giden fizyolojik ve anatomik kemik iliği yetmezliğidir.. Konjenital veya edinsel olabilir. Pansitopeninin ayırıcı tanısı için yaklaşım Şekil 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Pansitopenili Hastalarda Yapılması Gereken İncelemeler

1. Ayrıntılı ilaç, toksin, radyasyon maruziyeti öyküsü, AA, MDS veya lösemi için aile öyküsü, konjenital anomaliler için fizik muayene
2. Tam kan sayımı, retikülosit, periferik kan yayması
3. ANA ve anti-dsDNA titresi, Direkt Coombs testi, romatoid faktör, karaciğer fonksiyon testleri, tüberkülin testi
4. Viral seroloji: HIV, EBV, TORCH, parvovirus, hepatit A, B, C. Endike ise viral PCR.
5. Serum B ₁₂ vitamini, folat düzeyleri
6. Kemik iliği aspirasyonu, biyopsisi ve kemik iliği sitogenetik incelemesi
7. Fanconi anemisini dışlamak için kan lenfositleri veya deri fibroblastlarında klastojen ajan ile (diepoksibütan veya mitomisin C) kromozom kırılması değerlendirmesi
8. Diskeratozis konjenita tanısı için telomer uzunluğunun belirlenmesi
9. Akım sitometrisi ile CD55, CD59 tayini
11. Shwachman Diamond sendromunu dışlamak için tetkikler (iskelet grafisi, akciğer grafisi, pankreatik CAT sintigrafisi, pankreas fonksiyon testleri)
12. Kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları düşünülüyor ise yapılabilirse mutasyon analizi

EDİNSEL APLASTİK ANEMİ

Tanımlama: Tanısal kriterler tablo 2. de özetlendi.

Tablo 2. AA Sınıflaması için Tanısal Kriterler

	Periferik kanda sitopeni	Kemik iliği sellülaritesi
Ağır AA	Aşağıdakilerin en az ikisinin olması Nötrofiller $<500/\text{mm}^3$ Trombositler $<20.000/\text{mm}^3$ Retiküositler $<20.000/\text{mm}^3$	<25 VEYA $25-50$ ve hematopietik elemanlar <30
Çok ağır AA	Yukarıdakinin aynısı, ancak Nötrofiller $<200/\text{mm}^3$	
Ağır olmayan AA	Yukarıdaki kriterleri karşılamayan pansitopeni	

Tablo 3. Aplastik Anemili Çocukların Tedavisi için Öneriler

<p>1. Ağır olmayan aplastik anemi: Yakın izlem ve destek bakım</p> <p>Ağır aplastik anemi ve/veya kanamalı ağır trombositopeni ve/veya transfüzyon gerektiren kronik anemi ve/veya ağır enfeksiyonlar gelişirse: Ağır aplastik anemi gibi tedavi edin.</p>
<p>2. Ağır aplastik anemi:</p> <ul style="list-style-type: none">- HLA uyumlu kardeş verici varsa allojeneik kök hücre nakli*- HLA uyumlu kardeş verici yoksa : <p>Hastayı ATG, siklosporin A, metilprednizolon ve GCSF ile tedavi edin.</p> <ul style="list-style-type: none">- Yanıt yoksa veya yanıt sonrası ağır aplastik anemi tekrar ortaya çıktıysa ve uygun verici bulunabilirse HLA uyumlu akraba dışı vericiden kök hücre nakli (kemik iliği, periferik kök hücre veya kordon kanı nakli). Uygun verici yoksa 2. kür immunsupresif tedavi yapılabilir.

*Tanıda tüm aplastik anemili hastalar için aile içi HLA uygun verici taraması yapılmalıdır.

Ağır AA	Yanıtsız	Halen ağır aplastik anemi
	Kısmi Yanıt	Transfüzyon bağımlılığından kurtulma Ağır AA kriterleri artık tutmuyor
	Tam Yanıt	Hb yaşı ve cinsiyet için normal Nötrofil > 1500/mm ³ Trombosit > 150 000/mm ³
Ağır Olmayan AA	Yanıtsız	Halen ağır olmayan AA VEYA kötüleşme
	Kısmi Yanıt	(Eskiden varsa) transfüzyon ihtiyacının kalmaması VEYA Bir ya da daha fazla seri değerinde ≥ 1 kat artış ya da normalleşme VEYA Bir ya da daha fazla seride aşığıda belirtilen artışların olması: Hb ≥ 3 g/dl Nötrofil ≥ 500/mm ³ (başta bu değerden düşük ise) Trombosit ≥ 20 000/mm ³ (başta bu değerden düşük ise)
	Tam Yanıt	Ağır AA'deki gibi

İmmünespresif tedavinin başarısının değerlendirilmesinde kullanılan yanıt tanımları:

Tedaviye tam yanıt: Normal tam kan sayımı değerlerinin olması.

Tedaviye kısmi yanıt: Enfeksiyonların olmaması, transfüzyon gerekmemesi ve aşığıda belirtildiği şekilde hücre sayımlarında kalıcı artış olması:

Retikülosit sayısı ≥20.000/mm³; trombosit sayısı ≥20.000/mm³, mutlak nötrofil sayısı ≥500/mm³.

Tedavi

Destek Tedavi

1. Zararlı ilaç ve toksin maruziyetinden koruma.
2. Kesin endikasyon olmadan eritrosit ve trombosit transfüzyonu yapılmamalıdır.
 - Minör grup antijenlere karşı duyarlanma riskini azaltmak ve sonradan gelişebilecek antikörlerin tanımlanabilmesi için transfüzyon öncesi tam kan grubu tiplendirmesi yapılmalıdır.
 - Transplantasyon antijenlerine duyarlanmayı önlemek için kan bağı olan akrabalarından transfüzyondan kaçınılmalıdır.
 - Duyarlanma ve CMV enfeksiyonu riskinin azaltılması için tüm kan ürünlerinin lökosit azaltılmış olmalıdır.
 - Kronik eritrosit süspansiyonu verilen hastalar demir yüklenmesi açısından izlenmeli ve uygun şelasyon yapılmalıdır.
 - Mümkünse tek vericiden hazırlanan trombositler tercih edilmelidir.
3. Aspirin gibi trombosit fonksiyonlarını bozan ilaçlardan kaçınılmalıdır.
4. İntramüsküler enjeksiyonlar dikkatli yapılmalı, enjeksiyonun ardından bölgeye buz uygulaması yapılmalı.
5. Trombositopenik hastalarda antifibrinolitik ilaçlar mukozal kanamayı azaltmak için kullanılabilir. Traneksamik asit günde 3-4 kez oral 25 mg/kg/doz, intravenöz 10 mg/kg/doz olarak 3-7 gün süreyle önerilmektedir. Hematüride kullanımları kontrendikedir. Dişler yumuşak bir bez veya diş fırçası ile temizlenmelidir.
6. Hasta enfeksiyondan korunmalıdır. Hasta mümkün olduğunca hastane dışında tutulmalıdır. İyi diş bakımı çok önemlidir. Ateş rektal ölçülmemeli ve anal bölge temiz ve çatlaksız tutulmalıdır. Hastanın ateşi varsa:
 - Uygun kültürler alınıp nötropenik ise geniş spektrumlu antibiyotik ile tedavi edilmesi gerekmektedir.
7. Sellüler kan ürünleri önceden immunsupresif tedavi ile tedavi edilmiş olan hastalarda graft versus host hastalığını (GvHH) önlemek için ışınlanarak

verilmelidir. Bu hastalarda trimetoprim/sulfametoksazol ile *Pneumocystis jiroveci* profilaksisi de yapılmalıdır.

Hafif ve orta ağırlıktaki aplastik anemili hastaları spontan düzelme açısından izlemi gerekmektedir. HLA uygun aile içi vericisi olan ağır aplastik anemili hastalarda seçilmesi gereken tedavi hematopoetik kök hücre naklidir (HKHN).

Spesifik Tedavi

İmmüsupresif Tedavi

Uygun vericisi olmadığı için HKHN yapılamayan hastalara antitimosit globulin (ATG) ve siklosporinden (CSA) oluşan immüsupresif tedavi verilmelidir. ATG ve CSA'ya serum hastalığını önlemek için metilprednizolon veya prednizon eklenmektedir. Nötrofil sayısında daha hızlı artış sağlamak için granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) kullanılmaktadır.

Tablo 4. Ağır Aplastik Anemi için İmmüsupresif Tedavi

1. Antitimosit globulin: ATG (tavşan kaynaklı anti-human timosit globulin) (Fresenius, 20mg/5mL) 2mg/kg/gün veya ATG (at kaynaklı anti-human timosit globulin) (Sanofi Pasteur, 100mg/5mL) 20mg/kg/gün iv, günde bir kez 1-8. günler arası 8 gün.
2. Metilprednizolon, 2mg/kg/gün 1-8. günler arası 8 gün iv. Altı saatte bir 0,5mg/kg/doz iv şeklinde bölünerek verilmelidir.
3. Sekiz günlük iv metilprednizolon küründen sonra 9. ve 10. günlerde prednizolon 1,5 mg/kg/gün, 11. ve 12. günlerde 1mg/kg/gün, 13. ve 14. günlerde 0,5mg/kg/gün 2 eşit doza bölünerek po verilmelidir. 15. günde prednizolon 0,25mg/kg/gün tek dozda po verilmelidir.
4. G-CSF 5µg/kg/gün sk günde bir kez gece yatmadan önce 5. günde başlanmalıdır. G-CSF'e hasta 2 ay transfüzyonsuz kalıp, mutlak nötrofil sayısı >1.000/mm ³ , hematokrit ≥ %25, trombosit sayısı ≥ 40.000 olana dek devam edilmelidir. Bundan sonra G-CSF mutlak nötrofil sayısına göre azaltılabilir.

5. Siklosporin A (CSA), 1. günde 10mg/kg/gün po başlanır. İki eşit doza bölünmelidir. İlk ilaç düzeyine başlangıçtan sonra 72. saatte baktıktan sonra ilacın serum düzeyleri izlenmelidir. CSA serum düzeyi 100-300 ng/mL arasında tutulacak şekilde ayarlanmalıdır. Relaps olasılığını azaltmak için CSA'ya bir yıl süreyle devam edilmelidir, bir yıldan sonra 2 haftada bir ilaç dozu 2 mg/kg azaltılmalıdır.

Anti-T Lenfosit Globulin (ATG)

- ATG infüzyonu öncesinde premedikasyon yapılmalıdır.
- Anafilaktik reaksiyon açısından dikkatli olunmalıdır.

Test dozu: İntradermal ATG testi %0,9 NaCl çözeltisinde ATG 1:1.000 sulandırıldıktan sonra 0,1 mL'nin (5µg at IgG'si) enjeksiyonu ile yapılır. Diğer kola da kontrol için %0,9 NaCl enjeksiyonu yapılmalıdır. Deri testinin ilk saati içinde NaCl kontrolüne göre eritem 5 mm daha büyükse alerjinin olduğu kabul edilir ve ilaç kullanılmamalıdır. Hastanın belirti ve bulguları sistemik alerjik yanıt açısından izlenmelidir.

- Trombositopeni: Hastaların trombosit sayıları ATG verildiği sürece 20.000/mm³'ün üzerinde tutulacak şekilde profilaktik trombosit süspansiyonu ile desteklenmelidir.

Siklosporin A (CSA)

1. Sandimmun-Neoral oral solüsyon, 100mg/mL.
2. Sandimmun-Neoral kapsül, 25 ve 100 mg'lık kapsüller.

Oral siklosporin süt, çikolatalı süt veya portakal suyu ile karıştırılabilir, tercihen oda ısısında verilmelidir. İyice karıştırılıp tek bir seferde içilmelidir.

CSA düzeyleri ilk 2 hafta haftada bir ölçülmeli, daha sonra tedavinin geri kalan zamanında 2 haftada bir düzeye bakılarak 200-400ng/mL düzey aralığı hedeflenmelidir. Doz değişimi için kreatinin düzeylerindeki değişiklikler temel belirleyicidir. Bazal değere göre %30'un üzerinde kreatinin artışı CSA dozunun kreatinin düzeyi normale dönene kadar haftada 2mg/kg/gün azaltılmasını gerektirir. 100ng/mL'nin altındaki düzeyler yetersiz emilimi gösterir ve 500ng/mL'nin üzerindeki düzeyler aşırı doz olarak değerlendirilir. CSA düzeyi 500ng/mL'nin üzerindeyse CDSA kesilmelidir ve CSA düzeyi günlük veya günaşırı tekrarlanmalıdır. Düzey 200ng/mL veya altına indiğinde bir önceki doz %20 azaltılarak devam edilmelidir. Yanıtlı hastalarda CSA çok yavaş azaltılmalıdır, CSA bir yıldan sonra azaltılmaya başlanmalıdır.

Hematopoetik Büyüme Faktörleri

G-CSF'in ATG, CSA ve kortikosteroidli tedavi rejimine eklenmesi granülosit yapımını uyararak teorik olarak enfeksiyöz komplikasyonlara karşı korumayı artırır.

Kurtarma Tedavisi

HKHN yapılamayan, kısmi yanıtı olan ($MNS \geq 500/mm^3$, ancak eritrosit ve trombosit bağımlılığı devam eden), immunsupresif tedavi sonrası relaps olan hastalarda alternatif vericiden HKHN veya yeniden immunsupresif tedavi yapılabilir. Yüksek çözünürlüklü tiplleme ile tam uyumlu akraba dışı vericisi olan çocuk ve ergenler alternatif vericiden HKHN için uygun adaylardır.

Fanconi Anemisi

Fanconi anemisi (FA) heterozigot frekansı genel populasyonda 1/300 olan, çoğunlukla otozomal çekinik geçişli, nadiren X'e bağlı çekinik kalıtılan, genellikle çoklu doğumsal anomalilerin eşlik ettiği ve kansere eğilim yaratan bir KKIYS'dir.

Tablo 5. Fanconi Anemisi Taraması için Endikasyonlar

Aplastik anemili veya açıklanamayan sitopenisi olan tüm çocuklar

FA düşündürülen klasik doğumsal defekti olan hastalar:

Çok sayıda café au lait lekesi, deride hipo-hiperpigmentasyonu

Mikrosefalisi

Mikrooftalmisi

Büyüme geriliği

olan hastalar

FA ile ilişkili kanserlerin erken yaşta ortaya çıkması

Lösemili veya solid tümörlü hastada kemoterapiye alışılmadık duyarlılık

Karyotipte spontan kromozom kırılmasının olması

Açıklanamayan makrositoz ve HbF yüksekliği

İmmun olmayan trombositopenili hastalar

Açıklanamayan kısırılığı olan erkekler

FA olduğu bilinen hastaların kardeşleri

Tablo 6. Fanconi Anemisi Tanısında Kullanılan Laboratuvar Çalışmaları

1. Tarama testleri:
a. Diepoksibutan (DEB) veya Mitomisin C (MMC) varlığında kültüre edilmiş T lenfositlerinde artmış kromozom kırılmasının gösterilmesi. Kromozom fragilitesine kırıklar, yeniden düzenlenmeler, exchange ve endoduplikasyonlar dahildir. Mozaisizm düşünülen hastalarda fibroblastta çalışılmalıdır ^a .
b. Akım sitometrisi çalışması: Alkilleyici ajan ile muamele edilmiş hücrelerin akım sitometrik analizi G2/M2'de duraklamış hücrelerin oranını saptayabilir, karakteristik bir dağılım FA hücrelerini açık bir şekilde normal hücrelerden ayırır
c. D2-L için Western-Blot ^b (FANC D2'nin ubiquitinasyonu ile oluşan uzun protein) (Türkiye'de yapılmıyor)
2. Kesin Testler:
Komplementasyon grubu analizi
Mutasyon analizi
3. FA için prenatal tanı: DEB testi hem koriyonik villus hem de amniyosentezden elde edilen örneklerde kullanılabilir
4. Taşıyıcılık durumunun belirlenmesi: Bir FA ailesinde bireylerden birinde klonlanmış sekiz genden birinde defekt saptandıysa geri kalan aile üyeleri için moleküler test yapılabilir. Toplum bazlı tarama sadece riskli popülasyona yapılır.

^aBazı FA hastalarında normal ve FA fenotipi gösteren iki hücre topluluğu olabilir. Bu şekildeki bir mozaisizm normal hücrelerin oranı yüksekse kromozom kırılması testinde yalancı negatiflikle sonuçlanabilir.

^bSadece özelleşmiş laboratuvarlarda yapılır.

Tablo 7. Fanconi Anemisi Tanısı Konulmuş Hastada Başlangıçta ve İzlemde Yapılması Gereken İncelemeler

<p>Aşağıdakilere yönelik endokrin testler:</p> <p>Boy kısalığı (büyüme hormonu eksikliği)</p> <p>Glukoz intoleransı (diyabet)</p> <p>Hipotiroidi</p> <p>Puberte gecikmesi</p> <p>İnmemiş testis için inceleme</p> <p>Fertilitede azalma</p>
<p>Aşağıdakilerin görüntüleme çalışmaları ile değerlendirilmesi:</p> <p>Ortopedik anomaliler</p> <p>Genitoüriner anomaliler</p>
<p>Androjen kullanırken 6 ayda bir karaciğer ultrasonu</p>
<p>Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri</p>
<p>İşitme testi</p>
<p>Eritrosit transfüzyonu alan hastalarda demir yüklenmesi açısından izlem:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Ferritin2. Karaciğer enzimleri3. Karaciğer biyopsisi4. Manyetik rezonans inceleme
<p>Aile üyelerinin taranması:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Diğer aile üyelerinde FA tanısını dışlamak2. Aile içinden kök hücre nakli için potansiyel HLA uygun verici aramasının yapılması3. Ebeveynler ve hasta için genetik danışmanlık sağlanması
<p>İleriye dönük izlem ve taramalar:</p>

- a. Yılda bir miyelodisplazi veya lösemi gelişimi açısından kemik iliğinin histolojik ve sitogenetik incelenmesi
- b. Yedi yaşın üzerinde yılda bir baş ve boyun muayenesi
- c. Onaltı yaşın üzerinde yılda bir jinekolojik muayene
- d. Onaltı yaşın üzerinde memenin hasta tarafından muayenesi
- e. Düzenli oral kanser taraması

Mutasyon analizi:

Bu çalışmalar sadece özelleşmiş laboratuvarlarda yapılmaktadır.

İzlem

Yılda bir veya özel klonal veya morfolojik anormalliklerin gelişmesi durumunda daha sık olarak kemik iliği aspirasyonu ile sitoloji, sitogenetik ve lösemi için prediktif olabilecek sitogenetik anomaliler (3p26q29 amplifikasyonu ve 7q delesyonu) için FISH analizi için yapılması gerekmektedir. Sellülarite için kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. Hastanın tam kan sayımları izlenmelidir. Sitopeninin derecesi izlemi aşağıdaki şekilde yönlendirmelidir:

	Hafif	Orta	Ağır
Hemoglobin düzeyi	<10g/dL	<8g/dL	<8g/dL
Mutlak nötrofil sayısı	<1.500/mm ³	<1.000/mm ³	<500/mm ³
Trombosit sayısı	150.000-50.000/mm ³	<50.000/mm ³	<30.000/mm ³

Sitopeniler hafif-orta aralıktaysa ve sitogenetik anomali yoksa tam kan sayımı her 3-4 ayda bir yapılıp yılda bir de kemik iliği aspirasyonu yapılmalıdır. Sitopeni ile birlikte sitogenetik anomali varsa veya açık MDS gelişimi olmadan belirgin displazi varsa tam kan sayımı 1-2 ayda bir, kemik iliği aspirasyonu da 1-6 ayda bir yapılmalıdır.

Tedavi

Androjen tedavisi: Oksimetolon (50 mg'lık tablet) 2-5mg/kg/gün dozunda başlanıp etkili olan en düşük doza düşülür. İlaç dozu hesaplanırken doz en yakın ¼ tablete yuvarlanır. Hasta başlangıçtaki doza hemogloblin düzeyinde stabilizasyon veya artış şeklinde yanıt verirse 3 aydan sonra günlük doz ½ tabletlik azaltmalarla azaltılmaya başlanabilir. Daha sonra da 2-4 ayda bir androjen dozu kademeli azaltılabilir. Androjen başlandıktan sonra eğer başka bir sitopeni nedeni (viral veya bakteriyel enfeksiyon gibi) yokken 3-4 ay sonra yanıt yoksa oksimetolon kesilmelidir, çok nadir olarak hasta 6. ayda veya daha sonra da yanıt verebilir. Androjene yanıt hemogloblinde trombositlere göre daha erken görülür. Aile ve büyük çocuklar androjenin yan etkileri konusunda bilgilendirilmelidir. Gerekirse agresif topikal akne tedavisi yapılabilir. Androjen tedavisi kız hastalara da verilmelidir. Hastaların yaklaşık %50'si androjenlere yanıt verir.

Bazı hekimler tarafından androjenlerin epifizlerin erken kapanmasına yol açan etkilerinin zayıflatılması amacıyla düşük doz prednizolon (günaşırı 5-10 mg) önerilmiştir. Ancak bu yaklaşımın androjen toksisitesini azalttığına dair veri bulunmamaktadır, ek olarak avasküler nekroz veya osteoporoz gibi ek kemik toksisitelerinin riskini artırma riski taşır.

G-CSF: Ağır nötropenide G-CSF 5µg/kg dozunda günaşırı verilebilir.

Transfüzyonlar: Eritrosit ve trombosit süspansiyonu transfüzyonları gerekmedikçe verilmemeli ve androjen tedavisine yanıtız hastalarda kullanılmalıdır. Kan ürünleri ışınlanmalı, lökosit indirgenmeli ve mümkünse tek bir vericiden elde edilmiş olmalıdır. Akrabadan allojeneik kök hücre nakli yapılmayacağı kesinleşene dek kan bağının olduğu akrabalar kan vericisi olarak kullanılmamalıdır. Kronik transfüzyon alan hastalarda demir durumu demir yüklenmesi ve şelasyon tedavisi başlanması açısından düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli: Tedavinin planlanmasını hızlandırmak için HLA tiplendirmesi tanı konur konmaz yapılmalıdır. HLA uyumlu akraba verici varsa kök hücre nakli yapılmalıdır. MDS gelişimi (benign klonal anomalilerin varlığı) veya lösemi gelişimi nakil için kesin endikasyonlardır.

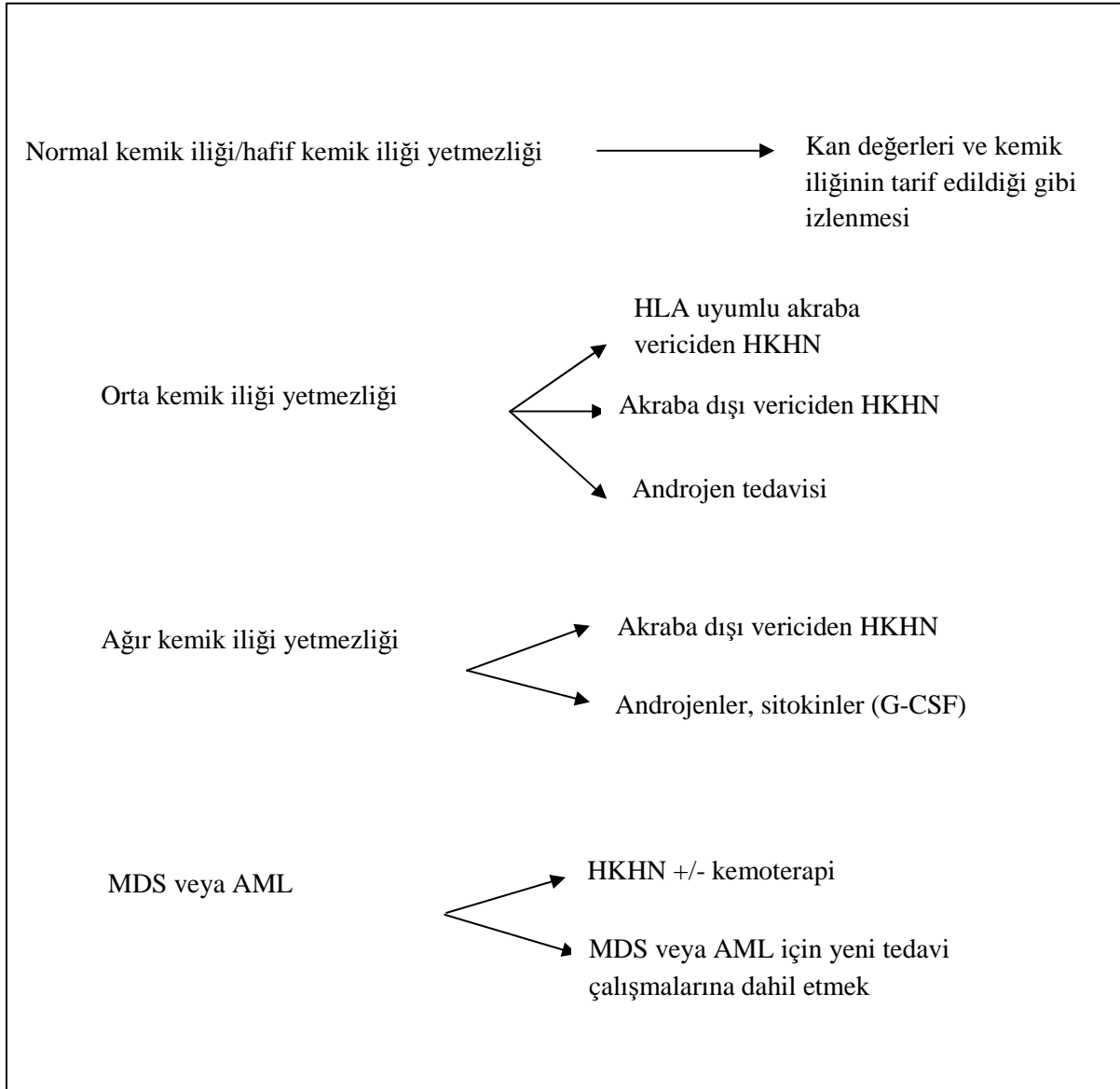
Akraba dışı verici nakilleri androjen tedavisine yanıtız olan veya MDS/lösemi gelişmiş olan olgularda yapılmalıdır. Ancak HLA tiplendirmesinde, hazırlayıcı rejimlerde, genel bakımdaki gelişmeler ve bu nakil tipinde artan deneyimler prognozu belirgin olarak iyileştirmiştir. Bu nedenle her hasta mutlaka hematopoetik kök hücre nakli açısından

değerlendirilmelidir. Tekrar çocuk sahibi olma isteği taşıyan ve ilgilenen hastaların ailesine prenatal tanı ve preimplantasyon genetik tanı hakkında bilgi verilmeli. FA hastalarının duyarlılığının fazla olması kemoterapi ve ışınlamanın geleneksel hazırlayıcı rejimlere göre daha düşük dozlarda verilmesini gerektirir. Bir aile bireyi verici olarak kullanılmadan önce vericinin FA tanısının dışlanması için değerlendirilmesi gerekmektedir.

Human papilloma virus aşısı: FA hastalarında aşılama önerilmektedir.

Büyüme hormonu tedavisi: FA hastalarının çoğunda boy kısalığı vardır. Bunların %50'ye ulaşan kısmında büyüme hormonu eksikliği vardır. Büyüme hormonu ve lösemi gelişimi arasında bilinen teorik ilişki nedeniyle FA hastalarında kullanımı iyi düşünülerek verilmesi gereken bir karardır.

Tablo 8. Fanconi Anemisi için Kemik İliği Yetmezliği Algoritmi



DİSKERATOZİS KONJENİTA

1. Diskeratozis konjenita (DK) aşağıdaki ektodermal displazi triadı ile karakterizedir:
 - a. üst gövde ve boyunda anormal deri pigmentasyonu
 - b. tırnaklarda displazi
 - c. oral müköz membranlarda lökoplaki
2. Kemik iliği yetmezliği yatkınlığı: Yetmezlik insidansı %86'dır, en sık ölüm nedenidir.
3. Kanser yatkınlığı – hematolojik (lösemi, miyelodisplazi) ve epitelyal kanserler. Bunlar normal popülasyondan daha erken yaşta ortaya çıkarlar. Kanser gelişim oranı %9.
4. DK'da görülebilen ek fiziksel bulgular ve sorunlar: Gözyaşı kanlı tıkanıklığına bağlı epifora, blefarit, gelişme geriliği, akciğer hastalığı (fibrozis), boy kısalığı, özefagiyel webler, karaciğer fibrozisi, diş çürüğü, diş kaybı, saçlarda erken beyazlamave dökülme, göz, iskelet, deri, genitüriner, gastrointestinal, nörolojik anomaliler ve immun yetmezlik bildirilmiştir.
5. DK tanısı klasik tanısal triadı oluşturan displazilerin ikisini ve mutasyonu bilinen veya çok kısa telomeri olan hastalarda ilişkili anomalilerden herhangi birisinin varlığını gerektirir. DK tanısı kesin olan bireyin bulunduğu ailenin bir üyesinde kısa telomer varlığı tanı için yeterlidir.
6. Tanı için ortanca yaş 15, mukokutanöz bulguların gelişim yaşı ortanca 6-8 yaştır. İlk önce tırnak değişiklikleri gelişir, ancak hematolojik bozukluklar mukokutanöz değişikliklerden önce ortaya çıkabilir. Pansitopeni gelişimi için ortanca yaş 10 yaştır. Kırk yaşında hastaların yaklaşık %50'sinde ağır aplastik anemi gelişirken, %90'ın üzerinde hastada en azından tek bir seride sitopeni vardır. Anemide MCV ve fetal hemoglobin yüksektir.

Genetik

Telomeraz idamesi yolağındaki altı genin mutasyonları DK ile ilişkilendirilmiştir. En sık X'e bağlı çekinik geçiş gösterir (DKC1 geni), ancak otozomal baskın veya çekinik geçiş de olabilir. Her üç genetik alt tipte birçok ortak özellik varsa da klinik fenotip aynı aileden olan DK olgularında bile belirgin farklılıklar gösterebilir.

Tedavi

Destek tedavi: Kan ürünleri, antibiyotik ve antifibrinolitik ajanlar edinsel aplastik anemideki benzer şekilde verilirler.

Hematopoetik kök hücre nakli: HLA uyumlu akraba vericisi veya kabul edilebilir alternatif vericisi olan ve DK ilişkili kontrendikasyonları olmayan hastalarda uygulanmalıdır.

Diğer tedavi yaklaşımları: Kök hücre nakli yapılamayan hastalarda androjen, G-CSF ve eritropoetin tedavisi uygulanabilir, ancak yanıtlar geçicidir. İmmüsupresif tedavi etkisizdir.

DIAMOND-BLACKFAN ANEMİSİ (SAF ERİTROSİTER SERİ ANEMİSİ)

Diamond-Blackfan anemisi (DBA) kemik iliğinde kırmızı kan hücrelerinin yetersizliği, konjenital anomaliler ve kansere yatkınlık ile karakterli kalıtsal kemik iliği yetmezliğidir. Hastalığın ribozomal proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlarla ilişkisi gösterilmiş olup, bugün için 9 ayrı mutasyon tanımlanmıştır. Ribozomal proteinlerin işlevleri tam olarak anlaşılamamıştır.

Klasik formunda hasta genellikle hayatın ilk aylarında ortaya çıkan anemi ile başvurursa da, hastalığa neden olan genlerin belirlenmesi ile klasik formun dışında hafif hematolojik bulguların veya konjenital anomalilerin izlendiği veya fiziksel veya hematolojik olarak tamamen normal olan olguların da olduğu belirlenmiştir. Özellikle aile içi kök hücre verici adayları olan bireylerin sessiz fenotip açısından değerlendirilmesi büyük önem taşır.

Klinik Özellikler

1. Olguların %50'sinde otozomal dominant kalıtım bildirilmektedir, otozomal resesif kalıtım henüz kanıtlanamamıştır.
2. Anemi genellikle hayatın 2. ayında ortaya çıkar ve DBA için median tanı yaşı 3-4 ay'dır.
3. Anemi doğumda görülebilir.
4. Anemi genellikle makrositer, daha az sıklıkla normositerdir.
5. Retikülositopeni izlenir.

6. Beyaz küre ve trombosit sayısı genellikle normaldir, bazen nötropeni, trombositopeni veya trombositoz eşlik edebilir.
7. Eritrositlerde adenozin deaminaz (eADA) aktivitesi artmıştır.
8. Hemoglobin F genellikle artmıştır.
9. Olguların yaklaşık %50'sinde konjenital anomaliler eşlik eder (Tablo1).
10. Olgularda düşük doğum ağırlığı görülebilir ve postnatal dönemde büyüme geriliği sıktır. Büyüme geriliği hastalığın kendisi ile ilişkili olabileceği gibi, kronik anemi, erken yaşlarda steroid tedavisine başlanması, transfüzyon ilişkili demir yükü ve buna bağlı endokrin komplikasyonlar büyüme geriliğine yol açabilir.
11. Hepatosplenomegali gözlenmez.
12. Karyotip genellikle normaldir.
13. Kemik iliği incelemesinde myeloid ve megakaryositer seriler normal olup, eritroid seride proeritroblastların normal veya göreceli artışı ile birlikte normoblastların yokluğu ile karakterli maturasyon arresti izlenir.
14. Malignite potansiyeli taşırlar ve en sık hematolojik maligniteler, ikinci sıklıkla osteogenik sarkom gelişimi bildirilmiştir.

Tablo 9. DBA 'de izlenen konjenital anomaliler

<i>Organ/sistem</i>	<i>Anomaliler</i>
Kraniyofasial	Mikrosefali, hipertelerozim, epikantus, ptozis, yarık damak/dudak, yüksek damak, mikrognati, mikrotia, düşük kulak, düşük saç çizgisi
Oftalmolojik	Konjenital glokom, konjenital katarakt, strabismus
Boyun	Kısa boyun, yele boyun, sprangel deformitesi, Klippel-Feil sendromu
Kardiyak	Patent foramen ovale, Fallot tetralojisi, ventriküler septal defekt, atrial septal defekt, aort koarktasyonu
Ürogenital	Renal agenezi, atnalı böbrek, hipospadias, çift toplayıcı sistem
Kas-iskelet	Boy kısalığı, baş parmak anomalileri (subluksasyon, hipoplastik, bifid, trifalangial), sindaktili, tenar kabarıklığın ve radial nabzın olmaması

Tablo 10. DBA’de tanı kriterleri

Tanısal kriterler

Normokrom, genellikle makrositer ve daha az sıklıkla normositer anemi

Retikülositopeni

Anemi dışında eşlik eden belirgin sitopeninin olmaması

Bulguların 1 yaş altında ortaya çıkması

Eritroid öncüllerde selektif duraklamanın izlendiği normoselüler kemik iliği

Destekleyici kriterler

Kesin fakat mutlak gerekli olmayan: DBA için tanımlanmış mutasyonların varlığı

Major:

Pozitif aile hikayesi

Minör:

Klasik DBA için tanımlanmış konjenital anomaliler

Makrositoz

Hemoglobin F yüksekliği

Eritrositlerde eADA aktivitesinde artış

Tedavi Önerileri

1. Tedavi belirlenirken hastanın hemoglobin seviyesinin yanı sıra fiziksel büyüme ve kognitif gelişmesi de değerlendirmeye alınmalıdır.
2. Bir yaşın altındaki olgularda steroidin lineer büyüme, fiziksel ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi çok belirgin olduğu için steroid başlanması 1 yaş sonrasına ertelenip, olgular bu döneme kadar kronik transfüzyon ile izlenmelidir.
3. Steroid tedavisinde prednizolon 2 mg/kg/gün dozunda başlanır. Transfüzyon almış olgularda steroid tedavisine transfüzyondan 1-2 hafta sonra başlanmalıdır. Steroid tedavisine yanıt genellikle ilk haftalarda izlenir. **Steroid tedavisine yanıt:**

Transfüzyon yapılmaksızın hemoglobin seviyesinin 9 gr/dL üzerinde olması. **Steroid tedavisine kısmi yanıt:** Transfüzyon yapılmaksızın hemoglobin seviyesinin 8-9 gr/dL arasında olması. Bu olgularda büyüme etkilenmiyor ise bu şekilde izlenebilir. Steroid tedavisine kısmi yanıtı olgularda steroid doz azaltılması transfüzyon ihtiyacına neden oluyor ise steroid yanıtı gibi kabul edilir. İlk 4 haftada yanıt izlenmeyen olgular steroid yanıtı olarak değerlendirilir ve daha uzun süreli veya daha yüksek dozlarda steroid kullanımı önerilmez.

4. Steroid yanıtı olgularda, ilk yanıtı takiben hemen doz azaltımı yapılmalı ve hastanın steroid yanıtılığının devamını sağlayan minimum steroid dozu hedeflenmelidir. Bu hedeflenen güvenli idame dozu 0.5 mg/kg/gün veya 1 mg/kg/gün aşırı dozunu geçmemelidir. Eğer steroid dozu bu dozlara indirilemiyor ise transfüzyona başlanmalıdır. Hedeflenen 'güvenli' idame dozuna ulaşıldıktan sonra steroid doz azaltımı çok yavaş yapılmalıdır.
5. Steroid yanıtı veya sonrasında transfüzyon gerektiren kısmi yanıtı olgularda, steroid tedavisi 12-18 ay sonra tekrar denenmelidir.
6. Transfüzyon bağımlı olgularda transfüzyon için hemoglobin sınırı genellikle 8 gr/dL'dir. Özellikle büyümenin hızlı olduğu dönemlerde hastanın günlük aktivitesi ve büyümesi etkileniyor ise hemoglobin düzeyinin 9 gr/dL altına düşürülmemesi gerekir.
7. Transfüzyon bağımlı olgularda HLA tam uyumlu aile içi vericisi var ise transplant önerilir.
8. Lösemi, MDS, ağır aplastik anemi gelişen veya klinik olarak ağır nötropeni veya trombositopenisi olan olgularda, HLA tam uyumlu akraba dışı vericiden veya HLA tam uyumlu olmayan aile içi bireylerden de transplant önerilir.
9. Transfüzyon bağımlı olgularda transfüzyon sayısı 10-20'yi aştığında demir yükü açısından değerlendirilmeli ve şelasyon tedavisi başlanmalıdır.
10. Olgular büyüme çizelgeleri ile büyüme yönünden yakın takip edilmeli ve büyümede sapma olması durumunda tedavi değişikliği açısından değerlendirilmelidir.
11. Normal aşılama şeması önerilir. Steroid tedavisinin 1 yaşından sonraya ertelenmesi normal aşılama programına olanak sağlar. Canlı aşı uygulamaları mümkünse steroid tedavisi başlanmadan tamamlanmalıdır. Steroid tedavisi altında iken canlı aşılar yapılmamalıdır.

KONJENİTAL DİSERİTROPOETİK ANEMİ (CDA)

Konjenital diseritropoetik anemiler ineffektif eritropoez (intramedüller eritrosit ölümü, retikülositopenili anemi ve kemik iliğinde eritroid hiperplazi) ve kemik iliğinde artmış olan eritroid öncüllerdeki özel morfolojik anormalliklerle karakterize olan bir grup hastalıktır. Üç major CDA (I-III) ve varyantlar (IV-VIII ve diğer varyantlar) tanımlanmıştır.

Klinik Bulgular

- Genellikle çocuklukta başlayan kronik hafif anemi (eritrositlerde nonspesifik anomaliler, bazofilik noktalanma ve bazen normoblastlar)
- Kemik iliğindeki eritroid hiperplaziye rağmen anemi derecesine göre retikülosit yanıtı yetersiz
- Granülosit ve trombosit oluşumu normal
- Kronik veya intermittan hafif sarılık
- Dalak büyüklüğü
- Plazma demiri döngü hızı yüksek ve eritrosit tarafından demir kullanımı düşük olduğundan hemosideroz oluşur
- Eritrosit ömrü kısalmıştır
- Kemik iliğinde CDA'nın 3 farklı tipinin genellikle tanınabildiği anormal eritroid morfoloji

Ayırıcı Tanı

CDA tanısı ancak talasemi sendromları ve herediter sideroblastik anemiler gibi ineffektif eritropoez ile birlikte giden diğer konjenital hemolitik anemi nedenlerinin dışlanmasıyla konulabilir.

Tedavi

1. Ağır kliniği olan hastalarda splenektomi orta derecede veya belirgin düzelme sağlayabilir, tip I CDA'da splenektomiye yanıt diğerlerine göre daha azdır.
2. Demir şelasyonu ile birlikte transfüzyon programı uygulanması
3. Folik asit desteği verilmelidir.
4. Tip II CDA'nın tedavisinde E vitamini kullanılmaktadır, eritrosit yaşam süresinde belirgin uzama ve serum bilirubin ve retikülosit sayısında azalma sağlar.
5. Tip I CDA'da rekombinan α -interferon 2a kullanılmaktadır, hemoglobin düzeyinde artış, MCV ve RDW'de azalma, serum bilirubinde ve LDH'da düşme, eritroblast morfolojisinde düzelme ve ineffektif eritropoezde azalma sağlar.
6. Tip I ve II CDA'da ağır kliniği olan olgularda kök hücre nakli uygulanabilir.

Konjenital Diseritropoetik Anemi için Tanısal Testleri^a

1. Tam kan sayımı, periferik yayma
2. Retikülosit sayısı
3. Kemik iliğinin ışık mikroskobu, gerekirse elektron mikroskop ile değerlendirilmesi
4. Serum vitamin B₁₂ ve folat ölçümü
5. Parvovirus B₁₉ serolojisi
6. Serum bilirubin düzeyleri
7. Hb elektroforezi
8. Eritrosit enzimlerinin ölçümü (pirüvat kinaz ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz)
9. Eritrosit membran elektroforezi
10. İdrar hemosiderini
11. Kemik iliğinden sitogenetik çalışma
12. Bişlinen CDA genleri için mutasyon analizi

13. Globin zinciri sentezi testleri

14. Globin gen analizi testleri

^aBu listedeki tüm tetkiklerin her hastada yapılması gerekmemektedir. B-talasemi, tiamine yanıtı sideroblastik anemi, megaloblastik anemi ve diğer ineffektif eritropoez nedenlerinin dışlanması için yapılmaları gerekebilir.

“KONJENİTAL AMEGAKARYOSİTİK TROMBOSİTOPENİ

Konjenital amegakaryositik trombositopeni (CAMT) genellikle yenidoğan döneminde izole trombositopeni ile kendini gösteren, fiziksel anomalilerin eşlik etmediği kalıtsal kemik iliği yetmezliklerindedir. Trombopoietin reseptörü olan *c-mpl* gen (trombopoietin reseptör) mutasyonlarına bağlı olarak, trombopoietin reseptörlerinin ekspresyon kaybı veya işlev bozukluğu sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Malignite açısından risk taşıdıkları bilinmesine rağmen, diğer kemik iliği yetmezliklerine oranla daha az sayıda malignite gelişimi bildirilmesi, bu olguların daha erken yaşlarda kaybediliyor olması ile ilişkili olabilir.

Klinik Özellikler

1. Otozomal resesif kalıtım izlenir.
2. İskelet anomalileri eşlik etmez.
3. Doğumdan itibaren trombositopeni vardır. Bazı formlarında ilk birkaç ay içinde geçici düzelmeler izlenebilir.
4. Kemik iliğinde selülerite normal, megakaryositler azalmış veya yoktur.
5. Trombosit büyüklükleri normaldir.
6. Sitogenetik analiz normaldir: Kromozomal anomalilerin eşlik ettiği sendromları dışlamak amacıyla yapılmalıdır.
7. Tanı için diğer kazanılmış ve kalıtsal trombositopeni nedenleri dışlanmış olmalıdır.
8. *MPL* mutasyon analizi: Mutasyon saptanmaması hastalığı dışlatmaz ancak moleküler doğrulama açısından önemlidir.
9. Genellikle ilk 1 yaş içerisinde pansitopeni gelişir.
10. Hastalar özellikle hematolojik malignite açısından risk taşır.

Tedavi Önerileri

1. Trombosit transfüzyonları
2. Kanama kontrolünde antifibrinolitik ajanlar
3. Kemik iliği transplantasyonu

i. Bugün için tek küratif tedavi seçeneğidir.

ii. c-mpl mutasyonu heterozigot taşıyıcı vericilerden nakil yapılabilir.

iii. Transplantasyon için optimal zaman kesin bilinmemekle birlikte pansitopeni gelişmeden önce yapılması önerilir.

TROMBOSİTOPENİ-RADIUS YOKLUĞU SENDROMU (TAR SENDROMU)

TAR sendromunun moleküler temelleri henüz aydınlanmamıştır. Trombositopeninin zaman içinde spontan düzelmesi hastalığın fetal megakaryopoez ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Klinik Özellikler

1. Otozomal resesif kalıtım izlenir.
2. Tüm olgularda bilateral radius aplazisi mevcuttur ve tanısal kriterdir. Başparmaklar normaldir ve FA ile ayırıcı tanı açısından önem taşır. Falankslar, humerus ve alt ekstremitelerde iskelet anomalileri eşlik edebilir.
3. İskelet dışı anomaliler olabilir: Kardiyak defektler, renal malformasyonlar, fasiyal dismorfizm, makrosefali, boy kısalığı, kapiller hemanjiom
4. Doğumdan itibaren trombositopeni vardır.
5. Trombosit büyüklükleri normaldir.
6. Anemi ve lökositoz görülebilir.
7. Kemik iliğinde selülerite normal, megakaryositler azalmış veya yoktur.
8. Trombosit sayısı zaman içinde düzelir ve genellikle 1 yaşından sonra trombositopeni hafifler.
9. Malignite özellikle ALL ve AML açısından risk taşır.

Tedavi Önerileri

1. Trombosit transfüzyonları
2. Kanama kontrolünde antifibrinolitik ajanlar kullanılabilir
3. Semptomatik olan ve trombositopenisi sebat eden olgularda kemik iliği transplantasyonu düşünülebilir.

AĞIR KRONİK NÖTROPENİ

Ağır Konjenital Nötropeni ve Kostmann Hastalığı

Ağır konjenital nötropeni farklı kalıtım özellikleri gösteren bir grup hastalığı kapsar. Kostmann hastalığı otozomal resesif kalıtılırken, diğer ağır konjenital nötropeni tipleri otozomal dominant veya sporadik kalıtım özelliği gösterir. Görülme insidansı 2:1.000.000.

- Kan sayımı: MNS $<200/\text{mm}^3$ olup eşlik eden hafif anemi, trombositoz, eozinofili ve belirgin monositoz olabilir.
- Kemik iliği aspirasyonu: Promiyelosit veya miyelosit aşamasında miyelopoezde duraklama gözlenir, olgun nötrofiller belirgin olarak azdır. Monosit, eozinofil, makrofaj ve plazma hücrelerinde artış vardır.
- Nötrofil Elastaz Gen (ELA2) mutasyonu: Ağır konjenital nötropenilerde ELA2 mutasyonun nötrofil öncül hücrelerinde erken apoptozise yol açtığı ve miyelopoezi baskıladığı düşünülmektedir.

Klinik Bulgular:

Yaşamın ilk 1 yılında omfalit, otitis media, üst solunum yolu enfeksiyonları, pnömoni, cilt abseleri ve karaciğer abseleri sık görülen enfeksiyonlardandır. Splenomegali saptanabilir

Ayırıcı Tanı Yaklaşımı

Altı aylık izlem sürecinde mutlak nötrofil sayısı (MNS) en az 3 kez $<500/\text{mm}^3$ bulunan olgular ile MNS $<1000/\text{mm}^3$ olan ancak ciddi enfeksiyonları tanımlanan ağır kronik nötropeniler içinde değerlendirilmelidir. Ayırıcı tanıda geçirilmiş ve geçirilmekte olan enfeksiyonlar, toksik ajanlara maruz kalım, ilaç kullanım öyküsü sorgulanmalıdır.

Fizik bakıda anormal bulunan ve herhangi bir genetik sendromla ilişkilendirilebilecek özellikler dikkate alınmalıdır. Ancak genetik sendromları düşündüren bulguların tamamının doğum anında bulunamayabileceği de akılda tutulmalıdır. Kronik gidiş gösteren hastalarda antinötrofil antikor testi ilk yapılması gereken testtir. Bu test ile en önce otoimmün

nötropeniler dışlanmalı ve pozitif sonuç alınan hastalarda daha ileri incelemede bulunulmamalıdır.

Ağır kronik nötropenin gidişinin belirlenmesi ve siklik nötropenin dışlanması amacıyla hastalara ardışık 6 hafta süreyle haftada 3 kez yapılacak hemogram ve periferik yayma ile lökosit ve MNS değerlendirilmelidir (pratikte küçük çocuklarda haftada 2 kez yapılmaktadır). Düzenli olarak 21 günlük periyodlarla MNS $<200/mm^3$ saptanan hastalar siklik nötropeni olarak değerlendirilmelidir (Granülosit Colony Stimulating Factor-GCSF tedavisi sonrasında 14 günlük periyodlarla görülür). MNS'nda düzenli olmayan periodlarla değişiklikler gösteren hastaların ayırıcı tanısında Şekil-2 den faydalanılmalıdır. Anti nötrofil antikor testi negatif bulunan hastalar ile GCSF tedavisi başlanması planlanan hastalara mutlaka kemik iliği aspirasyonu yapılmalıdır. Kemik iliği aspirasyonunda promiyelosit aşamasında matürasyon duraklaması olup olmaması dikkate alınmalıdır. Matürasyon duraklaması olan ve ısrarlı nötropenisi bulunan hastalar ELA2, HAX1 mutasyonları ile değerlendirilmelidir.

Klinik Bulgular

Sitogenetik Değerlendirme:

Kemik iliği başlangıç sitogenetik değerlendirmesi genellikle normaldir. Ancak hastalık sürecinde klonal bozukluklar ortaya çıkabilir. Bunlar arasında monozomi 7 en sık görülenidir. Ağır kronik nötropenili hastalarda MDS veya AML gelişim sıklığı %12 olarak bildirildiğinden bu hastalarda düzenli olarak yılda bir kez ve GCSF tedavisi başlanmadan önce kemik iliği aspirasyon ve sitogenetik değerlendirme yapılması önerilir.

GCSF Reseptörü:

Ağır kronik nötropenili hastalarda GCSF reseptör yapıları normaldir. Ancak bu hastalarda GCSF reseptörlerinin sitoplazmik domainlerinde edinsel somatik mutasyonların gelişmesine eğilim vardır. Ağır kronik nötropenili hastalarda GCSF reseptör mutasyonu saptanması ile hastaların MDS/lösemi geliştirmeleri arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Mutasyon gelişimi ile klonal dönüşüm arasındaki zaman farklılıklar göstermektedir.

Tedavi:

Tedavide ağır nötropenin düzeltilmesi esastır. Bu amaçla GCSF sc uygulaması yapılır. Doz 5 $\mu g/kg/g$ olarak haftada 5-7 gün olarak ayarlanır. MNS' nın $>1000/mm^3$ olması amaçlanır. Yanıt tedavi başlanmasını takiben genellikle 7-10 gün içinde alınır. Ağır kronik nötropenili hastaların $>95'$ i GCSF tedavisine yanıt verir. Haftada 1 MNS değerlendirilerek en düşük etkin dozu bulmak üzere GCSF dozu ayarlanır. GCSF reseptör mutasyonlarının

düzenli olarak izlenemediği durumlarda doku tipi tam uyumlu kardeş donör varlığında kök hücre nakli ilk tedavi seçeneği olarak tercih edilmelidir

Tam uyumlu akraba donörü bulunmayan hastalar için kök hücre nakil endikasyonları

- >100 µg/kg/g GCSF gereksinimi
- GCSF tedavisine yanıtızsızlık
- GCSF reseptör mutasyonunun saptanması
- MDS/AML gelişimi

Kaynaklar:

Lanzkowsky P, Manual of Pediatric Hematology and Oncology 5th Ed.,Elsevier, 2010

Dale DC, Bolyard AA, Schwinzer BG, Pracht G, Bonilla MA, Boxer L, Freedman MH, Donadieu J, Kannourakis G, Alter BP, Cham BP, Winkelstein J, Kinsey SE, Zeidler C, Welte K. The Severe Chronic Neutropenia International Registry: 10-Year Follow-up Report. Support Cancer Ther. 2006 Jul 1;3(4):220-31.

Welte K, Zeidler C, Dale DC. Severe congenital neutropenia. Semin Hematol. 2006 Jul;43(3):189-95.

Şekil-2: Diğer Ağır Kronik Nötropeni Nedenlerinde Ayırıcı Tanı Yaklaşımı



Kongenital Nötropenilerde Klinik ve Laboratuvar Ayırıcı Tanı

	Ağır konjenital nötropeni	Ailesel Benign Nötropeni	Kronik Benign Nötropeni
Kalıtım	Kostmann Hastalığı Otozomal resesif (Kostmann) Otozomal dominant (Ağır konjenital nötropeni)	Dominant	Hereditör değil
Klinik bulgular	Ağır, yaşamsal tehdit oluşturan yaşamın ilk aylarından itibaren görülür Cilt infeksiyonları Aftöz stomatit Sepsis Meningit, peritonit Akciğer absesi Lenfadenomegali Splenomegali (%20)	Değişkenlik gösterir Çok hafif klinik bulgulardan ciddi infeksiyonlara değişir	Genellikle çok ağır olmayan infeksiyonlar görülür Paronişya Gingivit İmpetigo
Hematolojik bulgular	Anemi Nötropeni <200 /mm ³ Monositoz Eozinofili Lösemi riski	Nötropeni genellikle <300 /mm ³ Monositoz	Olgun Polimorf nüveli lökositler yoktur Monositoz
Kemik iliği	Promiyelositlerde artış Metamiyelositler, bantlar, polimorf nükleer hücreler yok Monositler, eozinofiller ve plazma hücreleri artmış	Metamiyelositler, bant ve polimorf nüveli lökositlerde azalma Matürasyon duraklaması	Polimorf nüveli ökositler yoktur Band aşamasına gelinceye dek normal miyeloid hücreler Lenfositler artar
Tedavi	İnfeksiyon dönemlerinde antibiyotikler Destek tedavi GCSF Ki transplantasyonu	Genellikle tedavi önerilmez Bazen GCSF gerekli olabilir	Antibiyotikler Gerekirse GCSF

