

# KEMİK İLİĞİ YETMEZLİKLERİNE BAĞLI ANEMİLERİN SINIFLANDIRILMASI

## 33. BÖLÜM

Yusuf ULUSOY<sup>1</sup>

### Giriş

Kemik iliği yetmezlikleri herediter veya edinsel olarak ortaya çıkabilir. Bu hastalıklar tek bir hücre serisini etkileyebildiği gibi birden fazla hücre serisini de etkileyerek sitopenilerle seyreder. Etyoloji 3 ana başlıkla toplanabilir:

- 1- Hematopoetik kök hücre veya mikroçevrede ortaya çıkan hasar veya azalma; virüs, çeşitli toksinler veya kimyasal etkisi, hematopoezin otoimmün olarak baskılanması (antikorlar, T hücreler vs.), herediter kemik iliği yetmezliklerine yol açan genetik mutasyonlar aracılığıyla ortaya çıkar.
- 2- B12 veya folat eksikliği gibi durumlarda oluşan maturasyon defekti
- 3- Myelodisplazideki gibi farklılaşma defekti

Herediter kemik iliği yetmezlikleri ebeveynlerden aktarılan mutant genler aracılığıyla veya de novo mutasyonlarla ortaya çıkar. Bunlardan en bilinenleri Fankoni anemisi (FA), diskeratozis konjenita (DK), Schwachman-Diamond Sendromu (SDS), konjenital amegakaryositik trombositopeni (KAMT), Diamond-Blackfan anemisi (DBA), GATA2 yetmezliği sendromu, konjenital nötropenidir. KAMT'de ve konjenital nötropenide anemi beklenmez. Sıklıkla otozomal resesif kalıtlı ancak nadiren X'e bağlı resesif (DK) veya otozomal dominant (DBA) olarak kalıtlıdır. Bu hastalıklar fiziksel deformiteler ve multisistem bulguları ile seyreder.

Edinilmiş kemik iliği yetmezlikleri edinilmiş aplastik anemi, toksinlere bağlı kemik iliği baskılanması, parvovirüs B19 enfeksiyonu sonucu ortaya çıkan pür kırmızı seri aplazisi gibi hastalıklardır.

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Hematoloji ulusoy\_yusuf@hotmail.com

DBA'da ortalama yaşam beklentisi 58 yıldır. Standart tedavi eritrosit transfüzyonu ve/veya steroid tedavisidir. Hastaların %80'i steroid tedavisine yanıt verir ancak bu tedavi yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanılamaz. Prednizolon 2 mg/kg/gün dozunda başlanır ve hemoglobün 10 g/dl olana kadar yüksek dozda devam edilir, ardından doz giderek azaltılır. HKHN ise küratif tedavi yöntemidir. Son verilere göre HKHN ile 4,5 yıllık sağkalım %91'dir (31).

### Diğer Hastalıklar

GATA2 Yetmezliği Sendromu; otozomal dominant olarak kalıtılan bu sendromda diğer herediter kemik iliği yetmezliği sendromlarında olduğu gibi anemi, trombositopeni gibi hematolojik bulgular hastalığın ilk bulgularından değildir ancak bazı hastalar aplastik anemi, myelodisplastik sendrom, akut myeloid lösemi ile kliniğe başvurabilir. Hastalığın tipik özelliği monositopeni, B-lenfopeni ve doğal öldürücü hücre eksiklikleridir.

Retiküler displazi; 1. kromozomda kodlanan AK2 genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkar. AK2 proteini hematopoetik kök hücre farklılaşmasında ve çoğalmasında görev alan mitokondriyal bir proteindir. Klinik olarak immün yetmezlik, anemi, diyare, timüs aplazisi, malabsorbsiyon bulgularıyla seyrederek. Bu hastalarda HKHN başarı ile uygulanır ve uzun sağkalımlar sağlar (32).

### Sonuç

Herediter kemik iliği yetmezlikleri farklı mutasyonlarla ortaya çıkan, myelodisplastik sendrom ve akut myeloid lösemi gelişimi açısından risk yaratan bir grup hastalıktır. Klinik olarak hematolojik bulguların yanı sıra çeşitli organlarda yetmezlik ve anomaliler ile karakterizedir. Diğer sistemlere ait anormallikler fenotipe çok farklı şekillerde yansiyabildiğinden tanı koyarken özellikle kemik iliği morfolojisi, genetik testler ve ek laboratuvar tetkiklerinden faydalanılmalıdır. Tanı yöntemlerinin gelişmesi bu doğrultuda tanı sıklığının artmasını sağlayarak bu nadir hastalıklar hakkında daha çok deneyimle daha iyi tedavi sonuçları eldesi sağlayacaktır.

### KAYNAKÇA

1. Giri N, Stratton P, Savage SA, et al. Pregnancies in patients with inherited bone marrow failure syndromes in the NCI cohort. *Blood*. 2017 Oct 05;130(14):1674-1676. DOI: 10.1182/blood-2017-08-802991.
2. Islam A, Rafiq S, Kirwan M, et al. Haematological recovery in dyskeratosis congenita patients treated with danazol. *Br J Haematol*. 2013; 162(6):854-6. DOI: 10.1111/

- bjh.12432.
3. Kilic SS, Cecik S. Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathy in a Patient With Dyskeratosis Congenita Due to C16orf57 Mutation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016; 38(2):e75-7. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000455.
  4. Zhang J, Li M, et al. Updated review of genetic reticulate pigmentary disorders. *Br J Dermatol.* 2017; 177(4):945-959. DOI: 10.1111/bjd.15575.
  5. Wong J, Collins K . Telomerase RNA level limits telomere maintenance in X-linked dyskeratosis congenita. *Genes Dev.* 20 (20): 2848–2858. DOI:10.1101/gad.1476206.
  6. Touzot F, Le Guen T, De Villartay JP et al. Dyskeratosis congenita: short telomeres are not the rule. *Med Sci (Paris).* Jun-Jul 2012;28(6-7):618-24. DOI: 10.1051/medsci/2012286015.
  7. Knight S, Vulliamy T, Copplestone A et al. Dyskeratosis Congenita (DC) Registry: identification of new features of DC. *Br J Haematol.* 1998 Dec;103(4):990-6. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.01103.x.
  8. Martínez P; Blasco MA. Telomere-driven diseases and telomere-targeting therapies. *J Cell Biol.* 2017; 216(4):875-887. DOI: 10.1083/jcb.201610111.
  9. Gupta MP, Talcott KE, Kim DY, et al. Retinal findings and a novel TINF2 mutation in Revesz syndrome: Clinical and molecular correlations with pediatric retinal vasculopathies. *Ophthalmic Genet.* 2017; 38(1):51-60. DOI: 10.1080/13816810.2016.1275019.
  10. Gleeson M, O'Marcaigh A, Cotter M, et al. Retinal vasculopathy in autosomal dominant dyskeratosis congenita due to TINF2 mutation. *Br J Haematol.* 2012; 159(5):498. DOI: 10.1111/bjh.12088.
  11. Zheng XY, Xu J, Li W, et al. Frosted Branch Angiitis in Pediatric Dyskeratosis Congenita: A Case Report. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(12): e3106. DOI: 10.1097/MD.00000000000003106.
  12. Parchand S, Barwad A. Cytomegalovirus Retinitis as a Presenting Feature of Multisystem Disorder: Dyskeratosis Congenita. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2017; 24(4):219-221. DOI: 10.4103/meajo.MEAJO\_230\_15.
  13. Elmahadi S, Muramatsu H, Kojima S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for dyskeratosis congenita. *Curr Opin Hematol.* 2016; 23(6):501-507. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000290.
  14. Ostronoff F, Ostronoff M, Calixto R. et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and antithymocyte globulin for a patient with dyskeratosis congenita and severe bone marrow failure. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007; 13(3):366-8. DOI: 10.1016/j.bbmt.2006.11.015.
  15. Nelson AS, Marsh RA, Myers KC et al. A Reduced-Intensity Conditioning Regimen for Patients with Dyskeratosis Congenita Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(5):884-8. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.01.026.
  16. Erduran E, Hacisalihoglu S, Ozoran Y. Treatment of dyskeratosis congenita with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and erythropoietin. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003; 25(4):333-5. DOI: 10.1097/00043426-200304000-00015.
  17. Calado RT, Clé DV. Treatment of inherited bone marrow failure syndromes beyond transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017; 2017(1):96-101. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.96.
  18. Ip WF, Dupuis A, Ellis L, et al. Serum pancreatic enzymes define the pancreatic phenotype in patients with Shwachman-Diamond syndrome. DOI: 10.1067/

- mpd.2002.125849.
19. H Ginzberg, J Shin, L Elli, et al. Shwachman syndrome: phenotypic manifestations of sibling sets and isolated cases in a large patient cohort are similar. *Pediatr.* 1999 Jul;135(1):81-8. DOI: 10.1016/s0022-3476(99)70332-x.
  20. Warren AJ. Molecular basis of the human ribosomopathy Shwachman-Diamond syndrome. *Adv Biol Regul.* 2018; 67:109-127. DOI: 10.1016/j.jbior.2017.09.002.
  21. Joyce CE, Saadatpour A, Ruiz-Gutierrez M, et al. TGF $\beta$  signaling underlies hematopoietic dysfunction and bone marrow failure in Shwachman-Diamond Syndrome. *J Clin Invest.* 2019; 129(9):3821-3826. DOI: 10.1172/JCI125375.
  22. Goobie S, Popovic M, Morrison J, et al. Shwachman-Diamond syndrome with exocrine pancreatic dysfunction and bone marrow failure maps to the centromeric region of chromosome 7. *Am J Hum Genet.* 2001; 68(4):1048-54. DOI: 10.1086/319505.
  23. Austin KM, Gupta ML, Coats SA et al. Mitotic spindle destabilization and genomic instability in Shwachman-Diamond syndrome. *J Clin Invest.* 2008; 118(4):1511-8. DOI: 10.1172/JCI33764.
  24. Alter BP, Giri N, Savage SA, et al. Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. *Haematologica.* 2018; 103(1):30-39. DOI: 10.3324/haematol.2017.178111.
  25. Wessels D, Srikantha T, Yi S, et al. The Shwachman-Bodian-Diamond syndrome gene encodes an RNA-binding protein that localizes to the pseudopod of *Dictyostelium amoebae* during chemotaxis. *J Cell Sci.* 2006; 119(Pt 2):370-9. DOI: 10.1242/jcs.02753.
  26. Dror Y. Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2005; 45(7):892-901. DOI: 10.1002/pbc.20478.
  27. Bhatla D, Davies SM, Shenoy S, et al. Reduced-intensity conditioning is effective and safe for transplantation of patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42(3):159-65. DOI: 10.1038/bmt.2008.151.
  28. Léger-Silvestre I, Caffrey JM, Dawaliby R, et al. Specific Role for Yeast Homologs of the Diamond Blackfan Anemia-associated Rps19 Protein in Ribosome Synthesis. *J Biol Chem.* 2005 Nov 18;280(46):38177-85. DOI: 10.1074/jbc.M506916200.
  29. Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, et al. Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Blood.* 2012; 119(16): 3815–9. DOI: 10.1182/blood-2011-08-375972.
  30. Ohene-Abuakwa Y, Orfali KA, Marius C, et al. Two-phase culture in Diamond Blackfan anemia: localization of erythroid defect. *Blood.* 2005; 105(2): 838–46. DOI: 10.1182/blood-2004-03-1016.
  31. Strahm B, Loewecke F, Niemeyer CM, et al. Favorable outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with Diamond-Blackfan anemia. *Blood Adv* (2020) 4 (8): 1760–1769. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001210.
  32. Hoenig M, Lagresle-Peyrou C, Pannicke U, et al. Reticular dysgenesis: international survey on clinical presentation, transplantation, and outcome. DOI: 10.1182/blood-2016-11-745638.