

**Fanconi Aplastik Anemili ve Fanconi Aplastik Anemisi
ile Birlikte Seyreden AML Li İki Olgunun
Değerlendirilmesi**

Dr. Ümran Çalışkan*, Dr. İbrahim Erkul**

Dr. Aynur Acar***, Dr. Sennur Demirel***

Araş.Gör. Hasan Acar****

ÖZET

Fanconi aplastik anemisi olan bir olgu ve Fanconi aplastik anemisi ile birlikte Akut Myeloblastik Lösemisi olan bir diğer olgunun klinik, hemotolojik ve sitogenetik bulguları incelendi. Olgularda gözlenen kromozom düzensizlikleri ile bu düzensizliklerin hastalığın gelişmesi ve malignite eğilimindeki muhtemel etkileri tartışıldı.

SUMMARY

A Case study: One Having Fanconi's Aplastic Anemia, And The Other Having AML Together With Fanconi's Aplastic Anemia.

Clinical, hematologic and cytogenetic findings of two cases were investigated. One of them was Fanconi's aplastic anemia and other one was Acute Myeloblastic Leukemia associated with Fanconi's aplastic anemia. Chromosomal abnormalities of these cases and the possible effects of these abnormalities on the progress of the disease and malignancy were discussed.

* : S.Ü.Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hst. ABD Öğr. Üyesi Doç. Dr.

** : S.Ü.Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hst. ABD Öğr. Üyesi Prof. Dr.

*** : S.Ü.Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD Öğr. Üyesi Y.Doç.Dr.

****: S.Ü.Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD Araş. Gör.

GİRİŞ

Fanconi Aplastik Anemisi hipoplastik veya aplastik kemik iliği ile birlikte çeşitli konjenital anomaliler gösteren familiyal bir hastalıktır. En yaygın olarak görülen iskelet anomalileri başparmak ve radius'un hipoplazisi ve/veya yokluğu şeklindedir. Diğer iskelet anomalileri syndactly, kalçanın kongenital dislokasyonu ve uzun kemiklerin anomalileridir. Bazı çocuklarda, deride kahverengi pigmentasyon, hipogenitalizm, mikrosefali, kısa boyluluk, göz kapaklarının ptosis'i, nystagmus, kulak anomalileri ve mental retardasyon görülür. Hematolojik belirtiler 1 yaşından önce nadiren ortaya çıkar. Gözlenen ilk anomali trombositopeni'dir, bunu daha sonra nötropeni ve anemi takip eder (1,2).

Fanconi anemisi, fötal hemoglobin, eritrositlerin MCV ü ve kromozomal kırıkların artışı ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Bu bulgular pancytopenia'nın başlangıcından önce de mevcuttur ve erken tanıya yardımcı olabilir. Heterozigot bireylerde de kromozomal anomaliler görülür. Hem hastalarda hem de taşıyıcılarda solid tümörler ve lösemi görülme riski yükselmiştir. Amniyotik sıvı fibroblastlarının kromozom kırıkları yönünden incelenmesi ile prenatal tanıya gidilebilir. Fanconi anemisinde gözlenen kromozom değişiklikleri, poliploidi, enderoduplikasyon, kırıklar, gaplar ve yeniden düzenlenmeler şeklindedir. Kardeş kromatid değişimleri (KKD) genellikle normal sınırlar içindedir (2).

Fanconi anemisi oldukça seyrek görülür. Bu güne kadar 300 den fazla olgu bildirilmiştir. Bu nedenle, çalışmamızda, Fanconi anemisi ve Akut Myeloblastik Lösemi (AML) ile birlikte seyreden Fanconi anemisi olan 2 olgunun klinik ve sitogenetik bulguları değerlendirilmiştir.

MATERİYAL VE METODLAR

İncelenen Olgular:

Olgu I (F.B): Gelişme geriliği ve burun kanaması şikayetleri ile hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran olgu 5 yaşında bir erkek çocuktur. Soluk görünümlü hastanın fizik muayenesinde yüz görünümü ve vücut yapısının ufak olduğu, her iki elde 1 nolu phalanx'ların yok olduğu ve radius'un bilateral olarak mevcut olduğu görüldü. Scrotum hiperpigmente, testisler non-palpab idi. Anne-babası arasında akraba evliliği olan bebeğin doğum ağırlığı bilinmiyor ancak çok küçük bir bebek olarak doğduğu ifade ediliyordu. Muayene sırasındaki gelişimi 3. persantil'in altındaydı. Laboratuvar bulgularına göre, Hb: 7.9, Eritrosit: 2.630.000, Lökosit: 4000, Trombosit: 2900 idi. Kemik iliği oldukça hiposelüler olup her üç seri elamanın prekürsörleri son derece az olarak izlenmekteydi. Hb elektroforez sonucuna göre HbF:%15.5, HbA:%81.5 ve HbA₂:%3 idi ve ultrasonografik bulgulara göre ektopik böbrek mevcuttu ve Pelvisde yerleşimli idi. Olgu, Fanconi aplastik anemisi ön tanısı ile kromozom analizi için sitogenetik laboratuvarına gönderildi.

Olgu II (F.G): Halsizlik, iştahsızlık, solukluk ve gelişme geriliği şikayetleri ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğimize başvuran olgu 7 yaşında bir kız çocuktur. Fizik muayenesinde, gelişme geriliği ve Fanconi aplastik anemisi tipine uygun yüz görünümü mevcuttu. Sol baş parmak diğeri-ne göre hipoplazik olup belirgin abdüksiyon gösteriyordu. Anne babası arasında akraba evliliği olan bebeğin doğum ağırlığı bilinmiyordu, ancak hastanın muayene sırasındaki gelişimi 3. persantil'in altındaydı. Laboratuvar bulgularına göre Eritrosit: 2.408 000, Lökosit: 4600, Trombosit 1600 idi. Hb elektroforez sonucuna göre HbF: % 10, HbA: % 88, HbA₂: % 2 idi.

Periferik yayma ve kemik iliği incelemelerinde myeloblastik seri hücreleri görüldü. Fanconi aplastik anemisi ile birlikte seyreden AML tanısı ile yatırılan olgu sitogenetik incelemeye alındı.

Sitogenetik İncelemeler:

Fanconi aplastik anemisi tanısı ile kromozom analizi için sitogenetik laboratuvarımıza gönderilen her iki olgunun heparinlenmiş enjektör ile alınan periferik kan örneklerinden, % 20 Föetal dana serumu, % 2 PHA içeren 5 ml lik Mc Coy's 5A besi ortamında 72 saatlik kültürleri yapıldı. Kültür süresinin son iki saatinde herbir kültür şişesine 0.1 µgr/ml Kolşisin ilave edilerek mitoz durduruldu. Santrifüj tüplerine aktarılan kültürler 1000 rpm de 7' santrifüj edildi. Süpernatant atıldı ve hücre kümesi üzerine 0.075 M KCl ilave edilerek 37°C de 8' bekletildi. Tekrar santrifüj edilen hücreler 3:1, Metanol: Asetik asit ile tesbit edildi. Aynı fiksatif ile 2 kez daha yıkanan hücreler temiz ve kuru lamlara yayıldıktan sonra Tripsin-Giemsa bandlama yöntemi ile boyanarak incelendi (3,4). Her iki olgunun aynı kültür ortamına 10 µgr/ml 5-Bromo 2-deoxyuridine (BrdU-Sigma) ilavesi ile elde edilen metafaz kromozomları Korenberg ve Freedlender'in önerdiği şekilde boyanarak kardeş kromatid değişimleri (KKD) incelendi (5).

Fanconi aplastik anemisinin otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalık olduğu dikkate alınarak her iki olgunun ailelerinden alınan bilgiler ışığında soyağaçları çizildi.

BULGULAR

Fanconi aplastik anemisi tanısı alan 1. olgu (F.B) nun periferik kan lenfosit kültürlerinden elde edilen 100 metafaz incelenmiş ve non-spesifik kromozomal anomaliler saptanmıştır.

Gözlenen anomaliler mono ve dikromatid kırıkları, minute kromozomlar, delesyon ve yeniden düzenlenmiş kromozomlar şeklindedir (Şekil 1). Bu anomalilerin herhangi bir kromozoma özgül olmadığı farklı kromozomları tuttuğu, 1 metafazda 1 ve 10 no'lu, 1 metafazda 11 ve 13 no'lu kromozomlar arasında yeniden düzenlenmeler olduğu, 5 metafazın minute kromozomlar içerdiği gözlenmiştir. Olgunun 20 metafazında sayılan ortalama KKD değeri 7.85 olup, bu değer laboratuvarımızın normal değerlerine yakındır (Ort: 8.18 ± 0.17). Pedigri analizinde olgunun anne ve babası arasında 1. kuşaktan bir akrabalık olduğu saptanmıştır.

AML ile birlikte seyreden Fanconi aplastik anemisi olan ikinci olguda (F.G) da 100 metafaz incelenmiş ve non-spesifik kromozomal anomaliler gözlenmiştir. Bu anomaliler mono ve dikromatid kırıkları, delesyonlar, gapler ve yeniden düzenlenmiş kromozomlar şeklindedir. Bu anomalilerin herhangi bir kromozoma özgül olmadığı, ancak 11 nolu kromozomu tutan delesyon ve kırık şeklindeki düzensizliklerin diğer kromozomal anomalilerden daha sıklıkla işe karıştığı gözlenmiştir. Olgunun 20 metafazında sayılan ortalama KKD değeri 8.21 olarak bulunmuş ve normal sınırlarda değerlendirilmiştir. Pedigri analizinden anne ve babanın 3. kuşaktan akraba olduğu anlaşılmıştır.

TARTIŞMA

Fanconi aplastik anemisi, Bloom Sendromu ve Ataxia telangiectasi gibi bir kromozom kırığı sendromudur. Bu hastalıkta artmış kromozomal anomaliler ile birlikte malignite eğilimi de fazladır (6,7,8,9). Fanconi aplastik anemisinde gözlenen kromozom anomalileri mono ve dikromatid kırıkları, delesyonlar, gapler, yeniden düzenlenmiş kromozomlar,

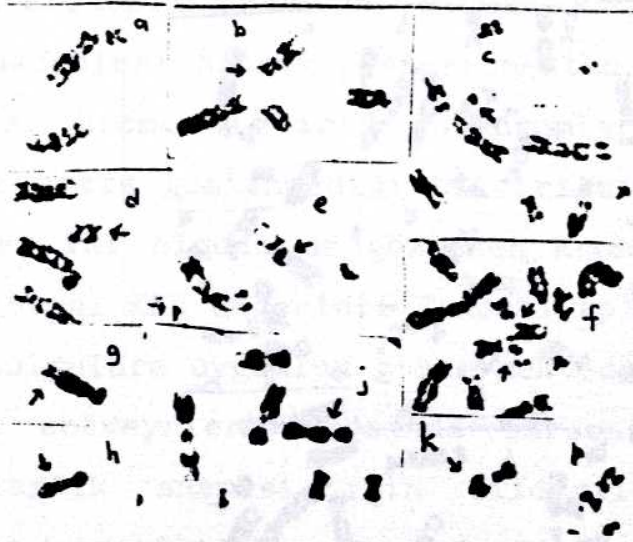
enderodublikasyon ve minute kromozomlar şeklidir.Olgularda gözlenen enderodublikasyon ve minute kromozomlar malignite eğiliminin nedenleri olarak gösterilmektedir (10). Bloom sendromu dışında, kromozom kırığı sendromlarında KKD oranında herhangi bir artış gözlenmediği bildirilmektedir (11). İncelediğimiz her iki olguda da gözlenen kromozom anomalisi artışları ve normal KKD değerleri Fanconi aplastik anemisi için bildirilen bulgulara uygunluk göstermektedir.Benzer şekilde,her iki olgunun ebeveynleri arasında akrabalık mevcut olması Fanconi aplastik anemisi için bildirilen resesif geçiş prensiblerine uygundur. Fanconi aplastik anemisinde, kromozomal düzensizliklerin de etkisi ile malignite eğiliminin fazla olması, incelediğimiz iki olgunun birinde Akut Myeloblastik Lösemi (AML) gözlenmesi ile desteklenmektedir. Lösemilerin çeşitli tiplerinde özgül yada nisbeten özgül kromozom değişiklikleri mevcut olduğu pekçok araştırmanın sonucu olarak kabul edilen bir olgudur (12,13,14). Nitekim AML de t(8;21) (q22;q22) sıklıkla tekrarlayan bir anomalidir.Fanconi aplastik anemisine ilave olarak AML si olan ikinci olgumuzda böyle bir translokasyon gözlenmemiştir.Ancak bu bulgu olgunun AML olmadığındelili sayılmamaktadır. Çünkü AML li olguların ancak % 18 inde 8:21 translokasyonu gösterilmiş, geri kalan olgularda farklı kromozomları tutan, özgül olmayan kromozom anomalileri bildirilmiştir (15). AML ile birlikte seyreden Fanconi aplastik anemili ikinci olgumuzda tesadüfi kromozom kırıklarının yanısıra nisbeten daha sıklıkla gözlenen 11 nolu kromozom anomalilerinin AML ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, kromozom düzensizliği düşünülen olgularda, laboratuvar ve fizik muayene bulgularının yanısıra sitogenetik analizlerin tanıdaki destekleyici önemi dikkate alınarak yapılmış olan bu çalışmada 1. olgu (F.B) Fanconi aplastik



Şekil 1.: Olgu 1 (F.B) e ait kromozomal değişiklikler.

- a. 4q çift kromatid kırığı,
- b. 20p çift kromatid kırığı,
- c. 18q delesyonu,
- d. 15 p delesyonu,
- e. 15p çift kromatid kırığı,
- f. marker kromozom,
- g. 9p gap,
- h. 7q çift kromatid kırığı,
- i. 5q çift kromatid kırığı.



Şekil 2.: Olgu 2 (F.G) ye ait kromozomal değişiklikler.

- a. Xp tek kromatid kırığı,
- b. 12p tek kromatid kırığı,
- c. 19q delesyonu,
- d. marker kromozom,
- e. 10p delesyonu,
- f. 11 ve 12 nolu kromozomlar arasında yeniden düzenlenme,
- g-h. 11q çift kromatid kırığı,
- i. Xq çift kromatid kırığı,
- k. 11q delesyonu.

anemisi, 2. olgu (F.G) Fanconi aplastik anemi ile seyreden AML tanısı almış ve tedavileri uygun şekilde yönlendirilmiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Behrman,R.E.,Vaughan,V.C.: Nelson, Texbook of Pediatrics 13 th Ed., Saunders Company, Philadelphia, 1057-1058, 1987.
- 2- Kempe,C.H., Silver H.K., O'Brien,D. et al.: Current Pediatric Diagnosis and Treatment. 9 th Ed., Appleton and Large, California, 462-463, 1987.
- 3- Moorhead,P.S., Nowel,P.C., Mellman,W.J.et al.:Chromosome preparation of leucocyte cultured from human peripheral blood. Exp. Cell Res. 20: 613-616, 1960.
- 4- Seabright,M.: A rapid banding technique for human chromosomes. Lancet 2: 971 -972, 1971.
- 5- Korenberg,J.R., Freedlender,E.F.: Giemsa tecnique for the detection of SCEs.Chromosoma (Berl.) 48(4): 355-360. 1974.
- 6- Fanconi,G.: Familial contitutional panmyelopathy, Fanconi's Anemia. I. Clinical Aspects. Semin Hematol. 4: 233-240, 1967.
- 7- Gymrek,D., Witkowski,R.: Chromosomal aberrations and abnormalities of red cell metabolism in a case of Fanconi's anemia before and after development of leukemia. German Med Montly. 13:105-111, 1986.
- 8- Littlefield,J.W.: Genes, chromosomes and cancer. J. Pediatr. 104 (4): 489-494, 1984.

- 9- Nathan,D.G., Oski,F.A.: Hematology of Infancy and Childhood. Saunders Company, 3th Edition, Philadelphia, 176-186, 1987.
- 10- Yunis,J.J.: Spesific fine chromosomal defects in cancer. An overview. Human Pathology. 12(6): 503-515, 1981.
- 11- Lüleci,G. Yeğın,O., Bağcı,G., Acar,A., Bektaş,S.: Cytogenetic findings of a suspected case of Fanconi's anemia. The journal of Fırat University 2(2): 105-109, 1987.
- 12- Berger,R., Bernheim,A., Daniel,M. et al: Cytologic characterization and significance of normal karyotypes in t(8;21) acute myeloblastic leukemia. Blood 59: 171-178, 1982.
- 13- Forth International Workshop in Leukemia. Translocation (8;21) (q22;q22) in acute non lymphocytic leukemia. Cancer Genet Cytogenet 12: 284-292, 1984.
- 14- Trujillo, J.M., Cork,A., Ahearn,M.J. et al.: Hematologic and cytologic characterization of 8;21 translocation acute gronulocytic leukemia. Blood 53: 695-700, 1981.
- 15- Bitter,M.A., Le Beau,M.M., Rowley,J.D. et al.: Associations between morphology, karyotype and clinical features in myeloid leukemias. Human Pathology 18 (13): 211-225, 1987.
