



KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI

23 ŞUBAT 2023

Arş. Gör. Dr. Ayşe Nihan Uslan

Prof. Dr. Nazan Sarper

Prof. Dr. Emine Zengin

Doç. Dr. Sema Aylan Gelen



Olgu

- 2 ay 9 günlük kız hasta
- Yeni başlayan ateş ve aralıklı devam etmekte olan burun kanaması şikayeti ile başvurdu.

Öykü

- 2740 gram 38 haftalık doğan bebek postnatal ilk gün vücudunda ekimozlar görülerek kanama diyatezi açısından tetkik edilmek üzere yenidoğan ünitesine sevk edildi.
- Hastanın hematoloji konsültasyonu sağlandı. Flebotomi yerlerinden kanamasının durmadığı gözlemlendi.

Özgeçmiş

- Prenatal:

Son dönemde oligohidramniyos, geçirilmiş sezaryen

- Natal:

Miadında 2740 gr doğum. APGAR 7/9. **Ekimotik alanları doğduktan sonraki ilk gün ortaya çıkmış.**

- Postnatal:

Yaygın ekimoz ve kanama diyatezi nedeniyle bir ay yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü.

3 kez ES transfüzyon ihtiyacı.

Soygeçmiş

- Anne 30 yaşında sağlıklı
- Baba 32 yaşında sağlıklı
- 1.kardeş 4 yaşında kız, alerjeni bilinmeyen alerjisi mevcut.
- Anne baba arasında akrabalık mevcut (kardeş çocukları)
- Ailede diyabet öyküsü mevcut. Kaybedilen çocuk, ölü doğum öyküsü yok.

Fizik muayene

- Kalp tepe atımı: 136/dk
- Ateş: 36.8
- Kan basıncı: 80/50 mmHg
- Solunum sayısı: 44/dk

- Kilo: 4300 gr (-2.4 SDS)
- Boy: 54 cm (-2.7 SDS)
- Vücut kitle indeksi: 14.75 (-1.1 SDS)

Fizik muayene

- Cilt: Rengi doğal. Turgor tonus normal. Döküntüsü yok. Aşı yerinde kızarıklık yok.
- Kbb/göz: Orofarenks doğal. Hiperemi , aftöz lezyon yok. **Burun mukozasında kurumuş kan +.** Göz hareketi, skleraları doğal.
- Baş/boyun: **Saçlı deride pariyetal bölgede 3-4 mm ciltten kabarık hemanjiom +,** lenfadenopati yok.
- Solunum sistemi: Her iki akciğer solunuma eş katılıyor. Ral yok.
- Kardiyak sistem: Kalp sesleri ritmik, üfürüm ve ek ses yok, bilateral femoral nabız açık.
- Batın: Doğal, hassasiyeti yok. Organomegali yok. Göbek temiz. **Umblikal herni** (redükte edilebilir) mevcut.
- Ürogenital sistem: Anomalisi yok.
- Ekstremiteler: Hareketli, anomalisi yok.
- Nörolojik muayene: Aktivitesi doğal, canlı bakışı mevcut. Yakalama, tutma refleksi +.

Laboratuvar değerleri

- Wbc: 61.840 / μ L
- Nötrofil: 27.830/ μ L
- Lenfosit: 24.810 / μ L
- Hgb: 7.9 gr/dl
- MCV: 81fL
- Rbc: 2.7×10^6 / μ L
- Hct: %20.5
- MCHC: 34.8 gr/dl
- Trombosit: 219.000 / μ L
- D.coombs: Negatif
- AKŞ – 100 mg/dL
- BUN 7.4 mg/dL
- Kreatinin 0.24 mg/dL
- Albumin – 41.3 g/dL
- ALT (SGPT) - 7.8 U/L
- AST (SGOT) – 15.5 U/L
- Bilirubin, Direkt – 0.30 mg/dL
- Bilirubin, Total – 0.62 mg/dL
- Kalsiyum – 9.13 mg/dL
- Sodyum - 136 mmol/L
- Fosfor (P) – 4.96 mg/dL
- Magnezyum (Mg) – 1.92 mg/dL
- Potasyum (K) – 4.99 mmol/L

Patolojik Bulgular

- Gövdesinde ve ekstremitelerinde ekimoz
- Burun mukozasında kanama
- Lökositoz
- Ateş
- Akraba evliliği



- Periferik yaymasında trombosit kümeleri izlenmedi, trombosit boyutları büyüktü, eritrosit morfolojisi doğaldı.
- Nazogastrik sondadan kahverengi gelenleri olması nedeniyle proton pompa inhibitörü ve traneksamik asit sistemik olarak kullandı.
- Burun kanaması da devam etti.
- Koagülasyon parametreleri ve trombosit sayısı normal olan hasta göbeği vaktinde düştüğü için kataterizasyon açısından pıcc-line (periferik) katater açıldı.

Kanama diyatezine yönelik testler

- APTT :27 sn
- PT: 11 sn
- Trombosit fonksiyon deęerlendirmesi amacı ile;
 1. Trombosit agregasyon testi
 2. PFA-100 ile kollajen-ADP ve kollajen-epinefrin düzeyi
 3. Flow sitometri ile trombosit paneli (CD41,CD42, CD61) alışıldı.
- Faktör 7 ve 13, Protein C ve S düzeyi çalışıldı.
- Protein C: 31 %, Protein S : 23 % (yenidoğan için normal deęerler)
- PFA-100 testinde kollajen epinefrin >222 sn,
- kollajen ADP >235sn uzamıř bulundu.
- Kanama sonrası transfüzyon gerekti.

- TORCH enfeksiyonu dışlandı.
- WBC 38.000/ μ L
- Neu 17.720/ μ L
- Platelet 169.000/ μ L
- Hb 9.3 gr/dl olup lökositozu devam eden hastada konjenital lösemi dışlanması amacıyla kemik iliği aspirasyonu yapıldı.
- Kemik iliği heterojen, normoselüler, depo hücresi yok olarak değerlendirildi. Normal megakaryositlerden daha fazla çok çekirdekli megakaryositler görüldü.

Trombosit fonksiyon bozuklukları

	Bernard-Soulier	Glanzman
Genetik	OR	OR
Defekt	GP-Ib/IX	GP-IIb/IIIa
	Cilt,mukoza kanamaları	Cilt,mukoza kanamaları
Adezyon	-	++
Agregasyon	++	-
ADP ile agregasyon	++	-
Ristosetin ile agregasyon	-	++
	Trombositopeni+dev trombosit	-

Trombosit fonksiyon bozukluğu düşünölen hastanın periferik kan örneğinden flow sitometri çalışıldı.

Hastamızda CD42 ve CD61 DÜZEYLERİ DÜŞÜK SAPTANDI

- Faktör 7 düzeyi 37% düşük ancak yaşa göre normaldi.

Tablo 3. Sağlıklı term infantlarda ve çocuklarda koagülasyon testlerinin normal değerleri (ST)

Test	1. gün	3. gün	1 ay-1 yaş	1-5 yaş
APTZ (sn)	38,7 (34,3-44,8)	36,3 (29,5-42,2)	39,3 (35,1-46,3)	37,7 (33,6-43,8)
PZ (sn)	15,6 (14,4-16,4)	14,9 (13,5-16,4)	13,1 (11,5-15,3)	13,3 (12,1-14,5)
INR	1,26 (1,15-1,35)	1,20 (1,05-1,35)	1 (0,86-1,22)	1,03 (0,92-1,14)
Fibrinojen (g/L)	2,80 (1,92-3,74)	3,30 (2,83-4,01)	2,42 (0,82-3,83)	2,82 (1,62-4,01)
Koagülasyon faktörleri				
FII (%)	54 (41-69)	62 (50-73)	90 (62-103)	89 (70-109)
FV (%)	81 (64-103)	122 (92-154)	113 (94-141)	97 (67-127)
FVII (%)	70 (52-88)	86 (67-107)	128 (83-160)	111 (72-150)
FVIII (%)	182 (105-329)	159 (83-274)	94 (54-145)	110 (36-185)
FIX (%)	48 (35-56)	72 (44-97)	71 (43-121)	85 (44-127)
FX (%)	55 (46-67)	60 (46-75)	95 (77-122)	98 (72-125)
FXI (%)	30 (7-41)	57 (24-79)	89 (62-125)	113 (65-162)
FXII (%)	58 (43-80)	53 (14-80)	79 (20-135)	85 (36-135)
Koagülasyon inhibitörleri				
AT (%)	76 (58-90)	74 (60-89)	109 (72-134)	116 (101-131)
PC (kromojenik)	44 (28-54)	71 (31-112)	96 (65-127)	100 (71-129)
PC (clotting)	32 (24-40)	33 (24-51)	77 (28-124)	94 (50-134)
PC (clotting)	36 (28-47)	49 (33-67)	102 (29-162)	101 (67-136)

PZ: Protrombin zamanı, INR: Uluslararası normalleştirilmiş oranı, APTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, TCT: Trombin zamanı, YD: Yenidoğan, VWF: Von Willebrand faktör, PC: Protein C, AT: Antitrombin

- Hasta 2 aylıkken ateşlenerek acil polikliniğe geldiğinde de
- WBC 69.900/ μ L
- Nötrofil 32.620/ μ L
- Hb 5.4 gr/dl
- MCV 85 fL
- Plt 264.000/ μ L
- CRP 106 mg/L bulundu.

- Ateşi sebat etmedi. BCG aşısı uygulanmıştı. Seftriakson başlandı. Evde zaman zaman burun kanamalarının devam ettiği öğrenildi.

- Eritrosit süspansiyonu transfüze edildi.

İmmun yetmezlik düşündürür bulgular

- Çoklu sayıda sistemik/ciddi bakteriyel enfeksiyon (sepsis, osteomyelit,menenjit)
- Nadir görülen yerlerdeki enfeksiyon (karaciğer absesi..)
- Yaygın olmayan patojenler (aspergillus,..)
- Büyüme gelişme geriliği
- Kronik ishalin eşlik etmesi
- Canlı aşı sonrasında fatal-ağır enfeksiyon
- Kronik oral/kutanöz monilyazis
- Lenfoproliferasyon/malignite
- Dismorfik bulgular
- Gecikmiş yara yeri iyileşmesi, göbek geç düşmesi

- Akriba evliliği olması ve canlı aşılama sonrasında ateş şikayeti nedeniyle immun yetmezlik ve metabolik taramaları planlandı.
- Periferik kan örneğinden immun yetmezlik panelinde flow sitometri çalışıldı.

- Myeloid: %36.6 Monosit %10.2
 - Lenfosit %47.3
 - CD45 negatif: %0.64
 - CD20 %46
 - CD19 %50
 - HLA-DR %45
 - HLA-ABC %100
 - CD45 RA %88.6
 - CD45 RO %4.5
 - CDRA+CD4+ %22
- CDRO+CD4+ %2.6
 - CD16+56 %10.6
 - CD4 %24.9
 - CD8 %12.2
 - CD3 %36.4
 - CD8+3 %10.1
 - CD4+3 %23.1
 - CD3+ lenfositlerde:
 - CD4+ %66
 - CD8+ %29

- Hastanın flow yapıldığı gün lenfosit sayısı 19.210/ μ L.
- CD4 yaklaşık 5000/ μ L
- CD8 2344/ μ L
- CD19 yaklaşık 10.000/ μ L

Trombosit fonksiyon kusuru

Enfeksiyona eşlik eden kanama

Sürekli lökositoz olması nedeniyle **lökosit adezyon defekti tip 3** düşünülerek genetik laboratuvarına **FERMT3 gen mutasyonu** çalışması için numune gönderildi.

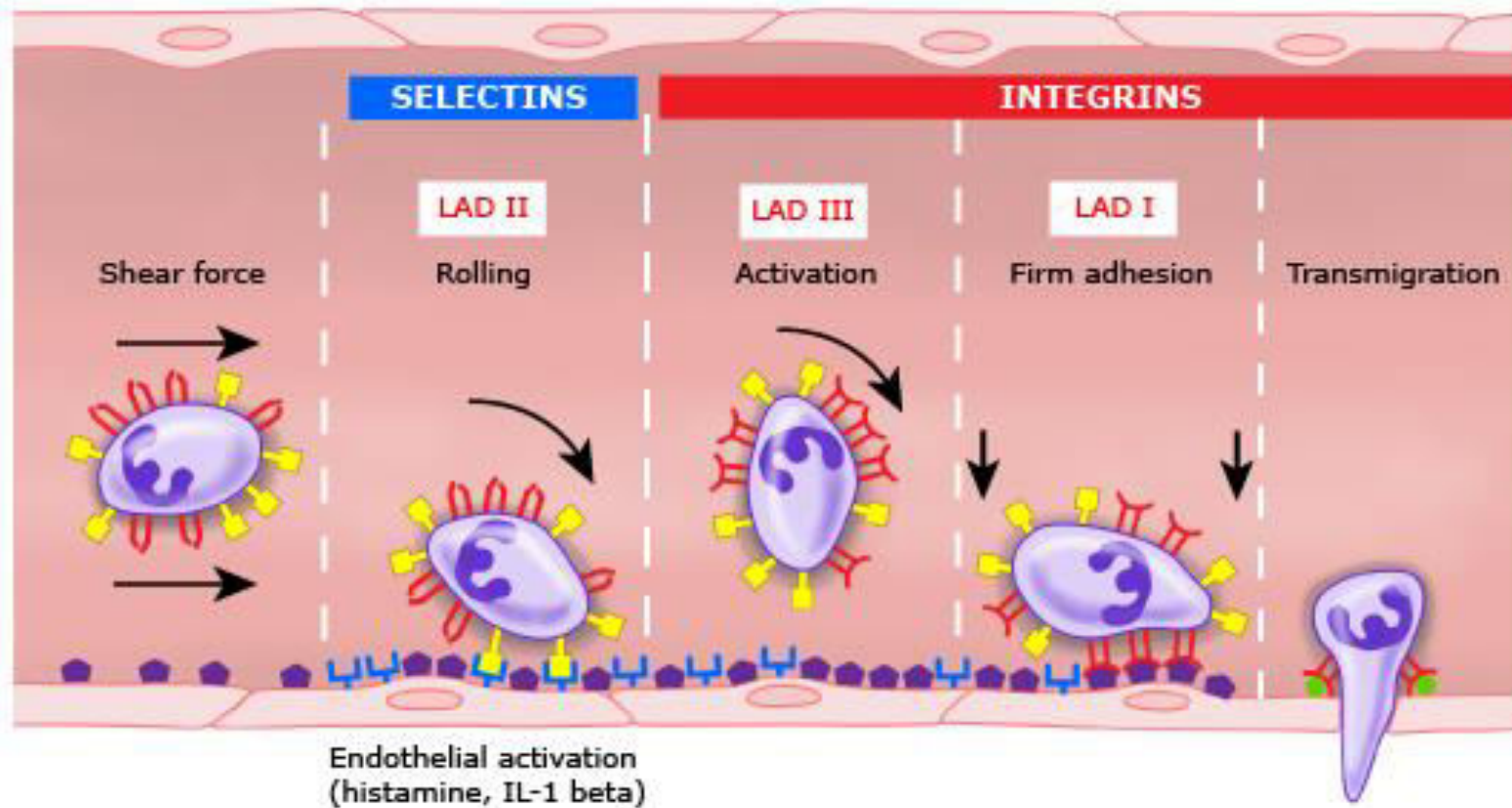
- FERMT3 geninde patolojik değişiklik izlendi.







**(FERMT3 geni: NM_031471.6 c.1525C>T (p.R509*) (p.Arg509Ter)
(Homozigot)**

- Kemik iliği nakli planlandı. Aile HLA doku grubu taramasında tam uyumlu kardeşi olmaması nedeniyle akraba dışı donör taramasına yönlendirildi.
- Hastaya demir tedavisi başlandı.
- Hastaya ilk iki ayda yapılması gereken aşılar BCG dahil yapılmıştı. Literatürde bu hastalarda rutin aşı takvimi yapılması önerilmektedir.

Kanama diyatezi ile prezente olan bir primer immun yetmezlik; Lökosit Adezyon Defekti tip 3

Lökosit Adezyon defekti



- | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  Carbohydrate ligand |  Integrin (active) |  Integrin (inactive) |
|  ICAM-1,-2 |  PECAM-1 |  Selectin |

Lökosit adezyon defektleri

LAD, lökositlerin doku hasarı bölgesine geçişindeki bir kusur ile karakterize, nadir görülen bir fagositik bozukluktur.

Bu hastalar genellikle bebeklik döneminde göbek kordonunun geç ayrılması, omfalit ve cilt ve mukozal yüzeylerin nekrotik enfeksiyonları ile başvururlar.

Israrcı belirgin nötrofilik lökositoz, LAD'nin ayırt edici özellikleridir.

LAD tip 1 (LAD1) en yaygın biçim olmak üzere üç tip LAD tanımlanmıştır.

LAD1

- LAD1, $\beta 2$ integrinlerin (CD18) ortak beta alt birimini kodlayan ITG $\beta 2$ genindeki kusurdan kaynaklanır.
- LAD1'in tanısı; immünolojik çalışma, flow sitometrik analizde CD18 ve CD11'in ekspresyonu ve ardından moleküler doğrulamayı içerir.
- Nötrofillerdeki CD18 ekspresyonuna bağlı olarak LAD1 hastaları şiddetli (CD18 ekspresyonu $< \%2$), orta ($\%2-30$) ve hafif ($> \%30$) olarak sınıflandırılır.

LAD2

- LAD tip 2 (LAD2), SLC35C1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır
- Bu hastalar,
tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar,
ciddi zihinsel gerilik
farklı yüz özellikleri
büyüme geriliği ile karakterize
- Akış sitometrisi, SLeX'in (CD15a) olmadığına gösterilmesi ile tanı
- Bombay fenotipi ile sonuçlanan, eritroid hücrelerde H antijeni eksikliği vardır.

LAD3

- LAD tip 3 (LAD3), integrin aktivasyonunda çok önemli bir rol oynayan kindlin-3 proteinini kodlayan FERMT3 genindeki bir mutasyondan kaynaklanır.
- Bu hastalarda ciddi tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, kalıcı lökositoz ciddi kanama ile sonuçlanan bir trombosit agregasyon defekti göbek kordonu düşmesinde gecikme vardır.

Klinik Bulgular	LAD tip 1	LAD tip 2	LAD tip 3
Tekrarlayan ciddi enfeksiyonlar	3+	+	2+
Nötrofili	+	3+	2+
Periodontit	2+	2+	-
Cilt enfeksiyonu	2+	+	2+
Umbilikal kordda geç düşme	3+	-	+
Gelişimsel anomaliler	-	3+	-
Kanama eğilimi	-	-	3+
Mutasyon	ITGB2	e GDP-fucose transporter gene (SLC 35C1)	FERMT3

Laboratuvar	LAD tip 1	LAD tip 2	LAD tip 3
CD18 ekspresyon	Azalmış/yok	normal	normal
SLeX ekspresyon	normal	yok	normal
Nötrofil motilitesi	azalmış	hafif azalmış	hafif azalmış
Nötrofil yuvarlanma	normal	çok azalmış	normal
Nötrofil adezyonu	çok azalmış	hafif azalmış	çok azalmış
Fagositik aktivite	azalmış	normal	normal
T/B lenfosit fonksiyonu	azalmış	normal	bilinmiyor

Lökosit adezyon defekti tip 3

- Eski yıllarda LAD tip 1 variant olarak adlandırılmaktaydı.
- İlk kez 1997 yılında tanımlanmış.
- OR
- Ciddi enfeksiyonlar ile lökositoz ve ciddi kanama bozuklukları ile karakterize
- 30 vakadan daha az bildirim mevcut, çoğunlukla Türk kökeni
- Lökosit ve plateletlerdeki B-integrin aktivasyonu etkilenmekte
- **Kindlin-3 geninde (FERMT3) ve calDAG-GEF1 geninde mutasyonlar tanımlanmıştır.**

Lökosit adezyon defekti tip 3

- LAD-3 tanılı Yenidoğan bebekler;

Glanzmann's trombastenisi-benzeri kanamalar (mukokutanöz kanamalar),
Hayatı tehdit eden ciddi bakteriyel enfeksiyonlar (neonatal sepsis, bakteriyel menenjit, ağır pnömoni vb)

ile başvurular.

LAD-3 hastalarında trombosit agregasyonu bozukluğu vardır.

Lökosit adezyon defekti tip 3

- LAD tip 1 benzeri ciddi bakteriyal enfeksiyonlar, umbilikal kordun geç düşmesi, lökositoz gibi klinik bulgular olmakta
- *Klinik olarak şüpheli tüm hastalardan (doğumsal kanama bozukluğu, lökositoz, umbilikal kordun geç düşmesi ile birlikte ciddi enfeksiyon) genetik tetkik istenmeli*

Lökosit adezyon defekti tip 3

- Kemik iliği transplantasyonu veya hematopoetik kök hücre nakli tek kür sağlayıcı tedavi
- İnfantil dönemde KİT yapılmadığı sürece prognoz kötü
- LAD tip 3 tanılı hastaların kanama şikayetleri varlığında;
 1. Trombosit süspansiyonu transfüzyonu,
 2. Gereğinde traneksamik asit
 3. Trombosit süspansiyonuna refrakterlik geliştiği durumlarda veya hayatı tehdit eden kanamalarda rekombinant faktör VIIa.

Kaynakça

- Leukocyte-adhesion deficiency-UpToDate
- Inborn errors of immunity (primary immunodeficiencies): Overview of management-UpToDate
- A point mutation in KINDLIN3 ablates activation of three integrin subfamilies in humans [DOI: 10.1038/nm.1917](https://doi.org/10.1038/nm.1917)
- Leukocyte-endothelial adhesion in the pathogenesis of inflammation-UpToDate

- Dikkatiniz için teşekkürler..