PEDİATRİK HEMATOLOJİ DERNEĞİ
1999
TÜRK

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA JUVENİL MİYELOMONOSİTİK LÖSEMİ, MİYELODİSPLASTİK SENDROM ve DOWN SENDROMU İLİŞKİLİ HEMATOLOJİK HASTALIKLAR:

Tanıdan Tedaviye Güncel Yaklaşımlar

Editörler

Adalet Meral Güneş • Hale Ören
Ali Fettah • Tekin Aksu
Ayşegül Ünüvar



WOPPHO
World Physicians Publishing House

Ankara Nobel Tıp Kitabevleri LTD. ŞTİ. markasıdır.

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA JUVENİL MİYELOMONOSİTİK LÖSEMİ, MİYELODİSPLASTİK SENDROM ve DOWN SENDROMU İLİŞKİLİ HEMATOLOJİK HASTALIKLAR:

Tanıdan Tedaviye Güncel Yaklaşımlar

Editörler

Adalet Meral GÜNEŞ • Hale ÖREN

Ali FETTAH • Tekin AKSU

Ayşegül ÜNÜVAR

WOPPHO
World Physicians Publishing House

Ankara Nobel Tıp Kitabevleri LTD. ŞTİ. markasıdır.

© 2026 Ankara Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA JUVENİL MİYELOMONOSİTİK LÖSEMİ, MİYELODİSPLASTİK SENDROM ve DOWN SENDROMU İLİŞKİLİ HEMATOLOJİK HASTALIKLAR: Tanıdan Tedaviye Güncel Yaklaşımlar

Editörler: Adalet Meral GÜNEŞ • Hale ÖREN
Ali FETTAH • Tekin AKSU
Ayşegül ÜNÜVAR

BİRİNCİ BASKI: 2026

ISBN: 978-625-5746-89-4

0533 511 65 31
Online Alışveriş
www.ankaranobel.com

WOPPHO
World Physicians Publishing House
Ankara Nobel Tıp Kitabevleri LTD. ŞTİ. markasıdır.

Kitaptaki bölüm içeriklerinin sorumluluğu, yazarlarına aittir.

5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri yayım hükümleri gereğince herhangi bir bölümü, resmi veya yazısı, yazarların ve yayınlayıcısının izni alınmadan tekrarlanamaz, basılamaz, kopyası çıkarılamaz, fotokopisi alınamaz veya kopya anlamı taşıyabilecek hiçbir işlem yapılamaz.

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve güncellenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalıdır. Yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında, tedavilerde ve ilaç uygulamalarında değişiklikler yapılması gerekli olabilir. Okuyuculara, ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan son bilgileri mutlaka kontrol etmeleri önerilir. Dozaj, uygulama şekilleri ve kontrendikasyonlar; güncel bilgiler ışığında sürekli olarak takip edilmelidir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini, en doğru ilaçları ve dozları belirlemek; uygulamayı yapan hekim sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

Yayına Hazırlayan : Ankara Nobel Tıp Kitabevleri
Yayın Koordinatörü : Mehmet Ali KARACA (mehmetalikaraca@ankaranobel.com)
Grafik Tasarım : Ankara Nobel Tıp Kitabevleri Grafik Birimi
Baskı ve cilt : Ankara Özgür Matbaacılık Basım Yayın Dağıtım Sanayi Ticaret Anonim Şirketi
1250 Cadde No: 25 OSTİM OSB Yenimahalle/Ankara
Sertifika No : 46821
Baskı Tarihi : 2026, Ankara

MERKEZ
ANKARA NOBEL TIP KİTABEVLERİ LTD. ŞTİ.
Adres: Sağlık 1 Sok. No: 17/A Sıhhiye / ANKARA
Tel: 0 532 154 58 43 - 0 312 434 10 87
0 312 434 05 17 - 0 312 434 02 99
E-mail: info@ankaranobel.com

GENEL DAĞITIM
ANKARA NOBEL TIP KİTABEVLERİ LTD. ŞTİ.
Adres: Sağlık 1 Sok. No: 17/1 Sıhhiye / ANKARA
Tel: 0 532 154 58 43 - 0 312 434 02 99
E-mail: siparis@ankaranobel.com
info@ankaranobel.com

ŞUBE: ÇAPA
ANKARA NOBEL TIP KİTABEVLERİ LTD. ŞTİ.
Adres: Şehremini Mah. Köprülü Mehmet Paşa Sk. No 31/C Çapa/İSTANBUL
Tel: 0 535 028 22 62 - 0 212 589 10 50
E-mail: info@ankaranobel.com

ŞUBE: KADIKÖY
ANKARA NOBEL TIP KİTABEVLERİ LTD. ŞTİ.
Adres: Rasim Paşa Mah. Rıhtım Cad. Derya İş Mrk. No: 28/18 Kadıköy / İSTANBUL
Tel: 0 535 629 23 63 - 0 216 550 09 07
E-mail: info@ankaranobel.com

Online Satış: www.ankaranobel.com

Türk Pediatrik Hematoloji Derneği
Yönetim Kurulu

Başkan
Prof. Dr. Ayşegül ÜNÜVAR

Başkan Yardımcısı
Prof. Dr. Şule Ünal CANGÜL

Genel Sekreter
Prof. Dr. Melike SEZGİN EVİM

Sayman
Prof. Dr. Serap KARAMAN

Üyeler
Prof. Dr. Osman Alphan KÜPESİ
Prof. Dr. Suar ÇAKI KILIÇ
Doç. Dr. Özlem ARMAN BİLİR

TPHD-Hematolojik Maligniteler Bilimsel Alt Çalışma Grubu

Başkan
Prof. Dr. Adalet Meral GÜNEŞ

Sekreter
Doç. Dr. Ali FETTAH

Üyeler
Prof. Dr. Hale ÖREN
Doç. Dr. Tekin AKSU

ÖNSÖZ

Çocukluk çağı hematolojik maligniteleri arasında nadir görülmekle birlikte klinik yönetimi son derece karmaşık olan Juvenil Miyelomonositik Lösemi (JMML) ve Miyelodisplastik Sendrom (MDS), tanıdan tedaviye kadar çocuk hematoloji ve hematopoietik kök hücre nakil ekiplerinin yakın ve koordineli izlemini gerektiren hastalık gruplarıdır. Bu hastalıkların doğru tanınması, sınıflandırılması ve etkin yönetimi; klinik, laboratuvar, morfolojik ve moleküler verilerin bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır.

Elinizdeki bu kitap, çocukluk çağında JMML ve MDS'ye ilişkin güncel bilgileri sistematik bir çerçevede sunmayı amaçlayan, alanında uzman akademisyenlerin katkılarıyla hazırlanmış kapsamlı bir başvuru kaynağıdır. Patogenezden tanısal yaklaşımlara, genetik temellerden tedavi seçeneklerine ve hematopoietik kök hücre nakline kadar uzanan geniş içerik, okuyucuya hem teorik hem de pratik açıdan yol gösterici olacak şekilde yapılandırılmıştır.

Bu kitabın ortaya çıkış sürecinde, Avrupa Çocuk ve Ergenlerde Miyelodisplastik Sendrom ve Aplastik Anemi Çalışma Grubu (EWOG-MDS/SAA) ile kurulan akademik etkileşim ve saha deneyimi önemli bir rol oynamıştır. Ayrıca Freiburg Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Merkezi'nin önceki direktörü Prof. Dr. Charlotte Niemeyer'in katılımıyla gerçekleştirilen ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Başkanı, Yönetim Kurulu ile Hematolojik Maligniteler Alt Çalışma Grubu'nun değerli katkılarıyla zenginleşen "Çocukluk Çağında JMML ve MDS: Tanıdan Tedaviye Güncel Yaklaşımlar" okulu, bu eserin şekillenmesinde önemli bir bilimsel zemin oluşturmuştur.

JMML ve MDS gibi nadir hastalıklarda yüksek kaliteli bakımın ancak güçlü bir organizasyonel yapı, standardizasyon ve disiplinler arası iş birliği ile mümkün olduğu gerçeğinden hareketle hazırlanan bu kitabın, ülkemizde bu hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerinde bakım standartlarının yükselmesine ve bilimsel üretkenliğin artmasına katkı sağlayacağına inanıyoruz.

Bu eser, yalnızca mevcut bilgiyi aktarmayı değil, aynı zamanda ülkemizde JMML ve MDS alanında ortak bir yaklaşım geliştirilmesine ve standartların iyileştirilmesine katkı sunmayı hedeflemektedir. Pediatrik hematologlar başta olmak üzere patologlar, genetik uzmanları ve ilgili tüm disiplinler için ortak bir dil oluşturulmasına hizmet etmesi amaçlanmıştır.

Bu kitabın hazırlanmasında emeği geçen tüm yazarlara, katkı sunan bilim insanlarına ve uluslararası bilgi paylaşımına olanak sağlayan EWOG-MDS/SAA çalışma grubuna, Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu'na çok teşekkür ederiz. Umudumuz, bu eserin klinik pratiğe katkı sağlaması ve gelecekte yapılacak bilimsel çalışmalara ilham vermesidir.

Editörler

Adalet Meral GÜNEŞ • Hale ÖREN

Ali FETTAH • Tekin AKSU

Ayşegül ÜNÜVAR

İÇİNDEKİLER

Önsöz v

Yazarlar ix

JUVENİL MİYELOMONOSİTİK LÖSEMİ

Juvenil Miyelomonositik Lösemi: Patogenez, Moleküler Temeller ve Klinik Biyoloji 1

Juvenil Miyelomonositik Lösemi: Tanısal Yaklaşım 9

Juvenil Myelomonositik Lösemi: Risk-Adapte Tedavi Stratejilerinde Güncel Yaklaşımlar 17

JMML'de Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Post-Transplant Yaklaşım 29

MİYELODİSPLASTİK SENDROM

Klonal Hematopoez ve Somatik Genetik Kurtarma Mekanizmaları 37

Çocukluk Çağı Miyelodisplastik Sendromda Lösemi Gelişimi: Sitogenetik Anormallikler ve Genetik Belirteçler 43

Çocukluk Çağı Miyelodisplastik Sendrom: Tanısal Yaklaşım ve Sınıflandırma 53

Çocukluk Çağı Miyelodisplastik Neoplazilerinde Kemik İliği Morfolojisi 59

Miyelodisplastik Sendromda Tedavi 69

Miyelodisplastik Sendromda Hematopoetik Kök Hücre Nakli 75

Miyelodisplastik Sendromda Hematopoetik Kök Hücre Nakil Sonrası Azasitidin Uygulamaları 79

Tedavi İlişkili Miyelodisplastik Sendrom (t-MDS) ve Tedavisi 83

KEMİK İLİĞİ YETMEZLİĞİ VE MDS/LÖSEMİ PREDİSPOZİSYON SENDROMLARI

İmmün Aracılı Kemik İliği Yetmezlikleri, Hipoplastik MDS ile Ayırıcı Tanısı ve Tedavisi 89

Edinsel Aplastik Anemide İmmünosupresif Tedavi Sonrası Klonalite ve İzlemi 97

Miyelodisplastik Sendrom Tanısı Alan Hastalarda Ne Zaman Kalıtsal Kemik İliği Yetmezliği Düşünelim? 107

Fanconi Anemili Hastalarda MDS/AML Riski, İzlemi ve Tedavisi 111

Shwachman-Diamond Sendromu, Diskeratozis Konjenita ve Konjenital Nötropenili Hastalarda MDS/AML Riski, İzlemi ve Tedavisi 121

Çocuklarda GATA2 Eksikliği ve Miyelodisplastik Sendrom 135

SAMD9 ve SAMD9L Sendromları 145

Miyelodisplastik Sendrom/Lösemi Predispozan Germline Hastalıklar 153

DOWN SENDROMU İLİŞKİLİ HEMATOLOJİK HASTALIKLAR

Down Sendromu İlişkili Geçici Anormal Miyelopoez 159

Down Sendromu İlişkili Aplastik Anemi, Miyelodisplastik Sendrom ve Miyeloid Lösemi 165

YAZARLAR

Arzu AKÇAY

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji ve
Çocuk Kemik İliği Nakli Ünitesi
ORCID: 000-0003-0841-1667

Tekin AKSU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,
ORCID: 0000-0003-4968-109X

Ali Bülent ANTMEN

Acıbadem Adana Hastanesi,
Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bölümü ve
Pediatrik KİT Ünitesi,
ORCID: 0000-0001-6058-6021

Özlem ARMAN BİLİR

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Çocuk Hematoloji Onkoloji
Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi,
ORCID: 0000-0001-8316-3603

Didem ATAY

Medipol Üniversitesi,
Medipol Mega Üniversite Hastanesi
Çocuk Hematoloji Onkoloji KIT Ünitesi,
ORCID: 0000-0003-3040-1959

Selin AYTAÇ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,
ORCID: 0000-0003-2192-298X

Yeter DÜZENLİ KAR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,
ORCID: 0000-0003-2917-7750

Ali FETTAH

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Ankara Etlik Şehir Hastanesi,
Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği,
ORCID: 0000-0003-4109-2143

Yasemin IŞIK BALCI

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-
Onkoloji Bilim Dalı,
ORCID: 0000-0003-2790-1039

Talia İLERİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı
ORCID: 0000-0002-0244-353X

Musa KARAKÜKCÜ

Erciyes Üniversitesi KANKA Çocuk Hematoloji
Onkoloji ve KİT Merkezi,
ORCID: 0000-0003-2015-3541

F. Burçin KURTİPEK

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği, Ankara
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,
ORCID: 0000-0001-9382-3927

Adalet MERAL GÜNEŞ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,
ORCID: 0000-0002-0686-7129

Sultan OKUR ACAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
ORCID: 0000-0002-5768-0890

Hale ÖREN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,
ORCID: 0000-0001-5760-8007

Mustafa ÖZAY

Gaziantep Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği,
ORCID: 0000-0002-5656-9867

Melike SEZGİN EVİM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı ve Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi,
ORCID: 0000-0002-4792-269X

Özlem TÜFEKÇİ GÜROCAK

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
ORCID: 0000-0002-0721-1025

Vedat UYGUN

Memorial Ankara Hastanesi, Çocuk Hematopoetik Kök Hücre Nakil Ünitesi,
ORCID: 0000-0003-3257-7798

Ekrem ÜNAL

Medical Point Gaziantep Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği ve KİT Ünitesi

Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
ORCID: 0000-0002-2691-4826

Şule ÜNAL CANGÜL

Hacettepe Üniversitesi, Fanconi Anemisi ve Kalıtsal Kemik İliği Yetmezlikleri Tanı, Tedavi, Uygulama ve Araştırma Merkezi,
ORCID: 0000-0002-3842-8788

Ayşegül ÜNER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,
ORCID: 0000-0002-2522-1606

Namık YAŞAR ÖZBEK

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
ORCID: 0000-0001-6857-0681

Şebnem YILMAZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,
ORCID: 0000-0001-7874-3734

Deniz YILMAZ KARAPINAR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı,
ORCID: 0000-0002-1637-4678

Emine ZENGİN

Kocaeli Üniversitesi
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
ORCID: 0000-0002-7362-6130

Down Sendromu İlişkili Geçici Anormal Miyelopoez

Yeter DÜZENLİ KAR, Adalet MERAL GÜNEŞ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,
ORCID: 0000-0003-2917-7750, ORCID: 0000-0002-0686-7129

Down sendromu, 21. kromozomun tümü veya bir kısmının trizomisi sonucu oluşan ve insanlarda en sık saptanan kromozomal bozukluktur. Tüm dünyada insidansı 1/700-1.000 canlı doğum olarak bildirilmekle birlikte, ülkemizde 10.000 canlı doğumda 13,8 olarak bildirilmiştir. Bu kromozomal bozukluk; zihinsel ve gelişim geriliği, spesifik fenotipik özellikler, konjenital kalp defektleri, gastrointestinal sistem ve hematolojik sistem gibi birçok sistemi ilgilendiren anomalilere neden olmaktadır. DS'de hematolojik malignite riski 10-30 kat daha yüksektir. Bunun nedeninin 21. kromozom değişiklikleri olduğu düşünülmektedir.

Patofizyoloji ve TAM Tanısı

Trizomi 21; intrauterin dönemde ilk trimesterin sonlarından itibaren fetal karaciğerde megakaryosit-eritroid progenitörlerin sayısında artışa neden olmaktadır. Aynı zamanda megakaryosit farklılaşmasını bozarak dismegakaryopoeze yol açmaktadır. Fetal dönemde *GATA-1* mutasyonunun da tabloya eklenmesine bağlı olarak, DS'li olguların %5-30'unda TAM gelişir. DS ilişkili TAM insidansı %3,8-10 olarak bildirilmektedir. TAM'lı olguların %80-90'ı yaşamın ilk 3-6 ayında tedavi gerekmeksizin iyileşir. Hastaların %10-20'sinde ilk altı ay içerisinde erken ölüm görülebilir. Hayatta kalan hastaların %20-30'unda ise GATA-1 mutasyonuna ek olarak lösemik transformasyonu tetikleyen driver mutöasyonların kazanılmasıyla ilk 4 yaşta Down sendromu-miyeloid lösemi (DS-ML) gelişmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) "hematopoetik tümörler ve lenfoid dokular sınıflandırmasında" TAM; DS ile ilişkili miyeloid proliferasyonlar içerisinde, trizomi 21'li çocuklarda ortaya çıkan, somatik ekzon 2 veya ekzon 3 GATA-1 mutasyonu ile ilişkili, yaşamın ilk 6 ayı ile sınırlı olan geçici bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Tüm DS'li bebeklerin TAM açısından, yaşamlarının ilk 3 gününde deneyimli bir hematolog tarafından hemogram ve periferik yaymaları ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Hastaların TAM tanısı için, ortalama tanı yaşı 3-7 gündür, hemen hepsi ilk 2 ayda tanı almaktadır.

TAM Tanı Kriterleri

a. Down sendromu (konstitüsyonel trisomi 21) veya mozaik trisomi 21 varlığı

b. Tanı ≤3 ay olmalı

c. Periferik kanda eritroid-megakaryoblastik blast artışı olmalı

d. Somatik GATA-1 mutasyonu gösterilmeli

TAM; "periferik kanda artmış blast hücreleri" olarak tanımlanmaktadır ve uluslararası düzeyde kabul görmüş bir blast eşik yüzdesi yoktur. Ancak Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) ve Çocuk Onkoloji Grubu (COG) önerilerinde periferik kan blast oranı >%5 olarak alınmaktadır. Oxford-Imperial Down Sendromu Kohort Çalışmasında (OIDSCS); 200 DS'li bebeğin %97,5'inde periferik kanda dolaşan blastların olduğu, *GATA-1* mutasyonu açısından 200 bebeğin 17'sinde (%8,5) Sanger sekans/denatüre edici yüksek performanslı sıvı kromatografisi (Ss/DHPLC) ile *GATA-1* mutasyonunun saptandığı, bu grubun hepsinde blast oranının >%10 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, Ss/DHPLC ile *GATA-1* mutasyonu saptanamayan 88 bebeğin 18'inde yeni nesil yeniden dizileme (NGS) ile *GATA-1* mutasyonu saptandığı, bu grupta blast oranının <%10 olduğu bildirilmiştir. Herhangi bir yöntemle *GATA-1* mutasyonu tespit edilemeyen bebeklerde ne TAM ne de DS-ML gelişmediği bildirilmiştir.

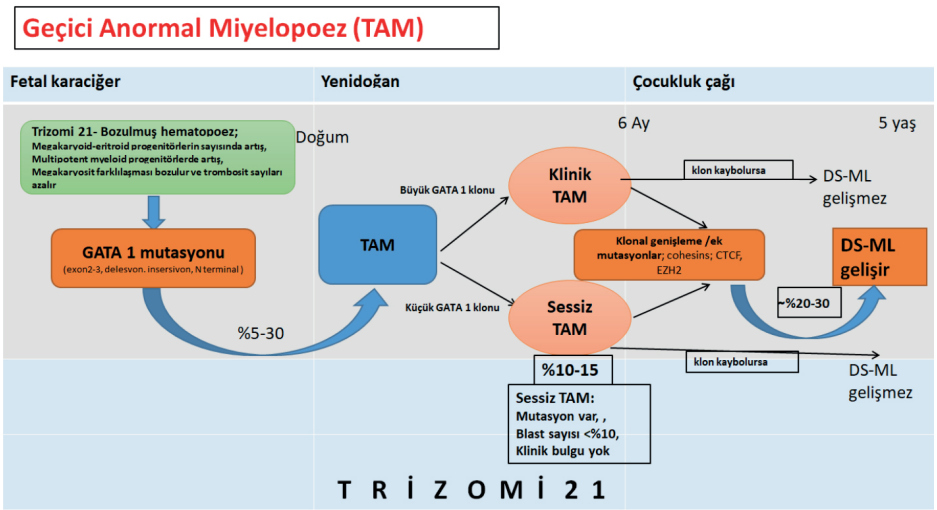
Klinik ve Laboratuvar Bulguları

TAM'lı hastalarda blastlar, fetal karaciğer ve dalaktaki anormal megakaryosit-eritroid öncü hücrelerinden köken alır. TAM blastları, fetal karaciğer ve dalaktan periferik kana geçerek diğer doku ve organlara taşınmaktadır. Doğumdan sonra, hematopoezin ana yeri karaciğer veya dalak gibi ekstramedüller organlardan kemik iliğine geçmektedir. TAM'da periferik kanda blast sayısı kemik iliğinden fazladır. TAM blastlarının infiltrasyonu sonucu, hepatomegali, koagülopati, papüler veya vezikopüstüler deri döküntüsü, perikardiyal ve plevral efüzyonlar oluşabilir ve bu bulgular TAM'ın karakteristik klinik özellikleridir.

TAM kliniği asemptomatik sessiz hastalıktan, lösemik infiltrasyona bağlı olarak multiorgan yetmezliğine kadar gelişen klinik tablolara yol açabilir. TAM hastalarında en sık saptanan fizik muayene bulgusu hepatosplenomegalidir. Şiddetli TAM kliniği görülen hastalarda belirgin hepatosplenomegali, plevral/perikardiyal veya abdominal efüzyon, çoklu organ yetmezliği ve yaygın intravasküler koagülasyon gibi koagülopati görülür. Geç başlangıçlı hiperbilirubinemi, ölümcül karaciğer fibrozisinin bir göstergesidir.

TAM vakalarının %30-50'sinde lökositoz vardır, trombosit sayısı yüksek, normal veya düşük olabilir. Ortalama hemoglobin TAM'lı yenidoğanlarda TAM'sız DS'li yenidoğanlara göre daha düşük olmasına rağmen, anemi nadirdir. Hastaların dörtte birinde pıhtılaşma profilinin bozulduğu görülmekle birlikte, dissemine intravasküler koagülopati (DİK) tablosu sadece karaciğerin yoğun blastik infiltrasyonunun olduğu vakalarda görülür. Karaciğer disfonksiyonu; transaminaz yüksekliği ve bilurubin yükseliği ile kendini gösterir. İntrauterin gelişme geriliği (IUGR), maternal hipertansiyon, preeklampsi ve diabetes mellitus gibi plesantal yetmezlik bulgularına neden olan durumlar var ise; bu bebeklerin büyük mutant GATA-1 klonlarına rağmen, blast sayılarının daha düşük olabileceği unutulmamalıdır.

GATA-1 mutasyonu ile birlikte periferik kanda blast sayısı <%10 olan hastalar "sessiz TAM", *GATA-1* mutasyonu ile birlikte blast sayısı >%10 olanlar "klinik TAM" olarak tanımlanmaktadır. Sessiz TAM; NGS ile saptanan küçük bir GATA-1 klonuna sahip, anemi ve lökositozun tipik olarak saptanmadığı, yarısında trombositopeninin eşlik ettiği, organomegali ve efüzyon kliniğinin eşlik etmediği, DS-ML gelişme riskinin <%3 olduğu grup olarak tanımlanır. Klinik TAM; blast sayısı >%10 ve *GATA-1* mutasyonu saptanan, olguların yaklaşık yarısında lökositozun eşlik ettiği, yarısından fazlasında trombositopeninin olduğu ve klinik olarak hepatosplenomegali, sarılık, döküntü, pelvral/perikardiyal efüzyonların eşlik ettiği klinik durumdur. Yaşamı tehdit eden TAM bulguları olarak da; periferik kanda lökosit sayısının >100.000/mm^3, kanama ile birlikte DİK bulgularının olması, multiorgan yetmezliği, hidrops fetalis, plevral/perikardiyal efüzyon, konjuge hiperbilurubinemi, asit, solunum güçlüğüne yol açan hepatomegali ile birlikte ağır-progresif karaciğer disfonksiyonu olması olarak tanımlanmıştır. Şekil 1'de DS'li bebeklerde TAM gelişimi ve DS-ML gelişiminin patogenezi ve doğal seyri verilmiştir.

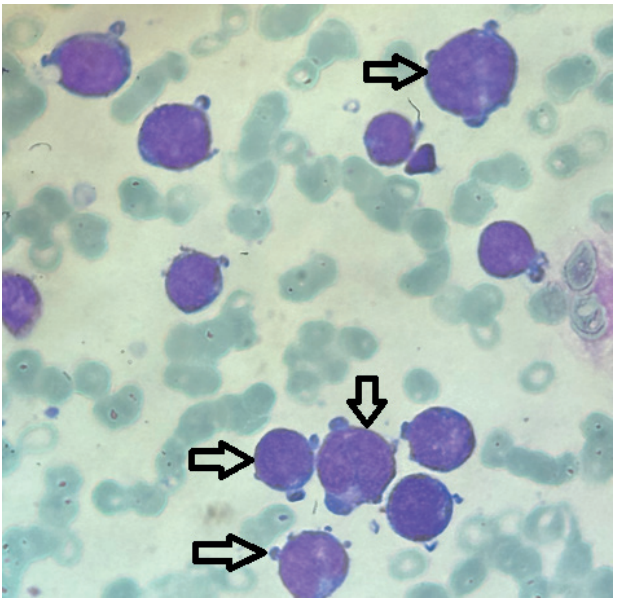


Trizomi-21 fetal karaciğerde bozulmuş hematopoeze neden olmaktadır. Bu hastalarda fetal dönemde GATA-1 mutasyonun da kazanılmasıyla hastaların %5-30'unda TAM gelişmektedir. Eğer büyük bir GATA-1 klonu varsa "klnik TAM", GATA-1 klonu küçükse "sessiz TAM" kliniği görülmektedir. Hastaların GATA-1 klonu kaybolursa DS-ML gelişmediği, GATA-1 klonu üzerine ek mutasyonların eklenmesiyle %20-30 hastada DS-ML geliştiği görülmektedir.

Şekil 1: Down Sendromlu bebeklerde TAM (geçici anormal miyelopoez), Down Sendromu ilişkili miyeloid lösemi (DS-ML) gelişiminin patogenezi ve seyri.

TAM'daki blast hücreleri koyu bazofilik sitoplazma ile birlikte sitoplazmik tomurcuklanmaları olan (sitoplazmik bleblenmeler), nükleolusu belirgin, eritroid-megakaryoblastik morfolojisindedir. Ancak morfolojileri çok değişken de olabilir. (Şekil 2; Kemik iliği yaymasında koyu bazofilik sitoplazmalı, sitoplazmik bleblenmeleri olan, nükleolusu belirgin blastlar). Blast hücrelerinin immünfenotipi de oldukça değişken olup, kök hücre belirteçleri (CD34 ve CD117), miyeloid belirteçler (CD33/CD13), trombosit glikoproteinleri (CD36, CD42, CD61) ve CD56 ile CD7'nin birlikte ekspresyonu, CD11a'nın düşük ekspresyonu görülebilir. Blast hücreleri karaciğerden kaynaklandığı için, kemik iliği blast

oranı değişkendir ve periferik kandakinden daha azdır. Kemik iliği tutulumu hastalık şiddetiyle ilişkili değildir. Bu nedenle tanıda kemik iliği incelemesi yararsızdır.



Şekil 2: Kemik iliği yaymasında koyu bazofilik sitoplazmalı, sitoplazmik tomurcuklanmaları olan, nükleolusu belirgin blastlar

Klinik Yönetim ve Tedavi

Belirgin hiperviskozite semptomları, pelvral/perikardiyal efüzyon, yaygın asit varlığı, solunum sıkıntısı, hepatosplenomegali (solunum sıkıntısı ve beslenme problemlerine neden olacak kadar büyük karaciğer-dalak), kolestaz (konjuge bilurubin >83 µmol/l), hiperlökositozu olanlar (beyaz küre sayısı >100.000/mm^3), konjenital kalp hastalığının bir sonucu olmayan kalp yetmezliği, hidrops fetalis, renal ya da karaciğer yetmezliği ya da DİK ile birlikte kanama bulguları, multiorgan yetmezliği gibi yaşamı tehdit eden şiddetli bulguları olan TAM hastalarında düşük doz sitarabin ile tedavi önerilmektedir. Düşük doz sitarabin tedavisinin DS-ML gelişimini önlemediği, TAM ilişkili erken ölüm oranlarını azalttığı bildirilmektedir. BFM protokolleri düşük doz sitarabin tedavisini 0,5-1,5 mg/kg, 3-12 gün süreyle önermektedir ve 5 yıllık genel sağkalım (OS) %78 olarak bildirilmiştir. COG grubu ise 3.33 mg/kg, 7 gün olarak önermektedir. COG grubunda 5 yıllık OS %51 olarak bildirilmektedir ve hematolojik toksisite daha sık bulunmuştur.

Exchange transfüzyon ve lökoferez; lökostazlı hastalarda beyaz kürelerin sayısını hızla azaltmada faydalıdır, ancak diğer komplikasyonları tedavi etmesi beklenmez, DS-ML gelişimini engellemez.

Klinik Seyir ve İzlem

TAM'lı olguların %80-90'ı yaşamın ilk 3-6 ayında tedavi gerekmeksizin iyileşir. Remisyon; periferik kanda blastların tamamen kaybolması ve klinik bulguların gerilemesi olarak ta-

nımlanmaktadır. Erken ölüm; TAM bulguları düzelmeden, TAM ilişkili komplikasyonlar nedeniyle ilk 6 ay içerisinde gerçekleşen ölüm olarak tanımlanmaktadır ve hastaların %10-20'sinde erken ölüm görülebilir. Hayatta kalan hastaların %20-30'unda ise *GATA-1* mutasyonuna ek olarak lösemik transformasyonu tetikleyen driver mutasyonların kazanılmasıyla ilk 4 yaşta Down sendromu-miyeloid lösemi (DS-ML) gelişmektedir, DS-ML gelişen olguların çoğunluğu 2 yaş altındadır. Olaysız sağkalım (EFS) TAM hastalarında %63-68 olarak bildirilmiştir. Literatürde hiçbir klinik parametrenin lösemi gelişimini öngörmede etkili olmadığı bildirilmektedir. Japonya Pediyatrik Lösemi/Lenfoma Çalışma Grubu tarafından yürütülen TAM-10 prospektif gözlemsel çalışmasında, üçüncü ayda akım sitometrik-minimal kalıntı hastalığı (FCM-MRD) pozitifliğinin, TAM hastalarında lösemi gelişimini öngörmede önemli olduğu bildirilmiştir. TAM hastaları, klinik ve laboratuvar bulguları tamamen normal ise, ilk 2 yaşta 3 ayda bir, 2 yaştan sonra ise 3-6 ayda bir tam kan sayımı ve fizik muayene ile takip edilmelidir. TAM öyküsü olan bir bebekte ML-DS'nin ilk belirtisi genellikle trombositopenidir. DS-ML tanısı almadan önce ilerleyici pansitopeni ve düşük blast düzeyi ile miyelodisplastik sendrom benzeri bir klinikle, yavaş ilerleyen bir seyir görülebilir. Hastaların ilk 6 aydan sonraki dönem takiplerinde, özellikle trombositopeni olmak üzere herhangi bir kan sayımı anormalliği veya periferik kanda blast varlığı saptanırsa, hasta kemik iliği aspirasyonu/biyopsisi ve *GATA-1* mutasyonu ile DS-ML gelişimi açısından değerlendirilmelidir.

SONUÇ

TAM; DS'li yenidoğanların yaklaşık %3.8-10'unda görülür. Hastaların %80-90'ı yaşamın ilk 3-6 ayında tedavi gerekmeksizin iyileşir, %10-20'si ilk altı ay içerisinde erken ölüm nedeniyle kaybedilir. Hayatta kalan hastaların %20-30'unda ise ilk 4 yaşta DS-ML gelişebilir. TAM hastalarının klinik ve laboratuvar bulguları tamamen gerilese bile ML gelişme riski olduğundan ilk 2 yaşta daha sık olmak üzere, hastaların 3-6 aylık aralıklarla takipleri gerekmektedir.

Yararlanılan Kaynaklar

1. Hasaart KAL, Bertrums EJM, Manders F, et al. Increased risk of leukaemia in children with Down syndrome: a somatic evolutionary view. Expert Rev Mol Med. 2021;23:e5. doi: 10.1017/erm.2021.6.
2. Türkbay D, Canpolat FE, Derme T, et al. The birth prevalence of selected major congenital anomalies: Six-year's experience in a tertiary care maternity hospital. Turk Pediatri Ars. 2020;55(4):393-400. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.36097.
3. Nicácio JM, Taveira MRV. Transient Abnormal Myelopoiesis associated with Down Syndrome: Etiopathogenesis, differential diagnosis and neonatal management. In: Soares AM, ed. Tópicos Especiais em Ciências da Saúde: Teoria, Métodos e Práticas, Volume 4. Patos de Minas, MG: AYA Editora; 2022:269-281. doi:10.47573/aya.5379.2.67.23
4. Shimada A. Profile of down syndrome–associated malignancies: Epidemiology, clinical features and therapeutic aspects. Pediatr Hematol Oncol J. 2021;6(2):63-72. https://doi.org/10.1016/j.phoj.2021.01.001.
5. Bhatnagar N, Nizery L, Tunstall O, et al. Transient Abnormal Myelopoiesis and AML in Down Syndrome: an Update. Curr Hematol Malig Rep. 2016;11(5):333-41. doi: 10.1007/s11899-016-0338-x.

6. Tunstall O, Bhatnagar N, James B, et al; British Society for Haematology. Guidelines for the investigation and management of Transient Leukaemia of Down Syndrome. Br J Haematol. 2018;182(2):200-211. doi: 10.1111/bjh.15390.
7. Roberts I, Alford K, Hall G, et al; Oxford-Imperial Down Syndrome Cohort Study Group. GATA1-mutant clones are frequent and often unsuspected in babies with Down syndrome: identification of a population at risk of leukemia. Blood. 2013;122(24):3908-17. doi: 10.1182/blood-2013-07-515148.
8. Mason NR, Cahill H, Diamond Y, et al. Down syndrome-associated leukaemias: current evidence and challenges. Ther Adv Hematol. 2024;15:20406207241257901. doi: 10.1177/20406207241257901.
9. Zipursky A, Brown E, Christensen H, et al. Leukemia and/or myeloproliferative syndrome in neonates with Down syndrome. Semin Perinatol. 1997;21(1):97-101. doi: 10.1016/s0146-0005(97)80025-0.
10. Chotsampancharoen T, Chavananon S, Sripornsawan P, et al. Transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome: Experience of long term follow up from a single tertiary center in Thailand. Pediatr Hematol Oncol. 2023;40(2):108-116. doi: 10.1080/08880018.2022.2075501.
11. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1703-1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.
12. Reinhardt D, Rasche M, Klusmann JH et al. Transient abnormal myelopoiesis. In: Reinhardt D. (chair). Recommendations for diagnostics, therapy and follow-up care of children and adolescents with Acute Myeloid Leukemia (AML) 2019. AML-BFM Study Group; V1.0_19.07.2019. 2019:51-60. 2019:52-57. https://www.scribd.com/document/757998779/Therapy-Recommendation-2019-AML-BFM-Study-Group-V1-0-19-07#google_vignette.
13. Gamis AS, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. Natural history of transient myeloproliferative disorder clinically diagnosed in Down syndrome neonates: a report from the Children's Oncology Group Study A2971. Blood. 2011;118(26):6752-9; quiz 6996. doi: 10.1182/blood-2011-04-350017.
14. Klusmann JH, Creutzig U, Zimmermann M, et al. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. Blood. 2008;111(6):2991-8. doi: 10.1182/blood-2007-10-118810.
15. Massey GV, Zipursky A, Chang MN, et al; Children's Oncology Group (COG). A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. Blood. 2006;107(12):4606-13. doi: 10.1182/blood-2005-06-2448.
16. Muramatsu H, Kato K, Watanabe N, et al. Risk factors for early death in neonates with Down syndrome and transient leukaemia. Br J Haematol. 2008;142(4):610-5. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07231.x.
17. Watanabe K. Recent advances in the understanding of transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. Pediatr Int. 2019;61(3):222-229. doi: 10.1111/ped.13776.
18. Yamato G, Park MJ, Sotomatsu M, et al. Clinical features of 35 Down syndrome patients with transient abnormal myelopoiesis at a single institution. Int J Hematol. 2021;113(5):662-667. doi: 10.1007/s12185-020-03066-7.
19. Bombery M, Vergilio JA. Transient abnormal myelopoiesis in neonates: GATA get the diagnosis. Arch Pathol Lab Med. 2014;138(10):1302-6. doi: 10.5858/arpa.2014-0304-CC.
20. Yamato G, Deguchi T, Terui K, et al. Predictive factors for the development of leukemia in patients with transient abnormal myelopoiesis and Down syndrome. Leukemia. 2021;35(5):1480-1484. doi: 10.1038/s41375-021-01171-y.