

OLGU SUNUMU

Fanconi Anemisinin Prenatal Tanısı

A.BENİAN, C.ŞEN, V.OCAK
İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Doğum A.B.D.

ÖZET

FANCONİ ANEMİSİNİN PRENATAL TANISI

Genetik geçişli aplastik anemiler arasında en sık rastlanılan Fanconi Anemisinin tanısı DNA'da çapraz bağlanmalara yol açan bir etken sonrası, lenfosit, trofoblast ve amniotik sıvı hücre kültürlerinde artmış kromozom kırıklarının saptanmasıyla konulur. Fanconi Anemisinde esas hematopetik bozukluğun hücre proliferasyonunda olduğu kabul edilmektedir. Bir olgu nedeniyle tanısı konmuş Fanconi Anemisinde prenatal tanı yöntemi ve prenatal tanının önemi vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Aplastik Anemi, Prenatal Tanı, DNA, Fanconi Anemisi

SUMMARY

PRENATAL DIAGNOSIS OF FANCONİ ANEMIA

The diagnosis of Fanconi Anemia, a congenital aplastic anemia, depends on the increased chromosomal breakage induced by DNA crosslinking agents in cultured amniotic fluid cells cultured trophoblast cells obtained by chorionic villus sampling, or peripheral blood lymphocytes. It has been thought that the hematopoietic disorder in Fanconi Anemia is related to an underlying problem with cell proliferation. The importance and diagnostic methods of Fanconi Anemia due to a case, has been introduced.

Key Words: Aplastic Anemia, Prenatal Diagnosis, DNA, Fanconi Anemia

Fanconi Anemisi % 90'in üzerinde aplastik anemi, % 10 civarında da lösemi veya solid tümörler ve multipl konjenital defektler ile birlikte olabilen otozomal resesif bir hastalıktır (2). Olguların % 80'inde unilateral veya bilateral baş parmak ve radius hipoplazisi veya aplazisine rastlanmaktadır. Yaşayan çocuklarda boy kısalığı, hiperpigmentasyon, sağırılık, genital, oküler, renal ve kardiyak defektlere de rastlanabilir. Fanconi anemisinde fenotipin değişken oluşu ve görülen radial, renal kardiyak, işitme, deri pigmentasyonu ve hematolojik anomalilerin Dyskeratosis Congenital, TAR (Trombositopeni+Radius yokluğu) sendromu, Holt Oram sendromu, Aase Sendromu, Shwachman Sendromu ve IVIC sendromu gibi birçok sendromda ve Trizomi 18, 13 q ve 4p delesyonu gibi kromozomal bozukluklarda saptanması tanıyı zorlaştırmaktadır (1). Tüm bu durumlarda klinik bulgularının etyolojisi bilinmemekle beraber Fanconi anemisini ekarte edebilmek amacıyla periferik kan lenfosit, amniotik sıvı hücre ve trofoblast kültürleri yapılmalıdır.

OLGU

Olgu 28 yaşında ve yakın akraba evliliği mevcut. Birinci çocuğunda (kız), 10 yaşında gelişen halsizlik,

kilo kaybı, yorgunluk şikayetleri ile Fanconi anemisi tanısı konulmuş ve yaşamıyor. İkinci çocuk erkek, 7 yaşında, sağ baş parmağı yok. Boy kısalığı ve gelişme geriliği mevcut. Prenatal tanı yapılmamış. Kontrol amaçlı gittikleri merkezde Fanconi Anemisi saptanmış. Aile planladıkları üçüncü gebelik öncesi perinatoloji polikliniğimize başvurdu. Ailenin ve çocuklarının sitogenetik analizi yapıldı. Hastalıklı çocuk alkali-ajan diepoksibutan'ın (DEB) klastrojenik etkisine yüksek duyarlılık gösterdi. Spontan kırılma oranları anne, baba ve kontrol grubunda 0.04 iken hastalıklı çocukta 0.4 saptandı ki bu da on katlık bir kırılma artışına tekabül ediyordu. DEB ile muameleden sonra anne ve babada kırılma oranları 0.16, kontrol grubunda kırılma oranı 0.07 hastalıklı çocukta kırılma oranı ile 13.5 olarak saptandı bu da 192 katlık bir artış ifade ediyordu. Bu sonuçlar ışığında çocuk hastalıklı kabul edildi ve olası bir gebelikte prenatal tanı önerildi. Aile 1993 yılında kliniğimize başvurduğunda 12 haftalık gebelik mevcuttu. Koryon Villus Örneklemesi yapıldı. Fetusta Fanconi Anemisi saptanması üzerine gebelik 16 haftalık iken sonlandırıldı. Makroskopik olarak bebeğin sağ elinde pozisyon anomalisi ve her iki elinde başparmak yokluğu mevcuttu. Otopsisinde, üst ekstremitelerinde anomalileri (her iki el başparmak yok-

luğu, sağ el bileğinden itibaren içe rotasyon) hipose-lüler kemik iliği, eritroid dizide hipoaktivite, myeloid dizide kesintisiz olgunlaşma, aspirasyon bulguları belirlendi. Olgunun dördüncü gebeliğinde onsekizinci gebelik haftasında uygulanan fetal kan örneklemesi (FBS) ile alınan kanda yapılan sitogenetik incelemede 46 XY sağlıklı bir fetus saptandı. Ultrasonografik olarak polihidramnios ve +2 standart deviasyonun üzerinde gelişme gözlemlendi. Doppler bulguları ve 50 gr glukoz testi normal sınırlarda idi.

HLA tiplemesi sonrası, umbilikal kordondan alınacak kanla, yaşayan çocuğuna transplantasyon planlanan hasta 32. gebelik haftasında şiddetli ağrı şikayetiyle geldi ve dekolman saptandı. Ancak sezaryen ile apgarı sıfır olan bir bebek doğurtuldu.

TARTIŞMA

Fanconi Anemisi en sık genetik geçişli aplastik anemi tipidir. Diğer aplastik anemilerden DNA'da çapraz bağlanmalara yolaçan etkenlere olan duyarlılığı ile ayrılır (5,7). Kromozomlarda kırılma ve çapraz bağlara yol açan maddeler arasında diepsibutan (DEB), mitomisin C (MMC), ultraviole activated 8-methoxypsoralen (8-MOP), cyclophosphamide ve cisplatinium sayılabilir. Artmış kromozomal fragilité veya mutajenik kimyasal maddelere karşı artmış hücrel hipersensitivite Fanconi Anemisiyle birlikte Ataxia Telengectesia, Bloom Sendromu, Xeroderma Pigmentosa ve Cockayne Sendromunda da görülür. Bunlardaki hücrel hipersensitivite Fanconi Anemisindekinden farklıdır. Fanconi anemisinde hücrelerin DEB ve MMC'ye karşı artmış duyarlılıkları DNA'nın onarımındaki bir defekte bağlanmakla beraber bu henüz kesinlik kazanmamıştır (4). Ataxia-telengiectasia ionizan radyasyon ve radiomimetik kimyasallara; Bloom sendromu monofonksiyonel alkalizan ajanlara veya x ışınlarına, Xeroderma pigmentosum ve Cockayne Sendromu ise ultraviole ışınlarına duyarlılık gösterir. Fanconi anemisinde hücrelerdeki bu özellik gerek prenatal gerekse postnatal dönemde tanıyı kolaylaştırmaktadır. Fanconi Anemisi tanısını koyabilmek için CVS ile dokuzuncu haftada elde edilen trofoblast ve amniosentezle elde edilen amniotik sıvı hücreleri ve kordosentez ile alınan periferik kandaki lenfositlerin kültürü yapılır. Trofoblast kültürlerinde etkilenmemiş fetuslarda DEB ile muamele öncesi hücre başına 0-0.10 kırılma görülürken DEB sonrası 0-0.14 kırılma saptanır. Amnion hücre kültürlerinde bu oranlar sırasıyla 0-0.02 ve 0-0.06 arasındadır. Fetal kan ile sonuçların üç gün içinde elde edilebilmesi ve 0.5-1 ml heparinli fetal kanın yeterli olması özellikle ikinci trimesterin sonlarına kadar tanı konmamış gebeliklerde bize yardımcı olmaktadır. Fanconi Anemisi otozomal resesif geçiş gösterdiğinden tekrarlama riski (1/4) yüksektir. En erken dönemde tanısı konmalı ve tedavi edilmelidir.

Kemik iliği bir başka deyişle hematopoietik stem ve progenitor hücre transplantasyonu malign ve non-malign (lösemi, neuroblastom, konjenital immun yetersizlik, Fanconi anemisi, aplastik anemi) birçok hastalık için efektif bir tedavi yöntemidir. Bu hücreler için başlıca kaynak kemik iliği olsa da son zamanlarda insan umbilikal kordon kanı da kullanılmaktadır (6).

Ontolojik olarak hematopoez konsepsiyondan 3 hafta sonra primitif yolk sac da başlar. Kısa bir hepatik faz sonrası ikinci trimesterin sonunda kemik iliği bu görevi üstlenir. Hematopoietik stem ve progenitor hücrelere yenidoğan kanında yüksek oranda rastlanılır (3). Erişkin bir kimsenin periferik kanındaki hematopoietik stem ve progenitor hücreler kemik iliğindekilerinin 0.1-0.001 oranında iken umbilikal kandaki granulosit makrofaj (CFU-GM) progenitor hücreler erişkin kemik iliğine eşittir hatta daha fazla olabilir. İnsan umbilikal kordon kanından elde edilen hematopoietik progenitor hücrelerin uzun süreli kemik iliği kültür sistemlerinde (10-12 hafta) saklanabilmesi umbilikal kanda çok primitif hematopoietik hücrelerin varlığını düşündürmektedir. Araştırmacılar sıvı kültürlerde hematopoietik kordon kanı ve progenitor hücreleri 16 haftadan fazla saklamayı başarmışlardır (10). Umbilikal kordon kanından ilk transplantasyon 1988 yılında gerçekleştirilmiştir (8,9). Şimdiye kadarki transplantasyonlarda belirgin bir akut graft versus host hastalığı rastlanmasa da geçici, sınırlı bir makulopapüler döküntü saptanmış ve lokal veya sistemik uygulanan kortizon tedavisiyle başarılı sonuçlar alınmıştır. HLA doku gribu uyuşmayan bir hastaya yapılan transplantasyonda dahi belirgin bir reaksiyon saptanmamıştır (11).

Kordon ve erişkin periferik kan lenfositlerinde belirgin kalitatif ve kantitatif özellikler vardır. Erişkin periferik kanına oranla umbilikal kordon kanında 1) Mililitrede absolu lenfosit sayısı belirgin (2-3 kat) olarak yüksektir. 2) CD8+ T hücreler belirgin olarak azdır. 3) CD4 /CD8 oranı belirgin olarak yüksektir. Kordon kanı lenfositleri immatür özellik göstermektedir. Kordon kanı CD4+ lenfositlerin çoğu aynı zamanda CD45RA ve CD38 olduğu bunların da helper görevinden çok immunoregülasyonda başlıca işlevlerinin baskılama olduğu saptanmıştır. Kısacası umbilikal kanda CD4/CD8 oranı yüksek, IL2 sekresyonu düşük, hücrel lenfoliz defektif, B ve T lenfosit proliferasyonu baskı altında, Natural killer aktivitesi azalmış olup maternal antijenlere tolerans vardır. Kordon kanı kemik iliğine oranla daha kolay elde edilir ve kullanımı daha güvenlidir. Virus kontaminasyon riski ve graft versus host reaksiyonu düşüktür. Kültür süresi ise uzundur. Dezavantajları arasında ise maternal T hücre ve mikrobik kontaminasyon riski sayılabilir. Bu bulgular yakın gelecekte umbilikal kordon kanı transplantasyonunun kemik iliğinin yerini alacağını göstermektedir.

SONUÇ

Fanconi anomisi anomalilerle seyreden prenatal tanısı mümkün olan dolayısıyla engellenebilecek bir aplastik anemidir. Ayrıca sağlıklı fetustan elde edilen hematopoietik progenitor hücrelerin hastalıklı bireylere uygulanabilmesi Fanconi Anemisi tedavisi için gelecek vaat etmektedir. Bu yazıda bir vaka nedeniyle Fanconi Anemisinin kliniği, prenatal tanısı ve tedavisindeki son gelişmeler irdelenmiştir.

KAYNAKLAR

1. **Camitta BM, Storb R, Thomas ED:** 1982 Aplastic Anemia I. Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis New England Journal of Medicine 1982; 306: 645-652.
2. **Glanz A, Fraser FC.** Spectrum of anomalies in Fanconi's anemia. Journal of Medical Genetics 1982; 19: 412-416.
3. **Millar DS, Davis LR, Rodeck CH, Nicolaides KH, Mibashan RS.** Normal blood cell values in the early mid-trimester fetus. Prenatal Diagnosis 1985; 5: 367-373.
4. **Auerbach AD, Rogatko A, Schroeder-Kurth TM.** International Fanconi Anemia Registry: Relation of clinical symptoms to DEB sensitivity. Blood 1989; 73: 391-396.
5. **Auerbach AD, Rogatko A, Schroeder-Kurth TM.** 1989 International Fanconi Anemia Registry (IFAR): first report. In: Schroeder T M, Auerbach A D, Obe G (eds) Fanconi Anemia: clinical, cytogenetic and experimental aspects. Springer-Verlag, Heidelberg, pp 3-17.
6. **Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G et al.** Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 3828-32.
7. **Auerbach AD, Min Z, Ghosh R, et al.** Clastogen-induced chromosomal breakage as a marker for first trimester prenatal diagnosis of Fanconi anemia. Hum Genet 1986; 73: 86-8 S.
8. **Wagner JE.** Umbilical cord blood stem cell transplantation. Am J Pediatr Hematol Oncol 1993 ;15: 169-174.
9. **Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, et al.** Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord blood from an HLA-identical sibling. New Eng J Med 1989; 321: 1174-8.
10. **Howe JM, Bradley BA, March JCW, et al.** Growth of human umbilical cord blood in long term haematopoietic cultures. Lancet 1992; 340: 73-6.
11. **Beatty PG, Anasetti C.** Marrow transplantation from donors other than HLA-identical siblings. Hematol/Oncol Clin N Amer 1990; 4: 677-86.