

## Çocuklarda Miyelodisplastik Sendrom

### *Myelodysplastic Syndrome in Children*

Gül Nihal Özdemir<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID: G.N.Ö. 0000-0002-3204-4353

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:**

Gül Nihal Özdemir,  
İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
E-posta: nihal.ozdemir@livhospital.com.tr

**Geliş tarihi / Submitted:** 10.03.2020

**Kabul Tarihi / Accepted:** 20.01.2021

**Atıf/Citation:** Ozdemir GN. Myelodysplastic syndrome in children. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2021; 4(2): 75-80.  
<https://doi.org/10.26650/JARHS2021-700825>

#### ÖZET

Miyelodisplastik sendrom (MDS); sitopeni, displazi ve inefektif eritropoyez ile karakterize klonal bir kök hücre bozukluğudur. Çocuklarda MDS erişkinlere göre oldukça nadir görülür. Miyelodisplastik sendromda en sık sitopeni ile ilişkili şikayetler görülür. Kanama, enfeksiyon ve solukluk sık bulgulardır. Tanı klinik bulgular, morfoloji, immünofenotip ve sitogenetik tetkiklerle konulur. Açıklanamayan uzun süren sitopeni, en az bir seride displazi, klonal sitogenetik anomali ve artmış blast sayısı tanı kriterleridir ve en az ikisinin olması tanıda yol göstericidir. Çocukluk çağı ve erişkin MDS arasında hem sınıflama, hem alta yatan hastalıklar hem de tedavi yaklaşımları açısından önemli farklılıklar vardır. Bu yazıda erişkin dönemde ortaya çıkan MDS ile karşılaştırılarak çocukluk çağında MDS anlatılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Miyelodisplastik sendrom, Çocuk, Displazi, Sitopeni

#### ABSTRACT

Myelodysplastic syndrome (MDS); is a clonal stem cell disorder characterized by cytopenia, dysplasia and ineffective erythropoiesis. MDS is very rare in children compared to adults. In myelodysplastic syndrome, complaints related to cytopenia such as bleeding, infection, and pallor are the most common. Diagnosis is made through clinical findings, morphology, immunophenotype and cytogenetic methods. Unexplained prolonged cytopenia, dysplasia in at least one series, clonal cytogenetic anomaly and increased blasts are diagnostic criteria, and the presence of at least two guides diagnosis. There are important differences between childhood and adult MDS in terms of classification, underlying diseases and treatment approaches. In this article, MDS in childhood is described by comparing it with adult MDS.

**Keywords:** Myelodysplastic syndrome, Child, Dysplasia, Cytopenia

## GİRİŞ

Miyelodisplastik sendrom (MDS); sitopeni, displazi ve inefektif eritropoyez ile karakterize klonal bir kök hücre bozukluğudur. Hastalarda akut miyeloid lösemi (AML) riski artmıştır. Çocuklarda MDS erişkinlere göre oldukça nadir görülür. Çocukluk çağı ve erişkin MDS arasında hem sınıflama, hem altta yatan hastalıklar, hem de tedavi yaklaşımları açısından önemli farklılıklar vardır (1). Bu yazıda erişkin dönemde ortaya çıkan MDS ile karşılaştırılarak çocukluk çağında MDS anlatılmıştır.

### Sınıflama

Miyelodisplastik sendrom hastalarında en büyük sorun artmış AML riskidir. Hastalığın alt gruplarında AML'ye dönüşüm riski ve prognoz açısından farklılıklarını belirlemek için çeşitli sınıflamalar kullanılmıştır. İlk oluşturulan FAB (Fransız-Amerikan-Britanya) sınıflaması morfolojik bir sınıflamadır (Tablo 1). Hastalar beş alt gruba ayrılmıştır; refrakter anemi (RA), halka sideroblastlı refrakter anemi (RARS), artmış blast sayılı refrakter anemi (RAEB), transformasyon gösteren artmış blast sayılı refrakter anemi (RAEB-T) ve kronik miyelomonositik lösemi (KMML).

**Tablo 1.** Miyelodisplastik sendrom FAB sınıflaması

MDS alt grubu	Periferik blast	Kemik iliği blast	AML dönüşüm	Ortanca sürvi (ay)
RA	≤1	<5	10-20	30-65
RARS	≤1	<5	10-35	34-83
RAEB	<5	5-20	>50	8-18
RAEB-T	≥5	21-29	60-100	4-11
KMML	<5	≤20	>40	15-32

MDS: Miyelodisplastik sendrom, AML: Akut miyeloid lösemi; RA: refrakter anemi.

RARS: halka sideroblastlı refrakter anemi; RAEB: artmış blast sayılı refrakter anemi.

RAEB-T: transformasyon gösteren artmış blast sayılı refrakter anemi; KMML: kronik miyelomonositik lösemi (1)

Refrakter anemi ve RARS olan hastaların AML'ye dönüşümü daha az ve prognozları daha iyidir. RAEB ve RAEB-T olan hastalarda ise prognoz daha kötü bulunmuştur. Ancak FAB sınıflaması sadece morfo-

lojik bir sınıflamadır. MDS hastalarının yaklaşık yarısında sitogenetik anomalilerin eşlik ettiği görülmüştür. Erişkinlerde en sık eşlik eden anomaliler; del 5q, trizomi 8 ve monozomi 7'dir. FAB sınıflaması içerisine sitogenetik bozukluklar eklenerek daha iyi bir sınıflama yapılmaya çalışılmıştır. Uluslararası prognostik skor sistemi (IPSS-international prognostic scoring system); kemik iliğindeki blast yüzdesi, karyotip ve sitopeni değişkenlerini içeren bir sistemdir (2). Hastalar düşük, orta 1-2 ve yüksek olarak dört grupta sınıflandırılır. Erişkinlerde IPPS'nin MDS prognozunu belirlemede etkili olduğu farklı çalışmalarla gösterilmiştir. IPPS Sınıflaması 2012 yılında revize edilmiş ve üç yerine beş sitogenetik grup eklenerek yine sitopeni, sitogenetik ve blast yüzdesine göre yeni bir sınıflama belirlenmiştir (IPPS-R) (3). Sitopeni derinliğine göre gruplar oluşturulmuş ve blast yüzdelерinde değişiklik yapılmıştır. Laktat dehidrogenaz (LDH), ferritin, transfüzyon sıklığı, yaş ve performans sürvi üzerine etkili olduğu ancak AML'nin dönüşüm açısından fark yaratmadığı gösterilmiştir.

Dünya sağlık örgütünün (DSÖ), MDS için oluşturduğu ayrı bir sınıflama 2001 yılında hastaları yedi alt gruba ayırmıştır (4,5). En önemli farkı erişkinlerde en sık görülen 5q delesyonunun farklı bir grup olarak sınıflanmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması AML'yi MDS'den ayırt etmede blast sayısını %30'dan %20'e indirmiştir. İtalyan bir grup 2007 yılında DSÖ sınıflamasına dayanarak prognostik bir sistem geliştirmiştir. Bu sistemin hem sürvi hem de lösemiye dönüşüm açısından önemli olduğunu göstermişlerdir. Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması 2016 yılında revize edilmiştir (6).

Çocukluk çağında MDS ve erişkinlikte MDS arasında birçok fark vardır. Çocuklarda RARS ve del 5q ile ilişkili MDS çok nadir görülür. Çocukluk çağında MDS; Fanconi anemisi ya da diskleratozis konjenita gibi kalıtsal kemik iliği yetersizliklerinden (KİY) kaynaklanabilir. Yine önemli bir fark, tedavide çocuklarda amacın tam kür iken erişkinlerde palyatif olmasıdır. Bu farklılıklar göz önüne alınarak 2003 yılında çocukluk çağı MDS ve miyeloproliferatif hastalıkları (MPH) için pediatrik bir yaklaşım ve

sınıflama önerilmiştir (7). Çocuklarda MDS/MPH üç ana gruba ayrılmıştır; JMML (Juvenil miyelomonositik lösemi), Down sendromu ile ilişkili miyeloproliferasyon ve MDS. MDS üç alt gruba ayrılmıştır; refrakter sitopeni (RC), RAEB ve RAEB-T (Tablo 2).  $t(8;21)$ ; inv 16 veya  $t(16;16)$  ve  $t(15;17)$  gibi AML özgün sitogenetik anomalileri olan hastalar blast sayısından bağımsız AML olarak tanımlanır.

**Tablo 2.** Çocuklarda Miyelodisplastik Sendrom Sınıflaması

MDS alt grupları	Periferik blast	Kemik iliğinde blast
RC	<%2	<%5
RAEB	%2-19	%5-19
RAEB-T	%20-29	%20-29

MDS: Miyelodisplastik sendrom, RC: refrakter sitopeni.

RAEB: artmış blast sayılı refrakter anemi.

RAEB-T: transformasyon gösteren artmış blast sayılı refrakter anemi (7)

Tamamen sağlıklı bir çocukta ortaya çıkan MDS; birincil MDS olarak tanımlanır. Altta yatan MDS'e yatkinlik oluşturan durum/hastalık olan hastalar (ör. kemo/radyoterapi, kalıtsal kemik iliği sendromu veya ailesel MDS gibi) ikincil MDS olarak tanımlanır. Daha önce Down sendromu ile ilişkili MDS olarak tanımlanan grup artık diğer çocukluk çağı MDS'den farklı olarak blast sayısından bağımsız "Down sendromunun miyeloid lösemisi" olarak tanımlanmaktadır.

## KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI

Miyelodisplastik sendromda en sık sitopeni ile ilişkili şikayetler görülür. Kanama, enfeksiyon ve solukluk sık bulgulardır ancak refrakter sitopenisi olan bazı hastalar şikayetsiz olabilir ve tesadüfen veya başka bir nedenle yapılan kan sayımı ile tanı alabilirler. Miyelodisplastik sendromda görülen sitopeni; aplastik anemiye kıyasla daha hafiftir ve lökositöz ve organomegali görülmez. Tanı; klinik bulgular, morfoloji, immünofenotip ve sitogenetik tetiklerle konulur. Açıklanamayan uzun süren sitopeni, en az bir seride

displazi, klonal sitogenetik anomali ve artmış blast sayısı tanı kriterleridir ve en az ikisinin olması tanıda yol göstericidir.

Çocukluk çağında MDS'de kemik iliği hipo-, normo- veya hiperselüler olabilir. Çocukluk çağı refrakter sitopenisinde hastaların çoğunluğunda hiposelüler ilik olduğu gösterilmiştir. Kemik iliği tutulumu aralıklı olduğu için aspirasyon ile elde edilecek bilgi sınırlıdır ve mutlaka kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. Selüleriteyi göstermek açısından en az iki biyopsi yapılması önerilir. Hem periferik yayma hem de kemik iliğinde displazi tespit edilebilir. Displazi bulguları eritroyid hücrelerde megaloblastik değişiklikler, granülositlerde yalancı-Pelger-Huet anomalisi ve mikromegakaryositlerdir. Displazi MDS'nin patognomik özelliği olsa da morfoloji tanımının sadece bir ayağını oluşturur. Çocuklarda klonal olmayan birçok hastalıkta da displazi görülebilir (Tablo 3).

**Tablo 3.** Çocukluk çağında MDS ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar

- Vitamin B12 eksikliği, diğer vitamin eksiklikleri
- Enfeksiyonlar (Parvovirüs, Sitomegalovirüs)
- Metabolik hastalıklar
- Kalıtsal kemik iliği yetersizliği sendromları (ör. FA, DK)
- Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
- Edinsel aplastik anemi
- Konjenital diseritopoyetik anemi
- Romatolojik hastalıklar
- İmmün yetersizlikler (ör. Wiskott Aldrich Sendromu)
- İlaçlar (ör. valproik asit)
- Hemofagositik lenfositosis

## Sitogenetik

Çocukluk çağında MDS'de anormal karyotip sıklığı alt gruplara göre değişir. Düşük dereceli MDS'de hastaların 2/3'de karyotip normaldir. Karyotip bozukluklarının içerisinde en sık monozomi 7 ve trizomi 8 görülür (8). İlerleyici MDS hastalarının ise sadece 1/3'ünde karyotip normaldir. Monozomi 7 sıklığı ve hastaların %20-30'unda görülür. Monozomi 7 olan hastaların prognozu diğer hastalardan farklı değildir. Kompleks anomaliler ise erişkinlerde olduğu gibi kötü prognozla ilişkilidir (9). Del 5q çocuklarda çok nadir görülür. Monozomi 7 olan hastalarda yakın zamanda *GATA 2* ve *SAMD9/SAMD9L* mutasyonlarının eşlik edebileceği gösterilmiştir (10, 11).

GATA2 mutasyonu taşıyan hastaların yaşları daha büyük bulunmuş ve ilerleyici MDS'nin daha sık eşlik ettiği gösterilmiştir.

#### Ayırıcı tanı

Hiposelüler ilik, sitopeni ve displazi bulguları MDS dışında çocukluk çağında birçok hastalıkta görülebilir. Bunlar arasında edinsel aplastik anemi ve kalıtsal KİY önemli bir yer alır. Kalıtsal KİY olan hastalarda MDS tanısı konulurken dikkatli olunmalıdır. Hastaların bir çoğunda displazi bulguları var olduğundan, MDS tanısı ancak blast sayısı artmış veya sebat eden klonal sitogenetik anomali olan veya sitopeniye hiperselüler iliğin eşlik ettiği hastalarda konulmalıdır. Çocukluk çağında miyelodisplastik sendrom tanısı konulmuş hastalarda kalıtsal KİY ekarte edilmesi gereklidir. Öykü, fizik bakı ve aile öyküsünde kalıtsal KİY düşündürülen bulgular aranmalıdır ancak fenotipik olarak tamamen normal olan hastaların bir kısmında da bu sendromların görülebileceği unutulmamalıdır. EWOG-MDS grubunun yaptığı bir çalışmada, çocukluk çağı refrakter sitopenisi nedeni ile takip edilen hastaların %14'ünde Fanconi anemisi ve %2'sinde diskeratozis konjenita tanısı konulmuştur (12).

Miyelodisplastik sendrom ayırıcı tanısında AML önemlidir. Blast yüzdesi ve tek bir örnekteki morfolojik bulgular yeterli olmayabilir ve klinik ve sitogenetik bulguların da değerlendirilmesi gereklidir. Örneğin monozomi 7 MDS tanısı düşündürürken, organomegali ve hiperlökositoz AML düşündürür. Bir kısım hastada kemik iliği blast sayısı %20-30 seyrediyor ve sitogenetik anomali eşlik etmiyorsa aralıklı (2 hafta) kemik iliği değerlendirmesi yapmak gerekir.

Düşük dereceli MDS olan bazı hastalarda aplastik anemiye benzer şekilde immün-baskılayıcı tedavilerin etkili olması her iki hastalığın ortak bir patogenezi (hematopoyezin T hücre ilişkili baskılanması gibi) olduğunu düşündürebilir. EWOG-MDS grubunun çocuklarda aplastik anemi ile MDS ayırt edilmesinde yaptığı çalışmalarda çocukluk çağı refrakter sitopenisi olan çocukların %40'ında T-hücre oligoklonitesi gösterilmiştir (13). Yine immün-baskılayıcı tedaviye yanıtta etkili olabileceği düşünülen minör

PNH klonları MDS hastalarının %41'inde gösterilmiştir (14). Bu bulgular bir kısım düşük dereceli MDS olan çocuklarda patogenezi T hücrelerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

#### TEDAVİ VE YAKLAŞIM

Miyelodisplastik sendrom klonal bir kök hücre hastalığı olduğu ve rezidüel sağlıklı kök hücre sayısı sınırlı olduğundan, tek kür şansı sağlayan tedavi hematopoyetik kök hücre naklidir (15). Kök hücre nakli yapılamayan çocuklarda, erişkinlerde kullanılan hematopoyetik büyüme faktörleri, immün modülatuar ilaçlar veya düşük doz kemoterapi kullanılmıştır ancak çocuklarda tedavide henüz çok fazla yerleri yoktur. Hipometile bir ajan olan azasitidin erişkin MDS'inde sürviyi uzattığı gösterilmiştir. Çocukluk çağında MDS için az sayıda azasitidin çalışması vardır (16,17). Hastaların çoğunda stabil hastalık elde edildiğinden daha çok kök hücre nakli için verici arandığı dönemde ya da palyasyon amaçlı kullanılabilir.

İlerleyici MDS'da kök hücre naklinde relaps riski yüksektir ve nakil ilişkili mortalite ile ilişkilidir (18, 19). Miyeloablatif hazırlama rejimi busulfan, siklofosfamid ve melfalan ile genel sürvi %63 bulunmuştur. Tüm vücut ışınlamasının belirgin bir faydası gösterilememiştir. Blast sayısı >%30 üzerinde olan hastalar nakil öncesi indüksiyon kemoterapisinden fayda görebilirler. Nakil sonrası relaps prognozu çok kötü olduğundan yakın kimerizm takibi yapılmalıdır.

İlerleyici olmayan MDS'de (çocukluk çağının refrakter sitopenisi) ağır sitopeni, enfeksiyon ve transfüzyon ihtiyacı yok ise takip et ve izle bir strateji olabilir. Ancak sadece monozomi 7 ve kompleks karyotip olmayan hastalarda düşünülmelidir. Aplastik anemide olduğu gibi yine düşük dereceli MDS'de hiposelüler ilik ve monozomi 7/kompleks karyotip negatif hastalarda ATG, ve siklosporin içeren immün-baskılayıcı tedavi denenebilir. At ATG, tavşan ATG göre daha etkili bulunmuştur (19). Kemoterapi-radyoterapiye ikincil MDS'nin ise prognozu çok kötüdür. Kök hücre nakli yapılan hastalarda başarı oranı %20-30'larda kalmaktadır. Kalıtsal kemik iliği yetersizlikleri zemininde gelişen MDS ise en büyük sorun nakil ilişkili toksisitedir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/ Tasarım-G.N.Ö.; Veri Toplama- G.N.Ö.; Veri Analizi/Yorumlama- G.N.Ö.; Yazı Taslağı- G.N.Ö.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- G.N.Ö.; Son Onay ve Sorumluluk- G.N.Ö.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- G.N.Ö.; Data Acquisition- G.N.Ö.; Data Analysis/Interpretation- G.N.Ö.; Drafting Manuscript- G.N.Ö.; Critical Revision of Manuscript- G.N.Ö.; Final Approval and Accountability- G.N.Ö.

**Çıkar Çatışması:** Yazar çıkar çatışması beyan etmemiştir.

**Conflict of Interest:** Author declared no conflict of interest.

**Finansal Destek:** Yazar finansal destek beyan etmemiştir.

**Financial Disclosure:** Author declared no financial support.

## KAYNAKLAR

- Baumann I, Niemeyer C, Benett J. Childhood myelodysplastic syndrome. In: Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al, eds. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2008:104-7.
- Hasle H, Baumann I, Bergstrasser E et al. The international prognostic scoring system (IPSS) for childhood myelodysplastic syndrome (MDS) and juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). *Leukemia* 2004;18:2008-14.
- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120(12):2454-65.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A et al. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114: 937-51.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-405.
- Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, Baumann I, Bennett JM, Kerndrup G, Head DR. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia* 2003;17(2):277-82.
- Kardos G, Baumann I, Passmore SJ et al. Refractory anemia in childhood: a retrospective analysis of 67 patients with particular reference to monosomy 7. *Blood* 2003;102(6):1997-2003.
- Gohring G, Michalova K, Beverloo HB et al. Complex karyotype newly defined: the strongest prognostic factor in advanced childhood myelodysplastic syndrome. *Blood* 2010;116(19):3766-69.
- Wlodarski MW, Hirabayashi S, Pastor V et al. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents. *Blood* 2016;127(11):1387-97.
- Schwartz JR, Wang S, Ma J et al. Germline SAMD9 mutation in siblings with monosomy 7 and myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2017;31(8):1827-30.
- Yoshimi A, Niemeyer C, Baumann I, Schwarz-Furlan S, Schindler, Detlev S, Wolfram E, Brigitte S. High incidence of Fanconi Anemia in patients with a morphological picture consistent with refractory cytopenia of childhood. *Br J Haematol* 2013;160(1):109-11
- Aalbers, AM, van den Heuvel-Eibrink MM, Baumann I et al. T-cell receptor V $\beta$  skewing frequently occurs in refractory cytopenia of childhood and is associated with an expansion of effector cytotoxic T-cells: a prospective study by EWOG-MDS. *Blood Cancer J* 2014;4(5):e209.
- Aalbers AM, van der Velden VH, Yoshimi A et al. The clinical relevance of minor paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in refractory cytopenia of childhood: a prospective study by EWOG-MDS. *Leukemia* 2014;28(1):189-92.

15. Strahm B, Bader P, Bergstraesser E et al. Reduced-intensity conditioning for children with refractory cytopenia: results of the EWOG-MDS study. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:S49.
16. Waespe N, Van Den Akker M, Klaassen RJ et al. Response to treatment with azacitidine in children with advanced myelodysplastic syndrome prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2016;101(12):1508-15.
17. Cseh AM, Niemeyer CM, Yoshimi A et al. Therapy with low-dose azacitidine for MDS in children and young adults: a retrospective analysis of the EWOG-MDS study group *Br J Haematol* 2016;172(6):930-6.
18. Strahm B, Nollke P, Zecca M et al. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome in children: results of the EWOG-MDS 98 study. *Leukemia* 2011;25(3):455-62.
19. Yoshimi A, MM vdH-E, Baumann I et al. Comparison of horse and rabbit antithymocyte globulin in immunosuppressive therapy for refractory cytopenia of childhood. *Haematologica* 2014;99(4):656-63.