

## Kalıtsal Trombosit Hastalıkları

Tunç FIŞGIN \*, Dilşad KOCA \*

### Kalıtsal Trombosit Hastalıkları

Kalıtsal Trombosit Hastalıkları, trombosit sayı eksikliği ve/veya fonksiyon bozuklukları sonucu, birincil hemostaz aşamasını etkileyen, ailesel geçiş gösteren, farklı özellikler gösterebilen bir grup hastalığı içerir. Bu grup hastalıklar için otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı geçiş bildirilmesine rağmen, toplumdaki görülme sıklığı bilinmemektedir. Bu hastalıklar, trombositopeni varlığına, morfolojik olarak trombosit büyüklüklerine ya da etkiledikleri alanlara göre sınıflandırılabilirler. Kanama yatkınlıkları oldukça farklı olan bu grubun moleküler düzeyleri, klinik ve laboratuvar bulguları, tanı ve tedavi bilgileri güncel makaleler eşliğinde gözden geçirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Kalıtsal trombosit hastalıkları

### Inherited Platelet Disorders

Congenital platelet disorders represent variable group of diseases can alter circulating platelet count, platelet function or both. Although, these groups of diseases are an autosomal recessive, autosomal dominant, X linked, incidence is not clear. Inherited thrombocytopenias classified by present of thrombocytopenia, size of platelet or affected area of platelet. In this article the molecular origin, clinical and laboratory findings, diagnostic evaluation and therapies are reviewed.

**Key words:** Congenital platelet disorders

Trombosit sayı eksikliği ve/veya fonksiyon bozuklukları sonucu, birincil hemostaz aşamasını etkileyen, ailesel geçiş gösteren, farklı özellikler gösterebilen bir grup hastalığı içerir (1-5). Bu grup hastalıklar için otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı geçiş bildirilmesine rağmen, toplumdaki görülme sıklığı bilinmemektedir (1-6). Bu hastalıklar, trombositopeni varlığına, morfolojik olarak trombosit büyüklüklerine ya da etkiledikleri alanlara göre sınıflandırılabilirler (Tablo I). Aşağıda kalıtsal trombosit hastalıklarının fizyopatolojik nedenlere yönelik sınıflaması verilmiştir (1).

Açıklanamayan veya yaygın morarma, 30 dk.'dan uzun süren, anemi gelişimine veya hastaneye başvuruya yol açan burun kanaması, ilk menarştan itibaren menoraji varlığı, ağız içi kanamalar, doku bütünlüğünü bozan girişimler ya da diş çekimleri sonrası kanama semptomları olan kişilerde kalıtsal trombosit hastalıklarının akılda tutulması gerekmektedir (1-4). Bu semptomların bebeklikten itibaren emekleme ya da yürüme döneminde gözlenmesi tanıyı daha da güçlendirir. Hastalıkların semptom vermeyen, hafif formları olabildiği gibi, yenidoğan döneminde kafa içi kanamaya yol açan oldukça ağır formları da tanımlanmıştır (1,7). Trombosit membran reseptörlerinin yoklukları, genellikle trombosit fonksiyon bozukluklarının ağır formları ile ilişkilidir.

## I. TROMBOSİT SAYI BOZUKLUKLARI

### 1. MYH 9 Bozuklukları

Otozomal dominant geçiş gösteren bu grup hastalık, non muscle miyozin heavy chain

Bu derleme Türk Hematoloji Derneği 2011 Selim Hematoloji Güncelleme Toplantısı'nda sunulmuştur.

**Alındığı Tarih:** 13.05.2011

**Kabul Tarihi:** 05.01.2012

\* Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Kan Hastalıkları Bilim Dalı, Samsun

**Tablo I. Kalıtsal trombosit hastalıklarının sınıflandırılması <sup>(1)</sup>.**

<b>I. Trombosit Sayı Bozuklukları</b> 1. MYH 9 Bozuklukları May-Hegglin Anomalisi Sebastian Sendromu Fechtner Sendromu Epstein Sendromu 2. Konj. Amegak. Trombositopeni 3. Amegakaryositik Trombositopeni ile Radioulnar Sinostosis 4. Trombositopeni-Radius Yokluğu Sendromu 5. X-Geçişli Trombositopeni ile Diseritropoz 6. Lösemiye yatkınlık ile seyreden Trombositopeni 7. Montreal Trombosit Sendromu 8. Akdeniz Makrotrombositopenisi	<b>III. Reseptör ve Sinyal İleti Bozuklukları</b> 1. Trombosit Siklooksijenaz Eksikliği 2. Tromboksan Sentaz Eksikliği 3. Tromboksan A2 Res. Eks 4. ADP Reseptör Eksikliği
<b>II. Ağır Trombosit Fonksiyon Bozuklukları</b> 1. Wiskott Aldrich Sendromu 2. Glanzmann Trombastenisi 3. Bernard Soulier Sendromu	<b>IV. Trombosit Granül Bozuklukları</b> A. Dense Granül Bozuklukları 1. İdiopatik Dense Granül Bozuklukları 2. Hermansky-Pudlak Sendromu 3. Chediak-Higashi Sendromu B. $\alpha$ Granül Bozuklukları 1. Gri Trombosit Sendromu 2. Paris-Tousseau/Jacobsen Sendromu 3. İdiopatik alfa ve dense granül depo havuz hastalığı
	<b>V. Fosfolipid Bozuklukları</b> 1. Scott Sendromu

**Tablo II. MYH9 ilişkili hastalıkların eski klinik sınıflaması <sup>(2)</sup>.**

Hastalık	Klinik Bulgular
Fechtner Sendromu	Nefrit, sensörinöral işitme kaybı, katarakt, makrotrombositopeni, lökosit inklüzyonu
Epstein Sendromu	Nefrit, sensörinöral işitme kaybı, katarakt, makrotrombositopeni
Sebastian Sendromu	Makrotrombositopeni, lökosit inklüzyonu
May-Hegglin Anomalisi	Makrotrombositopeni, lökosit inklüzyonu

**Tablo III. Trombosit büyüklüğüne göre kalıtsal trombosit hastalıklarının sınıflandırılması <sup>(8)</sup>.**

Küçük Trombosit MPV<7 fL	Normal Trombosit MPV 7-11 fL	Dev/Büyük Trombosit MPV>11 fL
Wiskott Aldrich Sendromu	Konjenital amegakaryositik trombositopeni	May-Hegglin Anomalisi
X-geçişli trombositopeni	Lösemiye yatkınlık ile seyreden Trombositopeni Trombositopeni-Radius Yokluğu Sendromu	Sebastian Sendromu Fechtner Sendromu Epstein Sendromu Akdeniz Makrotrombositopenisi Gri Trombosit Sendromu Paris-Tousseau/Jacobsen Sendromu X-Geçişli Trombositopeni ile Diseritropoz

IIA (NMMHC IIA) proteinini kodlayan miyozin ağır zincir 9 (miyozin heavy chain 9-MYH9) geninde mutasyonlar sonucu farklı klinik bulgular ile gelişir <sup>(5-11)</sup>. NMMHC IIA'nın temel fonksiyonları hücrenin hareketliliği, megakaryosit kontraksiyonu ve sitoplazmik yapının korunmasıdır. Megakaryositlerde proteinin bulunmaması defektif megakaryopoez ile trombositopeniye, trombositlerde bulunmaması ise şekil bozukluğu ile makro trombosit oluşumuna yol açar <sup>(10)</sup>. Lökositlerde inklüzyon cisimciği periferik yaymada saptanan tipik bir bulgudur. Proteinin farklı doku ve organlarda sentezlenememesi sonucu nonhematolojik bulgulardan nefrit, nörosensöriyel işitme kaybı ve katarakt gelişebilir <sup>(8,9)</sup>. Klinik bulgulara bağlı tanımlanmış eski sınıflama Tablo II'de verilmiştir. Hastaların kanama semptomları hafif ve enderdir. Kolay morarma ve hematomlar gözlenebilir. Peteşi enderdir. Bugüne kadar sadece 1 kafaçi kanama olgusu bildirilmiştir <sup>(7)</sup>. Hastalar genellikle izole hematolojik bulgular ile saptanırlar. Trombosit sayısı genellikle 20000-130000 mm<sup>3</sup> arasındadır <sup>(1,9)</sup>. İmmün

trombositopenik purpura ile tedavi edilen ve tedaviye dirençli olguların bir kısmı takipte MYH9 ilişkili hastalık tanısı almıştır. Bu nedenle periferik yaymanın dikkatle incelenmesi gerekir <sup>(11)</sup>. Mikroskobik hematüri, katarakt ve sensörinöral işitme kaybı gibi kan dışı bulgular, çocukluk ya da yetişkin dönemde çıkabilmesine rağmen, genellikle trombositopeni araştırılırken ayrıntılı incelemede saptanır. Makrotrombositopeni ve lökositlerde döhle cisimciğine, hematüri, katarakt, sensörinöral işitme kaybı bulgularının eşlik etmesi tanıyı yüksek oranda doğrular. Kesin tanı 22q12-13 kromozomunda MYH9 geninde saptanacak mutasyonun moleküler yöntemle saptanmasına dayanır.

## **2. Konjenital Amegakaryositik Trombositopeni (KAT)**

Otozomal ressesif geçiş gösteren KAT'de, 1p34 kromozomunda MPL genindeki mutasyon, trombopoetin reseptörünün fonksiyon ya da ekspresyonunda değişme ile sonuçlanır. Trombopoetin varlığına rağmen reseptör problemi, megakaryosit farklılaşmasını engelleyerek kemik iliğinde megakaryosit yokluğuna yol açar <sup>(1-3)</sup>.

Kemik iliğinde megakaryositlerin yokluğu sonucu ağır trombositopeni gelişir. Yenidoğan ve sütçocukluğu döneminde trombositopeniye bağlı kafaiçi, gastrointestinal ve akciğer içi ağır kanamalar gelişir. Ekstremitte anormallikleri ve nörolojik bulgular ender de olsa gözlenebilir. MPL geni, kök hücre olgunlaşmasında da rol oynadığından 5-10 yıllık süreçte aplastik anemi gelişimi beklenir <sup>(1,6,8)</sup>. Yenidoğan ve sütçocukluğu döneminde ağır trombositopeniye ek olarak kemik iliği aspirasyonunun mikroskobik incelemesinde megakaryosit gözlenmesi tanıyı büyük oranda düşündürür. Kesin tanı MPL gen mutasyonunun tanımlanması ile doğrulanır <sup>(1-3,8)</sup>.

## **3. Amegakaryositik Trombositopeni ile Radioulnar Sinostosis**

Otozomal dominant geçiş bildirilen bu hastalık grubunda olgu sayısı sınırlıdır. 7p15-p14.2 kromozomunda HOXA11 gen mutasyonu, HOXA11'in azalmış ekspresyonuna sonucu anormal megakaryopoeze yol açar <sup>(1,13)</sup>. Bu gen lokusu hematopoetik sistemin proliferasyon ve farklılaşmasında önemli rolleri olan düzenleyici proteinleri kodlar <sup>(13)</sup>. Yenidoğan döneminde ağır trombositopeniye bağlı kanamalar ve proksimal radioulnar sinostosis ile birlikte diğer ekstremitte anomalileri gözlenir. Fankoni aplastik anemisi ve diğer ekstremitte anomalisi ile seyreden kemik iliği yetmezliği sendromlarından ayırıcı tanısı yapılmalıdır. İlk aşamadaki izole trombositopeni yıllar içinde aplastik anemi gelişimi ile sonuçlanır <sup>(1,14)</sup>. İzole trombositopeni ile birlikte tipik iskelet anormallikleri tanı koydurur. 7p15-p14.2 kromozomunda HOXA11 gen mutasyonu moleküler tanıda kullanılır.

## **4. Trombositopeni - Radius Yokluğu Sendromu (TRYs)**

Otozomal dominant geçiş gösteren TRYs'de, trombopoetin reseptör sonrası sitoplazmik sinyal ileti yolağındaki bozukluktan kaynaklanır. Bu nedenle megakaryositin trombopoetine yanıt yoktur. Kemik iliğinde megakaryosit azalması ve megakaryosit matürasyon bozukluğu mevcuttur <sup>(1,3,6)</sup>. Ağır konjenital trombositopeni, bilateral radius yokluğu ve başparmak varlığına ek olarak, inek sütü alerjisi gibi gastrointestinal sistem bulguları, alt ekstremitte iskelet anormallikleri, böbrek-kalp anormallikleri, yüzde kapiller hemanjiom gibi farklı sistemler ile ilişkili klinik bulgular rapor edilmiştir <sup>(1)</sup>. Ender de olsa mental retardasyon birlikteliği saptanmıştır. Aplastik anemi gelişimi göstermeyen bu tablo, akut myeloid lösemi ile birlikte bildirilmiştir. İzole trombositopeniye ek olarak kemik iliği aspirasyonunun

mikroskopik incelemesinde megakaryosit gözlenmemesi ve tipik iskelet anormallikleri tanı koydurur <sup>(1,3,8)</sup>.

### **5. X Geçişli Trombositopeni ile birlikte Diseritropoez**

X'e bağlı geçiş gösteren bu tabloda Xp11.23 kromozomundaki GATA-1 mutasyonu sonucu gelişir. GATA-1 megakaryosit ve normoblast için transkripsiyon faktörüdür <sup>(1)</sup>. Mutasyon trombopoez ve eritropoezi etkiler. Doğum sonrası ortaya çıkan makrotrombositopeni ile birlikte hemoliz bulgularının olduğu anemi tipiktir. Anemi farklı düzeylerde olabilmekte birlikte trombosit sayısı 10000-40000 mm<sup>3</sup> arasında belirgindir <sup>(8)</sup>. Kemik iliği aspirasyon incelemesinde, sellüler kemik iliği, eritroid ve myeloid seride displazi gözlenir. Makrotrombositopeniye ek olarak eritrosit anormallikleri tanıyı destekler. GATA-1 mutasyonu tanıyı kesinleştirir <sup>(1,8)</sup>.

### **6. Wiskott Aldrich Sendromu (WAS)**

X'e bağlı ressesif geçiş gösteren WAS, Xp.11.22 WAS geninde mutasyon sonucu WASP'ın ekspresyonunun tüm hematopoetik hücrelerde azalması ya da olmaması ile sonuçlanır <sup>(1-3)</sup>. WAS proteini hücre iskeletini oluşturan aktin yapısında ve dolayısı ile kan hücre iskeletlerinin idamesinde rol alır. Yenidoğan döneminde purpura, kolay morarma ve kanamaya yatkınlık ile ortaya çıkar <sup>(15)</sup>. Mikrotrombositopeni, ekzema, immün yetmezlik en tipik klinik bulgulardır <sup>(1,6)</sup>. Yaşamın ilk 6 ayında bakteriyel orta kulak ve solunum yolu infeksiyonları gözlenir. Yaşın artması ile hemolitik anemi ve vaskülit gibi otoimmün hastalıklar gelişebilir. T lenfositler azalır ve fonksiyonları bozulur. Ig G düzeyleri normal, ancak Ig M düzeyleri azalmış saptanır. Trombosit sayısı 5000-50000 mm<sup>3</sup>, ortalama trombosit hacmi 3,5-5 fL'dir <sup>(8)</sup>. Malign hastalıklara yatkınlık bildirilmiştir. Tanıdaki tipik üç bulgu; mikrotrombositopeni, ekzema, immün yetmezliktir. Xp.11.22 WAS geninde mutasyon tanıyı kesinleştirir <sup>(1,16,17)</sup>.

## **II. AĞIR TROMBOSİT FONKSİYON BOZUKLUKLARI**

### **1. Bernard Soulier Sendromu (BSS)**

Otozomal ressesif geçiş gösteren BSS'da bazı olgularda otozomal dominant geçişte bildirilmiştir. Glikoprotein (GP) Ib-IX-V reseptörünün her bir birleşeni 17, 22 ve 3. kromozomlardaki sırası ile GPIBA GPIBB GP5, GP9 genleri tarafından kodlanmaktadır. BSS'lu olgularda bu kromozomlarda mutasyonlar tanımlanmıştır <sup>(1-4)</sup>. Mutasyona bağlı GP Ib-IX-V reseptörünün, kısmi ya da tam yokluğu veya fonksiyon bozukluğu, VWF'e trombosit adezyon eksikliği ile sonuçlanır. GP Ib-IX reseptörü sialik asit içeren temel reseptördür. Sialik asitin hücre yaşamının devamı ve hücre çatısı ile ilişkilidir. Mutasyona bağlı reseptör azalması, sialik asitin azalmasına yol açar. Bu durumda trombosit yaşam ömründe kısalma makrotrombosit ile ilişkilidir <sup>(1,6,8,18)</sup>. Hafif ve orta mukozal kanamalar (kolay morarma, burun kanaması, menoraji, travma-diş çekimi-cerrahi operasyon sonrası aşırı kanamalar) genellikle çocukluk döneminde gözlenir. İleri yaşlarda yalnızca menoraji ile tanı alan olgular bildirilmiştir. Hafif trombositopeni, periferik yaymada iri trombositler, kanama zamanında uzama, PFA-100 kapanma zamanda uzama, ristosetin ve düşük trombin ile azalmış agregasyona rağmen, ADP-Epinefrin-kollojen gibi agonistler ile agregasyonun normal saptanması tanı koydurucu bulgulardır <sup>(1-4)</sup>. Flow sitometrik olarak GPIb (CD42), GPIX (CD42a) ve GPV(CD 42d) eksikliği ile de hızlıca tanı konabilir. Mutasyonların saptanması tanıyı güçlendirir.

## **2. Glanzmann Trombastenisi (GT)**

Otozomal resesif geçiş gösteren GT'de 17q21.23 kromozomun ITGA2B, ITGB3 genlerindeki mutasyonlar sonucu, GPIIb-IIIa reseptörünün yokluğu ya da fonksiyon bozukluğu gelişir<sup>(1-3,19)</sup>. Bu durumda uyarılan trombosit IIb-IIIa reseptör aktivasyonu ile fibrinojen, fibronektin ve VWF ile bağlanacağı alanlar ortaya çıkamayacağından agregasyon yapamaz<sup>(19,20)</sup>. Beş yaş öncesi, sıklıkla da yenidoğan döneminde burun kanaması, diş eti kanaması, purpura, peteşi ve kolay morarma en sık görülen bulgulardır. Kafa içi kanama, gastrointestinal sistem kanamaları ve menoraji gözlenebilir. Bazı serilerde % 84 oranında eritrosit transfüzyonun yol açan kanamalar bildirilmiştir<sup>(20)</sup>. Ender de olsa spontan hemotoraks tanımlanmıştır<sup>(21)</sup>. Kanama zamanının uzaması, trombosit fonksiyon testlerinde; ADP, kollajen, trombin ve adrenalin ile trombosit agregasyonunun olmamasına rağmen, ristosetin ile agregasyon varlığı, PFA-100 ile epinefrin ve ADP'li kartlarda kapanma zamanının uzaması tanıyı koydurur<sup>(1,19,20)</sup>. Ayrıca flow sitometrik olarak GPIIb(CD41) ve GPIIIa(CD61) araştırılması hızlı tanıda yardımcıdır. Mutasyonlara bağlı reseptör yapısının değişime uğrayabilmesi nedeni ile reseptörlerin flow sitometrik varlığı tanıdan uzaklaştırılmaz<sup>(1,4,6)</sup>. Moleküler yöntemler ile 17q21.23 kromozomu ITGA2B, ITGB3 genlerindeki mutasyonların saptanması tanıyı kesinleştirir.

## **III. RESEPTÖR VE SİNYAL İLETİ BOZUKLUKLARI**

Trombosit reseptör ve sinyal iletimi ile ilgili farklı hastalıkları içerir. Trombosit aktivasyon, içindeki maddelerin salınması (sekresyon) için arşidonik asit ve tromboksan A2 temel rol oynarlar. Bozukluklarında bir ya da birkaçı trombosit aktivasyon bozukluğuna yol açar<sup>(1-4)</sup>.

### **Sınıflama**

1. Trombosit Siklooksijenaz Eksikliği
2. Tromboksan Sentaz Eksikliği
3. Tromboksan A2 Res. Eks
4. ADP Reseptör Eksikliği

Bu grup hastalıkta primer hemostaz etkilenir ve genellikle hafif mukozal kanamalar gözlenir. Trombosit sayısı ve morfolojisinin normal olduğu bu grup hastalıkta trombosit fonksiyon testlerinde trombosit fonksiyon testlerinden primer ve sekonder bir ya da daha fazla agonest ile agregasyonun azaldığı gözlenir<sup>(1,6,8)</sup>.

## **IV. TROMBOSİT GRANÜL BOZUKLUKLARI**

### **1. $\alpha$ Granül Bozuklukları**

#### **A) Gri Trombosit Sendromu**

Otozomal resesif geçiş gösteren formunda kromozom 3p21.1-3p22.1 lokusunda mutasyon saptanmıştır<sup>(22)</sup>. Otozomal dominant geçen ve sporodik formlarda bildirilmiştir<sup>(2,3,10)</sup>. Makrotrombositopeni, hafiften ağır formlara kadar değişen kanama bulguları, myelofibrozis ve splenomegali saptanır. Bu olgularda B<sub>12</sub> vitamin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Periferik yaymada granüllerin gözlenmediği soluk ve geniş trombositlere ek olarak elektron mikroskopisinde  $\alpha$  granüllerin azalması ya da gözlenmemesi tanı koydurur<sup>(10)</sup>. Trombosit sayısı 50 000 mm<sup>3</sup> düzeylerine kadar düşebilir. Son verilere göre kromozom 3p21.1-3p22.1 noktasındaki mutasyonlar moleküler tanıyı kesinleştirir.

### **B) Paris - Trousseau (Jacobsen) Sendromu (PTS)**

Otozomal dominant geçiş gösteren hastalıkta 11q FLII gen delesyonu tanımlanmıştır <sup>(6,23)</sup>. Megakaryopoeziste rol alan bu genin delesyonu sonrası megakaryopoezis olgunlaşma anormalliği oluşur ve kemik iliğindeki megakaryositler iki farklı morfolojik özellik gösterir <sup>(1-4)</sup>. Makrotrombositopeni, değişik derecelerde mukokutanöz kanamalara ek olarak mental retardasyon, kardiyak, renal, intestinal sistem, alt ekstremit ve kraniofasial anormallikler gibi konjenital anomaliler gözlenebilir <sup>(6)</sup>. Tanımlanmış olgu sayısı kısıtlı olan PTS'de tanı klinik bulgulara eşlik eden makrotrombositopeni ile konur. Kromozom analizinde 11q23.3-q24.1 delesyonu tanıyı kesinleştirmek ile birlikte bu mutasyonun saptanmadığı olgularda rapor edilmiştir <sup>(23)</sup>.

### **C) Quebec Trombosit Sendromu**

Otozomal dominant geçiş tanımlanmıştır. Trombosit içindeki  $\alpha$  granüllerin içinde FV düzeyi düşük, ancak plazmada normal seviyededir. Bu nedenle temel problemin trombopoez sırasında  $\alpha$  granüllerin içine faktör V yüklenmesi noktasında olduğu düşünülmektedir <sup>(1-4)</sup>. Trombosit içi FV defekti, azalmış protrombinaz aktivasyonuna yola açar. Ayrıca trombosit içi artmış ürokinaz plazminojen aktivatör sentezi tanımlanmıştır ve bu durum, plazmin aktivasyonu ile artmış fibrinolitik etki oluşturur. Kanama semptomları ağır olabilen bu bozuklukta, cerrahi ve travma sonrası geç kanamalar ile hemartroz, hematüri, epistaksis gelişebilir <sup>(1,8)</sup>. Trombosit sayısı normal ya da hafif azalmış saptanabilir. Artmış fibrinolitik etki nedeni ile kanamalarda trombosit süspansiyondan çok antifibrinolitik tedavi önerilir. Klinik bulgulara ek olarak tromboelastogramda oluşan pıhtının artmış yıkımı tanıda önemlidir.

## **2. Dense Granül Bozuklukları**

### **A) Hermansky-Pudlak Sendromu**

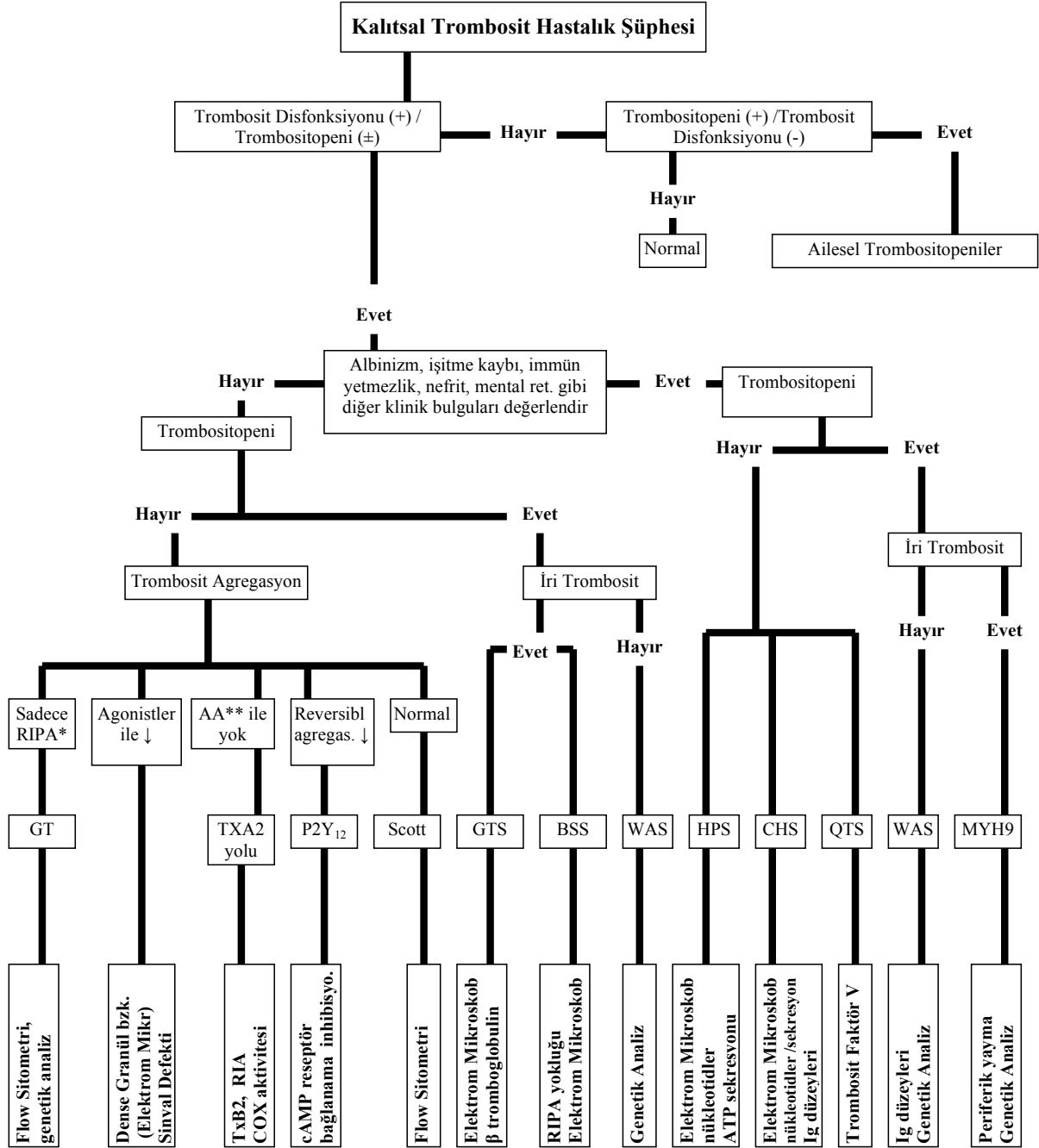
Otozomal ressesif geçiş gösteren HPS'da hastalık hücre içi organellerden dense granülleri ve melanozomları etkiler. Trombosit dense granül eksikliğine ek olarak saç, cilt ve gözde albinizm ile birliktelik gösterir <sup>(1-4)</sup>. Temel olarak dense granüllerin oluşum-ileti-füzyon ve salınma gibi farklı noktalarında etkili olan gen yerleşimi 10. kromozomda yer alır. Kromozom 10q23'de HPS1'den 8'e kadar 8 gende mutasyonlar HPS'da tanımlanmıştır. Hafif-orta kanama, okulokutanöz albinizm, pulmoner fibrozis, granülamatöz kolit, nötropeni ve hafif immün yetmezlik tabloları gözlenir <sup>(6,8)</sup>. Klinik bulgulara ek olarak kromozom 10q23'de HPS1-8 arası mutasyonlar tanı koydurucudur.

### **B. Chediak-Higashi Sendromu (CHS)**

Otozomal ressesif geçiş gösteren CHS'da kromozom 1q43, lyst gen bölgesinde "frameshift" ve "nonsense" mutasyonlar tanımlanmıştır. Lyst geni, endozom ile golgi cisimciği arası membranlarda, madde organel yönlendirilmesinde rol alır. Hafif-orta şiddette mukozal kanamalar, okulokutanöz albinizm ve yineleyen infeksiyonlara yol açan immün yetmezlik gözlenir <sup>(1-4,6,8)</sup>. Yineleyen staflokoksik ve streptokokoksik infeksiyonlar ender değildir. Hastalığın hızlandığı dönemlerde, lenfositik infiltrasyonlara bağlı yaygın doku tutulumu, karaciğer yetmezliği, pansitopeni, nöropati ve konvülsiyon gibi nörolojik bulgular gelişebilir <sup>(1-3)</sup>. Olgularda, ilk 10 yılda lenfoproliferatif hızlanma fazı ve infeksiyonlara bağlı ölüm bildirilmiştir. Klinik bulgulara ek olarak periferik yaymada lökositlerin içinde büyük lizozomal granüller tanı için tipiktir. Moleküler tanı yöntemleri genin büyük olması ve heterozigot çok sayıda mutasyon olması nedeni ile kullanılmamaktadır.

### C. İdiopatik (İzole) Dense Granül bozukluğu

Otozomal dominant geçiş bildirilmiştir. Kanama bulgular asemptomatikten orta formlara kadar değişebilir. Değişen derecelerde trombositopeni, kanama zamanında uzamaya ek olarak trombosit fonksiyon testlerinde ADP veya epinefrin ile agregasyonun ikinci dalgasının



RIPA; Ristosetin uyarılmış trombosit agregasyonu, TXA2;Tromboksan A2, AA; Araşidonik asit, GT; Glanzmann Trombastenisi, WAS; Wiskott Aldrich Sendromu, BSS;Bernard Soulier Sendromu, HPS;Hermansky Pudlak Sendromu, CHS;Chediak-Higashi Sendromu, GTS;Gri Trombosit Sendromu, QTS;Quebec Trombosit Sendromu

**Şekil 1. Kalıtsal trombosit hastalıkları şüphesi taşıyan olgularda klinik bulgular ve trombositopeniye göre yaklaşım<sup>(1)</sup>.**

olmaması tanıyı destekleyici bulgulardır. Elektron mikroskopik incelemede dense granüllerin olmaması ya da azalması tanıyı kesinleştirir. Genetik mutasyon henüz tanımlanmamıştır <sup>(1-4,6,8)</sup>.

Kalıtsal trombosit hastalıkları şüphesi taşıyan olgularda klinik bulgular ve trombositopeniye göre yaklaşım Şekil 1'de verilmiştir <sup>(1)</sup>.

### **KALITSAL TROMBOSİT HASTALIKLARINDA GENEL ÖNERİLER**

Kanama eğilimleri farklılık gösterebilen bu grup hastalara öneriler aşağıda belirtilmiştir.

1. Şiddetli kanamaya eğilimli olanlar yakın spor aktivitelerinden kaçınmalı (futbol-basketbol gibi)
2. Trombosit fonksiyonlarını etkileyen salisilat ve steroid olmayan ilaçları kullanmamalı
3. Kan ürünleri kullanma gerekliliği olabileceğinden Hepatit A ve B'ye karşı aşılmalı
4. Dişlerini düzenli fırçalayarak diş sağlığına dikkat etmeli
5. Hipermenoresi olan olgularda oral kontraseptif düşünülmemeli
6. Hasta ve yakınlarının hastanın durumunu, kan grubunu ve acil durumlarda yapılması gerekenleri tanımlayan küçük bir bilgi kartı taşımalarıdır

### **KALITSAL TROMBOSİT HASTALIKLARINDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI**

1. Kanama semptomları geliştiren hastalarda antifibrinolitik ajanlar (treneksamik asit) 15-25 mg/kg/doz, günde 3-4 doz kullanılabilir. Lokal ağız içi kanamalarda % 5'lik treneksamik asit 10 mL solüsyonunun gargara olarak kullanılması kanamayı kontrol altına alabilir <sup>(1-3)</sup>.

2. Desmopressin: Trombosit fonksiyonlarına katkısı net olarak tanımlanmamış olsa da özellikle dolaşımdaki vonWillebrand faktör düzeyini arttırarak trombosit depo havuz bozukluklarının bir kısmında genellikle etkili olabilmektedir. İnfüzyon ile, 0,3 µg/kg dozunda, 30-50 mL'lik % 0,9'luk serum fizyolojik içinde, 30 dk.'yı aşan infüzyon olarak, subkutan uygulama için 0,3 µg/kg dozunda, nazal uygulama için, 30 kg olan çocuk hastada 150 µg'lık nazal spreyden tek doz kullanılması kanamayı kontrol altına alabilir. Bernard Solier hastalığı ve Gri Trombosit sendromlu hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, özellikle çocuklarda sıvı yüklenmesini engellemek için 24 saatlik süreçte sıvı kısıtlaması önerilir. Aynı nedenle 2 yaş altı çocuklarda kullanımı önerilmez <sup>(1-3)</sup>.

3. Trombosit fonksiyon bozukluklarının ağır formlarında ve diğer ajanların etkin olmadığı durumlarda trombosit süspansiyonu kullanılması akılda tutulmalıdır. Ancak, kan ürünleri ile geçebilecek infeksiyonlar, alerjik reaksiyonlar ve trombosit transfüzyonlarına karşı direnç gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır <sup>(1-3)</sup>.

4. Rekombinant faktör VIIa (rFVIIa). Trombin yapımını, fibrin depolanmasını ve trombosit agregasyonunu arttırıcı etkileri vardır. Bu nedenle en az 80 µg/kg dozunda 2-3 saat aralıklar ile en az 3 doz kullanımının, orta ve şiddetli kanamalarda % 78, büyük cerrahi girişimlerdeki kanamalarda % 86 başarılı olduğu rapor edilmiştir <sup>(1-3,24)</sup>.

5. Splenektomi. Kalıtsal trombosit hastalıklarında splenektominin yararı gösterilememiştir. Ancak, Wiskott-Aldrich sendromlu olgularda splenektomi sonrası trombosit sayılarının arttığı bildirilmişse de, immün yetmezliğin eşlik ettiği bu olgularda sepsis nedeni ile ölümler



**Tablo IV. Kalıtsal trombosit hastalıklarında tedavi seçenekleri** <sup>(1-4,24,25)</sup>.

<b>Tedavi Seçenekleri</b>	<b>Doz ya da Miktar</b>	<b>Kullanım Önerileri</b>	<b>Yan Etki/ler</b>
Antifibrinolitik Ajanlar (Traneksamik asit)	Oral: 15-25 mg/kg/doz, günde 3-4 doz Gargara: % 5'lik antifibrinolitik içeren 10 ml solüsyonun	Hafif ve orta kanamalar	
Desmopressin	İntravenöz: 0,3 µg/kg dozunda, 30-50 ml'lik % 0,9'luk serum fizyolojik içinde (4 µg/ml yoğunlukta) 30 dk.'yı aşan infüzyon ile uygulanır Ciltaltı: 0,3 µg/kg doz Nazal: 30 kg olan çocuk hastada 150 µg'lık tek doz (yaklaşık 0,2 µg/kg)	Hafif ve orta kanamalar	Sıvı retansiyonu, Hiponatremi
RFVII	En az 80 µg/kg dozunda 2,5 saat ya da daha kısa aralıklar ile en az 3 ardışık doz	Şiddetli Kanamalar	Tromboz
Trombosit Süspansiyonu	10-15 ml/kg	Şiddetli Kanamalar	Alloimmünizasyon ve Enfeksiyon
Kök Hücre Nakli	Tam Uyumlu Donör	BS, Glanzmann Şiddetli Formlarında, WAS* ve KAMT**	Transplant İlişkili Morbidite ve Mortalite

\*Wiskott-Aldrich sendrom, \*\*Konjenital amegakaryositik trombositopeni

rapor edilmiştir. Bu nedenle splenektomi düşünülen olguların yarar-zarar oranı açısından iyi değerlendirilmeleri ve splenektomi sonrası ömür boyu antimikrobiyal profilaksi almaları akıldan çıkarılmamalıdır.

6. Trombopoetin. Kalıtsal trombosit hastalıklarında yararı ile ilgili çocukluk çağında yeterli bilgi yoktur.

7. Kök Hücre Nakli. Kalıtsal kanama hastalıklarının büyük bir kısmı hafif ya da orta kanama semptomları gösterirler. Bu nedenle genellikle korunma ve medikal tedavi yeterli olmaktadır. Ancak, Bernard Soulier ve Glanzmann hastalığının ağır formlarında tam uyumlu kardeş ya da verici varlığında kök hücre nakli düşünülebilir. Ancak, kök hücre nakli sırasında hazırlık rejimi olarak kullanılacak ağır kemoterapinin kısa ve uzun dönemdeki yan etkileri iyi hesaplanmalı ve aile ayrıntılı bilgilendirilmelidir <sup>(1-3,25)</sup>.

8. Hamilelerde Tedavi Yaklaşımları. Bu olgularda doğum sırasında bölgesel anestezi kontra-endikedir. Sezaryen için bebeğe ait endikasyon var ise Kadın Doğum Hastalıkları Uzmanı, Anestezi Uzmanı, Kan Hastalıkları Uzmanı operasyon öncesi planlama yapmalıdır. Normal doğumlarda doğumun ikinci kısmında uterus düz kas kontraksiyonunu artırıcı ajanlar intramüsküler yada damar içi kullanılabilir. Bebekte KTH varlığında forseps gibi yardımcı araçlar kullanılmamalı ve doğum sırasında kafa derisinden kan alma işleminden kaçınılmalıdır. Doğum için traneksamik asit-rFVIIa veya traneksamik asit-HLA seçilmiş trombosit süspansiyonu düşünülebilir. Doğum sonrası 1-6 hafta içinde geç kanamaların olabileceği akılda tutulmalıdır. Kalıtsal trombosit hastalıklarında tedavi seçenekleri Tablo IV'te verilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, et al: UKHCDO. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol* 2006; 135(5):603-33.
2. Neunert CE, Journeycake JM: Congenital platelet disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21(4):663-84.
3. Hayward CP, Rao AK, Cattaneo M: Congenital platelet disorders: overview of their mechanisms, diagnostic evaluation and treatment. *Haemophilia* 2006; 12(Suppl 3):128-36.
4. Ramasamy I: Inherited bleeding disorders: disorders of platelet adhesion and aggregation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 49(1):1-35.
5. Althaus K, Greinacher A: MYH9-related platelet disorders. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35(2):189-203.
6. Franchini M, Lippi G, Veneri D, Targher G, Zaffanello M, Guidi GC: Inherited platelet disorders. *Clin Chim Acta* 2008; 387(1-2):1-8.
7. Leung TF, Tsoi WC, Li CK, Chik KW, Shing MM, Yuen PM: A Chinese adolescent girl with Fechtner-like syndrome. *Acta Paediatr* 1998; 87:705-707.
8. Drachman JG: Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. *Blood* 2004; 103(2):390-8.
9. Althaus K, Greinacher A: MYH9-related platelet disorders. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35(2):189-203.
10. Clauser S, Cramer-Bordé E: Role of platelet electron microscopy in the diagnosis of platelet disorders. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35(2):213-23.
11. Kunishima S, Saito H: Advances in the understanding of MYH9 disorders. *Curr Opin Hematol* 2010; 17(5):405-10.
12. Biner B, Devecioğlu O, Demir M: Pitfalls in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura in children: 4 case reports. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007; 13(3):329-33.
13. Horvat-Switzer RD, Thompson AA: HOXA11 mutation in amegakaryocytic thrombocytopenia with radio-ulnar synostosis syndrome inhibits megakaryocytic differentiation in vitro. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 37(1):55-63.
14. Thompson AA, Woodruff K, Feig SA, Nguyen LT, Schanen NC: Congenital thrombocytopenia and radio-ulnar synostosis: a new familial syndrome. *Br J Haematol* 2001; 113(4):866-70.
15. Pai SY, Notarangelo LD: Hematopoietic cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: advances in biology and future directions for treatment. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30(2):179-94.
16. Moore MM, et al: A child with multiple petechiae and eczematous plaques. *Pediatr Dermatol* 2007; 24(4):417-8.
17. Nurden AT: Qualitative disorders of platelets and megakaryocytes. *J Thromb Haemost* 2005; 3(8):1773-82.
18. Pham A, Wang J: Bernard-Soulier syndrome: an inherited platelet disorder. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131(12):1834-6.
19. Israels SJ, Kahr WH, Blanchette VS, Luban NL, Rivard GE, Rand ML: Platelet disorders in children: A diagnostic approach. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56(6):975-83.
20. George JN, Caen JP, Nurden AT: Glanzmann's thrombasthenia: the spectrum of clinical disease. *Blood* 1990; 75(7):1383-95.
21. Kara A, Yarali N, Fisgin T, Duru F: Spontaneous haemothorax: an uncommon presentation of Glanzmann thrombasthenia. *Acta Paediatr* 2002; 91(10):1139-40.
22. Gunay-Aygun M, Zivony-Elboum Y, Gumruk F, et al: Gray platelet syndrome: natural history of a large patient cohort and locus assignment to chromosome 3p. *Blood* 2010; 116(23):4990-5001.
23. Kaya Z, Kocak U, Perçin F, Kunishima S, Albayrak M, Gursel T, Ozogul C: Paris-Trousseau-type macrothrombocytopenia without 11q deletion. *Pediatr Int* 2010; 52(2):e67-71.
24. Çağlar K, Cetinkaya A, Aytaç S, Gümrük F, Gürgey A. Use of recombinant factor VIIa for bleeding in children with Glanzmann thrombasthenia. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20(6):435-8.
25. Yeşilipek A, Hazar V, Küpesiz A, Yegin O: Peripheral stem cell transplantation in a child with amegakaryocytic thrombocytopenia. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(5):571-2.