

Polisitemia Vera Tanısında Jak-2 Gen Mutasyonunun Önemi: Olgu Sunumu Ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Hasan Mağın, M. Fatih Akdoğan, Çetin Uyanık, Murat Gücün,
Fatih Palit, Murat Duranay

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Dahiliye Kliniği, İstanbul

ÖZET

Polisitemia vera tanısında jak-2 gen mutasyonunun önemi: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi

Polisitemia vera ön planda eritrosit olmak üzere her üç hematopoetik hücre dizisinin aşırı üretimi ile sonuçlanan edinsel bir myeloproliferatif hastalıktır. Kronik myeloproliferatif hastalıklar içerisinde en sık görülen polisitemia vera, 100000'de 0,5-2 oranında görülür. Genel anlamda hafif erkek üstünlüğü gözlenirse de, üretken yaş aralığı bayanlarda bir baskınlık mevcuttur. Bu olgu sunumundaki amacımız, sitogenetik analizin son zamanlarda polisitemia vera tanısındaki önemini vurgulamaktır.

Anahtar kelimeler: Polisitemia vera, Jak-2 gen mutasyonu, gastrointestinal kanama

ABSTRACT

Importance of jak-2 gene mutation in the diagnosis of polycythemia vera: a case report and review of the literature

Polycythemia vera is an acquired myeloproliferative disorder that causes overproduction of all three hematopoietic cell lines, most prominently the red blood cells. The most common of the chronic myeloproliferative disorders, polycythemia vera occurs in about 0,5-2 per 100,000 persons. A slight overall male predominance has been observed, but females predominate within the reproductive age range. In this case report, We aimed to emphasize that cytogenetic analysis recently is important in the diagnosis of polycythemia vera.

Key words: Polycythemia vera, Jak-2 gene mutation, gastrointestinal bleeding

Bakırköy Tıp Dergisi 2010;6:35-38

GİRİŞ

Polisitemia vera (PV) klonal, herhangi bir uyarıcı olmadan ön planda eritrosit olmak üzere kemik iliğinin her üç dizisine ait hücrelerin (eritrosit, granulosit, trombosit) fenotipik olarak normal, kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize bir malign hastalıktır. Kronik myeloproliferatif hastalıklar içinde en sık görülen polisitemia vera'dır (1). Hastalığın sıklığı 100000'de 0,5-2 dolayında olup erkeklerde biraz daha sık görülür. Genelde ileri yaş hastalığıdır ve 30 yaş altında görülmesi nadirdir. Etiyolojisi bilinmemektedir. Ancak bir takım sitogenetik anomaliler ile birlikte trombopoetin reseptörlerinin posttranslasyonel sürecinde bozulma olduğu üzerinde durulmaktadır (2). Hastalığın tanısının konulmasında "Polycythemia

Vera Study Group" kriterlerinin modifiye şekli günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Buna göre klonalite belirteci veya kemik iliğinde sitogenetik anomali bir major kriter olarak kabul edilmiştir (3). Kronik myeloproliferatif hastalıklar ile ilgili yapılan sitogenetik analizlerde bu hastalığın 17. kromozom üzerinde bulunan Janus kinaz-2 adı verilen psödokinaz zincirinin somatik mutasyonunun aktivasyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. PV'lı hastalarda bu sitogenetik anomali %97 oranında tespit edilmiştir (4). Yapılan çalışmalarda JAK-2 (V617F) mutasyonu tespit edilenlerde fibroz, hemoraji, tromboz ve lösemik transformasyonun daha sık görüldüğü bildirilmiştir (5). Buna trombosit fonksiyon bozukluğu ile birlikte aşırı artan eritrosit volümüne sekonder oluşan hiper-viskozitenin neden olduğu gösterilmiştir (6). Trombozlar hastaların yaklaşık %30-40'ında görülür ve sıklıkla derin ven trombozu, pulmoner emboli ile serebrovasküler trombozlar görülür. Nadir olarak splenik ven, hepatic ven (Budd- Chiari sendromu) ve intraabdominal venlerde de trombozlar görülebilir (7). PV'de oluşan bu trombozlar mortalitenin en sık nedenini oluşturur ve yaşla birlik-

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Hasan Mağın
Haydarpaşa Numune EAH, 4. Dahiliye Kliniği, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-216-414-4444/1344

Elektronik posta adresi / E-mail address: hmagin@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 11 Mayıs 2009 / May 11, 2009

Kabul tarihi / Date of acceptance: 1 Eylül 2009 / September 1, 2009

te de artış gösterirler (8). PV, acilimize akut üst gis kanama ile başvuran, kemik iliği biyopsisi ve sitogenetik analiz ile tanısı konan bir olgu nedeniyle, güncel literatür ışığında tekrar gözden geçirilmiştir.

OLGU SUNUMU

Altmışsekiz yaşında bayan hasta, ev hanımı; acil servise masif üst gastrointestinal kanama nedeniyle başvurdu. Hastanın yapılan muayenesinde genel durumu orta, bilinci açık, kooperasyonu zayıf idi. Ateş 36,5°C, tansiyon arteriyel 90/55 mmHg, nabız 118/dk, solunum sayısı 15/dk idi. Hastanın fizik muayenesinde perküsyonla Traube aralığı kapalı tespit edildi ve palpasyonda dalak kot altından 6 cm ele geliyordu. Özgeçmişinde hipertansiyonu olan hastanın, soygeçmişinde bir özelliği yoktu.

Laboratuvar bulgularında, sedimentasyon 2 mm/saat, lökosit 5900/mm³, hemoglobin 10,4gr/dl, hematokrit %31,4, trombosit 275000/mm³, PT, INR, aPTT normal sınırlarda, alaninaminotransferaz 24IU/L, aspartaminotransferaz 25IU/L, total bilirubin 1,1mg/dl, indirekt bilirubin 0,65mg/dl, direkt bilirubin 0,35mg/dl, vitamin B₁₂ 279pg/ml, laktatdehidrojenaz 188IU/L, direkt ve indirekt coombs negatif, gama-glutamil transpeptidaz 24IU/L, kan üre azotu 17mg/dl, kreatinin 0,97mg/dl, total protein 6,7mg/dl, albumin 4,4mg/dl, alkalin fosfat 104IU/L olarak saptandı. Serum demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin değerleri ise normal aralıkta bulundu. Hepatit belirteçleri (Hepatit A, HbsAg, Anti-HCV, Anti-HIV, CMV, EBV) negatif saptandı.

Masif üst gastrointestinal sistem kanaması ile başvuran hasta kliniğe yatırıldı. Hastaya eritrosit replasmanı yapıldı. Vital bulgular stabil hale gelince gastroduodenoskopi planlandı. Yapılan gastroduodenoskopide özofagus proksimalinden distale uzanan 3 adet, evre 3 varis tespit edildi. Mevcut varislere band ligasyonu uygulandı. Etiyolojiye yönelik hastaya yapılan tüm batın ultrasonografide dalak boyutları 200 mm, parankimi diffüz homojen, dalak hilusunda splenik ven tortuöz ve geniş bir vaziyette superior mezenterik venle birleştiği görüldü. Karaciğer parankimi ve boyutları normal olarak değerlendirildi. Batın içi serbest sıvı saptanmadı. Portal venöz sisteme yönelik yapılan dopplerde; portal ven çapı 12,5 mm ile arttığı görüldü. Portal ven lümeni patent olup homojen dolmuş gösteriyordu ve akım hızı normal sınırlardaydı. Splenik ven çapı artmış ve superior mezente-

rik venle birleşme seyri boyunca kıvrımlı ve dilate görünümdeydi. Dalak hilusunda, özofagogastrik bileşkede, retroperitoneal bölgede, periumbilikal alanda, portahepatik düzeyinde geniş variköz venler ile uyumlu görünüm tespit edildi. Splenik venede genişleme ve tortuöze olması nedeniyle olası tromboz açısından çok kesitli tüm batın kontrastlı tomografi planlandı. Tüm batın kontrastlı tomografide portal hipertansiyona sekonder periözofageal, mide küçük kurvatüründe, periportal ve dalak hilusunda varis formasyonu görüldü. İntra ve ekstrahepatik safra yolları normal görünümdeydi. Batın içi tümoral kitle ve patolojik lenfadenopati tespit edilmedi. Yine tromboz açısından istenen serum antitrombin aktivitesi, faktör V leiden mutasyonu, protein C, protein S düzeyleri ile protrombinG 20210A gen mutasyonu normal bulundu. Bunun üzerine olası otoimmün hepatit açısından serum otoimmün belirteçlerden antinükleer antikor, antidüzkas antikor, antimitokondriyal antikor bakıldı ancak normal bulundu. Hastaya tanısız amaçlı karaciğer tru-cut biyopsisi yapıldı ve reaktif rejeneratif değişiklikler ile uyumlu karaciğer parankimi görüldü. Fibrozis tespit edilemedi. Hasta non-sirotik portal hipertansiyon olarak değerlendirildi. Daha önce bir başka hastanede hastaya ait yapılan tetkik ve görüntüleme yine masif splenomegali ve ilginç olarak htc %41,4, hb 13,4gr/dl, plt 278,000/mm³ olması üzerine kronik myeloproliferatif hastalıklardan şüphelenildi. Bu amaçla hastaya kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi planlandı. Kemik iliği aspirasyonunda; kemik iliği hipersellüler, kesintisiz myeloid olgunlaşma, eritroid hiperplazi ve yeterli megakaryosit varlığı görüldü. Lökosit alkalin fosfat skoru 68 (20-137) normal aralıkta saptandı. Kemik iliği biyopsisinde; eritroid hiperplazi, hücreden zengin kemik iliği (%50-70), normoblastik maturasyon, düşük demir skoru, grade-1 retikülin lif artışı görüldü. Mevcut bulgular ışığında hastaya polisitemia vera ön tanısı kondu ve sitogenetik analiz yapıldı. Bu amaçla JAK-2 mutasyonu gönderildi. Alınan kan örneğinde JAK-2 (V617F) mutasyonu pozitif olarak tespit edildi. Polisitemia vera tanısı konan hastanın klinik takiplerinde trombositlerinin giderek düşmesi ve olası rekürren kanama riski nedeniyle asetilsalisilik asit verilemedi. Lökositleri normal aralıkta seyretmesinden dolayı hidroksiüre de başlanmadı. Hastanın varislerinin varlığı ve bunlardan kanaması doğal filebotomi oluşturduğundan ek tedavi verilmeden gastroenteroloji ve hematoloji polikliniğince takip edilmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Polisitemia vera, kemik iliğindeki multipotansiyel hematopoetik hücrelerin klonal ve malign proliferasyonu sonucu eritroid, myeloid ve megakaryositik hücrelerin progressif olarak birikmesi ile birlikte periferik kanda artışıyla karakterize kronik bir myeloproliferatif hastalıktır. Edinsel bir hastalık olan PV'nın etyolojisi bilinmemektedir ancak bazı ailelerde kalıtsal görülebildiği tanımlanmıştır (9,10). Ortalama tanı yaşı 60'tır ve 30 yaşından önce görülmesi nadirdir. PV'da klinik semptomlar, neoplastik hücrelerin kemik iliği ve periferik kanda kontrolsüz çoğalmasıyla artan kan hiperviskozitesi ve derecesiyle ilişkilidir. Bu semptomlar arasında baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, kilo kaybı, kaşıntı ve paresteziler yer almaktadır. Fizik bakıda pletora, hipertansiyon, hepatosplenomegali dikkati çeker (3). Hastamızda masif splenomegalinin varlığı nedeniyle kan hücrelerinin buraya yığılması klinik bulgu ve semptomları maskeleydi. Hastalığın tanısı günümüzde 1903 yılında William Osler (11)'in polisitemia vera için öngördüğü kriterlerin revize edilmiş hali yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 1) (12).

Tablo 1: Polisitemia vera için öngörülen yeni tanı kriterleri

A kategorisi:

- A-1 Eritrosit kitlesinde artış
Normal beklenenin ortalamasının % 25'inden yüksek veya erkeklerde $htc > \%60$, Kadınlarda $> \%56$
- A-2 Sekonder eritrositoz nedenlerinin bulunmaması
- A-3 Palpe edilebilen splenomegali
- A-4 Klonal hematopoez (anormal karyotip analizi)

B kategorisi:

- B-1 Trombositoz ($>400,000$)
 - B-2 Nötrofil ($> 10,000$ veya sigara içenlerde $>12,000$)
 - B-3 Splenomegali (Ultrasonografi ile gösterilmiş)
 - B-4 Düşük serum EPO düzeyi veya invitro hematopoetik kök hücre kültürlerinde anormal endojen eritroid koloni formasyonu
- PV tanısı için: A1+A2+ A3 veya A4
A1+A2+ B kategorisinden 2 tane kriter

Ancak PV tanısında günümüze değin kullanılan klinik ve laboratuvar kriterlerinden hiçbiri spesifik değildir. Klasik olarak splenomegalisi, lökositozu ve trombositozu olan hastalarda tanı koymak güç değildir. Ancak protrombotik bir hastalık olan PV, önceden asemptomatik bir kişide ilk kez ortaya çıkan bir akut tromboz ile de tanı konabilir (13). Ayırıcı tanıda diğer kronik myeloproliferatif hastalıklardan özellikle kronik myeloid lösemi (KML), idyopatik myelofibroz ve esansiyel trombositemi yer almaktadır (2). Hastamızda görüldüğü gibi masif sple-

nomegali dışında periferik kanda polisitemia vera için öngörülen yeni tanı kriterlerinin hiçbirini karşılamıyordu. Masif splenomegali, kemik iliğindeki aşırı eritrosit, trombosit ve lökosit üretimi için havuz görevi görmektedir (13). Bu da periferik kanda görülmesi gereken trombositoz, lökositoz ve eritrositozun maskelenmesine dolayısıyla tanının gecikmesine yol açabilmektedir. Ayrıntılı bir inceleme sonrası non-sirotik portal hipertansiyonu görülen ve masif splenomegaliye rağmen eski tetkiklerinde normal hemograma sahip hastada kronik myeloproliferatif hastalık düşünülerek kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı. PV tanısında kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu yapmak rutin olmasa da myeloproliferatif hastalıkların ayırıcı tanısında ek bir kriter olarak yararlı olabileceği gösterilmiştir (14). Kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu ön planda PV (kemik iliğinde hafif derece fibroz varlığı ile periferik kanda lökoeritroblastik kan tablosunun olmamasıyla idyopatik myelofibrozdan ve belirgin trombositozun olmayışıyla esansiyel trombositemiden ayırt edilir olmak üzere myeloproliferatif hastalık ile uyumlu bulundu (3). Tanıyı desteklemek amacıyla sitogenetik analiz istendi. Hastamızda kandan bakılan JAK-2 (V617F) gen mutasyonu pozitif tespit edilmesi üzerine PV tanısı kondu. JAK-2 (Janus kinaz 2) geni, 17. kromozomun 617. pozisyonunda valin-fenilalaninin (V617F) somatik tek nokta mutasyonunu temsil etmektedir. Bu mutasyon EPO (eritropoietin), TPO (trombopoietin) veya granulosit stimüle edici faktör reseptörlerine bağlanarak benzer sinyal ileti sistemlerini aktive ederek hücre proliferasyonuna ve apoptozun disröle olmasına yol açar (15). JAK-2 (V617F) gen mutasyonu PV'lı hastaların myeloid seri hücrelerinin hemen tamamında görülür (16). PV'lı hastalarda eritrosit kitlesinin artışıyla ortaya çıkan hiperviskozite nedeniyle tromboz ve trombosit fonksiyonlarının bozulmasıyla da hemorajiler sık görülmektedir. Tromboz ve hemorajiler PV'da mortalitenin de en sık nedeni olarak kabul edilmektedir (8). Yine yapılan çalışmalarda JAK-2 (V617F) geni mutasyonu pozitif tespit edilen hastalarda tromboz, hemoraji ve lösemik transformasyon gibi komplikasyonların yanısıra mortalite sıklığının JAK-2 (V617F) geni mutasyonu negatif olan gruba oranla artış olduğu gösterilmiştir (5). Hastamızın yapılan portal dopplerinde; splenik vende genişleme ve tortuosite görülmesi bir akut trombozu göstermese de muhtemelen rekanalize olmuş bir trombüle uyumlu olarak değerlendirildi. Hastamızda JAK-2 (V617F) geni mutasyonu pozitifliği ile splenik vende olası rekanalize trom-

boz ve üst gastrointestinal hemoraji birlikteliği literatürle uyumlu bulundu.

Polisitemia veranın tedavisi, filebotomi, düşük doz asetilsalisilik asit ve myelosupressiflerden oluşmaktadır (17). Filebotomi bütün eritrositozlu hastalarda hiper-viskoziteyi önleyen ana tedavi yöntemidir. Filebotomi hastanın tolerans derecesine, semptomlarına ve yaşına bağlı olarak her gün, gün aşırı veya haftada 1-2 gün, 250-500 cc olmak üzere, hematokrit erkeklerde %45 ve kadınlarda %42'nin altına düşene kadar uygulanır (18). Ancak hastamızın özefageal varislerden kanamış olması ve başvurusunda hematokritinin %31,4 olması nedeniyle filebotomi uygulanmadı. Asetilsalisilik asit, düşük riskli ve özellikle vazomotor semptomları olan hasta-

larda kullanılabilir. Ancak kanama riskini artırabileğinden düşük dozda ve dikkatli kullanılmalıdır. Hastamızın trombositlerinin düşük olması ve geçirilmiş hayati kanama varlığı nedeniyle olası kanama riskinden dolayı asetilsalisilik asit verilemedi. Myelosupressif ilaçlar tromboz riskini azaltsalar da akut lösemiye dönüşümü arttırdığından yüksek riskli hastalarda önerilmektedir. Bu amaçla hidroksiüre en sık kullanılan ilaçtır (17). Hidroksiüreği de tolere edemeyen hastalarda interferon-alfa kullanılabilir (18).

Sonuç olarak bu olguyu sunmadaki amacımız, klasik tanı kriterlerinden ve başvurudan farklı prezentasyonla gelen bir hastada sitogenetik analiz yönteminin PV tanısındaki önemini vurgulamaktır.

KAYNAKLAR

1. Spivak JL. Polychthemia vera: myth, mechanism and management. *Blood* 2002; 100: 4272-4290.
2. Tefferi A, Solberg LA, Silverstein MN. A clinical update in polychthemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med* 2000; 109: 141-149.
3. Messinezy M, Pearson TC. The classification and diagnostic criteria of the erythrocytoses (polychthemias). *Clin Lab Haematol* 1999; 21: 309-316.
4. Tefferi A, Lasho TL, Gilliland G. JAK-2 mutations in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005; 353: 1416-1417.
5. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK-2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005; 352: 1779-1790.
6. Balduini CL, Bertolino G, Noris P, Piletta GC. Platelet aggregation in platelet rich plasma and whole blood in 120 patients with myeloproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 1991; 95: 82-86.
7. Buss DH, Stuart JJ, Lipscomb GE. The incidence of thrombotic and hemorrhagic disorders in association with extreme thrombocytosis: An analysis of 129 cases. *Am J Hematol* 1985; 20: 365-372.
8. Tefferi A. Polychthemia vera: A comprehensive review and clinical recommendations. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 174-194.
9. Manoharan A, Garson OM. Familial polycythemia vera: a study of 3 sisters. *Scand J Haematol* 1976; 17: 10-16.
10. Brubaker LH, Wasserman LR, Goldberg JD, et al. Increased prevalence of polycythemia vera in parents of patients on polycythemia vera study group protocols. *Am J Hematol* 1984; 16: 367-373.
11. Osler W. Chronic cyanosis with polychthemia and enlarged spleen: a new clinical entity. *Am J Med Sci* 1903; 126: 176-201.
12. Pearson TC. Evaluation of diagnostic criteria in polycythemia vera. *Semin Hematol* 2001; 38: 21-24.
13. Berlin NI. Diagnosis and classification of the polycythemias. *Semin Hematol*. 1975; 12: 339-351.
14. Michiels JJ, Juvonen E. Proposal for revised diagnostic criteria of essential thrombocythemia and polycythemia vera by the Thrombocythemia Vera Study Group. *Semin Thromb Hemost*. 1997; 23: 339-347.
15. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005; 365: 1054-1061.
16. Lippert E, Boissinot M, Kralovics R, et al. The JAK-2(V617F) mutation is frequently present at diagnosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood* 2006; 108: 1865-1867.
17. Finazzi G, Barbui T. How I treat patients with polycythemia vera. *Blood* 2007; 109: 5104-5111.
18. Spivak JL. The optimal management of Polychthemia vera. *Br J Haematol* 2002; 116: 243-254.