

MİYELOFİTİZİK ANEMİ

ÖZET

Miyelofitizik anemi, çoğunlukla malign ve bazen de benign hücre ve/veya dokular tarafından kemik iliğinin infiltrasyonu ile ortaya çıkan bir anemidir. Anemiye, değişen derecelerde diğer sitopeniler eşlik edebildiği gibi, eritroid ve miyeloid öncüllerin ve gözyaşı şeklindeki eritrositlerin çevre kanında görüldüğü, lökoeritroblastik kan tablosu da bulunabilir. Klinik tabloya, ekstramedüller hematopoiezise bağlı olarak splenomegali veya hepatosplenomegali de eklenebilir. Tanı, kemik iliği biyopsisinde işgali oluşturan hücre ve/veya dokuların gösterilmesi ile konur. Tedavide altta yatan hastalığın tedavisi esastır. Malign kemik iliği tutulumu olan hastalarda çoğunlukla hastalık ileri evrede olduğundan prognoz kötü olmakla birlikte, altta yatan hastalığın tedavisi ile birlikte tablo düzelebilir. Başta eritrosit transfüzyonu olmak üzere, destek tedaviler, tedavinin diğer önemli kısmını oluşturmaktadır.

GİRİŞ

Miyelofitizik anemi (MFA), kemik iliğinin non-hematopoietik hücre veya fibroz doku ile işgalinin oluşturduğu tahribat sonucu ortaya çıkan anemidir. Kemik iliğinin işgali, değişen derecelerde sitopenilere yol açabildiği gibi kemik iliği fibrozisi sonucu ekstramedüller hematopoiezis ve splenomegali gelişebilir. Karakteristik olarak eritrosit ve lökosit öncüllerinin periferik kanda görüldüğü lökoeritroblastik kan tablosu ortaya çıkar (1).

TANIM

Grekçe phthisis, İngilizce “consumption, wasting” sözcüklerine karşılık gelmekte olup myelophthisis, kemik iliğinin tükenmesi, zayıflamasını işaret etmektedir (2). Kemik iliğinin hematopoietik veya non-hematopoietik hücrelerle işgali mümkün olmakla birlikte, MFA terimi, daha çok non-hematopoietik hücre, doku veya maddelerle infiltrasyonu sonucu ortaya çıkan tabloda kullanılır. Bu tabloda, değişen derecede pansitopeni olabileceği gibi, anemi, trombositopeni, trombositoz veya normal trombosit sayısı, miyeloid öncüllerin arttığı lökositoz görülebilir. Periferik yaymada gözyaşı damlası şeklinde (tear drop-dakriyosit) eritrositlerin, normoblast ve miyeloid öncüllerin bulunduğu lökoeritroblastozis (LE), ekstramedüller hematopoiezis sonucu ortaya çıkar (1,3).

Dr. Mine Miskioğlu

Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
Anabilim Dalı, Hematoloji
Bilim Dalı, Manisa

E-posta:

minemiski@yahoo.com

Anahtar Sözcükler

Miyelofitizik anemi,
Lökoeritroblastozis,
Miyelofibrozis

ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

MFA'nın en sık nedeni kemik iliğine kanser metastazıdır. Bunlar içinde prostat, akciğer ve meme kanseri en fazla görülmekte olup nöroblastoma, tiroid, böbrek tümörlerinin metastazları da sıktır (1,3). İleri evre tümörlerde kemik iliği tutulum olasılığı daha fazladır. Küçük hücreli akciğer kanserinde tanı sırasında iliğe metastaz %20-30 dolayında iken otopside hastaların yarısından fazlasında tutulum bildirilmiştir (4). Miyelofitizis, genel olarak metastatik kanserli hastaların %10'dan azında bulunur (5). Bu, tümör tipiyle ilişkili olabileceği gibi ülkelerin sağlık açısından gelişmişliklerine bağlı olarak, hastaların erken veya geç kliniğe başvurmalarıyla da ilişkili olabilecek bir durumdur.

Non-hematopoietik hücrelerin işgalinin, hem öncül hücreler hem de stroma için baskılayıcı ve tahrip edici çeşitli sitokinlerle fibroblastik büyüme faktörlerinin salınmasına yol açtığına dair veriler mevcuttur. Tümör hücre metastazı, invazyonu önleyici rolü olan E-cadherin kaybı ve çeşitli sitokinler, tümör-ilişkili makrofajlar ve fibroblast büyüme faktörleri aracılığı ile olur (1,6). Malign hücrelerin ve fibrozisin yer işgal etmesinin yanı sıra, tümör hücrelerince nütrientlerin tüketilmesi, eritroid hücrelerin ilikten periferik kana çıkışının etkilenmesi, eritroid hücreler tarafından eritropoietine verilen cevabın azalması gibi mekanizmaların kemik iliğinin malign infiltrasyonuna bağlı aneminin gelişmesinde söz konusu olabileceği bildirilmiştir (7).

Miyeloproliferatif hastalıklar da primer veya sekonder miyelifibrozis oluşturarak MFA'ya neden olabilir. MFA'nın neoplastik olmayan nedenleri içinde ise dissemine tüberküloz, mantar enfeksiyonları, sarkoidoz gibi granümatöz hastalıklar, Gaucher, Niemann-Pick hastalığı gibi makrofaj infiltrasyonuna yol açan hastalıklar sayılabilir (Tablo 1) (1,3).

Kemik iliğinin işgalini telafi için, en fazla dalakta olmak üzere, ekstramedüller hematopoiezis gelişir. Ancak dalak ve diğer organların stromal yapısı hematopoietik hücrelerin gelişimi için yeterince uygun olmadığından olgunlaşmamış hücreler periferik kana geçer (8). Kemik iliği yapısının bozulması, eritrositlerin şekillerinin bozulmasına, poikilositoza, özellikle gözyaşı damlası şeklinde eritrositlere, dev trombositlerin oluşmasına neden olur (1).

Kemik iliği nekrozu da MFA'ya yol açabilir. Burada fibroze ek olarak hücre artıkları ve nekrotik hücreler görülür. Sık bir bulgu olmamakla birlikte, tümörlere, sepsisemiye, daha nadir olarak orak hücreli anemiye, arsenik trioksit tedavisine kemik iliği nekrozunun eşlik edebildiği bildirilmektedir (1,9).

Kanser, enfeksiyon ve enflamatuvar hastalıklarda, kronik hastalık anemisi, beslenme bozukluğu, kanama, ilaç tedavisi, gibi bir çok durum anemiye yol açmakla birlikte, miyelifitiziste aneminin oluş mekanizması açık değildir. Hematopoiezisin bozulması sadece işgale bağlı değildir, çünkü sadece mikrometastazlar varlığında da fibrozisle birlikte hiposellüler ilik görülebildiği bildirilmektedir (10,11). Hematopoietik öncüllerin çoğalma kapasitesinde ve eritropoiezisde azalma, hepcidin artışı, tümör hücrelerinden salınan çeşitli sitokinlerin rolü gibi bir çok faktörün üzerinde durulmaktadır (1,12).

BELİRTİ VE BULGULAR

Hastalar asemptomatik olabileceği gibi, miyelifitizis, sitopenilere ve yeterince zaman geçtiyse ekstramedüller hematopoiezise yol açabileceğinden, bunlara ilişkin belirti ve bulguların görülmesi beklenir. Anemiye bağlı halsizlik ve diğer belirtiler, enfeksiyon, kanama bulguları, dalak büyüklüğüne bağlı olarak çabuk doyma, sol üst kadranda ağrı ve dolgunluk hissi, daha ileride portal hipertansiyon bulguları, kaşeksi gelişebilir.

Ayrıca altta yatan kanser veya diğer hastalıklara ait belirti ve bulgular, bunlarla birlikte olabilir (1,3).

TANI

Etyolojide yer alan hastalıkları bulunanlarda veya sitopeni, lökositoz, splenomegali, ekstramedüller hematopoiezisin araştırılması sırasında ya da rutin testler esnasında; kan sayımı, periferik yayma ve kemik iliği incelemesine dayanarak, tanı konur.

Periferik kan: Genellikle hafif veya orta şiddette, normositik, bazen hafif makrositik anemi görülür. Lökosit ve trombositler artmış, normal veya azalmış olabilir. Yaymada, anizopoikilositoz, çekirdekli eritrositler, gözyaşı damlası şeklinde eritrositler görülmesi tanıyı düşündürür. Miyeloid öncüllerle birlikte bu görünüm lökoeritroblastik kan tablosu olarak adlandırılır. Trombositler de sıklıkla büyük ve acaip şekillidir. Nadiren yaymada kanser hücreleri de görülebilir (1,3).

Kemik iliği incelemesi: Gerek metastatik kanseri olup infiltrasyondan kuşkuyla hastalarda gerekse miyelofitizisle ilişkili bulguları olanlarda, mutlaka kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. Aspirasyon yeterli hücre içermeyebilir veya fibrozisden ötürü gerçekleştirilemeyebilir (dry tap). İliğin aspire edilememesi de fibrozis olasılığını akla getirir. Biyopsi materyalinin yeterli olması non-hemopoietik hücre veya dokuların uygun biçimde gösterilebilmesi için özellikle önemlidir, bu nedenle tekrarlayan biyopsiler gerekli olabilir. Biyopside fibrozisin ortaya konması yanısıra metastatik tümör hücreleri, tüberküloz vb. granülomlar, Gaucher hücreleri görülebilir (1,5).

Tablo 1. Kemik iliği infiltrasyonu nedenleri (1,3).

Fibroblast ve kollajen

- Miyeloproliferatif neoplaziler
- Hairy cell lösemi
- Metastatik kanserler
- Sarkoidoz
- Pulmoner hipertansiyon

Tümörler

- Kanserler
- Sarkomlar
- Lenfomalar

Enflamatuvar/granülomlar

- Yaygın tüberküloz
- Mantar enfeksiyonları
- Sarkoidoz

Makrofaj infiltrasyonu

- Gaucher hastalığı
- Niemann-Pick hastalığı

Kemik iliği nekrozu

- Orak hücreli anemi
- Sepsis
- Tümörler
- Arsenik tedavisi

Oksalozis

Osteopetrozis

Bazı çalışmalarda, kemik iliğine metastaz yapmış kanserli hastaların periferik kanlarında, tutulum olmayanlardan çok daha fazla CD34+ hücre bulunduğu rapor edilmektedir. CD34+ hücre artışının primer miyelofibroziste (PMF) de görüldüğü bildirilmektedir (11,13,14).

Görüntüleme: X-ray incelemede, uzun süreli miyelofibrozinin yol açtığı osteosklerotik kemik lezyonları, ayrıca eşlik eden tümöre bağlı osteoblastik veya litik lezyonlar görülebilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kemik iliği nekrozunun görüntülenmesinde, Gaucher hücreleri infiltrasyonunun gösterilmesinde yararlı olabilir. Technetium-99m sestamibi ile de ilikte Gaucher tutulumu gösterilebilir. MRG veya izotopik sintigrafi biyopsi yapılacak alanı belirlemede yararlı olabilir (1,3).

AYIRICI TANI

Lökoeritroblastik kan tablosunun, kemik iliği fibrozisinin ve splenomegali veya diğer ekstrapredüller hematopoiesis odaklarının varlığında, bu durumların ayırıcı tanısının yapılması gerekir.

Lökoeritroblastozisin maligniteye işaret ettiği ve kemik iliği infiltrasyonu durumlarıyla ilişkili olduğu kanısı yaygın olmakla birlikte, benign ve infiltrasyon olmayan durumlarda da görülebildiği bilinmektedir. Schwartz ve Stansbury (15) 1954'de, 1496 olguyu inceledikleri çalışmalarında, periferik kanda normoblastları araştırmış ve en sık nedenin (%24), çoğunlukla peptik ülserle bağlı olmak üzere, kanama olduğunu, ikinci sırada pernisiyöz anemi (%18) ve üçüncü sırada kanserin (%15) yer aldığını rapor etmiştir. Başka bir çalışmada, LE olan 37 hastanın sadece üçte birinde malign hastalık veya miyelofibrozis saptanmıştır (16). Burkett ve ark. (17) LE olan 119 hastada en sık ilişkinin hemoliz, enfeksiyon, kanama, megaloblastik anemi ve hipoksi-kanama-enfeksiyon kombinasyonu ile olduğunu göstermiştir. Bu hastaların yarısında infiltratif durumlar mevcut olup, üçte birinde LE başka sebeplerle ilişkili bulunmuştur. Bu araştırmacılar, enfeksiyon varlığında %3, kanamalı hastalarda ise %7 LE saptadıklarını bildirmiştir. Weick ve ark. (18) tarafından yapılan ve 50,277 hastaya ait periferik yaymanın incelendiği bir çalışmada, LE %0,4 oranında görülmüş, bunların da üçte ikisinde neoplastik hastalık bulunmuştur. Bu veriler, LE tablosunun maligniteye özgü bir durum olmadığını, diğer olasılıkların da değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Ancak malignitesi olduğu bilinen hastada LE görülmesi, olası kemik iliği tutulumu açısından kuşku uyandırmalıdır (19). Kemik iliğinde malign infiltrasyon varlığında LE görülmesinin mekanizması çok iyi aydınlatılmamış olmakla birlikte, Rubins (20) tarafından kemik iliğinde metastatik malign tümörü biyopsi ile gösterilmiş hastalarda yapılan bir çalışmada, tutulum derecesi ile fibrozis şiddetinin ilişkili olduğu, lenfomalarda solid tümörlere göre tutulumun, fibrozisin ve LE varlığının daha az olduğu ve LE'nin biyopsideki tümör genişliğinden çok fibrozis derecesiyle ilişkili bulunduğu bildirilmiştir.

Kemik iliği fibrozisi varlığında, primer veya sekonder miyelofibrozinin ayrımı yapılmalıdır. Fibrozis, retikülin ve/veya kollajen birikiminin kemik iliği biyopsilerinin boyanması ile gösterilir ve derecelendirilir (derece 0-3). Bunun için biyopsi örneğinin yeterli miktarda olması ve standartlara uygun biçimde değerlendirilmesi gerekir (21). Reaktif veya sekonder miyelofibroze en sık metastatik kanserlerin yol açtığı bilinmekle birlikte, dissemine mikobakteriyel enfeksiyonlar, sistemik lupus eritematozus, poliarteritis nodoza, renal osteodistrofi, kala azar, Vitamin D eksikliği, gray platelet sendromu, tretinoin kullanımı gibi bir çok benign durumda da miyelofibrozis görülebildiği bildirilmektedir (Tablo 2) (13,22). Kemik iliği fibrozisine eşlik eden hematolojik veya non-

hematolojik bir malign hastalığın bulunması sekonder miyelofibrozis ile ilişkililikten artmış anormal megakaryositlerin varlığında JAK2, MPL gibi mutasyonların gösterilmesi PMF düşündürmektedir (13). Bununla birlikte, JAK2 mutasyonlarının PMF'li olguların ancak yarısında pozitif olması, ayırıcı tanıyı güçleştirebilmektedir. Sitogenetik anormalliklerin bulunması da PMF'de görülmekle birlikte, olguların bir çoğunda yeterli hücre elde etmek güç olduğundan, yararı sınırlıdır (5). Primer ve sekonder miyelofibrozis ayrımında, özellikle tümörün gösterilemediği durumlarda, idrarda, bir kollajen metaboliti olan hydroxyproline tayininin yararlı olabileceği, PMF'li hastalarda düzeyin normal, buna karşın kanser ve sekonder miyelofibroziste artmış olduğu bildirilmiştir (23). Periferik kanda CD34+ hücre artışının her iki durumda da görülebildiği bildirildiği için, bu test ayırıcı tanıda yararlı görülmemektedir (11,13,14).

Tablo 2. Sekonder miyelofibrozisin görüldüğü durumlar (12,13).

Neoplastik Hastalıklar
Diğer miyeloproliferatif neoplaziler
Kronik miyeloid lösemi
Akut megakaryositer lösemi (M7) ve diğer akut lösemiler
Fibrozisli miyeloid displazi
Hairy cell lösemi
Multiple miyelom
Kanserler (akciğer, meme, prostat, nöroblastoma, böbrek)
Anjiyoimmünoblastik lenfadenopati
Giant lenf nodu hiperplazisi-Castleman hastalığı
Hipereozinofilik sendrom
Langerhans hücreli histiositoz
Sistemik mastositozis
Neoplastik olmayan hastalıklar
Granülo-matoz hastalıklar (tbc, sarkoidoz)
Paget hastalığı
Hipoparatiroidi
Hiperparatiroidi
Osteoporoz
Renal osteodistrofi
Vitamin D eksikliği
Sistemik lupus eritematozus
Sistemik sklerozis
İlaç (tretinoin)
Hipertrofik osteoartropati
Poliarteritis nodoza
Kala azar
Gray platelet sendromu
İTP, TTP
İTP: İmmün trombositopenik purpura, TTP: trombotik trombositopenik purpura.

PROGNOZ VE TEDAVİ

Altta yatan hastalığın tedavisi esastır. Kemik iliği infiltrasyonu çoğunlukla kanserlerin ileri evresinde görülmekte olup kemik iliğine metastaz yapmış kanserli hastaların bir çoğunda beklenen yaşam süresi kısalmakla birlikte; eğer hastalık başarılı biçimde tedavi edilebilirse fibrozisin de ortadan kalkabildiği görülmektedir (1,5,24). Shamdas ve ark. (25) ise hormon tedavisine dirençli prostat kanserli hastalarda LE'in yaşam süresini etkilemediğini bildirmişti.

Asıl hastalığın tedavisinin yanısıra, MFA'de destek tedavi de önemlidir. Aneminin şiddetine ve hastanın ihtiyacına göre eritrosit transfüzyonları yapılabilir. Diğer sitopenilerin varlığında, kanama ve enfeksiyon durumunda trombosit transfüzyonu ve antibiyotik tedavisi uygulanır. Eritropoietin düzeyi düşük hastalarda eritropoietin tedavisi uygulanabilir (5).

Sonuç olarak, miyelofitizik anemi, çoğunlukla malign olmak üzere, hücre ve/veya dokuların kemik iliği infiltrasyonunun neden olduğu bir anemidir. MFA'ya değişen derecelerde sitopeniler eşlik edebildiği gibi, eritroid ve miyeloid öncüllerin ve gözyaşı şeklini almış eritrositlerin periferik kanda bulunduğu lökoeritroblastik kan tablosu da görülebilir. Klinik tabloya ekstramedüller hematopoiezis ve çoğunlukla splenomegali de eklenebilir. Tanı, kemik iliği biyopsisinde tutulumu oluşturan hücre ve/veya dokuların gösterilmesiyle ve eşlik eden hastalık bulguları değerlendirilerek konur. Tedavide altta yatan hastalığın tedavisi esastır. Malign tutulumu olan hastalarda çoğunlukla hastalık ileri evrede olduğundan prognoz kötü olmakla birlikte, altta yatan hastalığın tedavisi ile birlikte tablo düzelebilir. Başta eritrosit transfüzyonu olmak üzere, destek tedaviler, tedavinin diğer önemli kısmını oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Agarwal AM, Prchal JT. Anemia associated with marrow infiltration. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT, (eds). Williams Hematology, 8th ed. Mc Graw Hill, China, 2010.
2. Phthisis: www.etymonline.com
3. Braunstein EM. Myelophthisic anemia. Merck Manual Professional Version. www.merckmanuals.com/professional/hematology-and-oncology. 2016
4. Hirsch FR, Hansen HH. Bone marrow involvement in small cell anaplastic carcinoma of the lung. Prognostic and therapeutic aspects. Cancer 1980;46:206-211.
5. Besa EC. Myelophthisic anemia. Emedicine 2015.
6. Chiang AC, Massague J. Molecular basis of metastasis. N Engl J Med 2008;359:2814-2823.
7. Zucker S, Lysik R, Friedman S. Diminished bone marrow responsiveness to erythropoietin in myelophthisic anemia. Cancer 1976;37:1308-1315.
8. O'Keane JC, Wolf BC, Neiman RS. The pathogenesis of splenic extramedullary hematopoiesis in metastatic carcinoma. Cancer 1989;63:1539-1543.
9. Paydas S, Ergin M, Baslamisli F, Yavuz S, Zorludemir S, Sahin B, Bolat FA. Bone marrow necrosis: clinico-pathologic analysis of 20 cases and review of the literature. Am J Hematol 2002;70:300-305.
10. Cotelingam JD. Bone marrow biopsy: interpretive guidelines for the surgical pathologist. Adv Anat Pathol 2003;10:8-26.
11. Ciance R, Martinelli V, Cosentini E, Picardi M, Petruzzello F, Matano E, Rotoli B. High number of circulating CD34+ cells in patients with myelophthisis. Haematologica 2005;90:976-977.

12. Dainiak N, Kulkarni V, Howard D, Kalmanti M, Dewey MC, Hoffman R. Mechanisms of abnormal erythropoiesis in malignancy. *Cancer* 1983;51:1101-1106.
13. Lichtman MA, Tefferi A. Primary myelofibrosis. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT, (eds). *Williams Hematology*, 8th ed. Mc Graw Hill, China, 2010.
14. Sharma P, Pati HP, Mishra PC, Dinda AK, Gupta R, Sharma A, Jacob TG. Inability of immunomorphometric assessment of angiogenesis to distinguish primary versus secondary myelofibrosis. *Anal Quant Cytol Histol* 2011;33:236-244.
15. Schwartz SO, Stansbury F. Significance of nucleated red blood cells in peripheral blood: analysis of 1,496 cas-es. *J Am Med Assoc* 1954;154:1339-1340.
16. Retief FP. Leuco-erythroblastosis in the adult. *Lancet* 1964;1:639-642.
17. Burkett LL, Cox ML, Fields ML. Leukoerythroblastosis in the adult. *Am J Clin Pathol* 1965;44:494-498.
18. Weick JK, Hagedorn AB, Linman JW. Leukoerythroblastosis: diagnostic and prognostic significance. *Mayo Clin Proc* 1974;49:110-113.
19. Byard RW, Bormanis J, Jones TG. Leukoerythroblastosis: A much maligned phenomenon? *CMAJ* 1987;137:191-192.
20. Rubins JM. The role of myelofibrosis in malignant leukoerythroblastosis. *Cancer* 1983;51:308-311.
21. Kvasnicka HM, Beham-Schmid C, Bob R, Dirnhofer S, Hussein K, Kreipe H, Kremer M, Schmitt-Graeff A, Schwarz S, Thiele J, Werner M, Stein H. problems and pitfalls in grading of bone marrow fibrosis, collagen deposition and osteosclerosis - a consensus-based study. *Histopathology* 2016;68:905-915.
22. Clark DA, Williams WL. Myelofibrosis. In: Greer J, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*, 11th ed. Lippincott Williams Wilkins, Portland, 2004.
23. Wang JC, Aung MK, Tobin MS. Urinary hydroxyproline excretion in myelofibrosis. *Blood* 1980;55:383-385.
24. Makoni SN, Laber DA. Clinical spectrum of myelophthisis in cancer patients. *Am J Hematol* 2004;76:92-93.
25. Shamdas GJ, Ahmann FR, Matzner MB, Ritchie JM. Leukoerythroblastic anemia in metastatic prostat cancer. Clinical and prognostic significance in patients with hormone refractory disease. *Cancer* 1993;71:3594-3600.