

Konjenital ve Edinsel Polisitemiler: Tanı, Patogenez ve Tedavi

Murat ARCASOY

Division of Hematology-Oncology, Duke University School of Medicine

Kırmızı kan hücrelerinin yapımı ve yenilenmesi, kemik iliğindeki fizyolojik eritropoez fonksiyonu ve eritropoetin (EPO) hormonunun kontrolü altında gerçekleşir. Böbrekler tarafından sentez edilen EPO, eritropoez sürecinde eritrositlerin kontrollü bir şekilde yapımını ve terminal diferansiasyonunu sağlar. Herhangi bir patolojik neden dolayısıyla, kırmızı kan hücrelerinin mutlak sayısında ve toplam kitlesindeki artışa polisitemi ("dolaşımdaki kan hücrelerinin sayısının artması") veya daha spesifik olarak "eritrositoz" adı verilir. Eritrositoz, hematokritin normalin üst hududunun üzerinde artışı ile dikkati çeker (erkeklerde >52%, kadınlarda >49%). Eritrosit kitlesinin ve plazma volümünün ölçülmesi ile absöüt (gerçek) eritrositozun tanısı konur. Hematokritin erkeklerde >60% ve kadınlarda >56% olması durumunda eritrosit kitlesi hemen hemen her zaman artmıştır ve genellikle ölçülmesine gerek yoktur. Hematokritteki artışın erkeklerde <60% ve kadınlarda <56% olması durumunda, yüksek hematokritin eritrositlerin sayısında mutlak bir artış nedeniyle olduğunu ortaya çıkarmak için kan volümü testlerine gerek vardır. Radyoaktif izotop (⁵¹Cr) ile eritrositlerin işaretlenmesi ve dolaşımdaki dilüsyonunun ölçülmesi ile eritrosit kitlesi belirlenir. Bu test gerçek (absöüt) eritrositozu olan hastaları rölatif eritrositozu olanlardan ayırt etmeye yardımcı olur. Absöüt eritrositozlar klinikte konjenital ve kalıtsal veya edinsel olarak ortaya çıkarlar ve primer (otonom, kemik iliği progenitör hücre defektine bağlı) veya sekonder (EPO veya diğer eritropoetik faktörlerin artmasına bağlı) nedenlere bağlı olanlar şeklinde de iki gruba ayrılabilirler. Aşağıdaki Tablo 1, eritrositoz ile seyreden belli

başlı hastalıkların bir listesini içermektedir.

Bu makalede primer eritrositozların en sık görülen nedeni olan polisitemia vera (PV), çok daha ender olarak görülen fakat eritropoez ve polisiteminin patofizyolojik mekanizmalarının anlaşılması için önemli birer model teşkil eden primer ve sekonder kalıtsal ve konjenital polisitemiler ve son olarak kısaca, ayırıcı tanıda önem taşıyan rölatif polisitemiler tartışılacaktır. Vurgulanmak istenen noktalar olarak eritrositozların ayırıcı tanısı için düşünülen laboratuvar tetkikleri, öngörülen yeni PV tanı kriterleri, PV'nın komplikasyonları ve tedavisi görülmeyecektir. Etiyolojisi henüz açıklığa kavuşmamış olan PV'nın patojenezi hakkındaki olasılıkların geniş bir değerlendirmesi yerine, tercihen, son yıllarda moleküler genetik etiyolojisi ve fizyopatolojisi açıklığa kavuşmaya başlayan kalıtsal ve konjenital polisitemilerin patojenezi tartışılacaktır.

POLİSİTEMİA VERA

Polisitemia vera (PV), kemik iliğindeki multipotansiyel hematopoetik hücrelerin klonal ve malign proliferasyonu sonucunda eritroid, miyeloid ve megakaryositik hücrelerin progresif olarak birikmesi ve periferel kanda artışı ile seyreden kronik bir miyeloproliferatif hastalıktır. Genelde edinsel bir miyeloproliferatif hastalık olarak görülen ve klonal bir kemik iliği hastalığı olan PV'nın etiyolojisi bilinmemektedir. Çevresel ve genetik faktörler etiopatogeneizde rol oynayabilir. Çok nadir olarak bazı ailelerde tipik PV'nın kalıtsal olarak görülebildiği tanımlanmıştır (1, 2). Ortalama tanı yaşı 60'tır ve 30

Tablo 1. Eritrositlerin klasifikasyonu

<i>I- Primer eritrositozlar (otonom)</i>	
A- Kalıtsal ve Konjenital	-EPO reseptör mutasyonları
B- Edinsel	-Polisitemia vera
<i>II-Sekonder eritrositozlar</i>	
A- Kalıtsal ve Konjenital	-Hemoglobinopatiler (yüksek oksijen affiniteli hemoglobin) -Konjenital eritrosit 2,3-bi-fosfoglisarat (2,3-BPG) eksikliği -Methemoglobinemiler -Disregüle oksijen duyarlılığı mekanizması Chuvash polisitemisi
B- Edinsel	1.-Fizyolojik eritropoez artışı (düşük doku oksijenasyonu) -Yüksek irtifa -Kronik akciğer hastalıkları -Alveolar hipoventilasyon -Nörolojik santral respiratuvar disfonksiyon -Uyku-apne sendromu -Kardiyovasküler sağdan → sola şantlar -Carboksihemoglobinemi 2.-Non-fizyolojik (normal doku oksijenasyonu) a- Tümörler -Hipernefrom -Wilms' tümörü -Renal adenom -Adrenal tümörler -Meningiom -Hepatosellüler karsinom -Serebellar hemangioblastom -Uterus fibromiyomu -Karaciğer hamartomu b-Böbrek hastalıkları -Kistler -Bartter's sendromu -Post-renal transplantasyon -Hidronefroz c-Adrenal kortikal hiperfonksiyon d-Androgen tedavisi
<i>III- İdiyopatik eritrositozlar</i>	
<i>IV- Rölatif eritrositoz</i>	
"Stres eritrositoz" (Gaisböck's sendromu)	

yaşından önce görülmesi çok enderdir. Ailevi olarak görülen veya 30 yaşından önce tanı koyulan vakaların konjenital ve kalıtsal polisitemi sendromlarından ayırt edilmesi çok önemlidir.

Neoplastik hücrelerin kemik iliğinde ve periferde kontrolsüz olarak proliferasyonu ve kan viskozitesinin artması sonucunda klinik semptomlar ve bulgular ortaya çıkar. Semptomlar arasında genellikle baş ağrısı ve baş dönmesi, halsizlik, kilo kaybı, görme bozuklukları, paresteziler, artralji ve kaşıntı görülür. Fizik bakıda hipertansiyon, pletora, konjunktiva hiperemisi, hepato-splenomegali dikkati

çekerek. Latent pre-trombotik bir hastalık olan PV'nın tanısı, ilk defa olarak daha önce asemptomatik olan bir kişide ortaya çıkan akut trombotik bir komplikasyon sonrasında konabilir. Hastalığın erken dönemlerinde izole trombositoz veya eritrositoz görülebilir. Hastalığın bariz eritrositoz ile seyreden safhasında lökositozu, trombositozu ve splenomegalisi olan hastalarda tanı koymak güç değildir. Diğer hastalarda kullanılmak üzere bazı tanı kriterleri geliştirilmiştir (3). Aşağıdaki Tabloda Sör William Osler'in (4) orijinal tanı kriterlerinin bir modifikasyonu olan PVSG (Polycythemia Vera Study Group) tanı kriterleri gösterilmiştir.

Tablo 2. Polisitemia vera PVSG Tanı Kriterleri (3)**A Kategorisi (majör)**

- A-1 Eritrosit kitlesinde artış
Erkeklerde >36mL/kg
Kadınlarda >32mL/kg
- A-2 Arteriel oksijen saturasyonu $\geq$ 92%
- A-3 Splenomegali

B Kategorisi (minör)

- B-1 Trombositoz (>400,000/ μ L)
- B-2 Lökositoz (>12,000/ μ L)
- B-3 Lökosit alkalen fosfataz artışı (LAP score >100)
- B-4 Serum B₁₂ >900 pg/mL veya B₁₂- bağlama kapasitesi >2200 pg/mL
- PV tanısı için: A1+A2+A3 veya A1+A2+ B kategorisinden 2 tane kriter

PV'nın tanısının doğru konması ve diğer eritrositoz nedenlerinden ayırıcı tanısı, hem tedavi hem de prognoz açısından son derece önem taşımaktadır. Klinik ve laboratuvar kriterlerin hiç biri tek başına spesifik değildir. Tanı için belirlenen kriterlerin genelde klinisyenler tarafından kabul görmesi, öngörülen laboratuvar tekniklerinin yaygın olarak kullanılabilmesi, mümkün mertebe ucuz olması, laboratuvar test sonuçlarının önceden belirlenmiş normal değerlerinin bulunması önemlidir. Orijinal PVSG kriterlerinden sonra pek çok yeni laboratuvar teknikleri geliştirildiğinden dolayı son yıllarda PV tanısı için kullanılan kriterlerde revizyon yapılması göz önüne alınmıştır (5-8):

1. Eritrosit kitlesi: PV'nın eritrositoz fazında bulunan hastaların tanısında mutlak gerekli olan bu kriterin laboratuvar ölçümü için hastanın kilosu dışındaki faktörleri göz önüne alan yeni bir standardizasyon getirilmiştir. Artık pek çok nükleer tıp laboratuvarında ölçümler mL/kg şeklinde yapılmamaktadır, çünkü sadece total kiloyu göz önüne alan mL/kg ölçümleri, obezite olan hastalarda yağ dokusundaki düşük kan dolaşımı nedeniyle yanlış ölçüme yol açmaktadır. Öngörülen yeni ICSH (International Council for Standardization in Haematology) kriterlerine göre her hasta için boy, kilo ve vücut yüzeyi göz önüne alınarak, o hasta için beklenen ortalama eritrosit kitlesi hesaplanmaktadır (9, 10). Gerçek (absolüt) eritrositozu olan hastaların ölçülen eritrosit kitlesi, o hasta için ortalama beklenen normal eritrosit kitlesinin %25'inden fazla artmıştır (9).

Hematokriti artmış olan hastalarda eritrosit kitlesi ölçümlerini değerlendirirken aşağıdaki noktalar mutlaka göz önüne alınmalıdır:

- Normal erkeklerin %1 ve kadınların %0.5'inde yüksek eritrosit kitlesinin görünmesi olasılığı vardır (ortalama beklenen normal kitlenin %25'inden fazla) (9).

- Eritrosit kitlesi artışı PV için spesifik değildir. Tablo 1'de görüldüğü gibi pek çok non-klonal hastalıklar da artışa neden olabilir.

- Eritrosit kitlesi ve plazma volümü, PV hastalarında hastalığın fazlarına göre (asemptomatik →eritrositoz→inaktif faz→miyeloid metaplazi ve miyelofibroz→akut miyelositer lösemi) değişkenlik gösterebilir.

- Eritrosit kitlesi ile hematokrit arasında direkt bir korelasyon yoktur ancak hematokrit erkeklerde >%60, kadınlarda >%56 olduğunda eritrosit kitlesinin artmış olduğu kesindir (11).

- Genelde PV hastalarında, ve özellikle splenomegali olan hastalarda, plazma volümünde artış vardır (12, 13). Bu artış PV dışında non-klonal eritrositozu olan hastalarda çok daha enderdir. Bu nedenle gerçek (absolüt) eritrositozun kesin olarak tanısını koymak için hem eritrosit kitlesi, hem de plazma volümü ölçümlerini aynı anda yapmaya gerek vardır.

2. LAP, serum B-12 ve B-12 bağlama kapasitesi. Bu laboratuvar tetkikleri, düşük sensitivite ve gereksiz yere pahalı olmaları dolayısıyla artık pek kullanılmamaktadır. PV tanısında bir faydası yoktur.

3. Splenomegali. Fizik bakı esnasında splenomegalinin palpasyon ile belirlenmesi, PV tanısı için majör bir kriter olarak değerlendirilmektedir. Re-

Tablo 3. Polisitemia vera için Öngörülen Yeni Tanı Kriterleri (5,7)**A Kategorisi**

- A-1 Eritrosit kitlesinde mutlak artış
Normal beklenen ortalamanın %25inden yüksek veya erkeklerde hematokrit >60%kadınlarda >56%
- A-2 Sekonder eritrositoz nedenlerinin bulunmayışı
- A-3 Palpe edilebilinen splenomegali
- A-4 Klonal hematopoez (anormal kemik iliği karyotip analizi)

B Kategorisi

- B-1 Trombositoz (>400,000/ μ L)
- B-2 Nötrofili (>10,000/ μ L veya sigara içenlerde >12,000/ μ L)
- B-3 Splenomegali (ultrasonografi ile gösterilmiş)
- B-4 Düşük serum EPO düzeyi veya in vitro hematopoetik kök hücre kültürlerinde anormal endojen eritroid koloni formasyonu

PV tanısı için: A1+A2+A3 veya A4

A1+A2+B kategorisinden 2 tane kriter

vizyon yapılan kriterlerde, dalağın palpe edilemediği durumlarda, ultrason veya radyoisotop scan ile splenomegalinin bulunması, minör bir kriter olarak alınmıştır (Tablo-3).

4. Serum EPO düzeyi. PV hastalarında (ve diğer primer otonom eritrositozu olanlarda) serum EPO düzeyleri tipik olarak düşük (<4mU/mL) veya normalin alt sınırındadır (14,15). Eritrosit kitlesinin flebotomi ile normale indirilmesinden sonra bile serum EPO düzeyleri hastaların büyük çoğunluğunda düşük düzeylerde seyretmeye devam eder. Sekonder eritrositozu olan hastalarda serum EPO düzeyleri normalin üst hududunda veya normalin üstünde olabilir.

5. Klonal kemik iliği anormallikleri. Sitogenetik analiz sonucunda klonal bir kemik iliği popülasyonunun ortaya çıkarılması PV tanısını güçlendirir. Edinsel karyotip anormallikleri PV vakalarının yaklaşık %10-30'unda görülebilir. En sık görülen anormallikler arasında kromozom 20q-, kromozom 8 ve 9 trisomileri ve kromozom 13q- bulunmaktadır (16,17). PV tanısının klinik olarak konabildiği hastalarda kemik iliği aspirasyonu ve biopsisi endikasyonu yoktur. Kromosomal anormalliklerin bu kronik hastalığın seyri ve prognozu ile olan ilişkisi kesin olarak tanımlanmamıştır.

6. Kemik iliği biopsi histolojisi. PV hastalarının kemik iliği biopsilerinde sıklıkla görülen karakteristik hipersellülerite ve megakaryositik hiperplazi, sekonder eritrositozu olan hastalar ile ayrıncı tanıda ek bir kriter olarak yararlı olabileceği öne sürülmüştür (6,8). Genelde PV tanısını koymak amacıyla kemik iliği aspirasyon ve biopsisi yapmak gereksizdir.

7. İn vitro hematopoetik kök hücre kültürleri. PV hematopoetik progenitor hücrelerinin proliferatif kapasiteleri in vitro hücre kültürlerinde ölçülebilir. PV'da tipik olarak endojen eritroid koloniler (EEK), yani kültür ortamında EPO bulunmadan eritroid koloni (BFU-e) oluşumu gözlemlenir (18-20). Sekonder eritrositoz ve PV dışındaki primer otonom eritrositozlarda (örneğin EPO reseptör mutasyonlarında) EEK'ler görülmez. Bu testler periferik kan hücreleri ile de yapılabilir ve kemik iliği ancak periferik kan kök hücre kültürleri negatif ise düşünülebilir. Eğer kültürlerde EEK oluşumu görülmez ise, bu negatif sonuç hastada PV olmadığına dair kesin kanıt teşkil etmez. Bu testlerin diğer bazı sorunları da son derece pahalı olmaları, tutarlı sonuçların teknisyenin kabiliyetine ve tecrübesine dayanması ve farklı laboratuvarlar arasında tekniklerin ve sonuçların değişkenlik gösterebilmesidir. Tablo 3 ve 4, öngörülen iki değişik grup PV tanı kriterini göstermektedir.

Polisitemia vera: Komplikasyonlar ve Tedavi

Tromboz ve hemoraji: Eritrosit kitlesinin artışı ile birlikte ortaya çıkan hipervizkozite nedeniyle görülen tromboz ve hemorajiler PV'nın en önemli komplikasyonlarıdır. Tedavi edilmeyen hastalarda semptomların ortaya çıkmasından sonraki ilk 18 ayda %50 mortalite genellikle tromboz nedeniyle PV'de arteriel trombozlar venöz trombozlardan biraz daha çok görülür (21). Hastalıktan ölüm nedenleri arasında serebrovasküler ve kardiyak trombozlar başta gelir (22). PV, mesenterik ve viseral ven trombozları ve Budd-Chiari sendromunun nedenleri arasındadır. Bazı hastalarda trombosit fonksiyon defektleri, uzamış kanama zamanı ve

Tablo 4. Polisitemia vera için Öngörülen Yeni Tanı Kriterleri (8)

1. Eritrosit kitlesinde mutlak artış (Normal beklenen ortalamanın %25'inden yüksek)
 2. Normal arteriel oksijen saturasyonu ($\geq 92\%$, eritrositozlu hastada)
 3. Splenomegali
 4. Trombositoz ($\geq 400,000/\mu\text{L}$) ve lökositoz ($\geq 12,000/\mu\text{L}$)
 5. Kemik iliği biopsisinde hipersellülerite, megakaryosit hiperplazisi ve demir eksikliği
 6. Düşük serum EPO düzeyi ($<3.0 \text{ mU/mL}$)
 7. İn vitro hematopoetik kök hücre kültürlerinde anormal endojen eritroid koloni formasyonu
- PV tanısı için: Kriter 1+herhangi 3 kriter

aşırı trombositoz ile birlikte edinsel bir von Willebrand defekti gelişebilir. Aspirin veya non-steroidal anti enflamatuvar ilaçlar hastalarda kanama riskini artırabilir. Bu nedenden dolayı aspirin, anti-trombotik etkisi için rutin olarak değil, dikkatle seçilmiş hastalarda kullanılmalıdır. Aspirin özellikle vazomotor semptomları olan hastalarda ve eritromelaljiye çok etkilidir (23). Düşük doz aspirinin trombozu önlemedeki rolü ve yan etkileri ECLAP çalışmaları ile araştırılmaktadır (24,25).

Bütün eritrositozlu PV hastalarının ilk tedavileri hipervizkozite ve eritrositoza yönelik olmalı ve flebotomi ile tromboz riski kontrol altına alınmalıdır. PVSG-01'de sadece flebotomi ile tedavi edilen hastalarda tromboz riskinin miyelosupresif tedavi alan hastalara göre daha fazla olduğu öne sürülmüşse de, bu çalışmada flebotomi ile ulaşmak istenen hematokrit (%50) çok yüksekti (3). PV'de tromboz insidansı, hematokritin %45'den yüksek olması ile korelasyon gösterir (26). Flebotomi rutin olarak hastanın tolerans derecesine, semptomlarına ve yaşına bağlı olarak her gün, gün aşırı veya haftada 1-2 gün, 250 ila 500 cc olmak üzere, hematokrit erkeklerde %45 ve kadınlarda %42'nin altına düşene kadar uygulanır (13). Daha sonra ayda bir hematokrit takip edilir ve flebotomi gerektiği sürece (hematokrit $<42-45$), demir eksikliği gelişmesi ile beraber devam edilir. PV hastalarında elektif cerrahi girişimler yapılmadan önce eritrosit kitlesinin birkaç ay boyunca flebotomi ile kontrol altında olması gerekir.

PV'da tromboz riski, 60-70 yaşını geçmiş hastalarda ve daha önce tromboz komplikasyonu geçirmiş olan hastalarda belirgin bir şekilde artmıştır ve bu hastalarda flebotomiye ilave olarak miyelosupresif terapi, genellikle hidroksiüre (birinci haftada günde 30 mg/kg, daha sonra 15mg/kg/gün) başlanabilir. Hidroksiüre alan hastaların kan sayımları stabil olana kadar haftada bir kez, stabil olduk-

tan sonra ayda bir kez kontrol edilmelidir. Hidroksiüre'nin klonal transformasyon ve lösemi riskini artırma özelliği, klorambusil ve ^{32}P 'ye göre çok daha azdır fakat yine de lösemi gelişmesinde rölatif riski artırmaya eğilimlidir (27-31). Bu yüzden yaşlı genç olan hastalarda hidroksiüre ile uzun vadeli tedaviye başlanmadan önce o hasta için lösemi ve tromboz risklerini dikkatle göz önüne almak gerekir. Alkile edici kemoterapötik ilaç gurubundan olan klorambusil, lösemi riskini (%17.5) çok artırdığı için kullanılmamalıdır (32). Alkile edici ilaçlara benzerlik gösteren pipobroman PV hastalarında uzun vadeli olarak kullanılmış ve daha düşük miyelofibroz insidansı dışında hidroksiüre'ye benzer etkinlik göstermiştir (33). Hidroksiüre'yi tolere edemeyen hastalarda interferon- α (IFN) kullanılabilir (13,34,35). IFN tedavisi ile hastaların %80'inde flebotomi gereksinimi azalır ve yaklaşık %75'inde splenomegali geriler. IFN özellikle refrakter pruritus olan PV hastalarında etkilidir. Diğer bir avantajı da klonal kemik iliği hastalığına dönüşme ve IFN'a bağlı akut lösemi riskinin olmamasıdır. Dezavantajları arasında pahalı olması, enjeksiyon şeklinde verilmesi gerekmesi, nispeten yaşlı olan hastalar tarafından genelde tolere edilememesi ve yan etkiler nedeniyle hastaların yaklaşık %20-30'unda kullanımın kesilmesine gerek olmasıdır. PV hastalarında interferon- α 'nın PPMM gelişimini önlemede etkili olabileceği öne sürülmüştür (34).

Miyelosupresif tedaviye gereksinim duyulan, 70 yaşının üzerinde, tromboz riski yüksek olan, günlük ilaç tedavisini düzenli olarak uygulayamayan ve hidroksiüre'yi yan etkiler nedeniyle tolere edemeyen hastalarda radyoaktif fosfor (^{32}P) $2.3\text{mCi}/\text{m}^2$ dozunda (5 mCi'yi geçmeden) kullanılabilir (29). PVSG-01 çalışmasına göre ^{32}P 'nin en önemli yan etkisi lösemi riskini (%10.9) kesin olarak artırmasıdır (36). Bu risk ^{32}P hidroksiüre ile beraber verildiğinde daha da artar (29). Bu nedenle PV tedavisinde, özellikle nispeten genç hastalar-

da, ^{32}P rutin olarak kullanılmamalı ve sadece klinik durumlarına göre seçilmiş ve 70 yaşını geçmiş hastalara verilmesi düşünülmelidir.

Trombosit sayısı hipervizkositeden bağımsız olarak kesin bir tromboz riski artışına bağlanmamıştır. Bu nedenden dolayı rutin olarak bütün hastalarda salt trombosit sayısını düşürmek amacıyla miyelosupresif tedavi başlanması uygun değildir. Aşırı trombositozu olan (>1.5 milyon/ μL) ve edinsel von Willebrand defekti gelişerek kanama riski artan hastalarda veya trombositoz ile beraber trombotik veya hemorajik komplikasyon görülen hastalarda flebotomiye ek olarak miyelosupresif tedavi veya spesifik olarak trombosit sayısını düşürmeye yönelik tedavi endikasyonu olabilir. Bu amaçla seçilmiş hastalarda anagrelide kullanılabilir (13). Anagrelide 0.5mg'lık dozlar ile günde 4 defa olmak üzere başlanabilir ve her 5-7 günde bir ilaç dozu günde 0.5 mg'dan fazla olmamak ve toplam günde 3 mg'i geçmeyecek şekilde artırılır. PV'li hastaların yaklaşık %80'inde trombosit sayısı kontrol altına alınır. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları ilaça başlanmadan önce ve tedavi süresince takip edilmelidir. Nörolojik veya kardiovasküler yan etkileri arasında baş ağrısı, palpitasyon, ödem ve özellikle kalp rahatsızlığı olan yaşlıca hastalarda kalp yetmezliği görülebilir.

Post-polisitemik miyeloid metaplazi (PPMM):

Kronik bir hastalık olan PV'nın tanıdan sonraki 10 yıl içindeki seyrinde hastaların yaklaşık %10-15'inde PPMM gelişir. Yirmi yıllık takipten sonra bu oran %30'a yaklaşır. Hastalarda gittikçe azalan flebotomi ihtiyacı ve daha sonra multifaktöriyel bir anemi gelişir. Ayrıca progresif splenomegali, splenik infarkt ve ağrı, miyelofibroz, trombositopeni, hemoraji ve enfeksiyonlar gelişebilir. Periferik yaymada lökoeritroblastik bir görüntü hakim olur. PPMM tedavisi genelde suportiftir. Ekstramedüller hematopoez dalaktan başka karaciğerde, peritonda ve plörada, paraspinal bölgede görülebilir ve lokal problemlere neden olabilir. Düşük doz radyoterapi ile tedavi edilebilir. Ağrılı ve progresif splenomegali durumunda düşük doz hidroksiüre, interferon- α veya düşük doz splenik radyoterapi yararlı olabilir fakat komplikasyon olarak lökopeni ve trombositopeni gelişme ihtimali vardır. Hastalar bu tedaviye pozitif cevap verseler de genellikle geçici bir etki görülür. Genel durumu iyi olan hastalarda progresif ve ağrılı splenomegali, refrakter anemi ve trombo-

sitopeni gelişmesiyle birlikte splenektomi düşünülebilir fakat mortalite %25'e kadar ulaşabilir. Nispeten genç olan ve miyelofibroz ve PPMM gelişmiş olan seçilmiş hastalarda tedavi olarak yüksek doz kemo-radyoterapi ve kök hücre transplantasyonu denenmiştir (37). Her ne kadar kök hücre transplantasyonu malign PV kök hücre klonunu yok ederek küratif tedavi olanağı sağlayabilirse de, PV hastalarının ortalama yaşının 60 olması, tanıdan sonraki uzun yaşam süresi, hastalığın derecesini ve prognozunu belirleme kriterlerinin belirlenmemiş olması, PV'de kök hücre transplantasyonunun rolünün belirlenmesini güçleştirmektedir.

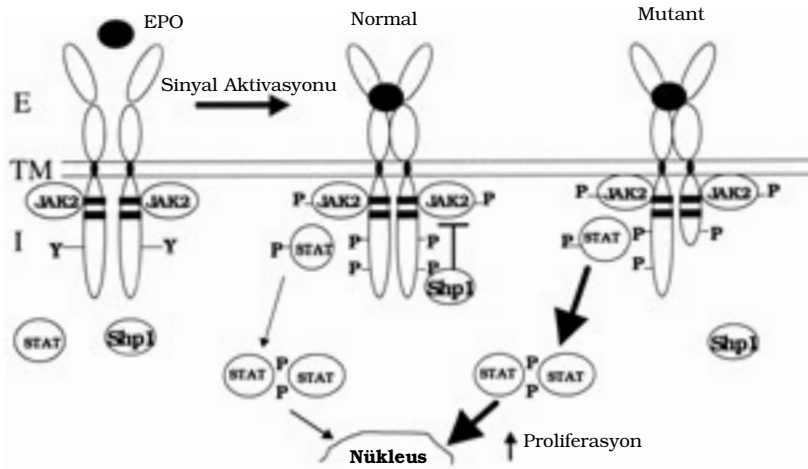
Akut miyelositer lösemi (AML): PVSG-01 çalışmasında sadece flebotomi ile tedavi edilen grupta akut lösemi riski %1.5 olarak görülmüştür (36). Uzun süre takip edilen (20 yıl) 1213 hastanın (GISP) %14.6'sında ölüm nedeni olarak AML görülmüştür (22). Lösemi riski klorambusil ve ^{32}P alan hastalarda çok artar bu nedenle klorambusil PV'da hiç kullanılmamalı ve ^{32}P sadece nispeten yaşlı olan hastalarda düşünülmelidir (29,38). Akut lösemi gelişen PV hastalarının yaklaşık %30-50'si, AML gelişmeden önce PV'nın inaktif döneminde, diğer bir %50'side hastalığın eritrositoz fazındadır (36).

KALITIMSAL VE KONJENİTAL POLİSİTEMİLER

Primer kalıtsal ve konjenital polisitemiler (PFCP)

Ender olarak görülen bu sendrom "ailevi eritrositoz" olarak da bilinir. Kemik iliğinde eritroid hücrelerin izole ve anormal proliferasyonu sonucunda ortaya çıkar. Bu hastalıkta tipik olarak otozomal dominant bir kalıtım şekli görülür fakat sporadik vakalar da vardır. Klinik olarak izole eritrositoz, normal lökosit ve trombosit sayıları, düşük serum EPO düzeyi ($<10\text{mU/mL}$), normal hemoglobin-oksijen disosiasyon eğrisi (normal p50) ve in vitro kök hücre kültürlerinde eritroid hücrelerde EPO'ya karşı artmış bir duyarlılık vardır. Polisitemia vera'da görüldüğü gibi içinde EPO bulunmayan in vitro kültürlerde endojen eritroid koloniler genellikle PFCP'de görülmez. PFCP hastalarında splenomegali bulgusu tipik olarak yoktur ve bu sendrom diğer miyeloproliferatif hastalıklara ve akut lösemiye dönüşmez. Bir seri PFCP hastasının yaklaşık

EPO Reseptör Mutasyonu ve Polisiteminin Patojenezi



Şekil 1.

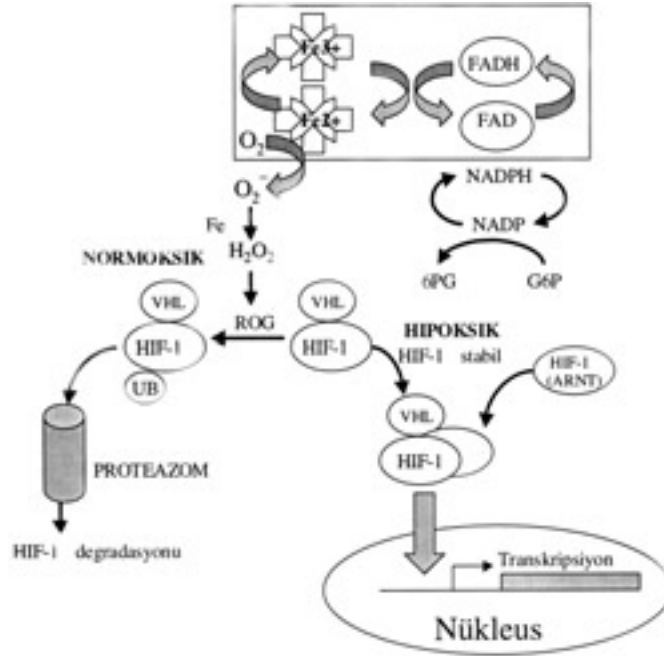
%12'sinde EPO reseptör mutasyonları bulunmuştur (39). Diğer vakalar büyük ihtimalle başka genlerdeki henüz bilinmeyen mutasyonlara bağlıdır.

PFCP sendromunun tanımlanması ve çalışılması EPO reseptör fonksiyonlarının ve eritropoezin regülasyonunun anlaşılmasında önemli bir rol oynamıştır. Bu güne kadar toplam 8 değişik EPO reseptör mutasyonu tanımlanmıştır (40-42). Bu mutasyonların büyük kısmı otozomal dominant kalıtım göstererek heterozigot kişilerde genellikle tipik PFCP fenotipinin ortaya çıkmasına yol açmışlardır (42). Gen mutasyonların en önemli ortak yanı, EPO reseptörünün hücrenin sitoplazmasında karboksiterminal bölgesindeki amino asitlerin büyük kısmının, mutant EPO reseptörlerinde eksikliğine yol açmasıdır (41). Reseptörün bu karboksiterminal bölgesi, eritroid hücrelerde reseptörün gönderdiği proliferasyon sinyallerini negatif olarak kontrol eder (43,44). Şekil 1 EPO reseptör mutasyonunun yol açtığı bazı sinyal anormalliklerini gösteren bir model özetlemektedir.

EPO reseptör mutasyonu ve polisiteminin patojenezi: EPO hücrenin yüzeyinde lokalize olan EPO reseptörünün ekstrasellüler (E) bölgesine bağlanır ve reseptörün aktivasyonuna neden olur. Normal koşullar altında EPO'nun bağlanması ile aktive olan EPO reseptörünün konformasyonunda değişiklik meydana gelir ve reseptörün hücre içindeki intrasitoplazmik bölgesinde (I) reseptöre bağlı olan sitoplazmik tirozin kinaz enzimi JAK2 fosforile olarak aktive olur (43, 44). Aktive olan JAK2,

EPO reseptörünün tirozin amino asitleri üzerinde fosforile olmasına neden olur ve STAT proteinleri gibi SH-2 bölgesi bulunan intrasellüler sinyal molekülleri, EPO reseptörüne bağlanarak tirozin fosforilasyonu ile aktive olurlar. Tirozin residüleri üzerinde fosforile olan iki STAT molekülü dimerize olarak hücrenin nükleusuna geçer ve nükleustaki hedef genlerini aktive ederek hücrenin proliferasyonunun artmasına neden olur. Normal koşullarda, hücre içi sinyalleri kontrol etmek için, SHP-1 tirozin fosfataz molekülü, fosforile olan EPO reseptörüne bağlanarak aktive olur ve JAK2 tirozin kinaz proteinini inaktive eder. Şekilde gösterilen modelde, mutant EPO reseptörü ise reseptörün sitoplazmik bölgesindeki kısalma nedeniyle SHP-1 fosfatazı bağlayamaz ve aktive edemez. Bu nedenle hücre içindeki JAK2 aktivasyonunda artış görülür ve bu da STAT moleküllerinin aktivasyonun uzamasına ve dolayısıyla hücre proliferasyonunun artmasına neden olur (43).

Klinik olarak PFCP tanısı konmuş olan hastaların tedavisinin en önemli komponenti, non-fizyolojik olan her gerçek eritrositozun tedavisinde olduğu gibi, flebotomidir. PFCP hastalarının bazılarında genç yaşta kardiovasküler veya serebrovasküler komplikasyonlar görülür. Flebotomi ile genellikle eritrositoz kontrol altına alınabilir. Genellikle lösemi indükleyebilecek miyelosupresif ilaçlarla tedaviye özellikle genç hastalarda gerek yoktur.



Şekil 2.

Sekonder kalıtsal ve konjenital polisitemiler

Sekonder polisitemiler, eritroid progenitor hücrelerin kendilerinde bir defekt olmadan, genellikle EPO artışına neden olan etiyolojilere bağlı olarak, anormal proliferasyonu sonucu ortaya çıkarlar ve konjenital/kalıtsal veya edinsel olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Konjenital polisitemiler arasında ilk olarak tanımlanan polisitemiler hemoglobino-pati'ye bağlı olan ve yüksek oksijen affiniteli hemoglobinler nedeniyle ortaya çıkan sekonder polisitemilerdir (42). Klinik olarak konjenital veya kalıtsal türde bir eritrositozu olan hastaların değerlendirilmesinde yapılacak ilk laboratuvar testlerinden biri hemoglobin-oksijen disosiasyonunu (p50) ölçmektir (45). Genellikle otozomal dominant kalıtım şekli görülür. Oksijen affinitesinin α - veya β -globin zincirlerindeki mutasyon nedeniyle artmış olduğu hemoglobinler, dokulara oksijen taşımasının azalması ile birlikte kompensasyon mekanizması olarak hafif bir polisitemiye neden olur. Bu hastalar genellikle semptom göstermezler. Sayıları 50'yi geçen mutant hemoglobinler her zaman hemoglobin elektroforezi ile ortaya çıkmayabilir. Bu nedenle mutlaka p50'nin ölçülmesi gerekir. Düşük p50 düzeyi ile mutant, yüksek oksijen afiniteli bir hemoglobinin tanısı konur. Diğer sekonder kalıtsal ve konjenital polisitemi nedenleri olan erit-

rosit 2,3-BPG eksikliği ve methemoglobinemiler son derece enderdir ve patofizyolojik mekanizma olarak hemoglobin-oksijen disosiasyon eğrisinin sola kaymasına neden olarak kompensasyon suretiyle polisitemiye yol açarlar.

Sekonder konjenital ve kalıtsal polisitemiler arasında yeni patofizyolojik mekanizmaların açıklığa kavuşturulabilmesi için önemli bir örnek olarak Chuvash polisitemisi (CP) tartışılmalıdır. CP, Rus Federasyonu'nun Chuvash bölgesinde endemik olarak görülen otozomal resesif bir polisitemidir. Bu hastalarda erken yaşlarda trombotik ve hemorajik vasküler komplikasyonlar görülmüştür. Klinik olarak polisitemisi olan hastalarda serum EPO düzeyi yüksektir. Normalde eritropoezi regüle eden EPO'nun böbreklerde yapımı doku hipoksisi sonucunda, HIF-1 proteinini aracılığı ile indüklenir (46). Eritrositoz ve artmış kırmızı kan hücresi kitlesi olmasına rağmen uygunsuz olarak yüksek EPO düzeyi olan CP hastalarında, oksijen duyarlılığı ve sinyal mekanizmalarında bir defekt bulunduğu öne sürülmüştür (42). Geçtiğimiz yıl, CP hastalarında, von Hippel-Landau proteinini kodlayan gende mutasyon tanımlanmıştır (47). Aşağıdaki Şekil 2'de hücrelerin oksijen duyarlılığı mekanizmaları ve sinyallerini gösteren bir model yer almaktadır (46).

Hücrelerin Oksijen Duyarlılığı Mekanizmaları ve Sinyalleri: Oksijen varlığında flavo-heme proteinin NADPH oksidaz olarak görev görür ve flavin (FAD) ve heme aracılığı ile moleküler oksijene elektron transferi gerçekleşir. Böylece oluşan süperoksit (O_2^-) demir (Fe) varlığında hidroksil radikale (OH^-) ve diğer reaktif oksijen guruplarına (ROG) dönüşür. Bunun sonucunda HIF-1 α oksidatif olarak modifiye olur ve proteazom tarafından yıkılır. HIF-1 α 'nın, ubiquitin bağlanması (UB) aracılığı ile proteazom tarafından yıkılmasını von Hippel Lindau (VHL) proteini kolaylaştırır. Oksijen miktarı düşük olduğunda ise HIF-1 α stabildir ve HIF-1 β (ARNT) ile bağlanarak HIF-1 faktörünün aktive olmasına neden olur ve nükleusa geçerek hedefi olan DNA'ya bağlanarak EPO gibi hipoksi ile indüklenen genlerin transkripsiyonunu stimüle eder. Chuvash polisitemisine neden olan moleküler defektin keşfedilmesi, normal eritropoezin regülasyonu ve polisitemilerin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması için önemli bir adımdır.

RÖLATİF ERİTROSİTOZ

Bu sendrom "stres eritrositozu", "Gaisböck's sendromu" veya psödo-eritrositoz olarak da bilinir. Rölatif eritrositoz hematokritin normalin üst sınırına yakın olan artışlarının en sık görülen nedenlerindendir ve bu nedenle klinik olarak doğru tanının konması ve olabilecek komplikasyonların önlenmesi açısından önem taşır. Rölatif eritrositozu olan kişilerin eritrosit kitlesi normal veya normalin üst hududundadır. Hematokritteki artış, normal veya normalin üst sınırındaki eritrosit kitlesi ile birlikte plazma volümündeki düşüklük dolayısıyla ortaya çıkar. Bu hastaların yaklaşık %30'unda plazma volümü normalin altına düşmüştür (11). Diğer hastalarda ise eritrosit kitlesi normalin üst hududuna doğru artmış ve aynı zamanda plazma volümü normalin alt hududuna doğru azalmıştır. Rölatif eritrositozu olan kişilerde sıklıkla görülen ve etiyopatojenik olabilecek faktörler arasında hipertansiyon, sigara, alkol, kafein, diüretik kullanımı, böbrek hastalığı, obezite, feokromositoma ve hastaların yaklaşık %15-25'inde arterial hipoksemi bulunmaktadır (48). Semptom olarak bu hastalarda baş ağrısı, paresteziler, baş dönmesi, yorgunluk, nefes darlığı görülebilir. Fizik bakı bulguları pleto- ra ve konjonktiva hiperemisi ve hipertansiyonu içerir. Splenomegali ve hepatomegali enderdir. Laboratuvar testlerinde lökosit ve trombosit sayıları ge-

nellikle normaldir. Kemik iliği normaldir. Komplikasyon olarak serebrovasküler ve kardiovasküler komplikasyonlar ve özellikle plazma volümü azalmış olan hastalarda tromboz görülebilir. Bu hastaların fizik bakı ve laboratuvar tetkiklerinde özellikle böbrek disfonksiyonunu ve kronik hipoksemiye neden olabilecek hastalıkları araştırmak önem taşır. Rölatif eritrositozu olan hastaların tedavisinde sigara, alkol ve kafeinli içkilerin kesinlikle bırakılması, hipertansiyonun diüretik dışındaki ilaçlar ile kontrol altına alınması ile hastaların çoğunda semptomlarda azalma ve hematokritte normale doğru düşme görülür.

KAYNAKLAR

1. Manoharan A. and Garson OM. Familial polycythemia vera: a study of 3 sisters, Scand J Haematol. 1976; 17:10-6.
2. Brubaker LH, Wasserman LR, Goldberg JD, Pisciotta AV, McIntyre OR, Kaplan ME, Modan B, Flannery, J, and Harp R. Increased prevalence of polycythemia vera in parents of patients on polycythemia vera study group protocols, Am J Hematol. 1984; 16:367-73.
3. Berlin NI. Diagnosis and classification of the polycythemia, Semin Hematol. 1975; 12:339-51.
4. Osler W. Chronic cyanosis with polycythemia and enlarged spleen: a new clinical entity., American Journal of the Medical Sciences. 1903; 126:176-201.
5. Pearson TC. and Messinezy M. The diagnostic criteria of polycythemia rubra vera, Leuk Lymphoma. 1996; 22 Suppl 1:87-93.
6. Michiels JJ. and Juvonen E. Proposal for revised diagnostic criteria of essential thrombocythemia and polycythemia vera by the Thrombocythemia Vera Study Group, Semin Thromb Hemost. 1997; 23:339-47.
7. Pearson TC. Evaluation of diagnostic criteria in polycythemia vera, Semin Hematol. 2001; 38:21-4.
8. Hoffman R. Quality of life issues in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera, Semin Oncol. 2002; 29:3-9.
9. Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J, Chinn S, Barosi G, Ferrant A, Lewis SM, and Najean Y. Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: Expert Panel on Radionuclides of the International Council for Standardization in Haematology, Br J Haematol. 1995; 89:748-56.
10. Berlin NI. and Lewis SM. Measurement of total RBC volume relative to lean body mass for diagnosis of polycythemia, Am J Clin Pathol. 2000; 114:922-6.
11. Pearson TC. Apparent polycythemia, Blood Rev. 1991; 5:205-13.
12. Lamy T, Devillers A, Bernard M, Moisan A, Grulois I, Drenou B, Amiot L, Fauchet R, and Le Prise PY. Inapparent polycythemia vera: an unrecognized diagnosis,

- Am J Med. 1997; 102:14-20.
13. Spivak JL. The optimal management of polycythemia vera, *Br J Haematol.* 2002; 116:243-54.
 14. Birgegard G. and Wide L. Serum erythropoietin in the diagnosis of polycythemia and after phlebotomy treatment, *Br J Haematol.* 1992; 81:603-6.
 15. Messinezy M, Westwood N. B, Woodcock SP, Strong, RM, and Pearson TC. Low serum erythropoietin--a strong diagnostic criterion of primary polycythemia even at normal haemoglobin levels, *Clin Lab Haematol.* 1995; 17:217-20.
 16. Najfeld V. FISHing among myeloproliferative disorders, *Semin Hematol.* 1997; 34:55-63.
 17. Bench AJ, Nacheva EP, Champion KM, and Green AR. Molecular genetics and cytogenetics of myeloproliferative disorders, *Baillieres Clin Haematol.* 1998; 11:819-48.
 18. Casadevall N, Vainchenker W, Lacombe C, Vinci G, Chapman J, Breton-Gorius J, and Varet B. Erythroid progenitors in polycythemia vera: demonstration of their hypersensitivity to erythropoietin using serum free cultures, *Blood.* 1982; 59:447-51.
 19. Westwood NB. and Pearson TC. Diagnostic applications of haemopoietic progenitor culture techniques in polycythemia and thrombocythemia, *Leuk Lymphoma.* 1996; 22 Suppl 1:95-103.
 20. Weinberg RS. In vitro erythropoiesis in polycythemia vera and other myeloproliferative disorders, *Semin Hematol.* 1997; 34:64-9.
 21. Barbui T. and Finazzi G. Risk factors and prevention of vascular complications in polycythemia vera, *Semin Thromb Hemost.* 1997; 23:455-61.
 22. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia, *Ann Intern Med.* 1995; 123:656-64.
 23. Michiels JJ. Erythromelalgia and vascular complications in polycythemia vera, *Semin Thromb Hemost.* 1997; 23:441-54.
 24. Low-dose aspirin in polycythemia vera: a pilot study. Gruppo Italiano Studio Policitemia (GISP), *Br J Haematol.* 1997; 97:453-6.
 25. Landolfi R. and Marchioli R. European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP): a randomized trial, *Semin Thromb Hemost.* 1997; 23: 473-8.
 26. Pearson TC. and Wetherley-Mein, G. Vascular occlusive episodes and venous haematocrit in primary proliferative polycythemia, *Lancet.* 1978; 2:1219-22.
 27. Weinfeld A, Swolin B, and Westin J. Acute leukaemia after hydroxyurea therapy in polycythemia vera and allied disorders: prospective study of efficacy and leukaemogenicity with therapeutic implications, *Eur J Haematol.* 1994; 52:134-9.
 28. Fruchtman SM, Mack K, Kaplan ME, Peterson P, Berk PD, and Wasserman LR. From efficacy to safety: a Polycythemia Vera Study group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera, *Semin Hematol.* 1997; 34:17-23.
 29. Najean Y. and Rain JD. Treatment of polycythemia vera: use of 32P alone or in combination with maintenance therapy using hydroxyurea in 461 patients greater than 65 years of age. The French Polycythemia Study Group, *Blood.* 1997; 89:2319-27.
 30. Murphy S, Peterson P, Iland H, and Laszlo J. Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment, *Semin Hematol.* 1997; 34:29-39.
 31. Sterkers Y, Preudhomme C, Lai JL, Demory JL, Caulier MT, Wattel E, Bordessoule D, Bauters F, and Fenaux P. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion, *Blood.* 1998; 91:616-22.
 32. Berk PD, Goldberg JD, Silverstein MN, Weinfeld A, Donovan PB, Ellis JT, Landaw SA, Laszlo J, Najean Y, Pisciotta AV, and Wasserman LR. Increased incidence of acute leukemia in polycythemia vera associated with chlorambucil therapy, *N Engl J Med.* 1981; 304:441-7.
 33. Najean Y. and Rain JD. Treatment of polycythemia vera: the use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years, *Blood.* 1997; 90: 3370-7.
 34. Elliott MA. and Tefferi A. Interferon-alpha therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia, *Semin Thromb Hemost.* 1997; 23:463-72.
 35. Lengfelder E, Berger U and Hehlmann R. Interferon alpha in the treatment of polycythemia vera, *Ann Hematol.* 2000; 79:103-9.
 36. Landaw S. A. Acute leukemia in polycythemia vera, *Semin Hematol.* 1986; 23:156-65.
 37. Jurado M, Deeg H, Gooley T, Anasetti C, Chauncey T, Flowers M, Myerson D, Storb R, and Appelbaum F. Haemopoietic stem cell transplantation for advanced polycythemia vera or essential thrombocythemia, *Br J Haematol.* 2001; 112:392-6.
 38. Solberg L. A, Jr. Therapeutic options for essential thrombocythemia and polycythemia vera, *Semin Oncol.* 2002; 29:10-5.
 39. Kralovics R. and Prchal JT. Genetic heterogeneity of primary familial and congenital polycythemia, *Am J Hematol.* 2001; 68:115-21.
 40. Arcasoy MO, Degar BA, Harris KW, and Forget BG. Familial erythrocytosis associated with a short deletion in the erythropoietin receptor gene, *Blood.* 1997; 89:4628-35.
 41. Arcasoy MO, Karayal AF, Segal HM, Sinning JG, and Forget BG. A novel mutation in the erythropoietin receptor gene is associated with familial erythrocytosis, *Blood.* 2002; 99:3066-9.
 42. Prchal JT. Pathogenetic mechanisms of polycythemia vera and congenital polycythemic disorders, *Semin Hematol.* 2001; 38:10-20.
 43. Arcasoy MO, Harris KW, and Forget BG. A human erythropoietin receptor gene mutant causing familial erythrocytosis is associated with deregulation of the

- rates of Jak2 and Stat5 inactivation, *Exp Hematol.* 1999; 27:63-74.
44. Wojchowski DM, Gregory RC, Miller CP, Pandit AK, and Pircher TJ. Signal transduction in the erythropoietin receptor system, *Exp Cell Res.* 1999; 253:143-56.
45. Lichtman MA, Murphy MS, and Adamson JW. Detection of mutant hemoglobins with altered affinity for oxygen. A simplified technique, *Ann Intern Med.* 1976; 84:517-20.
46. Ebert BL. and Bunn HF. Regulation of the erythropoietin gene, *Blood.* 1999; 94:1864-77.
47. Ang SO, Chen H, Gordeuk VR, Sergueeva AI, Polyakova LA, Miasnikova GY, Kralovics R, Stockton DW, and Prchal JT. Endemic polycythemia in Russia: mutation in the VHL gene, *Blood Cells Mol Dis.* 2002; 28:57-62.
48. Messinezy M. and Pearson TC. Apparent polycythemia: diagnosis, pathogenesis and management, *Eur J Haematol.* 1993; 51:125-31.