

KRONİK MİYELOSİTER LÖSEMİ DIŞI KRONİK MİYELOPROLİFERATİF HASTALIĞI OLAN OLGULARIMIZDA SİTOGENETİK İNCELEME SONUÇLARI

Dr. Oral NEVRUZ (*), Dr. Şefik GÜRAN (**), Dr. Cengiz BEYAN (*),
Dr. Ahmet İFRAN (*), Dr. Yusuf TUNCA (***), Dr. Kürşat KAPTAN (*),
Dr. Türker ÇETİN (*), Dr. Ali Uğur URAL (*)

Gülhane Tıp Dergisi 47 (1) : 11 - 13 (2005)

ÖZET

Kronik miyelositer lösemi dışı kronik miyeloproliferatif hastalıklar içinde polisitemia vera, agnojenik myeloid metaplazi ve esansiyel trombositemi bulunur. Bu hastalıklarda tanıya özgün sitogenetik anormallik bulunmamaktadır. Farklı kromozomlara ait anomalilerinin prognoza ait öneminden çeşitli yayınlarda bahsedilmiştir. Çalışmamızda, kliniğimizde tanı konulan, takip ve tedavi edilen toplam otuz sekiz olgu (on dört polisitemia vera, sekiz agnojenik myeloid metaplazi ve on altı esansiyel trombositemi) kemik iliği ve/veya periferik kan sitogenetik incelemesi değerlendirilmiştir. On kadın, dört erkek olgu polisitemia vera grubunda olup bu grubun yaş ortalaması 53.2 olarak bulunmuştur. Agnojenik myeloid metaplazi tanısı alan olguların yaş ortalaması 56.1 dir. Olguların dördü kadın, dördü erkektir. Esansiyel trombositemi olgularının yaş ortalaması 31.9 olup, bu grupta dokuz erkek, yedi kadın hasta bulunmaktadır. Değerlendirmeye alınan otuz sekiz olgudan otuzunda kromozom sonucu elde edilmiş olup, bir olgu hariç tüm olgularda normal karyotip örnekleri tanımlanmıştır. Polistemi vera tanısı ile takip edilen bir olguda 46, XX, del (17) (q23-24) sitogenetik anomalisi bulunmuştur. Tüm bu olguların takiplerinde, sadece bu olguda, sekonder akut miyelositer lösemi gelişmiştir. Elde edilen bulgu, literatür verileri ile uyumlu olup, bu grup içinde değerlendirilen olgularda, prognoz yönünden sitogenetik çalışmaların önemini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Miyeloproliferatif Hastalık, Polistemi Vera, Agnojenik Miyeloid Metaplazi, Esansiyel Trombositemi, Kromozomal Anomali.

(*) GATA Hematoloji BD.

(**) GATA Tıbbi Biyoloji ABD.

(***) GATA Tıbbi Genetik BD.

Reprint Request: Dr. Oral NEVRUZ, GATA Hematoloji Bilim Dalı, 06018, Etlik / ANKARA
e-mail : onevruz@hotmail.com

Kabul Tarihi: 07.12.2004

SUMMARY

The Cytogenetic Results of The Cases Who Had Chronic Myeloproliferative Disorders Except Chronic Myeloid Leukemia

Chronic myeloproliferative disorders except chronic myeloid leukemia, include polycythemia vera, agnogenic myeloid mataplasia and essential thrombocytopenia. No specific cytogenetic abnormality was presented in these groups of disorders. In disease progression, the cytogenetic abnormalities were reported as important. In our study thirty-eight patients (fourteen polycythemia vera, eight agnogenic myeloid mataplasia and sixteen essential thrombocytopenia) were presented with the cytogenetic results (obtained from peripheral blood and/or bone marrow). Ten female and four male patients (the median age was 53.2) were diagnosed as polycythemia vera. Four male and four female patients (the median age was 56.1) were diagnosed as agnogenic myeloid mataplasia. Nine male, seven female patients (the median age was 31.9) were diagnosed as essential thrombocytopenia. In thirty out of thirty-eight cases, we observed cytogenetic analyses result. In twenty-nine cases, normal cytogenetic results were received. In one case, who had polycythemia vera diagnosis, we had 46, XX, del (17) (q23-24) cytogenetic result. Only in this case, secondary acute myeloid leukemia was observed in the disease progression. Similar results were seen in literature in the disease progression of the chronic myeloproliferative disorders. So cytogenetic analyses were necessary in all cases in chronic myeloproliferative disorder diagnosis.

Key Words: Chronic Myeloproliferative Disorders, Polycythemia Vera, Agnogenic Myeloid Mataplasia, Essential Thrombocytopenia, Chromosomal Abnormality.

GİRİŞ

Kronik miyeloproliferatif hastalıklar içinde yer alan kronik miyelositer lösemi (KML) olgularında, başta Philadelphia (Ph) kromozomu [t(9; 22)(q34; q11)] olmak üzere, farklı sitogenetik anomaliler

tanımlanmış ve bunların olguların prognoz ve tedavi takibindeki rolleri ortaya konmuştur. Bu grup içinde yer alan diğer hastalıklar, polistemi vera (PV), idiopatik miyelofibrozis-agnojenik myeloid metaplazi (AMM) ve esansiyel trombositemi (ET) dir. Bu olgularda, farklı sitogenetik anomaliler tanımlansa da bunların hastalık tanısına, prognoza ait bulguları açık değildir (1).

Kronik myeloproliferatif hastalıklarda, miyeloid hücrelerin bir veya birden fazla serisinde artmış neoplastik proliferasyon vardır. PV olgularında eritrositlerin aşırı yapılması vardır. Oldukça ender görülür. Genelde ileri yaş hastalığı olup 30 yaş altında son derece nadirdir. Mortalitenin en sık nedeni vasküler trombozlardır ve bu komplikasyonda yaşla birlikte artar. Diğer kronik myeloproliferatif hastalıklar gibi prelösemik hastalıklar arasındadır (2) Granülositlerin aşırı yapımı KML, trombositlerin aşırı yapımı ise ET ile karakterizedir. Sitogenetik analizde olguların % 25'inde anormallik tanımlanmıştır. Tanımlanan anomaliler farklı kromozomları ilgilendiren anomalilerdir (3, 4). AMM' de ise kemik iliğinde miyeloid metaplazi ve fibrozis gözlenmektedir. Olgularda, kemik iliğinde aşırı kollajen depolanması vardır ve ekstramedüller hematopoez belirgindir. Birçok neoplastik ve sistemik hastalığa bağlı sekonder olarak gelişebileceği gibi primer olarak da başlayabilir. Fizyolojik uyarılardan bağımsız hematopoez, dolaşan kanda artışa neden olur. Ancak kemik iliğinde fibrozis belirginleştikten sonra anemi ortaya çıkar. Tüm myeloproliferatif hastalıklarda akut myeloid lösemiye (AML) geçiş tanımlanmaktadır (1). KML dışı myeloproliferatif hastalıklarda sıklıkla, 1. kromozomun uzun koluna ait sitogenetik anomaliler, 5q-, monozomi 7, trizomi 8, trizomi 9, t(9; 22)(q34; q11), 13q-, i(17q) ve 20q-tanımlanmaktadır. Çok nadir de olsa AML' ye özgün t(6; 9), t(8; 21) t(15; 17) ve inv(16) gibi anomaliler de bulunmuştur (1).

Çalışmamızda, otuz sekiz KML dışı myeloproliferatif hastalık tanısı olan olguda, ilk tanı evresinde elde edilen sitogenetik analiz sonuçları ile olguların prognostik bulguları karşılaştırılmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Ocak 1999-Mart 2004 tarihleri arasında, ilk tanıyı kliniğimizde alan KML dışı kronik myeloproliferatif hastalıklı 38 olgu (14 PV, 8 AMM ve 16 ET) alınmış ve olgular sitogenetik anomali yönünden incelenmiştir (Tablo 1). PV tanısı alan on dört olgunun yaş ortalaması 53,2 yıl olup olguların onu

kadın, dördü erkektir. Sekiz AMM olgusunun yaş ortalaması 56,1 olup, dördü kadın dördü erkektir. ET tanısı alan on altı olgunun yaş ortalaması 31,9 olup, yedisi kadın, dokuzu erkektir. Tüm hastalarda, GTG bantlama tekniği ile kemik iliği ve/veya periferik kanda sitogenetik inceleme yapılmıştır.

Kemik İliği ve Periferik Kan Sitogenetik Çalışma: Olgularda, ilk tanı evresinde alınan kemik iliği ve/veya periferik kan örneğinde sitogenetik çalışma Yunis protokolüne göre yapılmış, edilen kromozomlar GTG bantlama yöntemi ile boyanmış, bulgular ISCN protokolüne göre değerlendirilmiştir (2, 3, 4).

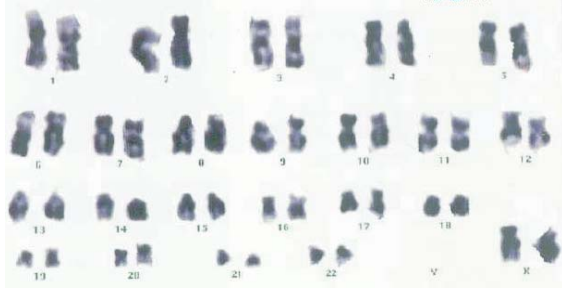
Kemik İliğinde p 53 Geni Mutasyon Analizi: 17 kromozoma ait delesyon saptanan ve AML gelişen hastanın takibi evrelerine alınan kan ve kemik iliği örneğinde p53, genine ait en çok mutasyon gözlenen ekzonlarda (ekzon 5, 6, 7, 8, 9) "single strand conformational polymorphism"-SCCP yöntemi ile taranmıştır.

SONUÇLAR

Tanı ve genel değerlendirmeleri yapıldıktan sonra, hastaların tamamına tedavi uygulanmış ve takipleri yapılmıştır. İlk tanı evresinde değerlendirmeye alınan 38 olgunun, 30'unda uygun metafaz elde edilip kromozom analizi yapılmıştır. Kromozom analizi yapılan 30 olgunun, 29' unda normal yapıda karyotip örnekleri gözlenirken bir olguda klonal 46, XX, del(17)(q23-24) anomalisi tespit edilmiştir (Şekil- 1). Bu olgu, primer tanısı PV olan 73 yaşında kadın hastadır. Bu olgunun takibinde sekonder AML gelişmiştir. Hasta remisyona induksiyonu kemoterapisinde febril nötropeni atak ile kaybedilmiştir. Olgunun takibi evrelerinde de aynı sitogenetik anomali tespit edilmiş olup bu dönemde alınan kemik iliği örneğinde, p53 genine ait bir mutasyon tanımlanmamıştır. Olgu takip edilen tüm olgular içinde sekonder lösemi gelişen tek olgu olması yönünden ilginçtir. Olguların genel özellikleri Tablo - I'de sunulmuştur.

TABLO - I
Olguların Genel Özellikleri

	Olgular		
	PV	ET	AMM
Yaş	22-74 (53.2)	21-58 (31.9)	28-78 (56.1)
Kadın	10	7	4
Erkek	4	9	4
Kro.anomali	1	-	-
Sek. lösemi	1	-	-



Şekil-1 : Olguya ait karyotip ((46,XX,del(17)(q23-24))

TARTIŞMA

Tüm miyeloproliferatif hastalıklarda kromozom anomalileri sık görülür. Trizomi 8, trizomi 9, del(20q), Y kromozomu kaybı, 11 ve 13. kromozom anomalileri sık olarak tanımlanmaktadır. PV, ET ve AMM olgularında nadir de olsa Ph kromozomu gözlenebilir. Olgularda gözlenen Ph kromozomu genellikle kötü prognoz belirtici olarak tanımlanmaktadır. Ancak tek bir klonda tanımlanan sitogenetik anomalilerin PV, ET, AMM olgularında prognoza etkisi gösterilememiştir. Olgularda, birkaç klonal anomalinin birlikte olmasının kötü prognoz belirtici olduğunu belirten yayınlar vardır. Olgu takibinde normal olan karyotipin daha sonra klonal bir anomaliiyi yansıtmaması hastalık progresyonu ile birlikte tanımlanmaktadır (1).

Zamona ve arkadaşları, 28 olgudan oluşan PV'li hasta grubunda, beş hastada beş farklı patoloji tespit etmişler, del(20q) ve del(13q)' nun PV için prognostik değer taşıyabileceğini ortaya koymuşlardır (10). Michiels ve arkadaşları, Philedelphia kromozomu pozitif ET olgularının, akut lösemiye daha çabuk transforme olduğunu göstermişlerdir. (4). Najfeld ve arkadaşları, FISH ile sitogenetik analiz yaptıkları 220 polisitemi vera hastasında anomali oranını % 25.4 olarak rapor etmişler, del(20q), trizomi 8, 13q ve 1q ya ait anomalilerinin sık olarak bulunduğunu bildirmişlerdir (3, 11). Bizim çalışmamızda, hasta sayısı literatürdeki örneklerle göre azdır. Sadece bir PV olgusunda, 17. kromozoma ait tespit edilen sitogenetik anomali daha önce literatürde tanımlanan bir anomalidir (1). Hastaların takibinde tek bu olguda akut lösemiye dönüşümün bulunması, ilk tanı evresinde yapılan sitogenetik analizde elde edilen sonucun, prognostik önemini olabileceğini göstermesi açısından ilgi çekicidir.

KAYNAKLAR

1. Haim, S., Mitelman, F.: Chronic myeloid leukemia. In: Haim S, Mitelman F eds. *Cancer Cytogenetics*. 2nd Ed. Wiley Liss Inc. New York 1995 p: 33-68.
2. Swolin, B., Safai-Kutti, S., Anghem, E., Kutti, J.: No increased frequency of trisomies 8 and 9 by fluorescence in situ hybridization in untreated patients with essential thrombocythemia. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 126 : 56-59, 2001.
3. Najfeld, V., Montella, L., Scalise, A., Fruchtman, S.: Exploring polycythaemia vera with fluorescence in situ hybridization: additional cryptic 9p is the most frequent abnormality detected. *British Journal of Haematology* 119: 558-566, 2002.
4. Michiels, J.J., Berneman, Z., Schroyens, W., Kutti, J., Swolin, B., Ridell, B., Fernando, P., Zanetto, U.: Philedelphia (Ph) chromosome-positive thrombocythemia without features of chronic myeloid leukemia in peripheral blood: natural history and diagnostic differentiation from Ph-negative essential thrombocythemia. *Ann Hematol* 83: 504-512, 2004.
5. Yunis, J.J.: New chromosome techniques in the study of human neoplasia. *Human Pathol* 1: 540-549, 1981.
6. Seabright, M.: Improvement of tyripsin method for banding chromosomes *Lancet* 1 : 1249, 1973.
7. Mitelman Fed, U.C.N. (1991) *guidance for cancer cytogenetics, supplement an international system for human cytogenetic nomenclature*. Basel : J. Karger New York 1991.
8. Buchman, V.L., Cumakov, P.M., Ninkina, N.N., Samarina, O.P., Georgiev, O.P.: A variation in the structure of the protein coding region of human p53 gene. *Gene* 70: 245, 1988.
9. Zamora, L., Espinet, B., Florensa, L., Besses, C., Woessner, S., Serrano, S., Sole.: Is fluorescence in situ hybridization a useful method in diagnosis of polycythemia vera patients? *Cancer Genetics and Cytogenetics* 151: 139-145, 2004.
10. Pearson, T.C.: Evaluation of diagnostic criteria in polycythemia vera. *Semin Hematol* 38(suppl 2): 21-4, 2001.