

Refrakter Anemi Hastalarında Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri Klonu

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Refractory Anemia

Demet ÇEKDEMİR¹, Hasan ERGENÇ², Ayşenur UÇAR³, Cengiz KARACAER³, Zeynep KAHYAOĞLU⁴, Yasin Ertuğ ÇEKDEMİR⁵, Mehmet GÜNDÜZ⁶, Aysin TULUNAY⁷, Hakan CİNEMRE⁸, Ali TAMER⁸

¹ Anadolu Sağlık Merkezi, Hematoloji Bölümü, Kocaeli, Türkiye

² Ayancık Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Sinop, Türkiye

³ Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Sakarya, Türkiye

⁴ Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Sakarya, Türkiye

⁵ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁶ Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁷ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Vakfı İktisadi İşletmesi, Hematoloji İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁸ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

ÖZET

Amaç: Refrakter anemi tanısı ile takip edilen olgularda paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH) sıklığını ortaya koymak.

Hastalar ve Yöntem: Hematoloji polikliniğimize başvuran refrakter anemisi olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Rutin tam kan sayımı ve biyokimyasal testler sistemik çoklu-autoanalyzer kullanılarak yapıldı. Serum demir, toplam demir bağlama kapasitesi ve serum ferritin düzeyleri değerlendirildi. Tüm hastalarda kemik iliği aspirasyonu ve kemik iliği biyopsisi yapıldı. PNH klonu, nötrofillerin CD59 ifadelerindeki kusura göre değerlendirildi.

Bulgular: Toplam 18 refrakter anemi hastası çalışma için uygunluk kriterlerini karşıladı. Grafikleri gözden geçirilen 18 hastanın (9 erkek, 9 kadın) yaş ortalaması 76.4 idi. PNH klonu, çalışmaya dahil edilen herhangi bir hastada saptanmadı.

Sonuç: Refrakter anemili hastalarda hemoliz için klinik kanıt olmasa da PNH klonu için rutin tarama öneren çalışmalar literatürde mevcuttur. Ancak biz bu çalışmada, refrakter anemili hasta grubumuzda PNH klonuna rastlamadık. Bu konu ile ilgili daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Refrakter anemi; Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri; Miyelodisplastik sendrom; MDS; PNH

ABSTRACT

Objective: To reveal the frequency of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) in cases followed up with the diagnosis of refractory anemia.

Patients and Methods: Patients with refractory anemia admitted to our hematology outpatient clinic were included in the study. Serum iron, ferritin, and total iron binding capacity levels were assessed. In all patients, bone marrow biopsy and aspiration were performed. The PNH clone was evaluated according to the defect in CD59 expressions of neutrophils.

Results: A total of 18 (9 males, 9 females) refractory anemia patients (mean age, 76.4 years) were included in the study. Of the 18 patients, the PNH clone was not detected in any of the patients included in the study.

Makale atfı: Çekdemir D, Ergenç H, Uçar A, Karacaer C, Kahyaoğlu Z, Çekdemir YE, Gündüz M, Tulunay A, Cinemre H, Tamer A. Refrakter anemi hastalarında paroksizmal noktürnal hemoglobinüri klonu. LLM Dergi 2019;3(2):28-30.

Yazışma Adresi

Uzm. Dr. Demet ÇEKDEMİR

Anadolu Sağlık Merkezi, Hematoloji Bölümü, Kocaeli-Türkiye

Geliş: 26.01.2019 - Kabul: 22.03.2019

E-posta: demetcekdemir@yahoo.com.tr

Conclusion: Studies suggesting routine screening for PNH clones in refractory anemia patients, even with no clinical evidence for hemolysis are available in the literature. However, in this study, we did not find a PNH clone in our refractory anemic group.

Key Words: Refractory anemia; Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; Myelodysplastic syndrome

GİRİŞ

Miyelodisplastik sendrom (MDS), sıklığı yaşla birlikte artan kazanılmış klonal kök hücre hastalıklarından biridir (1). Hastalığın, normal ya da hiposelüler kemik iliği bulgularına rağmen inefektif hematopoeze bağlı olarak periferik kanda çeşitli derecelerde sitopeniyi sebep olan en karakteristik bulgusu iki ya da daha fazla hücre serisinde gözlenen morfolojik displazilerdir. Hastalık, %10-50 arasında değişen bir insidansla akut miyeloid lösemiye dönüşmesinden dolayı prelösemik olarak kabul edilmektedir (1). Sitogenetik anomaliler patojenez üzerindeki etkileri tam olarak belirlenememekle birlikte yeni MDS tanısı konmuş olan hastaların %40-60'ında saptanmaktadır (2).

Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH) kazanılmış klonal kök hücre hastalıklarından biridir (3). Hematopoietik kök hücre somatik bir mutasyon sonucu oluşur ve hematopoietik sistemik her 3 serisi birden etkilenir. En tipik bulgu, eritrositlerin komplemanın hemolitik etkisine karşı duyarlı hale gelmesi ve bunun sonucunda düşük pH derecesinde intravasküler hemoliz gelişmesidir. PNH defekti, pig-A geni olarak adlandırılan ve X kromozomunun kısa kolunda lokalize olan Xp22.1 geninin somatik mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. Bu defekte bağlı olarak, glikozil fosfatidil inositol (GPI) çapasının oluşumunda, bir defekt meydana gelir (3). Sonuç olarak, GPI çapasının yardımıyla hücre membranına bağlanan bazı proteinlerin eksikliği görülür. Flow-sitometrinin yaygın kullanımı sayesinde, PNH eritrositlerinde GPI ile ilişkili CD55 (Decay accelerating factor, bozulma hızlandırıcı faktör) ve CD59 (Membrane Inhibitor of Reactive Lysis, Membran Reaktif Lizis İnhibitörü) eksikliği gösterilebilmekte ve aynı teknik kullanılarak bu anomali periferik granülositlerde ve lenfositlerde de ortaya konabilmektedir. Hastalığın tanısında PNH'de tromboz prevalansı çok büyük bir öneme sahiptir ve tanı konmamış hastalar tedavi almadıklarında ölümlerle kaybedilir.

Son yıllarda, MDS'nin ve PNH'nin birbirleriyle ilişkili olduğunu düşündüren çalışmalar bildirilmektedir. Örneğin, bazı MDS hastalarında PNH klonlarının saptandığı bildirilirken bazı PNH olguların izlemlerinde MDS gelişmektedir (4). Özellikle immün baskılayıcı tedavi gören hastalarda gelişen bir diğer klonal hastalık olan aplastik anemili (AA) bazı olgularda PNH gelişmesi, bu hastalarda tanı anında bazı PNH bulgularının varlığını düşündürmektedir. MDS ile PNH arasında iyi belirlenmiş ilişki henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Biz bu çalışmada, refrakter anemi tanısıyla takip edilen hastalarda PNH sıklığını belirlemeyi amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışma Tasarımı

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun bir şekilde yürütülmüş ve yerel Kurumsal Denetleme Kurulu tarafından onaylanmıştır (15518-87). Çalışmaya, hematoloji polikliniğimizde refrakter anemi tanısı konmuş olan 18 hasta dahil edilmiştir.

Rutin tam kan sayımı ve biyokimyasal testler sistemik bir multi-analizatör kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Serum demir ve ferritin düzeyleri ile total demir bağlama kapasitesi değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılmıştır.

PNH klonu, nötrofillerin CD59 ifadelerindeki defekte göre değerlendirilmiştir. Bu amaçla EDTA'lı kan örnekleri kullanılmış ve CD59 antikoları (Pharmingen, Oxford, UK) ile hazırlanan örnekler FACScalibur marka bir flow-sitometri (Becton Dickinson, San Jose, CA, USA) kullanılarak analiz edilmiştir (5).

BULGULAR

Çalışmaya uygunluk şartlarına uyan toplam 18 hasta vardı. Olguların demografik karakteristikleri ve kan değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Kartları değerlendirilen toplam 18 hastanın (9 erkek, 9 kadın) yaş ortalaması 76.4 ± 12.6 yıl idi (değer aralığı: 50-85 yıl).

Çalışmaya dahil edilen hiçbir hastada PNH klonu saptanmamıştır.

Tablo 1. Olguların klinikodemografik karakteristikleri ve kan değerleri

Değişken	
Yaş (yıl)	76.4 ± 12.6 (50-85)
Cinsiyet (kadın/erkek)	9/9
Platelet ($\times 10^9/L$)	180 (6-349)
Hemoglobin (g/dL)	10.7 (7.3-14.8)
Ortalama korpüsküler volüm (fL)	101.8 (63.5-118.2)
EPO (mU/L)	10.1 ± 3.45 (4.8-27.1)
Ferritin (ng/mL)	122 (36-258)
Vitamin B12 (pg/mL)	724 (112-1617)
Folik asit (ng/mL)	8.32 (1.1-27.5)

TARTIŞMA ve SONUÇ

Son zamanlarda, akkiz/kazanılmış kök hücre hastalıklarında MDS, AA ve PNH arasında patolojik bir ilişkinin bulunduğunu düşündüren çok sayıda gözlem bildirilmiştir (6). AA ile PNH arasında iyi bir şekilde belirlenen bu ilişki MDS ve PNH açısından tam olarak aydınlatılmamıştır. Özellikle immün baskılayıcı tedavi gören AA olgularının %30-50'sinde PNH klonu saptanmaya başlanmıştır (7).

MDS olgularında gerçekleştirilen sitogenetik çalışmalar, trizomi-8'in MDS klonu için ayrı bir marker olarak kullanılabilirliğini göstermiştir. PNH'nin normal fenotipli granüositlerde değil ama defektif granüositlerde de saptanmış olması PNH klonunun MDS klonundan geliyebilirliğini düşündürmüştür. Aynı araştırmacılar bu varsayımın aksine PNH klonunun MDS klonu yerine normal rezidüel kök hücrelerden köken alabildiği, PNH defektif hücrelerde trizomi-8 klonunun oluşabildiği ve trizomi-8'li MDS olgularının PNH'ye sekonder olarak gelişebildiği hipotezini öne sürmüşlerdir (8). Kırk MDS olgusunu kapsayan bir çalışmada yazarlar, dört olgunun granüositlerinin %16-95'inde (ortalama %19'unda) defektlerin tespit edilebildiğini bildirmişlerdir (9). Bu dört olguda Ham testi pozitif bulunmuştur. Bu olgularda hemoliz derecesinin PNH olgularına kıyasla çok daha düşük hesaplandığı görülmüştür. MDS/PNH olguları arasındaki bu hemoliz farkının nedeni tam olarak ortaya çıkartılmamıştır. PNH klonunun, PNH klonunda büyümeyi baskılayabilen daha düşük bir proliferasyon kapasitesine sahip olduğu düşünülmektedir.

MDS'nin refrakter anemi (RA) grubunda paroksizmal noktürnal hemoglobinüri sıklıkla belgelenmektedir. Wang ve arkadaşları PNH klonunun, MDS'li olguların yaklaşık olarak %10'unda ölçülebildiğini ve bu olguların tümünün RA alt-grubunda bulunduğunu ortaya çıkarmışlardır (10). PNH'de AML riski muhtemelen %2'nin altındadır (11). Akut lösemi geliştiren PNH klonlu MDS hastalarının uzun dönemli izlemleri yoktur. PNH'de AML gelişimi ile ilgili önemli bir soru, PNH'de anormal kemik iliği ortamının mı lökomojeneze yatkınlık oluşturduğu yoksa AML blastlarının etkilenen PNH hücrelerinden doğrudan mı evrildiğidir. Bir literatür incelemesi çelişkili sonuçlar vermiştir. Van Kamp ve arkadaşları MDS'li hastalarda PNH varlığını tanıırken Nakahata ve arkadaşları ile Longo ve arkadaşları lösemik blastların GPI çapası eksik hücrelerden kaynaklandığını göstermişlerdir (12-14).

ÇIKARIMLAR

Literatürde, hemolizle ilgili klinik kanıtları bulunmayanlar da dahil olmak üzere refrakter anemi hastalarında PNH klonlarının rutin taranmasını öneren çalışmalar mevcuttur. Ancak biz bu çalışmada refrakter anemik grupta PNH klonu saptamadık. Bu konuda, daha fazla hastayı kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (15518-87).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma ile alakalı olarak doğrudan ya da dolaylı bir ticari bağlantı veya ilişki yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: DÇ; Verilerin Toplanması: DÇ, HE, AU, CK, ZK, YEÇ, MG, AT, HC, AT; Makalenin Yazımı: DÇ, HE, AU, CK, ZK, YEÇ, MG, AT, HC, AT; Onaylama: Tüm yazarlar.

KAYNAKLAR

1. Shi J, Shao ZH, Liu H, Bai J, Cao YR, He GS, et al. Transformation of myelodysplastic syndromes into acute myeloid leukemias. *Chin Med J (Engl)*. 2004;117:963-7.
2. Sperling AS, Gibson CJ, Ebert BL. The genetics of myelodysplastic syndrome: from clonal haematopoiesis to secondary leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2017;17:5-19.
3. Manivannan P, Ahuja A, Pati HP. Diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: recent advances. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2017;33:453-62.
4. Lanza F, Lazzari MC, Brambilla P, Di Martino G, Spedini P. An unusual association of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, myelodysplastic syndrome, and diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma in a Caucasian man. *Ann Hematol*. 2016;95:1555-7.
5. Rotoli B, Bessler M, Alfinito F, del Vecchio L. Membrane proteins in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Blood Rev*. 1993;7:75-86.
6. Passweg JR. [Anemia with aplastic anemia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and myelodysplastic syndromes]. *Ther Umsch*. 2010;67:251-5.
7. Srivastava S, Naseem S, Gupta R, Kashyap R, Chaudhary R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone in a case of myelodysplastic syndrome rapidly progressing to acute leukemia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2009;25:33-5.
8. Hosokawa K, Sugimori N, Katagiri T, Sasaki Y, Saito C, Seiki Y, et al. Increased glycosylphosphatidylinositol-anchored protein-deficient granulocytes define a benign subset of bone marrow failures in patients with trisomy 8. *Eur J Haematol*. 2015;95:230-8.
9. Iwanaga M, Furukawa K, Amenomori T, Mori H, Nakamura H, Fuchigami K, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clones in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1998;102:465-74.
10. Wang H, Chuhjo T, Yasue S, Omine M, Nakao S. Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. *Blood*. 2002;100:3897-902.
11. Harris JW, Koskrick R, Lazarus HM, Eshleman JR, Medof ME. Leukemia arising out of Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Leuk Lymphoma* 1999;32:401-26.
12. Van Kamp H, Smit JW, van den Berg E, Ruud Halie M, Vellenga E. Myelodysplasia following paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: evidence for the emergence of a separate clone. *Br J Haematol*. 1994;87:399-400.
13. Nakahata JI, Takahashi M, Fuse I, Nakamori Y, Nomoto N, Saitoh H, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with myelofibrosis: progression to acute myeloblastic leukemia. *Leukemia and Lymphoma*. 1993;12:137-42.
14. Longo L, Bessler M, Beris P, Swirsky D, Luzzatto L. Myelodysplasia in a patient with pre-existing paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clonal disease originating from within a clonal disease. *Br J Hematol*. 1994;87:401-3.