

# Esansiyel Trombositemi ve Parsiyel Trizomi 1 Olgu Sunumu

## Essential Thrombocythemia and Trisomy 1 Case Report

Erdinç YÜKSEL<sup>1</sup>, Necati DAĞIŞTAN<sup>2</sup>, Verda ERKIZAN<sup>3</sup>, Mehmet Ali ÖZCAN<sup>4</sup>,  
Filiz BÜYÜKKEÇECİ<sup>5</sup>, Oğuz ALTUNGÖZ<sup>3</sup>, Mustafa SOLAK<sup>1</sup>, Meral SAKIZLI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Afyon

<sup>2</sup>KKK İzmir Asker Hastanesi, İç Hastalıkları Servisi, İzmir

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, İzmir

<sup>4</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD Hematoloji BD, İzmir

<sup>5</sup>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD, İzmir

**ÖZET:** Kaşıntı yakınması ile 2000 yılında başvuran 63 yaşındaki kadın hasta yapılan incelemeler sonucunda esansiyel trombositemi tanısı aldı. Hasta bu tanıyı takiben hidroksiüre tedavisine alındı. 2003 yılında genel durum bozukluğu nedeni ile yapılan tetkiklerinden biri olan kemik iliği materyalinden yapılan sitogenetik incelemesinde 47,XX,+mar karyotipi belirlendi. Floresan In situ Hibridasyon (FISH) yöntemi ile marker kromozomun birinci kromozomun parçası olduğu tanımlandı. Ayrıca FISH yöntemi ile bcr-abl füzyon geninin varlığı araştırıldı ve negatif bulundu. Hasta genel destek ve transfüzyon ile izlemde klinik düzelleme gösterdi. Halen hidroksiüre tedavisi ile izleme devam edilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Parsiyel trizomi 1, esansiyel trombositemi, sitogenetik anomali, FISH.

**ABSTRACT:** 63 years old female patient who has been accepted to hospital with the complaint of itching has been diagnosed as essential thrombocythemia in 2000. The patient was put on hydroxyurea treatment. In 2003 when the patient was in poor condition, cytogenetic examination from bone marrow aspiration revealed 47,XX,+mar. Marker chromosome was identified as a part of 1st chromosome with FISH method. Additionally bcr-abl fusion gene was found to be negative with FISH as well. The patient improved with general support and transfusion. Currently she is on follow-up with hydroxyurea treatment.

**Key Words:** Partial trisomy 1, essential thrombocythemia, cytogenetic abnormality, FISH.

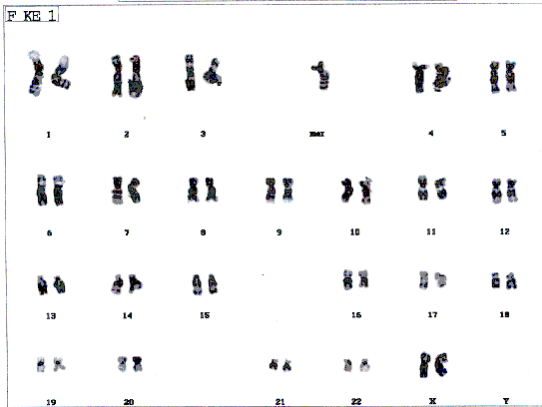
## GİRİŞ

Günümüze kadar myeloproliferatif hastalıklar, kronik myeloid lösemi (KML), polisitemia vera (PV), esansiyel trombositemi (ET) ve myelositik metaplazili myelofibrozis (MMM) şeklinde sınıflanmaktaydı (1). Yeni WHO klasifikasyonuna göre kronik myeloproliferatif hastalıklar (KMPH); KML, kronik nötrofilik lösemi (KNL), kronik eozinofilik lösemi ve hipereozinofilik sendrom (KEL/HES), PV, kronik idiyopatik myelofibrozis (ekstramedüller hematopoezli) (KIM), ET ve sınıflanamayan KMPH'lar olarak sınıflandırılmıştır (2). ET, trombotik ve kanama komplikasyon riskinin arttığı trombositlerin fazla üretilmesi ile karakterize klonal malign hematolojik bir hastalıktır (3).

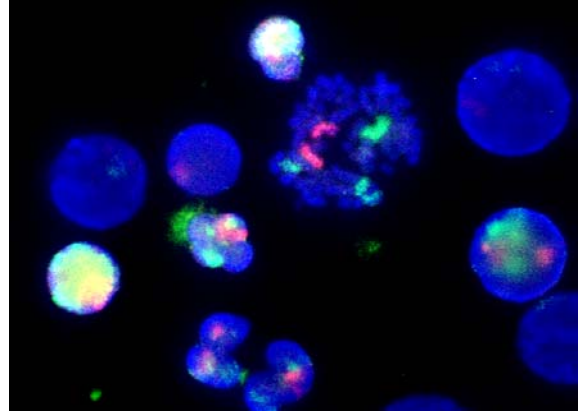
Myeloproliferatif hastalıklar içerisinde ET en sık gözlenmektedir ve iyi prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Ortalama yaşam süresi 15 yılın üzerindedir (4). Günümüzde KMPH'nın tanısının doğru konulmasında, tedavinin optimize edilmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde sitomorfoloji, sitogenetik ve moleküler metodlar kullanılmaktadır (2). ET hastalarının akut lösemiye transformasyon riski yüksektir (5). ET hastalarının %5'de kromozomal anomali belirlenmektedir. Özgül ve tekrarlayan kromozom anomalisi ise gösterilememekle birlikte en sık olarak t(9;22) ve trizomi 9 gözlenmektedir (3,5,6). Akut lösemiye transformasyon esnasında sitogenetik anomaliler daha yaygındır (5). Myeloproliferatif hastalıkların tedavisinde radiofosfor (P<sup>32</sup>) ve busulfan gibi alkile edici ajanlar kullanılmıştır. Günümüzde ET tedavisinde nisbeten düşük lökomojenik potansiyeli ile hidroksiüre (HU) yaygın olarak kullanılmaktadır (7).

## OLGU

63 yaşında kadın hasta, 2000 yılında kaşıntı yakınması ile yapılan incelemeleri sonucunda  $1903 \times 10^9/L$  trombosit sayısı ile esansiyel trombositemi tanısı aldı. Hasta bu tanı sonrası hidroksiüre tedavisi ile 2003 yılı şubat ayına kadar  $400-700 \times 10^9/L$  trombosit düzeyleri ile izlendi. Kontrolünde genel durum bozukluğu nedeni ile yapılan incelemelerinde; Hb: 5,4g/dl, BK:  $74,6 \times 10^9/L$ , Trombosit:  $100 \times 10^9/L$  olarak bulundu. Kemik iliği aspirasyonunda hipersellüler, M/E oranı artmış, %6 myeloid blast saptandı. Kemik iliği biyopsisinde %100 sellülarite gösteren kemik iliğinde megakaryositlerde belirgin hiperplazi, atipik lokalizasyon gözlemlendi. Retiküler lif derecesi 0 olarak belirlendi. Hastadan elde edilen steril heparinize kemik iliği materyali direkt ve 24 saatlik kısa süreli kültür yöntemleri ile çalışıldı. Hazırlanan preparatlar GTL bandlama yöntemi ile boyandı(8). Karyotipik değerlendirme ISCN 1995'e göre yapıldı (9). İncelenen yirmi metafazda kökeni kesin olarak tanımlanamayan bir marker kromozom belirlendi (Resim 1). Ardından bcr-abl kimerik geni ve 1. kromozom için yapılan floresan in situ hibridizasyon (FISH) incelemesinde; bcr-abl negatif olduğu ve analiz edilen 49 metafazın 46'sında parsiyel trizomi 1 saptandı (Resim 2). Hasta genel destek ve transfüzyon ile izlemde klinik düzelme gösterdi. Halen hidroksiüre tedavisi ile izleme devam edilmektedir.



**Resim 1.** Standart kromozom analizinde saptanan 47,XX,+mar karyotipi



**Resim 2.** FISH saptanan parsiyel trizomi 1. Kromozom 1 için direkt işaretli tüm kromozom boyama probu FITC (yeşil) ve 7. kromozom için direkt işaretli tüm kromozom boyama probu (kırmızı) kullanılmıştır (Cambio Ltd. Cambridge UK).

## TARTIŞMA

Esansiyel trombositemi, kemik iliğinde megakaryositik proliferasyonun gözlemlendiği kronik myeloproliferatif bir bozukluktur. Periferik kandaki süregelen trombosit sayısı yüksekliği ile karakterizedir. ET vakalarında tanı anında G-bandlama yöntemi ile kromozom anomalisi belirlenmesi oldukça nadir bir bulgudur. Sadece vakaların %5'inde tanı anında sitogenetik anomali belirlenmektedir. Konvansiyonel sitogenetik yöntemlerle en sık gözlenen sitogenetik anomaliler; trizomi8, trizomi 9, delesyon13q ve delesyon 20q'dur (10). Vakamızda tanı anında kemik iliği materyalinden sitogenetik çalışma yapılmamıştır. Genel durum bozukluğu nedeni ile tanı anından 3 yıl sonra yapılan kontrol testlerinde sitogenetik çalışma yapıldı. Bu çalışmada belirlenen marker kromozomun FISH yöntemi ile parsiyel trizomi 1 olduğu gösterildi. Parsiyel trizomi 1'in tanı anındamı yoksa 3 yıl süren HU tedavisi sırasında oluştuğu anlaşılmadı. Yukarıda bahsedilen en sık gözlenen sitogenetik anomaliler dışında bazı yayınlarda birinci kromozom uzun kol kısmi duplikasyonu yada parsiyel trizomi 1 bildirilmiştir (11,12,13). Richard J ve arkadaşları uzun yaşam süresi ve parsiyel trizomi1 arasında bir ilişki olabileceğini vurgulamıştır (13). Emilia G ve arkadaşları ET'da gözlenen kromozomal değişikliklerin prognozu etkilemediğini bildirmişti (14). Parsiyel trizomi 1 polisitemia vera'da da bildirilmiş bir sitogenetik bulgudur (1). Vakamızda parsiyel trizomi 1'in belirlenmesinden bu yana geçen 17 aylık sürede transformasyon bulgusu gözlenmedi. Bernasconi ve arkadaşları derle-

dikleri 10 yıllık vaka serilerinde, HU ile tedavi edilen vakalarda en sık 17.kromozom kısa kol delesyonlarının, pipobroman ile tedavi edilenlerde ise 1. kromozom uzun kol trizomisi ve monozomi 7q'nun en sık gözleendiğini yayınladılar. Böylesi sitogenetik anomalilerin hastalığın doğal öyküsüyle ilişkili olmayıp sitoredüktif tedaviyle ilişkili olabileceğini bildirdiler (15). Bizde tanı anında konvansiyonel yöntemle sitogenetik çalışma yapılmamış olmasına rağmen parsiyel trizomi 1 bulgumuzun tedaviyle ilişkili olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu düşünmekteyiz. Swolin ve arkadaşları tedavi görmemiş ET'li vakalarda FISH ile yaptıkları çalışmada en sık gözlenen sitogenetik anomaliler olan trizomi 8 ve trizomi 9 için konvansiyonel yöntemlere göre artan bir fark görmediklerini yayınladılar (16). ET'li hastalarda bcr-abl kimerik geni nadir olarak oluşmaktadır. Hsu HC ve arkadaşları ET'li hastaların %13'de bcr-abl kimerik genini pozitif buldular (17). Vakamızda FISH yöntemiyle yaptığımız bcr-abl kimerik gen çalışmasında sonuç negatif olarak bulundu.

Günümüzde KMPH'nin tanısının doğru konulmasında, tedavinin optimize edilmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde sitomorfoloji, sitogenetik ve moleküler metodların kullanılması önemli avantajlar sağlamaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Andrieux J, Demory JL, Caulier MT, Agape P, Wetterwald M, Bauters F, Lai JL. Kayotypic abnormalities in myelofibrosis following polycythemia vera. *Cancer Genet Cytogenet*, 2003; 140:118-123.
2. Haferlach T, Kern W, Schnittger S, Schoch C. Modern diagnostics in chronic myeloproliferative diseases (CMPDs). *Ann Hematol*, 2004; 83: 59-61.
3. Larramendy ML, Knuutila S, Jantunen R, Ruutu T, Juvonen E. No DNA sequence copy number changes in essential thrombocythemia. *Cancer Genet Cytogenet*, 2001; 129: 181-182.
4. Andre-Kerneis E, Gaussem P. Role of platelet dysfunction in the haemostatic manifestations occurring during essential thrombocythaemia. *Ann Biol Clin*, 2004; 62: 279-290.
5. Herishanu Y, Lishner M, Bomstein Y, Kitay-Cohen Y, Fejgin MD, Gaber E, Amiel A. Comparative genomic hybridization in polycythemia vera and essential thrombocytosis patients. *Cancer Genet Cytogenet*, 2001; 128: 154-157.
6. Klippel S, Pahl HL. Molecular markers for the diagnosis of Philadelphia chromosome negative myeloproliferative disorders. *Pathol Biol*, 2004; 52: 267-274.
7. Sterkers Y, Preudhomme C, Lai JL, Demory JL, Caulier MT, Wattel E, Bordessouie D, Bauters F, Fenaux P. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. *Blood*, 1998; 91: 616-622.
8. Czepulkowski B, *Analysing Chromosomes*. Oxford. BIOS Scientific Publishers, 2001; 23-26.
9. ISCN: An International System for Cytogenetic Nomenclature. F. Mitelman. Editor. Basel: S Karger, 1995
10. Zamora L, Espinet B, Florensa L, Besses C, Salido M, Sole F. Incidence of trisomy 8 and 9, deletion of D13S319 and D20S108 loci and BCR/ABL translocation in non-treated essential thrombocythemia patients: an analysis of bone marrow cells using interphase fluorescence in situ hybridization. *Haematologica*, 2003;88:110-111.
11. Bench AJ, Cross NC, Huntly BJ, Nacheva EP, Green AR. Myeloproliferative disorders. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2001;14:531-551.
12. Groupe Français de Cytogenetique Hematologique. Cytogenetics of acutely transformed chronic myeloproliferative syndromes without a Philadelphia chromosome. A multicenter study of 55 patients. *Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique. Cancer Genet Cytogenet*, 1988; 32:157-168.
13. Richard C, Conde E, Garijo J, Iriondo A, Bello C, Zubizarreta A. Trisomy 1q in a case of essential thrombocythemia with long survival. *Cancer Genet Cytogenet*, 1987;25:185-186.
14. Emilia G, Torelli G, Sacchi S, Doneli A. Chromosomal abnormalities in essential thrombocythemia. *Cancer Genet Cytogenet*, 1985; 18: 91-93.
15. Bernasconi P, Boni M, Cavigliano PM, Calatroni S, Brusamolino E, Passamonti F, Volpe G, Pistorio A, Giardini I, Rocca B, Caresana M, Lazzarino M, Bernasconi C. Acute myeloid leukemia (AML) having evolved from essential thrombocythemia (ET): distinctive chromosome abnormalities in patients treated with pipobroman or hydroxyurea. *Leukemia*, 2002 16:2078-83.
16. 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 Genet Cytogenet*, 2001 ;126:56-59.
17. Hsu HC, Tan LY, Au LC, Lee YM, Lieu CH, Tsai WH, You JY, Liu MD, Ho CK. Detection of bcr-abl gene expression at a low level in blood cells of some patients with essential thrombocythemia. *J Lab Clin Med*, 2004;143:125-129.

