



Miyeloproliferatif Neoplazilerde Nörolojik Bulgular

Neurological Findings in Myeloproliferative Neoplasms

Semra Paydaş¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı, ADANA

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Cukurova Medical Journal) 2013; 38 (2):157-169

ABSTRACT

Myeloproliferative neoplasms (MPN) arise from genetic deficiencies at the level of pluripotent stem cells. Each of these neoplasms is a clonal stem cell disorder with specific phenotypic, genetic and clinical properties. Age is one of the most important factors in the development of symptoms and complications associated with MPNs.

High white blood cell counts in chronic myelocytic leukemia also known as leukocytosis may lead to central nervous system findings. Tumors developing outside the bone marrow named as extramedullary myeloid tumors (EMMT) could be detected at the initial diagnosis or during the prognosis of the disease, which may cause neurological symptoms due to pressure of leukemic cell mass on various tissues along with spinal cord. Central nervous system involvement and thrombocytopenic hemorrhage may lead to diverse neurological symptoms and findings.

Transient ischemic attack and thrombotic stroke are the most common symptoms in polycythemia vera. Besides thrombosis and hemorrhage, transformation to acute leukemia can cause neurological symptoms and findings. Transient ischemic attack, thrombotic stroke and specifically hemorrhage can give rise to neurological symptoms similar to MPN in essential thrombocytosis.

Extramedullary hematopoiesis refers to hematopoietic centers arise in organ/tissues other than bone marrow in myelofibrosis. Extramedullary hematopoietic centers may cause intracranial involvement, spinal cord compression, seizures and hydrocephalia. Though rare, extramedullary hematopoiesis can be detected in cranial/spinal meninges, paraspinal tissue and intracerebral regions. Extramedullary hematopoiesis has been reported in peripheral neurons, choroid plexus, pituitary, orbits, orbital and lacrimal fossa and in sphenoidal sinuses.

ÖZET

Miyeloproliferatif neoplaziler (MPN) pluripotent kök hücre düzeyinde genetik bozukluklardan kaynaklanan, her biri kendine özgü fenotipik, genetik ve klinik özellikleri olan klonal kök hücre hastalıklarıdır. MPN'li olgularda ortaya çıkan semptom ve komplikasyonlarda özellikle nörolojik olaylarda yaş önemli bir faktördür.

Kronik miyelositik lösemi olgularında beyaz küre sayısının çok fazla olmasına bağlı (lökostaz) santral sinir sistemi (SSS) bulgularına yol açabilir. İlk tanıda veya hastalığın seyri sırasında kemik iliği dışında yani ekstra medüller alanlarda ekstramedüller miyeloid tümörler (EMMT) olarak isimlendirilen ve lösemik hücrelerin oluşturduğu kitleler diğer doku ve organların yanı sıra gerek SSS'inde gerekse spinal korda bası etkisine yol açan kitleler nedeniyle nörolojik semptom ve bulgulara yol açar. Santral sinir sistemi tutulumu ve trombositopenik kanamalar nörolojik semptom ve bulgulara yol açabilir.

Polisitemia verada geçici iskemik atak ve trombotik inme en sık bulgulardır. Tromboz ve hemoraji yanısıra akut lösemiye transfromasyon nörolojik bulgu ve belirtilere yol açabilir.

Esansiyel trombositozda geçici iskemik atak, trombotik inme ve zellikle hemoraji diğer MPN'lerdeki benzer nörolojik semptomlara yol açabilir.

Miyelofibroziste ekstramedüller hematopoez vücutta yaklaşık her organ/dokuda ortaya çıkan kemik iliği dışındaki kan yapımı odaklarıdır. EMH odakları intrakranyal bası yapan kitle ve spinal kord kompresyonuna, nöbetlere, hidrosefaliye yol açabilir. Nadir olmakla birlikte kranyal/spinal meninkslerde, paraspinal dokuda ve intraserebral lokalizasyonda EMH saptanabilir. Santral ve periferik sinirlerde, koroid pleksusta, pituitar bezde, orbitada, orbital ve lakrimal fossada, sfenoid sinusta EMH rapor edilmiştir.

Sunum planı:

I-Genel Bilgiler-Sınıflama

II-Kronik miyelositik lösemi

II-A-Lökostaz- hiperlökositik sendrom

II-B-Ekstramedüller miyeloid tümör

II-C-Santral sinir sistemi tutulumu

KML ve nörolojik tutulum: Önemli noktalar

III-Polisitemia vera

III-A-PV için tanı kriterleri

PV ve nörolojik tutulum: Önemli noktalar

IV-Esansiyel trombositoz

IV-A-ET için tanı kriterleri

ET ve nörolojik tutulum: Önemli noktalar

V-Esansiyel trombositoz ve polistemia verada tromboz patogenezi

V-I-Tromboz için risk faktörleri

V-II-Trombosit disfonksiyonu

V-III-MPN ve trombositoz

V-IV-MPN'de tromboz yönetimi

ET ve PV'da tromboz ve hemoraji: önemli noktalar

VI-Primer miyelofibrozis

VI-I-Tanı kriterleri

VII-Kaynaklar

I-GENEL BİLGİLER

Miyeloliferatif neoplaziler (MPN) pluripotent kök hücre düzeyinde genetik bozukluklardan kaynaklanan, her biri kendine özgü fenotipik, genetik ve klinik özellikleri olan klonal kök hücre

hastalıklarıdır. MPN'li olgularda hemopoetik prekürsörler, trombopoetin ve eritropoetin gibi sitokinlere aşırı hassastır. Hastalık patogenezinin çözümü ve reseptör düzeyindeki olayların anlaşılabilmesi için yapılan çalışmalarda kazanılmış mutasyonlar saptanmıştır. Kronik miyelositik lösemi (KML) 9. ve 22. kromozom arasında gerçekleşen translokasyon sonucu oluşan Filadelfiya kromozomu (Ph) ve tirozin kinaz aktivitesine sahip BcrAbl hibrid gen ile karakterize bir MPN'dir. Polisitemia Vera'lı (PV) olguların çoğunda, Esansiyel Trombositoz (ET) ve Primer Miyelofibrozis'li (PMF) olguların %50 kadarında JAK2 mutasyonları saptanmıştır¹⁻³. JAK2, sitoplazmik tirozin kinazlardan Janus Kinaz ailesinin bir üyesi olup sitokin ve büyüme faktör reseptörlerinin sitoplazmik parçaları ile ilişkilidir. Bu mutasyon varlığı; hastalık süresinin uzunluğu, fibrozis, hemoraji ve tromboz gibi komplikasyonların artışı ile ilişkilidir. JAK2 aynı zamanda tedavide hedeftir ve JAK2 inhibitörleri klinik kullanımdadır. ET ve PV'da arteryel tromboz riski venözden daha fazladır. PV'da serebrovasküler ve kardiyovasküler sistemler, özellikle büyük arterler etkilenir. Eritromelalji ve geçici nörolojik olaylar gibi mikro-dolaşım bozuklukları ET'de karakteristiktir. Eritromelalji mikrovasküler trombotik sendromdur. Asimetrik eritem, konjesyon ve el ve ayaklarda akrosiyanotik iske mi ve gangrene kadar ilerleyebilen yanıcı ağrı ile karakterizedir⁴.

2008 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan sınıflamasında MPN'ler klasik ve non-klasik MPN olmak üzere 2 grupta toplanmıştır.

MPN'li olgularda ortaya çıkan semptom ve komplikasyonlarda özellikle nörolojik olaylarda yaş önemli bir faktördür. 20 yaş altı MPN olan 64 olguluk seride yalnızca 1 hastada periferik nörolojik semptomlar saptanmıştır⁵. 161 ET, 145 PV ve 96 MF olgusunun kapsandığı 402 vakalık seride baş ağrısı sırasıyla olguların % 47-52-45'inde, konsantasyon problemi % 56-61-72'sinde, uyusukluk % 59-66-58'inde, uykusuzluk % 58-68-74'ünde bulunmuştur⁶. PV'lı 1683 olguluk seride ise non-hemorajik inme 13 olguda (% 0.8), inme: 23 olguda (% 1.4), geçici iskemik atak 33 olguda (% 2) saptanmıştır. İskemik inme ve geçici iskemik atak, arteriyel trombusların 2/3'ünü oluştururken kanama öyküsü % 0.7 oranında bildirilmiştir. PMF'li 707 olguluk bir seride ise inme ve geçici iskemik atak 16 olguda (% 2.3) saptanmıştır⁷.

MPN'lerde tedavi hedefleri ve seçenekleri farklı olduğu için yaklaşım ve beklentiler de oldukça farklıdır. BcrAbl tirozin kinaz inhibitörlerinin tedavide kullanımından sonra KML olgularında uzun süreli hastalısız ve toplam

sağkalım sağlanmaktadır ve kürden söz edilebilmektedir. PV ve ET 'da tedavinin amacı trombotik ve hemorajik komplikasyonların ilk oluşması ve rekürrens riskini önlemek, akut lösemi ve miyelofibrozis oluşma riskini minimize etmek ve sistemik semptomları, komplikasyonları kontrol etmek ve komplikasyonları tedavi etmektir. PMF'te esas amaç yaşamı uzatmak ve mümkünse kür sağlamaktır ki bu allogeneik kök hücre nakli ile sağlanabilir. Yaşamı uzatmak veya kür mümkün değilse semptomların palyasyonu ve yaşam kalitesinin artırılması temel amaçlardır⁸.

Bu derlemede MPN olgularında sınıflandırma, genel klinik özelliklerden kısaca bahsedilecek, ağırlıklı olarak nörolojik bulgu ve belirtiler, patogenezi ve yönetimi tartışılacaktır.

Sınıflandırma: Dünya sağlık örgütünün sınıflaması kullanılmaktadır. Tablo1'de bu sınıflama görülmektedir. Burada daha sık görülmeleri ve daha somut klinik ve tedavi sonuçları olana klasik MPN olgularından söz edilecektir

Tablo 1: Miyeloproliferatif Neoplazi - 2008 Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması⁷

I-Klasik Miyeloproliferatif Neoplazi	II-Non-klasik Miyeloproliferatif Neoplazi
Kronik miyelositik lösemi	Kronik nötrofilik lösemi
Polisitemia vera (Kronik faz-post PV MF-Blastik faz)	Kronik eozinofilik lösemi
Esansiyel trombositemia (Kronik faz-post ET MF-Blastik faz)	Mastositozis
Primer miyelofibrozis (Kronik faz- -Blastik faz)	MPN, sınıflandırılmayan

II-KRONİK MİYELOSİTİK LÖSEMİ

KML 9. ve 22. kromozomlar arasında gerçekleşen translokasyona bağlı olarak gelişen hibrid bir gen olan BcrAbl ile karakterize hastalıktır. BcrAbl, tirozin kinaz (TK) aktivitesine sahiptir. Hastalıkta kronik faz ve ilerlemiş faz (hızlanmış faz ve blastik transformasyon) olmak üzere 2 dönem vardır. Tarihsel olarak bakıldığında 1950'li yıllarda busulfan temel tedavi iken 1990'lı yıllarda interferon kullanımı ve 2000'li yıllarda BcrAbl TK inhibitörü imatinib ile başlayan yeni dönemde moleküler remisyona ve bir anlamda KML kür sağlanabilen hastalıklardan biri haline gelmiştir¹⁰. Bütün bu ilerlemelere rağmen KML olgularında da diğer MPN'lerde olduğu gibi yaşamı tehdit eden

nörolojik semptom ve bulgular ortaya çıkabilir. Bu durum hastalığın ilk tanısı anında olabileceği gibi tedavi altında iken ya da tedaviye direnç gelişmesi halinde olabilir¹¹.

KML olgularında beyaz küre sayısının çok fazla olmasına bağlı (lökostaz) özellikle santral sinir sistemi (SSS) ve pulmoner semptom ve bulgular görülebilir. Ayrıca ilk tanıda veya hastalığın seyri sırasında kemik iliği dışında yani ekstra medüller alanlarda eskiden granulositik sarkom olarak adlandırılırken yeni terminoloji ile ekstramedüller miyeloid tümörler (EMMT) olarak isimlendirilen ve lösemik hücrelerin oluşturduğu kitleler oluşabilir. Diğer doku ve organların yanı sıra EMMT'ler gerek SSS'inde gerekse spinal

korda bası etkisine yol açan kitleler nedeniyle nörolojik semptom ve bulgulara yol açar. Bunların dışında lösemili olgularda çeşitli nedenlerle ortaya çıkan trombositopeni nedeniyle kanamalarla ilişkili nörolojik bulgular saptanabilir. Santral sinir sistemi tutulumu diğer lösemilerdeki kadar sık olmasa da nörolojik bulgulara yol açabilir.

II-A-Lökostaz- hiperlökositik sendrom: Lökosit sayısının mm³'te 100.000 üzerinde olduğu durumlarda özellikle mikro-dolaşım bozukluğuna bağlı solunum, kalp, bilinç bozuklukları sorunları ortaya çıkabilir. Ancak hücre sayısının yanı sıra hücre boyutları da lökostazda önemli bir etkidir. Lökostaza bağlı semtom-bulgu varlığı acil bir sorundur ve en kısa zamanda lökosit sayısının azaltılması gereklidir. Bu amaçla hidrasyona ek olarak hydroxurea en etkili seçeneklerdendir. Yüksek doz steroid de oldukça etkilidir. Ortamdaki hücreleri uzaklaştırmak amacıyla lökositoferez morbidite ve mortaliteyi azaltmak için kullanılabilir^{12,13}. Ancak bu işlem her zaman başarılı olmayıp komplikasyonsuz değildir¹⁴. Ayrıca işlem sonrası rebound lökositoz da nadir değildir.

II-B-Ekstramedüller miyeloid tümör: EMMT insidensi ve özellikle sinir sistemi tutulum oranı diğer hematolojik kanserler gibi KML'de net değildir. Akut miyeloblastik lösemi (AML) ve KML'de EMMT insidensi %3 civarındadır¹⁵. Bizim 32 olguluk serimizde 14 AML, 11 KML, 2 MDS vardı ve 5 olguda tanı anında hematolojik neoplazi öyküsü yoktu¹⁶. Yani EMMT altta yatan bir hematolojik neoplazi öyküsü olmadan ortaya çıkabilir. Önceden hematoloji neoplazi öyküsü olan bir olguda EMMT tanısının öngörülmesi kolay iken önceden hematolojik neoplazi öyküsü olmayan olgularda diğer EMMT'lerde olduğu gibi nörolojik semptom ve bulgularla başvuran olgularda tanısal sorunlar sıktır. 90 olguluk bir EMMT serisinde ise SSS tutulumu olguların %6'sında saptanmıştır¹⁷. Retrospektif bir seride spinal kord tutulumu EMMT'lerin %1'inde saptanmıştır¹⁸. Spinal tutulum en sık nörolojik komplikasyon olmasına karşın intrakranial EMMT de görülebilir ve bu olgularda

tanısal problemler daha fazladır. Örneğin subdural hematom hatta herpes simpleks ensefalitini taklit edebilir ve klinikte ciddi tanısal sorunlara yol açabilir^{19,20}. EMMT'de cerrahi öncesi tanının düşünülmesi çok önemlidir. Çünkü yaklaşım farklıdır. Meningiomayı taklit eden bir EMMT olgusunda total rezeksiyon hedeflenmemelidir, hastalığın infiltratif niteliği nedeniyle rezeksiyon genelde mümkün olmaz ve morbiditeyi artırır. EMMT'lerde radyoterapi daha kabul edilebilir bir tedavidir. Bu olgularda anti-ödem tedavinin acilen başlanması ve varsa cerrahi şansının hastaya verilmesi gerekir. Cerrahi şansı yok ise radyoterapi seçkin tedavidir.

Spinal tutulum, tanı anında olabilirse de genellikle blastik transformasyon bulgusu olarak saptanmaktadır²¹⁻²³. Spinal tutulum tanısında MR en önemli tanı aracıdır²⁴. Spinal kord tutulma oranı net değildir ve prospektif çalışma yoktur. 1981-2011 arasındaki EMMT'lerin irdelendiği bir retrospektif çalışmada 21 olgunun özellikleri incelenmiş, bunlardan 12 olguda hematolojik bozukluk öyküsü yokken nörolojik bulgular ilk başvuru nedeni olarak saptanmıştır. En sık lokalizasyon torakal bölge olup en sık epidural kitle bulunmuştur. Olguların %80'inde ilk tanı yanlış konmuştur. Bu seride birisi blastik krizde olmak üzere toplam 4 olguda KML bulunmuştur. Tedavi olarak olguların %80'ine radyoterapi, %67'sine kemoterapi, ve %30'una cerrahi uygulanmıştır. Olguların %70'i kaybedilmiştir²⁵. Prognozu kötü bir durumdur. Bu hem spinal kordaki infiltratif olayla hem de altta yatan KML'nin blastik krizde olması nedeniyle tedaviye yanıtızlıktan dolayıdır.

II-C-Santral sinir sistemi tutulumu: KML olgularında lenfoid veya miyeloid blast krizine bağlı izole SSS tutulumu olabilir²⁶⁻²⁸. Genellikle sistemik tutulumuna SSS tutulumu eşlik eder ve daha çok blastik kriz olgularında saptanır. İzole meningeal lösemi görülebilir²⁹. İzole optik sinir infiltrasyonuna bağlı görme kaybı olabilir ve bu olgular radyoterapiyi yararlanır³⁰. Tedavide deksametazon ve intratekal tedavi verilebilir.

KML için seçkin ilaç olan imatinib tedavisi almakta iken SSS tutulumu olması imatinib'in SSS'inde etkili olmadığını göstermektedir^{31,32}. SSS tutulumu genelde önceden elde edilen remisyon kaybında ya da hiç remisyon elde edilemeyenlerde saptanmaktadır^{28,33-35}. Bunun nedeni remisyon elde edilemeden mutasyon oluşması veya imatinib'in SSS'ine yetersiz geçişi nedeniyledir³⁶. Nadir olgularda da imatinibden etkilenmeyen KML klonu SSS'inde saklanır ve SSS'de blastik krize yol açabilir. İkinci kuşak TKİ olan dasatinib'in SSS penetrasyonu daha iyidir ve SSS hastalığında daha aktiftir³⁷.

KML ve nörolojik tutulum: Önemli noktalar
Lökostaz
Ekstramedüller miyeloid tümör
Santral sinir sistemi tutulumu
Trombositopenik kanamalar

III-POLİSTEMİA VERA

PV Tıp tarihinin 2 devî Vasquez tarafından 1892'de ve William Osler tarafından 1903'te tanımlanmıştır. Her ikisi de kızamık ve inmeler ve

diğer trombotik olayları hastalık bulguları olarak belirlemişlerdir. Yaşamı boyunca PV ile uğraşanlardan bir bilim adamı olan Thomas Pearson çok fazla kan kavramından bahsetmiş ve yıllardır kullanılmakta olan filebotomiyi popularize etmiştir³⁸. Ancak kanıta dayalı tıp verileri ile değeri sorgulanır olmuş ve Framingham Çalışması ile 1972'de yüksek hemoglobin konsantrasyonu ile serebral infarkt riski artışı rapor edilmiştir. Erkeklerde 15, kadında 14 gr/dl üzerinde hemoglobin varlığında serebral infarkt riskinin 2 kat arttığı saptanmıştır. Ancak kan basıncı ve sigara alışkanlığı eklendiğinde hemoglobin düzeyinin önemi azalmış olarak bulunmuştur. Filebotominin değeri ile ilişkili olarak, trombozlar ve risk faktörleri İtalyanların ECLAP çalışmasında incelenmiş ve hematokrit % 35-55 arasında ise korelasyon saptanmamıştır. PV'da en sık rastlanan nörolojik bulgular tromboz ve hemorajiye sekonderdir. Nadir de olsa ekstramedüller hematopoeze sekonder spinal kord kompresyonu da görülebilir.

III-A-PV için tanı kriterleri⁸

Kriter	Bulgular
Majör	Hb 18.5 g/dl (erkek), 16.5 gr/dl (kadın) veya artmış kırmızı küre kitlesi JAK2V617F veya fonksiyonel olarak benzer mutasyon: JAK2 ekson 17 mutasyonu
Minör	Kemik iliği biyopsisinde 3 seride (eritroid, miyeloid, megakaryositer) proliferasyon ile karakterize hiperselularite Serum eritropoetin düzeyi normal veya düşük In vitro endojen eritroid koloni formasyonu

Spinal kord kompresyonu PV'da EMH'e sekonder saptanabilir³⁹. 2008 yılında yapılan bir irdelemede PV'ya eşlik eden 21 olgu yayımlanmıştır.

Kuşkulanılan olguda MR en iyi tanı yöntemidir. Radyoterapi ve laminektominin birlikte uygulanması en başarılı sonucu vermektedir⁴⁰.

PV ve nörolojik tutulum: Önemli noktalar
Geçici iskemik atak, akut miyokard infarktüsü, anstabil anjina, trombotik inme sıklığı
Tromboz
Hemoraji
Ekstramedüller hematopez
Akut lösemiye transformasyon

IV-ESANSİYEL TROMBOSİTOZ

ET, klonal kök hücre hastalığı olup izole trombositoz ve trombo-hemorajik komplikasyonlarla karakterizedir. Ancak diğer MPN'lerle, özellikle PV ve PMF ile fenotipik ve

patogenetik benzerlikler gösterir. ET, 1930'larda tanımlanmış olmasına rağmen 2005'te olguların %50 kadarında saptanan JAK2 (V617F) kazanılmış mutasyonunun keşfi ile patogenezi daha belirgin hale gelmiştir. Son yıllarda

hastaların %4 kadarında MPL mutasyonları bulunmuştur⁴¹.

IV-A-ET için tanısal kriterler: A1-A3 veya A1 + A3-A5 bulunmalıdır

Kriter	Bulgular
A1	Kalıcı trombosit yüksekliği: $>450 \times 10^9/L$.
A2	Kazanılmış patogenetik mutasyon: JAK2 veya MPL.
A3	Diğer miyeloid malignansi özellikle PV, PMF, KML veya MDS olmamalıdır
A4	Reaktif trombositozu neden olacak bir durum olmamalı, demir depoları normal olmalıdır.
A5	Kemik iliği biyopsisinde büyük, hiperlobe megakaryositler artmış, retikülin belirgin artmamış ($\leq 2 / 0-4$).

Familiyal olgularda JAK2 saptanabilir ancak klinik olarak sporadik olgulardan farklı değildir. ET için uzun süreli yaşamı belirleyen prospektif veriler yeterli değildir. Retrospektif serilerde mortalite ilk 10 yılda kontrollere benzer iken daha sonra artmaktadır. Mortalite artışı tromboz ve miyelofibrozis veya akut lösemiye transformasyon nedeniyledir. 60 yaş üzerinde olmak ve tromboz öyküsü olması, trombotik komplikasyonların en önemli göstergesidir. Tam delilleri olmamakla birlikte, aterosklerotik hastalık, diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara içimi de ET olgularında tromboz riskini artırır. Trombosit sayısının prediktif değeri net değildir ve tromboz ve tromboz/kanama riski ilişkisi tam olarak gösterilememiştir. Buna karşılık ET ve PV'da lökosit sayısı bağımsız prediktif faktör olarak belirlenmiştir. JAK2 V617F mutasyonu olanlarda, olmayanlara göre tromboz riskinin daha fazla olduğu ancak arteriyel olayların arttığına ait net veri bulunmamıştır⁴². Buna karşın MPL mutasyon varlığında arteriyel tromboz riski arttığına dair veriler varsa da bu durum tartışmalıdır. PT-1 takip çalışmalarında tanı anında kemik iliğinde fibrozis bulunması daha sonraki trombotik ve hemorajik komplikasyonlar için bağımsız belirleyici olarak saptanmıştır ve gerek beyaz küre gerekse trombosit sayısına göre daha önemli bir agresivite belirleyicisidir⁴³.

Tedavi: Genel yaklaşım hipertansiyon, diyabet, sigara, hiperkolesterolemi ve obezite gibi

kardiyovasküler risk faktörlerinin öncelikli düzeltilmesidir. Kontra-endike olmadıkça düşük doz aspirin genellikle önerilir. PV'da trombotik ve hemorajik risk azalması ET'dan daha belirgindir. Sitoreduktif tedavinin temel amacı, trombotik komplikasyonların sıklığını azaltmaktır. Tedavi kararı bilinen risk faktörlerine göre olguların stratifiye edilmesiyle saptanır. 60 yaş üstünde veya trombus öyküsü olanlarda sitoreduktif tedavi önerilir. Trombosit düzeyi trombotik/hemorajik risk için güvenilir belirleyici değilse de hekimlerin çoğu çok yüksek trombosit sayısı olanlarda ($\geq 1500 \times 10^9/L$) sitoreduktif tedavi uygulamaktadırlar. Tedavi kararında lökositoz, mutasyon durumu ve fibrozis gibi faktörler de dikkate alınmalıdır. Yüksek risk faktörü yokluğunda yaş dikkate alınmalıdır (40 yaş altı ve 40-60 yaş arası). Düşük riskli olgularda sitoreduktif tedavinin önemli bir yararı yoktur. Hydroxurea etkinliği gösterilmiş sitoreduktif tedavidir ancak çelişkili sonuçlar olmasına karşın akut lösemi riskinin artabileceği unutulmamalıdır. Gerek PV gerekse ET'lu olgularda tromboz günlük pratikte en sık karşılaşılan problemler olduğu için ve kardiyovasküler ve nörolojik semptom ve bulgulara yol açtığı için bu hastalıklardaki tromboz patogenezi ve yönetimi birlikte ve detaylandırılarak aşağıda tekrar gözden geçirilmiştir.

ET ve nörolojik tutulum: Önemli noktalar
Geçici iskemik atak, trombotik inme
Tromboz
Hemoraji

V-ESANSİYEL TROMBOSİTOZ VE POLİSİTEMİA VERA'DA TROMBOZ PATOGENEZİ:

Multifaktöryel olup PV'da artmış kırmızı küre kitlesi, trombosit sayısı, trombositler üzerindeki reseptörlerin değişkenliği, trombosit ve lökositlerin aktivasyonu ve trombosit-lökosit agregatları ile etkileşim, protrombotik ve endotel faktörleri tromboza katkıda bulunan faktörlerdir. İn vitro koşullarda kan viskozitesinde hematokrit majör belirleyicidir, ancak in vivo koşullarda arteryel oksijenasyon ve akış dinamikleri reolojide önemlidir. Artmış hematokrit düzeyi olan bazı olgularda azalmış serebral kan akımı gösterilmiştir⁴⁴. Hematokrit aynı zamanda trombosit aktivasyonunu etkiler ve lökositlerle etkileşime yol açar. Artmış hematokrit; plazma/trombosit zonunun daralmasına ve trombozun artmasına yol açar.

V-I-Tromboz için risk faktörleri: PV ve ET'da rekürrent tromboz riskini belirlemede ileri yaş ve önceki trombotik olay bağımsız risk faktörleridir. ECLAP çalışmasında 60 yaş üstü ve önceki trombus varlığında tromboz riski 17.3 kat artmış bulunmuşken yalnızca önceden trombus öyküsünde bu risk 4.85 kat bulunmuştur⁴. Trombus öyküsü olmayanlarda trombus riski %3.4 iken olanlarda %31.4 bulunmuştur⁴⁵. Bu olgular miyelosupresif tedavi için adaydırlar⁴⁶. MPN'lerde trombofilik polimorfizmlerden faktör V Leiden, protrombin G20210A, metilen tetrahidrofolat redüktazın katkısı tam değerlendirilmemiştir. Bu konuda en geniş seri 304 olguluk ET ve PV serisi olup Faktör V Leiden mutasyonu olanlarda trombus %16 iken olmayanlarda %3 bulunmuştur⁴⁷. Bir seride antifosfolipid antikörlerle trombus ilişkisi ET'da gösterilmiştir⁴⁸. Ancak örnek sayısının sınırlı olması sonuçların netliğini gölgelemektedir. Tromboz için diğer risk faktörü lökositozdur. Özellikle ET'da lökositoz bulunması düşük riskli olguların bile riskini belirgin artırmaktadır⁴⁹. Bu gözlemler artmış lökosit aktivasyonu ve trombosit-nötrofil agregat formasyonudur⁵⁰. PT-1 çalışmasında miyelosupresif olan hydroxurea'nın sadece

trombosit etkili olan anagrelidden daha üstün olması bu nedenledir.

ET ve PV olgularında, CD11b ve CD62P gibi aktivasyon belirleyicileri ile nötrofil-trombosit agregatları artmış bulunmuştur ve muhtemelen majör trombotik olaylarla ilişkilidir. Aspirin veya hydroxurea ile tedavi edilenlerde bu agregatlar azalmıştır⁵⁰.

JAK2V617F mutasyonu bulunması ve/veya mutant allel yükü tromboz oluşumunda araştırılmıştır. Mutasyonlu ET olgularında artmış tromboz riski ile ilgili çalışma sonuçları çelişkilidir⁵¹⁻⁵³. 806 olgu içeren ET ilişkili UK çalışmasında mutasyonlu olgularda artmış venöz trombus riski saptanmıştır⁴². Aynı şekilde 639 ET olgusunun ter aldığı İtalyan çalışmasında da homozigot mutasyonlu 14 olguda hem arteryel hem de venöz tromboz artmış bulunmuştur. PV olgularında ise yalnızca %75 ve daha fazla mutant allel yükü olan olgularda trombotik risk artmış bulunmuştur^{54,55}. Ancak JAK2 mutasyonunun yüksek beyaz küre sayısı ve trombosit ve lökositlerin artmış aktivasyonuna yol açtığı dikkate alınmalıdır.

V-II-Trombosit disfonksiyonu: MPN'lerde trombotik olaylar yanı sıra kanama da görülmektedir. Hemorajik komplikasyonlar sık olarak ET veya PV'lı olgularda yüksek doz aspirin kullanılan olgularda gözlenir. En sık olarak anti-trombosit ilaçlar (%63) veya K vitamini antagonistleri ile (%15) kanama olur. Bazan hemorajik olaylar tedaviden bağımsızdır ve olguların %5 kadarında majör kanamalar olabilir^{56,57}. Çok yüksek trombosit varlığında (≥ 1.000.000) majör kanama olabilir⁵⁸. Bu olgularda spontan kanamalar VWF multimerleri nedeniyle^{59,60}. Trombosit agregasyon anormallikleri saptanabilir, ancak bunlar her zaman kanama veya tromboz ile ilişkili değildir.

V-III-MPN ve trombositoz : PV veya ET olgularında homozigot JAK2 mutasyon varlığı tromboz için risktir^{61,62}. Tipik olarak mikro-dolaşım bozulur; eritromelalji, geçici iskemik atak, görme-ışitme defektleri, tekralayıcı baş ağrıları, periferik

paresteziler görülür ancak objektif tanınasal kriterlerin olmaması nedeniyle gerçek insidens bilinmemektedir⁶³. Trombosit sayısı ile trombotik olay arasında her zaman ilişki yoktur. Prospektif ECLAP çalışmasında 1638 PV olgusunda 2.8 yıllık takipte 226 trombotik olay saptanmış ve bu çalışmada da trombosit sayısı tromboz ile ilişkili bulunmamıştır. Majör tromboz trombosit sayısı 400.000 üzerinde olanların %8.3'ünde, 400.000 altında olanların %9.3'ünde saptanmıştır⁶⁴. Bu çalışmada hematokrit düzeyi de trombozla ilişkili bulunmamıştır. MRC-PT-1 çalışmasında yüksek riskli ET'lu 809 olguda artmış trombosit sayısı ve tromboz ilişkisi araştırılmış; düşük doz aspirine ek olarak hydroxurea veya anagrelide eklenmiş, benzer trombosit sayı kontrollerine karşın arteriyel tromboz (geçici iskemik atak, akut miyokard infarktüsü, anstabil anjina, trombotik inme) veya vasküler ölüm hydroxurea grubunda daha az bulunmuştur⁶⁵. Diğer taraftan trombositoz ile tromboz ilişkisi PMF olgularında saptanmıştır. Bu olgularda kardiyovasküler olaylar PV veya ET 'dan daha azdır⁶⁶.

V-IV-MPN'de tromboz yönetimi: ET ve PV'da ilaç tedavisinde temel mantık trombo-hemorajik olayların önlenmesidir. Yaşamı uzatıp uzatmadığı net değildir. Her tedavi potansiyel komplikasyonlara yol açtığından yönetimde trombotik risklerine göre olguların stratifiye edilmesi önemlidir. Orta riskli olgularda yaş, aile öyküsü, kardiyovasküler risk faktörleri ve trombofili tartışmalıdır. Bütün olgularda dislipidemi, vasküler hastalıklar için risk faktörleri ve sigara dikkate alınmalıdır. ET ve PV'da tedavi seçenekleri flebotomi, aspirin veya eşdeğerleri, ve yüksek riskli olgularda miyeloproliferasyonu kontrol etmek için sitoredüktif tedavi: hydroxurea, anagrelide, interferon alfa eklenmesidir.

Alta yatan hastalığın tedavisi temeldir. Özellikle genetik kardiyovasküler risk faktörleri

varsa aspirin profilaksisi yapılabilir ancak prospektif bir çalışma yoktur. Bu durumun mantıklı bir izahı da yoktur. Kazanılmış von Willebrand hastalığı nedeniyle 1.500.000 üzerindeki trombosit varlığında hemorajik komplikasyonların önlenmesi için trombositoz tedavisi edilmelidir. Ancak burada trombosit sayısından çok lökositoz ve JAK2V617F mutasyonu için yeni seçenekler düşünülmelidir. Son rehberlere göre yaşı 60'ın üzerinde ve/veya öyküsünde trombotik veya hemorajik ET olanlarda hydroxurea seçkin tedavidir. Önerilen trombosit sayısı tromboz öyküsü olanlarda 400.000, yaşlı olgularda 600.000 dir⁶⁷. Hydroxurea'ya rezistans ya da intolerans var ise anagrelid kullanılabilir⁶⁸. Alkilleyiciler kullanılabilir ancak akut lösemi riski nedeniyle bu ilaçlar yaşamı tehdit eden vasküler komplikasyonları olan yaşlı hastalara verilebilir. Gençlerde ve gebelerde ET için interferon alfa seçkin ilaçtır⁶⁹. ECLAP çalışmasına göre PV'lı olgularda trombositozun derecesine bakılmaksızın düşük doz aspirin önerilir⁶¹. Yüksek riskli olgularda hydroxurea ile kombine edilebilir. Formal randomize çalışma olmamakla birlikte ET'da aspirin etkili şekilde trombozu önler. PT-1 çalışmasına göre de yüksek riskli ET olgularında düşük doz aspirin ve hydroxurea standart tedavi olarak önerilmiştir⁶⁵. Diğer yandan aspirin ve anagrelid kombine edildiğinde trombosit fonksiyonunda kombine inhibitör etki nedeniyle kanama riski artmıştır. Asemptomatik, düşük riskli olgularda primer profilaksi için aspirin önerilmemektedir⁶⁷. Trombosit aferezi, kısa süreli etkisi nedeniyle, nadir durumlarda kullanılır. Ancak aşırı trombozu olup yaşamı tehdit eden durumlarda trombositozu hızla azaltmak önerilebilir. Son olarak da moleküler olarak hedeflenmiş tedavi: mutant JAK2 inhibitörleri veya JAK-STAT yolağında etkili yeni ilaçlara ilgi artmaktadır.

ET ve PV'da tromboz ve hemoraji: önemli noktalar
 Artmış kırmızı küre kitlesi, trombosit sayısı, trombosit-lökosit aktivasyonu ve lökosit agregatları ile etkileşim tromboza katkıda bulunur,
 Arteriyel oksijenasyon ve akış dinamikleri reolojide önemlidir,
 Artmış hematokrit düzeyi azalmış serebral kan akımına yol açabilmektedir,
 Hematokrit trombosit aktivasyonunu etkiler ve lökositlerle etkileşime yol açar,
 Artmış hematokrit plazma/trombosit zonunun daralmasına ve trombozun artmasına yol açar,
 MPN'lerde trombotik olaylar yanı sıra kanama da görülmektedir, %5 oranında majör kanamalar olabilir,
 Her tedavi potansiyel komplikasyonlara yol açtığından yönetimde trombotik risklerine göre olguların stratifiye edilmesi önemlidir,
 1.500.000 üzerindeki trombosit varlığında trombositoz tedavi edilmelidir,
 Lökositoz ve JAK2V617F mutasyonu için yeni seçenekler düşünülmelidir,
 60 yaşın üzerinde ve/veya öyküsünde trombotik veya hemorajik ET olanlarda hydroxurea seçkin tedavidir,
 Aspirin ve anagrelid kombine edildiğinde kanama riski artar,
 JAK-STAT yolağında etkili yeni ilaçlara ilgi artmaktadır.

VI-PRİMER MİYELOFİBROZİS

Kemik iliğinde fibrozis ve kemik iliği dışında yani ekstra-medüller bölgelerde hemaopez (EMH) ile karakterize bir MPN olup her şeyden önce bir dışlama tanısıdır. Enfeksiyon, malignansi, kemoterapi, radyoterapi, ilaçlar ve

daha pek çok nedenle kemik iliğinde fibrozis gelişebilir. PMF tanısı için hastada fibrozise yol açan bir olay öyküsü olmaması gerekir. Kemik iliğinde fibrozis, splenomegali ve tipik periferik kan tablosu ile karakterize bir tablodur.

VI-I-PMF Tanı kriterleri:

Kriter	Bulgu
Majör	Megakaryositlerde proliferasyon veya atipi, retikülin veya kollajen fibrozis Retikülin fibrozis yokluğunda pre-fibrotik selüler faz hastalığı: PV, BcrAbl pozitif KML, MDS veya diğer miyeloid neoplazi olmaması JAK2V617F veya diğer klonal marker (MPLW515K/L) bulunması Klonal belirleyici yokluğunda sekonder kemik iliği fibrozisi olmaması
Minör	Lökoeritroblastozis, serum LDH artışı, anemi, splenomegali

Hemopoetik kök hücrelerde kazanılmış mutasyonlar vardır. Kinaz sinyalleşmesi, klonal miyeloproliferasyon ve anormal sitokin ekspresyonu ile disregülasyon olur. Bu patogenetik olaylar bağımsızdır ve hastalık fenotipine, ekstamedüller hematopoeze, inefektif hematopoeze ve konstitusyonel semptomlara katkıda bulunur. Oldukça uzun somatik mutasyon listesine rağmen (JAK, MPL, LNK, TET2, ASXL1, EZH2) moleküler patogeneze iyi bilinmemektedir⁷⁰.

Tanı, histopatolojik, morfolojik, klinik ve moleküler-sitogenetik parametrelerle netleşir. Megakaryositlerde atipi ve proliferasyon önemlidir. JAK2V617F veya MPL mutasyonu olguların sırasıyla %60 ve %5-10'unda saptanır. Lökoeritroblastik kan yayması, yüksek LDH, anemi ve splenomegali sık bulgulardır. Allogeneik kök hücre

nakli dışında kür şansı olmayan bu olgularda risk belirlenmesi için gerekli faktörler: ≥ 65 yaş, konstitusyonel semptomlar (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı), $Hb \leq 10$ gr/dl, $BK \geq 25.000/mm^3$, dolaşan blast sayısı $\geq 1\%$, trombosit $\leq 100.000/mm^3$, eritrosit transfüzyon ihtiyacı ve olumsuz karyotiptir (+8, -7/7q-, i(17p), inv (3), -5/5p, 12p-, 11q23). Hiç risk faktörü yok ise yaşam süresi 135 ay iken 1 risk faktör varlığında 95 ay, 2 risk faktörü varlığında 48 ay, 3 ya da fazla risk faktör varlığında 27 aydır. ELN (European leukemia Net) kriterlerine göre esas amaç yaşamı uzatmak, mümkünse kür sağlamak (yalnız allo nakil ile mümkündür), kür mümkün değilse semptom palyasyonudur. Ciddi splenomegali sıklıkla erken doyma, karın ağrısı, dalak infarktı, barsak bozuklukları, portal hipertansiyon ve varis kanamaları, kaşeksi ve

hareket bozukluklarıdır. PMF olgularında nörolojik bulgular diğer MPN'lerle kıyaslandığında görece daha azdır. Çok yüksek trombosit sayısı olanlarda tromboz ve/veya hemoraji olabilir. Bu olgularda nörolojik semptom ve bulgulara yol açan durum daha çok EMH'dir⁷⁰.

EMH vücutta yaklaşık her yerde ortaya çıkan kemik iliği dışındaki kan yapımı odaklarıdır. Lenfadenopati, plevral effüzyon, asit, cilt tümörleri, trombo-hemorajik komplikasyonlar, kemik ağrısı, kaşıntı, dispne, ödem, rekürrent gut ve intrakranial bası yapan kitle etkileri ve spinal kord kompresyonuna yol açar. SSS'inde ve çevreleyen yapılarda EMH genellikle altta yatan lenfoproliferatif hastalıklar, talasemi, siferositoz, orak hücreli anemide görülür Ancak PV ve PMF'de de görülür ve nadir de olsa bazı olgular ilk kez nörolojik bozukluklarla tanı alırlar. Semptomatik EMH lezyonları nöbetlere, hidrosefaliye, spinal kord kompresyonuna yol açabilir⁷¹⁻⁷⁴. Nadir olmakla birlikte kranyal meninkslerde, spinal meninkslerde, paraspinal dokuda ve intraserebral lokalizasyonda saptanabilir⁷⁵. Santral ve periferik sinirlerde^{73,74}, koroid pleksusta, pituitar bezde orbitada, orbital ve lakrimal fossada, sfenoid sinusta EMH rapor edilmiştir. Genel olarak değerlendirildiğinde SSS'inde EMH nadir bir durumdur ve olguların çoğunluğu otopside tanı alır⁷⁶.

Tedavi: Başlamadan önce aciliyeti olan problem yönetimi önceye alınmalıdır. Anemi için kortikosteroid, danazol, androjen; semptomatik splenomegali için hydroxurea, cladribine kullanılabilir. EMH için seçkin tedavi radyoterapidir (10 fraksiyonda 1 Gy)⁵. Trombus varlığı ya da riskinde düşük doz aspirin, lösemik transformasyonda lösemi tedavisi ve kür hedefleniyorsa allogeneik kök hücre nakli uygundur. Hastalık kontrolünde ayrıca talidomid, lenalidomid, eritropoetin ve bazen splenektomi gerekebilir. EMH semptomatik ise radyotari yararlı olabilir.

1054 olguluk seride ortalama yaşam 69 ay bulunmuş, ölüm nedenleri olguların %31'inde lösemi, %19'unda hastalık akselerasyonu,

%14'ünde tromboz, %5'inde kanama, %10'unda enfeksiyon, %4'ünde portal hipertansiyon, %4'ünde sekonder neoplazi olarak bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, Vassiliou GS, Bench AJ, Boyd EM, Curtin N, Scott MA, Erber WN, Green AR; Cancer Genome Project. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005; 365: 1054-61.
2. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, Tichelli A, Cazzola M, Skoda RC. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1779-90.
3. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*. 2005; 7: 387-97.
4. Harrison CN. Platelets and Thrombosis in Myeloproliferative Diseases. *Hematology*. 2005; 409-15.
5. Giona F, Teofili L, Moleti ML, Martini M, Palumbo G, Amendola A, Testi AM, Pignoloni P, Mazzucconi MG, Orlando SM, Capodimonti S, Nanni M, Leone G, Larocca LM, Foa R. Thrombocythemia and polycythemia in patients younger than 20 years at diagnosis: clinical and biologic features, treatment, and long-term outcome. *Blood*. 2012; 119: 2219-27.
6. Scherber R, Dueck AC, Johansson P, Barbui T, Barosi G, Vannucchi AM, Passamonti F, Andreasson B, Ferrari LM, Rambaldi A, Samuelsson J, Birgegard G, Tefferi A, Harrison CN, Radia D, Mesa RA. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): International Prospective Validation and Reliability Trial in 402 patients. *Blood*. 2011; 118: 401-08.
7. Vardiman J, Hyjek E. World Health Organization Classification, Evaluation, and Genetics of the Myeloproliferative Neoplasm Variants. *Hematology*. 2011; 250-56.
8. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC, Hehlmann R, Hoffman R, Kiladjan JJ, Kroger N, Mesa R, McMullin MF, Pardanani A, Passamonti A, Vannucchi AM, Reiter A, Silver RT, Verstovsek S, Tefferi A. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 761-70.
9. Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood*. 2011; 117: 3494-04.
10. Pavlovsky C, Kantarjian H, Cortes JE. First-line therapy for chronic myeloid leukemia: past, present, and future. *Am. J. Hematol*. 2009; 84: 287-93.

11. Krupinski A, Zdunczyk A, Banan L, Kałuza J. Central nervous system and organ infiltration in the chronic phase of chronic myelogenousleukemia: a case report. *Wiad Lek.* 1999; 52: 508-12.
12. Bug G, Anargyrou K, Tonn T, Bialleck H, Seifried E, Hoelzer D, Ottmann OG. Impact of leukapheresis on early death rate in adult acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Transfusion.* 2007; 47: 1843–50.
13. Rowe JM, Lichtman MA. Hyperleukocytosis and leukostasis: common features of childhood chronic myelogenous leukemia. *Blood.* 1984; 63: 1230–34.
14. Chekol SS, Bhatnagar B, Gojo I, Hess JR. Leukopheresis for profound hyperleukocytosis. *Transfusion and Apheresis Science.* 2012; 46: 29–31.
15. Muss HB, Moloney WC. Chloroma and other myeloblastic tumors. *Blood.* 1973; 42: 721–28.
16. Paydas S, Zorludemir S, Ergin M. Granulocytic sarcoma: 32 cases and review of the literature. *Leuk Lymphoma.* 2006; 47: 2527–41.
17. Imrie KR, Kovacs MJ, Selby D, et al. Isolated chloroma: the effect of early antileukemic therapy. *Ann Intern Med.* 1995; 123: 351–53.
18. Seok JH, Park J, Kim SK, Choi JE, Kim CC. Granulocytic sarcoma of the spine: MRI and clinical review. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 194: 485–89.
19. Smidt MH, de Bruin HG, van't Veer MB, van den Bent MJ. Intracranial granulocytic sarcoma (chloroma) may mimic a subdural hematoma. *J Neurol.* 2005; 252: 498–99.
20. Shah RS, Shin RK, Castellani RJ. Granulocytic sarcoma mimicking HSV encephalitis. *Neurologist* 2010; 16: 319–21.
21. Bryant BJ, Alperin JB, Elghetany MT. Paraplegia as the Presenting Manifestation Extramedullary Megakaryoblastic Transformation of Previously Undiagnosed Chronic Myelogenous Leukemia. *Am J Hematol.* 2007; 82: 150–54.
22. Chalhoub-Hachem BR, Kattan JG, Ghosn MG, Abadjian GA, Okais NM. Granulocytic sarcoma with spinal cord compression in chronic myelogenous leukemia: a case report. *J Med Liban.* 2003; 51: 117-19.
23. Niedermayer I, Schmitt-Graeff A, Kölbel CB, Hertel F, Feiden W. Granulocytic sarcoma (so-called chloroma) as a possible cause of spinal cord compression. Case report and differential diagnosis *Pathologe.* 2000; 21: 82-5.
24. Zha Y, Li M, Yang Y. Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Diffuse Spinal Bone Marrow Infiltration in Patients with Hematological Malignancies. *Korean J Radiol.* 2010; 11: 187-94.
25. Graff-Radford J, Fugate JE, Wijdicks EFM, Lachance DH, Rabinstein AA. Extramedullary tumors and leukemia. A diagnostic pitfall for the neurologist. *Neurology.* 2012; 79: 85–91.
26. Janssen JJWM, Berendse HW, Schuurhuis GJ, Merle PA, Ossenkoppele GJ. A 51-Year-Old Male CML Patient With Progressive Hearing Loss, Confusion, Ataxia And Aphasia During Imatinib Treatment. *Am J Hematol.* 2009; 84: 679-82
27. Kim HJ, Jung CW, Kim K, Ahn JS, Kim WS, Park K, Ko YH, Kang WK, Park K. Isolated Blast Crisis in CNS in a Patient With Chronic Myelogenous Leukemia Maintaining Major Cytogenetic Response After Imatinib. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 4028-29.
28. Rajappa S, Uppin SG, Raghunadharao D, Rao IS, Surath A. Isolated central nervous system blast crisis in chronic myeloid leukemia. *Hematol Oncol.* 2004; 22: 179-81.
29. Matsuda M, Morita Y, Shimada T, Miyatake J, Hirase C, Tanaka M, Tatsumi Y, Maeda Y, Kanamaru A. Extramedullary blast crisis derived from 2 different clones in the central nervous system and neck during complete cytogenetic remission of chronic myelogenous leukemia treated with imatinib mesylate. *Int J Hematol.* 2005;81: 307-09.
30. Schocket LS, Massaro-Giordano M, Volpe NJ, Galetta SL. Bilateral optic nerve infiltration in central nervous system leukemia. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135: 94-96.
31. Leis JF, Stepan DE, Curtin PT, Ford JM, Peng B, Schubach S, Druker BJ, Maziarz RT. Central nervous system failure in patients with chronic myelogenous leukemia lymphoid blast crisis and Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib (STI-571). *Leuk Lymphoma.* 2004; 45: 695-98.
32. Wolff NC, Richardson JA, Egorin M, Ilaria RL. The CNS is a sanctuary for leukemic cells in mice receiving imatinib mesylate for Bcr/Abl-induced leukemia. *Blood.* 2003; 101: 5010-13.
33. Altintas A, Cil T, Kilinc I et al. Central nervous system blastic crisis in chronic myeloid leukemia on imatinib mesylate therapy: a case report. *J Neurooncol.* 2007; 84: 103-05.
34. Alimena G, Breccia M, Latagliata R, Carosino I, Russo E, Biondo F, Diverio D, Mancini M, Nanni M, Mandelli F. Sudden blast crisis in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia who achieved complete cytogenetic remission after imatinib therapy. *Cancer.* 2006; 107: 1008-13.
35. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Agis H Sperr WR, Esterbauer H, Rabitsch W, Knöbl P, Haas OA, Thalhammer R, Schwarzingger I, Sillaber C, Jäger U, Valent P. Liposomal cytarabine for treatment of myeloid central nervous system relapse in chronic myeloid leukaemia occurring during imatinib therapy. *Eur J Clin Invest.* 2007; 37: 808-13.
36. Neville K, Parise RA, Thompson P, Aleksic A, Egorin MJ, Balis FM, McGuffey L, McCully C, Berg SL, Blaney SM. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of imatinib after administration to nonhuman primates. *Clin Cancer Res.* 2004; 10: 2525-29.
37. Porkka K, Koskenvesa P, Lundan T Rimpiläinen J, Mustjoki S, Smykla R, Wild R, Luo R, Arnan M, Brethon B, Eccersley L, Hjorth-Hansen H, Höglund

- M, Klamova H, Knutsen H, Parikh S, Raffoux E, Gruber F, Brito-Babapulle F, Dombret H, Duarte RF, Elonen E, Paquette R, Zwaan CM, Lee FY. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood*. 2008; 112: 1005-12.
38. Prcha JT. Philadelphia Chromosome–Negative Myeloproliferative Disorders: An Historical Perspective. *Hematology*. 2008; 68.
 39. Ohta Y, Shichinohe H, Nagashima K. Spinal cord compression due to extramedullary hematopoiesis associated with polycythemia rubra vera. *Neurol Med Chir*. 2002; 42: 40-43.
 40. Scott IC, Poynton CH. Polycythaemia rubra vera and myelofibrosis with spinal cord compression. *J Clin Pathol* 2008; 61:681–83.
 41. Beer PA, Green AR. Pathogenesis and management of essential Thrombocythemia. *Hematology*. 2009; 621-28.
 42. Campbell PJ, Scott LM, Buck G, Wheatley K, East CL, Marsden JT, Duffy A, Boyd EM, Bench AJ, Scott MA, Vassiliou GS, Milligan DW, Smith SR, Erber WN, Bareford D, Wilkins BS, Reilly JT, Harrison CN, Green AR. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. *Lancet*. 2005; 366: 1945-53.
 43. Campbell PJ, Bareford D, Erber WN, Wilkins BS, Wright P, Buck G, Wheatley K, Harrison CN, Green AR. Reticulin accumulation in essential thrombocythemia: prognostic significance and relationship to therapy. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 2991-99.
 44. Pearson TC. Hemorheologic considerations in the pathogenesis of vascular occlusive events in polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost*. 1997; 23: 433-39.
 45. Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G et al. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol*. 1990; 8: 556-62.
 46. Finazzi G, Barbui T. Risk-adapted therapy in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood Rev*. 2005; 19: 243-52.
 47. Ruggeri M, Gisslinger H, Tassetto A, et al. Factor V Leiden mutation carriership and venous thromboembolism in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am.J Hematol*. 2002; 71: 1-6.
 48. Harrison CN, Donohoe S, Carr P, Dave M, Mackie I, Machin SJ. Patients with essential thrombocythaemia have an increased prevalence of antiphospholipid antibodies which may be associated with thrombosis. *Thromb Haemost*. 2002; 87: 802-07.
 49. Carobbio A, Finazzi G, Guerini V, Spinelli O, Delaini F, Marchioli R, Borrelli G, Rambaldi A, Barbui T. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status. *Blood*. 2007;109:2310-13.
 50. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, Balducci D, Barbui T. Leukocyte-platelet interaction in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp Hematol*. 2005; 33: 523-30.
 51. Finazzi G, Rambaldi A, Guerini V, Carobbo A, Barbui T. Risk of thrombosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to JAK2 V617F mutation status. *Haematologica*. 2007;92:135-36.
 52. Antonioli E, Guglielmelli P, Pancrazzi A, Bogani C, Verrucci M, Ponziani V, Longo G, Bosi A, Vannucchi A. Clinical implications of the JAK2 V617F mutation in essential thrombocythemia. *Leukemia*. 2005;19:1847-49.
 53. Kittur J, Knudson RA, Lasho TL, Finke CM, Gangat N, Wolanskyj AP, Li CY, Wu W, Ketterling RP, Pardanani A, Tefferi A. Clinical correlates of JAK2V617F allele burden in essential thrombocythemia. *Cancer*. 2007;109:2279-84.
 54. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Longo G, Pancrazzi A, Ponziani V, Bogani C, Ferrini PR, Rambaldi A, Guerini V, Bosi A, Barbui T; MPD Research Consortium.. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2 V617F allele burden. *Leukemia*. 2007;21:1952-59.
 55. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Rambaldi A, Barosi G, Marchioli R, Marfisi RM, Finazzi G, Guerini V, Fabris F, Randi ML, De Stefano V, Caberlon S, Tafuri A, Ruggeri M, Specchia G, Liso V, Rossi E, Pogliani E, Gugliotta L, Bosi A, Barbui T. Clinical profile of homozygous JAK2V617F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood*. 2007;110:840-46.
 56. Barbara A. Konkle. Acquired Disorders of Platelet Function. *Hematology*. 2011; 391-96.
 57. De Stefano V, Za T, Rossi E, Vannucchi AM, Ruggeri M, Elli E, Mico C, Tieghi A, Cacciola RR, Santoro C, Gerli G, Vianelli N, Guglielmelli P, Pieri L, Scognamiglio F, Rodeghiero F, Pogliani EM, Finazzi G, Gugliotta L, Marchioli R, Leone G, Barbui T; GIMEMA CMD-Working Party.. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors and effect of treatment. *Haematologica*. 2008; 93: 372-81.
 58. Alvarez-Larran A, Cervantes F, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, Perez-Andreu V, Hernandez-Boluda JC, Ayats R, Salvador C, Muntanola A, Bellosillo B, Vicente V, Hernández-Nieto L, Burgaleta C, Xicoy B, Besses C. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood*. 2010;116: 1205-10.
 59. Budde U, Scharf RE, Franke P, Hartmann-Budde K, Dent J, Ruggeri ZM. Elevated platelet count as a cause of abnormal von Willebrand factor multimer distribution in plasma. *Blood*. 1993; 82: 1749-57.
 60. Lawrence Brass. Understanding and Evaluating Platelet Function. *Hematology*. 2010; 387-96.

61. Alessandro M. Vannucchi and Tiziano Barbui. Thrombocytosis and Thrombosis. *Hematology*. 2007; 363-70.
62. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Clinical profile of homozygous JAK2V617F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood*. 2007; 110: 840-46.
63. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2005; 128: 275-90.
64. Di Nisio M, Barbui T, Di Gennaro L, Borrelli G, Finazzi G, Landolfi R, Leone G, Marfisi R, Porreca E, Ruggeri M, Rutjes AW, Tognoni G, Vannucchi AM, Marchioli R; European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP) Investigators. The haematocrit and platelet target in polycythemia vera. *Br J Haematol*. 2007;136:249-59.
65. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, Wilkins BS, van der Walt JD, Reilly JT, Grigg AP, Revell P, Woodcock BE, Green AR; United Kingdom Medical Research Council Primary Thrombocythemia 1 Study. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005; 353: 33-45.
66. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Arellano-Rodrigo E, Granell M, Domingo A, Montserrat E. Frequency and risk factors for thrombosis in idiopathic myelofibrosis: analysis in a series of 155 patients from a single institution. *Leukemia*. 2006; 20: 55-60.
67. Barbui T, Barosi G, Grossi A, Gugliotta L, Liberato LN, Marchetti M, Mazzucconi MG, Rodeghiero F, Tura S. Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2004; 89:215-32.
68. Barosi G, Besses C, Birgegard G, Briere J, Cervantes F, Finazzi G, Gisslinger H, Griesshammer M, Gugliotta L, Harrison C, Hasselbalch H, Lengfelder E, Reilly JT, Michiels JJ, Barbui T. A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an international working group. *Leukemia*. 2007; 21: 277-80.
69. Barbui T, Finazzi G. Myeloproliferative disease in pregnancy and other management issues. *Hematology*. 2006: 246-52.
70. Alessandro M. Vannucchi. Management of Myelofibrosis. *Hematology*. 2011; 222-30.
71. Morais JC de, Spector N, Lavrado FP, Nobre LF, de Mattos JP, Pulcheri W, Nucci M, Novis S, de Oliveira HP. Spinal cord compression due to extramedullary hematopoiesis in the proliferative phase of polycythemia vera. *Acta Haematol*. 1996; 96:242-4.
72. Barosi G. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: diagnostic definition and prognostic classification for clinical studies and treatment guidelines. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 2954-70.
73. Rice GP, Assis LJ, Barr RM, Ebers GC. Extramedullary hematopoiesis and spinal cord compression complicating polycythemia rubra vera. *Ann Neurol*. 1980; 7: 81-4.
74. Richter E. Extramedullary hematopoiesis with intraspinal extension in thalassemia. *Aktuelle Radiol*. 1993; 3:320-2.
75. Haas KP, van de Loosdrecht AA, Daenen SMGJ. Intraspinal extramedullary haematopoiesis in a patient with myelofibrosis. *The Neth J Med*. 2002; 60: 256-59.
76. Zhrebitskiy V, Morales C, Del Bigio MR. Extramedullary hematopoiesis involving the central nervous system and surrounding structures. *Human Pathology*. 2011; 42: 1524-30.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Semra Paydaş
 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
 İç Hastalıkları Anabilim Dalı
 Onkoloji Bilim Dalı
 Balcalı/ ADANA
 e-mail: sepay@cu.edu.tr

geliş tarihi/received :06.08.2012
 kabul tarihi/accepted:09.09.2012