

Homozigot JAK2 Mutasyonlu Erkek Hastada Karotis Stenozu ve Esansiyel Trombositemi Birlikteliği: Olgu Sunumu

Osman YOKUŞ¹, Süleyman Sırrı GÖKALP², Özlem ŞAHİN BALÇIK^{a3}, Murat ALBAYRAK⁴,
Mehmet ERSAYDI²

¹*İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji, İSTANBUL, Türkiye*

²*Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya, KAYSERİ, Türkiye*

³*Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji, ANKARA, Türkiye*

⁴*Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji, ANKARA, Türkiye*

ÖZET

Kırk altı yaşında erkek hasta; son iki aydır, 1-3 saniye süren senkop atakları, baş ağrısı, ayak parmaklarında yanma ve kızarıklık şikâyetleri ile başvurdu. Laboratuvar incelemesinde; trombosit sayısı $1500 \times 10^9/L$, lökosit sayısı $17 \times 10^9/L$, hematokrit düzeyi %55 idi. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile Janus Kinaz 2 V617F (JAK2) homozigot mutasyonu tespit edildi. Hastaya esansiyel trombositemi (ET) tanısı kondu. Senkop ataklarına yönelik değerlendirmede sağ karotis arter lümenini %65 oranında daraltan, 2.5 cm uzunlukta stenoz saptandı. Bu olgu sunumunda; homozigot JAK2 mutasyonu taşıyan ve karotis arter stenozu saptanan ET tanılı olguda tanı ve tedavi yaklaşımları tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Esansiyel trombositemi, primer miyelofibroz, JAK2 mutasyonu, karotis arter stenozu

ABSTRACT

Combination of Carotid Stenosis and Essential Thrombocythemia in a Male Patient with Homozygous JAK2 Mutation: Case Report

A forty-six year-old male patient presented with complaints of syncopal attacks that last for 1-3 seconds, headache, and burning and redness on toes for the last two months. In his laboratory examination, platelet count was $1500 \times 10^9/L$, leukocyte count was $17 \times 10^9/L$, and hematocrit level was 55%. Janus Kinase 2 V617F (JAK2) homozygous mutation was detected with polymerase chain reaction (PCR). The patient was diagnosed with essential thrombocythemia (ET). In the evaluation of syncopal attacks, stenosis with a length of 2.5 cm, which constricted the right carotid artery lumen at a ratio of 65%, was detected. In this case report, the diagnosis and treatment modalities were discussed in a patient diagnosed with ET who has JAK2 mutation and carotis artery stenosis.

Key words: Essential thrombocythemia, primary myelofibrosis, JAK2 mutation, carotid artery stenosis

Philadelphia kromozomu (Ph) negatif miyeloproliferatif neoplazmlar (MPN), kök hücreden gelişen, başlıca esansiyel trombositoz (ET), polistemia vera (PV) ve primer miyelofibrozisi (PMF) içeren klonal hematolojik hastalıklardır (1). JAK2 kinazında 617. pozisyonda valin-fenilalanin (V617F) somatik tek nokta mutasyonu MPN'da sık görülen bir mutasyondur (2-5). PMF'li ve ET'li hastaların yaklaşık yarısı bu mutasyonu taşırlar (6). Artmış kinaz aktivitesi ile ilişkili homozigot JAK2 mutasyonunun ET'de görülen majör trombozlarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (7). ET'nin büyük serebral arterlerde progresif obstrüksiyonla ilişkili olabileceği bazı yayınlarda bildirilmiştir (8).

Bu olgu sunumunda; homozigot JAK2 mutasyonu taşıyan ve karotis arter stenozu saptanan ET tanılı olguda tanı ve tedavi yaklaşımları tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Kırk altı yaşındaki erkek hasta; son iki aydır, 1-3 saniye süren

senkop atakları baş ağrısı, ayak parmaklarında yanma ve kızarıklık şikâyetleri ile başvurdu. İki yıl önce trombotik serebrovasküler olay geçirdiği, sağ üst ekstremitede hemiparezi sekeli kaldığı öğrenildi. Hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve iskemik kalp hastalığı yoktu. Otuz paket/yıl sigara kullanımı mevcuttu. Annesinde PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ile homozigot JAK2 mutasyonu saptandığı ve primer miyelofibroz tanısı ile hematoloji kliniğince 6 yıldır takip ve tedavi altında olduğu öğrenildi. Soy geçmişte kronik miyeloproliferatif neoplazm veya herhangi bir hematolojik hastalık tanısı almış başka bir aile bireyine ait bulgu elde edilemedi. Laboratuvar incelemesinde; trombosit sayısı $1500 \times 10^9/L$, lökosit sayısı $17 \times 10^9/L$, hematokrit düzeyi %55 idi. Periferik kan yaymasında trombositoz ve lökositoz mevcut olup bazı alanlarda dev trombositler gözlemlendi. Ferritin, CRP, sedimentasyon ve ANA değerleri normaldi. Torakoabdominal bilgisayarlı tomografi, özefagogastroduodenoskopi ve kolonoskopi ile malignite tespit edilmedi. Sekonder trombositoz nedenleri dışlandı. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde hipersellüler kemik iliği ve megakaryositer

^a Yazışma Adresi: Dr. Özlem ŞAHİN BALÇIK, Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji, ANKARA, Türkiye

Tel: +90 312 2035555

e-mail: drozlembalcik@yahoo.com

hiperplazi bulguları saptandı. Hastada 2 ml EDTA'lı periferik kan örneğinden Magna Pure LC (Roche) otomatik cihazı ile DNA izolasyonu ardından Corbett Real time PCR cihazı kullanılarak Janus Kinaz 2 V617F (JAK2) homozigot mutasyonu saptandı. Periferik kan örneğinde PCR ile BCR/ABL transkripti saptanmadı. Eritrosit kitle indeksi normal sınırlardaydı (Sonuç: 35mL/kg, erkek için normal değer <36mL/kg). Batın ultrasonografisinde (USG) dalak vertikal boyutu 125 mm saptandı. 2008 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan miyeloid maligniteler sınıflamasına dayanılarak Philadelphia kromozomu negatif miyeloproliferatif neoplazm-ET tanısı kondu (1).

Hastanın, inme geçirdiği dönemdeki hastane kayıtları incelendiğinde, yapılan dört farklı tam kan sayımının hepsinde lökositoz, eritrositoz ve trombositoz olduğu gözlemlendi. Olguya geçirilmiş tromboz öyküsü ve sigara içimi gibi risk faktörleri nedeni ile sitoredüktif tedavi başlandı (Hidroksiüre 2x500 mg/gün, allopürinol 1x150 mg/gün) (1). Sigara içiciliğini sonlandırması önerildi. Senkop etiyolojisine yönelik olarak transtorasik ekokardiyografi, tansiyon ve ritim Holter monitorizasyon, egzersiz tolerans testi yapıldı Kardiyak patolojiye rastlanmadı. Bilateral vertebral arter doppler USG ve elektroensefalografi normal idi. Bilateral karotis dopler USG ile "sağ ana karotis bulbus öncesi lümeninde 2,5 cm'lik mesafede %65 oranında daralma" saptandı. Kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) anjiyografi planlandı. Sempto-matik karotis arter stenozu olan hastanın endarterektomi açısından nöroloji ve nöroşirürji kliniklerinde takibi sürmektedir.

TARTIŞMA

Esansiyel trombositemi ve polistemia vera'da değişen derecelerde artmış megakaryositopoez ve eritropoez mevcuttur. JAK2 mutasyonunun matür megakaryosit, hipersensitif platelet sayısı artışı ve küçük damar dolaşımında bozulmaya yol açtığı bildirilmiştir (9). JAK2 mutasyonunun proliferatif avantaja yol açtığı ve miyeloproliferatif neoplazmın ilerlemesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). ET'de JAK2 mutasyonunun daha yüksek hemogloblin, lökosit sayıları ve artmış tromboz insidansını gösteren çalışmalar mevcuttur (11, 12). ET'de ilave risk faktörleri varlığında büyük damarları ve mikrodolaşımı tutan trombotik olaylar sık görülmektedir (13). Olgumuzda JAK2 mutasyonunun pozitif olması, lökositoz ve polisteminin gelişen trombotik süreçte etkili olabileceğini düşündürmektedir. ET'de sitotoksik tedavi ile hem hematopoeze hem de aterosklerotik plaklara antiproliferatif etki sayesinde aterosklerotik sürecin ilerlemesi durdurulmaktadır. Serebral infarktın en sık nedenlerinden birisi de karotid arterlerde gelişen stenozdur. Yüksek dereceli semptomatik stenozda (lümendeki daralma %70 ve üzeri) ilk üç yılda ki serebral infarkt riski %25'lere ulaşabildiğinden operasyon önerilirken,

orta dereceli stenozda (%50-69 arası) eğer semptomatikse operasyon önerilmektedir. Karotid endarterektomi karotis arter stenozu tedavisinde ilk seçilecek tedavi metodu olup, restenoz oranının oldukça düşük olduğu bildirilmiştir (14-16).

Esansiyel trombositemide aspirinle beraber anagrelide, interferon veya hidroksiüre gibi platelet düşürücü ajanlar verilirse mikrovasküler ve majör tromboz komplikasyonlarının hemen hemen tamamı yakın önlenmiş olunacağı belirtilmiştir. Serebral infarktlarda, yavaş olarak artan infarkt büyüklüğüyle beraber kan hücre sayılarında da yükseklik mevcutsa bu durumda aterosklerotik bir etiyolojiden ziyade MPN'in etiyolojide düşünülmesi gerektiği ifade edilmiştir (16). Hastamızın iki yıl önce serebral infarkt geçirmesi klinik tablonun yıllar öncesi mevcut olduğunu düşündürmektedir. Tromboz geçiren hastaların hemogram değerlerinde MPN düşündürülen anormalliklerle karşılaşıldığında gerekli ileri tetkikler planlanmalıdır. ET'de ileri yaş ve daha önce trombotik olay geçirmiş olmak daha sonra trombotik tablonun tekrarı açısından majör risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Tek başına trombosit sayısı riskle ilişkili bulunmamış olmakla birlikte platelet sayısının kontrolüyle tromboz sıklığının azaldığı gösterilmiştir. Aspirin kullanımının vasomotor ve mikrovasküler tıkaçıcı semptomlar ve bulguları gidermede sıklıkla etkili olmasına rağmen, büyük damarlardaki trombozu riski azaltmada etkisine dair kısıtlı bulgu mevcuttur. Diğer risk faktörleri ise hiperkolesterolemi ve sigara içiminin olmasıdır. Ayrıca ET'de kan hücreleri ve damar duvarları arasındaki kompleks ilişkiye bağlı olarak ateroskleroz sürecinin kolaylaşabileceği bildirilmektedir (17, 18). Hiperviskosite, lökosit aktivasyonu sonucu gelişen endotelial hasar, hiperhomosisteinemi, JAK2 ve STAT5 genlerinde aktivasyon artışı aterosklerozun gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynayan diğer faktörlerdir (18). ET'lu hastalar tromboz atağı geçirdiğinde, herediter trombofilik risk faktörlerinin araştırılmasına gerek yoktur (19). Bu nedenle hastamıza herediter trombofilik tetkikleri yapılmamıştır. Hastamızda sigara içiminin sonlandırılması, saptanan karotis arter stenozuna yönelik nörolojik ve nörojirürjik takip ve tedavi girişimleri gibi risk faktörlerine yönelik tedbirler başlatıldı. Sitoredüktif medikal tedavi ve gerektiğinde flebetomi ile viskozitenin düşürülmesi gibi önlemlerle takibi devam etmektedir. Sonuç olarak, Philadelphia kromozomu negatif MPN-ET tanısı ile izlediğimiz hastalarda gelişen tromboz atağı durumunda, tromboza yol açabilecek olası tüm nedenlerin düşünülmesi ve araştırılması gereklidir. MPN'da uygun takip ve tedaviyle hastaların hayat beklentileri normal insanlarla benzer olabildiği halde, primer hastalığa veya ilave patolojilere bağlı gelişen majör trombotik olaylar mortalite ve morbiditeyi artıracığından tedaviler güncel bilgiler ışığında düzenlenmelidir.

KAYNAKLAR

- Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008; 22: 14-22.
- Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; 365: 1054-1061.
- 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: 387-397.
- James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005; 434: 1144-1148.

5. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain of function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005; 350: 1779-1790.
6. Tefferi A. Classification, diagnosis and management of myeloproliferative disorders in the JAK2V617F era. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 240-245.
7. Michiels JJ, Berneman Z, Van Bockstaele D. Clinical and laboratory features, pathobiology of platelet-mediated thrombosis and bleeding complications, and the molecular etiology of essential thrombocythemia and polycythemia vera: therapeutic implications. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 174-207.
8. Mosso M, Georgiadis D, Baumgartner RW. Progressive occlusive disease of large cerebral arteries and ischemic events in a patient with essential thrombocythemia. *Neurol Res* 2004; 26: 702-703.
9. Bellucci S, Michiels JJ. The role of JAK2 V617F mutation, spontaneous erythropoiesis and megakaryocytopoiesis, hypersensitive platelets, activated leukocytes, and endothelial cells in the etiology of thrombotic manifestations in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 381-398.
10. Bellanné-Chantelot C, Chaumarel I, Labopin M, France. Genetic and clinical implications of the Val617Phe JAK2 mutation in 72 families with myeloproliferative disorders. *Blood* 2006; 108: 346-352.
11. Toyama K, Karasawa M, Yamane A et al. JAK2-V617F mutation analysis of granulocytes and platelets from patients with chronic myeloproliferative disorders: advantage of studying platelets. *Br J Haematol* 2007; 139: 64-69.
12. Hirayama Y, Sakamaki S, Matsunaga T, et al. Concentrations of thrombopoietin in bone marrow in normal subjects and in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, aplastic anemia, and essential thrombocythemia correlate with its mRNA expression of bone marrow stromal cells. *Blood* 1998; 92: 46-52.
13. Barth A. Carotid stenosis: diagnosis, patient selection, therapy. *Ther Umsch* 2003; 60: 563-568.
14. van der Vaart MG, Meerwaldt R, Reijnen MM. Endarterectomy or carotid artery stenting: the quest continues. *Am J Surg* 2008; 195: 259-269.
15. Kurabayashi H, Hishinuma A, Uchida R. Delayed manifestation and slow progression of cerebral infarction caused by polycythemia rubra vera. *Am J Med Sci* 2007; 333: 317-320.
16. Pearson TC. The risk of thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Oncol* 2002; 9: 16-21.
17. Cucuianu A, Stoia M, Farcaş A, Dima D, Zdrenghea M. Arterial stenosis and atherothrombotic events in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Rom J Intern Med* 2006; 44: 397-406.
18. Friedman KD, Rodgers GM. Thrombosis and Antithrombotic Therapy. In: Greer JP, Foerster J, Lukens J, Rodgers G, Paraskevas F, Glader B (Editors). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11. Baskı, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1713-1728.

Kabul Tarihi: 27.12.2010