

FAMİLYAL POLİSİTEMİ TANISI İLE TAKİP EDİLEN İKİ KARDEŞ FAMILIAL POLYCYTHEMIA IN TWO BROTHERS

Abdullah ŞUMNU, Meliha NALÇACI *

ÖZET

Familyal polisitemi (FP), tam ismiyle primer familyal konjenital polisitemi nadir görülen otozomal dominant bir hastalıktır. İzole eritrositoz ile seyreden bu hastalık; lösemi ile diğer myeloproliferatif hastalıklara dönüşümün ve splenomegalinin olmaması, normal lökosit ve trombosit sayısı, düşük eritropoetin düzeyi, in vitro koşullarda eksojen eritropoetine eritroid progenitörlerin hipersensitivitesi ile karakterizedir. Bu yazıda Hematoloji Polikliniğimize yönlendirilen, izole eritrositoz dışında klinik ya da laboratuvar bulgusu olmayan, biri 22 diğeri 17 yaşında iki kardeş sunulmuştur. Polisitemiye neden olan diğer hastalıklar dışlandıktan sonra familyal polisitemi tanısı koyulmuştur. Hastalar semptomatik olduklarında flebotomi tedavisi yapılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Familyal polisitemi, iki kardeş, vaka sunumu

ABSTRACT

Familial polycythemia (FP), namely primary familial congenital polycythemia is a rare autosomal dominant disorder. FP is characterized by isolated erythrocytosis without evolution into leukemia or other myeloproliferative disorders, absence of splenomegaly, normal white blood cell and platelet counts, low plasma erythropoietin levels and hypersensitivity of erythroid progenitors to exogenous erythropoietin in vitro. We report here two brothers referred to our Hematology Department one of them was 22 years old the and other was 17. They had erythrocytosis and no other pathological findings. After excluding other diseases presenting with polycythemia we diagnosed familial polycythemia. We continue to treat with flebotomy when they are symptomatic.

Key words: Familial polycythemia, two brothers, case reports

GİRİŞ

Primer familyal konjenital polisitemi, kısaca familyal polisitemi (FP) nadir görülen otozomal dominant bir hastalıktır. (8) Polisitemi veranın majör kriterlerinden olan splenomegali bulunmaz ve lösemiye dönüşüm izlenmez. Karakteristik laboratuvar bulguları trombositoz ve lökositoz olmaksızın eritrosit kitle artışı, normal vitamin B12 ve düşük eritropoetin (EPO) düzeyi, normal hemoglobin oksijen dissosiyasyon eğrisi ve in vitro koşullarda eksojen eritropoetine eritroid progenitörlerin hipersensitivitesidir. (3,8) FP oldukça nadir görülen bir hastalıktır. Seyri konusunda bilgiler kısıtlıdır. Bu makalede FP tanısı koyulan iki kardeş sunulmuştur.

OLGU

Yirmi iki yaşında erkek hasta, şikayeti yok iken kan bağışı amacıyla başvurduğu Kan Merkezinde yapılan kan sayımında hematokrit değerinin %54 bulunması üzerine Hematoloji Polikliniğimize yönlendirilmiş. Özgeçmişinde febril konvülziyon ve kol kırığı nedeniyle operasyon dışında özellik yoktu. Soygeçmişinde anne-baba akrabalığı yanı sıra, babasında eritrositoz hikayesi ve fitik operasyonu sonrası ani ölüm mevcuttu.

Üç paket-yıl sigara dışında kötü alışkanlığı yoktu. Fizik muayenede siyanoze görünümdeydi. Lenfadenomegali

saptanmadı, hepatosplenomegalisi yoktu, Traube alanı açıktı. Tansiyon arteriyeli 160/95 mmHg olarak ölçüldü. Solunum sistemi, nörolojik sistem ve diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar incelemelerinde sedimentasyon 1 mm/sa , WBC: 5300/mm³, Hb: 19,1 g/dl, Hct: %55, MCV: 91 fl, Plt: 137.000/mm³ idi. LDH: 311U/l (N), ferritin: 126 ng/ml, vitamin B12: 170 pg/ml (↓) idi. Hemoglobin elektroforezinde HbA ve HbA2 (%2.3) izlendi. Lökosit alkalen fosfataz skoru 35 bulundu. EPO düzeyi 15,4 mU/ml (N: 10-100) idi. JAK 2 mutasyonu saptanmadı. Kemik iliği biopsisi normosellüler kemik iliği olarak değerlendirildi.

Splenomegali, lökositoz, trombositoz olmaması, LAP skorunun normal olması ve JAK 2 gen mutasyonu negatifliği nedeniyle polisitemi vera tanısı dışlandı. PaO₂ ve PA akciğer grafisi normaldi. Göğüs Hastalıkları konsültasyonunda sekonder eritrositoza neden olabilecek primer akciğer hastalığı düşünülmedi. Alt sınıra yakın EPO düzeyi de sekonder eritrositoz nedenlerinden uzaklaştırıyordu. Fitik operasyonu sonrası ani ölüm ile kaybedilen babasının eritrositoz hikayesi konjenital polisitemi nedenlerinden primer familyal konjenital polisitemiyi akla getiriyordu. Aile taraması yapıldı. Annesinde ve kız kardeşinde eritrositoz yoktu. 17 yaşındaki erkek kardeşinin kan sayımında Hb: 19,9 g/dl, Hct: %58, WBC: 5200/mm³, Plt: 139,000/mm³

Date received/Dergiye geldiği tarih: 06.02.2009- Dergiye kabul edildiği tarih: 09.06.2009

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul
(İletişim kurulacak yazar: abduallahsumnu@yahoo.com)

bulundu. İki kardeş halen Hematoloji Polikliniğimiz tarafından asetil salisilik asit ile antiagregan tedavi altında takip edilmekte olup, ortalama altı ayda bir semptomatik olduklarında flebotomi tedavisi yapılmaktadır.

TARTIŞMA

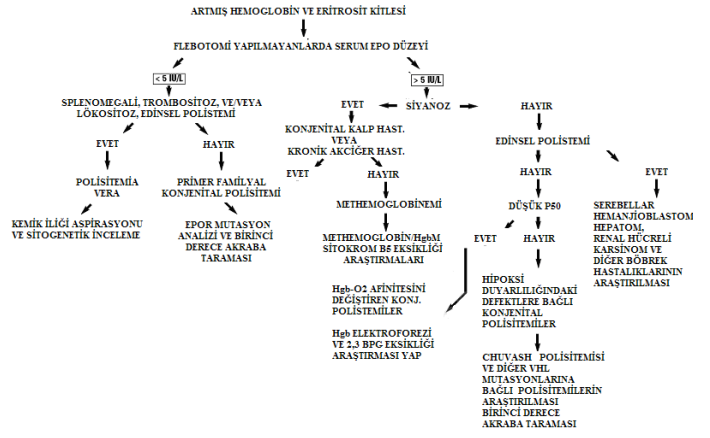
Polisitemiler bir çok nedene bağlı olabilir. Genel olarak edinsel ve konjenital olmak üzere sınıflandırılabilir. Edinsel polisitemiler arasında, polisitemia vera, artmış eritropoetin (EPO) sekresyonuna sekonder gelişen polisitemiler (akciğer hastalıklarına bağlı, hipoksi, eritropoetin sekrete eden tümörler), kobalt maruziyeti ve artmış İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sekresyonu gibi diğer nadir nedenler sayılabilir. Konjenital polisitemiler ise Chuvash polisitemisi, konjenital siyanotik kalp hastalıkları, oksijen-hemoglobin afinitesini değiştiren hastalıklar, primer famlyal ve konjenital polisitemiler olarak sınıflandırılabilir.

Chuvash polisitemisi bilinen tek endemik konjenital polisitemidir. Rusya'nın Chuvash halkında sık görülmektedir. Yaklaşık iki milyon kişiden oluşan bu etnik grup içinde yüzlerce etkilenmiş birey olduğu tahmin edilmektedir. Hastalık von Hippel Lindau genindeki homozigot mutasyon sonucu ortaya çıkmaktadır ve temel olarak oksijen duyarlılık mekanizmasındaki defektlere bağlıdır. Yüksek hemoglobin ve EPO düzeyi, variköz venler, vertebral hemanjiomlar, düşük kan basıncı, yüksek vasküler endotelial growth faktör düzeyi, serebrovasküler olay ve diğer periferik trombozlara bağlı erken ölümler ile karakterizedir. (1,7,10)

Konjenital siyanotik kalp hastalıkları dünya genelinde genç hastalarda polisiteminin önemli bir nedenidir. Konjenital polisitemilerin nadir diğer bir nedeni ise oksijen-hemoglobin afinitesini değiştiren hastalıklardır. Bu hastalıklar arasında yüksek afiniteli hemoglobin bozuklukları, 2,3 Bifosfogliserat eksikliği ile Hemoglobin M veya sitokrom b5 redüktaz eksikliğine bağlı methemoglobinemi yer alır.

Famlyal polisitemi (FP) nadir görülen otozomal dominant bir hastalıktır. EPOR (EPO reseptör) genindeki mutasyonlar sonucu meydana gelir. Şimdiye kadar sitoplazmik yerleşimli reseptörün C-terminal bölgesini kısaltan 10'dan fazla mutasyon tanımlanmıştır. Mutant EPO reseptörü negatif feedback regülasyonundan yoksundur ve bu da EPO hipersensitivitesine yol açar. (4) Ancak bu mutasyonlar FP vakalarının sadece %15'inde gösterilmiştir. (5) Diğer vakaların altında yatan defekt bilinmemektedir. Polisitemi vera için karakteristik olan JAK2 (V617F) gen mutasyonu hastalığın patogenezinin sorumlu değildir. (6) Diğer JAK2 mutasyonlarının rolü bilinmemektedir. Prognozu iyi olarak bilinmekle beraber, artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili veriler mevcuttur (9).

Polisitemilere genel yaklaşımda yol göstermeye yardım etmesi amacıyla, aşığıda örnek bir şema sunulmuştur. (Şema) (2).



Şema. Polisitemilere genel yaklaşım algoritması (2)

KAYNAKLAR

1. Gordeuk VR, Sergueeva AI, Miasnikova GY, Okhotin D, Voloshin Y, Choyke PL, Butman JA, Jedlickova K, Prchal JT, Polyakova LA. Congenital disorder of oxygen-sensing: Association of the homozygous Chuvash polycythemia VHL mutation with thrombosis and vascular abnormalities but not tumors. *Blood* 2004; 103:3924-3932.
2. Gordeuk VR, Stockton DW, Prchal JT. Congenital polycythemia/erythrocytoses. *Hematologica*, 2005; 90:109-116
3. Juvonen E, Ikkala E, Fyhrquist F, Ruutu T. Autosomal dominant erythrocytosis causes by increased sensitivity to erythropoietin. *Blood* 1991;78:3066-3069.
4. Kralovics R, Indrak K, Stopka T, Berman BW, Prchal JF, Prchal JT. Two new EPO receptor mutations: truncated EPO receptors are most frequently associated with primary familial and congenital polycythemia. *Blood* 1997; 90:2057-2061.
5. Kralovics R, Prchal JT. Genetic heterogeneity of primary familial and congenital polycythemia. *Am J Hematol* 2001; 68:115-121.
6. Percy MJ, Jones FG, Green AR, Reilly JT, McMullin MF. The incidence of the JAK2 V617F mutation in patients with idiopathic erythrocytosis. *Haematologica* 2006; 91:413-414.
7. Polyakova LA. Familial erythrocytosis among inhabitants of the Chuvash ASSR. *Probl Hematol* 1974; 10:30-36.
8. Prchal JT, Crist WM, Goldwasser E, Perrine G, Prchal JF. Autosomal dominant polycythemia. *Blood* 1985; 66: 1208-1214.
9. Prchal JT, Prchal JF, Semenza GL, Sokol L. Familial polycythemia. *Science* 1995; 268:1831-1832.
10. Sergeeva A, Gordeuk VR, Tokarev YN, Sokol L, Prchal JF, Prchal JT. Congenital polycythemia in Chuvashia. *Blood* 1997; 89:2148-2154.