

HİPERFİBROTİK MİYELODİSPLASTİK SENDROM: İKİ OLGUNUN SUNUMU

Reyhan DİZ KÜÇÜKKAYA*, Mustafa Nuri YENEREL*, Başak KUMBASAR**,
Serkan GÜVENÇ*, Öner DOĞAN***, Meliha NALÇACI*, Günçağ DİNÇOL*

ÖZET

Myelodisplastik sendrom (MDS), çevre kanında sitopeniler, kemik iliğinde displastik ve inefektif eritropoez ile seyreden ve akut lösemiye dönüşüm riski olan heterojen bir grup hastalığın ortak adıdır. Antineoplastik tedavi alan MDS olgularında kemik iliğinde fibroz gelişebilir, ancak tedavi görmemiş olgularda ileri derecede fibroz oldukça nadirdir. Bu yazıda hiperfibrotik MDS saptanan iki olgunun klinik, patolojik ve radyolojik bulguları sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Miyelofibroz, miyelodisplastik sendrom, pansitopeni.

SUMMARY

Hyperfibrotic Myelodisplastic Syndrome: Report of Two Cases: Myelodisplastic syndrome (MDS) is a heterogenous group of hematological disorders characterized by persistent cytopenia in peripheral blood, dysplastic and ineffective hematopoiesis in bone marrow and an increased risk of transformation to acute leukemia. Bone marrow fibrosis (myelofibrosis) may accompany some MDS cases who had previous antineoplastic therapy, but extremely rare in untreated MDS cases. Here we report clinical, pathological and radiological characteristics of two hyperfibrotic MDS cases.

Key words: Myelofibrosis, myelodisplastic syndrome, pancytopenia.

GİRİŞ

Miyelodisplastik sendrom (MDS) çevre kanında sitopeniler, kemik iliğinde inefektif hematopoez ve hematopoetik hücrelerde belirgin displazi ile karakterize heterojen bir grup hastalığın ortak adıdır. MDS klonal bir hematopoetik kök hücre hastalığıdır ve hastaların önemli bir kısmında akut lösemiye dönüşüm görülmektedir. Bu özelliklere sahip olgular ilk kez 1938 de tanımlanmış olmakla birlikte uzun yıllar refrakter anemi, prelösemi, oligo lösemi, dismiyelopoetik anemi gibi çeşitli isimlerle adlandırılmış ve en son 1982'de MDS teriminde karar kılınmıştır. Son yıllarda Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından ortaya atılan sınıflamada ise miyeloid maligniteler alt başlığında yer almaktadır. MDS; refrakter anemi, kemik iliğinde çok sayıda diziyi ilgilendiren (multili-

neage) displazili refrakter sitopeni, artmış blastlı refrakter anemi, 5q- sendromu ve sınıflandırılmayan MDS olmak üzere beş grupta incelenmektedir (1).

Kemik iliğinde sekonder mezenkimal proliferasyon sonucu oluşan miyelofibroz değişik miyeloid malignitelere eşlik edebilir. İdiopatik miyelofibroz, kronik miyeloid lösemi, polisitemia vera ve esansiyel trombositemi gibi miyeloproliferatif hastalıklar dışında akut megakaryoblastik lösemi, akut miyelositik lösemi ve sistemik mastositoz seyri sırasında kemik iliğinde fibroz görülebilir. MDS'de fibroz genellikle alkilleyici ilaçlar ile tedavi veya radyoterapi sonucu ortaya çıkar ve çoğunlukla hafif derecelerde retikülin lif artışı şeklindedir. Herhangi bir tedavi almamış bir MDS olgusunda ileri derecede miyelofibroz görülmesi oldukça nadirdir (2-

Mecmuaya geldiği tarih: 25.06.2001

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

*** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

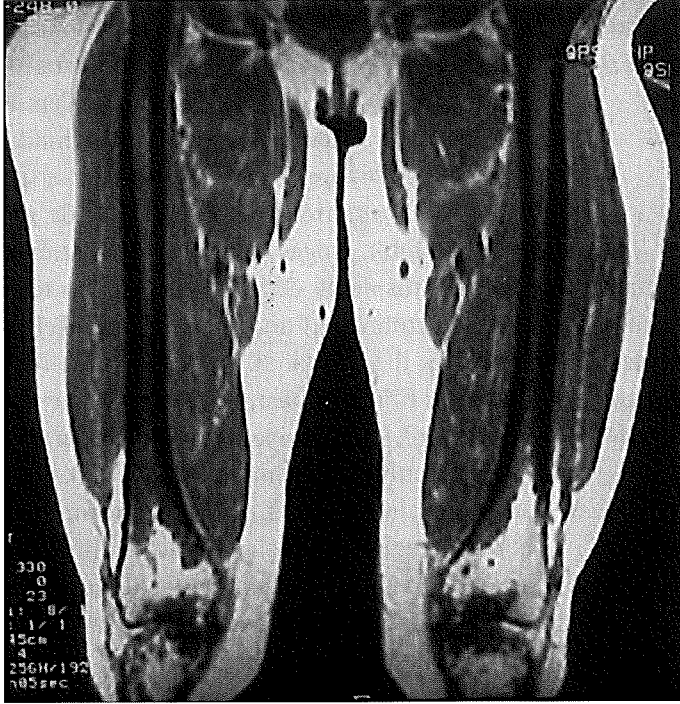
4). Hiperfibrotik MDS olarak da adlandırılan bu durum, sınıflandırılmayan MDS olguları içinde yer almaktadır. Bu yazıda refrakter anemi ile başvuran ve kemik iliğinde displazi bulguları ile birlikte ileri derecede fibroz saptanan iki olgu sunulmaktadır.

VAKA TAKDİMİ

OLGU 1: (59 yaşında, bayan hasta), Şubat 1998'de baş dönmesi, halsizlik, çabuk yorulma şikayeti başlayan hastanın yapılan incelemelerinde transfüzyon gerektiren anemi saptanmış. Yaklaşık 8 ay boyunca aralıklı kan transfüzyonları yapılan hastada etyolojiye yönelik tetkiklerde bir sonuç elde edilemeyince fakültemize sevk edilmiş. Özgeçmişinde 15 yıldır hipertansiyon ve 5 yıl önce geçirilmiş kolesistektomi operasyonu dışında özellik yoktu. Fizik muayenede hasta soluk görünümlü idi, orta hatta kosta kavsini 4 cm aşan hepatomegali ve 2 cm aşan splenomegali palpe edildi. Diğer sistemlerin muayenesinde özellik saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde eritrosit sedimentasyon hızı 118 mm/s, hemoglobin 7 g/dl, hematokrit %21.8, lökosit 5300/mm³, granülosit 3100/mm³, trombosit 181000/mm³, ortalama eritrosit hacmi 84 fl, retikülosit %0.3 bulundu. Periferik yaymada çomak %2, parçalı %42, lenfosit %20, monosit %16, myelosit %10, metamyelosit %6, promyelosit %2, blast %2 oranındaydı. Seyrek ortokromatofil eritroblast görüldü; anizositoz, hafif hipokromi, arada mikrositler, sıkça göz yaşı damlası biçiminde eritrositler izlendi. Biokimyasal incelemelerinde transaminazlarda artış (SGOT 89 U/l, SGPT 145 U/l) dışında özellik saptanmadı. Serum demir konsantrasyonu 142 mikrogram/dl, total demir bağlama kapasitesi 178 mikrogram/dl, serum ferritin düzeyi 1000 ng/ml nin üzerinde (n. 11- 120 ng/ml), folik asit düzeyi 1.8 ng/ml (n. 3-17 ng/ml), serum vitamin B12 düzeyi 781 pg/ml (n.180-900 pg/ml), eritropoetin düzeyi

1580 mu/ml (n. 1.5-21) bulundu. Viral hepatit serolojisi negatif sonuçlandı. Akciğer grafisi, elektrokardiogram ve idrar tahlili normal bulundu. Kanama zamanı Ivy yöntemi ile 11 dakika (n. 4-9 dakika) olan hastanın pıhtılaşma testleri normal bulundu. Kemik iliği aspirasyonunda materyel alınmadı. Kemik iliği biyopsisinde granülositik seride azalma, disorganizasyon, eritroid seride rölatif baskınlık, megakaryositik seride azalma ve hafif displazik değişiklikler; yoğun retiküler ve kollajen lif artışı gösteren hiposellüler kemik iliği saptandı. Kemik iliğinde ileri derecede fibroz olması, hepatosplenomegali ve periferik kanda miyelofibroz bulguları olması nedeniyle hasta miyelofibroz nedenleri açısından incelendi. LAP skoru normal ve bcr-abl negatif sonuçlandı. Solid tümörler açısından yapılan incelemelerde herhangi bir patoloji saptanmadı. Tekrarlanan kemik iliği biyopsisinde yaygın ve yoğun bağ dokusu gelişimi olması (yağ dokusu %5'den az) eritroid, miyeloid ve megakaryositer seride azalma ile beraber displazi bulgularının belirgin olması nedeniyle hiperfibrotik MDS tanısı kondu. Kemik iliğine yönelik gerçekleştirilen manyetik rezonans (MR) incelemede; her iki iliak kanat ve femur proksimal diafizleri görüntü alanına girecek şekilde aksiyel ve koronal planda STIR ve T1 ağırlıklı (T1A) sekanslar alındı. T1A incelemede; görüntü alanına giren alt lomber vertebra korpuslarında, her iki iliak kemikte, kaput femoris ve femur diafizlerinde yağlı ilikte belirgin kayıp ve tüm medüllotrabeküler kompartmanda diffüz hipointens sinyal değişimi saptandı (Resim 1). STIR sekansında bu lokalizasyonlarda heterojen hiperintens sinyal izlendi. Bu bulgular anemiye sekonder gelişen rekonversiyon lehine değerlendirildi. Karyogram analizinde 46, XX saptandı. Bu arada ortaya çıkan supraventriküler taşikardi atakları nedeni ile tedaviye amiodaron eklendi. Hastaya hematokriti %20'nin üzerinde tutacak şekilde eritrosit süspansiyonları ve folik asit ile destek tedavisi sürdürüldü. Gi-

Resim 1. Her iki femura yönelik T1A koronal incelemede femur diafizinde hipointens sinyal, distal metadiafizler alanda ise korunmuş yağlı ilik ile uyumlu hiperintens sinyal mevcut.



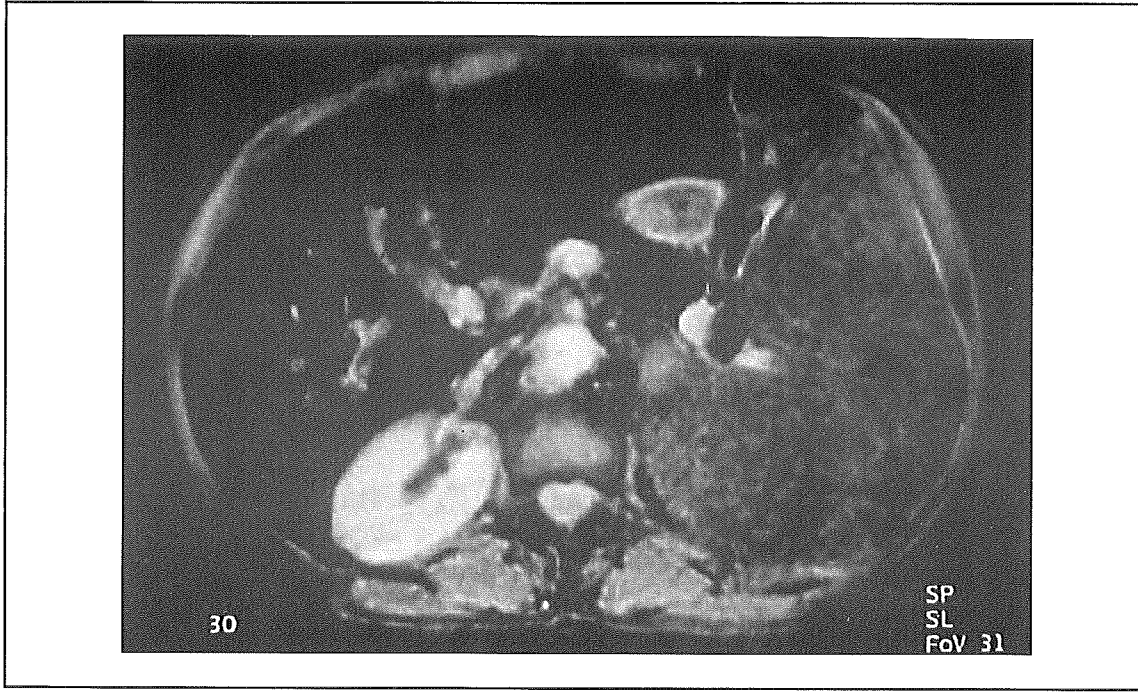
derek artan eritrosit süspansiyonu ihtiyacı ile birlikte serum ferritin düzeyi yükseldi (Ocak 1999'da 1920 ng/ml). Sekonder hemokromatoz açısından değerlendirmek üzere karaciğer biyopsisi planlandı, ancak kanama zamanı uzun olduğundan yapılamadı. Karaciğer, dalak ve pankreas parenkimine yönelik MR incelemelerinde demir birikimini saptamada duyarlı sekanslar olan FLASH2D ve T2 ağırlıklı sekanslar alındı. Her iki sekansda da karaciğer, dalak ve pankreasta demir birikimi ile uyumlu belirgin sinyal kaybı izlendi (Resim 2). Hastaya demir şelasyonu için desferriksamin 2 g/gün s.c. haftada 5 gün başlandı. Şubat 1999'da ikterinin ortaya çıktığı görüldü. Yapılan tetkiklerinde B tipi akut viral hepatit saptandı. Ayda 6-8 ünite eritrosit transfüzyonu yapılmaya devam edilen hastanın Ocak 2001'de Hb: 4 g/dl, Hct:% 11, lökosit: 7800/mm³, trombosit: 55000/mm³, serum eritropoetin düzeyi: 93 mu/ml (n.1.5- 21 mu/ml). bulundu. Desferriksamin ek olarak eritropoetin 200 ü/kg/gün s.c.

haftada 3 gün başlandı ancak iki aylık tedaviye cevap alınamayınca kesildi. Mart 2001'de ağır sol kalb yetersizliği bulguları ortaya çıktı. Hasta 2.5 yıldır takip edilmekte olup, son aylarda haftada 2 ünite eritrosit süspansiyonu almakta ve hematokriti %10-12 arasında tutulabilmektedir. İzlendiği süre içinde aldığı total kan transfüzyonu sayısı 100 üniteyi aşmıştır. Cilt rengi koyulaşan ve diyabeti ortaya çıkan hastaya destek tedavileri devam etmektedir.

OLGU 2: (66 yaşında, erkek). Ağustos 1999'da halsizlik şikayeti ile yapılan tetkiklerinde normositik anemi (Hemoglobin 10.5 g/dl) saptanan hasta bir süre oral demir tedavisi kullandıktan sonra şikayetlerinin artması üzerine Kasım 1999'da polikliniğimize başvurdu. Özgeç-

mişinde pnömoni ve tifo infeksiyonları dışında belirgin bir özellik yoktu. Fizik muayenede hasta soluk görünümde idi, perküsyonda traube alanı kapalı idi, palpasyon ile hepatosplenomegali saptanmadı. Diğer sistem muayene bulguları normaldi. Laboratuvar incelemelerinde eritrosit sedimentasyon hızı 80mm/s, hemoglobin 6.8 g/dl, hematokrit %20.1, lökosit 3300/mm³, nötrofil 1800/mm³, trombosit 169000/mm³, ortalama eritrosit hacmi 81 fl, retikülosit %2.6 bulundu. Periferik formülde çomak %2, parçalı %70, lenfosit %16, monosit %6, eozinofil %2, myelosit %2, metamyelosit %2, polikromatofil eritroblast %2 oranındaydı. Anizotroz, hipokromi, arada mikrositler, sıkça göz yaşı damlası biçiminde eritrositler izlendi. Biokimyasal incelemelerinde özellik saptanmadı. Serum demiri 97 mikrogram/dl, total demir bağlama kapasitesi 233 µ/dl, ferritin düzeyi 528 ng/ml, folik asit düzeyi 3.3 ng/ml, B12 vitamini düzeyi 247 pg/ml, eritropoetin düzeyi 42 mu/ml bulundu. Hemos-

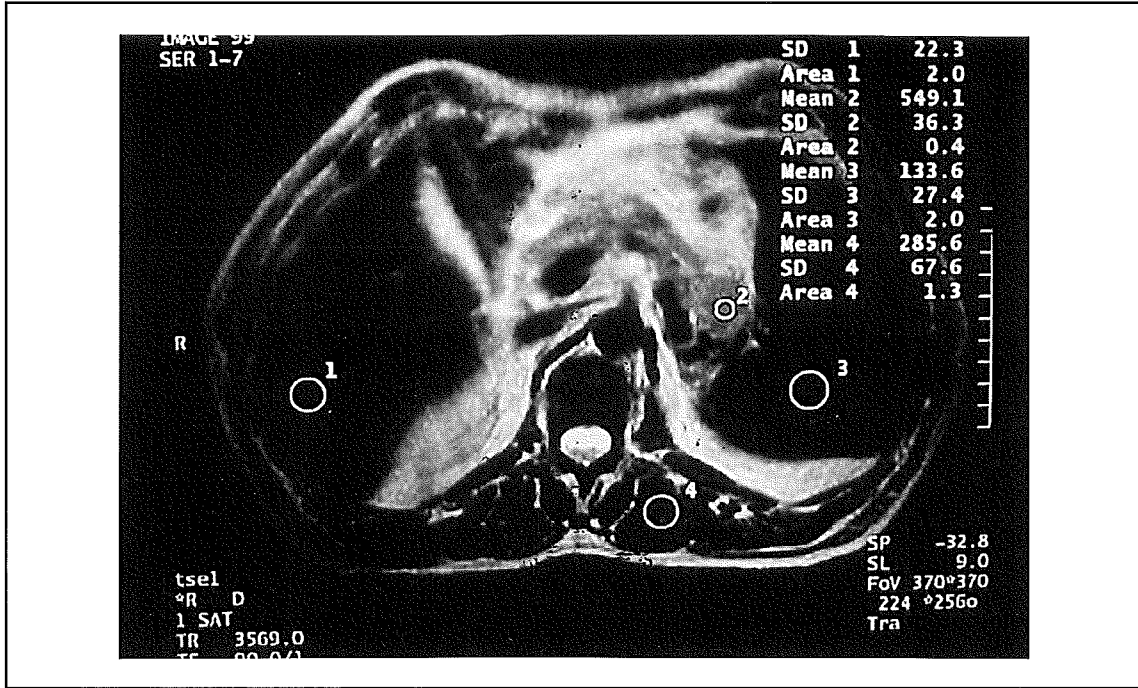
Resim 2. Aksiyel planda gerçekleştirilen FLASH2D incelemede; karaciğer ve dalak boyutlarında artış; karaciğer, dalak ve pankreas parenkiminde diffüz hipointens sinyal izlenmekte (hemokromatoz).



taz testleri, idrar tahlili, akciğer grafisi ve elektrokardiogram normal sınırlarda idi. Karyogram analizi normal (46, XY) bulundu. Kemik iliği aspirasyonunda materyel elde edilemedi. Kemik iliği biyopsisinde fokal hafif kollajen, orta derecede retikülin lif artışı ve dishematopoez bulguları gösteren hiposellüler kemik iliği saptandı. Kemik iliğine yönelik MR incelemesi koronal planda T1A ve STIR sekansları alınarak gerçekleştirildi. İnceleme alanına bilateral iliak kemik ve femur dahil edildi. MR bulguları olarak; T1A incelemede görüntü alanına giren tüm kemik yapılarında medüllotrabekül kompartmanda hipointens sinyal değişimi izlendi. STIR sekansında da medüllotrabekül alan hipointens sinyal özelliğinde olup bulgular myelofibroz ile uyumlu bulundu. Aynı sekansta her iki asetabulum ve sol femur diafizinde fokal hiperintensite izlendi ve bu görünüm fokal rekonversiyon lehine değerlendirildi. Hasta miyelofibroz yapan nedenler açısından incelendi. Tümör belirteçleri (CEA, AFP, CA, PSA) negatif, LAP skoru normal, bcr-abl negatif bulundu. Kemik iliği biyopsi-

si tekrarlandı: Yoğun retikülin, hafif kollajen lif artışı, hematopoetik kolonizasyonda ve matürasyonda yetersizlik ve dishematopoez bulguları gösteren hiposellüler alanlı kemik iliği izlendi. Hiperfibrotik MDS tanısı ile hastaya sık aralıklarla eritrosit süspansiyonu verilerek destek tedavisi yapıldı. Başvuru tarihinden 8 ay sonra pansitopeni gelişti (Hemoglobin 5.5 g/dl, hematokrit %17, lökosit 1900/mm³, nötrofil 1000/mm³, trombosit: 90000/mm³). Serum ferritin düzeyi 1560 ng/ml'ye yükseldi. Batın MR incelemesinde karaciğer ve dalakta demir birikimi bulguları izlendi (Resim 3). Hastaya 2 g/gün s.c. haftada 5 gün desferrioksamin tedavisi ile birlikte eritropoietin 200 ü/kg/ gün s.c. haftada 3 gün ve granülosit- koloni uyarıcı faktör 300 mikrogram s.c. günaşırı tedavisine başlandı. Bu tedavi ile transfüzyon ihtiyacı azalan hastanın izlendiği süre içinde aldığı total transfüzyon sayısı 60 üniteyi aşmıştır. Cilt renginin koyulaştığı gözlenen hastanın halen destek tedavisine devam edilmektedir.

Resim 3. T2A sekansı ile gerçekleştirilen aksiyel plandaki MR incelemede; karaciğer ve dalak parenkim intensitesinde demir birikimi ile uyumlu diffüz sinyal kaybı izlenmekte, ancak pankreas parenkim sinyalinin korunduğu dikkati çekmekte (işaretli alanlar: 1 karaciğer, 2 pankreas, 3 dalak, 4 paravertebral kas).



TARTIŞMA

Hiperfibrotik MDS oldukça nadir rastlanan bir durumdur. Beraberinde periferik kanda lökoeritroblastozis ve göz yaşı damlası şeklinde eritrositlerin görülmesi idiopatik miyelofibroz (IMF) ile tanısal ayırımı güçleştirebilir. Hiperfibrotik MDS'de hepatosplenomegalinin çok belirgin olmayışı, kemik iliğinde hematopoetik hücrelerde aşikar displazik değişikliklerin olması ayırıcı tanıda önemlidir (4). Miyeloproliferatif hastalıklar ve megakaryositer /miyeloid lösemilerin seyri sırasında eşlik eden miyelofibrozun; trombositlerden kaynaklanan PDGF (*platelet derived growth factor*) ve TGF- β (*transforming growth factor- β*) gibi mitojenlerin uyarısı sonucu fibroblastların artışı ve aşırı kollajen sentezi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Literatürde bildirilen bazı olgularda kemik iliğinde megakaryosit artışının gösterilmesi, hiperfibrotik MDS için de benzer mekanizmaların geçerli olduğunu düşündürmüştür (4,5). Bizim olgularımızda ise miyelofibrotik ilikte üç seride displazi bulgula-

rı olmasına rağmen megakaryositlerde belirgin bir artış görülmemesi dikkati çekmektedir.

Literatürde bildirilen hiperfibrotik MDS olgularında genellikle pansitopeni mevcuttur. Vakaların büyük bir kısmında kemik iliğinde ileri derecede fibroz olmasına rağmen hepatosplenomegalinin belirgin olmadığı bildirilmektedir. Bizim bir olgumuzda pansitopeniye hepatosplenomegali eşlik etmektedir. Diğer olguda organomegali palpe edilememiştir (2-5).

Literatürde değişik kromozom anomalileri (trisomi 8, t(9;15)) taşıyan olgular bildirilmiştir, ancak hastalığa özgü bir kromozom anomalisi saptanmamıştır (3,4). Bizim iki olgumuzda da karyogram analizi normal bulunmuştur.

Bu olgularda en önemli sorun özgün bir tedavi yöntemi olmamasıdır. Blast artışı olmayan MDS olgularında ana tedavi seçenekleri genç hastalarda kemik iliği nakli, eritropoietin ve granülosit koloni stimulan faktör gibi

ilaçlarla granülopoez ve eritropoezin uyarılması, eritrosit ve trombosit destek tedavisinin yapılmasıdır. Genç hastalarda tek küratif tedavi seçeneği olan kemik iliği nakli hiperfibrotik MDS olgularında başarılı değildir, çünkü ileri derecede miyelofibroz kök hücre yamanmasını da engellemektedir (4,6). Çoğu ileri yaş grubunda olan hiperfibrotik MDS olgularında granülosit koloni stimulan faktörler ve eritropoietine cevabın iyi olmadığı bildirilmektedir. Sonuç olarak blast artışı olmayan olgularda transfüzyon desteği dışında fazla bir tedavi seçeneği kalmamaktadır. Steroid tedavisine iyi yanıt veren vakalar bildirilmiştir (6).

Literatürde bu olgularda prognozun kötü olduğu, median sürvinin diğer MDS olgularına kıyasla daha düşük olduğu (ortalama 10 ay) bildirilmektedir (2). Olguların büyük bir kısmında ölüm nedeni kemik iliği yetersizliği ve blastik transformasyon olarak bildirilmektedir. Bizim olgularımızda ise sırasıyla 39 ve 21 aylık takiplerde blastik transformasyon gelişmemiştir. Olgularımızda en önemli sorunlarımız giderek artan eritrosit süspansiyonu ihtiyacı ve bunun getirdiği komplikasyonlar olmuştur. Birinci olguda akut B tipi viral hepatitin transfüzyon ile bu-laştığı düşünülmektedir. Bu nedenle MDS hastalarının hepatit serolojisi açısından taranması ve uygun vakaların aşılmasını öne-

rilmektedir. Sık transfüzyonların getirdiği bir diğer sorun sekonder hemokromatoz gelişimidir. İki olgumuzda da bu durum gerçekleşmiştir. Her ne kadar hiperfibrotik MDS kötü prognozlu bir alt grup olarak belirtilse de bizim olgularımızda olduğu gibi bazen sürvi uzun olabilmektedir. Bu yüzden erken dönemde ferritin düzeyi takip edilmeli; MR incelemesi ile karaciğer, dalak ve pankreasta demir birikimi değerlendirilmeli ve en kısa zamanda demir şelasyon tedavisi uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD: The World Health Organization classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the clinical advisory committee Meeting- Airlie House, Virginia, November, 1997. *The Hematology Journal* 1:53 (2000).
2. Lambertenghi-Deliliers G, Orazi A, Luksch R, Annaloro C, Soligo D: Myelodysplastic syndrome with increased marrow fibrosis: a distinct clinico-pathological entity. *Br J Haematol* 78:161 (1991).
3. Narayanan MN, Benaim ME, Geary CG, Harrison CJ: Hyperfibrotic myelodysplasia. *Br J Haematol (letter)* 79:653 (1991)
4. Pagliuca A, Layton DM, Manoharan A, Gordon S, Green PJ, Mufti GJ: Myelofibrosis in primary myelodysplastic syndromes: a clinico-morphological study of 10 cases. *Br J Haematol* 71:499 (1989)
5. Reilly JT, Dolan G: Proposed classification for the myelodysplasia/myelofibrosis syndromes. *Br J Haematol (letter)* 79:653 (1991).
6. Watts EJ, Majer RV, Green PJ, Mavor WO: Hyperfibrotic myelodysplasia: a report of three cases showing haematological remission following treatment with prednisolone. *Br J Haematol (letter)* 78:120 (1991).