

Agnogenik miyeloid metaplazi (idyopatik miyelofibrozis)

Prof. Dr. Orhan Ayyıldız

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

Agnogenik miyeloid metaplazi (AMM) kronik myeloproliferatif bir hastalık olup, splenomegali, lökoeritroblastik kan tablosu, göz yaşı damlası şeklinde eritrositler, kemik iliğinde fibrozis ve extrameduller hematopoez ile karakterizedir. Hastalık için aynı zamanda idiyopatik miyelofibrozis, osteoskleroz ve myeloskleroz gibi isimlerde kullanılır. Hastalık ilk olarak 1879 yılında Heuck tarafından tarif edildi. Kronik myeloproliferatif hastalıklar içerisinde en az sıklıkla görülenidir. Kemik iliği fibrozisi AMM için spesifik olmayıp, diğer başka hastalıklarda da gelişebilir. (Tablo-1). Kemik iliği yetmezliğinin fibrozise mi bağlı olduğu, yoksa hematolojik malignansinin sonucu mu geliştiği belli değildir.

EPİDEMİYOLOJİ:

Sıklığı yaklaşık olarak yılda 0.5-1.5 / 100.000' dir. Median tanı yaşı 50-70 arasındadır. Vakaların %10'u 50 yaşından küçüktür. Çocuklarda nadir de olsa görülebilir. Bir ailede ikizlerde de hastalık gösterilmiştir. Genetik geçişe ait bir bulgu yoktur. Erkeklerde biraz daha sık görülür.3 yıllık yaşam %52'dir.

Radyasyon sonrası miyelofibrozis gelişimine ait en iyi örnek atom bombasına maruz kalanlarda sıklığın 18 kat artmış olmasıdır. Bu vakalar ortalama 6 yıl sonra semptomatik hale gelmişlerdir. Ayrıca Thorotrast isimli radyoaktif ²³²Th içeren kontrast maddeye maruziyet sonrası veya petrokimya sanayinde çalışanlarda kronik benzen ve toluene gibi maddelere uzun süreli maruz kalma ile miyelofibrozis geliştiği gözlenmiştir.

PATOGENEZ:

AMM, klonal bir hastalık olup klonal sürecin orijini multipotent hemopoetik öncü hücrelerdir. Tüm öncü hücrelerde (trilineage) bir proliferasyon vardır. Esas patolojik olay klonal megakaryositlerin meydana gelmesidir. G6PD enzim çalışmaları, X -linked DNA analizleri ve Ras gen mutasyon çalışmaları hastalığın klonal bir hastalık olduğunu desteklemektedir. Fibroblastlarda esasında bir anormallik yoktur. Kollajen sentez eden fibroblastlar poliklonaldır ve megakaryositlerden köken alan büyüme faktörlerinden sekonder olarak etkilenirler. Bunlardan en önemlisi transforming growth faktör beta (TGF-b) dir. TGF-b, fibroblastlardan kollajen sentezlenmesini sağlayan önemli bir stimulantdır. Diğer faktörler arasında Epidermal büyüme faktör (EGF), trombositin köken alan büyüme faktörü (PDGF), basic fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) sayılabilir. TGF-b, PDGF ve EGF'ler megakaryositlerin alfa granüllerinde yapılır. VEGF, anjiyogenez ve extrameduller hematopoeze neden olabilir. Farelere trombopoetin (TPO) verilmesi veya TPO geni transferi hayvanlarda hem TGF-b artmasına neden olmuş hemde kemik iliği fibrozisi yapmıştır. Bu deney miyelofibrozis oluşumunda megakaryositlerin rolünü desteklemiştir. PDGF ve Calmodulin (Kalsiyum bağlayan protein) fibroblast proliferasyonunu, TGF-b

ise kollajen sentezini ve TGF-b ile bFGF de osteogenezini indükler. Kemik iliğinde fibrozis gelişimi kemik iliği sinüslerini bozar ve öncü hücreler periferde çıkar. Dalağın temizleme kapasitesinin üzerine çıktığında dalakta yerleşir ve extrameduller hematopoez meydana gelir.

KLİNİK:

Hastalığın klinik seyri oldukça değişkendir. Vakaların yaklaşık 1/3'ü tanı esnasında asemptomatiktir. Bu olgularda rutin fizik muayenede dalak büyüklüğü ve lökoeritroblastik kan tablosu bulunur. Nonspesifik semptomlar olarak ateş, gece terlemesi, anoreksi ve kilo kaybı görülebilir. %97-100 vaka splenomegali, %40 olguda progressif splenomegali ve anemi vardır. %70 olguda hepatomegali vardır. Anemiye ait semptomlar; yorgunluk, halsizlik, efor dispnesi, çarpıntı sık görülür. Dalak büyüklüğüyle beraber karında rahatsızlık hissinin neden olan çeşitli durumlar (Dolgunluk hissi, splenik infarktuse bağlı şiddetli ağrı, dalağın barsaklara basısına bağlı ishal) görülebilir. Trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı kanama, peteşi, ekimozlar gelişebilir. Dissemine intravasküler koagülopati (DİC) gelişebilir. İzole ektopik miyeloid metaplazi akciğer, gastrointestinal sistem, santal sinir sistemi, genitouriner sistem ve deride görülebilir. Büyük akciğer tümörü, beyin tümörü, spinal tümör, renal pelvis, ureter, mesane tümörü, testis büyümesi, sweet sendromu, pyoderma gangrenosum gibi ektopik miyeloid metaplaziler görülebilir. Batında Asit, peritoneal veya mezenterik implantasyondan meydana gelebileceği gibi, portal hipertansiyondan da kaynaklanabilir. Asit mayiinde miyeloid,eritroid ve megakaryositik elemanlar bulunabilir. Hastalarda solukluk, ödem,sarıklık, kemik hassasiyeti, gut hastalığı, portal hipertansiyon, hepatik ven trombozu görülebilir. AMM'de tanı esnasında görülen klinik belirtiler tablo-3 te özetlenmiştir.

Hastalığın seyri esnasında enfeksiyon, kalp yetmezliği ve serebrovasküler komplikasyonlar gelişebilir. Median yaşam tanı esnasından itibaren 1-30 yıldır. Ortalama 5 yıldır. Hastaların çoğu enfeksiyon, kanamalar veya akut lösemiye dönüşüm nedeniyle kaybedilirler. Ayrıca ölüm nedenleri olarak kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, portal hipertansiyon, böbrek yetmezliği, pulmoner emboli, post-transplant GVHH gibi nedenlerdir. Lösemik transformasyon ilk 10 yıl içinde yaklaşık %20 olguda görülür.

Prognostik faktörler:

Anemi, trombositopeni, sitogenetik anomalilerin varlığı, formül lökositte sola kayma, açıklanamayan ateş, belirgin hemoliz ve ileri derecede hepatomegali varlığı kötü prognostik faktörlerdir. Dupriez B ve ark.larının 195 olgu üzerinde tanımladığı Risk faktörlerine göre median yaşam ve prognostik faktör ilişkisi tablo-2'de görülmektedir. Bazı otorlerde AMM için tablo-4 teki sınıflandırmayı yapmaktadırlar.

Tablo 1. Miyelofibrozis Nedenleri (Hoffman Hematology 2000'den)**Malign olmayan nedenler**

Enfeksiyonlar: tüberküloz, histoplazmoz
 Renal osteodistrofi
 D vitamini eksikliği
 Hypoparatiroidizm
 Hyperparatiroidizm
 Gri platelet sendromu
 Sistemik Lupus Eritematozus
 Scleroderma
 Radyasyon
 Osteopetrozis
 Paget hastalığı
 Benzen, thorostrast gibi maddeler
 Gaucher hastalığı

Malign hastalıklar

Agnogenik myeloid metaplazi
 Diğer kronik myeloproliferatif hastalıklar; polistemia vera, kronik myeloid lösemi, primer trombostemi.
 Akut myelofibrozis
 Akut myeloid lösemi
 Akut lenfositik lösemi
 Hairy cell lösemi
 Hodgkin lenfoma
 Myelofibrozis ile birlikte akut myelodisplazi.
 Multiple myeloma
 Sistemik mastositoz
 Non-Hodgkin lenfoma
 Karsinomalar; meme, akciğer, prostat, mide

LABORATUAR

Periferik kanda göz yaşı damlası şekilli eritrositler, çekirdekli normoblastlar ve immatur beyaz küreler görülür. Megatrombosit ve megakaryosit fragmanları görülebilir. Tanı kemik iliği biyopsisi ile teyid edilir. Hematoxylen Eosine boyası ile kollajen fibriller görülürken; gümüşleme ile ilave bilgiler elde edilir. Bununla beraber kemik iliği fibrozisi AMM dışında muhtelif durumlarda da görülür. Bunlar; diğer myeloproliferatif hastalıklar, myelodisplastik sendromlar ve diğer hematolojik hastalıklardır. Bu nedenle AMM tanısı konulmadan önce klinik, morfolojik ve sitogenetik araştırmalar yapılmalıdır. Sitogenetik anomaliler arasında olguların 1/3'ünde del (13q), del (20q) ve parsiyel trizomi 1q görülür. Bunların dışında diğer nadir kromozomal anomaliler de görülür. Vakaların %45'inde Hb 10 gr/dl' nin altındadır. Lökosit sayısı %10 olguda 30.000/mm³ 'in üzerindedir. Trombositopeni %25 vakada söz konusudur. Trombosit sayısı yaklaşık %30 olguda 100.000/mm³'in altında, %10 olguda 800.000/mm³'in üzerindedir. Lökosit alkalen fosfatça çoğunlukla yüksek, %20 olguda düşük bulunur.

Tablo 2. LILLE skorlaması (Hoffman Hematology 2000'den)**Kötü prognostik faktörler**

Hb < 10 g/dl
 WBC < 4 or > 30 x10⁹/L

Faktör No	Risk grup	Vaka (%)	Median yaşam (ay)
0	Low	47	93
1	Intermediate	45	26
2	High	8	13

Tablo 3. AMM'de tanı esnasında görülen klinik belirtiler (Wintrobe Hematology 1999'dan)

Çok sık görülen (>%50 olgu)	Splenomegali- - Yorgunluk - Lökositoz	Hepatomegali - Anemi - Trombositoz
Olağan belirtiler (%10-50)	- Asemptomatik - Kilo kaybı - Gece terlemesi - Kanama	- Dalak ağrısı - Lökositopeni - Trombositoz - Trombositopeni
Olağan olmayan (< %10)	- Periferik ödem - Portal HT	- LAP - Gut - Sarılık

Plazma volumü artmıştır. İneffektif eritropoez vardır. Anemi, üretim azlığı, hemodilüsyon, hemoliz, folat eksikliği ve demir eksikliği gibi nedenlerle oluşur. Eritrosit yaşam süresi kısalmıştır. Kemik iliğinde eritroid öncü hücreler artmıştır. Hemolitik anemi görülebilir. Bu hipersplenizme bağlı, PNH' ya benzer bir defekte bağlı, antieritrositik otoantikörlara bağlı olabilir. Hipokrom mikrositer anemi kan kaybına bağlıdır. Makrositer anemi folik asit eksikliğinden kaynaklanır. DIC, olguların %15'inde gelişebilir.

Billurubin, Ürik asit, LDH, ALT, AST, ALP ve kalsiyum artabilir. Bazende hipokalsemi görülür. Anti nükleer antikor, romatoid faktör ve Coombs testi nadir olgularda pozitif olabilir. Monoklonal gammopati yaklaşık %10 olguda görülebilir. Sınırlı sayıda vakada multiple myeloma ve AMM birlikteliği bildirilmiştir. Radyolojik olarak kemik dansitesi artmıştır.

Ayrıncı tanı

Özellikle polistemia vera, esansiyel trombositemi ve kronik myeloid lösemi başta olmak üzere tüm kronik myeloid ve myeloproliferatif hastalıklarla karışabilir. Sekonder myelofibrozis yapan non-malign hastalıklarla (tablo-1) ayrıncı tanısı yapılmalıdır. Akut myelofibrozis; akut megakaryositik löseminin bir şeklidir. Pansitopeni, ateş, hafif splenomegali ve bazen blastik hücre varlığı ile birlikte göz yaşı damlası hücrelerinin olmaması ile karakterizedir. İmmünfenotiplendirme ile anti- CD61 AML-M7'de pozitif bulunur. Periferik kanda veya ilikte monositoz olması kısmen myelodisplazi lehinedir. AMM ile myelofibrozisin diğer formları arasındaki farklar tablo-5'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Miyeloid Metaplazili Miyelofibrozis sınıflifikasyonu (Textbook of Malignant Haematology 1999)**Primer MMM**

- Klasik tip
- Eritroid yetmezlikle birlikte Myelofibrozis
- Yağlı ilikle birlikte myelofibrozis

Transisyonel MMM

- PV-MMM
- ET-MMM

Transforme MMM

- Post-PV MMM
- Post ET MMM

Tablo 5. AMM ile Myelofibrozis diğer formları arasında ayırıcı tanı (Wintrobe Hematology 1999'dan)

Tanı	Alta yatan durum/sevir	Splenomegali	Gözyaşı hüç	Lökosit	K.İ Fibrozis	K.İ Prekürsör dispoesis	K.İ blast	Sitogenetik
Sekonder Myelofibrozis	var/kronik /akut	+	+	↓,N,↑	+	0	<30	Normal
AMM	yok/kronik	+	+	↓,N,↑	+	0	<30	farklı +
KML	yok/kronik	+	0/+	↑0/+	0	< 30	Ph(bcr/abl)	
AML-M7	yok/akut	0	0/+	↓,N,↑	+	+	≥30	farklı +
MDS+Fibrozis /akut	yok/subak.	0	0/+	↓,N,↑	+	+	<30	farklı +
Transisyonel AMM/akut	yok/subak.	+	+	↓,N,↑	+	+	<30	farklı +

TEDAVİ:**Medikal tedavi:**

Konvansiyonel ilaç tedavisi genelde palyatif olup yaşam süresi üzerine etkisi gösterilmemiştir. AMM'de tedavi mevcut bulgulara göre her hasta için ayrıca planlanmalıdır.

1- Genel olarak asemptomatik olgulara tedavi verilmez. Ancak bazı araştırmacılar hastalığa başlangıcından itibaren aşağıdaki tedavilerden birini önermektedir.

- busulfan 2-4 mg/gün veya,
- 6-thioguanin 20-40 mg/gün veya,
- chlorambucil 15 mg/gün + prednison 30 mg/gün

2- Hydroxyure: Lökositoz, trombositoz ve organomegalinin kontrol altına alınmasında önemli bir ajandır. Bu sitoreduktif tedavi ile aynı zamanda kilo kaybı, ateş ve gece terlemesi gibi şikayetlerde düzelir. Bazı araştırmacılar hydroxyure'nin megakaryopoezi supresse ederek fibroblast proliferasyonunu ve retikulin birikimini azalttığını ileri sürmektedirler. Hydroxyure orta dozda 20-30 mg/kg/gün olacak şekilde

hergün veya haftada 3 kez verilebilir. Burada hydroxyure tedavisinde myelotoksisite riski diğer kronik myeloproliferatif hastalıklara göre daha yüksek olduğundan tedavi dikkatle takip edilmelidir. Erken kemoterapiye başlamanın prognoz ve lösemik transformasyon üzerindeki etkisi tam belli değildir.

3- İnterferon: Genellikle INF-alfa kullanılır. Sitoreduktif etkisi hydroxyure gibidir. Ancak flu-like yan etkisinden dolayı toleransı düşüktür. Kemik ağrılarını, trombositozu ve splenomegaliyi düzeltir. Haftada 3 veya 5 kez 5 Mil U/gün olarak verilebilir.

4- Semptomatik tedavi:

a. Aneminin tedavisi: Alta yatan neden belirlenmelidir. Özellikle azalmış üretim sorumlu olduğunda androjenler (oxymethalon 50 mg 4x1 oral, fluoxymesterone 10 mg 3x1, nandrolone 3 mg/kg/ hafta İ.M, testosteron enantat 600 mg/hafta İ.M' den herhangi biriyle tedavi verilir) ve eritrosit yaşam süresi kısaltıldığından kortikosteroidler (prednison 1 mg/kg/gün) olarak verilir. Steroidler hemoliz varlığında fo-

Tablo 6. AMM'li hastalarda tedavi (Wintrobe Hematology 1999'dan kısmen değiştirilerek)

Endikasyon	Tedavi seçeneği
Asemptomatik. Hiperurisemi/Gut Anemi	Gözlem/izlem Allopurinol Androjenler-Kortikosteroidler (%30-40 olguda cevap var)
Transfüzyon	Refrakter hemoliz veya Aşırı transfüzyon ihtiyacı olduğunda splenektomi
Şiddetli Trombositopeni Splenik ağrı (infarkt)* Portal hipertansiyon	Splenektomi Splenektomi veya irradiation Splenektomi (Portosistemik Şantla beraber veya olmaksızın)
Semptomatik extramedullar odak Şiddetli hipermetabolik semptomlar Splenektomi sonrası hepatomegali Semptomatik trombositoz Kas-eklem ağrıları.	İrradiation Kemoterapi Kemoterapi Kemoterapi NSAİD'e yanıtızdır,uzun süreli Opiat vermek gerekir. Bazı
olgularda (az bir kısmı) bifosfonatlar.	

*: Splenik enfarkt birkaç gün devam eder ve kendiliğinden geçebilen ağrıya neden olur.Başlangıçta hidrasyon ve opioidlerle tedavi edilir.Refrakter olgularda splenektomiveya irradiasyon yapılabilir.

lik asitle birlikte verilmelidir. Düşük doz dexametazon (2m / gün) verilebilir. Androjenlere cevap yaklaşık %40, steroidlere cevap %25-50 civarındadır. Bayanlarda cevap daha iyidir. Hemolizi olan olgularda tedaviye folik asitte eklenmelidir. Gereken olgularda transfüzyon yapılmalı, aşırı transfüzyon yapılanlara demir bağlayıcı ajanlar verilmelidir. Refrakter hemoliz veya aşırı transfüzyon ihtiyacı olduğunda splenektomi yapılabilir.

b. Hiperürisemi ve gut'un önlenmesi için allopurinol 300 mg/gün verilmelidir.

5. Splenektomi: AMM'de splenektomi endikasyonu iyice düşünülmelidir. Dalağın ileri derecede büyük olması, komşu dokulara yapışması, artmış kan akımı nedeniyle operasyonu güç ve %8-38' lere varan mortalitesi olan bir operasyondur. Splenektomi sonrası karaciğerin büyüyebileceği ve karaciğer yetmezliği ve ölüm gelişebileceği de göz önüne alınmalıdır. Bu olgularda 2-chlorodeoxyadenosine (0.05-0.1 mg/kg/gün 7 gün boyunca ayda bir 4 veya 5 kez) verilebilir.

AMM'de Splenektomi endikasyonları;

- Şiddetli trombositopeni
- Refrakter hemoliz ve aşırı kan transfüzyon ihtiyacı
- Splenik infarkt ve ağrı
- portal hipertansiyon
- İleri derecede büyük dalağa ait konstitusyonel semptomlar.

6. Splenik irradiasyon: İleri derecede dalak büyüklüğü, dalak enfarkti ve hipersplenizmi olup splenektomi için kontrendikasyonu olan olgularda irradiasyon (total 2.5-6.5 Gy) yapılabilir. Splenik radyasyon şiddetli pansitopeniye yol açabilir. Peritona implantasyon olan olgularda da radyasyon uygulanabilir. Bu olgularda intraperitoneal Cytosine-arabinoside kullanılabilir.

7. Diğer tedaviler:

D-vitamini: D-Vit analogları megakaryositler üzerinde antiproliferatif etki nedeniyle fibrozisi azaltır.

Bifosfonatlar: Şiddetli kemik ağrısı olanlara 6 mg/kg/gün dozunda verilebilir.

Suramin: TGF-b'in fibroblastlar üzerindeki etkisini engeller. Ancak faydası tartışmalıdır.

Pirfenidone: Faydalı olduğuna ait yayınlar var. Araştırma safhasındadır.

Antianjiogenetik ajanlar: Özellikle thalidomide ile ilgili çalışmalar ümit verici gözükmektedir.

İliak kemiklerden kemik iliğinin genel cerrahi altında küretajı denenmiş ancak faydası tartışmalıdır.

8. Allogeneik ve Otolog stem-cell transplantasyonu: Allogeneik stem cell transplantasyonu kür sağlamak bakımından en önemli tedavi şansıdır. Özellikle kötü prognostik özelliklere sahip, uygun donörü olan genç hastalara uygulanabilir.

Otolog stem-cell transplantasyonu palyatif bir işlem olup hastalığın ilerlemesini yavaşlatır. Ayrıca semptomların gerilemesi, dalağın küçülmesi, kan transfüzyonu ihtiyacını azaltması ve kemik iliğinde fibrozisi geriletmesi gibi etkiside vardır. AMM'li hastalarda tedavi modaliteleri tablo-6 da özetlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. HEMATOLOGY, Basic Principles and Practice, Hoffman R (eds). 3 rd Edition, Churcill Livingstone, 2000.
2. WINTROBE'S CLINICAL HEMATOLOGY, Richard L G (eds). Tenth Edition, Mass Pub. Co.,1999.
3. TEXTBOOK OF MALIGNANT HAEMATOLOGY, Degos L (eds) First Edition, Martin Dunitz Ltd, 1999.
4. WILLIAMS HAEMATOLOGY, Beutler E (eds), Fifth Edition, McGraw Hill.Inc, 1995.
5. TEFFERİ A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. N Engl J Med 342 (17):1255-1265, 2000.