

Primer trombositemi (esansiel trombositemi)

Prof. Dr. Semra V. Dündar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı, Ankara

Esansiel trombositemi (ET), benign myeloproliferatif bir hastalık olup, yaşam süresi normalden farklı değildir. ET deki myeloproliferatif bozukluğun biyolojisi kemik iliğinde olgun ve büyük megakaryositlerin benign proliferasyonudur. Kemik iliği sellülaritesi normal veya hafifçe artmış olup, granülopoiesis ve eritropoesiste proliferasyon görülmez. Tanı konduğunda, ET vakalarının %99'unda myelofibrosis yoktur ve tedavi görmeyen yahut minimal tedavi (Aspirin) verilen hastaların periyodik izlenen kemik iliği biyopsilerinde myelofibrosis veya megakaryosit pleomorfisi ile ilgili değişiklikler görülmez veya minimaldir.

ET; PV, KML, AMM ve myelofibrosis gibi, kronik bir myeloproliferatif hastalıktır (MPH). G6PD izoenzim çalışmaları ve diğer X-linked polimorfizm çalışmaları, ET nin de diğer MPH lar gibi, stem hücrenin klonal bir bozukluğu olduğunu göstermiştir. ET, diğer MPH ların aksine akut lösemiye seyrek olarak dönüşür; fakat diğer MPH larda olduğu gibi, kanama ve trombozis ET de de en önemli morbidite ve mortalite nedenidir.

Klinik Bulgular

USA da her yıl 6000 hastaya ET tanısı konmaktadır, fakat ET yaşam süresi üzerine önemli bir etki yapmadığı için, muhtemelen hastalığın prevalansı bu rakamdan birkaç misli fazladır. K/E oranı 1-2/1 dir. Teşhiste ortalama yaş 60 civarındadır. Hastaların %20 kadarı 40 yaşından küçüktür. Hastalık, çocuklarda çok enderdir, familial ET olguları TPO genindeki mutasyona bağlıdır.

Hastaların 1/3 ile 1/4 ü ilk prezentasyonda asemptomatikdir; geri kalanlarda vazomotor semptomlar veya trombohemorajik komplikasyonlar vardır. %25-48 olguda palpabl splenomegali mevcuttur.

Akroparesteziler, eritromelalgia, akrosiyanotik iskemik, ayak parmaklarından bir veya birkaçında gangren, epizodik vertigo, migren atakları, geçici amnezi, disfazi, geçici iskemik ataklar, hemiparezi ve konvulsyonlar ET de sıklıkla ortaya çıkan belirti ve bulgularıdır. Bunların nedeni, endarteriel mikrovasküler yatakta platelet-mediated inflamatuvar ve trombotik süreçlerdir. Yani platelet dependent bir arteriel trombofil söz konusudur. Coumarinin etkisizliğine karşın küçük dozlarda Aspirin platelet fonksiyonlarını kontrol eder ve platelet sayısı sitostatik olarak normale indiğinde mikrosirkülasyon bozukluklarının rekürrensi ve inme, angina, myokard infarktüsü gibi arteriel trombotik olaylar önlenir.

Arteriel mikrovasküler trombotik olaylar, platelet sayısı mm küpte 400 000 i aştığında ortaya çıkar ve düşük doz aspirine çok hassastır. Platelet sayısı 1 000 000 u aştığında, intermediate ve büyük vWF multimerlerinin kaybına bağlı olarak vWF eksikliği gelişir. Platelet sayısı 1 000 000-2 000 000 olduğunda vWF antijen konsantrasyonu normal olduğu halde, intermediate ve büyük multimerlerin yokluğu dolayısıyla akkiz tip II Von Willebrandt hastalığı ortaya çıkar. Böylece platelet sayısı 1 000 000-2 000 000 ise sık sık ve birbiri arkasına

trombozis ve kanama görülür ve aspirin trombotik komplikasyonları önlerken kanamayı agra ve eder. Platelet sayısı arttıkça kazanılan vWF eksikliği ortaya çıkması, trombositemi-deki trombozis ve kanama belirtilerinin birlikte görülmesi paradoksunun izahı olup, klinik önemi büyüktür.

ET li hastanın yaşının 60 in üzerinde olması, majör vasküler komplikasyonlar için önemli bir risk faktörüdür. Çünkü 60 yaşın üzerinde hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet gibi diğer trombotik risk faktörleri de söz konusudur; sigara riski daha da arttırır. Bu kişilerde trombosit sayısı da 400 000 in üzerinde olduğunda, arteriel trombotik olaylar kolayca ortaya çıkar. Platelet sayısı 1.5 milyondan fazla olunca da gelişen vWF eksikliği nedeniyle kanamalar olacaktır. Bunun için ; yaşın fazla olduğu, majör trombozis olan, spontan mukutanöz kanama belirtileri gösteren ve/veya platelet sayısı 1.5 milyonun üzerinde olan hastalar "yüksek risk" grubunu ; yaşı 60'ın altında olan, tromboz veya kanama belirtisi göstermeyen hastalar ile platelet sayısı 1.5'ün altında olan hastalar "düşük risk" grubunu oluşturur.

Olguların %1.5 ile %2.7'sinde PV, AMM veya AML (M1, M2, M4, M7) ye dönüşüm olabilir.

Tanı

Klinik bulgulara ilaveten ,laboratuvar tetkikleri ve kemik iliği histopatolojisi ile ve sekonder nedenleri ekarte ederek tanı konur. Tablo 1'de diagnostik ve tamamlayıcı özellikler görülmektedir.

Tanı için gerekli diagnostik özellikler:

- platelet sayısının 400 000'in üzerinde olması ve bunun için reaktif bir nedenin mevcut olmayışı
- kemik iliği biyopsilerinde megakaryosit sayısının artmış olması ve megakaryositlerin gruplar oluşturması, nukleuslarında hiperploidi görülmesi
- öncesinde herhangi bir myeloproliferatif hastalık veya myelodisplastik sendromun bulunmaması

Konfirmatif özellikler:

- LAP skorunun normal veya artmış olması, normal sedimentasyon, ateş olmaması
- kemik iliği biyopsisinin sellülaritesinin normal veya hafifçe artmış olması; fibrosis olmaması veya minimal olması
- palpasyonla splenomegali saptanması, yahut dalağın ultrasound ve/veya CT ile 11 cm den büyük bulunması
- spontan eritroid koloni ve/veya spontan megakaryosit koloni formasyonu

Tedavi

ET nin tedavisi risk gruplarında ve gebelikte farklılık gösterir.

Düşük riskli grup:

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada trombohemorajik komplikasyonların görülmediği ve platelet sayısını 1.5 milyonun altında olduğu 60 yaşından küçük hastalarda; trombozisin senede 100 hastada 1.9, kanama 1.5 olguda görülmüş olup, aynı yaş ve cinsteki normal popülasyondakinden farklı değildir. Bu grupta cerrahi müdahaleler ve gebelik te önemli bir trombohemorajik risk oluşturmaz. Bu nedenle düşük risk grubunda sadece observasyon, yeterli bir izlem yoludur.

Yüksek risk grubu:

60 yaşın üzerinde ve geçirilmiş trombozu olan kişilerde tromboz olaylarının tekrarlaması rizki çok yüksektir.

Sitoredüktif tedavi amacı ile hydroxyurea (HU), trom-

boz rizkini çok azaltmaktadır.(HU grubunda %3.6, hiç tedavi verilmeyenlerde %24). Bunun nedeni, HU ile platelet sayısının kontrol edilebilmiş olmasıdır.

Anagrelide, son yıllarda ET tedavisinde yer alan ,megakaryositlerin terminal diferansiasyonunu interfere eden bir ajandır. Gençlerde anagrelide. yaşlı hastalarda HU tercih edilen tedavi yöntemidir. Her iki ilacın kullanımında da istenen, trombosit sayısının 400 000 in altında olmasıdır.

Gebelerde tercih edilen tedavi yöntemi Interferon kullanımıdır. ET li gebe hastalarda ilk trimesterde spontan düşük hızı oldukça yüksektir (%15). Aspirin kullanımının bu yönde önleyici bir etkisi yoktur.Bu hastalarda tercih edilen tedavi yöntemi Interferon alfa olmalıdır.