

Esansiyel veya Primer Trombositoz

LÖSEMİ

LENFOMA

MYELOMA

Hematoloji Uzmanlık Derneđi, the Leukemia & Lymphoma Society(LLS)'e 15.01.2011 tarihinde çevirisi yapılan bu kitapçığa yeniden basım izni verdiği için minnetle teŐekkür eder.

Konular

- Esansiyel trombositoz (ET) miyeloproliferatif hastalıklar olarak bilinen hastalık grubu içinde yer almaktadır.
- ET tek bir kan yapıcı hücredeki bir veya daha fazla akkiz DNA değişikliği (mutasyon) ile başlar. Bu deđiŐiklik kemik iliği içinde aşırı miktarda kan hücresi, özellikle platelet üretimi ile sonuçlanır.
- ET hastalarının yaklaşık yarısında JAK2 geni mutasyonu vardır. Bu mutasyonun hastalığın geliŐiminde oynadığı rol ve yeni tedavilere potansiyel katkısı araŐtırılmaktadır.
- ET hastalarında hiçbir semptom olmayabilir. Bununla birlikte aşağıdaki semptomlar bulunabilir: yanma veya zonklama, ayak ağrısı, baş ağrısı, sersemlik, kan pıhtılaşması veya anormal kanama epizodları.
- ET genellikle yaşam beklentisini kısaltmaz. Komplikasyonları önlemek veya tedavi etmek için ET hastalarının tıbbi gözetim altında tutulması önemlidir.

Esansiyel veya primer trombositoz çok sayıda “miyeloproliferatif hastalık”tan biridir. Miyeloproliferatif hastalık terimi birçok özelliği, özellikle bir veya daha fazla kan hücresi dizisinin “klonal” aşırı üretimi özelliğini paylaşan bir grup hastalığı anlatmak için kullanılan terimdir. Tüm klonal hastalıklar tek bir hücredeki bir veya daha fazla DNA değişikliği (mutasyon) ile başlar: kemik iliği ve kanda bulunan hücreler bu tek mutant hücrenin ürünüdür. Diğer miyeloproliferatif hastalıklar polisitemia vera ve idiyopatik miyelofibrozistir.

ET'nin etkileri kontrol edilemeyen kan hücresi özellikle platelet üretiminden kaynaklanmaktadır. Hastalık, kırmızı küre, beyaz küre ve platelet oluşturma kapasitesine sahip erken kan yapıcı hücre değişikliğinden kaynaklandığından bu üç hücre dizisinin herhangi bir kombinasyonu etkilenebilir – genellikle her biri bir dereceye kadar etkilendir.

ET'de esas olarak kemik iliğinde yer alan ve “megakaryosit” olarak adlandırılan platelet yapıcı hücrelerin aşırı üretimi vardır. Bu durum kana aşırı miktarda platelet salınması ile sonuçlanır. Platelet küçük bir kan hücresidir. Kan damarı hasarına cevap olarak kanamayı durdurmak veya minimuma indirmek için tıkaç (pıhtı) oluşturma sürecini başlatır. Platelet sayısı çok fazla olduğunda, plateletler normal fonksiyon gösteremeyebilirler ve kan damarlarında “trombüs” olarak bilinen tıkanıklığa neden olabilirler. Daha nadir görülmekle birlikte yüksek sayıda platelet kanama problemlerine de neden olabilir.

Plateletin diğer adı “trombosittir”. “Trombositoz” terimi kanda aşırı miktarda platelet anlamına gelmektedir. ET “primer trombositoz” olarak da adlandırılır. “Primer” veya “esansiyel” terimi plateletlerdeki artışın altta yatan bir durumun sonucu olmadığına işaret etmektedir. “Sekonder trombositozis” inflamatuvar hastalık, dalağın çıkarılması veya erişkinlerde demir eksikliği gibi diğer problemlere reaksiyon olarak gelişen yüksek platelet sayısı ile sonuçlanan durumları anlatmaktadır. Bu durumlar miyeloproliferatif hastalıklar değildir. Sekonder trombositozis hastası primer hastalık başarıyla tedavi edildiğinde normal platelet sayısına dönmelidir.

ET'nin sebebi tam olarak anlaşılamamıştır. ET hastalarının yaklaşık yarısında kan hücrelerinde JAK2 (Janus kinaz 2) geninde mutasyon vardır. Hastada mutasyon olup olmaması hastalığın yapısını veya seyrini etkilememektedir. ET hastalarında JAK2 mutasyonlarının gerçek rolünü saptamak ve diğer mutasyonları tanımlamak için araştırmalar yürütülmektedir.

Her yıl için tahmin edilen yeni vaka sayısı 100.000 kişide 0.1 - 2.4 arasındadır. ET zaman zaman çocuklarda da ortaya çıkar, fakat çoğunlukla erişkin erkekler ve kadınlarda tanı konur.

ET genellikle yaşam beklentisini kısaltmaz. Ancak, beyin veya kalp gibi hayati organları etkileyen ciddi bir komplikasyon olan trombozisi önlemek veya tedavi etmek için tıbbi gözetim gereklidir. Ayrıca, tedavi edilmeyen gebe ET hastalarında fetüsün yaşamıyla ilgili riskler mevcuttur.

Bu broşürde ET tanısı, tedavisi, ilave bilgi kaynakları ve destek konusu tartışılmaktadır.

Belirtiler, bulgular ve komplikasyonlar

Birçok esansiyel trombositoz hastasında herhangi bir semptom yoktur. Hastalarda aşağıdaki belirtiler ve bulgulara rastlanabilir:

- Ayaklarda ısı veya egzersizle veya bacakların uzun süre aşağıya doğru sarkık durmasıyla kötüleşen yanma veya zonklama tarzında ağrı. Bacak ve ayak cildinde yama tarzında kırmızımsı renklenme olabilir. Bu durumu anlatan tıbbi terim “eritromelalji” ayaklar ve ayak parmaklarına gelen kan akımının azalmasından kaynaklanmaktadır (mikrosirkülasyon).
- Baş ağrısı, sersemlik, vücudun bir yarısında güçsüzlük veya uyuşukluk, transient iskemik atak olarak adlandırılan ve beyin kan akımının yetersizliğinden kaynaklanan konuşma güçlüğü ve diğer belirtiler.
- Genellikle arterde, fakat zaman zaman vende ortaya çıkan trombozis (anormal pıhtılaşma).
- Beklenmeyen veya aşırı kanama. Anormal kanama nadirdir ve genellikle platelet sayısının çok yüksek olduğu durumlarda ortaya çıkar.
- Dalakta büyüme (fizik muayene veya ultrason görüntülemesiyle saptanır). Bu durum hastaların yaklaşık %50'sinde ortaya çıkar.

ET'de trombozis kanamadan daha yaygın bir komplikasyondur. Eğer pıhtı beyin (felce neden olur) veya kalp (kalp krizine neden olur) gibi bir organa kan akımını engellerse bu komplikasyon çok ciddi olabilir. Altta yatan vasküler hastalığı olan ve platelet sayısı çok yüksek olan yaşlı hastalar (mikrolitrede 1.000.000 ve üstünde) trombozis açısından yüksek risk altındadırlar, fakat riski ölçen kesin bir yöntem yoktur. Platelet sayısı hafifçe yükselmiş hastalarda pıhtılaşma komplikasyonları ortaya çıkabilir.

Kontrol edilemeyen ET gebelik komplikasyonlarına neden olabilir:

- Spontan abortus (düşük)
- Fetal büyüme geriliği
- Prematüre doğum
- Plasental abrupsiyon (plasenta ve uterusun prematüre separasyonu).

Zaman zaman, ET bir diğer miyeloproliferatif bozukluğa dönüşebilir. Hastalık akut lösemi veya miyelodisplaziye dönüşebilir, fakat bu nadir bir olaydır.

Tanı

Semptomsuz hastalarda kan testi (periyodik sağlık muayenesinin bir parçası olarak yapılır) normalin üstünde platelet sayısı ortaya koyduğunda esansiyel trombositoz tanısı konabilir. Ayrıca, kan pıhtılaşması, beklenmeyen kanama veya hafif dalak büyümesi olan hastalarda kan testleri isteyebilir ve platelet sayısında belirgin artış olduğunu görebilir.

Platelet sayısı “tam kan sayımı” (CBC) olarak adlandırılan kan testinin bir parçası olarak ölçülebilir. Birçok laboratuarda normal platelet değeri mikrolitrede 175.000 ile 350.000 arasında değişmektedir. Aşağıdaki veriler elde edildiğinde ET düşünülür:

- Platelet sayısı gözlem periyodu boyunca 600.000/ml'nin üstündedir ve yüksek düzeyde kalır. Birçok ET hastasında bu sayı mikrolitrede 600.000'in üstündedir. Zaman zaman platelet sayısı yüksek normal (mikrolitre başına 350.000 ile 600.000 arasında) olan hastalara ET tanısı konur.
- Yüksek platelet sayısını açıklayacak başka belirgin bir sebep yoktur.

ET tanısı tek başına laboratuvar testleriyle doğrulanamaz. Hastada platelet sayısının yüksek olmasına neden olan diğer durumları bertaraf etmek için daha ileri muayene ve testler gereklidir. Birçok vakada ET tanısı şu verilere dayanır:

- Zaman içinde süreklilik gösteren yüksek platelet sayısı
- Hastanın kan hücrelerinde JAK2 mutasyonu
- Normalin biraz altında kan hemoglobin konsantrasyonu (hafif anemi) ve normalin biraz üstünde beyaz küre sayısı (özellikle bir beyaz küre tipi olan nötrofiller)
- Platelet artışına neden olan diğer klonal kan hastalıklarına ait bulguların olmaması
- Kemik iliği muayenesi.

Her ne kadar tanı için kemik iliği muayenesi mutlaka gerekli değilse de, tanıyı doğrulamak için yararlı olduğundan genellikle yapılır. ET hastasının kemik iliğinde platelet-oluşturan hücrelerde (megakaryositler) belirgin artış ve platelet kitleleri görülür.

Doktor genellikle platelet artışına neden olan diğer hastalıkları dikkate alacaktır. Birçok hastalık platelet artışına neden olabilir:

- Aktif arhrit veya gastrointestinal inflamatuvar hastalık gibi inflamatuvar hastalıklar
- Demir eksikliği anemisi
- Saptanamayan (gizli) kanser
- Splenektomi (dalağın çıkarılması) hikayesi.

Esansiyel trombositoz hastasına uygulanacak tedavi nedir?

Hematolog (kan hastalıkları konusunda uzman olan doktor) esansiyel trombositoz hastası için spesifik tedavi önerebilir.

Tedavi kararı hastanın pıhtılaşma veya kanama komplikasyonları açısından taşıdığı riske göre belirlenir. Platelet sayısı artışı dışında hiçbir hastalık belirtisi olmayan bazı hastalarda komplikasyon riski düşük olabilir. Düşük risk taşıyan hastalar, özellikle başka kardiyovasküler risk faktörü taşımayan genç hastalara sadece periyodik medikal tarama yapılabilir.

Doktorlar, daha önce kanama veya pıhtılaşma epizodları olan veya bu tür komplikasyonlar açısından yüksek risk altında olan hastalarda yüksek platelet sayısını düşürmek için kemoterapi kullanabilirler. Pıhtılaşma komplikasyonu riskleri şunlardır:

- Pıhtı hikayesi
- Yüksek kolesterol, diyabet, sigara, obezite veya hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörleri
- İleri yaş (çalışmalarda bu faktör konusunda net veriler ortaya konmamıştır)

Kanama için risk faktörleri şunlardır:

- Çok yüksek platelet sayısı (mikrolitrede 2 milyonun üstünde)
- Standart-doza aspirin veya diğer nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAID) kullanımı.

İlaç tedavisi

ET tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar hidroksiürea , anagrelid ve interferon alfa'dır .

Hidroksiürea ET tedavisinin başlangıcında kullanılabilen miyelosupresif (kemik iliğinin kan hücresi yapımını suprese eden ajan) bir ilaçtır. Hidroksiürea platelet sayısını birkaç hafta içinde düşürür ve az sayıda kısa vadeli yan etkiye neden olur.

Hidroksiüreanın uzun süreli tedavi sonrasında akut lösemi gelişimi riskini artırdığını gösteren bazı bulgular mevcuttur. Bununla birlikte akut lösemiye neden olma potansiyelinin radyofosfor gibi diğer miyelosupresif ajanlar ve melfalan ve klorambusil gibi diğer alkilleyici ajanlara göre daha düşük olduğuna inanılmaktadır. Hidroksiürea genellikle genç hastalar veya semptomsuz hastaların tedavisinde kullanılmaz.

Anagrelid birçok hastada platelet oluşumunu etkin şekilde azaltan non-sitotoksik ilaçtır (hücreleri öldürmeyen ajan). Lösemi riskinde artışa neden olmaz ve hidroksiürea gibi diğer tedavilere alternatif olarak kullanılabilir.

Anagrelidin sıvı retansiyonu, kalp ve kan basıncı problemleri, baş ağrıları, sersemlik, bulantı ve diyare gibi yan etkileri ortaya çıkabilir. Yaşlı hastalar ve kalp hastalığı olan hastalar genellikle anagrelidle tedavi edilmezler.

İnterferon alfa ET hastalarında platelet sayısını düşüren bir diğer tedavidir. Ancak, birçok hastada kullanılmaz, çünkü diğer ET tedavilerine kıyasla uygulaması daha zordur (enjeksiyonla verilir), diğer birçok tedavi seçeneğinden daha pahalıdır ve sıkıntı verici yan etkilere neden olabilir. Bazı hastalarda orta derecede grip benzeri semptomlar, konfüzyon, depresyon veya diğer komplikasyonlar gelişebilir.

Düşük-doz aspirin tekrarlayan pıhtılaşma komplikasyonları olan hastalarda etkili olabilir. Kanama riskini de artırabilir. Bu nedenle bugün için ET tedavisinde aspirin kullanımı tartışmalıdır. Bununla birlikte, gebe hastalar, düşük, fetal büyüme geriliği, prematüre doğum ve diğer komplikasyonlara dair riskleri azaltmak için düşük doz aspirinle tedavi edilebilirler. Annede veya yenidoğanda herhangi bir kanama komplikasyonu riskini azaltmak için doğumdan en az bir hafta önce aspirin kesilmelidir.

Plateletferez hastanın kanından plateletleri ayıran, ardından plazma (kanın sıvı bölümü) ve kırmızı küreleri hastaya geri veren bir aygıtın kullanıldığı süreçtir. Sadece platelet sayısının çok yüksek olduğu, hızla indirilmesi gereken akut pıhtılaşma komplikasyonları gibi acil durumlarda kullanılır. Bu tedavinin platelet-azaltıcı etkisi geçicidir.

Araştırma Çalışmaları ve Klinik Çalışmalar

Miyeloproliferatif bozukluklarla ilgili araştırmalarda aşağıdaki konularda incelemeler yapılmaktadır

- **JAK2** mutasyonu ile ilişkili enzim aktivitesini inhibe eden yeni tedavilerin geliştirilmesi potansiyeli. Araştırmacılar bu enzimin kan hücrelerinin aşırı üretimine neden olduğuna inanmaktadırlar.
- ET ve diğer miyeloproliferatif hastalıklarda yeni ilaç tedavileri için uygun hedefler oluşturabilen onkogenlerin (kanserojenlerin) tanımlanması.

- ET ve diğer miyeloproliferatif hastalıklarla ilişkili trombozisi (pıhtılar) önlemek veya tedavi etmek için yeni tedaviler.

Araştırmacılar yeni tedaviler veya tedavi kombinasyonları ile ilgili klinik çalışmalar (araştırmaalışmaları) yürüterek ET tedavisinde daha etkin yöntemler bulmaya çalışmaktadırlar.

İletişim Bilgileri

Hematoloji Uzmanlık Derneđi

Adres : Atatürk Bulvarı 169/40 Bakanlıklar Ankara

Tel : 0-312-4257952

web:www.hematoloji.org.tr

e-mail: bilgi@hematoloji.org.tr

