

Polisitemia Vera

LÖSEMİ

LENFOMA

MYELOMA

Hematoloji Uzmanlık Derneđi, the Leukemia & Lymphoma Society(LLS)'e 18.01.2011 tarihinde çevirisi yapılan bu kitapçığın yeniden basım izni verdiği için minnetle teŐekkür eder.

Konular

- Polisitemia vera (PV) miyeloproliferatif hastalıklar olarak bilinen bir grup hastalıktan biridir.
- PV tek bir kan yapıcı hücredeki bir veya daha fazla akkiz DNA deđiŐikliđi (mutasyon) ile başlar. Bu değişiklik kan hücrelerinin aşırı üretimi ile sonuçlanır.
- Hemen tüm PV hastalarında JAK2 gen mutasyonu vardır. Mutasyona uđramıŐ olan bu gen PV'nın başlamasında rol oynar. Bununla birlikte hastalığın sebebi olarak oynadığı kesin rol hakkında çalışmalar sürdürülmektedir.
- PV'de, kırmızı küreler, beyaz küreler ve sıklıkla plateletler aşırı miktarda üretilir. Bu hücreler normal fonksiyon gösterir. PV belirtileri, bulguları ve komplikasyonları kandaki çok sayıda kırmızı küre ve genellikle çok sayıda plateletten kaynaklanır. Beyaz küre sayısı, özellikle bir beyaz küre tipi olan nötrofil sayısı artabilir, fakat herhangi önemli bir etkiye neden olmaz.
- Polisitemia vera kronik bir hastalıktır. Her ne kadar iyileŐtirilemezse de uzun periyodlar boyunca etkin Şekilde tedavi edilebilir ve genellikle yaşam beklentisinde kısalmaya neden olmaz. Bununla birlikte PV hastalarının komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek amacıyla tıbbi gözetim altında olması önemlidir.

Polisitemia vera (PV) birçok özelliği, özellikle bir veya daha fazla kan hücresi dizisinin “klonal” üretimini paylaşan bir dizi hastalığı gruplandırmak için kullanılan “miyeloproliferatif hastalıklar” terimiyle anılan hastalıklardan biridir. Tüm klonal hastalıklar (kanserler) tek bir hücrede bir veya daha fazla DNA değişikliğiyle başlar: kemik iliği veya kandaki hücreler bu tek mutant hücrenin yavrularıdır. Diğer miyeloproliferatif hastalıklar esansiyel trombositemi ve idiyopatik miyelofibrozistir.

PV kan oluşturucu erken hücredeki akkiz mutasyonların sonucu olarak kontrol edilemeyen kan hücresi özellikle kırmızı küre üretiminden kaynaklanmaktadır. Bu erken hücre yalnızca kırmızı küreleri değil, aynı zamanda beyaz küreleri ve plateletleri de oluşturma yeteneğine sahip olduğundan bu hücre dizilerinin herhangi bir kombinasyonu etkilenebilir.

PV sebebi tam olarak anlaşılammıştır. Hemen tüm PV hastalarında JAK2 (Janus kinase 2) geni mutasyonu vardır. Mutasyona uğrayan bu gen muhtemelen PV'nin başlamasında rol oynar. Ancak hastalık sebebi olarak kesin rolü konusunda halen çalışmalar yapılmaktadır.

Birçok PV hastasında aile hikayesi yoktur. Bununla birlikte, zaman zaman birden fazla aile üyesinde bu hastalık vardır. PV diğer Avrupalılar ve Asyalılara nazaran Doğu Avrupalı Yahudilerde daha sık görülmektedir. İnsidans dünya çapında değişiklik göstermekte, 100.000 kişide 0.5 ile 2.5 arasında değişmektedir. PV tanısı konulan yaş ortalaması yaklaşık 60-65 yaşdır. Otuz yaş altındaki kişilerde nadiren görülür.

PV genellikle çok uzun vadeli olarak etkin şekilde tedavi edilebilir. Tedavi alan PV hastalarının yaşam kalitesi normal veya normale yakındır. PV dikkatli tıbbi gözlem ve tedaviyle günlük aktiviteleri ve işi çok fazla etkilemez.

PV hakkındaki bu broşür tanı, tedavi, ilave bilgi ve destek kaynakları hakkında bilgi sunmaktadır.

Polisitemia vera tanısı nasıl konur?

Belirtiler, bulgular ve komplikasyonlar

Kırmızı küreler, beyaz küreler ve plateletler polisitemia vera hastalarında normal fonksiyon gösterirler. Kanda çok fazla kırmızı küre ve genellikle çok fazla platelet olduğundan PV belirtileri, bulguları ve komplikasyonları ortaya çıkar. Beyaz küre artışı hastada enfeksiyon riskine yatkınlık yaratmaz veya başka önemli etkilere neden olmaz.

Hastalıkta az sayıda sıkıntı verici semptom olabilir ve periyodik sağlık muayenesinde kan sayımları yapıldığında keşfedilebilir. Ancak, hastanın kanını visköz (yoğun) hale getiren kırmızı küre sayısındaki artışla semptomlar ortaya çıkabilir – bunun sonucunda, kan etkin şekilde akamaz.

PV'nin bazı belirtileri ve bulguları şunlardır:

- Baş ağrısı, aşırı terleme, kulaklarda çınlama, görme bulanıklığı ve kör nokta gibi görme bozuklukları, sersemleme veya vertigo (daha şiddetli dönme duygusu) sıkıntı verici olabilir. Bu semptomların kan akımı yavaşlayan damarlardaki tıkanma etkisiyle ilişkili olduğu tahmin edilmektedir.
- Bazı hastalarda özellikle sıcak suyla banyo sonrasında ciltte kaşıntı ortaya çıkar.

- Kanda kırmızı küre konsantrasyonundaki artışın sonucu olarak ciltte, özellikle avuç içi, kulak memesi, burun ve yanaklarda kızarıklık veya morumsu görünüm ortaya çıkabilir. Bazı hastalarda ayaklarda yanma duygusu olabilir.

- Peptik ülserler PV ile ilişkili olabilir ve gastrointestinal (GI) kanamaya neden olabilir.
- Fizik muayenede veya ultrason incelemesinde saptanabilen dalak büyümesi.
- Anjina veya konjestif kalp yetmezliği visköz kanın ve koroner kan damarları içinde yoğunlaşma ve trombus (pıhtı) oluşturma eğilimi olan plateletlerin zararlı etkisi olabilir.
- Eklemlerde artan ürik asit seviyesinin (PV ile ilişkili) neden olduğu ağırlı inflamasyon ile ortaya çıkan gut hastalığı gelişebilir ve giderek kötüleşebilir.
- PV hastalarının yaklaşık %25'inde genellikle minör kanama veya morarma ortaya çıkabilir.

PV hastalarında pıhtı oluşumuna neden olan yüksek platelet sayısı görülebilir. Genellikle yaşlı PV hastalarında rastlanan altta yatan vasküler hastalık pıhtılaşma komplikasyonu riskini artırabilir. Pıhtılar, felç, kalp krizi, derin ven trombozu veya pulmoner emboli gibi ciddi problemlere neden olabilir. Hastaların yaklaşık %30'unda PV tanısı konmadan önce kan pıhtıları oluşur. Tanıdan sonraki ilk 10 yıl içinde PV hastalarının %40-60'ında kan pıhtıları olabilir.

PV hastalarında hastalık ve/veya bazı ilaç tedavileri nedeniyle lösemi gelişmesi riski genel popülasyondan biraz daha yüksektir.

Tanı

Hastanın kırmızı küre sayısı yüksekse PV tanısı akla gelir. PV tanısı koymak için kandaki kırmızı küre konsantrasyonuna ait üç ölçüt kullanılır: hematokrit, hemoglobin konsantrasyonu ve kırmızı küre sayısı. Bu ölçümler tam kan sayımı (CBC) olarak adlandırılan standart kan testi içinde yer almaktadır. Kan sayımları, hematokrit, hemoglobin konsantrasyonu ve kırmızı küre sayısını eş zamanlı olarak ölçen makine ile gerçekleştirilir ve bu ölçümler birbirine paraleldir.

Eğer PV hastasında %45 oranındaki normal hematokrit üçte bir oranında artarak %60'a çıkarsa, bununla ilişkili normal hemoglobin 150 gram/litre iken üçte bir oranında artarak 200 gram/litreye ulaşır. Kırmızı küre sayısı da üçte bir oranında artış gösterir. Bu nedenle, tanı amacıyla bu üç ölçümden biri kullanılabilir.

Hemoglobin ve Hematokrit

PV tanısı koymak ve hastanın tedavi cevabını ölçmek için genellikle hemoglobin ve hematokrit konsantrasyonları kullanılır.

Hemoglobin kırmızı kürelerde bulunan ve akciğerlerden vücut dokularına oksijen taşıyan demir-içeren proteindir. Kandaki hemoglobin konsantrasyonu her bir litre kanın gram olarak içerdiği hemoglobin şeklinde ifade edilir. Sağlıklı bireylerde konsantrasyon kadınlarda litrede 120 – 150 gram hemoglobin, erkeklerde bir litre kanda 140 – 180 gram hemoglobin arasında değişmektedir.

Hematokrit kan hacmindeki kırmızı kürelerin oranıdır ve genellikle yüzde ile veya kandaki hemoglobin konsantrasyonunun artışı ile ifade edilir. Sağlıklı bireylerde hematokrit kadınlarda %36 – 46, erkeklerde %42 – 52 arasındadır.

PV tanısını doğrulamak amacıyla kan testlerinden elde edilen diğer diagnostik özellikler şunlardır:

- Beyaz küre sayısında, özellikle bir tip beyaz küre olan nötrofil sayısında artış. Birçok PV hastasında beyaz küre sayısı hafif artış gösterir. Bu artış genellikle ilerleme göstermez.
- Hastaların en az %50'sinde görülen platelet sayısı artışı. Platelet sayısındaki artış ilerleme gösterebilir.
- Kan hücrelerinde JAK2 mutasyonunun bulunması.
- Kırmızı küre kitlesinde artış (hematokrit veya hemoglobin konsantrasyonu mutlak bir artış göstermezse genellikle kırmızı küre kitlesindeki artış ölçülür).
- Normal veya normale yakın arterial oksijen saturasyonu.
- Kanda eritropoietin (EPO) seviyesinin düşük olması. (PV'de kan EPO seviyesi genellikle düşüktür, fakat sekonder polisitemide normal veya yüksektir. Sekonder polisitemiler bu broşürde ileride tartışılacaktır.)

Kemik İliği Muayenesi

Her ne kadar kemik iliği analizi tanı koymak için gerekli değilse de yapılan testlerin bir parçası olabilir. PV tanısı konduğunda kemik iliği, kan yapıcı hücrelerin aşırı derecede artışı nedeniyle normalden fazla sayıda hücre içermektedir ve ilave kırmızı kürelerin yapılması nedeniyle demir eksikliği vardır. Kemik iliği hücrelerinde kromozom analizi de yapılabilir. PV'nin özelliği olan ilave eritropoietin yokluğunda kemik iliği kırmızı küre prekürsörlerinin çoğalma yeteneğini incelemek amacıyla bu prekürsörlerin çoğalması konusunda çalışma yapılabilir.

Polisitemia vera tedavileri nelerdir?

Hematolog (kan hastalıkları konusunda uzman olan doktor) polisitemia vera hastası için spesifik tedavi önerebilir.

PV kronik bir hastalıktır; iyileşmez fakat uzun süreler boyunca etkin şekilde tedavi edilebilir. Hematokrit ve hemoglobini normale yakın düzeyde tutmak için dikkatli tıbbi gözetim ve tedavi önemlidir.

Hastalığın tedavi hedefleri:

- Semptomları kontrol etmek.
- Komplikasyon riskini azaltmak.

Tedavilerde hedeflenenler şunlardır:

- Hematokrit ve hemoglobin konsantrasyonunu normal veya normale yakın seviyelere indirmek.
- Platelet sayısı yüksekse veya zamanla artıyorsa bu sayıyı düşürmek.

PV tedavi tipleri hakkındaki kararlar şunlara dayanmaktadır:

- Hastalık semptomları ve ilerleme hızı.
- Hastanın yaşı.
- Hastanın genel sağlık durumu, eşzamanlı hastalıkları.

PV için iki ana başlangıç tedavisi, kan bağışına benzer şekilde venden kan alınmasını ifade eden flebotomi ve eğer yüksekse platelet sayısını düşürmek için ilaç tedavisi. Eğer flebotomi hematokrit veya hemoglobin konsantrasyonunu kontrol etmede yetersizse ilaç tedavisi flebotomiyle kombine edilebilir veya flebotominin yerini alabilir.

Flebotomi

Flebotomi venden kan alınmasıdır. Birçok hastada tedavinin başlangıç noktasıdır. Haftalar – aylar içinde hematokrit veya hemoglobin seviyesini normale indirmek amacıyla düzenli aralıklarla bir miktar kan alınır. İşlem kan bankasına kan bağışısı yapılmasında kullanılan işlemle aynıdır. Flebotominin hemen ortaya çıkan etkisi, hematokrit veya hemoglobinde azalmadır. Bu azalma eğer varsa baş ağrısı, kulaklarda çınlama ve sersemlik gibi bazı semptomlarda iyileşme ile sonuçlanır. Flebotominin nihai sonucu demir eksikliğidir. Flebotomi birçok hasta için, bazen yıllarca gerekli olan tek tedavi şekli olabilir. Birkaç ayda bir kan alınmasıyla hastalık kontrolünde istenen düzeye ulaşılabilir. Flebotominin istenmeyen etkilerinden biri platelet sayısında artışa katkıda bulunmasıdır.

İlaç Tedavisi

Aspirin tedavisi. Arterde trombozis riskini azaltmak için düşük-doz aspirin kullanılabilir. Plateletlerin arter duvarına yapışması ve kümeleşmesi ihtimalini azaltarak işlev gösterir.

Anagrelid platelet sayısı çok yüksek olduğunda kullanılan bir ilaçtır. İlaç kemik iliğinde platelet oluşum hızını azaltır. Diğer kan hücreleri üzerinde etkisi yoktur.

Anagrelidin yan etkileri olarak sıvı retansiyonu, kalp ve kan basıncı problemleri, baş ağrıları, sersemlik, bulantı ve diyare gelişebilir. Yaşlı hastalar ve kalp hastalığı olanlar anagrelidle tedavi edilmezler.

Antihistaminler veya ilgili ilaçlar kaşıntıyı hafifletmek amacıyla reçete edilebilirler.

Miyelosupresif ilaçlar (kırmızı küre ve platelet konsantrasyonlarını düşüren ajanlar). Bazı hastalarda tek başına flebotomi aşırı kırmızı küre üretimini kontrol edemez ve aşırı platelet üretimini artırabilir. Platelet sayısı aşırı derecede yüksek olan, kanama veya kan pıhtısı ya da düşük-doz aspirin veya flebotomiye cevap vermeyen şiddetli sistemik komplikasyonları olan hastalar miyelosupresif ajanlarla tedavi edilebilirler. Kemik iliği kırmızı küre ve platelet üretimini suprese eden ilaç tedavisi flebotomiyle kombine edilebilir veya flebotominin yerine uygulanabilir.

Hidroksiürea. PV’da en sık kullanılan miyelosupresif ajan olan hidroksiürea tablet şeklinde verilir. Az sayıda yan etkisi vardır ve hem hematokrit veya hemoglobin hem de platelet sayısını düşürmeye yardım eder.

İnterferon alfa ve diğer kemoterapi ajanları mevcuttur fakat uygulanmaları sıkıntılı olduğundan ve sıklıkla yan etkilere neden olduklarından birçok hastada kullanılmazlar. İnterferon alfa enjeksiyon yoluyla verilir ve pahalıdır. Bazı hastalarda orta derecede şiddetli grip benzeri semptomlar, konfüzyon, depresyon veya diğer komplikasyonlar gelişir.

Radyoaktif fosfor (32p) sık takip yapılamayan yaşlı hastalar için bir seçenektir. İntravenöz olarak verilen bir veya iki dozla uzun süreli kontrol mümkündür.

Özel Hususlar

Tedavi edilmeyen hastalarda cerrahi sırasında kanama komplikasyonu riski artar. Bu nedenle, eğer herhangi bir sebeple cerrahi gerekirse, cerrahi öncesinde hematokrit ve hemoglobini normale getirecek tedavi yapılmalıdır.

Hastaların yaklaşık %15'inde tedaviye rağmen hastalık ilerleme gösterir. Yıllar süren hastalık sonrasında bu hastaların hücrelerinde daha başka değişiklikler olur ve artık aşırı kırmızı küre üretmezler. Bir süre, kırmızı küre sayısı tedavi verilmeden normale yakın olabilir veya normalin altına inebilir ve anemiye neden olabilir. Dalak daha fazla büyüyebilir, kemik iliği fibröz veya skarlanmış hale gelebilir ve kırmızı küre ve platelet oluşturma yeteneği azalabilir. Kemik iliğindeki durum "miyelofibrozis" olarak adlandırılır. Platelet sayısı düşük seviyelere inebilir. İmmatür beyaz küreler kemik iliğinden kana salınabilir.

Bu süreçte tedavi anemi ve ağrı kontrolü için gereken kan transfüzyonlarını içerebilir. Ayrıca, beyaz küre ve platelet sayılarını veya dalak boyutunu kontrol etmek için miyelosupresif ilaçlara ihtiyaç olabilir. Bazı vakalarda, masif dalak büyümesi için splenektomi (dalağın cerrahi olarak çıkarılması) yapılabilir. Cerrahiye tolere edemeyen hastalarda dalağa düşük doz radyasyon uygulanabilir.

Sekonder Polisitemiler

Sekonder polisitemiler ("sekonder eritrositozis" olarak da adlandırılır) miyeloproliferatif hastalık değildir. Dört temel durumun sonucu olarak ortaya çıkabilirler: yüksek irtifalara çıkma, kan oksijenasyonunun düşmesine neden olan hastalıklar, hormon eritropoietin sekrete eden tümörler (ör. böbrek tümörleri) veya aşırı eritropoietin üretimi veya aktivitesine neden olan kalıtsal bozukluklar. (Eritropoietin kemik iliğinde kırmızı küre oluşumunu stimüle eden temel hormondur.) Sekonder polisitemiler aşırı kırmızı küre üretimi ile sınırlıdır. Kan oksijen içeriğinin düşmesine neden olan yüksek irtifa veya kalp ve akciğer hastalığı durumunda sekonder polisitemiler vücudun fiziksel cevabıdır ve kanın oksijen taşıma kapasitesini artırmaya yarar.

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.
- PV ve diğer miyeloproliferatif hastalıklarda yeni ilaç tedavileri için uygun hedefler oluşturabilen diğer onkogenlerin (kanseri genleri) tanımlanması.
- PV ve diğer miyeloproliferatif hastalıklarla ilişkili trombozisi (pıhtı) önlemek veya tedavi etmek için yeni tedaviler.

Araştırmacılar yeni tedaviler veya kombinasyon tedavileri konusunda klinik çalışmalar (araştırma çalışmaları) yürüterek PV tedavisinde daha etkin yollar bulmaya çalışmaktadırlar. Klinik çalışmalarda inceleme altında olan bazı tedaviler şunlardır:

- İmatinib mesilat. Kronik miyelojenöz lösemi tedavisinde onaylanmış olan bu ilacın, aşırı kırmızı küre üretimini tersine çevirmedeki etkinliğini değerlendirmek amacıyla PV tedavisi konusunda incelemeleri sürmektedir. Bu ilacın kırmızı küre artışı için gereken belirli enzimleri bloke ederek aşırı üretim sürecini inhibe etmesi olasıdır.
- Allojenik kök hücre transplantasyonu. Miyelofibrozis, splenomegali (dalak büyümesi) veya miyelodisplastik sendrom ya da akut miyeloid lösemiye içeren progresif hastalıkları olan az sayıda genç PV hastası allojenik kök hücre transplantasyonu adayı olabilir. Halen yürütülmekte olan bir klinik çalışmada, şiddetli progresif PV, diğer miyeloproliferatif bozukluklar veya miyelodisplastik sendromu olan hastaların tedavisinde allojenik kök hücre transplantasyonunu takiben düşük-doz total-vücut radyasyon terapisi ile fludarabin ve alemtuzumab kombinasyonunun etkinliği araştırılmaktadır. Alemtuzumab bir tür monoklonal antikör tedavisidir.

