

ESANSİYEL TROMBOSİTOZ TANILI HASTALARIMIZIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

RETROSPECTIVE EVALUATION OF OUR PATIENTS WITH DIAGNOSIS ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA

Tuğba ÇETİNTEPE¹ Lütfi ÇETİNTEPE² Cansu Atmaca MUTLU¹ Şerife SOLMAZ¹
Celal ACAR¹ Sinem NAMDAROĞLU¹ Füsün GEDİZ¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir
²Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi Nefroloji Kliniği, İzmir

Anahtar Sözcükler: Esansiyel trombositoz, JAK2 mutasyonu, tromboz
Keywords: Essential thrombocytemia, JAK2 mutation, thrombosis

Yazının alınma tarihi: 28.06.2018

Kabul tarihi: 20.07.2018

Online basım: 23.07.2018

ÖZ

Giriş: Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde takip edilen 118 Esansiyel trombositozlu (ET) hastanın demografik verileri, eşlik eden mutasyon durumları, kullandığı tedaviler ve sağkalım analizlerinin yapılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Esansiyel Trombositoz tanısı ile izlenen 118 olgunun verileri geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 68'i kadın (% 58), 50'si erkek (%42) idi. Hastaların ortanca yaş değeri 68 yaş idi. 118 hastanın 59 'unda JAK2 mutasyonu pozitif bulundu. Altı yıllık izlemde 22 hastada (%18) trombotik olay izlendi. JAK2 mutasyonu pozitif olan hastaların %13'ünde trombotik olay gözlemlendi. Serebrovasküler olay en çok görülen trombotik olaydı. 22 hastanın 13'ünde (%59) serebrovasküler olay saptandı. JAK2 mutasyonu pozitif olan hastalarda trombotik olayların daha sık olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,004).

Sonuç: Hastalarımızın demografik özellikleri diğer çalışmalar ile benzerdi. JAK2 mutasyonu pozitif olan hastalarda trombotik olaylar daha sık gözlenmektedir. Çalışmamızda JAK2 mutasyonu ile tromboz arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

SUMMARY

Introduction: The aim of this study was to evaluate the demographic data, accompanying mutations, treatments and survival analyzes of 118 patients with essential thrombocytosis who were followed up in our department in the Hematology Clinic of Bozyaka Training and Research Hospital.

Material and Method: Data of 118 ET patients were evaluated retrospectively.

Results: We found that 68 of the patients were woman and 50 of the patients were man. And median age were 68. Of the 118 patients, 59 had positive JAK2 mutations. Thrombotic events were observed in 22 patients (18%) at the 6-year follow-up. Thrombotic events were observed in 13% of JAK2 mutation-positive patients. Cerebrovascular events were the most common thrombotic events. Cerebrovascular events were detected in 13 (59%) of the 22 patients. It was statistically significant that thrombotic events were more frequent in JAK2 mutation-positive patients (p = 0.004).

Conclusion: The demographic characteristics of our patients were similar to those of other studies. Thrombotic events are more common in patients with positive JAK2 mutations. There was a significant correlation between JAK2 mutation and thrombosis in our study

GİRİŞ

Esansiel trombositoz (ET) BCR-ABL negatif kronik miyeloproliferatif neoplaziler (MPN) arasında yer alan klonal bir kök hücre hastalığıdır. Yıllık görülme sıklığı 100 000 kişide 1-2.5 kadardır (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 yılında güncellenen kriterlerine göre; Trombosit sayısının sürekli olarak $\geq 450.000/\mu\text{L}$ olması, kemik iliğinde megakaryositlerin proliferasyonu retiküler liflerde minor artış (derece 1) ile seyreden diğer myeloproliferatif neoplaziler, myelodisplastik sendrom ve reaktif trombositoz nedenlerinin dışlanması ve eşlik eden JAK 2, CALR veya MPL mutasyonu varlığı ile tanı konulur (2). Genel-likle asemptomatik olup splenomegali, kanama ve tromboz ile seyredebilir.

JAK2, CALR, MPL mutasyonlarının tespiti ile ET moleküler patogenezi daha iyi anlaşılır hale gelmesine rağmen klinik önemleri henüz tam olarak bilinmeyen ASXL1, CBL, IDH ve IKZF1 gibi başka birçok mutasyon daha tanımlanmıştır (3). Tromboz gelişme riskinin belirlenmesi tedavide ana belirleyici unsurdur. Kontrendikasyon olmadığı sürece tüm hastalara 100 mg asetilsalisilik asit önerilmekte iken daha önceden tromboz geçiren ve 60 yaş üzerinde olan hastalara sitoreduktif tedavi önerilir(4).

GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, hematoloji polikliniğine son 6 yıl içinde başvuran ve ET tanısı alan 118 olgunun mevcut dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları, mutasyon durumları, hastalığa bağlı komplikasyonlar ve kullanılan tedaviler hasta dosyalarından retrospektif olarak değerlendirildi ve kaydedildi. ET tanısı koyarken Dünya Sağlık Örgütü'nün revize edilen 2016 kriterlerine bağlı kalındı. Hematoloji polikliniğinde takip edilen ET tanılı hastalarda tanı aşamasında biyokimya laboratuvarında JAK2V617F mutasyonuna bakılmaktadır. Hastaların periferik kanlarından elde edilen DNA örneklerinde

JAK2V617F mutasyon varlığı Real Time PCR (Gerçek zamanlı polimer zincir reaksiyonu) kullanılarak çalışılmıştır. Bu mutasyonun negatif tespit edilmesi durumunda MPL ve CALR mutasyonlarına bakıldı. Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 21.0 programında yapıldı ve sürekli değişkenler minimum, maximum ve ortanca ile, kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise pearson ki kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda 118 ET tanılı hasta değerlendirildi. Hastaların 68'i kadın (% 58), 50'si erkek(%42) idi. Hastaların ortanca yaş değeri 68 yaş idi. Hastaların yaş ortalaması 65 idi. 51 hastanın 65 yaş altında olduğu gözlemlendi. 118 hastanın 59'u (% 50) JAK 2 pozitif, 7'si (% 5) CALR ve 52 'si (%44) TRIPLE - idi. JAK2 mutasyonu pozitif saptanan olguların 28'si(%47) kadın, 31'ü (%53) erkekti. Tüm olgular değerlendirildiğinde JAK2 mutasyonu varlığı ile cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Hastaların 24'ünde (%20) splenomegali saptandı. 6 yıllık izlem sonunda tüm olgular aldığı tedaviler açısından değerlendirildiğinde, 76 hasta (%64) hidroklorür tedavisi, 31 hasta (%26) anagrelide tedavisi, 8 hasta (%6) sadece asetilsalisilik asit tedavisi, 3 hasta (%2) interferon tedavisi ile takip ediliyordu.6 yıllık izlemde 22 hastada (%18) trombotik olay izlendi. JAK2 mutasyonu pozitif olan hastaların %13'ünde (8/51), JAK2 mutasyonu negatif olan hastaların ise %23'ünde (14/45) trombotik olay saptandı (Tablo 1). Serebrovasküler olay en çok görülen trombotik olaydı. 22 hastanın 13'ünde (%59) serebrovasküler olay saptandı.5 hastada koroner arter hastalığı, 3 hastada pulmoner hipertansiyon ve 1 hastada retinal ven trombozu izlendi.(Tablo 2). JAK2 mutasyonu pozitif olan hastalarda trombotik olayların daha sık olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,004$). Trombotik olay gözlenen toplam 22 olgunun %73'ü 60 yaş üzerinde bulundu.

Tablo 1. Tromboz saptanan hastaların JAK2 mutasyonu

Tromboz Tipi	JAK2 pozitif (n:59)	JAK2 negatif (n:59)
Tromboz pozitif(n=22)	8 (%14)	14 (%24)
Tromboz negatif (n=94)	51 (%86)	45 (%76)

Tablo 2. ET hastalarındaki tromboz sıklığı

Tromboz Tipi	Tromboz Görülen Hasta Sayısı N=22)	Yüzdelerik Oran
Koroner arter hastalığı	5	23%
Pulmoner hipertansiyon	3	14%
Retinal ven trombozu	1	5%
Serebrovasküler olay	13	59%

TARTIŞMA

Esansiyel trombositoz (ET), myeloproliferatif bir hastalık olup 5. dekkada ve kadınlarda sık görülmektedir (1). Bizim çalışmamızda da literatüre paralel olarak yaş ortalaması 68 idi ve kadınların sayısı fazlaydı. 90 ET hastasının klinik bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada splenomegali %18 oranında tespit edilmiş olup çalışmamızda splenomegali benzer oranda saptanmıştır(5).

Hücre içine sinyal iletiminde önemli bir rol oynayan tirozin kinaz ailesinin üyesi olan JAK2 sitoplazmik yerleşimlidir. JAK2 geninde 617. Pozisyonunda bulunan valin yerine fenilalanin gelmesi ile ortaya çıkan JAK2V617F mutasyonu ile hematopoetik öncül hücrelerinde büyüme faktörlerine karşı hassasiyet gelişir. (6) JAK2 mutasyonu tanı kriterleri arasında yer almakla birlikte prognoz açısından da önemli bir yere sahiptir. ET ile takip edilen 150 olgunun klinik özelliklerinin tanımlandığı bir çalışmada JAK2 mutasyon sıklığı %48,7 bulunmuştur (7). Bizim çalışmamızda da ET'lu hastalarda %50 oranında JAK2 gen mutasyonu pozitifliği tespit edilmiş olup, yapılan çalışmalarla benzer oranda bir pozitiflik görülmüştür. JAK2 mutasyonu pozitif saptanan olguların 28'si (%47) kadın, 31'ü (%53) erkekti. Tüm olgular değerlendirildiğinde JAK2 mutasyonu varlığı ile cinsiyet arasında literatüre

uygun şekilde anlamlı ilişki bulunamadı (8). Yapılan çalışmalarda JAK2 pozitifliği ile venöz tromboz arasında ilişki belirlenmiştir. Finazzi ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı 179 ET hastasının içeren çalışmada hem arteriyel hem de venöz tromboz riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (9). 639 ET li hasta ile yapılan başka bir çalışmada ise mutasyonu bulunanlarda kardiyovasküler olaylar anlamlı olarak artmıştır(10). Lusanna ve arkadaşlarının sistemetik gözden geçirmesinde JAK2 mutasyonu bulunan ET li hastalarda tromboz riski 2 kat artmıştır (11). Campbell ve arkadaşlarının 806 ET li hasta ile yaptığı çalışmada JAK2 mutasyonu ile tromboz arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (12). Bizim çalışmamızda da JAK2 gen mutasyonu ile tromboz arasındaki ilişki statiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç olarak ET tanılı JAK2 mutasyonu pozitif hastalarda, JAK2 negatif hastalara göre trombotik olaylar daha sık gözlenmiştir. Bu nedenle JAK2 mutasyonuna sahip olgular tromboz açısından risklidir. Hastalarımız yaş, cinsiyet, mutasyon varlığı açısından literatür ile benzer bulgulara sahiptir. Bizim çalışmamızda ET tanılı olgularda JAK2 mutasyonu ile tromboz arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu nedenle ET tanılı JAK2 mutasyonu pozitif olgularda trombotik olaylar yönünden dikkatli olmak gerekir.

KAYNAKLAR

1. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. Am J Hematol 1999; 61(1): 10-5.
2. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Vannucchi AM, Tefferi A. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: Clinical and molecular advances. Blood Rev 2016; 30(6): 453-9.

3. Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia* 2010; 24(6): 1128-38.
4. Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, Pérez-Andreu V, Hernández-Boluda JC, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood* 2010; 116(8): 1205-10.
5. Bayram M, Özkocaman V, Özkalemkaş F. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2011; 13(3): 16-5.
6. Anand S, Stedham F, Beer P, Gudgin E, Ortmann CA, Bench A, et al. Effects of the JAK2 mutation on the hematopoietic stem and progenitor compartment in human myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2011; 118(1): 177-81.
7. Wolanskyj AP, Lasho TL, Schwager SM, McClure RF, Wadleigh M, Lee SJ, et al. JAK2 mutation in essential thrombocythaemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. *Br J Haematol* 2005; 131(2): 208-13.
8. Tefferi A. Classification, diagnosis and management of myeloproliferative disorders in the JAK2V617F era. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 240-5.
9. Finazzi G, Rambaldi A, Guerini V, Carobbo A, Barbui T. Risk of thrombosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to JAK2 V617F mutation status. *Haematologica* 2007;92(1): 135-6.
10. Vanucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P. Clinical profile of homozygous JAK 2 V617F mutation in patients with polcythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood* 2007; 110(3): 840-6.
11. Lussana F, Caberlon S, Pagani C, Kamphuisen PW, Büller HR, Cattaneo M. Association of V617F Jak2 mutation with the risk of thrombosis among patients with essential thrombocythaemia or idiopathic myelofibrosis: a systematic review. *Thromb Res* 2009; 124(4): 409-17.
12. Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2006; 355(23): 2452-66.

Sorumlu yazar

Tuğba ÇETİNTEPE
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir
E mail: tugbacetin-tepe@gmail.com
Tel: 05059060150