

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE PANSİTOPENİNİN SEYREK GÖRÜLEN BİR NEDENİ : MYELODİSPLASTİK SENDROM (OLGU SUNUMU)

A RARE CAUSE OF PANCYTOPENIA IN A PATIENT WITH END-STAGE RENAL DISEASE : MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME (A CASE REPORT)

İdris Şahin* , Mustafa Kösem**, Rıdvan Mercan***, Doğan Koca***, Lokman Eminov***, Reha Erkoç*

* Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıklar AD Nefroloji BD, ** Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fak. Patoloji AD, *** Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıklar AD

ÖZET

Miyelodisplastik sendrom (MDS) klonal kök hücreden köken alan, genellikle erişkinleri etkileyen heterojen grup bir hastalıktır. KBY'inde MDS seyrek görülmektedir. Bu makalede yaklaşık iki yıldır KBY nedeni ile Ünitimizde düzenli olarak hemodiyalize giren, dokuz aydır da, yapılan tetkikler neticesinde pansitopeni saptanan 38 yaşındaki bayan olgu sunulmuştur. Olgumuz yaklaşık dokuz aydır destek tedavi ile hayatını sürdürmektedir. Sonuç olarak MDS saptanan KBY olgularında immüsupressif ve sitotoksik tedavi yerine destek tedavisi tercih edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Miyelodisplastik sendrom, pansitopeni, kronik böbrek yetmezliği

SUMMARY

Myelodysplasia syndromes (MDS) are a heterogenous group of clonal stem cell disorders which generally occur in adults. MDS are rare seen in patients with end-stage renal disease (ESRD). In this study, we presents a 38-year-old woman with ESRD who had regularly received hemodialysis therapy for two years. In this patient, we observed pancytopenia and the patient who survived for nine months by supportive therapy. In conclusion, supportive therapy should be preferred in MDS' patients with ESRD.

Key Words: Myelodysplastic syndrome, pancytopenia, chronic renal failure

GİRİŞ

MDS (miyelodisplastik sendrom) klonal kök hücreden köken alan, genellikle erişkinleri daha az olarak da çocukları etkileyen heterojen grup bir hastalıktır (1). Klonal kök hücre bozukluğu karşımıza her üç hematopoetik seride etkilenme ile çıkmaktadır (1,2). Primer MDS, sekonder MDS'ten antineoplastik veya immüsupressif tedavi alımı, toksik maddeye maruz kalınması, veya genetik hastalıkla birlikte olunması ile ayırt edilmektedir (1).

Anemi, KBY'de sık görülen klinik bir durumdur ve KBY'deki semptomların çoğundan sorumludur. Yaklaşık 150 yıldır KBY'de anemi olduğu bilinmektedir. Eritropoetin eksikliği başta olmak üzere, kan kayıpları, demir ve nutrisyonel eksiklikler, suda eriyen vitamin kayıpları, eritrosit yaşam süresinin kısalması ve üremik toksinlere bağlı kemik iliği baskılanması aneminin başlıca nedenleridir (3,4). Aneminin bu kadar sık görülmesine karşın, KBY'de pansitopeni seyrek görülmektedir. Başlıca pansitopeni nedenleri kronik alkol toksisitesi, SLE, pernisiyöz anemi, malignite ve immüsupressif tedavi ve MDS'dir (5,6).

Olgu:

38 yaşındaki kadın hasta, Mart 2001 tarihinde nefes darlığı, bulantı-kusma, iştahsızlık şikayetleri ile acil polikliniğimize başvurdu. Yapılan tetkiklerinde BUN: 110 mg / dl, kreatinin : 9.8 mg/dl, ürik asit: 9,4 mg/dl, Ca: 6,7 mg/dl, fosfor: 7,7 mg/dl, Na: 138 meq/L, K: 6,8 meq/L saptanması üzerine böbrek yetmezliği tanısı ile yatırıldı. Üriner sistem USG'de böbrek boyutları: sol böbrek 74 x 42 mm, sağ böbrek 59 x 19 mm olarak bulundu. Soy geçmişinde bir özellik tespit edilemeyen olgunun özgeçmişinde son 6 aydır çok su içme , çok idrara çıkma, gece idrara çıkma yakınmaları mevcuttu. Yapılan diğer tetkiklerinde PTH: 237, total protein: 5.9, albümin: 3.6, ALKP: 823 saptandı. Tam idrar tetkikinde ise dansite: 1009, pH: 5.0, glukoz: negatif, protein:>300 mg/dl, ürobilijen: normal, bilirubinüri: negatifti, idrar sedimentinde her büyük büyütme sahasında 11 eritrosit, 7 lökosit görüldü. Geliş hemogramında Hgb: 5.8 gr/dl, Htc: %18.1, mcv: 88.7 fi, lökosit: 8600/mm³, trombosit: 308000/mm³tü. Tetkikler sonucunda olgu KBY olarak kabul edildi. Ardından arteriyo-venöz fistül açılarak Ünitimizde hemodiyaliz programına alındı. KBY'nin

etiyojik nedeni bulunamadı.

Mart 2001'den bu yana renal anemi nedeni ile zaman zaman kan transfüzyonu yapılan bazen de düzensiz olarak r-Hu-EPO kullanan olgunun. Mayıs 2002 tarihinde yapılan tetkiklerinde anemi yanında sınırdaki lökosit ve trombosit sayımı saptandı. Hastada son iki aydır belirgin halsizlik, yorgunluk, nefes darlığı olması üzerine tekrar Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesine yatırıldı. Ekonomik nedenlerle düzenli r-Hu-EPO kullanamayan olgu, parenteral demir sakkarat, B12 vitamini, folik asit, kalsiyum karbonat ve düzensiz olarak da aktif D vitamini kullanmaktaydı. Pansitopeni için yapılan tetkiklerinde folik asit ve B12 vitamin düzeyleri normal saptandı. Anemisi için aralıklı olarak eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmaktaydı.

Kliniğimizde yapılan tetkiklerinde:

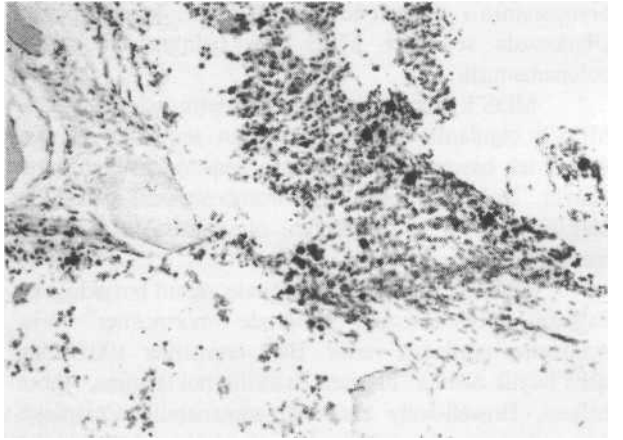
Hgb: 6.5gr/dl
Lökosit: 2800 / mm³
Hct : % 19
Nötrofil: % 69
Eritrosit: 2.04 milyon / mm³
Lenfosit: % 19
Mcv: 95 fi
Monosit: % 7
MCH: 32 pg
Eozinofil: % 5
MCHC: 34.3 gr/dl
Trombosit: 90 000 / mm³
RDW : 12.7
MPV:9.1fl
Düzeltilmiş retikülosit sayımı: % 1
BUN :76 mg/dl
Ca : 7.4
GGT : 13 u/L
Kreatinin : 7.7
p :5.2
T. Kolesterol : 86 mg/dl
Ürik asit :6.1
AST : 11 u/L
Trigliserid : 160 mg/dl
T. Protein : 5.9
ALT : 13 u/L
Glukoz : 95 mg/dl
Albümin : 3.6
ALKP: 224 u/L
PTH : 237 (N: 0-70) pg/ml
Ferritin : 857 ng /mi
CRP : 35.7
Diğer tetkikler:
Demir : 130 ng/ml, transferrin saturasyonu : % 37

saptandı.

Vitamin B12 , folik asit, hemoglobin elektroforezi, osmotik fragilité testi, direk ve indirek Coombs testi negatifti. Tiroid fonksiyon testleri normal olarak değerlendirildi. Kanama, pıhtılaşma, PT ve aPTT testleri normal olarak değerlendirildi.



Resim I



Resim II

Serolojik testlerde HbsAg : Negatif, antiHbs : pozitif; anti-HIV, anti-HCV, ANA, anti-DNA negatif saptandı.

Kemik iliği biyopsisi : Kemik iliği hipoplazik, granülositik seride artış, Prusya mavisi ile boyanmada çok sayıda (+) boyanma gösteren hemosiderin yükü makrofajlar, makrofajlarda ve sideroblastlarda demir birikiminde artma ve hafif retiküler liflerde artma bu bulgularla MDS-hiposellüler kemik iliği olarak değerlendirilmiştir. (**Bakınız Resim I, II**)

Hastanın tetkiklerinde pansitopeni saptanması ve periferik yaymada bir özellik saptanmaması üzerine hastaya kemik iliği biyopsisi yapıldı (Sonuç yukarıda sunulmuştur). Biyopsi sonucunda MDS saptandı.

Olgumuz yaklaşık dokuz aydır haftada üç kez düzenli olarak hemodiyalize girerken, ayrıca düzenli olarak anabolik steroid, folik asit, B12 vitamin, düzensiz olarak da EPO, demir sakkarat kullanımı ve gerektiğinde yapılan kan transfüzyonu ile yaşamını devam ettirmektedir.

Tartışma:

Toplumda MDS sıklığı 35-100/milyon nüfus olarak

bildirilmiştir. Tedavi ile ilişkili MDS ise tüm olgularının % 15-20'sini oluşturmaktadır. İdiyopatik MDS erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmekte ve ortalama başlangıç yaşı 68 iken tedaviye bağlı MDS'de daha genç yaşlarda görülmektedir.(7). MDS, genellikle ileri yaşta görülmesine rağmen çocukluk çağında da görülebilmektedir(1). Olgumuzun yaşı MDS için beklenen yaşta olmamasına rağmen, MDS her yaşta görülebilmektedir.

Günümüzde MDS'nin nedenleri çok iyi anlaşılmasın rağmen bazı faktörlerin MDS üzerine etkisi anlaşılmıştır. Bunlar doğumsal anomaliler, radyasyon ve mutasyona yol açan kimyasal ajanlardır (7). Tanı için histopatolojik, sitogenetik çalışma veya periferik yayma yapılmalıdır (1). Kendi olgumuzda bilinen doğumsal anomalisi yoktu. Yine öyküsünde radyasyona maruz kalma öyküsü yoktu. Ekonomik nedenlerden dolayı sitogenetik çalışma yapılamamıştır. Tanı kemik iliği biyopsisinin değerlendirilmesi ile konulmuştur. Olgumuzda sekonder MDS için belirgin bir neden bulunamamıştır.

MDS'li olguların çoğunda anemi görülmektedir. MDS'li olgularda anemi en belirgin semptom olabilir. Anemi tek başına, bisitopeni veya pansitopeni ile birlikte olabilir. İzole nötropeni veya trombositopeni genellikle olağan değildir (7,8). Kendi olgumuzda pansitopeni mevcuttu.

MDS'de anemi kemik iliğinde yapım bozukluğuna bağlıdır. Anizositozun eşliğinde normositer veya makrositer görünüm vardır. Bazı eritrositler 100 fl'den daha büyük olabilir. İlaveten bazofilik noktalanma, Abbot halkası, Howell-Jolly cisimciği saptanabilir. Çekirdekli eritrositler seyrek değildir ve displastik değişiklikleri göstermektedir (7). MCV'nin (ortalama eritrosit hacmi) 100 fl'den büyük olması ve miyeloblast sayısının % 5'ten küçük olması iyi prognoz işareti olarak kabul edilmiştir. (xx8). İlaveten KBY'li olgularda anemi saptanan olgularda mcv'nin normal değerlerden büyük saptanması alkol toksisitesi, pernisiyöz anemi, malignite ve MDS'I akla getirmelidir (5). Olgumuzda da mcv normal değerleri üzerindedir.

Kronik miyelomonositer lösemi dışındaki MDS'li olgularda lökosit sayısı normal veya düşük olabilmektedir. Bunun dışında nötrofillerde hiposegmentasyon, hipogranulasyon görülebilmektedir (7). Olgumuzda lökopeniye eşlik eden hiposegmentasyon mevcuttu. Olgumuzda lökositlerdeki değişiklikler literatür bulgularını desteklemektedir.

MDS'de trombositler büyük ve büyük granüllere sahiptir. Hatta yapılan fonksiyonel çalışmalarda bu olguların kanamaya eğilimli oldukları ve belirgin trombosit anomalileri olduğu saptanmıştır (7). Kendi olgumuzda mpv 9.1 fl olarak bulunmuştur. Olgumuzun kanama ve pıhtılaşma testleri normal olarak bulunmuştur. Ancak daha önce myoma uteri nedeniyle uzun süren vaginal kanaması olmuş, küretaj yapılmıştı ve ancak Küretaj sonrası kanaması kontrol altına alınabilmişti.

Yapılan çalışmalarda olguların % 40-70'inde sitogenetik düzensizlikler saptanmıştır. Kromozomlarda çeşitli anomaliler (delesyon, translokasyon, izokromozom veya marker kromozom) ve anöploidi (trizomi 8, monozomi 7) tanımlanmıştır (1,10,11). Kendi olgumuzda ekonomik nedenlerle genetik çalışma yapılamamıştır.

MDS'de kemik iliği genellikle normal veya hipersellülerdir ancak olguların % 20'sinde hiposellüler olabilir ve aplastik anemi ile benzerlik göstermekte hatta aplastik anemiden ayırt edici bulgusu yoktur. Ancak takipte diseritropoetik değişiklikler, eritroid seride ring-sideroblastlar, hipogranulasyon veya granüler seri öncü hücrelerinde azalma, miyeloblastlarda artma, megakaryositlerde azalma ve çekirdek düzensizliği görülebilmektedir (7). Kendi olgumuzun kemik iliği biyopsisinde granulositer seride artış varken diğer iki seri hipoplazikti. (Bakınız Resim 1,11).

KBY'de pansitopeni, MDS dışında alkol toksisitesi, pernisiyöz anemi, malignite, immüsupressif tedavi, SLE'den köken almış olabilir (5,6). Kendi olgumuzda belirtilen diğer tüm pansitopeni nedenleri dışlanmış, kemik iliği biyopsisi ile MDS tanısı konulmuştur.

MDS tedavisinde düşük doz sitotoksik ajanlar (sitozin-arabinozid, etoposid, 5-azasitidinamifostin), immüsupressifler (ATG, siklosporin-A) kullanılmaktadır ancak tedavi sonuçları yüz güldürücü değildir. Destek tedavisi özellikle aplastik anemisi olanlarda tercih edilmelidir (7). Kendi olgumuzda immüsupressif tedavi veya sitotoksik ajanlar KBY nedeniyle öncelikli olarak tercih edilmedi. Daha çok destek tedavi ile olgumuz tanıyı takiben yaklaşık dokuz aydır hayatta kalmayı başarmıştır.

MDS tedavisinde r-Hu-EPO da kullanılmaktadır. Farklı çalışmalarda EPO cevabı % 0-56 arasında bulunmuştur (12). Olgumuzda 100 u/kg/ hafta dozuna cevap alınamamıştır. Öte yandan Salvati ve ark. (13) ESRD'li kronik miyelomonositer lösemisi olan bir olguda aneminin 150 Ü/kg/hafta r-Hu-EPO ile başarıyla tedavi edildiği bildirilmişlerdir. Kendi olgumuzda ekonomik nedenlerle r-Hu-PO kullanılamamıştır.

Sonuç olarak MDS, KBY hastalarında seyrek rastlanılan bir durumdur. Bisitopeni veya pansitopeni rastlanan olgularda eritrosit morfolojisi makrositer özellikte ise MDS akla gelmelidir. Yan etkiler ve etkinlik gözönüne alındığında sitotoksik veya immüsupressif tedavi yerine destek tedavi tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Schmitt-Graeff A, Mattern D, Köhler H, Hezel J, Lübbert M. Myelodysplastic syndromes (MDS). Aspects of hematopathologic diagnosis. Pathol 2000; 21:1-15.
2. Gordon MS. Advances in supportive care of myelodysplastic syndrome. Semin Hematol 1999; 36 (Suppl6):21-24.

3. Skorecki K, Green J, Brenner BM. Chronic renal failure in : Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Co, London **2001:1551-1561.**
4. Besarab A, Schmidt R. Anemia in patients with end-stage renal disease, in: Nissenson AR, Fine RN, et al (eds). Dialysis Therapy, 3rd edition, Hanley & Belfus Inc, Philadelphia 2002;309-313.
5. Van Wyck DB. Management of early renal anaemia: diagnostic work-up, iron therapy, epoetin therapy. Nephrol Dial Transplant 2000;15(Suppl 3):36-39.
6. Altieri P, Sau G, Cao R, et al. Immunosuppressive treatment in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2002;17 (Suppl 1):2-9.
7. Young S. Aplastic anemia, myelodysplasia, and related bone marrow failure syndromes in: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Co, London 2001 ;692-700.
8. Hamblin T. Clinical features of MDS. Leuk Res 1992; 16 (Suppl 1):89-93.
9. Tennant GB, Al-Sabah AI, Burnett AK. Prognosis of myelodysplastic patients: non-parametric multiple regression analysis of populations stratified by mean corpuscular volume and marrow myeloblast number. Br J Haematol 2002; 119 (Suppl 1):87-96.
10. Hasle MA, Wadsworth LD, Massing BG, et al. A population based study of childhood myelodysplastic syndrome in British Columbia, Canada. Br J Hematol 1999;8:347-353.
11. Sueiu S, Kuse R, Weh HJ, et al. Results of chromosome studies and their relation to morphology, course and prognosis in 120 patients with de novo myelodysplastic syndrome. Cancer Cytogenet 1990;44:15-26.
12. Dunn CJ, Wagstaff AJ, Epoetin alfa. A review of its clinical efficacy in the management of anaemia associated with renal failure and chronic disease and its use in surgical patients. Drugs Aging 1995; 7 (Suppl 2):131-156.
Salvati F, Liani M, Bonomini M. Response to recombinant human erythropoietin (rHu-Epo) in a patient with chronic renal failure and myelomocytic leukaemia. Nephrol Dial Transplant 2001;16:191-192