

Myelodisplastik Sendrom

Dr. Ayşe KUBAT ÜZÜM (1), Dr. Burhan BEDİR (2), Dr. Fatma Dilek DELLAL (3)

ÖZET

Myelodisplastik Sendrom (MDS) kazanılmış bir kan hastalığı olup sıklıkla akut lösemiye ilerleyebilir ve 'prelösemik bozukluk' veya 'oligoblastik lösemi' olarak da adlandırılabilir. Hücrelerde morfolojik anormaliteler, displastik değişiklikler vardır. Etyolojide genetik v konjenital faktörler, radyasyon, benzen ve alkilleyici ajanlar gibi kimyasal maddeler sorumludur. MDS hematopoetik kök hücrelerinin etkilendiği klonal, akkiz bir disorderdir. Sıklıkla myeloid seri, daha az olarak lenfoid seri etkilenir. İnefektif hematopoezis MDS'nin altın kuralıdır.

Hastalar ilk önce asemptomatiktir. Genellikle rutin fizik muayene ve tam kan sayımı ile şans eseri rastlanır.

Tanı; periferik yayma ve kemik iliği incelemesi ile konur. Pansitopeni ve düşük retikülosit sayısı ile karakterizedir ve kemik iliği tipik olarak normoselüler veya hiperselülerdir. MDS'de tek küratif tedavi allojenik kemik iliği naklidir.

Anahtar Kelimeler: Myelodisplastik sendrom, inefektif hematopoezis.

SUMMARY

Myelodysplastic Syndrome

Myelodysplastic syndromes, also referred to as preleukemic disorders, oligoblastic leukemia are a group of acquired blood disorders that often progress to acute leukemia and associated with a bone marrow that is typically normocellular or hypercellular with cells displaying overt morphologic abnormalities or dysplastic changes. Certain factors of MDS are genetic and congenital defects, radiation, benzen and alkylating agents. MDS is acquired disorders affecting the hematopoietic stem cells. MDS effects myeloid and, much less commonly, of lymphoid cell lineages. Ineffective hematopoiesis is a hallmark of MDS. Patients are often asymptomatic. It is not uncommon for the disease to be discovered accidentally during a routine physical examination or a blood test. The diagnosis of MDS in patients with unexplained cytopenias requires careful morphologic evaluation of the blood and bone marrow cells. Allogeneic bone marrow transplantation is the only curative treatment for MDS.

Key Words: Myelodysplastic syndrome, ineffective hematopoeisis.

MYELODİSPLASTİK SENDROM

Myelodisplastik Sendrom (MDS) kazanılmış bir kan hastalığı olup sıklıkla akut lösemiye ilerleyebilir ve 'prelösemik bozukluk' veya 'oligoblastik lösemi' olarak da adlandırılabilir. Pansitopeni ve düşük retikülosit sayısı ile karakterizedir ve kemik iliği tipik olarak normoselüler veya hiperselülerdir. Hücrelerde morfolojik anormaliteler, displastik değişiklikler vardır (Hücre şekli, sayısı ve organizasyonunda değişiklik vardır). İnefektif hematopoez nedeniyle

kemik iliği sellüler olmasına karşın hastalar pansitopeniktir (1).

Primer (idiopatik) MDS; en sık ileri yaşta olmak üzere herhangi bir yaşta meydana gelebilir. Ortalama yaş 70-80'dir. Erkeklerde daha sıktır (1, 2).

Sekonder (tedaviye bağlı) MDS; kısmen daha gençlerde görülür ve radyoterapi ve kemoterapi sonrası gelişir (1).

Etyoloji

1) *Genetik ve konjenital faktörler:* Down Sendromu'nda MDS ve diğer lösemik hastalıkların insidansı artmıştır. Fanconi anemisi ve Von Reckling Hausan Hastalığında da risk artmıştır.

2) *Radyasyon:* Yüksek doz veya tekrarlayan dozlarda iyonize radyasyona (X-Ray ve γ Ray) maruz kalanlarda risk artmıştır.

Hodgkin hastalığı, meme kanseri gibi hastalıklar-

da yüksek doz radyoterapi uygulandığında MDS riski artar.

3) *Kimyasal madde ve ilaçlar*: Benzen, alkilleyici ajanlar vs.

4) *Aplastik anemi*: İmmüno-supresif ajanlarda tedavi edilen aplastik anemilerde kemik iliğinde %30-60 morfolojik açıdan farklı hücreler gelişir ve bunlar da kromozomal anormalite gelişir (1, 2, 3).

Patogenez

MDS hematopoetik kök hücrelerinin etkilendiği klonal, akkiz bir disorderdir. Klonalite; klonal kromozom anomalisi gösterilerek demonstre edilebileceği gibi, G6PD izoenzim paterni ve X kromozomunda DNA polimorfizm analizinin yapılması ile de gösterilebilir (1).

Bu çalışmalar göstermiştir ki; MDS pluripotent kök hücrelerinin neoplastik transformasyonu ile sonuçlanır. Sıklıkla myeloid seri, daha az olarak lenfoid seri etkilenir (1).

MDS'de myeloid hücrelerin proliferasyon ve diferensiyasyon kabiliyetleri kaybolmamıştır. Ancak matür kan hücresi üretimi yetersizdir. Sonuç olarak MDS'li hastaların kemik iliği selülerdir ancak pansitopeniktirler (1, 4).

İneftif hematopoezis MDS'nin altın kuralıdır (1).

KLİNİK

Hastalığın ilk başlangıcında MDS tanısı koymak çok zordur. Önce asemptomatiktir. Genellikle rutin fizik muayene ve tam kan sayımı ile şans eseri rastlanır. Semptomlar görülmeye başlandığında vaka karışık hale gelir. Genel şikayetler anemiye bağlı halsizlik, güçsüzlük, çarpıntı, baş ağrısı, baş dönmesi, irritabilitedir (1, 4).

Trombositopeniye bağlı minör injuri veya cerrahi müdahaleden sonra yaygın kanama gelişebilir. Kadınlarda ağır menstrüel kanamalar olabilir (1, 4).

İlk semptom olarak enfeksiyon çok nadirdir. Ancak nötropeni varlığında (nötrofil sayısı < 200/ml) gelişebilir (1).

Hastaların küçük bir bölümünde kronik veya reküren vaskülitik deri döküntüleri gelişebilir (1).

MDS'de fizik muayene bulguları anemi ile uyumludur. Solukluk, taşikardi vardır. Hepatomegali, splenomegali nadirdir, varsa da orta derecelidir. LAP ve purpura mutad değildir (1, 4, 5).

TANI

Tanı; periferik yayma ve kemik iliği incelemesi ile

konur (1, 3).

Periferik Yayma: MDS'li hastalarda sitopeni bir veya daha fazla seride olabilir. Retikülosit sayımı düşüktür, bu aneminin defektif kemik iliği yapımına sekonder olduğunu gösterir. Normositik olabileceği gibi anizotroz veya hafif makrozitroz vardır. MCV > 100 fl olabilir ve eritrositlerde Hovell Jolly cisimleri, Abbott halkaları ve bazofilik noktalamalar bulunabilir (1).

Nükleuslu eritrositler mutad değildir ve varlığında displastik değişiklikler gösterir.

Matür nötrofiller hipolobüler nucleus içerebilir (Psödo Pelger Huet anomalisi). İntrasitoplazmik granüller çok az veya hiç yoktur. Ek olarak immatur granülositler periferik kanda görülebilir MDS'de alışılmamış bir bulgu monosit sayısındaki artıştır. Monositozis; kronik myelomonositik lösemi tipinde karakteristiktir (1).

Kemik İliği: Kemik iliği incelemesinde 3 özellik önemlidir.

Bunlar;

1) Selülarite,

2) Blast ve ringed sideroblast sayısı,

3) Displastik değişikliklerin varlığı.

MDS'de kemik iliği normal veya hiperselülerdir. Bazı vakalar hiposelülerdir. Blast sayısı ve ringed sideroblast sayısı MDS subtipini belirlemede önemlidir. Diseritropoetik değişiklikler; nükleer anomalileri (multinüklearite, nükleer fragmentasyon, acıp nükleer şekil, anormal mitoz, internükleer köprüleşme, anormal dens kromatin) içerir (1, 2, 3).

Sitoplazmik anormalliler (Howell-Jolly bodyler, defektif hemoglobinizasyon, ringed sideroblastalar) vardır.

Nükleus/Sitoplazma asenkronizedir (yoğun kromatin, zayıf hemoglobinize sitoplazma). Hipogranülasyon, hiposegmentasyon vardır. Dismegakaryositik değişiklikler; mikromega karyositozis, multipli küçük nükleuslu megakaryositler ve hipolobulasyondur (1).

Sitogenetik Çalışmalar

Kemik iliğinin sitogenetik çalışması önemli bir tanısal metottür.

Primer MDS'li hastaların %50'sinde ve sekonder MDS'lilerin %75'inde kromozomal anomali saptanmıştır. Sıklıkla monozomi 7,5q ve trizomi 8 saptanır. Moleküler çalışmalar ras, M-CSF (monosit coloni stimulating faktör res). p 53 ve RB onkogenleri de mutasyon insidansındaki artışları da demonstre eder (1, 5).

Klasifikasyon

MDS tanısı ve subtiplerin belirlenmesi için Fransız, Amerikan, İngiliz (FAB) hematologlar tarafından klasifikasyon kriterleri belirlenmiştir (1, 2, 3).

MDS'de klasifikasyon morfolojik karakterler, kan ve kemik iliğindeki blast sayısı, monosit sayısı, ringed sideroblast varlığı, Auer rodlarının varlığına göre yapılır (Tablo 1).

5 subtipi vardır.

- 1) Refrakter anemi (RA)
- 2) Refrakter anemi + Ringed sideroblastlar (RARS)
- 3) Refrakter anemi + excess (büyük) sideroblastlar (RAES)
- 4) Refrakter anemi + transformasyonda büyük blast (RAEB-t)
- 5) Kronik Myelomonositik lösemi (CMML)

Ayrıca hiposelüler MDS, myelofibrotik MDS varyantları da vardır (1, 4, 5).

En sık görülen MDS tipi RA, en nadir görülen RAEB-t'dir. En çok blast RAEB-t'de, en çok ringed sideroblast RARS'da en çok monosit ise CMML'de görülür. Auer rod sadece RAEB'de görülür, ancak şart değildir.

Myelofibrotik MDS; pansitopeni, minimal organomegali, hiperselüler kemik iliği ile beraber fibrozis 3 seri elemanlarında da displazi ve atipik megakaryositik proliferasyon vardır (1).

Ayırıcı Tanı

Vitamin eksiklikleri: Vitamin B₁₂ ve folik asit ve partiküler Vitamin B₆ eksikliği MDS gibi hematolojik özellikler gösterir. Vitamin düzeyleri ölçülmeli, diğer semptomlar göz önüne alınmalıdır (1).

Aplastik anemi: Hiposelüler MDS ve aplastik anemi benzer ancak aplastik anemide kromozomal anomali yoktur (1).

Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri: PNH genelde aplastik anemiye benzer. Kan ve kemik iliği bazen MDS'den ayıramaz. Flow sitometri GPI-linked proteinlerin yokluğunu araştırır (1, 3, 5).

Alösemik Akut Lösemi: Akut lösemili bazı hastalarda pansitopeni blast olmaksızın olur. FAB'a göre akut lösemi tanısı koyabilmek için kemik iliğinde blast sayımı > %30 olmalıdır (1, 3, 5).

Akut ve Kronik Myelofibrosis: Akut myelofibrosisde kemik iliği fibrotiktir, hücreler genelde blasttır, çoğu da megakaryoblasttır. Kronik myelofibrosisde organomegali ön plandadır (1, 3, 5).

Myelofitizik anemi, Siroz: Malignansilerin kemik iliğine metastazı sonucunda sitopeni gelişir. İmmatur kemik iliği hücrelerinin dolaşıma geçmesi ile MSD'yi düşündürülebilir. Kemik iliği biopsisi ile ayırıcı tanı yapılabilir (1, 3, 5).

Prognoz

Düşük riskli MDS'li hastalarda (RA, RARS) blast sayısı <5'tir. Genelde uzun bir kronik faz vardır, progresif olarak pansitopeni kötüleşir. Pansitopeniye bağlı veya pansitopeniyi önlemek için yapılan girişimlere bağlı komplikasyonlar gelişebilir. Ör: Kan transfüzyonu sık yapılırsa hemokromatozis gelişebilir. Akut lösemiye dönüşüm olabilir.

Yüksek riskli hastalarda daha ciddi sitopeniler vardır. Akut lösemiye dönüşüm daha sıktır (Bu sıklık blast sayısına bağlıdır). Nötropeni ve trombositopeniye bağlı komplikasyonlar, nadiren de hemokromatozis nedeniyle kaybedilebilirler.

Kromozomal anomalisi olmayan hastalarda lösemi

Fab tipi	%	% Blast Sayısı		% Ringed Siderobl	Monosit	Dispoez	Auer
		Kem. il.	Kan				
RA	28	<5	<1	<15	Nadir	+	YOK
RARS	24	<5	<1	>15	Nadir	+	YOK
RAEB	23	5-20	<5	<15	Nadir 9	++	YOK
CMML	16	1-20	<5	<15	1*10/L	++	YOK
RAEB-t	9	20-30	>5	<15	Değişken	++	+/-

Tablo1: FAB Klasifikasyonu

gelişme şansı daha az, yaşam süresi daha uzundur.

Prognostik faktörler; yaş, blast sayısı, pansitopeni derecesi ve kromozomal anomali varlığı ile ilişkilidir (1).

TEDAVİ

MDS'de tek küratif tedavi allojenik kemik iliği naklidir. Ancak bu tedavi MDS'lilerin çok küçük bir kısmına uygulanmaktadır (55 yaş altında, histokompatible donörleri olanlara). Diğerlerine ise suportif tedavi yapılmaktadır. Kemoterapiden fayda sağlanamamıştır (1).

Supportif tedavi: Eritrosit ve trombosit transfüzyonu, antibiyotik kullanımı, yoğun transfüzyon uygulanan hastalara demir şelasyonu için desferoksamin uygulanmasını içerir (1).

Hemopoetik Growth Faktörler: Eritropoetin ve granulosit koloni stimule edici faktör (G-CSF) en yararlı faktörlerdir.

G-CSF nörtopenik, enfeksiyonu olan hastalarda faydalıdır. Nötrofil sayısında artış sağlanması hayat kurtarıcıdır.

Nötrofil sayısı <200/Microl altında olmayan vakalarda profilaktik G-CSF kullanımı önerilmektedir.

Bazı hastalarda kronik sitokin uygulanması akut lösemiye transformasyona yardımcı olabilir.

Vitamin Tedavisi, Steroid Hormonlar ve İmmünosupresif Ajanlar: Vitamin B₆, Vitamin B₁₂, folik asit bazen faydalı olabilir. Glikokortikoidler limitli fayda sağlar ve uzun süre kullanımlarında ciddi yan etkiler görülür. MDS'li küçük bir hasta grubunda androjenler kan sayımını arttırabilirler.

Antitimosit globulin ve/veya siklosporin hipose-lüler MDS'lilerde kan sayımını arttırabilir.

Diferensiasyon Tedavisi: Retinoik asitler, Vit D₃, interferon- α imatur malign hücre serisinin diferensiasyonunu arttırabilir. Ancak bu ajanların kullanımından iyi sonuç elde edilmemiştir.

Düşük Doz Kemoterapi: Sitozin arabinozid, azo-cytidine ve topetecon düşük dozlarda verildiğinde etkili olabilir. Diferensiasyonu etkilemez. Lösemik klonun gelişimini suprese eder ve normal klonal hücrelerin gelişimini stimule ederek normal kan hücrelerinin artmasını sağlar. Ancak bu etkiler geçicidir; ancak küçük bir hasta grubunda başarılı olmuştur.

Kemik İliği Transplantasyonu: %60 MDS'de etkilidir. Kullanımının sınırlı olmasının sebebi; transplantasyon komplikasyonları ve transplant sonrası dönemde rekürrens gösterebilmesidir. Graft Versus Host Hastalığı MDS'de sık görülür; çünkü MDS yaşlılarda siktir.

Transplant anında blast sayısı fazla olanlarda posttransplant hastalık relapsı sık görülür. RAEB ve RAEB-t'de transplant sonrası 2 yıl içinde % 25-50 relaps görülür iken RA ve RARS'de %1'den azdır (1).

KAYNAKLAR

1. Myelodysplastic Syndromes. **Hugo Castro-Malaspina, Richard J. O'Reilly.** Harrison's Principles of Internal Medicine 14th edi. Vol: 1 Pg: 676-78.
 2. Diseases of the Blood. **Mackie M. J., Ludlam C.A.** Davidson's Principles and Practice of Medicine, England, 18th Edi. Pg: 778-79.
 3. **Andreoli, Carpenter.** Cecil Essentials of Medicine, Yüce Yayınları 1991; 553-554.
 4. **Abaoğlu- Aliksanyan.** Semptomdan Teşhise, Filiz Kitabevi 10. Baskı Sayfa: 1689-91.
 5. **Mark H. Beers, M. D., and Robert Berkow, M. D.** The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Yüce Yayınları 2002; 953-955.
-