

Miyelodisplastik sendromlu olguda i(17q): nadir görülen önemli bir kromozomal anomali

Muhterem Bahçe (*), Cengiz Beyan (**), Gökhan Erdem (***), Ömer Ateş (****), Salih Kozan (*), Deniz Torun (*), Şefik Güran (****)

ÖZET

Miyelodisplastik sendrom, inefektif hematopoez ve akut lösemiye dönüşüm hızında artış ile karakterize bir grup kök hücre hastalığıdır. Olgularda genetik incelemeler, tanı konması ve uygun kemoterapinin belirlenmesi aşamalarında önemli bir role sahiptir. Burada 17 numaralı kromozomun uzun kolunun izokromozomu [i(17q)] saptanan miyelodisplastik sendromlu bir olgu sunulmuş ve bu anomaliyi gösteren olgulardaki klinik bulgular tartışılmıştır. Literatür verileri ışığında, i(17q) sitogenetik düzensizliği miyelodisplastik sendromlu olgularda nadir olarak gözlenen bir genetik değişiklik olmakla birlikte, kötü prognoz belirteci olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle tanımlanan sitogenetik anomaliye sahip olguların takip ve tedavisinde ayrı bir klinik sendrom gibi yaklaşılmasında yarar olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Hematolojik maligniteler, i(17q), izokromozom, miyelodisplastik sendrom, sitogenetik anomali

SUMMARY

i(17q) in a case with myelodysplastic syndrome: an important and rarely seen chromosomal anomaly

Myelodysplastic syndrome is a group of stem cell disorder that is characterized by ineffective hematopoiesis and transformation to acute leukemia. Genetic analyses have an important role in establishing the diagnosis and determining the appropriate chemotherapy. Here a patient with myelodysplastic syndrome in whom isochromosome of long arm of chromosome 17 [i(17q)] cytogenetic abnormality was detected is presented and clinical findings in patients with this anomaly are discussed. Although i(17q) cytogenetic abnormality is a very rarely seen genetic change in patients with myelodysplastic syndrome, it is accepted as a poor prognostic criterion according to literature findings. Thus patients of myelodysplastic syndrome with this cytogenetic abnormality may be considered as a different clinical syndrome during the follow-up and treatment.

Key words: Hematologic neoplasms, i(17q), isochromosome, myelodysplastic syndrome, cytogenetic anomaly

Giriş

Miyelodisplastik sendromlar (MDS), inefektif hematopoez ve akut lösemiye dönüşüm riskinde artış ile karakterize bir grup klonal kök hücre hastalığını içerir. Genetik incelemeler, MDS'li hastalarda tanı konması, prognoz belirlenmesi, tedavi seçimi ve tedavinin izlenmesinde önemli rol oynar. Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemine göre MDS olguları sahip oldukları sitogenetik anormallilere bağlı olarak üç risk kategorisine ayrılır. İyi risk kategorisinde normal karyotip, 5q delesyonu, 20q delesyonu ve Y kromozomu kaybına sahip olgular yer alır. Kötü risk kategorisine üçten fazla karyotip anormalliğine, tek başına veya diğer anormallikler ile birlikte olarak 7q delesyonuna ve 7. kromozom delesyonuna sahip olgular girer. Orta risk grubunda ise diğer tip kromozomal anomalilere sahip olgular yer alır (1).

MDS'li olgularda 5q delesyon, 7q delesyon gibi bazı sitogenetik anormalliklerin tanısal ve prognoza ait önemi iyi bilinmektedir. Ancak bazı sitogenetik anormalliklerin tanı ve prognoza ait özellikleri büyük bir olasılıkla nadir gözlemlenmeleri için tam olarak anlaşılabilir değildir. 17 numaralı kromozomun uzun koluna ait izokromozom [i(17q)] MDS'li olgularda oldukça nadir gözlenen kromozomal anomalidir. Literatürde bu anomaliye sahip MDS olgularına ait klinik tanı ve prognoza ait özellikler tam olarak açık değildir (2-6).

Yazımızda i(17q) saptanan yüksek riskli bir MDS'li olgu sunulmakta ve literatür bulguları gözden geçirilmektedir.

Olgu Sunumu

Altmış altı yaşındaki erkek hasta, son bir aydır halsizlik ve nefes darlığı yakınmaları ile başvurdu. Bu yakınmalarının günlük aktivitelerini yaparken dahi ortaya çıktığı öğrenildi. Fizik muayenede kalp seslerinin taşikardik, cilt renginin ve konjunktivaların soluk olması dışında özellik yoktu. Tam kan sayımında

* GATF Genetik Bilim Dalı
** GATF Hematoloji Bilim Dalı
*** GATF İç Hastalıkları Bilim Dalı
****GATF Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Aynı basım isteği: Dr. Şefik Güran, GATF Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Etilik-06018, Ankara
E-mail: sefguran@yahoo.com

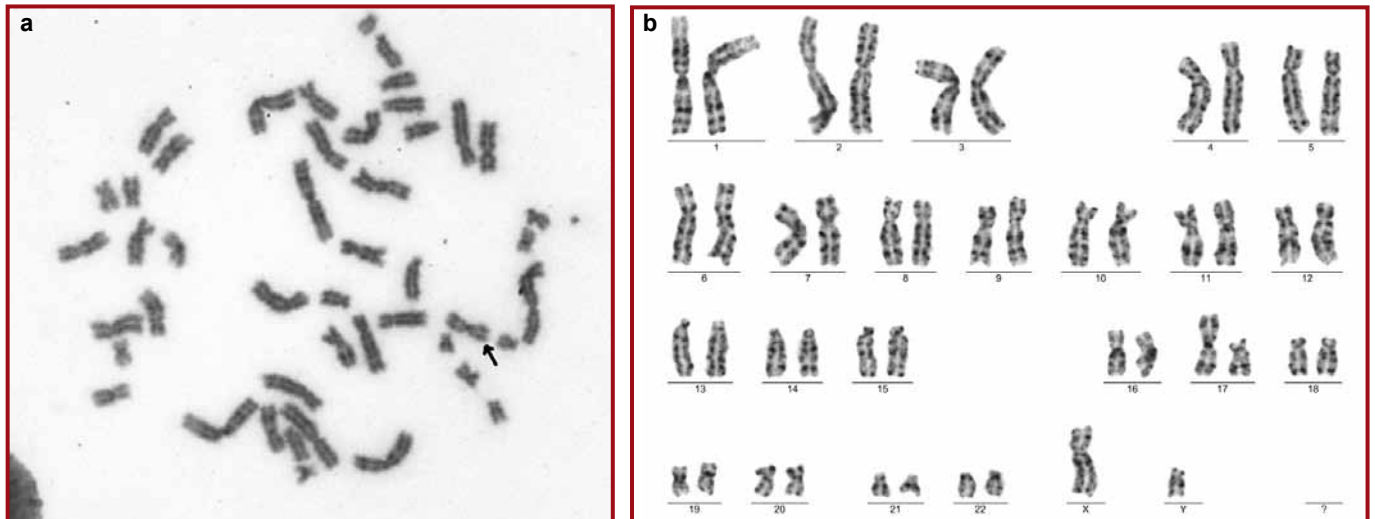
Makalenin geliş tarihi: 03.06.2009 • **Kabul tarihi:** 16.05.2011

lökosit sayısı 2100/mm³, hemoglobın 6.7 gr/dl, hematokrit %18.8, ortalama eritrosit hacmi 101 fl ve trombosit sayımı 49000/mm³ idi. Rutin biyokimyasal analizlerde açlık kan şekerinin 120 mg/dl (65-107) ve laktat dehidrogenazın 603 u/l (220-450) olması dışında özellik yoktu. Serum ferritini 614.8 ng/ml (30-400), serum vitamin B₁₂ 1275 pg/ml (197-866) ve serum folat düzeyi 8.32 ng/ml (3.1-17.5) olarak bulundu. Periferik yayma incelemesinde %48 PMNL, %46 lenfosit, %3 monosit, %2 eozinofil, %1 bazofil, hafif hipokromi, belirgin anizositoz, sık makrositler ve seyrek mikrositler mevcuttu. Nötrofillerde pseudo-Pelger Huet anomalisi gözlenmiş olup, trombosit kümeleri sayıca az idi. Kemik iliği aspirasyonunda miyeloid/eritroid oranı 2.6:1, her üç seride de belirgin displazi vardı. Miyeloblast oranı %14.4, plazma hücre oranı %0.2, megakaryositler yeterli sayıda, ancak immatür megakaryositler sık olarak gözlemlendi. Kemik iliği iğne biyopsisinde sellülerite %55-60 oranında, fibrozis az, eritroid seri hipoplastik, miyeloid seride dismatürasyon mevcuttu. Blastik hücreler %10-20 arasında idi. Megakaryositlerde sayıca artış, dismegakaryopoez ve mikromegakaryositler gözlemlendi. GTG-bantlama tekniği ile kemik iliği materyalinden gerçekleştirilen sitogenetik incelemede 46, XY, i(17q) tespit edildi (Şekil 1). Kemik iliği materyalinden elde edilen metafaz ve interfaz nükleuslarının BCR/ABL FISH ile yapılan analizinde sonuç normal olarak bulundu. Periferik kandan yapılan JAK-2 V617F mutasyon analizinde mutasyon taşımadığı gözlemlendi. Olguya Dünya Sağlık Örgütü Sınıflamasına göre "Miyelodisplastik Sendrom-Aşırı Blastlarla Karakterize Refrakter Anemi (RAEB-2)" tanısı konuldu ve Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemine göre yüksek riskli olarak tanımlandı (1,7). Yazılı olarak bilgilendirilmiş onam alınan olguya 5-azasitidin 75 mg/m² dozda yedi gün süre ile

başlandı. Devam eden tedavisi planlanan olgu periyodik kontrollere gelmek üzere taburcu edildi.

Tartışma

Literatür taramalarımıza göre MDS'li olgularda i(17q) mevcudiyeti ilk kez Becher ve ark. tarafından 1990 yılında rapor edilmiştir (2). Bu çalışmada tek başına i(17q) yapısal anormalliğinin rapor edildiği MDS'li olgu sayısı beş olup, ikisi kronik miyelomonositer lösemi, ikisi RAEBt ve biri ise RAEB'li olgudur. İkinci ayda kaybedilen RAEBt'li bir olgu dışında tüm olgularda 2-30 ayda akut lenfositik olmayan lösemi (ANLL) geliştiği rapor edilmiştir. Allojeneik kemik iliği nakli yapılan bir olguda da transplantasyondan 33 ay sonra ANLL şeklinde relaps gelişmiştir. Bu makalede rapor edilen başka bir önemli husus, morfolojik olarak kronik miyelositer lösemi ile uyumlu, ancak BCR-ABL negatif bulunan i(17q) tespit edilmiş bir miyeloproliferatif sendromlu olgudur. Araştırmacılar, bu olguların özelliklerine dayanarak i(17q) anormalliği olan olguların daha sık olarak MDS, daha az da miyeloproliferatif hastalık gibi seyreden ayrı bir hematolojik malignite alt grubu olduğunu, hızla ANLL'ye transforme olduklarını, sağ kalımlarının kısa ve kemoterapiye cevaplarının zayıf olduğunu bildirmişlerdir. Sole ve ark. da benzer özellikler taşıyan erkek cinsiyette, ileri yaşta, ciddi anemisi, hipersellüler kemik iliği, eozinofili, bazofilisi olan ve artmış mikromegakaryositleri bulunan i(17q) anormalliği olan MDS'li dört olgu tanımlamışlardır (3). McClure ve ark. da benzer bulguları i(17q) anormalliği olan MDS'li 11 olguda tanımlamışlardır (4). Bu çalışmaya göre i(17q) anormalliğine şu özellikler eşlik eder: Erişkin hasta, hem kronik miyeloproliferatif hastalık, hem de miyelodisplastik sendroma ait ortak bulgular, nötrofil



Şekil 1. Olguda i(17q)'yu gösteren metafaz (a) ve karyotip (b)

çekirdeklerinde ciddi hiposegmentasyon ve AML'ye dönüşüm yönünden yüksek risk (%64 transformasyon oranı). Bu anormallikte ortalama sağ kalım medyan 2.5 yıldır. Xiao ve ark. da 383 MDS'li olguda i(17q) bulunan 6 MDS'li olgu (%1.57) bildirmişlerdir (5). Bu altı olgudan ikisi karyotipte ek sayısal anormalliklere de sahipti. Tüm hastalarda anemi, düşük veya normal lökosit sayısı ve 10000-179000/mm³ arasında değişen trombosit sayısı vardı. Tüm olgularda periferik yaymalar disgranülopoez, pseudo Pelger-Huet anomalisi, kemik iliği yaymaları disgranülopoez ile birlikte miyeloid hiperplazi ve dismegakaryopoez gösteriyordu. İki olgu takip esnasında 12. ve 14. ayda ANLL'ye dönmüştü. Pozdnyakova ve ark. 1029 primer MDS'li olguda sitogenetik anormallikleri incelemişler ve i(17q) anormalliğini iki olguda (%0.19) bulmuşlardır (6). Bu çalışmada toplam sağ kalım i(17q) için sadece 10 ay ve del(12p) için ise 69 ay iken, olguların küçük sayılarda olmasından ötürü istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. İzokromozom (17q) çeşitli raporlarda kötü prognostik kriter olarak rapor edilmiştir ve bu da kötü prognostik gruba eklenmesini desteklemektedir (4,5,8). Pozdnyakova ve ark. yalnızca iki olguda i(17q) bulunmuş olmalarına rağmen, her iki olgunun da RAEB-1 olarak prezente olduğunu, her ikisinin de çok agresif bir klinik seyir sergileyerek tanı sonrası 9. ve 11. aylarda kaybedildiğini ifade etmişlerdir. İzokromozom (17q) anormalliği tespit ettiğimiz MDS'li olgumuz da ileri yaşta olması, erkek olması, anemi ön planda olmak üzere pansitopeni ile müracaat etmesi, periferik yaymada yaygın olarak nötrofillerde pseudo-Pelger Huet anomalisi gözlenmesi, yüksek riskli olması gibi nitelikleri ile literatürde tanımlanan olguların genel karakteristiğini desteklemektedir.

İ(17q)'nun fonksiyonu açık değildir. Miyeloid tip lösemiler ile ilişkisini açıklayabilecek en az iki ayrı gen ile ilişkisi mevcuttur: 17q11-20'de lokalize olan ve granülositlerin son olgunlaşmasından sorumlu bu-

lunan granülosit koloni stimüle edici faktör geni ve 17q21-24'de lokalize bulunan miyeloperoksidaz geni (2).

Sonuç olarak, literatür verileri birlikte değerlendirildiğinde, i(17q) sitogenetik anormalliği MDS'li olgularda nadir olarak gözlenen bir anormallik olmakla birlikte, rapor edilen olguların kötü bir klinik seyir izlemesi nedeniyle, bu olguların takip ve tedavisinde bu olgulara ayrı bir klinik sendrom gibi yaklaşılması ve takip ile tedavilerinde bu bilgilerin göz önünde bulundurulması yararlı olacaktır.

Kaynaklar

1. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079-2088.
2. Becher R, Carbonell F, Bartram CR. Isochromosome 17q in Ph1-negative leukemia: a clinical, cytogenetic, and molecular study. *Blood* 1990; 75: 1679-1683.
3. Sole F, Torradabella M, Granada I, et al. Isochromosome 17q as a sole anomaly: a distinct myelodysplastic syndrome entity? *Leuk Res* 1993; 17: 717-720.
4. McClure RF, Dewald GW, Hover JD, Hanson CA. Isolated isochromosome 17q: a distinct type of mixed myeloproliferative disorder/myelodysplastic syndrome with an aggressive clinical course. *Br J Haematol* 1999; 106: 445-454.
5. Xiao Z, Liu S, Yu M, Xu Z, Hao Y. Isochromosome 17q in patients with myelodysplastic syndromes: six new cases. *Haematologica* 2003; 88: 714-715.
6. Pozdnyakova O, Miron PM, Tang G, et al. Cytogenetic abnormalities in a series of 1,029 patients with primary myelodysplastic syndromes: a report from the US with a focus on some undefined single chromosomal abnormalities. *Cancer* 2008; 113: 3331-3340.
7. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100: 2292-2302.
8. Sole F, Luno E, Sanzo C, et al. Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2005; 90: 1168-1178.