

Polisitemia Vera ve IgA Nefropatisi Birlikteliği: Olgu Sunumu

Polycythemia Vera Associated with IgA Nephropathy: A Case Report

ÖZ

Bu olgu sunumunda polisitemia vera(PV) ve IgA nefropatisi birlikteliği olan 19 yaşında bir kadın hasta tanımlandı. Literatürde PV ile ilişkili renal hastalıklar bildirilmiştir. Myeloproliferatif neoplazmların, bazı glomerüler hastalıkların gelişiminde rol oynayabileceği literatürlerde belirtilmektedir, myeloproliferatif hastalıkların patogeneğinde Janus tipi tirozin kinaz 2(JAK2) gen mutasyonu rol oynadığı için, JAK2 mutasyonunun glomerüler hastalık birlikteliğinden sorumlu olabilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: JAK-STAT yolağı, Glomerülonefrit, İnterlökin

ABSTRACT

A case of polycythemia vera (PV) associated with immunoglobulin A nephropathy (IgAN) in a 19-year-old woman is described. A literature search for PV associated with renal disease was also conducted. It has been reported that myeloproliferative neoplasms may play a role in the development of some glomerular diseases. The JAK2 mutation plays a role in the pathogenesis of myeloproliferative neoplasms and it may therefore also be responsible for this association.

KEY WORDS: JAK-STAT pathway, Glomerulonephritis, Interleukin

GİRİŞ

Polisitemiya vera (PV), BCR-ABL negatif miyeloproliferatif hastalıklar arasında yer alan ve hematopoetik öncü hücrelerin artmış duyarlılığı sonucunda, kan hücrelerinin başta eritroid seri olmak üzere, değişken oranda granülosit, monosit ve trombositlerin de kontrolsüz çoğalması ile karakterize klonal bir hastalıktır (1). Primer Immünglobulin A Nefropatisi (IgA nefropatisi), ise diffuz yaygın mezanjial IgA birikimi ile karakterize mezanjioproliferatif glomerülonefrittir (2). Literatürde miyeloproliferatif hastalıkların glomerülopatiye yol açtığını gösteren yayınlar mevcuttur (3). Bu iki farklı klinik durumun birlikteliği nadir görüldüğünden, olgumuzu paylaşmayı amaçladık.

OLGU

3 aydır hipertansiyon tanısı olan ve nifedipin 60 mg 1*1 kullanan 19 yaşında kadın hasta, polikliniğimize baş ağrısı şikayeti

ile başvurdu. Baş ağrısının son iki haftadır şiddetlendiği ve şikayetlerine görme bulanıklığının da eşlik ettiği öğrenildi. Sekonder hipertansiyon açısından yapılan tetkiklerinde üre: 15 mg/dl, kreatinin: 0,8 mg/dl, albümin: 2,8 g/dl, tam idrar tetkikinde eritrosit (+3), protein (+3) saptanması üzerine, hematüri ve proteinüri etiyolojisi araştırılmak üzere dahiliye servisine yatırıldı. Hasta kontrasepsiyon amaçlı kombine östrojen- progesteron preparatı (OKS) kullanıyordu. Fizik muayenesinde kan basıncı: 160/80 mmHg, nabız: 62/dk, ateş: 37°C saptandı. Batın muayenesinde organomegali yoktu, traube alanı açıktı. Diğer sistem muayenelerinde pozitif bulgu saptanmadı. 24 saatlik idrar tetkikinde 5 gr/gün proteinürisi, hemogramda; beyaz küre:11,000/mm³, hemoglobin: 17g/dl, hematokrit: % 58, trombosit sayısı: 620,000/mm³ saptandı. Diğer biyokimyasal ve tiroid fonksiyon testleri normaldi. HBsAg, Anti HCV, Anti HIV, ANA, C3, C4, P-ANCA,

Tuba DEMİRCİ YILDIRIM
Utku Erdem SOYALTIN
Andaç KOMAÇ
Ferhat EKİNCİ
Harun AKAR

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, İzmir, Türkiye



Geliş Tarihi : 27.01.2016
Kabul Tarihi : 01.03.2016

Yazışma Adresi:
Tuba DEMİRCİ YILDIRIM
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, İzmir, Türkiye
Tel : +90 506 269 72 71
E-posta : tubademirci87@mynet.com

C-ANCA negatif saptandı, IgA ve ASO düzeyleri de normaldi. Ekokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi dışında normal saptandı. Renal doppler ultrasonografisinde böbrek parankim kalınlıkları ve boyutları normal, ekojeniteleri grade 1 ile artmış olarak saptanırken, renovasküler hipertansiyon açısından anlamlı bulgu saptanmadı. Renal ven trombozu ile uyumlu bulgu yoktu. Hastanın yapılan göz dibi muayenesinde papil ödemi ve retinal hemorajileri görüldü. Kafa içi basınç artışı bulguları olan hastaya çekilen beyin MR' da sagittal sinüs trombozu saptandı ve trombüs etiyolojisi olarak ön planda oral kontraseptif ilaç kullanımı ve nefrotik düzeyde olan proteinüri sorumlu tutuldu. Hemogramda polisitemisi olması nedeniyle bakılan eritropoetin (EPO) düzeyi < 4 mU/mL olan hastadan eş zamanlı JAK2 gen mutasyonu, herediter trombofili faktörleri ve antifosfolipid antikorları istendi. JAK2 gen mutasyonu pozitif saptandı. Hastaya mevcut bulgular ile PV tanısı kondu. Geliş üre ve kreatinin seviyeleri normal olan hastanın takiplerinde, üre: 138 mg/dl, kreatinin: 3,8 mg/dl'ye kadar yükseldi, hastanın nefrotik düzeyde proteinürisi de olması sebebiyle böbrek biyopsisi yapıldı, sonrasında tedavisine warfarin eklendi, polisitemi tedavisine yönelik gün aşırı flebotomi yapıldı. Böbrek biyopsisi IgA nefropatisi ile uyumlu gelen hastaya 1 mg/kg günden prednisolon tedavisi başlandı ve izleminde böbrek fonksiyon testleri 5 gün içerisinde normal değerlere ve proteinürisi 1 gr/gün'ün altına geriledi. Takiplerinde klinik stabilizasyonu sağlanan hasta antihipertansif, immünsupresif ve antikoagülan tedavisi düzenlenerek taburcu edildi.

TARTIŞMA

Polisitemi anormal yüksek bir hemoglobin (hematokrit) düzeyini veya eritrosit kütlelerini tarif etmek için kullanılan bir terimdir. Polisitemiya vera (PV) ise eritroid seride artışla birlikte, genellikle lökositoz, trombositoz, splenomegali ile karakterize kronik, klonal ve progressif bir miyeloproliferatif hastalıktır (4). İnsidansı 2:100,000 olan göreceli nadir bir hastalıktır (4,5). PV hastalarının kemik iliği veya periferik kanından elde edilen eritroid koloniler burst forming unit erythroid (BFUE) öncüllerinden köken alırlar ve in vitro ortamda eritropoetin

olmaksızın endojen eritroid koloniler oluşturabilirler (6). Miyelodisplastik anemilere benzer şekilde PV zaman içerisinde değişen hücre proliferasyonu ve sitopeni kombinasyonlarına, myelofibroza, hücre olgunlaşma bozukluklarına, hatta akut lösemiye doğru ilerleyebilir (7). Hastaların % 80'inde tanı sırasında herhangi bir yakınma yoktur. Kalan hastaların yarısında halsizlik, baş ağrısı, ılık duş sonrası kaşıntı izlenebilir. Olguların %30'unda artmış hücre yıkımı ve histamin salınımı, vazomotor uyarıma bağlı olarak gelişen ellerde ve ayaklarda ağrılı paresteziler (eritromelalji), terleme, görme bozuklukları, kilo kaybı, terleme, dispne, baş dönmesi, epigastrik ağrı gibi semptomlar görülebilmektedir (8). Bizim olgumuzda baş ağrısından yakınmaktaydı. Sekonder polisitemi nedenleri ekarte edildiğinde ve ailede eritrositoz öyküsü de yoksa PV tanısı düşünülmelidir. Dünya Sağlık Örgütü' nün (WHO) 2008 de gözden geçirilmiş polisitemia vera tanı kriterleri Tablo 1'de verilmiştir (1).

Polisitemia Vera patogenezi halen gizemlidir. JAK2 V617F mutasyonunun keşfi ile birlikte PV tanısının konulması büyük oranda kolaylaşmıştır. PV hastalarının %95'inden fazlasında bu mutasyon varlığı gösterilmiştir (9).

Etkili bir polistemi tedavisinin dayanağı eritrosit külesinin hızla ve kalıcı olarak düşürülmesidir. Agresif flebotomi hali hazırda en etkili tedavi yöntemidir (10). Hastamızda flebotomi uygulandı. PV tedavisinde flebotomi yanısıra myelosupresif ilaçlardan hidroksiüre, α -interferon kullanılabilmektedir (11). Tromboembolik komplikasyonlar ve hastalığın miyelofibroz veya akut lösemiye ilerlemesi PV'nin en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (12). PV hastalarında profilaktik düşük doz aspirin (100mg/gün) kullanımı tromboz ve kardiyovasküler ölümleri azaltmaktadır. PV hastaları; tromboza yatkınlığı artıran doğum kontrol hapları, sigara ve hormon yerine koyma tedavisinden kaçınılmalıdırlar (1,11,12). Hastamızda da oral kontraseptif kullanımının sagittal sinüs trombozu oluşumunu tetiklediğini düşündük. PV hastalarında akut trombotik olay geliştiğinde sistemik antikoagülan verilmelidir. Hastamızda gelişen sagittal sinüs trombozu sebebiyle tedavisine warfarin

Tablo 1: WHO' nun önerdiği 2008 yılında gözden geçirilmiş polisitemia vera tanı kriterleri.

Major kriterler
Hemoglobin erkeklerde > 18,5 g/dl, kadınlarda >16,5 g/dl olması veya eritrosit külesinde artış
JAK2 V617F veya JAK2 ekson 12 gibi fonksiyonel olarak benzer mutasyonunun varlığı
Minör kriterler
Yaşa göre hipersellüler kemik iliği biyopsisi, belirgin eritroid, granülositik ve megakaryositik proliferasyon ile karakterize panmiyelozis
Serum eritropoetin düzeyinde düşüklük
İn vitro endojen eritroid koloni formasyonu

* Tanı için 2 major ölçüt ve 1 minör ölçüt veya 1 major ölçütle birlikte 2 minör ölçüt varlığı gereklidir(1).

ekledik. Tromboz PV hastalarının %40-50'sinde görülürken %20-40 hastada ölüm nedeni olmaktadır.

IgA nefropatisi, ilk kez 1968 yılında tanımlanmıştır. İdiopatik glomerülonefritin en sık görülen formudur. Erkeklerde daha fazla, pik 2-3. dekatta görülmektedir (13). En sık bulgusu mukozal infeksiyonu takip eden gross hematüridir. IgA nefropatisinde bulgular son derece nonspesifik olduğu için biyopsi gerekir. Ig A nefropatisi tanısı, immünflorasan mikroskopide IgA birikintilerinin bulunması ile konulmaktadır. IgA nefropatisinin klinik spektrumu geniş olup, bazı hastalarda glomerül filtrasyon hızında azalma olmazken, bazılarında nefrotik sendrom, hipertansiyon ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişmektedir. 25 yıllık izlemde %25 kronik böbrek hastalığı bulguları, %25 SDBY gelişir (13-15).

IgA nefropati patogenezi, anormal antijenik uyarmı sonucu oluşan mukozal IgA ve arkasından glomerülde immünkompleks birikiminden dolayı bu bölgelere yönelmiştir. Antijenik uyarıyı engellemek için geniş spektrumlu antibiyotikler, tonsillektomi, diyet değişiklikleri denenmiş, genellikle başarılı olunamamıştır (16,17). Tedavide balık yağı, glukokortikoidler kullanılabilmekte, patolojik bulgularına göre farklı immünsüpresif tedaviler verilebilmektedir. Hemen hemen bütün çalışmalar anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE inh.) ve anjiotensin reseptör blokörlerinin proteinürü ve böbrek yetmezliğini azalttığını göstermektedir (18-20). Hastamıza 1 mg/kg günden prednisolon tedavisi başlandı ve izleminde böbrek fonksiyon testleri 5 gün içerisinde normal değerlere ve proteinürisi 1 gr/gün'ün altına geriledi. ACE inh. tedavisi ile takibe alındı.

Bu iki ayrı klinik durum birlikteliği ile ilgili literatüre katkısı olmuş olgu sunumları, hasta serileri mevcuttur. Samar ve ark.nın gerçekleştirdiği çalışmada glomerülonefrit ilişkili miyeloproliferatif neoplazm olguları incelenmiş. Nefrotik düzeyde proteinüri tespit edilerek biyopsi yapılarak glomerülonefrit tanısı alan hastaların takibinde bazılarında kalıcı böbrek yetmezliği bazılarında da son dönem böbrek yetmezliği saptandığı rapor edilmiştir (3). Chen ve ark. yayınladığı derlemede polistemi vera ile ilişkili renal hastalık öyküsü olan 23 olgu bildirilmiş. Hastaların yirmibir tanesine biyopsi uygulanmış. Biyopsi sonuçları sekiz IgA nefropatisi, fokal segmental glomerüloskleroz, hızlı ilerleyen glomerülonefrit olarak saptanmış (21). Bu birlikteliğin olası sebepleri tartışılmış, fakat kesin bir patogenezi bulunamamış. Miyeloproliferatif neoplazmların glomerüler hastalık gelişimi ile ilgili olduğu bu çalışmalar ile de gösterilmiştir. Bizim hastamızın kliniğinin de bu hipotezi destekler nitelikte olduğu kanısındayız.

IgA nefropatisinde IL2 ve IL2 reseptör üretiminde artış söz konusudur. Glomerüler IL 6 pozitifliği IgA nefropatisinde bir prognostik faktör, steroid tedavisi içinde bir indikatör olarak kullanılır. IL 6 ve IL 2 sinyal ileti sistemi olarak JAK 2 yolağını kullanmaktadır (22,23). Miyeloproliferatif hastalıklarda da IgA nefropatisinde de bu ortak patogenezi JAK 2 yolağı, bu iki

klinik durumun birbiri ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu ilişkinin kanıtlanması için daha geniş çaplı araştırmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Karakuş S: Polisitemia vera. Türk Hematoloji Derneği; Hematolog;2012;2:1
2. Üstündağ S: Immünglobulin A nefropatisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2:37-48
3. Said SM, Leung N, Sethi S, Cornell LD, Fidler ME, Grande JP, Herrmann S, Tefferi A, D'Agati VD, Nasr SH: Myeloproliferative neoplasms cause glomerulopathy. Kidney Int 2011;80:753-759
4. Spivak JL: The chronic myeloproliferative disorders: Clonality and clinical heterogeneity. Semin Hematol 2004;41:1-5
5. Finazzi G, Barbui T: How I treat patients with polycythemia vera. Blood 2007;109:5104-5111
6. Prchal JF, Adamson JW, Murphy S, Steinmann L, Fialkow PJ: Polycythemia vera. The in vitro response of normal and abnormal stem cell lines to erythropoietin. J Clin Invest 1978;61:1044-1047
7. Landgren O, Goldin LR, Kristinsson SY, Helgadóttir EA, Samuelsson J, Björkholm M: Increased risk of polycythemia vera, essential thrombocythemia, myelofibrosis among 24,577 first degree relatives of 11,039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden. Blood 2008;112:2199-2204
8. Berlin NI: Diagnosis and classification of the polycythemia. Semin Hematol 1975;12:339-351
9. James C, Ugo V, Le Couédic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, Garçon L, Raslova H, Berger R, Bennaceur-Griscelli A, Villevall JL, Constantinescu SN, Casadevall N, Vainchenker W: A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythemia vera. Nature 2005;434:1144-1148
10. Tefferi A: Polycythemia vera: A comprehensive review and clinical recommendations. Mayo Clin Proc 2003;78:174-194
11. Tefferi A: Annual clinical updates in hematological malignancies: A continuing medical education series: Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2011 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol 2011;86:292-301
12. Barbui T, Finazzi G: Risk factors and prevention of vascular complications in polycythemia vera. Semin Thromb Hemost 1997;23:455-461
13. Berger J, Hinglais N: Intercapillary deposits of IgA-IgG. J Urol Nephrol (Paris) 1968;74:694-695
14. Barratt J, Feehally J: IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2005;16:2088-2097
15. Novak J, Julian BA, Tomana M, Mestecky J: IgA glycosylation and IgA immune complexes in the pathogenesis of IgA nephropathy. Semin Nephrol 2008;28:78-87
16. Tumlin JA, Madaio MP, Hennigar R: Idiopathic IgA nephropathy: Pathogenesis, histopathology, and therapeutic options. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:1054-1061

17. Kawamura T: Treatment of IgA nephropathy: Corticosteroids, tonsillectomy and mycophenolate mofetil. *Contrib Nephrol* 2007;157:37-43
18. Samuels JA, Strippoli GF, Craig JC, Schena FP, Molony DA: Immunosuppressive treatments for IgA nephropathy: A meta analysis of randomized controlled trials. *Nephrology (Carlton)* 2004;9:177-185
19. Taal MW, Brenner BM: Renoprotective benefits of RAS inhibition: From ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 2000;57:1803-1817
20. Shimizu A, Takei T, Uchida K, Tsuchiya K, Nitta K: Low-dose losartan therapy reduces proteinuria in normotensive patients with immunoglobulin A nephropathy. *Hypertens Res* 2008;31:1711-1717
21. Chen H, Zhang B, Li M, Hu R, Zhou C: Polycythemia vera associated with IgA nephropathy: A case report and literature review. *Exp Ther Med* 2015;10:555-560
22. Yano N, Endoh M, Nomoto Y, Sakai H, Fadden K, Rifai A: Phenotypic characterization of cytokine expression in patients with IgA nephropathy. *J Clin Immunol* 1997;17:396-403
23. Lai KN, Leung JC, Li PK, Lui SF: Cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 1991;85:240-245