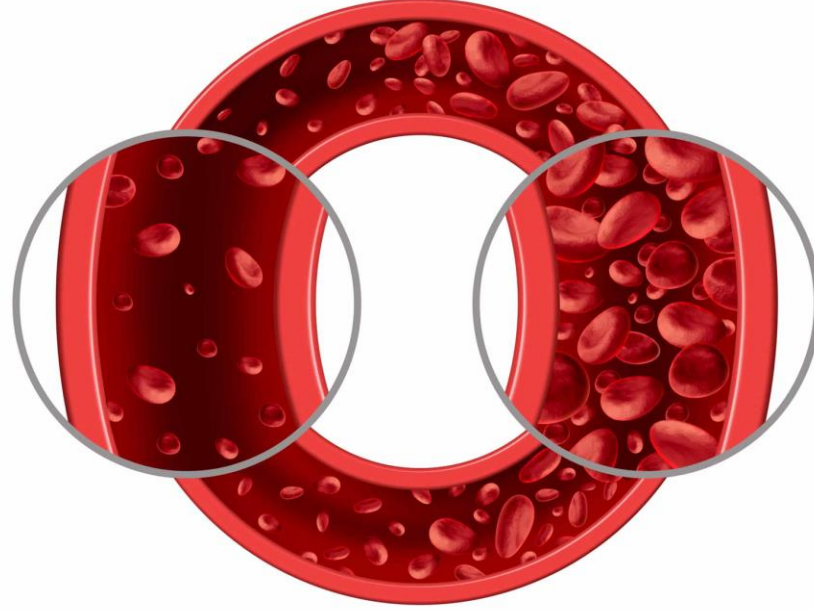


# XIV. İstanbul Dahiliye Klinikleri Buluşması

Hastamın hemoglobini yüksek çıktı,  
Ne yapmalıyım?



**Dr. Yıldız İPEK**

**2.11.2024**

**Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi**

Hemoglobin  
yüksekliği

Gerçek?  
Rölatif?

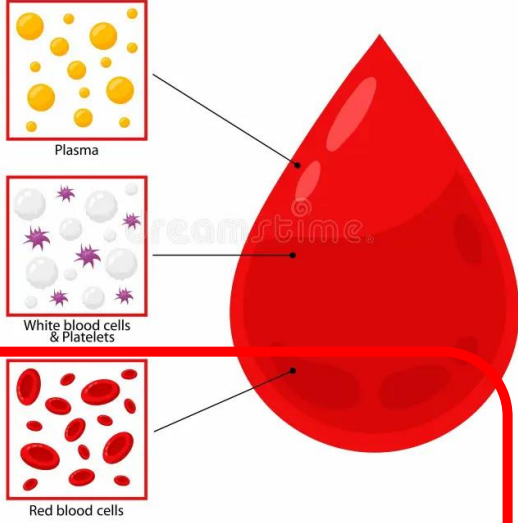


Eritrositoz

Polistemi



## COMPOSITION OF BLOOD

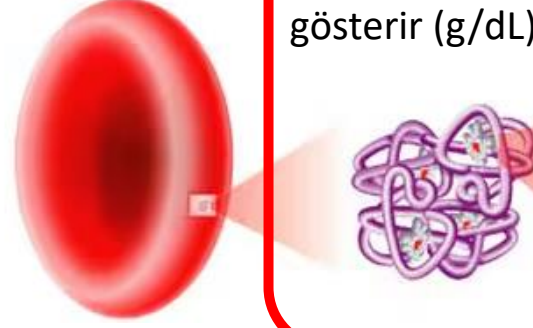
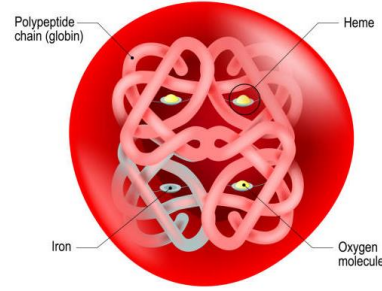


Rbc sayısı:  $\mu\text{L}$  kadar kan damlasındaki eritrosit sayısı (milyon/ $\mu\text{L}$ )

### •Kırmızı Kan Hücreleri (Eritrosit, RBC):

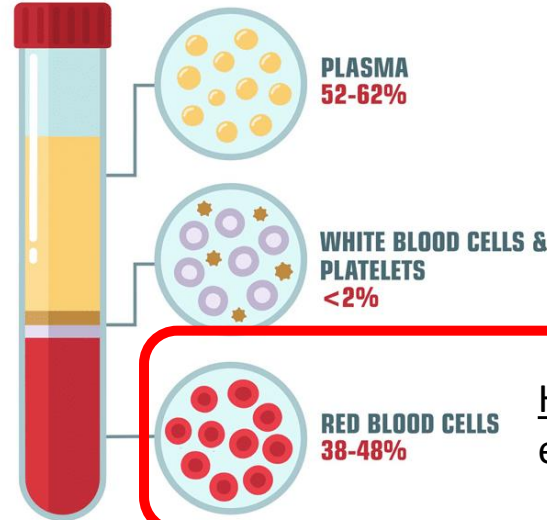
- Erkeklerde: 4.52-5.90 milyon/ $\mu\text{L}$
- Kadınlarda: 4.10-5.10 milyon/ $\mu\text{L}$

## HEMOGLOBIN



Hemoglobin: Eritrositin içindeki hemoglobin proteinin miktarını gösterir (g/dL)

## BLOOD STRUCTURE



$Hct = MCV \times Rbc \text{ sayısı}$

Hematokrit: Kandaki eritrositlerin % miktarı

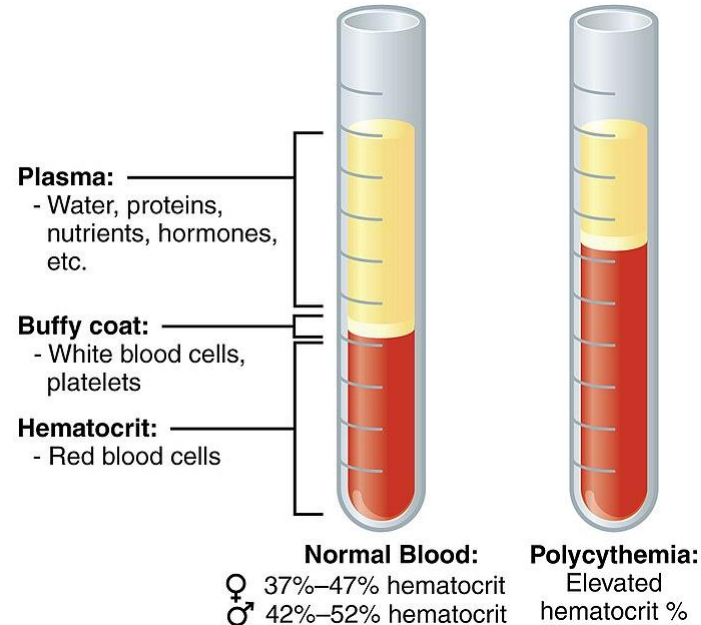
# Hemoglobin, Kaçın Üzeri Yüksek?

## Kadınlar için

- Hb > 16 g/dl
- Hct > %48

## Erkekler için

- Hb > 16.5 g/dl
- Hct > %49



The healthy range for hemoglobin is:  
For women, 11.6 to 15 grams per deciliter.  
For men, 13.2 to 16.5 grams per deciliter.

❖ İlk soru,

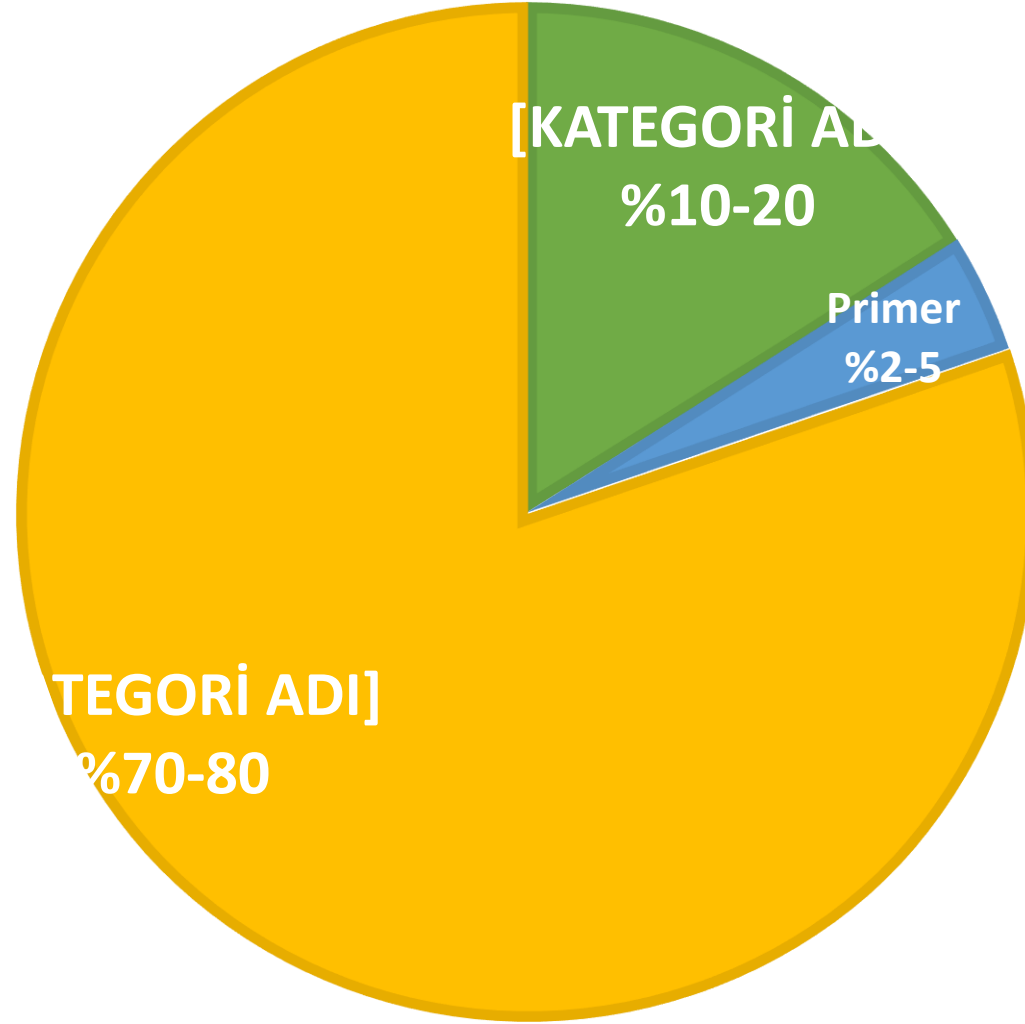
- Hgb yükseliği **GERÇEK** bir eritrositoza bağlı mı?
- Yoksa hemo-konsantrasyon nedeniyle mi? (**RÖLATİF**)

## Ayırıcı Tanı

1. Rölatif Polistemi (Psödo-polistemi)
2. Primer Polistemi
3. Sekonder Polistemi

SIKLIK

■ Rölatif   ■ Primer (PV)   ■ Sekonder



# Ayırıcı Tanı

## 1. Rölatif Polistemi (Psödo-polistemi)

- Plazma volümünün azalmasına bağlı
- RBC artmadan Hb ve Hct düzeylerinde artış olması
  - Dehidratasyon, İshal, Yanık, Diüretik kullanımı, Kontrolsüz diyabet vb.
  - Gaisböck S (Stres polistemisi)
    - Hipertansif ve Obez erkeklerde. Bazı tetikleyici faktörler (alkol gibi) sonrası inflamasyon ve kronik plazma volüm azalması

- **Tanı:**
- Anamnez ve Fizik Muayene (splenomegali beklenmez)
- **Tedavi**
- Hidrasyon ile Hb/Hct'in normal aralığa gelmesi

# Gerçek Polistemi

## • Primer mi?

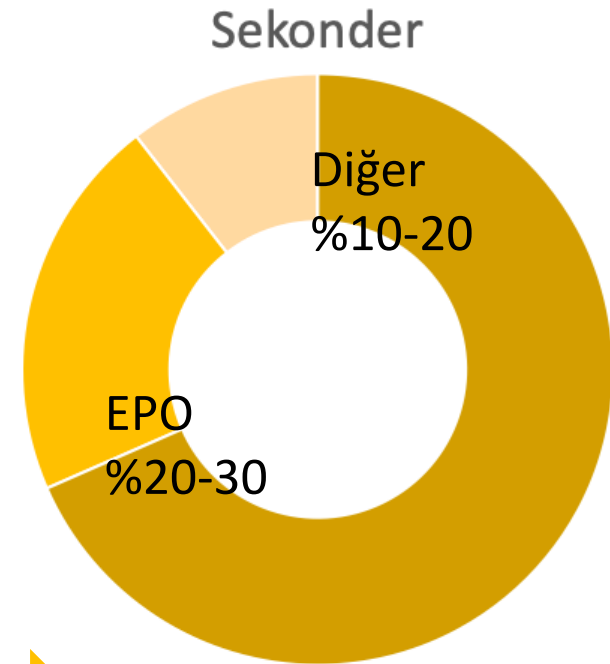
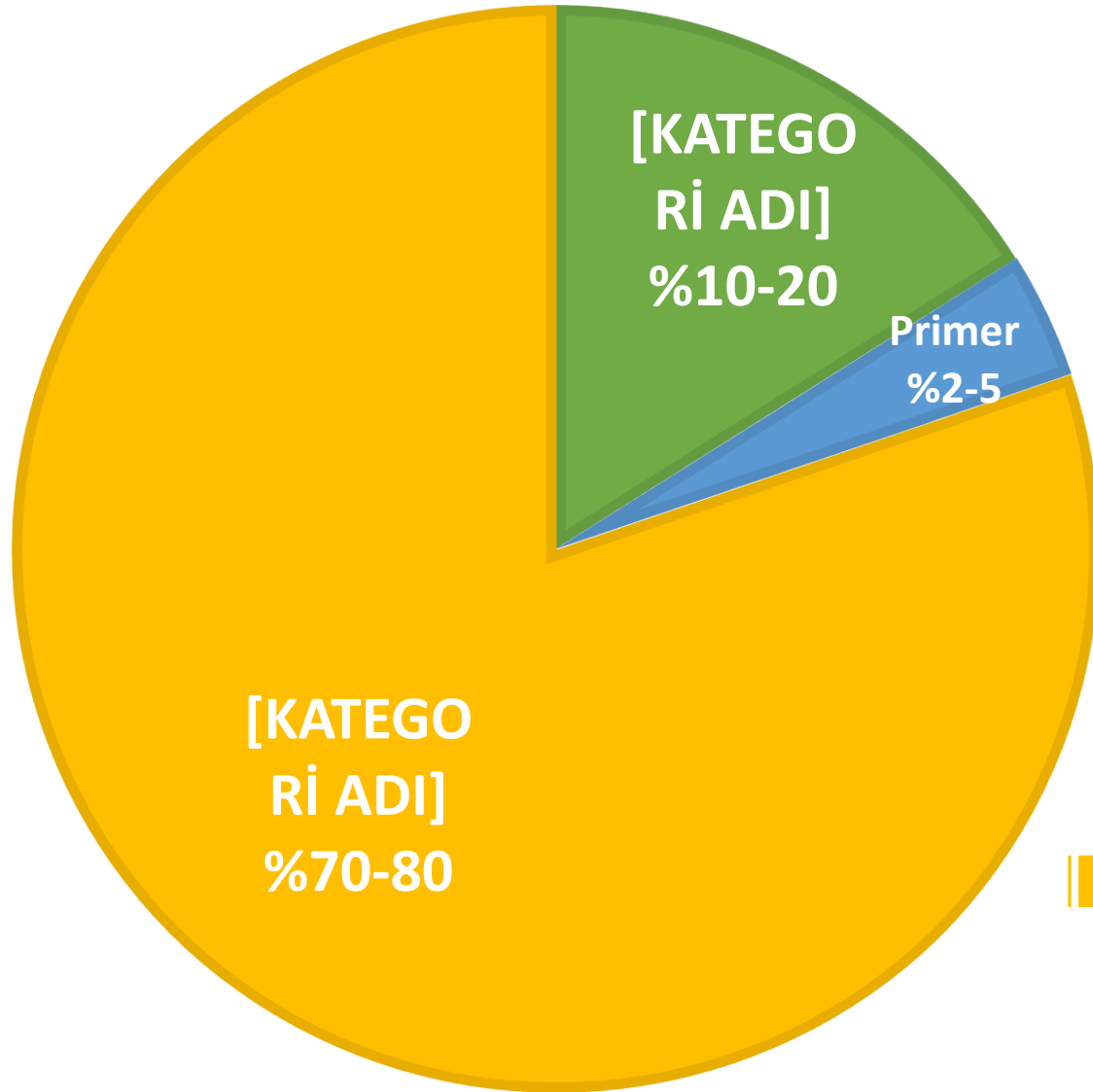
- En önemli olay Tromboz'dan korumak
  - ~x7 artmış tromboz
  - Çoğu arteriyel!
- Hematologa sevk
  - ASA proflaksisi
  - Flebotomi?
    - Hct <%45
  - Sitoredüksiyon?
  - Transformasyon?

## • Sekonder mi?

- Altta yatan neden çok önemli
  - Hipoksiyi kompensasyon?
  - Malignite?
  - Non-malign mi?
    - Polikistik böbrek?
    - İlaçlara bağlı?
  - İdiyopatik?
- Flebotomi?
  - Hct <%55



# POLİSTEMİ SIKLIK



## 2. Sekonder Polistemi

- **Edinsel:** EPO normal veya artmış
  - **Hipoksiye bağlı**
    - Sigara, KOAH, kardiyopulmoner şantlar, obezite, uyku apne S, yüksek rakım, renal arter stenozu
  - **EPO artışı**
    - Tümörler: HCC, RCC, Serebellar hemanjiyoblastoma, Paratiroid karsinomu/adenomu, Feokromasitoma, Meningiom, Leiomyom
    - Non-malign: Polikistik böbrek hastalıkları, Renal kist, Hidronefroz
    - İlaç ilişkili: Androjen preparatlarıyla tedavi, “**Gliflozinler**” olarak adlandırılan **SGLT-2 inhibitörleri**
    - Renal transplantasyon sonrası eritrositoz: Greft alıcılarının %10 ila %15'inde görülür ve 2 yıla kadar düzelme beklenir. %1-2 tromboz. ACEİ ve ARB tedavide verilmekte
  - **İdiyopatik** eritrositoz
- **Ailesel:** EPO düşük, normal veya artmış olabilir. Splenomegali yok. JAK2 negatif.



Kidney

Bloodstream

Bone Marrow

### Gliflozins

Proximal tubule:  
Inhibition of SGLT2

Distal tubule:  
Enhanced Na transport

Hypoxia + Activation of  
at the cortico- nutrient deprivation  
medullary + sensors AMPK/SIRT1  
junction in glomerulus and tubule  
junction

Inactivation  
of prolyl hydroxylase

HIF-2 $\alpha$

HIF-2 $\alpha$ /HIF $\beta$  heterodimers

Epo gene transcription

Kidney  
interstitial  
cell

Epo

EpoR

JAK 2 JAK 2  
PI3K MAPK STAT P  
STAT P

JAK2 unmutated  
erythroid  
precursor  
cell

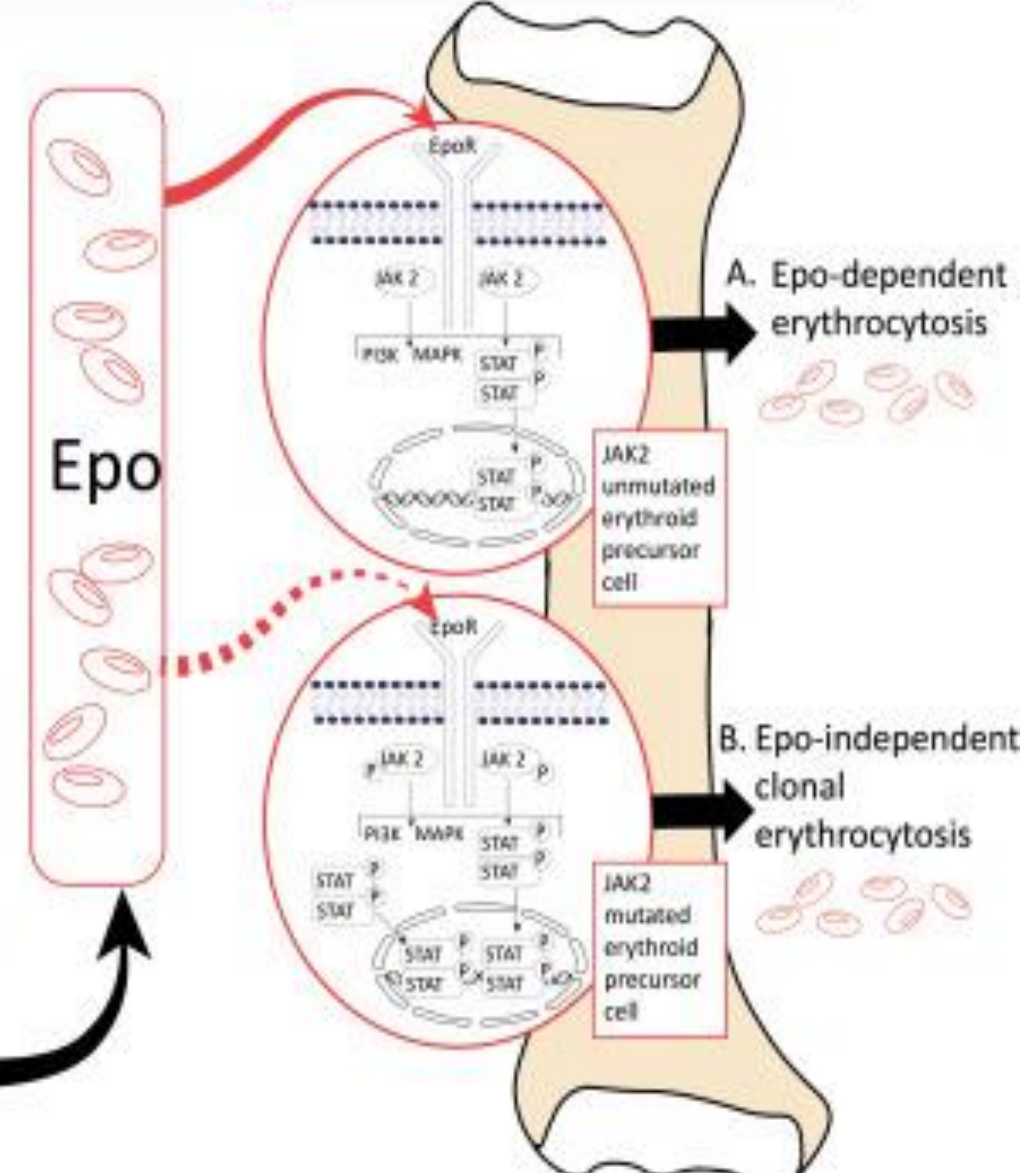
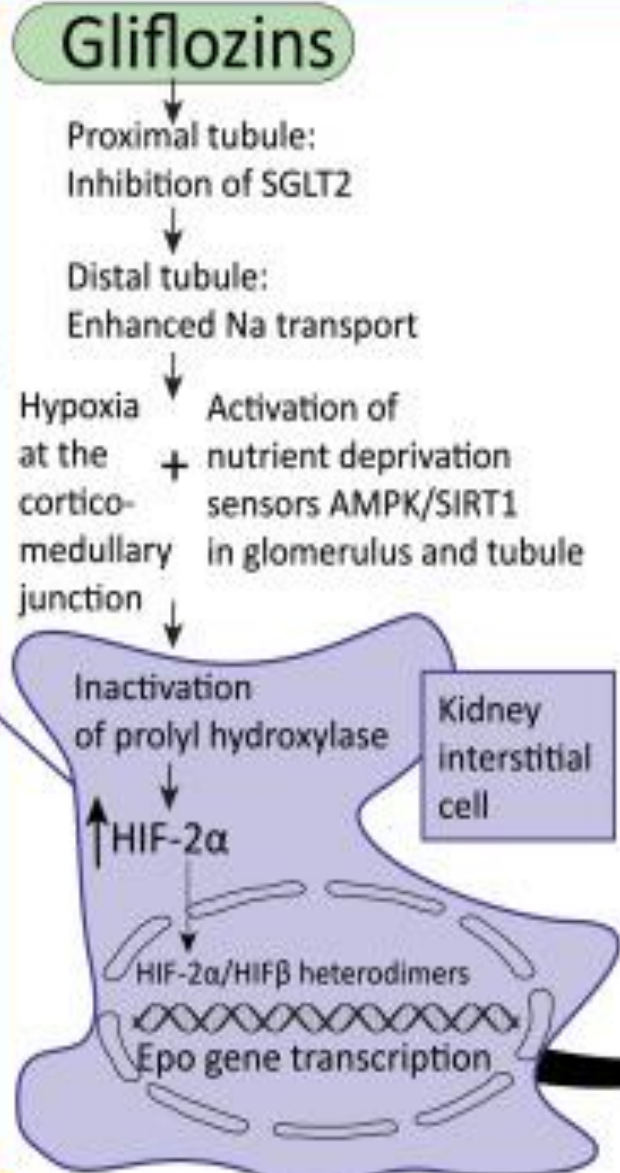
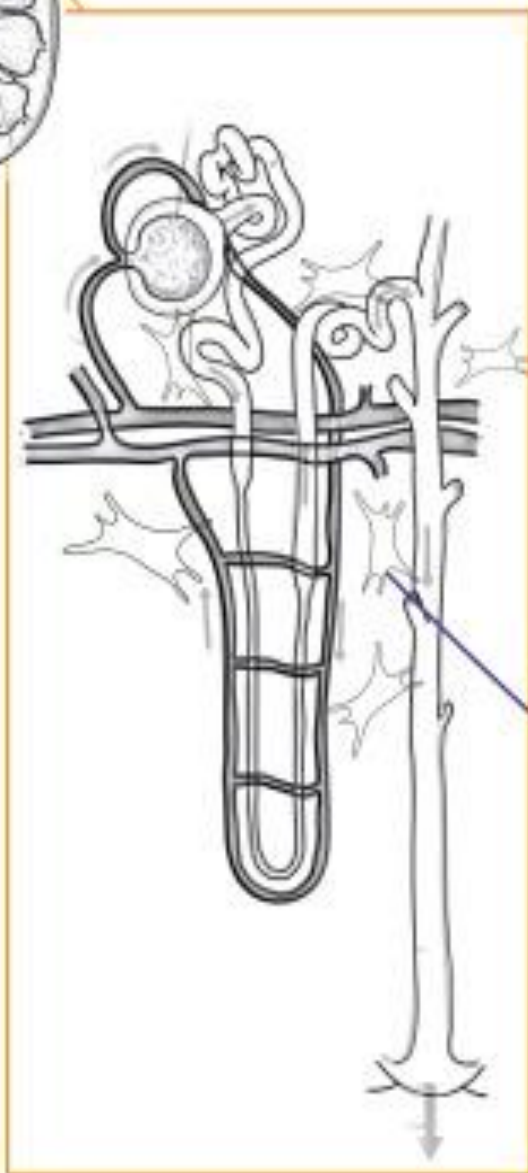
A. Epo-dependent  
erythrocytosis

EpoR

p JAK 2 JAK 2 p  
PI3K MAPK STAT P  
STAT P

JAK2 mutated  
erythroid  
precursor  
cell

B. Epo-independent  
clonal  
erythrocytosis



## 2. Sekonder Polistemi

- **Edinsel:** EPO normal veya artmış
  - **Hipoksiye bağlı**
    - Sigara, KOAH, kardiyopulmoner şantlar, obezite, uyku apne S, yüksek rakım, renal arter stenozu
  - **EPO artışı**
    - Tümörler: HCC, RCC, Serebellar hemanjiyoblastoma, Paratiroid karsinomu/adenomu, Feokromasitoma, Meningiom , Leiomyom
    - Non-malign: Polikistik böbrek hastalıkları, Renal kist, Hidronefroz
    - İlaç ilişkili: Androjen preparatlarıyla tedavi, “**Gliflozinler**” olarak adlandırılan **SGLT-2 inhibitörleri**
    - Renal transplantasyon sonrası eritrositoz: Greft alıcılarının %10 ila %15'inde görülür ve 2 yıla kadar düzelme beklenir. %1-2 tromboz. ACEİ ve ARB tedavide verilmekte
  - **İdiyopatik** eritrositoz
- **Ailesel:** EPO düşük, normal veya artmış olabilir. Splenomegali yok. JAK2 negatif.

# Ailesel Polistemi

- EPO düşük, normal veya artmış olabilir.
- Splenomegali beklenmez.
- Çocukluk çağından başlar.
- Aile hikayesi mevcuttur.
- JAK2 gen mutasyonları negatiftir.
- Çoğu sekonder gibi bulgularla seyretse de, bazı formlarında primer polistemideki gibi eritrosit kitlesi artmıştır

1. **Primer familyal konjenital polisitemi (PFCP) veya tip 1 ailesel eritrositoz**, EPO reseptör genindeki (EPOR, 19p13.3-p13.2) mutasyonlardan kaynaklanır. 2014'de tüm dünyada 24 ailede
  - EPOR mutasyonları, EPO'ya karşı aşırı duyarlılığa yol açar ve reseptörün, eritroid progenitör hücrelerden kırmızı kan hücrelerinin üretimini uyarmak için sürekli olarak etkinleştirilmesine neden olarak bir deaktivasyon mekanizmasını önler. Kalıtım genellikle otozomal dominanttır, ancak sporadik vakalar da rapor edilmiştir. Tek ailelerde en az 14 mutasyon tanımlanmıştır.
  - Tanı, splenomegalisi olmayan izole eritrositozlu, **düşük** serum EPO düzeylerine sahip, hemoglobinin oksijene afinitesi normal olan ve kemik iliğinde EPO'ya aşırı duyarlılık sergileyen eritroid progenitörleri olan akrabaların bulunmasına dayanan kanıtlara dayanmaktadır.
2. **Von Hippel-Lindau sendromu veya Chuvash polisitemisi veya tip 2 ailesel eritrositoz** ile ilişkili polisitemi, VHL genindeki (3p25) mutasyonlardan kaynaklanır.
  - Artmış kırmızı kan hücresi kütlesi, **artmış** serum eritropoietin (EPO) seviyeleri ve normal oksijen afinitesi ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Ailesel eritrositoz-2, hem primer hem de sekonder eritrositozun özelliklerini taşır (Prchal, 2005).
3. **Tip 3 ailesel eritrositoz**, EGLN1 genindeki (1q42) mutasyonlara bağlı otozomal dominant bir hastalıktır.
  - Bu hastalarda EPO seviyeleri uygunsuz bir şekilde **normaldir** (Ladroue, 2008).
4. **Tip 4 ailesel eritrositoz**, HIF2A proteinini kodlayan EPAS1 genindeki (2p21) mutasyonlara bağlı otozomal dominant bir hastalıktır.
  - Artan serum kırmızı kan hücresi kütlesi ve **yüksek** serum hemoglobin ve eritropoietin (EPO) ile karakterizedir (Percy, 2008).

## • Sekonder Polistemi

- Sigara, KOAH, kardiyopulmoner şantlar, obezite, uyku apne S, yüksek rakım, renal arter stenozu
- Tümörler: HCC, RCC, Serebellar hemanjiyoblastoma, Paratiroid karsinomu/adenomu
- Androjen preparatlarıyla tedavi, “Gliflozinler” olarak adlandırılan SGLT-2 inhibitörleri

### • Sekonder PV Tanı

- Anamnez ve Fizik Muayene (splenomegali beklenmez)
- EPO seviyesi Normal veya Yüksek
- JAK V617F ve Exon 12 negatif

### • Tedavi

- Etiyolojinin ortadan kaldırılması ile Hct'in düşmesi sağlanmalıdır
- ASA profilaksisi yok
- HCT >%55 olduğunda flebotomi önerilir

### • Ailesel Polistemi

- Düşük doz ASA profilaksisi nispeten güvenli bulunmuş (çok az vaka ve veri var)
- HCT >%55 olduğunda flebotomi önerilir

### 3. Primer Polistemi:

- Edinsel: **Polistemi Rubra Vera**: Pluripotent kök hücrenin idiyopatik hiperplazisi, eritroid seri önplanda olmak üzere panmyelozis

#### Polistemia Vera:

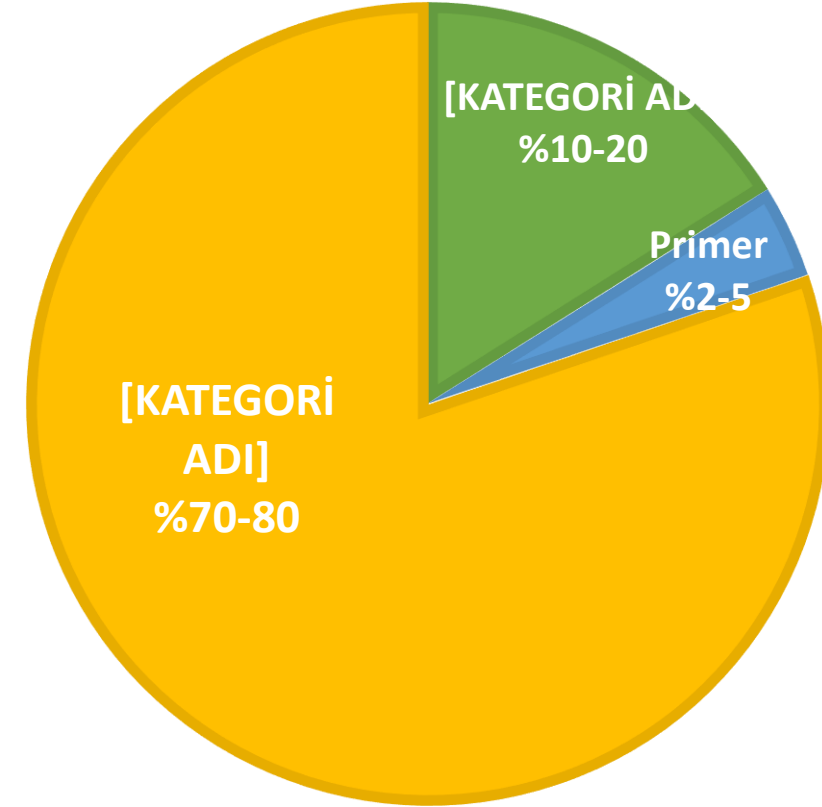
- %95-98 oranında JAK2 mutasyonu saptanır (JAK2 V617F veya exon12).
- EPO düşüktür (%15 kadarında normal olabilir!)
- Hafif splenomegali görülebilir
- Tromboza meyil! (benzer yaş ve cinsiyetlerine göre median 7 (3-13) kat artmış risk!

	WHO 2022 3 Majör veya ilk 2 Majör+Minör	ICC 2022 3 Majör Veya 1. ve 3. Majör +Minör
MAJÖR	1. Hgb ve HCT değerlerinin erkek için >16,5g/dL veya >%49, kadın için >16 g/dL veya >%48	1. Hgb ve HCT değerlerinin erkek için >16,5g/dL veya >%49, kadın için >16 g/dL veya >%48, veya %25 artmış eritrosit kütlesi
	2. KİBx'de hiperselülarite, panmiyelozis eritroid seride daha belirgin olmakla birlikte granulositlerde artış ve pleomorfik matur megakaryositler	2. KİBx'de hiperselülarite, panmiyelozis eritroid seride daha belirgin olmakla birlikte granulositlerde artış ve pleomorfik matur megakaryositler
	3. JAK2 V617F veya Ekzon 12 mutasyonu	3. JAK2 V617F veya Ekzon 12 mutasyonu
MİNÖR	Düşük EPO seviyesi	Düşük EPO seviyesi

- **Tedavi**
- ASA proflaksisi
- HCT >%45 olduğunda flebotomi
- Sitoredüktif tedavi
- Transformasyon için takip

# Hgb Yüksekliği Yaklaşım

1. Rölatif/Gerçek Polistemi ayırımı yap
  - Anamnez
  - Rehidratasyon
2. Primer mi? Sekonder mi?
3. EPO iste
  - i. Yüksek ise: Kesin Sekonder (TM araştır?!)
  - ii. Normal ise: %85 Sekonder ama %15 Primer olabilir
    - JAK2 V617F ve Exon12 iste
      - Pozitif ise PV
      - Negatif ise Sekonder olabilir, KİBx yap
  - iii. Düşük ise: Primer
    - JAK2 V617F ve Exon12 iste
      - Pozitif: PV
      - Negatif: KİBx yap (%2-5 PV triple negatif)
4. JAK2 V617F ve Exon12 iste





# Tüm PV'ler EPO düşük mü?

- PV hastalarının %85'inde EPO düşük iken %15'inde normal! (Tefferi, 2024 pv update)
- Eritropoetin, kan bağışından 4-8 hafta sonra verilebilir
- Yapılan bir çalışmada (75 tanılı PV hastası),
  - EPO düşük olan hastaların hepsinde PV tanısı konulurken,
  - %32 kesin PV hastası olan vakaların EPO düzeyleri normal aralıkta,
    - Bu hastalarda PV olsa da, eşlik eden obezite ve sigara içme ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmış ve bu nedenle EPO'nun normale yükseldiği gösterilmiş
- Yapılan başka bir analizde ise PV olmayan hastalarda, kan testiden 24 saat önce yapılan ciddi egzersizin EPO seviyesini düşük saptandığı görüldü

The role of a low erythropoietin level for the polycythemia vera diagnosis

Oleksandra Lupak\*, Xiaoxia Han, Peter Xie, Sharmeen Mahmood, Hadi Mohammed, Vijayalakshmi Donthireddy

Hematology and Oncology Division, Henry Ford Cancer Institute, Henry Ford Health System, Detroit, MI, United States of America

> [Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1991;63\(6\):463-6. doi: 10.1007/BF00868079.](#)

**Influence of prolonged physical exercise on the erythropoietin concentration in blood**

H J Schwandt <sup>1</sup>, B Heyduck, H C Gunga, L Röcker

# Klinik

- Başvuru sırasında hastalar **asemptomatik** olabilir veya **mikrovasküler rahatsızlıklar** (baş ağrısı, baş dönmesi, bulanıklık ve skotom gibi görsel semptomlar, çarpıntı, göğüs ağrısı, eritromelalji ve distal parestezi) ile başvurabilir.
- Enerji eksikliği (yorgunluk), halsizlik (%90)
- Baş ağrıları
- Baş dönmesi
- Bulanık görüş
- Kulaklarda çınlama
- Eritromelalji
- Uyuşma
- Vücut ağrısı
- Kaşıntı (PV'de sık)
- Erken doyma (splenomegali var ise) (PV'de sık)
- Tromboz/Emboli (PV'de sık)



# Tedavi

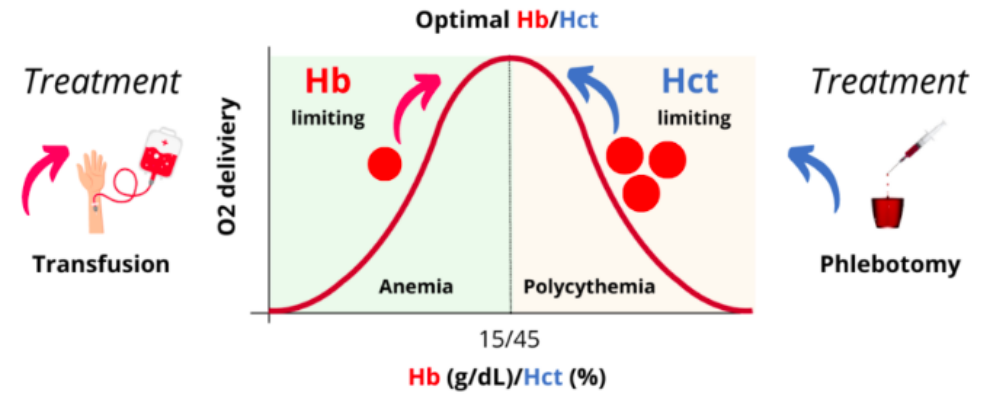
## • Flebotomi

- Sekonder Polistemide Hematokrit (Hct) %55'in altında, PV'de Hematokrit (Hct) %45'in altında tutulan hastalarda trombotik olaylar belirgin düşük saptanmıştır. Yaş ve cinsiyetten bağımsızdır.
- Flebotomi, venden yaklaşık 450cc kadar kanın, 10 dakikalık bir sürede torbaya boşaltılma işlemidir. Eş zamanlı serum fizyolojik verilmesi, flebotomi sırasında görülebilecek hipovolemik semptomların azalmasını sağlar.



$$\text{O2 delivery} = \text{Cardiac output} \times \text{O2 content of blood}$$

$\propto 1/\text{Hct}$                        $\propto \text{Hb}$



Optimal Hb/Hct: point at which negative effect of Hct on viscosity/cardiac output outweighs benefit of Hb on O2 carrying capacity of blood

# PV Tedavi

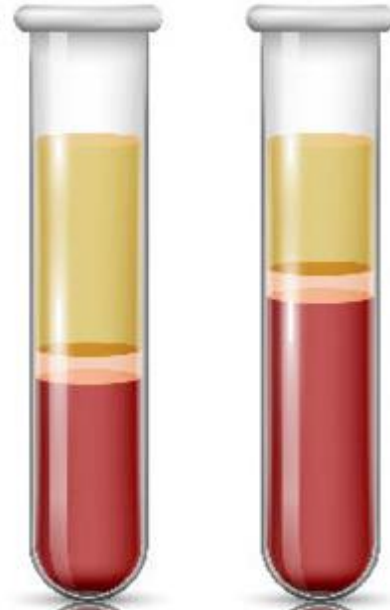
- **Anti-Trombotik Tedavi: Tüm hastalara önerilmektedir.**
  - Asetil Salisilik Asit
- **Flebotomi**
- **Sitoredüktif Tedavi**
  - Hidroksiüre
  - Ruxolitinib
  - Peginterferon alfa (PEG)
  - Ropeginterferon alfa-2b
  - Busulfan
  - Rusfertid
- **Semptomatolojik Tedavi**

Düşük Risk	Yüksek Risk
Yaş < 60 ve Tromboz hikayesi yokluğu	Yaş ≥ 60 <u>veya</u> Geçirilmiş tromboz
Düşük riskli hastalarda flebotomi uygulanır	<ul style="list-style-type: none"><li>• Yüksek riskli hastalarda sitoredüktif tedavi verilir</li><li>• Düşük riskli hastalarda yeterli flebotomiye rağmen hedef Hct değerine ulaşamıyor veya semptomlarda gerileme sağlanamıyor ise (kaşıntı, yorgunluk, vb) veya flebotomiye intolerasyon var ise veya progresif masif splenomegali var ise, sitoredüktif tedaviye geçilebilir.</li></ul>

# Eve Dönüş Mesajları

Hgb 16-16.5 g/dl üzerinde olan hastalarda,

- Gerçek polistemi mi?
  - Primer mi?
    - Amaç trombozdan korumak
    - Flebotomi gerekir mi?
    - ASA vermeliyim
    - Sitoredüktif tedavi gerekir mi?
  - Sekonder mi?
    - Etyoloji ne? Hipoksik mi? Malign mi? Benign mi?
    - Etyoloji düzeltilebilir mi?
    - Flebotomi gerekli mi?
- JAK pozitif ise PV
  - EPO düşük ise PV
  - EPO N/Yüksek ise Sekonder
  - EPO N ve JAK negatif (%2-5) iken etyolojide sebep yok ise PV?



Normal Blood Polycythemia

Teşekkürler