B12 Vitamin Eksikliğine Bağlı Megaloblastik Anemi ile Ca 15-3 İlişkisi: Olgu Sunumu

Relationships Between Megaloblastic Anemia Due To Vıtamin B12 Deficiency and Ca 15-3: A Case Report

Fatma KEREN[1], Eda TANRIKULU ŞİMŞEK[2], Özlem ŞAHİN BALÇIK[2], Ali KOŞAR[2]

[1]Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

[2]Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 29.07.2013 Kabul Tarihi : 05.05.2014

Özet

CA 15-3 bazı kanser ve iyi huylu hastalıklarda yükselebilen glikoprotein yapıda bir belirteçtir. Megaloblastik aneminin en yaygın sebebi vitamin B12 ve/veya folik asit eksikliğidir. Elli sekiz yaşında erkek hasta halsizlik ve yorgunluk şikâyeti ile başvurmuştu. Labaratuvar değerlendirmesinde; bisitopeni, B12 vitamin eksikliği ve CA 15-3 yüksekliği saptandı. Hastaya siyanokobalamin 1000 µg 1x1 intramusküler tedavisi başlandı, iki hafta sonra B12 vitamin seviyeleri yükselmiş, CA 15-3 ise düşmüştü. CA 15-3 ve B12 vitamin eksikliği arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda literatür mevcuttur. Bu olgu ile CA 15-3 seviyelerinin B12 vitamin dizeyi ile de ilişkili olabileceğini göstermeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: B12 vitamin eksikliği, CA 15-3, Megaloblastik anemi.

Abstract

CA 15-3 is a glycoprotein marker which increase in some cancers and benign diseases. The most important cause of megaloblastic anemia is vitamin B12 and /or folate deficiency. Fifty-seven-year-old male patient presented with weakness and fatigue. In the laboratory there were bicytopenia and vitamin B12 deficiency and CA 15-3 elevation were detected. The patient was treated with cyanocobalamin 1000 µg intramuscular 1x1, after two weeks vitamin B12 was increased and CA15-3 levels decreased also. There are a five literatures about CA 15-3 and vitamin B12 deficiency anemia relationships. With this case report we aimed to show, CA 15-3 levels may be associated with vitamin B12 level.

Keywords: Vitamin B12 deficiency, CA 15-3, Megaloblastic anemia.

Giriş

Megaloblastik anemi terimi ortalama eritrosit volümünün (MCV) 100 fl 'den fazla olduğu makro-ovalositik eritrositler ve anemi ile karakterize patolojiyi tanımlamak için kullanılır. Kemik iliğinde megaloblastik morfoloji ile karakterize eritroid hiperplazi saptanır. Yetersiz DNA oluşumunun ürünü olan megaloblastlar bu sendromun majör işaretidir. En önemli sebepleri vitamin B12 ve/veya folat eksikliğidir (1,2). Hayvansal gıdalar B12 vitaminin majör kaynağıdır. Günlük ihtiyaç 6-9 µg, vücutta depolanan miktarı ise 2-5 mg'dır ve yaklaşık yarısı karaciğerde bulunur (3).

Kanser antijen (CA) 15-3; bir kanser tarama testi olacak kadar duyarlı olmamasına rağmen, meme kanseri olan hastaların tedaviye verdiği yanıtı ve nüksü izlemek için kullanılan bir tümör belirtecidir. Tümör yükü ile ilişkili bulunmuştur. Karaciğer, akciğer, pankreas ve over kanserleri ile siroz ve iyi huylu meme hastalıklarında da yükselebilmektedir (4).

Literatürde az sayıda CA 15-3 ile B12 vitamin eksikliği sonucu oluşan anemi arasında ilişki olabileceğini gösteren çalışma vardır (5,6). Burada B12 vitamin eksikliğine bağlı megaloblastik anemi ve CA 15-3 yüksekliği olan bir olgu sunulacaktır.

Olgu Sunumu

Elli yedi yaşında erkek hasta, bir yıldır süren halsizlik ve yorgunluk yakınmasıyla başvurdu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Sigara ve alkol kullanmıyordu. Fizik muayenesinde hasta soluk görünümdeydi. Konjonktivaları soluk, dil papillaları atrofikti. Solunum sistemi normaldi. Batın muayenesinde organomegali yoktu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Hemogramında bisitopeni saptanan hastanın B12 vitamin düzeyi de düşük saptandı. Hastanın laboratuvar bulguları Tablo I'de özetlenmiştir. Periferik yaymada makro-ovaositoz ve nötrofillerde hipersegmentasyon saptandı, atipik hücre görülmedi. B12 vitamin düzeyi:116 pg/ml saptandı. Belirgin megaloblastik anemilerde laktik dehidrogenaz (LDH), indirek bilirubin düzeyleri yüksek, retikülosit ise düşük saptanabilir. Bu değişiklikler kemik iliğindeki inefektif eritropoeze bağlanır, ancak tüm laboratuar bulguları normal de olabilir (7). Bizim olgumuzda da biyokimyasal parametreleri normal saptadık. Gaitada gizli kan mevcut değildi, tümör markırlarından CA 15-3: 151.5 U/m L (N:0-32.4) olarak yüksek bulundu. Batın ultrasonografisi (USG) normaldi. Hastanın özofago-gastro-duedenoskopisi ve kolonoskopisi normal bulundu. Meme USG normaldi. CA 15-3 yüksekliğine sebep olabilecek patoloji saptanmadı. Hastaya megaloblastik anemi tanısı ile siyanokobalamin 1000 µg 1x1 intramusküler ilk hafta her gün, ikinci hafta gün aşırı olacak şekilde tedavi planlandık.

Tablo 1 Laboratuar Değerleri

Parametre	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
WBC (x109/L(3.6 - 9.6)	4.9	5.5
RBC (x106/uL) (3,8 - 5,3)	1.67	3.35
Hb (g/dl) (14-17.5)	6.7	9.6
Hct (%)(35 – 45)	18.8	31.1
Plt (x103/uL) (130–400)	44	289
MCV (fl) (80 – 100)	112	92.8
MCH (pg/cell 27.6 - 33.3)	40	28.6
RDW (%)(11.6 - 13.7)	20.6	26.9
Retikülosit (%)	1.43	1.43
Ferritin (ng/ml) (13-150)	40	14.5
Folik Asit (ng/ml)(4.8 - 37.3)	10	9.8
Vitamin B12 (pg/ml) (191– 663)	116	1548
CA 15-3 ng/ml (0.1 – 5)	151.5	30.4

WBC: Lökosit sayısı, RBC: Eritrosit sayısı, Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, Plt: Trombosit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini, RDW: Kırmızı küre dağılım genişliği, CA: Kanser antijen

İki hafta sonra yapılan kontrolde Hb:6.7 g/dl'den 9.6 g/dl' ye , Hct: % 18.8'den %31.1'ye, vitamin B12: 116 pg/ml'den 1548 pg/ml'ye yükselmişti. Ferritin 40 ng/ml'den 14.5'e folik asit 10 ng/ml'den 9.8 ng/ml'ye düşmüştü, bu durumun kemik iliğinde artmiş eritropoez ve demir kullanımındaki artışa bağlı olabileceği düşünüldü (Tablo I). Tedavinin devamında hasta ayda 1 kez siyanokobalamin 1000 µg intramusküler reçete edildi ve takibe alındı.

Tartışma

Diyetle alınan B12 vitamini (kobalamin) midede R proteini ile kompleks oluşturur, duedonumda kobalamin serbest hale gelir ve intrensek faktöre (İF) bağlanır. İF mide pariyetal hücrelerinden salgılanır ve glikoprotein yapıdadır. Bu sayede kobalamin proteolitik enzimlerden korunmuş olur. Distal ileumda kendine özgü reseptöre bağlanır, barsak mukozasında İF'den serbestleşir ve taşıyıcı proteini olan transkobalamin II 'ye bağlanır. Dolaşıma geçen kompleks karaciğer, kemik iliği ve deri tarafından kısa sürede emilir (1,8). Fizyolojiyi oluşturan bu aşamalardan birindeki eksiklik B12 vitamin eksikliği ve megaloblastik anemiye neden olur. Hastalık genelde sinsi başlangıçlıdır. Hastalarda yorgunluk, halsizlik, baş ağrısı, baş dönmesi, parestezi ve çarpıntı görülebilir (9).

CA 15-3 meme kanserinde takipte kullanılan tümör yükü ile ilişkili glikoprotein yapıda bir belirteçtir (4). Bu olguda meme kanseri, muayene ve meme USG ile dışlandı. CA 15-3 yüksekliği yapan diğer nadir maligniteler muayene ve görüntüleme yöntemleriyle dışlandı. Hastamızda siyanokobalamin ile 2 haftalık tedavi sonrasında CA 15-3: 151,5 U/m L den, 30,4 U/m L 'ye geriledi. Bu da bize CA 15-3' ün meme dokusundan bağımsız olarak kemik iliğindeki megaloblastik eritroblastlardan kaynaklanabileceğini düşündürmüştür. Bu düşüncemizi destekleyen az sayıda literatür bulunmaktadır.

Symeonidis ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada 50 pernisiyöz anemili hasta ve 24 sağlıklı kontrolde Karsino Embriyonik Antijen (CAE), Alfa Feto Protein (AFP), CA 19-9, CA 125, CA 15-3 çalışılmıştı. Sadece CA 15-3 'ün tedavisiz pernisyöz anemili hastalarda yüksek bulunduğu, diğer tümör belirteçlerinde bir farklılık olmadığı saptanmıştı. Aneminin tedavisi sonrasında da CA 15-3 düzeyinin düzeldiği sonucuna ulaşılmıştı (5). Hastanın CA 15-3 düzeyinin B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemi sonucu ile yükseldiği sonucuna varıldı.

Aslan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada megaloblastik anemili 29 hasta ve miyelodisplastik send-

romlu (MDS) ve makrositoz ile prezente olan 6 hasta değerlendirilmiştir. Megaloblastik anemili 29 olgunun 27 tanesinde (%93) CA 15-3 düzeyi yüksek bulunmuştur. MDS'li 6 hastada ise CA 15-3 düzeyi normal bulunmuştu. Tedavisi tamamlanan 12 megaloblastik anemili hastaların CA 15-3 düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır. CA 15-3 düzeyinin tedavi ile düzelmesini bu molekülün kemik iliğindeki megaloblastik eritroblastlardan salgılandığını düşünmüşler ve makrositik anemi ile prezente olan miyelodisplastik sendromun ayırıcı tanısında kullanılabilecek bir parametre olabileceğini bildirmişlerdir (6).

Biz de bu olgu nedeniyle Ca 15-3'ün makrositoz ayırıcı tanısında ve megaloblastik anemi tanısında araştırılması gereken bir molekül olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious anemia revisited. Mayo Clin Proc 1994; 69:144-150.
2. Allen RH, Stabler SP, Savage DG, et al. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency. FASEB J 1993; 7: 1344-1353.
3. Green R, Kinsella LJ. Current concepts in the diagnosis of Cobalamin deficiency. Neurology 1995;45:1435-1440.
4. Duffy MJ, Evoy D, McDermott EW. CA 15-3: uses and limitations as a biomarker for breast cancer. Clin Chim Acta 2010; 411;23-24;1869-1874.
5. Symeonidis A, Kouraklis-Symeonidis A, Apostolopoulos D, et al. Increased serum CA-15.3 levels in patients with megaloblastic anemia due to vitamin B12 deficiency . Oncology. 2004;67(5-6):359-367.
6. Aslan V, Yavuz H, Durak B, ve ark. CA 15-3: Can used to diagnosis and differential diagnosis of megaloblastic anemia associated with vitamin B12 deficiency? Haematologica 2007; 92[suppl.2]:430: Abstract 1172.
7. Bay A, Öner AF, Nalbantoğlu Ö, ve ark. Megaloblastik Anemili 45 Olgunun Klinik ve Hematolojik Yönden Değerlendirilmesi. Van Tıp Dergisi: 2006;13 (2):46-48.
8. D'Elios MM, Appelmelk BJ, Amedei A, et al. Gastric autoimmunity: the role of Helicobacter pylori and molecular mimicry. Trends Mol Med 2004; 10(7):316-323.
9. Buchman N, Mendelsson E, Lerner V, et al. Delirium associated with vitamin B12 deficiency after pneumonia. Clin Neuropharmacol 1999; 22(6): 356-358.

Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Özlem ŞAHİN BALÇIK

Adres:Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

Tel: +90312 203 55 55

E-posta: drozlembalcik@yahoo.com