

Akut Miyeloid Lösemi Hastalarında Serum B12 Düzeyinin Değerlendirmesi

Evaluation of Serum B12 Level in Patients with Acute Myeloid Leukemia

Sinan DEMİRCİOĞLU¹, Ayvaz YELER¹, Ali DOĞAN¹

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Van, Türkiye

ÖZET

Amaç: Akut miyeloid lösemi (AML) ve akut promiyelositik lösemi (APL) hastalarında tanı anındaki B12 düzeylerini karşılaştırmak ve tedavi yanıtı ile ilişkisini değerlendirmek.

Hastalar ve Yöntem: 2010-2018 yılları arasında tanı konup tedavi edilen tanı anında B12 seviyeleri mevcut olan 89 AML hastası çalışmaya dahil edildi. Demografik özellikleri, laboratuvar değerleri ve tedaviye yanıtları tespit edildi. İstatistiksel olarak bu verilerin B12 ile ilişkisi analiz edildi.

Bulgular: Hastaların 70 (%78.7)'i AML, 19 (%21.3)'ü APL idi. Ortalama tanı yaşı 49 (18-90), erkek sayısı 46 (%51.7), kadın sayısı 43 (% 48.3) bulundu. B12 düzeyleri AML grubunda 540.74 ± 53.03 , APL grubunda 773.37 ± 117.60 bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0.602). APL'de remisyona elde edilen grupta B12 seviyesi 867.31 ± 202.75 remisyona edilemeyen grupta 272.33 ± 67.91 saptandı. APL hastalarında iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p: 0.004). AML hastalarında ise iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0.132).

Sonuç: AML ve APL'de tanı anındaki B12 seviyeleri benzer bulundu. Remisyona giren APL hastalarında remisyona girmeyen hastalara göre tanı anındaki B12 seviyeleri yüksek saptandı.

Anahtar Sözcükler: B12; Akut miyeloid lösemi; Akut promiyelositik lösemi; Tedavi; Yanıt

ABSTRACT

Objective: To compare the levels of B12 at the time of diagnosis in patients with acute myeloid leukemia (AML) and acute promyelocytic leukemia (APL) and to evaluate their relationship with treatment response.

Patients and Methods: Eighty nine patients with acute myeloid leukemia who were diagnosed with B12 levels at the time of diagnosis and diagnosed between 2010 and 2018 were included in the study. Demographic characteristics, laboratory values and responses to treatment were determined. Statistically, the relation of these data with B12 was analyzed.

Results: Seventy patients had AML (78.7%) and 19 patients had APL (21.3%). The mean age at diagnosis was 49 (18-90), the number of males was 46 (51.7%) and the number of females was 43 (48.3%). B12 levels were 540.74 ± 53.03 in the AML group and 773.37 ± 117.60 in the APL group. The difference between the two groups was not statistically significant (p: 0.602). In APL, B12 level in the remission group was 867.31 ± 202.75 and in the group that could not be achieved remission was found 272.33 ± 67.91 . The difference between the two groups was statistically significant in APL patients (p: 0.004). The difference between two groups in AML patients was not statistically significant (p: 0.132).

Conclusion: The levels of B12 at diagnosis at AML and APL were similar. The B12 levels at the time of diagnosis were found to be high in patients with remitted APL.

Key Words: B12; Acute myeloid leukemia; Acute promyelocytic leukemia; Treatment; Response

Yazışma Adresi

Dr. Öğr. Üyesi Sinan DEMİRCİOĞLU

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji Bilim Dalı,
Van-Türkiye

Geliş: 12.11.2018 - Kabul: 07.12.2018

E-posta: sinandemircioglu@gmail.com

GİRİŞ

Vitamin B12, lipit, karbonhidrat ve protein metabolizmasında yer alan suda çözünen bir vitamindir (1). Bu vitamin normal büyüme ve gelişim, kemik iliği fonksiyonu ve sinir sisteminin işlevi için özellikle önemlidir. B12 vitamini eksikliği nedenleri, eksikliğinden kaynaklanan klinik tablolar ve tedavisi kapsamlı olarak tanımlanmıştır (2,3). Yüksek serum B12 düzeyleri, semptomlar veya toksisite ile ilişkili değildir, ancak bazıları tamamen iyi huylu olan bazı temel koşullarla (örn. B12 parenteral enjeksiyonu, B12 preparatları kullanma) ilişkili olabilirken diğerleri ciddi hastalıkların belirtisi olabilir. Altta yatan malign bir hastalığın yüksek B12 seviyesinin nedeni olduğu tespit edildiğinde malignite genellikle daha önce teşhis edilmemiş ve/veya metastatik olmayan bir aşamadır (4, 5). B12 vitamininin yüksek serum seviyeleri böbrek yetmezliği, kanser, hematolojik malignite (örn. akut ve kronik lösemi), miyeloproliferatif hastalıklar (polisitemi vera, esansiyel trombositoz, kronik miyeloid lösemi, primer miyelofibrozis) hipernozofilik sendrom ve hepatik hastalık (örn. siroz, hepatit, hepatosellüler karsinom ve metastatik karaciğer tümörleri) gibi hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (4, 6-9). Bu çalışmada amacımız akut promiyelositik lösemi (APL) ve akut miyeloid lösemi (APL dışı) hastalarında tanı anında serum B12 seviyelerini değerlendirmek ve tanı anındaki B12 seviyesinin tedaviye yanıtla ilişkisini araştırmaktır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya 2010-2018 yılları arasında Hematoloji Kliniğinde takip edilen olan 98 akut miyeloid lösemi (AML) olgusu dahil edildi. Bunlardan 9'u tanı anında B12 düzeyleri bakılmadığı için çalışmaya alınmadı. Çalışma 89 hasta üzerinde yapıldı. APL dışı AML ve APL olarak iki gruba ayrıldı. Yaş aralığı 18-90 yıl olarak belirlendi. AML tanı kriteri olarak kemik iliğinde %20 üzerinde blast olması kabul edildi.

Çalışmanın istatistiksel analizleri IBM SPSS versiyon 24.0 kullanılarak yapılmıştır. Normal dağılımın analizinde Shapiro-Wilk testi ve değişkenlerin karşılaştırmalarında T-testi ve Mann-Whitney testi kullanılmıştır. p değeri < 0.05 istatistiksel

olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çalışma için Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 12.10.2018 tarih ve 06 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

BULGULAR

Hastaların 70 (%78.7)'i AML, 19 (%21.3)'ü APL idi. Ortalama tanı yaşı 49 (18-90), erkek sayısı 46 (%51.7), kadın sayısı 43 (%48.3) bulundu. İlk sıra kemoterapi sonrası hastaların 56 (%62.9)'sında remisyona elde edilirken, 33 (%37.1)'ünde remisyona elde edilemedi (Tablo 1). Tanı anında ortalama lökosit sayısı 24.831/mm³ (400-207.800/mm³), ortalama hemoglobin 9.68 g/dL (4.6-16.7), ortalama trombosit sayısı 74.396/mm³ (4000-416.000), ortalama B12 seviyesi 590 pg/mL (76-2000) saptandı (Tablo 2).

AML ve APL olarak iki gruba ayrılıp tanı anında ki B12 seviyeleri değerlendirildi. B12 düzeyleri AML grubunda 540.74 ± 53.03, APL grubunda 773.37 ± 117.60 bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0.602).

AML ve APL hastaları ilk tedavi sonrası remisyona elde edilenler ile remisyona elde edilemeyenler olarak iki gruba ayrıldı. Tanı anındaki B12 düzeyleri değerlendirildi. AML hastalarında remisyona elde edilen grupta B12 seviyesi 585.05 ± 80.34 remisyona elde edilemeyen grupta 481.67 ± 61.90 bulundu. AML hastalarında iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0.132). APL hastalarında ise remisyona elde edilen grupta B12 seviyesi 867.31 ± 202.75 remisyona elde edilemeyen grupta 272.33 ± 67.91 saptandı. APL hastalarında iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p: 0.004).

AML hastalarında tanı anında bakılan B12 değeri ile lökosit sayısı, trombosit sayısı, hemoglobin, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), ferritin ve fibrinojen değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunamadı. APL hastalarında ise B12 ile fibrinojen arasındaki korelasyona bakıldığında, negatif yönde orta derecede anlamlı korelasyon vardı. (r= -0.393, p: 0.002).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	89 hasta
Cinsiyet	
Kadın	46 (%51.7)
Erkek	43 (%48.3)
Yaş	49 (18-90)
AML alt tipi	
AML (APL dışı)	70 (%78.7)
APL	19 (%21.3)
İlk sıra kemoterapiye yanıt	
Remisyona giren	56 (%62.9)
Remisyona girmeyen	33 (%37.1)

AML: Akut miyeloid lösemi, APL: Akut promiyelositik lösemi.

Tablo 2. Tanı anındaki laboratuvar değerleri

Lökosit sayısı (/mm ³)	24.831 (400-207.800)
Hemoglobin (g/dL)	9.68 (4.6-16.7)
Trombosit sayısı (/mm ³)	74.396 (4000-416.000)
Laktat dehidrogenaz (U/L)	631 (153-3069)
CRP (mg/L)	52 (3-221)
Sedimentasyon (mm/saat)	49 (2-321)
Fibrinojen (mg/dL)	358 (83-851)
B12 (pg/mL)	590 (76-2000)
Folik asit (ng/mL)	5 (0.8-24)
Ferritin (ng/mL)	748 (5-2162)

CRP: C-reaktif protein.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Vitamin B12 analizlerinde, hem bağlanmış hem de serbest formları içeren total serum vitamin B12 ölçülür. Vitamin B12'nin çoğu (%70-%90) haptocorrine bağlıdır. Metabolik olarak aktif olan formu ise (%10-30) transkobalamine bağlanır (10). Artmış vitamin B12 seviyeleri, aşağıdaki mekanizmaların bir veya daha fazlasının bir sonucudur: miyeloid, hepatik ve diğer hücre tipleri tarafından üretilen transkobalamin I/III'ün plazma seviyesinin artması, artmış hepatik sitoliz, karaciğer tarafından B12 vitamini klerensinin azalması, karaciğer tarafından transkobalamin II üretimini azalması ve dolayısıyla periferik dokulara geçişin azalması, sindirim sisteminde alımın artması ya da terapötik uygulama ile açıklanabilir (4,6,11). Yüksek plazma kobalamin seviyelerine neden olan dolaşan kobalamin bağlayıcı protein ve antikorlar da rapor edilmiştir (12,13).

AML'de apo-HC ve/veya apo-TC II'de bir artış görülür. Olguların sadece %30'unda bu, plazmada kobalamin konsantrasyonunun yükselmesi ile ilişkilidir (14-16). Bunun bir istisnası, hemen hemen her zaman dolaşımdaki kobalaminin güçlü artışlarını gösteren APL'dir (17). AML'de yükseldiğinde, plazma kobalamin hastalığın seyri sırasında tümör yükünün boyutunu takip eder. Ne yazık ki bu konuyla ilgili çalışmaların sayısı çok azdır. Bizim çalışmamızda da APL grubunda B12 seviyeleri daha yüksek saptandı. Fakat iki grup arasında istatistiksel anlam yoktu. Bu sonuç APL grubunda hasta sayısının az olması ile ilişkili olabilir.

Toplam 25.017 kanser hastası üzerinde yapılan bir çalışmada tanıda yüksek B12 düzeyleri olan kanser hastaları normal B12 düzeyleri olan hastalara göre daha yüksek mortaliteye sahip olduğu gösterildi (18). Bizde tanı anında ki B12 seviyelerinin tedavi yanıtı ile ilişkisine baktık. AML hastalarında B12 seviyesi ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamadık. APL hastalarında remisyona elde edilen grupta B12 seviyesini yüksek saptadık. Hasta sayımızın az olması ve bir kısmının yeterli takip süresine erişmemiş olması sebebiyle sağkalım analizi yapamadık.

Sonuç olarak yapılan çalışmalarda yüksek B12 seviyelerinin kanser tanısı ve prognozu ile ilişkisi çalışmalarda gösterilmiştir. AML ile ilgili yeterli sayıda çalışma yoktur. Bu konu ile ilgili randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: SD, AD; Veri toplama: AE, AD; Makalenin yazımı: SD.

KAYNAKLAR

1. Manzaneres W, Hardy G. Vitamin B12: the forgotten micronutrient for critical care. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:662-8.
2. Puntambekar P, Basha MM, Zak IT, Madhavan R. Rare sensory and autonomic disturbances associated with vitamin B12 deficiency. *J Neurol Sci* 2009;287:285-7.
3. Smith AD, Refsum H. Vitamin B-12 and cognition in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2009;89:707S-11S.
4. Ermens AA, Vlasveld LT, Lindemans J. Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clin Biochem* 2003;36:585-90.
5. Chiche L, Jean R, Romain F, Roux F, Thomas G, Canavese S, et al. [Clinical implications of high cobalamin blood levels for internal medicine]. *Rev Med Interne* 2008;29:187-94.
6. Salles N, Herrmann F, Sakbani K, Rapin CH, Sieber C. High vitamin B12 level: a strong predictor of mortality in elderly inpatients. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:917-8.
7. Heinz J, Kropf S, Domrose U, Westphal S, Borucki K, Luley C, et al. B vitamins and the risk of total mortality and cardiovascular disease in end-stage renal disease: results of a randomized controlled trial. *Circulation* 2010;121:1432-8.

8. Gilbert HS, Krauss S, Pasternack B, Herbert V, Wasserman LR. Serum vitamin B12 content and unsaturated vitamin B12-binding capacity in myeloproliferative disease. Value in differential diagnosis and as indicators of disease activity. *Ann Intern Med* 1969;71:719-29.
9. Gimsing P. Cobalamin forms and analogues in plasma and myeloid cells during chronic myelogenous leukaemia related to clinical condition. *Br J Haematol* 1995;89:812-9.
10. Brady J, Wilson L, McGregor L, Valente E, Orning L. Active B12: a rapid, automated assay for holotranscobalamin on the Abbott AxSYM analyzer. *Clin Chem* 2008;54:567-73.
11. Nexø E, Olesen H, Norredam K, Schwartz M. A rare case of megaloblastic anaemia caused by disturbances in the plasma cobalamin binding proteins in a patient with hepatocellular carcinoma. *Scand J Haematol* 1975;14:320-7.
12. Carmel R, Tatsis B, Baril L. Circulating antibody to transcobalamin II causing retention of vitamin B12 in the blood. *Blood* 1977;49:987-1000.
13. Reynolds EH, Bottiglieri T, Laundry M, Stern J, Payan J, Linnell J, et al. Subacute combined degeneration with high serum vitamin B12 level and abnormal vitamin B12 binding protein. New cause of an old syndrome. *Arch Neurol* 1993;50:739-42.
14. Gimsing P, Overballe-Petersen C, Hippe E. Cobalamin and cobalamin-binding proteins in plasma related to the clinical condition in chronic myelogenous leukemia *Leukemia* 1995;9:1604-9.
15. Carmel R. The distribution of endogenous cobalamin among cobalamin-binding proteins in the blood in normal and abnormal states. *Am J Clin Nutr* 1985;41:713-9.
16. Rachmilewitz B, Rachmilewitz M, Moshkowitz B, Gross J. Serum transcobalamin in myeloid leukemia. *J Lab Clin Med* 1971;78:275-88.
17. Rachmilewitz D, Rachmilewitz EA, Polliack A, Hershko C. Acute promyelocytic leukaemia: a report of five cases with a comment on the diagnostic significance of serum vitamin B 12 determination. *Br J Haematol* 1972;22:87-92.
18. Arendt JF, Farkas DK, Pedersen L, Nexø E, Sørensen HT. Elevated plasma vitamin B12 levels and cancer prognosis: A population-based cohort study. *Cancer Epidemiol* 2016;40:158-65.