

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ'DE TANI ANINDA HIPOGAMMAGLOBULİNEMİ SAĞKALIM VE ENFEKSİYON RİSKİ ÜZERİNDE ETKİLİ MİDİR?

Is Hypogammaglobulinemia Present at Diagnosis of Chronic Lymphocytic Leukemia effective on Survival and Risks of Infection?

Erden ATİLLA¹, Fulya ÖZEL², Pınar ATACA ATİLLA¹, Pervin TOPÇUOĞLU¹, Hamdi AKAN¹, Meral BEKSAÇ¹, Osman İLHAN¹, Muhit ÖZCAN¹, Önder ARSLAN¹, Günhan GÜRMAN¹, Selami Koçak TOPRAK¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, ANKARA, TÜRKİYE

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) en sık görülen lösemi alt tipidir. KLL'de en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri enfeksiyonlardır. Hipogammaglobulinemi, enfeksiyon riskini arttıran durumlar arasındadır. Bu çalışmada, merkezimizde KLL tanısı alan ve tanı anında hipogammaglobulinemisi tespit edilen hastaların enfeksiyon gelişimi ve sağkalım verileriyle değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 2000-2014 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında KLL tanısı almış 75 hasta dahil edilmiştir. Hastaların özellikleri, geçirdikleri enfeksiyonlar, tedavileri ve sağkalım bilgilerine geriye dönük olarak hasta dosyalarından ulaşılmıştır. Kategorik veriler, Ki-kare testiyle karşılaştırılmıştır. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir. Genel sağkalım, Kaplan-Meier metoduyla belirlenmiştir.

Bulgular: Tanı anında 75 hastanın ortanca yaşı 59'dur (aralık: 32-85). En az 1 immunoglobulin alt tipi düzeyinde düşüklük 32 hastada (%43) tespit edilmiştir. Herhangi bir immunoglobulin düzeyinde düşüklük saptanan hastaların yaş ortalaması, hipogammaglobulinemi saptanmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (62 ile 57, $p=0.03$). Tanı anından itibaren birinci yılda orta-ağır enfeksiyon geçiren 26 hasta (%35) mevcuttur. En az 1 immunoglobulin alt tipi düzeyinde düşüklük tespit edilen hastaların orta-ağır enfeksiyon riskinde hipogammaglobulinemisi olmayan hastalara göre anlamlı bir fark saptanmamıştır (10 (%38) ile 16 (%62), $p=0.63$). 5 yıllık genel sağkalım, normal ve düşük immunoglobulin olan hastalarda sırasıyla %93 ve %83'tür ($p=0.15$).

Sonuç: KLL'de tanı anında herhangi bir immunoglobulin düzeyinde düşüklük tespit edilen hastalarda enfeksiyon riski açısından anlamlı bir artış gözlenmemiştir. Genel sağkalım immunoglobulin düzeyleri normal olan hastalarla benzerdir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Lenfositik Lösemi, hipogammaglobulinemi, enfeksiyon

Objective: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common subtype of leukemia. One of the most important causes of mortality and morbidity in CLL is infections. Hypogammaglobulinemia is among the conditions that increase the risk of infection. In this study, it was aimed to evaluate the patients with CLL who had hypogammaglobulinemia at the time of diagnosis, development of infections and survival data.

Material and Methods: Seventy-five patients with CLL who admitted between 2000 and 2014 at the Department of Hematology, Ankara University School of Medicine were included in this study. Patient characteristics, infections, treatment and survival data were obtained retrospectively from patient files. Categorical data were compared with Chi-square test. p value < 0.05 was considered significant. Overall survival (OS) was determined by the Kaplan-Meier method.

Results: At the time of diagnosis, the median age of 75 patients was 59 (range: 32-85). At least 1 immunoglobulin subtype level was detected as low in 32 patients (43%). The mean age of patients with low immunoglobulin levels was statistically significantly higher than those without hypogammaglobulinemia (62 to 57, $p=0.03$). There were 26 patients (35%) who had a moderate to severe infection in the first year after diagnosis. Patients with low levels of at least 1 immunoglobulin subtype had no significant difference in the risk of moderate to severe infections compared to patients without hypogammaglobulinemia (10 (38%) and 16 (62%), $p=0.63$). The 5-year overall survivals were 93% and 83% ($p=0.15$) in patients with normal and low immunoglobulin, respectively.

Conclusion: There was no significant increase in risk of infection in patients with low immunoglobulin levels at the time of diagnosis in CLL. Overall survival is similar to that of patients with normal immunoglobulin levels.

Keywords: Chronic Lymphocytic Leukemia, hypogammaglobulinemia, infection



Yazışma Adresi / Correspondence:
Research Scholar Baylor College of Medicine Center for Cell and Gene Therapy Houston, TX 77030
Telefon / Phone: +1 (617) 3960786
Geliş Tarihi / Received: 01.07.2018

Dr. Erden ATİLLA
Houston, TX 77030
E-posta / E-mail: erdenatilla@gmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 14.10.2018

GİRİŞ

Erişkinlerde en sık görülen lösemi tipi Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)'dir. Yeni tedavilerle hastaların prognozu iyiye gitse de kür sağlanamamıştır (1). KLL'de en önemli mortalite ve morbidite nedeni enfeksiyonlardır (2,3). Enfeksiyon riskini arttıran faktörler arasında KLL ile ilişkili immün yetmezlik, hipogammaglobulinemi, kompleman aktivasyonundaki defektler, splenektomi, hastalık süresi, evre, yaş, alınan immünoşüpresif tedaviler ve komorbiditeler sayılabilir (4,5).

Hipogammaglobulinemi, daha çok ileri evre önceden tedavi almış hastalarda tespit edilmekte; sıklığı farklı çalışmalarda %20-70 arasında değişmektedir (6-8). KLL'de hipogammaglobulinemi, farklı mekanizmalarla gelişmektedir. Lösemik hücrelerin normal B hücrelerine karşı antikor geliştirmesi ve klonal olmayan CD5 negatif B hücrelerin disfonksiyonu nedenler arasındadır (9,10). Genellikle T hücre sayısı ve fonksiyonlarında bozulma hipogammaglobulinemiye eşlik etmektedir (11). Hipogammaglobulinemisi olan hastalarda bakteriyel enfeksiyon sıklıkla görülebilmektedir (12). Yüksek riskli hipogammaglobulinemisi olan hastalarda, özellikle bakteriyel enfeksiyonlardan korunmak için hastalara profilaktik antibiyotik veya immunoglobulin replasmanı yapılmaktadır (13). Hipogammaglobulineminin sağkalım üzerine etkisini gösteren çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir (14,15). Bu çalışmadaki amaç KLL hastalarındaki hipogammaglobulineminin sağkalım ve enfeksiyon riski üzerine olan etkisini göstermektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 2000-2014 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında KLL tanısı almış 75 hasta dahil edilmiştir. KLL tanısı International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) tanı kriterlerine göre konmuştur (16). Onamı alınan hastaların dosyalarından geriye dönük olarak yaş, cinsiyet, evre, β 2-mikroglobulin

düzeyi, performans durumu, sitogenetik özellikleri, Ig düzeyleri, aldıkları kemoterapiler, gelişen enfeksiyonlar ve tedavileri, sağkalımları kaydedilmiştir. Tanı anında hipogammaglobulinemi, immünooglobulin düzeylerinin normal aralıklarından düşük olması olarak tanımlanmıştır (IgG: 6.1-14.9 g/L, IgA: 0.8-4.9 g/L, IgM: 0.41-2.2 g/L). Enfeksiyonların derecelendirilmesinde CTCAE sınıflandırılması kullanılmıştır. Orta dereceli enfeksiyon oral antibiyotik tedavisi gerektirirken, ağır enfeksiyonlarda hastalar hospitalize edilip intravenöz antibiyotik tedavisi almışlardır (17). Kategorik veriler, Ki-kare testiyle karşılaştırılmıştır. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir. Genel sağkalım (GS) Kaplan-Meier metoduyla belirlenmiştir. İstatistiksel analiz SPSS 22.0 ile yapılmıştır.

BULGULAR

Tanı anında 75 hastanın ortanca yaşı 59'dur (aralık: 32-85). 47 hasta (%63) erkektir. Rai sınıflamasına göre hastalar 0'dan 4'e: %17, %13, %25, %13, %32 olarak belirlenmiştir. Tanı anındaki ECOG performans skoru %81 hastada 1, %16 hastada 2, %3 hastada 3'tür. FISH anormalitesi 19 hastada (%25) tespit edilmiştir. En sık 13q delesyonu (%8) ve 17p delesyonu (%8) görülmüştür. Otuz dokuz hasta (%52) (25 fit, 12 fit olmayan, 2 bilinmeyen) tedavi almıştır. Fit hastalar, birinci sıra tedavi olarak Rituksimab-Fludarabin-Siklofosamid (R-FC) almışken fit olmayan hastalara en sık R-FC azaltılmış doz verilmiştir.

En az 1 immunoglobulin alt tipi düzeyinde düşüklük 32 hastada (%43) tespit edilmiştir: 28 hastada düşük IgM (%37), 18 hastada düşük IgA (%24), 7 hastada düşük IgG (%9). Bir hastada (%1) IgG ve IgM düşüklüğü, 7 hastada (%9) IgM ve IgA düşüklüğü, 6 hastada (%8) ise tüm immunoglobulin düzeylerinde düşüklük mevcuttur. Herhangi bir immunoglobulin düzeyinde düşüklük saptanan hastaların yaş ortalaması, hipogammaglobulinemi saptanmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (62 ile 57, $p=0.03$). Herhangi bir immunoglobulin düzeyinde düşüklük ile hasta

cinsiyeti, hastalık evresi, β 2-mikroglobulin düzeyi, hasta performans durumu ve sitogenetik özellikler arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

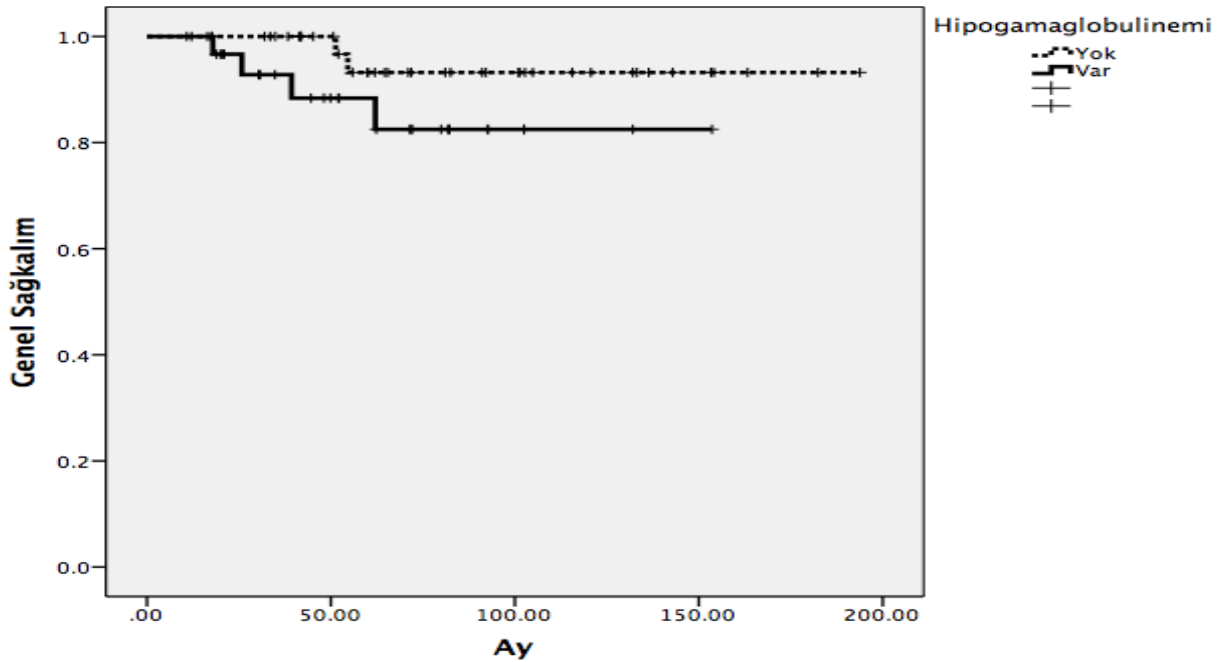
Tanı anından itibaren birinci yılda orta-ağır enfeksiyon geçiren 26 hasta (%35) mevcuttur. 13 hastada orta dereceli enfeksiyon gelişmiştir: 7 hastada etken belirlenememiş enfeksiyon, 5 hastada üriner sistem enfeksiyonu ve 1 hastada pnömoni saptanmıştır. Ağır enfeksiyon geçiren 13 hasta da pnömoni tanısı almış ve 1 hastada sepsis gelişmiştir. Enfeksiyon gelişimi ile hasta cinsiyeti, hastalık evresi, β 2-mikroglobulin düzeyi, hasta performans durumu ve sitogenetik özellikler arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. En az 1 immunoglobulin alt tipi düzeyinde düşüklük tespit edilen hastaların orta-ağır enfeksiyon riskinde hipogammaglobulinemisi olmayan hastalara göre anlamlı bir fark saptanmamıştır (10 (%38) ile 16 (%62), $p=0.63$). Orta-ağır enfeksiyon geçiren ve hipogammaglobulinemisi tespit edilen 7 hastada (%70) birden fazla immunoglobulin düzeyinde düşüklük tespit edilmiştir. Birden fazla immunoglobulin düşüklüğü saptanan hastalarda ağır risk enfeksiyonlar orta risk enfeksiyonlardan istatistiksel olarak anlamlı fazladır (6 (%86) ile 1

(%14), $p=0.05$). Hipogammaglobulinemi alt tiplerine göre enfeksiyonların dağılımı Tablo 1’de verilmiştir.

Hastaların ortanca takip süresi 72 aydır (aralık: 11-194 ay). Altı hasta izlemde kaybedilmiştir. Ölüm, 3 hastada enfeksiyon ile ilişkili iken 3 hastada ise enfeksiyon dışı nedenlerden kaynaklanmıştır. 5 yıllık genel sağkalım, normal ve düşük immunoglobulin olan hastalarda sırasıyla %93 ve %83’tür ($p=0.15$) (Şekil 1). Düşük immunoglobulin alt tipleri arasında sağkalım farkı bulunmamıştır.

Tablo 1: Hipogammaglobulinemi alt tiplerine göre enfeksiyon derecesi ve sıklığı dağılımı

Hipogammaglobulinemi alt tipi	Enfeksiyon derecesi/sıklığı
IgG	Orta/1 Ağır/3
IgM	Orta/2 Ağır/7
IgA	Orta/- Ağır/7
Herhangi bir Ig düşüklüğü	Orta/2 Ağır/8
Kombine Ig düşüklüğü	Orta/1 Ağır/6



Şekil 1: Hipogammaglobulinemisi olan ve olmayan hastalardaki genel sağkalım oranları

TARTIŞMA

Hipogammaglobulinemi, KLL'de enfeksiyonların gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Fakat sağkalım üzerine etkisi tartışmalıdır. Bu çalışmada, toplam 75 hasta enfeksiyon riski ve genel sağkalım açısından geriye dönük olarak incelenmiştir. Daha önceki çalışmalarda KLL'de düşük Ig düzeyleri %20-70 hastada gösterilmiştir (6-8). Çalışmamızda ise %43 hastada tanı anında en az 1 immunoglobulin düzeyinde düşüklük gözlenmiştir. Önceki çalışmalara dahil olan hasta popülasyonundaki farklılıklar ve immunoglobulin normal düzeylerinin merkezler arasında değişim göstermesi heterojen sonuçlar elde edilmesine neden olmuş olabilir. KLL hastaların evre dağılımlarına bakıldığında çalışmamızda homojen bir tablo görülmektedir. Yaşlı olan hastalarda hipogammaglobulinemi daha sık olarak gözlenmiştir.

Hipogammaglobulinemi daha önceki çalışmalarda KLL hastalarında enfeksiyon gelişimi açısından risk faktörü olarak gösterilmiştir (18-20). Fakat bu çalışmada orta-ağır enfeksiyon riski ile hipogammaglobulinemi arasında ilişki saptanmamıştır. KLL'de izlemde hastaneye yatış gerektiren ağır enfeksiyon sıklığı %50 olarak tespit edilmiş olup önceki çalışmalara göre yüksektir (5). Birden fazla immunoglobulin düzeyi düşük olan kombine hipogammaglobulinemide hastaneye yatış gerektiren ağır enfeksiyon riskinde istatistiksel olarak anlamlı artış mevcuttur. Enfeksiyon riskinde önceki çalışmalardan farklı olarak hasta cinsiyeti, hastalık evresi, β 2-mikroglobulin düzeyi, hasta performans durumu ve sitogenetik özellikler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (5,21,22).

KLL'de genel sağkalım ile hipogammaglobulinemi ilişkisi kemo-immünoterapi döneminde net olarak gösterilememiştir (15,23,24). Bu çalışmada hipogammaglobulinemi ile sağkalım arasında ilişki bulunmamıştır. Rozman ve ark yaptıkları çalışmada, düşük Ig A düzeyi düşük sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (8). Fakat çalışmamızda düşük immunoglobulin alt tipleri arasında sağkalım açısından

fark saptanmamıştır. Olgu sayısı az olması nedeniyle 5 yıllık mortalite oranları Ig düzeyleri düşük olanlarda istatistiki olarak anlamlı olmasa da yüksek çıkması değerlidir.

Sonuç olarak bu çalışmada KLL'de tanı anında herhangi bir immunoglobulin düzeyinde düşüklük tespit edilen hastalarda enfeksiyon riski açısından anlamlı bir artış gözlenmemiştir. Birden fazla immunoglobulin düzeyinde düşüklük saptanan hastalarda ağır enfeksiyon riski yüksek saptanmıştır. Genel sağkalım ile hipogammaglobulinemi arasında korelasyon bulunmamıştır.

Yazarların çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Parker TL, Strout MP. Chronic lymphocytic leukemia: prognostic factors and impact on treatment. *Discov Med*. 2011;11(57):115-23.
2. Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2010;23(1):145-53.
3. Wadhwa PD, Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol*. 2006;33(2):240-9.
4. Thurmes P, Call T, Slager S, Zent C, Jenkins G, Schwager S et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(1):49-56.
5. Andersen MA, Vojdeman FJ, Andersen MK, Brown PDN, Geisler CH, Weis Bjerrum O et al. Hypogammaglobulinemia in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia is a predictor of early death. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(7):1592-9.
6. Foa R, Catovsky D, Brozovic M, Marsh G, Ooyirilangkumaran T, Cherchi M et al. Clinical staging and immunological findings in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1979;44(2):483-7.

7. Davey FR, Kurec AS, Tomar RH, Smith JR. Serum immunoglobulins and lymphocyte subsets in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Clin Pathol.* 1987;87(1):60-5.
8. Rozman C, Montserrat E, Vinolas N. Serum immunoglobulins in B-chronic lymphocytic leukemia. Natural history and prognostic significance. *Cancer.* 1988;61(2):279-83.
9. Kay NE, Perri RT. Evidence that large granular lymphocytes from B-CLL patients with hypogammaglobulinemia down-regulate B-cell immunoglobulin synthesis. *Blood.* 1989;73(8):1016.
10. Hersey P, Wotherspoon J, Reid G, Gunz FW. Hypogammaglobulinaemia associated with abnormalities of both B and T lymphocytes in patients with chronic lymphatic leukaemia. *Clin Exp Immunol.* 1980;39(3):698-707.
11. Kay NE. Abnormal T-cell subpopulation function in CLL: excessive suppressor (T gamma) and deficient helper (T mu) activity with respect to B-cell proliferation. *Blood.* 1981;57(3):418-20.
12. Griffiths H, Lea J, Bunch C, Lee M, Chapel H. Predictors of infection in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Clin Exp Immunol.* 1992;89(3):374-7.
13. Weeks JC, Tierney MR, Weinstein MC. Cost effectiveness of prophylactic intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 1991;325(2):81-6.
14. Colovic NBA, Martinovic-Cemerikic V, Jankovic G. Prognostic significance of serum immunoglobulins in B-chronic lymphocytic leukemia. *Arch Oncolog.* 2001;9(2):79-82.
15. Shvidel L, Tadmor T, Braester A, Bairey O, Rahimi-Levene N, Herishanu Y et al. Serum immunoglobulin levels at diagnosis have no prognostic significance in stage A chronic lymphocytic leukemia: a study of 1113 cases from the Israeli CLL Study Group. *Eur J Haematol.* 2014;93(1):29-33.
16. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood.* 2008;111(12):5446-56.
17. The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term. U.S. Department of Health and Human Services: 2009.
18. Itala M, Helenius H, Nikoskelainen J, Remes K. Infections and serum IgG levels in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol.* 1992;48(5):266-70.
19. Molica S, Levato D, Levato L. Infections in chronic lymphocytic leukemia. Analysis of incidence as a function of length of follow-up. *Haematologica.* 1993;78(6):374-7.
20. Aittoniemi J, Miettinen A, Laine S, Sinisalo M, Laippala P, Vilpo L et al. Opsonising immunoglobulins and mannan-binding lectin in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 1999;34(3-4):381-5.
21. Svensson T, Hoglund M, Cherif H. Clinical significance of serum immunoglobulin G subclass deficiency in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Scand J Infect Dis.* 2013;45(7):537-42.
22. Sinisalo M, Aittoniemi J, Koski T, Tobin G, Thunberg U, Sundstrom C et al. Similar humoral immunity parameters in chronic lymphocytic leukemia patients independent of VH gene mutation status. *Leuk Lymphoma.* 2004;45(12):2451-4.
23. Parikh SA, Leis JF, Chaffee KG, Call TG, Hanson CA, Ding W et al. Hypogammaglobulinemia in

newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia:
natural history, clinical correlates, and outcomes.
Cancer. 2015;121(17):2883-91.

24. Rizzo D, Chauzeix J, Trimoreau F, Woillard JB, Genevieve F, Bouvier A et al. Ig M peak independently predicts treatment-free survival in chronic lymphocytic leukemia and correlates with accumulation of adverse oncogenetic events. Leukemia. 2015;29(2):337-45.