

WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİSİNDE KLİNİK BULGULAR VE PROGNOZ

Abdullah HACIHANEFİOĞLU, Reyhan KÜÇÜKKAYA, Mehmet TURGUT, Günçağ DİNÇOL, Yüksel PEKÇELEN*

ÖZET

Waldenström makroglobulinemisi (WM) yavaş klinik seyir gösteren nadir bir immünoproliferatif hastalıktır. Bu çalışmada 1981 ve 1998 yılları arasında Hematoloji Bilim Dalında tanı konulan ve izlenen sekiz Waldenström makroglobulinemisi olgusunun semptomları, klinik bulguları ve prognozları değerlendirildi. Ayrıca bu hastalığın seyri sırasında farklı iki hastada karşılaştığımız Evans sendromu ve Richter sendromu seyrek görülmeleri ve ilgi çekici olmaları nedeniyle tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Waldenström makroglobulinemisi, Evans sendromu, Richter sendromu

SUMMARY

Clinical findings and prognosis in Waldenström's macroglobulinemia. Waldenström's macroglobulinemia is a rare slowly progressing immunoproliferative disease. In this study symptoms, clinical findings and prognostic criteria of the eight patients who were newly diagnosed and followed up by the Haematology Division between years 1981 and 1998 were evaluated. Evan's syndrome in one patient and Richter's syndrome in another one were reported as rare and interesting complications that developed during the course of Waldenström macroglobulinemia.

Key Words: Waldenström's macroglobulinemia, Evans' syndrome, Richter's syndrome

GİRİŞ

Waldenström makroglobulinemisi (WM) ilk olarak 1944 yılında kemik iliğinde plazmasitoid lenfositlerin klonal olarak çoğalması ve serum immünoglobulin (Ig) M miktarında artış ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır (2,3). WM hematolojik tümörlerin yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır (3,5). Bu hastalık daha çok yaşlılarda görülmekte ve bildirilen aile olgularına göre genetik ilişki eğilimi göstermektedir (3,16).

Hastaların % 55'i erkektir. %20 ile %40'ında lenfadenopati veya splenomegali saptanabilmektedir (3,6,13). Akciğerler, gastrointestinal sistem ve deri, tümör infiltrasyonunun nadir görüldüğü yerlerdir (6). Standard radyografi ile %2 oranında litik kemik lezyonları saptanmaktadır. Hiperkalsemi %4 oranında bildirilmiştir (3). Anemi, monoklonal

lenfositoz ve Bence-Jones proteinürisi hastaların çoğunda görülmektedir (9,12). Serum β_2 mikroglobulin düzeyleri genellikle yüksek bulunur (3). Dolaşımdaki IgM e bağlı olarak hastaların % 15'inde hiperviskozite sendromu bildirilmiştir (3). Daha nadir olarak gözlenen diğer bulgular ise kryoglobulinemi, soğuk agglutininlerine bağlı hemolitik anemi, periferik nöropati ve amiloidozdur (AL) (3).

Hastaların çoğunda habis B hücreleri plazmasitoid lenfositlere benzer, fakat bazı hastalarda kronik lenfositik lösemi (KLL) deki benzeyen iyi farklılaşmış lenfositler görülür (3). Karyotipik anormallikler siktir. En çok 10,12,20. kromozomların kaybı veya fazlalığı söz konusudur.

Nadiren t(8;14) veya t(14;18) translokasyonları sonucunda sırası ile c-myc ve bcl-2 on-

kojenlerinin aktivasyonu bildirilmiştir (3). WM de küçük lenfositler büyük ve düzensiz yüzeyel IgM taşırlarken plazmasitoid özellik göstermeye başlayan habis hücreler sadece intrasitoplazmik Ig taşırlar. KLL de ise hücreler membranlarında daha soluk ve daha homojen IgM ve IgD bulundururlar (7,9). Multipl myelomda kemik iliğindeki habis plazma hücreleri intrasitoplazmik Ig taşırlar (4). Aslında WM ve KLL, benzer lenfoproliferatif hastalığın farklı biçimleridir (3). Monoklonal IgM miktarındaki artış başka lenfoproliferatif hastalıklarda ve bazı nonlenfoid malignitelere, ayrıca tip I, esansiyel veya idiopatik kryoglobulinemilerde ve selim monoklonal gammapatide görülebilir (3). Prototipik bir WM hücresi immunofenotipik olarak HLA DR-, CD19+, CD20+, slg+, clg+ dir (2).

Bu çalışmada 1981-1998 yılları arasında hematoloji kliniğinde izlenen 8 WM olgusunun dökümü yapılmaya çalışılmıştır.

MATERYAL ve METOD

1981 ile 1998 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji bilim Dalında izlenen olgular dosya taraması ile saptanmıştır. Olguların WM tanıları serum IgM monoklonal komponentinin 1.0 g/dl veya daha yüksek düzeyde bulunması (2,6) ve kemik iliğinde lenfoplazmasiter infiltrasyonun saptanması ile konulmuştur. Her olgu için tanının konulduğu yaş, cinsiyet, başlangıçtaki klinik bulgular, hastanın görüldüğü andaki tam kansayımı ve IgM düzeyleri kaydedilmiş, hastaların izlenme süreleri ve tedaviye yanıtları değerlendirilmiştir. Hematolojik tetkikler hematoloji laboratuvarında, protein elektroforezi ve diğer biokimya tetkikleri rutin yöntemlerle biyokimya laboratuvarında yapıldı. İmmünoelektroforez tetkikleri agaroz jel elektroforezi yöntemi ile yapıldı. Kemik iliği biopsileri hastanemizin Patolojik Anatomi Anabilim Dalında değerlendirildi.

BULGULAR

Hastaların 6'sı erkek, 2'si kadın (erkek/kadın oranı: 3/1) olup, tanı konulduğunda yaş ortalaması 53'dü (30-68 arası). Başlangıç semptomları sıklık sırasına göre halsizlik (6 hastada, %75), kanamaya eğilim (3 hastada, %37.5), görme bulanıklığı ve baş dönmesi (1 hastada, %12.5) şeklinde idi. Bir hasta başvurduğu sırada semptomsuzdu.

Fizik muayene bulguları ise sırasıyla splenomegali (%62.5), hepatomegali (%62.5), lenfadenomegali (%37.5) olarak tespit edildi (tablo 1). Hastaların hiçbirinde kemikte litik lezyonlara ve bu hastalığa özgü aile öyküsüne rastlanmadı.

Hastaların 7' sinde (%87.5) anemi saptandı (ortalama Hb: 10.0g/dl). Trombositopeni 4 hastada (%50) mevcuttu. Hastaların periferik yaymalarında eritrositlerde rulo formasyonu görüldü. Ayrıca 3 hastada lenfoplazmasitik hücreler mevcuttu. Kalsiyum ve LDH düzeyleri tüm hastalarda normal sınırlar içerisindeydi. Hastaların serum IgM düzeyleri 1.48 ile 4.0 g/dl arasında bulundu. İdrarda Bence-Jones proteinürisi 7 hastada bakılabilmiş olup, bunların 2'sinde (%28.5) pozitif. İmmünoelektroforez tetkiki yapabilen 5 hastanın 2'sinde lgm-λ, diğer 3'ünde ise lgm-k monoklonal proteini saptandı.

Hastalarımızın 5'ini kemik iliği biopsisi yapılabilmiş olup 4 hastada diffüz lenfoplazmositer, 1 hastada lenfoid infiltrasyon bulundu. Diğer 3 hastaya sadece kemik iliği aspirasyonu yapılarak kemik iliğinde lenfoplazmasiter hücre infiltrasyonu olduğu gösterildi.

Klinik izleme

Hastalarımıza klorambusil (8 mg/m²) veya melfalan ile birlikte prednizon (40mg/m², ayda 7 gün), CHOP (siklofosamid, adriamisin, vinkristin ve prednizon) ve M2 protokolü (siklofosamid, BCNU, vinkristin, melfalan, prednizon) uygulanan tedavi şekilleri idi

Tablo 1.

olgu no:	yaş/ cinsiyet	Hb g/dl	Lökosit x10 ⁹ /L	Tromb x10 ⁹ /L	IgM g/dl	LAM	SM	HM	Klinik gidiş	Tedavi
1	59/E	14.7	11.9	174	1.48	+	+	+	1 yıl sonra İÇ	-
2	30/K	8.4	5.0	136	4.0	+	+	+	12 yıldır HİY	Cyc, COP Chlorambucil+Prd ve M2 prot.
3	53/E	5.4	4.5	234	3.48	+	+	+	1 yıl sonra HİY+Evans send.	Cyc, Chlorambucil, Melpha lan +Prd
4	49/E	10.5	4.8	190	1.72	-,+	+	+	1 yıl sonra İÇ	Cyc, Prd
5	61/E	12	5.3	115	3.30	-	-	-	1 yıl sonra İÇ	COP, Cycl
6	46/K	10	6.8	35	1.60	-	+	+	izlemenin 12. yılında lenfoma, son 5 yıldır HİY	COP, Chlorambucil, CHOP
7	54/E	6.5	3.4	11	3.17	-	-	-	3 yıldır HİY	Chlorambucil+Prd
8	68/E	10.9	8.4	150	1.77	-	-	-	2 yıldır HİY	Chlorambucil+Prd

Kısaltmalar: LAM: lenfadenomegali; SM: splenomegali; HM: hepatomegali; İÇ: izlemenden çıktı; HİY: hastalığı ile yaşıyor; Cyc: siklofosfamid; Prd: prednizon; CHOP: siklofosfamid + adriamisin + vinkristin + prednizon; M2 protokolü: siklofosfamid, BCNU, vinkristin, melfalan ve prednizon

(tablo1). Hastaların 2'si 1 ve 5 yıllık izlemenden sonra kontrolden çıkmıştı (olgu 1 ve 5). Bir hasta (olgu 4) 12 yıl sonra hastalığa bağlı nedenlerden ölmüştü. Geri kalan 5 hastamız halen izlenmekte olup (izleme süreleri: 1-17 yıl, median 3 yıl), bu hastalardan üçü oldukça yavaş gidişli, uzun süren bir klinik tablo sergilemektedir (2,7. ve 8. olgular). Hastalardan dördüncüsünde (olgu 3) tanıdan 1 yıl sonra Coombs (+) hemolitik anemi ve immün trombositopeni gelişmiştir (Evans sendromu). Beşinci hastada (olgu 6) ise tanı konulduktan 12 yıl sonra M komponentinin kaybolmasının ardından ortaya çıkan servikal lenf ganglionundan yapılan biopside nodüler, büyük hücreli habis lenfoma saptanmıştır (Richter sendromu). Bu nedenle CHOP şeklinde tedavi gören bu hasta 5 yıldır remisyonunda izlenmektedir.

TARTIŞMA

WM, monoklonal IgM artışı ile birlikte olan, nadir görülen düşük dereceli küçük hücreli bir lenfomadır (3). REAL (Revised Europe-

an-American Classification of Lymphoid Neoplasms) sınıflandırmasında lenfoplazmatoid lenfoma/immünositoma diye adlandırılan gruptan ayrı bir hastalık olmadığı ileri sürülmüştür (8).

WM diğer küçük hücreli lenfoproliferatif hastalıklar gibi yavaş gidişli bir hastalıktır (2).

Hastalarımızın ileri yaşta olması, erkeklerde sık görülmesi, splenomegali ve lenfadenomegalinin sıklığı, klinik seyrin yavaş olması literatürdeki bilgilere uygunluk göstermektedir (2,3,10,12).

Bir hastada daha sonra ortaya çıkan görme bozukluğu nedeniyle yapılan fundoskopik tetkikte hiperviskoziteye bağlı retinal kanamalar, retinal venlerde dilatasyon ve boğumlu (sausage-like) görünüm saptanmıştı. Hastalarımızın üçünde rastladığımız epistaksis ve peteşilerle kendini gösteren kanama eğiliminin, ön planda dolaşımdaki IgM moleküllerinin trombosit fonksiyonlarını etkilemesine bağlı ortaya çıktığı düşünülmüştür. Bura-

da koagülasyon proteinleri ile etkileşimin ise ikincil önemde olduğu sanılmaktadır (11). Altı numaralı hastamızda tanıdan 12 yıl sonra servikal lenf ganglionu biopsisinde büyük hücreli lenfomaya transformasyon saptanmıştır. Transformasyon sırasında serum protein elektroforezinde M komponentinin kaybolması habis lenfositik hücre klonunun değişime uğramasından dolayı IgM sentezinin durmasına bağlıdır. Richter sendromu WM li hastalarda daha önce de bildirilmiştir (1,11).

Bir hastamızda (olgu 3) tanı konulduktan bir yıl sonra gelişen derin anemi (Hemoglobin 6 g/dl) ve ağır trombositopeni (trombosit: $11 \times 10^9/L$) nedeniyle yapılan kemik iliği aspirasyonunda materyelin hücreden zengin olduğu ve muhtemelen habis lenfoid hücrelere ait olduğu düşünülen bol miktarda kan gölgesi ve normal sayıda megakaryosit gözlemlendi. Aynı zamanda Coombs pozitifliğinin ve retikülositozun da saptanması (Retikülosit: %8.8) bu hastada Evans sendromu geliştiğini düşündürdü. Melfalanın kesilerek prednizon dozunun artırılması ile iki hafta sonra anemi ve trombositopenide bir düzelmeye gözlemlendi (sırası ile, Hemoglobin: 10g/dl, trombosit: $74 \times 10^9/L$). WM li hastalarda soğuk agglütinine bağlı hemolitik anemi bildirilmiştir (15). Bu hemolitik aneminin genellikle hafif, kronik ve ekstrasvasküler (soğuk agglütininin titresinin $>1:1000$ olduğu durumlarda) olduğu ileri sürülmüştür (15). Bu hastamızda soğuk agglütininin düzeyine bakılmamış olduğundan aneminin başka bir otoimmün mekanizmaya mı yoksa soğuk agglütinine mi bağlı olarak geliştiğini söyleyemiyoruz. Ancak IgM düzeyinin yüksek olduğu düşünülürse bu komplikasyonun IgM' e karşı gelişen soğuk agglütinilere bağlı olması mümkündür.

WMSinin tedavisinde bir alkilleyici (daha çok klorambusil) ve prednizon kullanılması ile yaklaşık %60 oranında remisyon sağlanmaktadır. Bu durumda median sürvi yaklaşık 5 yıldır. Relapslar genellikle yavaş ol-

makta, aynı tedavi ile tekrar remisyon sağlanabilmektedir (3,11). Hastalarımızın klinik, laboratuvar bulguları, hastalığın seyri ve tedavi yanıtı hasta sayısının az olmasına rağmen klasik bilgilere uygun bulundu. Evans sendromu ve Richter sendromu gelişmesi ilginç bulduğumuz özelliklerdir.

KAYNAKLAR

1. Abe M, Takahashi K, Mori N. et al: Waldenstrom's macroglobulinemia terminating in immunoblastic sarcoma: A case report. *Cancer* 49: 2580 (1982).
2. Andriko JAW, Aguilera NSI, Chu WS et al: Waldenstrom's macroglobulinemia. A clinicopathologic study of 22 cases. *Cancer* 80:1926 (1997).
3. Dimopoulos MA, Alexanian R: Waldenstrom's macroglobulinemia. Clinical review article. *Blood* 83:1452 (1994).
4. Epsteien J, Xiao H, He XY: Markers of multiple hematopoietic cell lineages in multiple myeloma. *N. Engl J Med* 322:664 (1990).
5. Fine JM, Muller JY, Rochu D: Waldenstrom's macroglobulinemia in monozygotik twins. *Acta Med Scand* 220:369 (1986).
6. Foerster J: Waldenstrom's macroglobulinemia, in G.R. Bithel T.C, Foerster J et al. (eds) In Wintrobe's Clinical Hematology. Philadelphia, PA, Lea and Febiger p.2250. (1993).
7. Foon KA, Rai KR, Gale PR: Chronic lymphocytic leukemia: New insights into biology and therapy. *Ann Intern Med* 113:529 (1990).
8. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al: A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84:1361 (1994).
9. Kucharska MP, Ellegaard J, Kokland P: Analysis of leucocyte differentiation antigens in blood and marrow from patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Br J Haematol* 65:395 (1987).
10. Kyle RA, Garton JP: The spectrum of IgM monoclonal gammopathy in 430 cases. *Mayo Clin Proc* 62: 719 (1987).
11. Leonhard SA, Muhleman AF, Hurtubise PE et al: Emergence of immunoblastic sarcoma in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Cancer* 45:3102 (1980).
12. MacKenzie M R, Fdenberg H H : Macroglobulinemia: An analysis of forty patients. *Blood* 39:874 (1972).
13. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Varma DG et al: Waldenstrom macroglobulinemia: MR imaging of the spine and CT of the abdomen and pelvis. *Radiology*. 189:669 (1993).
14. Perkins H, MacKenzie MR, Fudenberg HH: Hemostatic defects in dysproteinemias. *Blood* 35:695 (1970).
15. Pruzanski W, Shumak H: Biologic activity of cold reactive autoantibodies. *N Eng J Med* 297:538 (1977).
16. Renier G, Ifrah N, Chevalier A et al: Four brothers with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Cancer* 64:1554 (1989).