

Olgu Sunumu

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14(2):360-365

doi: 10.26559/mersinsbd.864232

CD45 pozitif ve CD45 negatif neoplastik plazma hücreleri saptanan multiple miyelom olgusu

 Oya Gezer¹,  Cemil Gülüm¹,  Onur Bobuşođlu²,  Anıl Tombak³,
 Mehmet Burak Yavuz Çimen¹,  Lülüfer Tamer¹

¹ Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziyavaşgil Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya AD

³ Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji AD

Öz

Multiple Miyelom (MM) kemik iliğindeki plazma hücrelerinin üretimini etkileyen bir kanser türüdür. B hücrelerinin farklılaşması sonucu oluşan, immunglobulin (antikor) üreten plazma hücreleri miyelom hücresine dönüşünce, antikor yerine monoklonal protein (M-protein) üretirler. Miyeloma hücreleri genellikle CD45 ekspresyonu göstermezler. Bu makalede akım sitometrik immüfenotipleme çalışmasında CD45⁽⁺⁾ ve CD45⁽⁻⁾ hücreleri birlikte taşıyan bir multiple miyelom vakası sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: CD45⁽⁺⁾, CD45⁽⁻⁾, multiple miyelom, akım sitometri

A case of multiple myeloma with CD45 positive and CD45 negative neoplastic plasma cells

Abstract

Multiple Myeloma (MM) is a type of cancer that affects the plasma cells proliferation in the bone marrow. When plasma cells that produce immunoglobulin (antibody), which are formed as a result of differentiation of B cells, turn into myeloma cells, they produce monoclonal protein (M-protein) instead of antibody. Myeloma cells are usually detected as CD45⁽⁻⁾. In this article, we present a case of multiple myeloma carrying CD45⁽⁺⁾ and CD45⁽⁻⁾ cells together in a flow cytometric immunophenotyping study.

Keywords: CD45⁽⁺⁾, CD45⁽⁻⁾, multiple myeloma, flow cytometry

Yazının geliş tarihi: 19.01.2021

Yazının kabul tarihi: 05.04.2021

Sorumlu yazar: Oya Gezer Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, Mersin, Türkiye

Tel (iş): 0324 2410000/21184, E-posta: gezeroya77@gmail.com

Giriş

Tüm malign neoplazilerin %1'ini ve hematolojik neoplazilerin %10'unu oluşturan Multiple Miyelom (MM), kemik iliğindeki plazma hücrelerinden köken alır. Monoklonal proteinleri (M-protein) üreten miyeloma hücreleri plazma hücrelerindeki bir genetik mutasyon sonucu oluşur. Olgularda sayısal anomali veya translokasyonlar şeklinde kromozomal değişiklikler saptanabilmektedir¹. Miyeloma hücreleri ve ürettiği anormal proteinlerin birikimi, kemik yıkımıyla sonuçlanır². Ortalama tanı yaşı 69'dur. Hastalık erkeklerde ve siyah ırkta daha sıktır. Aile hikâyesi olanlarda görülme riski daha yüksektir².

Multiple miyelom, yorgunluk, halsizlik, kolay morarma veya kanama ve kemik ağrıları gibi nonspesifik semptomlar ile başlayabilir. Hastalıkta sık görülen diğer klinik bulgular ise, anemi (hemoglobün <10 gr/dl), kronik enfeksiyon, kemik hastalıkları ve/veya böbrek yetmezliğidir. Hastalarda aynı zamanda iştah kaybı, bulantı, kusma, artmış susuzluk ve sık idrara çıkma gibi semptomlar görülebilmektedir².

Erken tanı konulamayan olgularda, kemik kırıkları ve osteoporoz, azalmış böbrek fonksiyonları, periferik nöropati, kronik anemi ve hatta ölüm görülebilir. Kemik kırıklarının varlığı mortalite riskini %20 kadar artırabilmektedir².

Multiple miyelom'da kemik iliğindeki plazma hücreleri >%10'dur veya biyopside plazmasitoma görülebilir².

Multiple miyelom'da immünofenotipleme tanı ve prognoz açısından önemli katkılar sağlayabilmektedir. Genel olarak yoğun bir şekilde sitoplazmik immunoglobulinler(+), CD38(+) ve CD138(+) bulunmaktadır. Normal B hücrelerinden farklı olarak CD19(-) ve CD20(-) olarak görülmektedir. Olguların %33-90'ında CD45 negatif, %60-80'inde ise CD56 pozitifdir³. Plazma hücreleri çok parlak CD38 ekspresyon ederler. Genel olarak CD38 popülasyonu >%1 ise monoklonal gamopatilerde immünofenotipleme açısından panele diğer monoklonal antikorların da

eklenmesiyle, vakanın daha ileri araştırması önerilmektedir⁴. Hiperkalsemi (serum kalsiyum >11 mg/dl) sık rastlanan laboratuvar bulgularındandır².

Olgu Sunumu

Altmış yaşında kadın hasta. Başvurudan 5 ay önce dış merkezde nefroloji bölümünde kronik böbrek yetmezliği tanısı almış ve hemodiyaliz uygulanmış. Takiben ileri tetkik ve tedavi amacıyla merkezimize başvuran hasta, yüksek doz eritropoetine yanıtızsız anemi ve sedimantasyon yüksekliği nedeniyle hematoloji kliniğine danışılmış. Yapılan abdominal USG incelemesi hafif derecede hepatosplenomegali, renal parankimal hastalık şeklinde raporlanmıştır.

Kemik iliği ince iğne aspirasyonu patolojik incelemesi sonucunda belirgin plazma hücre artışı izlenmemiş. Ancak yapılan immünohistokimyasal çalışmada CD38 ve daha çok lambda ile boyanma izlenmesinden dolayı olguda plazma hücreli miyelom olabileceği düşünülmüştür. Hastaya ait gerçekleştirilen rutin biyokimyasal analiz sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Hematoloji kliniği tarafından, hastanın kemik iliğinden, MM tanısı açısından akım sitometrik immünofenotipleme yapılması istenmiştir. Akım sitometrik analizde, çekirdekli ve çekirdeksiz hücreler ile lökosit alt gruplarının belirlenebilmesi için CD45 ile boyama yapıldı. CD45/SSC grafiği oluşturuldu. Bu grafikte 400 kanal sayısının altında kalan hücreler CD45 ile boyanmayan hücrelerdi. Miyelom hücreleri genellikle CD45(-) hücrelerde görüldüğünden, CD45 ile boyanmayan hücreler seçilerek bu hücrelerin CD38 ve CD138 ekspresyon edip etmediğine bakıldı. Yapılan değerlendirmede bu hücrelerin toplam hücrelerin %0.81'i kadar CD38 ve CD138 ekspresyon ettiği tespit edildi (Şekil-1). Bu ekspresyon düzeyi miyelom ile uyumlu değildi⁴. Ancak CD138/SSC grafiğinde CD138 ekspresyon eden hücreler seçildiğinde, CD138 ekspresyonunun toplam hücrelerin %1.54'ü kadar olduğu tespit edildi. CD138 ekspresyon

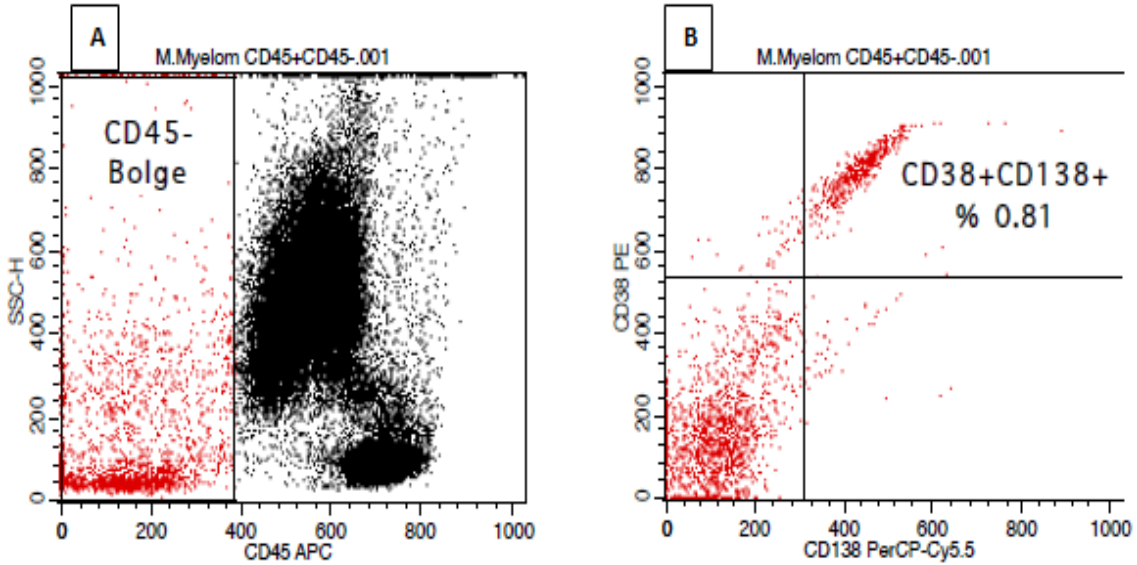
eden hücrelerdeki CD45 ekspresyonuna bakıldığında, CD138 eksprese eden hücrelerin bir kısmında CD45 varken (%0.70), bir kısmında ise CD45 olmadığı (%0.85) görüldü (Şekil-2).

Hem CD45⁽⁺⁾ hem de CD45⁽⁻⁾ hücreler birlikte incelendiğinde hastanın kemik

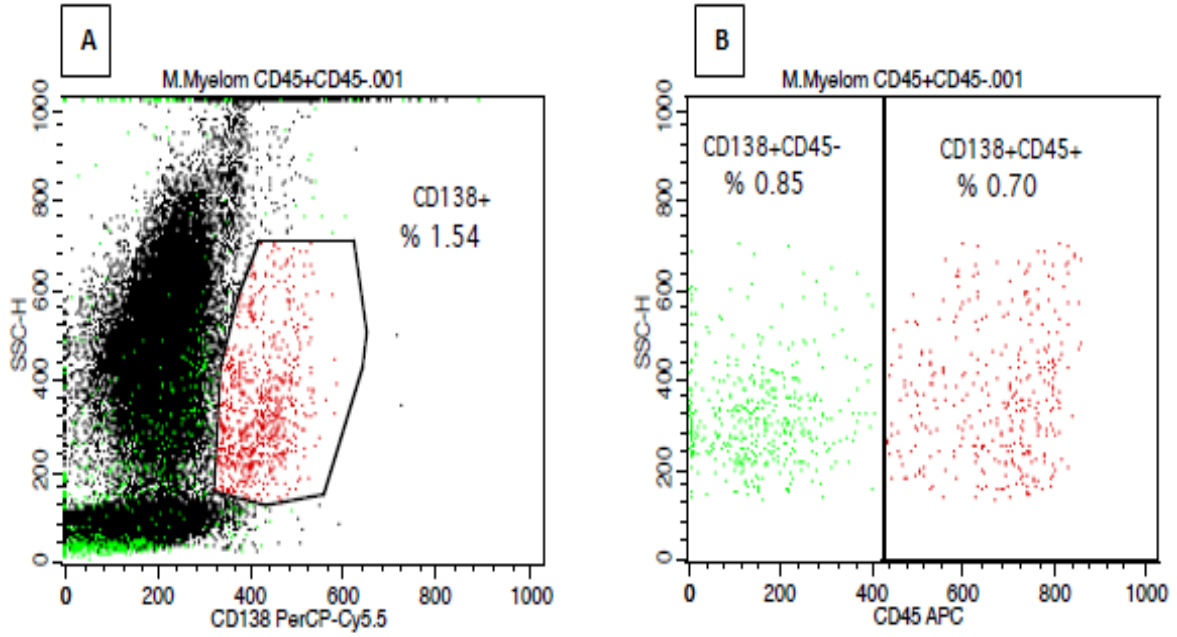
iliğinde toplam hücrelerin %1'den daha fazlasının CD38⁽⁺⁾, CD138⁽⁺⁾ ve CD56⁽⁺⁾ ekspresyonu taşıdığı tespit edildi (Şekil-3). Bu hücrelerin MM ile uyumlu olduğu raporlandı. Klinik ve diğer laboratuvar bulgularına dayanılarak hematoloji kliniği tarafından hastaya MM tanısı koyuldu.

Tablo 1. Rutin biyokimyasal analiz sonuçları

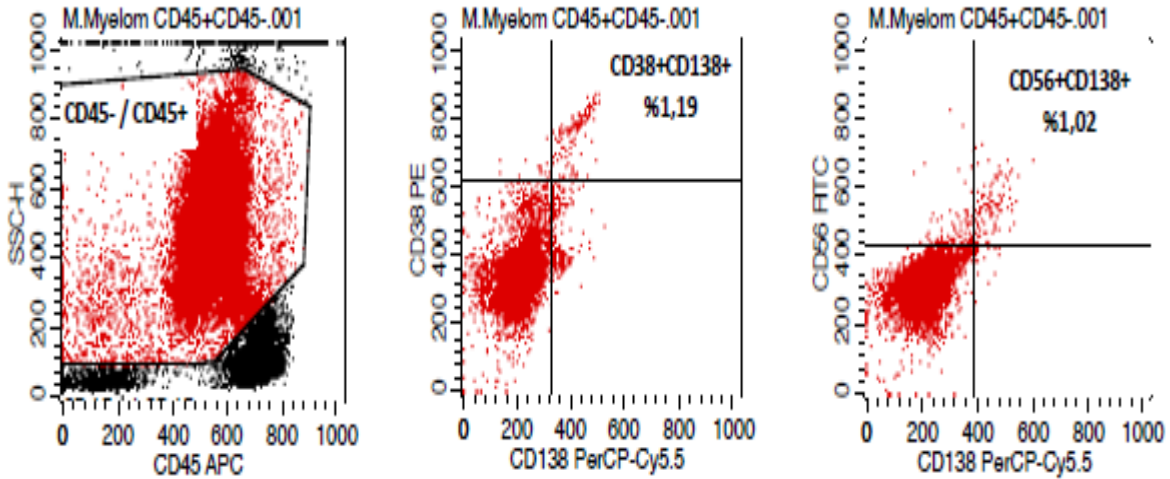
	Sonuç	Referans Değer
Kreatinin	2.45 mg/dl	0.5-0.9
Hemoglobin	7.1 gr/dl	11.7-16
Sedimantasyon	>140 mm/saat	0-20
İdrar proteini	++	-
IgG	413 mg/dl	751-1560 mg/dl
IgM	12.7 mg/dl	46-304 mg/dl
IgA	2930 mg/dl	82-453 mg/dl
β_2 Mikroglobulin	14600 ng/ml	<3000 ng/ml



Şekil 1. CD45/SSC grafiğinde CD45 eksprese etmeyen hücrelerin seçilmesi (A) ve bu hücrelerdeki CD138, CD38 ekspresyonu (B)



Şekil 2. CD138/SSC grafiğinde CD138 ekspresyonunun gösterimi (A) ve bu hücrelerdeki CD45 ekspresyonu (B)



Şekil 3. CD45/SSC grafiğinde CD45⁺ ve CD45⁻ hücrelerdeki CD138, CD38 ve CD56 ekspresyonunun gösterimi

Tartışma

Multiple Miyelom; neoplastik plazma hücrelerinin kemik iliğinde birikimiyle sonuçlanan klonal B hücre neoplazisidir. Monoklonal protein olarak bilinen anormal paraproteinler üretilmektedir. Tanı, neoplastik plazma hücrelerinin kemik iliğinde saptanması ve monoklonal proteinlerin kan veya idrarda tespitiyle mümkündür⁵.

Son yıllarda klinik laboratuvarlarda, akım sitometrik olarak gerçekleştirilen immunfenotipleme analizleri, neoplastik plazma hücrelerini tespit etmek için kullanılan önemli bir tanısal araç olmuştur. Daha önce yapılan çalışmalar göstermiştir ki plazma hücrelerinin üzerinde CD19, CD20, CD27, CD33, CD38, CD45, CD56, CD117 ve CD138 gibi değişik antijenler eksprese olmaktadır⁵.

Kemik iliğinin normal immatür plazma hücrelerinde CD45⁽⁺⁾ dir. Bu

hücrelerin gelişimi ve değişimi sırasında matürasyonla birlikte CD45 zayıf eksprese olur⁶. Kumar ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada, MM progresyonuyla birlikte CD45 eksprese eden plazma hücrelerinde belirgin azalma saptamış ve hastalığın erken evresinde CD45 pozitifliğini daha yüksek oranda tespit etmişlerdir⁷.

Multiple Miyelom vakalarında, neoplastik plazma hücrelerini ayırt etmek için çoklu antijen kullanılması önerilmektedir. CD56 esas olarak neoplastik plazma hücrelerinde eksprese olmasına rağmen bazı vakalarda negatif olarak da saptanabilir. Buna benzer şekilde CD45⁽⁻⁾ ve CD45⁽⁺⁾ neoplastik plazma hücre popülasyonları da tarif edilmiştir⁵.

Akım sitometrik fenotiplendirmede CD38, CD138 ve CD45'in MM tanısında birlikte kullanımı optimum değerlendirme için daha uygundur. CD45⁽⁺⁾ plazma hücrelerini gözden kaçırmamak için kapılamanın CD38/CD45 yerine CD38/CD138 kullanılarak yapılmasının daha geçerli olduğu değerlendirilmektedir⁸.

Şimdiye kadar MM hastalarında CD45 ekspresyonu ile ilgili net bir karar yoktur. Fakat rutin raporlarının çoğunda neoplastik hücre popülasyonu CD45⁽⁻⁾ fenotip göstermektedir⁵. Bizim vakamızda akım sitometrik olarak gerçekleştirilen analizde tanısal açıdan önemli parametreler olan CD38⁽⁺⁾ ve CD138⁽⁺⁾ hücrelerin dağılımında, CD45⁽⁺⁾ ve CD45⁽⁻⁾ neoplastik plazma hücrelerinin birlikte oldukları görülmüştür.

Sonuç olarak MM tanısına yönelik olarak yapılan akım sitometrik immüno-fenotipleme çalışmasında FSC/SSC grafiğindeki dağılıma ek olarak, CD138⁽⁺⁾/SSC ve/veya CD38⁽⁺⁾/SSC grafiklerinde de kapılama yapılarak CD45⁽⁻⁾ ile birlikte CD45⁽⁺⁾ hücre varlığının da araştırılmasını önermekteyiz.

Yazar katkıları: Fikir: Oya Gezer, Mehmet Yavuz Burak Çimen, Lülüfer Tamer. Kontrol/Süpervizyon: Onur Bobuşoğlu, Anıl Tombak, Mehmet Yavuz Burak Çimen, Lülüfer Tamer. Literatür inceleme: Oya

Gezer, Cemil Gülüm, Onur Bobuşoğlu. Vaka Yazımı: Oya Gezer, Cemil Gülüm

Mali Destek: Mali destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemektedir.

Kaynaklar

1. Ündar L. Plasma hücresi hastalıkları (Monoklonal Gammopatiler). İçinde: Çetin E, Yalçın A, eds. Hematoloji. 1. Baskı. Yenişehir, Ankara: MN Medikal & Nobel; 2008: 225-226
2. Schentrup D. Diagnosing multiple myeloma in primary care. *Clinician Reviews*. 2018;16-21
3. Ortolani C. Neoplastic diseases of mature B Cells. Flow cytometry of hematological malignancies. 1. Baskı. West Sussex: Wiley- Blackwell; 2011
4. Rawstron AC. Immunophenotyping of plasma cells. current protocols in cytometry. <https://currentprotocols.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/0471142956.cy0623s36>. 2006'da basıldı. 2021'de erişildi
5. Jeong TD, Park CJ, Shim H, et al. Simplified flow cytometric immunophenotyping panel for multiple myeloma, CD56/CD19/CD138(CD38)/CD45, to differentiate neoplastic myeloma cells from reactive plasma cells. *The Korean Journal of Hematology*. 2012;47(4):260-6. doi:10.5045/kjh.2012.47.4.260
6. Gonsalves WI, Timm MM, Rajkumar SV, et al. The prognostic significance of CD45 expression by clonal bone marrow plasma cells in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia Research*. 2016;44:32-39. doi.org/10.1016/j.leukres.2016.03.003
7. Kumar S, Rajkumar SV, Kimlinger T, Greipp PR, Witzig TE. CD45 expression by bone marrow plasma cells in multiple myeloma: clinical and biological correlations. *Leukemia*. 2005;19:1466-1470. doi:10.1038/sj.leu.2403823

8. Rawstron AC, Orfao A, Beksac M, et al. On behalf of the European Myeloma Network. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica*. 2008;93(3):431-438.
doi: 10.3324/haematol.11080