

Waldenström Makroglobulinemili Hastalarımızın Klinik Özellikleri ve Prognoz: Tek Merkez Deneyimi

¹Hava Üsküdar Teke, ¹Eren Gündüz, ¹Neslihan Andıç, ²Cengiz Bal, ³Beyhan Durak Aras, ¹Olga Meltem Akay

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Eskişehir

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir

*email: havaus@yahoo.com

ÖZET: Waldenström Makroglobulinemisi (WM) immunglobulin (Ig)M protein artışı ile karakterize lenfoplazmatik bir lenfomadır. Anemi, trombositopeni, hepatosplenomegali (HSM), lenfadenopati (LAP) ve nadiren de hiperviskosite hastalığın klinik özelliklerindedir. Yaş, hemoglobin düzeyi, trombosit sayısı, beta-2 mikroglobulin ve monoklonal IgM miktarı prognostik olarak etkili faktörlerdir. Hastalarımızın %84'ünde HM, %47'inde SM ve %63'ünde LAP saptandı. En sık başvuru semptomu %47,4 ile halsizlik, yorgunluktu. Hastalarımızın yaklaşık yarısı yüksek risk skoruna sahip olup ortalama yaşam süreleri 67 ay idi.

ANAHTAR KELİMELER: Waldenström makroglobulinemisi, prognostik.

CLINICAL CHARACTERISTICS AND PROGNOSIS OF WALDENSTRÖM'S MACROGLOBULINEMIA: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

ABSTRACT: Waldenström's Macroglobulinemia (WM) is a lymphoplasmacytic lymphoma associated with a monoclonal immunoglobulin (Ig)M protein. The clinical manifestations of the disorder are anemia, thrombocytopenia, hepato-splenomegaly (HSM), lymphadenopathy (LAP), and rarely hyperviscosity. Age, hemoglobin level, platelet count, beta-2 microglobulin, and monoclonal IgM concentrations are characteristics required for prognosis. The clinical manifestations in our patients were hepatomegaly 84%, splenomegaly 47%, and lymphadenopathy 63%. The most common presenting symptom was fatigue. Our patients' risk scores were high and their overall survival was 67 months.

KEYWORDS: Waldenström 's Macroglobulinemia, prognosis

1. Giriş

Waldenström Makroglobulinemisi (WM), diğer adıyla lenfoplazmatik lenfoma nadir görülen bir hastalıktır. Hematolojik malignitelerin %1-2'sini oluşturur. Erkeklerde daha sık görülür. Ortalama görülme yaşı 63-68'dir (1,2). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre tanı için monoklonal IgM artışı ve kemik iliğinde lenfoplazmatik lenfosit artışı gereklidir. Klinikte hastaların %20'sinde hepatomegali (HM), %15'inde splenomegali (SM) ve %15'inde

lenfadenopati (LAP) görülür. En sık görülen başvuru semptomu normokromik normositer anemi ile ilişkili olan halsizlik, yorgunluk (3,4).

2. Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) Hematoloji Bilim Dalında 'WHO 2008' Waldenström Makroglobulinemisi (WM) tanı kriterlerine göre 'monoklonal IgM artışı ve kemik iliğinde lenfoplazmatik lenfosit infiltrasyonu' bulguları ile tanı konulan ve

tedavi endikasyonuna göre (hemoglobin<10 g/dl, trombosit<100x10⁹/L, konstitüsyonel semptomlar, bulky hastalık, hipervizkosite semptomları, hepatosplenomegali, amiloidozis, soğuk aglütinin hastalığı) tedavisi yapılan, 20 WM'li hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri ve yaşam süreleri değerlendirildi. Hipervizkositesi olanlarda plazmaferez, hem klinik olarak hipervizkositeye ait klinik semptomları olan hastalara, hem de serum vizkositesi ölçülüp serum vizkositesi/su >4 olan hastalara uygulandı. Plazma değişimi işlemi, hastanın klinik bulgularına ve serum vizkosite kontrolüne göre sonlandırıldı. Hastaların prognozunun belirlenmesi için 'WM için Uluslararası Prognostik Skorum Sistemi (IPSSWM)' nin ölçütlerinden olan yaş>65, Hb<11,5g/dl, trombosit≤100x10⁹/L, beta-2 mikroglobulin>3mg/dl, monoklonal IgM>7g/dl prognostik faktörleri kullanıldı.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirmesi için SPSS for Windows sürüm 21,0 kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama ± standart sapma (SD) olarak, kategorik veriler ise sayı ve % olarak ifade edildi. Normallik varsayımları Shapiro Wilk testi ile test edildi. Değişkenler arası ilişkilerin belirlenmesinde Spearman korelasyon katsayıları kullanıldı. Hastaların ortalama yaşam sürelerinin belirlenmesinde Kaplan-Meier analizi kullanıldı. p<0.05 istatistiksel anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular

Hastaların 12'si erkek 8'i kadın olup yaşlarının ortalaması 69.7±10.93 (47-84) idi. Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1
Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri (n=20)

Değişkenler	ort ± SD	min - max
Tanı yaşı	69.7±10.93	(47-84)
Cinsiyet (E/K, %)	12/8	(%60 / %40)
Tanı sırasındaki IgM düzeyleri (mg/dl)	4193.7 ± 2855.5	(981 - 9670)
Tedavi sırasındaki IgM düzeyleri (mg/dl)	4314.6 ± 2641.3	(1080 - 9570)
Tanıdaki değişkenler		
Hemoglobin düzeyleri (g/dl)	9.67±2.03	(5.4 - 13.8)
Lökosit düzeyleri (mm ³)	7526.8 ± 6570.4	(2100 - 33300)
ANS düzeyleri (mm ³)	3466.8 ± 1577	(1100 - 7500)
Platelet düzeyleri (mm ³)	170894.7 ± 127094	(13000 - 490000)
MCV düzeyleri (fL)	89.02 ± 5.2	(78.6 - 100.4)
ESH düzeyleri (mmH)	100.5 ± 25.9	(49 - 151)
CRP düzeyleri (mg/dl)	3.42 ± 3.5	(0.32 - 12.3)
beta-2 mikroglobulin düzeyleri (dl)	2.27 ± 3.2	(0.20 - 10.1)
LDH düzeyleri (IU/L)	477.7 ± 231.7	(203 - 1016)
Total protein (mg/dl)	9.02 ± 1.57	(7 - 12.7)
Albumin (mg/dl)	3.5 ± 0.73	(2.10 - 4.6)
Ferritin (ng/ml)	220.2 ± 266.1	(17.17 - 866)
B12 vitamini (mg/dl)	447.4 ± 512.5	(105.5 - 2000)
Folat (mg/dl)	6.72 ± 2.7	(2.54 - 11.43)

ANS: Absolü nötrofil sayısı. MCV: ortalama eritrosit volümü. ESH: eritrosit sedimentasyon hızı. CRP: C-reaktif protein

Hastaların başvuru semptomları halsizlik, yorgunluk, unutkanlık, uyku hali, baş dönmesi, karın ağrısı, nefes darlığı, terleme, artralji ve ağız içi kanama olup en sık başvuru semptomu %47.4 ile halsizlik, yorgunluktu. Bunun da sebebi olan anemi hastaların %90'ında mevcut idi ve en sık görülen anemi

tipi %95 ile normokromik normositer anemi idi. Başvuru sırasında olguların %85'inde B semptomları mevcuttu. Hastaların %84'ünde HM, %47'sinde SM ve %63'ünde LAP saptandı. Hastaların klinik değerlendirmesinde %36.8'inde polinöropati, %5.3'ünde hemolitik anemi, %10.5'inde vaskülit,

%16'sında kanama vardı. Hipervizkosite hastaların %42'sinde saptandı ve hipervizkositesi olan hastaların hepsine plazma değişimi yapıldı. Plazma değişimi seans sayısı hastanın klinik durumu ve serum vizkositesine göre değişmekle birlikte 3-5 arası idi. Hiçbir hastada hepatit B veya C saptanmadı. Hastalarda en sık saptanan klonalite tipi %76,5 ile 'kappa klonalitesi' idi. 20 hastanın 16'sında tedavi gerekti. Kaplan-

Meier survival analizine göre hastaların ortalama yaşam süresi 67 ay olup 10 hastada ölüm gerçekleşti. Mortalite ile; trombosit sayısı, hemoglobin, yaş, IgM düzeyi ve IPSSWM skoru arasında ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). WM'li hastalarımızın tedavi özellikleri, IPSSWM skorları, yaşam süreleri Tablo 2'de, mortalite nedenleri Tablo 3'de, kemik iliği sitogenetik sonuçları da Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 2*Hastaların tedavi özellikleri. IPSSWM skorları. yaşam süreleri*

Tanıdan tedaviye kadar geçen süre	2.3±3.4 ay (1-12 ay)
Toplam yaşam süresi (ay)	33.8±38.4 ay (1-132 ay)
Tedavi endikasyonu olan hasta sayısı	16 hasta
Uygulanan tedaviler	Klorambusil, Fludarabin, Fludarabin+Siklofosfamid, Rtx, CHOP, Rtx+CHOP, CVP. Rtx+CVP, Cladribin, Rtx+Cladribin, Bortezomib+Dexametazon, Rtx+Bortezomib+Dexametazon
Kür sayısı	min.1- max.12 kür
Tedavi basamak sayısı	
1 basamak	9 hasta
2 basamak	2 hasta
>2 basamak tedavi	5 hasta
Tedavi endikasyonu	
B semptomları	1 hasta
Pansitopeni/Sitopeni	8 hasta
Hipervizkosite ile ilişkili semptomlar	1 hasta
Sitopeni+Hipervizkosite	1 hasta
Sitopeni+Plevral tutulum+masif SM	1 hasta
Anemi+masif HSM+Bulky LAP	1 hasta
Anemi	1 hasta
Tedavi yanıtı	
CR	2 hasta
VGPR	1 hasta
PR	4 hasta
MR	2 hasta
SD	2 hasta
PD	2 hasta
IPSSWM skoru	
Düşük	3 hasta
Orta	2 hasta
Yüksek	14 hasta

IPSSWM: WM için Uluslararası Prognostik Skorum Sistemi. Rtx: Rituksimab. CHOP: Siklofosfamid. Adriablastin. Vinkristin. Prednisolon. CVP: Siklofosfamid. Vinkristin. Prednisolon CR: Tam yanıt. VGPR: Çok iyi kısmi yanıt. PR: Kısmi yanıt. MR: Minör yanıt. SD: Stabil hastalık. PD: Progresif hastalık

Tablo 3*Hastaların mortalite nedenleri*

Değişkenler	n	(%)
Mortalite sayısı	10	%50
Mortalite nedenleri		
Sepsis	2	%20
Hastalık progresyonu	3	%30
Sepsis+hastalık progresyonu	1	%10
Solunum yetmezliği	1	%10
Akciğer enfeksiyonu+kalp yetmezliği	2	%20
KAH+Kalp yetmezliği+AF+SVT	1	%10

Tablo 4
Hastaların sitogenetik sonuçları

Hastalar	Sitogenetik
1	Karyotip N. FISH N
2	Hücre kültürü sonrası yetersiz metafaz plağı
3	-
4	Hücre kültürü sonrası yetersiz metafaz plağı
5	Hücre kültürü sonrası yetersiz metafaz plağı
6	-
7	-
8	Hücre kültürü sonrası yetersiz metafaz plağı
9	Hücre kültürü sonrası yetersiz metafaz plağı. FISH N
10	-
11	-
12	Karyotip N. FISH N
13	Hücre kültürü sonrası yetersiz metafaz plağı
14	Hücre kültürü sonrası yetersiz metafaz plağı. FISH N
15	Hücre kültürü sonrası yetersiz metafaz plağı. FISH N
16	Karyotip N. FISH N
17	<i>t(14q;18q). trizomi x. trizomi 3. trizomi 12</i>
18	-
19	-
20	Karyotip N. FISH N

4. Tartışma

WM, ileri yaşlarda görülmekle birlikte yaş ilerledikçe insidans artmaktadır. Erkeklerde kadınlardan 2 kat daha sık görülmektedir (5). WM'li hastalarımız cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, literatür ile benzer şekilde erkeklerde kadınlardan daha sık idi ve hastalarımız ileri yaş hastalardan oluşmaktaydı. Klinikte hastaların %20'sinde hepatomegali, %15'inde splenomegali ve %15'inde lenfadenopati görülmektedir (3). Hastalarımızda HM, SM ve LAP oranı, literatürden belirgin oranda daha yüksek saptandı. WM'li hastalarda, en sık görülen başvuru semptomu, normokromik normositer anemi ile ilişkili olan halsizlik, yorgunluk olup hastaların tanı sırasındaki hemoglobin (Hb) değerleri ortanca 10g/dl olarak saptanmaktadır (6). Benzer şekilde WM'li olgularımızda da en sık başvuru semptomu %47,4 ile halsizlik yorgunluktan ve tanı sırasında ortanca Hb değerleri 9,2g/dl idi. Çalışmalardan farklı olarak hastalarımızda başvuru sırasındaki hemoglobin değeri daha

düşüktü. Ortalama M protein konsantrasyonu 0,44-1,2 g/dl arasında değişmektedir (4). Hastalarımızdaki ortalama M proteini literatürden farklı olarak 4,2g/dl olup daha yüksek saptandı. Çeşitli serilerde ortalama yaşam süresi 60-120 ay arasında değişmektedir (2,7). Bizim hastalarımızın da ortalama yaşam süresi literatür ile benzer şekilde 67 ay idi ve 20 hastamızın 16'sında tedavi gerekmiştir. WM'li hastalarda risk skorlaması için 'Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (IPSSWM)' kullanılmaktadır (8). Hastalarımızın yaklaşık yarısı IPSSWM risk skorlamasına göre yüksek risk skoruna sahip olup mortalite ile trombosit sayısı, hemoglobin, yaş, IgM düzeyi ve IPSSWM skoru arasında ilişki saptanamamıştır.

5. Sonuç

WM tanılı hastalarımız, ileri yaş hastalar olup en sık başvuru semptomları anemi ile ilişkili olan halsizlik iken ortalama yaşam süreleri literatür ile benzerlik göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Karagülle, Z. (2008). Spa, Balneoterapi, Talassoterapi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* (28):226-29.
2. Kayhan, H. (2010). Beylikler Devrinde Tıp Bilimi ve Hekimler. *History Studies.* Volume 2/3, 223-224.
3. Düzbakar, Ö. (2003). Osmanlı Döneminde Mahalle ve İşlevleri. *UÜ Fen Edebiyat Fakültesi Sosyal Bilimler Dergisi.* 4(5): 2003/2, 97-109.
4. Özcan, N. (2012). Evliya Çelebi'nin Seyahatnamesi Işığında Pareparezade'nin Hasb-i Hali'nde Geçen Rumeli Şehirleri. *Turkish Studies-International Periodical For The Languages, Literature and History of Turkish or Turkic* Volume 7/1 Winter,1707-25.
5. Öztürk, H. Elçioğlu, Ö. (2011). Evliya Çelebi ve Onun Gözüyle Belgrat Vilayeti. *5.Balkan Tıp Tarihi ve Etiği Kongre Özet Bildiri Kitabı.* İstanbul, 1-9.
6. Demireğer, M. (2009). *Osmanlı'da Hamam.* Yeni Makale, İnternetin Makale Portalı. 1-5.
7. Şehsuvaroğlu, B.N. Erdemir, A.D. Güreşsever, G.C. (1984). *Türk Tıp Tarihi.* Bursa: Taş Yayınları.
8. Terzioğlu, A. (1993). Tersane-i Amire'deki Tabihane'den Gülhane'ye Türk Tıbbının Batılılaşması. Gülhane'nin 90. Kuruluş Yıldönümü Anısına 11-15 Mart 1988'de Ankara ve İstanbul'da Yapılan Sempozyuma Sunulan Bildiriler, *Arkeoloji ve Sanat Yayınları,* İstanbul, 28.
9. Öner, C. (1993). Mekteb-i Tıbbiye-ı Adliye-i Şahane'de Okutulan İstanbul'da Basılmış Fransızca Ders Kitaplarından Dr. C.A. Bernard'ın Yazdığı "Percussion Et D'auscultation" Kitabı. Mekteb-i Tıbbiye-yi Şahane ve Bizde Modern Tıp Eğitiminin Gelişimine Katkıları, İstanbul: *Arkeoloji ve Sanat Tarihi Yayınları.*88-90.
10. Özer, N. (1993). Dr Bernard'ın Bursa Kaplıcaları Hakkındaki Kitabı ve Türkiye'de Modern Balneoterapinin Gelişimi. Mekteb-i Tıbbiye-yi Şahane ve Bizde Modern Tıp Eğitiminin Gelişimine Katkıları İstanbul: *Arkeoloji ve Sanat Tarihi Yayınları.* 69-73.
11. Bernard, C.A. (1943). *Kaplıca Risalesi.* Çev: Rıza Ruşen Yücer, 1.Baskı, İstanbul; Kenan Matbaası.