

Kronik Lenfositik Lösemi Seyrinde Multipl Miyelom Gelişimi: Olgu Sunumu

Özlem Ş. BALÇIK¹, Simten DAĞDAŞ², Murat ALBAYRAK¹, Cumali EFE³, Osman YOKUŞ⁴,
Funda CERAN¹, Gülsüm ÖZET¹, Mesude YILMAZ¹, Levent ALBAYRAK⁵

¹ Ankara Dr. A. Y. Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

² Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

³ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. İç Hastalıkları Kliniği

⁴ Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

⁵ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Patoloji Kliniği

ÖZET

B-hücreli kronik lenfositik lösemi (KLL) ve multipl miyelom (MM) B hücre gelişiminin farklı evrelerinden köken alan kronik B hücre maligniteleridir. Nadir olarak aynı olguda birlikte görülebilirler. KLL tanısı ile izlenmekte olan 64 yaşında erkek olguya, hiperglobulinemi ve serum üre yüksekliği gelişmesi üzerine kemik iliği biyopsisi yapıldı. Kemik iliği biyopsisinde yaklaşık %40 oranında atipik plazma hücre artışı ve %35 oranında lenfosit artışı saptandı. Olgumuzda KLL seyrinde herhangi bir alkilleyici ajan tedavisi verilmemesine rağmen KLL klonuna ek olarak MM klonu gelişmesi dikkate değerdir. Literatür tarandığında az rastlanılan bir durum olduğu görülmüştür. Moleküler seviyede B hücre onkogenezi anlamamıza katkıda bulunması amaçlanarak sunuma uygun bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, Multipl miyelom

ABSTRACT

Development of Multiple Myeloma in the Course of Chronic Lymphocytic Leukemia: Case Report

B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL) and multiple myeloma (MM) are chronic B cell malignancies originating from different phases of B cell development. They are rarely seen together. A 64 year-old male diagnosed with CLL was being followed up, bone marrow biopsy were performed after the development of hyperglobulinemia and increased serum urea values. Bone marrow biopsy revealed an increase of 40% atypical plasma cell count and 35% lymphocyte count. Although no alkylating agent was used, additional development of MM clone to CLL is remarkable. This situation was seen very rarely in the literature. We aimed to present this case to be an instrument in the understanding of B cell oncogenesis in molecular level.

Key Words: Chronic lymphocytic leukemia, Multiple myeloma

Bu çalışmanın özeti "1. Balkan Hematoloji Günleri"nde (Kasım, 8-12 2006, Antalya, Türkiye) poster olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

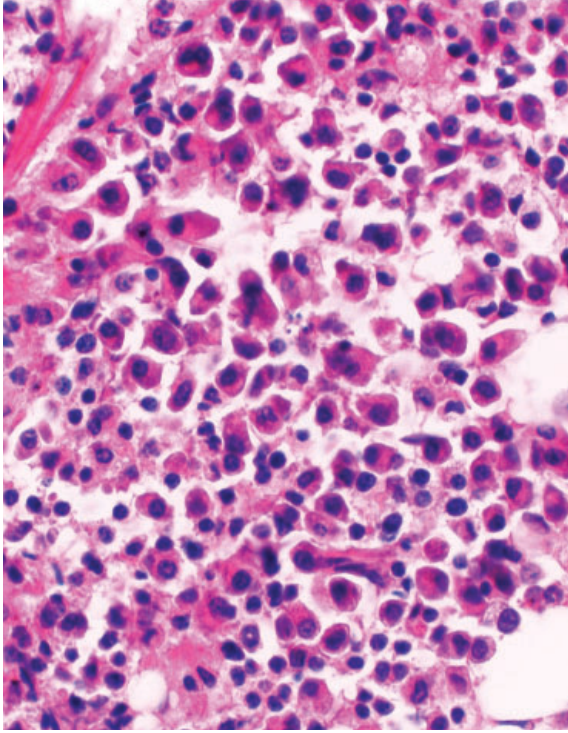
B hücreli kronik lenfositik lösemi (KLL) ve multipl miyelom (MM) B hücre gelişiminin farklı evrelerinden köken alan kronik B hücre maligniteleridir. Her iki hastalığın birbirlerine paralel ve farklı özellikleri mevcuttur. Ancak aralarındaki klonal ilişki henüz açığa kavuşmamıştır. Nadir olarak aynı olguda birlikte görülebilirler (1-11). KLL ile birlikte ve KLL seyrinde MM dışında esansiyel trombositemi (ET), kronik miyelomonositik lösemi (KMML), kutanöz T hücreli lenfoma (KTHL), sistemik mastositoz, kronik miyeloid lösemi (KML), akut miyeloid lösemi (AML), tüylü hücreli lösemi (THL), Hodgkin hastalığı (HH) gibi hematolojik patolojiler görüldüğüne ilişkin yayımlar bulunmaktadır (12-19). B hücreli KLL tanısı ile izlenen olgumuz kemoterapi verilmeden izlenmekte iken tanıdan 3 yıl sonra MM gelişmesi nedeni ile sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

64 yaşında erkek hasta 3 yıldır RAI evre 0 B hücreli KLL tanısı ile ilaçsız takip edildi (20). İlaçsız takip edilen hastada hemogram bulguları stabil seyretmesine karşın hiperglobulinemi, serum üre ve sedimentasyon yüksekliği, serum ve 24 saatlik immunfiksasyon elektroforezinde Ig G lambda monoklonal gamapati saptandı. Bunun üzerine hastaya kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı. Kemik iliği aspirasyonunda yaklaşık %40 oranında atipik plazma hücre artışı ve %35 oranında lenfosit artışı izlendi. Kemik iliği biyopsisinde KLL/SLL ile uyumlu interstisyel küçük lenfosit infiltrasyonuna ek olarak, lambda ile immunohistokimyasal olarak boyanan monoklonal plazma hücre infiltrasyonu saptandı (Resim 1). Konvansiyonel sitogenetik değerlendirme ile anormal karyotip saptanmayan olgunun FISH (Fluorescence in situ hybridization) analizinde değerlendirilen hücrelerin %34'ünde del 13q saptandı. Olguda üre yüksekliği, kafa grafisinde litik lezyonlar ve torakal 9-10. vertebralarda osteoporoz saptanması üzerine tedavi endikasyonu kondu ve tedavi olarak hastada hem KLL hem de MM üzerine etkili ajanlar olan melphalan ve metil prednisolon tercih edildi.

TARTIŞMA

Olgumuzda KLL seyrinde herhangi bir alkileyici ajan tedavisi verilmemesine rağmen KLL klonuna ek olarak MM klonu gelişmesi dikkate değerdir. Literatür tarandığında az rastlanılan bir durum olduğu görülmüştür. Barton ve ark. çalışmasında B hücreli KLL tanısı ile tedavisiz izlenen olguya MM tanısı konmuş, talidomid ve deksametazon tedavisi verilmiştir. Dört aylık tedavi sonunda lenfosit sayısı normale dönmüş ancak olgu ilerleyici MM nedeni ile kaybedilmiştir (1). Olgumuz KLL tanısı ile ilaçsız izlenmekte iken MM tanısı almış, melphalan ve metil prednisolon tedavisi tercih edilmiştir. Aktan ve ark. çalışmasında KLL tanısı ile izlenen ve aralıklı olarak klorambusil ve prednisolon tedavisi verilen olguda non sekretuar MM gelişmiştir (2). Patriarca ve ark çalışmasında fludarabine ile tedavi edilen KLL olgusunda başka bir klondan kaynaklanan Ig D tipi MM gelişmesi üzerine olog kök hücre nakli yapılmış ve her iki malignite açısından da başarılı sonuç elde edilmiştir (3). KLL tanısı ile izlenen olgularda tedavi almayan olgular gibi kemoterapotik ajanlar ile tedavi alan olgularda da MM izlenmektedir. Bu da KLL malign lenfositlerinin bir kısmının malign plazma hücrelerine dönüşüp dönüşmediği sorusunu akla getirmektedir. Bir çalışmada KLL malign B hücrelerinin bazı durumlarda malign plazma hücrelerine dönüştüğü ve aynı klondan kaynaklandığı gösterilmiş iken başka bir çalışmada KLL ve MM'un birlikte saptandığı 2 olgu sunulmuş ve her iki malignitenin de ayrı klonlardan köken aldıkları gösterilmiştir (4,10). Pines ve ark. bir çalışmasında KLL tanısından 8 yıl sonra maksiller plazmositom gelişen hasta sunulmuştur (5). Makower ve ark çalışmasında KLL tanısı ile deneysel interleukin 4 tedavisi alan ve MM gelişen olguya 2-klorodeoksiadenozin (2-CDA) tedavisi verilmiş ve hem MM hem de KLL bu tedaviye cevap vermiştir (6). Kaufman ve ark. çalışmasında KLL ve MM'un birlikte görüldüğü 2 olgu, sunulmuştur. Moleküler seviyede her iki olgudaki KLL ve MM hücreleri konvansiyonel sitogenetik ve FISH ile değerlendirilmiştir. Birinci olguda konvansiyonel sitogenetik ile 47 X, t(Y;22)(p11;q10), +12, del4(q21q32) olduğu görülmüş ve FISH ile lenfoid hücrelerde +12 saptanırken plazma hücrelerinde tespit edilmemiştir. MM hücrelerinde ise 1. ve 11q23 kromozomlarında kazanç, 5q, 10, 13q14, 15, 17p13 kromozomlarında kayıp tespit edilmiştir. 2.



Resim 1. Olgunun kemik iliği biyopsisi (H&E, x400)

olguda ise konvansiyonel sitogenetik yöntem ile anormal karyotip saptanmazken, lenfoid hücrelerde 8q14 kaybı izlenmiştir. Aksine plazma hücrelerinin %13'ünde 8q14 kazancı (c-myc amplifikasyonu ile uyumlu olarak) izlenmiştir. Sonuç olarak KLL ve MM'un ayrı klonal B hücre maligniteleri olduğu saptanmıştır (9). Olgumuzda konvansiyonel sitogenetik değerlendirme normal sınırlarda iken, FISH yöntemi ile %34 oranında del 13q tespit edilmiştir. Robak ve ark yayınında aynı olguda eş zamanlı KLL ve esansiyel trombositoz saptanmıştır. Diğer bir yayınlarda ise aynı olguda eş zamanlı KLL ve KMML tanısı konmuş ancak hasta 2-klorodeoksiadenozin ve takiben hidroksiüre tedavisine yanıt vermeyerek hızla kaybedilmiştir.(12,13) Volk ve ark çalışmasında B-KLL tanısı ile izlenen olguda gelişen cilt lezyonlarından alınan biyopsi B hücreli KLL cilt infiltrasyonu ile uyumlu bulunmuş ve 3 yıl sonra cilt lezyonlarının artması ve lenfadenopatilerin gelişmesi üzerine yapılan değerlendirme ile B hücreli KLL tanısına ek olarak KTHL tanısı almıştır (14). Teichman ve ark. çalışmasında KLL tanısı ile

izlenen ve klorambusil, steroid, bleomisin, vincristin, siklofosfamid tedavisi verilen hastada 6 yıl sonra KLL hücrelerine ek olarak Philadelphia (+) KML hücreleri saptanmıştır. Hastada kemoterapötiklere sekonder ikincil bir malignite mi yoksa KLL nedeni ile gelişen immünsüpresyon nedeni ile malignite gelişiminde artışın mı yol açtığı tartışılmıştır (16). Gottardi ve ark bir çalışmasında eş zamanlı tanı konulan bir AML ve KLL olgusu sunulmuştur (17). Foon ve ark KLL seyrinde gelişen B hücreli maligniteler üzerindeki yayınlarından KLL seyrinde diğer B lenfoid malignitelerin gelişme oranının artmış olduğu ancak bunun tam olarak patolojisinin anlaşamadığı belirtilmekte olup KLL patolojisinin incelenmesi ile B hücreli malignitelerin patofizyolojisi hakkında daha fazla bilgi alınabileceği söylenmiştir (21). KLL seyrinde veya KLL ile eş zamanlı olarak MM, plazmositom, HH, THL gibi lenfoid ve KML, AML gibi miyeloid kökenli maligniteler görülebilmektedirler. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte aynı ve farklı malign klonlardan köken aldıklarını gösteren çalışmalar mevcuttur. Onkojenik predispozan faktörlere maruziyet sonucu gelişen iki ayrı malignite veya alınan kemoterapötik ajanlara veya KLL seyrinde gelişen immun-supresyona bağlı sekonder malignite gelişimi söz konusu olabilir. KLL ile MM'un aynı hastada artmış oranda görülmesinin nedeni tam olarak açığa kavuşmamıştır. Bu olgu moleküler seviyede B hücre onkogenezi anlamamıza katkıda bulunması amaçlanarak sunuma uygun bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Barton JC. Thalidomide and dexamethasone therapy of myeloma in a patient with previously untreated B-chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 74: 205-7, 2003.
2. Aktan M, Akkaya A, Doğan O, Dincol G. Chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma in the same patient: case report. *Leuk Lymphoma* 44: 1421-4, 2003.
3. Patriarca F, Gaidano G, Capello D, Zaja F, et al. Occurrence of multiple myeloma after fludarabine treatment of a chronic lymphocytic leukemia: evidence of a biclonal derivation and clinical response to autologous stem cell transplantation. *Haematologica* 85: 982-5, 2000.

4. Novak PM, Mattson JC, Crisan D, et al. Separate clones in concomitant multiple myeloma and a second B-cell neoplasm demonstrated by molecular and immunophenotypic analysis. *Eur J Haematol* 54: 254-61, 1995.
5. Pines A, Ben-Bassat I, Selzer G, Ramot B. Transformation of chronic lymphocytic leukemia to plasmacytoma. *Cancer* 54: 1904-7, 1984.
6. Makower D, Venkatraj U, Dutcher JP, Wiernik PH. Occurrence of myeloma in a chronic lymphocytic leukemia patients after response to differentiation therapy with interleukin-4. *Leuk Lymphoma* 23: 617-9, 1996.
7. Zalcberg JR, Cornell FN, Ireton HJ, et al. Chronic lymphatic leukemia developing in a patient with multiple myeloma: immunologic demonstration of a clonally distinct second malignancy. *Cancer* 50: 594-7, 1982.
8. Buonanno G, Valente A, Gonnella F, et al. B-cell chronic lymphocytic leukemia and plasma cell disorders in the same patient. Report of two cases. *Haematologica* 77: 370-1, 1992.
9. Kaufmann H, Ackermann J, Nösslinger T, et al. Absence of clonal chromosomal relationship between concomitant B-CLL and multiple myeloma-a report on two cases. *Ann Hematol* 80: 474-8, 2001.
10. Femand JP, James JM, Herait P, Brouet JC. Associated chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: origin from a single clone. *Blood* 66: 291-3, 1985.
11. Jeha M T, Hamblin TJ, Smith JL. Coincident Chronic Lymphocytic Leukemia and Osteosclerotic Multiple Myeloma. *Blood* 57: 617, 1981.
12. Robak T, Urbanska-Rys H, Góra-Tybor J, et al. Coexistence of chronic lymphocytic leukemia and essential thrombocythemia. *Leuk Lymphoma* 44: 1425-31, 2003.
13. Robak T, Urbanska-Rys H, Smolewski P, et al. Chronic myelomonocytic leukemia coexisting with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 44: 2001-8, 2003.
14. Volk AL, Vannucci SA, Cook W, et al. Composite mycosis fungoides and B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Ann Diagn Pathol* 6: 172-82, 2002.
15. Horny HP, Sotlar K, Stellmacher F, et al. An unusual case of systemic mastocytosis associated with chronic lymphocytic leukaemia (SM-CLL). *J Clin Pathol* 59: 264-8, 2006.
16. Teichmann JV, Sieber G, Ludwig WD, et al. Chronic myelocytic leukemia as a second neoplasia in the course of chronic lymphocytic leukemia. Case report and review of the literature. *Leuk Res* 10: 361-8, 1986.
17. Gottardi M, Gattei V, Degan M, et al. Concomitant chronic lymphocytic leukemia and acute myeloid leukemia: evidence of simultaneous expansion of two independent clones. *Leuk Lymphoma* 47: 885-9, 2006.
18. Sokol L, Agosti SJ. Simultaneous manifestation of chronic lymphocytic leukemia (CLL) and hairy cell leukemia (HCL). *Am J Hematol* 75: 107-9, 2004.
19. Fong D, Kaiser A, Spizzo G, et al. Hodgkin's disease variant of Richter's syndrome in chronic lymphocytic leukaemia patients previously treated with fludarabine. *Br J Haematol* 129: 199-205, 2005.
20. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 46: 219-34, 1975.
21. Foon KA, Thiruvengadam R, Saven A, et al. Genetic Relatedness of Lymphoid Malignancies: Transformation of Chronic Lymphocytic Leukemia as a Model. *Ann Int Med* 119: 63-73, 1993.

Yazışma Adresi

Dr. Özlem ŞAHİN BALÇIK

Dizgi Sokak

No: 9/6

Basınevleri

ANKARA

Tel: (0.312) 336 09 09

e-mail: drozlembalcik@yahoo.com