

**OLGU SUNUMU****KEMOTERAPİYE BAğLI GELİŞEN  
WALDENSTRÖM OLGUSU****WALDENSTROM CASE DEVELOPED SECONDARY  
TO CHEMOTHERAPY**

**Mehmet Can UğUR**  
**Ferhat EKINCI**  
**Utku Erdem SOYALTIN**  
**Fatma ÖZKAN**  
**İsmail ATASOY**  
**Cengiz CEYLAN**  
**Harun AKAR**

**ÖZET**

Kemoterapiye bağlı gelişen Waldenström Makroglobulinemisi'nin bir olgu üzerinden incelenmesi ve tartiŐılması amaçlanmıŐtır. SunmuŐ olduğumuz olguda non-Hodgkin lenfoma nedeniyle kullanılan siklofosfamid ve vinkristin tedavisi sonrası Waldenström makroglobulinemisi geliŐmiŐtir. Olguda poliklinik kontrolünde derin trombositopeni saptanması üzerine öncelikle miyelodisplastik sendrom ve aplastik anemi düşünölmüŐtü. Ancak ayrıntılı incelendiğinde olguda Waldenström Makroglobulinemisi saptandı. Kemoterapi sonrası geliŐebilecek ikincil maliniteler açaŐından dikkatli olunmalı ve bu durum akılda tutulmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** Kemoterapi, Lenfoma, Trombositopeni, Waldenström Makroglobulinemisi

**SUMMARY**

It aimed to analysis and discuss with a case Waldenstrom macroglobulinemia developed after vincristin-cyclophosphamide therapy. In this case, we present a patient who developed Waldenstrom macroglobulinemia after vincristine-cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. We determine severe thrombocytopenia at the control visit and suspected myelodisplastic syndrome or aplastik anemia primarily. But when we analysed him we diagnosed waldenstrom macroglobulinemia. Finally, we must care patients who received chemotherapy for secondary malignities.

**Key words:** Lymphoma, Chemotherapy, Waldenstrom's macroglobulinemia, Thrombocytopenia

**İç Hastalıkları Kliniği**

(Prof. Dr. H. Akar, Eğitim ve İdari Sorumlu, Uz. Dr. U. E. Soyaltın, Uz. Dr. İ. Atasoy,  
Uz. Dr. F. Özkan, Dr. F. Ekinci, Dr. M. C. Uğur)

**Hematoloji Kliniği** (Uz. Dr. C. Ceylan)

**Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir**

**YazıŐma:** Dr. M. C. Uğur

## GİRİŞ

Waldenström makroglobulinemisi (WM), 1944 yılında G. Waldenström tarafından; oronazal kanama, anemi, lenfadenopati, hipergamaglobulinemi, eritrosit sedimentasyon hızında artış, hiperviskosite, predominant lenfoplasmositer hücre infiltrasyonu ve sitopeni görülen 2 olgu ile tanımlanmıştır (1,2). Çoğunlukla yaşlı, beyaz erkeklerde görülür ve insidansı milyonda 3-4'tür (2-4). Patogenezi net anlaşılamamıştır. Ancak somatik imunglobulin gen mutasyonu, kronik antijen stimülasyonu, otoimmunit ve hepatit C infeksiyonunun etiolojide rol oynadığı düşünülmektedir (5,6). Kemoterapi ilişkili bir WM vakası ise literatürde bildirilmemiştir. Non-Hodgkin lenfoma nedeniyle kullanılan vinkristin ve siklofosamid kemoterapisine bağlı gelişmiş olabileceğini düşünerek tanı koyduğumuz vakamızı, nadir görülmesi nedeniyle paylaşmak istedik.

## Olgu

59 yaşında erkek hasta. 3 yıl önce pansitopeni nedeniyle yapılan tetkikler sonucu kemik iliği biyopsisi ile birlikte değerlendirilerek non-Hodgkin lenfoma tanısı alan ve bu nedenle kemoterapi amaçlı siklofosamid ve vinkristin tedavisi uygulanan hasta, bu dönemden itibaren hematoloji poliklinik kontrolüne düzenli olarak gitmemiş. Hasta son 3 aydır olan halsizlik şikayetine son 1 haftadır eforla olan nefes darlığı yakınmalarının da eklenmesi nedeniyle Hematoloji polikliniğine başvurdu. Hemogramda derin anemisi ve pansitopenisi saptanan hasta, tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı. Hastada ilk etapta lenfoma kemik iliği infiltrasyonu ile kemoterapiye bağlı miyelo-displastik sendrom ve aplastik anemi düşünüldü. Ancak lenfoma tanısı olmasına rağmen, derin trombositopeni nedeniyle tekrar incelendi. Fizik bakıda kalp hızı anemiye bağlı taşikardik olarak görüldü. Sistem muayeneleri olağandı. Organomegali ve periferik lenfadenopati (LAP) saptanmadı. Laboratuvarında; hemoglobin: 5.58 g/dl, hematokrit:%17.8, beyaz küre: 2.28x10<sup>9</sup>/L, trombosit: 49x10<sup>9</sup>/L, kan üre nitrojeni: 29 mg/dL, kreatinin: 0.7mg/dL, kalsiyum: 8.3 mg/dL, total protein:10.1 g/dL, albumin: 2.6 g/dL, globulin: 7.5 mg/dl ve eritrosit sedimentasyon hızı:138 mm/saat olarak tespit edildi. Nefelometrik yöntemle yapılan protein ölçümünde IgM: 6950 mg/dL olarak yüksek saptanırken, IgG: 560 mg/dL ve IgA:20.1 mg/dL değerleri ile normalden daha düşük saptandı. IgA ve IgG seviyelerindeki baskılanmanın eşlik ettiği IgM artışı protein elektroforezinde monoklonal pik olarak gözlemlendi. Albumin/globulin oranının ters dönmesi ve IgM piki saptanması

nedeniyle WM düşünüldü. Radyografik incelemelerde kemiklerde litik lezyonlar izlenmedi. Boyun, toraks ve karın bilgisayarlı tomografisinde boyun ve toraksta patolojik boyutlarda olmayan çoğul LAP izlendi. Kemik iliği aspirasyonunda imprint materyallerinde granülopoez azalmış ve disgranülopoez görüldü. Blast oranı %2, plazma hücre düzeyi %3 izlendi. Lenfositlerdeki artma öncelikli olarak lenfoproliferatif hastalık lehine düşünüldü. Kemik iliği biyopsi raporu Waldenström Makroglobulinemi/ Lenfoplazmasitik Lenfoma olarak geldi. Kemik iliği biyopsi örneğinden yapılan imünohistokimyasal çalışmada, kemik iliğindeki atipik plazma hücrelerinde lambda hafif zincir, BCL-2, CD20 ile boyanma izlendi. Bu bulgular eşliğinde Waldenström Makroglobulinemisi tanısı konup fludarabin ve siklofosamid tedavisi için Hematoloji servisine nakledildi.

## TARTIŞMA

Lenfoid neoplazmların düzeltilmiş Avrupa/Amerika sınıflamasına (REAL) göre, WM olgularının büyük çoğunluğu lenfoplazmasitoid lenfoma/imünohitoma tanısı altında gruplanır. Bu hastalık daima kemik iliğini tutar. Kemik iliği yaymasında genellikle küçük lenfositlerin, plazmasitoid lenfositlerin (bol bazofilik sitoplazmalı, lenfosit benzeri çekirdekli hücreler) ve plazma hücrelerinin difüz proliferasyonu gözlenir (7). Olgumuzda bakılan kemik iliği aspirasyonu ve imprintlerde görülen lenfosit artışı, lenfoproliferatif hastalık olarak değerlendirilmiş ancak daha önceki lenfoma tanısına bağlanmıştı. Kesin tanı ise patolojik inceleme ile konulmuştu. WM'de tipik imünofenotip CD19, CD20, CD22, FMC7, BCL2, CD38, ve CD79a ekspresyonudur. CD5, CD10 ve CD23 ise negatiftir (8). WM'de hafif zincir ile ortaya çıkan paraproteineminin karakterinin belirlenmesi için laboratuvar tetkikleri gereklidir. Serum protein elektroforezinde gama bölgesinde monoklonal imunglobulin artışına bağlı bir pik (M-spike) görülür. Bu M-spike nefelometrik yöntem ile de birleştirilmelidir (9). Nefelometrik ölçümler, antijen-antikor bağlanması ile oluşan imünokompleks süspansiyonunu içeren küvete gönderilen ışığın hem absorbe edilmesi hem de sapmaya uğratılması özelliğinden yararlanılan ölçümlerdir. WM klinik olarak basit tetkiklerle tanı konulabilmekle beraber etiyojisi henüz net değildir. Olgumuzda lenfoma tedavisi sonrası geliştiği için olasılıkla kemoterapiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Lenfoma tedavisine bağlı özellikle alkilleyici ajanlar meme, akciğer, kemik, tiroid, mide ve deri tümörlerinin görülme riskini artırmaktadır (10). Bu ilaçlardan özellikle

siklofosamid karaciğerde aktif metaboliti olan fosforamid mustarda dönüştükten sonra DNA'ya bağlanıp alkileşerek DNA'nın replikasyon ve transkripsiyonunu bozar (11). Özellikle toplam 20 gramın üzerindeki dozlar artmış lösemi riski taşımaktadır (12). Alkileyici ajanlarla gelişen lösemi sonrası kromozom 5 ve 7'yi ilgilendiren anomaliler görülebilir. (12,13) Bizim olgumuzda bu kromozomların çalışılarak anomalilerin gösterilmesi tezimizi destekleyecektir. Bu bilgiler ışığında bizim olgumuzda siklofosamid ve vinkristin kullanımı sonrası gelişen WM düşünmekteyiz.

## SONUÇ

WM tam olarak etiyojisi bilinmeyen, klinik özellikleri direkt tümör infiltrasyonu ve monoklonal IgM'in miktarı ve spesifik özellikleri ile ilişkili olan lenfoproliferatif bir hastalıktır. Hastaların büyük çoğunluğu halsizlik ve yorgunluk gibi nonspesifik yakınmalar ile başvurabilirler. Burun ve dişeti kanamaları, görme kaybı ve nörolojik semptomlar da görülebilir. Hastamız lenfoma tanısı ile izlenen ancak remisyonda olduğu düşünülen bir olgu olmasına rağmen, başvurduğu nonspesifik yakınmalar nedeniyle sekonder bir malinite düşünülerek tetkik edildi. Hemogramda ciddi trombositopeninin eşlik ettiği pansitopeni tablosundan dolayı basit biyokimyasal analizler yapılarak WM tanısı konuldu. Hastalığın kendisinin oldukça nadir görülmesi ve literatürde kemoterapiye bağlı gelişen bildirilmiş olgu bulunmaması nedeniyle sunmak istedik.

## KAYNAKLAR

- Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003; 30(2): 110-5.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008. World Health Organization Classification of Tumours; vol 2.
- Groves FD, Travis LB, Devesa SS, Ries LA, Fraumeni JF Jr. Waldenström's macroglobulinemia: incidence patterns in the united states, 1988-1994. *Cancer.* 1998; 82(6):1078-81.
- Herrinton LJ, Weiss NS. Incidence of Waldenström's macroglobulinemia. *Blood.* 1993; 82(10):3148-50.
- Aoki H, Takishita M, Kosaka M, Saito S. Frequent somatic mutations in D and/or JH segments of ig gene in Waldenström's macroglobulinemia and chronic lymphocytic leukemia (CLL) with Richter's syndrome but not in common CLL. *Blood.* 1995;85(7):1913-9.
- Koshiol J, Gridley G, Engels EA, McMaster ML, Landgren O. Chronic immune stimulation and subsequent Waldenström macroglobulinemia. *Arch Intern Med.* 2008;168(17):1903-9.
- Said JW, Rettig MR, Heppner K, Vescio RA, Schiller G, Ma HJ, Belson D, et al. Localization of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in bone marrow biopsy samples from patients with multiple myeloma. *Blood* 1997; 90(11): 4278-82
- Konoplev S, Medeiros LJ, Bueso-Ramos CE, Jorgensen JL, Lin P. Immunophenotypic profile of lymphoplasmacytic lymphoma/ Waldenström macroglobulinemia. *Am J Clin Pathol.* 2005;124(3):414-20.
- Nadia N, Yang DT. Lymphoplasmacytic Lymphoma and Waldenström Macroglobulinemia. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137( 4): 580-5.
- Alper Çelik ve ark. Lenfoma nedeniyle uygulanan radyoterapi sonrası sekonder maligniteler-olgu sunumu, *Marmara Med J* 2006; 19(2):80-5
- McEvoy GK. Drug Information. American Society of Health-System. Pharmacists, 2004: 929-52
- Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood M. Leukemia incidence following primary breast carcinoma treatment. *Cancer* 2004;101(7):1529-36.
- Briasoulis E, Tzouvara E, Tsiara S, Vartholomatos G, Tsekeris P, Bourantas K. Biphenotypic acute leukemia following intensive adjuvant chemotherapy for breast cancer: case report and review of the literature. *Breast J* 2003;9(3):241-5.

## İLETİŞİM:

Dr. Mehmet Can Uğur  
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İç Hastalıkları Kliniği, İzmir  
e-posta: med.can@hotmail.com

