

Renal Transplant Alıcılarında Multipl Miyelomun Non-Sekretuar Karakteri

Mustafa GÜLLÜLÜ (*), Alpaslan ERSOY (**), Rıdvan ALİ (***), Mahmut YAVUZ (*),
Gülaydan FİLİZ (****), Kamil DİLEK (*), Bülent OKTAY (*****), Mustafa YURTKURAN (*)

SUMMARY

The Non-Secreting Character of Myeloma in Renal Transplant Recipients

The incidence of malignancies arising after transplantation is 50-to 100-fold that seen in the general populations. Multiple myeloma, however, is rare despite the frequent finding of monoclonal gammopathies after transplantation. We report a 44-year-old patient in whom the diagnosis of non-secreting multiple myeloma was made 4 years after renal transplantation and reviewed the literature.

Key words: Kidney transplantation, immunosuppression, multiple myeloma, monoclonal gammopathy, monoclonal antibodies, polyclonal antibodies

Anahtar kelimeler: Böbrek transplantasyonu, immüno-supresyon, multipl miyelom, monoklonal gamopati, monoklonal antikorlar, poliklonal antikorlar

Renal transplant alıcılarında malignite gelişme riski artmıştır (1). Nonmelanotik deri ve dudak kanserleri, solid tümörler ve malign lenfomalar daha sık görülmektedir (2). Nakil sonrası monoklonal gammopatilerin sıklığı % 10-32.7 arasında bildirilmesine rağmen multipl miyelom nadirdir (3-5). Bununla birlikte, multipl miyelom daha nadir bildirilmiştir (4-10). Biz bu makalede, renal transplantasyondan 4 yıl sonra multipl miyelom tanısı koyduğumuz 44 yaşında bir olguyu sunduk. Bu olgu nedeniyle böbrek transplantasyonu sonrası multipl miyelom konusu tartışılarak literatür gözden geçirilmiştir.

OLGU

44 yaşında bir erkek hasta, 5 yıldan beri etiyojisi bilinmeyen son dönem böbrek yetersizliği (SDBH) nedeniyle kronik hemodiyaliz tedavisi görmekte iken 1 Eylül 1993'te Hindistan'da canlı donörden renal transplantasyon olmuş. Trans-

plantasyondan 3 hafta sonra ateş, oliguri ve graft bölgesinde ağrı yakınmaları ile acil polikliniğimize başvurdu. Hipertansiyon, proteinüri, piyüri, serum üre ve kreatinin değerlerinde yükseklik (sırasıyla, 209 ve 10 mg/dL) saptanarak yatırıldı. Hasta immüno-supresif tedavi olarak; 100 mg/gün azatiopirin, 30 mg/gün prednisolon ve 200 mg/gün siklosporin-A alıyordu. Allograft doppler ultrasonunda patoloji saptanmadı. Transplantasyon öncesi sitomegalovirus (CMV) ve Ebstein barr virus (EBV) serolojileri bilinmiyordu. Biz, CMV ve EBV IgM antikorlarını negatif bulduk. Akut rejeksiyon tanısı konularak hastaya 1 g/gün intravenöz metilprednisolon pulse tedavisi uygulandı. Renal fonksiyonlarda düzelme olmayınca önce 5 mg/kg/gün ATG 15 gün, daha sonra 5 mg/gün OKT3 10 gün süreyle uygulandı. Bu tedaviye yanıt alınması üzerine 30 mg/gün prednisolon, 200 mg/gün siklosporin-A ve 150 mg/gün azotiopirin tedavisi ile taburcu edildi.

Haziran 1994'deki kontrolünde, fizik muayenesinde ödem ve hipertansiyon, tetkiklerinde 8 g/dL hemoglobin, 84 mg/dL üre, 2.4 mg/dL kreatinin ve 41 mL/dk kreatinin klerensi tespit edilmesi üzerine yatırılarak 4 Temmuz 1994'de renal biyopsi yapıldı. Biyopsi kronik rejeksiyon ile uyumluydu. İmmüno-supresif ve antihipertansif tedavisi düzenlendi. Hasta, 15 Haziran 1997'de son 20 gündür devam eden halsizlik ve yorgunluk yakınmaları ile polikliniğimize geldi. Fizik muayenesinde soluk görünümü dışında belirgin bir patoloji saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde; lökosit 3200/mm³, Hb 6.2 g/dL, Htc % 16.3, trombosit 97.000/mm³, periferik kan yaymasında; % 56 nötrofil parçalı, % 42 lenfosit ve % 2 monosit ve sedimentasyon hızı 60 mm/saat idi. Günlük proteinürisi 2.4 g, kreatinin klerensi 8 mL/dk, üre 206, kreatinin 7.8, ürik asit 11.3, kalsiyum 6 mg/dL, diğer biyokimyasal testleri normal sınırlardaydı. Hasta pansitopeni ve renal fonksiyonlarda bozulma nedeniyle tekrar yatırıldı. IgA, IgG ve IgM düzeyleri normal, Bence-Jones proteini negatif, idrar immün elektroforezinde hafif zincir bandı, serum immunelektroforezinde monoklonal band izlenmemiştir. Hemodiyaliz tedavisine başlandı.

Pansitopenisi nedeniyle krista iliakadan kemik iliği aspirasyonu ve kapalı biyopsi yapıldı. Hücreden fakir olan kemik iliğinde genellikle matür görünümlü plazma hücresiyle birlikte, bir kısmı atipi gösteren (geniş sitoplazma, ebat değişikliği, 2 ve 3 nüve oluşumu) gösteren plazma hücre infiltrasyonu (% 25) saptandı. Materyalin tamamından hazırlanan seri kesitlerde

kompakt kemik spikülleri arasında gözlenen kemik iliğine ait dokularda yuvarlak şekilli, ekzantrik nükleuslu, koyu eozinofilik sitoplazmalı, matür plazmositlere benzeyen binükleasyon ve blastik diferansiyasyonlar gösteren atipik plazmosit infiltrasyonu izlendi. Yapılan immünohistokimyasal boyamalarda tümör hücreleri kappa ile pozitif, lambda ile negatif boyanma gösterdi. Miyelom yönünden renal iğne biyopsisi tekrarlandı ve kronik rejeksiyona uymaktaydı. İmmünohistokimyasal boyamasında kappa ve lambda pozitifliği.

Nötropenik olan hastada yatışının 18. gününde lobar pnömoni gelişti. Uygun medikal tedaviye rağmen klinik tablosu kötüleşmeye devam etti ve hasta yatışının 30. gününde solunum yetersizliği, septik şok ve kanama diyatezi nedeniyle hasta kaybedildi.

TARTIŞMA

Multipl miyelom, SDBH'a neden olan en yaygın neoplastik hastalıktır ve tedavisinde diyaliz tavsiye edilmektedir (11,12). Transplantasyon sonrası monoklonal gammopatiler sık olmasına karşın miyelom nadirdir (4,5,13). Fakat, gammopati geçici de olabilir (3,4). Passweg ve ark. (14) 46 monoklonal gammopati olgusunun 30'unda transplantasyondan sonra ilk 2 yıl içinde gammopatinin kaybolduğunu ve takipler sırasında multipl miyelom dönüşmediğini gözlemlemişlerdir. Buna karşın böyle gammopatili hastalarda malign hücre klonu gelişimi de bildirilmiştir (6). Brown ve ark. (8) monoklonal gammopati CMV, EBV ve hepatit B gibi viruslarla ilişkili olarak yıllar süren bir periyotta malign transformasyon gösterebileceğini öne sürmüşlerdir. Önceden bildirilen 3 olgunun viral belirteçleri negatifliği (6-8). Diğerlerinde ise bilgi mevcut değildi. Sadece Berthelmy'nin (10) olgusunda pozitifliği.

Renal transplant alıcılarına benzer şekilde non-sekretuar veya zayıf sekretuar karakter gösteren ve lenfoma benzeri özellikler taşıyan plazma hücre hastalıkları HIV'li hastalarda gözlemlenmiştir (15,16). Non-sekretuar miyelom tüm miyelomların % 1 ila 5'ini oluşturmaktadır ve serum ve idrarda saptanabilir M-proteinin olmaması ile karakterizedir. Kesin tanı için, immünoperoksidaz veya immünofluoresan metodlarla plazma hücrelerinde monoklonal bir protein tespit edilmelidir. Bazı olgularda, plazma hücrelerinin içinde monoklonal bir proteine ait kanıt olmaması nedeniyle böyle bir proteinin sentez edilmediği de düşünülmektedir (17). Mevcut klinik ve laboratuvar bulgular ile olgumuza non-sekretuar multipl miyelom tanısı koyduk.

Multipl miyelomun nadir olması, transplant alıcılarının

nispeten genç yaşlarda olmaları ile de ilişkili olabilir. Brown'ın (8) olgusu sadece 15 yaşında iken diğerlerinin yaşları 44 ile 55 arasında değişiyordu. Bir başka olasılık, onkojenik bir uyarının transplant hastalarında miyelom da görülenden daha fazla olarak primitif B hücre tümörlerine yol açması olabilir (18). Ayrıca, bazı immüno-supresif ilaçlar belirli malignitelerin sıklığını artırabilir. Passweg ve ark. (9) renal transplantasyon sonrası prednison, azatiopirin ve siklosporin temel medikasyonuna ilave olarak OKT3 (total doz:105 mg) ve metil prednisolon pulse tedavilerinden oluşan yoğun immüno-supresyon alan bir hastada multipl miyelom geliştiğini ve ilginç olarak, bütün anormalliklerin immüno-supresyonun azaltılması ile tamamen kaybolduğunu bildirmişlerdir. Patolojik klonal ekspansiyonun nedeninin muhtemelen immüno-supresyon ile ilişkili olarak supresör T hücreleri ile B-hücre klonlarının kontrolünün bozulması nedeniyle olduğuna inanılmaktadır (19). Bir başka çalışmalarında, Passweg ve ark. (14) 1982-1988 dönemi ile karşılaştırdıklarında renal transplantasyonun tedavisinde dörtlü immüno-supresyonun (siklosporin A, prednison, azathiopirin ve OKT3) kullanılması ile 1989-1999 döneminde bu tür hastalıkların sıklığının daha yüksek olduğunu bulmuşlar ve özellikle OKT3'ü kapsayan dörtlü tedavinin daha yüksek risk taşıdığı sonucuna varmışlardır.

Hastamızın rutin takiplerinde herhangi bir geçici gammopati saptamadık, serolojik muayenesinde EBV ve CMV IgM titrasyonlarında artış yoktu. Yaşı önceden bildirilen olgulara benzerdi. Ama, antitimosit antikörleri kullanımı multipl miyelom gelişimi için hastamızda bir risk faktörü olabilirdi. Hastamız diğer sunulan olgulardan non-sekretuar multipl miyelom olması yönüyle farklılık gösteriyordu. Önceden bildirilen 3 olgunun idrar ve serum protein elektroforezinde monoklonal ve l'inde biklonal spike'lar vardı (6,9,10). Onların immüno-elektroforezleri genellikle ya mevcut değildi ya da bakılmamıştı. Çoğunda kemik iliği tutulumu vardı. Sadece iki olguda litik lezyonlar bildirildi (5,10).

Multipl miyelom, miyelom böbreği silendir nefropatisi, amiloidoz, nodüler glomeruloskleroz ve monoklonal immüno-globulin birikimi gibi çeşitli patolojik lezyonlarla böbrek yetersizliğine neden olabilir (20). Hastamızda allograft biyopsisi ile bu olasılıklar ekarte edildi. Howard ve ark. (5) miyelom tanısı koydukları olgularında, graft disfonksiyonunun nedeni olarak hafif zincir nefropatisi saptadılar. Böbrek biyopsisi yapılan 3 olgunun

1'inde kronik rejeksiyon, 1'inde vasküler rejeksiyon gözlenmiş, 1'i de normal bulunmuştur. Önceden bildirilen 3 olgunun ölüm nedenleri; dolaşım ve kalp yetersizliği, pnömoni ve solunum yetersizliği ve sepsis idi (5,7). Hastamızda pnömoni, dolaşım ve solunum yetersizlikleri ile kaybedildi.

Sonuç olarak, renal transplant alıcısı olan hastamızda nadir bir malignite gelişimini bildirdik. Özellikle ATG ve/veya OKT3 uygulamaları bu olgularda multipl miyelom gelişimine neden olabilir. Multipl miyelom, ileri yaşların hastalığı olmasına rağmen, renal transplantasyonda kullanılan immünosupresif tedaviler nedeniyle daha genç yaşlarda karşımıza çıkabilir.

KAYNAKLAR

- Penn I:** Tumor incidence in human allograft recipients. *Transplant Proc* 11:1047-51, 1979.
- Sheil AGR, Flavel S, Disney APS, Mathew TH:** Cancer in dialysis and transplant patients. *Transplant Proc* 17:195-8, 1985.
- Renoult E, Bertrand F, Kessler M:** Monoclonal gammopathies in HBsAg-positive patients with renal transplants. *N Engl J Med* 318(18):1205, 1988.
- Radl J, Valentin RM, Haaijman JJ, Paul LC:** Monoclonal gammopathies in patients undergoing immunosuppressive treatment after renal transplantation. *Clin Immunol Immunopathol* 37:98-102, 1985.
- Howard AD, Moore J, Tomaszewsky MM:** Occurrence of multiple myeloma three years after successful renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 10:147-50, 1987.
- Aparicio JM, de Precigout V, Reiffers J, et al:** Multiple myeloma and AL amyloidosis in a renal transplant recipient. *Nephron* 53(4):373-5, 1989.
- Bowen PA, Caruana RJ, Pantazis CG, Humphries AL:** A secretory myeloma in a renal transplant recipient. *Clin Transplant* 5:408-10, 1991.
- Brown JH, Newstead CG, Jos V, et al:** Multiple myeloma in a renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 7(5):447-9, 1992.
- Passweg J, Bock HA, Tichelli A, Thiel G:** 'Transient multiple myeloma' after intense immunosuppression in a renal transplant patient. *Nephrol Dial Transplant* 8(12):1393-4, 1993.
- Berthelemey C, Mourad G, Bataille R, et al:** Survenue d'un myelome multiple 5 ans apres transplantation renale. *Presse Med* 17(33):1706, 1988.
- Warwicher P, Summer Field G, Cove-Smith R:** Management of the patient with myeloma and renal failure. *Br J Med* 51:582-8, 1994.
- Iggo N, Parsons V:** Renal disease in multiple myeloma: Current perspectives. *Nephron* 56:229-33, 1990.
- Joseph G, Barker RL, Yuan B, et al:** Post transplantation plasma cell dyscrasias. *Cancer* 74:1959-64, 1994.
- Passweg J, Thiel G, Bock HA:** Monoclonal gammopathy after intense induction immunosuppression in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 11:2461-5, 1996.
- Karnad AB, Martin AW, Koh HK, et al:** Nonsecretory multiple myeloma in a 26-year-old man with acquired immunodeficiency syndrome, presenting with multiple extramedullary plasmacytomas and osteolytic bone disease. *Am J Hematol* 32:305-10, 1989.
- Lefrere JJ, Debbia M, Lambin P:** Prospective follow-up of monoclonal gammopathies in HIV-infected individuals. *Br J Haematol* 84:151-5, 1993.
- Kyle RA:** Multiple myeloma and related monoclonal gammopathies. In: "Manual of Clinical Hematology". Ed: Mazza JJ Little, Brown and Company, 251-76, 1995.
- Penn I:** Multiple myeloma in a renal transplant recipient (letter). *Am J Kidney Dis* 11(2):201, 1988.
- Stanko CK, Jeffery JR, Rush DN:** Monoclonal and multiclonal gammopathies after renal transplantation. *Transplant Proc* 21:3330-2, 1989.
- Fang LST:** Light chain nephropathy. *Kidney Int* 27:582-92, 1985.