

Hiperviskozitenin Aksine Hayatı Tehdit Eden Edinsel Koagülopati Vakası: Lenfoplazmasitik Lenfoma

A Case of Life-Threatening Acquired Coagulopathy in contrast to Hyperviscosity: Lymphoplasmacytic Lymphoma

Mihriban YILDIRIM^{ID}, Neslihan MANDACI ŞANLI^{ID}, Şerife EMRE ÜNSAL^{ID}, Kemal FİDAN^{ID}, Gülşah AKYOL^{ID}, Muzaffer KEKLİK^{ID}, Ali ÜNAL^{ID}, Özge BOYRAZ^{ID}

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

ÖZ

Lenfoplazmasitik lenfomanın bir çeşidi olan Waldenstrom makroglobulinemisi (WM), klinik olarak kanda monoklonal immüoglobulin M (IgM) proteini seviyelerinin yükselmesiyle karakterize, nadir görülen ve yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Klinik özellikler arasında anemi, trombositopeni, hepatosplenomegali, lenfadenopati ve nadir vakalarda da hiperviskozite sendromu yer alır. Bu neoplazm küçük lenfositler, plazmasitoid lenfositler ve plazma hücrelerinden oluşur, tipik olarak kemik iliğini tutar ve IgM gammopatisi ile ilişkilidir. Bu vakada kanama şikayeti ile başvuran 62 yaşında WM'li bir kadın hasta sunulmuştur. Hastanın kemik iliğinin morfolojik ve immünohistokimyasal incelemesi ve serum IgM yüksekliği ile birlikte WM tanısı konuldu. Hasta kemoterapiye iyi yanıt vermiştir. Koagülasyon testlerinde bozukluk, faktör inhibitör pozitifliği saptanan bu ilginç vakada anemi ve hepatosplenomegali dışında WM'nin yaygın klinik özellikleri görülmemiştir. Waldenstrom makroglobulinemisini diğer lenfomalar ve plazma hücre diskrazilerinden ayırt etmek için serum elektroforezi, kemik iliği incelemesi ve immünohistokimyayı içeren kapsamlı bir klinik ve hematolojik çalışma yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Lenfoplazmasitik lenfoma; Waldenstrom makroglobulinemisi; immüoglobulin M monoklonal gamopati

ABSTRACT

Waldenstrom's macroglobulinemia (WM), a variant of lymphoplasmacytic lymphoma, is a rare and slowly progressive disease clinically characterised by elevated levels of monoclonal immunoglobulin M (IgM) protein in the blood. Clinical features include anaemia, thrombocytopenia, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy and, in rare cases, hyperviscosity syndrome. This neoplasm consists of small lymphocytes, plasmacytoid lymphocytes and plasma cells, typically involving the bone marrow, and is associated with IgM gammopathy. We report a 62-year-old woman with WM who presented with bleeding. WM was diagnosed after morphological and immunohistochemical examination of the patient's bone marrow in association with elevated serum IgM. The patient responded well to chemotherapy. This interesting case with abnormal coagulation tests and factor inhibitor positivity did not have common clinical features of WM except anaemia and hepatosplenomegaly. To differentiate WM from other lymphomas and plasma cell dyscrasias, a thorough clinical and haematological work-up including serum electrophoresis, bone marrow examination and immunohistochemistry is helpful.

Key Words: Lymphoplasmacytic lymphoma; Waldenstrom macroglobulinemia; immunoglobulin M monoclonal gammopathy

Makale atfı: Yıldırım M, Mandacı Şanlı N, Emre Ünsal Ş, Fidan K, Akyol G, Keklik M ve ark. Hiperviskozitenin aksine hayatı tehdit eden edinsel koagülopati vakası: Lenfoplazmasitik lenfoma. LLM Dergi 2025;9(1):1-4.

Yazışma Adresi

Mihriban YILDIRIM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dahili Tıp, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Geliş: 08.01.2025 - **Kabul:** 15.04.2025

E-posta: mihriban.altunrende@gmail.com

GİRİŞ

Waldenstrom makroglobulinemisi (WM), monoklonal immünooglobulin M (IgM) proteini ile karakterli nadir görülen düşük dereceli lenfoplazmasitik lenfoma (LPL) olarak tanımlanır ve klinik olarak anemi, trombositopeni, hepatosplenomegali, lenfadenopati ve nadiren hiperviskozite sendromu ile kendini gösterir (1). Kemik iliği biyopsisinde, %10'dan fazla lenfoplazmasitik hücrelerin varlığı tanıyı doğrular (2). MYD88'deki L265P mutasyonu, vakaların %90'ından fazlasında tespit edilebilir (3). Periferik dokuların infiltrasyonu, hastaların %20-30'unda lenfadenopati ve hepatosplenomegaliye yol açar. Dolaşımdaki IgM'nin sonuçları, görme bulanıklığı, baş ağrısı ve nadiren inme ve komayı içeren, çoğunlukla nörolojik olan hiperviskozite semptomları olarak ortaya çıkar (4). Kanama nedeni ile başvuran ve anormal koagülasyon test sonuçları tespit edilip ileri tetkik aşamasında WM tanısı konulan vakamızı literatüre katkı amaçlı sunmayı amaçlıyoruz.

OLGU SUNUMU

Diş merkezde yaklaşık altı aydır kanama parametrelerinde bozukluk nedeni ile araştırılan ancak tanı konulamayan 62 yaşındaki kadın hasta acil servise siyah dışkılama şikayetiyle başvuruyor. Yaklaşık 4-5 aydır kilo kaybı ve karın ağrısı şikayeti olan hastanın bilinen anjiyoödem öyküsü mevcut. Muayenesinde hepatosplenomegali ve sol üst kadranda hassasiyet dışında özellik yoktu.

Hemogramda beyaz küre sayısı= $3.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ (4.8-10.7), hemoglobin= 10.3 gr/dL (12-16), platelet= $198 \times 10^3/\mu\text{L}$ (130-400), nötrofil= $1.74 \times 10^3/\mu\text{L}$ (2.2-4.8), lenfosit= $0.48 \times 10^3/\mu\text{L}$ (1.3-2.9) idi. Diğer kan tetkiklerinde protrombin zamanı (PZ)= 55.7 sn (10-14), INR= 5.8 (0.8-1.2), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)= 97.5 sn (25-36) olarak gelmesi üzerine yapılan karışım testinde koagülasyon parametrelerinde düzelme olmadı. Bakılan Faktör V < %5.8 (50-120), Faktör X < %5.5 (50-120), Faktör IX < %30.6 (50-120), Faktör VIII < %0.4 (50-150) olarak geldi ve koagülasyon faktör inhibitörleri pozitif saptandı. Otoimmün markerlar negatif, lupus antikoagülanı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal olarak saptandı. Hastanın periferik kan akım sitometrisinde lenfoid serinin %38 oranında CD5/CD19-, FMC7+ karakterli KAPPA monoklonalitesine sahip B hücre grubu saptandı.

Batın ultrasonda karaciğer boyutu yaklaşık 19.5 cm, dalak boyutu yaklaşık 20 cm olarak görüntülendi. Yapılan pozitron emisyon tomografisi görüntülemesinde dalak parankiminde $\text{SUV}_{\text{max}} = 8.4$ olan bir tutulum saptandı.

Hastanın laboratuvar değerlendirmesinde KAPPA= 492 mg/L (6-22), LAMBDA= 128 mg/L (8-27), IgM= 1318 mg/dL yaklaşık beş kat yüksek (40-230), serbest KAPPA/LAMBDA oranı= 3.8 olarak tespit edildi.

Kemik iliği aspirasyon yaymasında lenfoplazmasiter hücre artışı izlendi. İmmünohistokimya sonucunda LPL açısından anlamlı bir bulgu elde edildi.

Kanda yüksek IgM proteini, hepatosplenomegali, anemi, koagülasyon testlerinde bozukluk ve kemik iliği lenfoplazmasitik hücre infiltrasyonu olan hastamıza LPL tanısı konuldu. Hastaya $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ üç doz rituksimab (R) ve 1 kür vinkristin, siklofosamid, prednizon (CVP) kemoterapisi verildi. Sonrasında bakılan IgM= 35 mg/dL, aPTT= 21.7 sn ve PT= 14.2 sn olarak geldi. Koagülasyon faktör inhibitörleri saptanmadı. Rituksimab-CVP ile tedaviye devam edilmesi planlandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Lenfoplazmasitik lenfoma, plazmasitoid lenfositler ve plazma hücrelerinden oluşan, genellikle kemik iliği ve bazen lenf düğümleri ve dalağı tutan, plazmasitik farklılaşmaya sahip olabilen diğer küçük B hücreli lenfoid neoplazmların hiçbirinin kriterlerini karşılamayan bir neoplazm olarak tanımlanmaktadır. Lenfoplazmasitik lenfomaların büyük çoğunluğu (%90'dan fazlası) MYD88 L265P mutasyonunu taşımaktadır (3). Dünya Sağlık Örgütü 2016 kriterlerine göre; WM, olgun B hücreli neoplazm adı altında LPL alt kategorisi olarak sınıflandırılmıştır.

İnsidansı yılda 100.000 kişide 0.38 olan, çok nadir görülen bir hastalıktır (5). Lenfoplazmasitik lenfoma, genellikle ortalama 70'li yaşlarda yetişkinlerde görülmektedir ve hafif bir erkek baskınlığı mevcuttur. Tanı, kemik iliğinde lenfoplazmasitoid hücrelerinin ve periferik kanda IgM proteininin varlığı ile konulmaktadır.

Waldenstrom makroglobulinemisi etiyolojisi belirsizdir ve vakamızda da spesifik bir çevresel veya mesleki maruziyet yoktu. Hepatit C virüsü ve insan herpes virüsü-8 ile WM arasında bağlantı olabileceği öngörülmüştür (6). Ancak, bu ilişki bazı çalışmalarda saptanmamıştır (7).

Koagülasyon süreci primer hemostaz, sekonder hemostaz ve fibrinolitik aşamalarından oluşur. Primer hemostaz, geçici trombosit tıkaçı oluştururken, sekonder hemostaz, fibrin iplikçikleri ile bu tıkaçı sağlamlaştırır. Koagülasyon sistemi, ekstrinsik ve intrinsik yollar üzerinden aktive olup Faktör X seviyesinde birleşerek ortak yolu oluşturur. Bu süreçte herhangi bir aksama, kanama bozukluklarına neden olabilir. Hastamızda koagülasyon faktör inhibitörleri mevcut olup, bu inhibitörler genellikle otoantikorlar olup pıhtılaşma faktörlerinin aktif bölgelerine bağlanarak işlevlerini engellemekte veya onların yıkımını hızlandırarak kanama eğilimini arttırmaktadır. Özellikle Faktör VIII inhibitörleri, edinsel hemofili A'ya yol açarak ciddi kanamalara neden olabilir.

Ancak faktör düzey düşüklükleri her zaman inhibitörlere bağlı olmayıp, doğumsal eksiklikler, karaciğer hastalıkları,

dissemine intravasküler koagülopati, vitamin K eksikliği ve lupus antikoagülanı varlığı gibi nedenlerden de kaynaklanabilir. Karaciğer, koagülasyon faktörlerinin çoğunu sentezlediğinden, karaciğer yetmezliği olan hastalarda faktör seviyeleri ciddi şekilde azalabilir. Vitamin K eksikliği, özellikle K vitamini bağımlı faktörlerin (Faktör II, VII, IX ve X) eksikliğine neden olur. Dissemine intravasküler koagülopati gibi durumlarda ise pıhtılaşma faktörleri aşırı tüketildiğinden, klinik olarak hem kanama hem de tromboz görülebilir. Karışım testinde koagülasyon parametrelerinde düzelleme olmaması, lupus antikoagülanının normal bulunması ve kliniği ile hastamız değerlendirildiğinde bu nedenlerden uzaklaşmış ve inhibitör varlığı araştırılmıştır.

Kanama bozukluklarının tespitinde PZ ve aPTZ en çok istenen tetkiklerdir. Protrombin zamanı sadece Faktör VII eksikliğine duyarlıken, aPTZ pre-kallikrein, yüksek molekül ağırlıklı kininogen, Faktör XII, XI, IX ve VIII eksikliklerine duyarlıdır. Faktör eksikliklerinde PZ ve/veya aPTZ testlerinde uzamalar meydana gelir. Bizim hastamızda da birden çok faktör inhibitörü mevcut olup, bunun sonucunda her iki testte uzama meydana gelmiştir.

Paraproteinler, koagülasyon sistemini doğrudan ve dolaylı olarak etkileyebilir. Multipl miyelom ve WM gibi hastalıklarda görülen paraproteinler, kan viskozitesini artırarak mikrosirkülasyonu bozabilir ve trombotik veya hemorajik komplikasyonlara neden olabilir. Ayrıca paraproteinler; koagülasyon faktörlerine bağlanarak fonksiyonel faktör eksikliklerine neden olabileceği, fibrin polimerizasyonunu engelleyerek pıhtı oluşumunu zayıflatabilme, trombosit fonksiyonlarını bozarak primer hemostazi olumsuz etkileyebilme ve fibrinolitik bozarak pıhtının anormal çözünmesine veya kalıcı hale gelmesine neden olabileceği etkilerine de sahiptir. Paraproteinlerin etkisi, türü ve miktarına bağlı olarak değişir. Hastamızda faktör inhibitörleri ön planda olsa da, paraprotein varlığı da koagülasyon açısından değerlendirilmelidir.

Waldenstrom makroglobulinemisini morfolojik olarak teşhis etmek genellikle zordur çünkü kemik iliğindeki lenfoplazmasitoid hücreler olgun lenfositlere veya plazma hücrelerine benzeyebilir. Bu hücreler, B hücreli malignitelerin değerlendirilmesinde yaygın olarak incelenen spesifik antijenlerin, yani CD5, CD10, CD23 ve CD103 ekspres etmezler. İmmünofenotipik olarak, LPL hücreleri genellikle CD19, CD20 ve kappa hafif zincirini ekspres ederler. Ek olarak, CD38 ve/veya CD138 plazma hücrelerini tanımlamak için kullanılabilir. Son çalışmalar, WM'ye özgü birkaç genomik anormallik olduğunu göstermiştir: En sık görülenler, MYD88'deki L265P mutasyonu (WM'li hastaların %95-97'sinde bulunur) ve CXCR4'teki somatik mutasyondur (WM'li hastaların %30-40'ında bulunur) (3).

Kemik iliğinin ve lenf düğümleri, dalak ve karaciğer gibi ekstrasplazmatik bölgelerin malign B hücreleri tarafından infiltrasyonu ve yüksek IgM seviyeleri pansitopeni, organomegali ve hiperviskozite ile ilişkili semptomlara katkıda bulunur. Waldenstrom makroglobulinemisi, dışlama tanısıdır ve diğer olasılıklar da dikkate alınmalıdır. Kemik iliğinde klonal B lenfoplazmasitik infiltrasyon ve artmış IgM seviyeleri, splenik marginal zon lenfoma (SMZL) gibi diğer durumlarda da görülebilir. Splenik marginal zon lenfoma splenomegali ve kanda villöz lenfositlerle seyredir; bizim vakamızda splenomegali mevcutken, villöz lenfositler yoktu. Ayrıca, SMZL için kappa/lambda oranı 1.2:1 iken, WM için bu oran 4.5:1'dir ve bu da ayırt edici bir nokta olabilir (8). Bizim hastamızda kappa/lambda oranı 3.8 olarak WM'yi destekler nitelikteydi. Monoklonal IgM yükselmesi ve kemik iliğinde plazma hücreleri %10'dan az olduğunda, IgM-monoklonal gammopatiyi de (MGUS) ayırıcı tanıda düşünmek gerekir. Ancak, bizim vakamızda hastanın kemik iliğinde plazma hücreleri yaklaşık %15 olarak bulunmuştur. FISH, WM'yi IgM-MGUS'tan ayırmada oldukça faydalıdır çünkü (6q-) IgM MGUS'ta gözlemlenmezken, WM'de görülmektedir (9). Ancak hastanemizde FISH tetkiki yapılamamıştır.

B hücreli kronik lenfositik lösemi (KLL) WM'yi taklit edebilir, ancak vakamızda lenfadenopati veya periferik kanda lenfosit yoktu. Kemik iliği morfolojisi ve immünofenotipleme, bu iki durumu ayırt etmeye yardımcı olabilir. WM, CD20, bcl-2 ve CD5 pozitifliği ile CD23 negatifliği gösterirken, KLL'de hem CD5 hem de CD23 pozitifliği bulunmaktadır (3). Bizim olgumuzda da kemik iliği patolojisinde CD5, CD20 ve bcl-2 pozitifliği mevcutken CD23 negatifti.

Waldenstrom makroglobulinemisi tedavisi için R bazlı tedavi, hastaların çoğu için tercih edilen başlangıç tedavisi olabilir. Hızlı hastalık kontrolü gerektiğinde, siklofosamid bazlı tedavinin kullanılması uygun bir seçim olabilir. Bortezomib, deksametazon ve R kombinasyonu, hızla paraprotein azaltılması gereken hiperviskozite sendromlu hastalar için ideal bir seçenek olabilir (10). Bizde hastamıza R ve siklofosamid bazlı kombinasyon tedavisi uyguladık.

Sonuç olarak, koagülasyon testlerinde bozukluk, faktör inhibitör pozitifliği saptanan bu ilginç vakada anemi ve hepatosplenomegali dışında WM'nin yaygın klinik özellikleri görülmemiştir. Hiperviskozite sendromu ile başvuran LPL vakalarının aksine bizim vakamız, koagülasyon parametrelerinde bozukluk neticesinde kanamayla başvurmuştur. Lenfoplazmasitik lenfomanın böyle bir klinik tabloyla prezente olabileceği, klinisyenlerin aklında tutması gereken bir durumdur.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: MY, NMŞ, ŞEÖ; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: MY, NMŞ; Verilerin toplanması: MY, KF, GA, ÖB; Makalenin yazımı: MY, NMŞ, MK, AÖ; Onaylama: MY, NMŞ.

HASTA ONAMI

Hastadan yazılı onam alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Costa PZ, Chorão P, Póvoa A, Vieira P, Cabrera H, Mendes O, et al. Waldenström macroglobulinemia and cerebral venous thrombosis: From diagnosis to complication. *Case Rep Med* 2019;2019:3. <https://doi.org/10.1155/2019/9581605>
2. Arjunan A, Rai H. Central nervous system involvement by Waldenstrom macroglobulinemia: A case report of the Bing Neel syndrome. *Case Rep Hematol* 2019;2019:4075960. <https://doi.org/10.1155/2019/4075960>
3. Gertz MA. Waldenstrom macroglobulinemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2017;92:209-17. <https://doi.org/10.1002/ajh.24557>
4. Sethi B, Butola KS, Kumar Y. A diagnostic dilemma: Waldenström's macroglobulinemia/plasma cell leukemia. *Case Rep Pathol* 2012;2012:271407. <https://doi.org/10.1155/2012/271407>
5. Wang H, Chen Y, Li F, Delasalle K, Wang J, Alexanian R, et al. Temporal and geographic variations of Waldenstrom macroglobulinemia incidence: A large population based study. *Cancer* 2012;118:3793-800. <https://doi.org/10.1002/cncr.26627>
6. Nipp R, Mitchell A, Pishko A, Metjian A. Waldenström macroglobulinemia in hepatitis C: Case report and review of the current literature. *Case Rep Oncol Med* 2014;2014:165670. <https://doi.org/10.1155/2014/165670>
7. Leleu X, O'Connor K, Ho AW, Santos DD, Manning R, Xu L, et al. Hepatitis C viral infection is not associated with Waldenström's macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2007;82:83-4. <https://doi.org/10.1002/ajh.20724>
8. Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A, Treon SP. Diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2005;23:1564-77. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.144>
9. Schop RF, Van Wier SA, Xu R, Ghobrial I, Ahmann GJ, Greipp PR, et al. 6q deletion discriminates Waldenstrom macroglobulinemia from IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Cancer Genet Cytogenet* 2006;169:150-3. <https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2006.04.009>
10. Dimopoulos MA, Kastiris E, Owen RG, Kyle RA, Landgren O, Morra E, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM 7 consensus. *Blood* 2014;124:1404-11. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-565135>