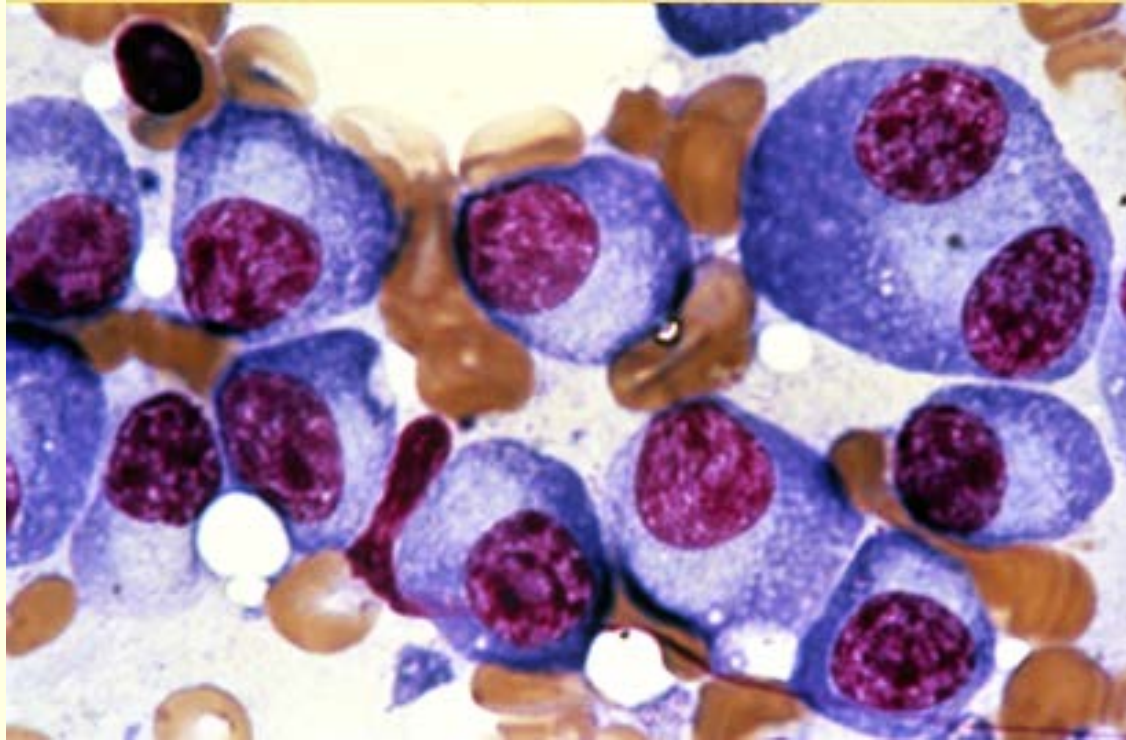


Multiple Myeloma ve Plasma Hücresi Hastalıkları

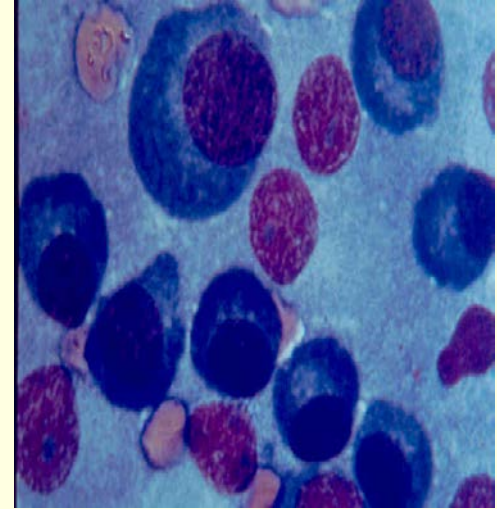
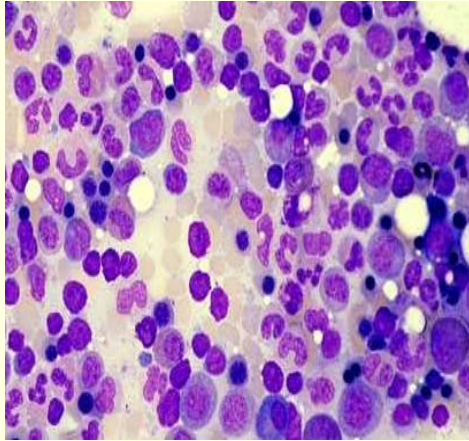
Mustafa ÇETİN

Kayseri 2014-2015

Plasma Hücresi Hastalıkları ve Multiple Myeloma



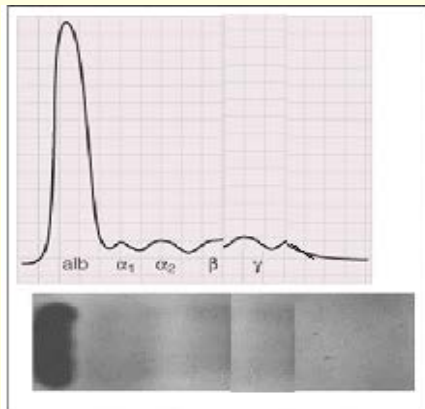
Plasma Hücresi Hastalıkları : Onkogenezis



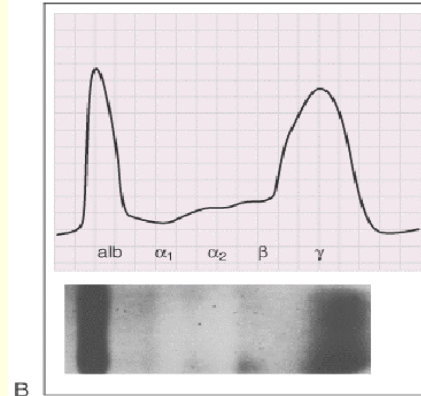
B lenfosit hattında ortak progenitor hücreden kaynaklanan ve patolojik Ig (M proteini) salgılayan plasma hücrelerinin oluşturduğu bir dizi hastalıktır.

Normal Serum protein elektroforezi ve M proteini (monoclonal spike)

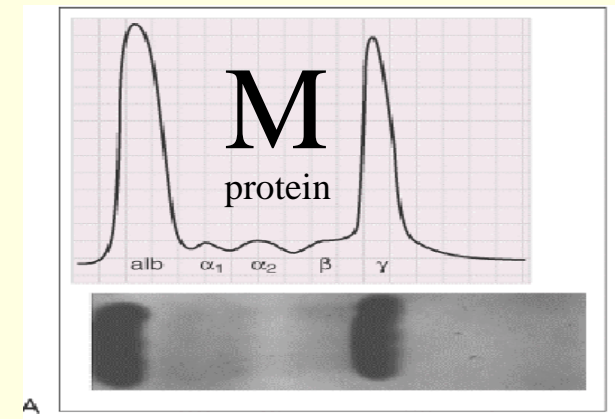
- ⇒ Serum Elektroforezi: serum immunoglobulinlerinin kalitatif miktarını ölçer.
- ⇒ Normal Ig'ler Gamma bölgesinde geniş tabanlı bir pik oluştururlar.
- ⇒ Malign olmayan hastalıklarda izlenen bant geniş tabanlı düzensizdir [Poliklonal bant]
- ⇒ Plasma hücreli hastalıklarında Gamma bölgesinde sivri dar tabanlı bir pik (M proteini) oluştururlar: [Monoklonal bant]
- ⇒ Bu proteinler idrarda "Bence Jones Proteini" olarak izlenir



Normal



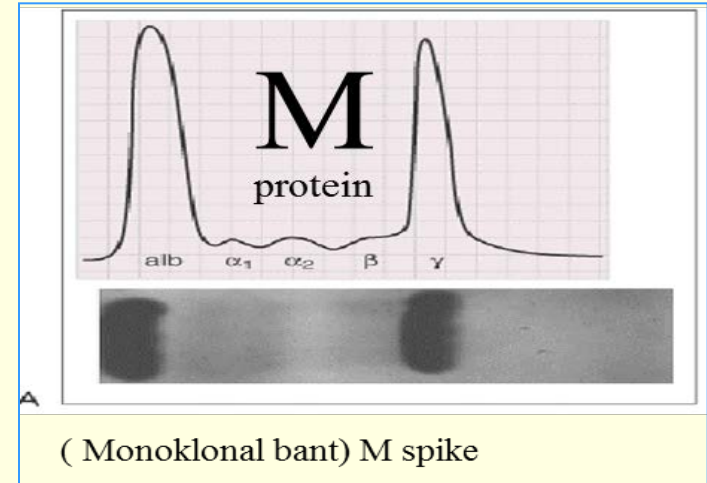
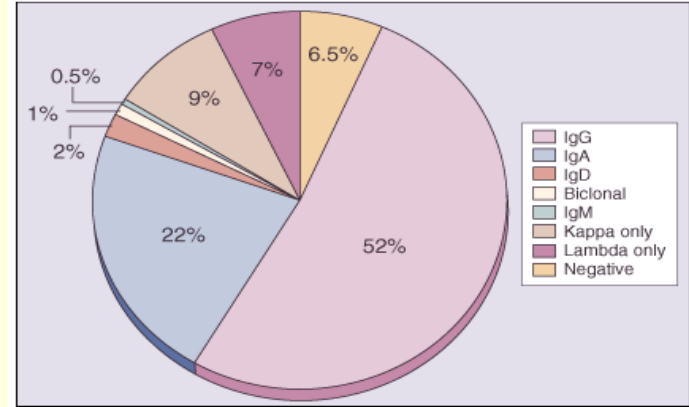
(Poliklonal bant)



(Monoklonal bant) M spike

M Proteini

- Tümör yükünü gösteren bir markerdir.
- Myelomalarda M Proteini:
 - ~ % 75-80 intak (Ig G > IgA > IgD)
 - ~% 20' si sadece hafif zincir üretir
 - ~% 5 Non-Secretuvardır (Ig salınmaz)



M proteinine yol açan durumlar

- **Asemtomatic myelomalar [Stabil M proteini ile gidenler]**
 - (MGUS) Monoclonal gammopathy of undetermined significance
 - (SMM) Smouldering multiple myeloma
- **Semptomatic myelomalar [Progressif M proteini artışı ile gidenler]**
 - **Multiple myeloma** (IgG, IgA, IgD, IgE ,hafif zincir)
 - Plasma cell lösemi;
 - Waldenström's macroglobulinaemia (IgM)
 - Ağır zincir Hastalıkları
 - Primary amyloidosis

Hastalığın Evreleri:

Her myelom olgusu, bir MGUS sürecinden geçerek ortaya çıkar.

MGUS

- Serum M protein concentration < 3 g/dl
- Kl'de < % 10 az plasma hücresi
- MM ilişkili organ ve doku hasarı yokluğu, **CRAB** (-)
(hipercalsemi, Renal yetmezlik, Anemi, Bone (kemik) lezyonları, yok)
- 50 yaş üstü prevalansı %3.2
- Vakaların %1-2 her yıl tipik myelomaya dönüşür.

SM

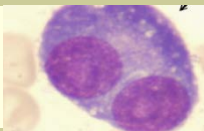
- Serum M-protein ≥ 3 g/dl,
- Kl klonal plasma hücre $\geq \% 10$ ve $< \% 30$
- MM ilişkili organ ve doku hasarı yokluğu, **CRAB** (-)
- Vakaların her yıl yaklaşık %3-5 tipik MM ilerler

MM
Myeloma
Waldenstren MG
Plazma Hc Lösemi

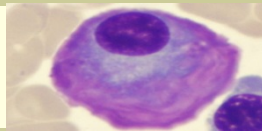
- Anemi ve Rulo formasyonu
- Serum M protein concentration > 3 g/dl
- Sedimentasyon yüksekliği
- Kemik iliğinde plazma hc. $> \% 30$
- Immunofenotip : CD38, CD56, ve CD138 ile (+) boyanma.
- Myelomanın klinik özellikleri (**CRAB**)

Aseptomatik Tümör

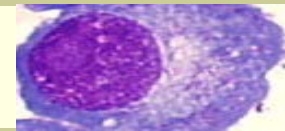
Klinik Tümör



**Nonmalign
Birikim
[MGUS]**

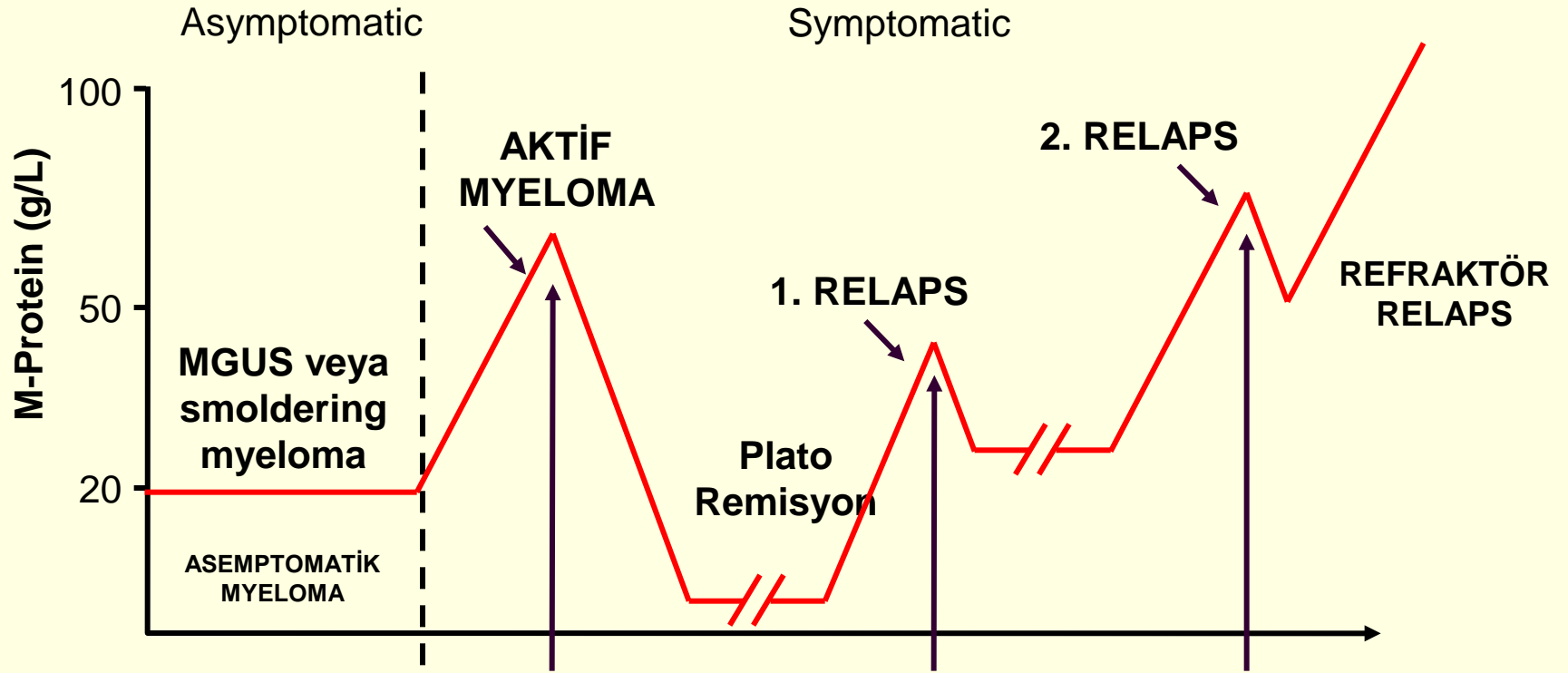


**Malign Dönüşüm ve
[Smoldering
Myeloma]**



**Klinik
Tümör**

Myeloma'nın Dogal Seyri



Kuehl WM, et al. Nat Rev Cancer. 2002;2:175-187. Vacca A, et al. Leukemia. 2006;20:193-199. Siegel DS, et al. Community Oncol. 2009;6:12:22-29. Durie BG, et al. Hematol J. 2003;4:379-398; adapted with permission from Durie B.

Asemptomatik myeloma

MGUS: Monoclonal gammopathy of undetermined significance

- Serum M protein concentration < 3 g/dl
- KI'de < % 10 az plasma hücresi
- MM ilişkili organ ve doku hasarı yokluğu, **CRAB** (-)
(hiper**C**alsemi, **R**enal yetmezlik, **A**nemi, **B**one (kemik) lezyonları,yok)
- 50 yaş üstü prevelansı %3.2
- Vakaların %1-2 her yıl tipik myelomaya dönüşür.

Asemptomatik myeloma

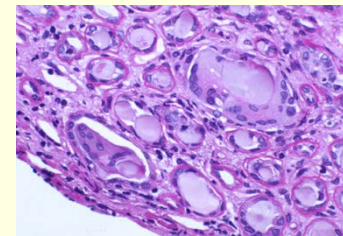
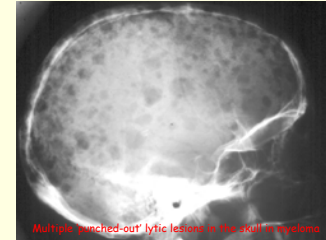
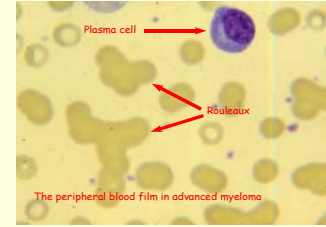
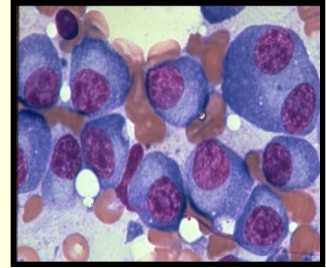
SM: smoldering myelom

- Serum M-protein ≥ 3 g/dl,
- KI klonal plasma hücre $\geq \% 10$ ve $< \% 30$
- MM ilişkili organ ve doku hasarı yokluğu, **CRAB** (-)
- Vakaların her yıl yaklaşık %3-5 tipik MM ilerler

Aktif Hastalık: Multiple Myeloma

- Anemi ve Rulo formasyonu
- Serum M protein concentration >3 g/dl
- Sedimantasyon yüksekliği
- **Kemik iliğinde plazma hc. > %30**
- Immunofenotip : CD38, CD56, ve CD138 ile (+) boyanma.
- Myelomanın klinik özellikleri

(CRAB: Calcemi-renal failure-Anemia-Bone involvement*)

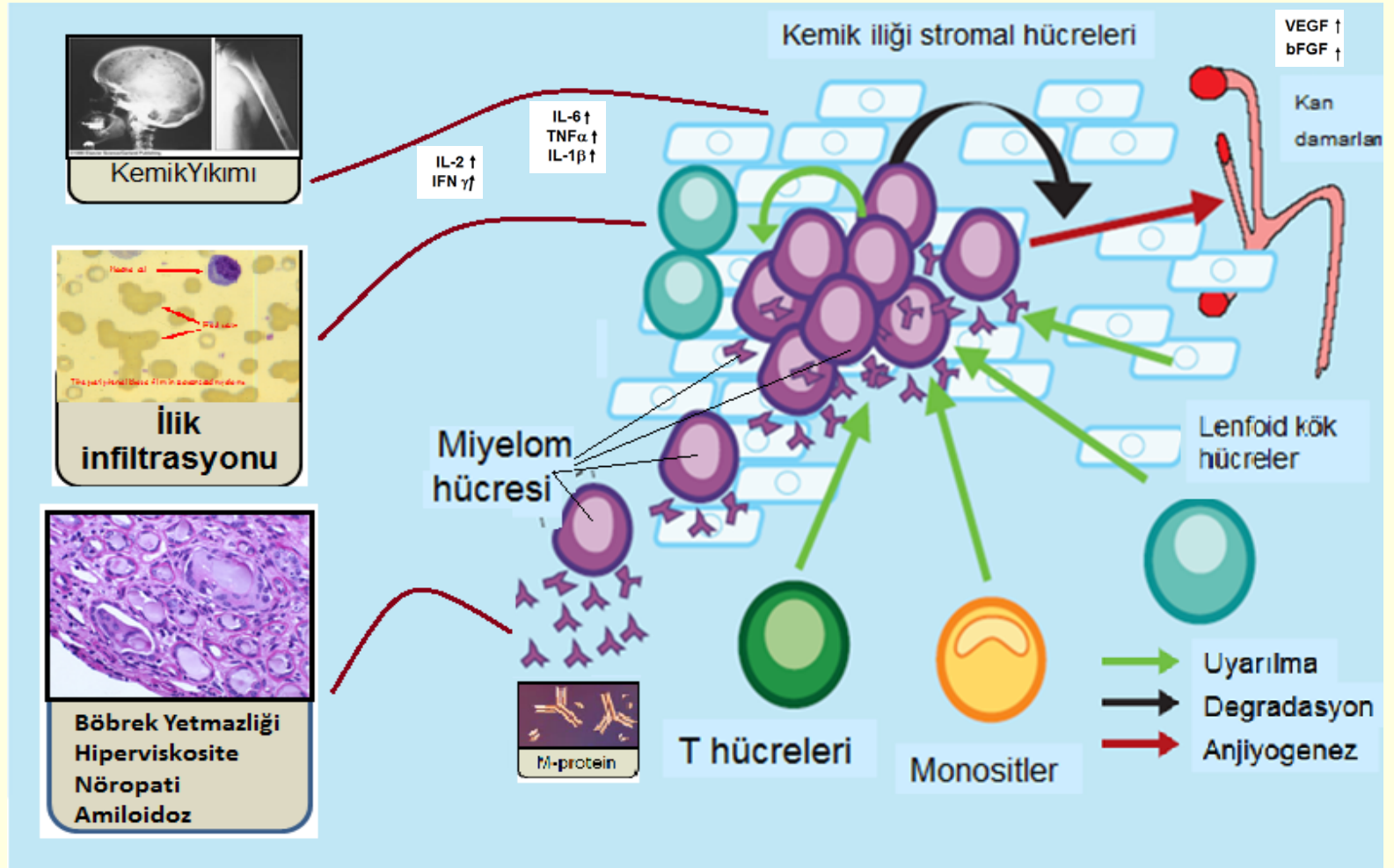


Aktif Hastalık: Multiple Myeloma

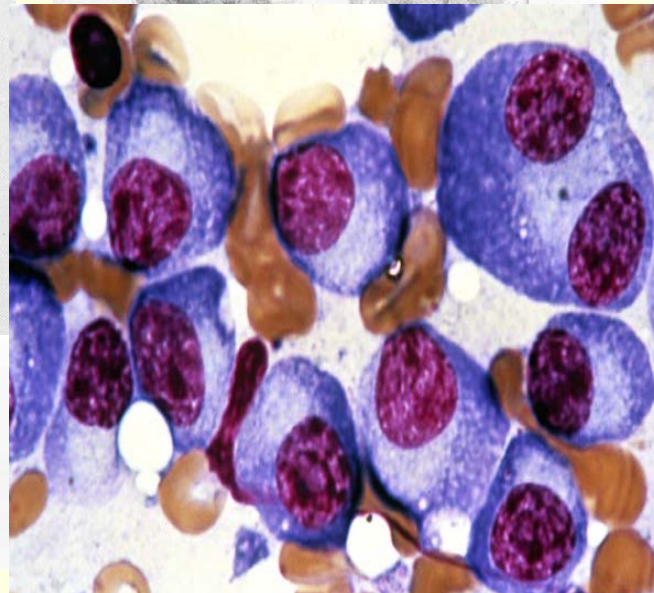
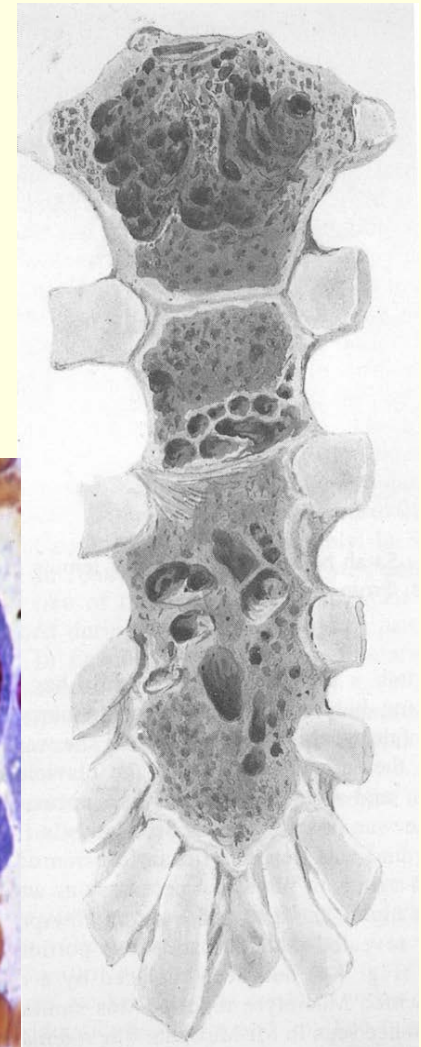
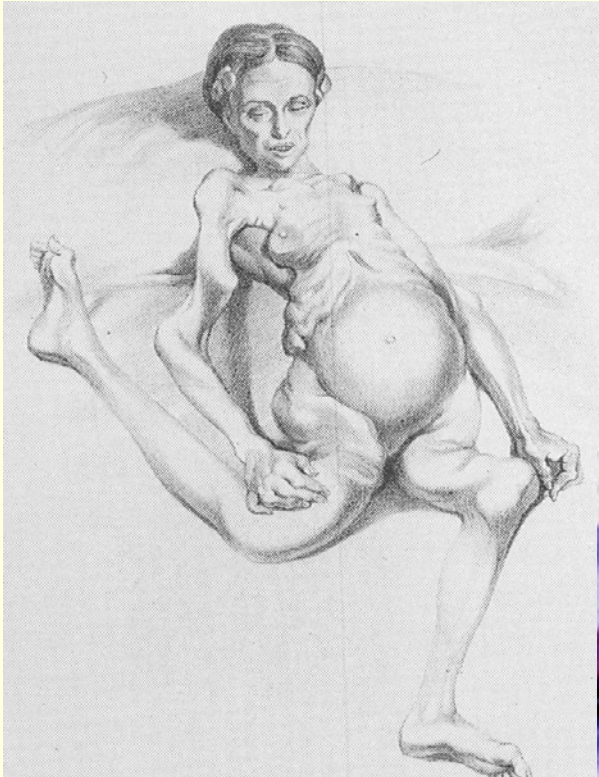
Myeloma teşhis kriterleri: [CRAB]

- Klonal miyelom hücrelerinin kütlesi ve oluşturdukları yüksek miktarlardaki antikolar, multipl miyelomun karakteristiği olan – “**CRAB**” kısaltması ile belirtilen – çeşitli belirti ve semptomlara neden olabilirler :
 - Kanda artmış kalsiyum (calcium) konsantrasyonu (**C**)
 - Renal (böbrek) yetmezlik (**R**)
 - Anemi (**A**)
 - Kemik (bone) ağrısı (**B**)

Plasma Hücre Hastalıkları : Patogenez



MULTİPL MYELOM: Tanı(la)nan ilk insan (1844)

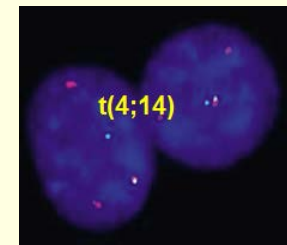
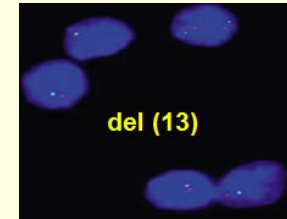


Multipl Miyelom: Epidemiyoloji

- Ağırıklı olarak yaşlı hastalıdır
- Tanı yaşı ortalama 60 – 73
 - Olguların % 2'si < 45 yaş
- Risk faktörleri
 - yaş
 - Erkek cinsiyeti
 - Afrika kökenli
 - Mesleki olarak zirai ilaçlar, böcek ilaçları, petrol ürünleri, ağır metaller, plastikler, asbeste maruz kalmak
 - Aile hikayesi riski artırır
 - MGUS varlığı riski artırır
 - Radyasyona maruz kalmak

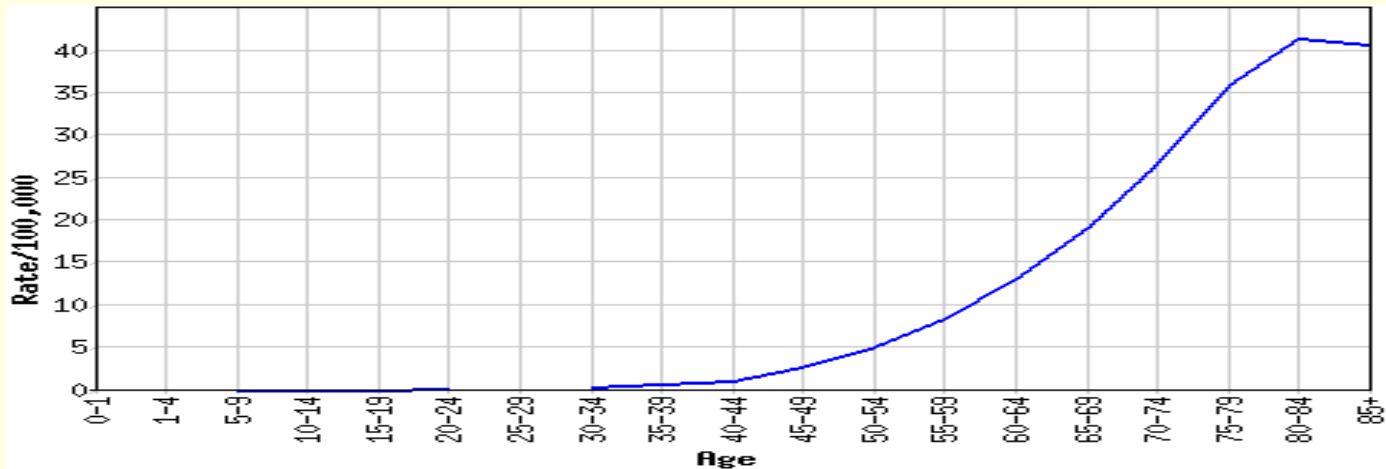
Multiple Myeloma

- Monoklonal immunglobin (M proteini) salgılayan plazma hücrelerinin malign proliferasyonudur.
- Kemiklerde litik lezyonlar, immün yetersizlik (humoral), renal, nörolojik semptomlar ile karakterizedir.
- Etiyoloji:
 - Radyasyon
 - Genetik: t(11; 14), t(14; 18), t(8; 14); 13q del
 - C MYC, RAS onkogen aktivasyonu
 - Ailevi yatkınlık
 - IL 6, IL1- β , IL-2, IFN γ

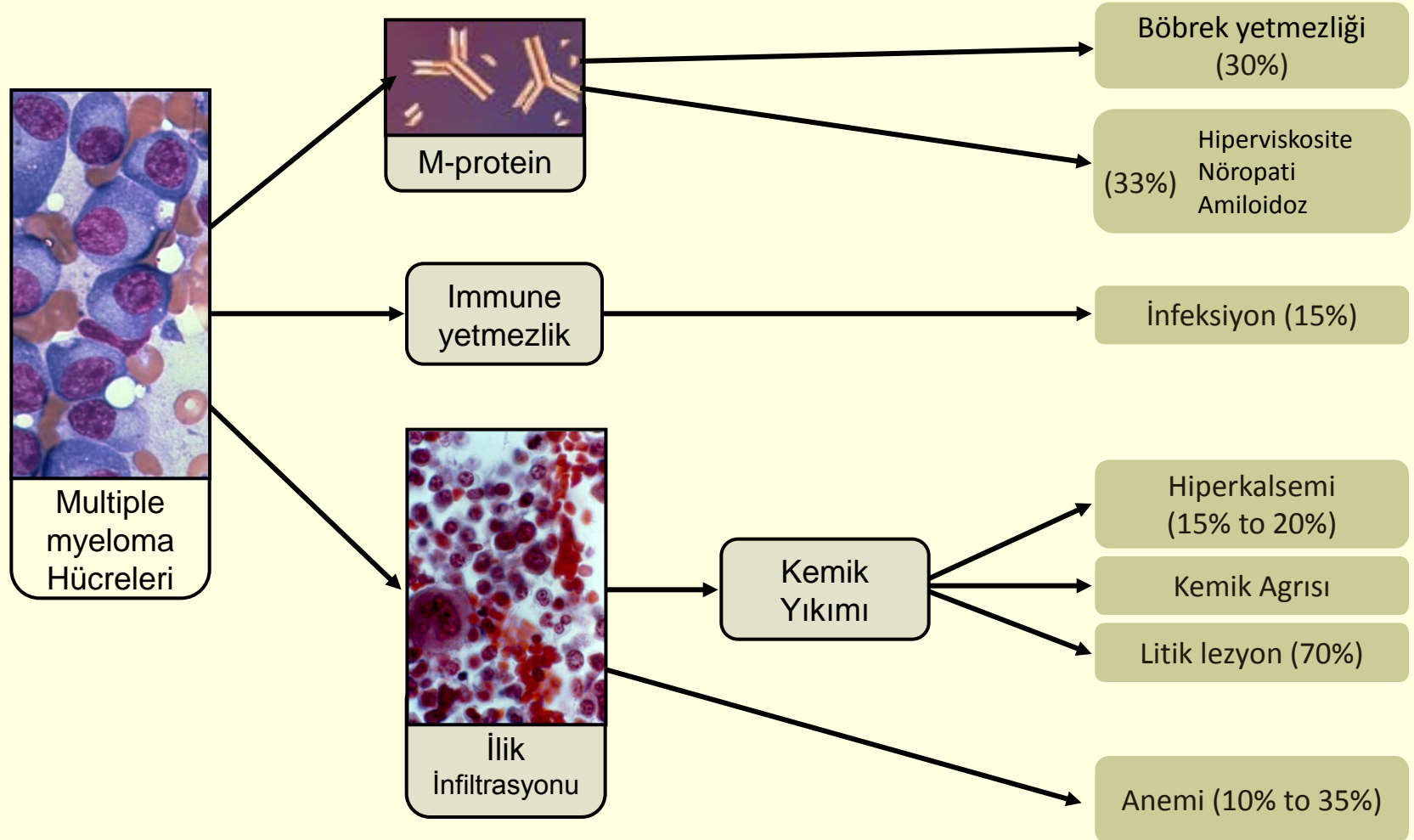


Klinik Bulgular

- Yaşlılık hastalığıdır
- Rutin kontrol sırasında semptomsuz vakalarda, **anemi, sedimantasyon yüksekliği, proteinüri** şeklinde saptanırken;
- Geç kalınan vakalarda **kemik ve eklem ağrısı, renal (myelom böbreği) yetmezlik ve nörolojik semptomlar (hipervizkosite)** ile geç tanınır.



Klinik Bulgular



Klinik Bulgular:

Kemik ağrısı ve kemik lezyonları

- Hareketle ortaya çıkar; ilk teşhiste vakaların % 70'ine yakınında litik kemik lezyonları ve/veya fraktürler saptanır.
- Tipik lezyon "Zimba ile delinmiş manzarası" olup; kemik iliği yapımının aktif olduğu kafa kemikleri, vertebralar ve femurda multifokal litik lezyonlara yol açar.
- Yük taşıyan kemiklerin kompresyonu, uzun kemiklerin fraktürleri sonucu ortaya çıkar.
- Plazma hücreleri infiltre ettiği kemiklerde osteoklastik hiperaktiviteye yol açar.
- Kemik rezorpsiyonu IL-6 ve IL-1 β tarafından uyarılan osteoklastlarca yönlendirilir.



Kemikte “Zımba Lezyonları”

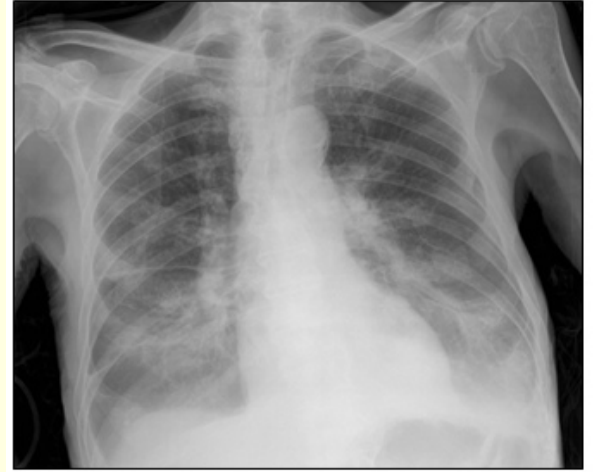


©1999 Elsevier Science/Garland Publishing

Klinik Bulgular :

Enfeksiyonlara yatkınlık (AC-ÜS)

- Diffüz Hipogamaglobinemi.
- Zayıf AK cevabı ,
- Nötrofil disfonksiyonu
- Pneumococcus, S.aureus, GN aeroblar
- Pneumonia,Pyelonephrits



Klinik Bulgular:

Renal yetmezlik: 25%

- Renal bulgular teŖhis esnasında vakaların % 25'inde mevcut iken; hastalığın seyri sırasında % 20 vakada daha renal yetmezlik bulguları geliŖir.
- Çok sayıda faktör sorumludur. Hiperkalsemia, Hiperurisemia, Dehidratasyon ve tekrarlayan enfeksiyonlar renal yetersizliği tetikler.
- Renal yetmezliğin temel sebebi distal túbúlslerde hafif zincir presipitatlarının (Bence Jones proteini) birikmesidir .
- Hiperkalsemi de olduğu gibi tedavi ile renal yetmezlik bulguları % 50 vakada geri dönüşümlü olabilir.

Klinik Bulgular:

Anemi: 80%

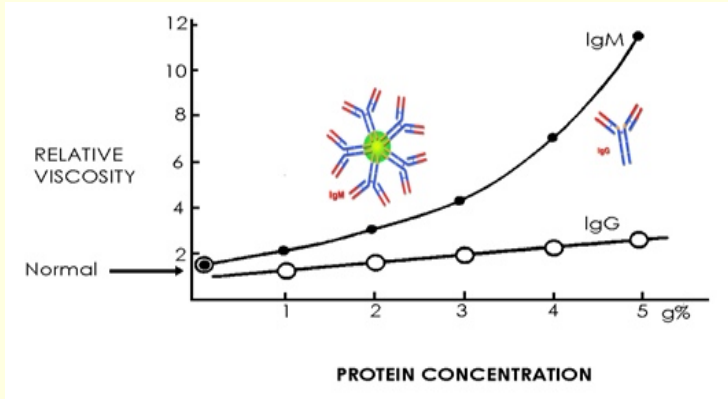
- Normokrom/normositik
- Myelofizitik (malign hücre infiltrasyonu)
- Plasma hücrelerinin ürettiği inhibitör sitokinler...
- Endojen eritropoetin (EPO) üretiminin yetersizliği veya suprese edilmiş EPO cevabı sonucu kemik iliğinde yetersiz kırmızı küre üretimi sonucu oluşur
- Renal yetmezlikli hastalarda anemi daha şiddetli olabilir.
- Lökopeni ve trombositopeni sadece ileri vakalarda

Klinik Bulgular: Hiperkalsemi

- % 20'sinde ilerleyici kemik lezyonlarına bağlı olarak kemikten seruma Ca^{++} salınımı sonucu oluşur.
- Hiperkalsemi hastalığın progresyon ve proliferasyonu için önemli bir göstergedir.
- Hastalığın tedavisi ile birlikte hiperkalsemi düzelir.

Klinik Bulgular: Hiperviskosite

- Vakaların % 5 kadarında saptanır.
- En sık IgM, **Ig G veya Ig A** tipi ile birlikte dir
- Hiperviskosite hemorajik bir komplikasyon olmaksızın da kanamalara, oküler lezyonlara ve nörolojik semptomlara (baş dönmesi, somnolens v.s.) yol açar.



Klinik Bulgular:

Primer Amiloidozis

- Hafif zincir benzeri insolubl fibriler proteinin (AL amiloid) dokularda birikmesi sonucu % 3-10'unda gelişir.
- Nörolojik, kardiyak ve renal (proteinüri, nefrotik sendrom) bulgulara yol açar.
- Sıklıkla lambda (λ) tipi düşük tümör yüklü multipl myelom vakalarında gözlenir.

Klinik Bulgular :

Spinal Kord Kompresyonu

- Tümörün invaze ettiği vertebralardan direk invazyon veya intervertebral foremen içine büyüme sonucu oluşur.
- Vakaların % 10-15 inde; hastalığın erken evrelerinde veya geç relaps evresinde saptanır.
- MR ile acil olarak kord kompresyon bölgesi görüntülenmeli; radyoterapi ve yüksek doz glukokortikoid tedavisi başlanmalıdır
- Cerrahi yapılmamalıdır

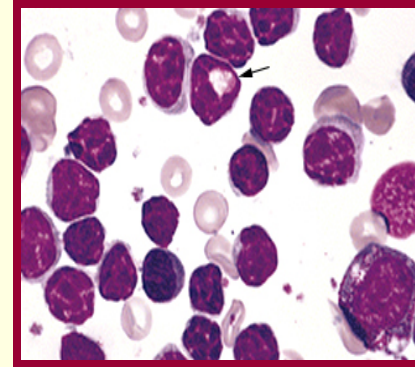
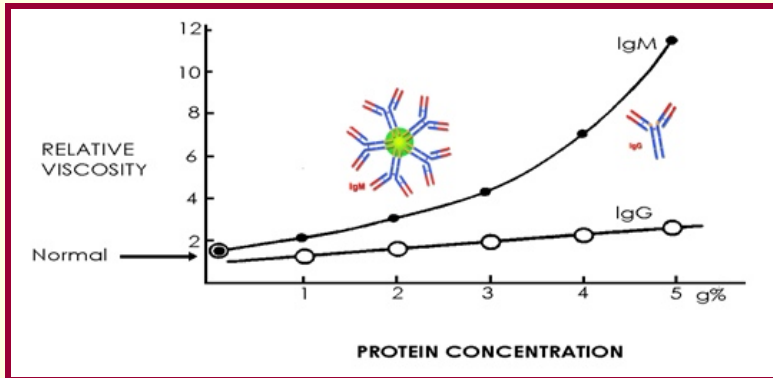


Multiple Myeloma Tedavi

- Erken Evre vakalarda kemoterapi endikasyonu yoktur.
- Altın standart tedavi melphalan – prednisolan (MP)' dir
- Renal yetmezlik, hiperkalsemi ve genç hastalar yüksek riskli grup olup bunlarda kombinasyon kemoterapileri uygulanır (Örneğin VAD, MC BP, VBAP v.s.). Ardından OKİT
- Bortezomib ve Talidomid-Revlimid

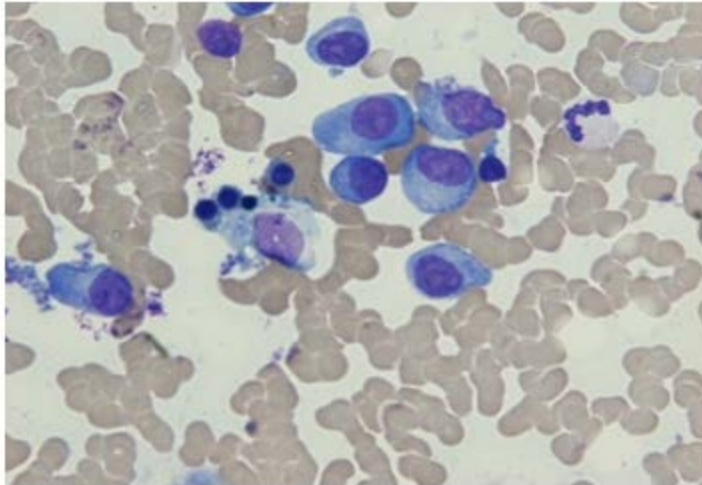
Waldenstrom Makroglobinemisi

- ⇒ Ig M tipi M proteini salgılayan lenfopazmositer hücrelerin hastalığıdır.
- ⇒ Ig M düzeyi 10-30 gr/L olabilir
- ⇒ Çoğunluğu ilk teşhis sırasında 60 yaşın üzerindedir.
- ⇒ Halsizlik, solukluk, (O) hepatosplenomegali , lenfadenomegali (V) Hiperviskosite (A) anemi, sendromu vakaların ~% 70'inde saptanır ve mukoza kanamalarının teşhis anında bulunması sıktır.
- ⇒ Immunophenotype: pan B-cell antigen (CD19+, CD20+, CD22+,



Plazma Hücreli Lösemi

- Periferik kandaki plazma hücrelerinin % 20'den ve/veya $2 \times 10^5/l'$ 'den fazla olmasıyla karakterizedir
- Hepatosplenomegali ve LAP primer PCL'de izlenir.
- Primer vakalarda median Yaşamı 3 Aydır,



POEMS

- POEMS [**p**olinöropati, **o**rganomegali, (Lenfadenomegali, splenomegal, hepatomegali), **e**ndokrinopati (hipogonadizm, hipotiroidi), **m**onoklonal gamapati ve **s**kin lezyonları].
- Plazma hücre diskrazilerinin % 0,1 ünde POEMS saptanır

Alfa Ağır Zincir Hastalığı

- En Uzun Ağır Zincir Hastalığıdır
- Sekretuar Ig A'nın Ait Olduğu Yere Göre gastrointestinal Ve Solunum Sistemi Olmak Üzere İki Tipi Vardır.
- **Intestinal Tip** Ortadoğu, Akdeniz, Asya ve Afrikada abdominal LAP, Kronik Ağrılı diare, malabsorbsiyon Ve kaşeksi İle Seyreder.
- **Respiratuvar Tip** çoğunlukla çocuklarda mediastinal LAP, Solunum Sistemi Enfeksiyonları ve hipogamaglobinemi İle Seyreder.

Mu Ağır Zincir Hastalığı

- Ateş,
- Halsizlik,
- Anemi,
- Hepatosplenomegali
- Progresif LAP İle seyreder.

Teşekkürler

