

# Nadir Rastlanan Bir Plazma Hücre Hastalığı: IgM Myelom

## A Rare Plasma Cell Dyscrasias: IgM Myeloma: Case Report

Dr. Mehmet SÖNMEZ,<sup>a</sup>  
Dr. Ümit ÇOBANOĞLU,<sup>b</sup>  
Dr. Bircan SÖNMEZ,<sup>c</sup>  
Dr. Nergiz ERKUT,<sup>a</sup>  
Dr. Mustafa YILMAZ,<sup>a</sup>  
Dr. A. Kadir REİS,<sup>b</sup>  
Dr.ERCÜMENT OVALI<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hematoloji BD,

<sup>b</sup>Patoloji AD,

<sup>c</sup>Nükleer Tıp AD,

Karadeniz Teknik Üniversitesi

Tıp Fakültesi, Trabzon

Geliş Tarihi/Received: 04.11.2008

Kabul Tarihi/Accepted: 24.12.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Mehmet SÖNMEZ

Karadeniz Teknik Üniversitesi

Tıp Fakültesi,

Hematoloji BD, Trabzon,

TÜRKİYE/TURKEY

mesonmez@yahoo.com

**ÖZET** Multipl myelom (MM) plazma hücrelerinin kontrolsüz ve klonal artışı ile karakterize malign bir B hücre hastalığıdır. İmmunoglobulin M (IgM) myelom ise tüm MM hastalarının %0.5'inden daha azında izlenen nadir bir lenfoproliferatif hastalıktır. MM ve Waldenström's makroglobulinemisi (WM) hastalarında izlenebilen klinik ve patolojik bulgulara sahip olabilen IgM myelom, MM'nin farklı bir alt grubudur. Bu nedenle IgM myelom vakalarının WM'den ayırımını yapmak gerek klinik seyir ve prognoz, gerekse tedavi açısından önemlidir. Bu vaka takdiminde, IgM myelom tanısı konulan bir hastanın kliniko-patolojik özellikleri literatür eşliğinde tartışıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl myelom; immünglobulin M; Waldenström makroglobulinemisi

**ABSTRACT** Multiple myeloma (MM) is a B-cell malignancy characterized by uncontrolled clonal proliferation of malignant plasma cells. Immunoglobulin M (IgM) myeloma is a rare lymphoproliferative disease, accounting for less than 0.5% of all MM cases. IgM myeloma is a distinct subtype of MM, displaying clinical and pathologic features of both MM and Waldenström's macroglobulinemia (WM). It is important to distinguish between IgM myeloma and WM as they have distinct clinical courses and prognoses, and treatment strategies are therefore different. In this case report, the clinico-pathologic characteristics of a patient diagnosed as IgM myeloma are discussed and the literature is reviewed.

**Key Words:** Multiple myeloma; immunoglobulin M; Waldenstrom macroglobulinemia

**Türkiye Klinikleri J Med Sci 2010;30(5):1727-31**

**M**ultipl myelom (MM) B lenfositlerin matür formu olan plazma hücrelerinin kontrolsüz ve monoklonal artışıyla karakterize bir hastalıktır. Hastaların çoğunda malign plazma hücrelerinden salgılanan monoklonal karakterde ve genellikle immunoglobulin (Ig) G veya IgA komponenti içinde bulunan paraproteinler serum ve idrarda saptanır.<sup>1</sup> Serum örneklerinde IgM komponentinde paraproteinemi saptandığında ise genellikle WM tanısı üzerine yoğunlaşmaktadır. Ancak MM hastalarının çok küçük bir grubunda IgM karakterinde paraproteinemi mevcut olup, bu durumda WM ile ayırıcı tanının yapılması gerekmektedir. Bu iki hastalığın ayırımı zor olmayıp, genellikle litik kemik lezyonları, hiperkalsemi, kemik iliğinde plazma hücre infiltrasyonu ve monoklonal Ig yüksekliği varlığı MM tanısına yönlendirirken lenfadenopati, hepatosplenomegali, kemik iliğinde lenfoplazmositer hücre artışı, monoklonal IgM yüksekliği WM tanı-

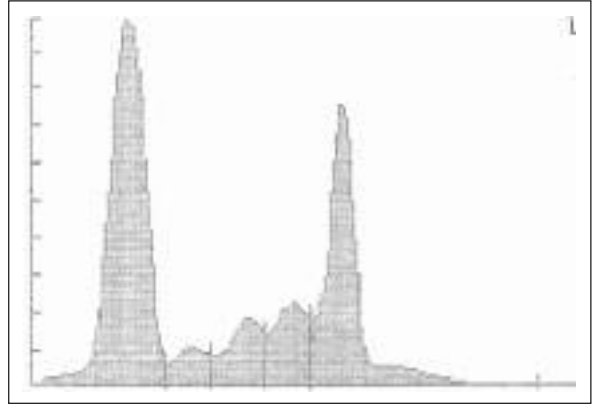
sını destekler.<sup>2,3</sup> IgM myelom WM'den farklı bir hastalık olup monoklonal IgM proteini ve kemik lezyonlarının varlığında, özellikle WM'nin klinik bulguları bu tabloya eşlik etmiyorsa düşünülmeli ve malign hücrelerin immunfenotipik analizi ile tanı kesinleştirilmelidir.<sup>4,5</sup>

Bu vaka takdiminde nadir bir hastalık olan IgM myelomlu bir hastanın klinik, radyolojik ve immunofenotipik bulguları sunulup, literatür gözden geçirilmiştir.

## OLGU SUNUMU

Altmış iki yaşında bayan hasta kilo kaybı, yorgunluk ve şiddeti gittikçe artış gösteren bel ağrısı yakınması ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji bölümüne başvurdu. Hastanın öyküsünden altı ay önce herhangi bir darbe olmaksızın sağ kolunda kırık nedeniyle hastaneye başvurduğu öğrenildi. Cilt ve mukozalarda solukluk hariç fizik muayenede bir özellik saptanmadı. Başvuru esnasında hastanın laboratuvar değerleri; hemoglobin 6.6 g/dL, hematokrit %19.6, beyaz küre  $8.1 \times 10^9/L$ , trombosit  $230 \times 10^9/L$ , kan üre nitrojeni 28 mg/dL, kreatinin 1.1 mg/dL, kalsiyum 11.2 mg/dL, total protein 8.9 g/dL, albumin 4.2 g/dL ve eritrosit sedimentasyon hızı 51 mm/saat olarak tespit edildi. Nefelometrik yöntemle yapılan protein ölçümünde IgM 3040 mg/dL (normal değer: 40-230 mg/dL), lambda hafif zincir 374 mg/dL (normal değer: 90-210 mg/dL) olarak yüksek saptanırken, IgG 371 mg/dL ve IgA 24.4 mg/dL ölçülerek normalden daha düşük değerde olduğu izlendi. IgA ve IgG seviyelerindeki baskılanmanın eşlik ettiği IgM artışı protein elektroforezinde monoklonal pik olarak gözlemlendi (Resim 1). Beta 2 mikroglobulin düzeyi 0.47 mg/dL olarak saptandı (normal değer: 0.07-0.19 mg/dL).

Radyografik ve sintigrafik incelemelerde kemiklerde litik lezyonlar ve daha önceki kırığa ait görüntüler izlenirken (Resim 2, 3), yapılan batın ve toraksa yönelik bilgisayarlı tomografi incelemelerinde hepatosplenomegali, lenf nodlarında büyüme veya herhangi bir organa ait patolojik görüntü saptanmadı. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsi örneklerinde kemik iliğinin atipik plazma hücreleriyle infiltrate olduğu izlendi (Resim 4). Kemik iliği



RESİM 1: Protein elektroforezinde monoklonal pik görünümü.

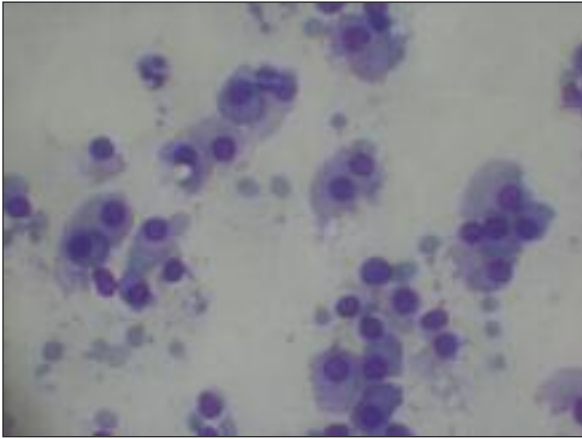


RESİM 2: Kafa grafisinde osteolitik lezyonlar.

biyopsi örneğinde yapılan immünohistokimyasal çalışmada, kemik iliğindeki atipik plazma hücrelerinde lambda hafif zincir ile boyanma izlenirken, buna karşılık CD20 ile boyanma olmadığı saptandı (Resim 5, 6). Hastaya mevcut bulgular eşliğinde IgM myelom tanısı konularak vinkristin, doksorubisin ve deksametazon'dan (VAD) oluşan tedavi başlandı. Tedaviye kemik lezyonlarına yönelik olarak zoledronat ilave edildi. Planlanan bu tedavi aylık olarak uygulandı ve dördüncü ayın sonunda Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyon grubu kriterlerine göre parsiyel cevap izlenen hastaya otolog hematopoietik kök hücre nakli planlandı, ancak hastanın kabul etmemesi üzerine mevcut tedavi altı küre tamamlandı. Tedavi sonrası parsiyel



RESİM 3: Sağ koldaki patolojik kırık.



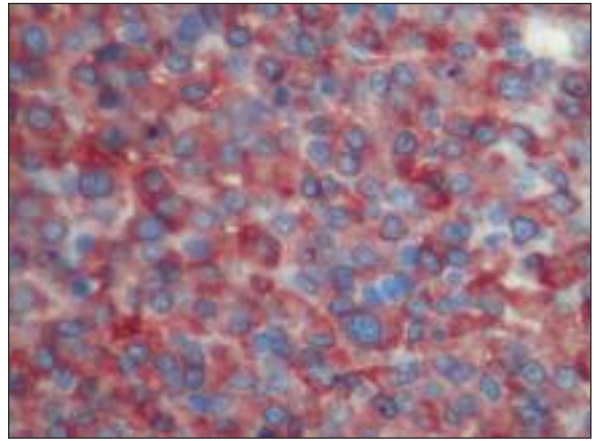
RESİM 4: Kemik iliği aspirasyonunda atipik plazma hücre infiltrasyonu.

cevabı devam eden hastaya takiben 100 mg/gün talidomid ve 1600 mg/gün kladronat başlanarak izleme alındı. Hasta tedavisinin ikinci yılında olup, parsiyel remisyonda stabil ve semptomsuz olarak izlenmektedir.

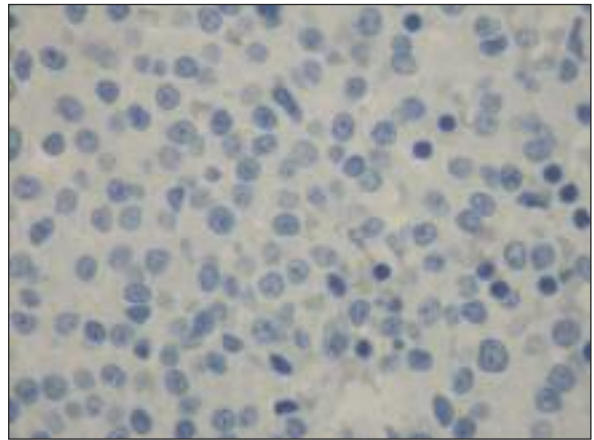
## TARTIŞMA

IgM myelom tüm MM vakalarının %0.5'inden daha azında izlenen nadir bir lenfoproliferatif hastalıktır.<sup>6</sup> IgM myelom MM'un farklı bir alt grubu olup, hastalarda MM ve WM'ye ait klinik ve pato-

lojik bulgular izlenebilmektedir. IgM myelom vakaları incelendiğinde; malign veya çeşitli malign olmayan lenfoproliferatif durumlarda da izlenebilen IgM monoklonal gammopatinin varlığında biyolojik davranışı MM'a benzeyen bir hastalık ile karşı karşıya olduğumuzu görmekteyiz.<sup>7,8</sup> 1998'den itibaren literatürde sunulan IgM myelom vakalarının klinik ve laboratuvar bulguları özetle Tablo 1'de görülmektedir.<sup>3-5,7,9-12</sup> WM'li hastaların malign hücreleri immünofenotipik olarak sIgM<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD10<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD23<sup>-</sup> olarak izlenirken, IgM myelom hastalarında görülen plazma hücrelerinde ise B lenfosit antijeni olan CD19 ve CD20'nin yokluğunda CD38 ve CD138 pozitif olarak saptanır.<sup>13</sup> Genel olarak MM hastalarında plazma hücrelerinin B lenfositlere ait yüzey belirteçlerini kaybettiği bilinmekle birlikte, son yapılan çalışma-



RESİM 5: Kemik iliği biopsi örneğinde lambda hafif zincir boyanması.



RESİM 6: Kemik iliği biopsi örneğinde CD20 negatifliği.

**TABLO 1:** 1998'den itibaren literatürde bildirilen IgM myelom hastalarının klinik ve laboratuvar bulgularının özeti.

Kaynak	Cins	Yaş	Hafif Zincir	Litik lezyon	Plz.%	IgM (g/dl-1)	Evre	Tedavi	Yaşam Süresi (ay)
3	E	52	-	>3	80	0.7	IIIA	Talidomid+RT	12+
4	E	66	λ	Yok	60	2	IIA	MP	15
	B	69	κ	Var	16	2.2	IIIA	RT	31
	B	44	λ	Var	30	2.2	IIIA	MP	İzlem dışı
	E	72	κ	Yok	31	3.6	IIA	Sisplatin, Gemsitabin	4
5	E	59	λ	>3	40-80	4.61	IIIA	Ifo EV, 2XHDM	20+
	E	54	κ	>3	5+	0.77	IIIA	MP,3XVAD, HDM	31
	B	70	κ	Yok	13+	6.08	IA	4xMP	16, İzlem dışı
	E	52	-	Yok	22/24	0.76	SMM	İzlem	60+
7	B	83	κ	Var	-	4.8	IIIA	DAV(2 kür)+MP 9 ay	15+
9	E	22	λ	Var	-	1.2	IA	MP+RT	İzlem dışı
10	B	85	κ	3	5	2.1	IIIA	MP	-
11	E	51	κ	Yok	10	4.9	IA	İzlem	İzlem dışı
12	B	40	λ	Var	30	2.1	IIIA	MP	-

MP: melphalan-prednisolon; Plz: plasma hücresi; SMM: smoldering MM; -: veri yok; RT: radyoterapi; Ifo EV: ifosamid-epirubisin-etoposid; YDM: Yüksek doz melphalan; VAD: vinkristin-doksorubisin-deksametazon; DAV: vinkristin, doksorubisin, dekadron.

larda MM hastalarının %15'inden daha az bir grupta CD19, CD20 veya CD22 gibi B lenfosit yüzey belirteçleri saptanabilmekte, ve bu duruma plazma hücre yüzey belirteci olan CD38'in yokluğu da eşlik edebilmektedir.<sup>2</sup> IgM myelomdaki plazma hücreleri lenfoid yapılarıdaki germinal merkez sonrasında kaynaklanmakta olup, bu hücreler MM ile WM'de gözlenen hücrelerinin köken aldığı bölgelerin arasında bir yerde bulunmaktadır.<sup>14</sup>

İmmunoglobulin ağır zincirini kodlayan kromozom 14q32 lokusunu etkileyen translokasyonlar MM hastalarında izlenebilmektedir. Ayrıca MM hastalarında kromozom 11, 13'ün uzun kolunu ve kromozom 9, 17'nin kısa kolunu içeren delesyon ve anöploidiler de saptanabilmektedir. MM'nin farklı bir grubu olan IgM myelomda MM'de izlenebilen kromozomal translokasyonlardan farklı anomalilerin görülebilmesi muhtemel olup, görülme sıklığı göz önüne alındığında bunların tespiti oldukça zor olabilmektedir. Son zamanlarda yayınlanan 10 vakalık IgM myelom serisinde t(11;14) varlığında, malign hücrelerde CD20, CD56 ve CD117 yüzey belirteçlerinin olmaması tanı için oldukça karakteristik olarak belirtilmektedir.<sup>1,3,15,16</sup>

IgM myelom hastalarında hastalığın biyolojik davranışı WM'den daha çok MM'e benzerlik gösterir,

hızlı progresyon izlenir ve hastaların yaşam süreleri diğer MM tiplerine göre daha kısadır. Ancak çok nadir görüldüğünden bu konuda genelleme yapmak çok zor olup, prognozda hastalığın evresi ve hastanın performans durumu oldukça önem arz etmektedir. Eldeki verilerle IgM myelomlu hastalarda bir yıllık yaşam süresi %82, ortalama yaşam süresi ise 30 ay olarak belirtilmektedir.<sup>17,18</sup>

WM'li hastalarda izlenen hepatomegali veya lenfadenopatinin hastaların sadece %20-40'ında olduğu düşünüldüğünde, IgM myelom ile WM ayrımında klinik bulgular her zaman yardımcı olamamaktadır. Bu nedenle litik lezyonların varlığının MM tanısı için spesifik olduğu düşünülmüş, fakat litik lezyonu olmayan MM hastalarında tanı zorluğu ortaya çıkmıştır. Dolayısıyla klinik bulgulardan ziyade WM'de kemik iliğinde izlenen lenfositik veya lenfoplazmasitik hücre infiltrasyonuna karşılık, MM'de plazma hücre infiltrasyonu varlığı ve bunların da immünofenotipik olarak tanımlanması tanının konulmasını sağlamaktadır.<sup>7,13,19</sup>

MM tedavisi hastanın yaşı ve ek risk faktörlerine bağlı olarak melphalan/prednisolon, antrasiklin ve deksametazon kombinasyonlarını içeren tedavilerden, hematopoietik kök hücre destekli yüksek doz tedaviye kadar değişebilen farklı tedariklerdir.

vi seçeneklerini içerebilmektedir. Son yıllarda talidomid, lenalidomid ve bortezomib gibi yeni ajanların kullanıma girmesiyle hastaların tedavi seçenekleri ve tedavi başarısı daha da artmıştır. IgM myelom vakaları MM gibi tedavi edilmekle birlikte, MM'den farklı olarak düşük yoğunluktaki tedavilere direnç söz konusu olduğundan, bu hastalarda daha yoğun tedavi seçenekleri kullanılmalıdır.<sup>20,21</sup> Tedaviyle remisyona giren MM hastalarında gerek remisyon süresini uzatmak gerekse remisyon düzeyini artırmak için özellikle talidomidin kullanıldığı idame tedavileri yapılabilmektedir. Bu tedavi yaklaşımıyla hastaların hastalısız ve hatta total yaşam sürelerinin uzatılabildiği belirtilmektedir.<sup>22</sup> Bizim hastamızda kullandığımız talidomid ile idame

tedavisine literatürde rastlanmamış olup, bize bu hastaların tedavisinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bizim hastamızda kemik iliğinin plazma hücreleriyle infiltre olduğu izlendi. Bu hücrelerde immunohistokimyasal boyama ile CD20 boyanması izlenmedi, ancak lambda hafif zincir ile boyanma izlendi. Serumda IgM proteini monoklonal olarak artmış, IgG ve IgA protein seviyeleri azalmıştı. Aynı zamanda radyografik incelemede litik lezyonlar mevcuttu. Bu verilerle hastaya IgM myelom tanısı konularak tedaviye başlandı. Hastalık MM'in nadir bir alt grubu olarak kabul edilip, literatür eşliğinde tartışılarak sunuldu.

## KAYNAKLAR

1. Tosi P, Gamberi B, Giuliani N. Biology and treatment of multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12(1 Suppl 1):81-6.
2. San Miguel JF, Gutiérrez NC, Mateo G, Orfao A. Conventional diagnostics in multiple myeloma. *Eur J Cancer* 2006;42(11):1510-9.
3. Chehal A, Taher A, Shamseddine A. IgM myeloma and Waldenström's macroglobulinemia: a distinct clinical feature, histology, immunophenotype, and chromosomal abnormality. *Clin Lab Haematol* 2003;25(3):187-90.
4. Annibaldi O, Petrucci MT, Del Bianco P, Gallucci C, Levi A, Foà R, et al. IgM multiple myeloma: report of four cases and review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2006;47(8):1565-9.
5. Dierlamm T, Laack E, Dierlamm J, Fiedler W, Hossfeld DK. IgM myeloma: a report of four cases. *Ann Hematol* 2002;81(3):136-9.
6. Zarrabi MH, Stark RS, Kane P, Dannaher CL, Chandor S. IgM myeloma, a distinct entity in the spectrum of B-cell neoplasia. *Am J Clin Pathol* 1981;75(1):1-10.
7. Haghghi B, Yanagihara R, Combleet PJ. IgM myeloma: case report with immunophenotypic profile. *Am J Hematol* 1998;59(4):302-8.
8. Harousseau JL, Attal M, Divine M, Marit G, Leblond V, Stoppa AM, et al. Autologous stem cell transplantation after first remission induction treatment in multiple myeloma: a report of the French Registry on autologous transplantation in multiple myeloma. *Blood* 1995;85(11):3077-85.
9. Ho CL, Chen YC, Yiang YT, Kao WY, Chao TY. Mandibular mass as the presenting manifestation of IgM myeloma in a 22-year-old man. *Ann Hematol* 1999;78(2):93-5.
10. Kondo H, Yokoyama K. IgM myeloma: different features from multiple myeloma and macroglobulinaemia. *Eur J Haematol* 1999;63(5):366-8.
11. Stellmacher F, Sotlar K, Balleisen L, Valent P, Horny HP. Bone marrow mastocytosis associated with IgM kappa plasma cell myeloma. *Leuk Lymphoma* 2004;45(4):801-5.
12. Gnerre P, Ottonello L, Montecucco F, Boero M, Dallegri F. Nephrotic syndrome in a patient with IgM myeloma with associated neutrophilia. *Eur J Haematol* 2007;79(1):76-80.
13. Johnson SA, Birchall J, Luckie C, Oscier DG, Owen RG; Haemato-Oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the management of Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2006;132(6):683-97.
14. Konduri K, Sahota SS, Babbage G, Tong AW, Kumar P, Newman JT, et al. Immunoglobulin M myeloma: evaluation of molecular features and cytokine expression. *Clin Lymphoma* 2005;5(4):285-9.
15. Feyler S, O'Connor SJ, Rawstron AC, Subash C, Ross FM, Pratt G, et al. IgM myeloma: a rare entity characterized by a CD20-CD56-CD117- immunophenotype and the t(11;14). *Br J Haematol* 2008;140(5):547-51.
16. Calasanz MJ, Cigudosa JC, Odero MD, Ferreira C, Ardanaz MT, Fraile A, et al. Cytogenetic analysis of 280 patients with multiple myeloma and related disorders: primary breakpoints and clinical correlations. *Genes Chromosomes Cancer* 1997;18(2):84-93.
17. Takahashi K, Yamamura F, Motoyama H. IgM myeloma—its distinction from Waldenström's macroglobulinemia. *Acta Pathol Jpn* 1986;36(10):1553-63.
18. De Gramont A, Grosbois B, Michaux JL, Peny AM, Pollet JP, Smadja N, et al. [IgM myeloma: 6 cases and a review of the literature]. *Rev Med Interne* 1990;11(1):13-8.
19. Dimopoulos MA, Panayiotidis P, Mouloupoulos LA, Sfrikakis P, Dalakas M. Waldenström's macroglobulinemia: clinical features, complications, and management. *J Clin Oncol* 2000;18(1):214-26.
20. Fudenberg HH, Virella G. Multiple myeloma and Waldenström macroglobulinemia: unusual presentations. *Semin Hematol* 1980;17(1):63-79.
21. Denz U, Haas PS, Wäscher R, Einsele H, Engelhardt M. State of the art therapy in multiple myeloma and future perspectives. *Eur J Cancer* 2006;42(11):1591-600.
22. Mihelic R, Kaufman JL, Lonial S. Maintenance therapy in multiple myeloma. *Leukemia* 2007;21(6):1150-7.