

Waldenström Makroglobulinemisi

WALDENSTROM'S MACROGLOBULINEMIA

Cengiz BEYAN*, Kürşad KAPTAN**, Türker ÇETİN***

* Doç.Dr., GATA Hematoloji BD, Öğr.Üy.,

** Uz.Dr., GATA Hematoloji BD,

*** Yrd.Doç.Dr., GATA Hematoloji BD, Öğr.Üy., ANKARA

Özet

Waldenström makroglobulinemisi (WM) sık görülmeyen bir B hücreli malignitedir ve multipl myeloma ve kronik lenfositik lösemi gibi diğer B hücreli malignitelere benzerlik gösterir. WM'nin klinik seyri büyük değişkenlik gösterir. Ortalama yaşam süresi 5 yıl olmakla beraber, olguların en azından %20'sinde 10 yıldan fazladır. Kemik iliği incelemesinde malign B lenfositlerin gelişimlerinin plazmasitoid lenfosit evresinde durakladığı görüldüğünde ve serumda IgM yüksek düzeyde bulunduğu WM tanısı konulur. Sık görülen klinik bulgular anemi, anormal kanama ve hiperviskozitedir. Hastaların bazıları lenfadenopati veya splenomegali ile ortaya çıkarlar. Alkilleyici ilaçlar WM tedavisinde en sık kullanılmış olan kemoterapötik ilaçlardır. Bununla beraber, nükleozid analogları yüz güldürücü sonuçları ile daha fazla kullanılmaktadırlar.

Anahtar Kelimeler: Waldenström Makroglobulinemisi

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:87-93

Waldenström makroglobulinemisi (WM) immünglobulin M (IgM) üreten monoklonal lenfositlerin varlığı ile karakterize lenfoproliferatif bir hastalıktır. Bu hastalık ilk olarak 1944 yılında Jan Waldenström tarafından tanımlanmıştır.

WM nadir bir hastalıktır. Yıllık görülme sıklığı 1 milyon kişi başına erkekler için 3.4 ve kadınlar için 1.7 olarak bulunmuştur. Bir diğer çalışmada ise beyaz erkeklerde 6.1 olgu/milyon ve beyaz kadınlarda 2.5 olgu/milyon olarak tespit edilmiştir. Bu hastalık beyazlarda siyahlardan daha sıktır (1). Görülme sıklığı yaşla hızlı bir şekilde artmakta olup, 45 yaşın altında 0.1 iken, 75 yaşın üzeri erkeklerde 36.3'e kadar yükselmektedir. WM görülme sıklığı tüylü hücreli lösemi ile benzer düzeylerde olup, multipl myeloma veya kronik lenfositler lösemiden (KLL) belirgin olarak daha düşüktür (2).

Etiyoloji

WM'nin etiyolojisi bilinmemektedir. Bir çok yayında WM'nin aile bireylerinde gözlenmesi veya diğer lenfoproliferatif ve immünolojik hastalıklarla birlikte görülmesi genetik yatkınlığın rolünü destekler (3). Ayakkabı tamirciliği ile uğraşan üç olguda WM gelişimi üzerine deri, lastik, kumaş boyası ve yağlı boya ile mesleki temasın önemi vurgulanmıştır. Ancak, bir seride Çin'de

Summary

Waldenström's macroglobulinemia (WM) is an uncommon B cell malignancy that resembles other B cell malignancies, such as multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia. Clinical course of WM varies widely. Although the median survival of patients are 5 years, it is more than 10 years at least 20% of them. WM is diagnosed when a bone marrow biopsy reveals malignant B-lymphocytes arrested at the plasmacytoid lymphocytic stage of the maturation process and when high levels of IgM are found in the serum blood. Common clinical features include anemia, abnormal bleeding, and hyperviscosity. Some of the patients present with lymphadenopathy or splenomegaly. Alkylating agents have been the most common chemotherapy agents used to treat WM. However, nucleoside analogues are being used more frequently with promising results.

Key Words: Waldenström's Macroglobulinemia

T Klin J Med Sci 2002, 22:87-93

benzen veya diğer çözücüler ile çalışanlarda hiç WM vakası rapor edilmemiştir (4). Bir çalışmada, WM'li hastaların biraz daha eğitilmiş oldukları, ancak mesleki temas, tütün ürünleri ve alkol kullanımı, ilaç öyküsü ve özgeçmiş veya soygeçmişlerinde kanser anamnezi olması yönünden farklılık olmadığı bildirilmiştir (5). Ayrıca eroin kullanan beş siyah hastada da WM teşhis edildiği rapor edilmiştir (6).

Patoloji

Lenfoid neoplazmların düzeltilmiş Avrupa/Amerika sınıflamasına (REAL) göre, WM olgularının büyük çoğunluğu lenfoplazmasitoid lenfoma/immünositoma tanısı altında gruplanır (7). Bu hastalık daima kemik iliğini tutar. Kemik iliği yaymasında genellikle küçük lenfositlerin, plazmasitoid lenfositlerin (bol bazofilik sitoplazmalı, lenfosit benzeri çekirdekli hücreler) ve plazma hücrelerinin diffüz proliferasyonu gözlenir (7). Kemik iliği infiltrasyonunun yaygınlığı biyopsi ile daha iyi tespit edilir. Işık mikroskopisinde etkilenen lenf nodlarının muayenesinde sinüslerin az tutulduğu ve interfolliküler bölgelerde büyüme paterninin daha ön planda olduğunu gözlenir (7).

Biyoloji

WM'de malign B lenfositlerde yüzey ve sitoplazmik

IgM bulunur, genellikle IgD ise eksiktir ve CD19, CD20, CD22 ve CD79a gibi çeşitli B hücre ile ilişkili antijenler taşınır. Ancak genellikle CD23 antijeni yoktur. Gözlenen plazma hücreleri CD38 ve PCA1 antijenleri yönünden kuvvetli pozitif iken, küçük lenfositler CD5 ve CD10 negatif olup, bazı olgularda CD25 ve CD11c zayıf pozitif boyanabilirler. CD5 ve CD23'ün eksik olması ve kuvvetli sitoplazmik IgM varlığı WM'ni B-hücreli KLL'den ayırır. WM hücrelerinin normal gelişimde karşılığının plazma hücresine differansiye olmak üzere stimüle edilen CD5 negatif periferik B lenfositler olduğu ileri sürülmüştür (7-9). İn vitro olarak kültüre edildiği zaman, bu hücreler IL-6 etkisi altında monoklonal IgM sekrete eden plazma hücrelerine differansiye olurlar (10). WM'li hastaların % 30 kadarında anormal karyotipler tanımlanmıştır. Anormallikler genellikle 6, 10, 11, 12, 15, 20 ve 21. kromozomlarda trizomi ve delesyonları içerir. 6q ve 11q kromozomlarında yapısal anormallikler de rapor edilmiştir. Bazı hastalar kompleks karyotiplere sahiptirler.

Kaposi sarkomuna eşlik eden herpes virusun (KSHV) viral IL-6 taşınımı ile multipl myeloma gelişiminde bir rolü olduğu düşünülür (11). WM'li dört hastadan elde edilen periferik kan mononükleer hücrelerinin analizinde tüm örneklerde KSHV tespit edilmiştir. Agbalika ve arkadaşları kemik iliği biyopsilerinde KSHV sekanslarını 10 WM'li hastanın 6'sında göstermişlerdir (12). Buna karşın, Brousset ve arkadaşları iki kez amplifiye etmelerine rağmen biyopsilerden elde ettikleri 20 DNA örneğinden sadece birinde tayin edilebilir KSHV sekansı tespit etmişlerdir (13). Bu nedenle, WM patogenezinde KSHV'nin rolü açığa kavuşmamıştır.

Klinik Özellikler

WM'nin klinik özellikleri direkt tümör infiltrasyonu ve monoklonal IgM'in miktarı ve spesifik özellikleri ile ilişkilidir. Malign hücreler yavaş çoğalırlar; ancak lenfoid sisteme ve B lenfositlerin dolaştığı diğer dokulara yayılım gösterebilirler. Monoklonal IgM büyük çapta, yüksek karbonhidrat içeriğine sahip ve kan ve dokulardaki diğer komponentlere bağlanabilme özelliğinde olup, bu özellikleri hastalığa ait komplikasyonları belirler. IgM molekülleri birbirleriyle veya diğer serum proteinleri ile kompleks oluşturdukları zaman kan damarlarının duvarlarına lokalize olabilir ve cilt ve böbrekler gibi bir çok organı etkileyen yaygın vasküler hasara sebep olabilirler. WM, IgM'in özellikleri ile ilişkili olarak çeşitli klinik tablolar sergileyebilir. Hastaların büyük çoğunluğu halsizlik ve yorgunluktan yakınır ve burun ve diş eti kanamaları da nadir değildir. Görme kaybı önemli bir problem olup, nörolojik semptomlar görülebilir. Hastalarda splenomegali veya lenfadenopati görülebilir (14). Bazı hastalarda, periferik nöropati, kriyoglobulinemi veya soğuk aglütininin hastalığına bağlı semptomlar ön plana çıkabilir.

Hiperviskozite Sendromu

Monoklonal IgM büyük molekül ağırlıklı bir protein olup kanda ve interstisyel sıvılarda eşit olarak dağılımaz. Plazma ozmotik basıncını arttırarak plazma hacminde artışa sebep olur. Dolaşım yavaşlar ve hiperviskozite sendromu meydana gelir. Bu sendrom WM'li hastaların üçte birinde oluşur ve burun, diş etleri ve daha nadir olarak gastrointestinal sistemden kronik kanama ile karakterizedir. Hastalar baş ağrısı, kulak çınlaması, baş dönmesi, iştih kaybı ve ataksiden yakınabilirler. Görme bulanıklığı veya kaybı gibi göz bulguları oluşabilir ve fundoskopik muayenede distandü, sosis görümlü retinal venler, alev görümlü hemorajiler veya papil stazı görülebilir. Eğer plazma viskozitesi artmaya devam ederse ödem, yüksek debili kalp yetmezliği, somnolans, stupor ve koma oluşabilir.

Hiperviskozite semptomları olan hastaların büyük çoğunluğu 3 g/dl üzeri serum monoklonal IgM'e sahiptir; ancak, paraproteinle diğer plazma proteinleri ve hücreler arasındaki ilişkiler IgM'in konsantrasyonundan daha da önemlidir.

Nörolojik Anormallikler

WM'li hastaların en az % 10 kadarı periferik nöropati semptom ve bulgularından yakınır. IgM-ilişkili polinöropati immünokimyasal ve klinik yönden heterojen bir grup nöropatidir ve monoklonal IgM periferik sinirin glikoproteinlerine veya glikolipidlerine karşı bir antikör olarak belirir. Bu hastaların yaklaşık olarak yarısında monoklonal protein, myelin-ilişkili glikoprotein (MAG) karbonhidrat epitoplarına karşı oluşur. Direkt immüno-floresans incelemede genellikle myelin kılıfının periferinde IgM depolanmaları gözlenir ve sural sinir biyopsisi myelinize aksonların sayıca azalmış olduğunu gösterir (15).

Hastaların diğer yarısında, periferik nöropati MAG-reaktif değildir. Bazı hastalarda, IgM, değişik gangliozidlerle, GD1b veya GM1 glikolipidleriyle, sülfatidlerle veya kondroitin sülfatla reaksiyona girebilir (16).

WM'li hastalarda kriyoglobulinemi veya amiloidoza bağlı periferik nöropati de gelişebilir. Periferik sinirlerin malign hücreler tarafından direkt infiltrasyonunun bir sonucu olarak da periferik sinir disfonksiyonu meydana gelebilir. POEMS sendromuna (polinöropati, organomegali, endokrinopati, M proteini ve cilt değişiklikleri) eşlik eden WM de tanımlanmıştır.

WM'li hastalarda merkezi sinir sistemi nadiren tutulmuştur. Meningioma taklit eder tarzda meninklerin infiltrasyonu da rapor edilmiştir. Multifokal lökoensefalopati de bildirilmiştir. Ani başlangıçlı sensörinöral iştih kaybı da tanımlanmış olup muhtemelen hiperviskoziteye bağlıdır.

Amiloidoz

Monoklonal IgM'li hastalarda amiloidoz sıklığı Mayo Clinic hastalarına ait büyük bir seride araştırılmış olup,

monoklonal IgM'li hastaların % 2'sinde amiloidoz geliştiği tespit edilmiştir (17). Bu hastaların % 21'i WM'dir. Amiloid depolanmasının etkilediği organlar genel olarak kalp, böbrekler, karaciğer ve akciğerlerdir. Hastaların % 38'inde teşhiste periferik veya otonom nöropati mevcuttur. Otonom nöropati, albüminüri, kalp yetmezliği veya açıklanamayan solunum semptomları olan tüm WM'li hastalarda amiloidoz gelişiminden kuşulanılmalıdır.

Renal Tutulum

Multipl myelomanın tersine, WM'li hastalarda renal anormalliklerin görülme sıklığı daha azdır. Buna karşın, glomeruler anormallikler multipl myelomadan daha sık görülür. Büyük subendotelial depolanmalar veya trombüsler ile glomerüller proliferatif değişiklikler de tanımlanmıştır. İmmünofloresan çalışmalarında bu depolanmaların yalnız IgM içerdiği gösterilmiştir. Bu lezyonların artmış serum viskozitesinin bir sonucu olarak dolaşımdaki IgM'in pasif depolanması sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Bazı hastalarda üremi, dehidratasyon ve selektif olmayan proteinüri görülebilir. Bu komplikasyon plazmaferez ile tamamen geri çevrilebilir. Hiperkalseminin düşük insidansı ve anlamlı Bence-Jones proteinürisinin yokluğu WM'li hastalarda renal tübüler tıkaç formasyonunun nadirliğini izah edebilir. Anlamlı albüminüri varlığı genellikle altta yatan amiloid birikimi ile ilişkilidir (17). Mamafih, bazı hastalarda IgM glomeruler bazal membrana karşı bir antikör gibi davranış gösterir ve immün natürlü glomerulonefrite sebep olur ise nefritik veya nefrotik sendrom gelişebilir (18). Son olarak, bazı hastalarda lenfoplazmatik hücrelerin direkt infiltrasyonu sonucu renal veya perirenal kitleler oluşabilir (19).

Pulmoner Tutulum

Bazı WM'li hastalarda akciğer hastalığı gelişebilir. Histolojik olarak akciğer tutulumu olan 44 hastalık bir derlemede diffüz pulmoner infiltrasyonlar, izole kitleler veya plevral effüzyon gösterilmiştir (20). Dispne, prodüktif olmayan öksürük ve göğüs ağrısı görülür. Bazı hastalar asemptomatik olabilir. Endobronşial hastalık da tanımlanmıştır (21).

Cilt Tutulumu

Monoklonal IgM gammopatisi ve WM ürtiker tipi cilt lezyonlarına eşlik edebilir (Schnitzler sendromu) (22). Malign hücreler ile dermisin infiltrasyonu makülopapüler lezyonlara sebep olur. Bazen sert, yarı saydam, cilt renginde papüller ve nodüller de rapor edilmiştir. Biyopsi ve immünohistokimyasal inceleme malign infiltrasyon olmaksızın IgM'in intradermal depolanmalarını gösterir. Bu tablodaki bir hastada, dolaşımdaki monoklonal IgM'in bir antiepidermal bazal membran antikörü olarak davrandığı gösterilmiştir (23). Son olarak, bazı hastalarda paraneoplastik pemfigusa uyan vezikülobüllöz lezyonlar

gelişebilmektedir. İmmünofloresan ve elektron mikroskopi çalışmaları ile IgM depolanmasının yol açtığı ayrılmanın subepidermal konumu gösterilmiştir (24, 25).

Sindirim Sistemi Tutulumu

WM'li hastaların yarıya yakınında, batın tomografisi büyük lenf nodlarının mevcudiyetini gösterir (14). Mide ve bağırsak tutulumu da rapor edilmiştir (26, 27). Bazı WM'li hastalarda malabsorpsiyondan bağımsız olarak diare gelişebilmektedir (27, 28). Bazı hastalarda ince bağırsakta lamina propiada PAS pozitif, ancak amiloid proteinleri için negatif boyanan ve monoklonal IgM içeren ekstrasellüler amorf materyal depolanması gösterilmiştir.

Göz Tutulumu

WM'nin göz bulguları artmış serum viskozitesinden kaynaklanır ve sık olarak retina ile sınırlıdır. Retroorbital lenfoid doku ve gözyaşı bezlerinde de tutulum görülebilir. Konjonktivanın infiltrasyonu ve malign vitreit de rapor edilmiştir (29, 30).

Laboratuvar Bulguları

WM'li hastaların büyük çoğunluğunda tanı aşamasında anemi vardır. Anemi esas olarak kemik iliği infiltrasyonuna bağlı olup, IgM'in sebep olduğu plazma volümünde genişlemenin yol açtığı dilüsyonel etkinin sonucunda da oluşabilir. Bazı hastalarda monoklonal IgM soğuk aglütinin aktivitesine sahip olup, soğuk temasına bağlı olarak akut alevlenmeler halinde kronik hemoliz görülebilir. Bazı olgularda otoimmün hemolitik anemi de gelişebilir.

Lökosit sayısı genellikle normaldir; ancak, lenfositöz nadir değildir ve hastaların tamamı yakınında kanda akım sitometri ile monoklonal lenfositlerin varlığı tayin edilebilir. Bazı hastalarda pansitopeni bulunabilir. Renal ve karaciğer fonksiyon testleri genellikle normaldir, hiperürisemi olabilir ve hastaların %4'ünde hiperkalsemi meydana gelir.

WM'li hastaların tamamında hemen daima gama bölgesine göç eden bir serum monoklonal proteini vardır. Nefelometri serum IgM konsantrasyonunun aşırı miktarlarda ölçülmesine sebep olabileceği için serum protein elektroforezindeki pik serum miktarı hakkında daha doğru olarak fikir verebilir. IgM monoklonal proteini ve hafif zincirinin varlığı immünoфикsasyon ile de gösterilebilir. Hastaların büyük çoğunluğunda Bence-Jones proteinürisi bulunabilir; ancak bu anormallik hastaların yalnızca % 3'ünde 1.0 g/dl'yi aşar. Bazı hastalarda serum β_2 -mikroglobulini de yükselmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunda diğer immünglobulinler baskılanmıştır; ancak, baskılanmaları multipl myelomada görülenden daha az ciddidir.

WM'li hastalarda temel olarak artmış serum viskozitesinin sebep olduğu kanama eğiliminde artış vardır. Hiperviskozitenin kan akımını azalttığı, bu reolojik obstrüksiyonun ise hipoksi ve vasküler hasara yol açtığı ileri sürülmüştür. Trombosit fonksiyon anormallikleri nadir değildir ve bazı hastalarda kanama eğilimini artırabilir. Bazı hastalar uzun kanama zamanına ve azalmış trombosit adhezyonuna sahiptirler. Bazı hastalarda ise monoklonal IgM koagülasyon faktörlerine karşı bir aktivite sergiler (31).

Prognoz ve Klinik Seyir

Serilerin büyük çoğunluğunda, WM'li hastalarda median sürviv 5 yıldır. Mamafih, hastaların en az % 20'sinde yaşam süresi 10 yıldan daha fazladır ve hastaların beşte biri hastalıkla ilişkisiz nedenlerden dolayı ölürlür. Hastalığın nadirliğinden dolayı, prognostik faktörler az sayıda olguda tanımlanabilmiştir. Kemik iliği tutulumunun tipinin önemli olduğu ifade edilmişse de bu düşünce Andriko ve arkadaşları tarafından desteklenmemiştir (32). Başka bir seride, yaşam süresini etkileyen tek parametre hastanın yaşıdır: median sürviv 60 yaşın üzerindeki hastalarda 4 yıl ve 50 yaşın altındaki hastalarda ise 13 yıldır (33). Üç büyük yeni çalışmada WM'li hastalarda prognostik faktörler analiz edilmiştir. Facon ve arkadaşlarının çalışmasına göre, erkek cinsiyet, yaşın 60 üzerinde olması, hemoglobinin 10 g/dl'den az olması ve nötrofil sayısının $1.700/mm^3$ 'ten az olması yaşam süresi yönünden kötü prognostik faktörlerdir (34). Gobbi ve arkadaşlarının benzer bir analizinde ise yaşın 70'in üzerinde olması, hemoglobinin 9 g/dl'den az olması, kilo kaybı ve kriyoglobulinemi daha kısa yaşam süresine eşlik ederler (35).

WM'li hastaların büyük çoğunluğu tedaviye direnç oluşması sonucunda progressif hastalıktan ölürlür. Hastalığın ileri safhalarında, bazı hastalar kemik iliğinin ileri derecede infiltrasyonunun sebep olduğu pansitopeni ile ilişkili komplikasyonlardan yakınabilirler. Bazı hastalarda ise sitopeniler tedavide kullanılan alkilleyici ilaçların yol açtığı myelodisplastik sendromlara bağlı olarak oluşabilirler (36). Az sayıda hastada ateş, kilo kaybı, hızla büyüyen lenf nodları, ektranodal tutulum ve monoklonal protein sentezinde azalma ile karakterize diffüz large cell lenfomaya (Richter sendromu) dönüşüm görülebilir. Bu hastalarda seyir kötüdür (32). Ayrıca WM'den akut lenfoblastik lösemiye dönüşüm de bildirilmiştir.

Tedavi

WM'li asemptomatik hastalar bazen hafif anemi, serum proteinlerinde yükselme veya artmış sedimentasyonun araştırılması esnasında teşhis edilirler. Asemptomatik WM'li hastalar IgM'in bir komplikasyonu, anemide ağırlaşma veya semptomatik organomegali meydana gelene kadar herhangi bir tedavi verilmeksizin izlenmelidirler. Asemptomatik WM'li bazı hastaların

tedaviye başlanmadan uzun yıllar yaşayabildikleri bildirilmiştir.

Bazı hastalarda, semptomlar tamamen hiperviskoziteye bağlıdır ve anemi, lenfadenopati ve splenomegali yoktur. Plazma değişimi hızla dolaşımdaki IgM miktarını azaltarak etkili olur ve semptomların serum viskozitesindeki yüksekliğe bağlı olduğu olgularda çok etkilidir. Bazı hastalarda uzun süreli plazmaferez uygulanması sitotoksik tedavi ihtiyacını geciktirmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunda kemoterapi ile birlikte kullanılması alta yatan malign hastalığı baskılar. Plazmaferez, periferik polinöropati semptomları ön planda olan, ancak WM'nin diğer komplikasyonları bulunmayan hastaların tedavisinde birincil seçenektir (37, 38).

Primer Tedavi

Sitotoksik tedavi endike olduğu zaman, oral alkilleyici ajanların tatbiki standart yaklaşımıdır. En yaygın olarak kullanılan ilaç klorambusildir. Klorambusil günde tek doz olarak düşük dozlarda veya aralıklı olarak yüksek dozlarda uygulanabilir. Hastaların yaklaşık olarak % 50'sinde kısmi bir cevap sağlanır ve hastaların median sürvivi yaklaşık 5 yıldır. IgM'de azalma hızı yavaştır ve hastalığın ilaca olan duyarlılığının belirlenebilmesi için birkaç aya gerek olabilir. Kyle ve arkadaşları randomize bir şekilde daha önce tedavi edilmemiş WM'li 46 hastada 0.1 mg/kg/gün dozunda her gün klorambusil uygulaması ile 0.3 mg/kg/gün bir hafta süre ile altı haftada bir uygulamasını karşılaştırmışlardır. Ortalama yaşam süresi 5.4 yıl olup iki tedavi rejimi arasında bir farklılık yoktur (39). Klorambusile steroid ilavesinin hastanın yaşam süresini arttırdığına dair bir delil yoktur; ancak, prednizon otoimmün hemolitik anemisi, kriyoglobulinemisi veya soğuk aglütinin hastalığı olan hastalarda yararlı olabilir. Bir çok faz II çalışmada hastaların yaşam süresini arttırabilmek için denenen daha komplike rejimlerin fazla bir yararının olmadığı gösterilmiştir (33, 40).

On yıldan fazladır WM'li bir çok hasta fludarabin veya kladribin şeklinde nükleozid analogu ile tedavi edilmişlerdir. Kladribin ile daha fazla deneyim mevcuttur. Bu ajan 0.1 mg/kg/gün dozunda 7 gün süre ile devamlı infüzyonla veya 0.15 mg/kg iki saatte intravenöz infüzyonla 5 ardışık gün üst üste aylık aralıklarla verilir. Beş seride primer tedavi olarak kladribin alan 61 hasta değerlendirilmiştir. Cevap kriterlerindeki bazı farklılıklara rağmen, 49 hastada (% 79) en azından kısmi cevap elde edilmiştir (41-43). Yalnız iki kür kladribin kullanımı ile, IgM sentezinde % 50 oranında azalma olması için median süre 1.2 aydır ve kladribin tedavisi kesildikten sonra bile, anormal protein tüm cevap veren hastalarda dereceli olarak azalmaya devam etmektedir (41). Bu çalışmalar kısıtlı miktarda takip verisi içerdiğinden, kladribin tedavisinin yaşam süresi üzerine olan etkisi tayin edilememektedir.

4. Travis LB, Li CY, Zhang ZN, Li DG, Yin SN, Chow WH, Li GL, Dosemeci M, Blot W, Fraumeni JF. Hematopoietic malignancies and related disorders among benzene-exposed workers in China. *Leuk Lymphoma* 1994; 14(1-2): 91-102.
5. Linet MS, Humphrey RL, Mehl ES, Brown LM, Pottern LM, Bias WB, McCaffrey L. A case-control and family study of Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leukemia* 1993; 7(9): 1363-9.
6. Ahmed S, Shurafa MS, Bishop CR, Varterasian M. Waldenstrom's macroglobulinemia in young African-American adults. *Am J Hematol* 1999; 60(3): 229-30.
7. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, DeWolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84(5): 1361-92.
8. Feiner HD, Rizk CC, Finfer MD, Bannan M, Gottesman SR, Chuba JV, Amorosi E. IgM monoclonal gammopathy/Waldenstrom's macroglobulinemia: a morphological and immunophenotypic study of the bone marrow. *Mod Pathol* 1990; 3(3): 348-56.
9. Jensen GS, Andrews EJ, Mant MJ, Vergidis R, Ledbetter JA, Pilarski LM. Transitions in CD45 isoform expression indicate continuous differentiation of a monoclonal CD5+ CD11b+ B lineage in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Hematol* 1991; 37(1): 20-30.
10. Levy Y, Ferman JP, Navarro S, Schmitt C, Vainchenker W, Seligmann M, Brouet JC. Interleukin 6 dependence of spontaneous in vitro differentiation of B cells from patients with IgM gammopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87(9): 3309-13.
11. Said JW, Rettig MR, Heppner K, Vescio RA, Schiller G, Ma HJ, Belson D, Savage A, Shintaku IP, Koeffler HP, Asou H, Pinkus G, Pinkus J, Schrage M, Green E, Berenson JR. Localization of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in bone marrow biopsy samples from patients with multiple myeloma. *Blood* 1997; 90(11): 4278-82.
12. Agbalika F, Mariette X, Marolleau JP, Ferman JP, Brouet JC. Detection of Human Herpesvirus-8 DNA in Bone Marrow Biopsies From Patients With Multiple Myeloma and Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood* 1998; 91: 4393.
13. Brousseau P, Theriault C, Roda D, Attal M, Delsol G. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) in bone marrow biopsies of patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Br J Haematol* 1998; 102(3): 795-7.
14. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Varma DG, Manning JT, Johnston DA, Leeds NE, Libshitz HI. Waldenstrom macroglobulinemia: MR imaging of the spine and CT of the abdomen and pelvis. *Radiology* 1993; 188(3): 669-73.
15. Solders G, Nennesmo I, Emerudh J, Cruz M, Vrethem M. Lymphocytes in sural nerve biopsies from patients with plasma cell dyscrasia and polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 1999; 4(2): 91-8.
16. Nobile-Orazio E, Manfredini E, Carpo M, Meucci N, Monaco S, Ferrari S, Bonetti B, Cavaletti G, Gemignani F, Durelli L. Frequency and clinical correlates of anti-neural IgM antibodies in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *Ann Neurol* 1994; 36(3): 416-24.
17. Gertz MA, Kyle RA, Noel P. Primary systemic amyloidosis: a rare complication of immunoglobulin M monoclonal gammopathies and Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 1993; 11(5): 914-20.
18. Muso E, Tamura I, Yashiro M, Asaka Y, Kataoka Y, Nagai H, Takahashi T. Waldenstrom's macroglobulinemia associated with amyloidosis and membranous nephropathy. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1993; 35(11): 1265-9.
19. Moore DF, Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA. Waldenstrom macroglobulinemia presenting as a renal or perirenal mass: clinical and radiographic features. *Leuk Lymphoma* 1995; 17(3-4): 331-4.
20. Mansoor A, Wagner RP, DePalma L. Waldenstrom macroglobulinemia presenting as a pleural effusion. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124(6):891-3.
21. Fadil A, Taylor DE. The lung and Waldenstrom's macroglobulinemia. *South Med J* 1998; 91(7): 681-5.
22. Welsh B, Tate B. Schnitzler's syndrome: report of a case with progression to Waldenstrom's macroglobulinemia. *Australas J Dermatol* 1999; 40(4):201-3.
23. Cobb MW, Domloge-Hultsch N, Frame JN, Yancey KB. Waldenstrom macroglobulinemia with an IgM-kappa antiepidermal basement membrane zone antibody. *Arch Dermatol* 1992; 128(3): 372-6.
24. Becker LR, Bastian BC, Wesselmann U, Karl S, Hamm H, Brocker EB. Paraneoplastic pemphigus treated with dexamethasone/ cyclophosphamide pulse therapy. *Eur J Dermatol* 1998; 8(8): 551-3.
25. West NY, Fitzpatrick JE, David-Bajar KM, Bennion SD. Waldenstrom macroglobulinemia-induced bullous dermatosis. *Arch Dermatol* 1998; 134(9): 1127-31.
26. Rosenthal JA, Curran WJ, Schuster SJ. Waldenstrom's macroglobulinemia resulting from localized gastric lymphoplasmacytoid lymphoma. *Am J Hematol* 1998; 58(3): 244-5.
27. Yasui O, Tukamoto F, Sasaki N, Saito T, Yagisawa H, Uno A, Nanjo H. Malignant lymphoma of the transverse colon associated with macroglobulinemia. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(12): 2299-301.
28. Tait RC, Oogarah PK, Houghton JB, Farrand SE, Haeney MR. Waldenstrom's macroglobulinemia secreting a paraprotein with lupus anticoagulant activity: possible association with gastrointestinal tract disease and malabsorption. *J Clin Pathol* 1993; 46(7): 678-80.
29. Klapper SR, Jordan DR, Pelletier C, Brownstein S, Punja K. Ptosis in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Ophthalmol* 1998; 126(2): 315-7.
30. Knox CM, Wong IG, Howes EL, Barkin A, Kearney J. Vitreitis and Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Ophthalmol* 1998; 126(2): 314-5.
31. Endo T, Yatomi Y, Amemiya N, Mizoe A, Iino M, Ozawa H, Hosogaya S, Ozaki Y. Antibody studies of factor VIII inhibitor in a case with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2000; 63(3):145-8.
32. Andriko JA, Aguilera NS, Chu WS, Nandedkar MA, Cotelingam JD. Waldenstrom's macroglobulinemia: a clinicopathologic study of 22 cases. *Cancer* 1997; 80(10): 1926-35.
33. Dimopoulos MA, Alexanian R. Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 1994; 83(6): 1452-9.
34. Facon T, Brouillard M, Duhamel A, Morel P, Simon M, Jouet JP, Bauters F, Fenaux P. Prognostic factors in Waldenstrom's macroglobulinemia: a report of 167 cases. *J Clin Oncol* 1993; 11(8): 1553-8.
35. Gobbi PG, Bettini R, Montecucco C, Cavanna L, Morandi S, Pieresca C, Merlini G, Bertoloni D, Grignani G, Pozzetti U. Study of prognosis in Waldenstrom's macroglobulinemia: a proposal for a simple binary classification with clinical and investigational utility. *Blood* 1994; 83(10): 2939-45.
36. Rodriguez JN, Fernandez-Jurado A, Martino ML, Prados D. Waldenstrom's macroglobulinemia complicated with acute myeloid leukemia. Report of a case and review of the literature. *Haematologica* 1998; 83(1): 91-2.
37. Dalakas MC, Flaum MA, Rick M, Engel WK, Gralnick HR. Treatment of polyneuropathy in Waldenstrom's macroglobulinemia: role of paraproteinemia and immunologic studies. *Neurology* 1983; 33(11): 1406-10.
38. Haas DC, Tatum AH. Plasmapheresis alleviates neuropathy accompanying IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraproteinemia. *Ann Neurol* 1988; 23(4): 394-6.
39. Kyle RA, Greipp PR, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Therneau TM. Waldenstrom's macroglobulinemia: a prospective study comparing daily with intermittent oral chlorambucil. *Br J Haematol* 2000; 108(4):737-42.

40. Petrucci MT, Avvisati G, Tribalto M, Giovangrossi P, Mandelli F. Waldenstrom's macroglobulinaemia: results of a combined oral treatment in 34 newly diagnosed patients. *J Intern Med* 1989; 226(6): 443-7.
41. Dimopoulos MA, Kantarjian H, Weber D, O'Brien S, Estey E, Delasalle K, Rose E, Cabanillas F, Keating M, Alexanian R. Primary therapy of Waldenstrom's macroglobulinemia with 2-chlorodeoxyadenosine. *J Clin Oncol* 1994; 12(12): 2694-8.
42. Fridrik MA, Jager G, Baldinger C, Krieger O, Chott A, Bettelheim P. First-line treatment of Waldenstrom's disease with cladribine. *Ann Hematol* 1997; 74(1): 7-10.
43. Liu ES, Burian C, Miller WE, Saven A. Bolus administration of cladribine in the treatment of Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 1998; 103(3): 690-5.
44. Foran JM, Rohatiner AZ, Coiffier B, Barbui T, Johnson SA, Hiddemann W, Radford JA, Norton AJ, Tollerfield SM, Wilson MP, Lister TA. Multicenter phase II study of fludarabine phosphate for patients with newly diagnosed lymphoplasmacytoid lymphoma, Waldenstrom's macroglobulinemia, and mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(2):546-53.
45. Foran JM, Rohatiner AZ, Coiffier B, Barbui T, Johnson SA, Hiddemann W, Radford JA, Norton AJ, Tollerfield SM, Wilson MP, Lister TA. Multicenter phase II study of fludarabine phosphate for patients with newly diagnosed lymphoplasmacytoid lymphoma, Waldenstrom's macroglobulinemia, and mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(2): 546-53.
46. Mainwaring CJ, Williams MA, Singer CR, Lush RJ, Smith JG, Haynes CL, Kelsey SM. Monocyte dysfunction in patients with multiple myeloma and lymphoplasmacytic disorders is related to serum paraprotein levels. *Br J Haematol* 1999; 105(4):948-54.
47. Costa P, Luzzati R, Nicolato A, Perboni G, Scalzini A, Lazzarini L, Forghieri ME, Aitini E, Zinzani PL. Cryptococcal meningitis and intracranial tuberculoma in a patient with Waldenstrom's macroglobulinemia treated with fludarabine. *Leuk Lymphoma* 1998; 28(5-6): 617-20.
48. Van Den Neste E, Delannoy A, Vandercam B, Bosly A, Ferrant A, Mineur P, Montfort L, Martiat P, Straetmans N, Filleul B, Michaux JL. Infectious complications after 2-chlorodeoxyadenosine therapy. *Eur J Haematol* 1996; 56(4): 235-40.
49. Humphrey JS, Conley CL. Durable complete remission of macroglobulinemia after splenectomy: a report of two cases and review of the literature. *Am J Hematol* 1995; 48(4): 262-6.
50. Legouffe E, Rossi JF, Laporte JP, Isnard F, Oziol E, Fabbro M, Janbon C, Jourdan J, Najman A. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with very low doses of alpha interferon. *Leuk Lymphoma* 1995; 19(3-4): 337-42.
51. Rotoli B, De Renzo A, Frigeri F, Buffardi S, Marceno R, Cavallaro AM, Ruggeri P, Liso V, Musto P, Andriani A. A phase II trial on alpha-interferon (alpha IFN) effect in patients with monoclonal IgM gammopathy. *Leuk Lymphoma* 1994; 13(5-6): 463-9.
52. Kantarjian HM, Alexanian R, Koller CA, Kurzrock R, Keating MJ. Fludarabine therapy in macroglobulinemic lymphoma. *Blood* 1990; 75(10): 1928-31.
53. Dimopoulos MA, O'Brien S, Kantarjian H, Pierce S, Delasalle K, Barlogie B, Alexanian R, Keating MJ. Fludarabine therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Med* 1993; 95(1): 49-52.
54. Leblond V, Ben-Othman T, Deconinck E, Taksin AL, Harousseau JL, Delgado MA, Delmer A, Maloisel F, Mariette X, Morel P, Clauvel JP, Duboisset P, Entezam S, Hermine O, Merlet M, Yakoub-Agha I, Guibon O, Caspard H, Fort N. Activity of fludarabine in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia: a report of 71 cases. Groupe Cooperatif Macroglobulinemie. *J Clin Oncol* 1998; 16(6): 2060-4.
55. Zinzani PL, Gherlinzoni F, Bendandi M, Zaccaria A, Aitini E, Salvucci M, Tura S. Fludarabine treatment in resistant Waldenstrom's macroglobulinemia. *Eur J Haematol* 1995; 54(2): 120-3.
56. Dimopoulos MA, Kantarjian H, Estey E, O'Brien S, Delasalle K, Keating MJ, Freireich EJ, Alexanian R. Treatment of Waldenstrom macroglobulinemia with 2-chlorodeoxyadenosine. *Ann Intern Med* 1993; 118(3):195-8.
57. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Ratschiller D, von Rohr A, Egger T, Pugin P, Stalder M, Hess U, Fey MF, Cerny T. Cladribine (2-CDA) given as subcutaneous bolus injections is active in pretreated Waldenstrom's macroglobulinaemia. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Br J Haematol* 1997; 99(2): 358-63.
58. Delannoy A. 2-chloro-2'-deoxyadenosine: clinical applications in hematology. *Blood Rev* 1996; 10(3): 148-66.
59. Dimopoulos MA, Weber D, Delasalle KB, Keating M, Alexanian R. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia resistant to standard therapy with 2-chlorodeoxyadenosine: identification of prognostic factors. *Ann Oncol* 1995; 6(1): 49-52.
60. Dimopoulos MA, Weber DM, Kantarjian H, Keating M, Alexanian R. Chlorodeoxyadenosine therapy of patients with Waldenstrom macroglobulinemia previously treated with fludarabine. *Ann Oncol* 1994; 5(3): 288-92.
61. Byrd JC, White CA, Link B, Lucas MS, Velasquez WS, Rosenberg J, Grillo-Lopez AJ. Rituximab therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: preliminary evidence of clinical activity. *Ann Oncol* 1999; 10(12):1525-7.
62. Weide R, Heymanns J, Koppler H. Induction of complete haematological remission after monotherapy with anti-CD20 monoclonal antibody (RITUXIMAB) in a patient with alkylating agent resistant Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Leuk Lymphoma* 1999; 36(1-2):203-6.
63. Desikan R, Dhodapkar M, Siegel D, Fassas A, Singh J, Singhal S, Mehta J, Vesole D, Tricot G, Jagannath S, Anaissie E, Barlogie B, Munshi NC. High-dose therapy with autologous haemopoietic stem cell support for Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 1999; 105(4):993-6.
64. Yang L, Wen B, Li H, Yang M, Jin Y, Yang S, Tao J. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for Waldenstrom's macroglobulinemia. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24(8):929-30.
65. Dreger P, Glass B, Kuse R, Sonnen R, von Neuhoff N, Bolouri H, Kneba M, Schmitz N. Myeloablative radiochemotherapy followed by reinstitution of purged autologous stem cells for Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 1999; 106(1):115-8.
66. Weide R, Heymanns J, Koppler H. The polyneuropathy associated with Waldenstrom's macroglobulinaemia can be treated effectively with chemotherapy and the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Br J Haematol* 2000; 109(4):838-41.
67. Rudnicki SA, Harik SI, Dhodapkar M, Barlogie B, Eidelberg D. Nervous system dysfunction in Waldenstrom's macroglobulinemia: response to treatment. *Neurology* 1998; 51(4): 1210-3.
68. Martino R, Shah A, Romero P, Brunet S, Sierra J, Domingo-Albos A, Fruchtman S, Isola L. Allogeneic bone marrow transplantation for advanced Waldenstrom's macroglobulinemia. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23(7):747-9.
69. Al-Katib A, Mohammad R, Hamdan M, Mohamed AN, Dan M, Smith MR. Propagation of Waldenstrom's macroglobulinemia cells in vitro and in severe combined immune deficient mice: utility as a preclinical drug screening model. *Blood* 1993; 81(11): 3034-42.
70. Mohammad RM, al-Katib A, Pettit GR, Sensenbrenner LL. Successful treatment of human Waldenstrom's macroglobulinemia with combination biological and chemotherapy agents. *Cancer Res* 1994; 54(1): 165-8.

Geliş Tarihi: 23.03.2001

Yazışma Adresi: Dr. Cengiz BEYAN
GATA Hematoloji BD,
06018 Etlik-ANKARA