

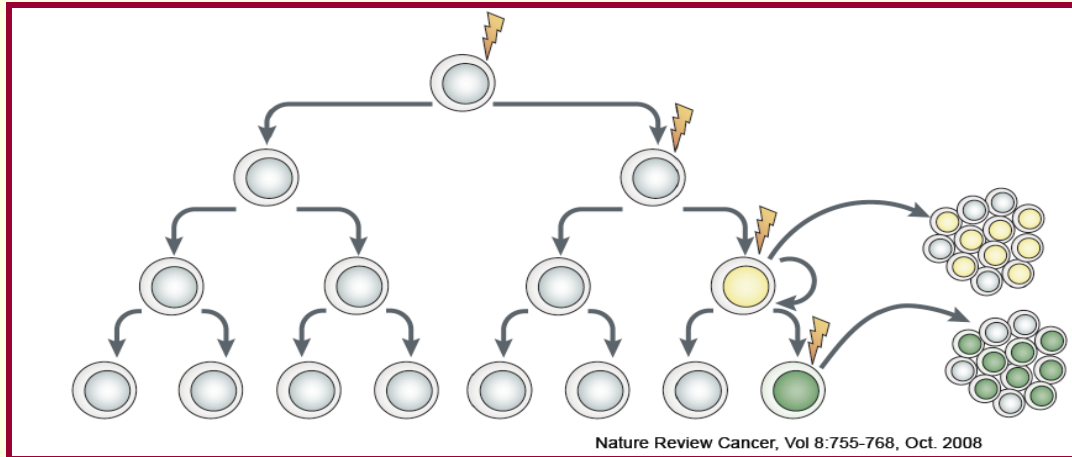
Multiple Myeloma ve Plasma Hücresi Hastalıkları

Mustafa ÇETİN

Kayseri 2013-2014

Kanser Kök Hücre

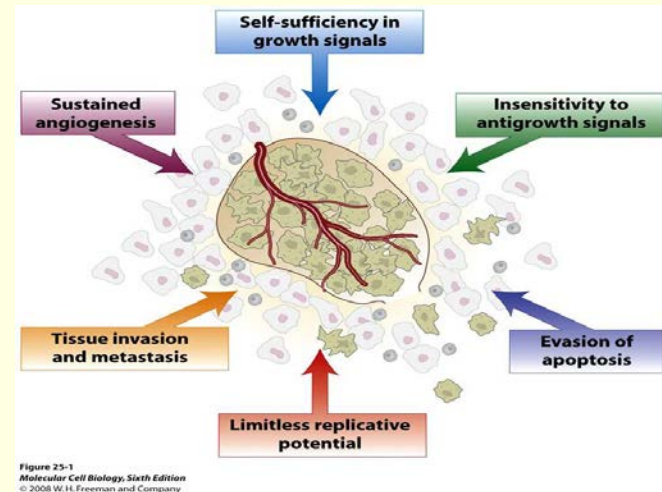
- Kanser Kök hücreler: Kendini yenileyebilme ve kanser kitlesini oluşturan hücrelere dönüşebilme kapasitesine sahip bir grup tümör hücresidir.
- Tümorojenезin devamlılığı ve sürekliliğini sağlayan özellik self-renew kapasitesidir.
- KKH'lerde unilineage differasyon kapasitesi hakimdir, multilineage kapasite zorunlu değildir.



Tümörler mutasyona uğramış normal hücre hatlarından oluşurlar..

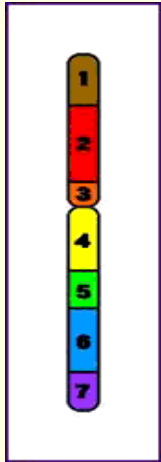
Kanser Kök Hücre

- Normal Hücrelerde oldukça sıkı kontrol edilen mekanizmalar bozulmuştur.
 - **Büyüme**↑, **Apopitozis** ↓, **Proliferasyon** ↑ , **Farklılaşma** ↓
- Genetik mutasyonlar ve epigenetik değişiklikler
- Normal hücre büyümesi ve fonksiyonları kanser hücreleri tarafından bozulmuş

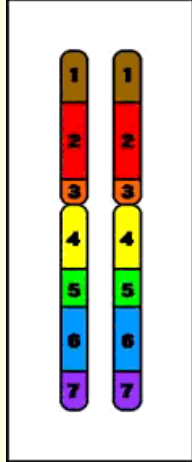


Kanser hücrelerinde ortaya çıkan kromozomal değişiklikler

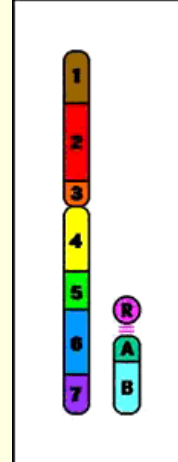
Deletion



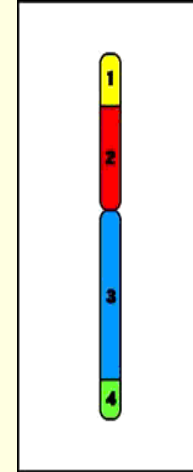
Duplication



Reciprocal translocation

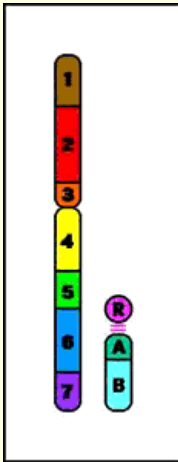


Ring Chromosome

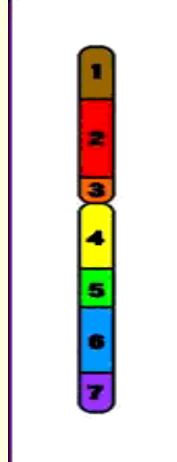


Terminal Deletion

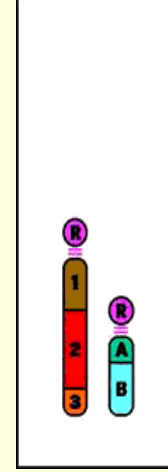
Insertion



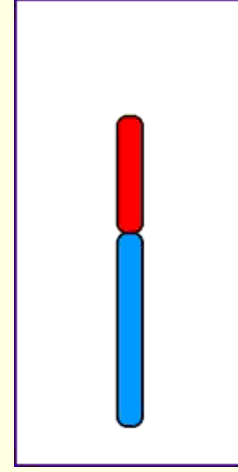
Inversion



Robertsonian Translocation

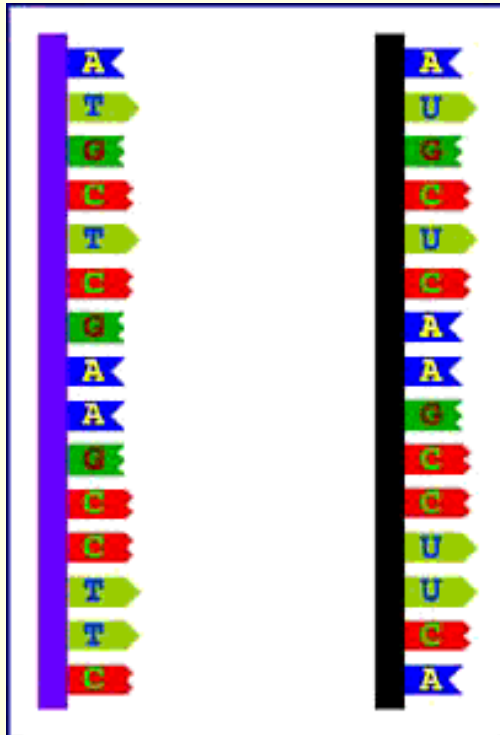


Isochromosomes

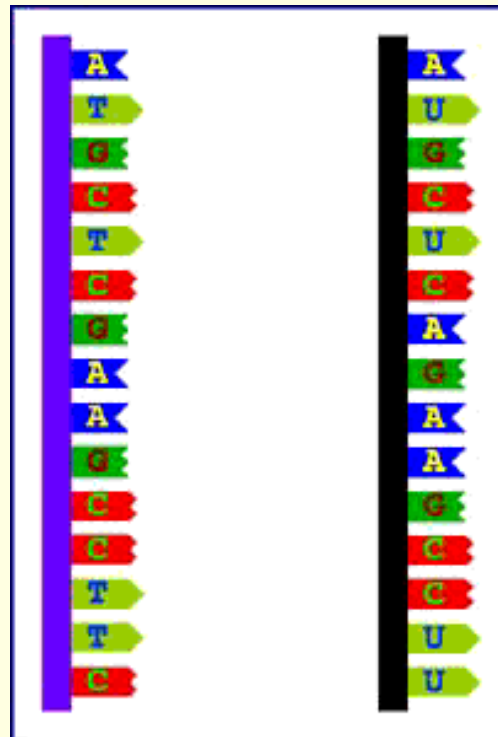


Kanser hücreleri genomunda nükleotid değişiklikleri

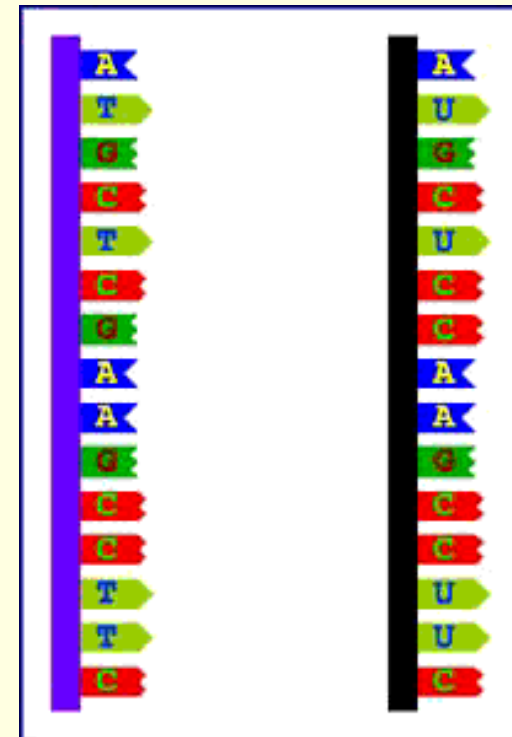
Nucleotide Deletions



Nucleotide Insertions



Nucleotide Substitutions



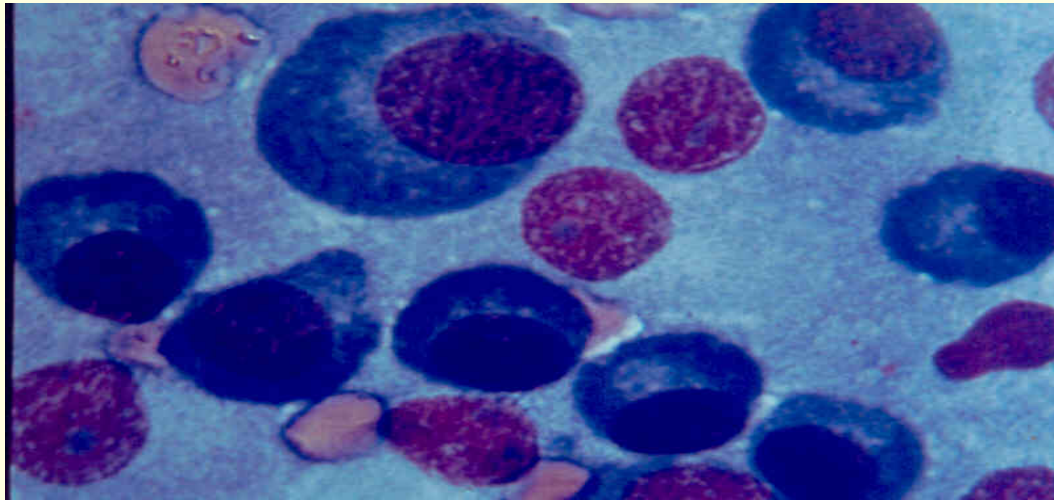
Kanser Kök Hücre Yüzey İşaretçileri

Tümör Tipi	CSC ayırmada kullanılan işaret
AML	CD34+ CD38- CD123+
B-preALL	CD34+ CD38- CD19+
Myeloma SC	CD138- CD19+ CD20+ CD27+
CML SC	CD34+ CD38- (Ph+)
MEME	CD44+ CD24- ESA+ ALDH1 veya CD133+
PROSTAT	CD44+ a2b1 ^{hi} CD133+
BAŞ BOYUN (Skvamoz h.ca.)	CD44+ lin-
KOLON	ESA ^{hi} CD44+ CD133+ ALDH1+ CD166+/-
PANKREAS	ESA+ CD44+ CD24+ ve/veya CD133+
Mezenkimal	SP
Akciğer	CD133+ ALDH1+ SP-C+
KARACİĞER	CD90+ CD133+ EpCAM
MELANOM	ABCG2+ CD133+ CD20+MCAM+
OVER	CD44+ CD117+ CD133+
GLİOBLASTOM	CD133+ NESTİN+

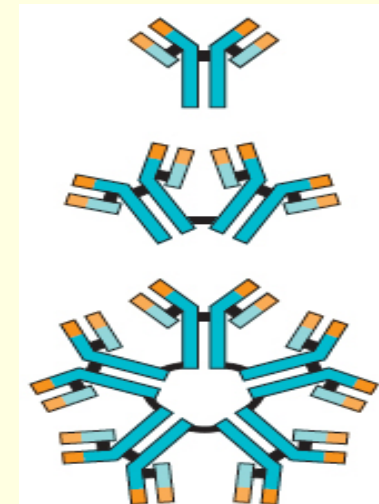
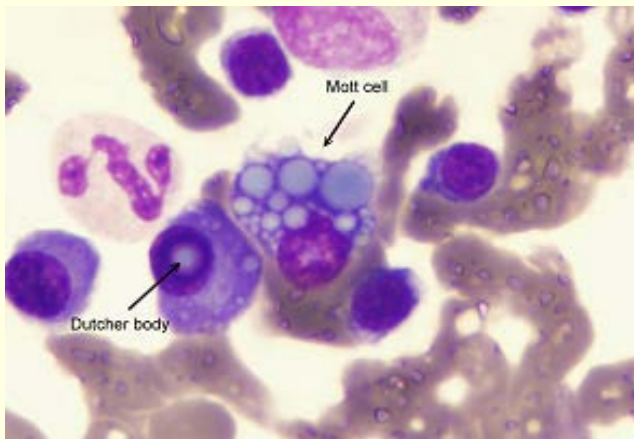
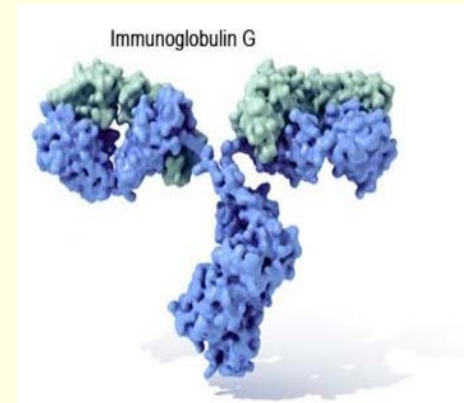
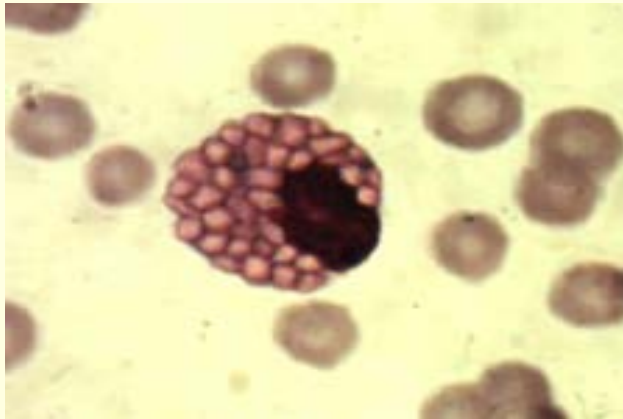
SP: Side Population, ESA/EpCAM: Epidermal Surface Ag ALDH: Aldehid Dehidrogenaz ABC: ATP Binding Casette SP-C: Surfactant protein -C

Plasma Hücresi Hastalıkları

- Monoklonal Hastalıklar : Ortak progenitor hücreden kaynaklanan B lenfosit hattından gelişir.

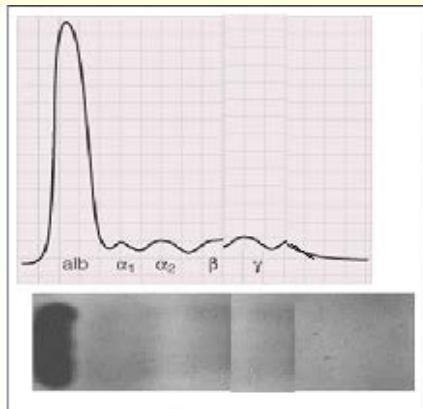


Plasma Hücresi Hastalıkları

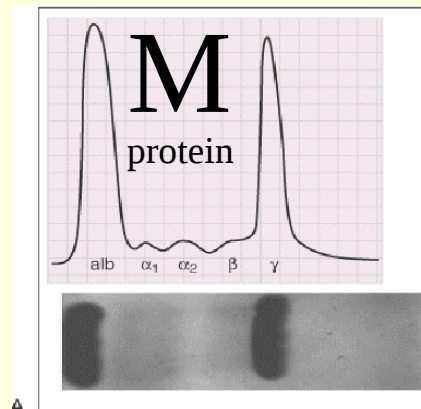


Serum protein elektroforezi

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

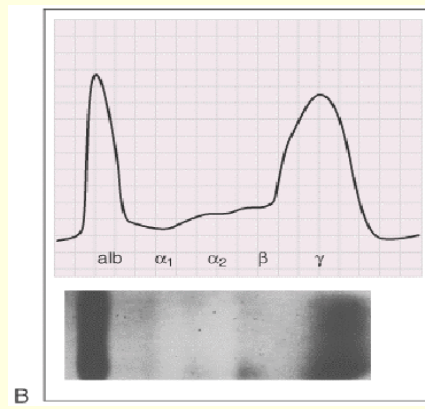


Normal



A

(Monoklonal bant) M spike

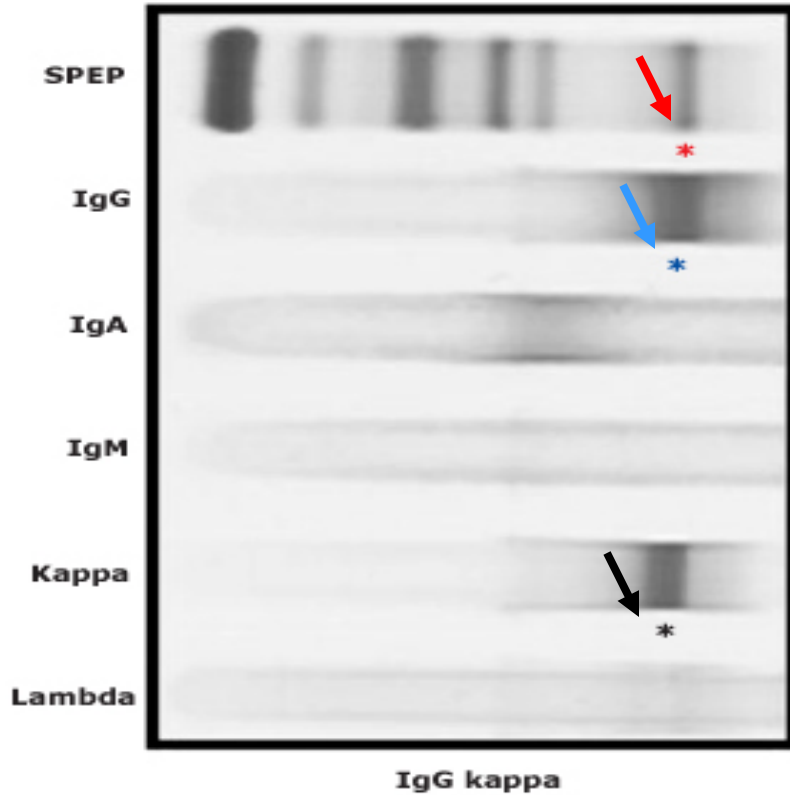


B

(Poliklonal bant)

İmmünfiksasyon

(Alt fraksiyonlar ve monoklonalite izlenir)



- ❑ SPEP: IgG, IgA, IgM, λ ve κ hafif zincir.
- ❑ SPEP: monoklonal gama bandı (kırmızı yıldız)
- ❑ IgG bandı yoğun (mavi yıldız)
- ❑ κ hafif zincir yoğun (siyah yıldız),
- ❑ Sonuç IgG kappa monoklonal protein.

SONUÇ: Immunelektroforez testi ile monoklonal artışa yol açan (IgG– κ) saptanır.

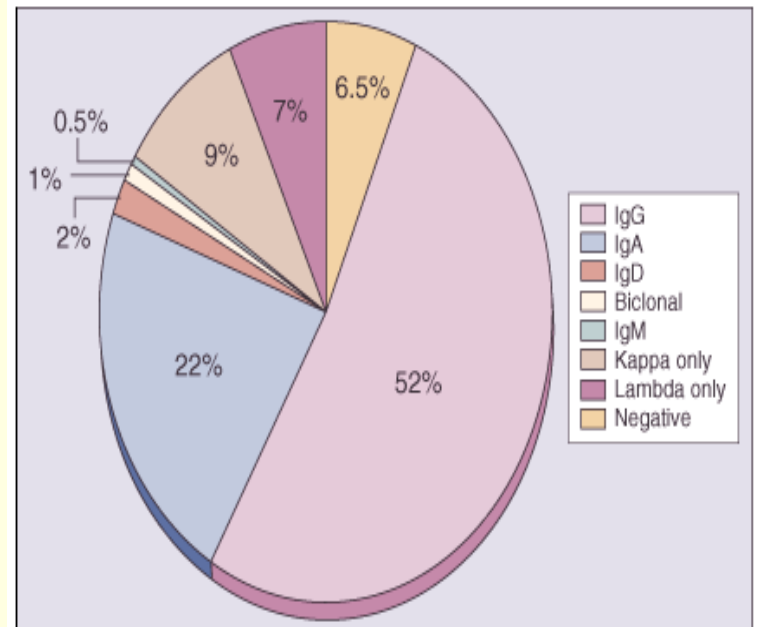
M Proteini

- M protein miktarı tümör yükünü gösteren bir markerdir.

- M Proteini:

- Myelomaların ~% 20' si sadece hafif zincir üretir
- Non-Secretory Myelomalar: nadirdir (~% 5).

- Myelomaların sıklığı :
Ig G > IgA > IgD



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

*KLL ve lenfomalarda neoplastik hastalık ayrıca klonal M proteini artışına yol açar

*Non neoplastic durumlarda klonal M proteini (Siroz, ,Sarkoidos) izlenir

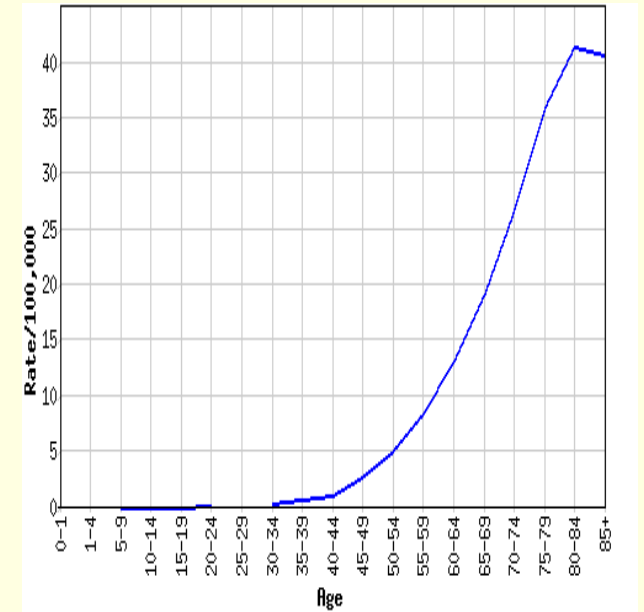
Her iki durumda da primer hastalığın tedavisi ile klonal M proteini kaybolur

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
 - Ailevi yatkınlık
 - IL 6, IL1- β

Klinik Bulgular

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



Klinik Bulgular

■ Sık

- Kemik ağrısı ve patolojik kırıklar
- Anemi ve kemik iliği yetmezliği
- Nötropeni ve immün yetmezliğin tetiklediği enfeksiyonlar
- Böbrek yetmezliği

■ Nadir

- Akut hiperkalsemi
- Semptomatik hiperviskosite
- Nöropati
- Amiloidoz
- Koagulopati



Klinik Bulgular:

Kemik ağrısı ve kemik lezyonları

- Hareketle ortaya çıkar; İlk 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”

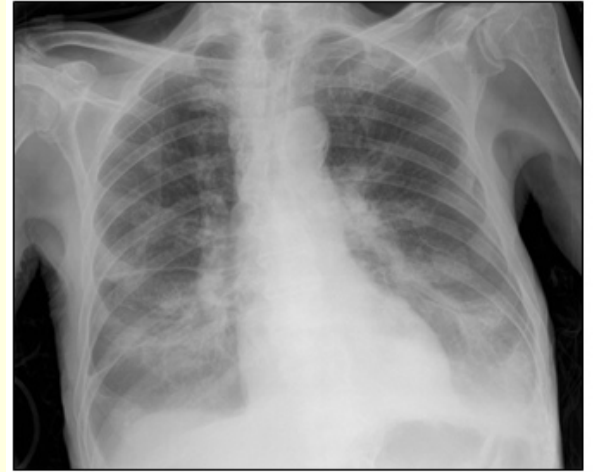


©1999 Elsevier Science/Garland Publishing

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 teşhis esnasında vakaların % 25'inde mevcut iken; hastalığın seyri sırasında % 20 vakada daha renal yetmezlik bulguları gelişir.
- Çok sayıda faktör sorumludur. Hiperkalsemia, Hiperurisemia, Dehidratasyon ve tekrarlayan enfeksiyonlar renal yetersizliği tetikler.
- Renal yetmezliğin temel sebebi distal tübülüslerde 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

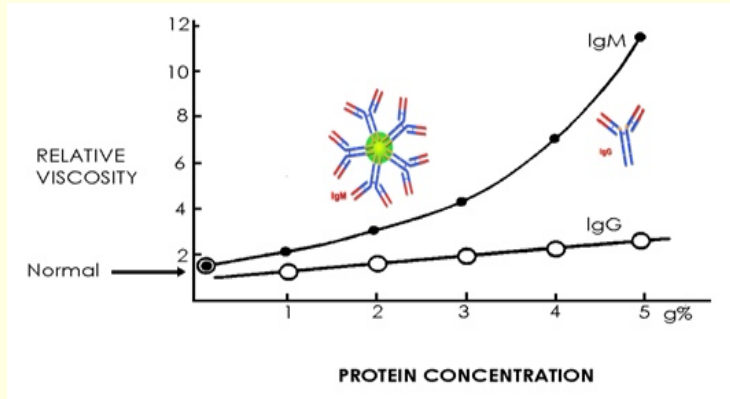
Klinik Bulgular:

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
- Hipervizkosite hemorajik bir komplikasyon olmaksızın da kanamalara, oküler lezyonlara ve nörolojik semptomlara (baş dönmesi, somnolens v.s.) yol açar.



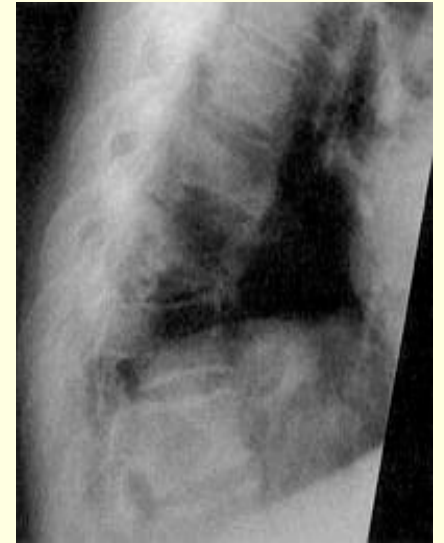
Klinik Bulgular:

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

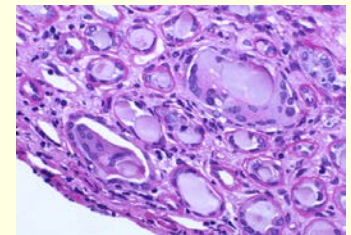
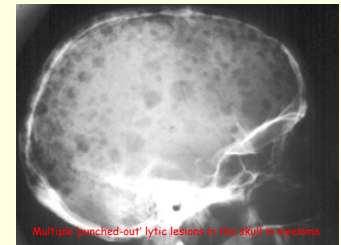
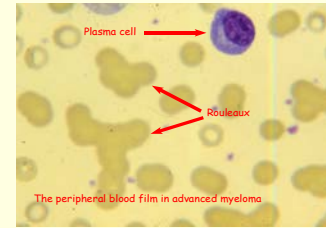
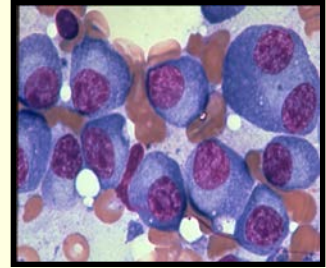
- Tümörün invaze ettiği vertebralardan direk invazyon veya intervertebral foremen içine büyüme sonucu oluşur.
- Vakaların % 10-15 inde; hastalığın erken evrelerinde veya geç relaps evresinde saptanır.
- MR ile acil olarak kord kompresyon bölgesi görüntülenmeli; radyoterapi ve yüksek doz glukokortikoid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



Myeloma teşhis kriterleri

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



Asymptomatic 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.

Asymptomatic myeloma

SM: smoldering myelom

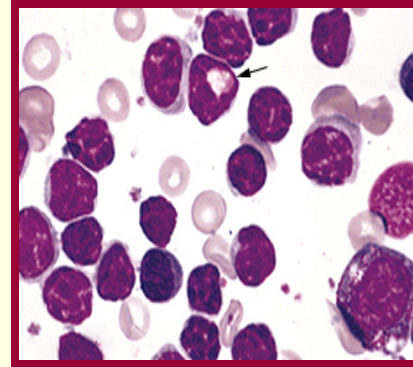
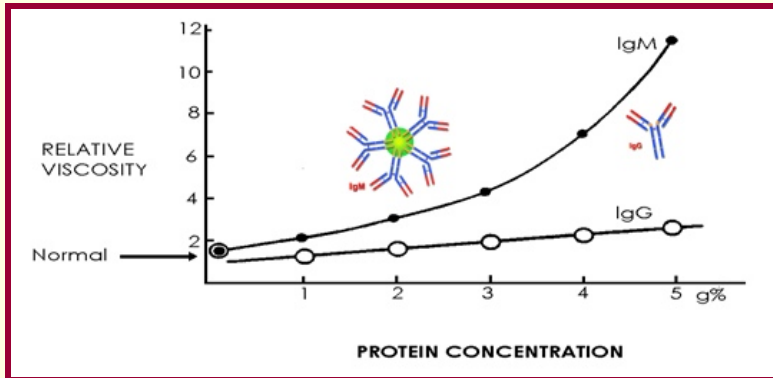
- Serum M-protein ≥ 3 g/dl,
- KI klonal plasma hücre $\geq \% 10$ ve $<\%30$
- MM ilişkili organ ve doku hasarı yokluğu, **CRAB** (-)
- Vakaların her yıl yaklaşık %3-5 tipik MM ilerler

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

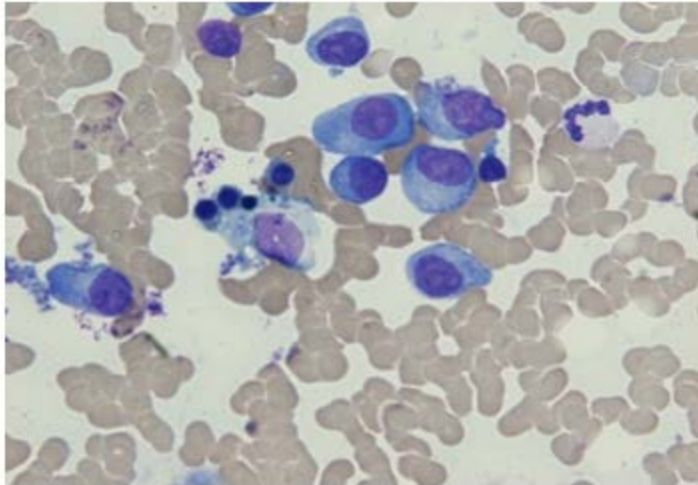
Waldenstrom Makroglobinemisi

- ➔ 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 gamapaty 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 ile seyreder.

Teşekkürler

