

Lenfoma İlişkili Kriyoglobulinemik Vaskülit: Neden mi Sonuç mu?

¹Döndü Üsküdar Cansu, ²Hava Üsküdar Teke, ¹Cengiz Korkmaz

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Romatoloji Bilim Dalı

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı

*email: dcansu@ogu.edu.tr

ÖZET: Kriyoglobulinler, soğukta çöken sıcakta çözünen immunoglobulin yapısında proteinlerdir. Kriyoglobulinlerin indüklediği immün komplekslerle vaskülit kliniği ortaya çıkmaktadır. En sık görülen kriyoglobulinemik vaskülitler hepatit C virus ilişkilidir. Tip 1 ise hemen daima lenfoproliferatif hastalıklarla ilişkilidir ve daha nadir görülür. Hepatit C virus ile ilişkili mikst kriyoglobulineminin lenfoma sıklığını arttırdığı gösterilmiştir. Bu olgu sunumunda, kriyoglobulinemik vaskülit sonrası Mantle hücreli lenfoma saptanan bir hasta sunularak güncel literatür eşliğinde lenfoma-kriyoglobulin ilişkisi tartışılmıştır.

ANAHTAR KELİMELER: Kriyoglobulinemi, vaskülit, lenfoma

LYMPHOMA ASSOCIATED CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS: IS IT THE REASON OR THE RESULT?

ABSTRACT: Cryoglobulins are proteins in immunoglobuline structure which precipitate at low temperature and resolve in high temperature. The vasculitis clinic occur with cryoglobulins induced immune complex. The most common cryoglobulinemic vasculitis are associated with hepatitis C virus. The type 1 cryoglobulinemia is always associated with lymphoproliferative disease and is rarely observed. The mixt cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus has been shown to increase lymphoma prevalence. In this case report, a patient with cryoglobulinemic vasculitis who developed Mantle cell lymphoma has been presented and the relationship between lymphoma and cryoglobulinemia has been discussed with current literature.

KEYWORDS: Cryoglobulinemia, vasculitis, lymphoma

1. Giriş

Kriyoglobulinler, soğukta çöken sıcakta geri dönüşümlü olarak çözünen immunoglobulin (Ig) yapısında proteinlerdir. Kriyoglobulinemik vaskülit ise kriyoglobulinlerin indüklediği immün komplekslerle ortaya çıkan başlıca cilt, eklem, periferik sinir ve böbrekleri etkileyen küçük çaplı damar vaskülitidir. Ig alt tipi ve klonal özelliklerine göre 3 farklı kriyoglobulin tanımlanmıştır. Tip 2 ve 3 mikst kriyoglobulin (MC) olarak bilinir ve çoğunlukla hepatit C virus (HCV) ile ilişkilidir. Tip 1 ise hemen daima lenfoproliferatif hastalıklarla ilişkilidir ve daha nadir görülür. Literatürde HCV ilişkili MC'nin lenfoma sıklığını artırdığı

gösterilmiştir (1,2). Aynı zamanda B hücreli lenfoplazmositer hastalıklarda da kriyoglobulin sıklığının arttığı gösterilmiştir (3-5). Bu yazıda döküntüleri nedeniyle kriyoglobulinemik vaskülit tanısı konulan ve eş zamanlı Mantle hücreli lenfoma saptanan bir hasta sunulacaktır ve güncel literatür eşliğinde lenfoma-kriyoglobulin ilişkisi tartışılacaktır.

2. Olgu

Yetmiş bir yaşında kadın hasta, bacaklarda ve kollarda döküntüler olması nedeniyle başvurdu. Hastanın öyküsünde 2 yıl önce sol alt ekstremitede derin ven trombozu saptanarak warfarin başlandığı, 1.5 yıl sonra

karında ekimotik lezyonlar olması üzerine batin tomografisi çekildiği ve intraabdominal kanama bulgusu saptanması üzerine warfarinin kesilerek rivoroksabana geçildiği ve bu dönemde anemi nedeni kan transfüzyonu yapıldığı öğrenildi. Öyküsünde 2 yıldır özellikle bacak ve ön kolda ara ara döküntülerinin olduğu bu lezyonların kendiliğinden geçtiği öğrenildi. Sistem sorgulamasında kilo kaybı, halsizlik, gece terlemesi vardı. Ağız kuruluğu, göz kuruluğu, fotosensitivite, oral aft, sarılık öyküsü, Raynaud fenomeni, kanlı burun akıntısı, hematüri tariflemiyordu. Fizik muayenesinde konjonktiva soluk, sol alt ekstremitede şiş idi. Her iki ön kol ve alt ekstremitede palpabl purpurik döküntüleri mevcut idi. Yapılan tetkiklerinde; hemoglobin 8.3 g/dL, MCV 81.3/fL, lökosit sayısı 6700 u/l, , absolü lenfosit sayısı 1100 u/l, absolü nötrofil sayısı 5400 u/l, trombosit sayısı 274.000 u/l, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 59 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) 4.67 mg/dl, ferritin 306 ng/ml, kreatinin 0.73 mg/dl, laktat dehidrogenaz 412 U/L, aspartat aminotransferaz 9 U/L, alanine amino transferaz 5 U/L, romatoid faktör (RF), anti-nükleer antikor , ekstrekte edilebilir antijen (ENA) paneli, antinötrofilik sitoplazmik antikor negatif idi. C4 düzeyi 5.88 mg/dl (N :10–40), IgG 1180 mg/dl, IgA 195 mg/dl, IgM 207 mg/dl idi. Serum protein elektroforezi normaldi. Serum immunfiksasyon elektroforezi yapılmadı. Tam idrar tahlilinde mikroskopisi normal ve proteinürisi 244/mg gün idi. Tekrarlayıcı vasıfta döküntüleri olması nedeni kriyoglobulinemik vaskülit düşünülerek kriyoglobulin istendi ve cilt biyopsisi yapıldı. Kriyoglobulin pozitif saptandı. Cilt biyopsisi nötrofilik küçük damar vaskülit olarak raporlandı. Bakılan HBsAg, anti-HCV ve HCV-RNA negatif geldi. Hasta kriyoglobulinemik vaskülit olarak değerlendirildi. Kilo kaybı, transfüzyona rağmen hemoglobin düşüklüğü devam eden hastada hemoliz dışlandı, miyelodisplastik sendrom veya lenfomanın kemik iliği tutulumu ön tanıları ile kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapıldı. Kilo kaybı ve gece terlemesi nedeni çekilen torakoabdominal bilgisayarlı tomografide alt paraaortik alanda büyüğü 23 mm uzun aksa sahip birbirleri ile konglomere görünüm oluşturan patolojik lenf nodları, bilateral ana eksternal ve internal iliak lojda ve inguinal lojda solda daha belirgin

olmak üzere büyüğü sol eksternal iliak lojda 4cm çapa ulaşan konglomere görünüm oluşturan patolojik lenf nodları saptandı. Hastaya inguinal bölgeden lenf nodu biyopsisi yapıldı. Lenf nodu biyopsisinde hücrelerde CD3, CD20, bcl-2 pozitif, CD23 fokal, siklin D1 dağınık boyanmıştı. Kemik iliği biyopsisinde sellülarite %40, CD20, CD5 ve bcl-2 pozitif lenfoid hücre infiltrasyonu izlendi. Akım sitometride CD20+, CD5+, CD23 negatif, CD19 kappa pozitif idi. Akımsitometri, kemik iliği ve lenf nodu biyopsi sonuçlarıyla hasta Mantle hücreli lenfoma olarak değerlendirildi. Hematoloji bölümünde 4 kür Rituksimab+siklofosfamid+vinkristin+prednisolondan oluşan kemoterapi verildi. Tedavi sonrası cilt lezyonları düzeldi. ESH:33 mm/saat, CRP:0.555 mg/dl 'ye geriledi.

3. Tartışma

Kriyoglobulin soğukta presipite olan proteinleri ifade eder. İmmunokimyasal olarak 3 tipi vardır. Tip 1; tek tip monoklonal Ig'lerdir ve hemen daima B hücreli lenfoproliferatif hastalıklarla ilişkilidir. Tip 2; poliklonal IgG ve RF aktivitesi gösteren monoklonal IgM'den oluşur, Tip 3 ise poliklonal IgG ve RF aktivitesi gösteren poliklonal IgM'den oluşur. Tip 2 ve 3 MC olarak bilinir. MC'ler %70-90 HCV ilişkilidir (2).

Kriyoglobulin varlığı, 7 gün boyunca +40C'de saklanan ve presipite olan proteinlerin 370C'de çözülmesiyle saptanır. Bazı merkezlerde iki ölçümde 0.05 ng/L üzerinde saptanması olarak tanımlanır. Ancak her merkezde düzeyi ölçmek mümkün değildir. Kriyoglobulinden şüphelendikten sonra kriyoglobulin saptanmalıdır. Daha sonra yapılabiliriyorsa immunohistokimyasal olarak tiplendirilmesi yapılmalıdır. Bazı laboratuvarlarda immunfiksasyon veya immunoelktroforez ile kriyoglobulin karakterizasyonu yapılabilmektedir ve kriyokrit yardımı ile kriyoglobulin seviyeleri belirlenebilmektedir. Bunun yanında kriyoglobulinin indirekt göstergesi olarak C4 düşüklüğü, monoklonal Ig veya RF aktivitesi bakılabilir (2). Biz hastamızda kriyoglobulin varlığını saptadık. Kriyokit olmadığından düzeyini belirleyemedik. Ancak C4 düşüklüğü olması da indirekt göstergelerden biriydi. RF negatif ve HCV negatif olması nedeni

hastamızda kriyoglobulinemi tip 1 kriyoglobulin olarak kabul edildi.

Kriyoglobulineminin etyolojisinde %75 enfeksiyonlar (HCV, HBV, HIV), %24 otoimmün hastalıklar, %7 hematolojik hastalıklar (multipl myelom=MM, Waldenström makroglobulinemisi=WM, kronik lenfositik lösemi=KLL gibi B hücreli lenfoplazmositik hastalıklar, non-Hodgkin lenfoma=NHL) ve %11 oranında esansiyel kriyoglobulinemi yer alır. HCV ile kriyoglobulin ilişkisi iyi bilinmektedir. Özellikle tip 2 ve 3 MC'den çoğunlukla HCV sorumludur (2). MC ile ilgili çokça yayın varken tip 1 kriyoglobulinemik vaskülitlerle ilgili yayın daha azdır ve genellikle önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS), WM ve MM hastalarını içeren B hücreli lenfoplazmositer hastalıklarla ilgilidir (3-5). Fransa'dan yapılan bir çalışmada kriyoglobulinemik vaskülitli olan 324 hastadan 18'inde enfeksiyöz MC, 242'sinde non-enfeksiyöz MC, 64'ünde monoklonal tip 1 kriyoglobulinemik vaskülit saptanmıştır. Bu 242 hastanın etyolojisinde %30 bağ dokusu hastalığı, %48 esansiyel MC ve %22 hematolojik malignite (HM) vardır (3).

Tip 1 kriyoglobulinemik vaskülit ile ilgili yapılmış en büyük seri 64 hastayı içeren Terrier ve ark.'nın yaptığı Fransız çalışmasıdır. 1995-2010 yılları arasında 64 tip1 kriyoglobulinemik vaskülitli hastanın 28'i MGUS'lu, diğer 36 hasta HM'li olarak raporlanmıştır. Buna göre 36 hastadan 13'ü WM, 12'si MM, 6'sı marjinal zon lenfoma (MZL) ve 3'ü de NHL (tipleri belirtilmemiş) olarak raporlanmıştır (4). Yine Fransa'dan yapılan başka bir çalışmada tip 1 kriyoglobulinemisi olan HCV negatif 36 hastanın uzun dönem sonuçları yayınlanmıştır. Bu çalışmada ise 23 hastada HM saptanmıştır. Bunların 12'sinde WM, 6'sında MM, 6'sında düşük dereceli NHL, 1'inde kronik lenfositik lösemi saptanmıştır. Bu hastalardan 7'sinde HM kriyoglobulinemik semptomlardan ortalama 3-10 yıl sonra ortaya çıkmıştır. 16 hastada ise semptomlarla HM tanısı konulmuştur (5). Monti ve ark.'nın çalışmasında kriyoglobulinemik vaskülitten ortalama 6.26

yıl sonra NHL geliştiği saptanmıştır (6). Hastamızın döküntülerinin 2 yıldır olduğu, 6 ay önce çekilen tomografisinde patolojik lenfadenopatisi olmadığı göz önüne alındığında ortalama kriyoglobulinemi semptomu başlaması ile Mantle hücreli lenfoma tanısı arası sürenin 24 ay olduğu söylenebilir (Hematolojik maligniteyi değerlendiren kriyoglobulinemik vaskülit çalışmaları tablo 1'de özetlenmiştir).

Lenfoma kriyoglobulin ilişkisinde kriyoglobulin bir neden midir sonuç mudur? Anti-HCV veya HCV-RNA pozitif hastaların çoğunda MC saptanmaktadır. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda HCV enfekte hastalarda B hücreli NHL riskinin arttığı saptanmıştır. HCV pozitif hastalarda en yaygın lenfoma MZL, diffüz B hücreli lenfoma ve lenfoplazmositik lenfomadır (7,8). HCV pozitif MC'li hastalarda monoklonal B hücreleri kemik iliği, serum veya karaciğer biyopsilerinde saptanabilir. (9). HCV'den bağımsız olarak da kriyoglobulineminin lenfoma riskini arttırdığı gösterilmiştir. Buna göre, B hücreli lenfoma riski non-HCV ilişkili kriyoglobulinemili hastalarda 4 kat, HCV ilişkili kriyoglobulinemik vaskülitlerde ise genel popülasyona göre 35 kat artmıştır (2). Sonuç olarak HCV varlığı riski daha da arttırmakla beraber kriyoglobulineminin varlığı lenfoproliferatif hastalıklar için bir risk faktörü olarak görülmektedir. Hastamız için kriyoglobulineminin bir sonucu olarak lenfoma geliştiği yorumu yapılabilir.

Prognoz açısından bakıldığında, non-HCV ilişkili kriyoglobulinemik vaskülitlerde prognozun daha kötü olduğu ve ölüm riskinin arttığı (2), HM ilişkili kriyoglobulinemik vaskülitlerin de MGUS ilişkili olanlara göre daha kötü seyre sahip olduğu saptanmıştır (4).

4. Sonuç

Romatoloji pratiğinde kriyoglobulinemik vaskülitin HCV ilişkisi çok iyi bilirse de özellikle kriyoglobulin varlığı gösterilip tiplendirme yapılamıyorsa ve/veya HCV de negatif ise lenfoma veya B-hücreli diğer lenfoplazmositer hastalıklar da akla gelmeli ve gerekli tanısal görüntüleme ve/veya histopatolojik incelemeler yapılmalıdır.

Tablo 1
Hematolojik maligniteyi değerlendiren kriyoglobulinemik vaskülit çalışmaları

	Terrier ve ark. (3)	Neel ve ark. (5)	Terrier ve ark. (4)
Kriyoglobulin tipi	Non-infeksiyöz MC	HCV negatif tip 1 kriyoglobulinemi	Tip 1 kriyoglobulinemi
Hasta sayısı	242	36	64
Klinik			
Cilt tutulumu,(n)	%83 (201)	%75 (27)	%86 (55)
Nöropati,(n)	%52 (125)	%47 (17)	%44 (28)
Nefropati,(n)	%35 (84)	%30 (11)	%30 (19)
Etyoloji,(n)			
	BDH %30 (73)	Non malign monoklonal gamopati %36 (13)	MGUS %44 (36)
	Esansiyel MC %48 (117)		
	HM %22 (52)	HM %64 (23)	HM %56 (36)
Hematolojik maligniteli hastalar	22 MZL 11 Düşük dereceli B NHL 2 Folliküler lenfoma 2 MCL 2 Kronik lenfositik lenfoma 3 Diğer B NHL	12 WM 6 Düşük dereceli NHL 6 MM 1 Kronik lenfositik lösemi	13 WM 12 MM 6 MZL 2 KLL 3 Diğer B NHL

MC;mikst kriyoglobulinemi, HCV; hepatit C virüsü, BDH; bağ dokusu hastalığı, HM; hematolojik malignite, MGUS;önemi bilinmeyen.monoklonal gamopati, MZL; marjinal zon lenfoma, MCL; Mantle hücreli lenfoma, NHL; non-Hodgkin lenfoma, WM; Waldenström makroglobulinemisi, MM; multipl myelom; KLL; kronik lenfositik lösemi

KAYNAKLAR

- Damoiseaux, J. (2014). The diagnosis and classification of the cryoglobulinemic syndrome. *Autoimmunity reviews*, 13(4), 359-362.
- Cacoub, P., Comarmond, C., Domont, F., Savey, L., Saadoun, D. (2015). Cryoglobulinemia Vasculitis. *Am J Med* 128:950-5.
- Terrier, B., Krastinova, E., Marie, I., Launay, D., Lacraz, A., Belenotti, P., & Le Guenno, G. (2012). Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood*, 119(25), 5996-6004.
- Terrier, B., Karras, A., Kahn, J. E., Le Guenno, G., Marie, I., Benarous, L., & Cathébras, P. (2013). The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases. *Medicine*, 92(2), 61-68.
- Néel, A., Perrin, F., Decaux, O., Dejoie, T., Tessoulin, B., Halliez, M. & Agard, C. (2014). Long-term outcome of monoclonal (type 1) cryoglobulinemia. *American journal of hematology*, 89(2), 156-161.
- Monti, G., Pioltelli, P., Saccardo, F., Campanini, M., Candela, M., Cavallero, G., & Ossi, E. (2005). Incidence and characteristics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case file of patients with hepatitis C virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemias. *Archives of Internal Medicine*, 165(1), 101-105.
- Suarez, F., Lefrere, F., Besson, C., & Hermine, O. (2007). Splenic lymphoma with villous lymphocytes, mixed cryoglobulinemia and HCV infection: deciphering the role of HCV in B-cell lymphomagenesis. *Digestive and Liver Disease*, 39, S32-S37.
- De Sanjose, S., Benavente, Y., Vajdic, C. M., Engels, E. A., Morton, L. M., Bracci, P. M., & Talamini, R. (2008). Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 6(4), 451-458.
- Mazzaro, C., Franzin, F., Tulissi, P., Pussini, E., Crovatto, M., Carniello, G. S., & Pozzato, G. (1996). Regression of monoclonal B-cell expansion in patients affected by mixed cryoglobulinemia

responsive to α -interferon therapy. *Cancer*, 77(12), 2604-2613.