

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**IgM PARAPROTEİNEMİSİ İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLARIN  
SPEKTRUMU**

**Dr. Aygün Jafarova**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.**

**ANKARA**

**2020**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**IgM PARAPROTEİNEMİSİ İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLARIN  
SPEKTRUMU**

**Dr. Aygün Jafarova**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.**

**Tez Danışmanları  
Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK  
Doç. Dr. Ash Pınar**

**ANKARA  
2020**

## TEŐEKKÖR

Tez çalıŐmalarımın her aŐamasında çekinmeden tecrubesine baŐvurduĐum, yardımlarını ve desteğini esirgemeyen, sorularımı yanıtız bırakmayan, tÖm özverisini ve desteğini her adımda hissettiğim sayın ve sevgili hocam, tez danıŐmanım Prof. Dr. Yahya BÖyÖkaŐık'a,

Hayatım boyunca bana olan gÖvenlerini her zaman hissettiğim, yaŐadıĐım tÖm sıkıntılarda beni destekleyen ve yardımına koŐan canım annem, babam, kardeŐlerim, eŐim ve kızıma sonsuz teŐekkÖrlerimi sunarım.

Dr. AygÖn Jafarova

ANKARA, 2020

## ÖZET

**Jafarova A. IgM paraproteinemisi yapan hastalıkların spektrumu. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, ANKARA, 2020.** IgM monoklonal proteinleri, tüm monoklonal gammopatilerin yaklaşık %15'ini oluşturur. IgM monoklonal gammopatisi ile ilişkili hastalıklar sessiz laboratuvar bozukluklarından agresif ve ölümcül olabilen hastalıklara kadar geniş ölçüde değişir ve bu nadir durum nadirlik ve heterojenlik nedeniyle sıklıkla yanlış teşhis edilir. Bu çalışmadaki amacımız IgM paraproteinemisi belirlenen hastalarda altta yatan hastalık spektrumunun, prezentasyon ve prognozlarının tanımlanmasıdır. Çalışmamıza Klinik Biyokimya Laboratuvar veritabanından taranmak suretiyle 26.07.07 ile 09.08.19 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde serum immunofiksasyon yöntemleri ile belirlenmiş IgM tipi monoklonal gammopati varlığı saptanan ve/veya Hematoloji Bilim Dalı veritabanından tarandığı kadarıyla 2003 ile 2019 yılları arasında izlenen hastalardan IgM paraproteinemisi belirlenen toplam 48 hasta dahil edildi. Hastaların 17'si kadın (%35,42), 31'i erkek (%65,58) idi ve ortalama yaş 73 yıldı (yaş aralığı: 40-92 yıl). Nihai tanılara bakıldığında 23 hastada (% 47,9) Waldenström makroglobulinemisi (WM), 12 hastada (%25) belirsiz Non-Hodgkin lenfoma (NHL), 8 hastada (%16,67) önemi bilinmeyen monoklonal gammopati ("monoclonal gammopathy of unknown significance", MGUS), 2 hastada (%4,2) kronik lenfositik lösemi (KLL), 1 hastada (%2,1) primer amiloidoz, 1 hastada (%2,1) kriyoglobulinemi tanısı vardı. Ortalama izlem süresi 57,1 aydı. İzlem süresi boyunca hastaların %33,33'ü (16 hasta) öldü. En sık tanı olan Waldenström makroglobulinemisi tanılı hastaların %78,3 ü yaşıyordu. Kronik lenfositik lösemi ve lenfoma tanılı hastalarda ölüm oranı %50 idi. WM tanılı hastalarda 10 yıllık takip sonucunda % 60 sağkalım izlendi. Sonuç olarak, monoklonal proteinler dekatlat ve hatta asırlardır tanınmaktadır. Monoklonal gammopatiler tartışıldığında, çoğu hekim önce multipl miyelom'u düşünür, ancak MGUS ve WM bu bozuklukların diğer yaygın olan nedenleridir. Bilinenin aksine IgM paraproteinemisi iyi huylu MGUS'den daha çok malign karakterli hastalıklar olan WM, lenfoma gibi hastalıklara bağlıdır. Ve bu hastalar MGUS tanılı hastalar da dahil olmak üzere süresiz olarak gözetim altında tutulmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** IgM monoklonal gammopatisi , Waldenstrom makroglobulinemisi, Non- Hodgkin lenfoma, Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati

### ABSTRACT

**Jafarova A. Spectrum of diseases associated with IgM paraproteinemia. Hacettepe University Faculty of Medicine, Internal Medicine Specialty Thesis, ANKARA, 2020.**

Diseases associated with IgM monoclonal gammopathy range widely from silent lesions to diseases that can be aggressive and fatal, and this rare condition is often misdiagnosed because of its rarity and heterogeneity. Our aim in this study is to determine the frequency of encountering diseases associated with IgM paraproteinemia and to develop awareness in differential diagnosis. Our study included 48 patient with IgM paraproteinemia detected between 26.07.07 and 09.08.19 in Hacettepe University Hospitals with the presence of IgM type MG detected by serum immunofixation methods and / or monitored between 2003 and 2019 by scanning from the Clinical Biochemistry Laboratory database. 17 of the patients were female (35.42%), 31 were male (65.58%), and the median age was 73 years (age range 40-92 years). 17 of the patients were female (35.42%), 31 were male (65.58%), and the median age was 73 years (age range 40-92 years). In terms of final diagnoses, 23 patients (47.9%) had Waldenström's macroglobulinemia (WM), 12 patients (25%) indeterminate Non-Hodgkin lymphoma (NHL), 8 patients (16.67%) monoclonal gammopathy (MGUS), 2 patients (4.2%) had chronic lymphocytic leukemia (CLL), 1 patient (2.1%) had primary amyloidosis, 1 patient (2.1%) had cryoglobulinemia. The average follow-up time was 57.1 months. During the follow-up period, 33.33% (16 patients) of the patients died, 66.67% (32 patients) were alive. 78.3% of the patients diagnosed with Waldenström's macroglobulinemia, which is the most common diagnosis, were alive. Mortality rate was 50% in patients diagnosed with chronic lymphocytic leukemia and lymphoma. After 10 years of follow-up, 60% survival was observed in patients with WM. Consequently, monoclonal protein is recognized for many years. When monoclonal gammopathies are discussed, most researchers think of multiple myeloma first, but MGUS and WM are other common causes of these disorders. IgM monoclonal proteins constitute about 15% of monoclonal proteins and contrary to what is known, it is more common in diseases with malignant character such as WM and Lymphoma than benign MGUS. And these patients, including those diagnosed with MGUS, should be under surveillance indefinitely.

**Keywords:** IgM monoclonal gammopathy, Waldenstrom macroglobulinemia, Non-Hodgkin lymphoma, Monoclonal gammopathy of unknown significance

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>x</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b>	<b>4</b>
2.1. IgM Monoklonal Gammopati Tanımı	4
2.1.1. IgM Gammopatilerin Ayırıcı Tanısında Yer Alan Hastalıklar	4
2.1.2. IgM Paraprotein Belirlenen Hastaların Değerlendirilmesine Yaklaşım	5
2.1.3. IgM Paraproteinemilerin Tanısında Kullanılan Laboratuvar Testler	6
2.2. Önemli Bilinmeyen Monoklonal Gammopati (MGUS)	8
2.2.1. MGUS Tanımı	8
2.2.2. Prevalans ve Risk Faktörleri	8
2.2.3. MGUS Sonuçları	9
2.2.4. İlerleme Riski Belirleyicileri	10
2.2.5. Hasta Yönetimi	10
2.3. Waldenström Makroglobulinemisi	12
2.3.1. Tanım ve Prevalans	12
2.3.2. Tanı	12
2.3.3. Hasta Yönetimi	14
2.3.4. Tedavi	15
2.3.5. WM Yanıt Kriterleri	17

2.3.4. WM Prognozu	18
2.4. IgM ile İlişkili Olabilecek Lenfoproliferatif Bozukluklar	18
2.5. IgM Tipi Primer Amiloidoz	19
2.6. IgM ile İlişkili Bozukluklar (IgM -RD)	20
2.6.1. IgM Paraproteinlerle İlişkili Nöropatiler	21
2.6.2. Renal Öneme Sahip Monoklonal Gammopati (MGRS)	22
2.6.3. Soğuk Aglütinin Hastalığı	22
2.6.4. Kriyoglobulinemi	22
2.6.5. POEMS Sendromu	23
2.6.6. IgM Paraproteinemi İlişkili Kutanöz Lezyonlar (MGCS)	24
<b>3. HASTALAR VE YÖNTEM</b>	<b>25</b>
3.1. Araştırmanın Tipi	25
3.2. Araştırmanın Yeri, Evreni ve Tarihi	25
3.3. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	25
3.4. Araştırmanın Etik Kurul Onayı	26
3.5. Araştırmanın Yöntemi	26
3.5.1. Araştırmanın Değişkenleri	26
3.5.2. Araştırmanın Veri Toplama Formu	26
3.6. İstatistiksel Analiz	26
3.7. Araştırma Bütçesi	27
<b>4. BULGULAR</b>	<b>28</b>
4.1. Demografik Bilgiler ve Komorbiditeler	28
4.2. Başvuru Şikayetleri	29
4.3. Başvuru Sırasında Splenomegali ve LAP İzlenmesi	30
4.4. Hemogram ve Ig düzeyleri	30
4.5. Patoloji sonuçları ve nihai tanıları	31
4.6. Hastaların Totalde ve Aldığı Tanılara Göre Takip Süreleri	31
4.7. Nihai Tanı Aldıktan Sonra Hastalara Başlanan Tedaviler	32
4.8. Tedaviye Yanıt ve Sağkalım Analizi	34
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>37</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>42</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>43</b>



<b>8. EKLER</b>	<b>50</b>
EK 1: Etik Kurul Onayı	50
EK 2: Veri Toplama Protokolü	52

### SİMGELER VE KISALTMALAR

ALA	: AL amiloidoz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRAB	: hyperCalcemia, Renal failure, Anemia and Bone disease -hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik lezyonları
DBBHL	:Diffuz büyük B hücreli lenfoma
HT	: Hipertansiyon
IgA	: Immunoglobulin A
IgG	: Immunoglobulin G
IgM - RD	: IgM- Related Diseases – IgM ile ilişkili bozukluklar
IgM	: Immunoglobulin M
Kİ	: Kemik iliği
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
LPL	: Lenfoplazmasitik Lenfoma
MALT	: Mucosa Associated Lymphoid Tissue - mukozaya bağlı lenfoid doku (MALT) lenfoma
MG	: monoklonal gammopati
MGCS	: Monoclonal Gammopathy of Cutaneous Significance – Kutanöz öneme sahip MG
MGRS	: Monoclonal Gammopathy of Renal Significance – Renal öneme sahip MG
MGUS	: Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance – Önemi bilinmeyen MG
MM	: Multiple Miyelom
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MZL	: Marjinal Zon Lenfoması
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma

PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
POEMS	: Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, Skin lesions - polinöropati, organomegali, endokrinopati, M proteini ve cilt lezyonları
SFLC	: Serum Free Light Chain - serum serbest hafif zincir
SIFE	: Serum İmmünofiksasyon Elektroforezi
SLL	: Small Lymphocytic Lymphoma – Küçük Lenfositik Lenfoma
SMM	: Smoldering Multiple Miyelom
SPEP	: Serum Protein Elektroforezi
Tip2DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WM	: Waldenström Makroglobulinemisi

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. IgM paraproteininin göstergesi olan Serum elektroforezi (SPEP) (A) ve serum immünfiksasyon elektroforezi (SIFE) (B) ile ilgili tipik bulgular.	6
2.2. M-proteini ile ilişkili durumlar.	9
2.3. Mayo Clinic WM tedavisi için konsensus.	16
2.4. Mayo Clinic WM kurtarma tedavisi için konsensus.	16
2.5. IgM gammopatilerle ilişkili klinik belirtilere genel bir bakış.	20
4.1. WM hastalarında Kaplan-Meier Sğkalım analizi	35

## TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. WM için uluslararası prognostik puanlama sistemi	15
4.1. Hastaların demografik özellikleri	28
4.2. Hastaların başvuru şikayetleri	29
4.3. Hastalarda başvuru sırasında splenomegali ve LAP izlenmesi	30
4.4. Hastaların İg ve CBC değerleri	30
4.5. Hastaların hemogram bozukluklarına göre tanımlanması	31
4.6. Hastaların Patoloji ve Nihai tanıları	31
4.7. Hastaların totalde ve aldığı tanılarına göre takip süreleri	32
4.8. Nihai tanı aldıktan sonra hastalara başlanan ilk tedavi	32
4.9. Nihai tanı aldıktan sonra hastalara verilen 2. tedavi	33
4.10. Nihai tanı aldıktan sonra hastalara verilen 3. tedavi	33
4.11. WM tanılı hastalarda tedavi yanıtı	34
4.12. WM dışı hastalarda tedavi yanıtı	34
4.13. WM dışı hastalarda tedaviye olan IgM yanıtı	35
4.14. Nihai tanılarına göre hastaların son durumu	36

### 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Genellikle tesadüfi bir bulgu olan monoklonal gammopati (MG), 50 yaş üstü kişilerin % 3.2-3.5'inde görülmektedir. MG'lerin karakteristik özelliği klonal plazma hücrelerinden bir immünoglobulinin (M-protein) aşırı üretimidir (1).

MG teşhisi, serum protein elektroforezi (SPEP) ve immünofiksasyon testleri ile konur. SPEP'nin tarama testi olarak önerildiği durumlar:

- MG varlığı şüphesi
- Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı , akut veya kronik inflamasyon

- Açıklanamayan kan sayımı değişiklikleri (anemi, sitopeni)
- Açıklanamayan böbrek hastalığı (akut böbrek yetmezliği veya nefrotik sendrom)
- Açıklanamayan karaciğer hastalığı (siroz)
- Polinöropati
- Serum biyokimyasında total protein seviyesindeki artış, albumin globulin oranında ters dönüş olması
- Şüpheli konjenital veya edinilmiş immün yetmezlik
- Hiperkalsemi.(2)

MG'lerin %70'e kadar çoğunluğunu İmmunoglonulin G (IgG) tipi MG oluşturmaktadır, bunu %10-20 oranında İmmunoglobulin M(IgM) gammopatisi izlemektedir. İmmunoglobulin A(IgA) gammopatileri (% 10-17) ve biklonal gammopatiler (birden fazla monoklonal immünoglobulin varlığı) (% 3-5) daha nadirdir

IgM MG'i doğrulandıktan sonra, bu laboratuvar bulgusunun nedenleri ile ilgili soru ortaya çıkar.

IgM gammopatilerin ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar:

- Önemi bilinmeyen MG ("monoclonal gammopathy of unknown significance", MGUS)
- Waldenström makroglobulinemisi (WM)
- Diğer indolent lenfomalar (kronik lenfositik lösemi (KLL), folliküler lenfoma, marjinal zon lenfoma( MZL), mantle hücreli lenfoma (MALT) )
- IgM tipi primer amiloidoz

- IgM ile ilgili bozukluklar

- IgM nöropatileri

- Renal öneme sahip MG (“monoclonal gammopathy of renal significance”, MGRS)

- Soğuk aglütinin hastalığı

- Kriyoglobulinemi (tip I ve tip II)

- POEMS sendromu (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, Skin lesions - polinöropati, organomegali, endokrinopati, M proteini ve cilt lezyonları)

- Kutanöz öneme sahip MG (MGCS - Monoclonal Gammopathy of Cutaneous Significance)(Schnitzler sendromu, Pyodermagangrenosum, Skleromiksödem) (3)

Bu hastalıkların klinik belirtileri, sessiz lezyonlardan agresif ve potansiyel olarak ölümcül olan hastalıklara kadar geniş bir çeşitlilik gösterir. Bu nadir durum nadirlik ve heterojenlik nedeniyle sıklıkla yanlış teşhis edilir. Bu çalışmamızda, Merkezimizde serum immünofiksasyon elektroforezi (SIFE) ile doğrulanmış IgM MG’si olan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. IgM Monoklonal Gammopati Tanımı

MG'ler, plazma hücrelerinin monoklonal proliferasyonu ile ilişkili bir grup bozukluktur. Bu bozukluk grubuna paraproteinemi, disproteinemi veya immünoglobulinopatiler de denir. Elektroforetik ve immünolojik olarak homojen (monoklonal) proteinlerin salgılanması ile karakterize edilirler. Her monoklonal protein (M protein, miyelom proteini veya paraprotein), aynı sınıf ve alt sınıftan iki ağır (H) polipeptit zincirinden ve aynı tipte iki hafif (L) polipeptit zincirinden oluşur. Ağır polipeptit zincirleri IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE'dir (gamma, alfa, mu, delta, epsilon), hafif zincir tipleri kappa ( $\kappa$ ) ve lambda ( $\lambda$ ) dır (4)

MG'lerin %70'e kadar çoğunluğunu IgG tipi monoklonal gammopati oluşturmaktayken, bunu %10-20 oranında IgM gammopatisi izlenmektedir. IgA gammopatileri (%10-17) ve biklonal gammopatiler (birden fazla monoklonal immünoglobulin varlığı) (%3-5) daha nadirdir. Monoklonal IgM gammopatisi doğrulandıktan sonra, bu laboratuvar bulgusunun nedenleri ile ilgili soru ortaya çıkar (3).

#### 2.1.1. IgM Gammopatilerin Ayırıcı Tanısında Yer Alan Hastalıklar

IgM MG ile ilişkili hastalıklar sessiz klinik giden düşük tümör yükü hastalıklardan, agresif ve potansiyel olarak ölümcül olan hastalıklara kadar geniş bir çeşitlilik gösterir. Ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar.

- MGUS
- WM
- Diğer indolent lenfomalar (KLL, foliküler lenfoma, MZL, MALT)
- IgM tipi primer amiloidoz
- IgM ile ilgili bozukluklar



- IgM nöropatileri
- MGRS
- Soğuk aglütinin hastalığı
- Kriyoglobulinemi (tip I ve tip II)
- POEMS sendromu
- MGCS(Schnitzler sendromu, Pyoderma gangrenosum, Skleromiksödem) (3)

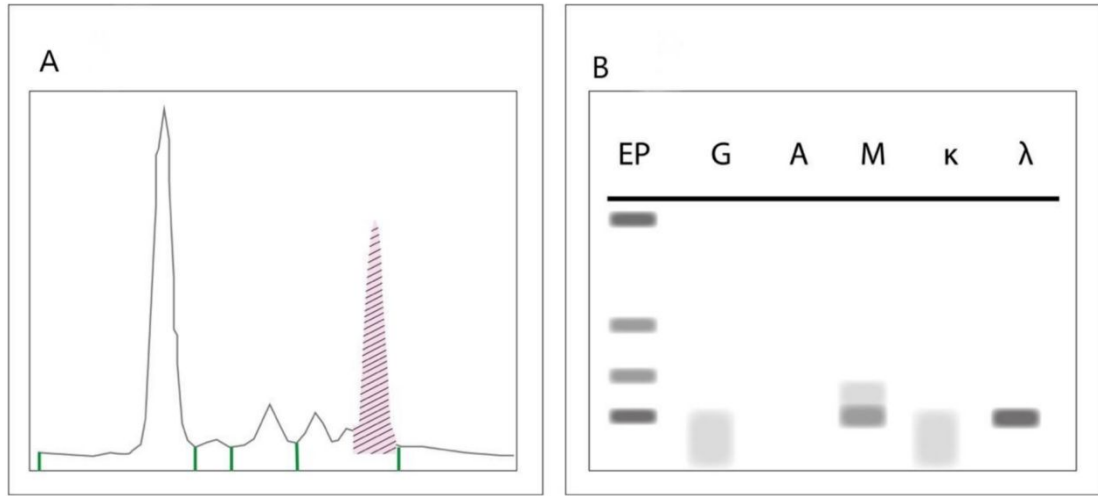
### **2.1.2. IgM Paraprotein Belirlenen Hastaların Değerlendirilmesine Yaklaşım**

IgM paraproteinemi ayırıcı tanısında yeralan hastalık spektrumu geniştir. Bu nedenle hastalar çeşitli semptom ve bulgularla ortaya çıkabilir. Kilo kaybı, gece terlemeleri ve ateş gibi konstitüsyonel semptomlar lenfoproliferatif bir bozukluğu düşündürür. Kronik ishal, erken doyma ve gastrointestinal kanaması gibi gastrointestinal semptomlar, kalp yetmezliği ve postüral hipotansiyon belirtileri AL amiloidozu (ALA) düşündürülebilir. Baş ağrısı, baş dönmesi, görme değişiklikleri WM ile ilişkili hiperviskozite sendromunu gösterebilirken, nöropati bulguları POEMS veya paraproteinemik nöropatiyi düşündürülebilir. Eşzamanlı ürtikeryal döküntülerin varlığı Schnitzler sendromu şüphesini uyarabilir (5).

Fizik muayenede lenfoproliferatif bir hastalığı düşündüren lenfadenopati ve hepatosplenomegali mutlaka bakılmalıdır. ALA hastalarında makroglossi ve periorbital ekimoz olabilir(6). Periferik nöropatinin belgelenmesi ve karakterizasyonu için nörolojik muayene gereklidir(7). WM bağlamında merkezi sinir sistemi patolojisini düşündüren nörolojik semptomların varlığı Bing Neel sendromu şüphesini artırmalıdır(8).

### 2.1.3. IgM Paraproteinemilerin Tanısında Kullanılan Laboratuvar Testler

SPEP, SIFE ve serum serbest hafif zincir (SFLC) testi, paraprotein tanısı için gerekli standart tarama testleridir. SPEP sırasında, serum albümini globulinden ayrılır ve globulin dört ana gruba ayrılır: alfa-1-, alfa-2-, beta- ve gammaglobulin. İmmüoglobulinler (beta bölgesinde toplanan IgA hariç) gamma bölgesinde toplanır. Gamma bölgesindeki yoğun bir bant tipik olarak MG'lerde görülür. SPEP'teki bir artış monoklonal bir proteinin bir göstergesi olsa da, klonalitenin doğrulanması ve paraprotein izotipi SIFE gerektirir. SIFE sırasında, serum SPEP'teki gibi hazırlanır ve daha sonra immüoglobulin hafif ve ağır zincirlerine özgü antikorlarla inkübe edilir. Bir monoklonal protein genellikle belirli bir antikor şeridinde ayrı bir bantla sonuçlanır ve paraprotein alt tipinin tanımlanmasına izin verir(9).



**Şekil2.1.** Bir IgM paraproteininin göstergesi olan Serum elektroforezi (SPEP) (A) ve serum immünfiksasyon elektroforezi (SIFE) (B) ile ilgili tipik bulgular. SPEP'in altındaki gölgeli alan, monoklonal proteinlerin “sivri uç” özelliğini vurgulamaktadır. SIFE üzerindeki ayrık bantlar, klonaliteyi ve IgM lambda izotipini doğrular (5).

Kemik iliği (Kİ) incelemesi genellikle B lenfosit ve plazma hücre neoplazmalarının teşhisi için tanısaldır. Kİ aspiratının morfolojik analizinde WM ve IgM MGUS'ta lenfoplazmasitik lenfoid infiltrasyon görülürken, IgM tipi MM'da plazma hücre infiltrasyonu görülebilir(10). Kİ muayenesi, semptomu olmayan ve

monoklonal protein konsantrasyonu <15 g/L olan yaşlı hastalarda ertelenebilir. Bu durumlarda, hasta ile etkili iletişim ve yakın klinik izleme gereklidir(11)

Akım sitometrik immünofenotipleme, hematolojik malignitelerin tanısında giderek daha önemli bir rol oynamaktadır. Periferik kanın Akım sitometrik immünofenotipleme analizi genellikle KLL tanısı için yeterlidir, buna karşılık Kİ'nin Akım sitometrik immünofenotiplemesi diğer B hücreli lenfoproliferatif bozuklukların morfolojik değerlendirmesine önemli bir katkı sağlar. Akım sitometrik immünofenotipleme ayrıca plazma hücrelerini (MM'de görülecektir) WM veya diğer B hücreli lenfoproliferatif hastalıklarda meydana gelecek küçük B hücrelerinden ayırmak için de kullanılabilir. Özellikle, WM'de saptanan klonal plazma hücreleri genellikle MM'de görülen anormal fenotipi göstermez(12).

Spesifik translokasyonları arayan konvensiyonel karyotipleme ve floresan hibridizasyon Kİ numuneleri üzerinde de yapılmalıdır, t(11;14) 'ün ALA hastalarının yaklaşık%50'sinde mevcut olması dikkat çekicidir, bu nedenle genel klinikopatolojik tablo ile korelasyon önemini korumaktadır. Kromozom 6q delesyonu ve t(9;14) dahil olmak üzere diğer sitogenetik anormallikler, spesifik olmasa da WM/Lenfoplazmasitik Lenfomanın (LPL) göstergesidir (13).

Kemik lezyonlarını düşündüren semptomları olan, ancak normal bir kemik taraması veya tüm vücut Bilgisayarlı Tomografisi (BT) olan hastalarda, tüm vücut manyetik rezonans görüntüleme (MRG) düşünülebilir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) ekstramedüller hastalıktan şüphelenildiğinde ve non-sekrotuvar plazmasitomlar için düşünülebilir. Serum amiloid P (SAP) sintigrafisi, amiloid birikintilerinin görüntülenmesi için yararlı bir teknik olmasına rağmen, kullanılabilirliği sınırlıdır(14).

## 2.2. Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati (MGUS)

### 2.2.1. MGUS Tanımı

MGUS, bir pre-malign klonal bozukluktur. İlgili immünoglobuline (M-protein) göre sınıflandırılır: IgM dışı, IgM ve hafif zincir-MGUS. Uluslararası Miyelom Çalışma grubu tarafından, <30 g / L'lik bir serum monoklonal proteini, Kİ'nde <%10 klonal plazma hücresi olması ve en önemlisi de anemi, hipervizkozite, lenfadenopati, hepatosplenomegali, konstitüsyonel semptomlar veya altta yatan lenfoproliferatif bozukluğa atfedilebilecek diğer son organ hasarı kanıtı olmaması olarak tanımlanır. Son organ hasarı, Plazmaproliferatif hastalıkile ilişkili CRAB (hyperCalcemia, Renal failure, Anemia and Bone disease -hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik lezyonları) ile karakterizedir (15).

MGUS'ta en yaygın ağır zincir alt tipi, hastaların yaklaşık % 70'inde bulunan IgG olup, bunu IgM (%15), IgA (%12) ve biklonal gammopati (%3) izlemektedir. Hafif zincir MGUS, monoklonal immünoglobulin yokluğunda anormal SFLC oranı (<0.26 veya > 1.65), Kİ'de <%10 plazma hücreleri olması ve CRAB kriterleri ve amiloidozun olmaması şeklinde tanımlanır (16).

### 2.2.2. Prevalans ve Risk Faktörleri

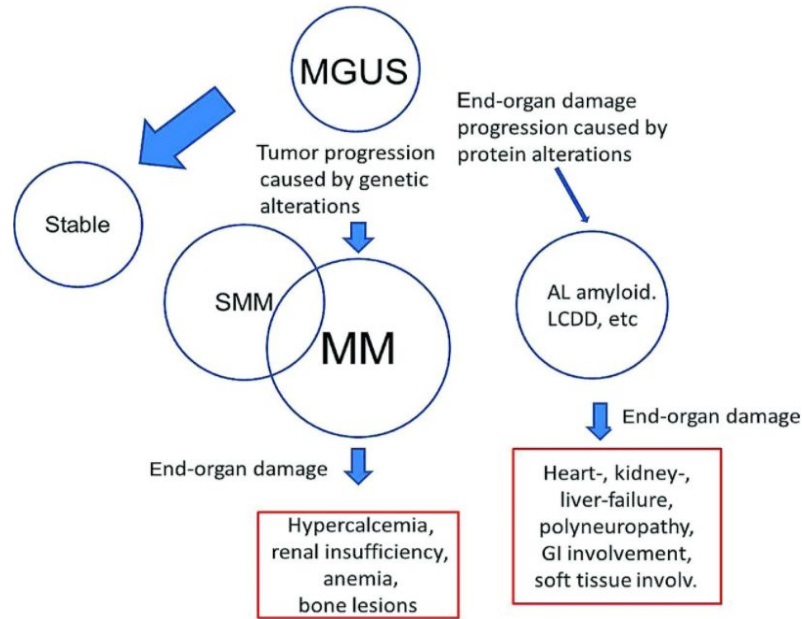
Mayo Clinic araştırmacıları, 50 yaş ve üzeri kişilerde MGUS'un genel yaşa ve cinsiyete göre ayarlanmış prevalansını %3,4 olarak belirlemişlerdir. Hem beyaz hem de Japon popülasyonlarında yapılan çalışmalar yaşla birlikte yaygınlıkta açık bir artış olduğunu göstermektedir. Prevalans ayrıca cinsiyetten de etkilenir: Beyaz erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla %3,7 ve %2,9, Japon erkek ve kadınlarda sırasıyla %2,8 ve %1,6 olarak bildirilmiştir (17).

MGUS'un etiyolojisi bilinmemektedir ve önceki çalışmalar hem genetik hem de çevresel faktörlerin rolünü desteklemektedir. Ailede MGUS veya MM öyküsü, MGUS riskini sırasıyla yaklaşık 3,3 ve 2 kat artırarak ortak bir çevresel ve / veya genetik etki olduğunu düşündürür. Özellikle daha genç yaşta radyasyona maruz

kalma, MGUS riskini önemli ölçüde artırır, ancak kötü huylu ilerlemeyle ilgili değildir(18;19).

### 2.2.3. MGUS Sonuçları

MGUS'un MM, lenfoproliferatif bozukluk, amiloidoz veya hafif zincir birikimi hastalığına ilerleme riski yılda %1'dir. Özellikle IgM MGUS hastalarında non-Hodgkin lenfoma (NHL), KLL, hafif zincirli amiloidoz ve WM gelişme riski yılda%1,5 oranında artmıştır. İlerleme için bağımsız risk faktörleri arasında MYD88 L265P mutasyonunun saptanması ve serum monoklonal protein seviyelerinin artması bulunur (20).



**Şekil 2.2.** M-proteini ile ilişkili durumlar. MGUS premalign bir durum olmasına rağmen, tüm MGUS hastalarının yaklaşık% 40'ı düşük riskli MGUS olarak kabul edilir ve yaşam boyu progresyon riski yalnızca% 2'dir. Tümör hücrelerinde genetik anormallikler ve Kİ değişiklikleriSmoldering MM (SMM) ve MM'ye ilerlemeye yol açabilir.SMM, premalign hastaları ve erken asemptomatik malign hastaları kapsar. Değişmiş yapıya sahip proteinler kümelenerek ilerleyen organ işlev bozukluğuna neden olabilirler. Bu ALA, LCDD (light chain deposition disease ) ve tip I kriyoglobulinemiye de görülür. Son olarak, POEMS sendromu, skleromiksödem ve Schnitzler sendromu gibi diğer nadir hastalıklar da monoklonal gammopatiler ile ilişkilidir, ancak patogenezi hala net değildir. (21)

#### 2.2.4. İlerleme Riski Belirleyicileri

Progresif hastalarla karşılaştırıldığında stabil kalacak olan MGUS hastalarının tahmini, hastalığın tanısı sırasında çok zordur. Bununla birlikte, M proteinin boyutu, M proteinin tipi, Kİ plazma hücre sayısı ve SFLC oranı, daha yüksek ilerleme riski olan hastaların belirlenmesinde yardımcı olur (22).

Mayo Clinic tarafından MGUS'tan MM'ye dönüşüm için risk modeli geliştirilmiştir. İlerleme için 3 ana risk faktörü tanımlanmıştır: IgG olmayan izotip, serum M-bileşen konsantrasyonunun  $>1.5$  g/dL olması ve anormal SFLC oranı. MGUS'un tanınmasından 20 yıl sonra MM'a ilerleme riski, 25 g/l M-protein değerine sahip olanlar için%49 iken, başlangıç M-protein değeri 5g/l veya daha az olan hastalar için sadece%14 olarak bildirilmiştir. Anormal SFLC oranına sahip hastalarda ilerleme riski, normal SFLC oranına sahip olanlara göre 3,5 kat daha yüksektir. SFLC oranı, serum monoklonal proteininin boyutundan ve tipinden bağımsızdır (23).

Kİ plazma hücre sayısında bakıldığında%5'ten fazla olanların artmış ilerleme riski saptanmıştır. Plazma hücreleri $<10$  olanlarda ilerleme oranı% 6,8, Kİ plazma hücre sayısı  $>10$  olanlarda ilerleme oranı %37 bildirildi (24).

Yaş, cinsiyet, hepatosplenomegali varlığı, hemoglobin, serum kreatinin, serum albümin değerleri ve monoklonal idrar hafif zincirinin varlığı veya miktarı ilerleme için belirleyici değildir. Floresans in situ hibridizasyon, multipl miyelomda olduğu gibi hemen hemen aynı sayıda ve tipte anormallik ortaya çıkarsa da, bunun MGUS'un MM'a ilerlemesinde rolü olduğuna dair çok az kanıt vardır. Gen ekspresyon profili, ilerleme riskini tahmin etmede yararlı olabilir, ancak şu anda ikna edici veri yoktur(22).

### 2.2.5. Hasta Yönetimi

İlk tanı sırasında, MM veya ALA'ü öngörebilecek semptom ve bulgulara vurgu yapılarak tam bir öykü ve fizik muayene yapılmalıdır. Tam bir kan sayımı, serum kalsiyum ve kreatinin değerleri ve idrar proteini için kalitatif bir test yapılmalıdır. Proteinüri bulunursa, elektroforez ve immünofiksasyon yapılmalıdır. SPEP, MGUS'un tanınmasından 3 ila 6 ay sonra, MM veya WM'ni dışlamak için tekrarlanmalıdır, çünkü monoklonal protein genellikle tesadüfen tanınır(22).

#### Düşük riskli MGUS.

Serum monoklonal protein  $<15$  g / l ise, IgG tipi ve SFLC oranı normale, nihai olarak miyeloma veya ilgili maligniteye ilerleme riski düşüktür. Bu durumda, klinik değerlendirme, tam kan sayımı, serum kreatinin ve kalsiyum değerleri MGUS'u gösteriyorsa, temel Kİ incelemesi veya iskelet radyografisi rutin olarak önerilmez. Öte yandan, hastanın açıklanamayan anemi, böbrek yetmezliği, hiperkalsemi veya kemik lezyonları varsa Kİ incelemesi gereklidir. Hastalar 6 ayda bir SPEP ile takip edilmeli ve eğer stabil her 2-3 yılda bir veya PC malignitesini düşündüreren semptomlar ortaya çıktığında takip edilmelidir (22).

#### Orta ve yüksek riskli MGUS.

Görünür MGUS'lu bir hastada  $>15$  g/l serum monoklonal proteini, IgA veya IgM protein tipi veya anormal SFLC oranı varsa, temelde plazma hücre malignitesini dışlamak için başlangıçta bir Kİ aspiratı ve biyopsisi yapılmalıdır. Daha önce tartışıldığı gibi, MGUS olduğu varsayılan bir hastada açıklanamayan anemi, böbrek yetmezliği, hiperkalsemi veya kemik lezyonları veya ALA şüphesi varsa, her zaman bir Kİ tetkikleri gereklidir. Kİ muayenesinde hem konvansiyonel sitogenetik hem de floresan in situ hibridizasyon yapılmalıdır. Varsa, bir plazma hücre etiketleme endeksi ve akım sitometrisi kullanılarak periferik kanda dolaşan plazma hücrelerinin araştırılması yararlıdır(25)

Asemptomatik retroperitoneal lenf nodları olabileceğinden, karnın BT taraması bir IgM monoklonal proteini varlığında yapılmalıdır. MM veya WM'e dair kanıt varsa, laktat dehidrojenaz,  $\beta$ -2-mikroglobulin ve C-reaktif proteinler belirlenmelidir. Bu testlerin sonuçları tatmin ediciyse, hastalar 6 ayda bir SPEP ve tam kan sayımı, ardından ömür boyu yıllık takip edilmelidir. Klinik araştırmanın bir parçası olmadığı sürece tedavi endike değildir. Klinik durumlarında herhangi bir değişiklik olursa hastalar doktorlarına başvurmalıdır (26)

### **2.3. Waldenström Makroglobulinemisi**

#### **2.3.1. Tanım ve Prevelans**

WM, B hücreli lenfomanın nadir bir formudur, IgM'nin yüksek serum seviyeleri ve IgM üreten klonal lenfoplazmasitik hücreler tarafından Kİ ve diğer organların infiltrasyonu ile karakterize edilir. Klinik özellikler arasında anemi, trombositopeni, hepatosplenomegali, lenfadenopati ve nadiren hiperviskozite yer alır(27).

Yaşa göre ayarlanmış WM insidansı yılda milyon kişi başına 3.8'dir ve yaşla birlikte insidansı artar. WM insidansı erkeklerde kadınlara göre iki kat daha fazladır (sırasıyla milyonda 5.4'e karşı 2.7) (28).

#### **2.3.2. Tanı**

WM hastaları başvuru sırasında asemptomatik olabilir ve serum elektroforezinde ve immünofiksasyonda bir IgM monoklonal proteinin tesadüfen saptanmasından sonra tanı konabilir. WM olduğundan şüphelenilen bir hasta için önerilen tanı testleri aşağıda verilmiştir.

Şüpheli WM'e tanısal yaklaşım.

- SPEP
- IgM ağır zincirini ve hafif zincir tipini doğrulamak için SIFE



- IgG, IgA ve IgM için kantitatif test
- Protein elektroforezi için 24 saatlik idrar toplaması; test edilen hastaların%40-%80'inin idrarında monoklonal hafif zincirler tespit edilir
- İmmünoglobulin içermeyen hafif zincir testi (uzun vadeli değer belirlenmemiştir)
- Prognoz için serum  $\beta$ 2mikroglobulin değerlendirmesi (WM için uluslararası evreleme sisteminin bir parçası)
- Kİ biyopsisi
- İmmunfloresan ile sitogenetik çalışmalar; MYD88 mutasyon analizi gerekli
- Organomegali ve lenfadenopati için karın ve pelvisin BT'i (semptom yokluğunda iskelet incelemesi ve kemiklerin radyografik görüntülemesi gereksizdir)
- Hiperviskozite sendromunun belirti ve semptomları mevcut olduğunda veya IgM>4000 mg/dL olduğunda serum viskozitesi gerekir
- Klinik belirtiler temelinde, yapılacak tetkikler: coombs testi (soğuk otoantikor) ve kriyoglobulin veya amiloid birikintileri için dokuörnekleri
- Rituksimab tedavisi planlanıyorsa Hepatit B ve C taraması gereklidir (27).

Kİ infiltrasyonu her zaman mevcut olduğundan, WM tanısı immünohistokimya ile Kİ biyopsisi ile LPL'in histolojik olarak gösterilmesine dayanır. Lenfositler ve lenfoplazmasitik hücreler IgM, kappa veya lambda, CD19, CD20 ve zayıf CD22'yi eksprese eder. CD5 ve CD23 genellikle negatiftir. CD38 veya CD138 eksprese eden ve lenfositik bileşenle aynı sınırlı hafif zincir ekspresyonunu gösteren monoklonal plazma hücreleri de WM hastalarının Kİ'nde bulunur. WM hastalarının rutin tanısal değerlendirmesi için sitogenetik analiz gerekli değildir. (29)

MYD88 geninde, tek bir nükleotid değişikliği, yani 265. amino asit pozisyonunda (MYD88 L265P) lösin - ile - proline sahip olan oldukça tekrarlayan bir somatik mutasyon son yıllarda keşfedilmiştir. Birçok çalışma, bu mutasyonun WM'nin% 90'ından fazlasında ve IgM - MGUS hastalarının% 50 ila% 80'inde mevcut olduğunu göstermiştir. MYD88 mutasyonu nadiren MZL veya KLL'de bulunur .Bu nedenle bu mutasyon için test yapılması, WM'yi diğer lenfoproliferatif neoplazmlardan ayırmak için tanı çalışmasında önerilmektedir. Bunların değerlendirmesi, WM'yi nadir IgM MM vakalarından ayırt etmek için de yararlı olabilir, çünkü MYD88 mutasyonu hiçbir zaman MM'de, hatta IgM izotipinde bulunmaz.(30; 31; 32;33)

WM'de mutasyona uğramış ikinci en yaygın gen CXCR4'tür. Ancak WM hastalarının teşhis çalışmalarının bir parçası olarak CXCR4 mutasyonları için rutin testler şu anda önerilmemektedir (34; 35)

Düşük lenfadenopati sıklığı nedeniyle, WM'nin ilk evrelemesinde göğüs, karın ve pelvisin BT taraması rutin olarak önerilmemektedir ve tedaviye ihtiyaç duyan semptomatik hastalara ayrılmalıdır. Başlangıç BT taramasında büyümüş lenf nodları, splenomegali veya plevral efüzyonlar görülürse, tedaviyi tamamladıktan sonra yanıtı değerlendirmek için tekrarlanmalıdır (27).

### **2.3.3. Hasta Yönetimi**

Hastalar belirgin şekilde yüksek IgM seviyeleri ve KI'nin% 30'dan fazla infiltrasyonu ile baş vurabilir, ancak semptomları olmadığı için tedavi gerektirmezler. Tersine, hastalar düşük seviyelerde monoklonal IgM proteini ve minimal klonal KI infiltrasyonuna sahip olabilir ve yine de amiloid birikimi, soğuk aglütinin hemolitik anemi ve tip II karışık kriyoglobülinemi dahil olmak üzere IgM proteini ile ilişkili komplikasyonlar için tedaviye ihtiyaç duyarlar. WM için bir sınıflandırma şeması Tablo 2.1'de verilmektedir (27).

**Tablo 2.1.** WM için uluslararası prognostik puanlama sistemi

Prognozla ilişkili faktör		Değerler
Yaş, y		>65
Hemoglobin, g/dL		≤11,5
Trombosit, no./mcrL		≤100000
β <sub>2</sub> -mikroglobulin, mg/L		>3
Monoklonal IgM, g/dL		>7
Risk oranı ve sağkalım		
Risk oranı	Puanlama <sup>a</sup>	Ortalama Sağkalım, ay
Düşük	0 ve ya 1 (yaş haric)	142,5
Orta	2 veya >65 yaş	98,6
Yüksek	>2	43,5

Kısaltmalar: IgM – İmunoglobulin M

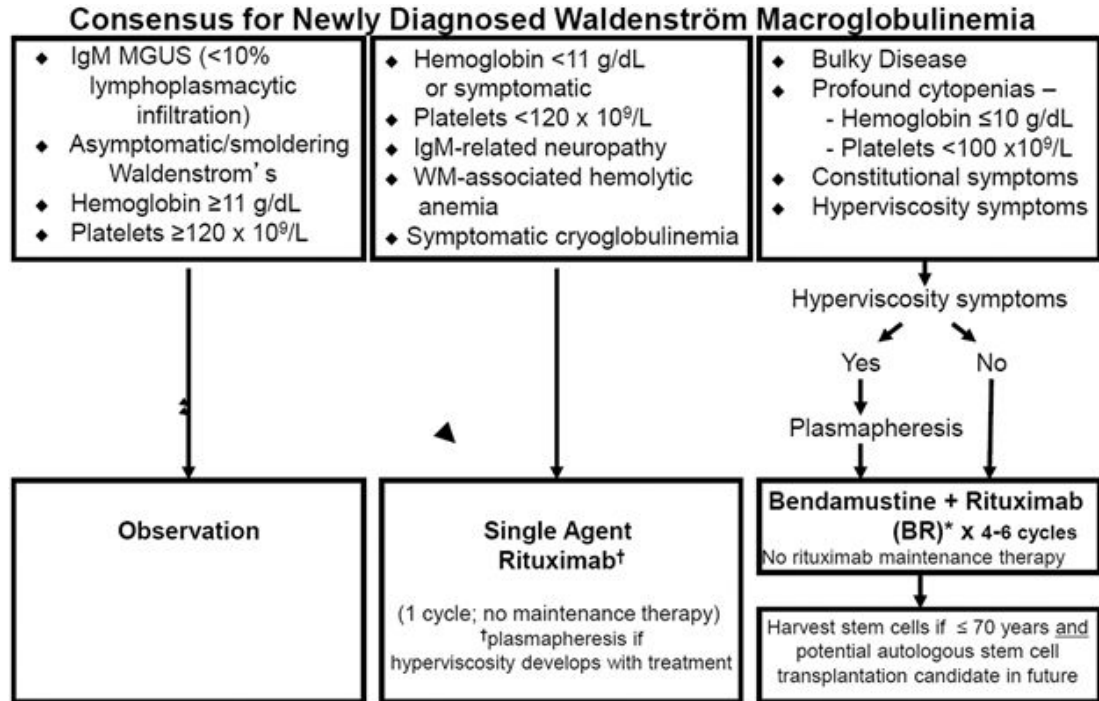
<sup>a</sup> Her pozitif faktör için bir puan verilir ve risk puanı, puanların toplamıdır.

Beş olumsuz ortak değişkene göre (yaş>65 yaş, Hb≤11.5 g/dL, PLT ≤ 100×10<sup>9</sup>/L, beta2-mikroglobulin> 3 mg/L, IgM> 7.0 g/dL) hastalar %87,%68 ve%36 olmak üzere 5 yıllık sağkalım oranları ile düşük,orta veya yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır. Prognostik Skorlama Sistemi sadece tedaviye ihtiyaç duyan hastalar için kullanılacaktır. Sistem, hastanın müdahale gerektirip gerektirmediğini belirlemek için kullanılmamalıdır; bu belirleme klinik bir karar olmaya devam etmektedir (27).

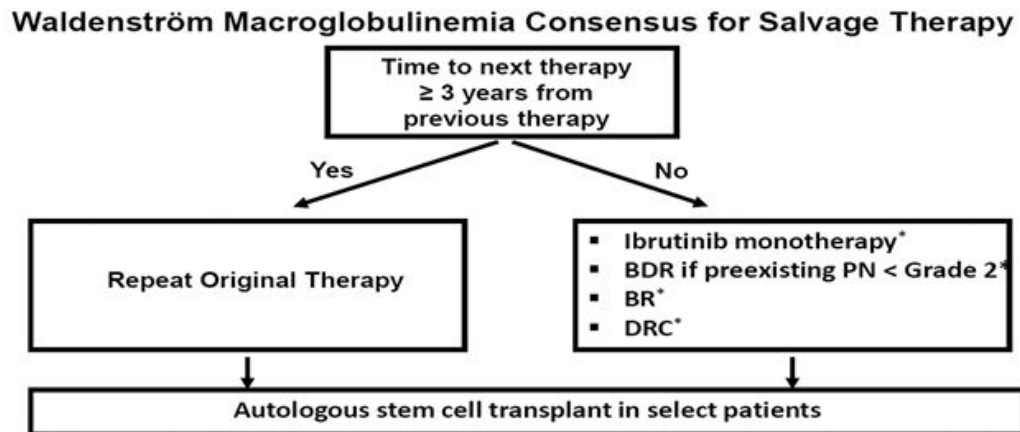
### 2.3.4. Tedavi

WM kriterlerini karşılayan birçok hasta asemptomatik oldukları için acil tedavi gerektirmez. Mevcut kılavuzlara göre, tedaviye başlama kararı paraprotein konsantrasyonuna değil, aktif hastalığın belirti veya semptomlarının varlığına dayanmalıdır. Tedaviye yönelik en yaygın endikasyonlar, KI infiltrasyonu (çoğunlukla anemi), konstitusyonel semptomlar, büyük lenfadenopatiler veya splenomegali, ve paraproteine bağlı belirtiler (çoğunlukla hipervizite, periferik nöropati, semptomatik kriyoglobulinemi, amiloidoz, soğuk aglütinin hastalığı) olmasıdır (27).

Tedavi düzenlenmesinde 2018 Mayo Klinik konsensus algoritmaları Şekil 2.3 ve Şekil 2.4'te gösterilmiştir (27).



Şekil 2.3. Mayo Clinic WM tedavisi için konsensus.



\*If not previously used.

For multiply relapsed or refractory disease, in addition to the regimens listed above, consider nucleoside analog (cladribine or fludarabine)-based regimens or everolimus as alternatives. DRC = Dexamethasone + Rituximab + Cyclophosphamide; BR = Bendamustine + Rituximab; BDR = Bortezomib (weekly), Dexamethasone + Rituximab; PN= peripheral neuropathy

Şekil 2.4. Mayo Clinic WM kurtarma tedavisi için konsensus.

### 2.3.5. WM Yanıt Kriterleri

WM hastalarında tedaviye verdikleri yanıt aşağıda sıralandığı gibi 6. Uluslararası WM Çalışmayı yanıt kriterlerine göre değerlendirildi.

- Tam yanıt – İF ile serum monoklonal IgM proteinin olmaması veya Normal serum IgM düzeyi, tanı zamanı varsa ekstramedüller hastalığın tümüyle kaybolması veya morfolojik olarak normal Kİ aspirasyonu ve biyopsisi
  - Çok iyi kısmi yanıt – Monoklonal IgM protein halen mevcut, ancak serum IgM düzeyinde bazal duruma göre %90 azalma izlenmesi ve tanı zamanı varsa ekstramedüller hastalığın tamamen kaybolması ve yeni aktif hastalığa ait işaret yada semptom yok
  - Kısmi yanıt – Monoklonal IgM protein halen mevcut, ancak serum IgM düzeyinde bazale göre %50-89 azalma izlenmesi ve tanı zamanı varsa ekstramedüller hastalığın tamamen kaybolması ve yeni aktif hastalığa ait işaret yada semptom yok
  - Minimal yanıt – Monoklonal IgM protein halen mevcut, ancak serum IgM düzeyinde bazale göre %25-49 azalma izlenmesi ve yeni aktif hastalığa ait işaret yada semptom yok
  - Stabil hastalık – Monoklonal IgM protein halen mevcut, ancak serum IgM düzeyinde bazale göre %25 azalma veya artma izlenmesi ve tanı zamanı varsa ekstramedüller hastalıkta (LAP, Splenomegali gibi) ilerleme olmaması ve yeni aktif hastalığa ait işaret yada semptom yok
  - Progresif Hastalık – serum IgM değerlerinde %25'den daha fazla artış izlenmesi (eğer tek kriter buysa belirlenen oranın artışı dışında  $>0,5$  g/dL mutlak artış da gereklidir ve/veya hastalığa atfedilecek klinik özelliklerde progresyon izlenmesi
- (36)

### 2.3.4.WM Prognozu

70 yaşın altındaki hastalar 10 yıldan fazla bir ortalama hayatta kalma süresine sahiptir. 70-79 yaş için yaklaşık 7 yıl; 80 yaş ve üstü için yaklaşık 4 yıl olduğu gösterilmiştir (37).Bununla birlikte, birçok hastada, WM veya tedavi yerine diğer faktörler ölüm nedeni olabilir (38;39)

### 2.4. IgM ile İlişkili Olabilecek Lenfoproliferatif Bozukluklar

IgM paraproteinemisi, WM/LPL hastalarında iyi bilinen bir bulgu olmasına rağmen diğer indolent lenfomalarda (KLL, SLL, foliküler lenfoma, MZL, NodalMZL, dalak MZL ve MALT) da tespit edilebilir (3)

IgM salgılayan bu bozuklukların herhangi biri WM olarak kabul edilebilir veya WM ile karıştırılabilir. WM ve MZL arasında ayırım yapmak prognoz açısından önemlidir, çünkü MZL ve WM farklı prognostik skorlara sahiptir. Ayırım ayrıca terapötik bir öneme sahiptir: örneğin bendamustin/rituksimab rejimi, hem MZL hem de WM'ye karşı etkinlik gösterirken, bortezomib bazlı rejimler sadece WM için daha etkilidir.(40; 41) Ibrutinib tedavisinin, her iki tarafa karşı etkinlik göstermiştir ve WM için ilk sıra tedavisi olarak onaylanmıştır, ancak sadece relaps veya refrakter MZL için onaylanmıştır. (42)

MZL, üç ana alt tip içeren heterojen bir tümör grubudur: MALT lenfoma, dalak MZL ve nodal NMZL (10). MZL, MALT ve dalak lenfoid dokusunda en belirgin olan sekonder lenfoid foliküllerin marjinal bölgesi içinde olgun bir B hücrelerinin malign transformasyonundan kaynaklanır. (43) IgM paraproteinemi her üç tip MZL da gözlenebilir (44)

KLL ve SLL benzer morfolojik ve biyolojik özellikleri paylaşır, temel fark KLL için periferik kan ve Kİ tutulumu ve SLL için lenf nodu tutulumu olmasıdır. KLL'de paraproteinemi uzun zamandır bilinmektedir. Son veriler, KLL/SLL'de%2.5 ila%20 yaygınlıkta bir IgM pik görülebileceğini ve IgM

paraproteineminin yüksek riskli genetik özellikler ve olumsuz bir sonuç ile ilişkili olduğunu göstermektedir (45).

Diffuz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) hastalarının yaklaşık%12'sinde bir IgM paraprotein bulunur. DBBHL'da IgM MG bulgusunun olumsuz bir prognoz ve merkezi sinir sistemi nüksü riski ile ilişkili olduğu dikkat çekicidir (46).

MALT'ın IgM paraproteinlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir.Yapılan bir çalışmada 11 MALT vakasının tümü B-hücreli antijenleri ve CD5 için pozitif ve CD23 için negatifti. Bu vakalar siklin D1 ve t (11; 14) pozitif idi. Tedavi edilmeyen 8 hastada serum IgM paraprotein seviyeleri, 0.2 - 1.3 g / dL arasında değişmekte olup, medyan 0.4 g / dL görüldü (44)

### **2.5. IgM Tipi Primer Amiloidoz**

ALA, Kongo kırmızısı ile boyananve çapraz polarize ışıkla bakıldığında patognomonik kırmızı-yeşil çift kırılma yapan hücre dışı çözünmez fibril birikintileri olarak bazı monoklonal immünoglobulin hafif zincirlerinin yanlış katlanması, birikmesi ve depolanmasından kaynaklanır. Yaşa göre ALA insidansı milyon hasta yılı başına 5.1 ila 12.8'dir (47) ve genellikle en iyi SFLC testi ile izlenen klonal plazma hücre diskrazileri ile ilişkilidir (48).

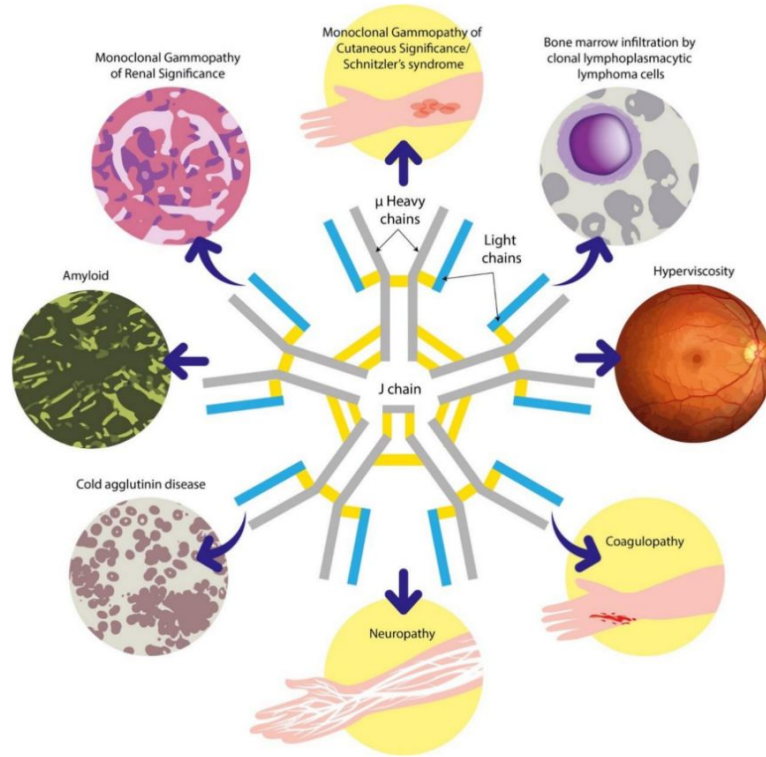
IgM ilişkili hafif zincir amiloidozu, sistemik ALA'u olan tüm hastaların %5-7'sini oluşturur(6). WM/LPL tanılı hastalar arasında da %7.5 oranında amiloidoz bildirilmiştir, bu hastaların yarısında nihai tanı hem WM, hem de amiloidoz kabul edilmiştir(49).

Sistemik ALA tipik olarak altta yatan bir plazma hücresi neoplazmı ile ilişkilidir ve hastaların yaklaşık % 50'sinde t (11; 14) görülür(50). Buna karşılık, MYD88L265P mutasyonu WM'li hastaların çoğunda bulunur, üçte biri de CXCR4WHIM mutasyonuna sahiptir. Bunlar hem prognostik hem de sağkalım ve tedavi sonuçlarının öngörüsüdür(34).

IgM ALA'lu hastalarda diğer ALA alt tiplerinden daha fazla yumuşak doku, akciğer ve sinir tutulumu görülürken, kardiyak tutulum IgM olmayan amiloidoz hastalarına göre daha az görülür(51). IgM amiloidoz hastalarının yakın tarihli bir analizi, karaciğer ve sinir tutulumunun ek olumsuz prognostik faktörler olduğunu düşündürmektedir, bu hasta grubunda kemoterapiye yanıt daha az bildirilmiştir(52).

## 2.6. IgM ile İlişkili Bozukluklar (IgM -RD)

“IgM ile ilişkili bozukluklar” (IgM - RD) terimi, lenfoma morfolojik kanıtı olmaksızın ortaya çıkan IgM monoklonal proteine atfedilebilen semptomları tanımlamak için 2002 yılında tanımlandı. Bu tanı altında geniş bir hastalık yelpazesi birleşir. IgM gammopatilerle ilişkili klinik belirtilere genel bir bakış Şekil 2.5’de gösterilmiştir(5).



**Şekil 2.5.** IgM gammopatilerle ilişkili klinik belirtilere genel bir bakış. IgM pentamerinin bu belirtilere neden olan yüksek moleküler ağırlıklı parçası merkezde gösterilmiştir. IgM = immünoglobulin M.



### 2.6.1. IgM Paraproteinlerle İlişkili Nöropatiler

Aktif bir B hücresi veya plazma hücresi malignitesinin yokluğunda meydana gelen paraproteinemik nöropati fenomeni uzun yıllardır bilinmektedir. IgM paraproteinemik nöropatinin, monoklonal IgM'nin doğrudan nöral antijenlere bağlanması sonucunda oluştuğuna dair kanıtlar vardır. Bu antijenler arasında miyelinle ilişkili glikoprotein, gangliosid ve ganglio-N-tetraosilseramid proteinleri bulunur. Bu hipotezi destekleyen miyelin liflerinde ve Schwann hücreleri ve makrofajlarında tanımlanan diğer nörolojik döküntülerde monoklonal IgM birikintileri tespit edilmiştir.

IgM ile ilişkili nöropati genellikle hem duyuşsal hem de motor fonksiyonlarda bozulmayı içerebilen progresif ve simetrik distal nöropati şeklinde prezente olur. Sinir iletim çalışmalarındaki bulgular demiyelinizasyon sürecine benzemektedir ve sinir biyopsileri aksonal kaybı ortaya çıkarabilir. "İdiyopatik" periferik nöropatisi olan hastaların taranması, %10'unun saptanabilir bir monoklonal proteine sahip olduğunu ortaya koymuştur (53). ALA ve POEMS sendromu gibi nöropatiye neden olduğu bilinen plazma hücresi diskrazilerinin ve nöropatinin hematolojik olmayan nedenlerinin dışlanması gerekmektedir. Paraprotein ile ilişkili nöropati ve diğer tıbbi nedenlerle ilişkili nöropati arasında ayırım yapmak hem klinik değerlendirmeye hem de sinir iletim çalışmalarına dayanarak zordur (53).

Paraprotein ile ilişkili periferik nöropatideki ikinci zorluk, etkili tedavi stratejilerinin olmamasıdır. Bu, özellikle tedavi için hematolojik bir endikasyonun olmadığı IgM MGUS durumunda geçerlidir. İntravenöz immünoglobulin düşünülebilir, ancak sadece sınırlı, kısa süreli fayda kanıtı vardır ve etki mekanizması iyi anlaşılmamıştır(54). Rituksimab, muhtemelen altta yatan B-hücresi klonunu hedefleyerek seçilen hastalarda rol oynayabilir(55). Tek bir vaka serisi, fludarabinin potansiyel faydasını önerdi, ancak bu ilacın toksisitesi göz önüne alındığında, kullanımı faydalı olmayabilir (56).

### 2.6.2. Renal Öneme Sahip Monoklonal Gammopati (MGRS)

MGRS, aktif bir B hücresi malignitesinin yokluğunda ortaya çıkabilen paraprotein ile ilişkili böbrek hasarı olarak tanımlanır. Böbrek yetmezliği MM'nin tanımlayıcı bir özelliği olduğundan ve diğer MG'lerle de ilişkili olabileceğinden aktif bir plazma hücresi veya B-hücresi malignitesi tespiti ayırıcı tanıda çok önemlidir (57).

MGRS tanısı koymanın ilk adımı, onu paraproteinemiye bağlı olmayan böbrek hastalığından ayırt etmektir. Bu nedenle bu vakalarda renal biyopsi önerilir, çünkü bu ayırım sadece klinik değerlendirmeye dayanarak çok zor olabilir. MGRS'nin histopatolojik tanısı uzmanlık gerektirir ve elektron mikroskopisi önerilmektedir. Böbrekte IgM birikintileri görülen MGRS'nin alt tipleri sadece tip II kriyoglobülinemik vaskülit ve proliferatif glomerülonefrittir. MGRS tedavisinde uygun ajan veya kombinasyonlar konusunda rehberlik edecek yeterli kanıt yoktur(58).

### 2.6.3. Soğuk Aglütinin Hastalığı

IgM gammopatilerinin bilinen bir tezahürü de soğuk aglütinin hastalığıdır. Soğuk aglütinin hastalığı %15 oranında hemolitik anemiler içerir ve kırmızı kan hücresi zarlarına IgM bağlanmasıyla karakterize edilir ve burada kompleman aktivasyonu ve hemoliz ile sonuçlanır. Soğuk aglütinin hastalığı enfeksiyonlarla ilişkili olabilse de, aynı zamanda IgM gammopatilerinde de sık bildirilmiştir. Soğuk aglütinin hastalığı ve aktif hemoliz hastalarının tedavisi, çoğu tedavi seçeneğinin zayıf etkinliği nedeniyle zordur. Rituksimab'a sadece %40-60'lık bir yanıt oranı vardır (59).

### 2.6.4. Kriyoglobulinemi

Soğuk maruziyeti IgM paraproteinemili hastalarda kriyoglobulinemiye hızlandırabilir. Kriyoglobulinler, düşük sıcaklıklarda çöken immünoglobulinlerdir, bu da küçük ila orta boy damarların endotel hasarına ve vaskülitine yol açar. Klinik

bulgular akrosiyanoz, Raynaud hastalığı, ürtiker, periferik nöropati veya böbrek yetmezliğini içerir. Tip 1 kriyoglobulinemi, liveo retikularis ve ürtiker gibi bir dizi kutanöz belirtiyeye neden olabilir. Tip 2 karışık kriyoglobulinemi, vaskülit ve cilt ülserleri ile ilişkili, immün kompleks aracılı IgM paraproteineminin sekelidir. Tip 1 ve 2 kriyoglobulineminin altında yatan klonal bozukluklar sadece IgM paraproteinemiler değildir ve aynı zamanda diğer gammopatiler ve enfektif nedenlerle ilişkilidir. IgM paraproteinlerin diğer birçok komplikasyonunda olduğu gibi, kriyoglobulineminin tedavisi de altta yatan bozukluğa yönelik tedaviyle sınırlıdır(60).

### 2.6.5. POEMS Sendromu

POEMS sendromu, altta yatan bir plazma hücre diskrazisi ile ilişkili paraneoplastik bir sendromdur. Sendromun başlıca klinik özelliği, daha çok motor yetmezlikle giden kronik progresif bir polinöropatidir. Kısaltma POEMS sendromun çeşitli baskın özelliklerini içerir. Kısaltmaya dahil olmayan önemli özellikler arasında vasküler endotelyal büyüme faktörü(VEGF) yüksekliği, sklerotik kemik lezyonları, Castleman Hastalığı, papilödem, periferik ödem, asit, efüzyon, trombositoz, polisitemi, yorgunluk ve clubbing yer alır(61).

Hastaların çoğunda osteosklerotik miyelom olmasına rağmen, KI'nde sadece%5ve daha az plazma hücresi vardır ve IgM Kappa paraproteinlerine kıyasla IgM lambda ile daha sık ilişkili olması dikkat çekicidir (62).

Anemi, hiperkalsemi ve böbrek yetmezliği nadirdir. Bu özellikler ve üstün medyan sağkalım POEMS sendromunu multipl miyelomdan ayırır.

Baskın sklerotik plazmasitomu olan hastalarda, ilk basamak tedavi lezyona radyasyon içermelidir. Yaygın hastalığı olan hastalar için sistemik tedavi endikedir. Yararlı yaklaşımlar arasında kortikosteroidlerle tedavi, düşük dozda alkilatör tedavisi ve kök hücre nakli ile yüksek doz kemoterapi yer alır. Anti-VEGF terapilerinin, immün modülatör ilaçların ve proteazom inhibitörlerinin rolü henüz

tanımlanmamıştır, ancak tedaviyle ilişkili nöropatinin yüksek oranda olduğu bilinen ilaçlar ilk basamak tedavi olarak düşünülmemelidir (61).

### **2.6.6. IgM Paraproteinemi İlişkili Kutanöz Lezyonlar(MGCS)**

Paraproteinemi ile çeşitli dermatolojik bozukluklar ilişkilendirilebilir ve bunlar ksantoderma gibi nispeten iyi huylu durumlardan piyoderma gangrenozum gibi daha destrüktif lezyonlara kadar değişir. Dermatologlara bu dermatozlarla başvuran hastalar paraproteinler açısından taranabilir ve hematoloji görüşüne yönlendirilebilir. Aktif bir B hücresi veya plazma hücresi neoplazminin yokluğunda bir paraproteinemi ile birlikte deri lezyonlarının ortaya çıkması, MGCS olarak adlandırılmıştır (63).

Makroglobulinoz, ekstremitelerin ekstansör yüzeylelerinde deri renkli papüllerle karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Kutanöz IgM birikimi WM ile yakından ilişkili olan bu hastalığın ayırteci özelliğidir (64). Schnitzler sendromu, IgM paraprotein varlığında histopatolojide görülen nötrofilik dermatozlu bir ürtiker döküntü ile karakterizedir. Ekstrakutanöz belirtiler arasında hepatosplenomegali, lenfadenopati ve osteosklerotik lezyonlara sekonder kemik ağrısı bulunur. Yüksek serum interlökin 6 (IL-6) ve IL-8'in yanı sıra IL-1 antagonistlerine klinik yanıtlar, IL sinyallerinin bu hastalığın patogeneğinde anahtar rolü olduğunu göstermektedir (65). IgM paraproteinlerle ilişkili cilt lezyonlarının teşhisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir ve optimal tedavi belirsizdir. Cilt lezyonu yavaş seyirli ve rahatsız edici değil takibi uygundur. Medikal tedavilerde Rituksimab veya Bortezomib bazlı rejimler düşünülebilir. Schnitzler sendromunda pro-enflamatuar tedaviler bir alternatif olabilir (66).

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Tipi

Mevcut araştırma; IgM ilişkili hastalıkların spektrumunu değerlendirmeyi amaçlayan tek merkezli, müdahalesiz, retrospektif, kohort çalışmasıdır.

#### 3.2. Araştırmanın Yeri, Evreni ve Tarihi

Bu çalışma gözlemsel, tanımlayıcı bir kohort çalışmasıdır. 26.07.07 ile 09.08.19 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde serum immünfiksasyon analizi yapılmış olup da IgM paraproteinemisi saptanmış olan hastalar Klinik Biyokimya Laboratuvar veritabanından tarandı. Ayrıca 2003 ile 2019 yılları arasında Hematoloji Bilim Dalı tarafından izlenen hastalardan IgM paraproteinemisi belirlenenler Bilim Dalı veritabanından araştırıldı.

Hastaların demografik özellikleri, kronik hastalıkları, monoklonal IgM protein miktarı,patolojik tanıları, son tanıları,aldığı tedavi ve sonuçları hasta öyküleri elektronik kayıt sistemi üzerinden kaydedildi, son görüldükleri tarih ve sağkalım durumları belirlendi.

#### 3.3. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaşından büyük olmak
2. Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde serum immunofiksasyon yöntemleri ile belirlenmiş IgM tipi MG varlığı saptanması

Dışlanma kriterleri:

1. Dahil edilme kriterlerinin karşılanmaması ve kayıtlarda eksiklik ya da tutarsızlık olması dışlanma kriterleri olarak belirlendi.

### **3.4. Araştırmanın Etik Kurul Onayı**

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'nun onayı alınmıştır (Onay Tarihi: 20/01/2020, Proje No: GO 20/70) (EK-1).

### **3.5. Araştırmanın Yöntemi**

#### **3.5.1. Araştırmanın Değişkenleri**

IgM paraproteinemisi saptanan hastaların yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik verileri, komorbiditeleri, organomegali varlığı(splenomegali), lenfadenopati varlığı dışında başvuru tarihleri, tanı anındaki hemoglobin, lökosit, trombosit değerleri,patoloji sonuçları, nihai tanılar, tedavi protokolleri, tedavi yanıtları,takip süresi ve son durumları da değerlendirildi.

#### **3.5.2. Araştırmanın Veri Toplama Formu**

Tetkiklerinde IgM paraproteinemisi saptanan hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, komorbid hastalıkları , tanı tarihleri, tüm hastalarda hemoglobin, lökosit, lenfosit, nötrofil ve trombosit değerleri, IgM, IgG, IgA düzeyleri, splenomegali ve LAP varlığı, patolojik ve nihai tanıları, verilen tedaviler, tedavi yanıtları, son durumları ve son durum tarihleri kayıtlara eklenmiştir. İlgili verileri toplamak için oluşturulan form ektedir (EK-2).

### **3.6. İstatistiksel Analiz**

Bu çalışmada tanımlayıcı istatistiksel analizler ve sağkalım analizi yapıldı. Tanımlayıcı analizlerde numerik değişkenler ortanca (minimum-maksimum) veya ortalama  $\pm$  standart sapma ile ifade edildi. Kategorik parametreler yüzde oran cinsinden belirtildi. Hastaların izlem süreleri son görüldükleri tarih ile ilk başvuru arasındaki zaman dilim olarak belirlendi. Son durumda halen yaşamakta olan hastalar son görüldükleri tarihlerde sansürlendi. Sağkalım analizi Kaplan Meier testi ile yapıldı.

Bütün istatistiksel analizler SPSS v... ile (IBM ....) ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık ifade eden P düzeyi  $< 0,05$  olarak kabul edildi.

### **3.7. Araştırma Bütçesi**

Araştırma bütçesi için herhangi bir kişi veya kurumdan ek destek alınmamıştır. Çalışma için gereken teknik olanaklar bizzat araştırmacılarca karşılanmıştır.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza Klinik Biyokimya Laboratuvar veritabanından taranmak suretiyle 26.07.07 ile 09.08.19 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde serum immunofiksasyon yöntemleri ile belirlenmiş IgM tipi MG varlığı saptanan ve/veya Hematoloji Bilim Dalı veritabanından tarandığı kadarıyla 2003 ile 2019 yılları arasında izlenen hastalardan IgM paraproteinemisi belirlenen toplam 48 hasta dahil edildi.

### 4.1. Demografik Bilgiler ve Komorbiditeler

Çalışmamıza dahil edilen IgM tipi MG'si saptanan hastaların demografik bilgileri incelendiğinde 17'si (%35,42) kadın, 31'i (%64,58) erkek idi. Hastaların çoğunluğunun erkek olduğu görüldü. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 73 (40-92) idi. (Tablo 4.1)

Hastaların başvuru sırasında eşlik eden komorbiditeleri Tablo 4.1.'de özetlenmiştir

**Tablo 4.1.** Hastaların demografik özellikleri

	<b>Hasta (n: 48)</b>
<b>Cinsiyet (kadın/erkek)</b>	17/31 (%35,42/%64,58)
<b>Yaş (ortalama/min-max)</b>	73 / 40-92
<b>HT</b>	16 (%33,33)
<b>Tip2DM</b>	12 (%25)
<b>ASKH</b>	2 (%4,17)
<b>BPH</b>	2 (%4,17)
<b>Kronik Karaciğer hastalığı (viral)</b>	2 (%4,17)
<b>Aritmi</b>	2 (%4,17)
<b>Hodgkin lenfoma</b>	1 (%2,08)
<b>Osteoporoz</b>	1 (%2,08)
<b>Hipotiroidizm</b>	1 (%2,08)
<b>Sjögren</b>	1 (%2,08)
<b>Romatoid Artrit</b>	1 (%2,08)
<b>Kronik Karaciğer hastalığı (immün)</b>	1 (%2,08)
<b>Otoimmün Hemolitik Anemi</b>	1 (%2,08)
<b>Kanser</b>	1 (%2,08)
<b>Kronik Böbrek Hastalığı</b>	1 (%2,08)
<b>MS</b>	1 (%2,08)
<b>Farklılaşmamış KDH</b>	1 (%2,08)
<b>Çölyak</b>	1 (%2,08)
<b>Astım</b>	1 (%2,08)



Kısaltmalar: ASKH-Aterosklerotik Kalp Hastalığı, HT - Hipertansiyon, Tip2DM - Tip 2 Diabetes Mellitus, BPH -Bening Prostat Hiperplazisi, KDH- Kolojen Doku Hastalığı, MS - Multiple Skleroz

#### 4.2. Başvuru Şikayetleri

Hastaların başvuru şikayetlerini değerlendirdiğimizde hastaların neredeyse üçte birinde halsizlik şikayeti (%31,25) olduğunu görüyoruz. (Tablo 4.2) Diğer sık izlenen şikayetler ise Kilo kaybı (%18,75), ateş (%14,58), gece terlemesi (%12,5) ve nefes darlığıdır (%10,42). Başvuru anında olan semptomları gruplar halinde değerlendirdiğimizde halsizlik, başdönmesi, başağrısı, görmede bulanıklaşma, kulaklarda çınlama gibi hipervizkozite semptomları 24 hastada (%50),ateş, kilo kaybı, gece terlemesi gibi B semptomları 22 hastada (%45,83), nöropati bulguları 9 hastada (%18,75), ele gelen kitle, ses kısıklığı, yutkunma güçlüğü gibi bası yapan kitle ile ilgili şikayetler 5 hastada (%20,83) mevcuttu.

**Tablo 4.2.** Hastaların başvuru şikayetleri

	<b>Hasta (n: 48)</b>
<b>Halsizlik</b>	15 (%31,25)
<b>Kilo kaybı</b>	9 (%18,75)
<b>Ateş</b>	7 (%14,58)
<b>Gece terlemesi</b>	6 (%12,5)
<b>Nefes darlığı</b>	5 (%10,42)
<b>Nöropatik ağrılar</b>	5 (%10,42)
<b>Görmede bulanıklaşma</b>	4 (%8,33)
<b>Ödem</b>	3 (%6,25)
<b>Ele gelen kitle</b>	2 (%4,17)
<b>Baş ağrısı</b>	2 (%4,17)
<b>Güçsüzlük</b>	2 (%4,17)
<b>Baş dönmesi</b>	2 (%4,17)
<b>Öksürük</b>	2 (%4,17)
<b>Yutkunma zorluğu</b>	2 (%4,17)
<b>Kanama</b>	1 (%2,08)
<b>Ses kısıklığı</b>	1 (%2,08)
<b>Kırık</b>	1 (%2,08)
<b>Kulak Çınlaması</b>	1 (%2,08)
<b>Ürtiker</b>	1 (%2,08)
<b>Bulantı</b>	1 (%2,08)
<b>Tremor</b>	1 (%2,08)
<b>Bayılma</b>	1 (%2,08)
<b>İştahsızlık</b>	1 (%2,08)

### 4.3. Başvuru Sırasında Splenomegali ve LAP İzlenmesi

Başvuru sırasında hastaların 16'de (%33,33) splenomegali, 25'inde (%52,08) LAP, 8 hastada (%16,67) ise hem LAP hemde splenomegali izlendi (Tablo 4.3). Splenomegali izlenen hastaların %50'i (8 hasta) WM tanısı, %31,25'i ise belirsiz NHL tanısı almıştır. LAP izlenen hastaların %44'ü (11 hasta) WM tanısı, %40'ı (10 hasta) belirsiz NHL tanısı almıştır. Splenomegali ve LAP birlikte izlenen hastalarda ise 6 hasta (%75) WM tanısı, 3 hasta (%37,5) belirsiz NHL tanısı, 1 hasta (%12,5) KLL tanısı almıştır. MGUS tanılı hastalardan splenomegali izlenen hastanın Kronik Karaciğer hastalığı mevcuttu ve karaciğer sirozuna bağlı olarak splenomegalisi mevcuttu. MGUS tanılı ve LAP izlenen diğer hastada ise fizik muayene zamanı LAP izlenmiş ama görüntüleme yöntemleri ile onaylanmamıştır.

**Tablo 4.3.** Hastalarda başvuru sırasında splenomegali ve LAP izlenmesi

	<b>Splenomegali n: 16 (%33,33)</b>	<b>LAP n: 25 (%52,08)</b>	<b>Splenomegali+LAP n: 8 (%16,67)</b>
<b>MGUS</b>	1 (%6,25)	1 (%4)	0
<b>WM</b>	8 (%50)	11 (%44)	6 (%75)
<b>KLL</b>	1 (%6,25)	2 (%8)	1 (%12,5)
<b>Belirsiz NHL</b>	5 (%31,25)	10 (%40)	3 (%37,5)
<b>Krioglobulinemi</b>	1 (%6,25)	0	0
<b>Diğer</b>	0	1 (%4)	0

Kısaltmalar: MGUS - MGUS: Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance – Önemi bilinmeyen MG, WM - Waldenström Makroglobulinemisi, KLL- Kronik Lenfositik Lösemi, NHL- Non-Hodgkin Lenfoma

### 4.4. Hemogram ve İgdüzeyleri

Hastaların kabul sırasında olan laboratuvar değerleri Tablo 4.4'te özetlenmiştir.

**Tablo 4.4.** Hastaların İg ve CBC değerleri

	<b>IgG (mg/dL)</b>	<b>IgA (mg/dL)</b>	<b>IgM (mg/dL)</b>	<b>Hb (gr/dL)</b>	<b>Lökosit (/µL)</b>	<b>Trombosit (/µL)</b>
<b>Ortanca</b>	1110	105,5	1485	10	6850	219500
<b>Aralık</b>	97 -3230	6,8 – 733	57 – 11500	2,5 - 15	1800 - 3700	164 - 557000

Kısaltmalar: IgA - Immunoglobulin A, IgG - Immunoglobulin G, IgM - Immunoglobulin M, Hb - Hemoglobin

Hastaların başvuru sırasında %85'inde (41 hasta) anemi, %29,2'inde (15 hasta) trombositopeni, %22,9'unda (11 hasta) lökopeni, %14,6'da ise (7 hasta) lökositoz izlenmiştir (Tablo 4.5). Lökositozu olan 7 hastayı değerlendirdiğimizde hastaların 4'ünde nötrofil, 3'ünde ise lenfositoz izlenmiştir.

**Tablo 4.5.** Hastaların hemogram bozukluklarına göre tanımlanması

Hemogram bozukluğu	Hasta (n: 48)
Anemi	41 (%85,4)
Lökopeni	11 (%22,9)
Lökositoz	7 (%14,6)
Trombositopeni	15 (%29,2)
Trombositoz	2 (%4,2)

#### 4.5. Patoloji sonuçları ve nihai tanıları

Hastaların patoloji sonuçları değerlendirildiğinde 17 hasta (%35,4) WM, 17 hasta (%35,4) belirsiz NHL, 8 hasta (%25) MGUS, 2 hasta (%4,2) KLL, 1 hasta (%2,1) AL olarak sonuçlanmıştı. Nihai klinik tanı olarak ise hastaların 23'ü (%47,9) WM, 12'si (%25) belirsiz NHL, 8'i (%25) MGUS, 2'si (%4,2) KLL, 1'i (%2,1) AL, 1'i (%2,1) kriyoglobulinemitanısı almıştır. 1 hastada ise IgG4 ile ilişkili hastalık ve Kİ non-spesifik bulguları görülmüştür

**Tablo 4.6.** Hastaların Patoloji ve Nihai tanıları

Tanı	Patoloji tanısı	Nihai tanı
MGUS	8 (%16,7)	8 (%16,7)
WM	17 (%35,4)	23 (%47,9)
KLL	2 (%4,2)	2 (%4,2)
Belirsiz NHL	17 (%35,4)	12 (%25)
ALA	1 (%2,1)	1 (%2,1)
Kriyoglobulinemi		1 (%2,1)
Diğer	1 (%2,1)	1 (%2,1)

Kısaltmalar: MGUS - Önemi bilinmeyen MG, WM - Waldenström Makroglobulinemisi, KLL- Kronik Lenfositik Lösemi, NHL- Non-Hodgkin Lenfoma, ALA – AL amiloidoz

#### 4.6. Hastaların Totalde ve Aldığı Tanılara Göre Takip Süreleri

Hastaların takip süreleri değerlendirildiğinde toplam hastaların ortancatakip süresi 57,1 ay, WM tanılı hastalarda 64,4 ay, Belirsiz NHL tanısı olan hastalarda 54,7 ay, MGUS tanısı olan hastalarda 53,2 ay olmuştur.

**Tablo 4.7.** Hastaların totalde ve aldığı tanılara göre takip süreleri

	Hasta (n: 48)	Ortanca takip süresi (ay)	Aralık
MGUS	8	53,2056	35,77 -102,8
WM	23	64,4304	0 - 172,73
KLL	2	49,1667	13,1 - 85,23
Belirsiz NHL	12	54,6861	4,50 - 155,40
Kriyoglobulinemi	1	38,5333	38,53
Diğer	1	44,5667	39,07
ALA	1	13,7667	13,77
Total	48	57,1188	0 -172,73

Kısaltmalar: MGUS -Önemi bilinmeyen MG, WM - Waldenström Makroglobulinemisi, KLL- Kronik Lenfositik Lösemi, NHL- Non-Hodgkin Lenfoma, ALA – AL amiloidoz

#### 4.7. Nihai Tanı Aldıktan Sonra Hastalara Başlanan Tedaviler

Hastaların aldıkları tedavileri Tablo 4.8, Tablo 4.9 ve Tablo 4.10'da özetlenmiştir. Hastaların %25'i (12 hasta) tedavi almadan izlenmiştir. Bu hastaların 8'i (%16,67) MGUS tanılı, 3'ü (%6,25) WM tanılı, 1'i ise (%2,08) Belirsiz NHL olan hastalardır. Çalışmaya dahil olan hastaların çoğu WM tanılıdır. Bu hastaların 3'ü medikal tedavi olmadan takip edilmiş, 5 hasta 1 , 7 hasta 2 , 7 hasta ise 3 çeşit tedavi almıştır. 1 hasta ise ilk tedavisini aldıktan sonra hastenimiz takibinden ayrılmıştır.

**Tablo 4.8.** Nihai tanı aldıktan sonra hastalara başlanan ilk tedavi

	MGUS	WM	KLL	Belirsiz NHL	Kriyoglobulinemi	Diğer	ALA	Total
R-CHOP	0	7	0	5	0	0	0	12
R-CVP	0	3	0	1	0	0	0	4
VCD-VD	0	0	0	0	0	0	1	1
DRC	0	1	0	0	0	0	0	1
Siklofosfamid	0	0	0	0	1	0	0	1
VAD	0	1	0	0	0	0	0	1
Ritüksimab	0	0	0	1	0	1	0	2
BR	0	1	0	1	0	0	0	2
Ritüksimab-Klorambusil	0	0	1	0	0	0	0	1
FCR	0	0	1	1	0	0	0	2
Fludarabin	0	3	0	0	0	0	0	3
Klorambusil	0	2	0	0	0	0	0	2
COP	0	1	0	0	0	0	0	1
İzlem	8	4	0	3	0	0	0	15

Kısaltmalar:MGUS - Önemi bilinmeyen MG, WM - Waldenström Makroglobulinemisi, KLL- Kronik Lenfositik Lösemi, NHL- Non-Hodgkin Lenfoma, ALA – AL amiloidoz, R-CHOP - ritüksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon, R-CVP - ritüksimab, siklofosfamid, vinkristin ve prednizon, VCD-VD - bortezomib, siklofosfamid, deksametazon ve bortezomib deksametazon, DRC - deksametazon, ritüksimab and siklofosfamid, VAD - Vinkristin, doksorubisin and deksametazon, BR

– bendamustin ve rituksimab, FCR - Fludarabin, siklofosfamid and rituksimab, COP - siklofosfamide, vinkristin, prednizon

**Tablo 4.9.** Nihai tanı aldıktan sonra hastalara verilen 2. tedavi

	MGU S	W M	KL L	Belirsiz NHL	Kriyoglobulinem i	Diğer	AL A	Total
R-CHOP	0	2	1	1	0	0	0	4
R-CVP	0	3	0	1	0	0	0	4
VCD-VD	0	0	0	0	0	0	1	1
DRC	0	2	0	0	0	0	0	2
Siklofosfamid	0	0	0	1	0	0	0	1
VAD	0	0	0	1	1	0	0	2
Rutiksımab	0	2	0	3	0	1	0	6
VMP	0	1	0	0	0	0	0	1
CHOP	0	1	0	0	0	0	0	1
BR	0	1	0	1	0	0	0	2
Rutiksımab-Klorambusil	0	0	1	0	0	0	0	1
R-CEP	0	0	0	1	0	0	0	1
FCR	0	2	0	0	0	0	0	2
İCE	0	0	0	1	0	0	0	1
COP	0	1	0	0	0	0	0	1
İzlem	8	7	0	1	0	0	0	16

Kısaltmalar: MGUS - Önemi bilinmeyen MG, WM - Waldenström Makroglobulinemisi, KLL- Kronik Lenfositik Lösemi, NHL- Non-Hodgkin Lenfoma, ALA – AL amiloidoz, R-CHOP - rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon, R-CVP - rituksimab, siklofosfamid, vinkristin ve prednizon, VCD-VD - bortezomib, siklofosfamid, deksametazon ve bortezomib deksametazon, DRC - deksametazon, rituksimab and siklofosfamid, VAD - vinkristin, doksorubisin and deksametazon, VMP - bortezomib, melfalan, and prednizon, CHOP - siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon, BR - bendamustin ve rituksimab, R-CEP - rituksimab, siklofosfamid, epirubisin and sisplatin, FCR - Fludarabin, siklofosfamid and rituksimab, İCE - ifosfamid, karboplatin, etopozid, COP – siklofosfamide, vinkristin, prednizon

**Tablo 4.10.** Nihai tanı aldıktan sonra hastalara verilen 3. tedavi

	MGU S	W M	KL L	Belirsiz NHL	Kriyoglobulinem i	Diğer	AL A	Total
R-CVP	0	2	0	2	0	0	0	4
Bortezomid	0	0	0	0	1	0	0	1
DRC	0	1	0	0	0	0	0	1
Rutiksımab	0	3	0	2	0	0	0	5
BR	0	2	0	0	0	0	0	2
Rutiksımab-Klorambusil	0	0	1	1	0	0	0	2
FCR	0	0	0	1	0	0	0	1
KİT	0	0	0	0	0	0	1	1
İzlem	8	12	0	2	0	1	0	23

Kısaltmalar: MGUS - Önemi bilinmeyen MG, WM - Waldenström Makroglobulinemisi, KLL- Kronik Lenfositik Lösemi, NHL- Non-Hodgkin Lenfoma, ALA – AL amiloidoz, R-CVP - rituksimab, siklofosfamid, vinkristin ve prednizon, DRC - deksametazon, rituksimab and siklofosfamid, BR - bendamustin ve rituksimab, FCR - fludarabin, siklofosfamid and rituksimab, KİT - kemik iliği transplantasyonu

#### 4.8. Tedaviye Yanıt ve Sağkalım Analizi

Tablo 4.11’de özetlenen WM tanılı hastaların tedavi sonuçlarına baktığımızda 2 hastada (%10) tam yanıt izlendiğini, 8 hastada (%40) ise tedavi yanıt olmadığını görüyoruz.

**Tablo 4.11.** WM tanılı hastalarda tedavi yanıtı

Tedavi sonucu	WM tanılı hastalar (n: 20)
<b>Tam yanıt</b>	2 (%10)
<b>Çok iyi kısmi yanıt</b>	3 (%15)
<b>Kısmi yanıt</b>	5 (%25)
<b>Minimal yanıt</b>	2 (%10)
<b>Yanıt yok</b>	8 (%40)

WM dışı hastaların tedavilerine baktığımızda toplamda 2 hastada tedavi sonrasında progresif hastalık izlenmiştir. Bunlardan biri KLL tanılı, diğeri ise belirsiz NHL tanılı hasta olmuştur. 3 hastada Kısmi yanıt izlenmiş (hastaların üçü de belirsiz NHL tanılı), 10 hastada ise tedaviye yanıt izlenmemiş ama hastalığın seyri stabil olmuştur (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** WM dışı hastalarda tedavi yanıtı

Tedavi sonucu	MGUS	KLL	Belirsiz NHL
<b>Kısmi yanıt</b>	0	0	3
<b>Yanıt yok/Stabil hastalık</b>	4	0	6
<b>Progressiv Hastalık</b>	0	1	1

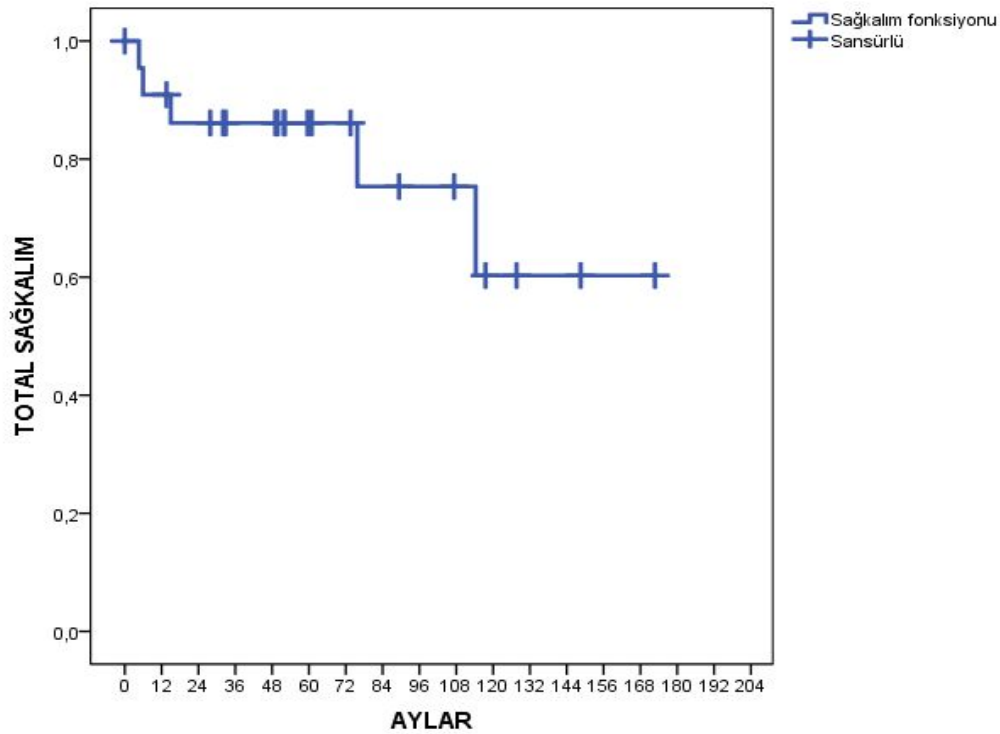
Tablo 4.13’te özetlenen WM dışı tanıları olan hastaların tedaviye verdiği IgM yanıtını değerlendirdiğimizde bu hastalardan 15’inde IgM yanıtı izlenmiştir. Bu hastaların 2/3’nü belirsiz NHL tanılı hastalar oluşturuyordu. 4 Hastada ise IgM yanıtı izlenmemişti. Bu hastaların 2’si MGUS tanılı, 1’i KLL ve 1’i de belirsiz NHL tanılı hasta idi (Tablo 4.13)

**Tablo 4.13.** WM dışı hastalarda tedaviye olan IgM yanıtı

	IgM yanıtı	
	Var (n: 15)	Yok (n: 4)
<b>MGUS</b>	1 (% 6,67)	2 (%50)
<b>KLL</b>	1 (% 6,67)	1 (%25)
<b>Belirsiz NHL</b>	10 (% 66,67)	1 (%25)
<b>Kriyoglobulinemi</b>	1 (% 6,67)	0
<b>ALA</b>	1 (% 6,67)	0
<b>Diğer</b>	1 (% 6,67)	0

Kısaltmalar: MGUS - Önemi bilinmeyen MG, WM - Waldenström Makroglobulinemisi, KLL- Kronik Lenfositik Lösemi, NHL- Non-Hodgkin Lenfoma, ALA - AL amiloidoz

WM tanılı hastalarda 10 yıllık takip sonucunda %60 sağkalım izlenmiştir. (Şekil 4.1.)

**Şekil 4.1.** WM hastalarında Kaplan-Meier Sğkalım analizi

Tablo 4.14'ü incelediğimizde hastaların 1/3'ün exitus olduğunu görüyoruz. Bu oran hastalık bazında değerlendirdiğimizde MGUS'ta %37,5, WM tanılı hastalarda %21,74, belirsiz NHL hastalarında ise %50 izlenmektedir.

**Tablo 4.14.** Nihai tanılarına göre hastaların son durumu

	Yaşıyor (n: 32 / %66,67)	Exitus (n:16 / %33,33)
<b>MGUS</b>	5	3
<b>WM</b>	18	5
<b>KLL</b>	1	1
<b>Belirsiz NHL</b>	6	6
<b>Krioglobulinemi</b>	1	0
<b>AL</b>	0	1
<b>Diğer</b>	1	0

Kısaltmalar: MGUS -Önemi bilinmeyen MG, WM - Waldenström Makroglobulinemisi, KLL- Kronik Lenfositik Lösemi, NHL- Non-Hodgkin Lenfoma, ALA - AL amiloidoz



## 5. TARTIŞMA

IgM MG, MGUS, WM, çeşitli B hücresi NHL, KLL, ALA, dahil olmak üzere geniş bir hastalık yelpazesinde ortaya çıkabilir. IgM MG ile ilişkili hastalıkların klinik belirtileri sessiz lezyonlardan agresif ve ölümcül olabilen hastalıklara kadar geniş ölçüde değişir. Bu nadir durum nadirlik ve heterojenlik nedeniyle sıklıkla yanlış teşhis edilir. Bugüne kadar, IgM MG ile ilgili hastalıklar hakkında az bilgi bulunmaktadır. IgM ile ilişkili her hastalık tipinde prevalans, klinik bulgular, serum IgM seviyesi ve tedavi yanıtları kapsamlı bir şekilde rapor edilmemiştir.

Bu çalışmada, SIFE ile doğrulanmış IgM MG'si olan hastaları retrospektif olarak değerlendirdik. Klinik veriler, laboratuvar değerlendirme, SIFE, serum IgM düzeyleri, nihai tanılar, verilen tedaviler ve tedavi yanıtları üzerinde durduk.

Çalışmaya alınan 48 hastanın demografik bilgileri incelendiğinde hastaların tanı anındaki ortalama yaşları 73 (40-92), üçde ikisi (%64,58 – 31 hasta) erkek idi. Kyle ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada tanı anındaki hastaların ortanca yaşı 62 yıldı ve hastaların %26'sı 70yaş ve üzerindediydi (67). MAYO Klinikde yapılan bir diğer çalışmada da ortanca yaşı 65 yıl oldu. Sadece 2 hasta %40 yaşın altındaydı (68). Başka bir prevalans çalışmasında hastaların %61,8'ini erkekler ve %38,2'sini kadınlar oluşturmuş, benzer şekilde hastaların bariz çoğunluğunu erkeklerin oluşturduğu görülmüştür (62).

Hastaların başvuru sırasında eşlik eden komorbiditeleri incelendiğinde hastaların %33,33'de HT, %25'inde %61,8'ini erkekler ve %38,2'sini kadınlar Tip2DM izlenmiştir. Çalışmamıza alınan hastaların ortanca yaşı 73 olduğundan ve bu yaş grubunda Tip2DM ve HT sık görüldüğünden bu sonuç beklenilendir.

Çalışmamıza alınan hastaların ilk başvuru şikayetlerine bakıldığında hastaların %31,25'inde halsizlik, %18,75'inde kilo kaybı, %14,58'inde ateş, %12,5'inde gece terlemesi şikayeti olmuştur. Başvuru anında olan semptomları gruplar halinde değerlendirdiğimizde halsizlik, başdönmesi, başağrısı, görmede bulanıklaşma, kulaklarda çınlama gibi hipervizkozite semptomları 24 hastada (%50) ,ateş, kilo

kaybı, gece terlemesi gibi B semptomları 22 hastada (%45,83), nöropati bulguları 9 hastada (%18,75), ele gelen kitle, ses kısıklığı, yutkunma güçlüğü gibi bası yapan kitle ile ilgili şikayetler 5 hastada (%20,83) mevcuttu. Bjorkholm ve ark. tarafından yapılan çalışmada WM tanısı olan hastalarda en sık başvuru semptomu bir normositik anemiye bağlı halsizlik olarak izlenmiştir. Tanıda bu hastaların medyan hemoglobin değeri 10 g/dL olarak gözlemlenmiştir (69). Çalışmamızdaki hastaların büyük bölümü WM tanılı olduğundan hastaların benzer şekilde en sık şikayetinin halsizlik olduğunu ve önceki çalışmalarla uyumlu olacak şekilde hemoglobin değerlerin de ortalama 10 gr/dL (aralık 2,5-15 gr/dL) olduğunu gözlemledik.

Çalışmamıza alınan hastaların başvuru sırasında 16'sinde (%33,33) splenomegali, 26'sında (%54,17) LAP, 8 hastada (%16,67) ise hem LAP hemde splenomegali vardı. Splenomegali izlenen hastaların %50'si WM tanısı, %31,25'i ise belirsiz NHL tanısı almıştır. LAP izlenen hastalardan %42,31'inin (11 hasta) WM tanısı, %38,46'sının (10 hasta) belirsiz NHL tanısı aldığını görüyoruz. Splenomegali ve LAP birlikte izlenen hastalarda ise 6 hasta (%75) WM tanısı, 3 hasta (%37,5) belirsiz NHL tanısı ile takip edilmiştir. WM ve NHL'da splenomegali ve lenfadenopati sıklığının artması beklenen bir tablodur, ancak MGUS'da beklenmez. MGUS grubunda splenomegalinin varlığı lenfoproliferasyon dışındaki neden-Kronik karaciğer hastalığının olması ile ilişkilendirildi.

Çalışmamızdaki hastaların %85'ine (41 hasta) anemi, %29,2'inde (15 hasta) trombositopeni, %22,9'unda (11 hasta) lökopeni, %14,6'sında ise (7 hasta) lökositoz izlenmiştir. Lökositozu olan 7 hastayı değerlendirdiğimizde hastaların 4'ünde nötrofili, 3'ünde ise lenfositoz izlenmiştir. Çalışmadaki hastaların lökosit sayı ortalama 6850/ $\mu$ L (aralık, 1800-3700/ $\mu$ L), hemoglobin değerleri ortalama 10 gr/dL (aralık, 2,5-15 gr/dL), trombosit sayısı ortalama 219500/ $\mu$ L (aralık, 164-557000/ $\mu$ L) olarak izlenmiştir. WM, NHL ve KLL hastalarında anemi varlığı beklenir, ancak MGUS hastalarında beklenmediktir. 3 MGUS'lu anemik hastada aneminin nedeni, bir hastada siroz ve splenomegaliye, 1 hastada ise kronik hastalık anemisine bağlandı. Lenfositoz görülen 3 hastanın 2'si beklendiği gibi KLL tanılı idi.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalarda serum immunofiksasyonda bir IgM piki vardı. Hastalarda ortalama IgM seviyesi 1485 mg/dL (aralık, 57-11500 mg/L) olarak izlenmiştir. Daha önce yapılan bir çalışmada ortalama serum IgM seviyesi 830 mg/dL (aralık, 24-15000 g / L), hastaların %15,38'inin serum IgM düzeyleri 3000 mg/dL'nin üzerindeydi (62).

IgM paraprotein ile ilişkili Kİ ve lenf nodlarının tutulumu histolojik görünümü benzer olduğu için patolojik tanılar dışında nihai tanılar da dikkate alındı. Çalışmamızdaki hastaların patoloji sonuçlarına göre %35,4'de WM hastada , 17 hastada (%35,4) Belirsiz NHL, 8 hastada (%25) olarak sonuçlanmış. Ama sonuç olarak aldıkları nihai tanılara baktığımızda ise hastaların %47,9'i WM, %25'i belirsiz NHL, %25'i MGUS tanısı almıştır. KLL, AL, Kriyoglobulinemi gibi diğer tanıları alan hastalar ise toplamda %5 hasta olmuştur. Patoloji ve Nihai tanılar karşılaştırıldığında 5 hastanın patolojisinde belirsiz NHL sonuçlansa da, bu hastalar nihai tanı olarak WM olarak kabul edilmişler. Literatürde patoloji tanı ve nihai tanı arasındaki ilişki ve farklılığı ele alan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Kyle R.A. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada MGUS %41,6, WM ve sWM %27,9, B hücreli NHL %18.3, MM, AL, POEMS sendromu, soğuk aglütinin hastalığı, kriyoglobülinemi ve IgM ilişkili nöropatinin her biri % 5'in altında izlenmişti (67).

Daha önce yapılan çalışmalara göre kemoterapi endikasyonu olan hastalarda kullanılabilir başlıca ajanlar tek olarak alkilleyiciler (Klorambusil) purin analogları (Fludarabin, 2-CDA), Rutiximab ve bunların birbirleriyle ve diğer ajanlarla kombinasyonlarıdır. Daha önce tedavi almamış hastalarda klorambusil ile fludarabin kıyaslayan randomize çalışmada Fludarabin yanıt, yanıt süresi ve total sağkalım yönünden üstün bulunmuştur. Üstelik klorambusil kolunda Richter dönüşümü dışındaki sekonder nöoplaziler daha yüksek oranda gözlenmiştir (70). Yeni tanıli hastalarda yapılan Faz II ve III çalışmalarda tek ajan kemoterapi ile yanıt oranı %31-85 iken, kombinasyon tedavileri ile %44-94 yanıt elde edilir. Hangi tedavi yöntemi kullanılırsa kullanılsın tam remisyon ihtimali (genellikle <math>\leq</math> %20) düşüktür. Tedavi hedefi semptomların düzeldiği ve paraprotein düzeyinin artık plato yaptığı bir durum elde etmektir (71; 72). Paraprotein düzeyinin hızlı azaltılması gereken hiperviskozite hallerinde R-CHOP gibi siklofosamid bazlı kombinasyon rejimleri

tercih edilebilir. Bu durumdaki hastalar için Bortozemib-Dekzametazın-Rutiksimab gibi Bortezomib bazlı kombinasyonlarla da umut verici sonuçlar bildirilmiştir (41). Bortezomib ile tedavi edilen hastalarda paraproteinemi yanıtı ile klinik yanıt (Kemik ilği, LAP, Splenomegali) uyumsuz olabilir. İzlem sadece paraprotein düzeyi ile olmamalıdır. Rutiximab yanıt oranını artıran bir ajandır. Bu nedenle başlangıç tedavisinde bu ajanı içeren rejimler tercih edilebilir. Ancak Rutiximab'ın ilk 8 haftada yaklaşık 4 ay süre bilecek IgM paraprotein düzey artışı (IgM alevlenmesi) yapabileceği bilinmelidir (73;74). Çalışmamıza dahil olan hastaların büyük çoğunluğunda WM tanısı izlendi. Bu hastaların 3'ü medikal tedavi olmadan takip edilmiş, 5 hasta 1 kez, 7 Hasta 2 kez, 7 hasta ise 3 kez tedavi almıştır, 1 hasta ise ilk teavisini aldıktan sonra hastenimizdeki takipten ayrılmıştır. Hastaların tedavisinde genellikle R-CHOP (%39,13), R-CVP (%34,78), Rutiksimab (%21,74), DRC (%17,39) tedavileri kullanılmıştır. Çalışmamıza dahil edilen WM tanılı olan hastaların tedavi sonuçlarına baktığımızda hastaların %10'unda tam yanıt, %15'inde çok iyi kısmi yanıt, %25'inde kısmi yanıt, %40'ında ise tedavi yanıt olmadığını görüyoruz. Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsini değerlendirdiğimizde hastaların %25'i (12 hasta) tedavi almadan izlenmiştir. Bu hastaların 8'i (%16,67) MGUS tanılı, 3'ü (%6,25) WM tanılı, 1'i ise (%2,08) Belirsiz NHL olan hastalardır. 15 hasta (%31,25) ise 3 defa tedavi almıştır, bu hastaların ise 7'si (%46,67) WM, 5'i (%33,33) ise belirsiz NHL tanılı hastalar olmuştur. Bunun dışında MGUS tanısı alan bütün hastalar (8 hasta) tavisisi yapılmadan medikal izlem ile takip edilmiştir.

Yapılan bir çalışmada LPL/WM hastalığında hastalık indolent seyirli olup, ortanca sağkalım süresi 5-10 yıl civarındadır. Değişik prognostik skorlama modelleri ileri sürülmüştür. Uluslararası prognostik skorlama sistemine göre >65 yaş, >3mg/L beta2MG, ≤11,5g/dL Hemoglobin, ≤100000μL Trombosit ve >7,0 g/dL serum monoklonal protein önemli prognostik belirteçlerdir. ≥2 risk faktörü varlığı yüksek, yaş haric ≤1 risk faktörü ise düşük riske işaret eder. Geriye kalan >65 yaş hastalar ya da 2 risk faktörü olanlar orta risk grupundadır. Düşük, orta ve yüksek risk gruplarında beklenen 5 yıllık sağkalım ortalama oranları sırasıyla %87, %68, %36'dır (75). Bizim çalışmamızda WM tanılı hastalarda 10 yıllık takip sonucunda %60 sağkalım izlenmiştir.

Hastaların takibi sonunda üçte birinde exitus izlendiğini görüyoruz. Bu oran hastalık bazında değerlendirdiğimizde MGUS'ta %37,5, WM tanılı hastalarda %21,74, Belirsiz NHL hastalarında ise %50 izlenmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Genellikle tesadüfi bir bulgu olan MG, 50 yaş üstü kişilerin % 3.2-3.5'inde görülmektedir. MG'lerin % 10-20'lik oranını IgM gammopatisi oluşturmaktadır. IgM MG'i, MGUS, WM, çeşitli B hücreli NHL, MM, ALA, dahil olmak üzere geniş bir hastalık yelpazesinde ortaya çıkabilir. IgM MG ile ilişkili hastalıkların klinik belirtileri sessiz lezyonlardan agresif ve ölümcül olabilen hastalıklara kadar geniş ölçüde değişir. Bu nadir durum nadirlik ve heterojenlik nedeniyle sıklıkla yanlış teşhis edilir. Bugüne kadar, IgM MG ile ilgili hastalıklar hakkında az bilgi bulunmaktadır. IgM ile ilişkili her hastalık tipinde prevalans, klinik bulgular, serum IgM seviyesi ve tedavi yanıtları kapsamlı bir şekilde rapor edilmemiştir.

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde Serum İmmunofiksasyon yöntemleri ile belirlenmiş IgM tipi MG varlığı saptanan, Klinik Biyokimya Laboratuvar veritabanından taranan ve Hematoloji Bilim Dalı tarafından izlenen Ig M paraproteinemisi belirlenen, Bilim Dalı veritabanından taranan toplam 48 hasta değerlendirildi. Çalışmaya alınan 48 hastanın 23'ün (%47,9) WM, 12'sinin (%25) belirsiz NHL, 8'nin (%25) MGUS, 2'nin (%4,2) KLL, 1'nin (%2,1) ALA, 1'nin (%2,1) Kriyoglobulinemi, 1'nin (%2,1) tanısı aldığı görüldü. Hastaların takibi sonunda üçte birinde exitus izlendi. Bu oran hastalık bazında değerlendirdiğimizde MGUS'ta %37,5, WM tanılı hastalarda %21,74, Belirsiz NHL hastalarında ise %50 oranında tespit edildi

Sonuç olarak, monoklonal proteinler yıllardır tanınmaktadır. MG'ler tartışıldığında, çoğu araştırmacı önce multipl miyelom düşünür, ancak MGUS ve WM bu bozuklukların diğer yaygın olan nedenleridir. IgM monoklonal proteinleri, monoklonal proteinlerin yaklaşık % 15'ini oluşturur ve bilinenin aksine iyi huylu MGUS'den daha çok malign karakterli hastalıklar olan WM, Lenfoma gibi hastalıklarda daha yaygındır. Ve bu hastalar MGUS tanılı hastalar da dahil olmak üzere süresiz olarak gözetim altında tutulmalıdır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Eisele, L., Dürig, J., Hüttmann, A., Dührsen, U., Assert, R., ... Moebus, S. (2011). Prevalence and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance and light-chain MGUS in Germany. *Annals of Hematology*, 91(2), 243–248
2. Vavricka SR, Burri E, Beglinger C, Degen L, Manz M: Serum protein electrophoresis: an underused but very useful test. *Digestion* 2009; 79: 203–10
3. Grunenberg A, Buske C: Monoclonal IgM gammopathy and Waldenstrom's macroglobulinemia. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 745–51.
4. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749–57)
5. Girard, L.-P., Soekoj, C. Y., Ooi, M., Poon, L. M., Chng, W.-J., & de Mel, S. (2020). Immunoglobulin M Paraproteinaemias. *Cancers*, 12(6), 1688.
6. Wechalekar AD, Lachmann HJ, Goodman HJ, Bradwell A, Hawkins PN, Gillmore JD. AL amyloidosis associated with IgM paraproteinemia: clinical profile and treatment outcome. *Blood*. 2008;112:4009–16.
7. Schuster S.R., Rajkumar S.V., Dispenzieri A., Morice W., Aspitia A.M., Ansell S., Kyle R., Mikhael J. IgM multiple myeloma: Disease definition, prognosis, and differentiation from Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am. J. Hematol*. 2010;85:853–855. doi: 10.1002/ajh.21845.
8. Castillo, J.J.; Treon, S.P. How we manage Bing–Neel syndrome. *Br. J. Haematol*. 2019, 187, 277–285.
9. Katzmann, J.A.; Kyle, R.A.; Benson, J.; Larson, D.R.; Snyder, M.R.; Lust, J.A.; Rajkumar, S.V.; Dispenzieri, A. Screening Panels for Detection of Monoclonal Gammopathies. *Clin. Chem*. 2009, 55, 1517–1522.
10. Sabattini, E.; Bacci, F.; Sagrmoso, C.; Pileri, S.A. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: An overview. *Pathology* 2010, 102, 83–87.
11. González-Calle, V.; Mateos, M.-V. Monoclonal gammopathies of unknown significance and smoldering myeloma: Assessment and management of the elderly patients. *Eur. J. Intern. Med*. 2018, 58, 57–63.
12. Van Dongen, J.J.; Lhermitte, L.; Böttcher, S.; Almeida, J.; Van Der Velden, V.H.J.; Flores-Montero, J.; Rawstron, A.C.; Asnafi, V.; Lécresse, Q.; Lucio, P.; et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow

cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia* 2012, 26, 1908–1975.

13. Seegmiller, A.C.; Hsi, E.D.; Craig, F.E. The current role of clinical flow cytometry in the evaluation of mature B-cell neoplasms. *Cytom. Part. B Clin. Cytom.* 2018, 96, 20–29
14. Hillengass, J.; Usmani, S.; Rajkumar, S.V.; Durie, B.G.M.; Mateos, M.-V.; Lonial, S.; Joao, C.; Anderson, K.C.; García-Sanz, R.; Riva, E.; et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol.* 2019, 20, e302–e312
15. Rajkumar, S.V.; Dimopoulos, M.; Palumbo, A.; Bladé, J.; Merlini, G.; Mateos, M.-V.; Rajkumar, S.V.; Hillengass, J.; Kastritis, E.; Richardson, P.; et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014, 15, e538–e548
16. Mouhieddine, T. H., Weeks, L. D., & Ghobrial, I. M. (2019). Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Blood*, blood.2019846782.
17. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study, *Lancet*, 2010, vol. 375 927 (pg. 1721-1728)
18. Greenberg AJ, Rajkumar SV, Larson DR, et al. Increased prevalence of light chain monoclonal gammopathy of undetermined significance (LC-MGUS) in first-degree relatives of individuals with multiple myeloma, *Br J Haematol*, 2012, vol. 157 4 (pg. 472-475)
19. Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, et al. Relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and radiation exposure in Nagasaki atomic bomb survivors, *Blood*, 2009, vol. 113 8 (pg. 1639-1650)
20. Rajkumar SV, Kyle RA, Buadi FK. Advances in the diagnosis, classification, risk stratification, and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance: implications for recategorizing disease entities in the presence of evolving scientific evidence. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(10):945-948
21. Giampaolo Merlini, Giovanni Palladini; Differential diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012 (1): 595–603.
22. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, Kröger N, Einsele H, Vesole DH, Dimopoulos M, San Miguel J, Avet-Loiseau H, Hajek R, Chen WM, Anderson KC, Ludwig H, Sonneveld P, Pavlovsky S, Palumbo A, Richardson PG, Barlogie B, Greipp P, Vescio R, Turesson I, Westin J, Boccadoro M, International Myeloma Working Group (2010) Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering



- (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 24:1121–1127.
23. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2002;346(8):564-569
  24. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, Nosari AM, Crugnola M, Pungolino E et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1625–1634
  25. Nowakowski GS, Witzig TE, Dingli D, Tracz MJ, Gertz MA, Lacy MQ et al. Circulating plasma cells detected by flow cytometry as a predictor of survival in 302 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 2276–2279.
  26. Anderson KC, Kyle RA, Rajkumar SV, Stewart AK, Weber D, Richardson P. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 231–239.
  27. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2019;94(2):266-276. doi:10.1002/ajh.25292
  28. Wang H, Chen Y, Li F, et al. Temporal and geographic variations of Waldenström macroglobulinemia incidence: a large population-based study. *Cancer.*2012;118(15):3793-3800.
  29. Castillo JJ, Garcia-Sanz R, Hatjiharissi E, et al. Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenström Macroglobulinaemia: a Task Force from the 8th International Workshop on Waldenström Macroglobulinaemia. *Br J Haematol.* 2016;175(1):77-86
  30. Xu L, Hunter ZR, Yang G, et al. MYD88 L265P in Waldenström macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction. *Blood.* 2013;121(11):2051-2058.
  31. Varettoni M, Arcaini L, Zibellini S, et al. Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. *Blood.* 2013;121(13):2522-2528.
  32. Jiménez C, Sebastián E, Chillón MC, et al. MYD88 L265P is a marker highly characteristic of, but not restricted to, Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia.* 2013;27(8):1722-1728.
  33. Poulain S, Roumier C, Decambron A, et al. MYD88 L265P mutation in Waldenström macroglobulinemia. *Blood.* 2013;121(22):4504-4511.

34. Treon SP, Cao Y, Xu L, Yang G, Liu X, Hunter ZR. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2014;123(18):2791-2796.
35. Hunter ZR, Xu L, Yang G, et al. The genomic landscape of Waldenstrom macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood*. 2014;123(11): 1637-1646
36. Meletios A, Dimopoulos, Efsthios Kastritis, Roger G. Owen, Robert A. Kyle, Ola Landgren, Enrica Morra, Xavier Leleu, Ramón García-Sanz, Nikhil Munshi, Kenneth C. Anderson, Evangelos Terpos, Irene M. Ghobrial, Pierre Morel, David Maloney, Mathias Rummel, Véronique Leblond, Ranjana H. Advani, Morie A. Gertz, Charalampia Kyriakou, Sheeba K. Thomas, Bart Barlogie, Stephanie A. Gregory, Eva Kimby, Giampaolo Merlini, Steven P. Treon; Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood* 2014; 124 (9): 1404–1411.
37. Castillo JJ, Olszewski AJ, Kanan S, Meid K, Hunter ZR, Treon SP. Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia: an analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *Br J Haematol*. 2015;169:81-89.
38. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2013;88(8): 703-711.
39. Ghobrial IM, Fonseca R, Gertz MA, et al. Prognostic model for disease-specific and overall mortality in newly diagnosed symptomatic patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2006;133(2): 158-164.
40. Rummel, M.; Niederle, N.; Maschmeyer, G.; Banat, G.A.; Von Grünhagen, U.; Losem, C.; Kofahl-Krause, D.; Heil, G.; Welslau, M.; Balser, C.; et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013, 381, 1203–1210.
41. Treon, S.P.; Ioakimidis, L.; Soumerai, J.D.; Patterson, C.J.; Sheehy, P.; Nelson, M.; Willen, M.; Matous, J.; Mattern, J.; Diener, J.G.; et al. Primary Therapy of Waldenström Macroglobulinemia with Bortezomib, Dexamethasone, and Rituximab: WMCTG Clinical Trial 05-180. *J. Clin. Oncol*. 2009, 27, 3830–3835.
42. Dimopoulos, M.A.; Tedeschi, A.; Trotman, J.; García-Sanz, R.; Macdonald, D.; Leblond, V.; Mahé, B.; Herbaux, C.; Tam, C.; Orsucci, L.; et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. *N. Engl. J. Med*. 2018, 378, 2399–2410.

43. Zucca, E.; Bertoni, F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: Biological and therapeutic relevance. *Blood* 2016, 127, 2082–2092.
44. Lin P, Hao S, Handy BC, Bueso-Ramos CE, Medeiros J, et al. (2005) Lymphoid neoplasms associated with IgM paraprotein: a study of 382 patients *Am J Clin Pathol* 123:2: 200–205.
45. Laurenti, L.; Corbingi, A.; Innocenti, I.; Tomasso, A.; Pasquale, R.; Visentin, A.; Varettoni, M.; Autore, F.; Morelli, F.; Trentin, L.; et al. Impact of Serum Immunoglobulin Subsets and Levels on Chronic Lymphocytic Leukemia Natural History: A Retrospective Multicentric Italian Experience. *Blood* 2019, 134, 3026
46. Wang M, Alexanian R, Delasalle K, Weber D. Abnormal MRI of spine is the dominant risk factor for early progression of asymptomatic multiple myeloma. *Blood* 2003; 102: 687a
47. Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992;79:1817-1822.
48. Swan N, Skinner M, O’Hara CJ. Bone marrow core biopsy specimens in AL (primary) amyloidosis. A morphologic and immunohistochemical study of 100 cases. *Am J Clin Pathol*. 2003;120: 610-616
49. Zanwar S, Abeykoon JP, Ansell SM, Gertz MA, Dispenzieri A, Muchtar E, et al. Primary systemic amyloidosis in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Leukemia*. 2019;33:790–4.
50. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, Granzow M, Benner A, Seckinger A, et al. Translocation t(11;14) is associated with adverse outcome in patients with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-based regimens. *J Clin Oncol*. 2015;33:1371–8.
51. Sidana, S.; Larson, D.P.; Greipp, P.T.; He, R.; McPhail, E.D.; Dispenzieri, A.; Murray, D.L.; Dasari, S.; Ansell, S.M.; Muchtar, E.; et al. IgM AL amyloidosis: Delineating disease biology and outcomes with clinical, genomic and bone marrow morphological features. *Leukemia* 2019, 34, 1373–1382
52. Sachchithanatham S, Roussel M, Palladini G, Klersy C, Mahmood S, Venner CP, et al. European Collaborative Study defining clinical profile outcomes and novel prognostic criteria in monoclonal immunoglobulin M-related light chain amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2016;34:2037–45.
53. Chaudhry, H.M.; Mauermann, M.L.; Rajkumar, S.V. Monoclonal Gammopathy-Associated Peripheral Neuropathy: Diagnosis and Management. *Mayo Clin. Proc*. 2017, 92, 838–850

54. Léger, J.M.; Younes-Chennoufi, A.B.; Chassande, B.; Davila, G.; Bouche, P.; Baumann, N.; Brunet, P. Human immunoglobulin treatment of multifocal motor neuropathy and polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1994, 57, 46–49
55. Živković, S.A. Rituximab in the treatment of peripheral neuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Expert Rev. Neurother.* 2006, 6, 1267–1274.
56. Wilson, H.C.; Lunn, M.P.T.; Schey, S.; Hughes, R.A.C. Successful treatment of IgM paraproteinaemic neuropathy with fludarabine. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999, 66, 575–580
57. Leung, N.; Bridoux, F.; Batuman, V.; Chaidos, A.; Cockwell, P.; D'Agati, V.D.; Dispenzieri, A.; Fervenza, F.C.; Ferman, J.-P.; Gibbs, S.; et al. Publisher Correction: The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: A consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat. Rev. Nephrol.* 2019, 15, 121
58. Jain, A.; Haynes, R.; Kothari, J.; Khera, A.; Soares, M.; Ramasamy, K. Pathophysiology and management of monoclonal gammopathy of renal significance. *Blood Adv.* 2019, 3, 2409–2423.
59. Swiecicki, P.L.; Hegerova, L.T.; Gertz, M.A. Cold agglutinin disease. *Blood* 2013, 122, 1114–1121
60. Ramos-Casals, M.; Stone, J.H.; Cid, M.C.; Bosch, X. The cryoglobulinaemias. *Lancet* 2012, 379, 348–360
61. A. Dispenzieri, POEMS syndrome, *Blood Rev.* 21 (2007) 285–299.
62. Cao, X.-X.; Meng, Q.; Mao, Y.-Y.; Su, W.; Zhen, J.-F.; Shen, K.-N.; Zhang, C.-L.; Huang, X.-F.; Duan, M.-H.; Zhang, W.; et al. The clinical spectrum of IgM monoclonal gammopathy: A single center retrospective study of 377 patients. *Leuk. Res.* 2016, 46, 85–88
63. Lipsker, D. Monoclonal gammopathy of cutaneous significance: Review of a relevant concept. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016, 31, 45–52
64. Camp, B.J.; Magro, C.M. Cutaneous macroglobulinosis: A case series. *J. Cutan. Pathol.* 2012, 39, 962–970
65. Rowczenio, D.M.; Pathak, S.; Arostegui, J.I.; Mensa-Vilaro, A.; Omoyinmi, E.; Brogan, P.; Lipsker, D.; Scambler, T.; Owen, R.; Trojer, H.; et al. Molecular genetic investigation, clinical features, and response to treatment in 21 patients with Schnitzler syndrome. *Blood* 2018, 131, 974–981.
66. Ferman, J.-P.; Bridoux, F.; Dispenzieri, A.; Jaccard, A.; Kyle, R.A.; Leung, N.; Merlini, G. Monoclonal gammopathy of clinical significance: A novel concept with therapeutic implications. *Blood* 2018, 132, 1478–1485.

67. R.A. Kyle, T.M. Therneau, S.V. Rajkumar, et al., Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance, *N. Engl. J. Med.* 354 (2006) 1362–1369
68. R.A. Kyle, J.P. Garton, The spectrum of IgM monoclonal gammopathy in 430 cases, *Mayo Clin. Proc.* 62 (8) (1987) 719–731
69. Bjorkholm M, Johansson E, Papamichael D, et al. Patterns of clinical presentation, treatment, and outcome in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia: a two-institution study. *Semin Oncol.* 2003;30:226-230.
70. Leblond V, Johnson S, Chevret S, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):301-307. doi:10.1200/JCO.2012.44.7920
71. Veronique Leblond, Jerome Tamburini, Vincent Levy, Sylvain Choquet, Anne Laure Taksin, Frederic Maloisel, Pierre Morel; Incidence of Disease Transformation and Development of MDS/AML in 165 Patients with Waldenström's Macroglobulinemia (WM) Treated with Fludarabine (F)-Based Regimen in Three Studies (French Cooperative Group on CLL/WM). *Blood* 2007; 110 (11): 1291.
72. Leleu X, Soumerai J, Roccaro A, et al. Increased incidence of transformation and myelodysplasia/acute leukemia in patients with Waldenström macroglobulinemia treated with nucleoside analogs. *J Clin Oncol.* 2009;27(2):250-255.
73. Ghobrial IM, Fonseca R, Greipp PR, et al. Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenstrom macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer.* 2004;101(11):2593-2598.
74. Treon SP, Branagan AR, Hunter Z, Santos D, Tournhilac O, Anderson KC. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol.* 2004;15(10):1481-1483.
75. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood.* 2009;113(18):4163-4170. doi:10.1182/blood-2008-08-174961

## 8. EKLER

### EK 1: Veri Toplama Protokolü

1. Hasta kodu(Hastaların isimleri başherifleri ile kodlanacak)
2. Protokol numarası:
3. Yaş:
4. Doğum tarihi (gg, aa, yy):
5. Cinsiyet: 0. Kadın ; 1. Erkek
6. Komorbiditeler (KVH, Kronik böbrek hastalığı, Kronik karaciğer hastalığı, DM, KOAH,) 0. Hayır; 1. Evet
7. Başvuru tarihi (gg, aa, yy):
8. Başvuru anındaki şikayetler:
9. Splenomegali: 0. Hayır; 1. Evet
10. Lenadenopati: 0. Hayır; 1. Evet
11. Tanı anındaki İmmunoglobulin düzeyleri:  
IgM:  
IgG:  
IgA:
12. Tanı anındaki tam kan sayımı değerleri:  
Hemoglobin :  
Lökosit:  
Trombosit:
13. Patolojik tanısı:  
1=MGUS  
2=WM  
3= KLL  
4=Belirsiz NHL  
5=Immunkompleks vaskuliti  
6=Diğer

14. Nihai tanı:

1=MGUS

2=WM

3= KLL

4=Belirsiz NHL

5=Kriyoglobulinemi

6=Diğer

15. Hastanın aldığı kemoterapi çeşidi: 0: R-CHOP 1: Siklofosfamid (R-CVP) 2: VCD veya Vd 3: Rituximab 4: İzlem

16. WM için yanıt kategorisi: 0: Tam yanıt 1: Çok iyi Kısmi yanıt 2: Kısmi yanıt 3: Minimal yanıt 4: Stabil hastalık 5: Progresif hastalık

17. WM dışı hastalıklarda yanıt kategorisi: 0: Tam yanıt 1: Kısmi yanıt 2: Yanıt yok/stabil hastalık 3: Progresif hastalık

18. Hastanın son durumu: 0: Sağ 1: Ölü

19. Hastanın son görülme tarihi: (gg, aa, yy):

**EK 2: Etik Kurul Onayı**