







Lambda Tipi Hafif Zincir Cast Nefropatili Olguda Bortezomib İlişkili Alveolar Hemoraji

Dr. Gülden Sincan

GİRİŞ


- ▶ Cast nefropatisi multipl myeloma gibi plazma hücre hastalıkları veya nadiren lenfoproliferatif hastalıklara sekonder olarak görülür.
- ▶ Monoklonal serbest hafif zincir üretiminin artması nedeniyle ortaya çıkar.
- ▶ Proksimal tübüldeki geri emilim kapasitesini aşan hafif zincirler, Tamm horsfall proteini ile birleşerek tübüllerde çöker.
- ▶ MM olgularının otopsi serilerinde %40 olguda mevcuttur.



- 
- 
- Diffüz alveolar hemoraji alveoler kapillerlerden alveol içine eritrosit geçişi ile karakterize tıbbi bir acil durumdur.
 - Dispne, hemoptizi, anemi ve akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon ile karakterizedir.
 - Etiyolojisinde kollajen doku hastalıkları, sistemik vaskülitler, enfeksiyonlar, kemik iliği transplantasyonu, hemostaz anormallikleri ve ilaçlar suçlanmaktadır.
 - Bortezomib diffüz alveolar hemorajinin nadir bir nedenidir.

- 
- 
- Bortezomib tedavisinin bir komplikasyonu olarak diffüz alveolar hemoraji gelişen 36 yaşındaki erkek olguyu sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

- ▶ 36 yaşında erkek hasta halsizlik, çarpıntı ve bacaklarda şişlik şikayeti nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde 3 yıldır lambda tipi multipl myeloma tanısı mevcut olup; 4 kür Bortezomib, Siklofosfamid ve Deksametazon ve 1 kür Bortezomib, Talidomid ve Deksametazon tedavisi almış ve daha sonra kontrollerine gelmemiştir.
- ▶ Fizik muayenesinde vital bulguları normal idi. Her iki alt ekstremitesinde (+++) gode bırakan ödem mevcuttu. Diğer fizik muayene bulguları normal idi.

- 
- Laboratuvar bulgularında hemoglobin: 6.5 g/dl, lökosit: 980 / μ L, trombosit: 22.000 / μ L sedimentasyon: 88/saat, kan üre azotu: 47 mg/dL, kreatin: 2.95 mg/dL, protein: 6.6 g/dL, albumin: 3.1 g/dL idi.
 - Immunoglobulin düzeyleri normal idi.
 - Protein elektroforezinde monoklonal piki ve immunfiksasyon elektroforezinde lambda tipi monoklonalitesi mevcuttu.

- 
- 
- Tam idrar analizinde eser miktarda proteinüri vardı.
 - 24 saatlik idrarda 13 gr/gün proteinüri saptandı.
 - PA akciğer grafisinde patoloji saptanmadı.
 - Kemik iliği biyopsisi CD38, CD138, CD56 ve lambda pozitif plazma hücreleri ile diffüz infiltrasydı.

MAKROSKOBİK BULGULAR

1,5cm uzunlukta en geniş yerde 0,6cm genişlikte esmer kahverenkte kemik iliği biyopsi materyali 1bmh 1k (asitte)

MİKROSKOPİK BULGULAR

kemik iliği %100 sellülariteye sahip olup hipersellüler özelliktedir. Kemik iliği incelendiğinde; diffüz plazma hücreleri dikkati çekmiştir. mevcut plazma hücreleri CD38 diffüz pozitif, CD138 diffüz pozitif, Cd20 fokal pozitif, CD56 diffüz pozitif, siklin D1 fokal pozitif, kappa/ lambda boyamada lambda ile daha yoğun boyanma izlendi. Cd10 negatif, CD19 negatif, EMA negatif, CD19 negatif, CD79a negatif olarak izlendi. CD3 ile tek tük reaktif T lenfositler izlendi. Kemik iliği hücreleri hemen tamamen ortadan kalkmıştı. Retikülin grade 2 olarak izlendi. Krezil boyamada amiloid izlenmedi.

Tani

LÜTFEN AÇIKLAMAYI OKUYUNUZ

kemik iliğ biyopsi materyali

AÇIKLAMA: Kemik iliği biyopsisi; %100 sellülariteye sahip olup hipersellüler özelliktedir. Kemik iliği incelendiğinde; diffüz infiltrasyon yapmış plazmositoid hücreler izlenmiştir. Bu hücrelerde; CD38 diffüz pozitif, CD138 diffüz pozitif, CD56 diffüz pozitif, CD20 fokal pozitif, kappa/ lambda boyamada lambda ile daha yoğun boyanma izlendi. CD19 negatif, CD79a negatif CD10 negatif, EMA negatif olarak izlendi. Bulgular plazma hücreli neoplazi/ multiple myelom' u destekler özelliktedir. Klinik-laboratuvar, radyolojik korelasyon önerilir.

- 
- Proteinürisi nedeniyle yapılan böbrek biyopsisinde lambda tipi cast nefropatisi saptandı.

MAKROSKOBİK BULGULAR:

Böbrek biyopsi: 2 cm uzunlukta 01 cm genişlikte gri beyaz renkli böbrek biyopsi materyali. Materyalin 06 cmlık kısmı IF için ayrılmıştır. 1bmh1k

HİSTO-İMMUNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMALAR:

PAS,MTC,PAS-M,Amiloid (Krezil Viyole, Kongo Red), Kappa, Lambda, AA Amiloid

İMMUNOFLORESAN ÇALIŞMALAR:


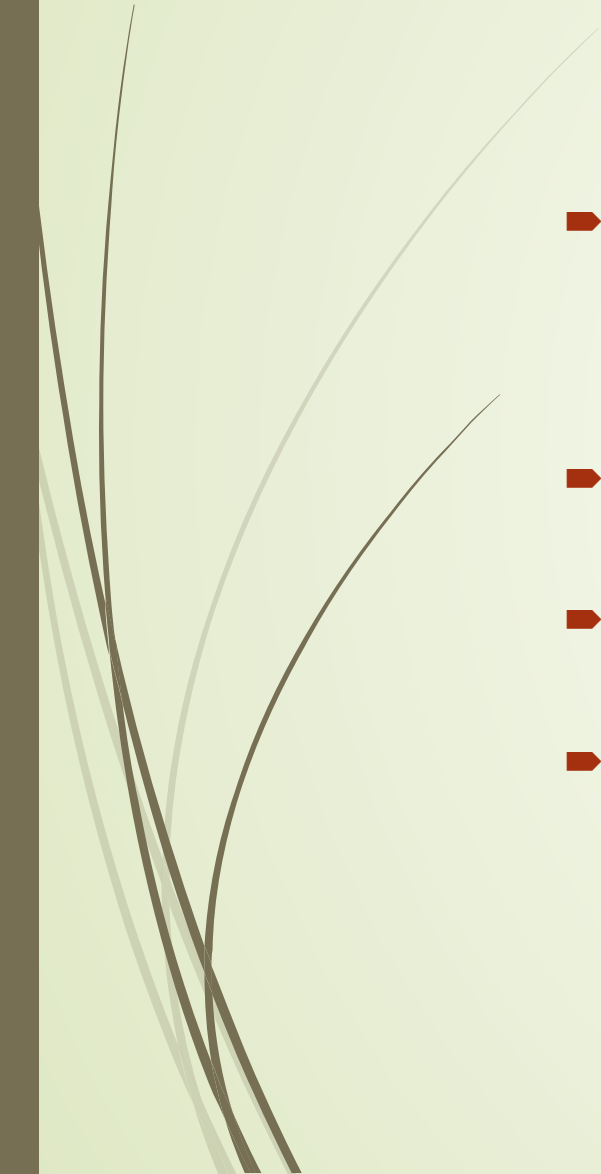
Ig G:1 adet glomerül,
Ig A.:1 adet glomerül
Ig M: 1 adet glomerül
C4c:1 adet glomerül
C1q:1adet glomerül
C3c:1 adet glomerül
Fibrinojen: 1adet glomerül
Yapılan çalışmalarda tutulum gözlenmemiştir.

MİKROSKOBİK BULGULAR:

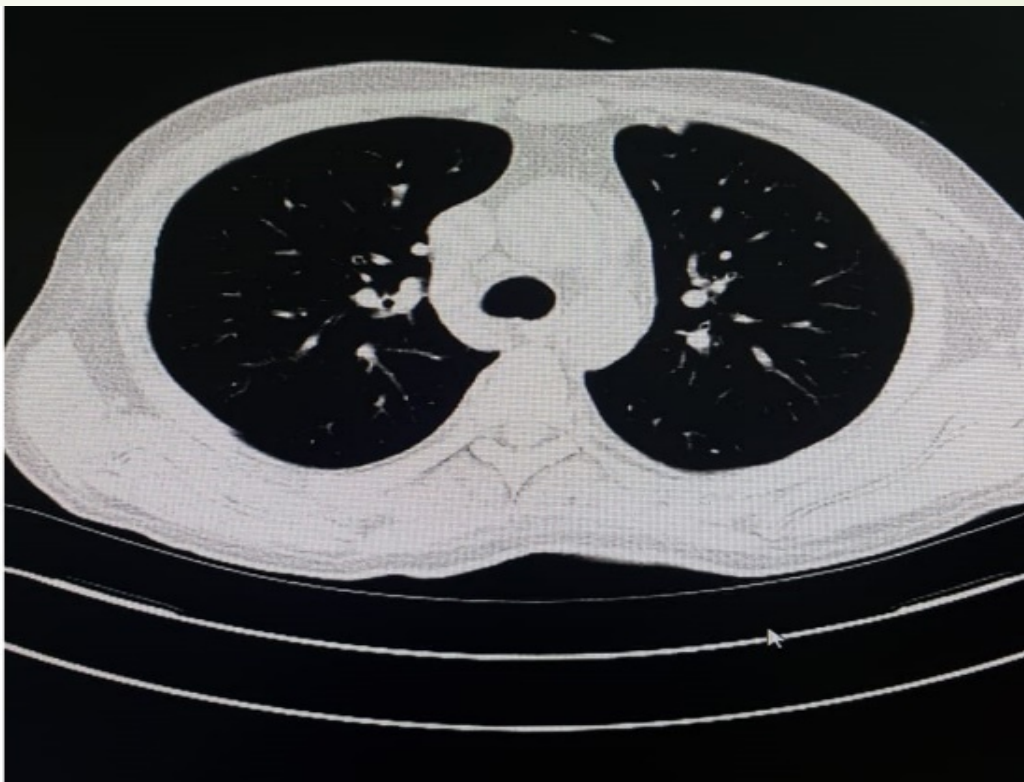
HE detayda, 13 adet glomerül yapısı izlenmiş olup, uniform görünümde dir. Glomerüler kompartmanda patoloji saptanmamıştır. Proksimal tubul epitelinde dökülme, eozinofilik granüler içeriğin lümeninde toplanması, nükleus kaybı gibi nekroz bulguları izlenmiştir. Bir kısmı toplayıcı duktus olduğu saptanan tubul yapılarının lümeninde, bazıları uzamış, ancak çoğunluğu nodül izlenimi veren, içinde belli belirsiz çizgilenmeler seçilebilen ve bir kısmının etrafında multinükleer dev hücreler ile inflamatuvar reaksiyon izlenen hyalen cast benzeri yapılanmalar gözlemlendi. Yapılan histokimyasal çalışmalarda bu alanlarda, ve diğer kompartmanlarda Amiloid (kongo ve Krezil viyole) reaksiyonu gözlenmedi. İHK sal olarak çalışılan Lambda boyasında yine bu alanlarda pozitive gözlenmiş (kappa negatif) olup, hafif zincir birikimi ile uyumlu olarak yorumlandı. İnterstisyel vasküler yapılarda hiperplastik arterioskleroz morfolojisi mevcuttu. İnterstisyel stromada, özellikle silendir içeren tubuller etrafında yoğunlaşan, ödem ve lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu mevcuttu. Yapılan MTC çalışmasında interstisyel alanda fibrozis varlığı gözlemlenen diğer bulgular arasında idi.

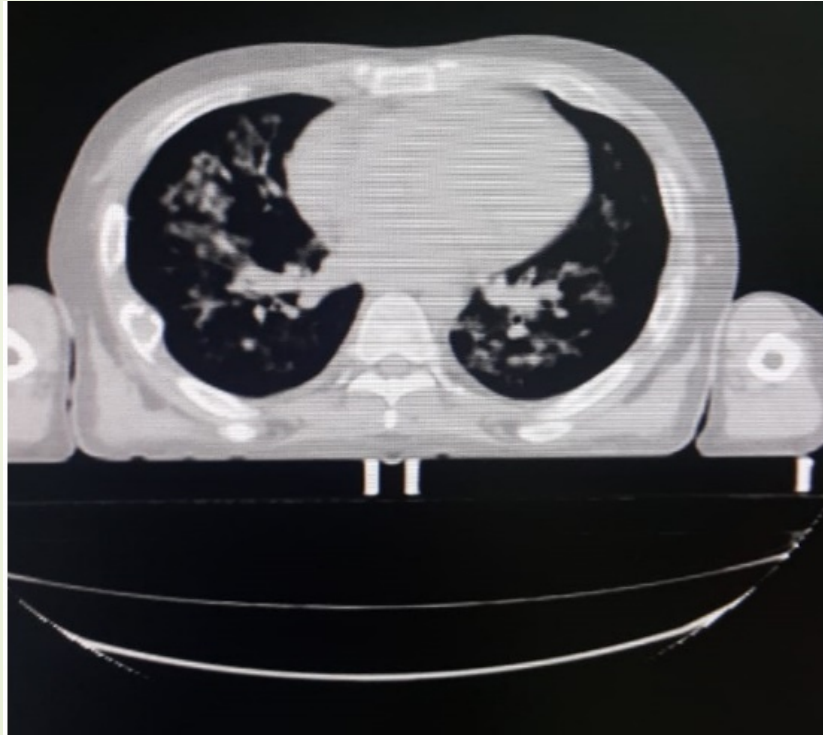
Tani**AÇIKLAYICI TANIMLAMAYI OKUYUNUZ**


AÇIKLAMA: Klinik olarak multipl myeloma bilgisi bilinen olguya ait detayda, glomerüler patoloji izlenmemiştir. Tubuler ve interstisyel alanda izlenen detay (proksimal tubul nekrozu, tubuler cast yapıları, interstisyel inflamasyon ve fibrozis)Hafif Zincir Cast Nefropatisi ile uyumludur. İnterstisyel vasküler yapılarda izlenen hiperplastik arterioskleroz izlenen diğer bulgular arasındadır.

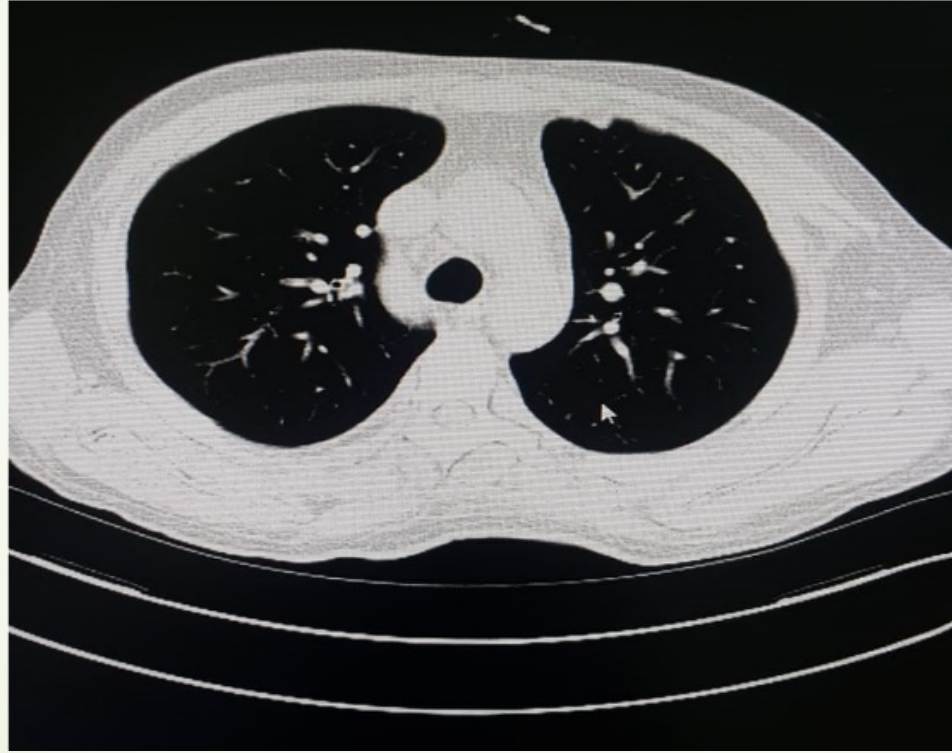
- 
- 
- Hastaya relaps multipl myeloma nedeni ile Bortezomib, Lenalidomid ve Deksametazon tedavisi (1,8,15,22. günlerde 1.3 mg/m² bortezomib, 1-21.günlerde 25 mg lenalidomid, 1,8,15,22.günlerde 40 mg dexametazon) başlandı.
 - Hastanın 3. doz Bortezomib tedavisinin ardından göğüs sağ tarafında plöretik tip ağrı ve hemoptizi gelişti.
 - Genel durumu orta, şuuru açık ve koopere olan hastanın kan basıncı 100/60 mmHg, nabız 82/dk, solunum sayısı 25/dk idi.
 - Arter kan gazında, pH:7.54, PO₂:38.7, PCO₂: 32.2 ve oksijen saturasyonu % 65.7 olarak saptandı.



- 
- Hastanın torax bilgisayarlı tomografisinde bilateral infiltrasyonlar izlendi.





- 
- Hastada mevcut klinik ve laboratuvar bulgularıyla diffüz alveoler hemoraji düşünöldü. Transamin ampul 3x1, transamin nebul 2x1 ve 100 mg/gün metilprednizon başlandı.
 - Günlük klinik ve kan gazı değeriendirmelerinde hastanın mekanik ventilatör desteğine ihtiyacı olmadı.
 - Kemoterapi tedavisine ara verildi ve 10 gün sonra tekrarlanan torax tomografisinde akciğerlerdeki bilateral infiltrasyonların düzeldiği göröldü



- 
- 
- Hastanın tedavisinin ıxazomib, revlimid ve dexametazon olarak düzenlendi. Hasta 4 kür bu tedaviyi aldı ve pulmoner komplikasyon gelişmedi.

SONUÇ

- ▶ Bortezomib tedavisi ile ilişkili pulmoner komplikasyonlar emboli, invaziv pulmoner aspergilloz, plevral effüzyon ve ARDS' dir.
- ▶ Bortezomib ilişkili akciğer hasarının nükleer faktör kappa beta inhibisyonuna, bortezomib metabolitlerinin direk akciğer hasarı yapmasına, akciğerde multipl myeloma hücrelerinin hızlıca parçalanmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.
- ▶ Bortezomib ilişkili nadir fakat ciddi yan etkilerden olan diffüz alveolar hemorajinin erken tanınması, ilacın derhal kesilmesi ve yüksek doz steroid tedavisinin derhal başlatılması hayat kurtarıcı olabilir.



► Kaynaklar

- 1. Goedert JJ. The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies. *Semin Oncol.* 2000;27:390-401.
- 2. Colwell NS, Tollefsen DM, Blinder MA. Identification of a monoclonal trombin inhibitor associated with multiple myeloma and a severe bleeding disorder. *Br J Haematol.* 1997;97:219-26.
- 3. Barnett VT, Bergmann F, Humphrey H, Chediak J. Diffuse alveolar hemorrhage secondary to superwarfarin ingestion. *Chest.* 1992;102:1301-2.
- 4. Pitini V, Arrigo C, Altavilla G, et al. Severe pulmonary complications after bortezomib treatment for multiple myeloma: An unrecognized pulmonary vasculitis? *Leuk Res.* 2007;31: 1023– 1028.