

Multipl Myelom, Hiperviskozite Sendromu ve Santral Retinal Ven Tıkanıklığı İlişkisi

The Relationship Between Multiple Myeloma, Hyperviscosity Syndrome and Central Retinal Vein Occlusion

Şansal GEDİK¹, Sirel GÜR², Gürsel YILMAZ³, Yonca A. AKOVA⁴

ÖZET

Amaç: Kemik iliğinden köken alan, plazma hücreli tümörlerin bir tipi olan multipl myelom, oküler komplikasyonlarla beraber görülebilir. Hiperviskozite sendromu, multipl myelomun nadir bir komponenti olup santral retinal ven oklüzyonuna (SRVO) sebep olabilir. Bu olgu sunumunda 52 yaşında, Immunglobulin A tipi multipl myelom tanısı almış hastada SRVO'nun olası sebepleri tartışıldı, multipl myelom, hiperviskozite sendromu ve SRVO arasındaki ilişki irdelendi.

Anahtar Kelimeler: Hiperviskozite sendromu, multiple myelom, santral retinal ven oklüzyonu.

SUMMARY

Purpose: Ocular complications can be seen in patients with multiple myeloma which is the prototype of plasma cell neoplasms that originates from the bone marrow. Hyperviscosity syndrome can rarely be a component of multiple myeloma and when associated with it, central retinal vein occlusion (CRVO) can be the result of this situation. In this article, possible causes of CRVO in a 52-year-old man with Immunglobulin A type multiple myeloma are discussed and the relation between multiple myeloma, hyperviscosity syndrome and CRVO is evaluated.

Key Words: Central retinal vein occlusion, hyperviscosity syndrome, multiple myeloma.

Ref - Vit 2005: 13 : 147-151

Geliş Tarih : 23/08/2004

Kabul Tarihi : 11/11/2004

Received : August 23, 2004

Accepted : November 11, 2004

- 1- Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hast. A.D., Ankara, Uzm. Dr.
- 2- Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hast. A.D., Ankara, Araş. Gör. Dr.
- 3- Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hast. A.D., Ankara, Doç. Dr.
- 4- Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hast. A.D., Ankara, Prof. Dr.

- 1- M.D., Başkent University Faculty of Medicine 06490, Bahçeli, Ankara, Turkey. GEDİK Ş., san06200@yahoo.com
- 2- M.D., Başkent University Faculty of Medicine 06490, Bahçeli, Ankara, Turkey. GÜR S., sirelgur@yahoo.com
- 3- M.D. Associate Professor, Başkent University Faculty of Medicine 06490, Bahçeli, Ankara, Turkey. YILMAZ G., gurselyilmaz@hotmail.com
- 4- M.D. Professor, Başkent University Faculty of Medicine 06490, Bahçeli, Ankara, Turkey. AKOVA Y.A., yoncaakova@yahoo.com

Correspondence: M.D. Şansal GEDİK

Başkent University Faculty of Medicine 06490, Bahçeli, Ankara, Turkey.

GİRİŞ

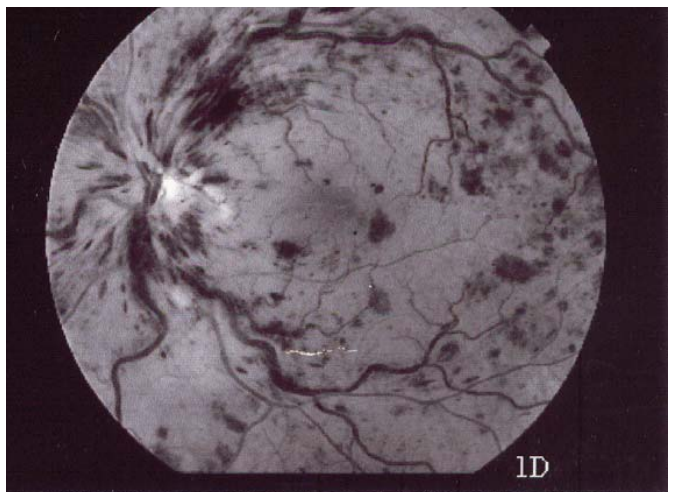
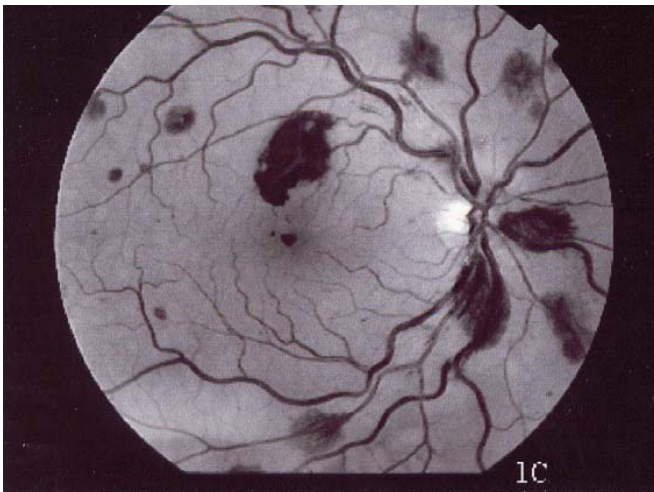
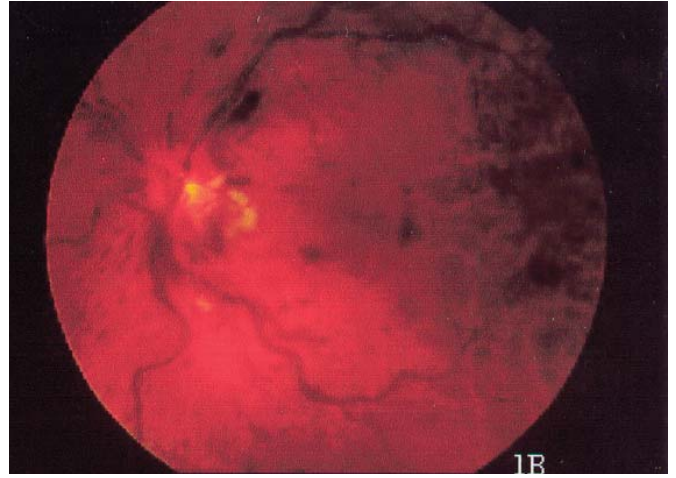
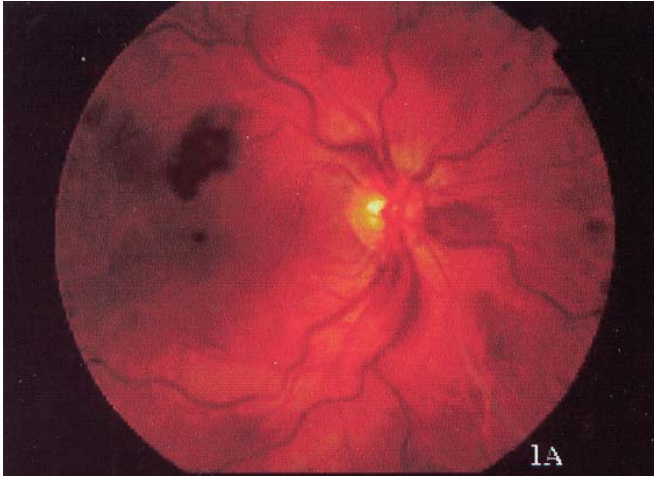
Plazma hücreli tümörler, multipl myelom, Waldenstrom makroglobulinemisi, soliter plazmasitom, ekstremiteler plazmasitom, osteosklerotik myelom, amiloidoz ve ağır zincir hastalığı olarak sınıflandırılır¹. Bu tümörler B-lenfositlerinden köken alan, immunglobulin sentezleyen plazma hücrelerinin proliferasyonu ve birikimi sonucu gelişen tümörlerdir. Kemik iliği plazma hücrelerinden köken alan tümörlerin prototipi olan multiple myelom, ortalama 60 yaşlarında görülür. Kemik ağrıları, böbrek yetmezliği, solunum ve genitoüriner sistem enfeksiyonlarına eğilim, nörolojik semptomlar, anemi, hiperkalsemi gibi bulgular sık görülmesine rağmen hastalar nadiren göz kliniklerinde oküler komplikasyonlar açısından da takip edilebilirler². Oküler adnekslerde kitle lezyonu, difüz orbital tutulum, konjonktival hiperemi ve iritasyon, diplopi, üst kapak ptozisi yanısıra retinal kapiller mikroanevrizmalar, dilate retinal venler, mum alevi tarzında retinal kanama sahaları, vitreus hemorajisi, papilödem ve difüz koroidal tutulum gibi arka segment komplikasyonları da tabloya eşlik edebilir³⁻⁴. Hastalığın nadiren komponenti olan hiperviskozite sendromu, SRVO'na sebep olabilir. Bu olguda, multipl myelom tanısıyla hastanemizde takip

edilen bir hastada gelişen SRVO'nun, multipl myelom ve hiperviskozite sendromu ile ilişkisini tartışacağız.

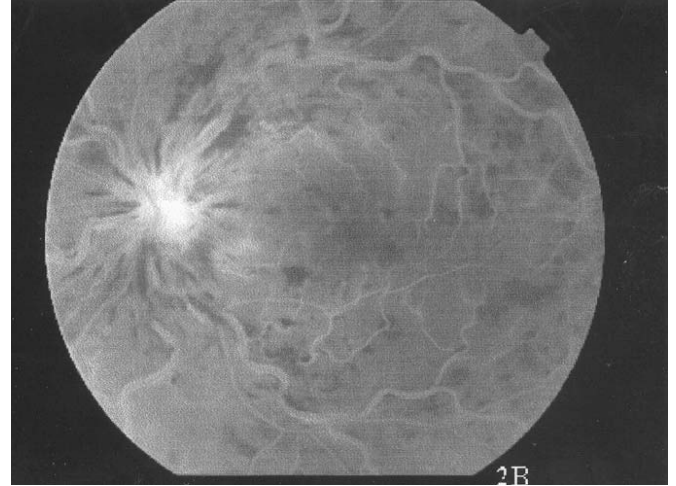
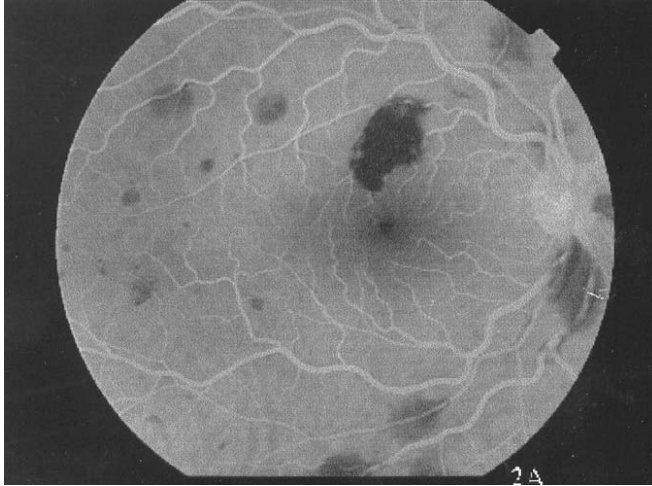
OLGU SUNUMU

Immunglobulin A tipi multipl myelom tanısı ile takip edilen 52 yaşında erkek hasta 15 gündür olan bulanık görme şikayetiyle kliniğimizde konsülte edildi. Hastanın özgeçmişinden 14 aydır bu tanıyla takip edildiği, farklı merkezlerde 4 kür adriamisin (15mg, 4 gün), vinkristin (0.5mg, 4 gün), dekzametazon (40mg, 4 gün) içeren kemoterapi uygulandığı öğrenildi. Hastanın hemoglobin, hematokrit, trombosit, sedimentasyon, kantitatif Ig A ve beta 2 mikroglobulin düzeyleri sırasıyla 10.0 gr/dl (14-18), %32.7 (41-53), 147 K/mm³ (130-400), 115 mm/saat (3-25), 7.87 gr/L (0.8-4), 3.9 mg /L (0.8-2.2) olarak tespit edildi.

Yapılan oftalmolojik muayenede, görme keskinliği sağ gözde 10/10, sol gözde 2/10 düzeyindeydi. Biyomikroskopik muayenesi ve göziçi basınç ölçümleri normal sınırlarda tespit edilen hastanın fundus muayenesinde, sağ gözde yer yer yüzeysel retinal hemorajiler ve peripapiller hemorajiler izlenirken, sol gözde retinada yaygın dört kadrant hemorajilerin



Resim 1a-b-c-d: 1a: Sağ göz, renkli fundus fotoğrafı, Diskten alt arkuata uzanan preretinal (subinternal limitan membran) ve dört kadrant intraretinal hemorajisi, venlerde kıvrımlaşma artışı. 1b: Sol göz optik diskte ödem, venlerde dolgunluk ve kıvrımlaşma artışı, dört kadranda yaygın intraretinal hemorajisi. 1-c,d: Red-free fotoğraflar kanama sahalarına uyan hipofloresan sahalar.



Resim 2a-b: 2a: Fundus floresein anjiografi (3. dk.). 2b: Sağ göz kanama alanlarına uyan bölgelerde hipofloresan görünüme ve venlerde kıvrımlanma artışı. Sol göz yaygın optik disk ve perivenöz sızıdırma ve minimal makula ödemi.

yanısına, optik disk sınırlarında siliklik ve ödem, venöz dolgunluk ve minimal makula ödemi tespit edildi. (Resim 1 a,b,c,d). Çekilen fundus floresein anjiografisinde sağ gözde hemorajilere uyan bölgelerde hipofloresan alanlar izlenirken; sol gözde bu bulgulara ek olarak optik diskte ve perivenöz alanlarda sızıdırma, arteriovenöz transit zamanında uzama tespit edildi. (Resim 2a,b). Bilateral karotis renkli doppler ultrasonografisinin, protein C, S ve antitrombin III düzeyinin normal sınırlarda olduğu görüldü. Sol gözde noniskemik SRVO tanısıyla takip edildi. İkinci haftada görme keskinliği sol gözde 6/10 düzeyinde idi ve aynı gözün fundus muayenesinde hemorajilerin çekildiği izlendi. Birinci ayda sol gözde görme keskinliği 10/10'a yükseldi ve fundus muayenesinde her iki gözde hemorajilerin azaldığı ve sol gözde venöz dolgunluğun azaldığı tespit edildi. (Resim 3a,b). 6 ay sonra kontrolünde görme keskinliği sağ ve sol gözlerde 9/10 düzeyindeyken, retinal hemorajilerin olmadığı görüldü.

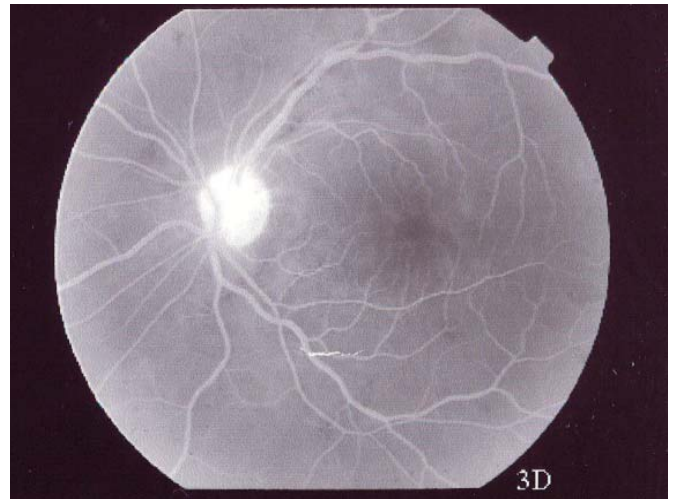
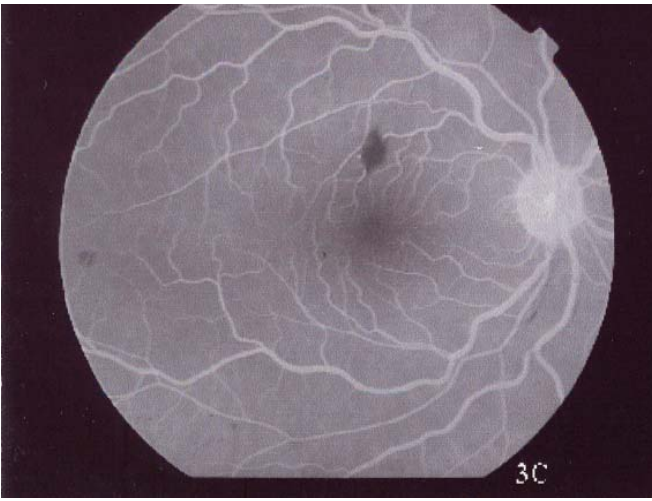
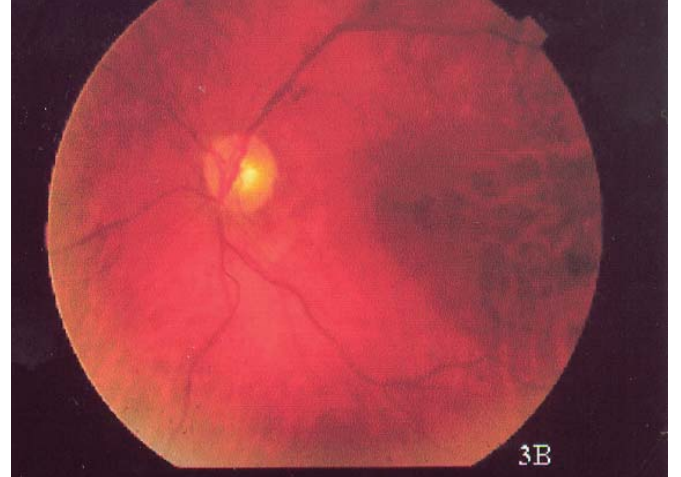
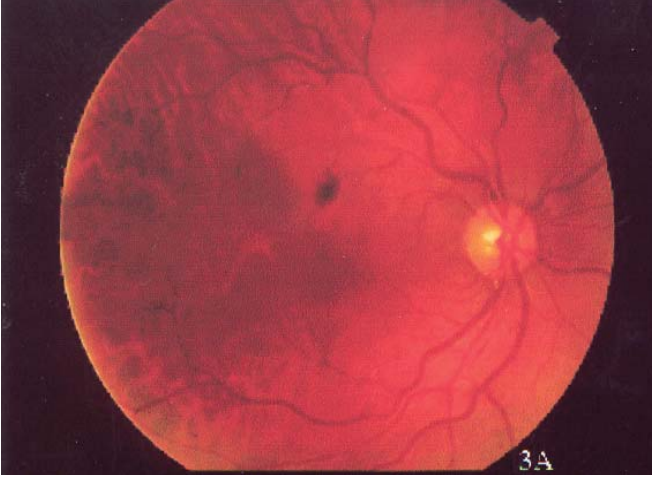
Bu altı aylık süreç içinde hasta onkoloji servisimizce izlendi. Hastaya 28 günde bir olmak üzere 4 kür melfalan (15mg, 4 gün) ve fluokortolon (100mg, 4 gün) ve ardından 3 kür adriamisin (16mg, 4 gün), vinkristin (0.4mg, 4gün), deksametazon (40mg, 4gün) uygulandı.

TARTIŞMA

Multipl myelom kemik iliğinden köken alan malign hücrelerin infiltrasyonu ile immun ve metabolik sistemin bozulduğu plazma hücreli diskrazilerin bir tipidir³. Ortalama görülme yaşı 68 olan bu hastalık tüm malignansilerin %1'ini, hematolojik malignansilerin ise %10'unu oluşturmaktadır³. Erkeklerin bayanlara oranla daha fazla etkilendiği, görülme sıklığının zenci ırkta beyaz ırka göre yaklaşık iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir⁵. Rutin taramalarda tesadüfen tanı konulabilen ve genellikle sinsi başlayan hastalığın kliniğini multipl kemik tümörleri ve buna bağlı kemik ağrıları, diplopi, kranial sinir felci gibi nörolojik komplikasyonlar, normal immunglobulin yapılımasının

azalmasına bağlı özellikle akciğer ve üriner sistem enfeksiyonlarına eğilim belirler². Multipl myelomda tabloya eklenebilen hiperviskozite sendromu, immunglobulin G ve A'nın kontrolsüz sentezine bağlı olarak, immunglobulin konsantrasyonunun 5g/dl'in üzerine çıkmasıyla kendini gösteren yorgunluk, konfüzyon, başağrısı, başdönmesi, diplopi, geçici görme bozuklukları, ve kanama eğilimine neden olan bir durumdur. Normal serum viskozitesi 1.4-1.8 U iken, multipl myelomda bu semptom ve bulgular serum viskozitesi 4 U'in üzerindeyken görülebilir. Sendromun tüm bulgularının ortaya çıkması için serum viskozitesinin 5-6 U'in üzerinde olması gerekmektedir⁶. Hiperviskozite sendromu semptomları olan bir hastada fundus muayenesi sistemik muayenin önemli bir parçasıdır. Retinal damarlarda konjesyon ve kıvrımlaşma artışı, retinal hemoraji, sinir lifi enfarktı, eksüdatif retina dekolmanı görülebilir⁴.

SRVO özellikle 50 yaş ve üzerinde görülen santral retinal venin lamina kribroza seviyesinde tıkanmasıyla oluşan, retinanın sık rastlanılan hastalıklarındandır⁷. Bu hastalığı predispoze edici faktörler yaş gruplarına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. 50 yaş üzerinde sıklıkla birlikte bulunan hastalıklar sırasıyla hipertansiyon, diyabet, kardiovasküler hastalıklar, hiperlipidemiler iken, 50 yaş altında kollajen doku hastalıkları, skleroderma, poliarteritis nodosa, lupus eritematosus, kronik lösemiler, polistemi, Waldenstrom makroglobulinemisi, multipl myelom gibi kan diskrazileri, faktör VII ve XI yüksekliği, protein C, S ve antitrombin III eksikliği, faktör V Leiden mutasyonu gibi hiperkoagülasyon sendromları, antifosfolipid sendromları, homosistein yüksekliğidir^{8,9}. Genelde predispoze edici hastalıklar SRVO saptanmadan ortaya çıksa da bazen SRVO'nun sebebi araştırılırken sistemik hastalıklar teşhis edilebilmektedir. Fundus muayenesinde iskemik ve noniskemik SRVO'nun ortak bulguları dilate ve kıvrımlı retinal venler, dört kadranda hemorajidir. Oküler neovaskülarizasyon riskini belirlemek ve hastanın görme keskinliği prognozunu tespit etmek



Resim 3a-b-c-d: 3 a,b: Takip ayı renkli fundus fotoğrafı. 3 c,d: Anjiyografisi her iki gözdeki hemorajilerde azalma ve sol gözdeki optik disk ödeminde gerileme.

açısından SRVO'nun bu iki tipinin ayırımı yapmak önemlidir¹⁰. Bizim olgumuzda görme keskinliğinin 2/10 düzeyinde olması, relatif afferent pupilla defektinin bulunmaması, çekilen FFA'sında iskemik sahaların izlenmemesi sebebiyle noniskemik SRVO tablosu olarak değerlendirildi.

SRVO'nun ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken önemli bir durum da hiperviskozite sendromudur. Makroglobulinemi, polisitemia vera ve lösemilerin yanısıra nadiren bizim olgumuzda olduğu gibi multipl myelom da hiperviskozite sendromuna yol açabilir¹¹. Semptomatik hiperviskozite sendromu makroglobulinemili olguların %10-30'unda görülmesine rağmen; multipl myelomlu olguların sadece %2-6 sında izlenir⁶. Hiperviskozite, lösemi ve polisitemia vera gibi hastalıklarda kan hücresel elementlerinin yapım fazlalığına bağlı iken; multipl myelomda serum proteinlerinden özellikle gamma globulinin aşırı üretilmesi sonucunda oluşur. Hiperviskozite sendromu gelişen hastalarda çoğul organ tutulumu ve buna bağlı semptomlar ortaya çıkabilir. Bu olgularda retinal venler koyu renkli, dilate ve kıvrımlıdır. Yoğun intraretinal hemorajiler ve atılmış pamuk tarzında eksüdatlar görülebilir, optik disk normalden daha hiperemik olup,

konjesyona bağlı eksüdatif tipte retina dekolmanı tabloya eşlik edebilir¹². Damar lümeninde meydana gelen staz sonucunda damar duvarına uygulanan lateral basıncın artmasının yanısıra, anoksinin etkisiyle de retinal vasküler yapılar, özellikle de venlerde dilatasyon gelişir. Meydana gelen staz SRVO'na benzeyen bilateral venöz staz retinopatisi yapabilirken, intraluminal trombüs oluşumunu kolaylaştırır, gerçek bir SRVO'na da neden olabilir. SRVO genelde tek taraflı seyrederken, bilateral olgularda hiperviskozite sendromu akla gelmelidir¹⁰. Hiperviskozite sendromu gelişen hastalarda tedavi plazmaferezdir. Plazmaferez pahalı ve zor bir tedavi olması yanısıra vasküler ve hemodinamik komplikasyonlara da neden olabilir¹³. Hidrasyon, hiperkalsemiye yönelik diürez, anemiye yönelik kan transfüzyonları, altta yatan maligniteye yönelik kemoterapi de diğer tedavi seçenekleridir¹⁴. Kan viskozitesini azaltmak, hiperviskozite sendromu gelişen hastalarda semptomları azaltmaya yönelik acil tedavidir. Monoklonal proteinlerin yapılığını azaltmaya yönelik altta yatan hastalığın tedavisi de aynı zamanda yapılmalıdır⁶. Plazmaferez, krioglobulinemi, kriofibrinojemi, Waldenstrom makroglobulinemi, hiperviskozite sendromu, monoklonal gammopatiyle

ilişkili periferik nöropati gibi paraproteinemilerde standart tedavi yöntemi iken, multipl myelom, hafif zincir hastalığı ve amiloidozda efektif değildir¹⁵. Multiple myelom ve benzeri hastalıklarda gelişen oftalmolojik komplikasyonlarda günümüzdeki tedavi altta yatan hastalığa yönelik olmalıdır. Melfalan, prednizolon, vinkristini içeren çeşitli kemoterapi rejimleri yanında kemik iliği transplantasyonları, interferon gibi biyolojik immünolojik yöntemler uygulanmaktadır².

Bizim olgumuzda daha önceden klinik, hematolojik bulgularıyla tariflenmiş multipl myelom tanısı bulunmaktadır. Hastanın her ne kadar sadece sol gözünde SRVO olsa da, iki gözünde mevcut yaygın hemoraji, dilate ve kıvrımlı venler, atılmış pamuk tarzında eksudalar, bulguların hiperviskoziteye yol açan sistemik bir hastalığa bağlı olduğunu göstermektedir. Multipl myelomlu olgularda görülebilen hiperviskozite sendromu hastalığın seyri esnasında SRVO gibi görmeyi etkileyecek ciddi komplikasyonlar yaratabilir. Bizim hastamızda da monoklonal proteinlerin yapımını azaltmak için kemoterapi uygulanmış, sol gözdeki SRVO iskemik tipte olmadığından hasta takip edilmiştir. Genellikle onkoloji ünitelerinde takip edilen bu hastaların, oküler komplikasyonlar açısından bilgilendirilmeleri ve mevcut komplikasyonların erken tanısı ve tedavisi için rutin oftalmolojik muayenelerinin yapılmasının sağlanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cuellar ML, Garcia C, Molina JF.: Cryoglobulinemia and other dysproteinemias, familial Mediterranean fever, and POEMS syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7: 58-64.
2. Sirohi B, Powles R.: Multiple myeloma. *Lancet*. 2004; 363: 875-887.
3. Mansour AM, Salti HI.: Multiple myeloma presenting with optic nerve compression. *Eye* 2001; 15: 802-804.
4. Güzey M, Dikici K, Kendiroğlu G, ve ark.: MN Oftalmol, Retina-Tümör özel sayısı 1996; 3:142.
5. Benjamin M, Reddy S, Brawley OW.: Myeloma and race: a review of the literature. *Cancer Metastasis Rev* 2003; 22: 87-93.
6. Mehta J, Singhal S.: Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 467-471.
7. Bayraktar MZ.: Santral retinal ven oklüzyonu. *T Klin Oftalmol* 1993; 2: 51.
8. Dithmar S, Hansen LL, Holz FG.: Retinal vein occlusions. *Ophthalmologie* 2003; 100: 561-577.
9. Güngel H, Doğan Ü.: Santral retinal ven tıkanıklığında etyopatogenez ve iskeminin gelişimi. *Ret-Vit* 2004; 12: 139-144.
10. Rampling MW. Hyperviscosity as a complication in a variety of disorders. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 459-465.
11. Luxenberg MN, Mausolf FA.: Retinal circulation in the hyperviscosity syndrome. *Am J Ophthalmol* 1970; 70: 588-598.
12. Moorley GM, Heier JS.: Venous obstructive disease of the retina. In: *Ophthalmology by Myron Yanoff, Jay S Duker* (eds). Mosby, St. Louis, 2004; 862-869.
13. Chiang CC, Begley S, Henderson SO.: Central retinal vein occlusion due to hyperviscosity syndrome. *J Emerg Med* 2000;18: 23-26.
14. Siami GA, Siami FS.: Plasmapheresis and paraproteinemia: cryoprotein-induced diseases, monoclonal gammopathy, Waldenström's macroglobulinemia, hyperviscosity syndrome, multiple myeloma, light chain disease, and amyloidosis. *Ther Apher* 1999; 3: 8-19.
15. Reinhart WH, Lutolf O, Nydegger U, et al.: Plasmapheresis for hyperviscosity syndrome in macroglobulinemia Waldenström and multiple myeloma: influence on blood rheology and the microcirculation. *J Lab Clin Med* 1992;119: 69-76.