

Een zeldzame combinatie: multipel myeloom IgM-lambda en B-cel chronische lymfatische leukemie IgM/IgD-kappa

A rare combination: multiple myeloma IgM lambda and B-cell chronic lymphocytic leukemia IgM/IgD kappa

drs. A. de Jong¹, dr. J.M. Zijlstra², prof. dr. D. de Jong³, drs. F. Bergkamp⁴ en drs. A. Griffioen-Keijzer⁵

Samenvatting

Multipel myeloom (MM) en B-cel chronische lymfatische leukemie (B-CLL) ontstaan beide in de lymfoïde reeks in het beenmerg. Een klonale relatie is mogelijk, echter gezien het verschillende type lichte keten lijkt het in deze casus niet aannemelijk dat het multipel myeloom IgM-lambda uit de B-CLL-IgM/IgD-kappa is ontstaan. (*Ned Tijdschr Hematol 2016;13:288-93*)

Summary

Multiple myeloma (MM) and B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) both develop in the lymphoid part of the bone marrow. A clonal relationship is possible, however, because of the different types of the light chain it is not likely that the multiple myeloma IgM lambda in this case developed out of the B-CLL IgM/IgD kappa.

Inleiding

Maligne plasmacellen in het kader van een multipel myeloom (MM) produceren een monoklonaal immunoglobuline (M-proteïne) in het bloed. Dit M-proteïne is meestal van IgG- of IgA-origine en in slechts minder dan 1% van de gevallen van IgM-origine.¹ Een B-cel chronische lymfatische leukemie (B-CLL) wordt gekenmerkt door een monoklonale B-celpopulatie die een zware keten en een lichte keten kappa of lambda op het celmembraan tot expressie kan brengen. De zware ketens zijn met name van het type IgM, tezamen met IgD.² Beide ziektebeelden vinden hun oorsprong in de lymfoïde reeks in het beenmerg, een klonale relatie tussen beide ziektebeelden is dan ook beschreven.^{3,4}

Casus

Een 64-jarige man, sinds 2010 bekend met een B-CLL-IgM/IgD-kappa Binet-stadium A en een gedilateerde cardiomyopathie, werd in 2012 op de polikliniek gezien

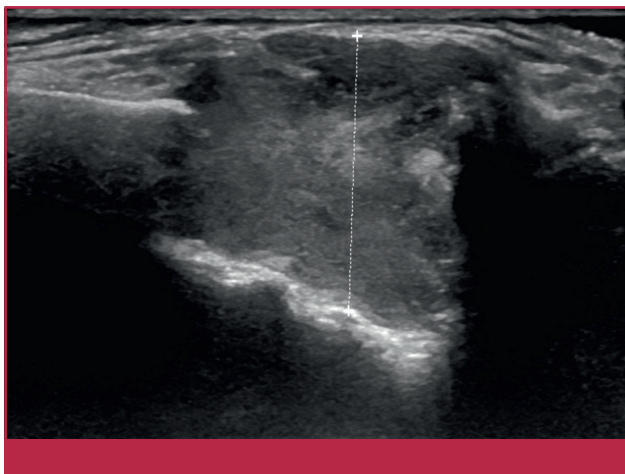
vanwege een sinds enkele weken bestaande wekedelen-zwelling op de mediale clavicula rechts. De patiënt had tevens enkele weken eerder een spontane ribfractuur rechts doorgemaakt, had weinig eetlust en was 2 kg afgevallen in korte tijd. Bij lichamelijk onderzoek werd een vermoeid ogende man met een zwelling van enkele centimeters op de rechterclavicula en de ventrale onderste ribben rechts gezien. Er was geen sprake van lymfadenopathie of hepatosplenomegalie, en ook overig lichamelijk onderzoek was zonder afwijkingen.

Het laboratoriumonderzoek toonde een BSE van 17 (<20 mm/u), een geringe normocytair anemie met een Hb van 8,2 (8,5-11,0 mmol/l), trombocyten van 123 (150-400 x 10⁹/l), leukocyten van 16,6 (4-10 x 10⁹/l) met 14,1 lymfocyten (1-4 x 10⁹/l), Gumprechtse schollen en kleine lymfocyten met weinig cytoplasma. De nierfunctie, leverfunctie, het albumine en calcium waren normaal. Het totaaleiwit was 66,5 (60-80 g/l), het IgM 5,84 (0,4-2,3 g/l) en het M-proteïne 6 (0 g/l). Dit

¹voorheen coassistent hemato-oncologie, Spaarne Gasthuis, ²internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, ³hematopatholoog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, ⁴klinisch chemicus, afdeling Klinische Chemie, Spaarne Gasthuis, ⁵internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Spaarne Gasthuis. Correspondentie graag richten aan mw. drs. A. de Jong, tel.: 06 25 19 96 92, e-mailadres: jong.de.an@gmail.com
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: chronische lymfatische leukemie (CLL), 'light chain switch', multipel myeloom (MM)

Keywords: chronic lymphocytic leukemia (CLL), light chain switch, multiple myeloma (MM)



Figuur 1. Echografie: destructieve wekedelenmassa mediale clavicula rechts.

M-proteïne bestond uit een IgM-lambda. Tevens was sprake van vrije lichte lambda-ketens in het serum zonder Bence-Jones-eiwitten in de 24-uursurine. Het β 2-microglobuline in het serum was 2,6 (<3,5 mg/l). Een echografie toonde een destructieve wekedelenmassa van 2,5 cm in de mediale clavicula rechts (zie *Figuur 1*) en een wekedelenzwelling op de ventrale onderste ribben rechts.

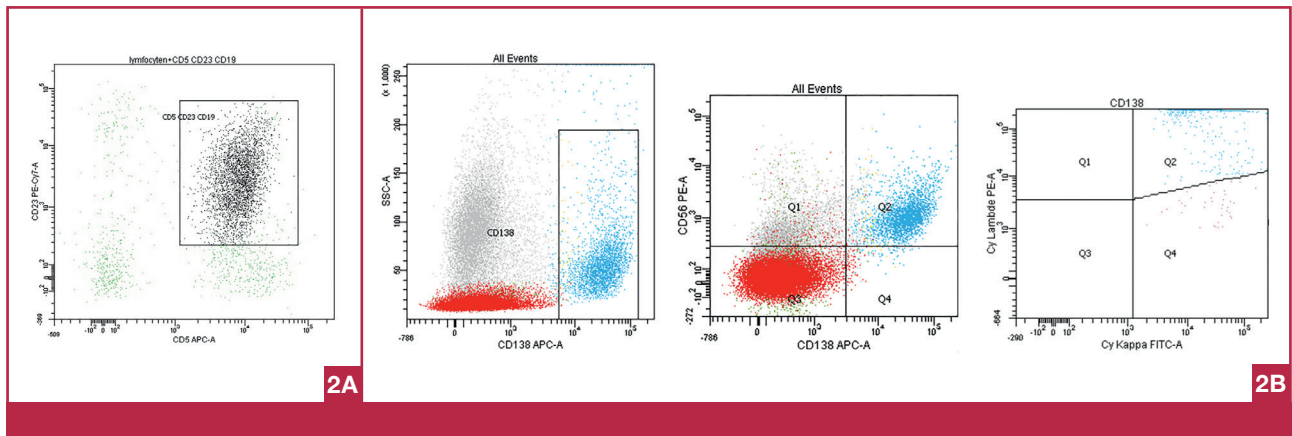
Besloten werd een nieuw beenmergonderzoek te verrichten. De cytologie van het beenmerg toonde op dat moment meerdere lymfocytenhaarden en één grote plasmacelhaard. Buiten deze haard was het plasmacelpercentage 6-15%. De immuunfenotypering van het aspiraat toonde in de lymfocytengate dezelfde monoklonale B-celpopulatie IgM/IgD-kappa als in het perifere bloed van 2010, positief voor CD5 en CD23 (zie *Figuur 2A*). Naast deze B-CLL-kloon was er sprake van een monoklonale plasmacelpopulatie (9% van alle leukocyten) lichte ketens lambda en CD56-positief (zie *Figuur 2B*). Cytogenetisch onderzoek (FISH) van het beenmerg toonde als enige afwijking 13q14-deleties in 14% van de leukocyten, passend bij B-CLL dan wel MM. Het beenmergbipt toonde ook beide componenten; een B-CLL-populatie en een monotypische plasmacelpopulatie. De 'lymphoid enhancer binding factor-1' (LEF1)-bepaling op het beenmerg was positief, passend bij de B-CLL. De 'myeloid differentiation primary response 88' (MYD88)-mutatiebepaling bleek niet mogelijk vanwege slechte kwaliteit van het DNA geïsoleerd uit een ontkalkt beenmergbipt. De klinische presentatie (lytische bothaarden en spontane fracturen) pleitte in dit geval echter voor een MM boven een lymfoplasmatair lymfoom (LPL).

Als aanvullend onderzoek werd ook nog een FDG-PET/CT verricht. Deze PET/CT toonde multipale skelethaarden, onder andere in de mediale clavicula rechts (zie *Figuur 3*), alsmede in het sternum. Overigens was er sprake van haarden in de proximale humerus rechts, de spina scapula links, thoracale wervel 9, costa 6 en 9 links, costa 9 en 11 rechts, de bekkenvleugel, het acetabulum en de femurschacht rechts, alsmede in het sacrum en os ischium links. De X-skelet toonde een destructieve haard in costa 10 rechts en een lytische haard in de mediale clavicula rechts, alsmede een inzakking van corpus thoracale 9.

In verband met de reeds bestaande gedilateerde cardiomyopathie en de lichtketenproductie werd nog een cardiale amyloidose overwogen. De Congoroodkleuring op het beenmerg en subcutaan vetbiopt waren echter beide negatief. Een MRI-cor toonde diffuse aankleuring van het myocard van de linkerventrikel, niet typisch voor amyloidose. Een MRI-cor is zeer sensitief voor de detectie van infiltratieve cardiomyopathieën, ook indien er geen linkerventrikelwandverdikking bestaat.⁵ Mede hierdoor werd van een myocardbipt afgezien. Concluderend werden er aanwijzingen voor zowel een MM als een B-CLL gevonden. In afwachting van deze uitslagen presenteerde de patiënt zich op de SEH met acuut ontstane hevige pijnklachten en het horen kraken van zijn sternum tijdens inspiratie. Deze klachten bleken te berusten op een sternumfractuur op basis van een osteolytische laesie ter plaatse van de overgang naar het processus xyphoideus sterni (zie *Figuur 4*).

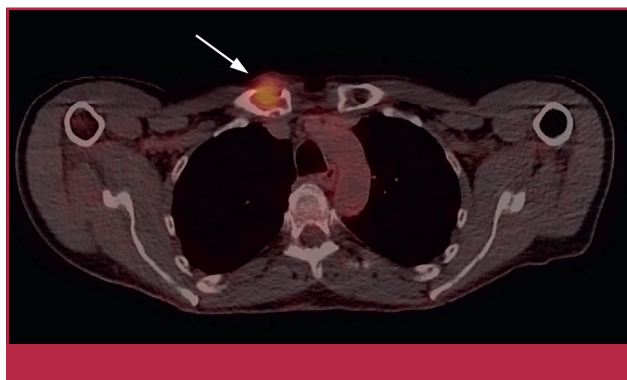
Beschouwing

Het betreft hier een zeldzame vorm van het multipel myeloom. Slechts in minder dan 1% van de gevallen is er sprake van een IgM multipel myeloom.¹ Ook de combinatie met een B-CLL is uiterst zeldzaam, in de literatuur zijn maar enkele 'case reports' beschreven.^{3,4} Multipel myeloom heeft een incidentie van 4,5 per 100.000. Het betreft een symptomatisch multipel myeloom indien er sprake is van een M-proteïne in het serum en/of de urine, >10% plasmacellen in het beenmerg en orgaanfunctie.⁶ De orgaanfunctie wordt ingedeeld volgens de CRAB-criteria (zie *Tabel 1*, pagina 291).⁷ In het geval van een symptomatisch multipel myeloom bestaat er een indicatie tot behandeling. Voor een aanvullende risicofactorenstratificatie is in 2005 het 'International Staging System (ISS) for Multiple Myeloma' toegevoegd aan de traditionele stadiëring volgens Salmon & Durie.⁸ Onlangs is dit ISS gerevisieerd tot de R-ISS, hetgeen een combinatie vormt van de ISS



Figuur 2. Immuunfenotypering beenmergaspiraats: monoklonale B-cel populatie positief voor CD5 en CD23 (A) en monoklonale plasmacel populatie CD56 en lichte ketens lambda-positief (B).*

* Wegens sterke intracellulaire aankleuring met lambda-PE was er sprake van spectrale overlap, waardoor de lambda-positieve plasmacellen in Q2 in plaats van Q1 lagen.



Figuur 3. FDG-PET/CT: uitgebreide botdestructie mediale clavicula rechts.



Figuur 4. CT: sternumfractuur op basis van osteolytische laesie.

met chromosomale afwijkingen en het serum-LDH (zie Tabel 2, pagina 291).⁹ Deze risicofactoren zijn met name van prognostische betekenis.

Bij een B-CLL is er sprake van een monoklonale expansie van rijpe CD5-positieve B-lymfocyten. De incidentie kan oplopen tot 50 per 100.000 in de leeftijdscategorie van 70 jaar of ouder en er lijkt een genetische predispositie voor Kaukasiërs en Oost-Aziaten te bestaan. Regelmatig verloopt de ziekte asymptomatisch en wordt deze ontdekt bij routine bloedonderzoek. Door middel van een mutatie-analyse van de 'V-chain' van het betreffende immuunglobuline worden 2 groepen onderscheiden. Er kan sprake zijn van naïeve B-cellen zonder CDR3-mutaties ('Complementary Determining Regions') met een 'slechte prognose' (ongemuteerde CLL; $\geq 98\%$ homologie met kiemlijngenen) of van rijpe B-cellen met hypermutatie van Ig-genen met een 'goede prognose' (gemuteerde CLL; postkiemcentrumvariant). Men

sprekt van hypermutatie als meer dan 2% van de cellen somatische hypermutatie van het betreffende immuunglobuline vertonen. Behalve aan de mutatiestatus zijn hoogrisico-CLL-patiënten ook te herkennen aan de hand van chromosomale afwijkingen; 17p- en 11q-deleties alsmede een trisomie 12 worden als prognostisch ongunstig geassocieerd.¹⁰⁻¹²

Beide ziektebeelden vinden hun oorsprong in de lymfoïde reeks in het beenmerg. Feraud et al. toonden aan dat B-CLL-cellen kunnen differentiëren tot plasmacytoïde cellen of plasmacellen. Klonale relaties tussen MM en CLL zijn dan ook beschreven.^{3,4} Deze klonale relaties

Tabel 1. CRAB-criteria voor aan multipel myeloom gerelateerde orgaandisfunctie.

C alcium	>2,75 mmol/l of 0,25 mmol/l hoger dan normaalwaarde
R enale insufficiëntie	serumcreatinine >177 µmol/l of creatineklaring <40 ml/min
A nemie	<6,2 mmol/l
B otlaesies	één of meer osteolytische laesies op X-skelet, CT of PET/CT

Tabel 2. Multipel myeloom risicostratificatie.**A. 'Revised International Staging System' (R-ISS).**

Stadium	Criteria
I	ISS-stadium I Normaal serum-LDH Geen hoogrisico chromosomale afwijkingen ('interphase' FISH)
II	Geen R-ISS-stadium I of III
III	ISS-stadium III Verhoogd serum-LDH of Hoogrisico chromosomale afwijkingen ('interphase' FISH) - Del(17p) <i>en/of</i> - Translocatie t(4;14)(p16;q32) <i>en/of</i> - Translocatie t(14;16)(q32;q23)

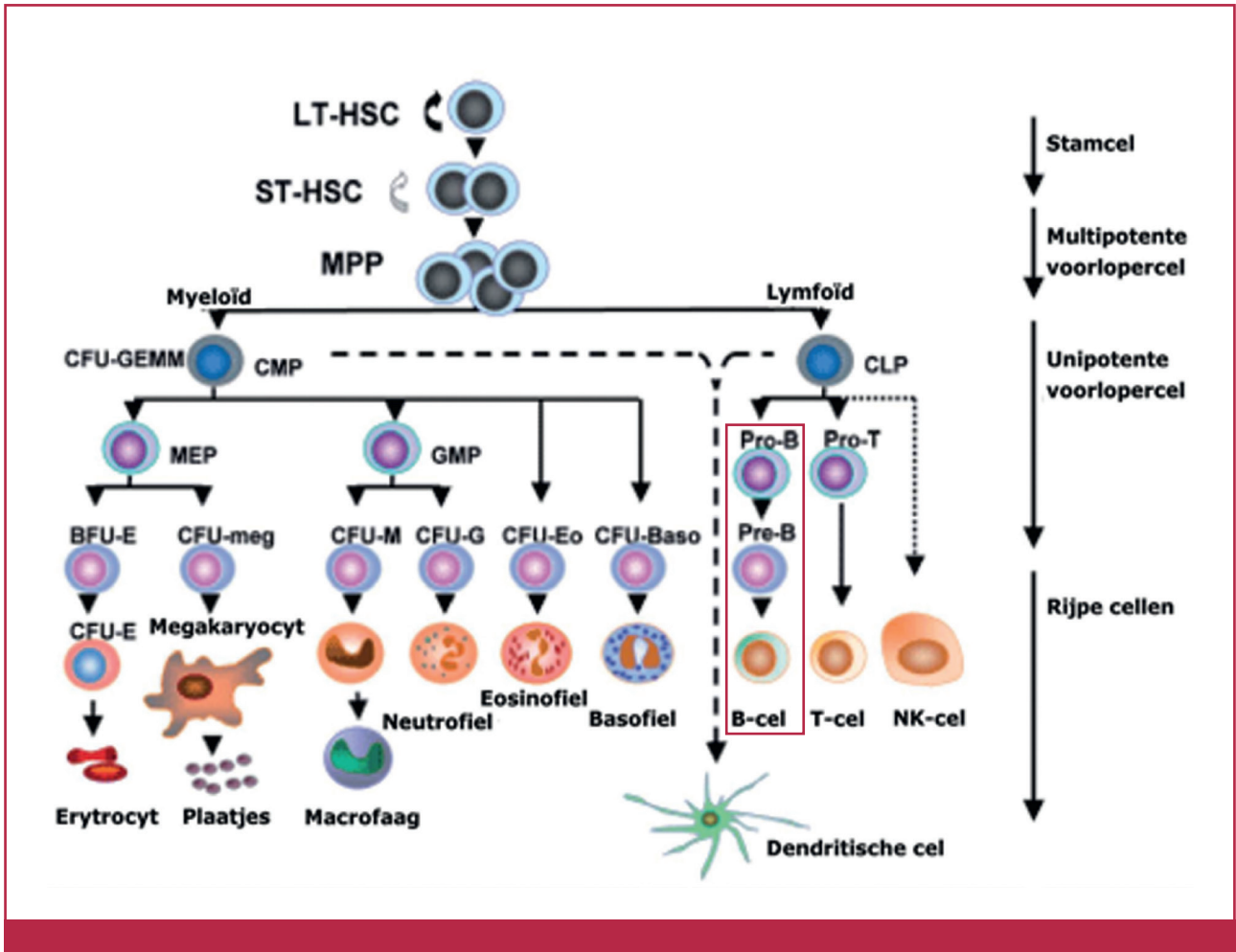
B. 'International Staging System' (ISS).

Stadium	Criteria
I	Serum-β ₂ -microglobuline <3,5 mg/l Serumalbumine ≥3,5 g/dl
II	Geen ISS-stadium I of III
III	Serum-β ₂ -microglobuline ≥5,5 mg/l

werden respectievelijk met behulp van immuundiffusie met antisera dan wel flowcytometrie en 'southern blotting' aangetoond.

In het beenmerg ontwikkelt de multipotente progenitorcel zich onder invloed van groeifactoren via de 'common lymphoid progenitor' (CLP) tot mature B-lymfocyt. Vanuit de CLP differentieert de B-cel lineage zich onder invloed van groeifactoren zoals stamcellfactor (SCF) en IL-7 via de pro-B-cel en pre-B-cel tot mature B-lymfocyt (zie Figuur 5). De nieuw ontstane B-lymfocyten zijn in dit

stadium naïeve B-lymfocyten, omdat deze nog niet zijn geactiveerd door een antigeen. Herkenning van grote eiwitten leidt tot deze activatie en in de secundaire lymfoïde organen worden vervolgens die B-lymfocyten geselecteerd die een hoge affiniteit hebben voor het antigeen, maar niet voor lichaamseigen eiwitten. Deze affiniteitsmaturing vindt plaats in de 'germinal centers'. Eenmaal geselecteerde en geactiveerde B-lymfocyten worden vervolgens plasmacellen die antilichamen kunnen produceren.¹³



Figuur 5. B-celdifferentiatie en immuoglobulinegenherschikking in het beenmerg.

Bron: *Handboek Hematologie 2010* (met permissie van De Tijdstroom Uitgeverij).

Gedurende de B-celdifferentiatie in het beenmerg vindt immuoglobulinegenherschikking op geordende wijze plaats. Allereerst vindt in de precursor-B-cel genherschikking van de zware en lichte keten plaats (zie *Figuur 5*). In de mature B-lymfocyt kan vervolgens door middel van een extra herschikking een switch van IgM naar IgG of IgA optreden ('heavy chain switch') (zie *Figuur 5*). In zeldzame gevallen kan ook de lichte keten nog herschikken en kan de B-lymfocyt uiteindelijk een ander type lichte keten produceren ('light chain switch').^{4,14,15} Deze lineaire ordening is overigens bij de mens minder strak gereguleerd dan aanvankelijk beschreven bij de muis.

Brouet et al. beschreven vergelijkbare patiëntcasuïstiek. Bij een deel van deze patiënten werd nader onderzoek verricht met behulp van immunofluorescentie met monospecifieke antisera tegen de lichte en zware ketens in het bloed en beenmerg. Op grond van de zeldzame 'light chain switch' concludeerden zij dat er sprake

is van een vermoedelijke co-existentie van distincte klonale proliferaties bij een MM en CLL met verschillende typen lichte ketens.¹⁶ Het lijkt in onze casus dan ook niet aannemelijk dat het MM-IgM-lambda uit de B-CLL-IgM/IgD-kappa zou zijn ontstaan.

In onze casus bestond er nog geen behandelindicatie voor de B-CLL. De cytogenetica van het beenmerg toonde 13q14-deleties in 14% van de cellen, passend bij B-CLL. Deleties in 13q worden als prognostisch gunstig gezien. Op basis van de botlaesies geduid in het kader van het multipel myeloom was echter sprake van symptomatische ziekte volgens de CRAB-criteria en werd een behandelindicatie gesteld. Het behandelplan bestond uit 4 kuren bortezomib in combinatie met dexamethason gevolgd door hoge dosis melfalan en een autologe stamceltransplantatie. Na 1 cyclus bortezomib en dexamethason was er reeds complete regressie van de wekedelenzwelling ter hoogte van de rechterclavicula, en na 4 cycli was het M-proteïne niet

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Multipel myeloom (MM) en B-cel chronische lymfatische leukemie (B-CLL) komen maar zelden tezamen voor.
2. B-CLL-cellen kunnen differentiëren tot plasmacytoïde cellen of plasmacellen.
3. Een 'light chain switch' is zeldzamer dan een 'heavy chain switch'.
4. In deze casus lijkt het gezien het verschillende type lichte keten niet aannemelijk dat het MM-IgM-lambda uit de B-CLL-IgM/IgD-kappa is ontstaan.

meer aantoonbaar en de vrijlichteketenratio genormaliseerd. Stamceloogsting na cyclofosfamide lukte voorspoedig met een opbrengst van $4,4 \times 10^6$ CD34/kg. De autologe stamceltransplantatie na hoge dosis melalan verliep ongecompliceerd. Het verdere beleid bestond uit poliklinische follow-up zonder onderhoudstherapie. Conform de meest recente Myeloom Werkgroep-richtlijn was er namelijk geen indicatie voor onderhoudstherapie met lenalidomide of bortezomib.¹⁷

Inmiddels is het enkele jaren na de autologe stamceltransplantatie en gaat het voorspoedig met de patiënt. Tijdens zijn laatste poliklinische controle in april 2016 was er nog steeds geen M-proteïne (analyse met behulp van immuunfixatiemethode) aantoonbaar en was de B-CLL-component met hemocytometrie niet meer aantoonbaar.

Conclusie

In deze casus is sprake van een zeldzame combinatie van een multipel myeloom IgM-lambda en een B-CLL-IgM/IgD-kappa. Gezien het verschillende type lichte keten lijkt het echter niet aannemelijk dat in deze casus het multipel myeloom uit de B-CLL is ontstaan.

Referenties

1. Avet-Loiseau H, Garand R, Lodé L, et al. Translocation t(11;14)(q13;q32) is the hallmark of IgM, IgE, and nonsecretory multiple myeloma variants. *Blood* 2003;101:1570-1.
2. Potter KN, Mockridge CI, Neville L, et al. Structural and functional features of the B-cell receptor in IgG-positive chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res* 2006;12:1672-9.
3. Fermand JP, James JM, Herait P, et al. Associated chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: origin from a single clone. *Blood* 1985;66:291-3.
4. Saltman DL, Ross JA, Banks RE, et al. Molecular evidence for a single clonal origin in biphenotypic concomitant chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma. *Blood* 1989;74:2062-5.

5. Mohty D, Damy T, Cosnay P, et al. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:528-40.
6. Sonneveld P, Lokhorst HM, Delforge M. Multipel myeloom en andere plasmacel-aandoeningen. *Handboek Hematologie*. Utrecht: De Tijdstroom, 2010, p. 351-67.
7. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:538-48.
8. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-20.
9. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015;33:2863-9.
10. Van Oers MH, Janssens A. Chronische lymfatische leukemie. *Handboek Hematologie*. Utrecht: De Tijdstroom, 2010, p. 337-49.
11. Oscier DG, Thompsett A, Zhu D, et al. Differential rates of somatic hypermutation in VH genes among subsets of chronic lymphocytic leukemia defined by chromosomal abnormalities. *Blood* 1997;89:4153-60.
12. Oscier DG, Gardiner AC, Mould SJ, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in CLL: clinical stage, IGVH gene mutational status, and loss or mutation of the p53 gene are independent prognostic factors. *Blood* 2002;100:1177-84.
13. Van Pel M, Verfaillie CM, Fibbe WE. Hematopoëse. *Handboek Hematologie*. Utrecht: De Tijdstroom, 2010, p. 15-24.
14. Korsmeyer SJ, Hieter PA, Ravetch JV, et al. Developmental hierarchy of immunoglobulin gene rearrangements in human leukemic pre-B-cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:7096-7100.
15. González D, Van der Burg M, Garcia-Sanz R, et al. Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma. *Blood* 2007;110:3112-21.
16. Brouet JC, Fermand JP, Laurent G, et al. The association of chronic lymphocytic leukaemia and multiple myeloma: a study of eleven patients. *Br J Hematol* 1985;59:55-66.
17. Zweegman S, Lokhorst HM, Levin M-D, et al. Richtlijnen behandeling multipel myeloom 2015. *Ned Tijdschr Hematol* 2015;12:279-302.

Ontvangen 29 januari 2016, geaccepteerd 5 juli 2016.