

Sklerozan Multiple Myelom (Bir Olgu Nedeniyle)

Sclerosing Multiple Myeloma (Report of a Case)

Berrin ALBAYRAK*, Serap YÜCEL**, Leyla KILIÇ ATAKANLI*, Aliye YILDIRIM*, Nilnur KONURALP*, Hayri ÖZGÜZEL*
SSK Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi *Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, **İç Hastalıkları Hematoloji Ünitesi, İstanbul

Özet

Myeloma, multiple myelom veya plazmasitoma anormal miktarda immunoglobülin sentezleyen ve kemik iliğini infiltre eden plazma hücrelerinden kaynaklanan, malign bir tümördür. Multiple myelom tüm kemik tümörlerinin %27'sini oluşturur ve bu oran ile kemiğin en sık görülen malign tümörüdür. Lokalize ya da yaygın iskelet sistemi ağrılarının eşlik ettiği kemik tutulumları karakteristikdir. Multiple myelom, nonspesifik kemik ya da eklem ağrıları ile fizik tedavi polikliniklerine başvuran hastalarda, ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken nadir ancak önemli bir patolojidir.

Biz de, olağan litik kemik lezyonlarının yanı sıra sklerotik kemik lezyonları tespit ettiğimiz, non-sekretuar tipte nadir görülen bir multiple myelom vakasını, özellikle demonstratif iskelet sistemi tutulumu yönünden inceledik.

Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005; 51 (1): 33-36

Anahtar Kelimeler: Muskuloskeletal ağrı, non-sekretuar, sklerozan, multiple myelom

Summary

Myeloma, multiple myeloma or plasmacytoma is a malignant tumour originating from plasma cells that synthesize immunoglobulin in abnormal amount and invade the bone marrow. Multiple myeloma constitutes 27% of whole bone tumours and with this ratio it is the most common malign tumour of the bone. Bone involvements with localized or extensive musculoskeletal pain are characteristic. Multiple myeloma is a rare but important pathology that must be considered in differential diagnosis of patients admitting to physical therapy outpatient clinics with nonspecific bone pain or artralgia.

We examined a rare, non-secretory type multiple myeloma case that we had detected sclerotic bone lesions besides ordinary lytic lesions, with respect to demonstrative musculoskeletal system involvement. *Turk J Phys Med Rehab 2005; 51 (1): 33-36*

Key Words: Musculoskeletal pain, non-secretuar, sclerosing, multiple myeloma

Giriş

Kemiğin en sık malign tümörü olan multiple myelom, kemik iliğini infiltre eden ve anormal immunoglobulin sentezi yapan plazma hücrelerinden kaynaklanır (1-3). Laboratuvar bulguları kemik iliği tutulumuna bağlıdır. Ağrı en belirgin semptomdur (1, 2).

Radyolojik olarak olağan tutulum, özellikle omurga ve ekstremitelerin proksimalinde olmak üzere litik kemik lezyonlarıdır (2). Bu litik tutulum bölgelerinde patolojik kırıklar oluşabilir ve kemik sintigrafisinde artmış aktivite alanları olarak tespit edilirler (2,4). %1-3 oranında patolojik kırık olmadan litik lezyonlarla birlikte osteoplastik lezyonlar da olabilir ki bu durumda sklerozan multiple myelom adını alır (5).

Periferik kanda ve idrarda immunofiksasyon yöntemi ile tespit edilebilen monoklonal immunoglobulin sentezi multiple

myelom hastalarının çoğunda tipiktir. Ancak %1-5 oranında immunoglobulin sentezi tespit edilemez ve non-sekretuar multiple myelom adı verilir.

Literatürde çok nadir olduğunu gördüğümüz sklerozan ve non-sekretuar karakterde multiple myelom tablosunu, sunduğumuz olgu nedeniyle irdeleyerek, olgumuzu atipik radyoloji ve laboratuvar bulguları ile sunmayı uygun bulduk.

Olgu

46 yaşında kadın hasta Mayıs 2001'de polikliniğimize iki aydır belinde ve sol kalçasında, son bir haftadır da sağ omzunda başlayan ağrı şikayetleri ile başvurdu. Hastanın bel ağrısı nonsteroid antiinflamatuvar ve analjezik tedaviyle azalmakla birlikte kalça ağrısında gerileme olmamıştı. Hastanın özgeçmişinde iki

ay önce anksiyete şikayetleri nedeniyle kullanmaya başladığı antidepresan tedavinin dışında bir özellik yoktu.

Hastanın yapılan lökomotor sistem muayenesinde tüm eklemelerde eklem hareket açıklığı tam ve ağrısızdı. Uygulanan özel testlerin hiçbirinde patoloji tespit edilmedi. Nörolojik muayenede herhangi bir defisit yoktu.

Konvansiyonel radyografi incelemelerinde lomber ve dorsal vertebralarda, kostalarda, pelvis, her iki femur ve sağ humerus proksimalinde akromion ve lateral klavikulyayı da içine alan, yaygın sklerotik zeminde, nispeten düzgün sınırlı, genelde benzer milimetrik boyutlarda litik lezyonlar mevcuttu. Lomber L4 ve L5 vertebralarda tutulum daha yoğundu ve pedikül konturları seçilemiyordu (Şekil 1).

Kan incelemelerinde düşük hemoglobin (10,0 g/dl), düşük hematokrit (29,7) normal MCV ve MCH değerleri ile normokrom, normositer anemi dışında bir bozukluk yoktu. Biyokimyasal tüm parametreler normaldi. İki hafta arayla 3 kez tekrarlanan sedimentasyon değerleri saatte 11,12,18 mm. ile normal sınırlarda idi. İdrar tahlilinde 30 mg/dl protein ve bol amorf ürat mevcuttu.

Hastanın alt lomber vertebralalarını da içine alacak şekilde çekilen pelvis bilgisayarlı tomografisinde, L5-S1 korpuslarında belirgin olmak üzere pelvis ve vertebra korpuslarında yaygın, litik lezyonlar tespit edildi. Özellikle iliak kanat ve sakrum transvers kesitlerinde güve yeniği şeklinde kemik iliğini tutan lezyonlar mevcuttu. Kortekse taşmayan, kemik iliğinde sınırlı bu tutulumu daha ayrıntılı görebilmek için hastanın lezyonlu bölgelerinin manyetik rezonans görüntüleri çekildi. Pelvis MR görüntülemesinde sakrum, her iki iliak kanat, her iki pubis kollarında ve her iki femur proksimalinde infiltrasyon şeklinde, kitle oluşturmayan, kemik konturlarını aşmayan patolojik intensite alanları tespit edildi. Lomber MR görüntülemesinde tüm vertebralarda difüz şekilde kemik iliği infiltrasyonu ile uyumlu patolojik intensite değişimleri tespit edildi. Ayrıca L5 korpusunda yükseklik azalmıştı ve korpusun büyük bir bölümünü kapsayan, arka duvarını destrükte ederek spinal kanala protrüze olan ve her iki L5 köküne hafif bası yapan kitlesel formda, patolojik intensite alanı görüldü. Sağ omuz MR incelemesinde humerus, skapula ve klavikulada yaygın, nodüler, patolojik intensite değişimleri vardı. Klavikula lateral ucunda korteksi incelten hafif ekspansiyon gösteren kitle oluşumu tespit edildi (Şekil 2, Şekil 3).

Tüm bu bulgular kemik iliği infiltrasyonu ile giden bir patoloji düşündürmekteydi. Tanıyı desteklemek amacıyla protein elektroforezi istendi. Ancak elektroforezde M-spike yoktu ve hipogama globulinemi mevcuttu. İmmunofiksasyon tekniği ile serumda immunoglobulin araştırıldı. Ancak immunoglobulin konsantrasyonları düşüktü (IgG 424 mg/dl, IgA 16 mg/dl, Ig M 26

mg/dl), Kappa ve Lambda hafif zincirleri de normal sınırlardaydı (Kappa 311 mg/dl, Lambda 188 mg/dl). İdrarda da hafif zincir ekskresyonu tespit edilmedi. Kesin tanı için iliak kanattan kemik iliği biyopsisi yapıldı. Biyopsi materyalinde, kemik iliğinde küçük plazmoid yapıda hücrelerin oluşturduğu diffüz infiltrasyon tespit edildi. Plazmoid hücrelerin %30'u Kappa (+) idi. Bu biyopsi bulgusu multiple myelom tanısını doğrulamaktaydı.

Hastanın tetkiki devam ederken yapılan Tc-99m MDP ile yapılan kemik sintigrafisinde patolojik bir aktivite tespit edilmedi. Batın ultrasonografisinde karaciğer boyutu artmış, parankimi kabalaşmış ve konturu küntleşmiş tespit edildi. Diğer visseral yapılarda organomegali yoktu.

Hastaya tüm bu bulgular ile sklerozan tipte, nonsekretuar multiple myelom tanısı konuldu. Muhtemel patolojik kırıkları önlemek amacıyla dorsolomber çelik balenli korse ve çift Kanad-yan değnek ile ambulasyon sağlandı ve hasta ileri tedavi için radyasyon onkolojisi ve hematoloji bölümlerine sevk edildi. Hasta 3 yıldır multiple myelom tanısı ile takip edilmektedir. Hasta şu anki anamnezinde bel ve kalça ağrısının zaman zaman olduğu, omuz ağrısının ise tamamen geçtiğini ifade etmektedir.

Tartışma

Multiple myelom biyopsi yapılmış tüm kemik tümörlerinin %27'sini, tüm malignansilerin de yaklaşık %1'ini oluşturur (2,3). Tipik olarak 50-70 yaşlar arasında görülür ve 40 yaştan önce görülmesi nadirdir (2). Erkeklerde kadınlara oranla iki kat fazla sıklıktadır.

Ağrı, hastalığın başlangıcından itibaren en belirgin semptomdur. Litik kemik lezyonları veya osteopeniye bağlı kompresyon kırıkları sıklıkla ağrının nedenidir. Ağrı başlangıçta aralıklı iken hastalık ilerledikçe süreklilik kazanır. Gün içinde ağırlık binmesi ve egzersiz ile artar, geceleri yatak istirahati ile azalır (2). Lokalize ağrı aynı zamanda tümörün spinal kord ya da köklere doğru büyümesiyle de olabilir (1). Hafif bir travmayı ya da zorlanmayı takiben ani gelişen, şiddetli ağrı sıklıkla patolojik kırığa işaret eder. Hastalığın geç dönemlerinde patolojik kırıklar %20 oranında meydana gelir. Bizim olgumuzda da ağrı ilk bulgu idi. Süreklilik ve birkaç bölgede lokalizasyon gösteriyordu.

Kilo kaybı, anemi ve açıklanamayan osteoporoz diğer sık görülen bulgulardır (2). Neoplastik myelom hücreleri kemik iliğinde hematopoetik hücrelerin yerini alır (1). Bu da ilikteki tümör kitlesiyle orantılı olarak normokromik, normositer anemiye neden olur (1,2). Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, rulo formasyonu ve trombositopeni diğer hematolojik bulgulardır (2). Bizim hastamızda herhangi bir sistemik semptom yoktu. Normal sedi-



Şekil 1: Omuz, pelvis ve lomber vertebralarda yaygın sklerotik zeminde zimba deliği şeklinde, milimetrik litik kemik lezyonlarının görünümü.

mentasyon değerlerine çok derin olmayan normokrom normositer anemi eşlik ediyordu.

Omurga en sık tutulum yeridir, ardından kemik iliğince zengin yassı kemikler; pelvis, kafatası, kostalar, klavikula ve skapula gelir. Proksimal uzun kemiklerin diafizleri de tutulabilen alanlardır. Ancak diz ve dirsek altı tutulum hastaların sadece %10'unda olur (2). Plazma hücresi birikimlerinin etrafında IL-1- β , TNF- β ve/veya IL-6 aracılığı ile artmış osteoklast aktivatör faktör (OAF) etkinliği sonucu kemik döngüsü, yıkımın yararına değişir, aynı mekanizma ile kompansatuar osteoblastik aktivite de baskılanır (1,6). Hastalığın başlangıcında sternal yada iliak kanat biyopsisi ve laboratuvar bulguları pozitif olsa bile radyografik inceleme tamamen normal olabilir. Hastalık ilerledikçe özellikle alt torakal ve üst lomber vertebralarda olmak üzere, korteks incelmeleri ve kemik yoğunluğunda kayıp ile giden ağır, yaygın osteoporoz ortaya çıkar. Bu durumda patolojik vertebral kollaps kaçınılmazdır ve sıklıkla vertebra plana oluşumu gözlenir. Radyolojik olarak karakteristik olan saf litik kemik lezyonları ise keskin sınırlı, yuvarlak, benzer boyutlarda, çoğul, zımba deliğine benzer görüntü verirler. Zımba deliği oluşumu vertebrada sık değişildir, yassı ve uzun kemiklerde görülür. Litik lezyonların belirlenmesinde en kıymetli inceleme düz filmlerdir. Manyetik rezonans görüntülemenin de litik lezyonların tespitinde duyarlılığı oldukça yüksektir. Bilgisayarlı tomografi özellikle düz grafide görülebilen lezyonların tanımlanmasında yararlıdır (2). Kemik sintigrafisinde tutulum olmaz. Tutulum olabilecek alanlar ancak patolojik kırık bölgeleridir (2,4).

Multiple myelom nadir bir varyantı olarak sklerozan myeloma, POEMS sendromunun bir parçasıdır (Polinöropati, Organomegali, Endokrin patoloji, Monoklonal gamapati, Deri değişiklikleri). Görülme sıklığı tüm myelom vakalarında %1-3 oranında değişiklik gösterir. Saf litik lezyonlar yerine beraberinde osteoblastik lezyonlar da içerebilir ve reaktif skleroz alanları vardır (5). Bizim sunduğumuz olguda osteolitik lezyonlar, yaygın sklerotik zemin üzerindeydi. Osteoporoz yada patolojik kırık hattı tespit edilmedi. Manyetik rezonans ve tomografi görüntüleri de lezyonların karakteristiğini doğruluyordu. Kemik sintigrafisinde bu radyolojik bulgulara uygun olarak herhangi bir aktivite artışı yoktu. Genel olarak tutulum alanları literatür ile uyumlu ve tipikti. Kemik iliğinden zengin, gövde ve ekstremiteler kemiklerinin proksimal uçları tutulmuştu. Ancak olgumuzda sklerozan mul-

tipale myelom tespit etmemize rağmen bu tip myelomun birlikte gösterdiği POEMS sendromunun diğer patolojileri mevcut değildi.

Myelom hastalarının çoğunda monoklonal immunoglobülin sentezi olur. Monoklonal immunoglobulin spike, immunoelektroforezle veya daha duyarlı olarak immunofiksasyon analizi ile tespit edilebilir. Hastaların %60'ında IgG, %20'sinde IgA ve %20'sinde immunoglobulin hafif zincirleri tespit edilir. Hiperglobulinemi sonucu albumin/globulin oranının tersine dönmesi oldukça yaygındır (2). İdrarda Bence-Jones proteinürisi olabilir. Bence-Jones proteini bir immunoglobulin hafif zinciridir. Termal davranışı özelliğindedir. İdrarda önce koagüle olur, 60°C'nin üstünde ısıtıldığında yeniden çözülür. Hastalarda %40 oranında tespit edilebilir (7). Hastamızda idrar tahlilinde 30 mg/dl protein olmasına rağmen, Bence Jones proteinürisini düşündüren bir termal özellik yoktu.



Şekil 2: L5 korpusunun büyük bir bölümünü destrükte etmiş myelom kitlesinin tomografi kesiti.



Şekil 3: Aynı myelom kitlesinin magnetik rezonans görüntüleme kesiti.

Artmış kemik hücre yıkımı sonucu hiperkalsemi ve hiperürisemi olabilir. Serum fosforu renal tutulum olmadığı sürece normal sınırlardadır (2). Bizim olgumuzda herhangi bir biyokimyasal patoloji yoktu. Nefropati, hafif zincirlerin tubuler absorpsiyon kapasitesi aşılarak interstisyel nefritin ve tubulopatinin gelişmesi ile olur. Hiperkalsemi ve hiperürisemi de renal hasar yapar.

Multiple myelom hastalarının %15'inde sekonder amiloidoz gelişebilir. Sıklıkla tutulan organlar böbrek, kalp, gastrointestinal sistem ve dalaktır. Romatoid artriti taklit eder şekilde subkutanöz nodüllerle seyreden, simetrik diartrodial eklemlerin tutulduğu amiloid artropatisi gelişebilir. Ancak bu artropati özünde noninflamatuardır (2).

Multiple myelom başta nazofarenks, nazal kavite, oral kavite, tonsiller, sinüsler ve larinks olmak üzere kemik dışı dokuları da nadiren tutabilir (2).

Tüm bu bulgular ışığında son yıllarda kabul edilmiş multiple myelom tanı kriterleri majör ve minör kriterler olmak üzere Tablo 1'de gösterilmiştir (1).

Biz de hastamızda bir majör ve bir minör kriter tespit ederek multiple myelom tanısını doğruladık (kemik iliği biyopsisinde diffüz plazma hücre infiltrasyonu ve kemikte yaygın litik lezyonlar mevcuttu). Sunduğumuz bu olguda kemik lezyonlarının tutulum yerleri çok tipik olmakla birlikte tutulum şekli sklerotik lezyonların da varlığıyla oldukça nadir bir formdu. Kan tablosunda sınırda bir aneminin dışında multiple myelom ile uyumlu ve uyarıcı olacak hiçbir bulgu yoktu. Üstelik bu kadar yoğun kemik infiltrasyonuna rağmen patolojik kırık gelişmemesi de çok şaşırtıcıydı. Bu çelişkili bulgulara rağmen tanının biyopsi ile doğrulanması tüm tereddütleri ortadan kaldırmıştı.

Multiple myelomun nadir bir varyantı nonsekretuar multiple myelomdur ve tüm myelomların yaklaşık %1-5'ini oluşturur. Multiple myelom ve nonsekretuar multiple myelomun klinik ve radyografik bulguları aynıdır. Multiple myelomun tanısında serum veya idrarda monoklonal gamapati tespit edilmesi gerekir. Ancak nonsekretuar tipte tanıyı güçleştirecek şekilde böyle bir gamapati tespit edilemez (8). Bizim olgumuzda da protein elektroforezinde M spike yoktu. Ardından yapılan serum ve idrar

immunofiksasyon elektroforezinde nonsekretuar karakteri doğrular şekilde immunoglobulin konsantrasyonları düşüktü. Kemik iliği biyopsisinde %30 oranında Kappa (+) plazma hücresi tespit edilmesine rağmen, serum ve idrar immunofiksasyon elektroforezinde hafif zincirler normal sınırlardaydı. Bizim hastamızda tespit ettiğimiz bu veri, Preud'Homme ve ark. (9)'nın 25 nonsekretuar myelom hastasında immunofloresan tekniği ile intrasitoplazmik immunoglobulin aradıkları çalışmalarının sonuçları ile de uyumluydu. Bu çalışmanın sonucunda 25 nonsekretuar myelom hastasının 18'inde intrasitoplazmik IgG, üçünde IgA ve üçünde de Kappa zincir depozitleri tespit edilmişti.

Multiple myelom, iskelet sistemi ağrılarında, ilk anda tipik bulgular tespit edilemese bile ayırıcı tanıda göz ardı edilmemesi gereken önemli bir patolojidir.

Kaynaklar

1. Barlogie B, Shaughnessy J. Plasma Cell Myeloma. In: Williams Hematology Sixth Edition. Newyork: Mc Graw-Hill Company, 2001: 1279-87.
2. Yochum TR, Rowe LJ. Tumors and Tumorlike Processes; Essentials of Skeletal Radiology. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996: 1004-13.
3. Carnesale PG. Malignant Bone Tumors; Campbell's Operative Orthopaedics. St.Louis: Mosby-Year Book Inc, 1998: 726-7.
4. Ludwig H, Kupman W, Sinzinger H. Radiography and bone scintigraphy in multiple myeloma: a comparative analysis. Br J Radiol 1982; 55(651): 173-81.
5. Greenspan A. Malignant Bone Tumors; Orthopedic Radiology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 697-700.
6. Bataille R, Manolagas SC, Berenson JR. Pathogenesis and management of bone lesions in multiple myeloma. Hematol Oncol Clin North Am 1997; 11: 349-61.
7. Kyle RA. Multiple myeloma: Review of 869 cases. Mayo Clin Proc 1975; 50(1): 29-40.
8. Abdalla IA, Tabbara IA. Nonsecretory multiple myeloma. South Med J 2002; 95(7): 761-4.
9. Preud'Homme JL, Hurez D, Danon F, Brouet JC, et al. Intracytoplasmic and surface-bound immunoglobulins in "nonsecretory" and Bence-Jones myeloma. Clin Exp Immunol 1976; 25(3): 428-36.

Tablo 1: Plazma Hücre Myelomunda Tanı Kriterleri*

Majör Kriterler
Doku biyopsisinde plazmasitom Kemik iliğinde %30'dan fazla plazma hücresi Serum elektroforezinde monoklonal immunoglobulin spike; IgG için >3,5 g/dl, IgA için >2 g/dl, amiloidoz yokken idrar elektroforezinde 24 saatte Ig Kappa veya Lambda hafif zincir ekskresyonu
Minör Kriterler
Kemik iliğinde %10-30 plazma hücresi Monoklonal globulin spike mevcut ancak yukarıda belirtilen düzeylerden daha az Litik kemik lezyonları Normal IgM<0,05 g/dl, IgA<0,1 g/dl veya IgG<0,6 g/dl
*Plazma hücre myelomu tanısı progresif hastalıkla birlikte semptomatik hastalarda en az bir majör ve bir minör kriter veya en az üç minör kriter ile doğrulanır. Hastalığa spesifik olmayan bulguların varlığı tanıyı destekler; özellikle yeni başlangıçlı anemi, hiperkalsemi, azotemi, kemik demineralizasyonu veya hipoalbuminemi.