

Atipik Klinik Tabloyla Başvuran Böbrek Tutulumlu Multipl Miyelom

Multiple Myeloma with Renal Involvement Presenting with Atypical Clinical Findings

ÖZ

Multipl miyelom (MM) özellikle böbrek tutulumu durumunda prognozun önemli oranda kötüleştiği multisistemik bir hastalıktır. Burada atipik klinik tablo ile başvuran iki olguyu sunduk.

Otuz sekiz yaşında kadın hasta sistit tanısıyla başlanan gentamisin ve nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ) verilmesinden 6 hafta sonrası gelişen akut böbrek hasarı (ABH) (üre:47mg/dl, kreatinin:3,0mg/dl, kalsiyum:10,4mg/dl, sedimentasyon:49mm/saat, proteinüri:3,9gr/gün ve idrar sedimentinde 1-2 eritrosit) ile başvurdu. Böbrek biyopsisinde silendir nefropatisi ve IgA nefropatisi birlikteliği ve kemik iliği biyopsisinde ise kappa hafif zincir miyelomu saptandı. İkinci olgu 71 yaşında erkek olup, operasyon öncesi kreatinin değeri normal iken küçük hücre-dışı akciğer kanseri nedeniyle sağ lobektomi operasyonu sonrası NSAİİ kullanımı ve takiben ABH gelişimi tespit edildi (üre:210mg/dl, kreatinin:9,7mg/dl, potasyum:6,1mmol/L, kalsiyum:9,1mg/dl, sedimentasyon:63mm/saat ve proteinüri:6gr/gün). Hastanın böbrek biyopsisinde nefroskleroz bulgularının eşlik ettiği silendir nefropatisi saptandı. Kemik iliği biyopsisinde lambda hafif zincir miyelomu tanısı kondu.

ABH gelişimi için ek risk faktörü olmaksızın nefrotoksik ilaç kullanımı sonrası ABH gelişen hastalarda ve MM riskinin yüksek olduğu yaş gruplarında tüm ABH olgularında MM akılda tutulmalıdır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Multipl miyelom, Akut böbrek hasarı, Küçük hücre-dışı akciğer kanseri

ABSTRACT

Multiple myeloma (MM) is a multisystem disorder where renal involvement worsens the prognosis significantly. Herein, we present two cases with an atypical clinical presentation.

A 38-year-old female presented to our clinic with acute kidney injury (AKI) (urea: 47 mg/dl, creatinine: 3.0 mg/dl, calcium: 10.4 mg/dl, sedimentation: 49 mm/hour, proteinuria: 3.9 gr/day and urine sediment: 1-2 erythrocytes) after using gentamicin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for 6 weeks because of cystitis. Co-existence of cast nephropathy and IgA nephropathy was detected with renal biopsy while kappa light chain myeloma was detected with bone marrow biopsy. The second case was a 71-year-old male with normal preoperative creatinine levels while AKI developed following NSAID use after right lobectomy for non-small cell lung cancer (urea: 210 mg/dl, creatinine: 9.7 mg/dl, potassium: 6.1 mmol/L, calcium: 9.1 mg/dl, sedimentation: 63 mm/hour and proteinuria: 6 gr/day). The patient's renal biopsy revealed cast nephropathy accompanied by nephrosclerosis. Lambda light chain myeloma was diagnosed with bone marrow biopsy.

MM should be kept in mind in patients who develop AKI after use of nephrotoxic drugs without additional risk factors for the development of AKI and in patients in a higher risk age group for MM.

KEY WORDS: Multiple myeloma, Acute kidney injury, Non-small cell lung cancer

Ahmet BEHLÜL¹
Meltem GÜRSU¹
Abdullah ŞUMNU¹
Egemen CEBECİ¹
Oktay ÖZKAN¹
Yasemin ÖZLÜK²
İşin KILIÇASLAN²
Savaş ÖZTÜRK¹

- 1 Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
- 2 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye



Geliş Tarihi : 29.10.2015

Kabul Tarihi : 19.01.2016

Yazışma Adresi:

Ahmet BEHLÜL

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Tel : +90 212 529 44 00

E-posta : drahmetbehlul@gmail.com

GİRİŞ

Multipl miyelom (MM) genellikle yaşlı nüfusta görülen lenfoproliferatif bir hastalıktır. Multisistemik tutulum yapabilen ve özellikle böbrek tutulumu durumunda prognozun önemli oranda kötüleştiği bu hastalığın erken tanı ve tedavisi hayati önem taşımaktadır. Hastalığın demografik ve klinik tablosu çoğunlukla tipiktir. Ancak kimi zaman başvuru tablosu çeşitlilik göstermekte ve bu nedenle komplike klinik tabloların içerisinde bulunarak tanının gözden kaçmasına sebep olabilmektedir. Burada atipik klinik sunum ile hastanemize başvuran iki olguyu sunduk.

OLGU 1

Otuz sekiz yaşında kadın hastaya, sık idrara çıkma nedeniyle altı hafta önce başvurduğu merkezde sistit tanısıyla üriner antiseptik başlanılmış. Şikayetlerinin devam etmesi üzerine tedavisine gentamisin ve nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ) eklenmiş. Tedaviden altı hafta sonra iştahsızlık ve bulantı nedeniyle merkezimize başvurduğunda fizik muayenesi ciltte solukluk dışında normal saptandı. Laboratuvar incelemelerinde üre 47 mg/dl, kreatinin 3,0 mg/dl, total protein 6,6 g/dl, albümin 3,5 g/dl, kalsiyum 10,4 mg/dl, lökosit 7500/mm³, hemoglobin 9,8 g/dl, trombosit 262.000/mm³, sedimentasyon 49 mm/saat, proteinüri 3,9 gr/gün ve idrar sedimentinde 1-2 eritrosit saptandı. Otoimmün ve viral seroloji negatif bulundu. Hastanın altı hafta önceki kreatinin değerinin 0,7 mg/dl olması, sorgulamasında kronik böbrek hastalığını işaret edecek herhangi bir şikayetinin olmaması ve her ne kadar NSAİİ kullanım öyküsü olsa da üzerinden en az altı hafta geçmiş olması nedeniyle NSAİİ toksisitesinden ziyade hızlı ilerleyen glomerülonefrit (HİGN) düşünülerek böbrek biyopsisi yapıldı ve 1 gr/gün prednisolon üç gün süresince verilip sonrasında oral 1 mg/kg/gün metilprednisolon olarak devam edildi. Böbrek biyopsisinde görülen 16 glomerülden biri global sklerotik olup, glomerüllerde patoloji saptanmadı (Şekil 1A-D). Tubuluslarda yer yer fragmanite, çevrelerinde histiyositik dev hücreler bulunan silendir yapıları belirlendi. İnterstisyumda odaksal lenfoid infiltrasyon görüldü. İmmünfloresan incelemede glomerüllerde mezangial orta şiddette IgA birikimi saptandı. İmmünhistokimyasal incelemede fokal olarak tubulus bazal membranlarında ve silendirlerde kappa daha baskın olmak üzere kappa ve lambda pozitivitesi saptandı. Biyopsi sonucu silendir nefropatisi ve IgA nefropatisi olarak yorumlandı. Serum immünfiksasyon elektroforezinde monoklonal serbest kappa bandı, idrar immünfiksasyon elektroforezinde ise kappa ve lambda hafif zinciri saptandı. Kemik iliği biyopsisinde kappa hafif zincir miyelomu saptanan hasta tedavisi düzenlenmek üzere hematoloji ünitesine yönlendirildi.

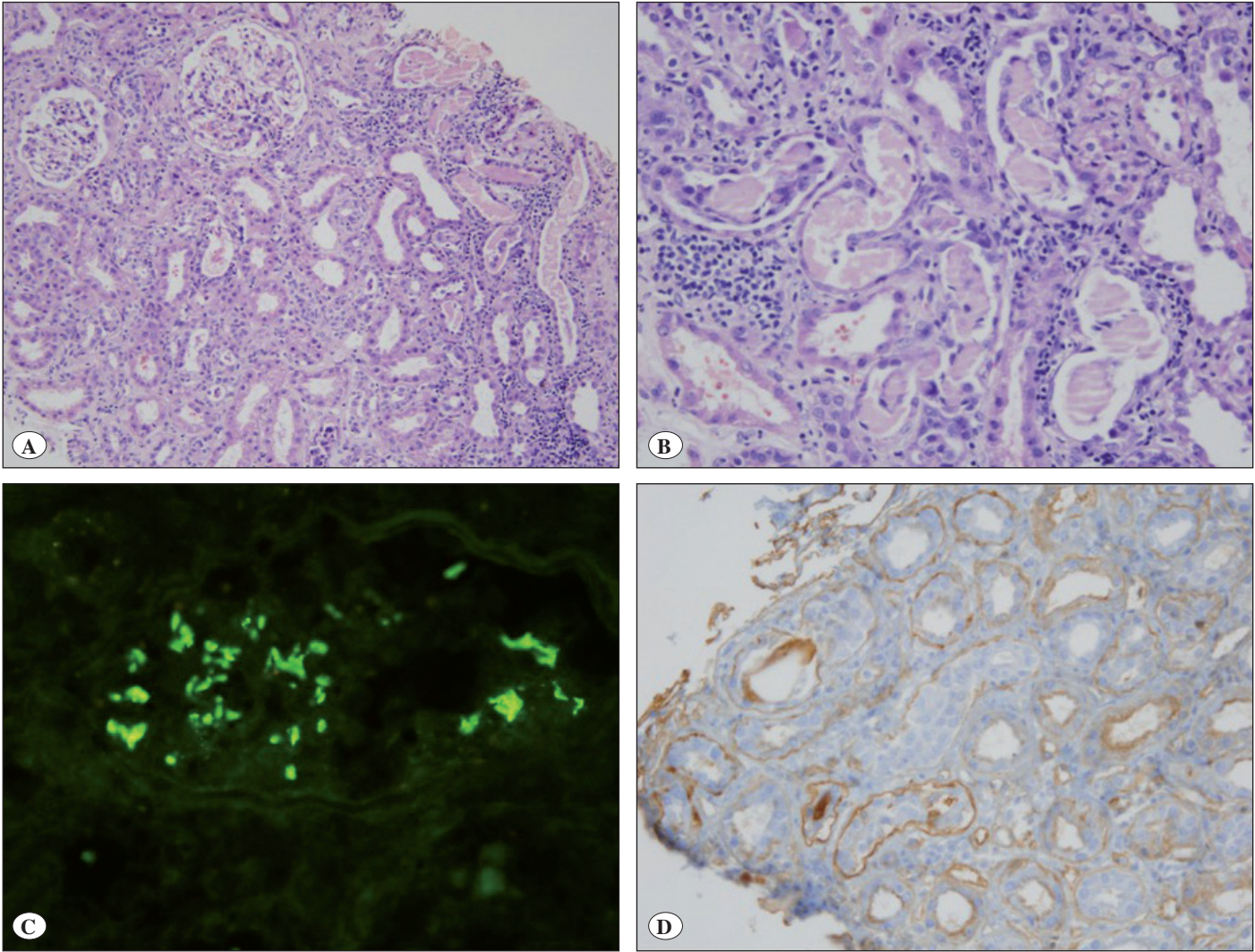
OLGU 2

Yetmiş bir yaşında erkek hasta iki hafta önce küçük hücre-dışı akciğer kanseri nedeniyle yapılan sağ lobektomi operasyonu sonrası kreatinin değerlerinde artış saptanması nedeniyle

kliniğimize yönlendirildi. Hastanın operasyon öncesi kreatinin değerinin normal sınırlarda olduğu, ameliyat sonrası dönemde yoğun NSAİİ tedavisi uygulandığı öğrenildi. Fizik muayenesinde sağ akciğer apekte ve bazallerde solunum seslerindeki azalma dışında patoloji saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde üre 210 mg/dl, kreatinin 9,7 mg/dl ve potasyum değeri 6,1 mmol/L olan hasta hemodiyalize alındı. NSAİİ'ye bağlı akut böbrek hasarı (ABH) olarak kabul edilen ve takiplerinde idrar miktarı artan hastanın kreatinin değeri 3,5 mg/dl'ye kadar gerileyip hemodiyaliz ihtiyacı kalmaması üzerine taburcu edilerek poliklinik takibine alındı. Kontrol muayenesinde üre 197 mg/dl, kreatinin 6,6 mg/dl, total protein 6,4 g/dl, albümin 4,1 g/dl, kalsiyum 9,1 mg/dl, lökosit 5300/mm³, hemoglobin 9,3 g/dl, trombosit 186.000 /mm³, sedimentasyon 63 mm/saat ve proteinüri 6 gr/gün saptandı. Otoimmün seroloji ve hepatit serolojisi negatif idi. Bu bulgular üzerine yapılan böbrek biyopsisinde saptanan 41 glomerülden 21'i global sklerotik idi (Şekil 2A-C). Sklerotik glomerüllerde Bowman boşluğunda kollagenöz madde birikimi saptandı. Tubuluslarda orta derecede atrofi, az sayıda tubulusta lümende fragmanite silendir yapıları ve çevrelerinde dev hücreler, interstisyumda yamalı fibrozis ve iltihabi hücre infiltrasyonu, arterlerde orta-ağır intimal fibrozis, arteriyollerde hafif hiperplastik değişiklikler belirlendi. Kongo negatif idi. İmmünfloresan mikroskopik incelemede immün kompleks nefriti tespit edilmedi. İmmünhistokimyasal incelemede kappa ve lambda hafif zincir antikolları ile spesifik monoklonal boyanma belirlenmedi. Bu bulgular ile nefrosklerozun ön planda olduğu biyopside tubuler değişiklikler nedeni ile MM-silendir nefropatisi açısından da araştırılması önerildi. Nedeni bilinmeyen böbrek hasarı nedeni ile yapılan böbrek biyopsi silendir nefropatisi ile uyumlu olması sonucunda bakılan serum ve idrar immünelektroforezinde kappa ve lambda hafif zincir saptandı. Kemik iliği biyopsisinde lambda hafif zincir miyelomu saptanan hastanın PET-CT incelemesinde akciğer kanseri nüksü veya metastazı ile uyumlu lezyon saptanmadı. Akciğer kanseri için kemoterapi veya radyoterapi planlanmayan hasta MM tedavisine başlanmak üzere hematoloji kliniğine yönlendirildi.

TARTIŞMA

Multipl miyelom tüm kanserlerin %1'ini ve hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturur (1). MM, B lenfositlerin klonal bir hastalığı olup plazma hücrelerinin yavaş çoğalması ve monoklonal protein sentezi ile kendini gösterir. MM daha çok ileri yaş hastalığıdır ve yaşla birlikte sıklığı artmaktadır. Yıllık ortalama insidansı 4,3/100.000 iken bu oran 40-49 yaş arasında 1/100.000'e, 80 yaş üzerinde ise 49/100.000'e çıkmaktadır (2,3). Yaklaşık sadece %2 hasta 40 yaş altındadır. İlk olarak sunulan olgumuz 38 yaşında olup 40 yaş altı tanı konan nadir hasta grubuna girmektedir. MM'li hastaların 30 yaşından genç olması ise ileri derecede nadirdir (4). Blade ve ark. (5) 1956-1992 yılları arasında 30 yaşından genç sadece 10 hasta (%0,3) bildirmişler, genç ve yaşlı hastaların klinik bulgularının benzer



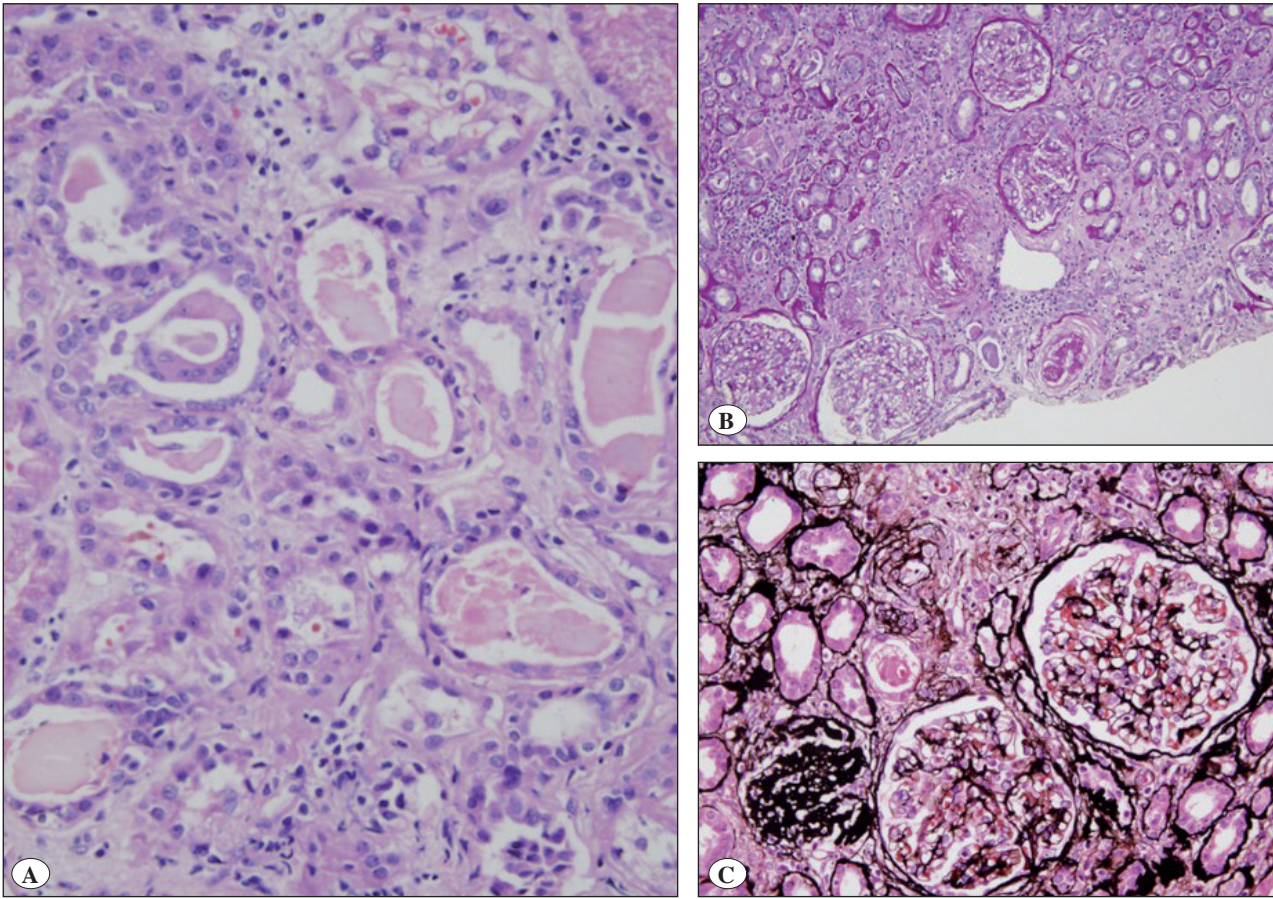
Şekil 1: Olgu 1: Glomerüllerde normale yakın görünüm (A), tubulus lümenlerinde dev hücreler içeren silindirler (A,B), mezangiyal IgA birikimi (C), kappa hafif zincir antikoru ile silindirlerde ve tubulus bazal membranlarında pozitif immünreaktivite (D) (A HE, B PAS, C anti-IgA FITC, D anti-kappa antikoru immünperoksidad)

olduğunu saptamışlardır. Genç ve yaşlı popülasyon arasındaki en büyük farklılık hafif zincir miyelomunun genç hastalarda daha sık görülmesidir (6).

MM belirti ve bulguları çoğunlukla plazma hücrelerinin ilgili sistem ve organları infiltrasyonu sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bir seride 60 yaş üzerinde olup nedeni bilinmeyen böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle biyopsi yapılan hastalar değerlendirilmiş, silendir nefropatisi saptanan hastaların %40'ının daha önce MM tanısı almamış olduğu tespit edilmiştir (7). MM tanısı almış hastalarda yaklaşık olarak %50 sıklıkta böbrek hastalığı vardır (8). Bu veriler ABH tanısında altta yatan MM'nin nadir olmayan bir neden olarak akla gelmesi gerektiğini düşündürür. Hiperkalsemi, dehidratasyon, kontrast madde kullanımı, renin-angiotensin-aldosteron sistemi blokerleri, enfeksiyonlar, NSAİİ başta olmak üzere nefrotoksik

ilaçlar ve kemoterapi sonrası oluşacak kalsiyum ve ürik asit taşları nefropatiyi tetikleyen faktörlerdir (9). Böbrek hasarı glomerüler, tubuler veya interstitial tutulum ile ilişkili olabilir. Glomerüler hasar AL amiloidozu, monoklonal immünoglobulin birikim hastalığı, monoklonal kriyoglobulinemi, proliferatif glomerülo nefrite bağlı olarak görülebilirken, tubuler patoloji proksimal tubul disfonksiyonu (edinsel Fanconi sendromu), distal tubulopati, silendir nefropatisi ve hücre infiltrasyonu şeklinde görülebilir. En sık görülen patoloji silendir nefropatisidir (%65) (10).

MM'de en sık görülen semptom ve bulgular halsizlik, yorgunluk, litik ve osteoporotik kemik lezyonlarına bağlı kemik ağrısı, patolojik kırıklara bağlı oluşan radikülopatiler, sık enfeksiyonlar, anemiye bağlı semptom ve bulgular, çeşitli tipte hemostaz bozuklukları, sedimantasyon yüksekliği,



Şekil 2: Olgu 2: Tubulus lümenlerinde dev hücreler içeren silindirler (A), glomerüllerde global sklerozlar, arterlerde intimal fibrozis ve arteriyollerde hiperplastik değişiklikler (B,C) (A HE, B PAS, C PAMS).

hiperkalsemi ve yol açtığı semptomlar iken bazen bu bulgular silik kalır ve nadir de olsa direk olarak böbrek fonksiyon bozukluğu nedeni araştırılırken tanı konabilir (11,12). MM'nin tanısal öğeleri serum elektroforezinde monoklonal protein saptanması, immünelektroforez ile karakterinin belirlenmesi ve miktarının belirtilmesi, kemik iliği biyopsisi ile plazmasitom veya monoklonal plazma hücre artısının gösterilmesi, başka bir patoloji ile açıklanamayan organ hasarı olmasıdır. Bizim her iki olgumuz da nedeni açıklanamayan böbrek fonksiyon bozukluğu amacı ile yapılan böbrek biyopsileri ile tanı almıştır. Zira ikinci olguda MM düşündürebilecek hiperkalsemi, globülin düzeyinde artış bulunmamasının yanı sıra böbrek fonksiyon bozukluğunu açıklayabilecek birçok faktör olması MM'nin ayırıcı tanıda geri planda kalmasına neden olmuştur. İlk olguda ise uyarıcı olabilecek tek bulgu kalsiyum değerinin referans aralığın üst sınırında olması idi. Bu bağlamda sunduğumuz olgu, böbrek fonksiyonu normal olan bir bireyde önemli bir bulgu değil iken böbrek yetersizliği olan bir hastada üst sınırda kalsiyum düzeyinin bile dikkate alınması gerektiğine işaret etmektedir. İlk olgumuzda dikkat çekici bir nokta da böbrek biyopsi materyalinin immün floresan incelemesinde IgA birikimi olması nedeniyle IgA Nefropatisi olarak yorumlanmasıdır. IgA nefropatisi

asemptomatik mikroskopik hematüriden hızlı ilerleyen glomerülo nefrite kadar çok farklı bir spektrumda sunuma sahip olabilir. Dolayısıyla biyopsi materyalinde saptanan IgA birikimi klinik bulgular ile korele edilerek yorumlanmalıdır. Olgumuzda kresentlerin olmaması, glomerüller tutulum bulgularının bulunmaması ve belirgin silendir oluşumlarının görülmesi nedeniyle renal fonksiyon kaybının IgA nefropatisi ile değil silendir nefropatisi ile ilişkili olduğu yorumu yapılmıştır.

Multipl miyelom ve akciğer kanseri birlikteliği nadirdir. Solunum yolu malignitesi olan erkek hastalarda ikinci bir primer tümör gelişme riskini değerlendiren bir çalışmada en sık larinks kanserinin görüldüğü, bunu sırasıyla özefagus tümörü, böbrek kanserleri, MM ve malign plazma hücre tümörlerinin izlediği gösterilmiştir (13). Gelişen sekonder tümörlerin kullanılan kemoterapötik ajanlara veya çevresel, genetik faktörlere mi bağlı olduğu henüz gösterilememiştir. MM ve akciğer kanseri birlikteliğine baktığımızda literatürde sınırlı sayıda yayın vardır. Bazı olgular akciğer kanseri tedavisi sonrasında MM gelişen olgular iken (14-16) bazılarında eş zamanlı olarak tanı konmuştur (15,17). Bu iki kanserin eş zamanlı ortaya çıkmasında genetik yatkınlık ve ortak çevresel faktörlerin etkili olabileceği

düşünülse de bildirilmiş olgularda kullanılmış olan gefitinib tedavisi (14) ile metastatik akciğer kanseri için kullanılmış olan sisplatin, dosetaksel, vinorelbin ve topotekan içeren kemoterapi protokolünün (16) MM gelişimine neden olmadığı konusunda net yorum yapmak eldeki verilerle mümkün değildir. Petrucci ve ark.nın (18) yaptığı çalışmada erkek akciğer kanserli hastalarda MM de dahil olmak üzere sekonder malignite sıklığının arttığı saptanmıştır. Yazarlar bu artmış riskin genetik yatkınlık, çevresel faktörler, verilen tedavi ya da artan farkındalık nedeniyle olabileceğini belirtmişlerdir. Bizim sunduğumuz ikinci olguda tanı öncesi kemoterapi kullanımı olmayıp rastlantı dışında geriye genetik ve çevresel faktörler kalmaktadır ki sigara kullanım öyküsü olması potansiyel bir faktör kabul edilebilir. Bu konuda daha net yorum yapmak için daha fazla bilgi birikimine ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Multipl miyelomda direkt invazyon ve silendir nefropatisi yanında, ortaya çıkan patofizyolojik değişiklikler (paraproteinemi, sitokin salınımları, dehidratasyon, hiperürisemi, hiperkalsemi vb.) sağlıklı böbreklerde ABH gelişimini kolaylaştırmaktadır. Bu nedenle normalde ABH gelişimi açısından aşık bir risk faktörü olmadığı halde nefrotoksik madde kullanımı sonrasında ABH gelişen hastalarda veya MM riskinin yüksek olduğu yaş gruplarında herhangi bir sebeple ABH gelişen hastalarda altta MM olabileceği; MM'nin diğer malign hastalıklarla eş zamanlı görülebileceği veya sonrasında gelişebileceği akıld tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Phekoo KJ, Schey SA, Richards MA, Bevan DH, Bell S, Gillett D, Möller H; Consultant Haematologists, South Thames Haematology Specialist Committee: A population study to define the incidence and survival of multiple myeloma in a National Health Service Region in UK. *Br J Haematol* 2004;127:299-304
2. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ 3rd: Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer* 2004;101:2667-2674
3. Korbet SM, Schwartz MM: Multiple myeloma. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2533-2545
4. Li JY, Wang LX, Shen WY, Lu SF, Chen LJ, Lu H: Bortezomib in combination with dexamethasone for a young multiple myeloma with t(8; 14). *Leuk Res* 2009;33:584-586
5. Bladé J, Kyle RA, Greipp PR: Multiple myeloma in patients younger than 30 years. Report of 10 cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 1996;156:1463-1468
6. Bladé J, Kyle RA: Multiple myeloma in young patients: Clinical presentation and treatment approach. *Leuk Lymphoma* 1998;30:493-501
7. Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM: Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: A renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis* 2000;35:433-447
8. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H: Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22:1485-1493
9. Sakhuja V, Jha V, Varma S, Joshi K, Gupta KL, Sud K, Kohli HS: Renal involvement in multiple myeloma: A 10-year study. *Ren Fail* 2000;22:465-477
10. Sahin B: Renal diseases in multiple myeloma. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics* 2008;1:65-68
11. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR: Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21-33
12. Alexandrakis MG, Passam FH, Ganotakis ES, Sfiridaki K, Xilouri I, Perisnakis K, Kyriakou DS: The clinical and prognostic significance of erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum interleukin-6 (IL-6) and acute phase protein levels in multiple myeloma. *Clin Lab Haematol* 2003;25:41-46
13. Petrucci MS, Brunori V, Masanotti GM, Bianconi F, La Rosa F, Stracci F: Incidence of multiple primary cancers following respiratory tract cancer in Umbria, Italy. *Ig Sanita Pubbl* 2013;69:629-638
14. Lim SY, Ando S, Nishiyama K, Padival S: Multiple myeloma emerging after prolonged gefitinib treatment for non-small cell lung carcinoma. *Case Rep Oncol* 2011;4:198-203
15. Christou L, Tsiara S, Frangides Y, Pnevmatikos J, Briasoulis E, Galanakis E, Bourantas KL: Patients with multiple myeloma and solid tumors: Six case reports. *J Exp Clin Cancer Res* 1998;17:239-242
16. Marinopoulos S, Skorda L, Karatapanis S, Rasidakis A: Multiple myeloma emerging after chemotherapy for non-small-cell lung cancer. *Med Oncol* 2008;25:415-418
17. Goto T, Maeshima A, Oyamada Y, Kato R: Definitive diagnosis of multiple myeloma from rib specimens resected at thoracotomy in a patient with lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10:1051-1053
18. Petrucci MS, Brunori V, Masanotti GM, Bianconi F, La Rosa F, Stracci F: Incidence of multiple primary cancers following respiratory tract cancer in Umbria, Italy. *Ig Sanita Pubbl* 2013;69:629-638