

OLGU SUNUMU

Multipl miyeloma ve sistemik lupus eritematozus: bir olgu sunumu

Cengiz Demir¹, Rafet Mete², Cumhuri Dülger²

¹Yüzüncü yıl üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji BD,

²Gastroenteroloji BD. Van

Özet

Multipl miyeloma (MM) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) birlikteliği çok nadir olarak bildirilmiştir. 20 yaşındaki kadın saç dökülmesi, soğukta el ve ayaklarda morarma, tekrarlayan eklem ve bel ağrısı şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. Tetkiklerinde sedimentasyon: 96 mm/saat, Anti nükleer antikor 1:1000 granüler pozitif, C₃ ve C₄ düşüktü. Hastanın vertebra MR tetkikinde spinal korda bası yapan kitleler ve batin tomografisinde dalak alt pol komşuluğunda 5x2.5 cm çapında kitle lezyon saptandı. Batındaki kitle ve kemik iliği biyopsisinde malin plazma hücre infiltrasyonu tespit edildi. Bu bulgularla hastaya SLE, MM ve ekstramedüler plazmasitom tanısı kondu.

Sonuç olarak SLE'li hastalarda monoklonal gammopati tespit edildiğinde MM şüphesiyle etraflıca araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: *Multipl miyeloma, Sistemik lupus eritematozus*

Systemic lupus erythematosus and multiple miyeloma: a case report

Multiple myeloma (MM) associated with systemic lupus erythematosus (SLE) has been rarely reported. 20-year-old female was admitted to our clinic with complaints; hair loss, arthralgia, recurrent back pain and discoloration of the fingers and toes when exposed to cold. Laboratory findings were as follows; sedimentation rate: 96 mm / h, anti nuclear antibody positive (granular 1:1000) and C3 and C4 was low. In the spinal MR, the mass lesions pressuring on the spinal cord were found. In the abdominal BT, 5x2.5 cm mass lesion was detected in the below spleen. The plasma cell infiltration was found in the abdominal mass and bone marrow biopsy examination. With these findings, SLE, MM and ekstramedüler plazmasitom were diagnosed. As a result, when monoclonal gammopati is detected in patients with SLE, MM should be considered.

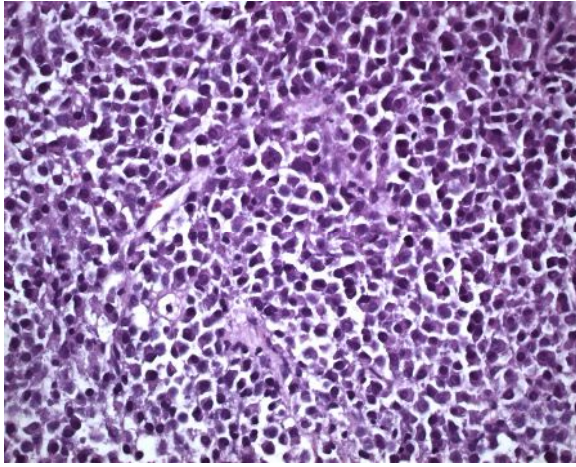
Key Words: *Multiple myeloma, Systemic lupus erythematosus*

Yazışma Adresi:

Dr. Cengiz Demir
Yüzüncü yıl üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD.
Hematoloji BD. 65200 Van, Türkiye
E mail: drcengizdemir@hotmail.com

Otoimmün bozukluğu olan hastaların malignensilerin gelişimine daha eğilimli oldukları bilinmektedir (1). Yaygın olmamakla birlikte özellikle lenfoproliferatif hastalıklar başta olmak üzere neoplaziler ile konnektif doku hastalıkları arasında birliktelik iyi bilinmektedir (2,3). Sistemik lupus eritematozus (SLE) ile birlikte en sık görülen maligniteler, lenfomalardır. Özellikle de non-hodgkin lenfomalar daha çok rapor edilmiştir (4,5). SLE'li hastalarda sık

tanımlanmış neoplaziler olan lenfomalar, servix ve meme kanserleri yanı sıra derinin squamöz hücreli karsinomu, akciğerin adeno karsinomu, mide, kolon ve diğer solid tümörler de bildirilmiştir (6). Hematolojik malignansiler arasında ise lösemilerle birliktelik bildirilmiştir (7). Otoimmün bozukluklar ile monoklonal gammopatiler arasında da özel bir ilişkinin varlığı gözükmemektedir (8). SLE'de monoklonal gammopati sıklıkla tespit edilmesine rağmen SLE ile multiple myelomanın (MM) birlikteliği literatürde vaka sunumları şeklindedir (9-12)



Resim 1. Ekstramedüler plazmasitoma; belirgin plazma hücre infiltrasyonu (Hematoksilen - Eosin boyama, obj.40 X).

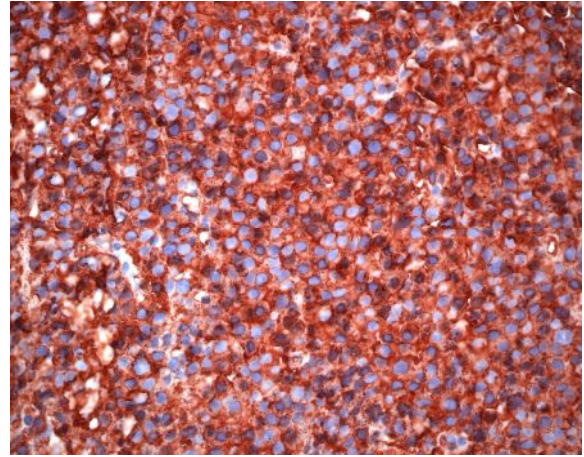
Olgu

20 yaşında kadın sırt ağrısı, eklem ağrıları, el ve ayaklarda morarma şikayetleri ile servisimize kabul edildi. Hikayesinde yaklaşık iki yıldır bel, kalça ve diz ağrıları ve 4-5 yıldan beridir saç dökülmesi, yüzde kızarıklık, soğukta el ve ayaklarda morarma ve küçük eklemlerde tekrarlayan ağrı şikayetleri vardı. Bir yıl önce bel ağrısı sebebiyle başka bir hastanede laminektomi operasyonu olmuştu. Fizik muayenesinde kelebek tarzı raş ile birlikte el ve ayaklarda reynaud fenomeni vardı. El ve ayak eklemlerinde hareketle hafif bir ağrı vardı. Ancak eklemlerde deformite tespit edilmedi. Hastanın laboratuvar sonuçları aşağıda gösterildiği gibiydi. WBC: $6.5 \times 10^9/L$ (nötrofil %67.7, lenfosit %21.6, monosit %9.7, bazofil % 0.6, eozinofil % 0.2), Htc: % 32.8, Plt: $214.8 \times 10^9/L$, ESR: 96 mm/saat). Karaciğer, böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitler normaldi. Anti nükleer antikor (1:1000 granüler) pozitif, C₃ 63 mg/dL (aralık; 83-177 mg/dL) ve C₄ 9 mg/dL (aralık; 15-45 mg/dL) idi. anti ds-DNA 1+, anti pm-SCL 1+, anti sm-RNP 4+ olarak saptanırken

anti Ro, La ve anti Scl-70 negatifti. Romatoid faktör, anti tiroid antikorlar ve direk-indirek anti globülin testleri negatifti. 24 saatlik idrar tetkikinde lgr proteinüri vardı. Hastanın bel ağrısına yönelik olarak yapılan MR tetkikinde birinci torakal vertebra korpusunda ekspansiyona yol açan, epidural uzanımı olan ve kontrast tulumu izlenen kitle lezyon mevcuttu. Bu kitlenin her iki nöral forameni doldurduğu ve spinal korda bası yaptığı tespit edildi. Aynı şekilde torakal 10 ve 12 vertebra düzeyinde spinal korda bası yapan yumuşak doku içine uzanımları olan multipl malign natürlü kitle lezyonlar tespit edildi. Lomber 1,3,4,5 vertebralar düzeyinde patolojik lezyon alanları ve birinci sakral vertebra düzeyinde de yumuşak doku içine uzanımı olan kitle lezyon tespit edildi. Batın tomografisinde dalak alt pol komşuluğunda 5x2.5 cm çaplarında yoğun içerikli, septalı lobüle kontürlü kistik kitle lezyon saptandı.

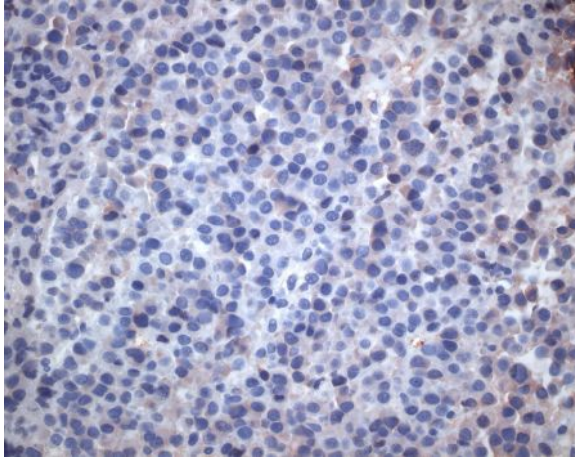
Amerikan romatoloji birliği kriterlerine göre hastaya SLE tanısı kondu ve prednison 40 mg / gün başlandı (13).

Dalak alt pol komşuluğundaki kitleden alınan biyopsi örneğinde malin plazma hücre infiltrasyonu tespit edildi (Res.1). Yapılan immünohistokimyasal çalışmada tümör hücrelerinin lambda ile pozitif, kappa ile negatif boyanma gösterdiği gözlemlendi (Res. 2,3).



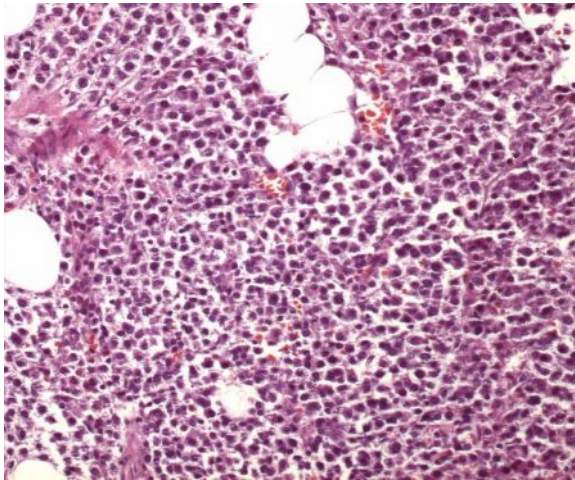
Resim 2. Anti-lambda hafif zincir antikor ile yoğun şekilde boyanma gösteren plazma hücreleri (İmmünohistokimyasal boyama, obj. 40 X).

Serum protein elektroforezinde gamma globülin bölgesinde bir monoklonal band varlığı tespit edildi. İdrar analizinde Bence - jones proteinürisi tespit edilmedi. Total protein miktarı 10.3 gr/dl, albümin 3.3 gr/dl ve gamma globülin 7.3 gr/dl olarak ölçüldü. IgG'nin serum düzeyi 42.8 g/L iken diğer immünglobülin düzeyleri normal



Resim 3. Anti-kappa hafif zincir antikorlarla boyanma göstermeyen plazma hücreleri (İmmunohistokimyasal boyama, obj. 40 X).

sınırlarda tespit edildi. Kemik iliği biyopsisinde belirgin plazma hücre infiltrasyonu (%40) tespit edildi (Res. 4). Hastaya Kemik iliği ve batındaki kitleden alınan biyopsi sonuçlarıyla extramedüller plazmasitoma ve MM tanısı konuldu. Hastaya VAD kemoterapi rejimi ve vertebral tutulum sebebiyle radyoterapi başlandı.



Resim 4. kemik iliği plazma hücre infiltrasyonu (Hematoksilen - Eosin boyama, obj.40 X).

Tartışma

Yaptığımız literatür taramasında MM ile SLE'nin birlikteliği nadir vaka sunumları şeklindedir (10-12,14,15). Teorik olarak SLE'li hastalarda defektif immünolojik durum veya kullanılan kortikosteroid ve/veya sitotoksik ilaçların meydana getirdiği immünsüpresyon malignensilere zemin hazırlayabilir. Ancak SLE'li hastalarda malignensilerin insidansı beklenenden daha yüksek gösterilebilmiş değildir

(2,6). Miyeloma olmayan fakat monoklonal gammopatisi olan SLE vakaları rapor edilmekte ve SLE'de paraproteineminin genel popülasyondan daha sık olduğu belirtilmiştir (16).

Genetik faktörlerin rolü açık olmamakla birlikte Linet ve ark.nın yaptıkları vaka kontrol çalışmasında, kontrollerle karşılaştırıldığı zaman miyeloma vakalarının birinci derece akrabalarında sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit fazla olduğu gösterilmiştir (17).

Muhtemel patogenetik mekanizmalar henüz tamamen açıklanamamış olmakla birlikte SLE'nin, önemi belirlenmeyen monoklonal gammopati, makroglobulinemia ve amiloidozis gibi diğer plazma hücre diskrazileri ile de birlikteliği belirtilmiştir (18).

Butler ve ark. undiferansiye plazma hücreleri ile intraabdominal ve mediastinal lenf nodlarının yaygın extramedüller tutulumu tespit edilen ve hemen sonra MM olarak sonuçlanan SLE'li bir vaka sunmuşlardır (19). Bizim vakamızda plazma hücre infiltrasyonu hem kemik iliğinde hem de extramedüller compartmanda idi. Vertebra ve abdomende multipl extramedüller plazmasitomlar MM'ya sekonder olarak düşünüldü.

SLE'ye ait semptomlar plazma hücre diskrazisinin teşhisinden önce var olabileceği gibi teşhisten sonrada ortaya çıkabilir. Aynı şekilde bu iki hastalığın semptomları birlikte de görülebilir. Bizim vakamızda SLE'nin teşhisi MM'nin teşhisi ile birlikte doğrulandı. Ancak hastanın hikayesi dikkate alındığında lupus belirtilerinin miyelomanın teşhisinden çok daha önce var olduğu belirlendi.

Antonella afeltra ve ark.nın SLE'nin teşhisinden 14 yıl sonra ortaya çıkan bir MM vakasını sunmuşlardır (9). Bu vakada sol subskapuler bölgede kitlenin tespitinden sonra çeşitli yerlerde osteolitik lezyonlar tespit edilmiştir. Kemik iliğinde de %9 oranında plazma hücresi tespit edilmiştir. Vaiopoulos ve ark. ise her iki hastalığın eş zamanlı teşhis edildiği bir vakayı rapor etmişlerdir (20).

Sonuç olarak SLE'li hastalarda monoklonal gammopati tespit edildiğinde altında var olabilecek bir miyelomanın tespiti için etraflıca araştırılması gerekir ve basitçe hastalığın sekonder bir bulgusu olarak düşünülmemelidir. Aynı zamanda daha önce teşhis edilmiş miyelomalı hastalarda SLE'nin gelişebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bağlamda SLE'li hastalarda direkt olarak bu hastalığa nitelendirilemeyen herhangi bir belirti varlığında ileri araştırmalar yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Black KA, Zilko PJ, Dawkins RL, Armstrong BK, Mastaglia GL. Cancer in connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1130-3.
 2. Menon S, Snaith ML, Isenberg DA. The association of malignancy with SLE: an analysis of 150 patients under long-term review. *Lupus* 1993; 2:177-81.
 3. Munzert G, Frickhofen N, Bauditz J, Schreiber S, Herrmann F. Concomitant manifestation of systemic lupus erythematosus and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia* 1997; 11:1324-8.
 4. Agudelo CA, Schumacher HR, Glick JH, Molina J. Non-Hodgkin's lymphoma in systemic lupus erythematosus: report of 4 cases with ultrastructural studies in 2. *J Rheumatol* 1981; 8:69-78.
 5. Green JA, Dawson AA, Walker W. Systemic lupus erythematosus and lymphoma. *Lancet* 1978; 2:753-6.
 6. Lopez Dupla M, Khamashta M, Pintado Garcia V, Lavilla Uriol P, Valencia Ortega E, Gil Aguado A. Malignancy in systemic lupus erythematosus: a report of five cases in a series of 96 patients. *Lupus* 1993; 2:377-80.
 7. Lugassy G, Lishner M, Polliack A. Systemic lupus erythematosus and chronic lymphocytic leukemia: rare coexistence in three patients, with comments on pathogenesis. *Leuk Lymphoma* 1992; 8:243-5.
 8. Youinou P, Le Corre R, Dueymes M. Autoimmune diseases and monoclonal gammopathies. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14:55-8.
 9. Afeltra A, Amoroso A, Garzia P, Addessi MA, Pulsoni A, and Bonomo L. Systemic Lupus Erythematosus and Multiple Myeloma: A Rare Association. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26:845-49.
 10. Bila J, Suvajdzic N, Elezovic I, Colovic M, Boskovic D. Systemic lupus Erythematosus and IgA multiple myeloma: a rare association?. *Med Oncol*. 2007; 24:445-8.
 11. Maamar M, Tazi Mezalek Z, Harmouche H, Adnaoui M, Aouni M, Maaoui A. Systemic lupus erythematosus and multiple myeloma: an uncommon association. Two cases and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; 26:667-70.
 12. Okoli K, Irani F, Horvath W. Multiple myeloma and systemic lupus erythematosus in a young woman. *J Clin Rheumatol*. 2009; 15:292-4.
 13. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-7.
 14. Umemura T, Hirai S, Ohashi M. Systemic lupus erythematosus with multiple myeloma. *Nippon Hifuka Gakkai Zasshi* 1988; 98:1495-1503.
 15. Solary E, Caillot D, Guy H, Olsson NO, Tanter Y, Chalopin JM. Systemic lupus erythematosus occurring in a patient with multiple myeloma. *Arthritis Rheum* 1986; 29:933-4.
 16. Lang B, Röther E, Hauke G, Peter HH. Systemic lupus erythematosus with monoclonal gammopathy. *Med Klin* 1990; 85:161-5.
 17. Linet MS, McLaughlin JK, Harlow SD, Fraumeni JF. Family history of autoimmune disorders and cancer in multiple myeloma. *Int J Epidemiol* 1988; 17:512-3.
 18. Huston DP, McAdam KP, Balow JE, Bass R, DeLellis RA. Amyloidosis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1981; 70:320-3.
 19. Butler RC, Thomas SM, Thompson JM, Keat AC. Anaplastic myeloma in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1984; 43:653-5.
 20. Vaiopoulos G, Konstantopoulos K, Mantzourani M, Kaklamanis P. Multiple myeloma associated with systemic lupus erythematosus. *Leuk Lymphoma* 2003; 44:893-4.
-