

Multipl Miyelom: Tanı

Levent ÜNDAR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya

Multipl miyeloma tek bir klondan köken alan plasma hücrelerinin malign proliferasyonudur. Anormal plasma hücreleri (miyeloma hücreleri) nin kemik iliğini işgal etmesi, bu hücrelerin monoklonal immunoglobulin (M-protein, M-komponent, paraprotein) üretmesi ve diğer 'normal' "poliklonal" immunoglobulinlerin baskılanması ile artmış kemik yıkımı patofizyolojik mekanizmaları oluşturur. Bunun sonucunda; kemik iliği yetmezliği, kemik ağrıları ve patolojik kırıklar, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, hiperviskozite bulguları ve enfeksiyona yatkınlık gibi miyelomanın karakteristik klinik bulguları ortaya çıkar. Bu klinik bulgular miyeloma tanısına götüren en önemli ipuçlarıdır.

Kemik ağrısı

En sık görülen yakınma olup olguların %70 inde mevcuttur. Hastalar genellikle bel, sırt ve göğüs ağrısı ile başvurur. Ağrı hareketle artar. İnatçı olan lokalize bir ağrı patolojik kemik kırığını düşündürmelidir. Kafatası, klavikula, sternum ve kostalar üzerinde lokalize kemik tümörü olarak palpe edilebilir. Vertebralarda çökme kırıklarına ve bu da medulla spinalis basısına neden olabilir.

Kemik lezyonları litik olup genellikle osteoblastik aktivite (yeni kemik oluşumu) gözlenmez.

Bu nedenle kemik lezyonlarının gösterilmesinde *direkt kemik grafisi kemik sintigrafisinden daha değerlidir.*

Enfeksiyonlara yatkınlık

Miyelomada bakteriyel enfeksiyonlara bir yatkınlık olup en sık karşılaşılan klinik tablo *pnömoni* ve *pyelonefrit*tir. Enfeksiyon etkenleri genellikle *S.pneumoniae*, *S.aureus*, *K.pneumoniae*, *E.coli* ve diğer gram negatif organizmalardır.

Böbrek yetmezliği

Tanı sırasında ya da hastalığın gidişi sırasında olguların %25 inde gözlenir.

Hafif zincir atılımına bağlı '*cast*' nefropati (*miyeloma böbreği*) akut böbrek yetmezliği ile kendini gösterir. Hiperkalsemi, hiperürisemi, amiloid birikimi, enfeksiyonlar, myeloma hücresi infiltrasyonu ve dehidrasyon patojenezden sorumlu diğer faktörlerdir. Bazen hafif zincir atılımına bağlı tübüler hasar ilk olarak *erişkin Fanconi sendromu* (tip2 proksimal renal tübüler asidoz) olarak kendini gösterir. Hastalar glukozüri, aminoasidüri ve idrar konsantrasyon yeteneğinde bozulma yönünden izlenmelidirler.

M-komponent katyonik olduğundan azalmış anyon açığı ve bunun sonucunda da *hiperkloremi* gözlenebilir. Buna genellikle *pseudohiponatremi* eşlik eder.

Lambda hafif zincirler böbrek hasarı ve *amiloid* birikimine daha fazla neden olurlar.

Anemi ve diğer hematolojik bulgular

Olguların %80 inde anemi mevcuttur. *Normositik-normokrom* özelliktedir. Nötropeni ve trombositopeni tanı anında pek rastlanan bulgu değildir. Miyelomalı hastalarda trombosit sayısı normal bile olsa M-proteinle etkileşime bağlı olarak *niteliksel trombosit bozuklukları* ya da *koagülasyon faktörlerinin inhibisyonu* (I,II,V,VII ve VIII) sonucu kanama eğilimi ortaya çıkabilir. Yine M-proteinler *kriyoglobulin* ya da *soğuk aglutinin* gibi davranabilirler ve *Raynaud fenomenine* neden olabilirler.

Nörolojik bulgular

Hiperkalsemiye bağlı olarak letarji, halsizlik, depresyon, konfüzyon gözlenebilir. *Hiperviskozite*

sonucu baş ağrısı, bitkinlik, görme bozuklukları, retinopati ortaya çıkabilir (genellikle IgG3>5g ve IgA>7g/dl olunca). *Medulla spinalis basısı*, radiküller tip ağrıya, dışkı ve idrar tutamamaya, paraplejiye neden olabilir. *Amiloid* birikimi sonucu karpal tünel sendromu, sensorimotor mononöropati ya da polinöropatiler ortaya çıkabilir.

TANI

Kemik iliğinde plazma hücresi artışı (> %10), litik kemik lezyonları ile serum ve/veya idrarda M-komponent varlığı klasik miyeloma triadını oluşturur. Yakın zamanla dek tanı kriterleri yeterince standardize edilmediğinden veya değişik kriterler

kullanıldığından hastaların tanı ve evreleri kullanılan sisteme göre değişiklik gösterebilmektedir. Örneğin MGUS, indolent/smoldering miyeloma ve soliter kemik ya da ekstramedüller plasmasi-tom olguları da miyelom tanısı alabilmişlerdir. Bu nedenle **Uluslararası Miyeloma Çalışma Grubu** 2003 yılında gerek miyeloma gerek diğer plazma hücre hastalıklarının tanı kriterlerini standardize etmiş ve yayımlamıştır (Tablo-1,2,3,4). Buna göre miyeloma sözcüğü aktif hastalığı olan, ilişkili organ disfonksiyonu (akronim KRAK, İngilizce 'CRAB') sonucu semptomatik olup (semptomatik olmasa bile) sistemik tedaviye gereksinim gösteren hastalar için kullanılmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Multiple Miyelom (*) Tanı Kriterleri (üçü de bulunmalıdır)

1. Kemik iliğinde \geq %10 plazma hücresi (monoklonal!) ve/veya Plasmasitoma (biyopsi ile kanıtlanmış)
2. Monoklonal protein (serum ve/veya idrarda) (**)
3. Myeloma ile ilişkili organ disfonksiyonu (en az biri bulunmalıdır) (***)
 - [K]alsiyum yüksekliği (serum Ca^{++} >10.5 mg/l ya da normalin üst sınırında)
 - [R]enal yetmezlik (serum kreatinin >2mg/dl)
 - [A]nemi (Hb < 10 gr ya da normalin 2 gr altında)
 - [K]emik lezyonları (litik) ya da osteoporozis (****)

* Bu kriterlere göre Durie-Salmon Evre IA miyeloma olguları 'smoldering/indolent' miyeloma olarak yer almaktadır.

** Monoklonal protein saptanamazsa (nonsekretuar myeloma) kemik iliğinde \geq %30 plazma hücresi (monoklonal) ve/veya plasmasitom (biyopsi ile kanıtlanmış) olmalıdır.

*** İngilizce akronim CRAB (Ca⁺⁺, renal, anemi, bone). Bunların dışında olup myeloma ile ilişkili olduğuna kuşku olmayan diğer organ disfonksiyonları da bu kapsamda değerlendirilir (semptomatik hiperviskozite sendromu, amiloidoz, yineleyen (>2 epizod / yıl) bakteri enfeksiyonları gibi).

**** Soliter plasmasitoma ya da osteoporozis (kırık olmaksızın) dışında bulgu yoksa kemik iliği plazma hücresi oranı \geq %30 olmalıdır.

Tablo 2. MGUS tanı kriterleri (üçü de bulunmalıdır)

1. Serum ve/veya idrarda **düşük düzeyde** monoklonal protein (*)
2. Kemik iliğinde monoklonal plazma hücre miktarı <%10
3. Serum Ca^{++} , kreatinin ve hemoglobin düzeyleri normal Kemik lezyonu yok (direkt grafi ve/veya diğer görüntüleme teknikleri ile) Amiloidoz veya hafif zincir birikim hastalığına ait klinik ve laboratuvar bulgular yok.

(*) Serum IgG < 3 g/dl, IgA < 2 g/dl,, idrar monoklonal kapa veya lambda < 1g / 24 h.

Tablo 3. 'Smoldering' veya 'Indolent' Miyelom Tanı Kriterleri (üçü de bulunmalıdır)(*)

1. Serum ve/veya idrarda monoklonal protein
2. Kemik iliğinde ve/veya doku biyopsi örneğinde monoklonal plazma hücreleri
3. MGUS, miyeloma ya da soliter plasmasitoma kriterlerine uymama

(*) Bu kriterler Durie-Salmon Evre IA miyelomu tanımlamaktadır.

Tablo 4. Soliter Kemik Plasmasitoma Tanı Kriterleri (üçü de bulunmalıdır)

1. Biyopsi ile kanıtlanmış **monoklonal** kemik plasmasitoma tek bir kemikte (diğer alanlar için yapılan direkt grafi, ve eğer yapıldıysa manyetik rezonans (MRI) ve/veya pozitron emisyon tomografi (PET) negatif)
Eğer varsa M-komponent düşük düzeyde
IgG < 3.5 g/dl
IgG < 2 g/dl
İdrar monoklonal hafif zincir < 1 g/24 saat.
2. Kemik iliği **monoklonal** plazma hücre oranı < %10
3. Miyeloma ile ilişkili organ disfonksiyonu yok.

Miyelomda Laboratuvar

- Normositik normokrom anemi hastaların çoğunda gözlenir. Tanı anında alışılmış bir bulgu değilse de hastalığın progresyon gösterdiği son dönemde trombositopeni ve/veya lökopeni de ortaya çıkabilir.
- Eritrosit sedimentasyon hızı genellikle çok yüksektir (>100 /1h).
- Periferik yaymada eitrositlerin para dizisi gibi üst üste gelmesi (rulo formasyonu) tipik bir paraproteinemi bulgusudur. Yaymada plazma hücreleri gözlenebilir. Eğer periferik kanda tanı anında (primer) ya da hastalığın gidişi/progresyonu sırasında (sekonder) bu sayı >= 2000/ul ise plazma hücreli lösemi (PHL) olarak adlandırılır. IgD ve IgE miyeloma olgularında PHL, IgG ve IgA olgularına göre daha sıkça gözlenir.
- Serum kalsiyum, BUN, kreatinin ve ürik asit düzeyleri yüksek olabilir
- Serum alkalen fosfataz aktivitesi genellikle yükselmez. Bu metastatik kemik tümörlerinden ayırmada önemli bir laboratuvar bulgusu olabilir.
- Serum CRP, beta2-mikroglobulin (b2-MG) ve solubl-IL6-reseptör düzeyleri yükselebilir ve genellikle bulunan klinik evreyi yansıtır.
- Serum albumin düzeyi düşebilir ve bu da genellikle klinik evreyle paralellik gösterir.
- Serum ve idrar protein elektroforezi (PE) M-proteini göstermek için gereklidir. Ancak bunu göstermede ve tanımlamada, özellikle de minimonoklonal bandı yakalamada serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezi (IFE) çok daha duyarlıdır. Klinik kuşku olup PE negatif olgularda IFE mutlaka yapılmalıdır. Bazı laboratuvarlarda IFE yerine kapiller zone elektroforezi (KZE) kullanılmaktadır. Ancak KZE IFE denli duyarlı olmayıp IFE-pozitif örneklerin %5 ini gösterememektedir .
- Miyeloma olgularının çoğu (%50) IgG doğasında M-protein taşır. Bunu IgA (%25), sadece hafif zincir (%20) ve IgD (%1) miyelomlar izler. Nonsekretuar (M-band yok) olgular %1 inden azını oluşturur. IgE miyelom ise çok seyrek. Bir olguya 'hafif zincir miyeloma' tanısı koymadan önce mutlaka IgD ve IgE için de IFE yapılmalıdır. IFE ile negatif olan ve klinik olarak miyeloma düşünülen hafif zincir ya da nonsekretuar olgularda nefelometrik

olarak serum **serbest hafif zincir miktarı** ölçülmelidir.

- Serum immunoglobulin düzeyleri patolojik ve baskılanmış 'normal' immunoglobulinleri gösterir. Ancak özellikle hastalığın izleminde dansitometrik M-protein ölçümleri kullanılmalıdır.
- 24 saatlik idrarda protein ve hafif zincir miktarı gerek tanı gerek tedavi izleminde periyodik olarak bakılmalıdır.

Tanısal Yaklaşım

Klinik olarak miyelomadan kuşkulandığında tanısal değerlendirme üç önemli basamağı içermelidir:

- **Klonal plazma hücre hastalığının kanıtlanması**
 - Serum PE, dansitometrik M-protein miktarı ve nefelometrik Ig düzeyleri
 - 24 saatlik idrarda total protein ve hafif zincir ölçümü
 - Serum ve idrar IFE
 - Serum serbest hafif zincir miktarı ve oranı
 - Kemik iliği biyopsi ve aspirasyonu
 - Histoloji (morfoloji, amiloid, anjiojenez..)
 - İmmünfenotipleme (klonalite)
 - İmmünhistokimya
 - Akım sitometrisi
- **Organ tutulumunun değerlendirilmesi**
 - Hemogram ve periferik yayma
 - Serum kreatinin, kalsiyum (vd.)
 - Kemik grafileri (kranyum, vertebralar, kostalar, pelvis, femur, humerus, semptomatik alanlar)
 - CT (semptom var, düz film "normal") (kostalar, sternum, skapula, yumuşak doku)
 - MRI (medulla spinalis basısı)
- **Prognostik değerlendirme**
 - Serum albumin
 - Beta2 mikroglobulin
 - LDH
 - CRP
 - Kemik iliği:
 - sitogenetik ve FISH
 - akım sitometri (hücre döngüsü sentez fazı "plasma cell labeling index")

Bazı hastalarda bunlara ek olarak daha spesifik araştırmalar gerekebilir:

- Amiloid için abdominal yağ veya rektal biyopsi, serum amiloid protein
- Soliter litik lezyon biyopsisi
- IgD ve IgE için IFE
- Oligo- (idrara hafif zincir <200 mg/24 saat) / non-sekretuar oligular için MRI
- Serum viskozite ölçümü
- CT / PET-CT / MRI (görünürde “soliter” plasmasitoma)

Ancak miyelom tanısında en önemli unsurun KLİNİK ÖNTANI olduğu unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Bergsagel PL. Epidemiology, etiology, and molecular pathogenesis. (in) Multiple Myeloma. (eds) P.G. Richardson, K.C. Anderson. Remedica Publishing, London&Chicago, 2004, pp.1-24.
2. The monoclonal gammopathies and plasma cell dyscrasias, Myeloma. In Williams Manual of Hematology. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Williams WJ (eds). 6 th edition, 2003, McGraw Hill, pp:361-375.
3. Zojer N, Konigsberg R, Ackermann J et al. Deletion of 13q14 remains an independent adverse prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. Blood 200;95:1925.
4. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: A workshop report. Cancer Res 2004;64:1546-58.
5. Kyle RA, Child JA, Durie BGM et al. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003;121:749-57.
6. Durie BGM, Kyle RA, Belch A et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. Hematol J 2003;4:379-398.
7. Bossuyt X, Marien G. False negative results in detection of monoclonal proteins by capillary zone electrophoresis; a prospective study. Clin Chem 2001;47:1477-9.
8. Drayson MT, Tang LX, Drwe R et al. Serum free light chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. Blood 2001;97:2900-2.
9. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Cancer 1975;36:842-54.
10. Bauer et al. Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon? Cancer 2002;95:1334-45.
11. Durie et al. Whole-body F-FDG PET identifies high-risk myeloma. J Nuclear Med 2002;43:1457-63.
12. Greipp PR et al. Development of an International Prognostic Index (IPI) for myeloma: Report of the International Myeloma Working Group. Hematol J 2003;4(suppl 1):P7.1 S42-5.
13. Bataille R, Durie BGM, Grenier J et al. Prognostic factors and staging in multiple myeloma: a reappraisal. J Clin Oncol 1986;4:80-7.
14. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005;23:1-9.
15. The UK Myeloma Forum Guidelines Working Group. Diagnosis and management of multiple myeloma. Br J Haematol 2001;115:522.
16. Munshi NC. Investigative tools for diagnosis and management. Hematology 2008. American Society of Hematology. 298-305.
17. Sirohi B, Powles R. Multiple myeloma. Lancet 2004;363: 875-84.
18. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. Leukemia 2009;89:1-12.
19. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. Br J Haematol 2005;132:410-51.
20. Ündar L. Plasma Hücresi Hastalıkları (Monoklonal Gammopatiler), İç Hastalıkları (Ed. Çetin Erol), MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 1. Baskı, 2008, s.705-11.