

Multiple Myeloma ve Böbrek

*Durak YETKİN**
*Nevzat DALGIÇ***

Multiple Myeloma, plazma hücrelerinin neoplastik bir proliferasyonu sonucu ortaya çıkan, fatal sonuçlu ve klinikte başlıca yaygın iskelet lezyonları, anemi, infeksiyonlara karşı aşırı eğilim, hiperkalsemi ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile kendini gösteren bir hastalıktır. Seyrek olarak da pıhtılaşma bozuklukları, amiloidozis ve artan serum viskozitesi görülebilir.

Bu hastalıktaki esas bozukluk başlıca kemik iliği, seyrek olarak da diğer dokularda bulunan plazma hücrelerinin kontrol edilemeyen çoğalmasdır. Plazma hücreleri retikulum hücrelerinden kaynaklandıkları için multiple myeloma da retikulo-endotelial sistemin malign bir hastalığı olarak kabul edilir (1-4).

Multiple myeloma seyrek olarak tek bir yere lokalize olabilir. Buna PLAZMOSİTOM veya SOLİTER MYELOM adı verilir. Kemikte veya kemik dışın-da herhangi bir yer veya organa lokalize olabilir.

Hastalık orta ve ileri yaş hastalığı olup, en sık 50-70 yaşları arasında görülür. 40 yaşın altında nadirdir. Hastalığın başlangıcı ve seyri sinsi olup buna kilo kaybı, halsizlik ve bulantı-kusma gibi gastrointestinal semptomlar eşlik eder. Şiddetli kemik ağrıları ekseriya kemik iliğinde myelomatöz dokunun genişlemesine bağlıdır ve hastalığın tipik özellikleridir.

Multiple myelomada başlıca iki tip patolojik olay vardır:

a. Anormal plazma hücreleri tarafından yapılan anormal protein yapımı sonucu kan serumu ve idrarda anormal proteinlerin ortaya çıkması, normal immünglobülinlerin yapımında bozulma ile birlikte antikor cevabının azalması ve infeksiyonlara karşı eğilimin artması, kanda cryoglobülin artışı gibi protein metabolizması bozuklukları,

b. Kemik iliği ve diğer dokuların anormal plazma hücreleri ile infiltrasyonu sonucu kemik ve diğer doku belirtilerinin ortaya çıkması.

Kemik iliğinde ve seyrek olarak da periferik kan yaymalarında görülen plazma hücrelerinin çoğu immatürdür. Protein metabolizması sonucu teşekkül eden anormal proteine "paraprotein" adı verilir. Ayrıca bunlara, bir tür myelom hücresi tarafından meydana getirildiği için monoclonal "M-component" adı verilir (5).

Normal immünglobülinler; ikisi uzun (ağır) zincir, ikisi kısa (hafif) zincir olmak üzere 4 polipeptid zincirinden oluşur. Kısa zincirlerin lamda ve kappa tipinde kısa zincirlerden oluşan, fakat uzun zincirleri olmayan immünglobülinlerdir. Bunların molekül ağırlığı 2244.000 arasında olup diğer paraproteinlerden daha küçük molekül ağırlıklı olması nedeniyle böbrek glomerüllerinden kolayca süzülürler. Bu nitelikteki paraproteinlerin tek bir anormal hücre kolonu tarafından yapıldığı kabul edildiği için "Monoclonal immünglobülin Gammapatisi" de denmektedir (6, 7).

İmmün elektrofezde myelomları 5 tipe ayırmak mümkündür:

1. Ig A Myelomu
2. Ig G Myelomu
3. Ig D Myelomu
4. Bence-Jones proteini içeren myelom
5. Miks tip myelom

Multiple myelomada anormal Ig'ler aşırı yapılmamasına karşılık normal Ig'ler az yapılmaktadır. Normal Ig'ler antikor özelliği taşıdıkları halde aynı adı taşıyan paraproteinler antikor özelliği göstermezler.

Multiple myeloma için tanı kriterlerini şu şekilde toplayabiliriz (14,8):

1. Semptomlar: Kemik ağrıları, patolojik kırık ve deformiteler, nörolojik ve nevrolojik arazlar, ateş, kilo kaybı, halsizlik, bel ağrıları, kramp tarzında karın ağrıları, bulantı-kusma, burun kanaması, GİS kanaması ve diğer sistem kanamaları ile enfeksiyonlara, özel-

•Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fak. İç. Hast. Anabilim Dalı ögr. Üyesi
••Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı Uzmanı

likle üst ve alt solunum yolları ile idrar yolları enfeksiyonlarına ait semptomlara sık rastlanır.

2. Fizik muayene: Solukluk, kemikler üzerine basmakla hassasiyet, kilo kaybı, myelom dokusunun omuriliğe ve sinir köklerine yaptığı baskıya ait belirtiler, periferik nöropati, primer amiloidozis görülebilir. Hastaların % 25-40'ında hepatomegali, % 10-25'inde splenomegali ve % 7-15'inde lenfadenopati görülebilir.

3. Laboratuvar bulguları: Normokrom normositer anemi sık rastlanır. Tedaviye refrakterdir. Trombosit ve lökosit sayıları normal veya hafif artmış olabilir. Eritrositler para dizisi gibi kümeler halinde. Sedimentasyon hızlanmıştır. Kemik iliği aspirasyonu değişik yerlerden yapılmalıdır. Myelom hücreleri iliği odaklar halinde tutabileceğinden normal sonuçlar alınabilir. Kemik iliğinde artmış plazma hücrelerinin varlığı multiple myeloma için patognomonik değildir. Çünkü aynı durum bazı kollagen doku hastalıkları, karaciğer sirozu, kronik enfeksiyonlar ve malign hastalıklarda da görülebilir. Multiple myelomada atipik plazma hücreleri genel olarak ilik hücrelerinin % 50'den fazlasını teşkil eder.

Elektroforetik çalışmalarda multiple myeloma için karakteristik protein anomalisinin gösterilmesi kıymetlidir. Olguların yaklaşık % 75'inde myelom için özel elektroforetik örnek olarak globülin fraksiyonlarına ait homojen, yüksek ve dar, keskin kenarlı bir zirve görülür. İmmünelektroforezde ise kan serumlarının incelenmesiyle multiple myeloma olgularında başlıca sapmanın gamma globülin sahasında olduğu anlaşılmıştır.

MULTİPLE MYELOMADA BÖBREK BOZUKLUKLARI

Multiple myelomada, hastalığın seyri esnasında, herhangi bir safhada böbrek komplikasyonları ortaya çıkabilir. Bunlar diğer kemik ve hematolojik belirtilerle birlikte. Hastaların çoğunda idrarda protit müspettir. Bu hastalarda çeşitli patogenetik mekanizmalarla böbrek bozuklukları oluşmaktadır. Olguların yaklaşık % 50'sinde hipertansiyonsuz bir kronik böbrek yetmezliği gelişir. Bazen de böbrek yetmezliği akut olarak gelişebilir. Başlangıçta serum kreatinini hastaların yarısından fazlasında belirgin şekilde yükselmiş bulunur. Ancak % 10'dan daha azında multiple myeloma ilk defa teşhis edildiğinde ciddi böbrek yetmezliği mevcuttur. Multiple myelomalı hastaların yaklaşık olarak 1/3'ünde hastalığın ortaya çıkışı sırasında hiperkalsemi mevcut olup, serum kalsiyumu % 10.2 mg'ın üzerindedir. Amiloidozis, Fanconi sendromu ve diğer tübül defektleri gibi bulguların hepsine multiple myelomada rastlanabilir. Son zamanlarda multiple myelomada görülen böbrekteki karakteristik değişiklikleri tanımlamak için "myelom böbreği" deyimini kullanılmaktadır. Bazı etkenler myelom böbreğinin gelişmesine katkıda bulunurlar. Bunlar, anemi ve

kanın viskozitesinin artmasına bağlı dolaşım bozuklukları, hiperkalsiüri, hiperürükozüri, amiloidozis gibi etkenlerdir (2,9-12).

Myelom böbreğinde histopatolojik tablo, tübül atrofisi ve koyu silendirler halinde lümeninde proteinin çökmesinden ibarettir. Bunlar çoğu zaman eozinofilik ince tabaka halindedirler. Sert, cam gibi görünürler, değişik derecede dev hücre reaksiyonu vardır. Bu tarz silendir teşekkülü atrofide ilaveten tübül dilatasyonla birlikte. Bazen interstisyel iltihabi reaksiyonla birlikte belirgin rüptür ve önemli interstisyel fibrozis görülebilir. Obstrüksiyon, atrofisi ve akut iltihabi değişiklikler bazen toplayıcı sistemde daha da fazla olur.

İmmünofloresan çalışmalar, silendirlerin albümin, bazen Ig G ve fibrinojenin yanısıra kappa ve lamda hafif zincirlerin (Bence-Jones proteini) içerdiklerini ortaya koymuştur. Bu hastalarda ilerleyici böbrek bozukluğu süratle gelişir ve ortalama hayat süreleri çok kısalmıştır. Genellikle ölüm, böbrek yetmezliğinden oluşur.

Bence-Jones proteini anormal serum proteini yani bir paraproteindir. Bunlar genel olarak myelomada, nadir olarak da lösemi, Hodgkin hastalığı ve lenfosarkomda bulunurlar. Böbrek komplikasyonu yapması nedeniyle Bence-Jones proteini paraproteinlerin en tehlikelisi sayılmaktadır. Devamlı idrarla itra edilmeleleri tübülilerde birikmeye ve tüp lümeninde viskoz kiteller yaparak tıkanmalara yol açar. Tübülilerin fonksiyonu bozulur ve kısa zamanda atrofisi ve dejeneresans ortaya çıkar. Lümen uzunluğunca konsantrik tıkaçlar oluşur ve sonunda nefron şişer, fonksiyon göremez hale gelir. Böbrekler, Bence-Jones proteininin esas katabolize olduğu yerdir. Böbrek yetmezliği geliştiğinde katabolizma azaldığından Bence-Jones proteininin serum düzeyi artar.

Bence-Jones proteinli myelomalı hastaların ancak yarısında normal Ig'lerin % 20'den fazla olduğu görülmüştür. Halbuki diğer paraproteinli myelomalılarda normal Ig'lerin bulunma oranı çok yüksektir. Bu nedenle Bence-Jones proteinli myelomalı olguların enfeksiyonlara eğilimi diğer myelomalı hastalardan daha fazladır.

Multiple Myeloma ile birlikte görülen böbrek bozuklukları:

1. Hiperkalsemik Nefropati (3,4, 9-12): Genellikle bütün myelomlu hastalarda vertebra, kostalar, kranium, pelvis ve sternum gibi iskelet kemiklerine ait yıkım sonucu hiperkalsemi ve hiperkalsiüri oluşur. Hiperkalsemi aşırı derecede olduğu zaman böbrek yetmezliği ekseriya hızla gelişir. Multiple myelomada böbrek tubulus epitel hücreleri ve bunların bazal membranında sıklıkla sekonder tübül yıkımıyla birlikte yaygın kalsiyum birikintileri görülür ve bunun sonucu hiperkalsemik nefropati ortaya çıkar.

Myelomlu hastalarda hiperkalsemiye bağlı bulantı, kusma ile birlikte böbrek konsantrasyon yeteneğinin kaybolması sonucu oluşan poliüri, dolaşan kan hacminde azalmaya sebep olabilir ve bu durum böbrek fonksiyonlarını daha da bozar.

2. Ürik Asit Nefropatisi (14, 9-12): Multiple myelomalı hastalarda hiperürükozüri ile sonuçlanan serum ürik asit konsantrasyonlarındaki yükselme, artmış bulunan nükleik asit "turnover"ının bir sonucudur. Böylece hiperürisemi ürik asit nefropatisine yol açabilir. Hiperürisemi, kemoterapinin başlaması ve bunu takip eden massif hücre harabiyeti ile şiddetlenir. Tubuluslarda ürat kristallerinin çökmesi, oligürük akut böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir veya toplayıcı sistemde taş teşekkül edebilir.

3. Akut Böbrek Yetmezliği (1-4,10-12,14,15): Multiple myeloma olgularında akut böbrek yetmezliği sık olarak ortaya çıkar. Buna sebep olan 3 önemli faktör vardır. Bunlar:

- hiperkalsemi,
- nefrotoksik antibiyotiklerin kullanılması,
- daha önce mevcut olan orta derecede böbrek yetmezliğine dehidratasyon halinin eklenmesi.

Multiple myelomalı hastalarda nefrotoksik antibiyotiklerin kullanılması, dehidratasyon varlığında IV ürografi uygulamasının akut böbrek yetmezliğini ortaya çıkardığı görülmüştür. Ayrıca serum kalsiyumunun % 15 mg'ı geçtiği zaman da akut böbrek yetmezliği oluşmaktadır. Gastrointestinal kanamayı takiben oligürük hale gelen hastalarda ve hiperglobülinemi hallerinde oluşan plazma hiperviskozitesi de akut böbrek yetmezliğinin gelişmesine yol açan sebeplerden bazılarıdır. Bütün bunların yanısıra, sitotoksik tedavinin bilinen faydalarının yanında ciddi enfeksiyon riskinin artması da myelom olgularında reversibl akut böbrek yetmezliği gelişmesinde önemli roller oynamaktadır.

4. Fankoni Sendromu (1-4, 6, 9-12): Genellikle jeneralize aminoasidüri plazma aminoasid seviyelerinin azalması, renal glikozüri, hipopotasemi, hipofosfatemi, hafif renal tübüler asidoz, yüksek alkalin fosfataz aktivitesi ve hiperürisemi ile karakterize Fankoni sendromu multiple myelomalı hastalarda tanımlanmıştır.

Bunlarda Bence-Jones proteini ekseriya vardır. Tübüler hücreler ve myelom hücreleri içinde kristale benzeyen değnek şeklinde inklüzyon cisimciklerinin gösterilmesi, klinik tablonun Bence-Jones proteininin hücre içi toplanması sonucu meydana gelmiş özgül tübüler hasara bağlı olabileceği kanısına varılmasına yol açmıştır. Ayrıca myelom böbreklerinde tübüler atrofi sahalarında tübülüs hücreleri içinde lamda ve kappa Bence-Jones proteinlerinin varlığı gösterilmiştir. Multiple myelomalı hastaların asidifikasyon fonksiyonlarının bozulması hemen daima konsantrasyon fonksiyonundaki bozulma ile birlikte dir. Birçok vakada Bence-Jones proteininin böbrek tübülüs epiteli üzerine

direkt bir nefrotoksik etki gösterdiğine dair pek çok delil vardır. Bazı olgularda ise myeloma ait klinik belirtilerin gelişmesinden yıllarca önce, Fankoni sendromu meydana çıkabilir.

5. Nefrotik Sendrom (14, 9-12): Multiple myelomada çoğunlukla nefrotik sendroma rastlanır. Nefrotik sendroma ait klinik tablo muhtemelen albuminin hem idrarla kaybı hem de karaciğerden sentezinin azalması sonucu oluşmaktadır.

Myelomlu hastaların % 50'den fazlasında ya karaciğer tutulmasına bağlı protein sentezinin azalması veya idrarla aşım albumin kaybı yahut her iki olayın bir arada bulunması sonucu olarak hipoalbuminemi gelişir. Hiperkolesterolemi, multiple myelomalı hastaların ancak % 5'inde veya daha azında görülür. Hiperkolesteroleminin multiple myeloma vakalarındaki nefrotik sendromun bir özelliği olarak görülmemesi, karaciğer fonksiyonunun yetersizliğini yansıtmaması bakımından önemi bir kriter olarak kabul edilir.

Aşırı albumin kaybı ve hipoalbuminemi, myelomlu hastaların yaklaşık % 20'sinde nefrotik sendrom tanısını destekleyecek kadar yeterlidir. Birçok olguda albuminüri Bence-Jones proteinürisi ile birlikte dir.

Nefrotik sendrom bazı myelom olgularında amiloidozisun bir belirtisi olarak ortaya çıkar. Myelomlu hastaların yaklaşık % 5-15'inde amiloidozis görülür ve hemen daima böbreği tutarak ilerleyici böbrek yetmezliğine sebep olur.

Myelomlu hastalarda idrarla globülinler ve globulin parçalarının kaybına bağlı aşırı protein azalması, hastalarda nefrotik sendromun gelişmesinden sorumlu olan unsurlardır. Hastaların % 10'unda idrarla globulin kaybı günde 10 gr'ı geçer.

TEDAVİ

Multiple myelomanın tedavisi kemoterapi ve semptomatik olarak ikiye ayrılır (14,11,12):

1. Kemoterapi: En seçkin ilaç cyclophosphamide (Endoksan) ve melphalan (Alkeran)'dır. İkisi de eşit derecede etkilidir. Bu ilaçlarla birlikte prednizonun kombinasyonu da daha etkili olmaktadır. Yan etkilere rağmen sitotoksik ajanlar myelomlu hastalarda remisyon sağlama ve hayatı uzatma yeteneğindedirler.

Alkeran'm 2 ve 5 mg'lık tabletleri vardır. Tedaviye yüksek dozda (8-10 mg/gün) başlanır. 7-10 günlük bir tedaviden sonra 2 mg/gün olan idame dozuna geçilir. Bazı yazarlar aralıklı tedaviyi tercih ederler. Bunun için her 4-6 saatte bir 4 gün süreyle 0.25 mg/kg/gün alkeran ve buna ilâve olarak 4 gün 1 mg/kg/gün prednizon oral yolla verilir. Ayrıca her 4 haftada bir 1 mg Vincristine (Onkovin) intravenöz yolla verilir. Alkeran'm en önemli yan etkisi kemik iliği depresyonudur. Son yıllarda bazı olgularda akut myelomonositik löseminin geliştiği bildirilmiştir.

Böbrek yetmezliği olmayan hastalarda, lökosit ve trombosit sayısının kontrolü ile, başlangıçta haftada

bir 5000-1000 mg Endoksan intravenöz olarak serum fizyolojik içinde infüzyon şeklinde verilir. Daha sonra oral yolla idame tedavisine geçilir. İdame olarak 50-150 mg/gün yeterlidir. Kan üresinin yüksek olduğu durumlarda daha düşük dozlarda kullanmak gerekir. En önemli yan etkileri; kemik iliği depresyonu, alopeşi, sterilite ve hemorajik sistittir.

2. Semptomatik tedavi: Semptomatik tedavi ile multiple myelomada görülebilen anemi, kanamalar, sekonder infeksiyonlar, ağrı, hiperkalsemi, immobilizasyon osteoporozu, hiperürisemi, hiperviskozite sendromu, böbrek yetmezliği, kemik lezyonları ve omurilik basısı gibi patolojiler ortadan kaldırılmaya çalışılır.

Aneminin tedavisi için gerektiğinde eritrosit süspanسیونları ile transfüzyon yapılır. Kemik iliği stimülasyonu amacıyla androjen ve anabolizan hormon tedavisi denenebilir. Multiple myelomada pnömoni, üriner enfeksiyon ve pyodermilere sıklıkla rastlanır. Nefrotoksik olmayan uygun antibiyotiklerle tedavi edilir.

Hastayı rahatsız eden ağrıları kontrol etmek için uygun analjezikler verilir. Çok rahatsız edici ağrılarda küçük dozlarda (1000-2000 rad) lokal radyoterapi yapılır. İmmobilizasyon osteoporozu için hastaların hareket etmesi sağlanmalıdır. Ayrıca gezinme hiperkalsiüri için de faydalıdır.

Hiperkalseminin tedavisi için ise günde 3-4 litre parenteral sıvı ve 40-60 mg/gün prednizolon verilir. Tedaviye direnen vakalarda ağızdan 2 gr fosfor ve 3-4 gün süreyle 25 mg/kg/gün Mitramisin intravenöz yolla verilir. Akut hiperkalsemi olgularında bazılarında steroid, diüretiklere, kalsiyum ve sodyum itrahını arttırmak için verilen osmotik ajanlara dramatik şekilde cevap verebilmesine rağmen hiperkalseminin uzun süreli kontrolü hastalığın etkin tarzda tedavisine bağlıdır. Hiperkalsemi ve hiperkalsiüri süratle büyüyen myelomatöz doku tarafından meydana getirilen süratli kemik erimesinin bir sonucu olduğu için kemoterapi ile

tümör dokusunun büyümesinin durdurulması hiperkalseminin düzelmesini sağlar. Kemoterapi ile remisyon elde edilmezse hiperkalseminin kontrolü için kullanılan diğer tedaviler ancak geçici sonuçlar gösterirler.

Hiperürisemi sonucu ürik asit taşları, ürik asit nefropatisi ve akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Bunu önlemek için hastaya ağızdan veya parenteral yoldan günde 2-3 litre sıvı verilir. Allopürinol veya antigt (200400 mg) vermek hiperürisemiyi önlemek ve düzeltmek için spesifik tedaviyi teşkil eder. Ürik asidin çökmesini önlemek için idrar alkalileştirilir. Bu amaçla günde 4-6 gr sodyum bikarbonat veya 250-500 mg azetazolamide (Diamox) verilir.

Hiperviskozite sendromu ise hiperglobülinemiye ait olup bu hastalarda plazmaferez faydalıdır.

Kemik lezyonlarının tedavisi için büyük osteolitik bölgelere profüaktik olarak radyoterapi uygulanır. Nontravmatik hayat düzeni tavsiye edilir. Vertebra kollapsına bağlı medulla spinalis bası belirtileri ortaya çıktığında laminektomi ve bunu takiben radyoterapi uygulanır.

Myelomlu hastalarda dehidratasyona eğilim vardır. Buna bağlı akut böbrek yetmezliğinin ortaya çıkma tehlikesini azaltmak için bol sıvı verilmeli ve intravenöz pyelografiden kaçınılmalıdır.

PROGNOZ

Sitotoksik tedavi ile olguların % 50-70'inde sübjektif, % 40-50'sinde objektif düzelmeler olur. Ağrıların geçmesi ve genel durumun düzelmesi sübjektif düzelmeler, serumda anormal proteinlerin ve idrarda Bence-Jones proteininin azalması veya kaybolması, hemoglobinin kan transfüzyonu yapılmaksızın yükselmesi ve nadir olarak osteolitik lezyonların kaybolması objektif düzelmeyi gösteren bulgulardır (1-6,8,15).

Ortalama hayat süresi tanıdan sonra 2-3 yıldır. Hastalar başlıca böbrek yetmezliği, kanamalar ve sekonder enfeksiyonlar sonucu ölürlür.

KAYNAKLAR

1. Kyle RA: Multiple Myeloma. Review of 869 cases, Mayo Clin. 50:29, 1975.
2. Limas C, Wright JR: Amyloidosis in multiple myeloma. AmJ.Med. 54:166, 1973.
3. McIntyre OR: Multiple Myeloma. New Engl. Med. 301:193, 1979.
4. Oken MM: Multiple Myeloma. Med.Clin.North.Am. 68. 757,1984.
5. Cohen S: The nature of myeloma proteins. BrJ.Haemat. 15:211, 1968.
6. Drivsholm A, Clausen J: The relationship between the cytology and the immunoelectrophoretic pattern in 105 cases of myelomatosis. Acta Med.Scand. 175:609, 1964.
7. Franklin EC: Immunoglobulins and some of their disorders. 8th ed. McGraw-Hill Book Co., p. 351, New York, 1977.
8. Stone MJ, Frankel EP: The clinical spectrum of light chain myeloma. AmJ.Med. 58:601, 1975.

İLİMLER

9. Craig TC: Renal involvement in multisystem disorders. In: Beeson PB, McDermott W (eds.): Cecil-Loeb Textbook of Medicine. 18th ed., WB Saunders Co., p. 571, Philadelphia, 1982.
10. DeFronzo RA, Cooke CR, Wright RJ: Renal function in patients with multiple myeloma. Medicine 57:151, 1978.
11. Early LE, Gottschalk CW: Strauss and Welt's Disease of Kidney, 3th ed., Little Brown and Co., p. 1241, Boston, 1979.
12. Forland M: Nephrology. A review of medical nephrology. Med.Exam.Pub.Com.Int., p. 356, New York, 1977.
13. Yetkin D, Dalgıç N: Hiperkalsemik Nefropati, Türkiye Klinikleri, 5(1):56, 1985.
14. DeFronzo RA, Humprey RL, Wright RJ: Acute renal failure in multiple myeloma. Medicine 54:209, 1975.
15. Humes HD, Bernstein SP: Reversible renal insufficiency in multiple myeloma. ArchJnt.Med. 142:2083, 1982.