

# Hiperkalsemisi Olan Multipl Miyelom Olgularında Primer Hiperparatiroidi Aklımıza Gelmeli mi?

## Should We Consider Primary Hyperparathyroidism in Multiple Myeloma Cases with Hypercalcemia

Deniz GÖREN ŞAHİN<sup>1</sup>, Şule GELGEÇ<sup>2</sup>, Emine Tülay ÖZÇELİK<sup>3</sup>, Betül UĞUR ALTUN<sup>4</sup>, Mutlu ARAT<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Bilim Üniversitesi Avrupa Florence Nightingale Hastanesi Araştırma ve Uygulama Merkezi, Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup> Şişli Florence Nightingale Hastanesi, Hematopöietik Kök Hücre Nakil Merkezi, Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup> Başkent Üniversitesi İstanbul Uygulama ve Araştırma Merkezi, Endokrinoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

Hiperkalsemi, hastaneye yatan hastalarda sık rastlanan bir klinik problemdir. Hiperkalseminin en yaygın sebepleri arasında yer alan primer hiperparatiroidi ve malign hematolojik hastalıklardan multipl miyelomun birlikte görülmesi ise oldukça nadir bir durumdur. Literatürde şu ana kadar toplam 30 olgu primer hiperparatiroidi ve multipl miyelom birlikteliği şeklinde bildirilmiştir. Biz de burada, bu nadir duruma ithafen, kliniğimizde takipli üç olgu ile primer hiperparatiroidi ve multipl miyelom birlikteliği deneyimimizi paylaşmayı hedefledik.

**Anahtar Sözcükler:** Hiperkalsemi; Multipl miyelom; Primer hiperparatiroidi

### ABSTRACT

Hypercalcemia is a common clinical problem in hospitalized patients. The combination of primary hyperparathyroidism, which is one of the most common causes of hypercalcemia, and multiple myeloma, from malignant hematological diseases is a very rare condition. Up to now, a total of 30 cases have been reported in literature as a combination of primary hyperparathyroidism and multiple myeloma. In this paper, we aimed to share our experience of primary hyperparathyroidism and multiple myeloma together with three cases at our clinic.

**Keywords:** Hypercalcemia; Multiple myeloma; Primary hyperparathyroidism

### GİRİŞ

Hiperkalsemi, klinik pratikte özellikle hastanede yatan hastalarda sık karşılaşılan bir tablodur. Serum kalsiyum seviyesinin artış derecesine ve hızına göre klinik bulgular asemptomatikten halsizlik, bulantı, kusma, konstipasyon, poliüri, bilinç bulanıklığı ve komaya kadar değişkenlik gösterebilir. Çok sayıda klinik durumun sebep olduğu hiperkalsemi olgularının %80'inden fazlasında, altta yatan bir hiperparatiroidizm veya malignitenin mevcut olduğu bilinmektedir. Malignitelerin içerisinde ise akciğer ve meme kanseri gibi solid malignitelerin ardından en sık sebep multipl miyelom (MM)'dur (1). Bununla birlikte aynı hastada hem primer hiperparatiroidizm (PHP) hem de MM varlığı, çok nadir gö-

### Yazışma Adresi

Yrd. Doç. Dr. Deniz GÖREN ŞAHİN

Bilim Üniversitesi Avrupa Florence Nightingale Hastanesi Araştırma ve Uygulama Merkezi, Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Geliş: 03.10.2017- Kabul: 16.10.2017

E-posta: drdenizgoren@gmail.com

rülen ve sıklıkla atlanabilecek bir durumdur. Literatürde şu ana kadar yaklaşık 30 olguda PHP ve MM birlikteliği bildirilmiştir (2,3). Bu olguların bir kısmında öncelikle MM'ye bağlı olduğu düşünülen hiperkalsemi tedavi edilmeye çalışılmış, ancak hiperkalseminin kontrol altına alınamaması üzerine beraberinde PHP tanısının varlığı gösterilebilmiştir. Bu nedenle hiperkalsemi olgularında nadir olsa da PHP ve MM birlikteliğinin bulunabileceği akılda tutulmalı ve bu olgulara bu açıdan ihtiyatla yaklaşılmalıdır.

Bu verilerden hareketle amacımız, kliniğimizde son dört yıl içerisinde tanı koyduğumuz üç olgu ile MM ve PHP birlikteliği gerçeğine bir kez daha vurgu yapmak ve hematologların bu konuda dikkatlerini bir kere daha bu noktaya çekmektir.

## OLGU SUNUMU

### Olgu 1

Altmış iki yaşında kadın hasta, Ekim 2013 tarihinde çenede kitle nedeniyle başvurduğunda yapılan tetkikleri sonucunda MM ve plazmasitom tanısı almıştı. Tanı anında hiperkalsemi olmayan hastaya indüksiyon tedavisinin ardından olog periferik kök hücre nakli desteğinde yüksek doz kemoterapi (OPKHN + YDK) uygulandı. Bu tedavi sonrası remisyonda izleniyorken, poliklinik kontrolünde öksürük, balgam yakınmaları olan hasta göğüs hastalıkları bölümü tarafından değerlendirildi ve Şubat 2015 tarihinde sarkoidoz tanısı konuldu. Sarkoidoz tanısı aldığı dönemde serum kalsiyum seviyeleri normal sınırlarda seyreden hastanın steroid tedavisi sonrası hastalığı kontrol altına alındı. Ancak takibinde yaklaşık 11 ay sonra halsizlik, konstipasyon ve hipertansif ataklarla başvurdu. Yapılan tetkiklerinde hiperkalsemi (serum Ca: 11.3 g/dL) olan hastanın (tüm olgularımızın PHP tanısı aldıkları sırada mevcut laboratuvar testleri Tablo 1'de gösterilmiştir) MM ve sarkoidoz açısından remisyonda olduğu izlendi. Bunun üzerine yapılan ileri tetkiklerinden serum parathormon (sPTH) seviyesinin 172.7 pg/dL (normal aralık 10-65 pg/mL) olduğu izlendi. Hiperparatiroidi tanısı konulan hastanın çekilen paratiroid sintigrafisinde paratiroid adenomunun varlığı gösterildi. Takibinde hastaya PHP tanısıyla medikal tedavi verilmiş, serum kalsiyum seviyeleri kontrol altına alınmıştır.

### Olgu 2

Altmış yaşında erkek hasta, 1.5 aydır süregelen bacaklarda ağrı yakınmasıyla başvurduğundaki tetkiklerinde kemikte litik lezyonlar saptanmıştı. Yapılan ileri tetkikleri sonucu MM tanısı konulan hastanın tanı döneminde hiperkalsemi (serum Ca: 13.5 mg/dL) mevcut fakat böbrek tutulumu mevcut değildi. MM için kemoterapisi başlanan hastanın, bu sırada hiperkalsemine yönelik verilen medikal tedavisine rağmen serum kalsiyum seviyeleri normale dönmedi. Bu

**Tablo 1. Multipl miyelom ve primer hiperparatiroidi tanılı hastalarımızın, hiperparatiroidi tanısı konulduğu sırada mevcut laboratuvar sonuçları**

| Tetik   | Olgu 1 | Olgu 2 | Olgu 3 |
|---|--------|--------|--------|
| WBC ( $\times 10^9/L$ )<br>(4.4-11.3 $\times 10^9/L$ )      | 6.8    | 3.3    | 4.5    |
| Trombosit ( $\times 10^9/L$ )<br>(150-400 $\times 10^9/L$ ) | 179    | 123    | 252    |
| Hemoglobin (g/dL)<br>(14-17.5 g/dL)                         | 11.3   | 13.6   | 12.5   |
| Kreatinin (mg/dL)<br>(0.7-1.2 mg/dL)                        | 1.1    | 0.7    | 0.7    |
| Kalsiyum (mg/dL)<br>(8.8-10.2 mg/dL)                        | 11.3   | 10.9   | 10.8   |
| İyonize kalsiyum (mg/dL)<br>(4.4-5.4 mg/dL)                 | 5.5    | 5.6    | 5.7    |
| Magnezyum (mg/dL)<br>(1.6-2.6 mg/dL)                        | 2.1    | 1.9    | 2.2    |
| Albumin (g/dL)<br>(3.5-5.2 g/dL)                            | 4.4    | 5.1    | 4.2    |
| 25-OH-VitD (ng/mL)<br>(20-100 ng/mL)                        | 22.2   | 30.4   | 26.9   |
| Fosfor (mg/dL)<br>(2.7-4.5 mg/dL)                           | 3.3    | 3      | 2.9    |
| sPTH (pg/mL)<br>(10-65 pg/mL)                               | 172.7  | 206    | 188.9  |
| IgA (mg/dL)<br>(68-423 mg/dL)                               | 19     | 25     | 61     |
| IgG (mg/dL)<br>(884-1912 mg/dL)                             | 568    | 629    | 847    |
| IgM (mg/dL)<br>(50-196 mg/dL)                               | 193    | 16     | 41     |
| Serbest kappa hafif zincir<br>(mg/L)<br>(3.3-19.4 mg/L)     | 18.5   | 9.04   | 11.3   |
| Serbest lambda hafif zincir<br>(mg/L)<br>(5.71-26.3 mg/L)   | 32.7   | 17.3   | 13     |

nun üzerine eşlik eden hiperkalsemiyi araştırmaya yönelik tetkiklerinden sPTH seviyesi 206 pg/dL (10-65 pg/mL) olarak geldi. Hiperparatiroidisine yönelik yapılan boyun ultrasonografi ve paratiroid sintigrafisi ile paratiroid adenom varlığı gösterildi ve PHP tanısı konuldu. Hastanın serum kalsiyum seviyeleri tedaviye dirençli MM tanısına rağmen medikal tedaviyle kontrol altına alınmıştır.

### Olgu 3

Kırk sekiz yaşında kadın hasta, anemi ve sedimentasyon yüksekliği nedeniyle araştırılmak üzere yönlendirilmişti. Yapılan tetkikleri sonucu Ekim 2014 tarihinde MM tanısı konularak tedavisine başlandı. Tanı sırasında hiperkalsemi ve renal tutulum yoktu. Tedavi sonrası tam yanıt elde

edilen hastaya tanıdan yaklaşık bir yıl sonra OPKHN + YDK uygulandı. Bu tedavi sonrası hasta remisyonda izlenmekteyken periyodik poliklinik kontrolleri sırasında hiperkalsemisi (serum Ca: 10.8 mg/dL) olarak tespit edildi. Yapılan tetkiklerinde MM'nin remisyonda olduğu, aktif hastalığın olmadığı izlendi. Bunun üzerine bakılan serum PTH seviyesi 188.9 pg/dL (10-65 pg/mL) olarak tespit edilen hastanın hiperparatiroidisi, paratiroid sintigrafisi ile gösterilen paratiroid hiperplazisine bağlandı. Tıbbi tedavisi düzenlenen hasta halen MM ve PHP açısından remisyonda izlenmektedir.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

BPHP ve MM farklı fizyopatolojik mekanizmalar üzerinden hiperkalsemiye yol açar. PHP'de paratiroid adenomun veya hiperplazinin etkisiyle serum düzeyi artan parathormon, kalsiyumun kemikten rezorbsiyonunu ve böbrekten atılımını azaltarak, yine indirekt yolla kalsitriol sentezini artırıp bağırsaktan kalsiyum emilimini artırarak etkisini gösterir (4). MM'de ise tümör dokusundan salınan osteoklast aktive edici faktör (OAF), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) ve interlökin (IL)-6 gibi sitokinler kemik yıkımına sebep olarak kalsiyum miktarını artırmaktadır (5,6). Bunun yanı sıra böbrek tutulumu olan olgularda artmış renal tübüler kalsiyum reabsorbsiyonu ve sirkülasyondaki fazla kalsiyumun böbreklerden atılımının azalması da hiperkalsemiye katkıda bulunan bir diğer nedendir (5).

Hiperkalsemi etyolojisi ne olursa olsun genellikle klinik semptom ve bulgular birbirine benzerdir. Bu yüzden iyi bir anamnez, dikkatli bir fizik muayene ve hedefe yönelik laboratuvar tetkiklerinin analitik analiziyle altta yatan patoloji hakkında önemli ipuçları elde edilebilir. Hiperkalsemiye tanısal yaklaşımda birinci amaç hiperkalseminin, PTH ilişkili olup olmadığının belirlenmesidir. Bu nedenle ilk olarak serum PTH seviyeleri kontrol edilir. Kan kalsiyum düzeyi yüksek iken, yüksek veya yüksek-normal PTH düzeyleri PHP'yi göstermektedir. PTH düzeyleri düşük ise malignite ilişkili hiperkalsemi ve D vitamini intoksikasyonunu değerlendirmek için parathormon ilişkili peptid (PTHrP) ve D vitamini düzeyleri ölçülmelidir (4,6,7).

Bizim olgularımız daha önce MM tanısı almış olup takiplerinde hiperkalsemi ortaya çıkmıştır. Olguların üçünde de hiperkalsemi etyolojisi araştırılırken primer PHP tanısı konuldu. Tüm olgular deneyimli bir endokrinolog tarafından hem klinik hem de laboratuvar olarak değerlendirilmiş ve akabinde takibe alınmışlardır. Yakın zamanda yayınlanan bir derlemede, literatürde PHP ve MM birlikteliği olan yayınlanmış 29 olgunun özellikleri irdelenmiştir (2). Bizim olgularımızda olduğu gibi (iki kadın, bir erkek) bu derlemede de irdelenen olguların büyük kısmının kadın hastalardan oluştuğu (%79.3) izlenmiştir. Yine olguların 11'inde öncelikli

tanının hiperparatiroidi, 10'unda ise MM olduğu raporlanmıştır. Tedavi açısından bakıldığında değişik kombinasyonlarda paratiroidektomi, kemoterapi ve radyoterapi verilerek tedavi edildikleri görülmüştür. Bizim olgularımızda ise herhangi bir cerrahi girişim endikasyonu gerek görülmemiş ve tıbbi tedavi ile serum kalsiyum düzeyleri ile klinik takibe alınmışlardır. Aynı derlemede olguların sekizi tanıdan sonra ilk bir yıl içinde, ikisinin ise beş yıl içinde kaybedildiği rapor edilmiştir. Burada sunulan üç olgu da halen hayattadır; ilk iki olgu halen dirençli MM nedenli tedavi altında olup, son olgumuz remisyonda takip edilmektedir.

MM ve PHP birlikteliğine yönelik olarak 2017 yılında rapor edilen bir diğer olgu sunumunda hastaneye hiperkalsemi semptomlarıyla başvuran hastanın laboratuvar analizinde kan kalsiyum seviyesi 17.7 mg/dL tespit edilince PTH düzeyleri ölçülmüş ve aşırı yüksek bulunmuştur [558 pg/mL (referans aralığı: 14-72 pg/mL)] (3). Boyun ultrasonografisinde paratiroid adenomu tespit edilmesine rağmen olguda eşlik eden kilo kaybı, anemi ve trombositopeni görülmesi üzerine ileri tetkikleri yapılmış ve sonunda hastanın aynı zamanda MM olduğu görülmüştür. Bu olgu sunumu her iki hastalığın tanı anında da birlikte olabileceğine dair literatürdeki değerli örneklerden biridir.

Güncel literatürde giderek artan sayılarla çeşitli maligniteler ve hiperparatiroidi birlikteliği raporlanmaya başlanmıştır (8). Bunun olası sebebinin tümör hücrelerinden salınan farklı nitelikteki sitokinlerin, diğer bir tümör popülasyonunun büyümesini tetiklemesi olduğu düşünülebilir. Örneğin, miyelom hücreleri, paratiroid hücreleri için bir büyüme faktörü etkisi yaratıyor olabilir. Yapılan bir çalışmada dolaşımdaki IL-6 seviyelerinin PHP hastalarında artmış olduğu ve bu seviyelerin kemik rezorbsiyonunun biyokimyasal belirteçleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (9). Diğer yandan, paratiroid hormon da osteoblastik hücrelerden plazma hücre diskrazilerinde önemli rolü olduğu bilinen IL-6 salınımını tetikliyor ve plazma hücre klonunun artışına katkıda bulunuyor olabilir (10).

Sonuç olarak, tek başına hiperkalsemi nedeni olabilecek iki ayrı hastalık olan MM ve PHP'nin birlikteliği literatürde nadir bir durum olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte klinik pratiğimizde son dört yıl içerisinde bu birlikteliğe sahip üç olgunun varlığını göstermiş olmamız, farkındalığımızın arttıkça tanı koyma olasılığımızın da artacağına bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Dolayısıyla özellikle solid veya hematolojik malignitelerde karşımıza çıkan ve/veya tedaviye dirençli serum kalsiyum yüksekliğinin varlığında, eşlik eden PHP'nin mutlaka akılda tutulması gereklidir.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

## YAZAR KATKISI

Hastaların takibi, verilerin toplanması ve makalenin yazılmasına tüm yazarlar isim sıralaması düzeninde katkı vermişlerdir.

## HASTA ONAMI

Hasta onamları alınmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Sternlicht H, Glezerman IG. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:1779-88.
2. Hussain N, Khan M, Natarajan A, Mohammedabdul M, Mustafa U, Yedulla K, et al. A case of multiple myeloma coexisting with primary hyperparathyroidism and review of the literature. *Case Rep Oncol Med* 2013;2013:420565.
3. Abdalla A, Bachuwa G, Al Hadidi S. A case of hypercalcemia with double pathology. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2017;7:178-81.
4. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JE, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int* 2017;28:1-19.
5. Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Res Ther* 2007;9(Suppl 1):S4.
6. Hoorn EJ, Zietse R. Disorders of calcium and magnesium balance: a physiology-based approach. *Pediatr Nephrol* 2013;28:1195-206.
7. Turner JJO. Hypercalcaemia-presentation and management. *Clin Med (Lond)* 2017;17:270-3.
8. Toussirot E, Bille F, Henry JF, Acquaviva PC. Coexisting kappa light chain multiple myeloma and primary hyperparathyroidism. *Scan J Rheumatol* 1994;23:49-50.
9. Grey A, Mitnick MA, Masiukiewicz U, Sun BH, Rudikoff S, Jilka RL, et al. A role for interleukin-6 in parathyroid hormone-induced bone resorption in vivo. *Endocrinology* 1999;140:4683-90.
10. Patel N, Talwar A, Donahue L, John V, Margouleff D. Hyperparathyroidism accompanying multiple myeloma. *Clin Nucl Med* 2005;30:540-2.