

# Multipl myelom ve primer biliyer siroz birlikteliği: Olgu sunumu

## Association of multiple myeloma and primary biliary cirrhosis: Case report

Fatih TEKİN<sup>1</sup>, Gürbüz GÖRÜMLÜ<sup>2</sup>, Gül YÜCE<sup>3</sup>, Saliha SOYDAN<sup>3</sup>, Ömer ÖZÜTEMİZ<sup>1</sup>, Tankut İLTER<sup>1</sup>

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı<sup>1</sup>, Medikal Onkoloji Bilim Dalı<sup>2</sup> ve Patoloji Anabilim Dalı<sup>3</sup>, İzmir

Primer biliyer siroz intrahepatik safra kanallarında nonsüpüratif destrüksiyonla karakterize kronik, kolestatik, otoimmün bir karaciğer hastalığıdır. Otoimmün hastalıklarla malignitelerin, özellikle de lenfoproliferatif hastalıkların birlikte görülebildiği bilinmektedir. Ancak primer biliyer siroz ve multipl myelom birlikteliği oldukça nadirdir. Bu yazıda primer biliyer siroz ve multipl myelom beraberliği gösteren bir olgu sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Primer biliyer siroz, multipl myelom

Primary biliary cirrhosis is a chronic, cholestatic, autoimmune liver disease characterized by nonsuppurative destruction of intrahepatic bile ducts. The association between autoimmune diseases and malignancy, especially lymphoproliferative disorders, has been well-defined. However, association of primary biliary cirrhosis and multiple myeloma is very rare. In this article, we present a case of primary biliary cirrhosis associated with multiple myeloma.

**Key words:** Primary biliary cirrhosis, multiple myeloma

## GİRİŞ

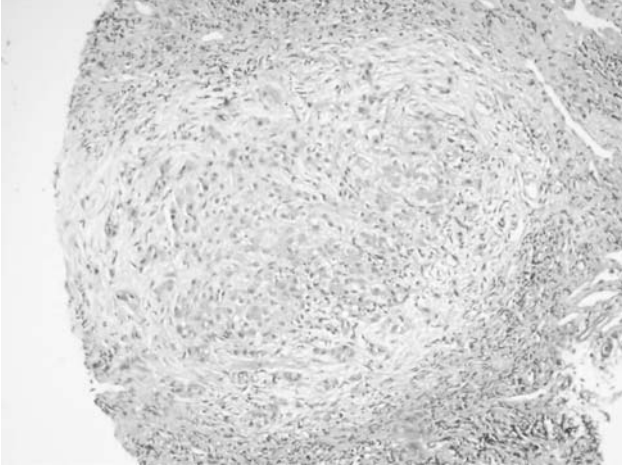
Primer biliyer siroz (PBS) interlobüler ve septal safra kanallarının inflamatuvar destrüksiyonu ile karakterize kronik, ilerleyici, kolestatik bir karaciğer hastalığıdır (1). Hastalık primer olarak orta yaşta kadınları etkiler ve vakaların çoğu tanı anında asemptomatiktir. Semptomatik olgular genellikle yorgunluk, yaygın kaşıntı, deride ksantomlar, hepatosplenomegali ve ileri dönemlerde sarılık ve portal hipertansiyon bulguları ile karşımıza çıkmaktadır. Tanı klinik, serolojik ve histopatolojik inceleme ile konur. Yavaş ilerleyen bir hastalık olmakla beraber yaşam süresi aynı yaş ve cins ile karşılaştırıldığında daha azdır (2).

PBS tanılı olgularda artmış malignite riski söz konusu olup özellikle lenfoproliferatif hastalık sıklığında bir artış saptanmaktadır (3, 4). Ancak PBS ve multipl myelom (MM) birlikteliği literatürde olgu sunumları olarak bildirilmektedir. Bu yazıda PBS ve MM birlikteliği gösteren bir olgu sunulmaktadır.

## OLGU

62 yaşındaki kadın olgu, yaklaşık 7 aydır süren yaygın kaşıntı şikayeti ile polikliniğimize başvurmuş, fizik muayenede hepatosplenomegali saptanması ve karaciğer enzimlerinde yükseklik görülmesi üzerine tetkik edilmek amacıyla kliniği-

mize yatışı uygun bulunmuştur. Laboratuvar incelemelerinde lökosit: 5900/mm<sup>3</sup>, hemoglobin: 10,6 mg/dl, hematokrit: %33, trombosit: 107.000/mm<sup>3</sup>, aspartat aminotransferaz: 59 U/L (normal değerler: 5-35), alanin aminotransferaz: 21 U/L (normal değerler: 5-40), alkalen fosfataz: 1026 U/L (normal değerler: 90-260), gama-glutamil-transferaz: 163 U/L (normal değerler: 7-32), total bilirubin: 2,7 mg/dl (normal değerler: 0,1-1), albumin: 3,3 g/dl (normal değerler: 3,5-5), globulin: 4,3 g/dl (normal değerler: 2,5-3,5), IgG: 3052 mg/dl (normal değerler: 650-1600), IgM: 458 mg/dl (normal değerler: 50-300), IgA: 151 mg/dl (normal değerler: 40-350), sedimantasyon: 130 mm/saat olarak saptanmıştır. Serum üre, kreatinin, sodyum, potasyum ve kalsiyum değerleri normal sınırlarda saptanmıştır. Demir 78 mcg/dl, (normal değerler: 50-140), demir bağlama kapasitesi 300 mcg/dl, (normal değerler: 250-410), ferritin 28 ng/mL, (normal değerler: 13-150) ve ortalama eritrosit hacmi 84 fl, (normal değerler: 82-92) sonuçları kronik hastalık anemisi düşündürmüştür. Periferik yaymada rulo formasyonu dikkati çekmiştir. Otoimmün belirteçlerden antinükleer antikor (ANA): 1/80 granüler, 1/640 sitoplazmik ve antimitokondriyal antikor (AMA): 1/320 titrelerinde pozitif bulunmuştur. Kaşıntı şikayeti, hepatosplenomegali, kolestatik enzimlerin-



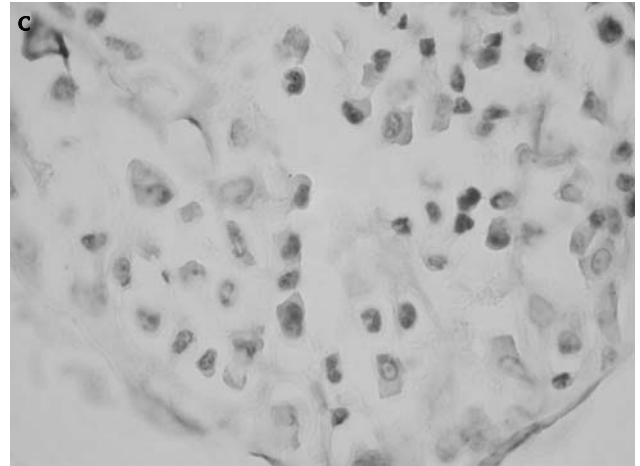
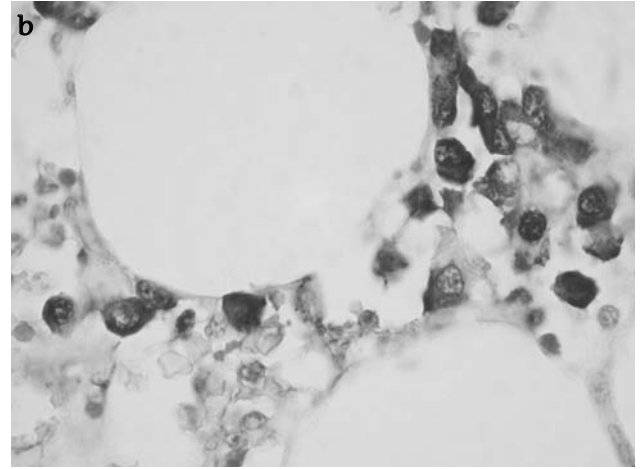
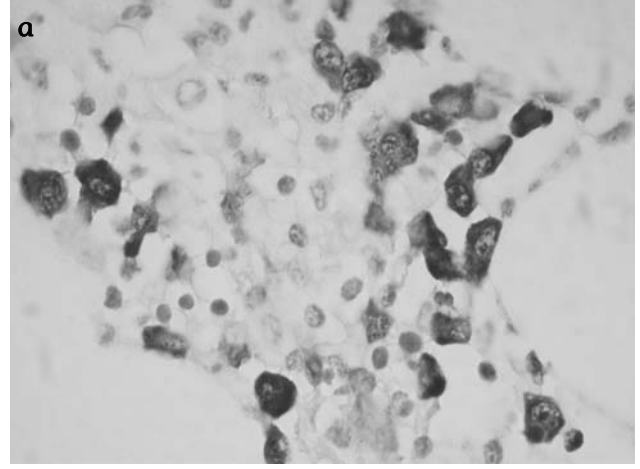
**Resim 1.** Karaciğer biyopsisinde, çevresinde halo görülen ve primer biliyer siroz için tipik olan küçük bir sirotik nodül dikkati çekmektedir. Olgu evre 3 primer biliyer siroz tanısı almıştır.

de yükseklik ve AMA pozitifliği nedeniyle PBS ön-tanısı düşünülerek yapılan karaciğer biyopsisi sonucunda evre 3 PBS tanısı konmuştur (Resim 1).

Yüksek sedimantasyon değeri, hipergamaglobulinemi ve periferik yaymada saptanan rulo formasyonu nedeniyle yapılan protein elektroforezinde monoklonal gamapati saptanmıştır. İmmunfiksasyon elektroforezinde kanda IgG ağır zincir, kappa hafif serbest zincirinde monoklonal gamapati pozitif bulunurken, 24 saatlik idrarda monoklonal gamapati saptanmamış, yapılan kemik iliği biyopsisi sonucu olguya multipl myelom tanısı konmuştur (Resim 2 a b-c). Olguya PBS için ursodeoksikolik asit 1000 mg/gün başlanmış, MM açısından takip ve tedavisi için hematoloji birimine yönlendirilmiştir.

## TARTIŞMA

PBS küçük intrahepatik safra kanallarında destrüksiyona yol açarak portal hipertansiyon veya karaciğer yetmezliği ile siroz ve ölüme yol açabilen kronik, otoimmün bir karaciğer hastalığıdır. Skleroderma, otoimmün tiroiditler gibi otoimmün hastalıklar PBS ile birliktelik göstermekle beraber en sık Sjogren sendromu ile birliktelik görülür (5). Serolojik tanıda özellikle iç mitokondrial membrandaki pirüvat dehidrogenaz kompleksine karşı gelişen AMA diyagnostik özellik taşır ve olguların yaklaşık %95'den fazlasında AMA pozitifdir (6). AMA'nın yüksek oranlarda pozitif bulunması, diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik göstermesi, safra kanallarının destrüksiyonunda



**Resim 2.** Kemik iliği biyopsisinde %30 oranında atipik plazma hücreleri görülmüş ve multipl myelom tanısı konmuştur. Myelom hücreleri IgG için pozitif (Resim 2a), kappa için pozitif (Resim 2b) ve lambda için negatif (Resim 2c) boyanmıştır.

sitotoksik T-lenfositlerin olaya katılması ve çeşitli immünolojik regülasyon defektlerinin bulunması PBS'nin otoimmün bir hastalık olduğunu destekleyen bulgulardandır (7, 8).

**Tablo 1.** Primer biliyer siroz ve multipl myelom birlikteliği gösteren olgular

Yıl / Kaynak	Yaş / Cinsiyet	Primer biliyer siroz evresi	Multipl myelom tipi
1981 / 11	48 / kadın	1	IgG-lambda
1984 / 12	53 / kadın	1	IgM-kappa
1987 / 13	70 / erkek	2	IgG-kappa
1989 / 14	66 / erkek	1-2	IgG-lambda
1993 / 15	60 / kadın	1	IgG-kappa
1993 / 16	BU	BU	BU
1996 / 17	55 / kadın	2	IgG-kappa
1997 / 18	71 / kadın	2-3	IgG-lambda
2006 / 19	BU	BU	BU
Olgumuz	62 / kadın	3	IgG-kappa

BU: Bilgiye ulaşılamadı

Otoimmün hastalıklar ile malignitelerin, özellikle lenfoproliferatif hastalıkların beraberliği görülebilmektedir. Otoimmün hastalıklarda aşırı T-lenfosit yanıtının ve B-lenfositlerin sürekli uyarımının immünglobulin gen mutasyonuna yol açarak malt lenfoma gelişimine yol açabileceği bildirilmiştir (9, 10). PBS olgularında da meme

kanseri gibi karaciğer dışı malignitelerin insidansının arttığı bildirilmiştir (3, 4). PBS ve MM birlikteliği ise literatürde olgu sunumları olarak bildirilmiş, bu birlikteliğin rastlantısal olabileceği gibi kronik otoimmün bir hastalık olan PBS seyrinde immün sistemin sürekli uyarılıyor olmasının MM gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (11-19). Sunulan olgu literatürdeki 10. olgu olup daha önce bildirilmiş olguların bazı özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Kronik karaciğer hastalıklarında ve otoimmün hastalıklarda görülen poliklonal gamapati ve kronik hastalık anemisi, altta yatan MM gibi hematolojik maligniteleri perdeleyebilir. PBS olgularında görülen poliklonal gamapatiden genellikle artmış IgM düzeyleri sorumludur. Bizim olgumuzda olduğu gibi yüksek sedimentasyon değeri, rulo formasyonu ve yüksek IgG düzeyleri ile seyreden PBS hastalarında MM akla gelmeli ve bu yönden de incelenmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;335:1570-80.
2. Christensen E, Crowe J, Doniach D, et al. Clinical pattern and course of disease in primary biliary cirrhosis based on analysis of 236 patients. *Gastroenterology* 1980;78:236-46.
3. Nijhawan PK, Therneau TM, Dickson ER, et al. Incidence of cancer in primary biliary cirrhosis: the Mayo experience. *Hepatology* 1999;29:1396-8.
4. Goudie BM, Burt AD, Boyle P, et al. Breast cancer in women with primary biliary cirrhosis. *BMJ* 1985;291:1597-8.
5. Tsianos EV, Hoofnagle JH, Fox PC, et al. Sjogren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1990;11:730-4.
6. Gershwin ME, Rowley M, Davis PA, et al. Molecular biology of the 2-oxo-acid dehydrogenase complexes and anti-mitochondrial antibodies. *Prog Liver Dis* 1992;10:47-61.
7. Hashimoto E, Lindor KD, Homburger HA, et al. Immunohistochemical characterization of hepatic lymphocytes in primary biliary cirrhosis in comparison with primary sclerosing cholangitis and autoimmune chronic active hepatitis. *Mayo Clin Proc* 1993;68:1049-55.
8. Miller KB, Sepersky RA, Brown KM, et al. Genetic abnormalities of immunoregulation in primary biliary cirrhosis. *Am J Med* 1983;75:75-80.
9. Du M, Diss TC, Xu C, et al. Ongoing mutation in MALT lymphoma immunoglobulin gene suggests that antigen stimulation plays a role in the clonal expansion. *Leukemia* 1996;10:1190-7.
10. Bahler DW, Miklos JA, Swerdlow SH. Ongoing Ig gene hypermutation in salivary gland mucosa-associated lymphoid tissue-type lymphomas. *Blood* 1997;89:3335-44.
11. Blade J, Montserrat E, Bruguera M, et al. Multiple myeloma in primary biliary cirrhosis. *Scand J Haematol* 1981;26:14-8.
12. Yamada T, Miyasaka N, Nishido T, et al. A case of gastric plasmacytoma associated with primary biliary cirrhosis and Sjogren syndrome. *Jpn J Clin Immunol* 1984;7:118-24.
13. Washio M, Tsuji H, Murai K, et al. A case of asymptomatic primary biliary cirrhosis associated with multiple myeloma and atrophic thyroiditis. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1987;76:528-32.
14. Fujii H, Yashige H. Multiple myeloma of IgG-lambda type associated with asymptomatic primary biliary cirrhosis. *Rinsho Ketsueki* 1989;30:1886-91.
15. Amakasu H, Kanno A, Abe M. Multiple myeloma occurring in early stage primary biliary cirrhosis. *Tohoku J Exp Med* 1993;169:197-203.
16. Kaneko H, Endo T, Saitoh H, et al. Primary biliary cirrhosis associated with multiple myeloma. *Intern Med* 1993;32:802-5.
17. Akashi Y, Yoshizawa N, Kubota T, et al. Primary biliary cirrhosis complicated with Sjogren syndrome and multiple myeloma. A case report. *Nephron* 1996;73:730-2.
18. Rodriguez-Leal GA, Moran-Villota S, Arista-Nasr J, et al. Case report of multiple myeloma and hypothyroidism in primary biliary cirrhosis. *Rev Invest Clin* 1997;49:215-20.
19. Lazzaro A, Bernuzzi P, Arcari A, et al. A singular case of multiple myeloma and primary biliary cirrhosis strictly associated in pathogenesis and response to alkylating therapy. *Am J Hematol* 2006;81:557.