

## HİPERTİROİDİ İLE ASSOSİYE BİR MULTIPL MYELOMA OLGUSU\*

Dr. N. Faruk Aykan\*\*,  
Dr. Barış Diren\*\*\*\*,  
Dr. Birol Gülman\*\*\*\*\*,  
Dr. Fulya Tanyeri\*\*,

Dr. Bedri Kandemir\*\*\*,  
Dr. Yahya Laleli\*\*\*\*\*,  
Dr. Sait Kapıcıoğlu\*\*\*\*\*  
Dr. Pervin Baysal\*\*\*\*\*.

Key words : Multiple myeloma, hyperthyroidism, LATS.  
Anahtar terimler : Mültipl myelom, hipertiroidi, LATS.

Multipl myelom (MM) seyrek olarak bazı endokrinopatilerle birlikte bulunabilmektedir; bunlardan birisi POEMS sendromudur ve bu sendromda nadir olarak primer hipotiroidizm görülebilmektedir<sup>2</sup>.

Biz POEMS sendromu özelliklerini taşımayan, fakat hipertiroidinin eşlik ettiği bir MM olgusunu sunuyoruz.

\* 15.4.1987 tarihinde Ankara HÜTF'de VII. Ulusal Kanser Kongresi'nde tebliğ edilmiştir.

\*\* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti.

\*\*\* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Profesörü.

\*\*\*\* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti.

\*\*\*\*\* Biyokimya Profesörü, Ankara - Düzen Klinik Biyokimya ve Radyoloji Laboratuvarı Sahibi ve Yöneticisi.

\*\*\*\*\* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti.

\*\*\*\*\* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Doçenti.

\*\*\*\*\* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

## Vaka Takdimi

H.K., 66 yaşında ev kadını. Memleketi: Akkuş - Ordu. Prot. No: 046756.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniği'nde 6 yıldır esansiyel hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (angina pectoris) tanılarıyla izlenmekte olan hasta 2.9.1986 tarihinde yürüme kısıtlılığına yol açan bel ağrısı, kilo kaybı, halsizlik, terleme, çarpıntı ve ateş basması yakınmaları üzerine vertebra kompresyonu (etyoloji: osteomalazi?, kanser metastazı?) düşünülerek kliniğe yatırıldı. Son 4 ayda 5 kg kadar bir kilo kaybı mevcuttu.

Öz geçmişinden 16 yıl önce myoma uteri nedeniyle total abdominal histerektomi + bilateral salpingo- ooferektomi ameliyatı olduğu öğrenildi. Soy geçmişinde kayda değer bir bulgu saptanamadı.

**Fizik Muayene:** KB : 140/70 mmHg. Nabız : 120/dak., dolgun, düzenli. Yapısı normal. Deri nemli ve soluk görünümde. Şiddetli bel ağrısı nedeniyle yürüyemiyor, yatağa bağlı. Tiroid non - palpabl. Toraks : Normal. Kalb : Taşikardik, aorta odağında 2. ses sert. Abdomen: Umblicustan suprapubik bölgeye uzanan 15 cm uzunluğunda kesi izi mevcut. Karaciğer, dalak ele gelmiyor. Ellerinde ince tremor mevcut. Alt ekstremitelerde Lasèque negatif. Nörolojik muayene normal.

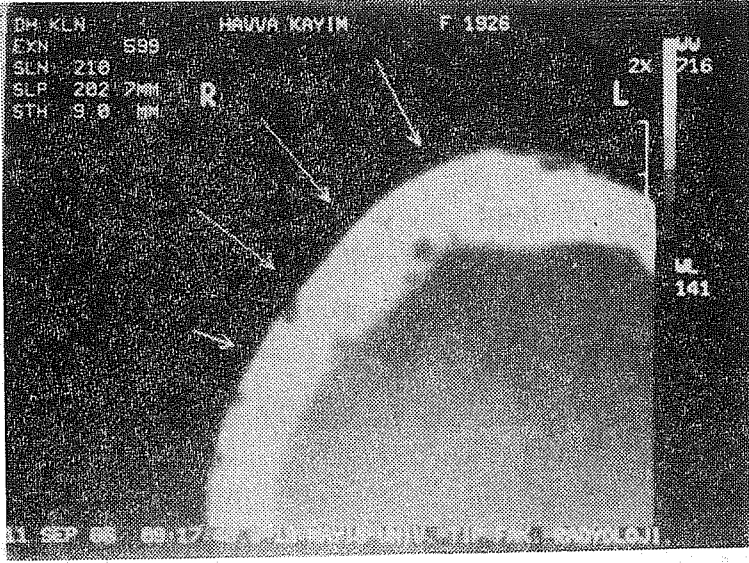
**Lâboratuvar bulguları :** Hb: % 10.7 g., BK : 8600/mm<sup>3</sup>. Formül : % 56 parçalı, % 32 lenfo., % 12 mono., alyuvarlarda yer yer hipokromi mevcut, trombositler bol. Sedim. : 97 mm/saat.

**Ürik asid :** % 8.3 mg. T. İdrar, açlık kan şekeri, Üre, Kreatinin, serum kalsiyum, fosfor düzeyleri, alkalen fosfataz ve diğer biyokimyasal tetkikler normal.

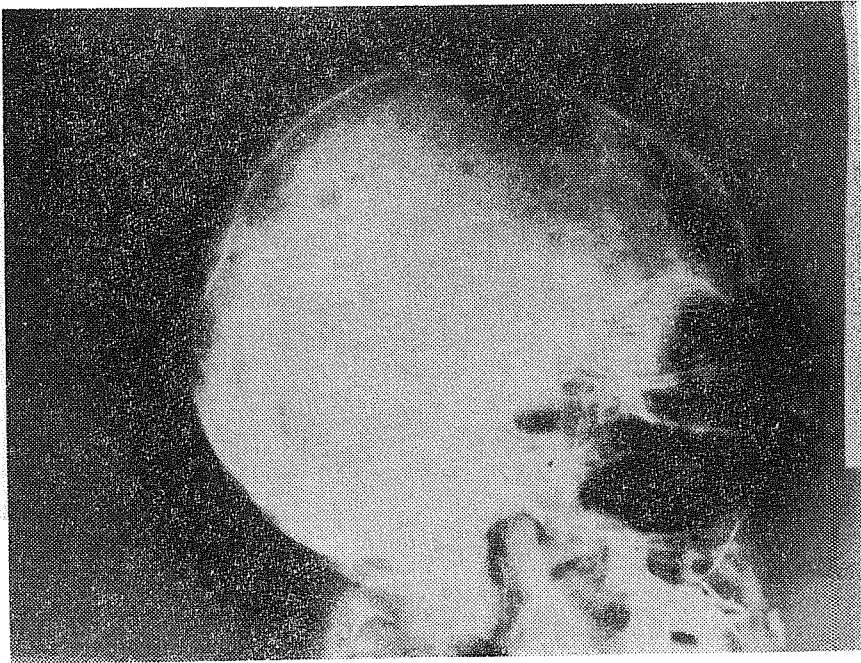
**Telekardiografi :** Aort topuzu belirgin, aterom plağı mevcut, akciğerler normal. EKG : Sinüzal taşikardi mevcut.

**Klinik seyir ve sonuç :** Serum kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfatazın normal çıkması üzerine osteomalazi düşünülmedi. Kanser metastazı yönünden tüm vücut bilgisayarlı tomografi tetkiki yapıldı;

— Bilgisayarlı beyin tomografisinde tüm kafa kemiklerinde milimetrik boyutlu, düzgün kenarlı, yaygın, medüller, litik defektler görüldü (Resim 1).



Resim 1  
Vaka'nın BBT kesiti  
(Fronto-parietal bölge WW : 716 WL : 141)



Resim 2  
Vaka'nın yan kafa grafisi

— Aynı litik defektler her iki klavikula ve skapula kemiklerinde, tüm kosta yapılarında, vertebral korpuslarda ve pelvis kemikleri medullasında da mevcuttu.

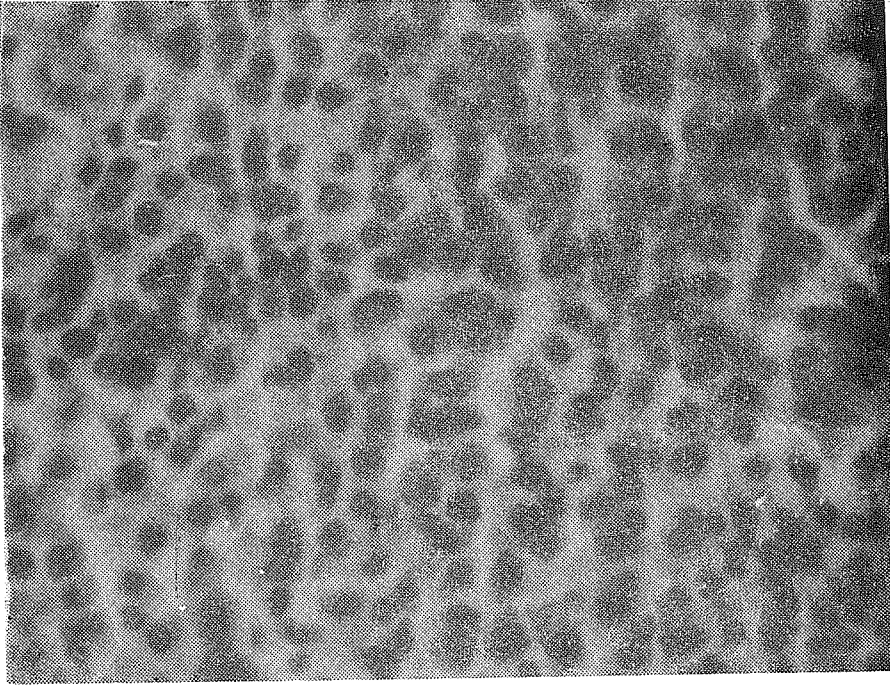
İncelenen beyin, toraks, abdomen ve pelvis içi oluşumlarda kemik metastazı yapabilecek primer bir tümöre rastlanılmadı.

Çekilen iki yönlü kafa grafisinde; kalvariada boyutları birkaç mm'den 1 cm'e kadar değişen mültipl düzgün kenarlı litik lezyonlar izlendi (Resim 2). Bunun üzerine hastaya crista iliaca'dan yapılan kemik iliği ponksiyonunda iliğin immatür plazma hücreleriyle infiltrate olduğu görüldü. Aynı yerden yapılan iliği de içeren kemik biyopsisinde (O.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalı, B : 1882/86) normal yapıda kemik spikülleri arasında yer alan ve normosellüler bir yapı veren ilik dokusunun yer yer atipik plazma hücrelerinin oluşturduğu tümöral doku tarafından işgal edildiği görüldü. Tanı : Plazmositom infiltrasyonu, sol crista iliaca (Resim 3 ve 4).



Resim 3

Sol Crista iliaca'dan alınan biyopsi örneğinden hazırlanan bu resimde kemik iliğinin yoğun bir şekilde tümör hücreleri ile infiltrate edildiği görülmektedir (H - E x 100).



Resim 4

Aynı alanda hazırlanan ve 400 büyütme ile çekilen bu resimde kemik iliğini infiltre eden hücrelerin plazmositoma ait atipik plazma hücreleri olduğu görülmektedir (H - E x 400).

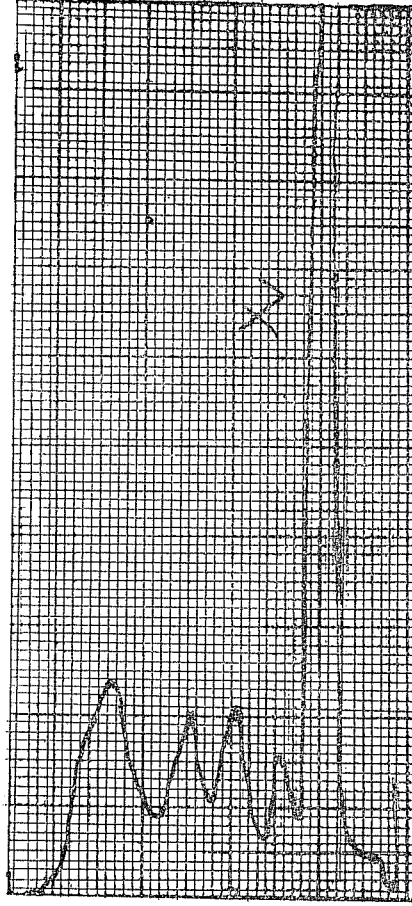
Hastada, idrarda Bence - Jones proteini bakıldı, negatif bulundu. Protein elektroforezinde albümin düşük (% 47.7, Normali : % 55 - 75), gamma globulin yüksek (% 34.6, Normali: % 15 - 25) bulundu, fakat monoklonal gammopati görülmedi (Resim 5).

Radial immüdiffüzyon yöntemi ile ölçülen total IgG : 19 g/l (Normali: 8-18 g/l), IgA : 1.18 g/l (Normali : 0.9 - 4.5 g/l), IgM: 1.09 g/l (Normali: 0.7 - 2.8 g/l) bulundu.

İmmünelektroforez gerek kanda, gerekse idrarda normal bulundu (Resim 6, 7 ve 8).

Hastada klinik olarak hipertiroidi bulguları mevcut olması nedeniyle tiroid hormonları tayin edildi;

T<sub>3</sub> : 1.64 ng/ml (Normali : 0.52 - 1.75 ng/ml), T<sub>4</sub> : 17.95 ve 18.34 µg/100 ml (Normali : 4.8 - 12.8 µg/100 ml), TSH : 0.81 µIU/ml (Normali : 1 - 5.5 µIU/ml), Serbest T<sub>3</sub> : 10.30 pmol/l (Normali : 3 - 9 pmol/l), Serbest T<sub>4</sub> :

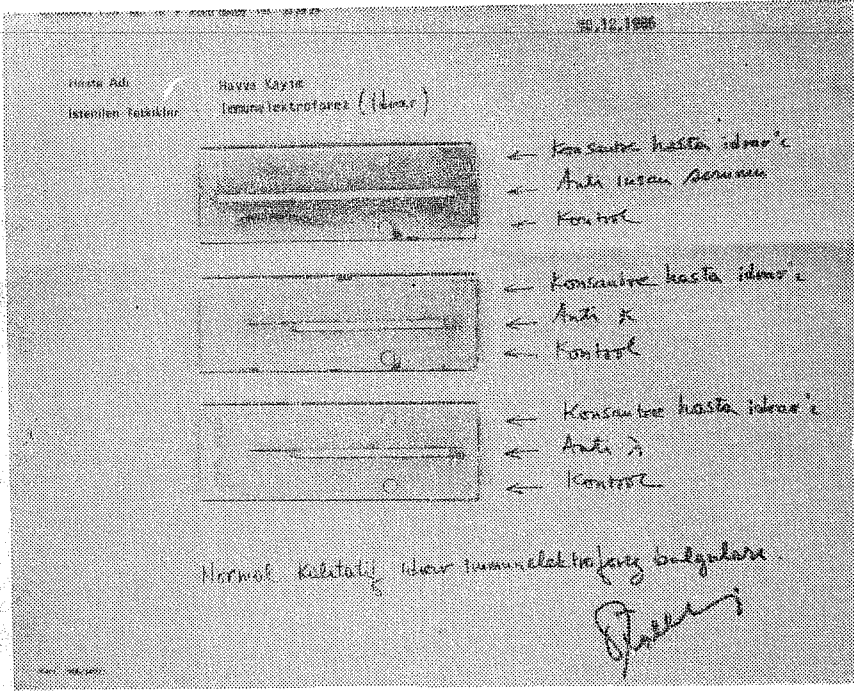


Resim 5  
Vaka'nun protein elektroforezi

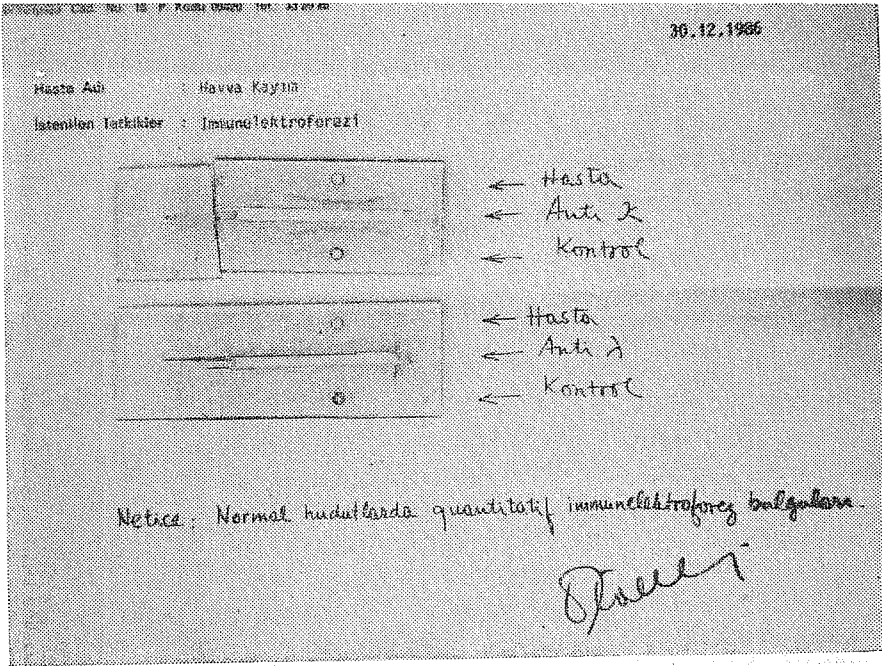
57.10 pmol/l (Normali : 9 - 25 pmol/l) bulundu. TBG normal, anti - TBG negatif, Tg normal, anti - Tg ise pozitif saptandı.

Hasta, MM evre III - A kabul edilerek 4 hafta ara ile iki kez CMP kürü (Cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>/gün 1. gün i.v. + Melphalan 6 mg/m<sup>2</sup>/gün 1 - 4 gün p.o. + Prednisolone 60 mg/m<sup>2</sup>/gün 1 - 4 gün p.o.) uygulandı. Birlikte hipertiroidi için 300 mg PTU ve 60 mg propranolol verildi.

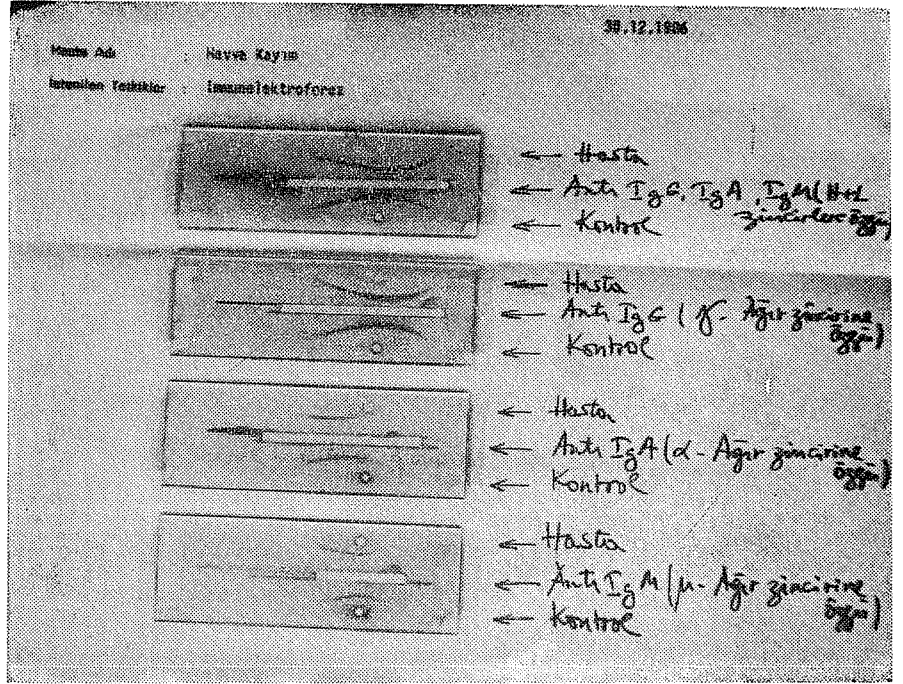
Hasta 3. CMP kürü için geldiğinde tiroid sağ lobunda şüpheli bir nodül palpe edildi. Bu nedenle yapılan tiroid sintigrafisinde sağ lobun orta üst iç kesiminde hiperaktif fokal hiperplazik bir alan saptandı. Bu lobun diğer



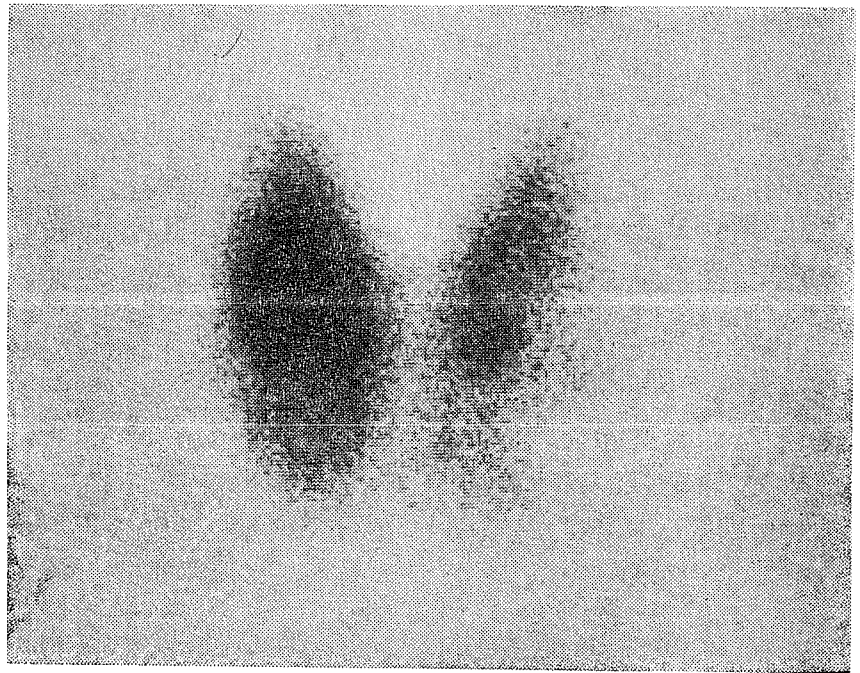
Resim 6  
Vaka'nın idrar immunelektroforezi



Resim 7  
Vaka'nın serum immunelektroforezi



Resim 8  
 Vaka'nın serum immünoelektroforezi

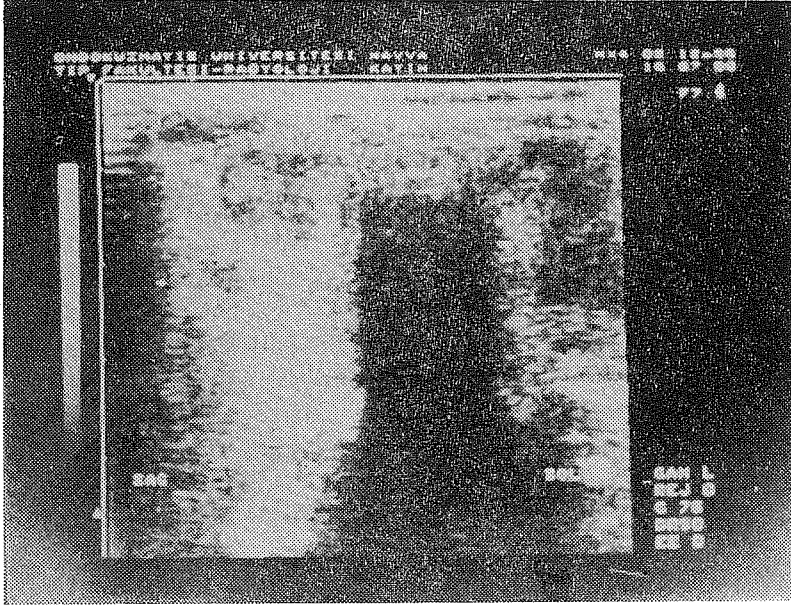


Resim 9  
 Vaka'nın tiroid siltigrafisi



kesimlerinde ve sol lobda aktivite tutulumu düşük seviyede görüldü. Ayrıca sol lobun alt iç kesiminde rölatif hipoaktif bir başka alan izlendi (Resim 9).

Tiroid ultrasonografisinde sağ lob apeksine yakın bölgede, sintigrafide hiperaktif nodüler hiperplazi görülen alana uyan kesimde yaklaşık 2 cm çapında mikst tipte nodül saptandı. Bu nodülün hemen alt lateralinde yaklaşık 1.5 cm çapında kistik bir nodül daha izlendi. Sol lob heterojen vasıfta olup belirgin bir nodüler yapı izlenmedi (Resim 10).



Resim 10  
Vaka'nın tiroid ultrasonografisi

Hastaya 3. CMP kürü uygulandı. İmmünofluoresan çalışma yapmak için 3. kür sonunda alınan kemik iliği (Kİ) biyopsisinde ise Kİ'de plazmositom infiltrasyonu görülmedi. Hasta remisyonda kabul edildi. Hastaya halen 4. CMP kürü de uygulanmış durumdadır. Başlangıçta yatağa bağlı olan hasta halen yürüyebilmekte ve aktivitesini sürdürmektedir.

### Tartışma

POEMS sendromu polinöropati, organomegali, endokrinopati, M proteinleri ve deri değişikliklerinin birarada görüldüğü bir sendromdur<sup>2</sup>. Mültipl endokrin organ yetmezliği sendromu ilk kez Schmidt tarafından bildirilmiş

ve iki olguda Addison hastalığı ile birlikte lenfositik tiroiditis rapor edilmiştir<sup>5</sup>. Daha sonra Carpenter ve ark., diabetes mellitusla birlikte tiroid ve sürrenal yetmezliğinin eşlik ettiğini yayınlamışlardır<sup>3</sup>. Schmidt sendromunda sürrenal, tiroid ve pankreas adacık hücrelerine karşı dolaşan otoantikolar saptanmıştır ve endokrin yetmezliklerin otoimmün bir mekanizma ile olabileceği üzerinde durulmuştur<sup>5</sup>.

Literatürde hipertiroidinin eşlik ettiği bir mültipl myelom olgusuna rastlamadık. Sadece literatürde myeloma paraproteinlerinin EMIT tetkiki ile (serum tiroksini için homojen enzim immünoassayı) serum tiroksini ölçümünü etkilediği, radyoimmunoassayde ise böyle bir durum olmadığı bildirilmektedir<sup>1</sup>. Olgumuzda serum T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> tayinleri radyoimmunoassay ile yapılmıştır.

Malign kan hastalıklarında hormon düzeyleri ile ilgili bir çalışmada 2 Hodgkin dışı lenfoma olgusunda serum tiroksin düzeyinin yüksekliği bildirilmiş, fakat patogenezi hakkında bir açıklama yapılmamıştır<sup>4</sup>.

Olgumuzda hipertiroidi, toksik nodüler guatrın bir sonucu idi. İlginç bir düşünce olarak myeloma proteinlerinin LATS benzeri bir aktivite gösterebileceğini düşündük. Fakat kendisinde LATS aktivitesini tayin edebileceğimiz bir M proteini olgumuzda mevcut olmadığından bu hipotezimizi destekleyici bir çalışma yapamadık. Diğer yandan, başlangıçta imkânımız olmadığından, daha sonra da hasta remisyonda olduğundan immünofluoresan çalışma yapma olanağımız da olmadı.

## Özet

Altı yıldır esansiyel hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (angina pectoris) tanılıyla izlenmekte olan 66 yaşında kadın hastada 4 aydır yürüme kısıtlılığına yol açan bel ağrısı nedeniyle kanser metastazı taraması amacıyla yapılan tüm vücut bilgisayarlı tomografisinde tüm kafa kemiklerinde, klavikula ve skapulada, tüm kosta yapılarında ve vertebral korpuslarda milimetrik boyutlu, düzgün kenarlı, yaygın, medüller, litik defektler izlendi. Kemik iliği biyopsisinde plazmositom infiltrasyonu bulundu. Hastada protein elektroforezinde M proteini mevcut değildi. Serum ve idrar immünelektroforezi normal bulundu. Bence-Jones proteini negatif idi. Olguda klinik ve lâboratuvar olarak hipertiroidi bu tabloya eşlik etmekte idi. T<sub>4</sub> yüksek, TSH düşük bulundu. Tiroid sintigrafisinde sağ lob apeksinde toksik nodüler guatr saptandı. Dört kez CMP kürü uygulanan ve PTU veri-

len hasta son yapılan hematolojik ve immünolojik tetkiklerinde remisyon-  
da kabul edildi. Hasta, hipertiroidi ile assosiye non - sekretuar bir mültipl  
myelom olgusu olarak takdim edilmektedir.

### SUMMARY

#### A Case of Multiple Myeloma Associated With Hyperthyroidism

A 66 year old female patient who had been followed up for hypertension and coronary artery disease for 6 years, complained of back pain for 4 months which prevented her from walking. As CT was made to find out the crigin of a possible metastatic cancer, disseminated small medullary lytic defects were found in skull, clavicle, scapula, the ribs and the spine. Bone narrow biopsy revealed plasma cell infiltration. No M - protein was found in protein electrophoresis. Serum and urine electrophoresis was normal and Bence - Jones proteinuria was negative. Clinically the patient was hyperthyroid. Laboratory revealed a highly  $T_4$  and low TSH level. A toxic nodule was found in the right upper pole in thyroid scanning. The patient was given 4 occasions of CMP cure and PTU and was accepted as being in remission regarding last haematologic and immunologic findings. The patient is presented as a case of non-secretory multiple myeloma associated with hyperthyroidism.

### KAYNAKLAR

1. Alexander, N.M., Gatra, R., Nishimoto, M. Myeloma immunoglobulin interferes with serum thyroxine analysis by homogeneous enzyme immunoassay. *Clin. Chim. Acta.* 31, 100 (3), 301-305, 1980.
2. Bardwick, P.A., Zvaifler, IN.J., Gill, G.N. et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes: the poems syndrome. Report on two cases and a review of the literature, *Medicine (Baltimore)*, 59 (4), 311-322, 1980.
3. Carpenter, C.C.J., Solomon, N., Silverberg, S.C. et al. Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency) A review of the literature and a report of fifteen new cases including ten instances of co-existent diabetes mellitus, *Medicine*, 43 (8), 153, 1964.
4. Pavelic, K., Pekic, B., Gabrilovac, J. et al. Hormonal changes in patients with haematological malignancies, *Biomedicine*, 35 (6), 181, 1981.
5. Schmidt, M.B. Eine biglandulare erkrankung (Nebennieren und Schilddrüse ber morbar addisonii), *Verhandl Dtsch. Pathol. Ges.* 21, 212, 1926.