

## Multipl miyelomlu hastalarda polinöropati sıklığı ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

*The frequency of polyneuropathy and comparison of laboratory parameters in patients with multiple myeloma*

Abdullah Sakin<sup>1</sup>, Mesut Ayer<sup>2</sup>, Kenan Çelik<sup>2</sup>, Fatih Berkil<sup>2</sup>, Hürtan Acar<sup>3</sup>, Aylin Ayer<sup>2</sup>,  
Ayşegül Sakin<sup>2</sup>, Fuat Şar<sup>2</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Multipl miyelom (MM), kemik iliğinde malign plazma hücrelerinin klonal ekspansiyonu ile karakterize bir B-hücre neoplazisidir. Polinöropati (PN), MM tedavisinin en önemli komplikasyonlarından biridir. Çalışmamızdaki amaç; MM'li hastalarda tanı anındaki PN görülme sıklığı ve tedavi öncesi laboratuvar parametrelerinin PN açısından belirteç olup olmadığını saptamaktır.

**Yöntemler:** Çalışmaya hematoloji polikliniğinde takipli 31'i erkek, 39'u kadın olmak üzere toplam 70 olgu retrospektif olarak incelendi. Hastaların tedavi öncesi laboratuvar parametreleri ve elektromiyografileri dosyalarından alındı.

**Bulgular:** Olguların tanı anında %15.7'inde PN mevcuttu. PN'si olan ve olmayan hastaların  $\beta 2$  mikroglobulin, ürik asit, total protein, kalsiyum, ALT, AST, kreatinin, LDH ve albümin değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** MM'de, PN varlığı veya gelişimini gösterebilen ve erken belirteç olarak kullanılabilecek bir parametre bulunması hastaların takip ve tedavisini kolaylaştıracığı görüldü.

**Anahtar kelimeler:** Multipl miyelom, polinöropati, elektromiyografi

### GİRİŞ

Multipl miyelom (MM) kemik iliğinde malign plazma hücrelerinin klonal ekspansiyonu ile karakterize bir B-hücre neoplazisidir. Tümör hücrelerinin proliferasyonu ve apoptozise karşı direnç gelişimi

### ABSTRACT

**Objective:** Multiple myeloma (MM) is a B-cell neoplasia, characterized by clonal expansion of malignant plasma cells in bone marrow. Polyneuropathy (PN) is the most important complications in the treatment of MM. The aim of our study is to find out whether the lab parameters and the incidence of PN, are markers in MM patients or not.

**Methods:** Totally 70 patients (31 male, 39 female) who presented to hematology outpatient department were retrospectively evaluated. Pre-treatment laboratory parameters and electromyography records of the patients taken from the file.

**Results:** 15.7% of the cases the diagnosis was immediately available PN. Levels of  $\beta 2$  microglobulin, uric acid, total protein, calcium, ALT, AST, creatinine, LDH and albumin levels didn't differ significantly between two groups ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Presence or development of PN in MM and its readiness to be used as an early marker, will obviously facilitate the treatment and follow-up of MM.

**Key words:** Multiple myeloma, polyneuropathy, electromyography

sonucu hastalık oluşmakta ve osteolitik kemik lezyonları, böbrek fonksiyon bozukluğu ve anemi gibi klinik ve laboratuvar bozuklukları ile ortaya çıkmaktadır. Hastalık tedavisine yönelik uygulanan tedavi yöntemleri ile uzun dönem tam iyileşme sağlanamamaktadır [1].

<sup>1</sup> Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup> Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Polinöropati (PN), periferik sinirlerin aynı nedene ve fizyopatolojik süreçlere bağlı olarak hep birlikte, yaygın şekilde hasarlanması ile ortaya çıkan bir klinik tablodur. Sinir iletim incelemeleri ve iğne elektromiyografisi (EMG) PN'lerin tanısında çoğu kere vazgeçilemeyecek bir yere sahiptir. Bu testler yardımı ile aksonal ve demiyelinizan nöropatiler arasında ayırım yapmak ve böylece ayırıcı tanı listesini önemli ölçüde daraltmak mümkün olur [2].

PN, MM tedavisinin en önemli komplikasyonlardan biridir. PN monoklonal proteinin etkisi ile ya da özellikle bortezomib, talidomid, vinka alkaloidleri ve sisplatin gibi bazı tedaviler ile oluşabildiği gibi tanı anında da mevcut olabilir [3].

Çalışmamızdaki amaç, MM'lu hastalarda tanı anında PN görülme sıklığı, serum albümin düşüklüğünün, serum Laktat dehidrojenaz (LDH), ürik asit, kreatinin, C-reaktif protein (CRP), B2-mikroglobulin, Alanin amino transferaz (ALT), Aspartat aminotransferaz (AST), Sedimentasyon, kalsiyum ve total protein yüksekliğinin ve serum elektroforezinde gama pikinin MM'li hastalarda erken belirteç olup olmadığını saptamaktır.

## YÖNTEMLER

Çalışmaya Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi hematoloji polikliniğinde takipli 70 MM' lu olgu retrospektif olarak alındı. Olguların tedavi öncesi laboratuvar parametreleri ve EMG sonuçları dosyalarından elde edildi.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Analizlerde SPSS 17.0 programı kullanıldı. P<0.05 anlamlı kabul edildi. Analizler %95 güven aralığında yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmamıza verilerine eksiksiz ulaşılabilen 31'i erkek (%41,1), 39'u kadın (%58,9) olmak üzere toplam 70 olgu alındı. Olguların tanı anında %15,7'inde PN mevcuttu. PN olan (E:%36,4/K:%63,6) ve olmayan (E:%45,8/K:%54,2) olguların cinsiyet oranları arasında anlamlı farklılık yoktu. PN olan olguların yaş ortalaması (66,0) ve PN olmayan olguların yaş ortalaması (67,8) arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo1). 70 olgunun 23'ünde ek hastalık

(Diyabet, Hipertansiyon, Kronik Böbrek yetmezliği, Kronik obstruktif Akciğer Hastalığı, Konjestif Kalp Yetmezliği) vardı. PN olan olguların 2 sinde (%18,2) ek hastalık mevcuttu. PN olmayan olguların 21'inde (%35,6) ek hastalık mevcuttu. Nöropatisi olan (%18,2) ve olmayan (%35,6) olguların ek hastalık varlığı yönünden aralarında anlamlı farklılık yoktu (p > 0,05).

**Tablo 1.** Polinöropatisi olan ve olmayan olguların cinsiyet oranları ve yaş ortalaması

	Nöropati				p
	Yok		Var		
	n	%	n	%	
Kadın	32	54,2	7	63,6	0,565
Erkek	27	45,8	4	36,4	
Yaş (yıl)	67,85		66,00		0,637

**Tablo 2.** Polinöropatisi olan ve olmayan olguların Laboratuvar parametreleri

		Nöropati				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
β2 mikroglobulin	Normal	32	54,2	4	36,4	0,276
	Anormal	27	45,8	7	63,6	
Ürik Asit	Normal	38	64,4	7	63,6	0,961
	Anormal	21	35,6	4	36,4	
CRP	Normal	36	61,0	9	81,8	0,186
	Anormal	23	39,0	2	18,2	
Sedimentasyon	Normal	14	23,7	4	36,4	0,379
	Anormal	45	76,3	7	63,6	
Total Protein	Normal	24	40,7	5	45,5	0,768
	Anormal	35	59,3	6	54,5	
Kalsiyum	Normal	50	84,7	10	90,9	1
	Anormal	9	15,3	1	9,1	
ALT	Normal	56	94,9	11	100	1
	Anormal	3	5,1	0	0	
AST	Normal	52	88,1	11	100	0,587
	Anormal	7	11,9	0	0	
Kreatinin	Normal	41	69,5	7	63,6	0,701
	Anormal	18	30,5	4	36,4	
LDH	Normal	52	88,1	10	90,9	1
	Anormal	7	11,9	1	9,1	
Albumin	Normal	30	50,8	5	45,5	0,743
	Anormal	29	49,2	6	54,5	
Serum elektroforezinde gama piki	Normal	25	42,4	5	45,5	0,768
	Anormal	34	57,6	6	54,5	

Normal değerler: B2 mikroglobulin:0,6-3,8 mg/L Ürik Asit:3-7,5 mg/dl CRP:0-4,9 mg/dl T.protein:6-8,7 g/dl Kalsiyum:8,4-10,2 mg/dl ALT:0-45 U/L AST:0-35 U/L kreatinin:0,66-1,09 mg/dl LDH:0-248 U/L Albumin:3,2-4,6 g/dl

PN olan ve olmayan olguların Beta-2 mikroglobulin, ürik asit, total protein, kalsiyum, ALT, AST, kreatinin, LDH ve albümin değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 2). Ayrıca olguların serum elektroforezinde gama piki olan ve olmayanlar arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Polinöropatisi olan ve olmayan olgularda Serum elektroforezinde Gama piki

		Nöropati				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Gama piki	Yok	25	42,4	5	45,5	0,768
	Var	34	57,6	6	54,5	

## TARTIŞMA

Plazma hücre hastalıkları (PHH) B-lenfositlerinden köken alan, immünglobulin sentezleyen plazma hücrelerinin proliferasyonu ve birikimi sonucu gelişen hastalıklardır. PHH ABD’de yılda 3-4/100000 oranında görülmektedir [4]. Tüm malignitelerin yaklaşık %1’ini ve hematolojik malignitelerin ise %7’sini oluşturmaktadır Histolojik olarak birbirlerinden ayırmak mümkün değildir. Ayırıcı tanıda klinik, radyolojik ve laboratuvar tetkikleri yapılmaktadır [5].

PN ve tümör arasındaki ilişki net olarak gösterilmiştir. Kanserli olgularda görülen nöropatiler genellikle metabolik bozukluklar, tümör hücrelerinin doğrudan invazyonu veya tedavi yan etkileri ile ortaya çıkmaktadır [6]. Plazma hücre hastalıklarında gelişen PN; hastalığın kendisine (özellikle POEMS sendromu), kompresyon kırıklarına, hafif zincir depozitlerine ve kriyoglobulinemiye bağlı geliştiği kabul edilmektedir [7]. MM, yaşlı kişilerde PN’nin önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Genellikle asemptomatik 50 yaş üzeri nüfusun % 1-3’ünde mevcuttur [8]. Bizim çalışmamızda 70 olgunu 11’inde PN saptandı. PN, MM tedavisinde en önemli komplikasyonlardan biridir [3]. MM’ye etkili ajanların çoğu ya PN’ye neden olur ya da var olan PN’yi artırabilir. Bu durumun hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediği gösterilmiştir [9]. Sebebi bilinmeyen PN’li hastaların yaklaşık olarak %10’unda PHH saptanmıştır [10].

MM hastalarında PN değişen sıklıkta görülmesine rağmen, tedavi sonrası PN oranı iyi tanımlanmış değildir. Tedavi sonrası gelişen PN’den do-

layı tedavide gecikmeler yaşanıyor. Ancak ilaçlara sekonder gelişen PN’den dolayı tedavileri kesilen hastaların oranına ilişkin kapsamlı bir klinik veri bulunmamaktadır [11]. Bizim çalışmamızda olguların tedavi sonrası EMG’lerine ulaşamadığı için tedavi sonrası oran hesaplanamamıştır. PHH bağlı PN tedavisinde kortikosteroidler, immünesupresifler, intravenöz immünglobulin ve plazma değişimi kullanılmaktadır [12].

MM’lu hastalarda PN’nin belirteç olup olmadığını göstermek amacıyla PN’si olan ve olmayan hastalarda baktığımız serum albümin düşüklüğünün, serum LDH, ürik asit, kreatinin, CRP, B2-mikroglobulin, AST, ALT, sedimantasyon, kalsiyum, total protein yüksekliğinin ve serum elektroforezinde gama pikinin varlığını karşılaştırdık, ancak bu parametreler arasında fark bulamadık.

Sonuç olarak; Kronik ilerleyici, ataklar halinde seyreden PN olgularında MM’a bağlı PN olabileceği düşünülmeli ve altta yatan endokrin bozukluklar, vitamin eksikliği gibi nedenler saptansa da ayırıcı tanı için mutlaka gerekli tetkikler yapılmalıdır. MM’de PN varlığı veya gelişimi üzerinde erken belirteç olarak kullanılacak bir parametre bulunması hastaların takip ve tedavi sonrası PN gelişiminin takibini kolaylaştıracağı aşikârdır. Bu konuda daha yüksek sayıdaki hasta gruplarında, daha geniş ve farklı parametrelerin bakılması gerektiği kanaatindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Decaux O, Laurat E, Perlat A, et al. Systemic manifestations of monoclonal gammopathy. *Eur J Intern Med* 2009;20:457-461.
2. Ramchandren S, Lewis RA. Monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2009;22:480-485.
3. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia* 2012;26:595-608.
4. Holland J, Trenkner DA, Wasserman TH, Fineberg B. Plasmacytoma. Treatment results and conversion to myeloma. *Cancer* 1992;69:1513-1517.
5. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2003;53:5-26.
6. Antoine JC, Camdessanché JP. Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. *Lancet Neurol* 2007;6:75-86.
7. Denier C, Lozeron P, Adams D, et al. Multifocal neuropathy due to plasma cell infiltration of peripheral nerves in multiple myeloma. *Neurology*. 2006;66:917-918.

8. Nobile-Orazio E. Neuropathy and monoclonal gammopathy. *Handb Clin Neurol* 2013;115:443-459.
9. Silberman J, Lonial S. Review of peripheral neuropathy in plasma cell disorders. *Hematol Oncol* 2008;26:55-65.
10. Kelly JJ, Kyle RA, O'Brien PC, Kohn J. Prevalence of monoclonal proteins in peripheral neuropathy. *Neurology* 1981; 31: 1480-1483.
11. Reddy GK, Mughal TI, Lonial S. Optimizing the management of treatment-related peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *Support Cancer Ther* 2006;4:19-22.
12. Ramchandren S, Lewis RA. Monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2009;22:480-485.