

KRONİK OSTEOMİYELİTE BAĞLI ÖNEMİ BİLİNMEYEN MONOKLONAL GAMOPATİ (OLGU SUNUMU)

Gürhan KADIKÖYLÜ¹, A.Zahit BOLAMAN¹, İrfan YAVAŞOĞLU¹, Taşkın ŞENTÜRK¹

ÖZET

Ayağındaki osteomyelit nedeni ile dört kez operasyon geçiren ve 3 yıl süre antitüberküloz ilaç kullanan bir hastada monoklonal gamopati saptandı. Klinik ve laboratuvar özellikleri ile önemi bilinmeyen monoklonal gamopati (ÖBMG) ile uyumlu idi. Bu yazıda kronik osteomyelit sonrası ortaya çıkan bir ÖBMG olgusu sunulmaktadır. **Anahtar Kelimeler :** Osteomyelit, önemi bilinmeyen monoklonal gamopati,

Monoclonal Gammopathy Of Undetermined Significance Due To Chronic Osteomyelitis (A Case Report)

SUMMARY

Monoclonal gammopathy was detected in a patient who had been operated four times for osteomyelitis in her foot and had taken antituberculous drugs for three years. Her clinical and laboratory findings corresponded with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). In this article, a case with MGUS due to chronic osteomyelitis was reported.

Key Words: Osteomyelitis, monoclonal gammopathy of undetermined significance.

Monoklonal gamopatiler malign veya benign seyir izleyen heterojen bir hastalık grubudur. Benign ve malign hastalıklarda ortaya çıkan gamopatilerin ayırıcı tanısında, monoklonal M proteininin 3 gr/dl' den az, Bence-Jones proteininin 1 gr/24 saat'ın altında, anemi, hiperkalsemi, osteolitik lezyonların bulunmaması ve timidin işaretleme indeksinin %1'in altında olması önemlidir.¹⁻⁶ Monoklonal gamopatilerin oluşumunda kronik antijenik uyarının varlığı suçlanmaktadır.^{7,8,9} Tüberküloz, osteomyelit, sitomegalovirüs, hepatit C ve HIV gibi kronik infeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, nörolojik, dermatolojik, malign hastalıklar, kronik karaciğer hastalığı, immün yetmezlikler ve transplantasyon sonrası görülebilmektedir.^{1,5,7,8,10}

Bu yazımızda kronik osteomyelit varlığında ortaya çıkan önemi bilinmeyen monoklonal gamopati bir olgu tanımlanmıştır.

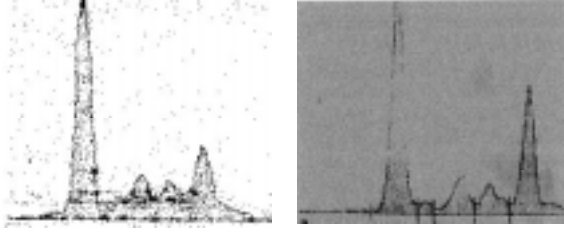
OLGU

60 yaşında kadın hasta sol ayak ağrısı nedeni ile başvurdu. Özgeçmişinde 40 yıl önce sol ayakta oluşan osteomyelit nedeniyle 4 kez cerrahi girişim ve 1996 yılına kadar üç yıl süre rifampisin ve izoniazid kullanımı vardı. Hastaya 1996 yılında nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı ile ilişkili olarak akut böbrek yetmezliği tanısı ile 5 kez hemodializ uygulanmıştı. Bu tarihte hematokrit % 38, eritrosit sedimentasyon hızı 100 mm/saat, kalsiyum 9 mg/dl, albumin 3,5 gr/l, globulin 3,3 gr/l, kemik iliği aspirasyonunda %9 ve biopsisinde ise %3

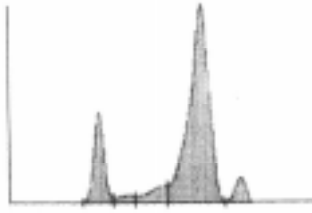
plazma hücresi, protein elektroforezinde gama bölgesinde M piki (Şekil 1) ve Ig-G 2439 mg/dl (800-1700 mg/dl), Ig-A 56 mg/dl (85-450 mg/dl), Ig-M 85 mg/dl (60-370 mg/dl), idrarda hafif zincir 0,5 gr/24 saat saptanmıştı. Kemik direk grafilerinde ve sintigrafisinde osteolitik lezyon bulunmamıştı. Hastaya o tarihte bulunduğu sağlık kuruluşunda multiple myelom tanısı konularak 1 yıl süre ile melfalan-prednizolon kombinasyonu uygulanmıştı. Bir yıl sonraki değerleri ise hematokrit %36, eritrosit sedimentasyon hızı 96 mm/saat, kalsiyum 8,4 mg/dl, albumin 4,7 gr/l, globulin 3,1 gr/l, protein elektroforezinde Ig-G 2357 mg/dl, Ig-A 48 mg/dl, Ig-M 132 mg/dl, kemik iliği aspirasyonunda %10 plazma hücresi bulunmuş ve melfalan-prednizolon kombinasyonu bir yıl süre ile daha uygulanmıştı. Daha sonra 1999 yılına kadar hasta kontrole gitmemiş idi. Kliniğimize 2000 yılı ocak ayında kontrol amacı ile başvurduğunda fizik muayenede sol ayak bileğinde başlayan ve ayak sırtını içine alan deride pigmentasyon artışı ve şişlik mevcuttu. Lökosit sayısı 4200/mm³, hematokrit %37, trombosit sayısı 222000/mm³, periferik yayma olağan, sedimentasyon 47 mm/s, kemik iliği aspirasyonunda %6 plazma hücresi mevcuttu. Albumin 4,4 gr/l, globulin 4,3 gr/l, kalsiyum 8,8 mg/dl, protein elektroforezinde gama ve idrar immün elektroforezinde beta bölgesinde monoklonal pik mevcuttu (Şekil 1-2). Ig-G 3100 mg/dl, Ig-A 65 mg/dl, Ig-M 104 mg/dl, idrar immün fiksasyonunda lambda tipi hafif zincir 2224 mg/24 saat, İnterlökin-6 düzeyi 0,4 pg/ml (0-3, 10 pg/ml),

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, AYDIN

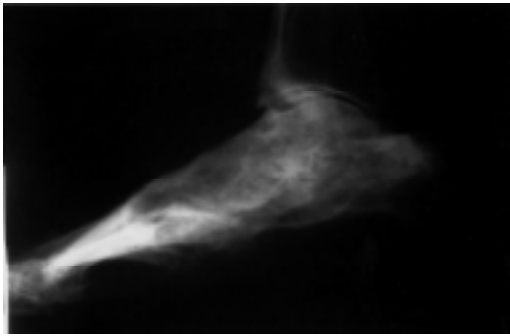
CD-20 %8, CD-38 %32, CD-45 %90, CD-19 %1,7 idi. İki yönlü kranium grafisi normaldi. Direk ayak grafisinde (Resim 1) ve tomografisinde (Resim 2) tarsal, metatarsal ve talokalkaneal eklemlerde darlık ve osteomyelite sekonder değişiklikler vardı. Diğer laboratuvar verileri doğaldı. 4 ay sonra hastanın klinik ve laboratuvar verilerinde bir değişiklik saptanmadı.



Şekil 1: Hastanın 1996 yılındaki (Soldaki) ve 2000 yılındaki (sağdaki) protein elektroforezi.



Şekil 2: Hastanın 2000 yılındaki idrar immun elektroforezi

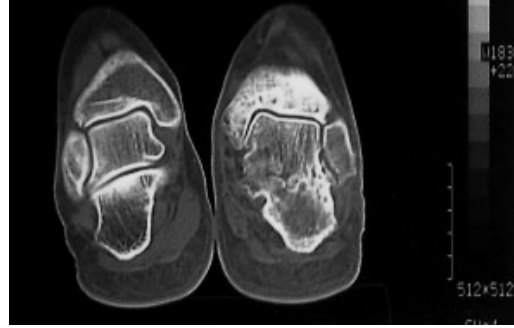


Resim1: Olgunun ayak radyografisi

TARTIŞMA

ÖBMG terimi multiple myelom, Waldenström makroglobulinemisi, primer amiloidoz, lenfoproliferatif malign hastalıklar olmaksızın monoklonal protein varlığında kullanılmaktadır.^{1,3,10} ÖBMG oranı yaş ile değişebilir. 50 yaş üzerinde bu oran %1 iken 70 yaşın üzerinde %3 oranında ÖBMG ile karşılaşılabılır.^{1,5,7,10-12} ÖBMG saptanan hastaların %26'sında herhangi bir hastalık bulunmaz iken olguların %13'ünde kardiak,

%11'inde inflamatuvar, %7'inde malignite, %6'sında bağ dokusu hastalıkları ve nörolojik hastalıklar eşlik etmektedir. Karaciğer ve dalak nadiren büyük olabilir.



Resim2: Olgunun ayak bilgisayarlı tomografi incelemesi

Anemi, lökopeni, lökositoz, trombositopeni ve trombositoz monoklonal gamopati ile ilişkisizdir. M proteini 0,3-3,2 gr/dl arasında değişebilir. Genellikle Ig-G düzeyi artmıştır. Hafif zincir olarak ise kappa zincir artışı daha sıktır.¹⁰⁻¹² Benign monoklonal gamopatili hastaların multiple myelom ve diğer hastalıklardan ayırımı önemlidir. Periferik kanda plazma hücrelerinin varlığı myelom için iyi bir göstergedir. Litik kemik lezyonları multiple myelomda olağandır ancak %10'dan az plazma hücresi olan ve ılımlı M komponent özelliği yanında konstitusyonel semptomlara sahip metastatik karsinomlu hastalarda da gözlenebilir.¹² Ayrıca ÖBMG'li hastalarda kemik rezorbsiyonunda bir değişiklik mevcut değil iken myelomlu hastaların tümünde kemik rezorbsiyonu artmıştır. β_2 mikroglobulinin ÖBMG ayırıcı tanısında yeri olmadığı anlaşılmıştır.¹³ İnterlökin 1b ve interlökin-6 düzeyleri ise genellikle myelomlu hastalarda artmıştır ve ÖBMG'li kişilerde myeloma dönüşümünde gösterge olabilir.^{14,15} CD-5 ve CD-19 ekspresyonunda azalma yanında CD-38 ve CD-56 ekspresyonunda artma aktif myelomlu hastalarda gözlenmektedir.¹⁶ ÖBMG'in çeşitli çalışmalarda malign monoklonal gamopatilere dönüşebileceği gösterilmiştir. 5 yıllık izlemlerde %4,5-6, 5-10 yılda %14-15 ve 15 yılda ise %18-26 oranında dönüşüm saptanmıştır.^{17,18}

Multiple myelomun tedavi edilebilir bir hastalık olmadığı bilinmektedir.¹² Hastamıza 4 yıl önce akut böbrek yetmezliği tanısı konulmuş ve bu arada sedimantasyon yüksekliği nedeniyle multiple myelom olabileceği düşünülerek 2 yıl süre ile melfalan-prednizolon tedavisi uygulanmıştı. Son 2 yıldır da hiçbir ilaç kullanmamıştı. ÖBMG'li hastalar bazen ağır böbrek yetmezliği ile kendini gösterebilirse de¹⁹ hastanın o zamanki böbrek yetersizliği tablosu kullanılan antitüberküloid ve nonsteroidal antiinflamatuvar olaylara bağlandı. Çünkü her ne kadar idrar lambda hafif zincirinde artma var ise de ne multipl myelomu ne de

soliter plazmasitomu işaret edebilecek herhangi bir bulgu mevcut değildi. Bununla birlikte son yıllarda Bence Jones proteinürisi bulunan hastaların bile belirgin multiple myelom gelişmediği sürece kemoterapi uygulanmaması görüşü savunulmaktadır.¹⁹ Bazı olgularda hafif zincir düzeyi 1 gr/24 saat üzerinde olabilir.^{1,10-12} Bizim hastamızda bu bulgular dışında İnterlökin-6 düzeyi, CD-38 ekspresyonu yüksek değildi ve kemik iliğinde plazma hücresi %10' un altındaydı. Litik lezyon, anemi veya hiperkalsemi yoktu. Hastamızda eldeki bu veriler ile ÖBMG düşünüldü ve bu durumun sol ayağındaki geçirilmiş osteomyelitte bağlı kronik antijenik uyarım ile ilişkili olabileceği kanaatine varıldı. Retiküloendothelial sistemin fare çalışmalarında kimyasal uyarımlar ve intestinal bakteriler ile uyarımı sonrasında plazma hücre diskrazilerinin geliştiği görülmüştür.^{10,20} İnsanlarda da retiküloendothelial sistemin osteomyelit, tüberküloz, hepatit ve piyelonefrit gibi kronik infeksiyonlar ile uyarımı ve romatoid artrit gibi diğer otoimmün hastalıklar sonrasında ÖBMG gelişimi gözlenmiştir.⁷⁻¹⁰

Hastamıza herhangi bir ilaç önerisinde bulunulmadı ve halen bir yakınması mevcut olmaksızın kontrolümüz altındadır. Bu olgumuzda görüldüğü gibi ÖBMG' li hastaların tanısı güç olabilir. Bu hastaların ayırıcı tanısında iyi bir anamnez yanında immunolojik, radyolojik tetkikler ve kemik iliği aspirasyonu zorunludur ve hastaların belirli aralıklar ile izlenmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathies and related disorders. Hematology- Oncology Clinics of North America 1999;13:1181-202.
2. Durie BGM. Staging and kinetics of multiple myeloma. Semin Oncol 1986;13 : 300-9.
3. Greipp PR. Advances in the diagnosis and management of myeloma. Semin Hematol 1992 ;29 (suppl 2) :24-45.
4. Baldini L, Guffanti A, Cesana BM, Colombi M, Chiorboli O, Damilano I, Maiolo AT. Role of different hematologic variables in defining the risk of malignant transformation in monoclonal gammopathy. Blood 1996;87: 912-8.
5. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). Baillieres Clinical Haematology 1995; 8: 761-81.
6. Greipp PR, Witzig TE, Gonchoroff NJ, Habermann TM, Katzmann JA, O' Fallon WM, Kyle RA. Immunofluorescence labeling indices in myeloma and related monoclonal gammopathies. Mayo Cline Proc 1987;62: 969-77.
7. Cohen HJ, Bernstein RJ, Grufferman S. Role of immune stimulation in the etiology of multiple myeloma : a case central study. American Journal of Hematology 1987;24:119-26.
8. Linet MS, Harlow SD, Mc Laughlin JK. A case-control study of multiple myeloma in whites: chronic antigenic stimulation, occupation and drug use. Cancer Research 1987; 47: 2978-81.
9. Osserman EF, Takatsuki K. Plasma cell myeloma: Gammaglobulin synthesis and structure. Medicine 1963;42: 357.
10. Foerster J. Plasma cell dyscrasias: general considerations. In: Wintrobe's Clinical Hematology. Lee R, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM (Edits). 10thEd., Williams& Wilkins, Mass Publishing Co, Mısır, 1999;2612-25.
11. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood Reviews 1994;8:135-41.
12. Tricot G. Multiple myeloma and other plasma cell disorders. In : Hematology. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, Mc Glave P (Edits). 3rd Ed., Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000; 1398-410.
13. Chelazzi G, Senaldi G. Serum Beta-2 microglobulin levels in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance : a clinical study of 55 patients. Ric Clin Lab 1986;16: 538.
14. Zhang XG, Bataille R, Widjens J, Klein B. Interleukin-6 dependence of advanced malignant plasma cell dyscrasias. Cancer 1992;69:1373-6.
15. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmacytoma. Hematology-Oncology Clinics of North America 1997; 11: 71-87.
16. Witzig TE. The role of adhesion receptors in the pathogenesis of multiple myeloma. Hematology-Oncology Clinics of North America 1999;13: 1127-43.
17. Giraldo MP, Rubio-Felix D, Perella M, Gracia JA, Bergua JM, Gira HM. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. Clinical course and biologic aspects of 397 cases (Abstract). Sangre 1992;36 377-82.
18. Pasqualetti P, Festuccia V, Collaccianci A, Casale R. The natural history of monoclonal gammopathy of undetermined significance. A 5 to 20-year follow up. Acta Haematologica 1997; 97: 174-9.
19. Gavarotti P, Fortina F, Costa D, Verzetti G, Redoglia V, Boccadoro M. Benign monoclonal gammopathy presenting with several renal failure. Scand J Haematol 1986;36:115-7.
20. Potter M. Antigen-binding myeloma proteins of mice. Adv Immunol 1977; 25: 141.

YAZIŞMA ADRESİ :

*Dr. Gürhan Kadıköylü
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı AYDIN*

Telefon: 256 212 40 78

Fax: 256 212 0146

Geliş Tarihi : 24.07.2000

Kabul Tarihi : 23.08.2000