

Çocukluk çağı lenfomaları ve kemik etkilenmesi

Childhood lymphoma and bone interaction

Kenan Haspolat, Murat Söker

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Diyarbakır

Geliş Tarihi / Received: 30.03.2009, Kabul Tarihi / Accepted: 29.05.2009

ÖZET

Çocukluk çağı lenfomalarında (Hodgkin dışı lenfoma ve Hodgkin hastalığında) hastalığın kendisi veya uygulanan kemoterapötikler nedeniyle kemik metabolizmasında değişiklikler görülebilir. Bu makalede çocukluk çağında sık görülen bu iki tümöral hastalığın kemikler üzerine etkileri derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı lenfoması, kemik, etkilenme

GİRİŞ

Lenfomalar çocukluk çağı kanserleri arasında, gelişmiş ülkelerde lösemi ve beyin tümörlerinden sonra üçüncü sıklıkta (%10-13) görülürken, gelişmekte olan ülkelerde ise lösemilerden sonra ikinci (% 20-30) sıklıkta yer alırlar. Lenfomalar; Hodgkin dışı lenfomalar (HDL), ve Hodgkin hastalığından (HH) oluşurlar. Hodgkin dışı lenfomalar, 15 yaşın altındaki çocuklarda HH'dan 1,5 kat daha sık görülürler¹.

Hodgkin dışı lenfomalar immün sistem hücrelerinin malign tümörleridir. İmmün sistemin temel hücreleri olan lenfositler; öncül hücrelerden, belirli bir işlev için farklılaşmış matür hücrelere kadar farklı özellikte hücre alt gruplarını kapsarlar.

Çocukluk çağı HDL genelde abdominal veya mediastinal kitle ile seyreder. HH ise lenf düğümlerinin ilerleyici büyümesi ile karakterize bir hastalıktır. Tek bir noktadan başlar ve komşu lenf düğümlerine genişleme yoluyla yayılma paternine sahiptir. HH, WHO sınıflamasına göre histopatolojik olarak nodüler lenfosit predominant tip ve klasik HH olarak iki sınıfa ayrılmıştır. Klasik HH ise, lenfositten zengin tip (diffüz veya nodüler pattern), karışık hücreli tip, nodüler sklerozan tip, lenfositten yoksun tip olmak üzere dört tipe ayrılır. Hastaların %60-90'ı

ABSTRACT

In pediatric lymphomas (Non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease), changing in bone metabolism can be seen, both because of the disease itself or applied chemotherapeutics. In this article, bone affections in two frequently seen pediatric tumoral diseases are discussed.

Key Words: Childhood lymphoma, bone, interaction

asemptomatik servikal veya supraklaviküler lenfadenopati ile hekime gelir². Lenfomalarda kemiğe ait klinik bulgular ise; osteoporoz, osteonekroz, artrit ve primer kemik lenfoması olarak özetlenebilir.

İskelet sisteminin lenfomatöz tutulumu nadirdir. Çocukluk çağı lenfomalarında başlıca osteoporoz, osteonekroz, artrit, osteopetrozis, kemik lenfoması ve hiperkalsemi şeklinde kemik etkilenmesi görülebilir.

Rosenthal ve ark., HDL'larda başlangıç kemik tutulum insidansı % 6.8 olarak bildirmişlerdir³. Lenfomatöz tutulumda opak kemiğin yerine geçerek normal ve ölü sklerotik kemiklerle karışık yama şeklinde radyolüsen görünümüne verebilirler ve bazen lokal osteoblastları stimüle ederek kortikal duvarlarda lokal kalınlaşmalara yol açabilirler. Nadiren medüller kaviteyi genişletirler. Malign lenfoma, Afrika'nın bazı kesimlerindeki çocuklarda tüm malignitelerin yaklaşık yarısı olarak belirtilmiştir ve sıklıkla iskeleti tutar. Özellikle fasyal kemikler, bazen omurga ve pelvis, nadiren de uzun kemiklerde görülür⁴.

Dağılım en iyi kemik tarama ile gösterilebilir. Magnetik rezonans inceleme, ilik tutulumunu ve ilave lezyonları gösterebilir. HDL'larda en çok tutulum alt ekstremitelerin uzun kemiklerinin epifizleri-

dir. Oran %39'dur. % 71 vakada başarılı tedaviden sonra magnetik rezonans görüntüleme rezidü sinyal değişiklikleri saptandığı ifade edilmiştir. Tedaviden sonra en sık görülen bulgu ise osteonekrozdur³.

Hodgkin hastalığında da kemikler tutulabilir. Kemik hastalığı tüm vakaların %2'sinde görülebileceği ifade edilmiştir⁵. Osseöz Hodgkin hastalığı tipik olarak kemik ağrısı ile kendini gösterir ve hastaların çoğu evreleme esnasında tesadüfen tespit edilen nonosseöz lezyonlara sahiptir. Osseöz Hodgkin hastalığının radyografik özellikleri değişkendir, fakat agresif bir malign süreci gösterir. Kemikte HH tanısının konulmasında immunohistokimyasal boyamalar yardımcı olabilir, ama yinede histolojik olarak tanı konulması problem olabilir. İskelet sisteminin HH kötü prognoza sahiptir, fakat osseöz HH olan hastalarda sağ kalım oranı son 10 yılda artmıştır⁵. İskelet tutulumu en sık omurga, daha sonra ise sternum ve skapulada görülür. Uzun kemik tutulumu nadirdir. Radyolüsen tümör dokusu opak kemik dokusunun yerine geçerek, değişik görünümde radyolüsen defektler oluşturur. Vertebral tutulumun majör komplikasyonu, epidural alana tümörün genişlemesi veya vertebral korpusun çökmesi nedeniyle meydana gelen spinal bası ve nörolojik defisitlerdir. Bazı vakalarda lokal osteoblastlar aktivite olarak tutulan kemikte fildişi görünümü meydana getirirler^{4,5}.

Lenfoma ve Osteoporoz

Son yıllarda malign hastalıkların tedavilerindeki gelişmeler, hastaların genel yaşam sürelerinde önemli artışlar sağlanmıştır. Bu sonuç hastalığın kendisine ve tedaviye bağlı geç yan etkilerle daha sık olarak karşılaşılması olasılığını artırmıştır. Bu amaçla malignite ve osteoporoz ilişkisi son zamanlarda sıklıkla literatürde vurgulanmaya başlanmıştır. Hesseling ve arkadaşlarının, Güney Afrikalı 27 Akut Lenfoblastik lösemi, 17 lenfoma, 16 santral sinir sistemi tümörü, 10 nefroblastoma, 9 nöroblastoma, 5 kemik tümörü, 4 retinoblastoma ve 20 diğer tümörlü vakalarda kümülatif kortikosteoid ve kranial radyasyonun (18-54 Gy) osteoporoz üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada; radyasyon dozunun artışı ile osteoporoz arasında pozitif korelasyon saptamışlardır⁶. Bu çalışmada kümülatif glikokortikoid dozuyla osteoporoz arasında korelasyon saptanmamıştır. Tedavinin tamamlanmasından 2 yıl sonra 6 hastada (1 lösemi, 1 lenfoma, 6 solid tümör) osteopeni saptanmıştır⁶. Yine Arikoski ve arkadaşları, 28 maligniteli (6 lö-

semi, 11 lenfoma, 11 solid tümör) hastadan 6'sında (4 lösemi, 1 lenfoma, 1 solid tümör) tanı anında osteopeni saptamıştır. Kemoterapinin tamamlanmasından sonra ise 12 hastada (3 lösemi, 3 lenfoma, 6 solid tümör) osteopeni gözlemlemiştir⁷.

Çocukluk malign lenfomasında seks hormon eksikliği, büyüme hormonu eksikliği, iskelet radyasyonu, kortikosteroid ve methotrexat kemik kitlesinde azalmaya neden olmaktadır⁸. Nitekim Ny-som ve arkadaşları, çocukluk çağında HH ve HDL nedeniyle tedavi görmüş hastalarda 11 yıl sonra kemik mineral dansitesinde hafifçe düşüklük saptamışlardır⁸. Brigham ve arkadaşları, T cell lenfomalı üç hastada kemik lezyonlarını osteolitik lezyon, osteoblastik lezyon ve diffüz osteoporoz olarak tanımlamışlardır⁹.

Sala ve ark., 22 HH ve 20 HDL'lı çocukta kemik mineral dansitesi ve kümülatif kortikosteroid dozunun ilişkisini araştırmıştır Osteopeni HH vakalarının dokuzunda ve HDL vakaların ise onunda saptanmıştır. Araştırmacılar Kemik mineral dansitesi ile kümülatif kortikosteroid dozunun korele olduğunu 1-4 g/m(2) ile 20 g/m(2) ve üzerinde kortikosterid alanlarda kemik mineral dansitesinin belirgin etkilendiğini ve osteopeninin arttığını vurgulamışlardır¹⁰.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise; Köseoğlu ve ark., HDL ve HH tanılarıyla tedavi edilmiş ve remisyonda izlemleri sürdürülen 31 hastanın kemik mineral dansitesi değerleri ve kemik metabolizması biyokimyasal belirleyicileri kullanılarak kemoterapötiklerin kemikler üzerindeki geç yan etkilerini araştırmışlardır¹¹. Kemik mineral dansitesi değerlerinin ağırlık, boy ve yaşla korelasyon gösterdiği, yaşları daha büyük hastalardan oluşan HH grubundaki olgulara ait kemik mineral dansitesi değerlerinin HDL grubundaki hastalara ait değerlerden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Köseoğlu ve arkadaşları, PİCP ve ICTP gibi kemik formasyon ve rezorpsiyon değerlerini daha küçük yaşta olgulardan oluşan HDL grubunda daha yüksek bulmuşlardır. Köseoğlu ve arkadaşları, hastalarda yüksek kemik döngüsü söz konusu olduğunu, ama kemoterapötiklerin kemik mineral dansitesi değerleri üzerine etkileri olmadığını belirtmişlerdir¹¹. Araştırmacılar kemoterapötiklerin kemik metabolizması üzerine geç yan etkilerinin olmadığı, daha önce malign hastalıklar nedeniyle tedavi edilen çocuk hastaların yeterli ve dengeli bir beslenme programı ile ideal boy ve

ağırlık değerlerini elde ettiklerinde yaşlarına uygun kemik mineral dansitesi değerlerini sağlayabildikleri sonucuna varmışlardır. Bununla birlikte malign hastalıkların aktif dönemlerinde kemik metabolizmasında ortaya çıkabilecek etkilerin araştırılması için prospektif çalışmalar yapılmasının gerektiğinde vurgulamışlardır¹¹.

Redman ve ark.ları, remisyonda 32 HH olguyu; over yetmezliği olanlar, over yetmezliği olup da östrojen alanlar ve normal over fonksiyonu gösterenler olarak üç gruba ayırıp değerlendirmişlerdir. Redman ve ark.ları, sadece ilk grup yani over yetmezliği olan ve östrojen almayan HH vakalarda osteoporoz saptamışlardır¹².

Lenfoma ve osteonekroz

Avasküler nekroz, kemik iliği elemanlarının yanısıra trabeküler kemiğin ölümüyle karakterizedir. Yük taşıyan kemik mekanik olarak zayıflar ve kollaps gelişir, sekonder olarak osteoartrit ve ağrı gelişebilir¹³. Osteonekroz idiyopatik, travma, kortikosteroid kullanımı, infeksiyonlar, kronik inflamasyon, vasküler hastalık, radyasyon tedavisi, Gaucher hastalığı, orak hücreli anemi, koagülasyon hastalıkları, aşırı alkol kullanımı, primer ve metastatik tümörlerle oluşabilir. Vertebra, femur ve distal radiusta minör travma veya normal fizik aktiviteyle patolojik fraktür meydana gelebilir¹⁴. Metastatik karsinoma, lenfoma, akut promyelositik lösemi ve lenfoid lösemiler akut ilik nekrozu ve kemik ağrısına neden olabilir. Hodgkin dışı lenfomalarda hastaların magnetik rezonans incelemelerinde kemik tutulumu sık olarak saptanmış, tedavi sonrası osteonekroz en sık bulgu olarak dikkat çekmiştir³. Osteonekroz kortikosteroid almayan malign lenfomalarda kemoterapi esnasında meydana gelebileceği gibi sistemik L-asparaginaz kemoterapisi AT-III'de azalma yaparak tromboz ve kemik infarktına neden olabilir.

Morakkabati ve ark.ları, malign T hücreli lenfoma nedeniyle kemoterapi alan vakalarında her iki kalça ve omuzlarda ağrı ile başvurma sonucu bilateral femoral ve humerus başı nekrozu saptamışlardır¹⁵.

Lenfoma ve artrit

Romatoid artritli hastalarda malignensi görülme riskinde artış ifade edilmektedir. Romatoid artrite paraproteinemi eşlik edebilir ve lenfoproliferatif malignansilere ilerleme olabilir¹⁶. Romatoid artritli

hastalarda methotrexate kullanımı, yoğun immüno-süpresyon, genetik predispozisyon ve Epstein Barr virüsü gibi proonkojenik virüslerle latent infeksiyon sıklığında artma lenfoma gelişmesi için genel risk faktörleri olarak belirtilmektedir^{17,18}. Nitekim Kohout ve ark.ları, romatoid artritli bir hastasında low grade malign lenfoma geliştiğini ifade etmişlerdir¹⁹.

Hodgkin dışı lenfomalı hastaların %25'inde kas iskelet semptomları bildirilmiştir. En sık semptomlar ise kemikte lenfoma veya metastazın eşlik ettiği kemik ağrısıdır. Hodgkin dışı lenfoma nadir olmakla beraber artritli kendini gösterebilmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde eklem şişlik bulgularına rastlanmaktadır²⁰. Non-Hodgkin lenfomatöz artropatiye eşlik eden kemik destrüksiyonuna dair radyolojik bulgular gözlenmiştir. Lenfomalı vakalarda diz, dirsek ve ayak bileklerinde monoartrit veya poliartiküler etkilenmeler gözlenmiştir. Hatta ilk tanısı idiyopatik juvenil artrit olan vakalar bildirilmiştir²¹. HH başlangıçta iskelet tutulumuyla kendini gösterebilir²². Gaudin ve arkadaşları, başlangıç bulgusu olarak artrit ve kemik lezyonu gösteren altı HH vakayı yayınlamışlardır²³.

Lenfoma ve osteopetrosis

Osteopetrosis iskelet kitlesinde jeneralize artış ile karakterize nadir bir metabolik kemik hastalığıdır. Kemik rezorpsiyonuyla oluşan bozukluk kemik iliği kavitesinin oluşumunu engelleyerek dış çıkması önler veya geciktirir; anormal şekilli kemik oluşumuna yol açar. Patojenetik olarak osteoklastlarda intrinsik defekt; osteoklast aktivasyon ve gelişimine destek olan mikro çevreyi oluşturan mezenkimal hücrelerde hasar meydana getirir. Hastalığın başlangıcındaki değişkenlik ve klinik bulguların şiddetindeki farklılık genetik mutasyonlardaki farklılıkla ilgilidir. Mononükleer fagositik sistem hücreleriyle ilgili büyüme faktörü; colony stimulating factor (CSF-I) olup, osteoklast gelişimi için gereklidir. Makrofaj ve osteoklast gelişimiyle ilgili birkaç safhada makrofaj CSF-I fonksiyon göstermektedir. Osteoklast gelişimi ve fonksiyonuyla ilgili birkaç gende mutasyon söz konusu olabilir. Osteopetrotik farelerde, nokta mutasyona bağlı olarak biyolojik olarak aktif olmayan CSF-I sentezlendiği ve bu durumun osteoklast gelişimi ve dolayısıyla kemik rezorpsiyonunu bozduğu ifade edilmiştir²⁴.

Osteopetrozis zemininde lenfoma gelişebileceği ifade edilmektedir. Hashino ve arkadaşları, otozomal dominant osteopetrozis formu bir hastada periferik T cell lenfoma geliştiğini rapor etmiştir²⁵. Yine Shibuya ve arkadaşları, osteopetrozisli bir hastada HDL geliştiğini bildirmişlerdir²⁶.

Lenfoma ve hiperkalsemi

Meme, respiratuvar traktus, myeloma ve böbrek tümörleri gibi malignensilerde, serum kalsiyum düzeyinin 12 mg/dl'nin üzerinde ve semptomatik bulgularının mevcut olduğu malign hiperkalsemi görülebilir. Erişkinlere nazaran çocuklarda daha az sıklıkla hiperkalsemiye rastlanılır. Genellikle böbreğin malign rhabdoid tümörleri, konjenital mezoblastik nefroma, nöroblastom, medulloblastom, Hodgkin dışı lenfoma, rhabdomyosarkoma, ewing sarkomu ve Akut lenfoblastik lösemi gibi malignitelere Çocukluk çağında hiperkalsemise rastlanılır. Hiperkalsemiye ait başlıca bulgular bulantı, halsizlik, kusma, konstipasyon, poliüri, bradikardi, dehidrasyon, koma, aritmiler olarak sıralanabilir²⁷.

Osteolitik kemik lezyonları, immobilizasyon ve paraneoplastik sendromlar gibi nedenlerle oluşabilen malignensi hiperkalsemi; humoral hiperkalsemi, osteolitik hiperkalsemi ve kalsitriol ile ilişkili hiperkalsemi olarak sınıflandırılabilir. Humoral hiperkalsemi en sık görülenidir. Humoral malignensi hiperkalseminde; dolaşımda paratiroid hormon, 1,25(OH)2D3 ve osteoblastik kemik formasyonu azalmakta, osteoklastik kemik rezorpsiyonu ise artmaktadır²⁸. Osteolitik hiperkalsemi ise metastatik kemik bölgesinde aktive osteoklastların çeşitli sitokinlerin katılımıyla kemiği rezorbe etmesine bağlıdır. Kalsitriol ile ilişkili hiperkalsemi: Malign dokularda kalsitriolün düzensiz bir şekilde ekstrasrenal yapımıyla ilişkilidir⁸. En sık HH ve HDL'da görülür²⁹.

Paratiroid hormon-related peptide (PTHrP) strüktürel ve biyolojik olarak Paratiroid hormona benzer ve kanser hiperkalsemelerinin çoğundan sorumludur. PTHrP, paratiroid hormon reseptörlerine bağlanır. Paratiroid hormonun birçok biyolojik özelliklerini gösterir. Bu özelliklerine örnek olarak osteoklastik kemik rezorpsiyonunu, kalsiyumun kemik ve renal tübüler reabsorpsiyonunda artış; nefrojen cAMP ve fosforun üriner ekstresyonunda artma sayılabilir. Kremer ve arkadaşları, HDL'da

PTHrP'nin hiperkalsemiden sorumlu olduğunu belirtmektedirler³⁰.

PTHrP dışında; 1,25(OH)2D3, IL-1 ve diğer sitokinler (osteoklast aktive edici faktörler), lenfotoksin, koloni stimüle edici faktörler, prostaglandinler ve tümör nekroz faktör-alfa malignitelere gözlenen humoral hiperkalsemide rol oynayan diğer mediatörlerdir^{31,32}. Yine transforming growth faktör alfa: osteoblast fonksiyonunu suprese ederek, osteoklast sayısını ve aktivitesini artırarak; Transforming growth faktör beta ise prostaglandinler aracılığıyla osteoklast aktivitesi üzerinde etkili olarak kemik rezorpsiyonunu artırarak hiperkalsemiye neden olabilir³³. Solid malignensilerde iskelet metastazına eşlik eden osteolizle sorumlu hücre tipi araştırılmış; tümör infiltre eden makrofajların kemik rezorpsiyonu yapabildiği, HH, B hücreli lenfoma, T cell lenfoma ve Burkitt lenfomada hiperkalsemiye yol açabileceği belirtilmiştir^{34,35}.

Sonuç olarak, çocukluk çağı lenfomalarında gerek hastalığın kendisi gerekse uygulanan tedaviler nedeniyle kemik metabolizmasında değişiklikler görülmektedir. Hastaların tanı ve takibinde incelenmesi gereken bir parametre olabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Büyükpamukçu M. Hodgkin Dışı Lenfomalar. Klinik Gelişim 2007;2:44-48.
2. Sevinir B, Büyükpamukçu M. Çocukluk çağı lenfomaları. Katkı Pediatri Dergisi 1995;4:476.
3. Rosenthal H, Kolb R, Gratz KF, Reiter A, Galanski M. Bone manifestations in non-Hodgkins lymphoma in childhood and adolescence. Radiologe 2000;40:737-744.
4. Gürmen N. Çocukluk çağında görülen primer ve sekonder malign kemik tümörlerinde radyolojik bulgular. Katkı 1985;6:63-71.
5. Hesselink PB, Hough SF, Nel ED, Van Riet FA, Beneke T, Wessels G. Bone mineral density in long-term survivors of childhood cancer. Int J Cancer Suppl.1998;11:44-47.
6. Lanzkowsky P. Hodgkin Disease. In: Lanzkowsky P ed. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 4th edn. San Diego: Elsevier Academic Press, 2005;453-90.
7. Arikoski P, Komulainen J. Development of bone mineral density in children with cancer. Pediatric Endocrinology. LWPE/ESPE. 6th. Joint meeting. Montreal. 6-10, 2001;3-172.
8. Nysom K, Holm K, Michaelsen K, Hertz H, Müller J, Molgaard C. Bone mass after treatment of malignant lymphoma in childhood. Med Pediatr Oncol 2001; 37: 518-524.

9. Brigham BA, Bunn PA, Horton JE et al. Skeletal manifestations in cutaneous T-cell lymphomas. *Arch Dermatol* 1982;118:461-467.
10. Sala A, Talsma D, Webber C, Posgate S, Atkinson S, Barr R. Bone mineral status after treatment of malignant lymphoma in childhood and adolescence. *Eur J Cancer Care* 2007;16:373-379.
11. Köseoğlu V, Büyükpamukçu M, Bayhan H. Lenfoma tanısıyla tedavi edilmiş çocuklarda kemik mineral dansitesi ve serum osteokalsin, carboxyterminal propeptid type I procollagen ve ICTP düzeyleri. X. Pediatrik Onkoloji Kongresi. 22-24 Ekim 1998. Ankara S:91.
12. Redman JR, Bajorunas DR, Wong G et al. Bone mineralization in women following successful treatment of Hodgkin's disease. *Am J Med* 1988; 85:65-72.
13. Bluemke DA, Zerhouni EA. MRI of avascular necrosis of bone. *Top Magn Reson Imaging* 1996;8:231-246.
14. Frisch B, Bartl R. Osteoporosis. In: Frisch B, Bartl R, eds. *Biopsy interpretation of bone and bone marrow*. London, 1999:62-69.
15. Morakkabati N, Strunk H, Gutjahr P. MRI diagnosis and follow-up of bilateral necrosis of the humeral head as a complication after chemotherapy. *Aktuelle Radiol* 1997;7:41-44.
16. Brooks PM. Rheumatic manifestations of neoplasia. *Curr Opin Rheumatol* 1992;4:90-93.
17. Georgescu L, Quinn GC, Schwartzman S, Paget SA. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997;26:794-804.
18. Seda H, Alarcon GS. Musculoskeletal syndromes associated with malignancies. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:48-53.
19. Kohout A, Resl M, Báčová M. Pulmonary changes in rheumatoid arthritis. *Cesk Patol* 2001;37:105-7.
20. Falcini F, Bardare M, Cimaz R, Lippi A, Corona F. Arthritis as a presenting feature of non-Hodgkin's lymphoma. *Arch Dis Child* 1998;78:367-370.
21. Trapani S, Grisolia F, Simonini G, Calabri GB, Falcini F. Incidence of occult cancer in children presenting with musculoskeletal symptoms. a 10-year survey in a pediatric rheumatology unit. *Semin Arthritis Rheum* 2000;9:348-359.
22. Wilson S, Brooks PM. Rheumatic manifestations of neoplasia. *Curr Opin Rheumatol* 1993;5:99-103.
23. Gaudin P, Juvin R, Rozand Y, et al: Skeletal involvement as the initial disease manifestation in Hodgkin's disease: a review of 6 cases. *J Rheumatol* 1992;19:146-152.
24. Felix R, Hofsetter W, Cecchini MG. Recent developments in the understanding of the pathophysiology of osteopetrosis. *Eur J Endocrinol* 1996;134:143-156.
25. Hashino S, Hirota G, Hasegawa M, et al. Peripheral T-cell lymphoma in a patient with osteopetrosis. *Ann Hematol*. 2001;80:376-378.
26. Shibuya H, Suzuki T, Matsubara S, Suzuki S. Non-Hodgkins lymphoma in a patient with osteopetrosis. *Lymphology*. 1986;19:90-92.
27. Doğru D, Çamur S, Öztürk R . Pediatrik onkolojik aciller. *Katkı* 1995;4:639-642.
28. Syed MA, Horwitz MJ, Tedesco MB, Garcia A, Wisniewski SR, Stewart AF. Parathyroid hormone related protein stimulates renal tubular calcium reabsorption in normal human volunteers: implications for the pathogenesis of humoral hypercalcemia of malignancy. *J.Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1525-1531.
29. Vergin C, Atlıhan F. Kemiğin non-hodgkin lenfoması. *İzmir Devlet Hast Tıp Derg* 1993;3:41-50.
30. Kremer R, Shustik C, Tabak T, Papavasiliou V, Goltzman D. Parathyroid hormone related peptide in hematologic malignancies. *Am J Med* 1996;100:406-411.
31. Motellon JL, Jimenez FJ, de Miguel F. Relationship of plasma bone cytokines with hypercalcemia in cancer patients. *Clin Chim Acta* 2000;302:59-68.
32. Sezer MT, Duranay M . Hiperkalsemi. *Klinik Serileri* 1992;3:27-29.
33. Haspolat K. Hiperkalsemi. II. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi, İzmir, 1997. s:111- 9.
34. Quinn JM, Athanasou NA. Tumour infiltrating macrophages are capable of bone resorption. *J Cell Sci* 1992;101:681-686.
35. Mundy GR. Hypercalcemia in hematologic malignancies and in solid tumors associated with extensive localized bone destruction. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 2nd edn. Philadelphia. Lippincott-Raven, 1999: p.173.