

## Non-Sekretuar Miyeloma

### Serum Protein Elektrofrezinde M Komponenti Bulunmayan 4 Olgu Nedeni ile Literatürün Gözden Geçirilmesi

Osman Manavoğlu\*, Ahmet Tunalı\*\*, Fahir Özkalemkaş\*\*\*,  
Mehmet Sakar\*\*\*, Rıdvan Ali\*\*\*

**ÖZET.** Non-sekretuar miyeloma literatürde % 1-5 oranında bildirilmektedir. Bu olguların gerek klinik ve laboratuvar özellikleri gerekse prognozları konularındaki mevcut veriler çelişkilidir. Bu nedenle kliniğimizde takip ettiğimiz tüm multipl miyelomalı olgular içinde non-sekretuar olarak kabul ettiğimiz 4 olguyu bildirmeyi uygun gördük. Olgular kemiklerde litik lezyonlar, hiperkalsemi, renal yetmezlik, amiloidoz gibi özelliklerinden dolayı sekretuar miyelomaya benzemektedir. Ancak sürvilerinin genelde multipl myeloma için kabul edilen ortalamanın altında olduğu gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler.** Non-Sekretuar. Myeloma.

#### Non-Sekretuar Myeloma

#### Review of Literature for Four Cases Who don't have M Component in Serum Protein Electroporesis

**SUMMARY.** The incidance of non-sekretuar myeloma is reported as 1-5 % in previous literature. Current data about clinical and laboratory features and prognosis of these cases are conflicting. That's why we decided to report four non-sekretuar myeloma cases among all myeloma cases which had diagnosis in our clinic. The cases resembles sekretuar myeloma as they have features like hypercalcemia, renal failure, amyloidosis and lytic bone lesions but their mean survival are shorter than the mean survival which is hoped for typical myeloma cases.

**Key Words.** Non-Sekretuar. Myeloma.

Multipl miyeloma neoplastik plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu ve serum ve/veya idrarda bu hücreler tarafından üretilen immunoglobulin veya immunoglobulin fragmanlarının mevcudiyeti ile karakterize habis bir hastalıktır<sup>1</sup>. Neoplastik hücrelerce sentez, anormal miktardaki monoklonal protein intakt bir immunoglobulin (IgG, IgA, IgD veya IgE) yada sadece bir hafif zincir (Lambda veya kappa) şeklinde olabilir<sup>2</sup>. Bu proteinlerin serum ve/veya idrar elektrofrezinde monoklonal pik yapması (M komponenti) hastalığın en yaygın ve karakteristik özelliği olarak kabul edilmektedir<sup>3,4</sup>. Nadiren laboratuvar araştırması ile herhangi bir

hafif ya da ağır zincirin varlığı gösterilemez, bu olgulara non-sekretuar miyeloma denilmektedir<sup>3</sup>. M komponentinin ortaya konmadığı bu olguların sıklığı klasik olarak % 1 olarak bildirilmektedir<sup>2,5</sup>. Non-sekretuar miyelomalı olgular, kemik iliğinde plazmasitozis, kemik destrüksiyonu ve diğer diagnostik özellikler bakımından multipl miyelomalı olgulara benzerler<sup>4</sup>. Ancak hastalığın nadir görülmesi nedeni ile bu konudaki bilgilerimiz kısıtlıdır ve daha çok tek tek olgu bildirimlerine dayanmaktadır<sup>1,6-12</sup>. Yine yanı nedenden bunun, hastalığın bir varyantı mı, yoksa miyelomatozisin farklı bir tipini yansıtan ayrı bir antite mi olduğu tam olarak anlaşılmamıştır<sup>3</sup>. Yayınlanan olgu takdimlerinde ve sınırlı sayıda olgu içeren serilerde klinik gidiş ve prognoz konusunda çelişkili sonuçlara varılmıştır<sup>3,4,12</sup>.

\* Doç. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. İç Hast. ABD Hematoloji BD

\*\* Prof. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. İç Hast. ABD Hematoloji BD

\*\*\* Uzm. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. İç Hast. ABD Hematoloji BD

Geliş Tarihi: 9.11.1992

Kabul Tarihi: 31.12.1992

Biz de bu nedenle 14 yıllık bir süre içinde izlediğimiz toplam 48 multipl miyelomalı olgu içinde non-sekretuar miyeloma tanısı alan 4 olguyu bir rapor halinde bildirmeyi ve bu vesile ile literatür bilgilerini gözden geçirmeyi uygun gördük.

### Olgular

**Olgu No 1:** (E.B) 55 yaşında erkek hasta yaygın kemik ağrısı, halsizlik ve kilo kaybı ile 1.10.1978 tarihinde başvurdu. Fizik muayenede solukluk ve sol servikal bölgede 1 cm. çapında lenfadenomegali dışında bulgu saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde Hb 6.6 gr/dl, lökosit 5200/mm<sup>3</sup>, trombosit 100.000/mm<sup>3</sup>, sedimentasyon 78 mm/1 saat bulundu. Periferik yaymada plazmasitoid lenfositler, anizositoz, poikilositoz, hipokromi ve çekirdekli eritrositler dikkati çektir. İdrar tetkikinde 8.5 gr/litre proteinüri, sedimentte hyalen ve granüler silendirler görüldü. Kan biokimyasında üre ve alkalen fosfatazın hafifçe yükselmiş olduğu saptandı. Serum protein elektroforezinde albumin fraksiyonunda azalma, gamma globulin fraksiyonunda sınırlı poliklonal artış tesbit edildi. Kantitatif immunoglobulin tayini IgA'nın normalden az IgG ve IgM in ise normal sınırlarda olduğunu ortaya koydu. İdrarda Bence Jones proteini (-) bulundu. Kemik iliği aspirasyon biopsisinde bazıları atipi gösteren yaygın plazma hücre infiltrasyonu olduğu gözlemlendi. Kranium röntgenogramında yaygın litik lezyonları saptandı. Diş eti biopsisinde amiloidoz tesbit edildi. Bir kür intermitten Melphalan+Prednisolon uygulandıktan sonra kontrole çağrılarak taburcu edildi. Ancak hasta kontrole gelmedi.

**Olgu No 2 :** (R.V) 34 yaşında erkek hasta, eforla nefes darlığı, çarpıntı, ateş, boynunda şişlikler ve karnının sol tarafında dolgunluk yakınmaları ile 15.2.1979 da yatırıldı. Fizik muayenede bilateral servikal 2 cm çapında iki adet ve bilateral aksiller ve inguinal multipl mikrolenfadenomegalileri mevcuttu. Karaciđer kot kavsini 3 cm. dalak 10 cm geçiyordu. Laboratuvar tetkiklerinde Hb 8.5 gr/dl, lökosit 9800/mm<sup>3</sup>, trombosit 230.000/mm<sup>3</sup>, sedimentasyon 105 mm/1 saat bulundu. Periferik yaymada sola kayma, az sayıda plazmositoid lenfosit ve anizositoz saptandı. İdrar tetkikinde bir anormallik saptanmadı. Kan biyokimyasında serum Ca da hafifçe yükselme (12.8 mg/dl) dışında özellik yoktu. Serum protein elektroforezi normal sınırlarda bulundu. Kantitatif immunoglobulin tayininde IgG ve IgM'in normal IgA'nın azalmış olduğu gözlemlendi. İdrarda Bence Jones proteini (-) bulundu. Kemik iliği aspirasyon biopsisinde yaygın plazma hücre artışı gözlemlendi. Kranium röntgenogramlarında osteopeni saptandı. Lenf düğümü biopsisi "plazmasitom" olarak değerlendirildi. Hasta intermitten Melphalan+

Prednisolon tedavisi ile taburcu edilerek ayaktan konrole alındı. 4.12.1979'da anemi ve kalp yetmezliğine bağlı semptom ve bulgular ile ikinci defa yatırıldı. Hb 3 gr/dl, lökosit 1400/mm<sup>3</sup>, trombosit 89.999/mm<sup>3</sup>, sedimentasyon 162 mm/1 saat olarak saptandı. Destek tedavisine ragmen kalp yetmezliği ve sepsis bulguları ile kaybedildi.

**Olgu No 3:** (A.A) 45 yaşında erkek hasta, göğüs ve sırt ağrısı yakınması ile 22.9.1989'da yatırıldı. Fizik muayenede sternal bölgede palpasyonla belirgin hassasiyet dışında özellik yoktu. Laboratuvar tetkiklerinde Hb 12.6 gr/dl, lökosit 4000/mm<sup>3</sup>, trombosit 262.000/mm<sup>3</sup>, sedimentasyon 35 mm/1 saat saptandı. Periferik yaymada sola kayma dikkati çekti. İdrar, kan biyokimyası ve serum protein elektroforezi, kantitatif immunoglobulin tetkikleri normal sınırlardaydı. Kemik röntgenogramlarında kranium, kotlar, vertebral ve uzun kemiklerde yaygın litik lezyonlar ve belirgin osteoporoz, iskelet sintigrafisinde aynı alanlarda (+) uptake alanları işlendi. İdrarda Bence Jones proteini (-) idi. Serum ve idrar immunelektroforezinde kappa hafif zincir bandı gözlemlendi. Kemik iliği aspirasyonu ile yeterli materyal alınamadı. Sternumdan yapılan açık kemik iliği biopsisi "Myeloma" olarak değerlendirildi. Önce sürekli daha sonra İntermitten+Prednisolon tedavisi ile yakınmaları azaldı. 2.7.1991'de travmayı takiben sağ femoral bölgede şiddetli ağrı nedeni ile tetkikinde aynı bölgede çok büyük bir litik lezyon tespit edilerek Ortopedi kliniğinde Kuncher çivisi ile osteosentez ve kemik grefti operasyonu uygulandı. 12.9.1991'de üre ve kreatininde yükselme ve 12 gr/gün proteinüri tesbit edilerek tekrar yatırıldı. Hb 8.5 gr/dl, lök 8000/mm<sup>3</sup>, trombosit 98000/mm<sup>3</sup>, sedimentasyon 157 mm/1 saat bulundu. Bu kez idrarda Bence Jones proteininin (+) olduğu görüldü, ancak serum protein elektroforezinde yine monoklonal band tespit edilmedi. Kemoterapi ile renal yetmezlik bulguları geriledi. Ancak yatışından 1 ay sonra belirgin pansitopeni gelişti. Kombine antibiotik tedavisine cevap vermeyen pnömoniye bağlı septik şok tablosu ile 25.10.1991'de kaybedildi.

**Olgu No 4:** (Y.Ç) 39 yaşında erkek hasta, bel ağrısı, ateş ve öksürük nedeni ile 25.7.1991'de yatırıldı. Fizik muayenede solukluk, ekstremitelerde peteşiler, sağ hemitoraksta altta ince krepitan raller, rektal tuşede aktif melena, Th<sub>12</sub> segmente kadar hiperestezi tesbit edildi. Laboratuvar tetkiklerinde Hb 6 gr/dl, lökosit 9600/mm<sup>3</sup>, trombosit 20000/mm<sup>3</sup>, sedimentasyon 94 mm/1 saat bulundu. Periferik yaymada sola kayma, hipokromi ve anizositoz gözlemlendi. İdrar tetkikinde 0.1 gr/gün proteinüri, sedimentte 8-10 eritrosit, 1-2 lökosit, 1-2 granüler silendir saptandı. Kan biyokimyasında üre 74 mg/dl

ve Ca 13 mg/dl olarak tesbit edildi. Serum protein elektroforezinde albuminde azalma, alfa 2 ve beta globulinlerde artma saptandı, ancak monoklonal bant yoktu. Kantitatif immunoglobulin tayininde IgM normalin üst sınırında IgG ve IgA ise normal sınırlarda bulundu. Kranium röntgenogramlarında çok sayıda litik lezyon saptandı. İskelet sintigrafisi tüm vertebral kolonda ve kotlarda yaygın patolojik uptake alanlarının varlığını gösterdi. İdrarda Bence Jones proteini (-) bulundu. Serum ve idrar immun elektroforezlerinde monoklonal band saptanmadı. P/A Akciğer röntgenogramında sağ alt zonda heterojen vasıflı infiltrasyon gözlemlendi. Kemik iliği aspirasyonunda yeterli materyal alınamamakla birlikte az sayıda ancak hemen tamamı atipi gösteren plazma hücreleri gözlemlendi. İliak kanattan yapılan açık kemik iliği biopsisi tanının "Miyeloma" olduğunu doğruladı. Parantral % 9 NaCl, Furosemid, antibiotik ve 1 kür Melphalan+Prednisolon tedavisi ile hiperkalsemisi ve akciğer enfeksiyonu geriledi, ancak trombositopenide değişiklik olmadı ve yatışının 3.haftasında trombositopeniye sekonder intrakranial hemorajı tablosu ile kaybedildi.

### Tartışma

Günümüzde non-sekretuar miyeloma plazma hücrelerinde sitoplazmik immunflouresans veren immunoglobulinlerin mevcut olup olmamasına göre "producing" ve "non-producing" olarak ikiye ayrılmaktadır<sup>10</sup>. Plazma hücrelerinde immunoglobulinlerin bulunduğu ancak sekrete edilmediği olgulara gerçek non-sekretuar veya non-ekstretuar miyeloma denirken immunflouresans inceleme ile intrasitoplazmik hiç bir hafif ya da ağır zincir gösterilemeyen olgulara ise "non-producing" miyeloma denilmektedir<sup>3</sup>. Hipotetik olarak gerçek non-sekretuar olgularda bu durum ya immunoglobulinleri taşıyan proteinlerin yokluğuna veya immunoglobulinlerin intrasitoplazmik degradasyonuna bağlı olabilir. Bu konudaki diğer bir görüş de; hücre yüzeyinde immunoglobulin saptanmasına dayanılarak gerçekte ekskresyonun olduğu ancak bunların derhal degrede edildiği şeklindedir<sup>3</sup>.

Non-sekretuar miyelomanın tanımı laboratuvar yöntemleri ile paraprotein saptanmamasına dayandığından bu tanının sıklığının kullanılan laboratuvar yönteminin hassasiyetine bağlı olması doğaldır. Dolayısıyla sadece serum protein elektroforezi ile tanı konduğunda bu oranın yüksek çıkması, immun elektroforez kullanıldığında azalması, daha duyarlı bir yöntem ile daha da azalması beklenebilir. Nitekim konvansiyonel agarose zonal immun elektroforetik yöntemle paraprotein tesbit edilemeyen bir olguda immunizelektroforetik fokuslama gibi daha duyarlı bir yöntemle paraprotein tesbit edildiği ve bu hastanın gerçek anlamda non-sekretuar miyeloma

olmadığı gösterilmiştir<sup>6</sup>. Bu bakımdan serum protein elektroforezi ve idrarda Bence Jones proteininin araştırılmasının yeterince hassas yöntemler olmadığı söylenebilir. Nitekim 3 no'lu olguda serum protein elektroforezinde monoklonal band saptanmaması ve idrarda Bence Jones proteininin (-) bulunmasına karşı immun elektroforez ile kapp hafif zincir bandı gözlemlenmiştir. Bu nedenle bu olgunun gerçek anlamda non-sekretuar miyeloma olduğu tartışmalıdır. Çok eski yıllarda takip edilip immun elektroforezleri yapılamamış ilk iki olguda da benzer bir durum söz konusu olabilir. Nitekim non-sekretuar miyeloma kabul ettiğimiz ilk olguda amiloidoz saptanması malign plazma hücre kolonunca konvansiyonel yolla saptayamadığımız az miktarda paraprotein sekrete edildiğini telkin etmektedir. Bu nedenle izlediğimiz tüm multipl miyelomalı olgular dikkate alındığında non-sekretuar miyeloma için saptadığımız ve 8.3 değerinin literatürde bildirilen % 0.38-5 arasındaki sınırın<sup>4,9,12</sup> üstünde olmasının serinin özelliğinden çok yöneme bağlamanın daha doğru olacağı kanaatindeyiz.

Literatürde non-sekretuar miyelomlu olgularda cinsiyet dağılımı ile ilgili bir bilgiye rastlamadık. Çok az sayıda olgu içerdiğinden bu seri ile bir kanaate varmak doğru olmamakla birlikte dört olgunun da erkek olması ilginçtir.

Non-sekretuar miyelomalı olguların klinik ve laboratuvar özellikleri konusundaki veriler tartışmalıdır. Bu olgularda genelde osteopeninin daha az görüldüğü kabul edilmekle birlikte yaygın osteopeninin bulunduğu bir olgu rapor edilmiştir<sup>8</sup>. Bu hastalarda da miyelomun sık rastlanan bir özelliği olan hiperkalsemiye rastlanabilir. 2. ve 4. no'lu olgularda hiperkalsemi saptanmıştır. Belirgin osteolitik lezyon bulunmayan 2 no'lu olguda hiperkalsemi saptanması şaşırtıcı değildir. Çünkü miyelomada hiperkalsemi plazma hücrelerinin lokal proliferasyonu dışında plazma hücrelerinden salgılanan osteoklastları aktive eden interlökin-1, lenfotoksin ve tümör nekrozis faktör (INF) gibi sitokinlerden kaynaklanır<sup>5</sup>.

Multipl miyelomanın diğer bir özelliği olan poliklonal immunoglobulinlerde azalma nonsekretuar olgularda araştırıldığında daha az depresyon<sup>7</sup> ve daha çok depresyon<sup>3,9</sup> şeklinde çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bizim dört olgumuzun da total gammoglobulin miktarı normal sınırlarda olup tek tek immunoglobulin dozajları yapıldığında ilk iki olguda IgA'nın son olguda da IgM'nin normalden az olduğu dikkati çekmektedir.

Non-sekretuar miyelomalı olguların survisi konusundaki literatür verileri de tartışmalıdır. Bu olgular için geniş sayılabilecek seriler arasında Azar ve ark. tarafından 7 hastada survi diğer olgulara göre

oldukça kısa<sup>13</sup>, 5 hastalık diğer bir seride ise tüm miyeloma popülasyonuna göre daha uzun<sup>14</sup> bildirilmiştir. En büyük serilerden biri olarak dikkati çeken Dreicer ve arkadaşlarının 29 hastalık serisinde non-sekretuar olgularda ortalama survi sekretuar olanlardan yaklaşık 1 yıl daha uzun bulunurken<sup>4</sup>, 7 hasta içeren daha yeni bir çalışmada renal yetmezlik, hiperkalsemi, serum immunoglobulin düzeyleri ve survi bakımından non-sekretuar olgular diğerlerinden farklı bulunmamıştır<sup>3</sup>. Bizim serimizde sonuna dek izlenebilen 2,3 ve 4 nolu olgularda survi sırası ile 10 ay, 25 ay ve 3 hafta olmuştur. Hem multipl miyelomalı olgularda survi çok geniş bir aralıkta değiştiğinden hem de az sayıda hasta izlendiğinden bir yargıya varmak doğru olmamakla birlikte bu üç hastanın da sürvisinin miyeloma için kabul edilen ortalama 3 yıllık survinin altında olduğu dikkati çekmektedir.

Sonuç olarak; non-sekretuar miyeloma olgularının incelenen klinik seyir özelliklerindeki bu çelişkili verileri açıklayabilmek için olgu sayısının artmasının, laboratuvarında daha duyarlı yöntemlerin kullanılmasının ve tanının standardize edilmesinin yararlı olabileceği söylenebilir.

Doç. Dr. Osman Manavoğlu  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları ABD  
Hematoloji BD  
Tel: 4428400  
16059 Görükle / BURSA

### Kaynaklar

1. Katagiri S, Vonezawa T, Kanayama Y, Tsubakia T, Tamaki T, Kanakura Y, Kurata Y, Tarui S: Heavy Chain Lass after Treatment with Melphalan in a Patient with "Nonsecretory" Myeloma. *Blut* 46:73-80, 1983.

2. Bergsagel DE: Plasma Cell Myeloma: In: *Hematology* (ed. Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA). 4th Edition, Mc Graw-Hill Publishing Co., New York 1991, p.1114.
3. Covo M, Galieni P, Gobbi M, Baldratti L, Leardini L, Baccarani M, Tura S: Nonsecretory Multipl Myeloma Presenting Findings, Clinical Course and Prognosis. *acta Haematol* 74:27-30, 1985.
4. Dreicer R, Laexanian R: Nonsecretory Multipl Myeloma. *Am J Hematol* 13:313-318, 1982.
5. Longo DL: Plasma Cell Disorders: In: *Harrison's Principles of Internal Medicine* (ed. Wilson JD, Braunwald, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK) 12th Edition, Mc Graw-Hill Inc New Yor, 1992, p.1410.
6. Sheenan T, Sinclair D, Tansey P, O'Donnell JR: Demonstration of serum monoclonal immunoglobulin in a case of non-secretory myeloma by immunoelectroic focusing. *J Clin Pathol* 38:806-809, 1985.
7. Kanoh T, Niwa Y: Nonsecretory IGD (kappa) Multipl Myeloma. *Am J Clin Pathol* 88:516-519, 1987.
8. Chew D, Playfer JR: Hypercalcaemia in a patient with non-secretory myeloma. *Postgrad Med J*, 64:438-440, 1988.
9. Shustik C, Michell R, Karsh J: Nonsecretory Myeloma: A Study on Hypoimmunoglobulinemia. *Acta Haematol* 80:153-158, 1988.
10. Doster DR, Folder J, Gabriel DA: Non-secretory Multipl Myeloma. *Arch Pathol Lab Med* 112:147-150, 1988.
11. Tomas JF, Garrido JA, Ramos FJ, Gonzales M, San Miguel JF: Skin Involvement in Non-secretory Myeloma. *Am J Med* 84:373-374, 1988.
12. Soriano G, Brunet S, Soler J, Guanyobens C, Guarnier C: Non-secretory lambda multipl myeloma. *J Clin Pathol* 42:556-557, 1989.
13. Azar HA, Zaino EC, Pham TD, Yannopoulos K: "Nonsecretory" plasma cell myeloma: observation on seven cases with electron microscopic studies. *Am J Clin Pathol* 58:618-629, 1972.
14. Kim I, Harley JB, Weksler B: Multipl Myeloma without initial paraproteins. *Am J Med Sci* 264:267-275, 1972.