

# ROMATOİD ARTRİTLİ BİR HASTADA MULTIPLE MYELOMA YA BAĞLI AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ

## ACUTE RENAL FAILURE DUE TO MULTIPLE MYELOMA IN A PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Ayhan Doğukan, F.Sema Oymak\*, Hülya Taşkapan,  
Tahir E. Patiroğlu\*\*, Bülent Tokgöz, Cengiz Utaş

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nefroloji Bilim Dalı, Göğüs Hastalıkları\* ve Patoloji\*\* Anabilim Dallarında, KAYSERİ

### ÖZET

Romatoid artrit (RA) seyirinde gerek hastalığın altında yatan immünolojik bozukluklar gerekse de tedavide kullanılan sitotoksik ilaçların etkisi ile sekonder malignensi gelişim riski artmıştır. Ayrıca bu hastalarda, hastalığın kendine ve ilaçlara bağlı olarak çeşitli renal ve pulmoner bozukluklar gelişebilmektedir. Burada, 15 yıldır romatoid artrit olan ve multiple myelomaya bağlı akut böbrek yetmezliği gelişen 52 yaşında bir bayan hasta sunulmaktadır. Hastada ayrıca RA'ın pulmoner komplikasyonu olarak şiddetli pulmoner fibrozis mevcuttu. Bulgularımız, RA'lı hastalarda renal disfonksiyonun ayırıcı tanısında multiple myelomaya bağlı renal tutulumun da düşünülmesi gerektiğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Romatoid artrit, multiple myeloma, akut böbrek yetmezliği

### GİRİŞ

Romatoid artrit (RA) esas olarak periferik eklemleri kronik ve progresif olarak tutan, sistemik ve inflamatuvar bir hastalıktır. Etiyopatogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte infeksiyon, genetik, immün sistem bozukluğu, stress gibi faktörler suçlanmakta ve kollagen-otoimmün hastalıklar içinde yer almaktadır (1). RA seyirinde primer hastalığa bağlı olarak veya tedavide kullanılan ilaçların yan etkisi sonucu birçok renal bozukluk görülebilmektedir (2). Bunların dışında, aralarındaki ilişki yıllardır tartışılmakla birlikte, RA seyri esnasında multipl myeloma (MM) riskinin arttığına dair yayınlar vardır (3,4,5). MM da akut böbrek yetersizliğinin nadir sebeplerinden biridir (6).

Burada, RA tanısıyla takip edilirken akut böbrek yetersizliği (ABY) gelişen ve böbrek biyopsisi ile cast

### SUMMARY

Increase in the relative risk of development of secondary malignancy in patients with rheumatoid arthritis (RA) have been demonstrated, possibly either due to underlying immunological disorders, or to cytotoxic drugs used for therapy. In addition, RA itself and drugs may cause numerous renal and pulmonary disorders. Here, we describe a 52-year-old-woman with a 15-year history of RA who developed acute renal failure due to multiple myeloma. She also had severe pulmonary fibrosis as a complication of RA. Our findings suggest that renal involvement due to multiple myeloma should be kept in mind in differential diagnosis of renal dysfunction in patients with RA.

**Key words:** Rheumatoid arthritis, acute renal failure, multiple myeloma

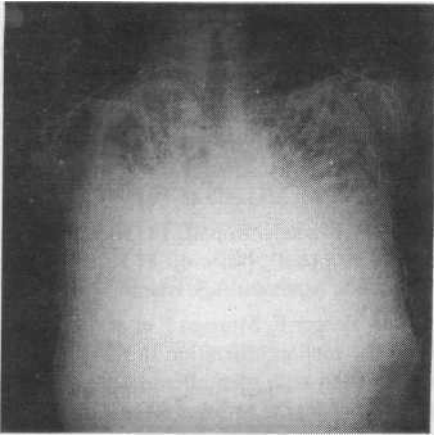
nefropatisi ve daha sonra multipl myeloma tanısı konan bir olguyu sunuyoruz.

### OLGU SUNUMU

52 yaşında bayan hasta idrar miktarında azalma, yaygın eklem ağrıları ve nefes darlığı yakınmaları ile başvurdu. Onbeş yıldır RA tanısıyla takip edilen hasta bu süre boyunca non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve değişik zamanlarda kortikosteroid, salazoprin ve 5 yıl önce 1 yıl süreyle methotreksate (MTX) kullanmış. Son olarak salazoprin 2x500mg ve prednizolon 1x10mg kullanıyordu. Dört yıl önce nefes darlığı şikayeti başlayan hasta, 3 yıl önce yapılan bronkoskopik akciğer biyopsisi ile interstisyel pulmoner fibrozis tanısı almış. Son 3-4 gündür idrar miktarında azalma ve bulantı-kusma şikayetleri olan hasta, BUN 80

mg/dl ve serum kreatinini 7.5 mg/dl olması üzerine hastaneye yatırıldı. Fizik incelemede A:36.80C, N:100/dk, KB:120/80mmHg S:24/dk, genel durumu orta, şuuru açık koopere, solunumu sıkıntılı, konjonktivalar soluk, venöz dolgunluk mevcut, her iki akciğer bazalinde solunum sesleri azalmış ve özellikle orta ve üst zonlarda olmak üzere yaygın kreptan railer duyuluyordu. Karaciğer kosta kenarında 3 cm diffüz olarak ele geliyordu. Tüm eklem hareketleri ağrılı, bilateral ulnar deviasyon, PİF eklemlerde şişlik ve ağrı mevcuttu. Derin tendon refleksleri hipoaktif olup, patolojik refleks yoktu. İdrar incelemesinde (+) protein, mikroskopide her sahada 8-10 lökosit, 1-2 eritrosit vardı. İdrar kültüründe *E.coli* ( $>10^8$ ) üredi. Hemoglobin 7.5 gr/dl, BK 6800/mm<sup>3</sup>, trombosit 280000/mm<sup>3</sup>, sedimentasyon hızı 95mm/saat idi. Periferik yaymada eritrositler normokrom normositer ve trombositler yeterli olup, atipik hücre görülmedi. Na:135mEq/L, K:5.6mEq/L, Cl:100mEq/L, Açlık kan şekeri: 98mg/dl, AST:17U/L, ALT:15U/L, Alkalem fosfataz: 335U/L, Total protein:7.0gr/dl, albümin:3.3gr/dl, Kalsiyum:9.6mg/dl, fosfor:6.7 mg/dl, ürik asit: 10.1 mg/dl, romatoid faktör: 75 iu/ml (N<20), antinükleer antikor negatifti.

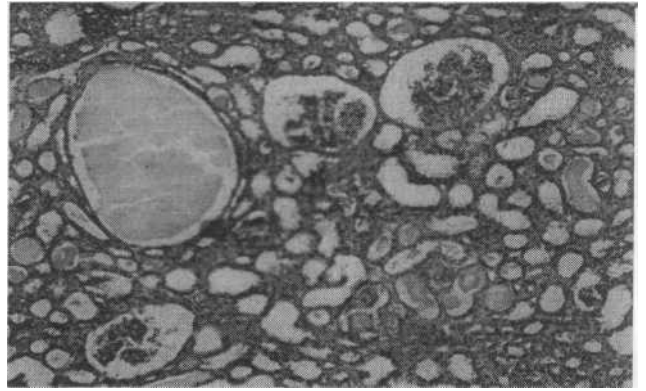
Serum immünglobulin düzeyleri; IgA: 2300 mg/dl, IgG: 718 mg/dl, IgM: 50 mg/dl olarak bulundu ve arteriyel kan gazları (oksijen alırken); pH:7.35, pO<sub>2</sub>:75mmHg, pCO<sub>2</sub>:48mmHg şeklinde idi. EKG de sinüzal taşikardi vardı. Akciğer grafisinde bazallerde daha fazla olmak üzere her iki akciğerde yaygın retikülönodüler görünüm izlendi, kemikler osteoporotik görünümde idi (**Şekil 1**).



**Şekil 1.** Her iki akciğerde bazallerde daha fazla olan yaygın retikülönodüler görünüm

Abdominal ultrasonografide böbrek boyutları normal olan hastaya böbrek yetersizliği nedenini aydınlatmak ve tedavi planlamak amacı ile böbrek

biyopsisi yapıldı. Renal biyopsi incelemesinde tübül epiteli hücrelerinde yer yer granüler ve vakuoler dejenerasyon ve bazı tüplerde belirgin dilatasyon, tüplerin çoğunda lümeni dolduran homojen eozinofilik amorf görünümde dens materyal izlendi. Bazı tüplerde bu materyal çevresinde multinükleer yabancı cisim tipinde dev hücreleri ve bazılarında histiyositlerin varlığı dikkati çekti (**Şekil 2**). Kongo kırmızısı ile boyama amiloid açısından negatif sonuç verdi. Hastanın renal biyopsisi bu bulgularla cast nefropatisi olarak değerlendirildi ve hastada multiple myeloma araştırıldı. Yapılan kemik iliği incelemesinde, % 50 oranında plazma hücre infiltrasyonu ve kafa grafisinde litik lezyonlar görülerek MM tanısı kesinleştirildi. Diyaliz tedavisi planlanan hastaya kemoterapi başlandı.



**Şekil 2.** Tüplerde belirgin dilatasyon ve lümeni dolduran homojen eozinofilik amorf görünümde dens materyal (HE. X80)

## TARTIŞMA

RA'in seyri sırasında hastalığın kendisine ya da tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olarak çeşitli glomerülopatiler, sekonder amiloidoz, interstisyel nefrit ve papiller nekroz görülebilmektedir (2). Öte yandan, RA'li hastalarda lösemi ve lenfoma gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir (3,4). Dolayısıyla, bu hastalıklarda sekonder malignansilere bağlı böbrek bozuklukları da görülebilir. RA ile malign hastalıklar arasındaki ilişki uzun yıllar boyunca tartışılmıştır. Öte yandan, RA gibi otoimmün hastalıklarda da monoklonal paraproteinemi prevalansı artmıştır ve bu durum, bu tür hastalarda geç dönemde MM gibi bir malignitenin gelişiminin işareti olabilir. Özellikle uzun süreli RA'li olan hastalar, eğer serumlarında monoklonal paraprotein (özellikle IgA tipinde) bandı varsa myeloma ve lenfoma gelişimi açısından daha büyük bir risk altındadırlar (6). RA'de myeloma riskinin arttığına dair bildirilen raporlarda, bu ilişkiden uzamış antijenik stimülasyonun sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (7).

Ayrıca RA'lilerde IL-6 gen ekspresyonunun anormal olduğu ileri sürülmüştür. IL-6 immünolojik savunma mekanizmasında kilit rol oynayan anti- tümör etkiye sahip pleiotropik bir sitokin olduğundan IL-6 gen ekspresyonunun bozuk olduğu hastalıklarda sekonder malignite riski artabilir (8).

RA'deki immün bozukluklar dışında kullanılan ilaçlar, diagnostik amaçla sık kullanılan X-ray incelemeleri de malignite gelişimine katkıda bulunabilir (5).

MTX, RA tedavisinde modifiye edici ilaç olarak kullanılmaktadır ve %90'dan fazlası böbreklerden değişmeden atılır. Özellikle yüksek dozda verildiğinde distal tübüllerde çökerek intrarenal obstrüksiyona bağlı ABY'ne neden olabilir (9). RA tanısıyla düşük doz MTX alan hastalarda lenfoproliferatif hastalık gelişiminin bildirilmesi ve MTX kullanımı kesildikten sonra spontan remisyon olması nedeniyle, MTX kullanımında lenfoproliferatif hastalık gelişiminin rastlantı olmadığı ileri sürülmüştür (10,11). İmmünosupresyon amacı ile sitotoksik ilaç kullanımı başta cilt malignensileri ve lenfoproliferatif hastalıklar olmak üzere sekonder malignensi gelişimi riskini artırmaktadırlar (12). Hastamızda tedavi amacı ile kullanılan MTX'in MM gelişiminde katkısı olmuş olabilir.

Hastamızda renal biyopsinin histopatolojik inceleme sonucu ABY nedeninin myeloma böbreği (silendir nefropati) olduğu anlaşılmıştır. Silendir (cast) nefropatisi, multipl myelomada en sık görülen renal lezyon olup böbrek yetersizliğinin de en önemli nedenidir. Şiddetli renal bozukluğun olduğu myeloma hastalarında, histolojik olarak silendir nefropati prevalansı % 63-87 arasında bildirilmektedir (13). Böbrek yetersizliği çoğunlukla myeloma teşhisinin ilk ayı içinde gelişmekte olup, olguların yarısından fazlasında teşhisten önce ortaya çıkmaktadır (14). En önemli diagnostik özelliği, ışık mikroskopisinde de görülebilen silindirlerin varlığıdır. Multinükleer dev hücrelerin de varlığı ile tanı kesinleşmiş olur (15). Patogenezde hafif zincirler anahtar rol oynar. Hiperkalsemi, dehidratasyon, kontrast madde kullanımı, bazı antibiyotikler ve bizim hastamızda da söz konusu olan infeksiyon ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar cast nefropatinin presipitan faktörleridir (2,13,15). Hastaların yarısında böbrek yetersizliği irreversible seyir gösterir.

Hastamızdaki akciğer patolojisinin nedeni büyük olasılıkla RA seyrinde görülebilen interstisyel fibrozistir. Ancak başta MTX olmak üzere hastamızın kullandığı ilaçların da akciğer patolojisinin gelişiminde rolü olabilir.

Sonuç olarak, RA'li bir hastada ABY gelişimi söz konusu olduğunda ilaçlar ve primer hastalığa bağlı renal bozukluklar dışında myelom böbreği de akla gelmelidir. Bu vaka ayrıca görünen bir nedeni olmayan ve böbrek büyüklükleri normal olan akut böbrek yetersizlikli hastalarda invaziv bir tanı yöntemi olan renal biyopsinin tanının konması ve tedavinin planlanmasında değerli bir araç olduğunu göstermektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Lipsky PE. Rheumatoid arthritis. In: Anthony SF, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds), Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill, New York 1998, pp 1880-1888.
2. Yaşar Karaaslan, Tekin Akpolat. Sistemik hastalıklarda böbrek tutulumu. In: Tekin Akpolat, Cengiz Utaş, Gültekin Süleymanlar (eds), Nefroloji El Kitabı. (2.baskı) Güzel Sanatlar Matbaası A.Ş, istanbul, 1999, ss 206-216
3. Youinou P, Le Corre R, Dueymes M. Autoimmune diseases and monoclonal gammopathies. Clin Exp Rheumatol 1996;14 Suppl 14:S55-8)
4. Eriksson M. Rheumatoid arthritis as a risk factor for multiple myeloma: a case-control study. Eur J Cancer 1993; 29(2):259-63
5. Dilek K. Akut böbrek yetmezliği. In: Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (eds), Nefroloji El Kitabı (2.baskı) Güzel Sanatlar Matbaası A.Ş, istanbul, 1999, ss 206-216
6. Kelly CA. Paraproteins in rheumatoid arthritis and related disorders. Int J Clin Lab Res 1992; 21(4):289-91 (abstract)
7. Cohen HJ, Bernstein RJ, Grufferman S. Role of immune stimulation in the etiology of multiple myeloma: A case-control study. Am J Hematol 1987; 24:119.
8. Akira S, Kishimoto T. The evidence for interleukin-6 as an autocrine growth factor in malignancy. Semin Cancer Biol 1992; 3(1): 17-26
9. Oymak O. Toksik Nefropati. In: Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (eds), Nefroloji El Kitabı (2.baskı ). Güzel Sanatlar Matbaası A.Ş, istanbul 1999, ss 372-381
10. Chevrel G, Berger F, Miossec P et al. Hodgkin disease and B cell lymphoproliferation in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a kinetic study of lymph node changes. Arthritis Rheum 1999; 42: 1773-1776.
11. Georgescu L, Paget SA. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: what is the evidence of a link with low methotrexate? Drug Safety 1999, 20: 475-487.
12. Penn I. Cancers complicating organ transplantation. N EngJMed, 1991; 323, 1767-9.

13. Ganeval D, Cathomen M, Noel LH, Grunfeld JP. Kidney involvement in multiple myeloma and related disorders. *Contrib Nephrol* 1982; 33: 210-222
14. Winearls CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int* 1995; 48(4): 1347-1361
15. Pirani CL, Silva F, D'Agati V, Chander P, Striker LM. Renal lesions in plasma cell dyscrasias: ultrastructural observations. *Am J Kidney Dis* 1987; 10(3): 208-221