

# HIPERKALCEMIJA U MALIGNITETIMA (MULTIPLI MIJELOM)

*Goran Cvijović, Dragan Micić, Svetlana Zorić, Aleksandra Kendereški,  
Mirjana Šumarac-Dumanović, Danica Pejковиć*

---

---

**S a ž e t a k:** U više od 90% slučajeva hiperkalcemije uzrok su hiperparatiroidizam i maligne bolesti. U maligne bolesti kod kojih se često verifikuje hiperkalcemija spadaju skvamozni karcinom pluća, karcinom dojke, karcinom bubrega i hematološki maligniteti, među kojima je i multipli mijelom. Prikazujemo slučaj pacijenta sa multiplim mijelomom koji je imao atipičnu kliničku i laboratorijsku prezentaciju: neadekvatne starosne dobi, bez znakova infekcije i poremećaja koagulacije, urednih azotnih materija, sa hiperkalcemijom uz neadekvatno suprimovan nivo paratiroidnog hormona u serumu i povišenu alkalnu fosfatazu. S obzirom na izostanak radiografskih znakova, karakterističnih za hiperparatiroidizam, insistirano je na dijagnosici multiplog mijeloma, što je na kraju i verifikovano nalazom biopsije kosne srži. Zbog dualne prirode hiperkalcemije u multiplom mijelomu terapiju uvedeni bisfosfonati.

**A b s t r a c t:** Hyperparathyroidism and malignancies are responsible in more than 90% cases of hypercalcemia. The cancer of lung, breast, kidney as well as haematologic malignancies (including multiple myeloma) are the most often presented with hypercalcemia. We are presenting a patient with atypical clinical and laboratorial presentation of multiple myeloma(MM): he was younger then expected for MM, without signs of infection and bleeding, with normal renal function, with hypercalcemia and not supressed level of PTH and elevated alkaline phosphatase. There was no radiographic signs of hyperparathyroidism. Biopsy of bone marrow demonstrated a infiltration with malignant myeloma-cells. A therapy with bisphosphonates was initiated.

---

Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KCS,  
Dr Subotića 13,  
11000 Beograd  
tel. 644-650  
fax: +381-11-685-357  
e-mail: cvijovicg@ptt.yu

## *Uvod*

Hiperkalcemijska stanja u malignitetima se karakterišu suprimovanim nivoom PTH i vitamina D (izuzev i limfomima gde je povišen nivo 1,25-dihidroksi vitamina D smatran uzrokom humoralne hiperkalcemije). Ovakav nalaz se učekuje i u multiplom mijelomu gde je hiperkalcemija posledica lokalne osteolize usled parakrinog delovanja citokina (TNF  $\alpha$ , IL-1,..) produkovanih u malignim plazmocitima metastaziranim u kosti, kao i usled humoralnog efekta efekta IL-6 i PTHrp koje takođe sekretuju ove ćelije (1). U oko 10% hiperkalcemija može se raditi o istovremenom postojanju hiperparatireoidizma i maligne bolesti (2), što je možda slučaj i kod našeg pacijenta, obzirom na atipičnu kliničku i laboratorijsku prezentaciju u smislu multiplog mijeloma.

## *Prikaz slučaja*

Pacijent, star 52 godine, dvadeset dana pred prijem u Institut za endokrinologiju Kliničkog centra Srbije, prilikom podizanja lakog tereta osetio je jak bol u kičmi. Kratko je ispitivan i lečen u Italiji i Makedoniji, a potom je preveden u ZC Jagodina. Tom prilikom su radiografski verifikovani mnogobrojni prelomi kostiju i osteolitičke promene na svodu lobanje. Laboratorijski verifikovana hiperkalcemija (3 mmol/l), dok je ehosonografskim pregledom vrata uočen nodus u levom režnju štitaste žlezde i posumljano je na primarni hiperparatireoidizam, zbog čega je pacijent upućen u naš Institut radi daljeg ispitivanja. Na prijemu, pacijent se žalio na difuzni bol u grudnom košu, otežano disanje, kašalj, iskašljavanje beličastog sadržaja, gubitak u telesnoj težini od 10 kg za mesec dana, smanjen apetit, zatvor u trajanju od dve nedelje, učestalo i noćno mokrenje, bolove u mišićima vrata, grudnog koša i trbuha i otežano kretanje. Bio je pušač (20 godina, 60 cigareta na dan), a u vreme Černobilske katastrofe proveo je 5 dana dvadeset km od mesta nesreće.

Objektivno, bolesnik je svestan, orijentisan, eupnoičan, acijanotičan, afebrilan, otežano pokretan, dobre OMG i uhranjenosti (BMI= 25.1 kg/m<sup>2</sup>). Koža vlažna, očuvanog turgora i elasticiteta. Na plućima bazalno, obostrano, kasno inspirijumsko niskotonsko zviždanje. Srčana akcija ritmična, fr.=72/min, tonovi jasni bez patoloških šumova. TA=150/110 mmHg. Trbuh zategnute muskulature, lako bolno osetljiv u predelu želuca i desnog rebarnog luka. Ostali fizikalni nalaz po sistemima uredan.

U rutinskim biohemijskim analizama nema znakova anemije, zapaljenski sindrom je pozitivan (visok fibrinogen, umereno ubrzana sedimentacija, granični leukociti), nema retencije azotnih materija, klirens kreatinina normalan. U elektrolitnom statusu perzistira hiperkalcemija (2.7-3.1 mmol/l), uz normalne vrednosti fosfata i povišenu alkalnu fosfatazu. PTH na prijemu 26.7 pg/ml (uz Ca 3.1 mmol/l), ponovljeni 14.8 pg/ml (uz Ca 2.7mmol/l). Ostali nalaz u referentnim vrednostima. (TABELA 1). Elektroforezom proteina pokazana „suspektna M-komponenta u gama-zoni”, imunoelektrofo-

rezom se na lakom lancu IgG (IgGk-tip) uočava deformacija koja se ne može imunohemijski definisati u smislu potvrde prisustva M komponente. Nalaz u sedimentu urina uredan, kalcijureza pojačana, klirens fosfora i tubulska reapsorpcija fosfora u okviru referentnih vrednosti. Nalaz na Bence-Jones proteine je bio dva puta negativan.

Radiografski, na kostima grudnog koša difuzne osteolitičke promene sa znacima frakture sternuma (uz dislokaciju fragmenata) III-VII, IX-X rebra, kao i X torakalnog pršljena. U plućima je bila obostrano naglašena vaskularna šara uz znake konsolidacije parakardijalno bazalno levo. U srednjem i donjem plućnom polju, levo uz lateralni torakalni zid, dve oštro ograničene vretenaste formacije inteziteta mekog tkiva koje su pleuralnog porekla. Opisane promene odgovaraju sekundarnim depositima. Na obema nadlakticama, prikazanim delovima klavikula i skapula, uočavaju se brojne osteolitičke promene, kao i na natkolenicama, pubičnim i ishijadičnim kostima. Opisane promene odgovaraju difuznim metastazama.

Ehosonografski, u lateralnom delu levog režnja štitaste žlezde hipoehogen nodus promera 8 mm bez jasne kapsule. Ne uočava se regionalna limfadenopatija. U žučnoj kesi multipli kalkulusi promera do 10 mm. U bubrezima obostrana mikrolitijaza, bez dilatacije PK sistema. Ostali nalaz uredan.

Urađena je punkcija kosne srži (crista iliaca) pri čemu je citološkom analizom aspirata verifikovano 9% plazmocita patološkog izgleda, dok je u ponovljenom punktatu sadržaj plazmocita 12%. Patohistološki nalaz biopsije kosnog tkiva je pokazao da su hematopoetski elementi znatno redukovani, očuvanog kontinuiteta sazrevanja, potisnuti difuznim tumorskim infiltratima. Morfoloski nalaz u potpunosti odgovara difuznoj/intersticijalnoj infiltraciji srži multiplim mijelomom, gradus II.

Bolesnik je nakon punkcije kostne srži i aplikovanja 60 mg Pamidronata (Aredia®) uz sugestiju hematologa preveden u Institut za hematologiju KCS, gde je PH nalazom biopsije kosti definitivno verifikovano postojanje multiplog mijeloma i započeta kombinovana citostatska i zračna terapija.

**Tabela 1. Izvod iz laboratorijskih analiza**

Er	5.22	Kalcijum	3.1	Hlor	100	Urea	9.5
Hgb	146	Fosfati	1.4	Bikarbonati	32	Kreatinin	101
Tr	325	Albumin	44	AST	23	Klir. Kreat.	77
Le	9.9	Alk. Fosf.	199	ALT	26	Ac.uricum	307
Fibrinogen	8.4	Natrijum	142	Holesterol	6.0	Kalcijureza	504
SE	54	kalijum	4.4	Trigliceridi	3.0	TRP	86

## *Diskusija*

Hiperkalcemija predstavlja humoralnu manifestaciju većeg broja kliničkih entiteta, među kojima hiperparatireoidizam i maligna oboljenja sačinjavaju više od 90% slučajeva (1). Ostatak čine sarkoidoza i druge granulomske bolesti, zatim razne endokrinopatije (hipertireoza, adrenalna insuficijencija, feohromocitom, akromegalija, VIP-omi), familijarna hipokalcirijska hiperkalcemija, primena raznih lekova (Li, tamoxifen, estrogeni, vit.D i drugi), kao i stanja imobilizacije i dehidracije(2). Kada su u pitanju maligne bolesti, hiperkalcemija se javlja obično kada klinički znaci i simptomi već ukazuju na postojanje malignog procesa. Kod ovih pacijenata od prvog detektovanja hiperkalcemije do smrti obično prođe manje od 6 meseci (3). Patofiziološki mehanizmi nastanka hiperkalcemije uključuju:

- 1) humoralni efekat sistemski povišenih tumorskih produkata (PTHrP, IL-6,...), koji čini 80% slučajeva hiperkalcemije u malignitetima,
- 2) lokalnu osteolizu kostiju posredovanu autokrinim i parakrinim efektom produkata tumorskih ćelija koje su metastazirale u kosti (1).

Od karcinoma kod kojih možemo očekivati pojavu hiperkalcemije spadaju skvamozni karcinom pluća (mikrocelularni i adenokarcinom znatno ređe), karcinomi dojke, bubrega i urogenitalnog trakta i hematološki maligniteti (1).

U hematološke malignitete, koji se često laboratorijski prezentuju, hiperkalcemijom spadaju Hodgkin-ov limfom, non-Hodgkin-ovi limfomi, adultna leukemija T-ćelija i multipli mijelom. U prva 3 oboljenja hiperkalcemija je isključivo humoralne prirode. Do skoro se znalo da je kod Hodgkin-ovog i non-Hodgkin-ovih limfoma povišen nivo 1,25-dihidroksivitamina D, ekstrarenalnog porekla, uzrok hiperkalcemije. Daljim ispitivanjem je, međutim, pokazano da je PTHrP dodatni faktor, ako ne i važniji, u nastanku ovog elektrolitnog poremećaja. Na ime, u oko 60% pacijenata sa limfomom i pratećom hiperkalcemijom je verifikovan povišen nivo PTHrP u serumu, dok kod normokalcemičnih oko 20% pacijenata ima povišen nivo PTHrP. Primenom hemioterapije dolazi do pada nivoa PTHrP i normalizacije kalcemije što dodatno ukazuje da je PTHrP uzrok hiperkalcemije u većine ovih pacijenata (4).

Multipli mijelom nastaje nekontrolisanom proliferacijom plazmocita iz jednog klon. Predstavlja drugi po učestalosti hematološki kancer, odmah iza non-Hodgkinovih limfoma (5). Uzrok ovog oboljenja je nepoznat, ali je primećena pojačana učestalost u zonama povećane radioaktivnosti. Postoje podaci o ulozi genetske predispozicije i hronične izloženosti antigenu u nastanku multiplog mijeloma (radnici u kontaktu sa naftnim derivatima i farmeri češće oboljevaju). Osnovna tri parametra za dijagnozu multiplog mijeloma su: 1) nalaz plazmocita u kostnoj srži veci od 10%, 2) litičke lezije kostiju i 3) nalaz M-komponente u serumu/urinu. Pored navedenog, elementi koji upućuju na ovo oboljenje su životna dob (prosek godina pacijenata u trenutku dijagnoze je 68), hiperkalcemija uz normalne vrednosti alkalne fosfataze, anemija, veoma ubrzana sedi-

mentacija, sklonost ka krvarenju i bakterijskim infekcijama, bubrežna insuficijencija i neurološki defeciti (6). Međutim, poslednjih par decenija registrovano je da je oko 50% pacijenata sa multiplim mijelomom mlađe od 60 godina, uz primetan rast broja obolelih mlađih od 40 godina (7).

Maligne plazma ćelije imaju kompleksne hromozomske promene koje mogu dovesti do pojačane ekspresije i aktivacije određenih gena. Ovi aktivirani geni kodiraju sekreciju faktora koji mogu menjati mikrosredinu tumora (7). Poređenjem pacijenata sa i bez osteolitičkih promena pokazana je prekomerna ekspresija 4 gena kod pacijenata sa osteolitičkim promenama. Samo jedan od njih, dickkopf (DKK1), kodira sekreciju proteina sa dokazanom ulogom u formiranju kostiju. Odnosno, prisustvo DKK1 proteina je dokazano u ćelijama mijeloma pacijenata sa osteolitičkim promenama, dok se ne nalazi u normalnim plazma ćelijama i kod pacijenata koji nemaju osteolitičke promene. Osteolitičke promene, uzrok hiperkalcemije u ovih pacijenata, su posledica aberantne osteoklastne aktivnosti, što je pokazano i efikasnošću terapije bisfosfonatima. Međutim, i pored bisfosfonatske terapije, ne dolazi do pojačanog deponovanja kostiju od strane osteoblasta u litičkim lezijama što ukazuje da je i funkcija osteoblasta oštećena. Značaj DKK1 proteina je u tome što blokira završnu diferencijaciju osteoblasta i stimuliše ranu proliferaciju i smanjenu funkcionalnost mezenhimskih matičnih ćelija. Naime, osteoblastni prekursori proizvode velike količine liganda receptorskog aktivatora za nukleusni faktor-kB (RANKL) koji u interakciji sa interleukinima, stimuliše diferencijaciju, aktivaciju i funkcionalnost osteoklasta. Povišen nivo RANKL je udružen sa markerima resorpcije kostiju, osteolitičkim lezijama i kraćim preživljavanjem. Zreli osteoblasti nemaju sposobnost sekrecije RANKL u značajnim količinama. *In vitro* studije su pokazale da se primenom anti-DKK1 antitela neutralizuje blokada diferencijacije osteoblasta (8,9,10). Na osnovu dobijenih nalaza, zaključuje se da je lokalna osteoliza u multiplom mijelomu posledica ne samo poremećene funkcije osteoklasta, već i osteoblasta.

Relativno čest nalaz osteoporoze u pacijenata sa multiplim mijelomom je ukazalo na mogućnost postojanja pridruženog, humoralnog uzroka hiperkalcemije u ovih pacijenata. Nalaz povišenih citokina, pre svih IL-6 je mogao, donekle, da objasni humoralni element hiperkalcemije, međutim, on ima slab osteoresorbujući efekat (11) i nije konstantno povišen u serumu pacijenata sa multiplim mijelomom (12). Nedavno, *in vitro* studije su pokazale prisustvi PTHrp mRNA u kulturi ćelija multiplog mijeloma, da bi *in vivo* studije pokazale da se u oko 30% hiperkalcemičnih pacijenata sa multiplim mijelomom nalazi povišen nivo PTHrp u serumu (13,14). Pored parakrinog efekta na okolne osteoklaste, PTHrp iz ćelija multiplog mijeloma dovodi do osteoporoze i humoralne hiperkalcemije. U istim studijama dokazana je simultana produkcija PTHrp i IL-6 i međusobno potenciranje efekata ova dva hormona. Hiperkalcemija uzrokovana PTHrp je pojačana delovanjem IL-6 kroz mehanizam stvaranja većeg pula ranih prekursora osteoklasta, dok istovremeno, PTHrp stimuliše produkciju IL-6 u osteogenim ćelijama (13). Stoga, hiperkalcemija u multiplom mijelomu ima dualnu genezu: lokalnu-osteolitičku i sistemsku-humoralnu.

Tokom poslednjih 50 godina, temelj terapije multiplog mijeloma su bili alkilirajući agensi (Melphalan, Ciklofosamid, Hlorambucil), zračna terapija i kortikosteroidi. Ova terapija je dovela do smanjenja i/ili otklanjanja simptoma i regresije bolesti, ali nije poboljšavala preživljavanje iznad medijane od 3 godine. Skorijim tehnološkim napredovanjem omogućeno je da se nakon terapije melphalanom i zračenjem celog tela obavi autologna transplantacija matične ćelije hematopoeze, što je dovelo do kompletnog odgovora u preko 50% pacijenata uz stopu mortaliteta manju od 3% i kod onih pacijenata koji nisu odgovarali na druge modele terapije. Ovi rezultati su inicirali da je ova terapija sada početni terapijski plan kod pacijenata sa multiplim mijelomom mlađih od 65 godina, odnosno je da je multipli mijelom sada najčešća indikacija za transplantaciju matične ćelije hematopoeze u svetu (5).

Kao suportivna terapija, u cilju prevencije komplikacija ali i zbog svog direktnog dejstva na ćelije mijeloma, centralno mesto zauzimaju bisfosfonati. U multipлом mijelomu Pamidronat (Aredia®) deluje kao specifični inhibitor osteoklastne aktivnosti i dovodi do indukcije apoptoze osteoklasta i ćelija malignog mijeloma što dovodi do skleroze litičkih metastaza. Svojim delovanjem on smanjuje bol i incidencu patoloških fraktura (samo kada su u pitanju kičmeni pršljenovi tj. kosti trabekularne strukture, dok na vanvertebralne kosti nema navedeni efekat), odnosno poboljšava kvalitet i dužinu života (15). Istovremeno, uzrokujući smanjenu ćelijsku proliferaciju i apoptozu malignih plazmocita dovodi do pada nivoa IL-6 i PTHrp, odnosno regulacije hiperkalcemije (4).

U slučaju našeg bolesnika, starosna dob, hiperkalcemija, PTH neadekvatno visok za postojeće vrednosti kalcemije, povišene vrednosti alkalne fosfataze, obostrana nefrolitijaza, multiple frakture kostiju, dva puta negativni Bence-Jones proteini u urinu kao i EHO nalaz nodusa u štitastoj žlezdi, usmeravali su nas u pravcu hiperparatireoidizma. Istovremeno, rtg znaci hiperparatireoidizma na kostima šaka i ostalog dela skeleta su bili negativni (korteks normalne debljine bez subperiostalne resorpcije i cista). Diferencijalno dijagnostički razmatrali smo postojanje maligne bolesti kao uzroka hiperkalcemije. Laboratorijskim pretragama i tehnikama vizualizacije nisu uočeni znaci koji bi ukazivali na postojanje karcinoma pluća, bubrega, prostate i mokraćne bešike. Nalaz u aspiratu kostne srzi od 9% plazmocita, zajedno sa difuznim osteolitičkim promenama najavljivao je mogućnost postojanja multiplog mijeloma, te je pacijent preveden u Institut za hematologiju, gde je PH nalaz kostne srzi verifikovao postojanje istog. Naknadno pristigli rezultat ponovljenog PTH i elektroforeze proteina, kao i pozitivni Bence-Jones proteini u urinu dobijeni u Institutu za hematologiju uklopili su se u konačnu dijagnozu.

Kod prikazanog bolesnika sa multiplim mijelomom imali smo nekoliko parametara koji su apsolutno odstupali od očekivanog nalaza za ovu bolest. To su: starosna doba, odsustvo anemije i poremećaja koagulacije, očuvanost bubrežne funkcije, povišena vrednost alkalne fosfataze i dva puta negativni Bence-Jones proteini u urinu. Što se tiče dobijenih različitih vrednosti PTH, kod našeg bolesnika bi se moglo razmatrati istovremeno po-

stojanje i hiperparatireoidizma i multiplog mijeloma. U literaturi se mogu naći podaci o istovremenom postojanju ove dve bolesti u manje od 10% svih hiperkalcemija (2).

### *Literatura*

1. Shoback D, Funk J: Humoral Manifestations of Malignancy. U: Basic & Clinical Endocrinology. Greenspan FS, Gardner DG (ured.), Lange Medical Books/Mc Graw-Hill, New York, USA, str. 778-91, 2001.
2. Damjanović S.: Poremećaji metabolizma kalcijuma. U: Urgentna endokrinologija. Slijepčević D., Nešović M., Micić D., V.Popović (ured.), Savremena administracija, Beograd, str. 249-78, 1997.
3. Mundy GR, Guise TA.: Hypercalcemia of malignancy. Am J Med, 1997; 103: 134, 1997.
4. Kremer R, Shustik C, Tabak T, Papavasiliou V, Goltzman D: Parathyroid-Hormone-Related Peptide in hematologic malignancies. Am J Med. 1996; 100: 406-411,1996.
5. Stadtmauer EA: Multiple Myeloma, 2004-One or Two Transplants. New Engl J Med, 2003; 349 (26): 2551-3, 2003.
6. Longo DL: Multiple myeloma. U: Harrison's principles of internal medicine, 15th Edition, Braunwald E, (ured.), Mc Graw-Hill, New York, 2001.
7. Glass DA, Patel MS, Karsenty G: A new insight into the formation of osteolytic lesions in multiple myeloma. N Engl J Med, 2003; 349 (26): 2479-80, 2003.
8. Tian E, Zhan F, Walker R et al.: The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. N Engl J Med, 2003; 349(26): 2483-94, 2003.
9. Sezer O, Heider U, Zavrski I. et al.: RANK ligand and osteoprotegerin in myeloma bone disease. Blood, 2003; 101: 2094-8.
10. Atkins GJ, Kostakis P, Pan B et al.: RANKL expression is related to the differentiation state of human osteoblasts. J Bone Miner Res, 2003; 18: 1088-98, 2003.
11. De la Mata J, Uy HL, Guise TA Et al.: Interleukin-6 enhances hypercalcemia and bone resorption mediated by parathyroid hormone-related protein in vivo. J Clin Invest. 1995; 95: 2846-2852, 1995.
12. Klein B, Zhang X, Jourdan M Et al.: Paracrine rather than autocrine regulation of myeloma-cell growth and differentiation by interleukin-6. Blood. 1989; 73: 517-526, 1989.
13. Ohmori M, Nagai M, Fujita M, et al: A novel mature B-cell line (DOBIL-6) producing both parathyroid hormone related protein and interleukin-6 from a myeloma patient presenting with hypercalcemia. Br J Haematology. 1998; 101: 688-693,1998.

14. Schneider HG, Kartsogiannis V, Zhou H, Chou ST, Martin J, Grill V: Parathyroid hormone-related protein mRNA and protein expression in multiple myeloma: a case report. *J Bone Miner Res.* 1998; 13: 1640-1643, 1998.
15. Berenson J R, Lichtenstein A, Porter L et al.: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med,* 1996; 334: 488-93, 1996.