



Teriparatid Kullanımı Sırasında Gelişen Multipl Miyelom Olgusu

Multiple Myeloma Case Developed During the Use of the Teriparatide

© Zehra Erdemir, © Ayşe İyiyapıcı Ünübol*, © Mustafa Ünübol, © Esra Ercan Aktekin**, © İrfan Yavaşoğlu***, © Engin Güney

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

*Aydın Atatürk Devlet Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Aydın, Türkiye

**Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

***Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

Öz

Rekombinant insan paratiroid hormonu (1-34) (rhPTH 1-34) olan teriparatid, şiddetli osteoporoz tedavisi için kullanılan anabolik ilaç sınıfına ait olan bir ilaçtır. Teriparatid tedavisinin bilinen yan etkileri arasında plazma hücre diskrazileri yer almasa da olgu sunumları şeklinde birliktelikleri bildirilmiştir. PTH 1-34'ün osteoblastları uyardığı ve dolaylı olarak osteoklast uyarısı ile reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand (RANKL), RANK ve IL-6 stimülasyonu yaptığı bilinmektedir. Multipl miyelomda RANKL/OPG sistem ile osteoklast ve osteoblast aktivite arasında ilişkiler mevcuttur. Bu çalışmada teriparatid tedavisi sonrası multipl miyelom gelişen bir olgu sunuyoruz.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, teriparatid, multipl miyelom

Abstract

Recombinant human parathyroid hormone (1-34) (rhPTH 1-34), teriparatide, is a class of anabolic therapy for treating severe osteoporosis. Although plasma cell dyscrasias are excluded among the known side effects of teriparatide treatment, their association in the form of case reports has been reported. PTH 1-34 stimulates osteoblasts and indirectly stimulates receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL), RANK and IL-6 with osteoclast stimulation. There are relationships between RANKL/OPG system and osteoclast and osteoblast activity in multiple myeloma. We report a case with multiple myeloma who developed malignant myeloma after teriparatide treatment.

Keywords: Osteoporosis, teriparatide, multiple myeloma

Giriş

Osteoporoz düşük kemik kütlesi, kemik mikromimarisinde bozulma ve iskelet kırılganlığı ile karakterize bir hastalıktır (1). En sık postmenapozal osteoporoz görülmektedir. Postmenapozal osteoporoz tanısı konulmadan önce, sekonder osteoporoz açısından kemik mineral dansitometrisinde Z-skoru ile laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi ayırıcı tanı açısından her zaman gerekmektedir. Teriparatid, patolojik fraktürle seyreden ciddi osteoporozlu hastalarda kullanılan önemli bir tedavi ajanıdır. Postmenapozal osteoporozu ve patolojik fraktürleri nedeniyle teriparatid tedavisi başlanan ve izleminde patolojik fraktür ve

hiperkalsemi gelişen olguda multipl miyelom (MM) saptadık. Olguda teriparatid tedavisi sırasında MM gelişmesi nedeniyle olgu sunuldu.

Olgu Sunumu

Hastamıza verilerinin bilimsel bir yayında kullanılacağına dair bilgilendirme yapılmış ve hastamızdan onam alınmıştır. Elli dokuz yaş kadın, bilinen herhangi bir hastalık öyküsü yokken Aralık 2018'de bel ve sırt ağrısı olması nedeni ile fizik tedavi ve rehabilitasyon polikliniğine başvurmuştur. Direkt grafide lomber kompresyon fraktürleri saptanmıştır. Çift enerjili X-ışını

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Zehra Erdemir, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

Tel.: +90 543 303 79 77 **E-posta:** z_erdemir@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-8690-7612

Geliş Tarihi/Received: 07.04.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22.06.2021

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Osteoporoz Derneği /Türk Osteoporoz Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

absorbsiyometri (DXA) ölçümünde L (lomber) 1-4 total T-skoru -3,6, Z-skoru -2 olan hasta haftalık alendronat, kalsiyum karbonat ve D vitamini kullanmaktaydı. Torakal vertebra fraktürleri olması nedeni ile teriparatid açısından değerlendirilmek üzere endokrinoloji polikliniğimize yönlendirilmiştir.

Yaklaşık 10 yıldır postmenapozal dönemde olduğunu belirten hastanın follikül stimulan hormon ve estradiol değerleri postmenapozal dönem ile uyumlu idi. Başvurusunda serum kreatinin: 0,69 mg/dL, 25-hidroksivitamin D [25-(OH)D]: 28,4 ng/mL, parathormon (PTH): 64 pg/mL, kalsiyum: 10 mg/dL, fosfor: 2,8 mg/dL, magnezyum: 1,76 mg/dL, alkalen fosfataz (ALP): 113 u/L, prolaktin: 4,22 ng/mL, tiroid uyarıcı hormon (TSH): 1 µU/mL serbest T4: 0,89 ng/dL, total protein: 66,8 g/dL, albumin: 43,3 g/dL, globulin: 23,5 g/dL, sedimentasyon: 33 mm/h olup, karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Hemoglobin: 12,4 gr/dL, çölyak antikorları (anti-gliadin, anti-endomisyum) negatif saptandı. Kullandığı herhangi bir ilacı yoktu. Sigara ve alkol kullanmıyordu ve beden kitle indeksi normal kilo aralığında idi. Ağır spor yapma öyküsü yoktu. Kilo kaybı, ateş ve gece terlemesi yoktu. Bel ve sırt ağrısı dışında herhangi bir yakınması olmayan hasta postmenopozal osteoporoz kabul edildi. Osteoporoz ve

çoklu vertebra fraktürleri (Şekil 1) olması nedeni ile teriparatid tedavisi başlandı.

Altı ay teriparatid kullanan hasta kontrole geldiğinde sırt ve bel ağrılarında artış ve halsizlik yakınması başlamıştı. Kontrol DXA değerlendirmesinde L1-4 T-skoru -4,3, Z-skoru -2,9, femur boynu T-skoru -3,9, Z-skoru -2,7 idi. Teriparatid öncesi kalsiyum ve PTH değerleri normal olan hastanın, yeni bakılan serum kalsiyum değeri: 10,7 mg/dL, PTH: 8,5 pg/mL saptandı. Hastanın ilk başvuru anından itibaren kalsiyum ve PTH değerleri tablo halinde verilmiştir (Tablo 1). Sırt ağrısı olan hastaya torakolomber vertebra manyetik rezonans görüntüleme çekildi. T3, T5, T7-T8, T10 ve T12 vertebralarda yükseklik kaybına neden olmuş kompresyon fraktürleri, T9 vertebrada ise belirgin yükseklik kaybı saptandı (Şekil 2). Vertebralarda multipl düzeyde tanımlanan nodüler kontrastlanan lezyonlar saptanması üzerine metastaz ön planda düşünülerek malignite taraması planlandı. Kemik sintigrafisinde frontal kemikte diffüz aktivite artışı, T 8-9 ve 12. vertebralarda düşük düzeyde aktivite artışları, sol 3. kot ön uçta fokal aktivite artışı, sol 6-7. kot ve sağ 6. kot anterior/anterolateralinde aktivite artışları izlendi (Şekil 3).



Şekil 1. Lomber manyetik rezonans görüntüleme

Tablo 1. Laboratuvar sonuçları

Tarih	Aralık 2018	Mayıs 2019	Ağustos 2019	Eylül 2019
Kalsiyum (mg/dL)	10	10	10,7	11,3
Parathormon (pg/mL)	64	21	8,5	6,9
Hemoglobin (gr/dL)	12,4	11,2	10,3	9,6
Sedimentasyon (mm/h)	33	-	85	-

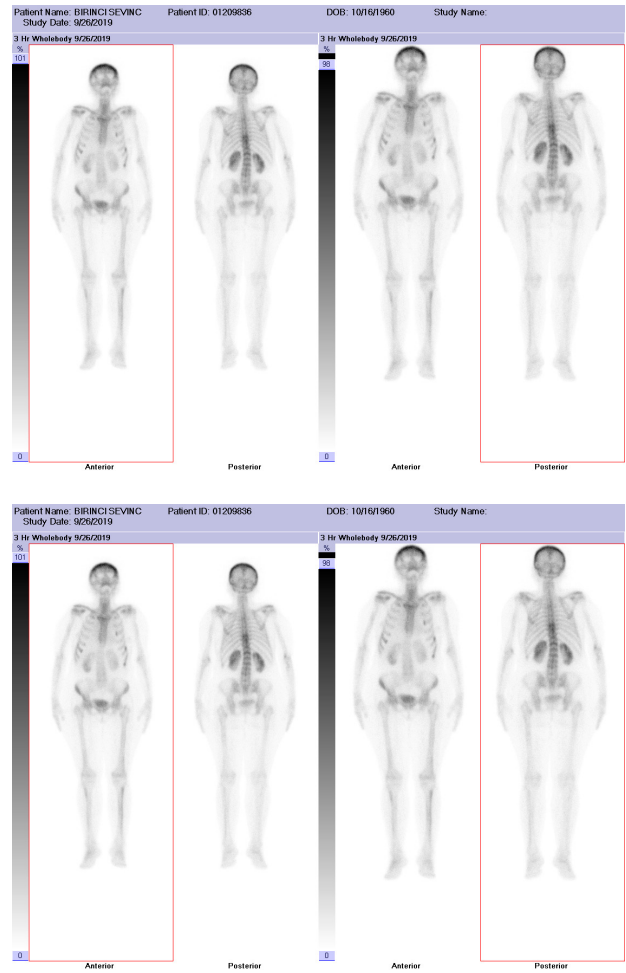


Şekil 2. Lomber manyetik rezonans görüntüleme

Hiperkalsemi ve osteoporoz olan hastada teriparatid tedavisi sonlandırılarak zolendronik asit intravenöz uygulandı. Hemoglobin: 10,3 g/dL, sedimentasyon: 73 mm/h, albümin ve globulin değeri normal olan hastanın, 24 saatlik idrarda 2,5 gram protein görüldü. MM ön tanısı ile istenen protein elektroforezinde immünoglobulin değerleri düşük, kappa serbest hafif zincir 1.790 mg/L (6,7-22,4), kappa/lamda hafif zincir oranı 165,7 (0,31-1,56) olup kappa hafif zincir monoklonal gammopati olduğu görüldü. Periferik kan yayma değerlendirilmesinde rulo formasyonu ve normoblast görülmesi üzerine yapılan kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi ile MM tanısı koyuldu.

Tartışma

Osteoporoz tanılı hastaların büyük çoğunluğunu menapoz sonrası kadınlar oluşturmaktadır. Osteoporozu neden olan sekonder nedenler; hastanın öyküsü, fizik muayene bulguları, sistem sorgulaması, laboratuvar değerlendirmeleri ve DXA'da Z-skoru ile şüphelenilerek araştırılmalıdır. Osteoporoz tanısı koyulan hastalarda başlangıçta önerilen laboratuvar tetkikleri karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, ALP, kalsiyum, fosfor,



Şekil 3. Tüm vücut kemik sintigrafisi

tam kan sayımı ve 25-(OH)D vitaminidir. Hastanın fizik muayene ve öyküsünde sekonder osteoporoz düşündüren bir durum varlığında ön planda düşünülen hastalıklara yönelik tetkikler önerilmektedir. Malabsorbsiyon düşündüren bulgu varlığında albümin, anemi değerlendirmesi, çölyak tetkikleri, idrarda kalsiyum ve fosfor bakılması, romatolojik hastalık şüphesi varlığında romatoid faktör, malignite düşündüren bulgu var ise sedimentasyon, globulin, protein elektroforezi, tirotoksikoz kliniği varlığında TSH, hipogonadizm ya da galaktore varlığında gonadal aks değerlendirmesi, prolaktin bakılması gibi ek tetkikler önerilmektedir (2,3). Bu tetkikler rutin ilk değerlendirmede önerilmemektedir.

Bizim hastamız 10 yıldır postmenapozal dönemde olup ek risk faktörü, patolojik fizik muayene bulgusu yoktu. Ancak hastada çoklu fraktürler ile birlikte ciddi osteoporoz olması nedeni ile başlangıçta ileri inceleme yapılmıştı. Sekonder osteoporoz dışlanan hastaya teriparatid tedavisi başlanmıştı.

Teriparatid tedavisinin advers etkileri incelendiğinde, ratlarda osteosarkom insidansında artış görülmüştür. Ancak bunun nedeninin insanlara kıyasla ratlara verilen dozun 3-60 kat daha fazla verilmiş olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Teriparatid

alan insanlarda ise osteosarkom sıklığı bilinmemektedir (4). Literatürde şu ana kadar teriparatid kullanan hastalarda 3 tane osteosarkom olgusu bildirilmiştir (5). Bu gözlem nedeni ile epifiz plakları açık, nedeni bilinmeyen ALP yüksekliği, Paget hastalık öyküsü, iskelet sistemine radyoterapi (RT) alma öyküsü olan hastalara teriparatid tedavisi verilmesi önerilmemektedir (6). Hastamızda ALP yüksekliği, Paget hastalık öyküsü ya da herhangi bir zamanda RT alma öyküsü bulunmamaktaydı.

PTH 1-34'ün osteoblastları uyardığı ve dolaylı olarak osteoklast uyarısı ile reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand (RANKL), RANK ve interlökin-6 (IL-6) stimülasyonu yaptığı bilinmektedir. Hücre kültürlerinde PTH 1-34'ün IL-6 ekspresyonunu uyardığı görülmüştür (7,8). Malign miyelom hücrelerinin RANKL eksprese edip etmediği bilinmiyor olsa da bu hücrelerin uyarısına yanıt olarak diğer stromal hücreler tarafından RANKL uyarısı olduğu bilinmektedir (9,10). Aktive edilen RANK'nin bazı hematopoetik neoplastik hücreleri apoptozisten koruduğu, RANK'nin ekspresyonunun miyelomda plazma hücrelerinin sağkalımında rol oynadığı ve tümör hücrelerinin doğrudan RANKL eksprese ederek osteoklastları aktive ettiği gösterilmiştir. RANK, RANKL, osteoprotegerin sisteminin metastatik prostat ve meme kanserinde de rol oynadığı bilinmektedir (7).

PTH yüksekliği ile plazma hücre hastalıklarının sıklığının arttığı düşünülmektedir. Primer hiperparatiroidi tedavisi sonrası persiste eden hiperkalsemi nedeni ile eksitus olan bir hastanın otopsisinde miyelom tanısı aldığı görülmüştür (11). Primer hiperparatiroidi hastalarında monoklonal gammapati sıklığında artış görülmesinin tesadüf mü olduğu netlik kazanmamakla birlikte 101 tane primer hiperparatiroidi hastası prospektif olarak incelenmiş ve 2 tanesi MM olmak üzere %10 hastada monoklonal gammapati saptanmıştır (12).

Endojen olarak salgılanan PTH ya da dışarıdan verilen PTH analoglarının IL-6 salgılanmasını artırdığı ve bu sitokinin plazma hücre hastalıklarında önemli olduğu bilinmektedir (13). PTH, IL-6 aracılığı ile plazma hücre klonlarının büyümesini uyarıyor olabilir ve buna bağlı olarak zaten varolan ancak henüz klinik ya da laboratuvar olarak bulgu vermeyen plazma hücre diskrazisi olan hastalarda PTH analogları kullanılarak kemik hastalıklarında kötüleşme, osteoklastın aşırı uyarılması nedeni ile osteoporozda kötüleşme ve kırıklara neden olabileceği düşünülebilir.

Literatürde teriparatid tedavisinden sonra malign miyelom gelişen belirsiz önemi olan monoklonal gammopatili (MGUS) bir olgu ile teriparatid tedavisi kullanan 2 hastada MM saptandığı bildirilmiştir (14,15). Bizim olgumuzda hem klinik hem laboratuvar olarak miyelom düşünmemize neden olabilecek bir bulgu olmayan hastada teriparatid tedavisinin 6. ayında hiperkalsemi, yeni gelişen patolojik fraktür, T ve Z-skorunda kötüleşme saptanması üzerine araya giren sekonder neden olabileceğinden şüphelenildi ve MM saptandı. Literatürde çok az sayıda bildirilen bu birliktelik açısından iki hipotez ön planda düşünüldü. İlk hipotez olgumuzda teriparatid tedavisi başlanmadan önce aslında MM varlığı söz konusuydu ancak laboratuvar bulguları silikti ve tanı konulamamıştı. Teriparatid tedavisiyle klinik tablo hızlandı ve osteoporozda kötüleşme,

yeni patolojik fraktür ve hiperkalsemi gelişti. İkinci hipotez ise postmenapozal osteoporozlu olguda teriparatid kullanımının tetiklediği bir MM olgusu söz konusuydu. Bu olgu ile birlikte özellikle çoklu patolojik fraktürü ve ciddi osteoporozu olup sekonder neden saptanamayan olgularda teriparatid tedavisi başlanmadan önce MM'nin ayırıcı tanıda araştırılmasının önemli olabileceğini ayrıca teriparatid tedavisinin advers olay olarak MM'yi tetikleyebileceğini vurgulamak istemekteyiz.

Etik

Hasta Onayı: Hastamıza verilerinin bilimsel bir yayında kullanılacağına dair bilgilendirme yapılmış ve hastamızdan onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Z.E., M.Ü., E.G., Dizayn: : Z.E., M.Ü., E.G., Veri Toplama veya İşleme: Z.E., A.İ.Ü., M.Ü., E.E.A., Analiz veya Yorumlama: Z.E., A.İ.Ü., M.Ü., İ.Y., E.G., Literatür Arama: Z.E., A.İ.Ü., M.Ü., İ.Y., E.G., Yazan: Z.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar, bu çalışma için herhangi bir finansal destek almadıklarını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2359-81.
2. Cohen A, Shane E. Treatment of Premenopausal Women with Low Bone Mineral Density. *Curr Osteoporos Rep* 2008;6:39-46.
3. Martinez-Morillo M, Grados D, Holgado S. Premenopausal Osteoporosis: How to Treat? *Reumatol Clin* 2012;8:93-7.
4. Hodsmen AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005;26:688-703.
5. Cipriani C, Irani D, Bilezikian JP. Safety of osteoanabolic therapy: a decade of experience. *J Bone Miner Res* 2012;27:2419-28.
6. Vahle JL, Sato M, Long GG, Young JK, Francis PC, Engelhardt JA, et al. Skeletal change in rats given Daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 2002;30:312-21.
7. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. CLINICAL Review #: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4514-21.
8. Buxton EC, Yaow, Lane NE. Changes in serum receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand, osteoprotegerin, and interleukin-6 levels in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with human parathyroid hormone (1-34). *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3332-6.
9. Liang JD, Hock JM, Sandusky GE, Santerre RF, Onyia JE. Immunohistochemical localization of selected early response genes expressed in trabecular bone of young rats given hPTH1-34. *Calcif Tissue Int* 1999;65:369-73.
10. Giuliani N, Colla S, Rizzoli V, Barillé-Nion S, Bataille R. Do human myeloma cells directly produce the receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) or induce RANKL in the bone marrow microenvironment? *Cancer Res* 2004;64:772-5.

11. Stone MJ, Lieberman ZH, Chakmakjian ZH, Matthews JL. Coexistent myeloma and primary hyperparathyroidism. JAMA 1982;247:823-4.
12. Arnulf B, Bengoufa D, Sarfati E, Toubert ME, Meignin V, Brouet JC, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy in patients with primary hyperparathyroidism: A prospective study. Arch Intern Med 2002;162:464-7.
13. Treon SP, Anderso KC. Interleukin-6 in multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. Curr Opin Hematol 1998;5:42-8.
14. Koski AM, Sikiö A, Forslund T. Teriparatide treatment complicated by malignant myeloma. BMJ Case Rep 2010;2010:bcr0120102681.
15. Mumford ER, Raffles S, Reynolds P. Coexistent osteoporosis and multiple myeloma: when to investigate further in osteoporosis. BMJ Case Rep 2015;2015:bcr2015210896.