



## CLINICAL AND LABORATORY FEATURES IN DIFFERENT IMMUNOLOGIC TYPE OF MULTIPLE MYELOMA

### KLINIČKE I LABORATORIJSKE ODLIKE POJEDINI IMUNOLOŠKIH TIPOVA MULTIPLOG MIJELOMA

Mina Stojković<sup>1</sup>, Adrijana Mladenović<sup>1</sup>, Marija Spasić<sup>1</sup>, Nenad Govedarović<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Niš, Srbija

<sup>2</sup> Klinika za hematologiju i kliničku imunologiju, Klinički centar Niš, Beograd, Srbija

**Correspondence:** minastojkovic@hotmail.com

#### Abstract

**Introduction:** Multiple myeloma (MM) is a malignant blood disease, characterized by clonal proliferation of malignant plasma cells in the bone marrow and clinical manifestation of a disease that is heterogeneous and it's stratified by an internationally recognized Durie-Salmon classification (DS).

**Aim:** The aim of this study was to determine whether the immune type of multiple myeloma affects the clinical and laboratory characteristics of the disease.

**Material and methods:** The study included 45 newly diagnosed patients with MM (25 men and 20 women), the average age of  $62.21 \pm 8.62$  years. A comparative analysis was performed between the class of M - protein and the mean value of the parameters contained in the DS classification.

**Results:** The most common immune type was IgG MM. Considering gender, age, serum albumin values, total proteins, LDH, hemoglobin, beta 2 - MG, radiographic findings (number of osteolysis) and DS stages, there was no statistically significant difference in relation to individual immunological types MM. The IgD type was associated with a higher incidence of hypercalcemia than IgG and IgA type ( $p < 0.01$ ) and with a higher incidence of renal insufficiency, compared to IgA MM ( $p < 0.01$ ) and IgG MM ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Our findings exclude the association of Ig type of multiple myeloma with individual biochemical parameters, except for the increased incidence of hypercalcemia and renal insufficiency in IgD MM, which corresponds to literature data.

#### Keywords:

myeloma,  
M - protein,  
clinical features



## Sažetak

**Uvod:** Multipli mijelom (MM) je maligna bolest krvi koja se karakteriše klonskom proliferacijom malignih plazmocita u koštanoj srži i kliničkim ispoljavanjem bolesti koje je heterogeno i stratifikuje se po međunarodno priznatoj Duri-Salmonovoj (*Durie-Salmon*) klasifikaciji (DS).

**Cilj:** Cilj rada je bio utvrditi da li imunološki tip multiplog mijeloma utiče na kliničko-laboratorijske odlike bolesti.

**Materijal i metode:** Studija je obuhvatala 45 novodijagnostikovanih bolesnika sa MM (25 muškaraca i 20 žena), prosečne dobi  $62,21 \pm 8,62$  godine. Komparativna analiza je vršena između klase M - proteina i srednje vrednosti parametara sadržanih u DS klasifikaciji.

**Rezultati:** Najčešći imunološki tip je bio imunoglobulin G (IgG) MM. Uzimajući u obzir pol, godine starosti, vrednosti serumskog albumina, ukupnih proteina, LDH, hemoglobina, beta 2 - MG, radiografski nalaz (broj osteoliza) i DS stadijum, nije utvrđena statistički značajna razlika u odnosu na pojedine imunološke tipove MM. Imunoglobulin D (IgD) tip je bio udružen sa većom incidencijom hiperkalcijemije u odnosu na IgG i IgA tip ( $p < 0,01$ ) i sa većom incidencijom bubrežne insuficijencije u odnosu na IgA MM ( $p < 0,01$ ) i IgG MM ( $p < 0,05$ ).

**Zaključak:** Naši nalazi isključuju udruženost Ig tipa multiplog mijeloma sa pojedinim biohemijskim parametrima, izuzev povećane incidencije hiperkalcijemije i bubrežne insuficijencije u IgD MM, što odgovara podacima iz literature.

### Ključne reči:

mijelom,  
M - protein,  
kliničke odlike

## Uvod

Multipli mijelom (MM) je maligna bolest krvi koja se karakteriše klonskom proliferacijom malignih plazmocita u koštanoj srži sposobnih da sekretuju monoklon-ski imunoglobulin (M - protein) i/ili njegove lake lance - *kappa* ili *lambda*. To je bolest starijih osoba, nešto češća kod muškaraca (1), sa prosečnom starošću u vreme postavljanja dijagnoze oko 69 godina (2). U kliničkoj slici, kod 70-80% bolesnika, postoje znaci i simptomi anemije zbog insuficijencije eritropoeze (3), a mogući su i bolovi u kostima i patološke frakture izazvane osteolizomnim promenama u sklopu koštane bolesti (4). U laboratoriji postoji ubrzana sedimentacija (SE), može da bude povišena serumska laktat dehidrogenaza eritrocita (LDH), inicijalno su kod 30-60% bolesnika prisutni znaci oštećene bubrežne funkcije - povišene vrednosti serumske uree i kreatinina (5), dok se hiperkalcijemija utvrđuje kod 25% bolesnika sa izraženom osteolizom skeleta (6).

Naše istraživanje je imalo za cilj da utvrdi kliničke i laboratorijske odlike pojedinih imunoloških tipova MM, ispita da li postoje razlike među pojedinim imunološkim tipovima MM u pogledu ispitivanih parametara i uporedi ih sa podacima iz literature.

## Materijal i metode

Retrospektivnom studijom obuhvaćeno je 45 novodijagnostikovanih bolesnika sa MM (25 muškaraca i 20 žena), lečenih od januara 2014. do decembra 2017. godine na Klinici za hematologiju i kliničku imunologiju, Kliničkog centra u Nišu. Detaljna struktura bolesnika data je u **tabeli 1**.

Prosečna starost ispitanika iznosila je  $62,21 \pm 8,62$  godine, sa najmlađim bolesnikom od 45 godina i najstarijim od 84 godine.

Dijagnoza bolesti je postavljena na osnovu anamneze i kliničkog pregleda, krvne slike i sedimentacije, biohemijskih analiza (kreatinin, ukupni proteini, albumini, beta 2 - MG, LDH, serumski kalcijum), citološkog pregleda punktata koštane srži i radiografije skeleta. Imunoelektroforezom proteina seruma utvrđen je imunološki tip MM, tj. klasa monoklonske belančevine (M - komponente) i tipa Bens Džonsove (*Bence Jones*) belančevine (*kappa* ili *lambda* laki lanci).

**Tabela 1.** Struktura bolesnika po polu i starosti

Pol	No	Min (godine)	Max (godine)	Prosečno	SD
Muški	25	51	84	63,34	8,81
Ženski	20	45	73	61,77	8,33
Ukupno	45	45	84	62,21	8,62

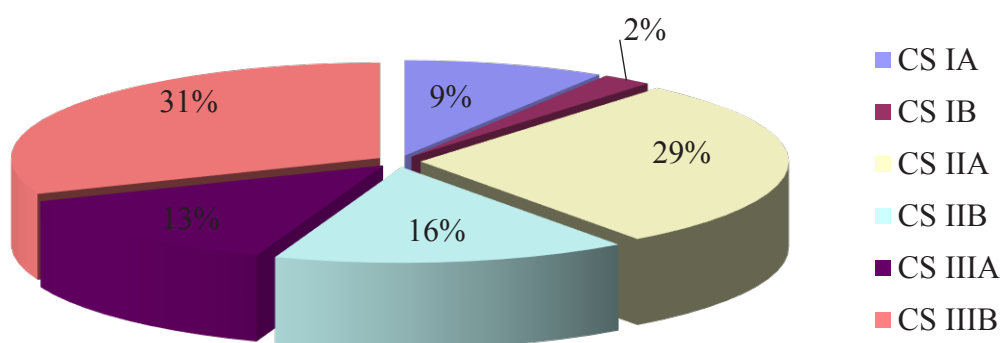
Statistička obrada podataka je vršena deskriptivnom i analitičkom metodom i podaci su tabelarno i grafički prikazani. Od statističkih parametara izračunavane su aritmetička sredina i standardna greška. Testiranje razlika između srednjih vrednosti je vršeno pomoću t-testa, a izračunavana je i korelacija između pojedinih parametara.

## Rezultati

Nakon postavljanja dijagnoze, svi bolesnici su svrstani u jedan od kliničkih stadijuma (CS), shodno Duri-Salmonovoj (*Durie-Salmon*) klasifikaciji za MM (7). Klinički stadijumi su prikazani u **tabeli 2**, dok je distribucija bolesnika po kliničkim stadijumima prikazana na **grafikonu 1**.

**Tabela 2.** Klinički stadijumi po Duri-Salmonovoj klasifikaciji multiplog mijeloma.

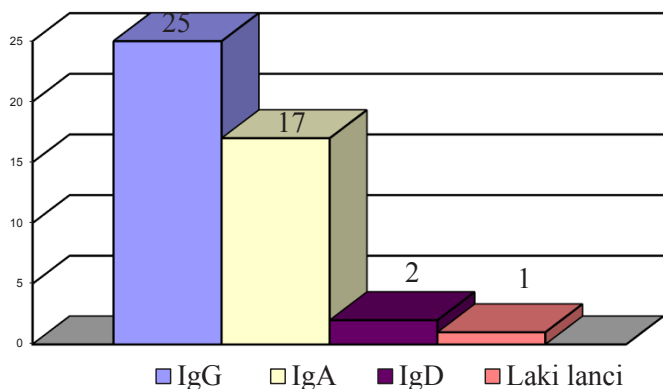
CS I	Hemoglobin > 100 g/L Serumski Ca <sup>2+</sup> ≤ 3 mmol/L Ro skeleta uredan ili solitarna lezija Niska vrednost M - komponente: a) IgG < 50 g/L b) IgA < 30 g/L c) Bens Džonsova proteinurija < 4 g/24h	Svi parametri moraju biti prisutni
CS II	Bez kriterijuma za stadijum I ili III	-
CS III	Hemoglobin < 85 g/L Serumski Ca <sup>2+</sup> > 3 mmol/L Generalizovana osteoliza Visoka vrednost M - komponente: a) IgG > 70 g/L b) IgA > 50 g/L c) Bens Džonsova proteinurija > 12 g/24h	Najmanje jedan parametar mora biti prisutan
Podstadijum A Podstadijum B	Serumski kreatinin < 177 μmol/L Serumski kreatinin ≥ 177 μmol/L	

**Grafikon 1.** Distribucija bolesnika po kliničkim stadijumima mijeloma.

U kliničkom stadijumu CS IA bilo je 4 bolesnika (8,88%), CS IB - 1 bolesnik (2,22%), CS IIA - 13 bolesnika (28,88%), CS IIB - 7 bolesnika (15,55%), CS IIIA - 6 bolesnika (13,33%) i u CS IIIB - 14 bolesnika (31,11%).

Nakon učinjene elektroforeze proteina seruma, svi bolesnici su svrstani u grupe u odnosu na tip M - proteina, što je prikazano na **grafikonu 2**.

Sa imunološkim tipom imunoglobulina G (IgG) bilo je 25 bolesnika (55,55%), IgA tip imalo je 17 bolesnika (37,78%), IgD tip 2 bolesnika (4,44%) dok je jedan bolesnik dijagnostikovao sa MM lakih lanaca kappa (2,22%). Postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti pojedinih imunoloških tipova M - proteina. Statistički je značajno više zastupljen IgG nego IgA i IgD ( $p < 0,001$ ).



**Grafikon 2.** Distribucija bolesnika po imunološkom tipu mijeloma.

Nisu utvrđene statistički značajne razlike između imunološkog tipa MM i starosti odnosno pola ispitanika. Daljim analizama, nisu utvrđene statistički značajne razlike ni između imunološkog podtipa MM i kliničkog stadijuma bolesti (CS), ali su razlike pronađene u odnosu na prisustvo/odsustvo bubrežne insuficijencije (BI), što je detaljnije prikazano u **tabeli 3**.

**Tabela 3.** Prirustvo bubrežne insuficijencije u odnosu na imunološki tip MM

Imunološki tip MM	Bubrežna insuficijencija				Ukupno
	Odsutna		Prisutna		
IgG	20	80,00%	5	20,00%	25
IgA	15	88,23%	2	11,77%	17
IgD	0	0,00%	2	100,00%	2
Laki lanci	1	100,00%	0	0,00%	1
<b>Ukupno</b>	<b>36</b>	<b>80,00%</b>	<b>9</b>	<b>20,00%</b>	<b>45</b>

Utvrđena je statistički značajna razlika u prisustvu bubrežne insuficijencije (kreatinin > 177  $\mu\text{mol/L}$ ) u odnosu na imunološki tip MM. Poredeći grupe ponaosob, utvrđeno je da svi bolesnici sa IgD MM imaju BI, što je statistički značajno više u odnosu na IgG MM ( $p < 0,05$ ) i IgA MM ( $p < 0,01$ ).

U nastavku je procenjavana statistička značajnost u učestalosti normalnog / povišenog serumskog kalcijuma (Ca) u odnosu na imunološki tip MM, što je prikazano u **tabeli 4**.

**Tabela 4.** Vrednosti serumskog kalcijuma u odnosu na imunološki tip MM

Imunološki tip MM	Kalcijum				Ukupno
	Normalan		Povišen		
IgG	22	89,31%	3	10,69%	25
IgA	16	94,91%	1	5,09%	17
IgD	0	0,00%	2	100,00%	2
Laki lanci	1	100,00%	0	0,00%	1
<b>Ukupno</b>	<b>39</b>	<b>86,66%</b>	<b>6</b>	<b>13,33%</b>	<b>45</b>

Poredeći grupe ponaosob, utvrđeno je da je prisustvo povišenih vrednosti serumskog Ca statistički značajno veće kod tipa IgD nego kod IgG i IgA tipa ponaosob ( $p < 0,01$ ).

Nisu utvrđene statistički značajne razlike u učestalosti pojedinog radiološkog nalaza na skeletu, u odnosu na pojedine imunološke tipove MM (n.s.), što je prikazano u **tabeli 5**.

Korišćenjem Pirsonovog (*Pearson*) Hi - kvadrat testa nisu utvrđene statistički značajne razlike u učestalosti između pojedinih imunoloških tipova MM i sledećih parametara: uredan vs. sniženi hemoglobin, normalna vs. povišena LDH, normalan vs. povišeni beta 2 - MG, uredni vs. povišeni ukupni proteini, uredni vs. sniženi albumini, DS stadijum u našoj grupi ispitanika (n.s.).

## Diskusija

Našu grupu ispitanika činilo je 25 muškaraca i 20 žena, prosečne starosti oko 62 godine što odgovara epidemiološkim podacima da je MM bolest starijih osoba i da se češće dijagnostikuje kod muškog pola (8).

Najveći broj ispitanika dijagnostikovao je u CS IIIB stadijumu (14; 31,11%), što se može objasniti činjenicom da je MM retka bolest spore evolucije, te su izražene tegobe, nastale u uznapedovalom stadijumu bolesti, bile razlog za javljanje lekaru.

Najčešće je bio dijagnostikovao IgG MM (55,55%), što odgovara publikovanim rezultatima epidemioloških istraživanja da se ovaj tip sreće kod 52-54% bolesnika sa MM, dok su tip IgA i tip IgD bili češći u našoj grupi nego što se opisuje u radovima na velikom broju ispitanika (37,8% vs. 25% za IgA i 4,44% vs. 2% za IgD) (8).

**Tabela 5.** Radiološki nalaz na skeletu u odnosu na imunološki tip MM

M protein	Ro nalaz								
	Uredan		Osteoporoza		Do tri osteolize		Preko tri osteolize		Ukupno
IgG	5	17,85%	4	14,28%	3	10,71%	16	57,14%	
IgA	1	9,09%	2	18,18%	4	36,36%	4	3,36%	11
IgD	0	0,00%	1	25,00%	0	0,00%	3	75,00%	4
Laki lanci	1	50,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	50,00%	2
<b>Ukupno</b>	<b>7</b>	<b>17,39</b>	<b>7</b>	<b>15,22%</b>	<b>7</b>	<b>15,22%</b>	<b>24</b>	<b>52,17%</b>	<b>45</b>

Zamor, tahikardija i dispneja na napor bile su najčešće tegobe, a anemija umerenog do teže stepena utvrđena je kod 72,18% ispitanika naše grupe, što odgovara podacima iz literature (3). Bol u kostima je bio drugi po učestalosti razlog za javljanje lekaru (68,44% ispitanika), što takođe odgovara podacima drugih autora (9).

Za celu grupu ispitanika učestalost BI je iznosila 48,88%, što je češće u odnosu na podatke drugih autora koji se tiču prisustva BI pri inicijalnoj dijagnozi MM (10) i može se objasniti i time da je najveći broj bolesnika dijagnostikovani u III CS stadijumu bolesti.

Bubrežna insuficijencija, odnosno podtip "B" bolesti po DS klasifikaciji, otkrivena je rastućom učestalošću u odnosu na uznapređovalost bolesti (CS IB = 2,22%, CS IIB = 15,55%, CS IIIB = 31,11%), što odgovara činjenici da je oštećenje bubrega češće u stadijumima bolesti sa većom tumorskom masom (7).

Hiperkalcijemija nije bila čest nalaz i otkrivena je kod svega 6 (13,33%) bolesnika, što je ređe u odnosu na podatke iz literature, gde se navodi da inicijalno oko 30% bolesnika ima povišene vrednosti serumskog kalcijuma. Objašnjenje za manji postotak bolesnika sa hiperkalcijemijom u našoj grupi delom je u činjenici da su svi oni bili u IIICS, sa visokom koncentracijom M-proteina, za koji se zna da vezuje jedan deo kalcijuma (4), dok su se rezultati dobijeni iz laboratorije odnosili na slobodni tj. jonizovani kalcijum.

U našem istraživanju nije utvrđena udruženost imunološkog tipa MM i incidencije ispitivanih laboratorijskih parametara: hemoglobina, ukupnih proteina, albumina, LDH, beta 2 - MG i DS stadijuma.

Za ispitanike sa IgD tipom MM utvrđen je statistički značajno češći nalaz hiperkalcijemije i bubrežne insuficijencije, što odgovara rezultatima i drugih autora (11,12). Treba, ipak, naglasiti da su u grupi IgD mijeloma bila samo dva ispitanika kako bi uzorak bio statistički reprezentativan i podoban za poređenje sa ispitanicima ostalih grupa, što nameće potrebu istraživanja sa većim brojem ispitanika u budućnosti.

## Zaključak

Najčešće je dijagnostikovani IgG tip MM, češće kod osoba muškog pola, prosečne starosti oko 62 godine, uz dominantan anemijski sindrom i bolove u kostima što odgovara podacima iz literature;

Mijelom tipa IgD bio je statistički značajno češće udružen sa incidencijom hiperkalcijemije i bubrežne insuficijencije u odnosu na ostale tipove;

U našoj grupi bolesnika nisu se mogle utvrditi statistički značajne razlike između pojedinih imunoloških tipova mijeloma u odnosu na sledeće parametre: hemoglobin, laktat dehidrogenaza, ukupni proteini, serumski albumini, beta 2 - mikroglobulin, radiološki nalaz na skeletu kao i stadijum po Duri-Salmonu.

## Literatura

1. Bergsagel DE. The incidence and epidemiology of plasma cell neoplasms. *Stem cell Dayt.* 1995;13(supp2):1-9.
2. Bila J, Mihaljević B. Multipli mijelom. U Marisavljević D (ur). *Klinička hematologija. 1. izdanje.* Beograd: Zavod za udžbenike Beograd; 2012. 564-84.
3. Kaushansky K. Multiple myeloma: multiple ways to defeat erythropoiesis. *Blood.* 2001; 97(5):1151-53.
4. Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Res Ther.* 2007; 9(Suppl 1): S4.
5. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney Disease and Multiple Myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Nov 7; 8(11): 2007-2017.
6. Kyle RA. Multiple myeloma: An overview in 1996. 26th Congress of ISH, Singapore, abstract book, 1996.
7. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer.* 1975; 36 (3): 842-54.
8. Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR. Multiple myeloma. In Greer JP et al. (ed). *Wintrobe's Clinical Hematology. 13rd edition.* Philadelphia-London: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. 2634-63.
9. Barlogie B. Plasma Cell Myeloma. In Beutler E et al. (ed). *Williams Hematology. 4th ed.* New York: McGraw-Hill; 1995. 1109-26.
10. Irish AB, Winearls CG, Littlewood T. Presentation and survival of patients severe renal failure and myeloma. *QJM.* 1997;90(12):73-80.
11. Blade J, Fernandez P, Bosch F, Montoliu J, Lens H, Montoto S et al. Renal Failure in Multiple Myeloma: Presenting Features and Predictors of Outcome in 94 patients From Single Institution. *Arch Int Med.* 1998; 158(17):1889-93.
12. Duvie C, Sarret C, De Revel T, Herody M, Didelot F, Labaye J, Nedelec G. IgD myeloma manifesting as acute renal insufficiency. *Rev Med Interne.* 2000; 21(9):799-803.