

Lezija mandibule kao primarna manifestacija multiplog mijeloma: prikaz bolesnika i osvrt na literaturu

Mandibular lesion as primary manifestation of multiple myeloma: case report and literature review

Mate Rogić, Mirna Juretić, Robert Cerović, Margita Belušić-Gobić, Irena Seili-Bekafigo, Daniela Petrić*

Sažetak

Multipli mijelom predstavlja malignu proliferaciju jednog klona plazma stanica unutar koštane srži koja uzrokuje difuzne osteolitičke lezije kralješnice, rebara, zdjelice, lubanjskih kostiju i čeljusti. Bolest se očituje bolovima u kostima, bubrežnim smetnjama, učestalim infekcijama i disfunkcijom nervnoga sustava. Čeljusti su rijetko mjesto primarne lokalizacije bolesti. Prikazan je slučaj bolesnice u dobi od 66 godina kod koje je bezbolna oteklina korpusa mandibule bila prvi simptom multiplog mijeloma. Nakon rendgenološke obrade, "punched-out", osteolitička lezija pobudila je sumnju na maligni proces. Budući da je jače krvarenje iz koštane lezije onemogućilo rutinsku incizijsku biopsiju, citopunkcija kao zamjenska dijagnostička metoda, ukazala je na stanice multiplog mijeloma. Dodatna proširena ciljana obrada (laboratorijski nalazi krvi, kalcija, elektroforeze proteina, Bence-Jones proteini u urinu) to je i potvrdila. Da bi se što ranije postavila ispravna dijagnoza, te započelo s odgovarajućim liječenjem, osteolitička lezija čeljusti mora pobuditi sumnju i na multipli mijelom, bez obzira na rijetku pojavnost ove bolesti.

Ključne riječi: multipli mijelom, mandibula, osteolitičke lezije

Summary

Multiple myeloma is a monoclonal malignant proliferation of plasma cells in the bone marrow that causes osteolytic lesions affecting several bones. Frequently affected sites include the vertebrae, ribs, pelvis, skull, jaw. Usually the patient presents with bone pain, recurrent infections, renal failure and nervous system dysfunction. Jaw lesions, though not uncommon, rarely present as the first sign in multiple myeloma. We are reporting about a clinical case of a 66 year-old female patient who presented with painless swelling of the mandible that has evolved over the previous two months. Clinical manifestations in the jaw like gingival hemorrhage, odontalgia, paresthesias, tooth mobility were not included. In the radiographic examination, an extensive osteolytic lesion, with cortical bone destruction was observed in the left lower jaw. In this case, typical "punched out" lesion was found and enhanced doubt on malignant process. As a routine protocol, an incisional biopsy of lesion was planned but sufficient diagnostic material couldn't be obtained because of bleeding and fine needle aspiration of tumorous masses confirmed the diagnosis of multiple myeloma (because the microscopic appearance of multiple myeloma is highly characteristic). Additional diagnostic techniques used, such as laboratorial tests (blood tests, serum electrophoresis, urine analysis-Bence Jones proteins) and established the diagnosis of multiple myeloma. To make early diagnosis and start with adequate treatment osteolytic lesion of the jaw is to suspect of multiple myeloma regardless of the rare incidence of this disease.

Key words: multiple myeloma, lower jaw, osteolytic lesions

Med Jad 2013;43(1-2):97-101

* **KBC Rijeka**, Klinika za maksilofacijalnu i oralnu kirurgiju (Mate Rogić, dr. med., prof. dr. sc. Mirna Juretić, dr. med., doc. dr. sc. Robert Cerović, dr. med./dr. dent. med., dr. sc. Margita Belušić-Gobić, dr. med.); Klinika za internu medicinu (mr. sc. Irena Seili-Bekafigo, dr. med.); Klinika za psihijatriju (dr. sc. Daniela Petrić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address*: Mate Rogić, dr. med., KBC Rijeka, Klinika za maksilofacijalnu i oralnu kirurgiju, Tome Strizića 3, 51000 Rijeka; Tel./fax: 051/218-279; e-mail: mate.rogic@ri.t-com.hr

Primljeno / *Received* 2012-03-05; Ispravljeno / *Revised* 2012-09-17; Prihvaćeno / *Accepted* 2012-11-30

Uvod

Multipli mijelom (plazmacitom) je maligno obojenje krvotvornog sustava karakterizirano nekontroliranom proliferacijom jednoga klona plazma stanica u koštanoj srži. Javlja se u starijoj životnoj dobi, najčešće između 50-te i 80-te godine života, u prosjeku oko 60-te, a češće kod muškaraca.¹ Kliničkom slikom dominiraju koštana bol, rekurentne infekcije, groznica, osjećaj umora, gubitak tjelesne težine, alteracija krvne slike (anemija, trombocitopenija, leukopenija), hiperkalcemija, oštećenje bubrega, neurološki simptomi.^{2,3} Dijagnosticira se na temelju plazmocitoze koštane srži veće od 10%, osteolitičkih lezija, prisutnosti paraproteina ili monoklonalnih imunoglobulinskih fragmenata koje proizvode patološki izmijenjene plazma stanice tzv. M komponente u serumu i/ili urinu (Bence-Jones proteini u urinu). Podvrste multiplog mijeloma su solitarni koštani plazmacitom i ekstramedularni plazmacitom karakterizirani odsustvom plazmocitoze koštane srži, koji u određenom postotku mogu prijeći u multipli mijelom. Incidencija multiplog mijeloma je viša kod ljudi određenih zanimanja izloženih ionizirajućem zračenju, pesticidima i herbicidima, ali i dalje su pravi čimbenici rizika za nastanak ove bolesti nepoznati.⁴ Bolest zahvaća koštanu srž čitavog skeleta uzrokujući koštane lezije, najčešće kralježnicu, lubanju, zdjelicu, rebra, klavikulu, sternum, nadlaktičnu i natkoljenu kost.⁵

U 30% slučajeva koštane lezije prisutne su u čeljustima, a u 12-15% slučajeva koštane lezije čeljusti mogu biti prvi znak bolesti.^{6,7} Donja čeljust je češće zahvaćena od gornje, budući da u gornjoj kod odraslih nema hematopoeze.⁸ U donjoj čeljusti lezije su češće u području stražnjih zubi, grani i kondilarnom nastavku, zbog veće hematopoetske aktivnosti tih dijelova.⁹

Simptome zahvaćenosti čeljusti možemo podijeliti na kliničke i radiološke. Klinički uključuju bol, parastezije, oteklinu mekotivne mase, mobilnost i migraciju zubiju, krvarenje, patološke frakture, a radiološki osteolitičke lezije, patološke frakture i resorpciju korijena zuba.¹⁰⁻¹² Lezije donje čeljusti radiološki se mogu prikazivati kao multilokularna prosvjetljenja, unilokularna prosvjetljenja nalik cisti, te destruktivna koštana resorpcija.¹³

Budući da tumor proizvodi citokine koji razaraju kost, te da nema regenerativnog odgovora u zahvaćenom području, lezije se prikazuju kao čisto osteolitičke, bez rubne skleroze – "punched-out" lezije.

Bolest je gotovo uvijek loše prognoze, s prosječno oko 2 godine preživljavanja nakon postavljanja

dijagnoze. Liječenje uključuje uglavnom zračenje i kemoterapiju, ali je prognoza generalno gledano loša.¹⁴ Cilj ovoga rada je prikazati slučaj kod kojega je regija donje čeljusti prva lokalizacija multiplog mijeloma.

Prikaz bolesnika

Bolesnica u dobi od 66 godina hospitalizirana je na Klinici za maksilofacijalnu i oralnu kirurgiju KBC-a Rijeka zbog otekline lijeve strane donje čeljusti. Postavljena je sumnja na cistu donje čeljusti.

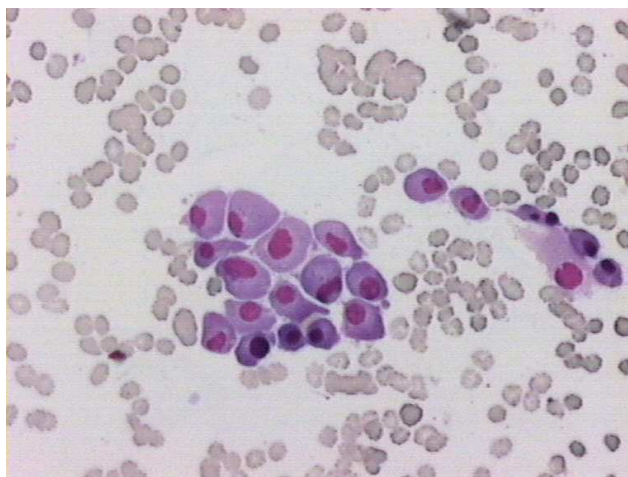
Anamnestički se utvrdilo da je bolesnica uočila promjenu prije dva mjeseca, nije osjećala bolove u čeljusti, već je veličina otekline bila razlogom dolaska na pregled u ambulantu za maksilofacijalnu kirurgiju. Nije navodila druge smetnje.

Pregledom se ustanovilo kuglasto zadebljanje u području lijevoga korpusa mandibule, veličine oko 4 cm u promjeru, srednje čvrste konzistencije, bezbolno na pritisak. Promjena je prominirala prema bukalno u donji vestibulum, a lingvalna strana mandibule bila je nepromijenjena. U dijelu korpusa mandibule koji je zahvaćala navedena tvorba nije bilo zuba, a sluznica i gingiva bile su intaktne. Limfni čvorovi glave i vrata nisu se palpabili. Ortopantomogram je pokazao patološku prozračnost lijevoga korpusa mandibule poprečnih promjera 4,2 x 2,0 cm, izrazito stanjenog vestibularnog kortikalisa s infrakcijom koštane stijenke.

Rutinskom laboratorijskom obradom ustanovljena je ubrzana sedimentacija eritrocita (SE 68), anemija (eritrociti 3,16, hemoglobin 92, hematokrit 0,26), povišene vrijednosti uree (19,9) i kreatinina (456). Ostali laboratorijski parametri bili su unutar referentnih vrijednosti.

U sklopu prijeoperacijske obrade pristupilo se incizijskoj biopsiji koštane promjene u lokalnoj anesteziji. Tijekom zahvata, nakon što je otvoren kortikalni bukalni stjenke čeljusti, počelo je jako krvarenje koje je bilo razlogom nemogućnosti dobivanja adekvatnog materijala za patohistološku analizu. U istom aktu aspiracionom iglom punktirano je 20 ml krvavog sadržaja koji je upućen na citološku analizu, a rana sluznice sašivena resorptivnim šavovima.

U citološkom razmazu uočene su nakupine plazma stanica s ekscentrično smještenim jezgrama, perinuklearnim haloima, te obilnim bazofilnim citoplazmama (Slika 1). Prema opisanim stanicama citolog je postavio sumnju na plazmaproliferativno oboljenje. Nakon toga dopunjena je laboratorijska obrada: vrijednost kalcija u serumu bila je povišena (Ca 3,30), alkalna fosfataza u normalnim granicama (AP 104), ukupni proteini urednih vrijednosti (73), a

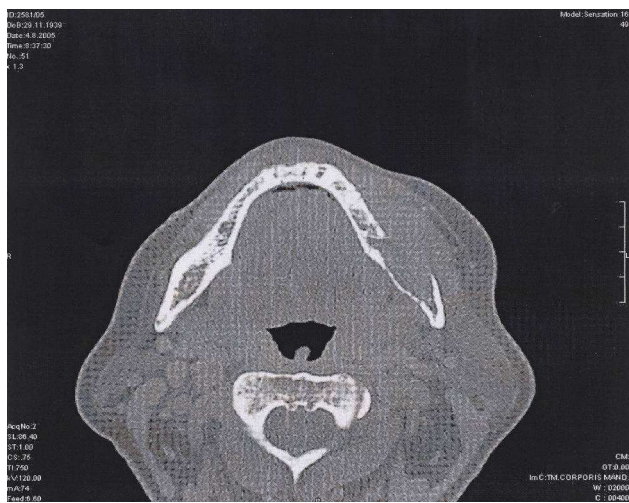


Slika 1. Citološki razmaz
Picture 1 Cytological smear

elektroforeza je pokazala vršak u β frakciji. U urinu je ustanovljen krvni pigment, bjelančevine su bile pozitivne (kvantitativno 3,73), nađeni su Bence-Jonesovi proteini.

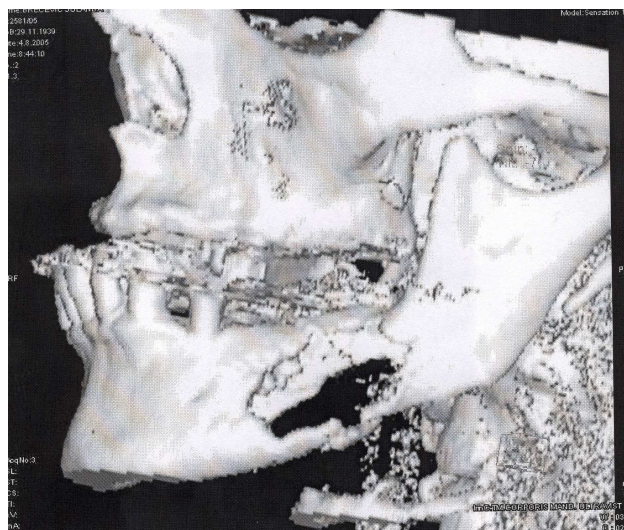
Bolesnici je učinjen višeslojni kompjutorizirani tomogram (MSCT) mandibule (Slike 2 i 3) koji je prikazao lijevo u području korpusa mandibule kompletni razdor koštane strukture ekspanzivnim procesom s probijanjem kortikalisa i širenjem u meke česti. Veličina lezije iznosila je 3,5 x 3,8 cm. Postkontrasno prikazalo se patološko žilje sa znacima centralne nekroze ekspanzivne tvorbe.

Proširenom radiološkom obradom na vratu, torakalnoj kralježnici i toraksu, otkrivene su multiple punktiformne, osteolitičke promjene, bez zamjetnih subjektivnih smetnji.



Slika 2. MSCT mandibule
Picture 2 MSCT lower jaw

Bolesnica je dogovorno upućena na Odjel za hematologiju Interne klinike, gdje je učinjena biopsija koštane srži. Patolog je u cilindru dobivenom punkcijom utvrdio prisutnost koštanih gredica pravilnoga izgleda, te hipercelularnu koštanu srž na račun guste infiltracije plazma stanica koje imunohistokemijski pokazuju restrikciju lambda imunoglobulinskih lanaca. Opisane tumorske stanice činile su 70% stanične populacije s jezgrom. Navedeni patohistološki nalaz potvrdio je dijagnozu multiplog mijeloma, te je bolesnica podvrgnuta kemoterapiji i radioterapiji.



Slika 3. MSCT mandibule
Picture 3 MSCT lower jaw

Rasprava

Prvi puta je Samuel Solley 1844. godine objavio dobro dokumentiran slučaj bolesnika s multiplim mijelomom, dok je naziv multipli mijelom u literaturu uveo J. von Rustizky 1873. godine.^{1,15}

Multipli mijelom je sistemna, zloćudna, progresivna bolest jednog kлона plazma stanica koje u različitim fazama patološke diferencijacije infiltriraju koštanu srž brojnih kostiju. Premda se u neoplazme plazma stanica ubrajaju i solitarni koštani plazmacitom i ekstramedularni plazmacitom (meka tkiva), oni predstavljaju lokalizirani oblik bolesti, zahtijevaju različito liječenje (mogućnost kirurškoga liječenja u kombinaciji s radioterapijom), te imaju bolju prognozu.^{3,17} Usprkos tome oko 70% solitarnih koštanih plazmacitoma i 30% ekstramedularnih plazmacitoma razviti će se u multipli mijelom.

Iako je multipli mijelom sistemna bolest, te relativno često zahvaća i donju čeljust, rijetko lezija čeljusti predstavlja prvi znak bolesti. Zahvaćenost

donje čeljusti klinički se može očitovati oteklinom, bolovima, gingivalnim krvarenjem, zuboboljom, pomicanjem ili klimavošću zubiju, patološkom frakturom, parastezijama usne i brade (tzv. sindrom utrnute brade).^{18,27-30}

Naša bolesnica je u dobi od 66 godina osjetila prve simptome i to samo u vidu bezbolne oteklina na korpusu donje čeljusti. U članku autora Merin i suradnika opisana su također dva slučaja kod bolesnica ženskoga roda u prosječnoj dobi oko 60 godina koje su imale primarnu lokalizaciju multiplog mijeloma u donjoj čeljusti.¹⁹ Opisani su i slučajevi kod kojih je patološka fraktura mandibule bila prvi simptom bolesti, kao i slučaj bolesnika kojem je parestezija polovice donje usne "numb chin syndrome" bila prvi znak postojanja multiplog mijeloma.^{20,21} Scutellari i suradnici objavili su istraživanje na 237 slučajeva multiplog mijeloma i utvrdili kako je kod 25 pacijenata (10,54%), bolešću bila zahvaćena mandibula.²² Radiološki vidljivo prosvjetljenje čeljusti treba potaknuti sumnju i na multipli mijelom, iako ne postoji radiološka promjena koju bismo mogli nazvati karakterističnom za tu bolest. Radiološki diferencijalno dijagnostički dolazi u obzir ameloblastom, gigantocelularni tumor, metastatski karcinom, histiocitoza X, vaskularni tumori, radikularna cista, osteoporoza. Specifične osteolitičke lezije bez rubne skleroze ("punched-out" lezije) uvijek moraju probuditi sumnju. Definitivna dijagnoza se potvrđuje punkcijom koštane srži i laboratorijskim nalazima. Naša bolesnica imala je radiološki nalaz ("punched-out" osteolitičku leziju korpusa mandibule) i laboratorijske vrijednosti (anemija, povišena SE, porast vrijednosti uree, kreatinina, kalcija, nalaz elektroforeze, Bence-Jonsove protein) koji su upućivali na dijagnozu multiplog mijeloma.

Osobito je važno diferencirati multipli mijelom od solitarnog koštanog plazmacitoma. Solitarni koštani plazmacitom javlja se rjeđe (čini 2-5% neoplazma plazma stanica), te zahvaća samo jednu kost, za razliku od multiplog mijeloma kod kojega je zahvaćeno više kostiju, odnosno postoji više lezija unutar jedne kosti. Da bi se dijagnosticirao solitarni koštani plazmacitom moraju biti zadovoljeni sljedeći kriteriji: odsutnost M proteina u serumu i/ili urinu, jedna osteolitička lezija, broj plazma stanica u koštanoj srži < 5% (na temelju biopsije), te radiološke pretrage ostaloga dijela skeleta urednog izgleda. Liječenje se temelji na radioterapiji, ponekad u kombinaciji s kirurškom resekcijom, a višegodišnje preživljavanje iznosi oko 30%.^{23,24}

Budući da je multipli mijelom sistemna bolest, liječenje se bazira na primjeni citostatskih lijekova i simptomatskih suportivnih mjera.²⁵

Unatoč primjeni suvremenih kemoterapeutika i transplantaciji autologne koštane srži, prosječno preživljavanje nakon dijagnoze bolesti iznosi 1-3 godine.^{14,15}

U prikazanom slučaju postojanje osteolitičke lezije bez drugih simptoma nije odmah pobuđivalo sumnju na multipli mijelom, već je ciljana obrada započela nakon dobivanja citološkog nalaza. Odluka o uključivanju citologa u proces postavljanja dijagnoze donesena je nakon nemogućnosti dobivanja adekvatnog materijala za biopsiju. Pojedini autori aspiraciju iglom u svrhu citološke analize preporučuju kao standardnu inicijalnu dijagnostičku tehniku.²⁶ Navode da je često aspiracija tumorskoga materijala iz kosti manje vrijedna radi obilne količine krvi, ali općenito gledano ipak se tim načinom može dobiti dovoljno materijala za dijagnozu maligne lezije. Mikroskopski izgled multiplog mijeloma je visoko karakterističan s monoklinalnom proliferacijom plazma stanica različite zrelosti, te je stoga citološki nalaz koristan. Kod naše bolesnice to je bilo i potvrđeno.

Stoga, ako se kod pregleda bolesnika (osobito starije životne dobi) uoči nejasna osteolitička lezija čeljusti, posebno ako je prati klimavost zubiju, parastezije alveolarnog živca, krvarenje, fraktura koštane stijenke, dobro je učiniti citopunkciju radi uvida u stanični sastav lezije, posumnjati i na mogućnost multiplog mijeloma, te onda poduzeti ciljane dijagnostičke metode prije bilo kakvog operacijskog zahvata na čeljusti.

Zaključak

Rana dijagnoza multiplog mijeloma je osnova za što raniji početak terapije, ublažavanje simptoma bolesti i produljenje vremena preživljavanja. U određenom postotku upravo čeljusti, osobito mandibula, mogu biti prvo mjesto na kojem se javljaju simptomi bolesti, a znanje o tome omogućiti će kliničaru da na vrijeme posumnja u tu mogućnost i produlji život bolesniku.

Literatura

1. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:21-33.
2. Munshi NC, Tricot G, Barlogi B. Plasma cell neoplasms. In *Cancer: Principles and practice of oncology*. 6th edition. Edited by DeVita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg SA. Philadelphia, PA: Lippincott Williams; 2001 str.2465-99.
3. Seoane J, Aguirre-Urizar JM, Esparza-Gómez G, Suárez-Cunqueiro M, Campos-Trapero J, Pomareda

- M. The spectrum of plasma cell neoplasia in oral pathology. *Med Oral*. 2003;8:269-80.
4. Stoopler ET, Vogl DT, Stadtmauer EA. Medical management update: multiple myeloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103:599-609.
 5. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral and maxillofacial pathology*; 3rd edition; 2009 str. 604-8.
 6. Vieira-Leite-Segundo A, Lima-Falcão MF, Correia-Lins Filho R, Marques Soares MS, López López J, Chimenos Küstner E. Multiple myeloma with primary manifestation in the mandible: a case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13:E232-4.
 7. Prashant BP, Nagaraju K, Neeraj T, Neelkant P. Multiple myeloma presenting as an intra-oral alveolar mass-a case report and brief review. *Int J Oral Med Sci*. 2010;8:162-66.
 8. Lee SH, Huang JJ, Pan WL, Chan CP. Gingival mass as the primary manifestation of multiple myeloma: report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996;82:75-9.
 9. Pisano JJ, Coupland R, Chen SY, Miller AS. Plasmacytoma of the oral cavity and jaws: a clinicopathologic study of 13 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997;83:265-71.
 10. Mozaffari E, Mupparapu M, Otis L. Undiagnosed multiple myeloma causing extensive dental bleeding: report of a case and review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;94:448-53.
 11. Reboiras López MD, García García A, Antúnez López J, Blanco Carrión A, Gándara Vila P, Gándara Rey JM. Anesthesia of the right lower hemilip as a first manifestation of multiple myeloma. Presentation of a clinical case. *Med Oral*. 2001;6:168-72.
 12. Lambertenghi-Deliliers G, Bruno E, Cortelezzi A, Fumagalli L, Morosini A. Incidence of jaw lesions in 193 patients with multiple myeloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988;65:533-7.
 13. Witt C, Borges AC, Klein K, Neumann HJ. Radiographic manifestations of multiple myeloma in the mandible: a retrospective study of 77 patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997;55:450-55.
 14. Pinto L SS, Campagnoli EB, Leon JE, Lopes MA, Jorge J. Maxillary lesion presenting as a first sign of multiple myeloma. Case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12:E344-7.
 15. Kyle RA. Multiple myeloma: an odyssey of discovery. *Br J Haematol*. 2000;111:1035-44.
 16. Canger EM, Celenk P, Alkan A, Gunhan O. Mandibular involvement of solitary plasmacytoma: a case report. *Med Oral Patol Oral Circ Bucal*. 2007;12:E7-9.
 17. Di Micco P, Niglio A, Torella R, Di Micco B. Solitary plasmacytoma of the jaw occurring in an elderly woman affected by hepatitis C virus infection: a case report. *Tumori*. 2002;88:420-3.
 18. Christoforidou AV, Alexandrakis MG, Boula A, Fountoulakis A, Spilioti M, Samonis G. Numb chin syndrome reflecting bad prognosis in two cases of multiple myeloma. *Haema*. 2005;8:297-99.
 19. Merin J, Anita B, Sharafuddeen KP, Nileena RK, Haris PS. Mandibular lesion presenting as the first sign of multiple myeloma – a report of two cases. *Int J Dent Case Reports*. 2011;1:22-8.
 20. Boffano P, Viterbo S, Barreca A, Berrone S. Pathologic mandibular fracture as the presenting manifestation of multiple myeloma. *J Craniofac Surg*. 2011;22:1312-5.
 21. Sugawara Y, Marumo M, Sasano T. Paresthesia of the left lower lip as a first manifestation of multiple myeloma-a case report. *Oral Radiol*. 2003;19:158-66.
 22. Scutellari PN, Orzincolo C. Mandibular lesions in multiple myeloma. *Radiol Med*. 1992;83:219-23.
 23. Lee JA, Park JY, Yun SH, Park MK, Kim CH, Park JU. Multiple myeloma in the mandible manifested as oral lesion of plasmacytoma: a case report. *J Korean Assoc Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2007;29:85-90.
 24. Marotta S, Di Micco P. Solitary plasmacytoma of the jaw. *J Blood Med*. 2010;1:33-6.
 25. Gisslinger H, Kees M. Therapy strategies for multiple myeloma: current status. *Wien Klin Wochenschr*. 2003;115:451-61.
 26. Mehdi G, Ansari HA, Haider N. Cytological diagnosis of multiple myeloma presenting as a jaw swelling. *J Cytol*. 2009;26:80-2.
 27. Amirchaghmaghi M, Pakfetrat A, Mosannen Mozafari P, Saghafi Sh. Mandibular swelling as the first manifestation of multiple myeloma. *Iran J Med Sci December*. 2010;35:331-34.
 28. Gupta A, Bansal P. Mandibular swelling – can it be multiple myeloma? *Indian J Dent Sci*. 2011;3:25-27.
 29. Da Silva Santos PS, Klingbeil MFG, Abrahão AC, Gallottini M, De Sousa SCOM. Multiple myeloma with primary manifestation in mandibular area. *Oral Surgery*. 2012;5:26-29.
 30. Radhika MB, Thambiah LJ, Paremala K, Sudhakara M. Multiple myeloma: Periapical location can challenge diagnostic skills. *Journal of ICDRO*. 2010;2:49-54.