

## بسمه تعالی

بیمار آقای 70 ساله با شکایت بدن درد و ضعف و بیحالی و کاهش سطح هوشیاری بستری شده است. از یک هفته قبل دچار ضعف در اندامها به خصوص در اندام تحتانی شده است. کاهش اشتها و کاهش وزن داشته است. دچار بی اختیاری ادرار و گاهی مدفوع هم می شده است. از درد کمر و شانه ها شاکی می باشد. در طی این هفته دچار اختلال در صحبت کردن و کاهش سطح هوشیاری هم شده است. اختلال در راه رفتن هم پیدا کرده است.

سابقه ابتلا به فشار خون را از 20 سال قبل می دهد. از 4 سال قبل دچار مشکلات کلیوی شده است. که به تدریج پیشرفت کرده طوری که از سه ماه قبل دیالیزی شده و هفته ای سه بار روزهای زوج دیالیز می شود. سابقه مشکلات قلبی و نقرس و را هم ذکر می کند.

DH سابقه مصرف داروهای آلپورینول و لوزارتان 25 میلی گرم و اسپرین 80 میلی گرم و نفروویت را می دهد.

PH/E

BP=150/95, PR=86, T=37, RR=16

آقای 70 ساله III و توکسیک و آژیته می باشد آستریکسی اندام ها دارد به خصوص اندام فوقانی و obey یک مرحله ای دارد و دستورات را اجرا می کند. ملتحمه pale می باشد اسکلرا ایکتریک نیست. لنف نود های گردن کمی برجسته می باشد. سمع قلب و ریه ها نرمال می باشد. force اندامها کاهش پیدا کرده به خصوص اندام تحتانی که در حدود 3/5 می باشد. تندر نس روی ستون فقرات به خصوص مهره های گردنی دارد. رفلکس DTR زانوها افزایش یافته می باشد. بابنسکی نرمال می باشد. حرکات چشمها نرمال است.

## • PROBLEM LIST

- ضعف و بی حالی
- کاهش اشتها و کاهش وزن خفیف
- کاهش نیروی اندامها به خصوص اندام تحتانی
- بیقراری و کاهش سطح هوشیاری
- درد بدن به خصوص شانه ها و گردن و مهره های کمر دارد.
- بی اختیاری ادرار و گاهی مدفوع
- ESRD می باشد و هفته ای سه بار روزهای زوج دیالیز می شود.
- لرزش اندامها دارد.
- ملتحمه PALE دارد.
- اختلال در راه رفتن دارد

-

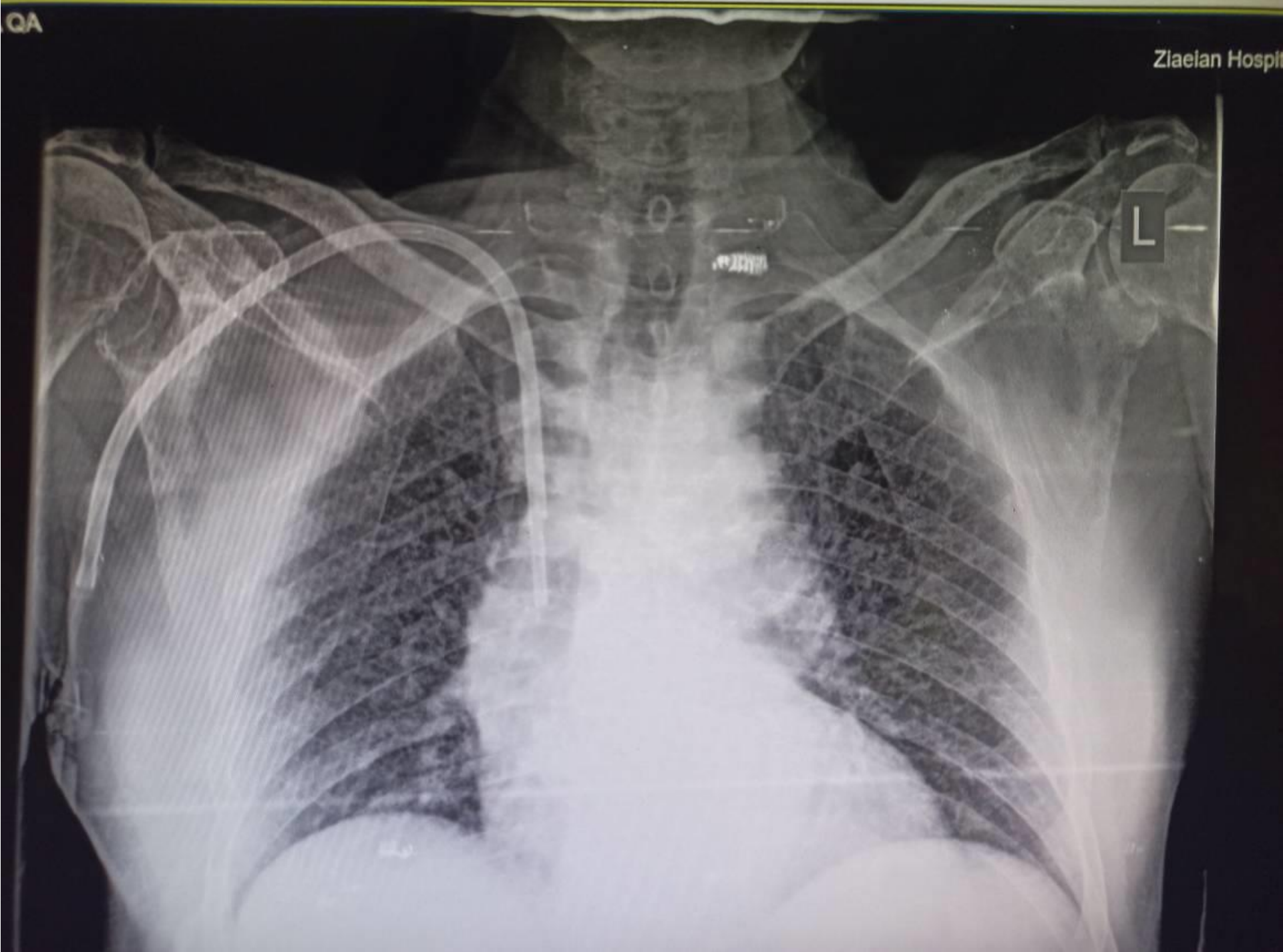
-

- LAB FINDING
- CA=11.7,P=9.1,MG=1.8,ALP=177,SGOT=10,SGPT=58
- CR=10/4,UREA=100,K=6/1,NA=132,CRP=126,ESR=99,PT=14.7,PTT=26,INR=1/12
- CBC ,WBC=4.7,RBC=3.1,HB=9.2,HCT=31.8,MCV=102.58,PLT=127,
- U/A,PRO=2+,BLOOD=3+,RBC=20-25,SG=1/010,PH=7
- ALBUMIN=4.6
- HBS AG=- ,HBS AB=-,HCV AB=-,HIV=-,B/C=-,

- -

QA

Ziaelan Hospi





# MULTIPLE MYELOMA

## APPROACH TO HYPERCALCEMIA

استاد راهنما:

خانم دکتر قربانی-فوق تخصص نفرولوژی-عضو هیأت علمی

آقای دکتر یعقوبی-فوق تخصص خون و سرطان بالغین

ارایه دهنده:

دکتر اسمی-دستیار پزشکی خانواده

# • Multiple myeloma

## INTRODUCTION

- the neoplastic proliferation of plasma cells producing a monoclonal immunoglobulin.
- **CLINICAL PRESENTATION:**
- Bone pain with lytic lesions
- An increased total serum protein
- Systemic signs or symptoms suggestive of malignancy
- Hypercalcemia

## EPIDEMIOLOGY

1 to 2 percent of all cancers and slightly more than 17 percent of hematologic malignancies.

Age and sex distribution – MM is largely a disease of older adults. The median age at diagnosis is 65 to 74 years.

Variation with ethnicity – MM occurs in all races and all geographic locations.

## CLINICAL PRESENTATION

Anemia – 73 percent

Bone pain – 58 percent

Elevated creatinine – 48 percent

Fatigue/generalized weakness – 32 percent

Hypercalcemia – 28 percent

Weight loss – 24 percent, one-half of whom had lost  $\geq 9$  kg

## PATHOLOGIC FEATURES

a monoclonal (M) protein produced and secreted by the malignant plasma cells



## Recognizing a monoclonal protein (M-protein) in the serum and urine

Studies on serum	
Total serum protein	An elevated total serum protein level does not distinguish among the type of protein that is elevated (ie, albumin, immunoglobulin, other) and cannot differentiate a monoclonal from a polyclonal increase.
Serum protein electrophoresis (SPEP)	SPEP uses electrophoresis to separate serum proteins and allows for the detection and quantification of a monoclonal protein (M-protein) in the blood. Once detected, the clonality must be confirmed using serum immunofixation, serum immunoelectrophoresis, or serum immunosubtraction.
Serum immunofixation	This test uses antibodies directed against heavy chain and light chain components to differentiate a monoclonal from a polyclonal increase in immunoglobulins and to determine the type of immunoglobulin involved (eg, IgG kappa). This test does not quantify the M-protein.
Serum free light chain (FLC) assay	The serum FLC assay is an antibody-based system that can detect low concentrations of monoclonal free light chains (ie, kappa or lambda) in the serum. This assay is more sensitive for the detection of light chains than urine immunofixation; however, results may be affected by the presence of renal failure.
Quantitation of immunoglobulins	This technique can detect hypogammaglobulinemia and hypergammaglobulinemia, but does not allow an assessment of clonality. Increased levels can be due to polyclonal or monoclonal elevations; clonality needs to be established using SPEP and immunofixation.
Studies on urine	
Dipstick testing	Although dipsticks are used in many laboratories to screen for the presence of protein in the urine, these tests are unable to detect Bence Jones protein (free kappa or lambda light chains).
Urine protein electrophoresis (UPEP)	The UPEP uses electrophoresis to separate urine proteins. A 24-hour urine collection is necessary to determine the quantity of M-protein.
Urine immunofixation	Urine immunofixation uses antibodies directed against the light chain components to differentiate a monoclonal from a polyclonal increase in immunoglobulins and to determine the type of light chain involved. Urine immunofixation is more sensitive than UPEP, but cannot estimate the size of the monoclonal protein.

- **Distribution of subtypes**

IgG – 52 percent

IgA – 21 percent

Kappa or lambda light chain only (Bence Jones) – 16 percent

IgD – 2 percent

Biclonal – 2 percent

IgM – 0.5 percent

Negative (nonsecretory or oligo-secretory MM) – 6.5 percent

### **Light chain myeloma**

Up to 20 percent of MM is characterized by only a light chain in the serum or urine

### **Oligo-secretory myeloma**

Serum M protein <1 g/Dl

Urine M protein <200mg/24h

- **Nonsecretory myeloma**
- approximately 3 percent of MM
- Normal serum and urine immunofixation
- Normal serum FLC ratio

### **Peripheral smear**

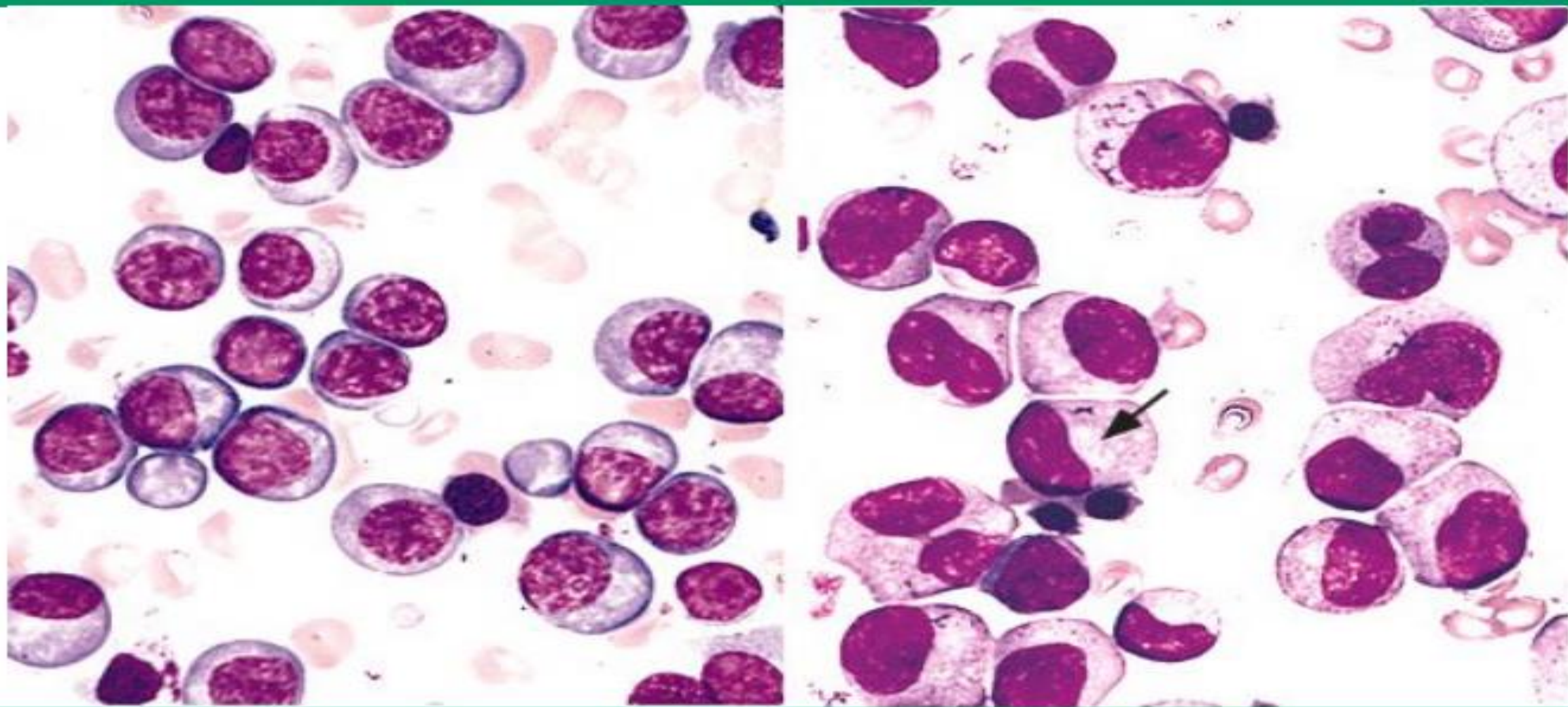
- Rouleaux formation (>50 percent)
- Leukopenia (20 percent)
- Thrombocytopenia (5 percent)

### **Bone marrow**

- Core biopsy using hematoxylin and eosin stain
- Aspirate using Wright's stain

### **Morphology and immunophenotype**

## Multiple myeloma



Bone marrow aspirate smears from two different patients with multiple myeloma, illustrating a preponderance of mostly mature-appearing plasma cells with eccentrically placed nuclei and prominent Golgi zones (arrow) (Wright Giemsa stain).



## • Immunophenotype

- Presence of either kappa or lambda light chains, but not both
- Absence of surface immunoglobulin
  - Expression of some normal plasma cell markers (eg, CD79a, VS38c, CD138, and CD38)
  - Absence of CD19 in most instances
  - Variable expression of CD45 (usually negative), CD56 (usually positive)

## IMAGING

- Whole body low dose computed tomography (CT) without contrast
- Whole body combined ( 18 F-FDG PET/CT)
- Whole body (MRI) (or at a minimum MRI of the spine and pelvis)

## DIAGNOSIS

- **DIAGNOSIS**

- Bone pain with lytic lesions discovered on routine skeletal films or other imaging modalities
- An increased total serum protein concentration and/or the presence of a monoclonal (M) protein in the serum or urine
- Systemic signs or symptoms suggestive of malignancy, such as unexplained anemia
- Hypercalcemia,
- Acute kidney failure
- **Evaluation**

Initial laboratory evaluation of suspected clonal plasma cell disorder (MM, WM, AL amyloidosis, MGUS-related conditions):

- Complete blood count
- Serum calcium and creatinine
- SPEP and immunofixation
- Serum FLC assay
- Quantitative immunoglobulins

Monoclonal (M) protein present on SPEP and/or immunofixation; or abnormal FLC ratio plus increased FLC level

Yes

No

Routine urinalysis and 24-hour urine collection for electrophoresis and immunofixation

Are any of the following present?

- Anemia (hemoglobin <10 g/dL or 2 g/dL below normal)
- Kidney impairment (serum creatinine >2 mg/dL [176.8 micromol/liter])
- Elevated serum calcium (serum calcium >11.5 mg/dL [2.875 mmol/liter])

Clonal plasma cell disorder unlikely\*

No

Yes

Do any of the following low-risk scenarios apply?

- IgG monoclonal protein <1.5 g/dL (15 g/L) with normal FLC ratio
- Light chain only monoclonal protein with FLC ratio <8
- IgM monoclonal protein <1.5 g/dL (15 g/L)

Yes

No

Evaluate for suspected multiple myeloma:

- Bone marrow aspiration and biopsy with immunophenotyping, conventional cytogenetics, and FISH with examination of the peripheral smear
- and
- Serum albumin, LDH, and beta-2 microglobulin
- and
- Bone imaging (all non-IgM proteins, minority of IgM proteins)†

- Bone marrow plasma cells <10%
- and
- No bone lesions
- and
- No related kidney impairment, anemia, or hypercalcemia

- Bone marrow plasma cells 10% or greater
- and/or
- Biopsy-proven plasmacytoma

Type of monoclonal protein?

Is there organ or tissue impairment (CRAB) thought to be related to the underlying plasma cell proliferative disorder?

IgG, IgA, or IgD

Not IgM, IgG, IgA, or IgD

IgM

Yes

No

Non-IgM MGUS diagnostic criteria:

- Serum M protein (IgG, IgA, IgD) <3 g/dL (30 g/L)
- <10% clonal plasma cells in bone marrow
- No CRAB

Light chain MGUS diagnostic criteria:

- Abnormal FLC ratio (ratio of kappa to lambda FLC <0.26 or >1.65)
- Increased level of the appropriate involved light chain (increased kappa FLC in patients with a ratio >1.65 and increased lambda FLC in patients with a ratio <0.26)
- No monoclonal immunoglobulin heavy chain (IgG, IgA, IgD, or IgM)
- No CRAB

Perform clinical exam for lymphadenopathy and hepatosplenomegaly; CT abdomen/pelvis if clinical suspicion is present for lymphadenopathy or hepatosplenomegaly

Is lymphadenopathy or hepatosplenomegaly present?

Are any of the following diagnostic biomarkers present (ie, SLiM criteria)?

- Bone marrow plasma cells ≥60%
- Involved/uninvolved FLC ratio ≥100
- MRI with >1 focal lesion

Evaluate for suspected Waldenstrom macroglobulinemia: Bone marrow biopsy (+/- lymph node biopsy)

Does the patient have neurologic symptoms (eg, blurred vision, headache, vertigo, dizziness)?

Multiple myeloma diagnostic criteria:

- 10% or greater clonal bone marrow plasma cells or biopsy-proven plasmacytoma
- and
- Related organ or tissue impairment or diagnostic biomarkers (ie, SLiM criteria)

Smoldering myeloma diagnostic criteria:

- Serum monoclonal protein ≥3 g/dL (30 g/L)
- ≥10% to <60% bone marrow clonal plasma cells
- No CRAB or diagnostic biomarkers (ie, SLiM criteria)

Yes

No

IgM MGUS diagnostic criteria:

- **Diagnostic criteria**
- Clonal bone marrow plasma cells  $\geq 10$  percent or biopsy-proven bony or soft tissue plasmacytoma
- Presence of related organ or tissue impairment (often recalled by the acronym CRAB)
- Presence of a biomarker associated with near inevitable progression to end-organ damage
- **DIFFERENTIAL DIAGNOSIS**
- MGUS ---Smoldering multiple myeloma---Waldenström macroglobulinemia versus IgM MM----Solitary plasmacytoma----AL amyloidosis and light chain deposition disease----Heavy chain deposition disease---POEMS syndrome  
----- Metastatic carcinoma---Reactive plasmacytosis



- **SUMMARY**

- Clinical presentation
- Evaluation of suspected cases
- Diagnostic criteria
- Differential diagnosis

## Causes of hypercalcemia

### Parathyroid mediated

**Primary hyperparathyroidism (sporadic)**

#### **Inherited variants**

Multiple endocrine neoplasia (MEN) syndromes

Familial isolated hyperparathyroidism

Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome

**Familial hypocalciuric hypercalcemia**

**Tertiary hyperparathyroidism (renal failure)**

### Non-parathyroid mediated

**Hypercalcemia of malignancy**

Secretion of PTHrP

Increased calcitriol (activation of extrarenal 1-alpha-hydroxylase)

Osteolytic bone metastases and local cytokines

**Vitamin D intoxication**

**Chronic granulomatous disorders or other illnesses characterized by granuloma formation**

Increased calcitriol (activation of extrarenal 1-alpha-hydroxylase)

### Medications

Thiazide diuretics

Lithium

Teriparatide

Abaloparatide

Excessive vitamin A

Theophylline toxicity

### Miscellaneous

Hyperthyroidism

Acromegaly

Pheochromocytoma

Adrenal insufficiency

Immobilization

Parenteral nutrition

Milk-alkali syndrome

## Clinical manifestations of hypercalcemia

### Renal

Polyuria

Polydipsia

Nephrolithiasis

Nephrocalcinosis

Distal renal tubular acidosis

Nephrogenic diabetes insipidus

Acute and chronic renal insufficiency

### Gastrointestinal

Anorexia, nausea, vomiting

Bowel hypomotility and constipation

Pancreatitis

Peptic ulcer disease

### Musculoskeletal

Muscle weakness

Bone pain

Osteopenia/osteoporosis

### Neurologic

Decreased concentration

Confusion

Fatigue

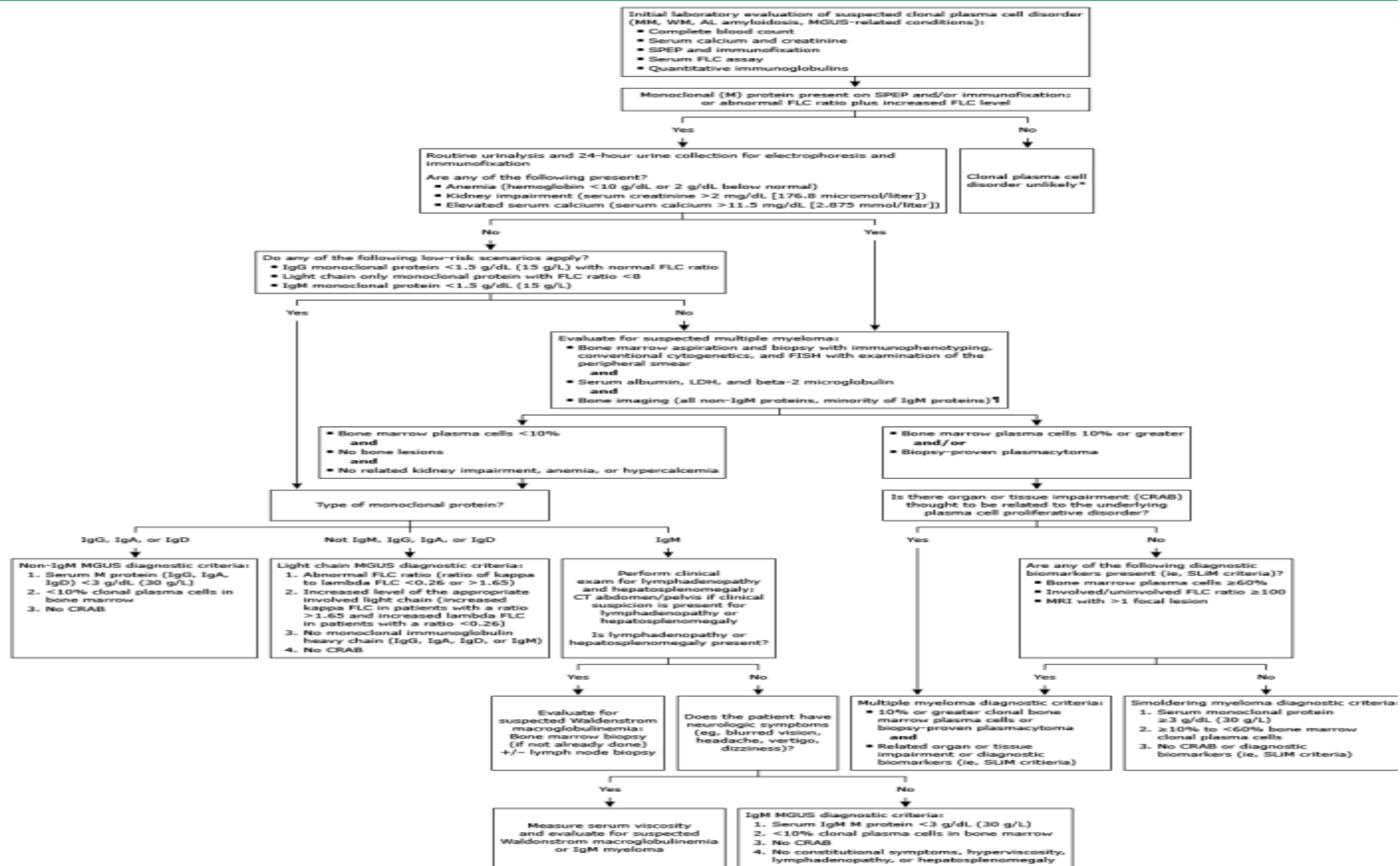
Stupor, coma

### Cardiovascular

Shortening of the QT interval

Bradycardia

Hypertension



**Primordial Prevention**

**Primary Prevention**

**Secondary Prevention**

**Tertiary Prevention**

**Quaternary Prevention**

## Primordial Prevention

- ۱- اقدام در خصوص ترویج سبک زندگی سالم
- ۲- آموزش در خصوص تشکیل پرونده الکترونیک سلامت جهت تمامی آحاد جمعیت کشور و ارزش و اهمیت انجام مراقبتهای لازم در هر گروه سنی
- ۳- آموزش های لازم در سطح ملی برای آشنایی با علایم بیماری ریسک فاکتورها
- ۴- برگزاری جلسه با مسولان ذی ربط جهت تامین شرایط برگزاری ورزش های همگانی و زمینه سازی جهت بهبود سلامت جسم و روح سالمندان

## Primary Prevention

- ۱- انجام مراقبتهای دوره ای در هرگروه سنی حسب مورد
- ۲- شناسایی افراد پر خطر و در معرض ریسک جهت توصیه های لازم بهداشتی در خصوص کنترل وزن انجام فعالیت بدنی و سبک زندگی سالم و ترک سیگار و الکل درمان بیماریهای همراهی که امکان و ریسک ایجاد موارد مثبت را میکند
- ۳- آموزش سبک زندگی سالم و افزایش فعالیت بدنی حداقل ۳۰ دقیقه در روز

## Secondary Prevention

- 1- بیماریابی بموقع در جمعیت در معرض ریسک و انجام اقدامات تستهای بیمار یابی و تشخیصی
- ۲- غربالگری کوموربیدتی های زمینه ای



## Tertiary Prevention

- 1- درمان بموقع و مقتضی براساس آخرین و جدیدترین مطالعات
- 2- درمان کوموربیدیتی های همراه و اقدامات پیشگیرانه جهت کنترل بیماری
- 3- مراقبت و مونیٹورینگ بموقع بیماران

## Quaternary Prevention

- 1- مونیٹورینگ و فالو اپ بموقع بیمار ان و ارایہ خدمات درمانی مقتضی
- 2- عدم انجام اقدامات پاراکلینیکی و دارویی کہ تاثیر خاصی بر پیش آگہی و عوارض بیماری ندارد