

A Case Report of Oral Multiple Myeloma

Fatemeh Rahmani¹,
Maryam Johari²,
Atena Shirzad³

¹ Oral medicine Resident, Department of Oral Medicine, Faculty of Dentistry, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

² Assistant Professor, Department of Oral Radiology, Faculty of Dentistry, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

³ Assistant Professor, Department of Oral Medicine, Faculty Of Dentistry, Babol University Of Medical Sciences, Babol, Iran

(Received April 9, 2016 ; Accepted June 5, 2016)

Abstract

Multiple myeloma is a monoclonal malignant proliferation of plasma cells that causes osteolytic lesions in the vertebrae, ribs, pelvic bone, skull and jaw. We report a case of a 66 year-old-woman with pain and right facial swelling. Radiographic examination showed a well-defined radiolucent lesion in left posterior mandible. An incisional biopsy was performed and histopathological examination revealed proliferation of malignant plasma cell with off-center and hyper chrome nucleus. The results of biopsy, imaging, and laboratory investigations led to the diagnosis of multiple myeloma. This maxillofacial manifestation of multiple myeloma is not that rare, but dentist knowledge about maxillofacial manifestation can help in early diagnosis and consequently better prognosis of the disease.

Keywords: multiple myeloma, plasma cell tumor, mandible, punched out radiolucencies

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26(140): 218-225 (Persian).

گزارش یک مورد مالتیپل میلومای دهانی

فاطمه رحمانی^۱مریم جوهری^۲آتنا شیرزاد^۳

چکیده

مالتیپل میلوما، پرولیفراسیون منوکلونال پلاسماسل های بدخیم است که باعث ضایعات استئولیتیک در مهره ها، دنده ها، لگن، جمجمه و فک می شود. مطالعه حاضر یک خانم ۶۶ ساله را گزارش می کند که با درد و تورم سمت راست صورت مراجعه کرده بود. بررسی رادیوگرافیک یک ضایعه رادیولوسنت با حدود مشخص را نشان داد. بیوپسی اینسیژنال انجام شد و بررسی هیستوپاتولوژیک، پرولیفراسیون پلاسماسل بدخیم را با هسته های خارج مرکز و هایپر کروم آشکار کرد. نتایج بیوپسی، تصویربرداری و بررسی های آزمایشگاهی منجر به تشخیص مالتیپل میلوما شد. تظاهر ماگزیلوفاسیال مالتیپل میلوما خیلی نادر نیست اما دانش دندان پزشک در این مورد به تشخیص زودهنگام و در نتیجه پروگنوز بهتر بیماری کمک می کند.

واژه های کلیدی: مالتیپل میلوما، تومور پلاسماسل، مندیبل، رادیولوسنسی های Punched out

مقدمه

بیماری به کار می رود (۳). تظاهرات رادیوگرافیک، ضایعات punched out متعدد و یا رادیولوسنسی های با حدود نامنظم را در جمجمه و سایر استخوان های بدن نشان می دهد (۵). تظاهرات دهانی اگر چه نادر هستند ممکن است تنها علامت یا بخشی از نشانه های پیشرفت بیماری باشند (۵).

درگیری فکین در ۳۰ درصد موارد مشاهده می شود (۴). مالتیپل میلوما در فکین با درد، تورم، لقی دندان و رادیولوسنسی چندتایی تظاهر می یابد. این تظاهرات می توانند پاتولوژی های دندانانی شایع مثل آبسه پری اپیکال یا پریودنتال، پریودنتیت یا افزایش حجم لثه ای را تقلید کنند که سبب تاخیر در تشخیص و درمان می شود (۵). در مطالعه حاضر یک ضایعه لیتیک منفرد در

مالتیپل میلوما (Multiple myeloma) یک بدخیمی ناشایع و بسیار مهاجم پلاسماسل همراه با درگیری استخوان های متعدد می باشد (۱). شایع ترین نوع تومورهای پلاسماسل بوده و ۱ درصد تمام بدخیمی ها را شامل می شود (۲،۳).

بیماری در مردان مسن (۶۰ تا ۷۰ سال) و سیاه پوستان شایع تر است. درد استخوان به خصوص در حفره های کمری ستون فقرات، شاخص ترین علامت این بیماری می باشد (۴). شکستگی های استخوانی، خستگی، نارسایی کلیوی و خونریزی از دیگر علائم شایع این بیماری می باشند که در اثر پرولیفراسیون منوکلونال پلاسماسل ها در مغز استخوان ایجاد می شوند (۱). ارزیابی رادیوگرافیک، بیوپسی مغز استخوان، آنالیز خون و ادرار جهت تشخیص

مؤلف مسئول: آتنا شیرزاد - بابل: دانشگاه علوم پزشکی بابل، دانشکده دندانپزشکی، گروه بیماری های دهان و فک و صورت E-mail: ats60dent@yahoo.com

۱. رزیدنت بیماری های دهان - فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
 ۲. استادیار، گروه رادیولوژی دهان - فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
 ۳. استادیار، گروه بیماری های دهان - فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
- تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱/۲۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۵/۲/۷ تاریخ تصویب: ۱۳۹۵/۳/۱۶

مندیل یک زن ۶۶ ساله گزارش می‌شود که سبب کشف مالتیپل میلوما شده است.

معرفی بیمار

بیمار خانم ۶۶ ساله‌ای بود که با شکایت تورم دردناک سمت چپ صورت به مدت ۶ ماه به بخش بیماری‌های دهان دانشکده دندان پزشکی بابل مراجعه کرده بود. درد به صورت تیرکشنده و متناوب بود که در هنگام شب شدیدتر می‌شد. بیمار قبلاً به دندان پزشک مراجعه کرده بود اما با تجویز آنتی‌بیوتیک تغییری در اندازه آن ایجاد نشد. تاریخچه پزشکی بیمار شامل هیپوتیروئیدسم بود که جهت درمان آن قرص لووتیروکسین (Levothyroxine) مصرف می‌کرد. در معاینات خارج دهانی، آسیمتری در سمت چپ صورت در نمای فرونتال قابل مشاهده بود (تصویر شماره ۱). محدوده تورم از جلوی گوش تا چین نازولیال و از قوس زایگوماتیک تا حاشیه تحتانی مندیبل مشاهده گردید. تورم در لمس دردناک و قوام لاستیکی (Rubbery) داشت. هیچ‌گونه تغییر حس اعم از بی‌حسی یا گزگز توسط بیمار گزارش نشد. یک لث نود ساب مندیبولار دردناک و متحرک در سمت چپ لمس شد.



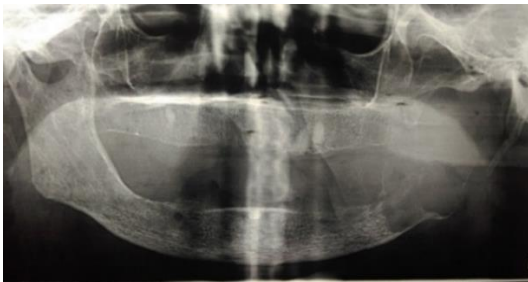
تصویر شماره ۱: نمای فرونتال صورت که تورم از جلوی گوش تا چین نازولیال و از قوس زایگوماتیک تا حاشیه تحتانی مندیبل را نشان می‌دهد

در معاینات داخل دهانی یک تورم در خلف لثه بی‌دندانی مندیبل سمت چپ با گسترش به راموس، هم رنگ مخاط و سطح دست نخورده که در لمس دردناک بود، رویت شد (تصویر شماره ۲). نتیجه آسپیراسیون داخل دهانی از ناحیه پرفوراسیون، منفی بود.



تصویر شماره ۲: نمای داخل دهانی که تورم در خلف لثه بی‌دندانی را نشان می‌دهد

در نمای پانورامیک یک ضایعه وسیع رادیولوست و Expansile با حدود مشخص و کورتیکالی در ناحیه خلفی مندیبل سمت چپ دیده شد که زاویه مندیبل، راموس صعودی، زوائد کرونوئید و کندیل را درگیر کرده بود. همین‌طور اتساع شدید حاشیه قدامی - خلفی راموس به همراه نازک شدگی حاشیه‌ها مشاهده گردید (تصویر شماره ۳).



تصویر شماره ۳: نمای پانورامیک - سمت راست: ضایعه رادیولوست با حدود مشخص و کورتیکالی در خلف مندیبل سمت چپ که زاویه مندیبل، راموس صعودی، زوائد کرونوئید و کندیل را درگیر کرده است. سمت چپ: نمای پانورامیک یک سال بعد که حدود ضایعه محدود و تشکیل استخوان در نواحی زاویه مندیبل و حاشیه قدامی و خلفی راموس دیده می‌شود

با توجه به نمای بالینی و رادیوگرافی بیمار، آملوبلاستوما و بدخیمی‌های استخوانی در تشخیص‌های



تصویر شماره ۵: نمای سفالومتری AP بیمار (فلش ها نمایان گر رادیولوسنسی های متعدد punched out در استخوان جمجمه هستند).

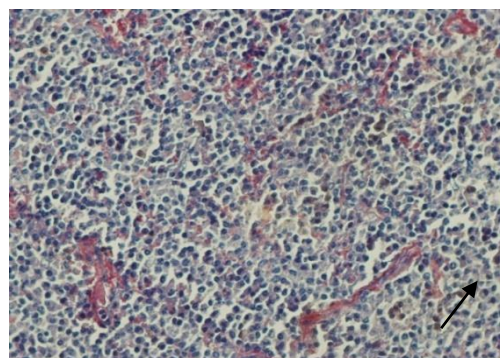


تصویر شماره ۶: نمای کانوشنال لگن بیمار (فلش ها نمایان گر رادیولوسنسی های متعدد punched out در استخوان لگن هستند).



تصویر شماره ۷: فلش ها نمایان گر رادیولوسنسی های متعدد punched out در استخوان بازو هستند

افتراقی قرار گرفتند و بیمار جهت انجام بیوپسی اینسیژنال به بخش جراحی فک و صورت دانشکده ارجاع شد. بیوپسی اینسیژنال نمایان گر تکه های متعددی از یک نسج تومورال با پرولیفراسیونی از سلول های لنفوئید با سیتوپلاسم نسبتاً وسیع اسیدوفیل و هسته های حاشیه ای کم و بیش یونیفرم بود که اکثریت مطلق آنان از تیپ پلاسماسل بودند و علاوه بر عروق نسبتاً فراوان بینابینی جابه جا، کانون های هموراژیک و یا اسیدوفیل هموژن و رسوبات فیبرینوئید حاوی اریتروسیت های فراوان را نیز نشان داد. با این نمای بافت شناسی تشخیص پلاسماسل میلوما توسط پاتولوژیست گذاشته شد (تصویر شماره ۴).



تصویر شماره ۴: نمای بافت شناسی که صفحاتی از پلاسماسل های نوپلاستیک بدخیم با هسته های خارج مرکز و هایلر کروم مشاهده می شود

بعد از تشخیص مالتیپل میلوما، بیمار به انکولوژیست ارجاع شد و رادیوگرافی ها و آزمایشات تکمیل کننده درخواست شد. در رادیوگرافی های کانوشنال سایر نواحی بدن، ضایعات رادیولو سنت متعدد مشخص و punched out در نواحی استخوان های جمجمه (تصویر شماره ۵)، لگن (تصویر شماره ۶)، بازو (تصویر شماره ۷) و ساعد مشاهده شد.

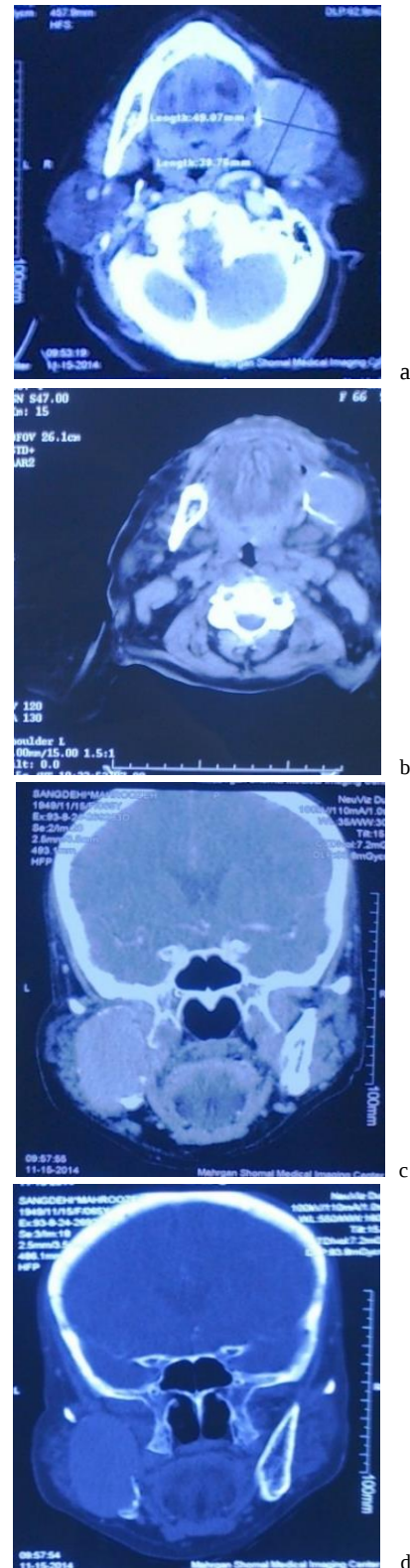
توموگرافی کامپیوتری (CT) در مقاطع آگزیکال و کرونال مؤید یک ضایعه رادیولو سنت، هموژن و Expansile با اندازه تقریبی $84 \times 49 \times 32$ mm بود که باعث نازک شدگی و تخریب های مدیال و لترال راموس، زائده کنذیل و کروئوئید شده و تهاجم به داخل بافت نرم داشت (تصویر شماره ۸).

از بین آزمایشات درخواست شده در آنالیز سرم، افزایش آلبومین، در الکتروفورز پروتئین ادرار، β_2 Microglobulin، HGB، MCH، MCHC و در بررسی ایمنولوژی افزایش جزئی در بتا ۲ میکروگلوبولین (Mild erythroid hyperplasia) ذکر شد. بیمار به مدت ۱۰ جلسه تحت رادیوتراپی روزانه و سپس هر ۲۸ روز تحت کموتراپی و تزریق زولدرونیک اسید از شروع درمان تا روز ویزیت مجدد قرار گرفت.

یک سال بعد بیمار مجدداً در بخش بیماری‌های دهان ویزیت و رادیوگرافی پانورامیک درخواست شد. در نمای پانورامیک، حدود ضایعه محدود و تشکیل استخوان در نواحی زاویه مندیبل، حاشیه قدامی و خلفی راموس دیده شد (تصویر شماره ۳). از میزان تورم صورت تا حدی کاسته شد و تورم در لمس قوام استخوانی (Bony) داشت. بهبودی قابل توجهی نیز در درد صورت حاصل شد. در سایر نواحی بدن نیز تاکنون متاستاز مشاهده نشده است.

بحث

تومورهای پلاسماسل، نئوپلاسم‌های لنفوییدی B cell هستند که به عنوان مالتیپل میلوما، پلاسماسایتوماى منفرد استخوان (SBP) و پلاسماسایتوماى اکسترامدولارى طبقه‌بندی می‌شوند. مالتیپل میلوما، شایع‌ترین نوع تومورهای پلاسماسل می‌باشد و ۱ درصد تمام بدخیمی‌ها و بیش از ۱۰ درصد بدخیمی‌های خونی را تشکیل می‌دهد (۳، ۲). تهاجم ثانویه به بافت اسکلتال یکی از مشخص‌ترین ناهای مالتیپل میلوما می‌باشد. مغز استخوان حاوی مقادیر بسیار بالای پلاسماسل غیر نرمال می‌باشد که پروتئین‌های منوکلونال، زنجیره‌های با وزن سبک (زنجیره‌های λ و κ) و سایتوکاین‌ها را ترشح می‌کنند. تولید بیش از حد پروتئین‌های منوکلونال سبب هیپرویسکوزیته خون و در نهایت نارسایی کلیه



تصویر شماره ۸ (a) نمای CT اسکن آگریال بدون کنتراست، (b) با کنتراست، (c) نمای CT اسکن کروئال بدون کنتراست و (d) با کنتراست. نمایان گر یک ضایعه رادیولوسنت هموزن همراه با نازک شدگی و تخریب کورتکس‌های مدیال و لترال راموس، زائده کندیل و کروئید می‌باشد.

می گردد (۷،۶). بدین ترتیب مالتیپل میلوما چندین ارگان را درگیر می کند. شیوع مالتیپل میلوما در مردان ۴ برابر زنان و در سیاهپوستان با دهه سنی ۷ و ۸ بیش تر است (۴). بیمار مطالعه حاضر خانمی سفید پوست در دهه ۷ زندگی بود. میزان بروز تظاهرات دهانی در مالتیپل میلوما ۲ تا ۷۰ درصد گزارش شده است (۸) اما به عنوان تظاهر اولیه بیماری، بسیار نادر می باشد (۹). علائم دهانی بیمار درد، تورم دهانی - صورتی، پارستزی، خونریزی، لقی دندان و غیره می باشد (۱۰، ۱۱). در بیمار معرفی شده در مطالعه حاضر درد و تورم فک اولین نشانه بیماری بود و بیمار سابقه ای از خونریزی و پارستزی ذکر نکرد. نمای رادیوگرافی مالتیپل میلوما در استخوان می تواند به اشکال مختلف دیده شود شامل لوسنسی های Punched out متعدد بدون واکنش پریوستال، لوسنسی مولتی لاکولار و یا لوسنسی های تخریبی با حدود ناواضح. از آنجائی که میزان مغز استخوان خون ساز در مندیپل کم تر از ماگزایلا می باشد درگیری مندیپل بیش تر از ماگزایلا گزارش شده است (۱۰، ۱۲، ۱۳). در این بیمار ضایعه وسیع رادیولوسنت با حدود مشخص و کورتیکالی در زاویه مندیپل، راموس صعودی، زوائد کروئوئید و کندیل دیده شد. در سایر نقاط بدن نیز از جمله جمجمه، لگن، بازو و ساعد ضایعات Punched out مشاهده شد که پیشنهاد کننده مالتیپل میلوما بود.

تشخیص های افتراقی رادیوگرافیک مالتیپل میلوما می تواند آمولوبلاستوما، تومور سلول ژانت، کارسینوم متاستاتیک و بدخیمی های اولیه استخوان، بیماری های سلول لانگرهانس و حتی کیست ادونتوژنیک مانند کیست رادیکولار باشد. در بیمار مورد نظر با توجه به نمای بالینی و رادیوگرافی بیمار، تشخیص افتراقی اولیه آمولوبلاستوما و بدخیمی های استخوانی بود که با بیوپسی انسیژنال و بررسی های تکمیلی مالتیپل میلوما تشخیص داده شد (۱۴). تکنیک های تشخیصی که برای ارزیابی بیماران مشکوک به مالتیپل میلوما استفاده می شوند ارزیابی رادیوگرافیک، بیوپسی مغز استخوان، آنالیز

خون و ادرار است (۵). Monoclonal-Protein در الکتروفورز سرم و ادرار به ترتیب در ۹۳ درصد و ۶۰ درصد بیماران یافت می شود. تست های لابراتواری برای مالتیپل میلوما معمولاً آنمی و هایپرکلسمی را نشان می دهد (۱۵، ۱۶). در بیمار مطالعه حاضر در بررسی های آزمایشگاهی آنمی مشاهده شد اما کلسیم خون در محدوده نرمال بود و در الکتروفورز پروتئین ادرار ۱۱/۴ درصد β و ۸۳/۶ درصد γ بود. بیوپسی مغز استخوان هیپرپلازی میلوئید خفیف را گزارش کرد. عوارض شایع مالتیپل میلوما، عفونت های باکتریال راجعه و نارسایی کلیوی به دلیل رسوب زنجیره های سبک منوکلونال در توبول های جمع کننده هستند (۱۲). با توجه به نرمال بودن creatinine، BUN، K، Na، حجم ادرار ۲۴ ساعته و پروتئین ادرار در محدوده نرمال به نظر می رسید در این بیمار درگیری کلیوی وجود نداشت.

کموترابی کانونشنال با Melphalan، Cyclophosphamide، گلوکوکورتیکوئید، درمان های حمایتی جدید مثل بیس فسفونات ها و اریترپوتئین، پیوند سلول های بنیادی و bertezomib در درمان مالتیپل میلوما تایید شده اند (۱۲). بیمار مطالعه حاضر تحت درمان با تالیدومید، زولدرونیک اسید و رادیوترابی قرار گرفت. سیستم staging بین المللی (ISS) بر اساس اندازه گیری سطوح β 2 Microglobulin و آلبومین سرم، سه stage را برای مالتیپل میلوما تعریف کرد و β 2Microglobulin کم تر از ۳/۵ mg/L و آلبومین بیش تر مساوی ۳/۵ g/dl را در stage ۱ با متوسط بقا ۶۲ ماه قرار داد (۱۷). در بیمار مطالعه حاضر در بررسی های آزمایشگاهی جهت تشخیص بیماری، میزان آلبومین ۵/۱ mg/L و میزان β 2M = ۲/۴ mg/L بود بنابراین بیمار در stage ۱ قرار می گیرد و پیش آگهی بهتری دارد.

در پایان می توان نتیجه گیری کرد که در بیمار مطالعه حاضر تظاهر فکی مالتیپل میلوما، تظاهر بسیار نادری نبود اما دانش و آگاهی دندان پزشک از تظاهرات ماگزیلوفاسیال بیماری های سیستمیک مانند بدخیمی ها خصوصاً زمانی

آن بسیار کمک کننده باشد و بدین ترتیب می تواند سبب پیش آگهی بهتر، افزایش بقاء و کاهش عوارض بیماری گردد.

که به شکل اولیه در استخوان های فک تظاهر می کنند می تواند در تشخیص زود هنگام بیماری و درمان به موقع

References

1. Amirchaghmaghi M, Pakfetrat A, Mozafari PM, Saghafi S. Mandibular Swelling as the First Manifestation of Multiple Myeloma. Iran J Med Sci 2010; 35(4): 331-334.
2. Segundo A-L, Falcão M, Filho R-L, Soares M, López J, Küstner E. Multiple Myeloma with primary manifestation in the mandible: A case report. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2008; 13(4): 232-234.
3. Bird J, Owen R, D'Sa S, Snowden J, Pratt G, Ashcroft J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. Br J Haematol 2011; 154(1): 32-75.
4. Neville B, Allen C, Damm D, Chi A. Oral and maxillofacial pathology. 4th ed. Missouri: Elsevier; 2016.
5. Glick M, Chair WF. Burket's oral medicine. 12th ed. USA: Shelton; People's Medical Publishing House (PMPH); 2015.
6. Nau K, Lewis W. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. Am Fam Physician 2008; 87(7): 853-859.
7. Ashcroft AJ, Davies FE, Morgan GJ. Aetiology of bone disease and the role of bisphosphonates in multiple myeloma. Lancet Oncol 2003; 4(5): 284-292.
8. 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(4): 448-453.
9. Zachriades N, Papanicolaou S, Papavassiliou D, Vairaktaris E, Triantafyllou D, Mezitis M. Plasma cell myeloma of the jaws. Int J Oral Maxillofac Surg 1987; 16(4): 510-515.
10. Witt C, Borges A, Klein K, Neumann H. Radiographic manifestations of multiple myeloma in the mandible: a retrospective study of 77 patients. J Oral Maxillofac Surg 1997; 55(5): 450-455.
11. Mohan R, Gill N, Verma S, Chawa V, Tyagi K, Agarwal N. A multilocular radiolucency of mandible as the first evidence of multiple myeloma: A clinico-radiographic case report. Dent Res J (Isfahan) 2014; 11(2): 272-275.
12. Rodríguez-Caballero B, Sanchez-Santolino S, García-Montesinos-Perea B, Garcia-Reija M, Gómez-Román J, Saiz-Bustillo R. Mandibular solitary plasmocytoma of the jaw: a case report. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011;16(5):647-650
13. Epstein JB, Voss NJ, Stevenson-Moore P. Maxillofacial manifestations of multiple myeloma. An unusual case and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1984; 57(3): 267-271.
14. Goetze E, Walter C, Kämmerer PW. Osseous plasma cell neoplasm of the mandible for initial diagnosis of multiple myeloma: case report and literature review. J Maxillofac Oral Surg 2015; 14(1): 469-474.
15. Zhao XJ, Sun J, Wang YD, Wang L. Maxillary pain is the first indication of the presence of multiple myeloma: a case report. Mol Clin Oncol 2014; 2(1): 59-64.
16. Ramaiah K, Joshi V, Thayi S, Sathyanarayana P, Patil P, Ahmed Z. Multiple myeloma presenting with a maxillary lesion as the first sign. Imaging Sci Dent 2015; 45(1): 55-560.

17. Greipp PR, Miguel JS, Brain GM, Crowley J, Barlogie B, Bladé J, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. American Society of Clinical Oncology 2005; 23(15): 3412-3420.