



Dirençli Hiperkalsemi İle Presente Olan Bir Multiple Miyelom Vakası

A Case of Multiple Myeloma Presenting With Resistant Hypercalcemia

Zeki Kemeç¹, Cevat Tüzün²

¹Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği, Batman, Türkiye

²Diyarbakır Gazî Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

Özet

48 yaşındaki kadın hastanın hipertansiyon öyküsü dışında bir hastalığı bulunmamaktadır. Özgeçmişinde 2 haftalık hiperkalsemi öyküsü vardı. Bu süre zarfında başka bir merkezde çalışan bir iç hastalıkları uzmanı, hiperkalsemi ve akut böbrek hasarı (ABH) ile hastayı iki kez birer hafta arayla yatırmış. En son atağında 3 günlük yatıştan sonra böbrek fonksiyon testleri normale gelmiş. Hiperkalsemi ısrar edince, taburcu edilip hastanemize sevk edilmiş. Halsizlik, sırt-bel ağrısı, yürüme güçlüğü, şiddetli hiperkalsemi (17.7 mg/dL) ve ABH ile acilimize getirildi. Fizik muayenesinde arteriyel tansiyon yüksekliği ve kemik ağrıları bulundu. Nefroloji servisimize yatırıldı. Hidrasyon ile böbreğin fonksiyon testleri düzeldi. Ancak, hiperkalsemi hidrasyona ve furosemide yanıt vermedi. Bifosfonat, kortikosteroid, kalsitonin gibi anti-hiperkalsemik tedavi protokolleri denenmesine rağmen hiperkalsemisi düzene girmedi. Bu tedaviler kesilince serum kalsiyum düzeyi tekrar yükseliyordu. Dirençli hiperkalsemi düşünüldü. Hiperkalsemi etyolojik analizinde, kemik iliği ince iğne aspirasyon tetkikiyle multiple miyelom (MM) tanısını aldı. Siklofosamid, borteozomib ve deksametazon kemoterapi kürü verildi. Sonrasında serum kalsiyum düzeyi düzene girebildi. MM çoğunlukla ileri yaş erkeklerde görülür. Vakamızın genç bir kadın olması ve dirençli hiperkalsemisi onu eşsiz kılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hiperkalsemi; akut böbrek hasarı; multiple miyelom

Abstract

48-year-old female patient has no disease other than a history of hypertension. He had a history of hypercalcemia for 2 weeks. During this period, an internist working in another center hospitalized the patient with hypercalcemia and acute kidney injury (AKI) twice, with a week's interval. Renal function tests returned to normal after 3 days of hospitalization in the last attack. When hypercalcemia persisted, she was discharged and referred to our hospital. She was brought to our emergency with weakness, back pain, walking difficulty, severe hypercalcemia (17.7 mg/dL) and AKI. On physical examination, high arterial blood pressure and bone pain were found. Hospitalized to our nephrology service. Function tests of the kidney improved with hydration. However, hypercalcemia did not respond to hydration and furosemide. Although anti-hypercalcemic treatment protocols such as bisphosphonate, corticosteroid, and calcitonin were tried, hypercalcemia did not regulate. When these treatments were discontinued, the serum calcium level rose again. Resistant hypercalcemia was considered. In the etiological analysis of hypercalcemia, multiple myeloma (MM) was diagnosed with bone marrow fine needle aspiration examination. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone chemotherapy cure was given. Afterwards, the serum calcium level could be regulated. MM is mostly seen in older men. The fact that our case was a young woman and her resistant hypercalcemia make its unique.

Keywords: Hypercalcemia; acute kidney injury; multiple myeloma

Giriş

Multiple miyelom (MM), plazma hücre proliferasyonunun hematolojik bir malignitesidir, hematolojik malignitelerin %18'ini ve tüm kanserlerin %1.8'ini oluşturur (1). Kemikğin düzensiz turnoveri, MM'nin ayırt edici bir özelliğidir ve hastaların neredeyse %30'unda hiperkalsemi vardır (2). Hiperkalsemi, normal serum kalsiyum düzeyleri olan bireylerde bulunan ortalama değerlerin iki standart sapmadan fazla serum kalsiyum konsantrasyonu olarak tanımlanır (3). Akut böbrek hasarı (ABH) tanısı akut ve ani olarak kreatinin (Cre) yükselmesi ile konulur. Ortaya çıkış süresi 2-7 gün arasında

değişmektedir (4). MM hastalarının yaklaşık yarısında başvuru sırasında böbrek hastalığı bulunur ve artan mortalite ile ilişkilidir. MM ile beraber böbrek hastalığının varlığı, tedavi seçeneklerini ve kök hücre nakli uygunluğunu kısıtlar (5). Olgumuz tekrarlayıcı ve şiddetli hiperkalsemi ile acilimize refere edildi. Tedaviye yanıt verebilen ABH eşlik ediyordu. Literatürü kapsamlı bir şekilde incelediğimizde hiperkalsemi ve MM ilişkisi ile ilgili olgu bildirileri oldukça fazladır, ama sadece dirençli hiperkalsemi ile başvurup tanı alan hasta sayısı oldukça azdır. Vakamızda MM'nin tipik semptomları bulunmuyordu. Aynı zamanda vakamız literatürde belirtilen ortalama yaş aralığının altındaydı. Bu yönüyle eşsiz olan vakamızı sunuyoruz.

*Sorumlu Yazar: Zeki Kemeç, Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Polikliniği, Batman, Türkiye

E-posta: zekikemec@gmail.com Tel: +905335156143 Orcid: Zeki Kemeç: [0000-0003-4943-6502](https://orcid.org/0000-0003-4943-6502), Cevat Tüzün: [0000-0003-2136-1959](https://orcid.org/0000-0003-2136-1959)

Kabül Tarihi:19.10.2021, Geliş Tarihi:29.06.2021

Tablo 1: Hastanın laboratuvar değerleri

Değişkenler	Analizin yapıldığı günler								Referans Değerleri
	1.gün ^x	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün	6.gün	8.gün	10.gün ^y	
Glukoz (mg/dL)	134	97							70 – 110
Üre (mg/dL)	76	67	55	39	32	22	16	15	17 – 43
Cre (mg/dL)	2,81	2.56	2.17	1.99	1.6	1.48	1.22	1.16	0.7 – 1.3
Ürik asit (mg/dL)	11.73	11.14	10.53	8.66	8.16	7.76	6.69	6.07	3.5 – 7.2
Albümin (g/L)	45.4	43.3							35-52
Total protein (g/L)	70.8	59.9							66-83
Kol (mg/dL)		253							0-200
TG (mg/dL)		296							40-150
ALT (U/L)	7								0 – 50
AST (U/L)	10								0 – 50
LDH (U/L)	161								0 – 248
GGT (U/L)	27								0-38
ALP (U/L)	82								30-120
T.B (mg/dL)	1.16								0.3-1.2
D.B (mg/dL)	0.21								0-0.2
İ.B (mg/dL)	0.95								0-0.7
CK (U/L)	20								0 – 171
Na (mEq/L)	131								136-146
K (mEq/L)	3.7								3.5 – 5.1
CL (mEq/L)	93								101-109
Ca (mg/dL)	17.7	15.7	14.8	13.2	13.2	12.5	12.6	12.6	8.8 – 10.6
P (mg/dL)	3.3								2.5 – 4.5
Mg (mg/dL)	2.3								1.9-2.5
CRP (mg/L)	2								0- 5
WBC ($\times 10^9/L$)	9.75								4.5-10.5
RBC ($\times 10^{12}/L$)	4.85								4.2-6.1
HGB (g/dL)	14.2								12 -18
PLT ($\times 10^9/L$)	224								130-400
pH	7.55								7.35 – 7.45
pCO ₂ (mmHg)	25.7								35-45
HCO ₃ (mmol/L)	25.6								22-30
ESH mm/h	32								0-20

*Hastanın hastaneye yattığı gün, ^yKreatinin normale geldiği gün

Not: Tablonun boş hücrelerine üst satırda yazılan tarihlerde veriler çalışmadığı için girilmedi.

Kısaltmalar; Cre: Kreatinin, Kol: Kolesterol, TG: Trigliserid, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfatez, T.B: Total bilirubin, D.B: Direkt bilirubin, İ.B: İndirekt bilirubin, CK: Kreatin fosfokinaz, Na: Sodyum, K: Potasyum, CL: Klorid, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, Mg: Magnezyum, CRP: C-reaktif protein, WBC: White blood cell, RBC: Red blood cell, Hgb: Hemoglobin, PLT: Platelet, pCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı, HCO₃: Bikarbonat, ESH: sedimantasyon.

Tablo 2: Hastanın protein ve serum immünglobulin elektroforezi

Protein elektroforezi		
Değişkenler	Sonuç	Referans değerleri
Albümin (%)	59.7	59.7-69.66
Alfa 1 globulin (%)	7	2.63-5.03
Alfa 2 globulin (%)	13.58	4.87-10.48
Beta 1 globülin (%)	5.9	5.35-9.19
Beta 2 globülin (%)	3.98	2.38-7.11
Gama globülin (%)	9.84	9.69-18.9
Serum immünglobulin elektroforezi		
Değişkenler		
IgG mg/dL	522	650-1600
IgA mg/dL	26	45-380
IgM mg/dL	20	50-300
Kappa total hafif zincir mg/dL	104	170-370
Lambda total hafif zincir mg/dL	145	90-210

Kısaltmalar: IgA, immünglobulin A; IgM, immünglobulin M; IgG, immünglobulin G

Olgu Sunumu

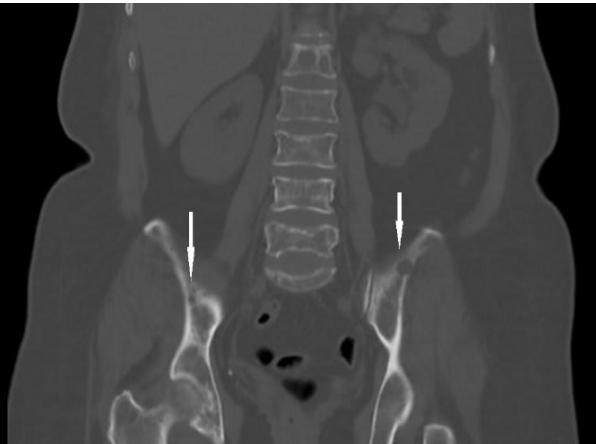
Hasta 48 yaşında bir kadın olup, hastadan yazılı onamı alındı. 2 haftadır halsizlik, sırt ve bel ağrısı yakınmaları ile başka bir merkezde çalışan bir iç hastalıkları uzmanı tarafından takip edilmektedir. Bu süre zarfında 2 kez birer hafta arayla hiperkalsemi ve ABH ile hastayı yatırmış. En son atağında 3 günlük yatıştan sonra böbrek fonksiyon testleri normale gelmiş. Hiperkalsemi sebat ettiği için, taburcu edilip acilimize yönlendirildi. Vakamızın özgeçmişinde böbrek hastalığı (1 ay önce böbrek işlevleri normal), kronik bir organ hastalığı (kalp hastalığı gibi) ve kontrolsüz kan şekeri, enfeksiyon, sigara, alkol, ilaç (bitkisel ilaç) ve toksin kullanımı gibi durumlar dışlandı. Fiziki muayenede; nabız sayısı 90/dk (sinüs ritminde), kan basıncı 150/90 mmHg, ateş 37.5°C idi. Belde ve sırtta, kemiklerde hassasiyet bulundu. Boyunda tiroid muayenesi normaldi. Boyunda, koltuk altında ve kasıkta patolojik kenf nodu ele gelmiyordu. Batın muayenesinde karaciğer ve dalak ele gelmiyordu. Elektrokardiyografide kardiyak fonksiyonlar (QT uzunluğu normal aralıktaydı) normaldi. Laboratuvar değerlerinde hemoglobin (Hgb): 14.2 g/dL, kalsiyum (Ca): 17.7 mg/dL, üre: 76 mg/dL, Cre: 2.81 mg/dL, total protein: 70.8 g/L, albümin: 45.4 gr/L, laktat dehidrogenaz (LDH): 161 U/L, fosfor (P): 3.3 mg/dL, C-reaktif protein (CRP): 2 mg/L, sedimantasyon (ESH): 32 mm/h bulundu (Tablo 1). Serum plazma paratiroid hormonu (PTH) düşük [intakt

paratiroid hormon (IPTH): 10 pg/mL, normal referans aralığı: 18.5-88] bulundu. Serum vitamin D3 düzeyi düşüktü [(25-OH): 17.7 ng/mL, normal referans aralığı: 3-100]. Paratiroid hormon-related protein hastanemizde ölçülemediği için tespit edilemedi. Tiroid hormonları normal serum düzeyindeydi. İdrar tetkiki ve böbrek ultrasonografisi (USG) normaldi. 24 saatlik idrarda proteinüri yoktu. ABH teşhisi konuldu. Hiperkalsemi dışında tetikleyici bir neden bulunmadı. Hidrasyon [intra venöz (i.v) olarak serum izotonik 250 mL/saat] ve furosemid (peroral 40 mg/gün) uygulandı. 4 gün sonra böbrek fonksiyonları normal serum düzeylerine geldi. Hidrasyon ile serum kalsiyum düzeyi 12,6 mg/dL'ye iniyordu. Furosemid ve serum izotonik kesilince tekrar serum kalsiyum düzeyi 16 mg/dL'ye çıkıyordu. Hasta sürekli mai replasmanına ihtiyaç duyuyordu. Hastaya pamidronat (30 mg / hafta), kortikosteroid (60 mg), kalsitonin (80 mg/gün) tedavi protokolleri verildi. Bu tedavilerle serum kalsiyum düzeyleri 10-12 mg / dL aralığında kaldı. Bu özellikli tedavilerle hastanın kalsiyum kısa süreliğine düşüyordu. Anti-hiperkalsemik tedaviler kesilince kalsiyum tekrar yükseliyordu. Malign hastalıklar açısından hasta tetkik edildi. Beyin-torax-batın boşluklarının bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki yapıldı. Vücut boşluklarında solid bir maligniteye rastlanmadı. Pelviste sağ over lojunda 6 ve 4,6 cm boyutlarında malign olmayan 2 adet kist izlendi. Meme USG'sinde patolojik bir hadise izlenmedi.

Boyun-axiller-femoral USG'sinde patolojik bir lenf lenfadenopati saptanmadı. Gastrointestinal endoskopik tetkikler temiz çıktı. Tümör markerleri normaldi. Servikal-torakal-lomber yapıların BT ve magnetik rezonans görüntülemelerinde (MRG) vertebralarda osteopeni, osteolizis, çökme fraktürü bulundu (Şekil 1-3). Kemik sintigrafisinde patolojik bir aktivite tutulumu saptanmadı. Pozitron emisyon tomografi ve bilgisayarlı tomografide (PET-BT) iskelet sisteminde yaygın olarak litik-sklerotik lezyonlar bulundu. Kemik iliği alanlarında irregüler artmış 18F-florodeoksiglukoz tutulumu tespit edildi.

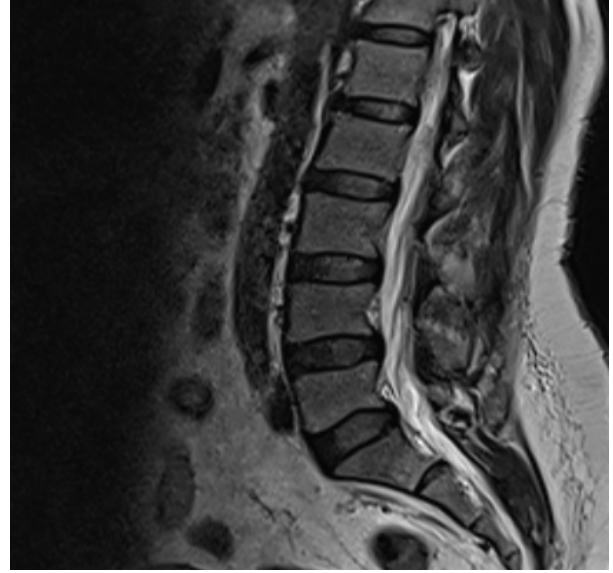


Şekil 1. BT'de, kemik yapılar osteopenik görünümündedir. T12, L3, L4 ve L5 vertebraların korpus yüksekliğinde azalma (çökme fraktürü) dikkat çekmektedir. Bazı vertebraların korpusunda osteolizisle uyumlu hipodens lezyonlar izlenmektedir (beyaz oklar).



Şekil 2. BT'de, kemik yapılar osteopenik görünümündedir. Her iki iliak kanatlarda osteolizisle uyumlu hipodens lezyonlar izlenmektedir (beyaz oklar).

Over lojundaki kitle kistik yapı lehineydi. Kemik iliği aspirasyon analizi yapıldı. %50'nin üzerinde plazma hücreleri saptandı. Kemik iliği biyopsisinde MM ile uyumlu olacak şekilde plazma kümeleri saptandı. Solid bir tümöre ait bir metastaz veya primer kemik iliğine ait bir tümöral tutulum yoktu. Hematoloji kliniğine transfer edildi. Serum immünglobin elektroforezi ve protein elektroforez tetkikleri normaldi (Tablo 2). MM tanısı konuldu. Cybord ya da siklofosamid-velcade-deksametazon kürü [siklofosamid 1350 mg/gün (750 mg /m² i.v), bortezomib 2.34 mg/gün (1.3 mg/m² subkutan-s.c), deksametazon (40 mg/gün peroral)] planlandı. 1. Siklofosamid-velcade-deksametazon kemoterapi küründen sonraki 3.gününde serum kalsiyum düzeyi normal sınırlara indi.



Şekil 3. T2 ağırlıklı lomber MRG incelemesinde L4 ve L5 vertebraların korpus yüksekliğinde azalma (çökme fraktürü) dikkat çekmektedir.

Tartışma

Multipl miyelom monoklonal spike'in (M-spike) 3 g/dL'den ya da kemik iliğinde klonal plazma hücrelerinin %10'dan fazla olması ve miyelomayı tanımlayan hadiselerden (hiperkalsemi, renal hasar, anemi, kemik lezyonları) en az birinin varlığı ile karakterizedir (6). Plazma hücrelerinin bir kanseri olan MM, tümörle uyarılan ve osteoklast aracılı kemik yıkımı ile ilişkilidir. Hiperkalsemi MM'nin en sık metabolik komplikasyonu olmaya devam etmektedir ve aşırı osteoliz patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır (7). Hiperkalsemi, başvuru sırasında MM'li hastaların %30 kadarında görülebilir. Çoğu solid malignitelerde, hiperkalsemi kötü bir prognoz taşır, ancak MM'de ortaya çıkması yaşam süresini olumsuz yönde

etkilemez (8). Son on yılda, salin replasmanı ve bifosfonatlar (osteoklastik kemik rezorpsiyonunun güçlü inhibitörleri), kansere bağlı osteolitik kemik hastalığı, malignitenin paratiroid hormon-related protein aracılı humoral hiperkalsemisi ve miyelom hiperkalsemisi gibi hastalıkların temel tedavisini oluşturmaktadır. MM hiperkalsemisinde, bifosfonatlar, kortikosteroid ve kalsitonin içeren kombinasyon rejimleri de kullanılır, ayrıca sözü edilen tedavi seçenekleri hiperkalsemik kriz geliştirme riski yüksek olan hastalarda da etkilidir (9). Vakamızın mai replasmanı ve furosemidle serum kalsiyum düzeyi referans değerlerin üst sınırına kadar iniyordu. Anti-hiperkalsemik tedavinin bir üst basamağı olan bifosfonat, kortikosteroid ve kalsitoninle kalsiyum normal serum düzeylerine iniyordu. Ama bu ilaçları kesince serum kalsiyum düzeyi tekrar yükseliyordu. Dirençli hiperkalsemi düşünülürdü. Öncelikle primer paratiroid bezin hastalıkları dışlamak istedik. Serum PTH bakıldı. Serum PTH düzeyi düşük bulundu. Granümatöz, kollegenöz, solid ve hematolojik maligniteler-hastalıklar gibi patolojik durumlar açısından tetkik edilmesi gerekiyordu. Kafa-torax-batın boşluklarının BT ile incelemesinde bir patolojik bulgu görülmedi. Gastrointestinal boşlukların endoskopik ve kolonoskopik tetkikleri temizdi. USG ile memede bir patoloji izlenmedi. USG ile boyun-koltuk altı-kasık bölgelerinde lenfadenopati tespit edilmedi. Kemik sintigrafisinde kemik dokuda metastatik veya primer bir malign tutulum izlenmedi. PET-BT'de kemikte litik ve sklerotik lezyonlar dışında bir şey bulunmadı. Kemik iliği ince iğne aspirasyon ve kemik iliği biyopsi tetkikleri ile MM tanısı konuldu. Tanı sonrası siklofosamid-velcade-deksametazon kürü verildi. Sonrasında 2.günde serum kalsiyum düzeyi normale geldi. MM'de böbrek hasarının en yaygın mekanizmaları doğrudan tübüler hasar, amiloidozis veya plazmasitomaya bağlı böbrek tutulumudur. Gözlenebilecek böbrek patolojileri; hiperkalsemik nefropati, plazma hücrelerinin renal infiltrasyonuna bağlı hiperürisemi (miyeloma), hafif zincir nefropatisi, amiloidozis ve glomerülosklerozis sayılabilir (8). Etiyolojik etkenden bağımsız olarak, hiperkalseminin klinik özellikleri aynıdır. Hiperkalsemi, dehidratasyon, bulantı, kusma, karın ağrısı ve mental konfüzyon gibi birçok sistemin dahil olduğu semptomlarla ortaya çıkabilir. Hiperkalsemiye sekonder ABH ile ilgili çeşitli mekanizmalar arasında prerenal tutulum, vasküler tonda ve glomerüler geçirgenlikte değişiklikler bulunur. Kalsiyumun bu doğrudan vazokonstriktif etkisi nedeniyle, ortaya

çıkan böbrekle ilgili sonuçları şunlardır: arteriyolar vazokonstriksiyon, glomerüler ultrafiltrasyon katsayısında azalma, tübüler sodyumun yeniden emiliminde azalma, nefrojenik diyabet insipidus, prerenal azotemi, akut tübüler nekroz, nefrokalsinozis ve tübülointersitisyel fibrozis (10). Mevcut vaka bildirimizde MM ve hiperkalsemi etkileşimi ile olasılıkla doğrudan tübüler hasara sekonder ABH'nin gelişmiş olabileceği düşündük. Mai replasmanı ile böbrek değerleri düzeldi. Hastaların üçte birinde, patolojik fraktür meydana geldikten sonra MM teşhis edilir; bu tür fraktürler genellikle aksiyel iskeleti içerir. Hastaların üçte ikisi genellikle bel ağrısı olan kemik ağrısından şikayetçidir. Bu kemik ağrısı sıklıkla sırtta, uzun kemiklerinde, kafatasında ve pelviste bulunur (8). Hastamızda sırt ve bel ağrısı vardı. Vertebral yapıların BT ve MRG tetkiklerinde osteopeni, osteolizis ve vertebrada fraktür bulunuyordu (şekil 1-3). Kemik ağrısı parasetamol ve non-steroid antiinflatuar ilaçlara yanıt vermiyordu. Bazen tramadol ihtiyacı oluyordu. Çelik balenli korse ile ağrısı azaldı. Hastamızda literatürde az görülen bazı karakteristik özellikler bulunuyordu; Kadındı, yaşı 50'nin altındaydı, anemisi yoktu, ESH üst sınırdıydı, serum CRP-alkalen fosfataz-LDH-albümin düzeyleri normaldi, albümin globülin oranında terslik yoktu, protein ve serum immünglobulin elektroforezleri normaldi. Literatürü taradığımızda bu şekilde atipik özelliklerle seyir gösteren olgu sunumları gözlemlenmedi. Hastamız bu yönleriyle eşsiz özelliklere sahiptir. Hastamızın MM tablosunu destekleyen az sayıda bazı karakteristik özellikleri bulunuyordu. Klinik olarak şiddetli bel ve sırt ağrısı vardı. Bu ağrısı nedeniyle yürüme güçlüğü çekiyordu. Hiperkalsemi, hiperürisemi, ABH, osteolizis ve vertebra fraktürü sayılabilen diğer özellikleriydi. Vakamızın bazı sınırlamaları vardı. Birincisi, kliniğimizde serumda paratiroid hormon-related protein çalışmadığı için bakılmadı. Aynı şey idrarda bence-jones proteini için geçerliydi. İkincisi böbrek hastalığının etyolojisini açıklayabilecek böbrek biyopsisi yoktu. Vakamızda MM dışında böbrek hastalığını yapabilecek başka bir suçlayıcı etken yoktu. Suçlayıcı olarak hipertansiyonu vardı. Ama hiperkalsemi ve böbrek hastalığı başlangıç zamanı aynı ve bu tablo 15 günlük bir sürede geliştiği için, MM dışında başka bir neden olmazdı.

Sonuç

Hiperkalsemi, MM'nin en sık rastlanan metabolik komplikasyonudur, ancak patogenezi hala belirsizliğini korumaktadır. Hekimler, acil servise

veya ayaktan polikliniğe başvuran hastalarda, sadece dirençli hiperkalsemi bile MM hastalığının tanısını koydurabileceğini unutmamalıdır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Etik Onamı: Bu çalışmada tanımlanan olgudan gerekli izin alınarak yazılı olarak “Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu” düzenlenmiş olup Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Yazar Katkıları: Konsept: ZK., Veri toplama veya işleme: CT., Analiz veya yorumlama: ZK., Literatür tarama: ZK, CV., Yazan: ZK, CV.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69(1): 7-34.
2. Smith D, Yong K. Multiple myeloma. *BMJ.* 2013; 346 (2): 3863
3. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcemia. *BMJ.* 2015; 350: 2723.
4. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007; 11 (2): 31.
5. Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Westin J. The Nordic Myeloma Study Group: Renal function in newly diagnosed multiple myeloma-a demographic study of 1353 patients. *Eur J Haematol.* 1994; 53(4): 207-212.
6. Landgren O, Kyle RA, Rajkumar SV. From myeloma precursor disease to multiple myeloma: New diagnostic concepts and opportunities for early intervention. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(16): 1243-1252
7. Babatunde O Oyajobi. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Research & Therapy.* 2007; 9(supply 1): 4
8. Multiple Myeloma 2021, Medscape, <https://emedicine.medscape.com/article/204369-overview#a3> (ET: 11.05.2021)
9. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352(4): 373-379.
10. Neto MM, Guimarães FM, Ayoub FA, Vieira-Neto OM, C Costa JA, Dantas M. Acute renal failure and hypercalcemia. *Renal Failure.* 2006; 28(2); 153-159