

Kryoglobulinemická vaskulitida u nemocného s mnohočetným myelomem

MUDr. Mgr. Jiří Minařík, Ph.D., MUDr. Tomáš Píka, Ph.D., doc. MUDr. Jaroslav Bačovský, CSc.,
prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF a UP v Olomouci

Náplní předloženého sdělení je seznámení s kryoglobulinémií, jejími typy a klinickou manifestací. Popisován je případ nemocného s nově zjištěnou kryoglobulinemickou vaskulitidou asociovanou s mnohočetným myelomem, u něž se v různé míře známky kryoglobulinémie projevovaly více než 10 let. Popsány jsou vstupní příznaky, laboratorní a pomocná vyšetření, která vedla k potvrzení diagnózy, a též úskalí diagnostiky i léčby nemocných s kryoglobulinémií. Z praktického hlediska je třeba znát základní projevy onemocnění a především v důvodných případech na možnost kryoglobulinémie pomyslet, při odběrech je pak namístě zajištění transportu krevního vzorku k analýze kryoglobulinu v teplé lázni.

Klíčová slova: kryoglobulin, kryoglobulinemická vaskulitida, mnohočetný myelom, mikrocirkulace.

Cryoglobulinemic vasculitis in a patient with multiple myeloma – a case report

The aim of our paper is to present cryoglobulinemia, its types, and clinical manifestation. We describe a case report of a patient with newly diagnosed cryoglobulinemic vasculitis associated with multiple myeloma. Mild symptoms of cryoglobulinemia, however, were present and unrecognized for more than 10 years. We describe the presenting symptoms, laboratory findings and examinations that lead to diagnosis confirmation. We also aim at the pitfalls of diagnostics as well as the treatment of patients with cryoglobulinemia. In routine practice, it is necessary to know the symptoms of the disease and in legitimate cases to think of the possibility of cryoglobulinemia. The blood samples should be transported warm, at body temperature.

Key words: cryoglobulin, cryoglobulinemic vasculitis, multiple myeloma, microcirculation.

Interní Med. 2012; 14(12): 478–480

Úvod

Kryoglobulinémie je stav vyznačující se přítomností kryoglobulinu v krvi, provázený v různé míře poruchami periferní i systémové mikrocirkulace. Kryoglobulin je bílkovina (imunoglobulin), která reverzibilně precipituje v chladu a stává se nerozpustnou. Kryoglobuliny precipitují obvykle při teplotě nižší než 37,0°C a rozpustějí se opět při zahřátí krve (4).

Mezi nejčastější příznaky, se kterými je kryoglobulinémie spjata, patří poruchy periferního prokrvení, purpura, kožní ulcerace, neuropatie, artralgie a myalgie. Mohou být přítomny i projevy postižení parenchymatálních orgánů ve formě glomerulonefritidy, postižení sleziny, opakované epizody vaskulitických projevů mohou vést k postižení viscerálních orgánů (střevní angina) či dokonce k srdečnímu infarktu. Kryoglobulinémie asociovaná s hematologickými malignitami s přítomností monoklonálních imunoglobulinů může být doprovázena zvýšenou viskozitou krve s projevy hyperviskózního syndromu.

V současnosti je kryoglobulinémie dělena podle tzv. Brouetovy klasifikace na tři typy podle charakteru precipitátu (1):

Typ I (asi 10–15 % všech kryoglobulinémií) – precipitát je tvořen monoklonálním imunoglo-

bulinem – většinou typu IgM, IgG, nebo i volnými lehkými řetězci molekuly imunoglobulinu. Tento typ je asociován s hematologickými malignitami, především s Waldenströmovou makroglobulinémií či s mnohočetným myelomem.

Typ II (asi 25–60 %) – nejčastější typ, u něž je precipitát tvořen jednak složkou monoklonální (většinou IgM) a také směsí polyklonálních imunoglobulinů (především IgG typ). Monoklonální komponenta se chová jako revmatoidní faktor (RF), tedy typicky rozpoznává a váže Fab nebo Fc frakci molekuly IgG, s níž pak následně tvoří rozsáhlé IgM-IgG imunokomplexy. Tento typ bývá nejčastěji spjat s chronickými zánětlivými onemocněními, především s chronickou hepatitidou typu C.

Typ III (asi 25–50 % případů) – precipitát je tvořen směsí polyklonálních imunoglobulinů jedné nebo více tříd (většinou IgM) s vlastnostmi RF, a někdy i neimunoglobulinovými molekulami, např. komplementem. Nejčastěji doprovází systémová onemocnění jako systémový lupus erythematodes, revmatoidní artritida či jaterní onemocnění.

Typy II a III jsou rovněž nazývány jako „smíšená kryoglobulinémie“ (mixed cryoglobulinemia). Navíc byl v roce 1994 objeven typ, u něhož převažují neobvyklé kryoglobuliny s mikrohe-

terogenním složením, jehož imunochemická struktura nezapadá do žádné z uvedených tříd. Vzhledem ke složení z oligoklonálních IgM se stopami polyklonálních imunoglobulinů bylo pro tuto jednotku navrženo označení varianta typu II-III (6).

Cílem předloženého sdělení je poukázat na úskalí diagnostiky a léčby kryoglobulinemické vaskulitidy na příkladu 68letého nemocného s onemocněním typu I, asociovaného s mnohočetným myelomem.

Kazuistika

68letý muž byl na naší klinice léčen od 3/2001 pro mnohočetný myelom IgA kappa, st. IIA (Durie–Salmon), ISS 1 (mezinárodní stádovací systém, International Staging System). V době prezentace příznaků vaskulitidy (v 7/2010) byl již přes 2 roky v uspokojivé remisi onemocnění se stabilní nízkou hladinou M-proteinu (~ 10g/l). V osobní anamnéze se vyskytovala pouze běžná onemocnění, tj. arteriální hypertenze, alergická rhinitida s chronickou sinusitidou, hiátová hernie žaludku, cholecystolitíáza a stav po herpetické keratitidě v roce 2006. Léčen byl pouze allopurinolem (Milurit 300mg 1–0–0) a perindoprilem s indapamidem (Prestarium neo combi ½–0–0). Alergický byl na prachy, pyly a psí srst,

bez lékových či potravinových alergií, v rodinné anamnéze jsme zjistili u otce karcinom žaludku ve vysokém věku (+82), u matky pak cévní mozkovou příhodu (+90). Nemocný byl „stopkuřák“ přes 30 let, ve starobním důchodu, a žil společně s vnučkou v panelákovém bytě.

V červenci 2010 si při ambulantní kontrole stěžoval na výsev poměrně četných kožních eflorescencí na předloktích a bérkách, bez zjevné příčiny. Neuholil se, teplotu neměl, neprochládl, nepamatuje si, že by něco podobného kdy měl. Vzhledem k historickému údaji o pozitivitě kryoglobulinu (záchyt v rámci vstupního stážování myelomu, bez přidružených klinických příznaků) byl raději objednan k došetření za hospitalizace se současným přešetřením stability mnohočetného myelomu.

V objektivním vyšetření na pohled dominovaly otoky dolních končetin s povrchovými i hlubokými defekty s nekrózou, exkoriacemi a zarudnutím kůže, některé již s hojením krustou. Exkoriace byly též na dorzech lividních prstů. Na horních končetinách se vyskytovaly obdobné defekty, ale mírnější a zasychající, na kloubech prstů a na loktech.

Laboratorně byla zachycena vysoká sedimentace (FW 130/hod), která kontrastovala s relativně nízkou a stabilní hladinou M-proteinu (IgA kappa 11,31g/l) i volných lehkých řetězců kappa (24,26mg/l, norma do 19,4mg/l) a nízkou proteinurií (0,30mg/24hod) i zcela intaktním hemogramem. Teprve cílenější vyšetření jednoznačně potvrdila progresi myelomu – v kostní dřeni zaznamenána masivní infiltrace až 45,6% patologických plazmocytů, zvýšená byla i viskozita (2,31SD, norma do 1,95SD) a hodnoty dusíkatých katabolitů (kreatinin 189umol/l). V biochemickém spektru byla opětovně prokázána pozitivita kryoglobulinu (kvantitativní stanovení, resp. kryokrit nebyl dostupný). Histologické zhodnocení prokázalo nekrotizující vaskulitidu se stopami imunoglobulinu a s negativní imunofluorescencí, zapadající do diagnózy kryoglobulinemické vaskulitidy I. typu, asociované s mnohočetným myelomem IgA kappa, st. IIA, ISS 1.

Při podrobnější anamnéze se začal nemocný upomínat, že v menší míře mívá obdobné projevy na končetinách i dříve, cca 10 let (respektive takřka stejnou dobu, jako byl léčen s mnohočetným myelomem), zvláště při příchodu zimy či po prochlazení. A přestože se nyní onemocnění manifestovalo v červenci, bylo jednoduché určit asociaci s progredujícím myelomem i s možným prochlazením, neboť v uvedeném roce bylo až neočekávaně chladné léto s teplotními výkyvy.

Dle recentních doporučení byla bezodkladně zahájena chemoterapie myelomu režimem VCD (Velcade = bortezomib, cyklofosamid a dexametazon) spolu s lokálním ošetřováním defektů (koupele v hypermanganu, Bactroban, Inadine). Proto jsme byli vcelku překvapeni, když při příchodu k jednomu z dalších cyklů chemoterapie měl nemocný opět zhoršené projevy vaskulitidy na obou dolních končetinách, a nově též na špičce nosu, na zevní straně boltců a na krku (viz obrázek 1). Vysvětlení ale mělo zcela prozaický charakter – nemocný se „opomněl“ vyvarovat styku s chladem a chránit exponovaná místa. Nadále pobýval v chladném bytě, kde ještě nezačala topná sezóna, a dle doporučení snaživých příbuzných si ke „zmírnění“ projevů omýval končetiny i obličej ve studené vodě. Hojení jednoznačně nepomohly ani projevy infekce v nedostatečně ošetřovaném terénu a otoky při žilní nedostatečnosti a steroidní terapii, která rovněž přispívala ke zpomalenému hojení.

Po důkladném vysvětlení všech aspektů onemocnění a léčby byl nemocný propuštěn do domácího ošetřování, kde pokračoval v nastavené chemoterapii VCD, do léčby byla na přechodnou dobu zařazena širokospektrá antibiotika (Amoksiklav, Ofloxin), diuretika a pokračováno v lokálním ošetřování. Po 4 cyklech che-

moterapie s lokálním ošetřováním vaskulitických projevů došlo jednak k poměrně uspokojivé parciální remisi mnohočetného myelomu (pokles M-proteinu z 11,31 na 4,39g/l, normalizace hladiny dusíkatých katabolitů, zatím s neúplnou odezvou v kostní dřeni), zejména ale k výraznému efektu na periferní projevy vaskulitidy. Postupně se hojily a zasychaly starší defekty, ustoupily otoky i záněty, k novému výsevu i přes nadcházející zimní období již nedocházelo, nemocný dosáhl uspokojivé kondice a příznivé léčebné odezvy.

Diskuze

Kryoglobulinemická vaskulitida je poměrně vzácná jednotka, patřící mezi primární vaskulitidy. Častější je ale její forma sekundární, tj. provázející jiná onemocnění. Samotný název „esenciální kryoglobulinémie“ je vyhrazen pro ty stavy, u nichž se nepodařilo podmiňující onemocnění prokázat. Patogeneticky se jedná o imunokomplexový typ zánětlivé reakce, která způsobuje závažnou poruchu mikrocirkulace. Projevy tak jsou především periferní, zvláště typická je tzv. „Meltzerova triáda“, kterou tvoří hmatná purpura, artralgie a myalgie (5). Vyvolávajícím momentem onemocnění je vystavení chladu a právě místa exponovaná chladu (akra prstů, předloktí, nos, uši) bývají

Obrázek 1. Kryoglobulinemická vaskulitida. Projevy kryoglobulinemické vaskulitidy na kůži dolních končetin (A) včetně hlubokých defektů s počínajícím hojením a zarudnutím okolí (B). Krusta vaskulitického postižení na ušním boltci (C) a několik zasychajících krust na loktech (D).



typickými lokalitami pro výskyt kožních projevů. Na druhou stranu přítomnost kryoglobulinu ne vždy podmiňuje vznik vaskulitidy, a to ani za velmi chladných podmínek. Typická je právě kryoglobulinémie typu I, u níž je kryoglobulin tvořen monoklonálním imunoglobulinem, který nemá vlastnosti revmatoidního faktoru. Tyto monoklonální kryoglobuliny jen nesnadno aktivují komplement, proto bývají nemocní dlouho bezpříznakoví, a to až do okamžiku, kdy sérová hladina kryoglobulinu dosáhne dostatečné výše, nebo než dojde k manifestaci hyperviskozního syndromu. Je proto velmi důležité tázat se cíleně po výskytu i menších kožních projevu po prochlazení, neboť sami nemocní nemusejí drobné vyrážce bez klinického doprovodu přikládat větší význam. Obdobně tomu bylo v předloženém sdělení, kdy si nemocný teprve při důkladném rozboru rozpomenul na téměř 10letý výskyt kožních projevů onemocnění, které navíc sám považoval spíše za kožní alergii na prach a pylu.

Kromě anamnézy výskytu popsaných projevů po prochlazení se diagnostika kryoglobulinemické vaskulitidy opírá především o stanovení přítomnosti kryoglobulinu, nebo ještě lépe přímo o kvantitativní vyšetření kryokritu pomocí elektroforézy bílkovin. Na tomto místě je zvlášť důležité upozornit na nutný přenos vzorku v teplé lázni (37 °C) po celou dobu od odběru až ke zpracování, neboť vystavení nižší teplotě může vést ke gelifikaci séra a i po opětovném zahřátí může zůstat většina kryoglobulinu precipitovaná, a vést tak k falešně negativním výsledkům. Při důvodném podezření na přítomnost kryoglobulinu je možné využít např. též opakovanou elektroforézu po inkubaci séra s vhodným činidlem, např. merkaptotetanol (2). Při pátrání po možné kryoglobulinemické vaskulitidě je doporu-

čováno doplnit následující vyšetření: krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu, sedimentaci, biochemické spektrum včetně gelové i imunofixační elektroforézy, testy jaterního souboru, hladiny komplementu, vyšetření revmatoidního faktoru, imunohematologické vyšetření na stanovení přítomnosti chladových protilátek, analýzu moči a doplnění kožní biopsie, nejlépe z místa nejvyššího výskytu projevů. Kromě toho je vhodné doplnit též rentgenové vyšetření srdce a plic, test na virovou hepatitidu C, kondukční testy k posouzení periferní neuropatie a případně též vyšetření ledvin a břišních orgánů (3).

Léčba kryoglobulinemické vaskulitidy záleží plně na podchycení onemocnění, které kryoglobulinémií doprovází. V případě hepatitidy C je to důsledná protivirová terapie, systémová onemocnění pojiva vyžadují příslušnou imunosupresivní léčbu a maligní lymfoproliferativní onemocnění, jako tomu bylo i v našem případě, cílenou chemoterapii či chemoimunoterapii se začleněním biologických působků. Byť se jedná o triviální předpoklad, i naše sdělení ukazuje, jak je důležité nemocným zevrubně vysvětlit povahu onemocnění a zejména nutnost vyvarovat se chladu. V případě esenciální kryoglobulinémie a kryoglobulinémie s těžkým postižením je pak namísto léčby steroidy společně s imunosupresivou, případně s podporou výměnné plazmaferézy, která však v uvedeném sdělení s ohledem na následný dobrý efekt chemoterapie nebyla indikována. U všech typů s výraznými defekty je pak samozřejmá též symptomatická lokální léčba, která napomůže zklidnit projev onemocnění a zabránit též sekundární infekci a prodlouženému hojení. Vzhledem k chronické povaze podmiňujících chorob je také nasnadě, že s ukončením léčby mohou opakovaně relabovovat i projevy vaskulitidy.

Naše sdělení není nijak výjimečné oproti jiným případům postižení kryoglobulinemickou vaskulitidou, snad pouze v délce oligosymptomatické fáze před propuknutím závažných klinických projevů. Na druhou stranu tyto projevy vedly k časnému reostázování podmiňující klinické jednotky, a tak i při stacionárních hodnotách paraproteinu i hladinách volných lehkých řetězců k brzké diagnóze a tím i léčbě progresivního mnohočetného myelomu.

Z praktického hlediska pak vyplývá především důraz na podrobnou anamnézu místních i systémových příznaků onemocnění, které společně se znalostí diferenciální diagnostiky a pomyšlením na možnost kryoglobulinemické vaskulitidy vedou k adekvátní rozvaze a tím i k účinné léčbě našich nemocných.

Literatura

1. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am. J. Med.*, 1974; 57(5): 775–788.
2. Čermáková Z, Gottwaldová J. Kryoglobulinémie a její rizika při laboratorním vyšetřování – kazuistika. *Klin. Biochem. Metab.*, 2009; 17(38): 79–80.
3. Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7. Vydání, St. Louis, Mo, WB Saunders; 2005: 1392–1393.
4. Pavelka K, Rovenský J. *Klinická revmatologie*. Praha, Galén; 2003.
5. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet*, 2011; 379: 348–360.
6. Tissot JD, Schifferli JA, Hochstrasser DF, et al. Two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis analysis of cryoglobulins and identification of an IgM-associated peptide. *J. Immunol. Methods*, 1994; 173(1): 63–75.

Článek přijat redakcí: 6. 2. 2012

Článek přijat k publikaci: 4. 6. 2012

MUDr. Mgr. Jiří Minařík, Ph.D.

III. interní klinika FN Olomouc
I.P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
abretina@email.cz
