

OSTEOPORÓZA JAKO DOMINANTNÍ PROJEV NESEKRETORICKÉ FORMY MNOHOČETNÉHO MYELOMU

MUDr. Tomáš Pika¹, MUDr. Markéta Zemanová, Ph.D.¹, prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.¹,
MUDr. Vlastislava Tichá, CSc.², doc. MUDr. Miroslav Mysliveček, Ph.D.³

¹III. interní klinika, FN a LF UP Olomouc

²Ústav patologické anatomie, FN a LF UP Olomouc

³Klinika nukleární medicíny, FN a LF UP Olomouc

Autoři v kazuistice prezentují případ nemocné s nesekretorickou formou mnohočetného myelomu, projevující se v počáteční fázi pouze celkovou osteoporózou skeletu, a upozorňují na svízelnost diagnostiky a hodnocení průběhu této formy onemocnění.

Interní Med. 2006; 6: 296–298

Úvod

Mnohočetný myelom je zhoubné hematologické onemocnění patřící do skupiny monoklonálních gamapatií, nazývané rovněž dle profesora Univerzity Karlovy Otty Kahlera jako Kahlerova choroba. Incidence mnohočetného myelomu není nikterak nízká, pohybuje se okolo 5 na 100 000 obyvatel a vyskytuje se převážně ve vyšších věkových skupinách. Onemocnění se vyznačuje proliferací a akumulací klonu neoplasticky transformovaných plasmocytů, které v naprosté většině případů produkují monoklonální imunoglobulin prokazatelný v séru a/nebo v moči jako Bence-Jonesův protein. Kromě anémie, postižení funkce ledvin a imunodeficiency je typickou známkou onemocnění různě významně vyjádřené postižení skeletu.

Vlastní pozorování

Sedmapadesátiletá žena.

Anamnesticky

Rodinná anamnéza: sestra nemocné je po několikalet v péči našeho pracoviště pro sekreční IgG – kappa formu mnohočetného myelomu, jinak bezvýznamná. Osobní anamnéza: běžná dětská onemocnění, apendektomie, operace polypu dělohy, v posledním roce léčena pro postmenopauzální osteoporózu. Farmakologická anamnéza: Fosamax 1 rok, preparáty kalcia. Abúzus nikotinu a alkoholu neguje.

Nynější onemocnění

Od září 2004 nemocná pozoruje postupně narůstající bolesti páteře zejména v hrudní oblasti, při vyšetření na spádovém pracovišti zjištěno při radiografickém vyšetření páteře celkové prořidnutí skeletu s kompresí obratlového těla Th 12. Stav zhodnocen jako postmenopauzální osteoporóza a zahá-

jena léčba Fosamaxem v obvyklém dávkování spolu s podáváním vápníku. Od května 2005 však dochází ke zhoršení bolestí mezi lopatkami a v oblasti Th – L přechodu s šířením do pravé dolní končetiny. Následné radiografické vyšetření bylo provedeno až v srpnu téhož roku, kdy nemocná trpěla přes analgetickou terapii stupňující se bolestí hrudního a bederního úseku páteře. Dominantním nálezem byla fraktura pravého dolního raménka kosti stydké spolu s četnými cystickými projasněními bez osteosklerotického lemu v obou raménkách kostí stydkých. Vyšetření séra i moči neprokázalo přítomnost M-komponenty, aspirační biopsie kostní dřeni však odhalila přítomnost výrazné infiltrace plazmatickými buňkami (68 %). Nemocná byla proto odeslána na naši kliniku s diagnózou mnohočetného myelomu.

Objektivní fyzikální nálež

Karnofski score 80, váha 51 kg, výška 168 cm. TK 150/80, antalgické držení těla. Páteř: vyrovnaná kyfóza až lordóza hrudní páteře, nápadný spasmus paravertebrálního svalstva, sinistroskolióza distální části Th páteře. Trny poklepově nebolestivé, Lasegue do 90 stupňů oboustranně. Jízva po apendektomii, ostatní interní fyzikální nálež byl přiměřený věku.

Vyšetření

Laboratorní vyšetření: SE 17/40 mm, Hb 109 g/l, počet erytrocytů 3,39 x 10⁹/ml, normální počet leukocytů, granulocytů a trombocytů, bez makrocytózy. Testy jaterního, minerálního a renálního souboru byly v mezích normy, CRP 1 mg/l, LDH 5,28 μ kat/l, hodnota sérového albuminu 48 g/l. Byla zaznamenána výrazná suprese polyklonálních imunoglobulinů (IgG 6,3, IgM 0, IgA 0,08 g/l). Elektroforéza a imunofixace séra i moči nevykazovaly přítomnost M-proteinu, proteinurie byla pouze do 0,1 g/24 hod. Byla zjištěna vyšší hodnota beta₂mikroglobulinu (3,7

Obrázek 1. Fraktura pravého dolního raménka kosti stydké, četné osteolytické léze v obou raménkách



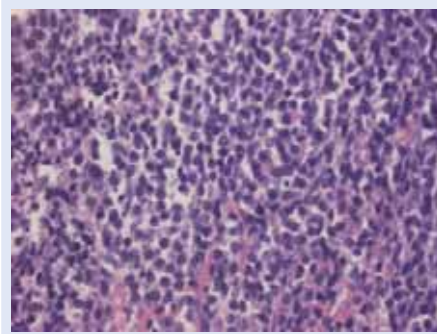
Obrázek 2. Kompresivní fraktury obratlů Th 11 a 12, ložiskové změny při mnohočetném myelomu



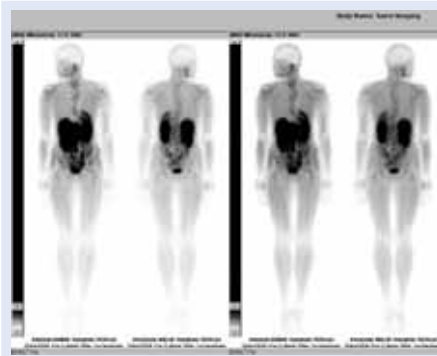
mg/l) a normální hodnota thymidinkinázy (4,8 IU/l) v séru. Vyšetření kostní dřeně potvrdilo infiltraci patologickými plazmocytami, vyšetření s pomocí průtokové cytometrie prokázalo nižší index apoptózy (AI 2,8 %) a vyšší proliferační index plazmatických buněk (PI 2,4 %). Vysoce přínosný byl výsledek vyšetření volných lehkých řetězců v séru FREELITE™: „kappa free“ 274,75 mg/l (3,3–19,4), „lambda free“ 6,37 mg/l (5,7–26,3) a vzájemný poměr, tj. K/L index 43,13 (0,26–1,65).

Bylo provedeno trepanobiopsické vyšetření kostní dřeně s nálezem 46 % infiltrace plazmatickými buňkami, specifický byl nález endocytoplazmatických Russelových a endonukleárních Dutcherových tělísek, svědčící pro depozici nesecernovaného monoklonálního proteinu v plazmocyttech. Kompletní rentgenové vyšetření skeletu prokázalo četná osteolytická poškození kalvy a humerů, při MRI vyšetření páteře dominoval

Obrázek 3. Trepanobiopsie kosti kyčelní – histologický nález: plazmocytární myelom, Dutcherovy inkluze v jádrech plazmocytů



Obrázek 4. Tc-MIBI vyšetření s nálezem masivní akumulace radiofarmaka v páteři



nález kompresivních fraktur tvaru „rybích“ obratlů Th11 a 12 s četnými ložiskovými známkami poškození v rámci mnohočetného myelomu. 99Tc-MIBI scintigrafické vyšetření vykazovalo vysokou depozici radiofarmaka nejen ve skeletu páteře a pánve, ale i v dlouhých kostech femorů a humerů. Densitometrické vyšetření potvrdilo přítomnost osteoporózy (T-score: -2,9 SD). Onemocnění bylo proto uzavřeno: Mnohočetný myelom dle konvenčních kritérií nesekreторického typu, na podkladě nefelometrického vyšetření, ale Bence-Jonesův typ s produkcí lehkého řetězce kappa, klinické

stadium IIIA (dle Durieho-Salmona), resp. stadium II dle ISI (International Staging Index).

Nemocná prodělala chemoterapii 4 cykly režimu VAD (Vincristin, Adriablastin, Dexametazon), pro neuspokojivou léčebnou odezvu posléze 4 cykly režimu CTD (Cyklofosamid, Thalidomid a Dexametazon), a v současnosti je nemocná připravována k vysokodávkované chemoterapii s podporou autologních krevetvorných buněk. Pro sledování průběhu onemocnění je kromě sledování počtu plazmocytů v kostní dřeni využíváno i měsíční sledování pohybu hladin volných lehkých řetězců FREELITE™ testem.

Diskuze

Samotné poškození skeletu, jako jeden z typických znaků mnohočetného myelomu, je dáno především dysbalancí mezi procesy kostní resorpce a kostní novotvorby; u většiny nemocných tedy dochází ke vzniku mnohočetných ložiskových osteolytických lézí, zejména v těch oblastech skeletu, ve kterých probíhá v dospělosti aktivní krevetvorba. Následnou komplikací poškození jsou u více než poloviny nemocných kompresivní fraktury obratlových těl a ve více než jedné třetině fraktury i v jiných lokalizacích, jako následek patologicky narušené struktury kosti. Nicméně asi u jedné pětiny nemocných se onemocnění manifestuje pouze celkovou porózou skeletu, bez zjevných osteolytických lézí. Základním a naprosto nezbytným vyšetřením pro odhalení kostního poškození u mnohočetného myelomu je radiografické vyšetření axiálního skeletu, s nejčastějším a typickým nálezem mnohočetných osteolytických lézí s průvodnou celkovou porózou skeletu. MRI vyšetření je indikováno zejména při sporném nálezů, či jakémkoliv poškození páteře s doprovodnou neurologickou symptomatikou. Ze základních laboratorních vyšetření je nutné provést, kromě vyšetření sedimentace, krevního obrazu

a základního biochemického screeningu, zejména elektroforetické vyšetření séra a moči s imunofixací. V případě sporného nebo negativního nálezu je nezbytné doplnit vyšetření na detekci volných lehkých řetězců v séru (dnes běžně dostupný FREELITE™ test). Samozřejmě klíčovým vyšetřením zůstává i nadále bioptické vyšetření kostní dřeně.

Závěr

Z uvedeného rozboru vyplývá, že v rámci diferenciální diagnostiky příčin osteoporózy ve vyšším věku je nutné vzít v úvahu i možnost mnohočetného myelomu, včetně variantní méně obvyklé formy manifestace, tj. nesekreторické, nebo Bence-Jonesovy formy choroby. Lze konstatovat, že při důsledném využití všech v současnosti již běžně dostupných vyšetřovacích postupů lze podchytit mnohočetný

myelom již v jeho iniciační fázi, předejít případnému vývinu závažných komplikací a zajistit nemocnému včasnou adekvátní terapii.

MUDr. Tomáš Píka

III. interní klinika, FN a LF UP Olomouc

I.P. Pavlova 6, Olomouc, 775 00

e-mail: tomas.pika@fnol.cz

Literatura

1. Abrahamsen B, et al. Utility of testing for monoclonal bands in serum of patients with suspected osteoporosis: retrospective, cross sectional study. *Brit. Med. J.* 2005; 330: 818–820.
2. Adam Z, Hájek R, Mayer J, et al. Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. 1. vyd. Brno: Lékařská fakulta Masarykovy univerzity 1999: 357 s.
3. Bradwell AR. Serum free light chain assays. Birmingham, The binding site, 2003.
4. Broulík P. Osteoporóza, Praha, Maxdorf, 1999.
5. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36: 824–854.
6. Engliš M. Stanovení volných lehkých řetězců imunoglobulinů v séru v diagnostice a monitorování monoklonálních gamapatií. http://www.cskb.cz/vzdelavani/light_chain.htm.
7. Gahrton G, Durie BGM, Samson DM. Multiple myeloma and related disorders: The role of imaging in multiple myeloma. Pgs: 155–164; London, Arnold, 2004.
8. Malpas JS, Bergsagel KI, Kyle RA. Myeloma, biology and management: Radiologic features of multiple myeloma. Pgs: 175–189; Philadelphia, Elsevier Inc., 2004.
9. Ščudla V, Ordeltová M, Špidlová A, et al. Význam vyšetření propidium-jodidového indexu plazmocytů u mnohočetného myelomu. II. Vztah k rozsahu a aktivitě nemoci. *Vnitř Lék* 1999; 45: 336–341.
10. Ščudla V, et al. Význam sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu v diagnostice a hodnocení aktivity mnohočetného myelomu a vybraných monoklonálních gamapatií. *Vnitř Lék* 2005; 51: 1249–1259.