

Nekorpuskulární hyperviskózní syndromy v klinické praxi

MUDr. Tomáš Pika, Ph.D.¹, MUDr. Zdenka Kosatíková¹, Mgr. Jarmila Juránová², MUDr. Petr Mičák³

¹III. interní klinika – nefrologická, revmatologická, endokrinologická, LF UP a FN Olomouc

²Hemato-onkologická klinika, FN Olomouc

³Oční klinika, FN Olomouc

Hyperviskózní syndrom (HVS) z nekorpuskulárních příčin je klinicko-laboratorní syndrom, který vzniká v důsledku zvýšené viskozity krve, v naprosté většině případů při nadměrných hladinách imunoglobulinů či při jejich změněných fyzikálně-chemických vlastnostech. Projevy HVS jsou typické zejména pro nemocné s monoklonálními gamapatiemi – mnohočetným myelomem a Waldenströmovou makroglobulinémií, ale bývají přítomny i u celé řady dalších onemocnění – kryoglobulinémií či systémových onemocněních pojiva. Přítomnost klinických projevů spojených se sníženou perfúzí orgánů a laboratorní průkaz zvýšené viskozity plazmy představují klíčové aspekty pro provedení plasmazerézy jako léčebné modality pro takto postižené nemocné.

Klíčová slova: nekorpuskulární viskozita, viskozita, hyperviskózní syndrom, plasmazeréza.

Non-corpuscular hyperviscosity syndrome in clinical practice

Hyperviscosity syndrome (HVS) from non-corpuscular cause is a clinical and laboratory syndrome due to increased blood viscosity, mostly caused by excessive levels or modified physical and chemical characteristics of serum immunoglobulins. Clinical features of HVS are typical in patients with monoclonal gammopathies – multiple myeloma and Waldenström's macroglobulinemia. They can be, however, found in other conditions such as cryoglobulinemia or systemic connective tissue disorders. The presence of clinical manifestation accompanied with decreased organ perfusion, and laboratory confirmation of increased viscosity are the major aspects supporting plasmapheresis as supportive treatment modality in these patients.

Key words: non-corpuscular viscosity, viscosity, hyperviscosity syndrome, plasmapheresis.

Interní Med. 2014; 16(4): 156–158

Úvod:

Hyperviskózní syndrom (HVS) je klinicko-laboratorní syndrom, který vzniká v důsledku zvýšené viskozity krve, v naprosté většině případů při nadměrných hladinách imunoglobulinů či při jejich změněných fyzikálně-chemických vlastnostech. Někteří autoři pod pojem HVS řadí i případy zvýšené viskozity krve spojené se zmnožením krevních elementů (např. myeloproliferativní onemocnění – typicky polycytemia vera, blastická fáze chronické myeloidní leukemie, hyperleukocytóza u akutních myeloidních leukemií či syndrom leukostázy). Dle etiologie lze tedy rozlišovat korpuskulární a nekorpuskulární hyperviskozitu, resp. hyperviskózní syndromy. V našem přehledu se budeme věnovat hyperviskózním syndromům z nekorpuskulárních příčin.

Etiologie a patofyziologie

Krevní zásobením tkání a orgánů závisí především na následujících faktorech: hodnotách krevního tlaku, charakteristikách cévního řečiště a na složení a reologických vlastnostech krve, zejména pak její viskozity. Samotná viskozita má největší vliv na průtok krve mikrocirkulací, tedy sítí vlásečnic. Fyziologický mechanismus

organizmu kompenzuje snížený průtok krve v důsledku její vyšší viskozity zvýšením krevního tlaku, avšak v případě vysoké viskozity či naopak faktorů ovlivňujících hodnoty krevního tlaku (dehydratace, antihypertenziva) dochází k alteraci těchto mechanismů a následně pak ke stáze krve v mikrocirkulaci s hypoperfúzí a ischemií orgánů. Projevy bývají časnější a výraznější ve vyšším věku, neboť navíc bývá alterována cévní složka, zejména pak elasticita cévní stěny. V naprosté většině případů je příčinou HVS patologické zmnožení molekul imunoglobulinu v séru, méně často je pak příčinou změna fyzikálně-chemických vlastností imunoglobulinu a nakonec, velmi vzácně se uplatňují i jiné bílkoviny plazmy, např. fibrinogen. Zvýšená produkce a akumulace monoklonálního imunoglobulinu v séru je typická pro skupinu onemocnění nazývaných monoklonální gamapatie, přičemž HVS nacházíme u 2 jednotek – mnohočetného myelomu (MM) a Waldenströmovy makroglobulinémie (WM) (1, 2). Etiologickým podkladem je proliferace klonu maligně transformovaných plazmatických buněk u MM, resp. v případě WM lymfoplazmocytních elementů s produkcí monoklonálního imunoglobulinu (Ig). Mnohočetný myelom je příčinou 85–90% HVS, který se vysky-

tuje přibližně u 5–8% pacientů, typická je produkce IgG a IgA imunoglobulinů. Molekuly IgG a IgA jsou deponovány převážně extracelulárně a vztah mezi koncentrací a hodnotou viskozity je spíše lineární, ač je často ovlivněn fyzikálně-chemickými faktory (agregace, polymerizace v případě IgA). Příznaky HVS obvykle bývají patrné, pokud koncentrace IgA či IgG3 (z IgG třídy ovlivňuje viskozitu nejvýrazněji) překročí hodnotu 40–50 g/l, v případě polymerizovaného IgA pak 80–100 g/l. Velmi vzácně jsou pak popisovány případy HVS z důvodu extrémních hladin lehkých řetězců imunoglobulinu (2, 3, 4). V 5–10% je příčinou HVS Waldenströmova makroglobulinémie, přičemž výskyt HVS je uváděn u ~20–30% nemocných. Patognomická je patologická produkce IgM molekul imunoglobulinu. Molekuly IgM mají na vznik HVS největší vliv z důvodu jejich pentamerické struktury a obvykle poměrně výrazné glykosylace, a nezdědka i kryoprecipitačním vlastnostem. Často z těchto důvodů dochází ke zvýšení onkotického tlaku plazmy s expanzí intravaskulární tekutiny, což další projevy HVS potencuje. Přibližně 80% IgM molekul je deponováno intravaskulárně a vztah koncentrací a viskozity je spíše exponenciální. Platí, že projevy HVS bývají patrné

již při koncentracích kolem 40–50 g/l (3, 4). Vzácně bývá příčinou HVS polyklonální hypergamaglobulinemie, která se vyskytuje při tzv. neklonálních B-lymfoproliferativních stavech, jedná zejména o systémový lupus erythematosus, Sjögrenův syndrom či revmatoidní artritida (5). Příčiny HVS, které jsou způsobeny fyzikálně-chemickými vlastnostmi bílkovin, představuje skupina kryoproteinemií (vzácně kryofibrinogen či komplexy CRP-albumin), zejména pak kryoglobulinemie. Kryoglobuliny jsou definovány jako imunoglobuliny, které precipitují či gelifikují při teplotách < 37 °C a rozpouští se při 37 °C. Kryoglobulinemie se dělí dle etiologie na primární a sekundární a klasifikují se do 3 skupin. Typ I – podkladem jsou monoklonální Ig (B-lymfoproliferace – MM, MW, B-chronická lymfatická leukemie), typ II – smíšené mono/polyklonální Ig (B-lymfoproliferace, smíšená esenciální kryoglobulinemie) a typ III – smíšené polyklonální Ig (autoimunitní onemocnění, infekce) (6, 7).

Klinický obraz

Jak již bylo řečeno, dominantním patofyziologickým mechanismem projevů HVS je hypoperfuze a snížené oxygenace tkání v důsledku stázy hyperviskózní krve. Dominují symptomy spojené s alterací centrálního nervového systému projevující se jako neurologické a psychické postižení – nejčastěji se jedná o zmatenost, bolesti hlavy, sopor, ev. i kóma („paraproteinemické kóma“), mohou být přítomny epileptické paroxysmy či projevy mozkové ischemie ve smyslu tranzitorních ischemických atak, v extrémním případě až mozkových příhod. U nemocných s projevy HVS často dochází ke zhoršení základních onemocnění – časté jsou anginózní obtíže, projevy celkové srdeční slabosti, akutní koronární léze či rytmické poruchy, v případě chronických plicních onemocnění pak projevy dechové tísně. U některých nemocných může být přítomno akutní renální selhání či zhoršení chronické ledvinné nedostatečnosti, mohou být rovněž přítomny známky periferní ischemizace – např. ve smyslu akrocyanózy či livedo reticularis (1, 2, 4). Poměrně časté bývají kvalitativní i kvantitativní poruchy vizu (amaurosis fugax), stejně tak nebývají zřídka přítomny krvácivé projevy – zejména slizniční (epistaxe, krvácení z dutiny ústní či metrorrhagie) a petechie v důsledku interakcí trombocytů a patologické vazby koagulačních faktorů s molekulami imunoglobulinu (8). Celkové příznaky zahrnují subfebrilie a často i nespecifické projevy generalizované malignity (anorexie, noční poty, úbytek na váze). Projevy

HVS vznikají při překročení prahové viskozity, která je pro každého jedince individuální a pohybuje se v rozmezí 2–12násobku běžné viskozity plazmy (nebo viskozity séra). Projevy HVS a hodnota viskozity spolu tedy nekorelují, avšak hodnota prahové viskozity je pro daného jedince poměrně konstantní (3, 4, 9).

Laboratorní a paraklinická vyšetření

Donedávna se viskozita plazmy (nebo viskozita séra) měřila tradičně pomocí skleněného Ostwaldova viskozimetru (obrázek 1). Relativní viskozita séra se tak stanovovala ve vztahu k viskozitě vody (1,0) určenou jednotkou **cp** (centipoise) nebo **mPa.s** (millipascal-sekunda), kde **1cp = 1 mPa.s**. Normální hodnoty viskozity séra se pohybují v rozmezí od 1,4–1,9 mPa.s. Dnes se v běžné rutinní praxi viskozita séra stanovuje moderním rotačním viskozimetrem (obrázek 2), pracujícím na principu rotace vřetena, které je ponořeno do měřící kapaliny. Výsledná viskozita je měřítkem odporu kapaliny vůči síle, která ji uvádí do toku. Pro stanovení je obvykle potřeba 9 ml srážlivé krve, která je do laboratoře transportována v lázni teplé 37 °C (s ohledem na možnou přítomnost protilátek nebo kryoglobulinů). Ač klinické projevy HVS a hodnota viskozity spolu úzce nekorelují, obvykle jsou příznaky přítomny při hodnotách nad 4–6 mPa.s. Z dalších rutinních vyšetření o možnosti HVS informuje hodnota celkové bílkoviny v séru, což je vyšetření poměrně rychlé a nenáročné. Analýza proteinového spektra (elektroforéza a imunofixace séra, stanovení

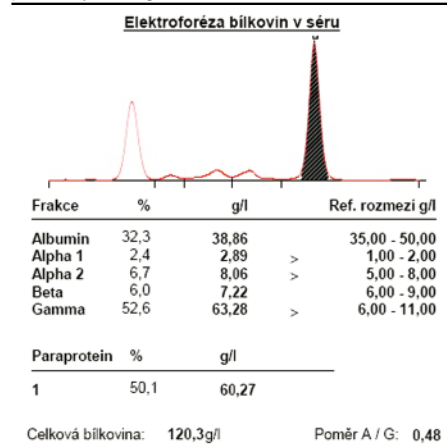
Obrázek 1. Ostwaldův viskozimetr



Obrázek 2. Rotační viskozimetr



Obrázek 3. Elektroforetické vyšetření séra s průkazem monoklonálního imunoglobulinu kvantitou přesahující 60 g/l



Obrázek 4. Fotografie očního pozadí levého oka u pacienta s hyperviskózním syndromem. Intraretinální hemoragie parapapilárně u čísla 7:30–8:30, peripapilárně u čísla 3 a další drobné podél dolních temporálních arkád. Měkké exsudáty nad papilou a podél dolních temporálních arkád. Dilatace retinálních žil, místy patrný fenomén křížení



hladin polyklonálních imunoglobulinů) je zásadní pro typizaci a kvantifikaci patologického proteinu a v dalším šetření etiologie stavu (obrázek 3). Z ostatních vyšetření nesmí být opomenuta analýza iontogramu, renálních parametrů a testů jaterního souboru. Při analýze krevního obrazu je v nátěru periferní krve často patrné rouleaux – penízkovatění erytrocytů, častá je alterace testů srážlivosti z důvodu interakce faktorů koagulačních kaskád s patologickými bílkoviny. Při klinickém podezření je nezbytné vyšetření kryoglobulinu.

Vyšetření očního pozadí pomocí nepřímé oftalmoskopie by nemělo být z diagnostického algoritmu vynecháno, neboť umožňuje přímou vizualizaci stavu cévní složky mikrocirkulace. Typickým nálezem u HVS bývá dilatace retinálních cév s obrazem tzv. sausagingu („párkování“) žil v místech křížení s tepnami, retinální krvácení a edém papily optického nervu. Nález je někdy označován termínem „fundus paraproteinemicus“ (obrázek 4). Vyšetření očního pozadí je poměrně pohoťové, rychlé a pozitivní nález ošetřujícího lékaře utvrdí v nutnosti a naléhavosti terapie (8).

Terapie

Základní a zásadní léčbu hyperviskózního syndromu představuje výměnná plazmaferéza (PF), která umožňuje eliminaci patologických bílkovin z krevního oběhu pacienta. Samotná zvýšená hodnota viskozity séra však neopravňuje k použití této relativně zatěžující a nákladné metody, vždy je nutné pečlivé zhodnocení klinických projevů hyperviskózního syndromu a naopak při jejich přítomnosti s indikací a provedením výměnné PF neotáleť. Běžně se používá pro provedení PF dvou metod – membránové PF s využitím přístroje určeného k provádění PF a plazmafiltru (místo hemodialyzační kapsle) nebo aferetických systémů s využitím principu centrifugy. Jako náhradní roztok je nejčastěji používán albumin v kombinaci s krystaloidy, pouze ve zvláštních případech (koagulopatie, deficit koagulačních faktorů, opakované plazmaferézy) je používána čerstvá mražená plazma (3, 9). PF je prováděna 1x denně a objem nahrazené pacientovy plazmy představuje 60–100 %. Počet indikovaných a provedených procedur závisí na ústupu klinických obtíží nemocného a ne na hodnotě viskozity séra, přičemž samotný pokles viskozity představuje 20–30 % na každou proceduru (3). V případě WM většinou dostačuje 1–2 výměny, neboť maximum molekul IgM je

deponováno intravaskulárně, naopak v případě mnohočetného myelomu (IgG a IgA typ imunoglobulinu) je často potřeba výkon opakovat (9). Paradoxně léčba WM s použitím imunoterapie protilátkou proti povrchovému antigenu CD20 je často v prvních týdnech spojena s nárůstem hladin IgM (až 54 % nemocných) a může být spojena s nárůstem viskozity a s rozvojem projevů hyperviskózního syndromu, což zřídka vyžádá i provedení výměnné plazmaferézy (10). Tento mechanismus však doposud není zcela objasněn. Nejčastější komplikace spojené s PF představuje krvácení v místě inserce katetru, křeče, citrátem indukovaná hypokalcemie, hemodynamická nestabilita pacienta či kožní reakce charakteru urtiky. Mezi vzácné, ale závažné komplikace patří těžké alergické reakce či velmi vzácně přenos infekcí v souvislosti s použitím čerstvé mražené plazmy (9). Ve výjimečných případech lze indikovat provedení PF jako samostatného paliativního výkonu v rámci symptomatické terapie zhoubného onemocnění (2).

Mezi další opatření patří hydratace nemocného, léčba hyperkalcemie (často zhoršuje projevy HSV), korekce anémie či trombocytopenie, stavění krvácení. Samotná léčba základního onemocnění (kortikoterapie, chemoimunoterapie) by měla následovat současně, resp. v návaznosti na provedení PF.

Je vhodné uvést, že v minulosti byla PF často užívána v léčbě akutního renálního selhání u MM, neboť nejčastější příčinou renální nedostatečnosti u pacientů s MM je precipitace volných lehkých řetězců imunoglobulinu v ledvinných tubulech za vzniku odlitkové nefropatie („cast nephropathy“). Identicky jako v případě HVS byla snaha o redukci hladin cirkulujících volných lehkých řetězců v oběhu zabránit jejich dalšímu ukládání v tubulech. Problémem je však poměrně velký extravazální distribuční prostor lehkých řetězců, přičemž jen asi 15–20 % je přítomno v krvi (11). Částečnou odpověď na kontroverzní otázku provádění PF podala randomizovaná studie Clarka et al., která nepotvrdila přínos provádění PF u nemocných s akutním renálním selháním u MM (11, 12). V současnosti lze však na vybraných pracovištích využít procedury extenzivní hemodialýzy s využitím „high cut-off“ dialyzátorů (TheraLite™), které účinně odstraňují volné lehké řetězce z krve a spolu s efektivní chemo(imuno)terapií zlepšují renální funkci u řady pacientů se selháním ledvin na podkladě precipitace lehkých řetězců imunoglobulinu (11, 13).

Závěr

Nekorpuskulární hyperviskózní syndrom je méně častým, ale závažným projevem řady onemocnění, nejen ze skupiny monoklonálních gamapatií. Správné posouzení klinických projevů a laboratorních vyšetření a následné provedení výměnné plazmaferézy představuje klíčovou a účinnou terapii u pacientů s hyperviskózním syndromem.

Literatura

1. Adam Z. Waldeströмова makroglobulinemie. In: Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J, et al. Hematologie – přehled maligních hematologických nemocí. Grada 2008, 264.
2. Machálková K, Radocha J, Maisnar V. Hyperviskózní syndrom u pacientů s mnohočetným myelomem. Klin Biochem Metab 2011; 19: 93–95.
3. Ballestrì M, Ferrari F, Magistroni R, et al. Plasma exchange in acute and chronic hyperviscosity syndrome: a rheological approach and guidelines study. Ann Ist Super Sanita 2007; 43: 171–175.
4. Stone MJ. Waldenström's macroglobulinemia: hyperviscosity syndrome and cryoglobulinemia. Clin Lymph Myeloma 2009; 9: 97–99.
5. Scofield RH, Tardibono G, Ogden SB, Harley JB, Reichlin M, Kurien BT. Rheumatoid hyperviscosity: analysis of patient with intermediate complexes that block other autoantibodies and review of the literature. Semin Arthritis Rheum 1998; 27: 382–391.
6. Čermáková Z, Gottwaldová J. Kryoglobulinémie a její rizika při laboratorním vyšetřování. Klin Biochem Metab 2009; 17: 79–80.
7. Minařík J, Píka T, Bačovský J, Ščudla V. Kryoglobulinemická vaskulitida u nemocného s mnohočetným myelomem. Interní Med 2012; 14: 478–480.
8. Menke MN, Feke GT, McMeel JW, Treon SP. Ophthalmologic techniques to assess the severity of hyperviscosity syndrome and the effect of plasmapheresis in patients with Waldenström's macroglobulinemia. Clin Lymph Myeloma 2009; 9: 100–103.
9. Blum W, Porcu P. Therapeutic apheresis in hyperleukocytosis and hyperviscosity syndrome. Semin Thromb Hemost 2007; 33: 350–354.
10. Ghobrial IM, Fonseca R, Greipp PR, et al. Initial immunoglobulin M "flare" after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenström macroglobulinemia. Cancer 2004; 101: 2593–2598.
11. Adam Z, Pour L, Krejčí M, et al. Poškození ledvin při mnohočetném myelomu a dalších monoklonálních gamapatiích. Vnitř Lék 2008; 54: 847–861.
12. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2005; 143: 777–784.
13. Orság J, Píka T, Kosatíková Z, et al. Hemodialýza s použitím „high cut-off“ membrán u mnohočetného myelomu – první zkušenosti. Klin Biochem Metab 2013; 21: 88–92.

Článek přijat redakcí: 15. 12. 2013

Článek přijat k publikaci: 22. 2. 2014

MUDr. Tomáš Píka, Ph.D.

III. interní klinika – NRE, Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20, Olomouc
tomas.pika@seznam.cz