

Osteoporóza – dominantní iniciální projev nesekretorické formy mnohočetného myelomu

Krátké sdělení (sdělení in extenso na podkladě přednášky přednesené na VII. celostátní konferenci Sekundární osteoporóza v Plzni 2006)

T. PIKA¹, M. ZEMANOVÁ¹, T. KRAINA², D. HRABOVSKÝ³, V. ŠČUDLA¹

¹III. interní klinika LF UP a FN Olomouc, ²Pracoviště osteodenzitometrie, III. interní klinika LF UP a FN Olomouc,

³Radiologická klinika, LF UP a FN Olomouc

SOUHRN

Pika T., Zemanová M., Kraina T., Hrabovský D., Ščudla V.: **Osteoporóza – dominantní iniciální projev nesekretorické formy mnohočetného myelomu**
Myelomová kostní nemoc s různě vyjádřeným postižením skeletu je charakteristickým znakem jednoho z nejčastějších maligních hematologických onemocnění – mnohočetného myelomu. V případě diskretního postižení osového skeletu bez typických osteolytických lézí a při nepřítomnosti jasných laboratorních nálezů může být diagnóza této nemoci zprvu obtížná a navozuje možnost diagnostických omylů, a tím i ne zcela adekvátní nebo opožděné nasazení specifické léčby.

SUMMARY

Pika T., Zemanová M., Kraina T., Hrabovský D., Ščudla V.: **Osteoporosis – a dominant and initial manifestation of nonsecretory multiple myeloma**
Bone myeloma with a varying degree of skeletal involvement is a typical sign of one of the most common malignant haematological diseases – multiple myeloma. In cases of a discreet involvement of the axial skeleton without typical osteolytic lesions and in the absence of clear laboratory findings the diagnosis of this disease may at first be somewhat difficult – the consequence are possible diagnostic errors and an inadequate and late initiation of specific treatment.

Osteologický bulletin 2006;11(2–3):48–50

Adresa: MUDr. Tomáš Pika, III. interní klinika LF UP a FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, tel.: 603 948 488, e-mail: tomas.pika@fnol.cz

Došlo do redakce: 7. 6. 2006

Přijato k tisku: 25. 7. 2006

Úvod

Mnohočetný myelom je zhoubné hematologické onemocnění ze skupiny monoklonálních gamapatií, jehož incidence se pohybuje 4–5 na 100 000 obyvatel za rok, a vyskytuje se převážně ve vyšších věkových skupinách. Kromě infiltrace kostní dřeni neoplasticky transformovanými plasmatickými buňkami a produkce monoklonálního imunoglobulinu detekovatelného v séru a/nebo v moči se projevuje pravidelně různě vyjádřeným postižením skeletu. Typickým nálezem u většiny pacientů je výskyt mnohočetných osteolytických lézí skeletu, případně i přítomnost patologických fraktur a kompresí obratlových těl, nicméně asi pětina nemocných přichází pouze s celkovou porózou skeletu [1,2,3,4].

Vlastní pozorování

Padesátisedmiletá nemocná pozorovala od září 2004 postupně narůstající bolesti páteře zejména v hrudní oblasti, na spádovém pracovišti bylo zjištěno při radiografickém vyšetření páteře značné prořidnutí skeletu s kompresí obratlového těla Th 12. Za příčinu stavu byla považována postmenopauzální osteoporóza, a byla proto zahájena léčba alendronátem v obvyklém dávkování spolu s preparáty vápníku. Od května 2005 ale došlo 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 (obr. 1). 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, a to po 11 měsících od vzniku prvních potíží s diagnózou mnohočetného myelomu.

V osobní anamnéze jsme zaznamenali jen běžná dětská onemocnění, apendektomii, operaci polypu dělohy, v posledním roce léčena pro postmenopauzální osteoporózu. Abúzus nikotinu a alkoholu nejuje. Rodinná anamnéza: sestra nemocné je po několika letech v péči našeho pracoviště pro sekreční IgG – kappa formu mnohočetného myelomu.

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

Laboratorní vyšetření: SE 17/40 mm, Hb 109 g/l, počet erytrocytů 3,39 x 10⁹/ml, bez případné makrocytózy, normální počet leukocytů, granulocytů a trombocytů. Testy minerálního, renálního a jaterního souboru byly v mezích normy, CRP 1 mg/l, LDH 5,28 µkat/l, hodnota sérového albuminu 48 g/l. Byla zaznamenána výrazná suprese polyklonálních imunoglobulinů (IgG 6,3, IgM 0,0, 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 β_2 -mikroglobulinu (3,7 mg/l) a normální hodnota thymidinkinázy (4,8 IU/l) v séru. 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 trepanobiopické vyšetření kostní dřeně s nálezem 46% infiltrace plasmatickými buňkami, mnohé plasmocyty se vyznačovaly přítomností endocyttoplasmatických Russelových a endonukleárních Dutcherových tělísek, nasvědčujících depozici nesecernovaného monoklonálního proteinu v buňkách. Radiografické vyšetření axiálního skeletu prokázalo četná osteolytická postižení kalvy a humerů, při MRI vyšetření páteře dominoval nález kompresivních fraktur tvaru „rybích“ obratlů Th-11 a 12 s četnými ložiskovými známkami postižení v rámci mnohočetného myelomu (obr. 2). ^{99m}Tc-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) (obr. 3). Onemocnění bylo proto uzavřeno: Mnohočetný myelom dle konvenčních kritérií nesekretorického typu, na podkladě nefelometrického vyšetření ale Bence-Jonesův typ s produkcí lehkého řetězce kappa, klinické stadium III-A (dle Durieho-Salmona), resp. stadium II dle ISS (International Staging System) [5,6]. U nemocné byla bezprostředně zahájena cytostatická léčba, prodělala 4 cykly dle režimu VAD (vincristin, adriablastin, dexametason), pro neuspokojivou odpověď je v současnosti v terapii CTD (cyklofosfamid, thalidomid, dexametason) a je připravována k vysokodávkované terapii s autologní transplantací krevetvorných buněk. Nemocná je současně v dlouhodobé terapii bisfosfonáty (Bonafos) a na analgetické léčbě. V současnosti je ve velmi příznivém stavu, bez podstatnějších subjektivních stesků.

Diskuze

Samotné postižení 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 postižení jsou u více než poloviny nemocných kompresivní fraktury obratlůvých těl a ve více než jedné třetině fraktury i v jiných lokalizacích, jako následek patologicky narušené struktury a snížené biomechanické odolnosti kosti. Nicméně asi u jedné pětiny nemocných se onemocnění manifestuje pouze celkovou porózou skeletu, bez zjevných osteolytických lézí [2,3,4,7]. Dříve provedené studie potvrzují, že mnohočetný myelom je 75x častější v populaci nemocných s přítomnou osteoporózou, známá je rovněž skutečnost, že jeden z 20 nemocných s porózou skeletu má v séru přítomnou detekovatelnou M-komponentu, svědčící ve většině případů spíše pro monoklonální gamapatií nejistého významu [8]. Nicméně nesporným faktem zůstává, že mnohočetný myelom i osteoporóza postihují nemocné přibližně stejného věku a projevují se podobnými komplikacemi, vyplývajícími ze zvýšené fragility kostí. Základním a naprosto nezbytným vyšetřením pro odhalení kostního postižení u většiny nemocných s mnohočetným myelomem je radiografické vyšetření axiálního skeletu, s nejčastějším a typickým nálezem mnohočetných osteolytických lézí s průvodnou celkovou porózou skeletu. MRI vyšetření je indikováno zejména v případech sporného nebo i negativního nálezu s přítomností kostní bolesti či jakémkoliv postižení páteře s doprovodnou neurologickou symptomatikou. V současnosti lze ve vybraných situacích využít i ^{99m}Tc MIBI scintigrafie, případně i FDG-PET/CT. 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 a jednoduchý FREELITE™ test) [9,10,11,12]. Klíčovým vyšetřením zůstává samozřejmě i nadále biopické vyšetření kostní dřeně.

Jak je patrné, v současnosti je k dispozici široká paleta laboratorních, morfologických a zobrazovacích technik, umožňujících časné rozpoznání i atypických a zprvu inkompletně vyjádřených forem mnohočetného myelomu.

Závěr

V rámci diferenciální diagnostiky příčin osteoporózy ve vyšším věku je tedy nutné vzít v úvahu i možnost mnohočetného myelomu, včetně možné méně obvyklé formy manifestace, tj. nesekretorické, Ig-D nebo Bence-Jonesovy formy choroby unikající nezříd-

Obr. 1

Fraktura pravého dolního raménka kosti stydké, četné osteolytické léze v obou raménkách a proximálních třetinách obou femorů



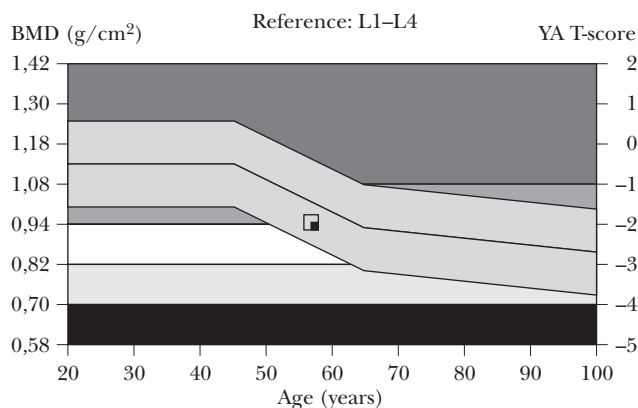
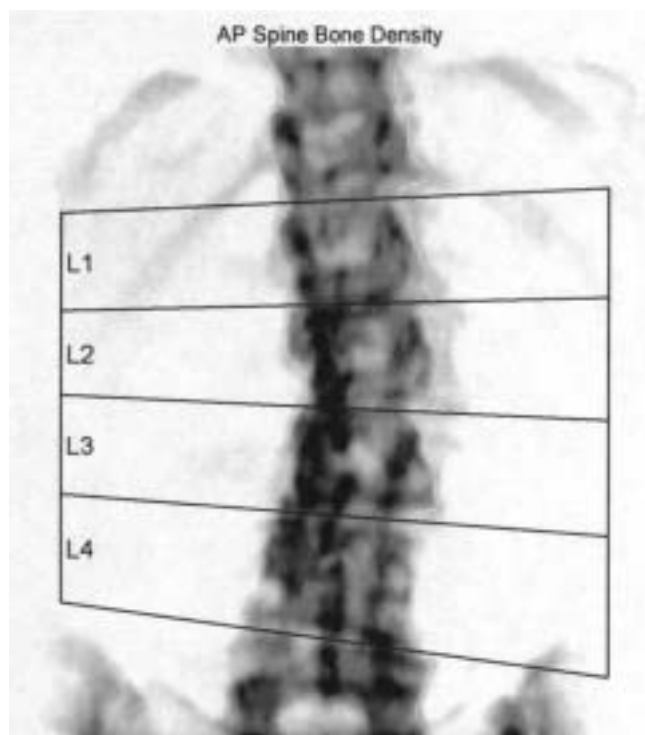
Obr. 2

Kompresivní fraktury obratlů Th 11 a 12, mnohočetné ložiskové změny při mnohočetném myelomu



Obr. 3

Denzitometrické vyšetření páteře s přítomností degenerativních změn a hodnot T-score, svědčící pro osteoporózu skeletu L páteře



Region	1	2		3	
	BMD (g/cm ²)	Young-Adult (%)	T-Score	Age-Matched (%)	Z-Score
L1	0,781	69	-2,9	81	-1,5
L2	0,954	79	-2,1	93	-0,6
L3	1,039	87	-1,3	101	0,1
L4	1,021	85	-1,5	99	-0,1
L1-L3	0,928	79	-2,0	93	-0,6
L1-L4	0,957	81	-1,9	95	-0,4
L2-L3	0,998	83	-1,7	97	-0,3
L2-L4	1,007	84	-1,6	98	-0,2
L3-L4	1,029	86	-1,4	100	0,0

ka časnému rozpoznání. Při využití široké palety v současnosti již běžně dostupných vyšetřovacích metod lze mnohočetný myelom diagnostikovat již v jeho iniciální fázi a nemocným zajistit včasnou a adekvátní péči a předejít nežádoucím, nezřídka nevratným komplikacím.

Literatura

- Adam Z, Hájek R, Mayer J et al. Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. 1. vyd. Brno: Lékařská fakulta Masarykovy univerzity 1999,357 s.
- Gahrton G, Durie BGM, Samson DM. Multiple myeloma and related disorders: The role of imaging in multiple myeloma. London, Arnold, 2004:155–164.
- Malpas JS, Bergsagel KI, Kyle RA. Myeloma, biology and management: Radiologic features of multiple myeloma. Philadelphia, Elsevier Inc., 2004:175–189.
- Ščudla V. Postižení pohybového systému u mnohočetného myelomu. In: Rovenský J a kolektiv: Reumatologia v teorii a praxi VI. Martin, Osveta, 2004:582–635.
- Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Cancer 1975;36:824–854.
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005;23:3412–3420.
- Broulík P. Osteoporóza, Praha, Maxdorf, 1999:79–80.
- Abrahamsen B, Andersen I, Christensen SS, Madsen JS, Brixen K. Utility of testing for monoclonal bands in serum of patients with suspected osteoporosis: retrospective, cross sectional study. Brit Med J 2005;330:818–820.
- Bradwell AR. Serum free light chain assays. Birmingham, The binding site, 2003.
- Engliš M. Stanovení volných lehkých řetězců imunoglobulinů v séru v diagnostice a monitorování monoklonálních gamapatií. http://www.cskb.cz/vzdelavani/light_chain.htm.
- Ščudla V, Minařík J, Schneiderka P, Kouřil M, Kapustová M, Vytřasová M, Bačovský J, Píka T. Význam sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu v diagnostice a hodnocení aktivity mnohočetného myelomu a vybraných monoklonálních gamapatií. Vnitř Lék 2005;51:1249–1259.
- Ščudla V, Vytřasová M, Minařík J. Klinický význam hodnocení sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu u monoklonálních gamapatií. Trans Hematol 2005;11,47–53.