

Hyperviskózní syndrom u pacientů s mnohočetným myelomem

Machálková K., Radocha J., Maisnar V.

II. interní klinika, Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

SOUHRN

Hyperviskózní syndrom u pacientů s monoklonálními gamapatiemi vzniká jednak na podkladě patologicky zvýšené hladiny monoklonálního imunoglobulinu, jednak vlastnostmi monoklonálního imunoglobulinu. Vysoká hodnota paraproteinu způsobí nárůst viskozity séra, což vede k rozmanitým klinickým projevům, které označujeme jako hyperviskózní syndrom. Tento stav řadíme mezi akutní stavy v hematologii, neboť pacienta ohrožuje fatálními komplikacemi (např. cévní mozková příhoda, kardiální léze, respirační selhání, ...). Po jeho potvrzení by měla být co nejdříve provedena výměnná plazmaferéza, současně je nutné zahájení léčby základního onemocnění. V textu uvádíme dvě kazuistiky z poslední doby k ilustraci dané problematiky.

Klíčová slova: hyperviskózní syndrom, mnohočetný myelom, plazmaferéza.

SUMMARY

Machálková K., Radocha J., Maisnar V.: Hyperviscosity syndrome in patients with multiple myeloma

Hyperviscosity syndrome in patients with monoclonal gammopathies is caused by hyperproduction of pathological immunoglobulins. This syndrome is a clinical unit with variety of symptoms that result from hypoperfusion of organs. We describe two cases of patients suffered for multiple myeloma and hyperviscosity. For treatment of this emergent condition we have to start replacement plasmaferesis as soon as possible, and simultaneously is necessary to start treatment of monoclonal gammopathy.

Key words: hyperviscosity syndrome, multiple myeloma, plasmapheresis.

Úvod

Hyperviskózní syndrom je klinický syndrom vznikající při zvýšené viskozitě krve – buď v důsledku zvýšené hodnoty sérových imunoglobulinů (typicky u monoklonálních gamapatií), nebo při změněných fyzikálních vlastnostech imunoglobulinů nebo při zvýšeném počtu krevních elementů, tj. při hyperproliferativních stavech (akutní leukémie, polycythaemia vera aj.). V tomto textu se budeme věnovat projevům a léčbě hyperviskózního syndromu u pacientů s mnohočetným myelomem. Pro lepší ilustraci této problematiky uvádíme dvě kazuistiky z našeho pracoviště.

Kazuistika 1

Žena (83 let) bez závažnějších komorbidit byla v květnu 2010 vyšetřena na gerontologické ambulanci pro recidivující bilaterální epistaxe trvající několik měsíců. Nejprve byla odeslána na ORL vyšetření, kde ale nebyla nalezena lokální příčina krvácení. Následně byla u pacientky provedena laboratorní vyšetření. V krevním obraze byl nález významné normocytární anémie (hemoglobin 79 g/l) a mírné trombocytopenie ($119 \times 10^9/l$). Základní koagulační testy byly mírně prodloužené, nicméně nevysvětlovaly příčinu epistaxe (aPTT 1,48, INR 1,3). Současně byla zjištěna extrémně vysoká hodnota sedimentace (165/hod). Na základě těchto výsledků byla indikována sternální punkce, která prokázala 70% infiltrace dřeně klonálními plazmocyty. Vzhledem k těm-

to nálezům byla stanovena diagnóza mnohočetného myelomu a pacientka byla odeslána na naši ambulanci.

Již vzhledem k anamnéze opakované epistaxe jsme pomýšleli na prvním místě na možný projev hyperviskozity. Toto podezření potvrdila doplněná vyšetření – hodnota celkové bílkoviny v krvi byla 127 g/l, z toho hodnota paraproteinu IgA lambda 91,5 g/l a viskozita plazmy byla dokonce z důvodu příliš vysoké hodnoty neměřitelná. Pacientka proto byla odeslána k provedení výměnné plazmaferézy. Současně byla zahájena chemoterapie CTD senior (cyclofosamid, thalidomid a dexamethason). Během hospitalizace byly provedeny celkem 3 plazmaferézy, došlo k vymizení epistaxe, poklesu hodnoty celkové bílkoviny na 108 g/l a pacientka mohla být propuštěna. Nicméně při ambulantní kontrole za týden po dimisi se znovu objevila epistaxe a došlo opět k mírnému vzestupu hodnoty paraproteinu na 112 g/l (obr. 1). Z tohoto důvodu jsme provedli ambulantně ještě další 2 plazmaferézy. V dalším průběhu se již projevily efekty chemoterapie a k dalšímu nárůstu paraproteinu či recidivě epistaxe již nedošlo. Pacientka je v současnosti dále léčena thalidomidovým režimem, kterým bylo dosaženo velmi dobré parciální remise onemocnění.

Kazuistika 2

Muž (74 let) přišel k obvodnímu lékaři pro 3 měsíce trvající, silné bolesti bederní páteře. Do té doby byl sledován a léčen pro ulcerózní kolitidu, arteriální

hypertenzi, benigní hyperplazii prostaty a thyreotokikózu. U praktického lékaře byla provedena laboratorní vyšetření, která prokázala normocytární anémii (85 g/l) a vysokou hodnotu sedimentace (131/hod). Na RTG skeletu byla popsána poróza, nebyla však patrna jednoznačně osteolytická ložiska. S těmito nálezy byl odeslán na naši ambulanci k vyšetření pro podezření na mnohočetný myelom. Sternální punkce prokázala 40% infiltraci klonálními plazmocytami. Dále byla zjištěna hodnota celkové bílkoviny 139,9 g/l, z toho paraprotein IgG kappa 51,1 g/l. I přes vysokou hodnotu celkové bílkoviny však nebyla viskozita plazmy příliš vysoká (3,79 mPa.s) a pacient byl bez klinických projevů hyperviskózního syndromu. Tento nemocný tedy nebyl indikován k provedení plazmaferézy a byla zahájena chemoterapie CTD senior. Při této léčbě bylo dosaženo parciální remise onemocnění.

Diskuse

Viskozita je fyzikální veličina, která charakterizuje velikost vnitřního tření v tekutinách. Při nárůstu viskozity dochází ke zpomalení pohybu tekutiny nebo zpomalení pohybu těles v kapalině, současně se zvyšuje objem cirkulující krve. U monoklonálních gamapatií se krev stává viskóznější z důvodu patologického zmnožení sérových proteinů [1]. Častější výskyt hyperviskózního syndromu je u Waldenströmovy makroglobulinémie, cca 20–30 % pacientů [2], méně u nemocných s mnohočetným myelomem – cca 5 % nemocných (častěji u IgA, méně u IgG paraproteinémií); jen vzácně se někdy vyskytne i u benigních, neklonálních B-lymfoproliferací (SLE, revmatoidní artritida) [1].

Při významném nárůstu viskozity dochází k rozmanitým klinickým projevům, které označujeme pojmem hyperviskózní syndrom. Tyto symptomy vznikají následkem hypoperfuze tkání, ke které dochází vlivem stázy hyperviskózní krve. Mezi typické příznaky patří neurologické a psychické změny vzniklé sníženou perfuzí centrálního nervového systému (zmatenost, bolesti hlavy, vertigo, cévní mozková příhoda, epileptické paroxysmy, popř. až stupor a kóma). Dále je časté slizniční krvácení (epistaxe, krvácení z dásní, menoragie), ke kterému dochází z důvodu interakce patologického proteinu s funkcí trombocytů. Časté jsou také poruchy vizu,

způsobené jednak hypoperfuzí, ale i retinální hemoragií [1]. V extrémních případech dochází až k městnavému srdečnímu selhávání, dušnosti až rozvoji závažné respirační insuficience či ischemické akutní tubulární nekróze [3]. Pokud není ihned zahájena adekvátní léčba, je pacient ohrožen multiorgánovým selháním s možnými fatálními následky.

Při podezření na hyperviskózní syndrom podává orientační informaci hodnota celkové bílkoviny a paraproteinu v krvi. Nicméně musíme vzít v úvahu, že mezi hodnotou viskozity a koncentrací paraproteinu není lineární vztah a závisí především na molekulárních vlastnostech paraproteinu (agregace, kryoprecipitace). K hyperviskozitě proto nejčastěji dochází u pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií, při které jsou produkovány velké molekuly IgM.

Zásadní informaci při podezření na hyperviskózní syndrom poskytuje vyšetření viskozity plazmy, eventuálně krve. V klinických laboratořích je obvykle měřena relativní viskozita vztažená k viskozitě vody (1,0). Normální viskozita séra je 1,4–1,8 centipoise (cp), tzn. sérum je téměř dvojnásobně viskóznější oproti vodě (1,3). Vyšetření viskozity je vhodné provést u pacientů s paraproteinem IgM nad 40 g/l a IgG nad 60 g/l, nutné je potom u všech pacientů s projevy hyperviskozity [4]. Klinické příznaky hyperviskozity se obvykle objevují při hodnotách viskozity nad 5–6 cp, což zhruba odpovídá hodnotě paraproteinu IgM kolem 40 g/l, IgG 50 g/l a IgA 70 g/l. Koncentrace celkové bílkoviny v séru obvykle významně přesahuje hodnoty 100 g/l. Hodnota viskozity a klinické projevy však většinou nekorelují, pouze při hodnotách nad 10 cp jsou přítomny příznaky téměř vždy [3]. Další cennou informací přináší vyšetření očního pozadí, kde jsou prokazovány hemoragie na sítnici a dilatace retinálních cév [2, 5].

Léčbou volby hyperviskózního syndromu je plazmaferéza, jejímž cílem je odstranění patologického proteinu z cirkulace [1, 2, 3, 5]. Provádí se výměnná plazmaferéza s odstraněním cca 2/3 až 1 objemu pacientovy plazmy (asi 2–3,5 litru), s náhradou 5% roztokem albuminu v kombinaci s krystaloidy [1, 5]. Otázkou zůstává, kdy je provedení plazmaferézy indikováno. Vždy by se mělo provést u pacientů s projevy hyperviskózního syndromu. Na druhé straně pouze vysoká hodnota viskozity séra bez klinických projevů není jednoznačnou indikací k plazmaferéze, nicméně vždy je nutné přihléd-

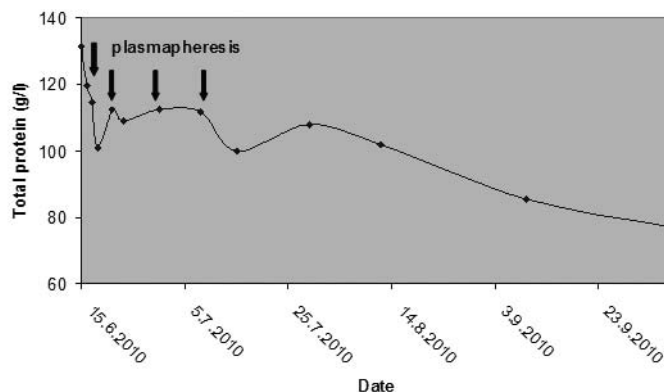


Fig. 1. The use of plasmapheresis in hyperviscosity syndrome

nout k věku a komorbiditám daného nemocného [1]. Plazmaferézu opakujeme až do ústupu klinických obtíží, většinou jedenkrát denně. Cílem tedy není normalizace hodnoty sérové viskozity [5]. U pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií často postačí pouze jedno sezení, jelikož velká molekula paraproteinu IgM je z 80 % lokalizovaná intravaskulárně [2]. Naopak menší molekuly IgG a IgA u pacientů mnohočetným myelom jsou deponovány i extravaskulárně a po provedení plazmaferézy dochází k jejich přesunu do cév a opětovnému navýšení hodnoty viskozity séra, proto je plazmaferézu nutné provést opakovaně. Současně s plazmaferézou je nutné zahájit léčbu základního onemocnění [1, 5]. U pacientů s pokročilým onemocněním, které se již stalo chemorezistentním, je také možné provádět plazmaferézu pravidelně v rámci paliativní léčby s cílem odstraňování paraproteinu za účelem zmírnění symptomatologie základního onemocnění (zejména u pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií) [1].

Závěr

Hyperviskózní syndrom je život ohrožující stav, který se řadí mezi akutní příhody v hematologii a vyžaduje okamžité zahájení léčby. V opačném případě může být další průběh pro pacienta fatální. Výměnná plazmaferéza je vysoce účinná metoda, s nízkým rizikem komplikací (incidence 3–4%, převážně reverzibilních komplikací) [5].

Literatura

1. **Winter, J. L. et al.** *Therapeutic apheresis: a physician handbook*. AABB 2008, p. 88–89.
2. **Marvin, J. Stone, Pacual, V.** Pathophysiology of Waldenström's makroglobulinemia. *Haematologica*, 2010, 95, 3, p. 359–364.
3. **Merta, M.** Hyperkalcémie a hyperviskózní syndrom. In Špička I. et al. *Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie*. Praha: Galén, 2005, s. 107–108.
4. **Tichý, M., Maisnar, V.** Laboratorní průkaz monoklonálních gamapatií. *Vnitř. Léč.*, 2006, 52, s. 41–45.
5. Management of multiple myeloma and related disorders: guidelines from the Italian Society of Hematology (SIE), Italian Society of Experimental Hematology (SIES) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO), *Haematologica*, 2004, 89, 6, p. 718–746.

Podpořeno výzkumným záměrem MZO 00179906 + granty IGA MZ ČR: NS 10387-3, NS 10406-3.

Do redakce došlo dne 15. 2. 2011.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Kateřina Machálková
Fakultní nemocnice Hradec Králové
II. interní klinika, Oddělení klinické hematologie
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: machalkovak@seznam.cz