

Mnohočetný myelom – časná diagnostika

MUDr. Jan Straub¹, prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.², MUDr. Evžen Gregora³,
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.², MUDr. Petr Kessler⁴, MUDr. Vladimír Maisnar, Ph.D.⁵,
prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.⁶, MUDr. Miroslava Schützová⁷, doc. MUDr. Ivan Špička, CSc.¹

¹I. interní klinika – klinika hematologie VFN a 1. LF UK Praha

²Interní hematoonkologická klinika FN a MU Brno

³Oddělení klinické hematologie FN Královské Vinohrady, Praha

⁴Oddělení hematologie a transfuziologie, Okresní nemocnice Pelhřimov

⁵II. interní klinika – OKH, HK a FN Hradec Králové

⁶III. interní klinika UP a FN Olomouc

⁷Hematologicko-onkologické oddělení UK a FN Plzeň

Mnohočetný myelom (MM) patří mezi časté hematologické malignity. Prognóza pacientů se stále zlepšuje. Závisí však na včasnosti diagnózy. Proto Česká myelomová skupina (CMG) v roce 2007 iniciovala program včasného zachytu MM – Program CRAB, který má za hlavní cíl informovat lékaře prvního kontaktu, jak včas rozpoznat příznaky MM. Na základě vstupního vyhodnocení bylo zjištěno, že v roce 2007 bylo 46,5 % pacientů diagnostikováno pozdě. Mnoho pacientů mělo vstupně irreverzibilní postižení (21 % pacientů mělo při diagnóze neurologický deficit, 36,8 % pacientů mělo patologickou frakturu a 8,6 % bylo v době diagnózy léčeno hemodialýzou pro renální selhání). Mezi nejčastější projevy MM patří C (hyperCalcemie), R (Renální postižení), A (Anemie), B (Bone – kostní postižení). Mezi doporučená vyšetření pro lékaře prvního kontaktu patří vyšetření sedimentace, KO, celková bílkovina, kalcium, ALP, urea, kreatinin, ELFO (v případě suspekce na paraprotein doplnit imunofixace), biochemické vyšetření moče (v případě proteinurie imunofixace moče), rtg snímek bolestivé části skeletu. Scintigrafie skeletu je pro diagnózu MM nepřínosná.

Klíčová slova: anemie, mnohočetný myelom, osteolýza, paraprotein, včasná diagnostika.

Multiple myeloma – early diagnosis

Multiple myeloma is one of the most frequent haematological malignancies. The prognosis of patients has substantially improved within last decade. However, the early diagnosis is still a crucial factor for the patient's prognosis. The CMG (Czech Myeloma Group) initiated the early diagnosis program- „CRAB“ – in 2007. Program is focused on family physicians and key out-patients physicians responsible for recognizing the symptoms related to MM. In 2007 46,5 % of patients was diagnosed late. Many patients had serious irreversible damage initially (21 % of patients had neurologic deficiency, 36,8 % of patients had pathologic fracture and 8,6 % of patients had renal failure on haemodialysis). The first symptoms of MM are C (hyperCalcemia), R (Renal disorders), A (Anaemia), B (Bone lesions). Recommended examinations at the level of primary care physicians: FW, blood count, total protein, calcium, ALP, urea, kreatinin, elektroforesis (in case of suspicion for paraprotein immunofixation), chemical examination of urine – immunoelectrophoresis in case of proteinuria. Radiography: simple X-ray examination of painful skeleton. Skeleton scintigraphy is not suitable for diagnosis myeloma.

Key words: anaemia, multiple myeloma, osteolysis, paraprotein, early diagnosis.

Med. Pro Praxi 2009; 6(4): 197–199

Mnohočetný myelom (MM) tvoří 10 % ze všech hematologických malignit. V hematologické onkologii tedy patří mezi velmi častou diagnózu. Přesto se řadí mezi vzácná onemocnění. Ze všech onkologických onemocnění tvoří jen 1 %. Ročně se v České republice diagnostikuje kolem 400 nových nemocných. Jedná se o onemocnění vyššího věku s mediánem výskytu kolem 60 let. Nejsou však výjimkou ani 40letí nemocní. Mnohočetný myelom je choroba sice nevyléčitelná, ale dobře reagující na léčbu, kterou je možné docílit roky trvající remisi nemoci. Někteří nemocní se vracejí do pracovního procesu.

Podstatou MM je klonální proliferace plazmatických buněk (v tomto případě nazývaných

myelomové buňky) produkujících monoklonální protilátku (paraprotein) s doprovodnými cytokinovými změnami. Výsledkem jsou jednak poruchy krvetvorby, nejčastěji anemie, poruchy imunitního systému – zejména humorální imunity a poruchy koagulace. Současně dochází k odbourávání kostní hmoty s těžkou osteoporózou a osteolytickými lézemi. Dalším častým projevem myelomu je hyperviskózní syndrom a renální insuficience způsobená paraproteinem (1, 2). Tato relativně široká paleta projevů přirovnávaná MM k chování chameleona a relativní vzácnost této diagnózy často vede k pozdní diagnostice, mnohdy ve stadiu irreverzibilních změn. Předpokladem úspěšné léčby je včasná diagnostika, která je mnohdy v rukou lékařů prv-

ního kontaktu. Proto Česká myelomová skupina v roce 2007 vytvořila program s názvem CRAB (Časnou diagnostikou za lepší kvalitu života) s cílem dosáhnout u většiny nemocných stanovení diagnózy mnohočetného myelomu **včas**.

V období nevratného postižení skeletu – patologické fraktury, útlaku míchy, či renálního selhání s nutností dialýzy je již **pozdě**. Název projektu vychází ze základních projevů myelomu **C** (hyperCalcemie), **R** (Renální postižení), **A** (Anemie), **B** (Bone – kostní postižení). Na začátku projektu jsme si položili otázky – Jak jsme na tom s včasným rozpoznáním myelomu? Máme dostatečně edukované lékaře, schopné nemoc diagnostikovat včas? Vstupní hodnocení úspěšnosti a včasnosti zachytu MM hodnocené

v roce 2007 ukázalo, že pouze 53,5 % pacientů bylo diagnostikováno včas (do 3 měsíců od prvních klinických příznaků). Naproti tomu 32,4 % pacientů bylo diagnostikováno až po 6 měsících od prvních typických příznaků MM. U 8,1 % pacientů bylo dokonce onemocnění rozpoznáno až po roce. 21 % pacientů mělo při diagnóze neurologický deficit (nejčastěji daný míšním útlakem při postižení obratlů), 36,8 % pacientů mělo patologickou frakturu a 8,6 % bylo v době diagnózy léčeno hemodialýzou pro selhání ledvin na podkladě myelomové ledviny. Tato fakta jsou alarmující, neboť časná diagnostika MM může zabránit těmto často irreverzibilním komplikacím.

Jelikož titi nemocní se svými obtížemi přicházejí nejčastěji za svým praktickým lékařem (61,6 %), neurologem (17,3 %), internistou 16,2 %, ortopedem (11,9 %), či rehabilitačním pracovníkem, proběhla jako první anketa mezi těmito lékaři cílená na jejich možnosti diagnostiky MM. Z 500 dotazovaných lékařů se 68 % lékařů s pacientem s MM ve své praxi setkalo (nejčastěji neurologové). Mezi základní příznaky MM byly oslovenými lékaři nejčastěji udávány bolesti skeletu, únava, slabost, změny v krevním obraze a vysoká sedimentace. Známky renální insuficience uvedlo pouze 3,6 % lékařů, projevy imunodeficitu 2,6 %, paraproteinemii 2,4 %, hyperviskózní syndrom 1 %, hyperkalcemii jen 0,6 %! Elektroforézu jako zcela zásadní vyšetření vedoucí k naléhavému podezření na myelom uvedlo pouze 14,4 %. Imunofixaci (dříve imuno elektroforézu) uvedlo jen 6 % lékařů. Přitom 86,8 % dotázaných lékařů má možnost ELFO vyšetřit (imunofixaci 81,6 %). Vyšetření moče navrhl jen 0,6 %, přičemž právě proteinurie zjištěná při biochemickém vyšetření moče může být první známkou mnohočetného myelomu. 65 % lékařů správně odpovědělo, že myelom je nevyléčitelný, 19 % si myslí, že myelom je vyléčitelný a 16 % neví o možnostech léčebného ovlivnění. **Z této ankety vyplývá, že i přes nízkou incidenci MM se s touto diagnózou většina lékařů prvního kontaktu během své praxe setká. Nedostatečná je však znalost základních projevů MM a vyšetření vedoucích k vyslovení podezření na toto onemocnění. Pokud na ně bude lékař pomýšlet, může včasnou diagnostikou výrazně ovlivnit kvalitu života nemocného.**

Proto základní náplní projektu CRAB je edukační kampaň o nejčastějších příznacích MM, doporučených vyšetřeních, léčebných možnostech a prognóze nemocných. Zde vám předkládáme souhrn základních doporučení k diagnostice MM.

Příznaky

Příznaky mnohočetného myelomu (MM) můžeme shrnout do 5 bodů. Pokud je jeden z těchto příznaků pozitivní, je to signálem k pokračování doporučeného diagnostického procesu s cílem potvrdit či nepotvrdit maligní původ potíží (nepotvrzení se nerovná vyloučení).

Při potvrzení podezření na MM by měl být nemocný odeslán na hematologické pracoviště. Dodržování těchto doporučení by mělo minimalizovat počet pozdě diagnostikovaných případů (3).

1. Příznaky destrukce kostí

- Více než 1 měsíc trvající nevysvětlené bolesti některého úseku páteře i bez známek kořenového dráždění, nebo bolesti jiné části skeletu (žeber, kyčlí či dlouhých kostí). Bolesti, způsobené počínajícím MM, jsou podobné jako u osob, které mají běžné vertebrogenní bolesti nemaligního původu. V případě běžných vertebrogenních potíží se velmi často jejich intenzita do měsíce zmenší. V případě bolesti kostí, způsobených maligní nemocí, se jejich intenzita postupně zvyšuje (4).
- Klidové a noční bolesti páteře či jiné části skeletu jsou indikací k bezprostřednímu radiografickému zobrazení a případně k dalším zobrazovacím a laboratorním vyšetřením.
- Bolesti páteře se známkami komprese míchy nebo míšních kořenů jsou indikací k akutnímu odeslání na pracoviště, kde mohou udělat rtg vyšetření a cílené CT/MR zobrazení a případně provést odpovídající akutní operační výkon.
- Osteoporóza, obzvláště u mužů a/nebo u premenopauzálních žen.

2. Projevy oslabené imunity a/nebo zhoršené funkce kostní dřeně

- Opakované nebo dlouhodobé infekce, anemie, typicky normochromní, případně spojená s leukopenií a trombocytopenií.
3. Trvale vysoká hodnota sedimentace erytrocytů, případně zvýšená koncentrace celkové bílkoviny v plazmě.
4. Zhoršená funkce ledvin: Vzestup kreatininu nebo proteinurie, přecházející v nefrotický syndrom s oboustrannými otoky nohou.
5. Hyperkalcemie s typickými klinickými příznaky (polyurie vedoucí k dehydrataci, obstrukce, nevolnost, oblužení či hlubší porucha vědomí).

Každý z těchto bodů je důvodem, aby praktický lékař provedl následující soubor základních vyšetření (5):

- rentgenové vyšetření skeletu v bolestivé lokalizaci (vždy před odesláním nemocného k rehabilitaci, aplikaci obstřiků či jiné empirické léčby). Pokud rentgenový snímek neobjasní bolest a příznaky trvají déle než měsíc, zvážit dle dalších okolností a laboratorních nálezů odeslání této osoby na pracoviště, kde mohou indikovat a realizovat MR či CT kostí (CT či MR je akutně nutné při známkách kořenového dráždění či komprese míchy) (6, 7, 8)
- vyšetření sedimentace erytrocytů (velmi vysoká sedimentace signalizuje mimo jiné MM)
- krevní obraz
- základní biochemické vyšetření krve i moči (9): sérová koncentrace urey, kreatininu, iontů včetně kalcia, celkové bílkoviny a albuminu, CRP a sedimentaci erytrocytů (vysoká koncentrace celkové bílkoviny signalizuje myelom, nízký albumin signalizuje obecně patologický proces, podobně jako velmi zvýšená koncentrace fibrinogenu, zhoršení funkce ledvin signalizuje mimo jiné myelomovou ledvinu, hyperkalcemie signalizuje vysoce agresivní myelom)
- kvantitativní vyšetření imunoglobulinů IgG, IgM a IgA v séru (izolované zvýšení koncentrace jednoho typu imunoglobulinu a snížení dalších signalizuje MM)
- běžná elektroforéza bílkovin séra detekuje monoklonální imunoglobulin až od několika gramové koncentrace.

Pokud jsou všechna laboratorní vyšetření normální, velmi to snižuje pravděpodobnost MM jako příčiny potíží, nevylučuje to však možnost vzácného typu nesekrečního myelomu (nediferencované plazmocytomy ztratily schopnost produkovat monoklonální imunoglobulin). Pokud některé z těchto vyšetření signalizuje možnost MM, musí být nemocný člověk ihned odeslán na specializované – hematologické pracoviště, kde mají možnost toto podezření potvrdit.

Při potvrzení podezření na MM nutno pacienta co nejdříve odeslat k specialistovi – hematologovi ke zvážení léčby. Vlastní stanovení diagnózy MM není jednoznačným impulzem k zahájení léčby. Léčba se zahajuje až při známkách aktivity onemocnění daných právě projevy CRAB.

Léčba MM prodělala zejména v posledních 10 letech obrovský pokrok. Standardní che-

moterapie užívaná do 90. let 20. století vedla k dosažení mediánu přežití kolem 30 měsíců. Zařazení vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací periferních kmenových buněk do léčby vedlo k prodloužení tohoto mediánu o cca 20 měsíců. S využitím nových vysoce účinných léků zavedených do naší praxe v posledních letech se předpokládá medián přežití přes 6 let s výrazně vyšší kvalitou života. Nutno připomenout, že se jedná o starší populaci pacientů s mediánem kolem 60 let.

MM je stále nevyléčitelný, ale díky novým léčebným možnostem stále lépe léčitelné onemocnění s možností léčby i opakovaného relapsu.

Projekt CRAB vznikl za podpory grantu IGA č. NR/9225 s podporou CMG a f. Janssen-Cilag s.r.o.

Literatura

1. Špička I. Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. Praha: Galén, 2005.
2. Špička I, Klener P. Mnohočetný myelom, projevy, diagnostika a léčba. Čas. Lék. čes. 2000; 139: 391–395.
3. Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J, a kol. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. 2. přepr. vyd. Praha: Grada, 2004.
4. Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J. Nádorová kostní choroba. Praha: Grada, 2005.
5. Adam Z, Bačovský J, Flochová E, et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou, Myelomovou sekcí České hematologické společnosti a experty Slovenské republiky pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. Transfúze a hematologie dnes. 2005; 11(Suppl. 1): 3–50.
6. Bačovský J, Ščudla V. Současné možnosti vyšetření skeletu u mnohočetného myelomu. Int. Med pro Praxi, 2004; 6(8): 385–388.
7. Ščudla V, Nekula J, Bačovský Z, et al. Nukleární magnetická rezonance v hodnocení páteře u mnohočetného myelomu. Čs. Revmatol. 1997; 5(1): 51–52.
8. Vytřasová M, Ščudla V, Nekula J, et al. Význam magnetické rezonance při vyšetření páteře u nemocných s mnohočetným myelomem. Vnitř. Lék. 2001; 47(10): 694–698.
9. Maisnar V, Toušková M, Malý J. Význam vybraných sledovaných laboratorních ukazatelů pro diferenciální diagnostiku a sledování aktivity mnohočetného myelomu. Vnitřní Lék. 2002; 48: 290–297.

MUDr. Jan Straub

I. interní klinika – klinika hematologie
VFN a 1. LF UK Praha
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
straub@vfn.cz

