

ISSN 0042-773X

Ročník 52 S2/listopad 2006

Vnitřní lékařství

časopis České internistické společnosti
a Slovenskej internistickej spoločnosti

Jak neprošvihnout mnohočetný myelom

Vnitř Lék 2006; 52(S2)



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica,
MEDLINE/Index Medicus, CHEMICAL ABSTRACTS,
INIS Atomindex, Bibliographia medica čechoslovaca

MedicaHealthworld
An Ogilvy Healthworld Affiliate

Obsah

Úvodník | Editorial

- Počáteční příznaky maligních chorob jsou často přehlíženy a jejich diagnóza je stanovována opožděně** 5
Incipient symptoms of malign diseases are often disregarded and diagnosis of the diseases is stated belatedly
 J. Vorlíček

Doporučené postupy | Guidelines

- Doporučení pro časně rozpoznání poškození skeletu maligním procesem a pro časnou diagnostiku mnohočetného myelomu** 9
Recommendations for early identification of damage to the skeleton by malignant processes, and for early diagnosis of multiple myeloma
 Z. Adam, J. Bednařík, J. Neubauer, R. Chaloupka, Z. Fojtík, J. Vaníček, L. Pour, Z. Čermáková, V. Ščudla, V. Maisnar, J. Straub, M. Schützová, E. Gregora, M. Weinreb, K. Stuchlíková, J. Staníček, R. Hájek, M. Krejčí, J. Vorlíček

Původní práce | Original Contributions

- Možnosti operačního řešení myelomového poškození páteře** 32
Surgical options in the treatment of myeloma of the spine
 M. Repko, R. Chaloupka, R. Grosman, M. Krbec, V. Tichý, J. Neubauer

Přehledné referáty | Reviews

- Laboratorní průkaz monoklonálních imunoglobulinů** 41
Laboratory identification of monoclonal immunoglobulin
 M. Tichý, V. Maisnar

- Zobrazovací metody v diagnostice a sledování mnohočetného myelomu** 46
Imaging methods in diagnosis and monitoring of multiple myeloma
 M. Mysliveček, J. Nekula, J. Bačovský

- Diagnostický význam a úskalí hodnocení roztěrového preparátu kostní dřeně u mnohočetného myelomu** 55
Diagnostic importance and pitfalls of evaluating bone marrow smear preparation in multiple myeloma
 V. Ščudla, Z. Adam

- Možnosti histologického vyšetření kostní dřeně při diagnostice mnohočetného myelomu** 66
Options for histological examination of bone marrow during diagnosis of multiple myeloma
 P. Fabian, M. Moulis

- Metodika kostních biopsií perkutánním způsobem za navigace CT** 71
Methodology of CT-guided percutaneous bone biopsy
 J. Neubauer, M. Repko

- Význam a současné možnosti diagnostiky cytogenetických změn u mnohočetného myelomu** 76
The significance and current diagnostic options of cytogenetic changes in multiple myeloma
 P. Kuglík, H. Filková, A. Oltová, R. Hájek

- Osteonekróza čelisti po komplexní léčbě nádorů bisfosfonáty** 79
Osteonecrosis of the jaw following complex tumour treatment using bisphosphonates
 M. Machálka

Kazuistiky | Case Reports

- Jak rozlišit, zda je kompresivní fraktura obratle způsobena osteoporózou nebo mnohočetným myelomem?** 73
How to determine whether a compressive spinal fracture was caused by osteoporosis or multiple myeloma
 J. Neubauer, Z. Adam, L. Pour

Slovo závěrem | Concluding words

- R. Hájek 88

Počáteční příznaky maligních chorob jsou často přehlíženy a jejich diagnóza je stanovována opožděně

J. Vorlíček

Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně, předseda prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Jak vypadá současná situace?

Maligní choroby nejsou nijak vzácné. V průběhu života vznikne nejméně jedna maligní nemoc u každého 3. obyvatele naší republiky a každý 4. obyvatel této země na maligní chorobu zemře. Tvoří-li okruh vašich přátel 21 lidí, tak 7 představuje budoucí onkologické pacienty.

Americká onkologická společnost udává, že u mužů je doživotní riziko vzniku malignity 44,70 % a úmrtí na malignitu 23,61 %. U žen je doživotní riziko vzniku malignity 38 %

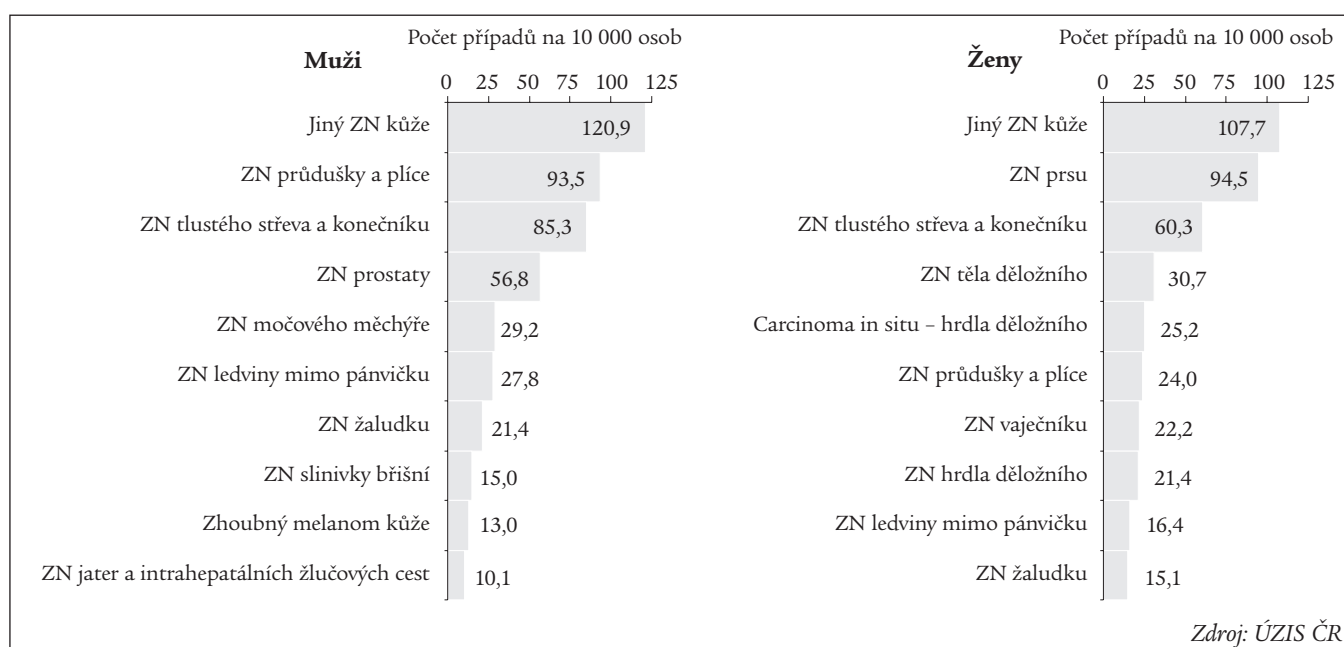
a úmrtí na malignitu 25 %. Raději bychom zde uvedli česká data, ale ta zatím nemáme.

V grafu 1 informujeme o incidenci nejčastějších maligních chorob v ČR.

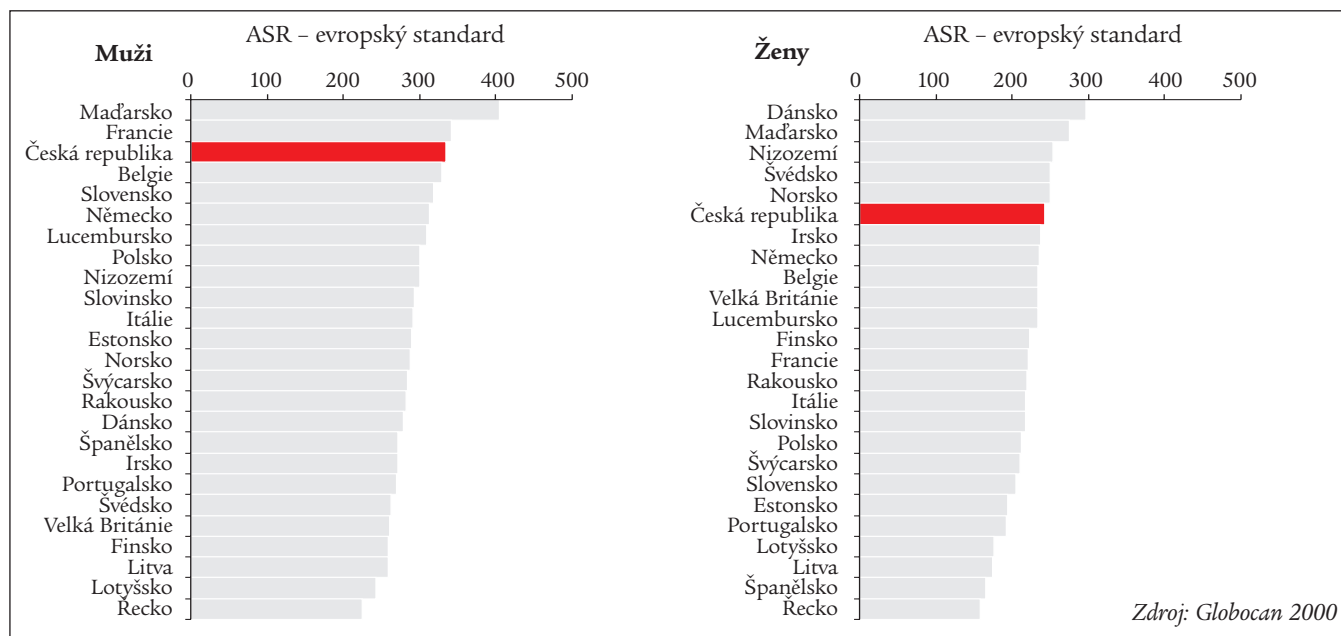
To, jak si stojíme v rámci Evropy v pořadí incidence solidních tumorů, ukazuje graf 2. Na tomto grafu je zřejmé, že Česká republika je v Evropské unii na čelním místě ve výskytu solidních tumorů. Možná nás trochu překvapí, že obdobné pořadí nemá Česká republika také v četnosti maligních krevních chorob, jak ukazuje graf 3.

Proč je tomu tak? Na tuto otázku neznáme přesnou odpověď. Může to být odraz skutečného stavu věcí, může to být ale také tím, že systém hlášení maligních chorob více vyhovoval pro sledování četnosti solidních tumorů než pro sledování četnosti jednotlivých maligních krevních chorob, takže jejich výskyt je podhodnocen. To je však pouze spekulace.

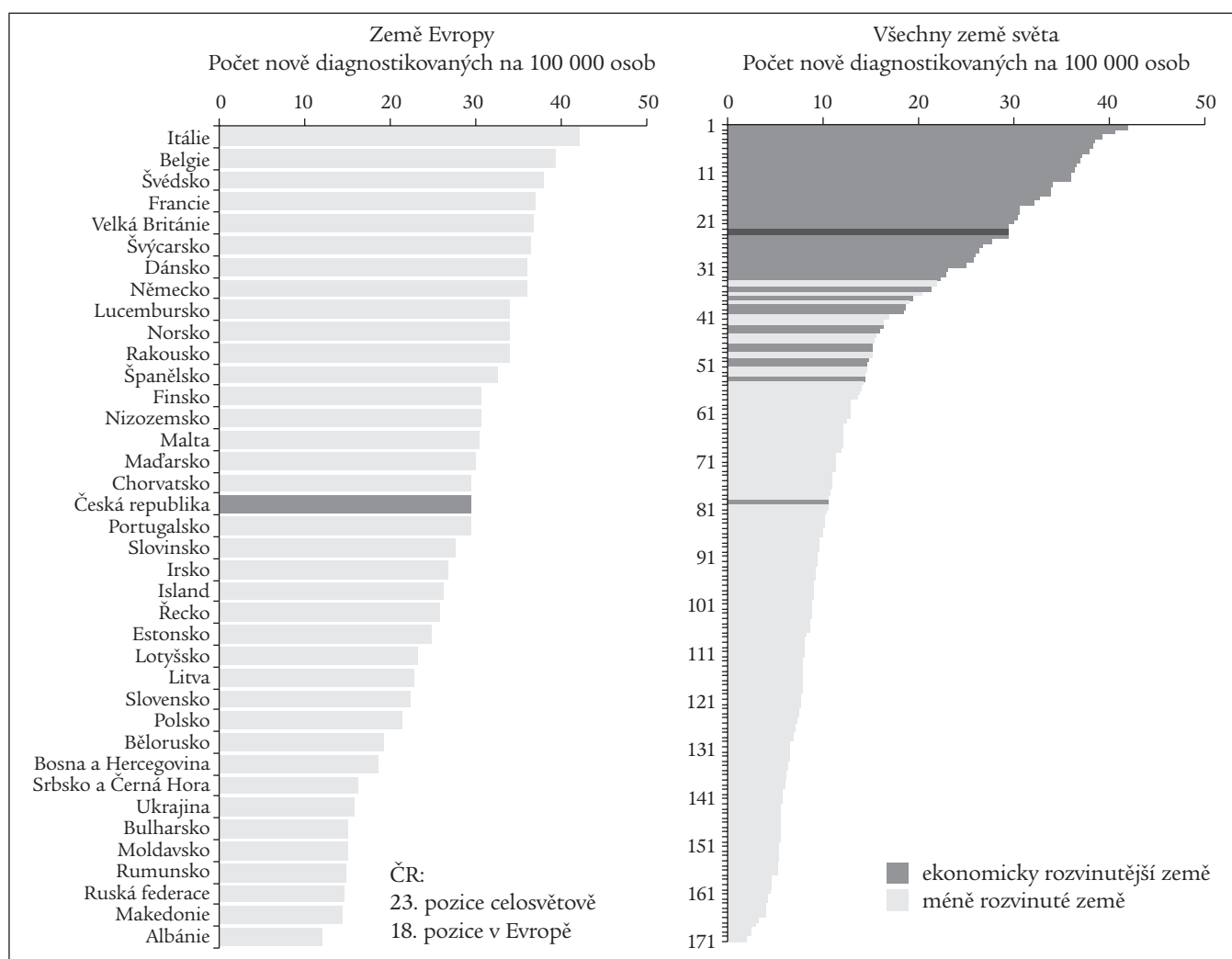
Faktem zůstává, že incidence maligních krevních chorob má jak ve světě, tak i v ČR vzestupnou tendenci, tak jak ukazují grafy 4 a 5.



Graf 1. Nejčastější onkologické diagnózy v ČR – rok 1999.



Graf 2. Incidence zhoubných nádorů ve vybraných evropských zemích: všechny novotvary kromě ZN kůže.



Graf 3. Incidence hematologických diagnóz (C81–C96) v zemích Evropy a světa dle mezinárodní databáze GLOBOCAN 2002 (zdroj: J. Ferlay, F. Bray, P. Pisani and D.M. Parkin: GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No. 5. version 2.0, IARC Press, Lyon, 2004; <http://www-dep.iarc.fr/>)

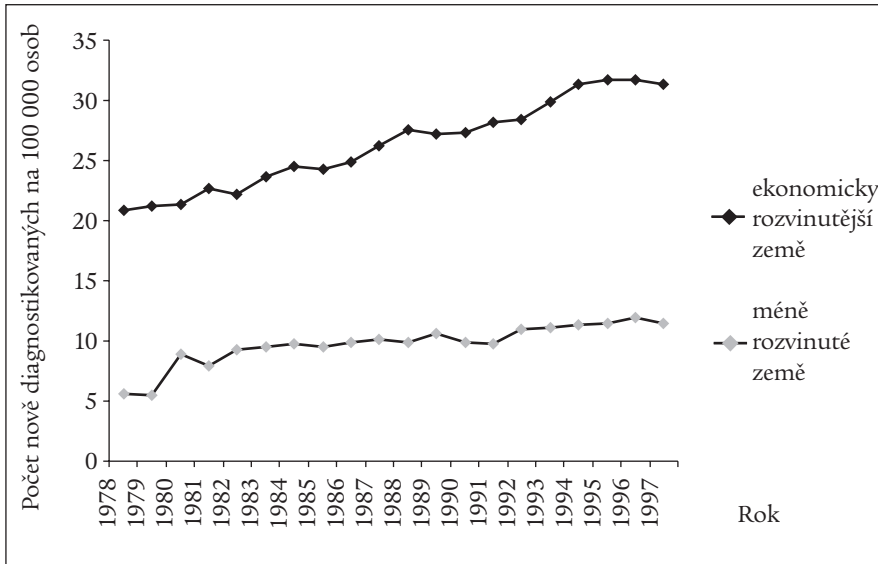
Fakta zobrazená v uvedených grafech zdůrazňují skutečnost, že jde o závažného nepřítele, s nímž se musí plánovitě bojovat.

A jak si stojíme v ČR s bojem s tímto nepřítelem? I na tuto otázku lze odpovědět pomocí statistických údajů. Vybíráme graf 6, který má

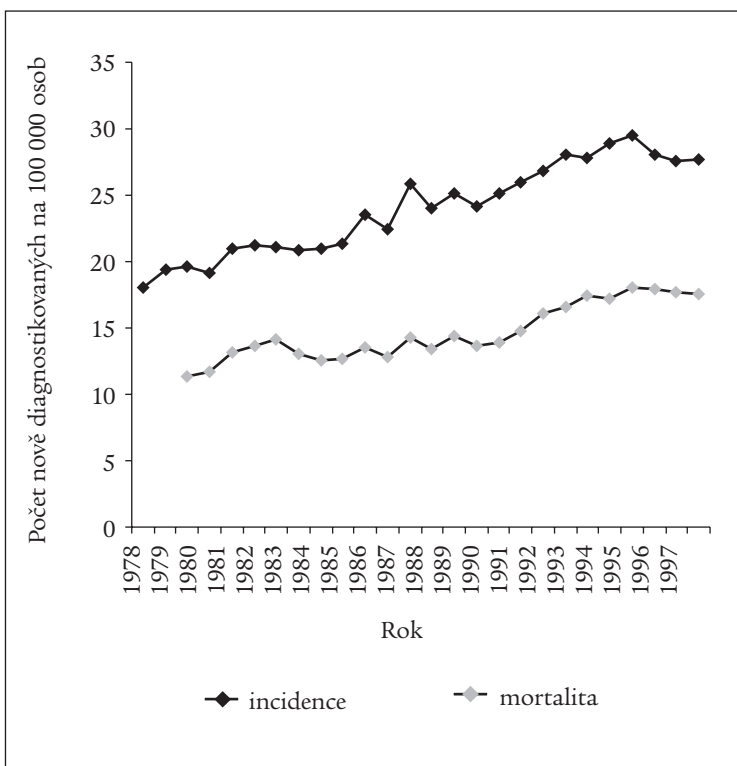
ilustrovat četnost 5letého přežití pacientů s maligní chorobou v evropských zemích. Dle tohoto grafu je počet pacientů přežívajících 5 let po stanovení diagnózy maligní choroby menší, než je Evropský průměr.

Proč je tomu tak? Jsou tato data opravdu reprezentativní? Proč doposud nebyla data do EUROCARE zadávána ve spolupráci s Českou onkologickou společností? Na tyto otázky neznáme přesné odpovědi. Je však užitečnější položit si jinou otázku – pokud tomu tak opravdu je, kde je příčina? Diagnostikujeme u nás nádory později než v některých jiných zemích? Léčíme u nás hůře než v jiných zemích? Nebo co může být příčinou, že dle grafu 6 žijí nemocní u nás po stanovení diagnózy maligní choroby kratší dobu než v jiných zemích Evropy?

Odpovědí, která vychází ze zkušeností klinické praxe, a ne ze statistického hlášení, by bylo konstatování, že u našich pacientů velmi často vidíme,

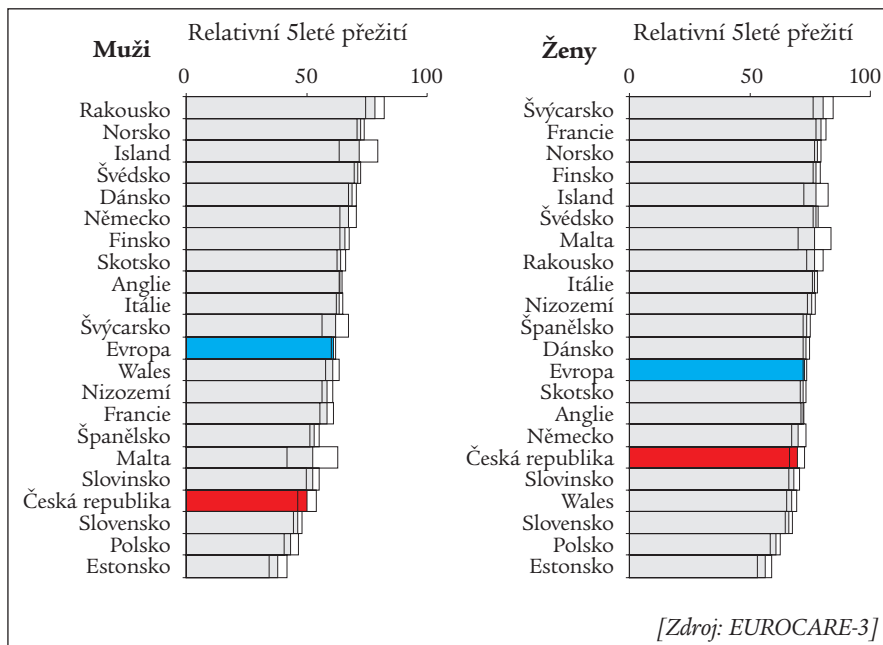


Graf 4. Odhad vývoje incidence hematologických diagnóz (C81–C96) ve světě na základě dat lokálních onkologických registrů (zdroj: Parkin, D.M., Whelan, S.L., Ferlay, J., and Storm, H.: Cancer Incidence in Five Continents, Vol. I to VIII, IARC CancerBase No. 7, Lyon, 2005; <http://www-dep.iarc.fr/>).



Graf 5. Graf se zdrojovými daty ukazuje vývoj incidence a mortality hematologických diagnóz (C81–C96) v České republice v období 1977–2002 dle dat Národního onkologického registru (zdroj: NOR, ÚZIS ČR).

	Incidence		Mortality	
	Počet na 10 000	Absolutní počet	Počet na 10 000	Absolutní počet
1977	18,0	1 839	-	-
1978	19,3	1 985	-	-
1979	19,6	2 026	11,3	1 165
1980	19,2	1 982	11,7	1 206
1981	21,0	2 161	13,2	1 363
1982	21,2	2 185	13,7	1 412
1983	21,1	2 175	14,1	1 458
1984	20,8	2 150	13,1	1 351
1985	21,0	2 175	12,6	1 302
1986	21,4	2 210	12,7	1 315
1987	23,5	2 431	13,5	1 396
1988	22,5	2 330	12,8	1 321
1989	25,8	2 678	14,2	1 474
1990	24,1	2 494	13,4	1 388
1991	25,1	2 588	14,3	1 478
1992	24,1	2 491	13,6	1 405
1993	25,1	2 595	13,9	1 435
1994	26,0	2 688	14,7	1 524
1995	26,8	2 765	16,1	1 665
1996	28,0	2 889	16,5	1 704
1997	27,8	2 865	17,5	1 799
1998	28,9	2 977	17,2	1 774
1999	29,6	3 038	18,0	1 853
2000	28,1	2 883	17,9	1 840
2001	27,5	2 810	17,7	1 808
2002	27,7	2 824	17,6	1 795



Graf 6. Relativní 5leté přežití pacientů všech onkologických diagnóz – věk 15–44 let, data za období 1990–1994.

že diagnóza je stanovena relativně pozdě, v době pokročilé nemoci, kdy jsou vyhlídky na dlouhodobé přežití kratší než při včasné zachycení stejné nemoci. Nicméně v posledních letech se ukazuje, že u některých diagnóz, na prvním místě u rakoviny prsu, se navzdory zvyšujícímu se výskytu dařilo nemoc zachycovat v časnějších stádiích a nemocní měli delší dobu přežívání, než tomu bylo v minulosti. Jistě je to důsledek výrazného zlepšení mamárního screeningu i nových terapeutických možností. U jiných diagnóz, například u rakoviny pankreatu, se špatná situace nemění.

Co lze udělat, aby se situace zlepšila?

Domníváme se, že je mimo jiné nutno zlepšit edukaci o časných příznacích maligních chorob na všech úrovních lékařské péče. Dnešní ato-

mizace medicíny svádí pozornost lékařů do určitých úzce vymezovaných oblastí, případně lékaře zatěžuje starost o jejich ekonomické přežití, takže vlastní obsah akademického titulu *medicinae universae doctor* je stále více zatlačován do pozadí a lékaři přestávají být odborníky na celou medicínu, ale stávající specialisty (doktory) na určitý malý úsek medicíny.

Proti tomuto vývoji, který je důsledkem explozivního vývoje poznání, se musí postavit edukační aktivita, která bude připomínat jak praktickým lékařům, tak specialistům, ale nakonec i lidem mimo medicínu, že určité příznaky mohou ohlašovat maligní choroby a že vyžadují zahájení diagnostického procesu.

Domníváme se, že informace o maligních chorobách, o jejich diagnostice by měly být opakovaně prezentovány na odborných setkáních prak-

tických lékařů, neboť právě oni musí pacienta poslat k vyšetření a zahájit tak diagnostický proces.

Domníváme se ovšem, že by se informace o maligních chorobách, o příčinách jejich vzniku a o jejich příznacích, by se měly dostat i do škol, do hodin biologie, neboť jsou to informace, které mohou zachránit život díky včasné diagnostice a léčbě.

Co jsme udělali, aby se situace zlepšila

V rámci této edukační aktivity, snahy připomenout lékařům příznaky maligních chorob a přispět k jejich časnému rozpoznávání vydává časopis *Vnitřní lékařství* suplementum připravované Českou myelomovou skupinou na téma *Jak neprošvihnout mnohočetný myelom*.

Uvedené doporučení pro časnou diagnostiku je směřováno ke všem lékařům, k nimž nemocní přicházejí s potížemi, které mohou mít původ v mnohočetném myelomu (praktičtí lékaři, revmatologové, ortopedové, nefrologové, internisté). Chce jim připomenout nemoc, o níž lze říci, že má projevy tak měnlivé, jako jsou barvy chameleóna.

Autoři textu zvolili pro článek v odborném tisku nestandardní formu, nejčastější stesky nemocných totiž uvádějí formou přímé řeči. Snad se jim podaří touto emotivní formou přispět ke zlepšení míry záchytu této choroby v počátečních stádiích.

prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.
www.links.cz
e-mail: jvorlic@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 18. 7. 2006

Doporučení pro časné rozpoznání postižení skeletu maligním procesem a pro časnou diagnostiku mnohočetného myelomu

Vypracovala Česká myelomová skupina ve spolupráci se specialisty z oborů: neurologie, ortopedie, revmatologie, zobrazovacích metod a biochemie

Z. Adam¹, J. Bednařík², J. Neubauer³, R. Chaloupka⁴, Z. Fojtík¹, J. Vaníček⁵, L. Pour¹, Z. Čermáková⁶, V. Ščudla⁷, V. Maisnar⁸, J. Straub⁹, M. Schützová¹⁰, E. Gregora¹¹, M. Weinreb¹², K. Stuchlíková¹³, J. Staníček¹⁴, R. Hájek¹, M. Krejčí¹, J. Vorlíček¹

¹ Interní hematoonkologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bobunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

² Neurologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bobunice, přednosta prof. MUDr. Zdeněk Kadaňka, CSc.

³ Radiodiagnostická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bobunice, přednosta prof. MUDr. Vlastimil A. Válek, CSc.

⁴ Ortopedická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bobunice, přednosta prof. MUDr. Martin Krbec, CSc.

⁵ Klinika zobrazovacích metod Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Petr Krupa, CSc.

⁶ Oddělení klinické biochemie FN Brno, pracoviště Bobunice, přednosta doc. MUDr. Milan Dastych, CSc.

⁷ III. Interní klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

⁸ Oddělení klinické hematologie, II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

⁹ I. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.

¹⁰ Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň, přednosta prim. MUDr. Vladimír Koza, CSc.

¹¹ Oddělení klinické hematologie FN Královské Vinohrady, Praha, přednosta doc. MUDr. Tomáš Kozák, Ph.D.

¹² Klinika dětské onkologie Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště FDN JGM, Brno, přednosta doc. MUDr. Jaroslav Štěrba, CSc.

¹³ Česká myelomová skupina, předseda prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.

¹⁴ Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno, přednosta prim. MUDr. Karol Bolcák, CSc.

Souhrn: Výskyt mnohočetného myelomu v ČR je 3–4 nově diagnostikované případy na 100 000 obyvatel za rok. Ve vyšších věkových skupinách se incidence zvyšuje. Mnohočetný myelom je choroba dobře reagující na léčbu, kterou je možné docílit roky trvající remise nemoci. Někteří nemocní se vrací do pracovního procesu. Předpokladem úspěšné léčby je včasná diagnostika, a ta je mnohdy v rukou lékařů prvního kontaktu. Proto Česká myelomová skupina ve spolupráci s neurology, ortopedy a radio-diagnostiky vydává následující doporučení pro lékaře prvního kontaktu s navazujícím podrobnějším textem, popisujícím projevy a diagnostická úskalí u této choroby. Vzhledem k pestrosti projevů má tato nemoc vlastnosti chameleóna. Pro přehlednost shrneme příznaky mnohočetného myelomu do 5 bodů, z nichž každý je důvodem k vyšetření s cílem potvrdit či nepotvrdit maligní původ potíží (nepotvrzení se nerovná vyloučení). Pokud je jedno z těchto doporučených vyšetření pozitivní, je to signálem k pokračování diagnostického procesu, ke kterému je nemocný obvykle odeslán praktickým lékařem na specializované pracoviště. Dodržování těchto doporučení by mělo minimalizovat počet pozdě diagnostikovaných případů.

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 mnohočetným myelomem, 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 bolestí kostí, způsobených maligní nemocí, se jejich intenzita postupně zvyšuje.
- Klidové a noční bolesti páteře či jiné části skeletu jsou indikací k bezprostřednímu RTG 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 anebo u premenopauzálních žen.



2. *Projevy oslabené imunity a/nebo zhoršené funkce kostní dřevě*

Opakované nebo dlouhodobé infekce, anémie, 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, obstipace, nevolnost, obluzení či hlubší porucha vědomí)

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

- RTG vyšetření skeletu v bolestivé lokalizaci (vždy před odesláním nemocného k rehabilitaci, aplikaci obstrůvků či jiné empirické léčby). Pokud RTG 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 MRI či CT kostí (CT či MR je akutně nutné při známkách kořenového dráždění či komprese míchy).
- vyšetření sedimentace erytrocytů (velmi vysoká sedimentace signalizuje mimo jiné mnohočetný myelom).
- krevní obraz,
- základní biochemické vyšetření krve i moče: 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 myelom),
- běžná elektroforéza bílkovin séra detekuje monoklonální imunoglobulin až od několikogramové koncentrace.

Pokud jsou všechna laboratorní vyšetření normální, velmi to snižuje pravděpodobnost mnohočetného myelomu 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 myelomu, musí být nemocný člověk ihned odeslán na specializované pracoviště, kde mají možnost toto podezření potvrdit.

Klíčová slova: bolest – mnohočetný myelom – nefropatie – anémie – hyperkoagulace – osteolýza – včasná diagnostika

Recommendations for early identification of damage to the skeleton by malignant processes, and for early diagnosis of multiple myeloma

Summary: The number of newly diagnosed cases of multiple myeloma in the Czech Republic is about 3–4 per 100 000 persons per year. In the higher age groups, the incidence increases. Multiple myeloma is an illness that reacts well to treatment which can result in periods of remission lasting for years. Some of the patients are even able to return to work. A pre-requisite for successful treatment is early diagnosis and this is usually in the hands of first line physicians. This is the reason why the Czech Myeloma Group, in conjunction with neurologists, orthopedicians and radio diagnosticians has issued the following recommendations for first line physicians containing a more detailed description of the symptoms and the diagnostic pitfalls of the disease. This disease reminds a chameleon for the variety of its symptoms. For the sake of clarification, we shall divide multiple myeloma symptoms into five points, each of which is reason enough to warrant an examination to confirm or rule out a malignant cause of health problems (a negative result does not automatically mean exclusion). If any of the recommended examinations results positive, the diagnostic process must be continued, in which case a general practitioner refers the patient to a specialist health centre. Observing these recommendations should minimize the number of cases of late diagnosis.

1. *Bone destruction symptoms*

- Unexplained backache for more than one month in any part of spine even without nerve root irritability or without pain in other part of skeleton (ribs, hips, or long bones).
- Pain at the beginning of myeloma disease is very similar to benign common discopathy, however the intensity of backache is decreasing within one months in benign disease. In the case of malignant process the intensity of bone pain is steadily increasing.
- Immediate imaging and laboratory investigation are indicated by resting and night pain in spinal column or in any part of skeleton.
- Backache with the sign of spinal cord or nerve compression should be sent for immediate X Ray, and focussed CT/MRI followed by acute surgery if needed.
- Osteoporosis especially in men and premenopausal women.

2. *Features of changed immunity or bone marrow function*

Persistent and recurrent infection, typical is normochromic anaemia, with leucopenia and trombocytopenia.

3. *Raised erythrocyte sedimentation rate even increase concentration of total plasma protein*

4. *Impaired renal function*

Increased level of creatinin or proteinuria, nephrotic syndrome with bilateral legs oedema.

5. *Hypercalcemia with typical clinical symptoms* (polyuria with dehydration, constipation, nausea, low level conscience, coma).

Every one from these points has to be reason for general medical doctor to start battery of tests:

- X-ray of bones focused to painful area (mandatory before physiotherapy, local anaesthesia or other empiric therapy). If plain X-ray does not elucidate pain and symptoms are lasting more than one month, please consider all circumstances and results from laboratory investigation. This patient needs referral to the centre with MRI/CT facilities (CT or MRI is necessary investigation in case of nerve root or spine compression).
- Investigation of erythrocyte sedimentation rate (high level of sedimentation of erythrocyte can indicate multiple myeloma).
- Full blood count.
- Basic biochemical investigation serum and urine: serum urea, creatinin, ions including calcium, total protein, and albumin CRP (high concentration of total protein indicates myeloma, low level of albumin indicates general pathological process, similarly increased concentration of fibrinogen, impaired renal function indicates myeloma kidney, however hypercalcemia is typical for highly aggressive myeloma).
- Quantitative screening for IgG, IgM and IgA in serum (isolated raised level one of immunoglobulin with decreased level of the others indicates myeloma).
- Common electrophoresis of serum is able to detect monoclonal immunoglobulin level at few gramm concentration.

If all the laboratory investigation are in normal level the possibility that the current problems are multiple myeloma origine is smaller, but it does not exclude one of rare variant - non secretory myeloma (undifferentiated plasmocyt lost characteristic feature to produce monoclonal immunoglobulin). If any of tests indicate the possibility of myeloma, patient require urgent specialist referral to department with possibility to make diagnosis of malignant myeloma.

Key words: pain - multiple myeloma - nephropathy - anemia - hyperkoagulopathy - osteolysis - early diagnosis

1 Definice nemoci

Mnohočetný myelom je původní popisný nález, který patologové v 19. století přiřadili pro pitevni nález kostí, postižených četnými osteolytickými ložisky. Tito patologové zjistili, že se nejedná o metastázy nějakého karcinomu, ale že se jedná o nádory vyrůstající či vznikající z buněk kostní dřevě. Zvažovali, jak by tento nádor popsali. Podle názvosloví nádorů, které zavedl Virchow, se název nádoru tvoří z latinského názvu tkáně, orgánu či normálních buněk, z nichž nádor vznikl a k tomuto názvu se přidá koncovka *-om*. Takže pro nádor, vycházející z tukových buněk, se používá název lipom, pro nádor z vazivových buněk (fibrocytů) fibrom. Pro nádor z kostní dřevě, která se řecky nazývá *myelé*, koncovkou *-om* vytvořili název myelom. A protože byl mnohočetný, přidali k němu latinské přídavné jméno *multiplex*. A tak vznikl popisný termín *myeloma multiplex*, který se překládá v některých oblastech ČR jako *mnohotný myelom* a v jiných jako *mnohočetný myelom*. Ve slovenštině se pro tuto nemoc používá výraz *mnohopočetný myelóm*.

RTG snímek hlavy nešťastného člověka s touto nemocí a snímek vy-preparované lebky, s mnoha otvory

(děrami), způsobenými touto chorobou, přinášejí obr. 1, 2 a 3.

Staří patologové zdůrazňovali následující charakteristiky této nemoci:

- samovolné zlomeniny v ložiscích odvápnění,
- výrazné zmenšování postavy při kompresi kostí (všechny šaty byly najednou dlouhé),
- kruté bolesti, znemožňující hybnost.

Teprve později byly popsány jednotlivé typy buněk kostní dřevě a bylo zjištěno, že tyto nádory jsou tvořeny buňkami, které jsou podobné normálním plazmatickým buňkám neboli plazmocytům. Přidáním koncovky *-om* vznikl název plazmocytom.

Mnohočetný myelom je zařazován klasifikací WHO do skupiny maligních chorob, vycházejících z lymfocytární tkáně, do skupiny agresivních lymfomů.

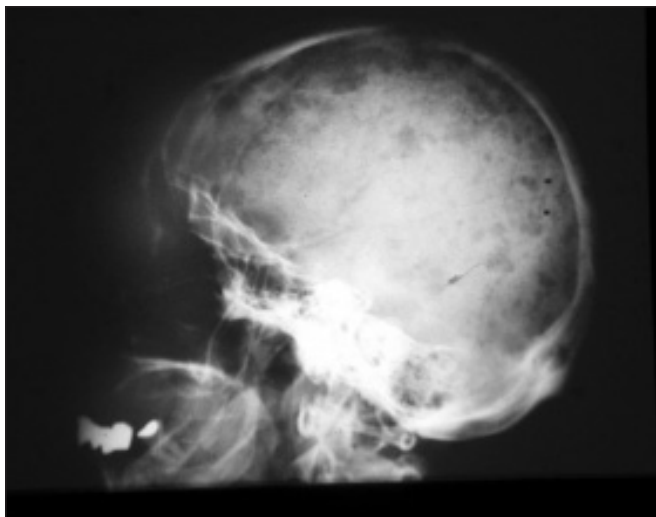
Pro nespécializovaného lékaře je nutné si zapamatovat, že tato nemoc je dobře léčitelná. Léčebné programy, zahrnující vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací, dosahují 10letého přežití u 20 % nemocných a v posledních letech do léčebného arzenálu přibýly další dva léky, bortezomib a thalidomid, od nichž se očekává další zlepšení vý-

sledků léčby. Takže nihilismus, který občas přežívá ještě u některých starších lékařů, je zcela, ale opravdu zcela neoprávněný.

Stále se bohužel příliš často setkáváme s nemocnými se vstupním závažným poškozením, které dlouhodobě snižuje jejich kvalitu života (zlomeniny páteře, nutnost dialýz) a v řadě případů limituje použití intenzivnější léčby a snižuje šanci na dlouhodobé přežití. Čím lepší jsou naše lé-



Obr. 1. Zadopřední snímek hlavy se zřetelnými osteolytickými ložisky.



Obr. 2. Boční snímek hlavy s mnohočetnými osteolytickými ložisky.



Obr. 3. Vypreparovaná lebka člověka, který měl mnohočetný myelom. Viditelná jsou četná osteolytická ložiska v kalvě.

čebné výsledky, tím je stoupá význam kvality života. Cílem jednoho z hlavních projektů České myelomové skupiny (CMG) do roku 2010 je změnit tento stav, zlepšit diagnostiku, informovanost lékařů i nemocných. Jeho součástí je vytvoření těchto doporučení pro praktické lékaře. Jsme si vědomi skutečnosti, že mnohočetný myelom je méně časté one-

mocnění a jeho diagnostika je proto obtížná, byť jsou příznaky často typické.

Naše doporučení jsme vytvořili v době, kde na www stránkách lze nalézt několik doporučení pro diagnostický postup u bolestí zad, některé jsou vy-

tvořen pouze neurology, jiné pouze ortopedy.

Toto doporučení bylo vytvořeno hematologem ve spolupráci se specialisty z oboru neurologie, ortopedie, revmatologie, biochemie a odborníky na zobrazovací metody. Zahrnuje tedy úhel pohledu všech lékařů, k nimž nemocní s bolestmi skeletu přicházejí a snaží se formulovat doporučení tak, aby diagnostický proces vedl včas odhalení maligního postižení skeletu a pokud je příčinou mnohočetný myelom, tak k časnému rozpoznání této nemoci.

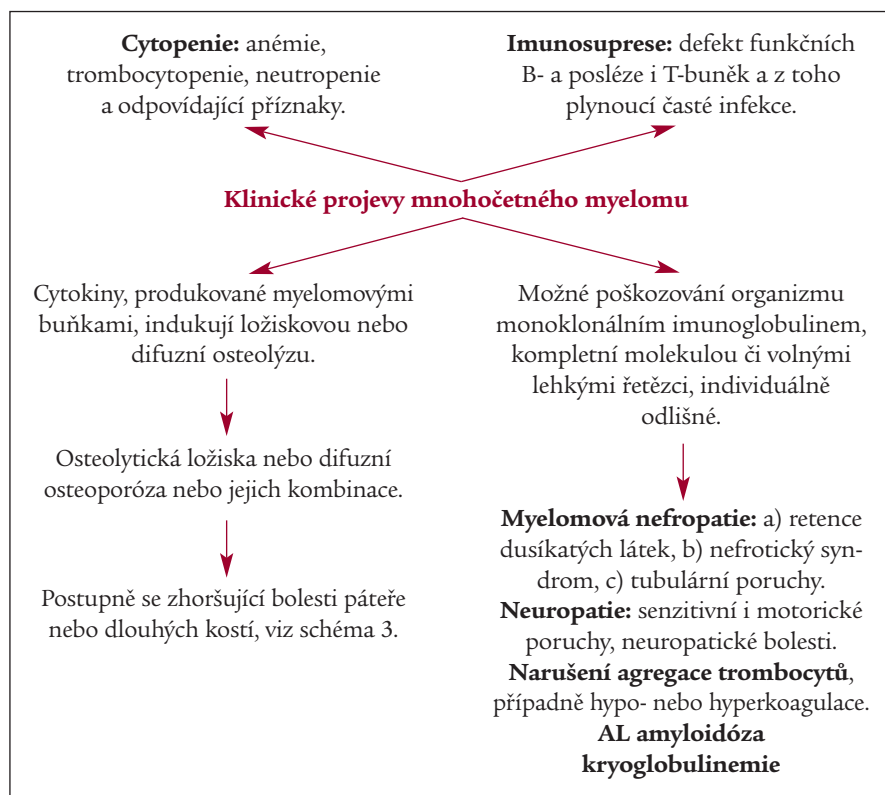


Schéma 1. Patofyziologie příznaků a projevů mnohočetného myelomu.

2 Příznaky nemoci

Mnohočetný myelom se může hlásit velmi pestrými příznaky (schéma 1). Nejčastěji jsou to bolesti páteře, proto dále zmíníme možnosti jejich diferenciální diagnostiky bolestí páteře.

2.1 Příznaky, které způsobuje destrukce skeletu

Prvním projevem mohou být i bolesti a patologické fraktury dlouhých kostí. Nemoc je zprvu vázána na



Obr. 4. Předozadní a boční snímek bederní páteře. Na boční projekci jsou velmi dobře viditelné patologické kompresivní fraktury dvou obratlů. Každou kompresivní frakturu je nutno konzultovat s ortopedem, který posoudí její stabilitu a navrhne optimální fixaci. Pokud jde o nově zjištěnou patologickou frakturu, je nutné zahájit diferenciálně diagnostické vyšetření, pokud přetrvává nejasnost, pomůže většinou cílená punkční biopsie obratle s histologickým vyšetřením získaného materiálu.

kostní dřev. V průběhu nemoci vznikají v myelomových buňkách genetické změny, které jim umožní nádorový růst i mimo kostní dřev. Nemoc začne pronikat do měkkých tkání. Pokud začne nemoc vyrůstat z obratlového těla do páteřního kanálu, poškodí tak míchu a míšní nervy. U pacienta s pokročilou nemocí můžeme

vidět i měkkotkáňové infiltráty kdekoliv na těle.

2.2 Příznaky z poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem

Různé typy nefropatií, někdy s nutností dialýzy, neuropatie, trombocytopenie, koagulopatie a další.

2.3 Příznaky z utlačení fyziologické krvetvorby myelomovou infiltrací a z produkce patologických cytokinů myelomovými buňkami

Anémie, cytopenie, zvýšené teplota, váhový úbytek, svědění kůže, únava.

2.4 Příznaky z potlačení tvorby fyziologických imunoglobulinů

Časté infekce, nereagující na antibiotika.

3 Diferenciální diagnostika bolestí LS páteře – Doporučení České lékařské společnosti pro praktické lékaře – www.cls.cz a příznaky mnohočetného myelomu

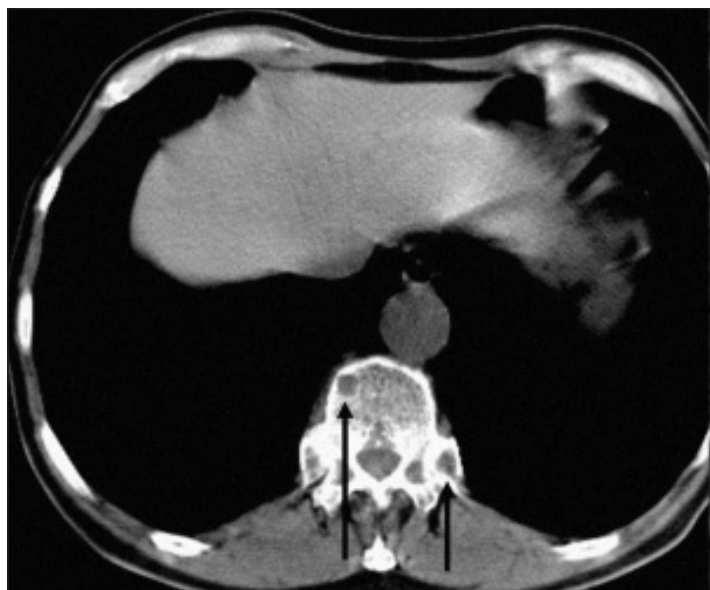
Vzhledem k tomu, že diagnóza mnohočetného myelomu se nejčastěji stanovuje v rámci diferenciální diagnózy bolestí páteře, považujeme za vhodné včlenit to tohoto textu část z Doporučeného postupu České lékařské společnosti J.E. Purkyně z internetové adresy: http://www.cls.cz/Akutní_bolesti_v_lumbosakrální_oblasti_pro_praktické_lékaře_z_pohledu_neurologa, a na toto doporučení navázat rozklad, jak v záplavě pacientů s degenerativními či osteoporotickými bolestmi páteře nepřehlédnout mnohočetný myelom.

3.1 Systematické dělení bolestí páteře dle vyvolávající příčiny

3.1.1 Organické onemocnění struktury páteře (mnohočetný myelom, metastázy do páteře a jiné)

Z hlediska patofyziologie a charakteru patologicko-anatomických změn tvoří první skupinu (významnou svojí závažností) vertebrogenní syndromy, jejichž příčinou jsou dobře definovaná organická onemocnění specifické nedegenerativní povahy: infekční (osteomyelitida a discitida) a neinfekční záněty, maligní choroby postihující obratle (mnohočetný myelom a metastázy solidních nádorů, histiocytóza z Langerhansových buněk), dále osteoporóza, a pak také traumata a vývojové anomálie.

Do 30 let probíhají v páteři jen minimální morfologické změny a čas-

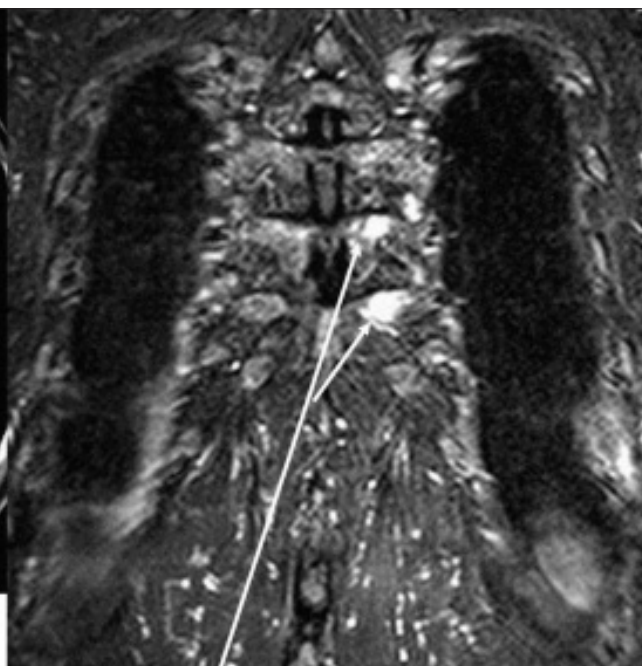


a b

CT vyšetření, transverzální rovina:

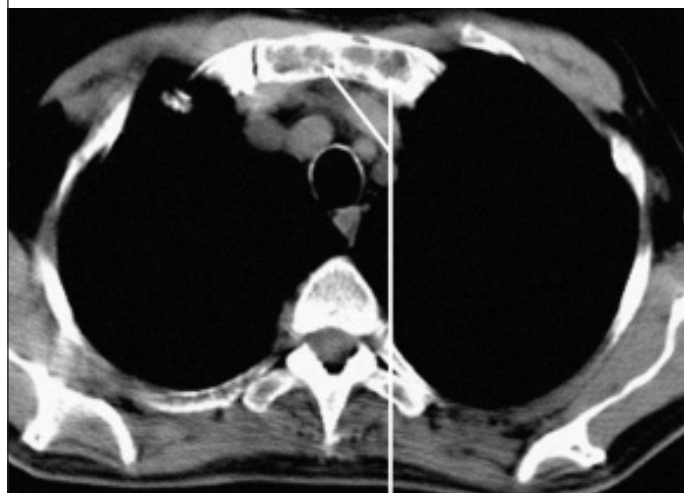
a – osteolytické ložisko obratlového těla při základním onemocnění

b – ložisko v mediálním konci žebra není v CT obraze dobře patrné – není totiž postižení kortikalis.

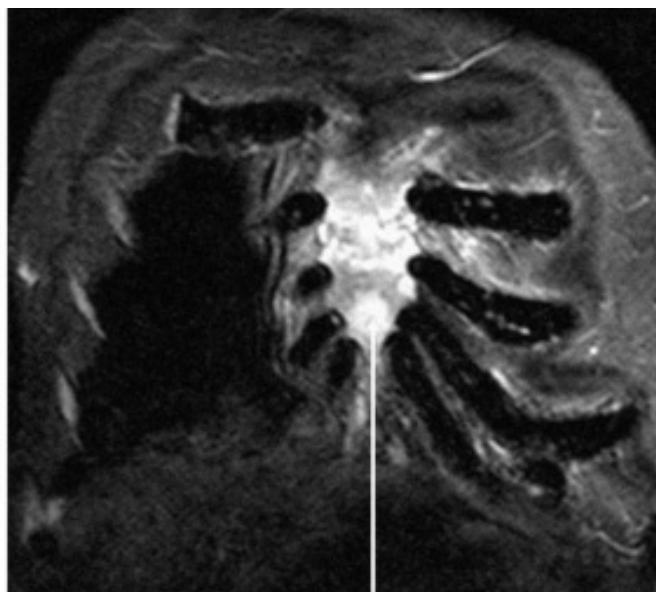


MRI vyšetření, koronární rovina:

Nádorová aktivita mediálních konců žeber bez postižení kortikalis. Naproti tomu postižení či nepostižení kortikalis se ve srovnání s CT obrazem hůře posuzuje.



CT vyšetření: osteolytická ložiska sterna s okrajovou uzurací kortikalis.



MRI vyšetření: patrna nádorová aktivita a infiltrace celého sterna.

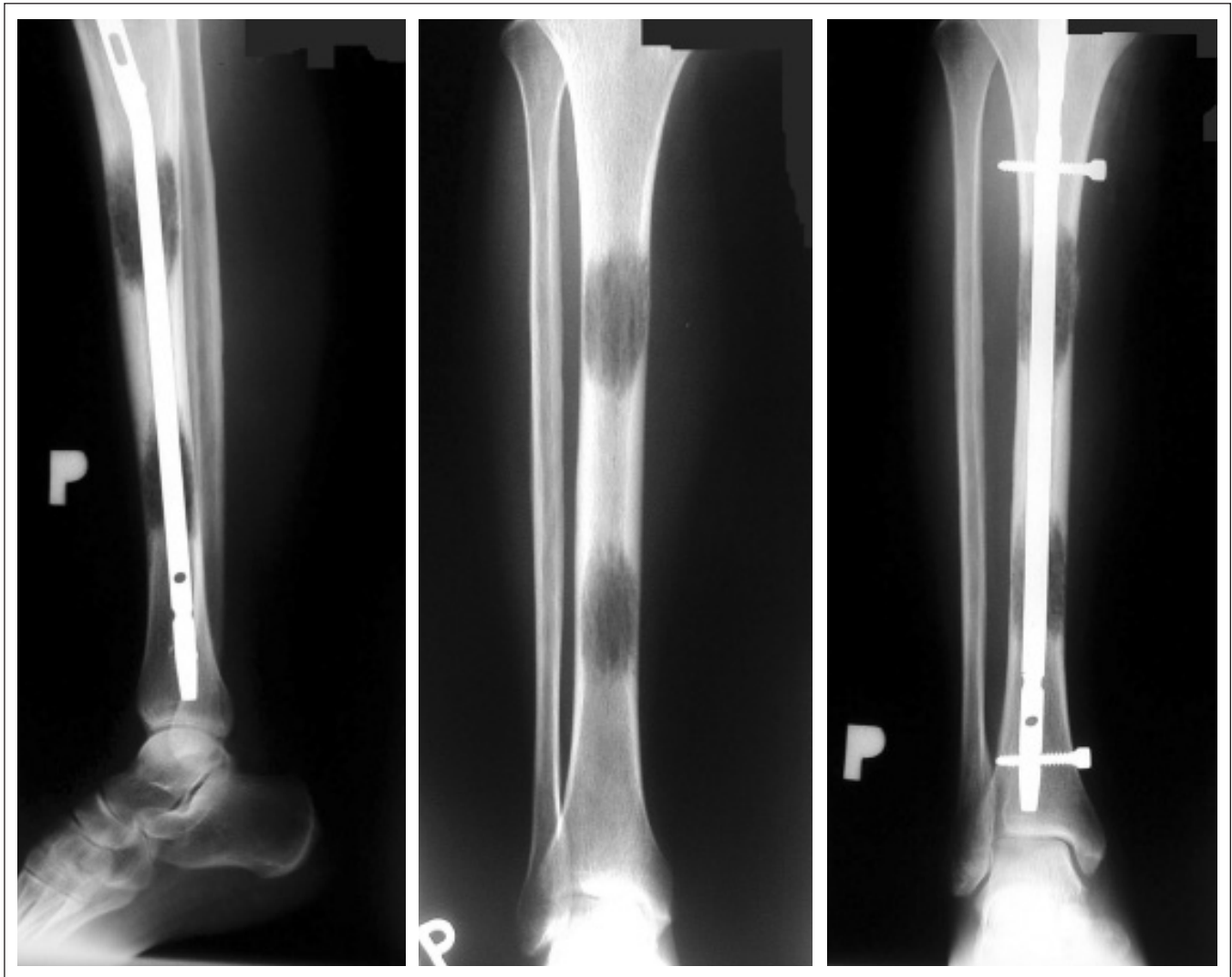
Obr. 5 a 6. Současná CT a MRI vyšetření hrudníku u pacienta s bolestmi hrudního koše, monoklonální gamapatií a s nálezem zhojené fraktury obratle na běžném RTG snímku, jinak standardní RTG zobrazení skeletu u tohoto pacienta neprokazovalo vůbec žádné známky mnohočetného myelomu, zatímco na MRI a CT je obraz relativně pokročilé nemoci.

tou příčinou kompresí neurálních struktur jsou v tomto věku traumatické, infekční či nádorové procesy, výjimečně se vyskytne hernie nucleus pulposus.

3.1.2 Degenerativní změny páteře a bolesti s nimi související

Druhou, podstatně větší skupinu, tvoří vertebrogenní onemocnění provázená organickým postižením páteře:

nespecifické degenerativní povahy různého stupně, typu a lokalizace. Jde o komplex degenerativních a osteofibroproduktivních změn, kdy klinický obraz vznikající při těchto



Obr. 7, 8 a 9. Velká osteolytická ložiska tibie, která narušují nejen spongiózu, ale také kompaktu, takže výrazně snižují nosnost kostí. Při velkých osteolytických defektech, ohrožujících stabilitu kosti, provádějí ortopedové profylaktické vnitřní fixace ještě před vznikem patologické fraktury. V případě patologické fraktury se provádí vždy vnitřní fixace, pokud je to technicky proveditelné a pokud je očekávaná délka života delší 3 měsíců.

morfologických změnách je velmi polymorfní.

Degenerativní změny v oblasti páteře mohou postihovat jak obratlová těla – *spondylóza*, tak intervertebrální klouby – *spondylartróza*, tak i meziobratlové disky – *osteocondróza* či *diskopatie*.

Výhřez nucleus pulposus, méně často stenóza kořenového kanálu (samostatná stenóza či v kombinaci s výhřezem) jsou nejčastější příčinou komprese kořene a jeho cévního zásobení v lumbosakrální oblasti. Při laterálních výhřezích a laterální stenóze v důsledku hypertrofie interver-

tebrálních kloubů dochází k monoradikulárnímu syndromu. Stenóza kanálu v sagitálním průměru v důsledku mediálního výhřezu disku či spondylózy obvykle v kombinaci s vrozenou stenózou vede k pluriradikulární symptomatice až *syndromu cauda equina*. Protruze či hernie disku může být příčinou i prostého lumbaga bez komprese kořenů.

Etiologický význam výše popsaných degenerativních změn kolísá od kauzálního činitele u kompresivních neurologických syndromů (kompresivní radikulopatie a myelopatie) až po nejasnou a spornou roli, kterou

hrají u akutních přechodných poruch funkce, obvykle spontánně reverzibilních. Společným příznakem těchto akutních reverzibilních vertebrogeních syndromů je porucha funkce v jednom či několika pohybových segmentech páteře (tzv. blokáda, méně často hypermobilita). Vztah poruch funkce páteře ke spondylóze je komplikovaný, a ne vždy přesvědčivě definovaný. Porucha funkce obvykle předchází strukturální změny a dlouhodobá či trvalá porucha funkce podmiňuje či urychluje vznik a rozvoj degenerativních změn; přítomnost těchto degenerativních změn

však v některých případech může disponovat ke vzniku poruchy funkce páteře. Bolesti v lumbosakrální oblasti mohou být vyvolány dysfunkcí pohybového ústrojí mimo oblast páteře – nejčastěji jde o sakroiliakální skloubení nebo kyčelní kloub.

3.1.3 Propagace bolestí z jiných lokalizací

Do oblasti zad se mohou propagovat i bolesti vznikající postižením vnitřních orgánů – ledvin a urogenitálního traktu, tlustého střeva a konečníku, dělohy a vaječníků, abdominální aorty či ilických tepen. Tyto bolesti bývají nepřesně lokalizovány, mohou i vyzařovat do příslušného segmentu dolní končetiny mechanismem přenesené bolesti.

3.1.4 Bolesti při zánětlivých revmatických onemocněních páteře

Představitelem těchto chorob jsou séro negativní spondylartritidy, relativně heterogenní skupina chronických zánětlivých onemocnění pojivové tkáně s preferenčním postižením axiálního skeletu a velkých periferních kloubů. Vyznačují se „zánětlivou“ bolestí zad, sakroiliitidou, asymetrickým postižením velkých periferních kloubů, častým průkazem HLA B 27 pozitivitou, častým výskytem očních, gastrointestinálních a urogenitálních projevů. Hlavním zástupcem je ankylozující spondylitida (morbus Bechtěrev). Základním symptomem jsou bolesti zad. Bolest zad u ankylozující spondylitidy má na rozdíl od běžně se vyskytující bolesti zad z jiných příčin „zánětlivý“ charakter (viz níže). Onemocnění postihuje zejména muže mladšího a středního věku.

3.2 Dělení bolestí zad v oblasti LS páteře dle klinického obrazu

3.2.1 Akutní lumbago (akutní bederní segmentový syndrom)

Hlavním symptomem je bolest v lumbosakrální krajině bez iradiace do dolní končetiny trvající méně než 3 měsíce. Akutní lumbago vzniká typicky

po zvednutí těžkého břemene z předklonu zvláště při současné rotaci. Někdy je původ lumbaga méně jasný, přichází zdánlivě bez příčiny, ale při pečlivé anamnéze je možno zjistit dlouhodobý pobyt v dopravních prostředcích, prochlazení, fyzicky těžkou práci nebo uklouznutí.

3.2.2 Atypické lumbosakralgie

Bolesti způsobené závažným organickým získaným a jasně definovaným onemocněním páteře (patologická osteolýza způsobená mnohočetným myelomem nebo metastázou, zánět, trauma, osteoporóza) jsou obvykle lokalizované do LS oblasti; oproti akutnímu lumbagu jsou „atypické“ tím, že nastupují plíživě, jsou velmi intenzivní a progredující, vyskytují se i v klidu a zejména v noci.

3.2.3 Lumboischiadický („ischias“) a lumbofemorální syndrom

Je charakteristická kombinací bolestí v lumbosakrální oblasti a poruchou funkce lumbální páteře s bolestí vyzařující do dolní končetiny v distribuci kořenů L₅-S₂ (lumboischiadický) či L₂₋₄ (lumbofemorální syndrom).

3.2.4 Kořenový syndrom

Kořenový syndrom vyvolaný obvykle kompresí jednoho či více kořenů je charakteristický:

- poruchou funkce bederní páteře, obvykle spojenou s bolestí v páteři,
- bolestmi či paresteziemi vyzařujícími do dolní končetiny, obvykle distálně od kolene,
- pozitivními napínacími manévry (Lasègueova zkouška), zejména u komprese diskogenního původu,
- svalovou slabostí s hypotonií, hypotrofií, změnami reflexů a hypestezií (tyto výpadové příznaky však nemusejí být přítomny).

Bolest radikulárního původu je typicky provokována při sezení, kdy vzrůstá intradiskální tlak. Typická úleva naopak přichází vleže. Při existenci trvalé bolesti nepolevující vleže

nutno myslet na jinou příčinu než výhřez disku.

Lokální bolest v páteři, porucha funkce páteře i výpadové motorické a senzitivní příznaky mohou však být u kořenového syndromu vyjádřeny minimálně či úplně chybět. I v případě jejich přítomnosti však dominuje bolest v dolní končetině.

Při náhle vzniklé oboustranné pluriradikulární symptomatice charakterizované bolestmi, chabými parézami a poruchou citlivosti v obou dolních končetinách včetně poruchy citlivosti v perianogenitální oblasti a poruchou sfinkterových funkcí jde o akutní syndrom cauda equina.

U víceetážové lumbální stenózy jde typicky o chronický pluriradikulární syndrom, při kterém nebývají pozitivní napínací manévry a bolesti, parestezie, parézy a poruchy citlivosti se vyskytují typicky v závislosti na vzpřímeném postavení bederní páteře ve stoje či při chůzi („neurogenní klaudikace“).

3.2.5 Pseudoradikulární syndrom

Zde dochází k vyzařování bolesti, napodobující kořenovou bolest, nikoli však v přesné dermatomální distribuci a obvykle pouze do oblasti stehna, ne distálně pod koleno a bez přítomnosti dalších neurologických příznaků (paréz, poruch citlivosti a reflexů); napínací manévry jsou obvykle negativní.

3.2.6 „Zánětlivé“ bolesti zad

Bolesti zad u zánětlivých revmatických chorob páteře jsou dány přítomností alespoň 4 z 5 kritérií: 1. nástup obtíží před 40. rokem věku, 2. plíživý začátek, 3. přetrvávání potíží alespoň 3 měsíce, 4. bolesti se mírní cvičením, 5. bolest je spojena s ranní ztuhlostí. Typickými jsou noční bolesti zad budící pacienta a nutící ho provést uvolňovací cviky, dále výrazné ranní ztuhlosti v důsledku sakroiliitidy.

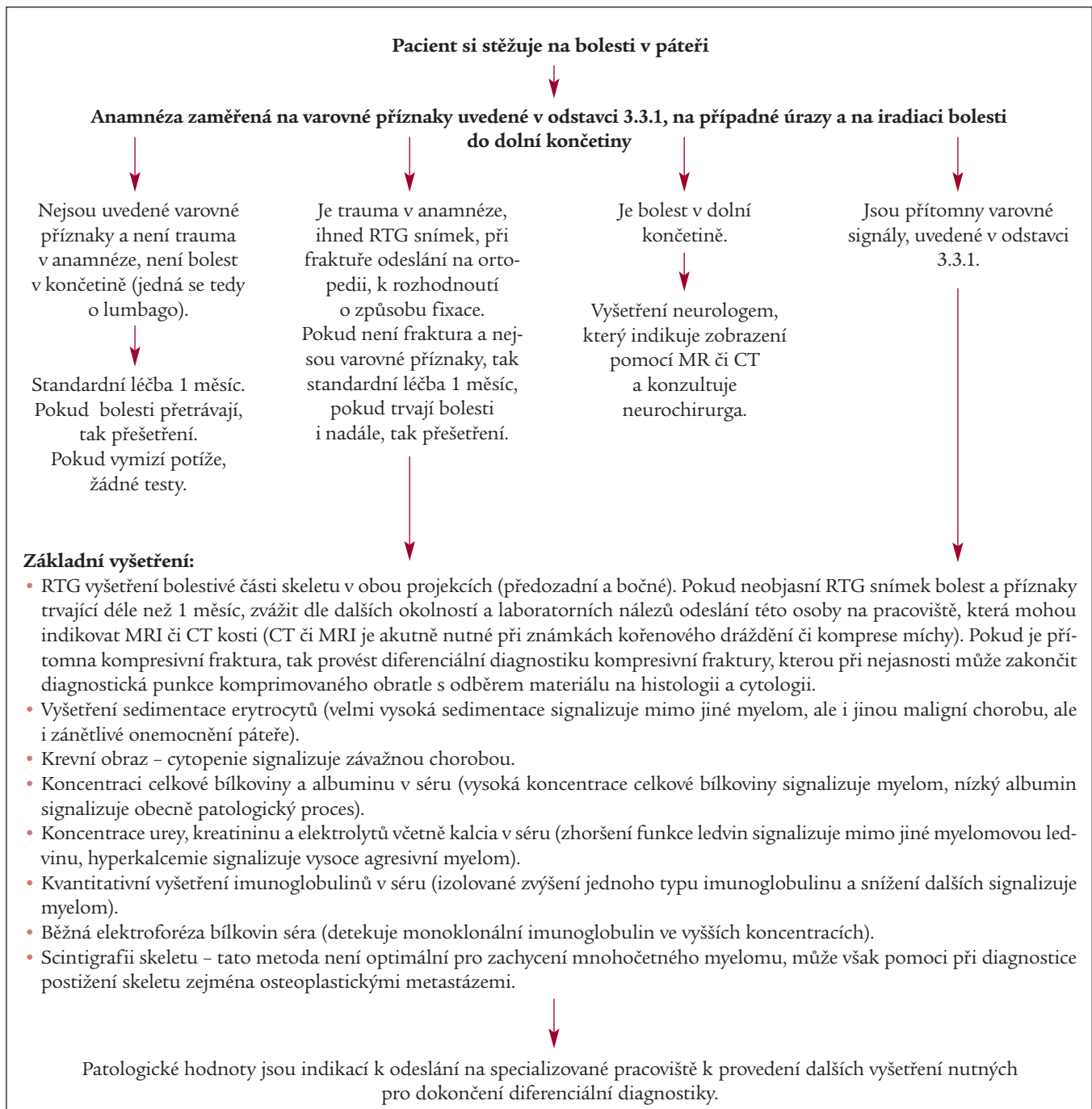


Schéma 2. Diferenciální diagnostika bolesti v lumbosakrální oblasti či v jiném úseku páteře. Jsme si vědomi, že do žádného schématu nelze vtěsnat všechny případy ze života. Uvedeným schématem chceme pouze zdůraznit, že by bolesti páteře nikdy neměly být léčeny déle než 1 měsíc bez základního vyšetření, které zde v přehledu uvádíme.

3.3 Diagnostika, diferenciálně diagnostický postup u pacientů s bolestmi lumbální páteře

Základním východiskem je fakt, že většina případů akutních bolestí v LS oblasti, tj. akutní lumbago, pseudoradikulární syndrom i lehčí formy kořenových diskogenních syndro-

mů, mají benigní průběh a obtíže se spontánně či pomocí adekvátní léčby upraví či výrazně zmírní do 1 měsíce. U všech případů akutních bolestí v LS oblasti je zásadní klinické vyšetření včetně anamnézy. Toto vyšetření by mělo odlišit následující příčiny (schéma 2).

U většiny nemocných dojde k ústupu obtíží a dalších vyšetření není třeba. Při přetrvávání bolestí po dobu delší než 1 měsíc, anebo jejich progresi, při objevení varovných příznaků svědčících pro zánět, malignitu, mimopáteřní onemocnění či známkách neurologického deficitu (zejména paréz) je

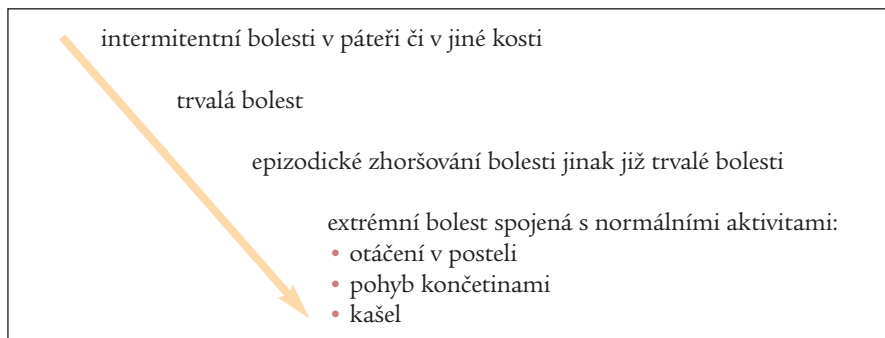


Schéma 3. Vývoj nádorové bolesti.

nutné zopakovat a přehodnotit klinické vyšetření, provést RTG LS páteře a zvážit neurologické vyšetření a další odborné konzultace (rehabilitační lékař, ortoped, neurochirurg, ale také onkolog či hematolog). Indikace zobrazovacích vyšetření páteře (CT, MRI, perimyelografie) a elektrodiagnostických metod (EMG, evokované potenciály) je možné provádět ve spolupráci s neurologem, ale také s onkologem, hematologem či internistou. Neurolog obvykle nasměruje, na kterou etáž páteře se má CT zaměřit, neboť pomocí CT lze obvykle zobrazit pouze 4 obratlové etáže, ne více pro dávku záření. V případně MRI vyšetření je zde možnost vyšetřit celou páteř.

3.3.1 Závažná organická onemocnění páteře (zejména zánět či malignita)

K varovným anamnestickým či klinickým příznakům vedoucím k podezření na tuto etiologii patří:

- věk nad 50 let,
- existence primárního nádoru či jiného závažného onemocnění,
- dlouhodobá léčba kortikosteroidy,
- úbytek váhy, nevysvětlitelné teploty,
- existence chronického zánětu (zejména ledvin a plic),
- trauma v anamnéze,
- bolesti mimořádně velké intenzity,
- trvání bolesti po dobu delší než 1 měsíc bez úlevy,
- klidové, zejména noční bolesti,
- bolesti provokované stojem a mírní se vsedě.

Při podezření na zánět či malignitu, které plyne ze splnění jednoho výše

uvedeného bodu, je vhodné doplnit vyšetření uvedená ve schématu 2.

3.3.2 Onemocnění mimopáteřního původu

Při podezření je vhodné provést příslušná odborná vyšetření ve spolupráci se specialistou (zejména gynekologem, urologem, gastroenterologem, internistou, chirurgem a ortopedem).

3.3.3 Neurologický deficit

Při podezření na parézu či výrazné kořenové bolesti spojené s pozitivitou napínacích manévrů jak na začátku obtíží, tak v průběhu onemocnění, je vhodná objektivizace deficitu pomocí odborného neurologického vyšetření. Příznaky nově vzniklé parézy a syndromu cauda equina kdykoliv v průběhu onemocnění jsou indikací k akutní neurologické a neurochirurgické konzultaci.

Citované doporučení neurologické společnosti však není jediné v ČR existující doporučení. Pro stejný problém vytvořili doporučení ortopedové, spondylochirurgové a je k nalezení na adrese www.cls.cz/dp a v podstatě se shodují a doplňují.

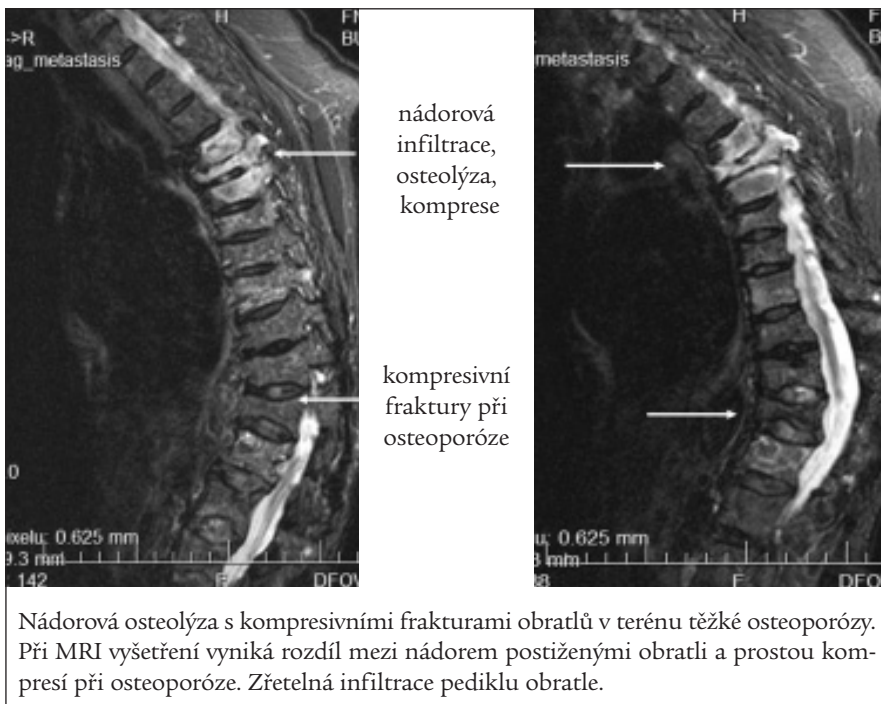
3.4 Důvody, proč je diagnóza mnohočetného myelomu stanovena zpravidla až v pokročilém stadiu

1. Bolesti zad má kdekdo, takže je tendence tyto potíže bagatelizovat a neudělat podrobnější vyšetření. Bolestem z myelomu často předcházejí bolesti způsobené změnami páteře, které souvisejí s věkem (degenerační, osteoartrotické, dis-

kogenní), a pak je obtížné rozpoznat, kdy se k těmto bolestem z nemaligní příčiny přidaly bolesti způsobené maligní chorobou. Co zde doporučit? Asi je vhodné v životě věnovat pozornost každé změně a pátrat po její příčině. Změna bolesti ve smyslu schématu 3 může signalizovat zatím utajené maligní onemocnění. Proto znovu zdůrazňujeme, kdo má bolesti páteře déle než 1 měsíc, měl by být vyšetřen laboratorními i zobrazovacími metodami.

2. I když se ale udělá RTG snímek kostí, nemusí zachytit chorobný děj na skeletu, neboť k tomu, aby byla choroba vidět, je zapotřebí odstranit 30–60 % hydroxyapatitu.
3. Třetím problémem je odlišení prosté osteoporózy od osteoporózy způsobené mnohočetným myelomem. Je to možné z RTG snímku? Odpověď zní: ne, není. Pokud mnohočetný myelom nevytvoří svá typická lytická ložiska (obr. 1–3) odvápněním kosti (neboli díry do kosti), tak může způsobit pouze difuzní odvápnění kosti k nerozeznání od postmenopauzální osteoporózy. A co je častější? Jistě je to osteoporóza a ne mnohočetný myelom.

A tak není divu, že mnoho osob, u nichž mnohočetný myelom dělá dlouho bolesti kostí díky difuzní osteoporóze bez osteolytických ložisek, je ošetřováno jako prostá osteoporóza. Dostávají vápník, případně vitamin D, a lékaři nechápou, proč se ta jejich osteoporotická pacientka tak rychle zhoršuje. Když již nemůže chodit, tak ji pošlou do léčebny dlouhodobě nemocných. Tam se může postupně dostat do hyperkalcemické krize. V případě, že si někdo všimne, že má porušené vědomí, tak ji pošle na neurologii s podezřením na cévní mozkovou příhodu. Pokud neurolog nechá vyšetřit kalcium a zjistí hyperkalcemii, může v rámci diferenciální diagnostiky hyperkalcemie přijít na pokročilý mnohočetný



Obr. 10. MR zobrazení páteře pacientky dlouhodobě vedené jako senilní osteoporóza. V některých komprimovaných obratlích je na MRI velmi dobře viditelná maligní infiltrace, zatímco jiné komprimované obratle jsou bez MRI viditelné patologické infiltrace. Nabízí se vysvětlení v kombinaci osteoporotických a myelomových změn páteře.

myelom, který byl po mnoho měsíců nerozpoznán a mylně považován za osteoporózu.

Obr. 10 přináší MR obraz páteře, na němž je vidět páteř s výrazně narušenou strukturou. Tato paní byla přes rok ošetřována ortopedy pod diagnózou osteoporózy, diagnóza mnohočetného myelomu se zjistila teprve tehdy, až byla paní trvale upoutána bolestmi na lůžku. Po léčbě se její stav mírně zlepšil. Po propuštění byla zprvu doma u syna a snachy, posléze odjela do svého bytu, tam upadla, pro frakturu pánve se dostala do léčebny pro dlouhodobě nemocné, kde podlehla infekci. K pokračování léčby se již nedostavila. Diagnóza u této nemocné byla stanovena velmi pozdě.

Další páteř, kde na RTG snímku byl zcela normální nálezh a MR zobrazení prokázalo poškození struktury obratlů, je na obr. 11. Je důležité si zapamatovat:

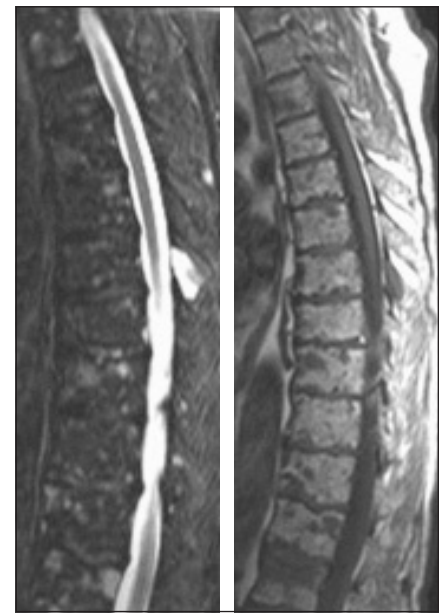
- typickým RTG obrazem mnohočetného myelomu jsou tedy více-

četná osteolytická ložiska a patologické fraktury,

- méně častým RTG nálezem je pouhá osteoporóza bez osteolytických ložisek, na RTG snímku neodlišitelná od senilní či postmenopauzální osteoporózy,
- nejcitlivější pro zachycení patologické infiltrace kosti a vznikajícího osteolytického ložiska je MRI, která ložiska zachytí o mnoho měsíců (roků) dříve než RTG snímek a zřejmě dříve než CT snímek,
- osteolytická ložiska na rozdíl od osteoplastických či smíšených metastáz nevyčítávají vždy techneciumpyrofosfát, takže klasická scintigrafie skeletu nemusí zobrazit rentgenologicky zřetelná ložiska,
- z radioizotopových vyšetření se používá pro průkaz myelomu MIBI nebo FDG-PET zobrazení skeletu.

4 Typické příznaky signalizující mnohočetný myelom

Z didaktických důvodů nyní připomeneme nejčastější příznaky této ne-



Obr. 11. MR zobrazení páteře, v tělech obratlů jsou zřetelná myelomová ložiska v době, kdy ještě nebyla viditelná na RTG snímku a kdy ještě neoslabila natolik tělo obratle, aby došlo ke kompresivní fraktuře.

moci přímo pomocí citací slov nemocných, což by mělo sloužit k lepšímu zapamatování, než suchý odborný výčet příznaků.

4.1 Příznaky způsobené poškozením kostí

4.1.1 „Paní doktorko, již měsíc mě bolí v zádech, bolesti se postupně horší, mám bolesti v bederní páteři, dokonce mám i klidové bolesti v noci“.

To může být první signál, že již nemoc začala. Bolesti v zádech jsou nejčastějším prvním příznakem myelomu.

Bolesti v páteři má občas každý člověk starší 30 let. Je těžké tedy rozpoznat, zda jsou bolesti způsobeny běžnými deformacemi, nebo zda je to již signál myelomu nebo metastáz ve skeletu. Běžné bolesti v páteři se často do měsíce zmírní. Pokud se nezlepší či dokonce zhorší, je to signálem k dalšímu vyšetření, a to jak laboratornímu, tak RTG. Obr. 4 ukazuje příčinu bolestí bederní páteře. Nejlépe je to vidět na bočním snímku, některé obratle jsou snížené, ne-

boli jsou přítomny kompresivní zlomeniny těchto obratlů, jejichž pevnost je snížena infiltrací myelomovými buňkami.

Jsou-li RTG známky kompresivní zlomeniny obratle a není známý úrazový děj, je nezbytné určit jejich stáří a etiologii dalšími vyšetřovacími metodami, lékař by nikdy neměl ponechat kompresivní frakturu obratle bez snahy o objasnění její příčiny. A bez vyloučení jiných příčin by ji také nikdy neměl nazývat osteoporotickou.

Při klidových a nočních bolestech by praktický lékař neměl váhat s podrobnějším vyšetřením, neboť tyto bolesti mohou být příznakem závažného postižení nádorem nebo zánětem (spondylodiscitida, osteomyelitida). Základem jsou snímky v předozadní a boční projekci. Odlišit uvedené typy postižení je možné dalšími zobrazovacími a laboratorními metodami. Nádorová kostní bolest se typicky vyvíjí dle schématu 3.

4.1.2 „Pane doktore, mám velké bolesti v páteři a nyní došlo ke změně. Nemůžu zakašlat, nemůžu tlačit při stolici a nemůžu kýchnout, neboť jakmile to udělám, tak mi projede prudká bolest z páteře do nohy.“

Pacient nám těmito slovy říká, že již došlo ke stlačení nervových kořenů. Jakmile zatlačí na stolicí nebo zakašle či udělá jiný manévr, zvyšující žilní tlak, objeví se prudká bolest vystřelující do nohy, nebo do jiné oblasti, kam vedou nervy z uskřínutého nervového kořene. Nervové kořeny mohla přitom stlačit jak nádorová tkáň myelomu či jiného nádoru, nebo vyhřezlá ploténka. Jakmile se pacient stěžuje na bolesti zesilující při manévru, který zvyšuje nitrobrříšní, a tedy i žilní tlak, je to ihned signálem k neurologickému vyšetření s cílem popsat, o který nervový kořen se jedná a následně provést cílené CT nebo MR zobrazení.

Mechanismus bolesti: zvýšený nitrobrříšní tlak zvýší také žilní tlak

v této oblasti a ten se přenáší na žilní systém, provádějící komprimovaný kořen, a tak tedy zvýší mechanický tlak na tento kořen. Na provokování bolesti se kromě zmíněného mechanismu podílí vzestup tlaku likvoru, ke kterému dojde přes žilní systém. Je prokazatelný např. během lumbální punkce při tlačení při defekaci (Stookeyho test) nebo kompresí v. jugularis bilateralis (Queckenstedt). Tato tlaková vlna také vyprovokuje kořenovou bolest.

RTG snímky v tomto případě obvykle moc nepomohou, ale měly by být vždy prvním zobrazovacím vyšetřením.

4.1.3 „Pane doktore, před měsícem jsem vrtal přiklepovou vrtačkou do betonu, vrtačka se mi vysmekla z ruky a uhodila mě do hrudníku. Zjistili, že mám zlomené žebro, to se podle kontrolního snímku zahojilo a bolesti na hrudníku a dokonce v páteři mám pořád. Snímek páteře i hrudníku mi dělali a nic špatného na něm nebylo vidět. Čím to je?“

Ošetřující lékař sleduje tohoto muže delší dobu s monoklonální gamapatií. A protože ví, že i když v biochemii nedošlo k vzestupu koncentrace monoklonálního imunoglobulinu a v kostní dřeni je stejný nález jako před rokem, přece nikdy nelze vyloučit, že nemoc přešla z benigního onemocnění v maligní chorobu. A kde získá další informaci, když ví, že na RTG nebyl žádný projev přechodu benigní monoklonální gamapatie v mnohočetný myelom? Přece od kamarádů z CT a MRI, jak ukazují obr. 5 a 6. Zde je vidět, že zatímco RTG snímky byly zcela, ale opravdu zcela bez známek myelomu ve skeletu, nic špatného vyjma pouhých zlomenin žebra na nich nebylo zřetelné, tak na MRI a CT zobrazení již vidíme pokročilé změny kostí, ložiska s odbouranou chybějící kostí, které tyto potíže dělají. Jak bylo uvede-

né dříve, teprve po 30–60 % úbytku kostní hmoty je osteolytické ložisko zobrazitelné na nativním RTG snímku. Rozdíly v procentech kostní hmoty, která musí vymizet, aby bylo ložisko zřetelné, je dán lokalizací a typem kosti.

Ostatní skelet bývá počátkem choroby postižen mnohem méně často. Ale také se stává, že první bolesti nejsou vnímány v páteři, ale že bolí žebra nebo dlouhé kosti. Uvedeme opět pár příkladů.

4.1.4 „Pane doktore, od minulého týdne mě bolí pravé lýtko a noha je oteklá.“ Lékařka sáhne pacientce na nohu a zjistí, že není bolestivé lýtko zezadu, jako bývá při hluboké žilní trombóze, ale že je bolestivá kost a že je i zduřelá.

RTG snímek této kosti zjistil velké ložisko, které později prasklo. V tomto případě byla provedena operace až při první známce fraktury, správně se však mají nosné kosti s velkými ložisky vyztužit operační vnitřní fixací ještě před frakturou. Jakmile narušení nosné kosti začne ohrožovat její nosnost, tak se má provést její vnitřní fixace – zpevnění (obr. 7, 8 a 9).

4.1.5 „Pane doktore, já jsem zakašlal a prasklo ve mě, jako by se mi zlomilo žebro.“

Lékař tomu nechtěl věřit, myslel si, že manželka svého muže bacila, ale pro jistotu jej poslal na RTG vyšetření. A opravdu, bylo tam zlomené žebro. Pak doktor doporučil tomuto nešťastníkovi, aby méně kašlal, neudělal další vyšetření. A tak se stalo, že na pravou příčinu této příhody se přišlo až po 3/4 roku, když již bylo žebro zavzato do velké nádorové masy postihující stěnu hrudníku. Žebra vám přece při kašli běžně nepraskají, nebo ano?

Tento příklad nám říká, že jakákoliv fraktura, která vznikne bez přiměřeného násilí, vyžaduje provedení diferenciální diagnostiky.

4.2 Příznaky způsobené poškozením míchy a míšních nervů

„Paní doktorko, minulý týden mi vypadl hrníček kávy z ruky a teď již prsty nic neuchopím“, říkal pán s propagací myelomových hmot z krčních obratlů do páteřního kanálu a kompresí míšních nervů, prokázanou na MRI vyšetření, ale s normálním nálezem na snímku krční páteře.

„Pane doktore, obtížně chodím, vrávorám, kdybych se nedíval, kam šlapu, tak bych upadl“, říká pán s propagací do kanálu v oblasti bederní páteře s porušenou propriocepcí (vnímání polohy končetin). Jedině díky optické kontrole byl schopen správně koordinovat motorické nervy dolních končetin.

„Paní doktorko, nemohu se vyčurat a mám potíže s udržením či vypuzením stolice i moči“, stěžovala si paní s kompresí v oblasti L5, která měla zároveň sedlovitou poruchu citlivosti, typickou pro syndrom koňského ohonu (cauda equina) a typickými problémy z poruchy inervace svěračů.

„Pane doktore, ochrnuly mi nohy, nemohu chodit“ postěžoval si 35letý inženýr. Byl poslán na neurologii, tam se ošetřující neurolog netrefil v topickém určení místa poruchy, cílené CT na špatně označené segmenty páteře nezachytilo myelomové hmoty MRI, a tak byla diagnóza uzavřena jako cévní postižení míchy, obdoba cévní mozkové příhody. MRI bylo zvažováno, ale vzhledem k endoprotéze z magnetického kovu jej místní MRI oddělení neprovedlo. Magnetický kov v těle představuje síce určitá rizika, o tom není pochyby. Tato rizika jsou však relativní, ne absolutní. Vždy se musí zvážit, zda více poškodí nemocného vyšetření, anebo naopak jeho neprovedení.

Riziko MRI v případě endoprotézy je v jejím zahřátí a riziku uvolnění, které se zmenšuje s časovým intervalem od operace. Nepoznání myelomového infiltrátu včas v tomto přípa-

dě vedlo k neléčení a předání pacienta se spekulativní falešnou diagnózou do léčebny pro dlouhodobě nemocné.

Když se po měsíci na pravou příčinu přišlo, měl mladý muž tolik dekubitů, čili ložisek infekce, že již agresivní chemoterapie nebyla možná a propásla se možnost okamžitého řešení míšní komprese v době, kdy ještě poškození nervů bylo částečně reverzibilní. V tomto případě provedení MRI a přínos z časné diagnózy jistě převážily rizika zahřátí a uvolnění endoprotézy.

Kdyby lékaři tento omyl udělali u Vás, a kdyby v důsledku nechoty či neuvažování jste ležel s dekubity na lůžku, místo abyste chodil, jaký by byl Váš emoční vztah k těmto lékařům?

Operační dekomprese má význam do 24 hod od nástupu těžké parézy – plegie. Jedině tak má nemocný naději na zlepšení nervových funkcí. Nutná je urgentní dekomprese s nebo bez primární stabilizace (vnitřní fixace) na spondylochirurgickém pracovišti. Podmínkou operačního léčení je dobrý celkový stav a pravděpodobnost přežití delší než tři měsíce.

„Paní doktorko, prudce se mi zhoršily bolesti v bederní páteři a pánvi, nemohu chodit pro bolesti.“ Na RTG snímku nebyla progresse osteolýzy, sternální punkce neprokázala zvýšení počtu plazmocytů, monoklonální imunoglobulin měl stejnou koncentraci jako před půl rokem. Simulant nebo progresse? MRI prokázalo infiltraci spinálního kanálu od L5 po Th8. Jednorázové ozáření 6 Gy spolu s 100 mg/m² melfalanu i.v. během jednoho dne bolest odstranilo alespoň na čas. Opět zde vidíme obrovský pokrok, který přinesla magnetická rezonance.

4.3 Příznaky mnohočetného myelomu způsobené poškozením ledvin

4.3.1 „Paní doktorko, já mám oteklé nohy jako slon, čím to je?“

Myelom poškozuje kosti a může také poškozovat ledviny. Monoklo-

nální imunoglobulin může poškodit ledviny různým způsobem. U některých způsobuje zvýšený odpad bílkoviny, který může být tak závažný, že díky nedostatku bílkovin otékají nohy, je velmi nízký tlak a nemocný se cítí velmi špatně. Říká se tomu nefrotický syndrom.

Pokud tedy přijde k praktické léčbě někdo s obrovskými otoky nohou, obvykle se provádí vyšetření krve i moči a také srdce, protože nejčastěji je to důsledkem pravostranné srdeční slabosti s retencí tekutin.

Nález nízké koncentrace bílkoviny v krvi a vysoké koncentrace bílkoviny v moči svědčí pro zvýšenou propustnost pro bílkoviny, nefrotický syndrom. Příčinou bývá nejčastěji poškození ledvin diabetem nebo glomerulonefritidou, nesmí se však zapomenout na mnohočetný myelom. Není jednoduché histologicky v biosii ledviny rozlišit nefrotický syndrom, způsobený glomerulonefritidou anebo monoklonální gamapatií, proto by s u každého nefrotického syndromu by se mělo pátrat po přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu a při jeho nálezů zvažovat souvislosti.

4.3.2 „Pane doktore, já jsem na tom špatně, čurám čím dále tím méně.“

V jiném případě může poškození ledvin monoklonálním gamaglobulinem vést ke zhoršení funkce ledviny v tom smyslu, že přestane vylučovat odpadní látky a člověk se dostane do situace, kdy potřebuje umělou ledvinu. Je monoklonální gamapatie častou příčinou selhání ledvin? Ne, jistě není, glomerulonefritidy či cukrovka jsou jistě častější příčinou. Proto také monoklonální gamapatie není často rozpoznávána jako příčina selhání ledvin včas.

Kam až může zajít takové nerozpoznání příčiny zvýšeného odpadu bílkoviny ilustrujeme opět příkladem. U mladého muže byla nalezena v moči bílkovina a byl nalezen mo-

noklonální imunoglobulin. A tak byl mladý muž byl poslán na hematologii k vyšetření monoklonálního imunoglobulinu a k nefrologovi k vyšetření bílkoviny v moči.

V průběhu let se funkce ledvin horšily, zatímco parametry hematologické zůstávaly stabilní. A tak se stalo, že nefrolog dal mladého muže na čekací list na transplantaci ledviny, zatímco hematolog považoval stav stále za neškodnou benigní gamapatií, ale mýlil se. A jednou v noci se objevila ledvina vhodná právě pro tohoto mladého muže. Lékaři mu ji ještě v noci našli, ale s funkcí nebyly spokojeni, ledvina během několika dní ztratila funkci. A protože kolega, pečující po interní stránce o transplantované, věděl, že monoklonální gamaglobulin je nevypočitatelný a zákeřný nepřítel, poslal k nám pacienta na kontrolu. Při přešetření jsme zjistili, že dříve benigní gamapatie přešla v symptomatický mnohočetný myelom a ten zničil transplantovanou ledvinu. V tomto případě šlo tedy o myelomovou ledvinu, a nová transplantovaná ledvina se v průběhu několika dní také ucplala monoklonálním imunoglobulinem.

Bílkovina v moči bez nebo s retencí dusíkatých látek mohou být také důsledkem myelomu. Poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem má více forem. Vyhraněnou formou je tvorba bílkovinných válců v tubulech ledvin s následnou oligurií a anurií. Tento vývoj se akceleruje při dehydrataci. Další častou formou poškození ledviny monoklonálním imunoglobulinem je nefrotický syndrom či izolované tubulární poruchy.

4.4 Příznaky z poškozené imunity a nedostatečné funkce kostní dřene a vliv monoklonálního imunoglobulinu na koagulaci

Takže poškození kostí a ledvin, anebo ještě něco může signalizovat tuto nemoc?

Ano, třetím signálem přítomnosti této nemoci je oslabená imunita.

Pravda, pacientů, kteří přijdou za lékařem se stížností: „**Paní doktorko, já jsem pořád nemocný a dříve jsem tak často nebýval, ale jinak mě nic nebolí,**“ je podstatně méně. Ale i takové případy máme.

Například dříve zdravý mladý muž byl jedno jaro třikrát po sobě přijat se zápallem plic na plicní oddělení nemocnice na Buchtově kopci.

Paní doktorce v plicní léčbě to bylo podezřelé, a protože byla opravdu doktorkou medicinae universae, čili doktorkou celé medicíny, nikoliv pouze plicní lékařkou, tak ihned udělala diferenciální diagnostiku a diagnostikovala tuto nemoc. Paní doktorka musela mít excelentní znalosti ze školy.

Porucha imunity je typickým projevem nemoci. Zpočátku dominuje porucha B-buněčné, později se začne projevovat i porucha T-buněčné imunity. Defekt B-buněčné imunity způsobuje omezenou produkci funkčních imunoglobulinů. Jejich deficit se s progresí nemocí postupně prohlubuje. Pacienti s mnohočetným myelomem mají tedy snížené koncentrace fyziologických polyklonálních imunoglobulinů a jejich schopnost tvořit odpovídající imunoglobulin po antigenní stimulaci je omezená. Pokud vznikne pásový opar, musíme na něj pohlížet jako na signál deficitu či zhoršení T-buněčné imunity a tedy signalizaci recidivy nemoci či vzniku maligní nemoci.

Ohlašujícím signálem může být také únava při chudokrevnosti, případně krvácení při malém počtu krevních destiček či poruše srážení krve způsobené monoklonální gamapatií.

Anémie, trombocytopenie a leukopenie s odpovídajícími klinickými příznaky mohou být rovněž projevem mnohočetného myelomu a nemusí být vždy provázeny osteolýzou. Jsou způsobeny nejen mechanickým útlakem nádorovou tkání, ale i vlivem řady působků cytokinové sítě.

4.4.1 Vliv monoklonálního imunoglobulinu na koagulaci

I nespécializovaný lékař by měl vědět, že monoklonální imunoglobulin může zasáhnout do hemostázy, nejčastěji formou trombocytopenie, o níž ho běžná předoperační koagulační vyšetření (INR, APTT, fibrinogen) neinformují, takže, chce-li mít informaci o funkci destiček, musí požádat o vyšetření agregace trombocytů. Vysoká koncentrace monoklonálního Ig je příčinou syndromu hyperviskozity.

4.5 Příznaky shodné s maligními lymfomy (příznaky vyvolané cytokiny maligních buněk)

Protože mnohočetný myelom patří do skupiny maligních lymfomů, mohou být některé příznaky shodné či podobné, jako ty, s nimiž přicházejí za praktickou lékařkou či lékařem osoby, u nichž vznikl maligní lymfom. Tyto příznaky se v medicínské terminologii označují názvem B příznaky a patřím k nim následující stížnosti:

4.5.1. „Paní doktorko, já mám pořád chřipku (anebo se mi vrací pořád chřipka), snědl jsem všechny antibiotika, která jsem po babičce v domácí lékárně našel a nic mi to nepomáhá, zvýšené teploty bez třesavky mám již nejméně 2 měsíce.“

Typickým příznakem maligních lymfomů i mnohočetného myelomu mohou být zvýšené teploty nad 37 °C nebo přímo horečky, nad 38 °C, které jsou trvalé či kolísavé. Přicházející osoby často hledající viníka v opakujícím se virovém onemocnění, které však nikdo nikdy neprokázal, protože původcem zvýšené teploty je nádor sám. Obvyklá viróza do 14 dní odezní, proto definice teploty nejasného původu v sobě obsahuje časové hledisko = teplota trvající déle než 3 týdny bez průkazu infekčního původu. Pokud pacient přichází s tímto údajem, je to důvod k zahájení postupného vyšetřování.

4.5.2 „Pane doktore, já v poslední době hubnu. Již dlouho jsem chtěl zhubnout a nešlo to, pak se to konečně začalo dařit a teď to nemohu zastavit, a přitom jím porce jako dříve. V poslední době mě navíc trápí pocení, ale ne přes den, ale představte si, v noci! Musím si měnit pyžamo 3krát za noc!“

Mnozí pacienti s krevní chorobou uvádějí, že jedí stejné porce jako dříve nebo dokonce více a přitom hubnou. Na rozdíl od karcinomu jícnu či žaludku, kde bývá hubnutí spojeno se sníženým příjmem, při maligních krevních chorobách nemusí být snížen příjem jídla, a přesto dochází k hubnutí.

Noční pocení je dalším typickým příznakem maligních lymfoproliferativních chorob. Pacient, který svému lékaři řekne, že jej trápí noční pocení, musí být podrobně vyšetřen, noční pocení může způsobit mimo jiné i tuberkulóza.

4.5.3 Další příznaky společné s maligními lymfomy

Zcela výjimečně mohou krevní choroby způsobit svědění kůže, aniž by na kůži bylo cokoli špatného vidět.

4.6 Další příznaky

A to jsou již konečně všechny možné příznaky, které tuto nemoc ohlašují?

Ne, nejsou. Například jeden pan profesor vystoupil u nemocnice z auta a popadla ho velká dušnost. A tak se dobelhal za kamarádem do nemocnice, kde ten den zjistili plicní embolii. A co bylo příčinou? Hyperkoagulační stav navozený myelomem, jinak neměl vůbec žádné zdravotní potíže. To je však méně častá příčina a těchto příčin s malou frekvencí bychom mohli najít více.

Monoklonální imunoglobulin nejčastěji způsobuje neuropatii, ta je nepříjemná, ale neohrožuje život. Poměrně často rušivě zasahuje do funkce destiček, méně často do koagulační kaskády. Může poškozovat nejen ledviny, ale i oči svými de-

pozity či hyperviskozitou. Ve výčtu bychom mohli pokračovat dále, ale ztratila by se přehlednost textu a tak zjednodušíme konstatováním, že výjimečně může způsobit cokoli.

5 Diagnostické kroky prováděné praktickým lékařem

Tato vyšetření jsou vyjmenována v úvodu. Zde pouze uvedeme ceny těchto základních vyšetření z června roku 2006. Tyto ceny biochemických vyšetření jsou uváděny v bodech, které jsme násobili dnes aktuální hodnotou 0,90 Kč/1 bod.

Urea: 14 bodů = 13 Kč, kreatinin: 16 bodů = 14 Kč, natrium: 19 bodů = 17 Kč, kalium: 21 bodů = 19 Kč, chloridy: 14 bodů = 13 Kč, vápník: 18 bodů = 16 Kč, celková bílkovina v séru: 14 bodů = 13 Kč, albumin: 14 bodů = 13 Kč, CRP: 142 bodů = 128 Kč, IgG: 164 bodů = 148 Kč, IgA: 161 bodů = 145 Kč, IgM: 166 bodů = 149 Kč, ELFO bílkovin: 62 bodů = 56 Kč, celková bílkovina v moči: 20 bodů = 18 Kč, ELFO bílkovin v moči: 354 bodů = 320 Kč.

Při podezření na monoklonální gamapati se provádí ELFO bílkovin s vyšší rozlišovací schopností (dělení do 6 frakcí β_1 , β_2) stejná cena jako normální ELFO a dále pak imunofixace: 1 162 bodů = 1 046 Kč.

Cena za vyšetření krevního obrazu se pohybuje okolo 50 Kč.

Při chemickém vyšetření moči testovací proužek detekuje pouze albumin. Pokud není vyšetřena bílkovina jiným způsobem (kyselinou sulfosalicylovou nebo kvantitativně), nemusí být zachyceny v moči lehké řetězce, i když jsou přítomny v gramovém množství.

5.1 Citlivost záchytu monoklonální komponenty

Dle výrobce používaných diagnostických souprav pro imunofixační vyšetření (firma SEBIA) je citlivost v séru 60–250 mg/l. V moči se udává citlivost 10–50 mg/l.

V klasické ELFO bílkovin je citlivost v g/l – zde záleží na tom, v jaké oblasti monoklonální komponenta migruje (1–2 g/l v β zóně nejsou vizuálně patrné vůbec).

5.2 Jak reagovat na RTG a denzitometrický (DEXA) nález osteoporózy?

Osteoporóza je definována jako pokles hustoty kostního minerálu (kostní denzity) v oblasti bederní páteře a proximálního konce femoru o dvě a půl směrodatné odchylky (-2,5 SD) od maximální dosažené hustoty (T-skóre), tedy ve srovnání s věkovou skupinou 25–40 let života. Pokud je denzita srovnávána s hodnotami platnými pro daný věk a pohlaví, uvádí se Z skóre. Měření hustoty kostního minerálu se provádí pomocí DEXA (RTG absorpciometrie o dvou energiích). Hlavním a klinicky nejdůležitějším projevem osteoporózy je zlomenina a v případech již přítomných zlomenin a hodnoty T skóre méně než -2,5 SD, hovoří se o klinicky závažné osteoporóze.

Dle doporučení Německé osteologické společnosti u pacientů s denzitometricky (DEXA) prokázanou osteoporózou a s přítomností zlomenin, tedy u klinicky závažné osteoporózy, je doporučen tento minimální diagnostický program: kalcium, fosfát, kreatinin, GMT, TSH a průkaz bílkoviny v moči a také elektroforéza sérových bílkovin. Tato doporučení vychází ze skutečnosti, že mezi pacienty s osteoporózou je mnohočetný myelom mnohem častější než v průměrné populaci, a proto u každého pacienta s klinicky závažnou osteoporózou (tedy u pacientů se zlomeninami a současně nálezem nízké denzity) doporučují vyloučit gamapati.

V České republice jsou závazná doporučení Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu v současnosti (léto 2006) ve fázi vypracování, přesto lze na stránkách společnosti (www.smos.cz) nalézt informace o diagnostice a léčbě osteoporózy. Laboratorní vyšetření včetně elektro-



Obr. 12. RTG snímek krční páteře pacienta s kompletní remisí mnohočetného myelomu, kteří si stěžoval na bolesti v této oblasti. Na klasičtém RTG snímku lze najít vysvětlení v osteofytech postihujících dolní obratle.

forézy bílkovin patří ke standardnímu vyšetření u pacientů klinicky závažnou osteoporózou.

6 Diagnostické kroky prováděné na specializovaném pracovišti

Diagnózu mnohočetného myelomu stanovuje klinický lékař dle kritérií přijatých pro tuto nemoc (informace o počtu plazmocytů v kostní dřeni, koncentraci monoklonálního a po-

lyklonálního imunoglobulinů a zobrazení skeletu).

6.1 Průkaz monoklonálního imunoglobulinu v moči a v krvi, kvantitativní stanovení a stanovení kvantity polyklonálních gamaglobulinů

Prvním kritériem je přítomnost monoklonálního imunoglobulinu a snížení koncentrací ostatních tříd imunoglobulinů, čili polyklonálních



Obr. 13. MRI snímek téhož pacienta, který odhalil pravou příčinu bolesti, kterou byla maligní infiltrace obratle označená šipkou. Po ozáření, cíleném na infiltrovaný obratel, byl tento nemocný dlouhodobě v remisi nemoci.

imunoglobulinů. Metoda kvantitativního stanovení monoklonálního imunoglobulinu v sobě zahrnuje určité subjektivní prvky, takže je důležité, aby se koncentrace monoklonálního imunoglobulinu stanovovala vždy ve stejné laboratoři a byla tak jasná jeho dynamika v čase.

6.2 Kvantitativní stanovení počtu plazmocytů v kostní dřeni

V případě husté infiltrace může být dostačující aspirace ze sternu a hodnocení cytologického nátěru. Pokud však počet plazmocytů získaných ze sternální punkce nespĺňuje ani malé kritérium, a je podezření na myelom, tak je nutné provést trepanobiopsii a histologické vyšetření válečku kostní dřene na pracovišti, kde mají zavedenu metodu kvantitativního hodnocení počtu plazmocytů. Počet plazmocytů v histologickém prepa-

Tab. 1. Kritéria mnohočetného myelomu dle Durieho a Salmona, 1975.
Koncentrace kreatininu v mg/dl × 88,4 = koncentrace v μmol/l.

Velká kritéria

1. plazmocytom (histologie tkáně)
2. počet plazmocytů v kostní dřeni > 30 %
3. sérové koncentrace monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig):
M-IgG > 35 g/l,
M-IgA > 20 g/l,
nebo množství lehkých řetězců v moči za 24 hodin > 1 g

Malá kritéria

- a. v kostní dřeni 10–30 % plazmocytů
- b. koncentrace M-Ig nižší než v bodě 3
- c. přítomna osteolytická ložiska
- d. snížení ostatních fyziologických imunoglobulinů:
IgM < 0,5 g/l
IgA < 1,0 g/l
IgG < 6,0 g/l

Diagnóza mnohočetného myelomu je jasná, je-li přítomno jedno velké a jedno malé kritérium, anebo jsou-li přítomna kritéria a + b a dále kritérium c nebo d.

rátu v naprosté většině případů výrazně převyšuje počet zjištěný v aspirátu (myelogramu). Proto mnohdy výsledek prosté aspirace zařadí pacienta do kategorie monoklonální gamapatie nejistého významu, zatímco histologie kostní dřeni s kvantitativním stanovením počtu plazmocytů jej zařadí již do kategorie mnohočetného myelomu.

Co však v případě, kdy je prokázána osteoporóza, monoklonální gamapatie, komprese jednoho obratle či jedno lytické ložisko a trepanobiopsie neprokázala dostatečný počet plazmocytů pro potvrzení diagnózy mnohočetného myelomu? Považovat situaci za kombinaci benigní gamapatie a osteoporózy s kompresivní frakturou? V tomto hraničním případě je indikována cílená biopsie obratle či jiného osteolytického ložiska, prováděná na operačním sále či rentgenologem pod CT kontrolou.

Ilustrujeme to jedním příkladem z praxe u ženy s monoklonální gamapatií a bolestmi v páteři s jedním komprimovaným obratlem: sternální punkce 3–5 % plazmocytů, tedy mírně zvýšený počet, v následné trepanobiopsii 9–12 % monoklonálních plazmocytů, hraniční počet, v cílené biopsii komprimovaného obratle 30–40 % plazmocytů, takže jednoznačný průkaz nemoci.

Při trepanobiopsii lze zároveň odebrat vzorky na cytogenetické vyšetře-

ní, které má u této diagnózy prognostickou výpověď, zatím však neovlivňuje volbu léčebného postupu. Průtoková cytometrie kostní dřeni není pro stanovení diagnózy ve většině případů mnohočetného myelomu zásadním přínosem, umožňuje však diagnózu plazmocelulární leukemie a případně stanovení hyper- nebo hypoploidity a také labelling index, může tedy přinést informace o prognóze nemoci.

6.3 Třetí kritérium je průkaz narušení kosti myelomem

6.3.1 RTG snímek, CT a MR zobrazení

Lépe než na RTG snímcích vidíme díry v kostní struktuře, vytvořené myelomem, zobrazením kosti na CT snímcích.

Nejcitlivější pro infiltrace kosti maligní chorobou je zobrazení magnetickou rezonancí (MRI). Jedině ta umí zobrazit patologické infiltráty v kostech.

Máme-li podezření, že nějakému člověku nemoc „nahlodává“ kost, i když na RTG to není vidět, musíme jej tedy poslat na vyšetření zobrazením magnetickou rezonancí.

To, jak odlišně vypadá zobrazení stejného pacienta rentgenem a MRI, je vidět na obr. 12 a 13. Tento muž byl zprvu léčen na neurologii pro bolesti krční páteře a příčinu viděli neurologové ve výrůstcích (osteofy-



Obr. 14. Celotělová pozitronová scintigrafie pomocí fluorodeoxyglukózy. Radioaktivní fluorodeoxyglukóza se kumuluje v myelomových ložiscích ve skeletu.

tech) dolních krčních obratlů. U tohoto muže se vědělo, že má benigní monoklonální gamapatii, což s sebou nese nebezpečí přechodu v mnohočetný myelom. U osob s přítomným

Tab. 2. Diagnostická kritéria mnohočetného myelomu dle International Myeloma Working Group, 2003.

Pro diagnózu mnohočetného myelomu je nutno splnit všechna 3 kritéria:

1. Počet monoklonálních plazmatických buněk v kostní dřeni je $> 10\%$ a (nebo) biopsie kostní dřene prokázala plazmocyty.
2. Je přítomen monoklonální imunoglobulin v krvi a (nebo) v moči.
3. Je přítomná nejméně jedna dysfunkce či poškození orgánu způsobené mnohočetným myelomem:
 - (C – calcium) zvýšená hladina kalcemie $> 0,25$ mmol/l nad horní limit nebo $> 2,75$ mmol/l
 - (R – renal) renální insuficience s kreatininem nad 176,8 $\mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl), nověji > 173 $\mu\text{mol/l}$ (1,96 mg/dl)
 - (A – anemia) anémie, hemoglobin pod 100 g/l nebo 20 g/l pod dolní limit normy
 - (B – bone) osteolytické kostní destrukce nebo osteoporóza s kompresivními frakturami
 - nebo jiné: příznaky poškození organismu: hyperviskozita, amyloidóza, časté bakteriální infekce > 2 epizody v průběhu 12 měsíců

Poznámka: Tato kritéria identifikují stadium IB, II a III A i B dle Durieho Salomona. Stadium IA je těmito kritérii řazeno do doutnajícího či indolentního myelomu. Četné jiné typy orgánového poškození se výjimečně mohou objevit a představovat tak indikaci k léčbě. V případech, že je prokázána souvislost s mnohočetným myelomem (gamaapatií), vedou také ke stanovení diagnózy mnohočetného myelomu.



Obr. 15. Fotografie pacienta s nehojícím se defektem po extrakci zubu a se změnami kosti odpovídající osteonekróze čelisti. Jde o relativně nový nežádoucí účinek léků ze skupiny dusík obsahujících bisfosfonátů, poprvé popsán v roce 2003. Při používání preparátů ze skupiny jednoduchých bisfosfonátů (klodronát) nebyl tento průvodní jev pozorován.

monoklonálním imunoglobulinem je vždy nutno příčinu bolesti hledat v infiltraci kosti, a když ji neprokáže RTG snímek, provést MR zobrazení.

To prokázalo myelomovou infiltraci v místě označeném šipkou. U tohoto muže následovalo ozáření a od té doby je stále bez potíží.

6.3.2 Radioizotopové metody

6.3.2.1 Scintigrafie skeletu technecium pyrofosfátem

Klasická scintigrafie skeletu je založena na vychytávání technecium pyrofosfátu v ložiscích se zvýšenou novotvorbou kosti. Kompenzatorní novotvorba je obvykle přítomná u všech maligních kostních ložisek. Pouze u mnohočetného myelomu a Langerhansovy histiocytózy mohou zcela chybět reparativní procesy ve skeletu a pak ani nedojde k vychytávání ani kalciumpyrofosfátu a ani techneciumpyrofosfátu v ložisku. Proto se toto vyšetření nedoporučuje pro detekce myelomových ložisek.

6.3.2.2 Detekce myelomových mas pomocí MIBI vyšetření

Tato látka se vychytává v mitochondriích. Protože myelomové buňky mají hodně mitochondrií, může radioizotopové vyšetření MIBI odhalit kostní i mimokostní ložiska. Odečítání tohoto typu zobrazení však není vždy jednoduché.

6.3.2.3 Pozitronová emisní tomografie s fluorodeoxyglukózou (FDG-PET)

Tato látka se kumuluje ve všech metabolicky aktivních tkáních, mimo jiné také v myelomových ložiscích, pokud jsou metabolicky aktivní.

FDG-PET umožní detekce myelomových ložisek, ale i jiných maligních ložisek, pokud jsou v těle přítomny. Metodu lze použít i na vyhodnocení efektu léčby. Obr. 14 znázorňuje pacienta s mnohočetným myelomem postihujícím skelet, zobrazeného touto metodou.

6.4 Kompletizace uvedených výsledků a jejich zhodnocení dle přijatých kritérií

Výsledky vyšetření, odpovídajících na otázky: *Kolik procent plazmocytů je v kostní dřeni (jsou klonální)? Jsou přítomny známky osteolýzy kostí? Jaká je koncentrace monoklonálních a polyklonálních gama globulinů v krvi a moči?* se pak srovnají s kritérii pro mnohočetný myelom (tab. 1 a 2). Kompletizaci

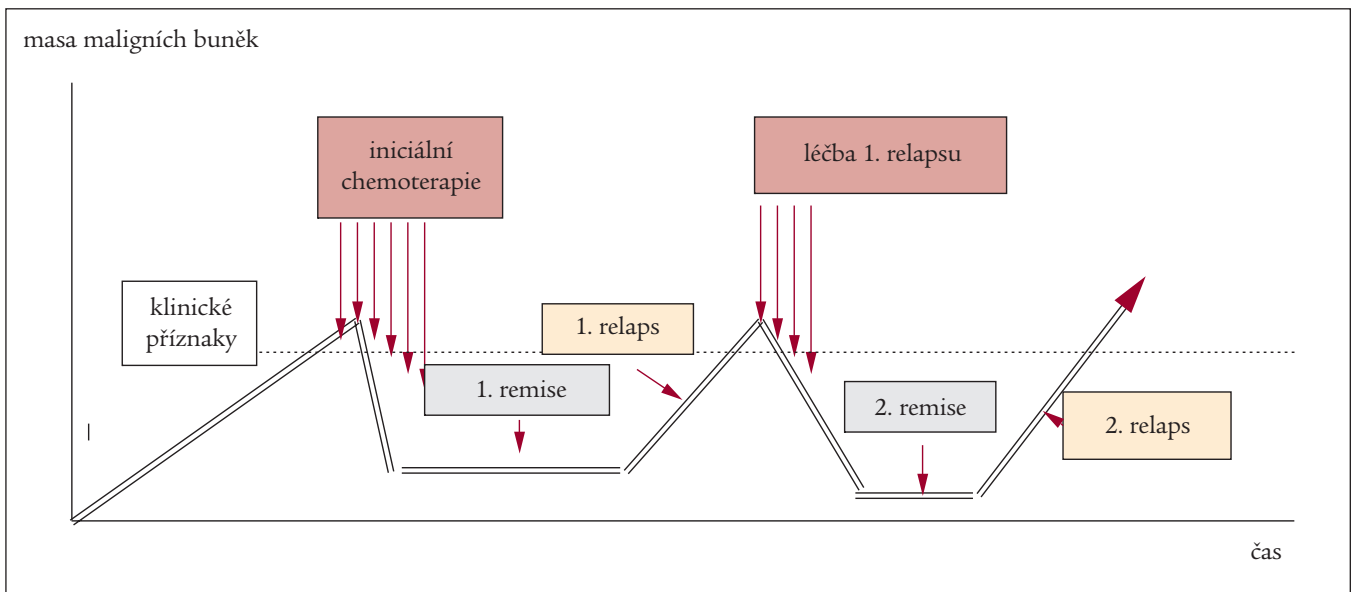
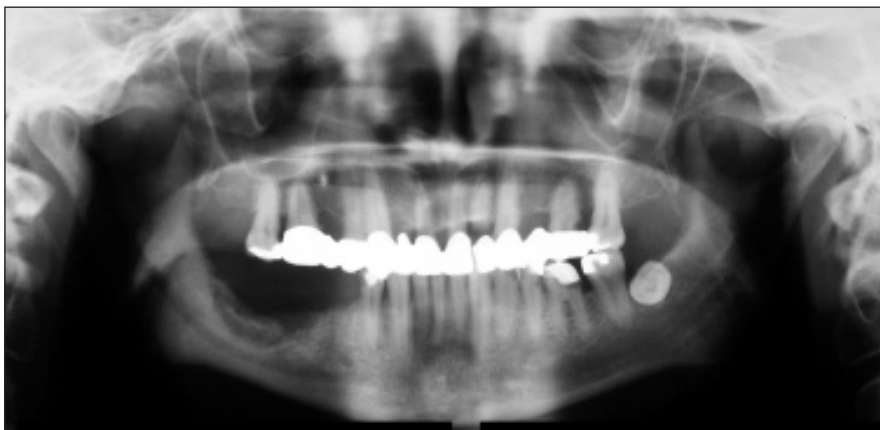


Schéma 4. Léčba mnohočetného myelomu.

Protinádorová a podpůrná léčba při aktivní nemoci a kontroly v době remise představují pro nemocného nový životní styl, který musí respektovat i rodina nemocného. Délka remise závisí dominantně na míře agresivity nemoci, ale také na způsobu léčby.



Obr. 16. RTG snímek čelisti pacienta s mnohočetným myelomem a osteonekrózou čelisti po opakovaných operačních zákrocích. Na snímku je zřetelně vidět defekt v dolní čelisti.

výsledků a tedy definitivní vyslovení diagnózy „mnohočetný myelom“ přísluší klinickému lékaři, zatímco vyslovení diagnózy maligní lymfom přísluší patologovi.

7 Komplexní léčba mnohočetného myelomu

Cílem komplexní léčby mnohočetného myelomu je jednak ničení patologických buněk a jednak řešení komplikací, které jsou důsledkem nemoci. Cílem protinádorové léčby je

dosažení remise nemoci. Pak se léčba přeruší, pacient se jen sleduje a léčba se obnovuje opět při vzplanutí nemoci. Postup léčby přibližují schémata 4 a 5.

7.1 Protinádorová léčba

K redukci počtu myelomových buněk se používá cytostatická léčba v monoterapii či v kombinaci, u osob do 65 let zakončená vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací.

V roce 2005 se do klinické praxe dostaly 2 necytostatické preparáty, které mají protimyelomový účinek, thalidomid a bortezomib. Oba zatím teoreticky představují léky druhé linie v rámci standardní klinické praxe.

V klinických studiích bylo v roce 2006 prokázáno, že thalidomid nebo bortezomib přináší pokrok i pro léčbu první linie u nově diagnostikovaných nemocných, pokud jsou použity v kombinaci s klasickou chemoterapií.

Kombinace melfalanu, prednisonu a thalidomidu dosáhla kompletní remise u 28 % léčených s mediánem remise 29,2 měsíců, zatímco melfalan a prednison dosáhl stejné léčebné odpovědi pouze 7 % léčených s mediánem remise 13,6 měsíce. Dle francouzské studie prodloužilo přidání thalidomidu k melfalanu a prednisonu medián celkového přežití z 32 na 54 měsíce, což je nezanedbatelný pokrok.

Přidání bortezomibu k melfalanu a prednisonu zvýšilo počet kompletních remiseí na 30 %. Jak dalece ovlivní začlenění těchto nových léků do

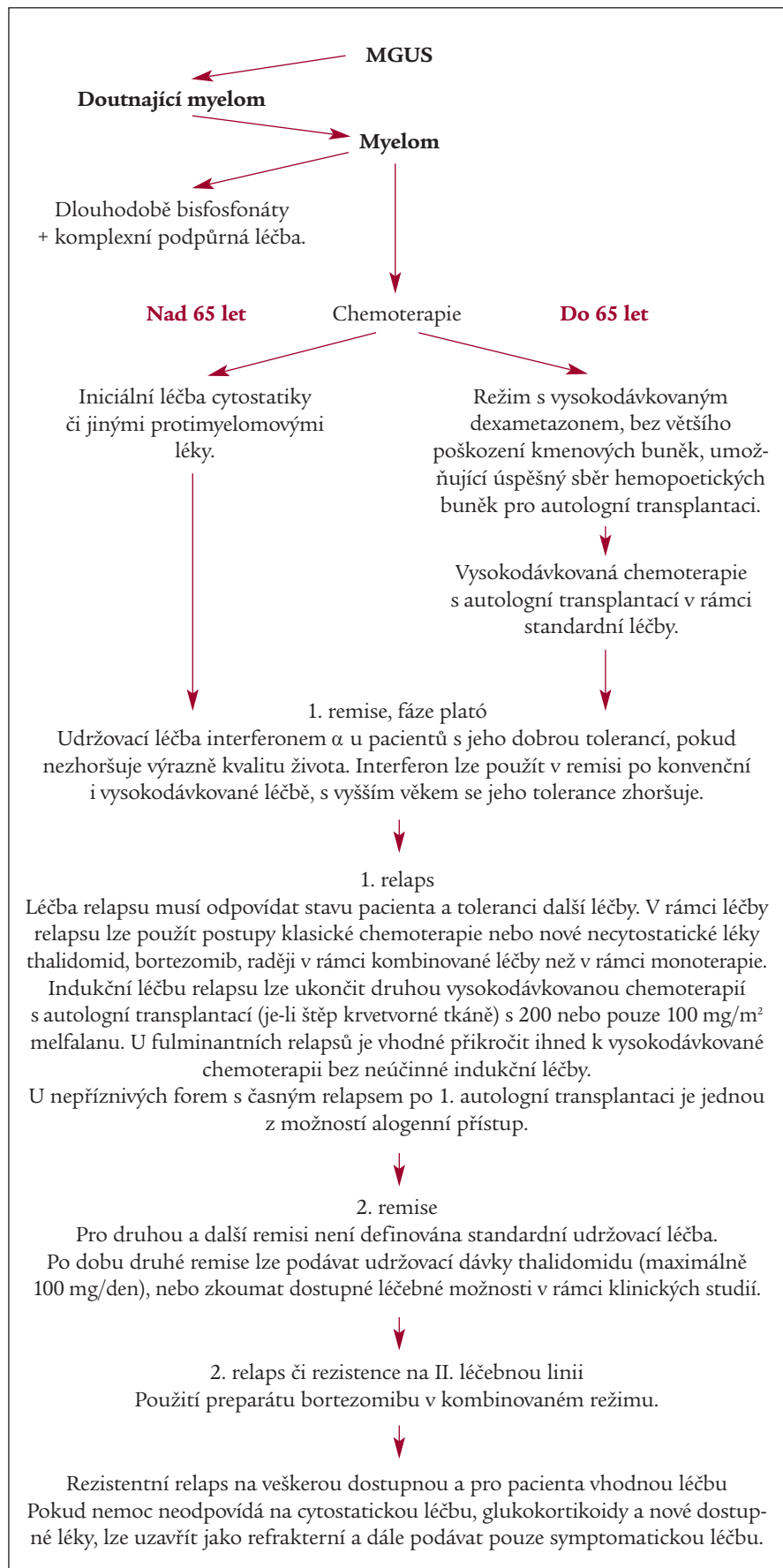


Schéma 5. Léčba mnohočetného myelomu v roce 2006, uvedena v Doporučení pro diagnostiku a léčbu České myelomové skupiny z roku 2006.

iniciální léčby a zvýšení počtu kompletních remisí medián přežití a počty pacientů žijících po této léčbě déle než 10 let, to pro krátký čas sledování zatím není vyhodnoceno.

Ve fázi klinického zkoušení jsou další dva nové léky revlimid (preparát Lenalidomide) a aktimid.

Mnohočetný myelom nelze ve většině případů vyléčit, cílem je dosažení kompletní remise nemoci a pak sledování pacienta. V případě, že nemoc relabuje, obnovuje se léčba s cílem dosažení druhé či další remise. Podrobněji tuto léčbu ilustruje schéma 5.

7.2 Podpůrná léčba

Cílem podpůrné léčby je zmírňovat utrpení, které přináší jak choroba, tak i její léčba.

7.2.1 Podávání bisfosfonátů (klo-dronát, zoledronát, pamidronát, ibandronát)

Tyto léky zpomalují odbourávání kosti a mírní bolest. Představují něco podobného, jako je ochranka u banky. Je důležité mít funkční ochranku v době, kdy je v bance hodně peněz a již menší prospěch přinese ochranka v době, kdy je banka zpoloviny vykradená a zbytečnou se ochranka stává v době, kdy zloději odnášejí poslední korunu z trezoru.

Proto bisfosfonáty, ochranku proti mizení hydroxyapatitu z kostí, je nutno začít podávat ihned po stanovení diagnózy, kdy je v kostech ještě dosti vápníku a nečekat s jejich podáním na dobu, kdy již nemoc způsobila výrazné odvápnění.

V roce 2003 byla poprvé popsána osteonekróza čelisti (nehojící se rána po extrakci zubu s následnou osteonekrózou okolí), vzniklá v průběhu podávání bisfosfonátů obsahujících ve svojí molekule atom dusíku. Na obr. 15 a 16 je vidět obnažená osteonekrotická kost a RTG snímek čelisti našeho pacienta po odstranění nekrotických hmot. Tyto komplikace nebyly popsány při podávání jed-

Tab. 3. Ekvivalenční dávky opioidů.

Morfin s.c. (i.m.) mg	10	20	30	40	50	60	80	100
Morfin p.o. mg	30	60	90	120	150	180	240	300
TTS fentanyl (Durogesic) µg/hod		25		50		75	100	125
TTS buprenorfin (Transtec) µg/hod		17,5	35	52,5		70	105	122,5 ^{a), b)}
Tramadol p.o. (Tramal) mg	150	300	450	600				
Tramadol i.m./i.v. (Tramal) mg	100	200	300	400				
Oxykodon p.o. (Oxycontin) mg	20	40	60	80	100	120	160	200
	(15)	(30)	(45)	(60)	(75)	(90)	(120)	(150)
Hydromorfon p.o. (Palladone) mg	4	8	12	16	20	24		
Dihydrokodein p.o. (DHC Continus) mg	120	240	320					

Ref.:

a) Sittl R, Likar R, Nautrup. P. *Equipotent Doses of Transdermal Fentanyl and Transdermal Buprenorphine in Patients with Cancer and Noncancer Pain: Results of Retrospective Cohort Study. Clinical Therapeutics. 2005; 25(2):*

b) Keith Budd, Robert B. Raffa, et al. *Buprenorphine – The Unique Opioid Analgesic, Pharmacology and Clinical Application, Georg Thieme Verlag, 2005: 97*

noduchých bisfosfonátů, neobsahujících atom dusíku.

Doporučujeme, aby pacienti před léčbou dusík obsahujícími bisfosfonáty, byli vyšetřeni u stomatologa, a pokud je v dohledné době pravděpodobná nutnost invazivního stomatochirurgického zákroku, tak aby byl tento zákrok proveden před zahájením podávání těchto léků. Pokud je nutná extrakce zubu v průběhu léčby dusík obsahujícími bisfosfonáty, doporučujeme 2–3 měsíce předem přerušit podávání těchto léků a dále před, při a po extrakci zubu podat profylakticky antibiotikum a pečlivě sledovat hojení rány.

7.2.2 Léčba bolesti

Rozrušování kosti chorobou velmi bolí, a tomu musí odpovídat léčba bolesti. Bolesti u mnohočetného myelomu mají charakter somatických bolestí, proto se zde používá kombinace analgetik ze skupiny blokátorů cyklooxygenázy (Paralen, Diklofenak, Ibuprofen, Coxtral), případně nárazově Novalgin spolu s léky ze skupiny opioidů (Tramadol), morfin (Sevredol a retardované formy morfinu, např. MST continus), buprenorfin (Transtec), fentanyl (Durogesic) a jiné.

Pro lékaře předepisujícího tyto léky je důležité, aby si byl vědom nežá-

doucího účinku nesteroidních analgetik na ledviny a žaludek a dále aby si byl vědom, že morfin se při selhání ledvin kumuluje, o něco méně se kumuluje i Oxycontin a Palladone. Fentanyl (Durogesic) a buprenorfin (Transtec) se může podávat bez ohledu na funkci ledvin, tedy bez redukce při renálním selhání.

Zásadní informací, kterou nesmí zapomenout, je to, že zatímco nesteroidní antiflogistika mají svůj stropový efekt, horní limit pro dávku, který se nemá překračovat, tak opioidní analgetika nemají stropový efekt.

Maximální dávka na příbalovém letáku opioidů je myšlena pouze pro akutní podání. Pro dlouhodobé podávání neexistuje numerický horní limit dávky.

Dávku opioidů je nutno postupně zvyšovat. Důvodem může být jak zvyšující se intenzita bolestivé signalizace, tak postupný vývoj tolerance.

Pro zvyšování dávky opioidních analgetik platí, že je vždy možné, pokud vyšší dávka nezpůsobuje závažné nežádoucí účinky, při nedostatečném efektu se zvyšuje o 1/3 až 1/2.

Přibližné ekvivalenty ukazuje tab. 3.

Bolest však lze léčit i zářením, které nejenom, že ničí myelomové buňky v ozařovaném místě, ale také má

vlastní analgetický efekt, které se dostavuje často až po ukončení záření. Podrobnosti jsou uvedeny v knize Nádorová kostní choroba, Grada 2005.

7.2.3 Operační léčba patologických fraktur

Každou patologickou frakturu obratle musí posoudit ortoped. Každá fraktura dlouhé kosti se obvykle léčí vnitřní fixací a ne fixací zevní, jak je obvyklé u běžné fraktury. Proto každý lékař ošetřující tyto nemocné musí mít navázaný kontakt na operační oddělení, kde umí provádět vnitřní fixace. Podrobnosti jsou opět uvedeny v knize Nádorová kostní choroba, Grada 2005.

7.2.4 Léčba infekcí

Mnohočetný myelom a jeho léčba výrazně tlumí obranu proti infekcím. Léčba infekcí, které komplikují tuto nemoc, je proto naprosto nutná. Na tomto místě chceme pouze připomenout, že infekce u oslabeného člověka má svoje specifika. Může se projevit pouze teplotou a závažnost této infekce se obvykle shoduje s mírou narušení vyšší nervové činnosti, aniž by se objevily příznaky orgánového poškození.

Signálem závažné infekce může být tedy jen teplota, která nemusí být vy-

soká, pocení a zhoršená funkce mozku, která se může projevit prohloubením malátnosti, apatií a nakonec dokonce halucinacemi. Vážnou infekci potvrdí vysoká hodnota CRP. Pro závažnou, život ohrožující infekci svědčí vzestup tepové frekvence a závažný pokles (alespoň o 20 mm Hg) krevního tlaku.

8 Prognóza a důležitost včasného stanovení diagnózy

Jak již bylo uvedeno, použití vysoko-dávkované chemoterapie s následnou autologní transplantací prodloužilo medián přežití na 5 let, přičemž kolem 20 % pacientů žije déle než 10 let. Při klasické léčbě se medián přežití pacientů pohybuje kolem 3–4 let a okolo 10 % žilo déle než 10 let.

Nové léky (bortezomib, thalidomid a další) prokazatelně zvyšují počet léčebných odpovědí a kompletních remisí na hodnoty kolem 30 %, pokud se podají v kombinaci s klasickou chemoterapií. To bylo jednoznačně prokázáno v četných klinických studiích. Je naděje, že s tímto výrazným zvýšením počtu kompletních léčebných odpovědí se prodlouží i medián přežití. O vlivu těchto léků na délku přežití je podstatně méně údajů pro krátký čas sledování.

Zásadní pro kvalitu života je, zda se nemoc začne léčit dříve, než způsobí těžké a nenapravitelné poškození skeletu, nebo dokonce poškození nervových struktur, anebo zda se na diagnózu přijde až v době mnohočetných patologických fraktur nebo paraparézy. A právě včasná diagnostika je dominantně v rukách praktických lékařů, na nich záleží, zda u pacientů s výše uvedenými potížemi vždy zváží i možnost maligního původ těchto problémů.

Pokud praktický lékař má podezření na maligní původ potíží, neměl by váhat poslat pacienta na nejbližší specializované pracoviště.

Je lidské, že po příchodu do praxe lékaři zapadnou do rutiny a to, co je

mimo rutinu, čili vzácné nemoci, obvykle opomíjejí a zapomínají, že vůbec existují. Tyto znalosti nelze získat praxí, ty musí zůstat v hlavě z učebnic či odborných časopisů a měly by se znovu vynořit, když se lékař setká s případem, zapadajícím svými příznaky do obrazu některé z těchto vzácných chorob. A tak doufáme, že přečtení tohoto textu pomůže nespécialistům si na mnohočetný myelom vzpomenout, pokud se s ním setkají a pomůže tak i nemocným, kteří k nim se svými obtížemi přicházejí.

Literatura

1. Adam Z, Bačovský J, Flochová E et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou, Myelomovou sekci České hematologické společnosti a experty Slovenské republiky pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. Transfúze a hematologie dnes 2005; 11(Suppl 1): 3–50.
2. Adam Z, Kozumplíková M, Pour L et al. Osteonekróza čelisti v průběhu léčby mnohočetného myelomu. Vnitř Lék 2006; 52: 176–180.
3. Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J. Nádorová kostní choroba. Praha: Grada 2005.
4. Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J et al. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Druhé přepracované vydání. Praha: Grada 2004.
5. Bačovský J, Ščudla V. Současné možnosti vyšetření skeletu u mnohočetného myelomu. Int Med pro praxi 2004; 6: 385–388.
6. Fassbender WJ. Erweiterte Diagnostik scheint nur bei gesicherter Osteoporose unklarer Genese sinnvoll. Dtsch Med Wochenschr 2005; 130: 1678.
7. Maisnar V, Toušková M, Malý J. Význam vybraných sledovaných laboratorních ukazatelů pro diferenciální diagnostiku a sledování aktivity mnohočetného myelomu. Vnitř Lék 2002; 48: 290–297.
8. Mysliveček M, Bačovský J, Nekula J et al. Scintigrafie pomocí 99mTc-MIBI v diagnostice mnohočetného myelomu: senzitivní ukazatel biologické aktivity a rozsahu choroby. Nukleární medicína 2003; 5: 220–230.
9. Mysliveček M, Bačovský J, Kamínek M et al. Scintigrafie pomocí 99mTc-MI-

BI v diagnostice mnohočetného myelomu: senzitivní ukazatel biologické aktivity choroby. Klin Onkol 2004; 17: 13–17.

10. Nekula J, Ščudla V, Bačovský J. Vyšetřování magnetickou rezonancí v diagnostice a léčbě mnohočetného myelomu. Čes Radiol 1998; 52: 290–294.
11. Nekula J, Bačovský J, Ščudla V et al. Posouzení vlivu léčby na výsledky vyšetření s pomocí 99mTc-MIBI scintigrafie a magnetické rezonance v období aktivního onemocnění a remise po chemoterapii. Čes Radiol 2003; 5: 99–103.
12. Nekula J, Mysliveček M, Bačovský J et al. Magnetická rezonance a scintigrafie 99mTc-MIBI v diagnostice a sledování terapie mnohočetného myelomu. Čes Radiol 2004; 58: 65–70.
13. Sakalová A, Mistrík M, Gažová S et al. Kostné zmeny pri mnohopočetnom myelome. Súčasné etiopatogenetické, diagnostické a léčebné aspekty. Vnitř Lék 2002; 48: 642–648.
14. Ščudla V, Bačovský J, Indrák K et al. Výsledky léčby a změna prognózy nemocných s mnohočetným myelomem v období předchozích 40 let v oblasti střední a severní Moravy. Rozbor 562 nemocných. Vnitř Lék 2002; 48: 707–717.
15. Ščudla V, Bačovský J, Indrák K et al. for Czech Myeloma Group: Results of therapy and changing prognosis of multiple myeloma during the last 40 years in the region of North and Middle Moravia: group of 562 patients. Hematol J 2003; 4: 351–357.
16. Ščudla V, Bačovský J, Vytřasová M. Patogenetické aspekty postižení skeletu u mnohočetného myelomu. Osteol Bulletin 2005; 6: 95–97.
17. Ščudla V, Nekula J, Bačovský Z et al. Nukleární magnetická rezonance v hodnocení páteře u mnohočetného myelomu. Čes Revmatol 1997; 5: 51–52.
18. Špička I. Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. Praha: Galén 2005.
19. Špička I, Klener P. Mnohočetný myelom, projevy, diagnostika a léčba. Čas Lék Čes 2000; 139: 391–395.
20. Vytřasová M, Ščudla V, Nekula J et al. Význam magnetické rezonance při vyšetření páteře u nemocných s mnohočetným myelomem. Vnitř Lék 2001; 47: 694–698.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
www.fnbrno.cz
e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 20. 7. 2006

Možnosti operačního řešení myelomového postižení páteře

M. Repko¹, R. Chaloupka¹, R. Grosman¹, M. Krbec¹, V. Tichý¹, J. Neubauer²

¹ Ortopedická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bobunice, přednosta doc. MUDr. Martin Krbec, CSc.

² Radiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bobunice, přednosta prof. MUDr. Vlastimil A. Válek, CSc.

Souhrn: Myelomové postižení páteře významným způsobem narušuje stabilitu páteře a může působit kompresi nervových struktur. Nestabilitu páteře způsobenou patologickou zlomeninou obratlů bez přítomné komprese nervových struktur můžeme zajistit konzervativní péčí stabilizací vnější ortézou. Operační řešení indikujeme u pacientů s prognózou přežití nad 3–6 měsíců a při přítomném či hrozícím kolapsu páteře či nervovém postižení. Základním cílem operačního řešení je zastavení progresu, zlepšení či v ideálním případě prevence nervového postižení. Operační léčba vede k obnovení stability páteře a zmírnění či odstranění bolestivých symptomů. Z operačního pohledu v zásadě rozlišujeme zadní, přední a kombinované výkony. Výsledky operací hodnotíme dle změny nervového nálezu na podkladě hodnocení dle Frankela. V našem souboru 98 operovaných pacientů s diagnózou myelomového postižení páteře došlo u 37 pacientů (38 %) ke zlepšení nervového nálezu, 57 pacientů (58 %) zůstalo neurologicky na stejné úrovni a jen u 4 pacientů (4 %) došlo k pooperačnímu zhoršení nervového nálezu. Časná diagnostika a urgentní operační dekomprese s eventuální stabilizací páteře mohou zabránit nevratným změnám postižení nervového systému při jeho útlaku daným myelomovým postižením páteře.

Klíčová slova: mnohočetný myelom – páteř – operace

Surgical options in the treatment of myeloma of the spine

Summary: Myeloma of the spine seriously affects the stability of the spine and can lead to compression of nerve structures. Instability of the spine caused by pathological vertebral fracture without compression of the nerve structures can be addressed conservatively using an external orthosis. Surgery is indicated in patients whose survival prognosis is 3–6 months in a situation of existing or imminent spinal collapse or nerve damage. The primary aim of the surgery is to stop the progress, improve or, in ideal cases, prevent damage to the nerves. The surgery renews stability of the spine, and reduces or eliminates the painful symptoms. From a surgical perspective, we distinguish between back, front, and combined procedures. The results are evaluated according to the changes found in the nerve findings based on the Frankel grading system. In our sample of 98 patients with myeloma of the spine who underwent surgery, 37 (38%) showed improved nerve findings, 57 (58%) stayed on the same level, neurologically, and only 4 (4%) showed post-operation deterioration of the nerve findings. Early diagnosis and urgent surgical decompression involving eventual stabilization of the spine can prevent irreversible damage to the nervous system under pressure from the myeloma of the spine.

Key words: multiple myeloma – spine – surgery

Úvod

Jedním z významných míst výskytu mnohočetného myelomu je páteř, která současně poskytuje našemu tělu primární stabilitu a zajišťuje ochranu centrálním nervovým strukturám. Postižení páteře myelomem narušuje stabilitu páteře i nervové funkce celého těla. Z hlediska výskytu a charakteru neurologických komplikací, ale i z pohledu indikace typu operačního řešení je významné topo-

grafické dělení na postižení předních či zadních elementů obratlů.

K předoperační rozvaze jsou důležité především zobrazovací metody. Základním vyšetřením jsou kvalitní RTG snímky v předozadní a boční projekci centrované na postižený úsek páteře. Pro přesné (pro předoperační rozvahu nezbytné) zobrazení poměrů v páteřním kanále je nutné doplnit RTG snímky o další zobrazovací metody. Dříve rozšířená kont-

rastní perimyelografie (KPMG) je v současné době nahrazena CT vyšetřením (obr. 1) či CT myelografickým vyšetřením [1]. Nejvýčetnější vyšetření pro zobrazení poměrů v páteřním kanále představuje zobrazení magnetickou rezonancí (MRI), obr. 2 [2,3]. Pro zobrazení množství postižených segmentů je výhodné vyšetření MIBI scintigrafií [4,5]. Významné může také být využití fluorodeoxyglukózy pozitronové emisní tomografie



Obr. 1. CT obraz osteolýzy obratlového těla.



Obr. 2. MRI obraz patologické zlomeniny Th9 s kyfotizací s kompresí durálního vaku.



Obr. 3. Philadelphia límec umožňuje kvalitní zpevnění krční páteře a přilehlých přechodových segmentů.

Tab. 1. Nervový nálezhodnocený podle Frankelovy škály.

A	plegie s anestézií
B	plegie se zachovaným čítím
C	zachovaná neužitečná motorika
D	užitečná ale oslabená motorika
E	normální nálezh

(FDG-PET) [6]. Všechny uvedené zobrazovací metody napomáhají při diagnostice myelomového postižení a odlišení solitárního plazmocytomu od mnohočetného myelomu. Tato diferenciální diagnostika ovlivňuje typ a rozsah případné operační léčby.

V indikovaných případech doplňujeme zobrazovací metody i o angio-

grafii následovanou v předoperační přípravě selektivní embolizací, která napomáhá zmírnit peroperační krvácení. Nervový nálezhodnotíme dle Frankelovy škály (tab. 1).

Konzervativní péče

Prvním příznakem páteřních myelomů bývá bolestivost postižené oblas-

ti. V případě komprese nervových struktur bývá tato bolest doprovázena neurologickými příznaky. Poměrně rychle dochází u těchto postižení k patologické zlomenině obratlového těla a následné kompresi či kolapsu obratle. Postupující postižení páteře vede k sekundární nestabilitě a progresi bolestí i nervového postižení. V první fázi postižení páteře využíváme konzervativní postup. Především je potřeba zajistit stabilitu páteře pomocí vnější fixace. V oblasti krční páteře aplikujeme v případě malé nestability střední části krční páteře měkký molitanový límec, který zabraňuje větším exkurzím krční páteře a snižuje bolestivost při pohy-

bu. V případě rozsáhlejší nestability nebo postižení okcipitocervikálního či cervikotorakálního přechodu používáme Philadelphia límec (obr. 3), který umožňuje podstatně stabilnější fixaci. V oblasti hrudní páteře a torakolumbálního přechodu je nejužívanější vnější pomůckou Jewettova ortéza (obr. 4), která funguje na principu trojbodové fixace. Při postižení bederní páteře používáme bederní pásy, které mohou být různými způsoby vyztuženy (obr. 5).

Protetické pomůcky používáme také k pooperačnímu doléčení (3–6 měsíců po operaci) nebo u pacientů s krátkodobou prognózou přežití ke zlepšení komfortu života a zmírnění bolestivých potíží.

Operační péče

Operační řešení indikujeme u pacientů s prognózou přežití nad 3–6 měsíců a při přítomném či hrozícím kolapsu páteře či nervovém postižení. Základním cílem operačního řešení je zastavení progresu, zlepšení či v ideálním případě prevence nervového postižení. Operační léčba vede k obnovení stability páteře a zmírnění či odstranění bolestivých symptomů [7]. V ideálním případě operační léčba vede ke zvýšení kvality života postižených pacientů. Operační léčba páteřních myelomů je však vždy doplňující léčbou ke komplexnímu léčení těchto pacientů.

V předoperační rozvaze musíme vždy zvážit prognózu základního onemocnění a následnou míru radikality výkonu [8]. Z tohoto předpokladu vychází míra dekomprese páteře a následné sekundární destabilizace páteře, ze které vychází potřeba nutné instrumentační stabilizace páteře. Na základě předoperačního vyšetření zvažujeme indikaci typu operačního výkonu. V nejasných případech a nutnosti potvrzení diagnózy základního onemocnění můžeme volit probatorní biopsii z postižených obratlů a následné histopatologické vyšetření [9]. Tato biopsie může být



Obr. 4. Trojbodový princip Jewettovy ortézy umožňuje zpevnění hrudní páteře.

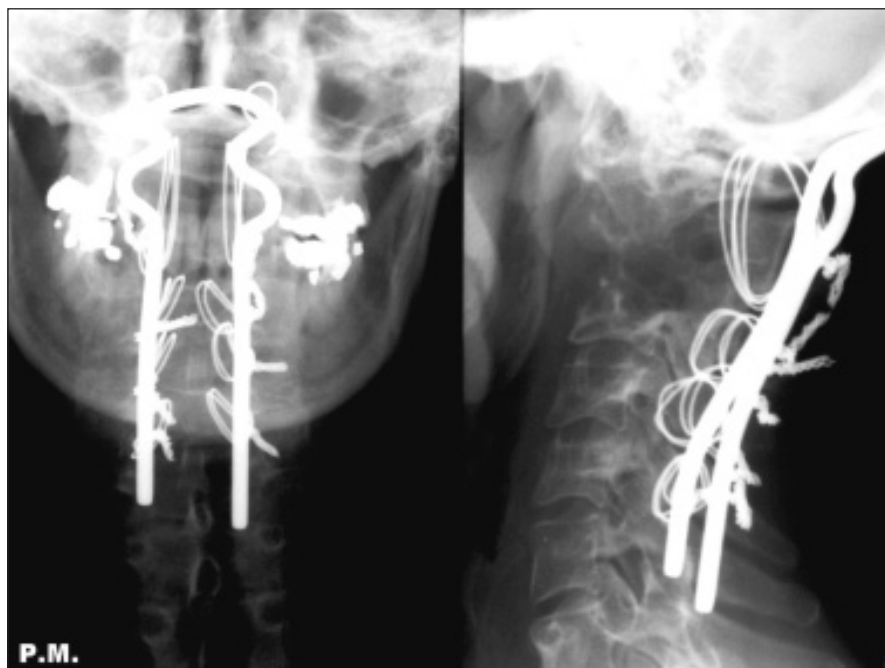


Obr. 5. Bederní pás s výztuhou slouží ke zpevnění bederní páteře.

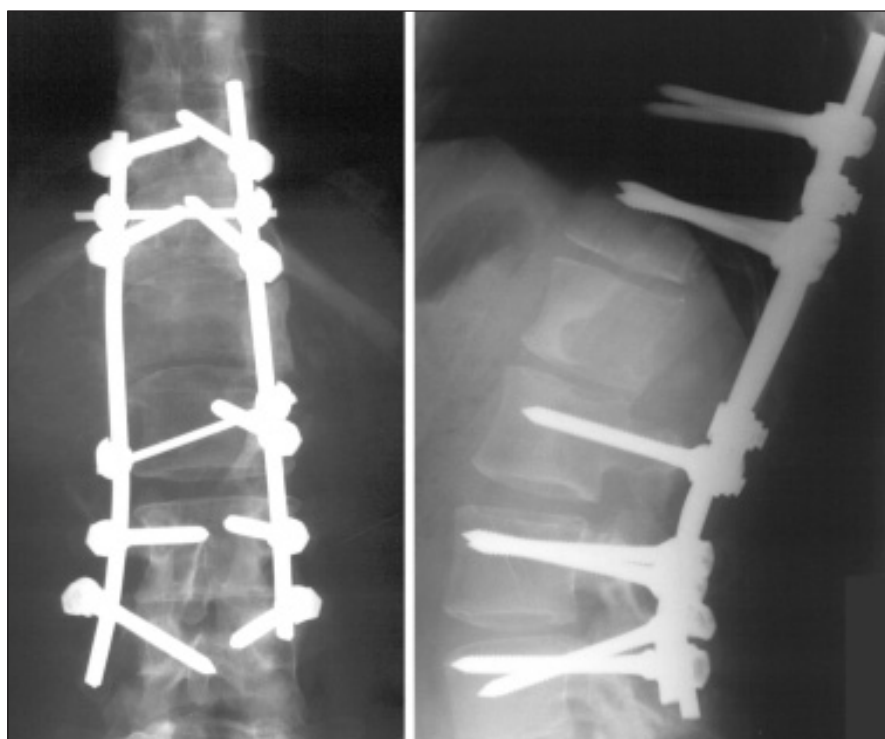
realizována punkční cestou, tedy miniinvazivně za kontroly CT. Avšak spolehlivější náběr vzorku je vždy realizován otevřenou operační cestou.

Z operačního pohledu v zásadě rozlišujeme zadní, přední a kombinova-

né výkony. K výběru typu výkonu zvažujeme lokalizaci a rozsah postižení, základní prognózu a věk pacienta, jakož i celkový zdravotní stav a možnost anestezie. Mezi nejčastější komplikace řadíme peroperační a po-



Obr. 6. Předozadní a boční RTG snímky zachycující zadní dekompresi horní krční páteře se stabilizací okcipitocervikálního přechodu sublaminárními kličkami.



Obr. 7. Předozadní a boční RTG snímky zachycující stav po zadní dekompresi v úrovni L1 a zadní stabilizaci transpedikulárními šrouby.

operační krvácení, poranění durálního vaku a nervových struktur, progresi nervového postižení, hluboký či povrchový infekt v operační ráně, uroinfekt, plicní embolii, pooperační

amentně-delirantní stavy, pozdní instabilitu nad fúzí a v krajním případě i exitus související s operačním výkonem. Velmi obávanou komplikací je zhoršení nervového nálezu vlivem

otoku v operované oblasti bezprostředně po operačním výkonu. Veškeré operační výkony se provádějí v celkové anestezii pacienta se zajištěním periferních i centrálních cévních kanyl, nazogastrické sondy a katetrizace močových cest. Po operaci je pacient umístěn na specializovanou JIP, ev. při kritickém stavu pacienta na ARO. Po stabilizaci pacienta časné vertikalizujeme stabilizovaného ve vnější ortéze dle typu operačního výkonu.

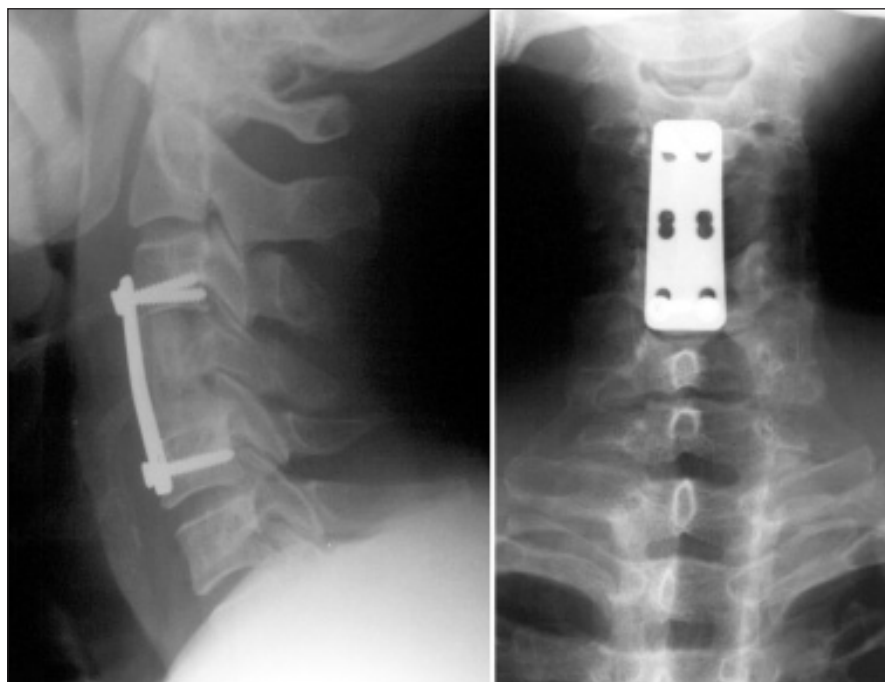
Metoda

Zadní operační výkony

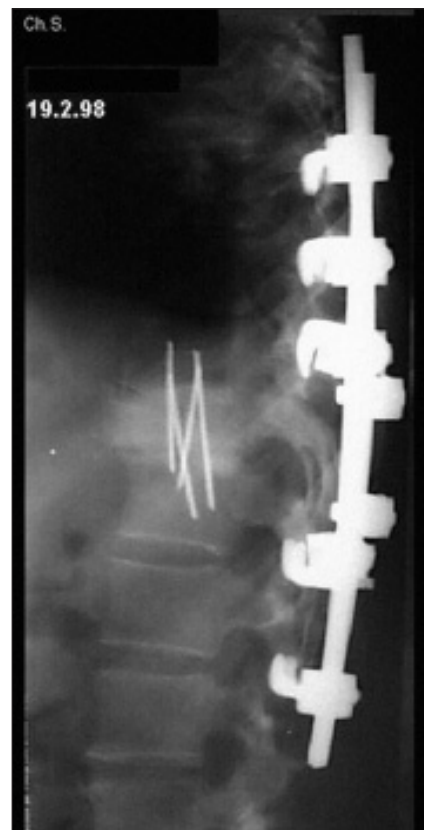
Základním zadním výkonem je prostá posterolaterální dekomprese spočívající v odstranění zadních elementů postižených úseků páteře a odstranění nádorových hmot v páteřním kanále. Toto řešení však vede k iatrogenní parciální nestabilitě páteře. Z valné části používáme tyto výkony jako paliativní. Tuto techniku v solitárním použití aplikujeme jen u pacientů s prognózou do 1/2 roku přežití, při malém rozsahu postižení a převážně v lordotickém úseku páteře (krční a bederní páteř) [10]. Bez větší destabilizace páteře můžeme takto uvolnit maximálně 2–3 segmenty. Pokud není nutno odstraňovat intervertebrální kloubečky, pak není způsobena ani větší destabilizace páteře. Tento operační výkon trvá v průměru kolem 1,5 hodiny a krevní ztráty se pohybují v průměru do 600 ml.

U pacientů s delší dobou přežití pravidelně stabilizujeme páteř vnitřní instrumentací doplněnou posterolaterální kostěnou fúzí. K zadní instrumentaci používáme techniku sublaminárních kliček (především v oblasti krční a hrudní páteře) (obr. 6) či výhodnější transpedikulární fixaci šrouby (obr. 7) [11,12]. Časová náročnost tohoto operačního výkonu vyžaduje v průměru kolem 3 hodin a krevní ztráty se pohybují v průměru kolem 1 500 ml.

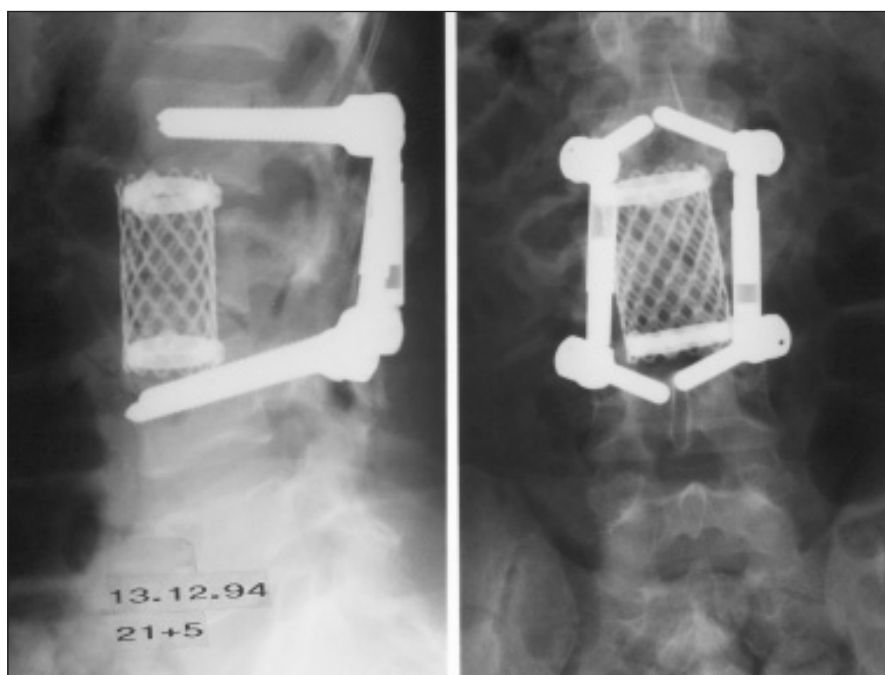
K zadním výkonům také řadíme vertebroplastiku či kyfoplastiku, spo-



Obr. 8. Boční a předozadní RTG zachycující přední somatektomii C4, náhradu kostním homoštěpem a stabilizaci dlahou a šrouby.



Obr. 9. Boční RTG snímek zachycující odstraněný Th12 s náhradou armovaným cementem a zadní stabilizací systémem pedikulárních háčků.



Obr. 10. Boční a předozadní RTG dokumentující stav po přední somatektomii L3 a náhradě Harmsovým košíkem se současnou zadní dekompresí a stabilizací transpedikulárními šrouby.

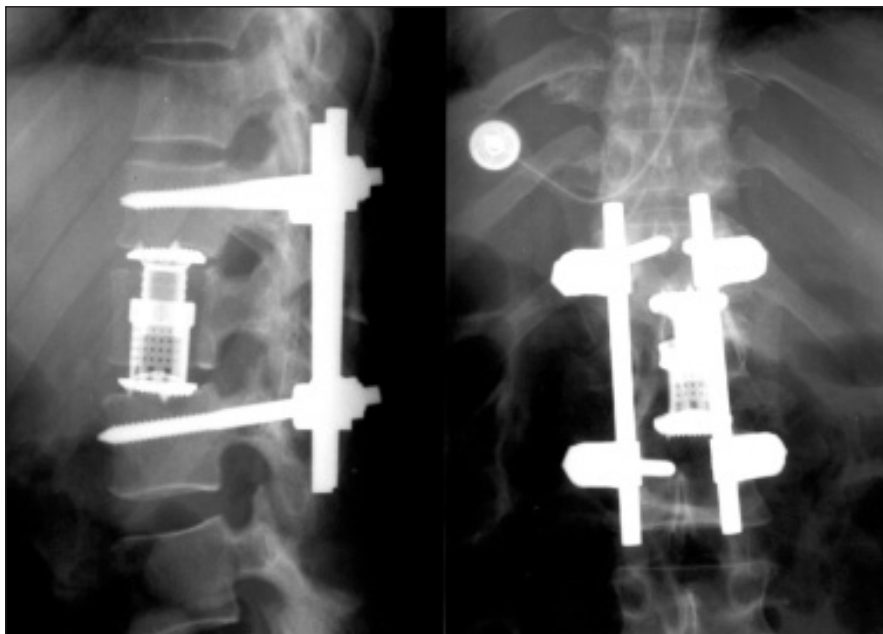
čívající v aplikaci kostěného cementu miniinvazivním transkutánním transpedikulárním přístupem pod CT kontrolou [13]. Kyfoplastika se provádí transpedikulárním nebo extraartikulárním přístupem, unilaterálně či bilaterálně. Cílem kyfoplastiky

je snížení či odstranění bolesti zad. Vedlejším cílem této metody je alternativní léčba vertebrální osteolytické léze předních elementů páteře. Tato technika může přinést i některé komplikace, především únik cementu do páteřního kanálu a následné

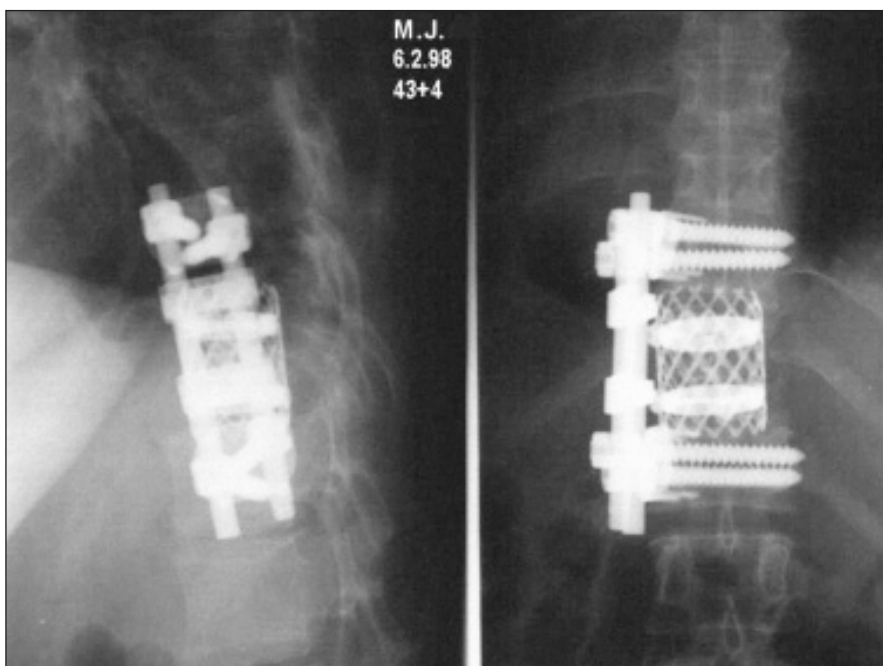
zhoršení nervového nálezu. Vertebroplastiku a kyfoplastiku indikujeme u postižení 1–3 obratlů, když nemůžeme použít jiný operační výkon.

Přední operační výkony

Přední výkony jsou realizovány operačním přístupem z přední části krku, hrudním přístupem či retroperitoneálním přístupem. Smyslem výkonu je odstranění útlaku nervových struktur postiženým obratlovým tělem. Základem operace je somatektomie (odstranění postiženého obratlového těla) s dekompresí nervových struktur. Následným krokem je náhrada obratlového těla, která může být realizována kostěným auto- či homoštěpem (obr. 8), armovaným cementem (kostěný cement vyztužený Kirschnerovými dráty zatlučenými do sousedních zdravých obratlových těl), obr. 9, nebo pomocí klíčky.



Obr. 11. Boční a předozadní RTG dokumentující stav po somatektomii L1 z předního přístupu a náhradě expanzním systémem Synex se současnou zadní dekompresí a stabilizací transpedikulárními šrouby.



Obr. 12. Boční a předozadní RTG snímky po přední somatektomii obratlového těla Th11 s náhradou Harmsovým košíkem a přední stabilizací dvoutyčovým systémem.

Tyto klíčky mohou být rigidní (např. Harmsův košík), obr. 10, nebo expanzní (např. Synex) [14], obr. 11, které umožňují vyplnění volného prostoru a zajištění stability páteřního sloupce. V případech velké nestability je možné tuto náhradu obratlového těla doplnit přední stabilizací

(obr. 12). Časová náročnost těchto výkonů se pohybuje kolem 4–5 hodin s krevní ztrátou kolem 1 500 ml.

Kombinované operační výkony

Nejčastěji je útlak nervových struktur způsobem kombinovaným postižením předních i zadních struktur

a z tohoto důvodu je potřeba uplatnit kombinované předozadní přístupy, které spočívají v přední somatektomii a dekompresi s náhradou obratlového těla a následnou zadní dekompresí a stabilizací (obr. 13–16). Tyto kombinované výkony mohou být realizovány simultánně 2 týmy v jedné době s přetočením pacienta, nebo dvoudobě s odstupem 1 týdne či delším. Tento postup volíme nejčastěji při extenzivních peroperačních krevních ztrátách. Tyto operační výkony patří k nejsložitějším a jejich časová náročnost (přes 5–6 hodin) i poměrně velké krevní ztráty (v průměru přes 3 000 ml) vyžadují relativně dobrý celkový interní stav pacienta.

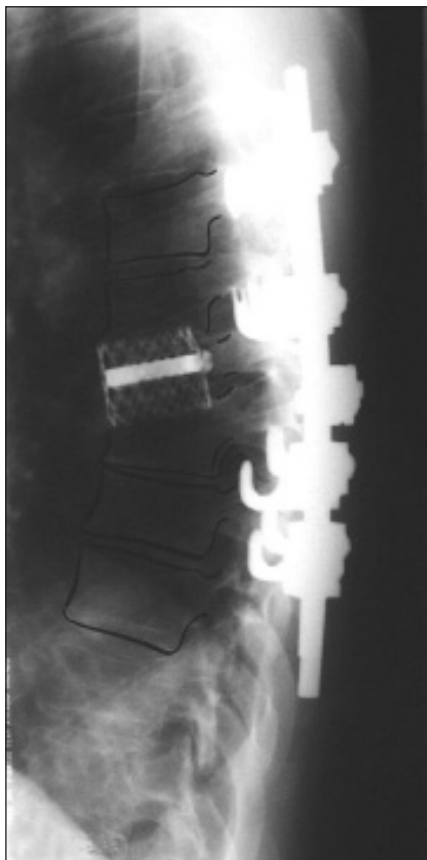
Materiál

V období let 1984 až 2005 jsme na naší Ortopedické klinice operovali 98 pacientů se základní diagnózou myelomového postižení páteře. V tomto souboru bylo 46 mužů (47 %) a 52 žen (53 %) s průměrným věkem 58 let a 6 měsíců (v rozmezí 28–78 let). V 94 případech se jednalo o mnohočetný plazmocytom a pouze ve 4 případech se jednalo o solitární nález. Z topografického hlediska bylo operováno 18 krčních, 51 hrudních, 26 bederních páteří a 3krát křížová kost. U těchto operací bylo užito 38krát zadního výkonu, 26krát předního výkonu a 37krát kombinovaného výkonu. Průměrná operační doba byla 325 minut a průměrné krevní ztráty 2 700 ml.

Pro recidivu či zhoršení pooperačního neurologického nálezu jsme byli nuceni přistoupit k 1 reoperaci u 10 pacientů, ke 2 reoperacím u 4 pacientů a u 1 pacienta bylo potřeba operovat 3krát.

Výsledky

Výsledky operací jsme hodnotili dle změny nervového nálezu na podkladě hodnocení dle Frankela. V předoperačním nálezu byli ve skupině A pacienti 4, ve skupině B bylo 5 pacientů, ve skupině C bylo 27 pacientů, ve



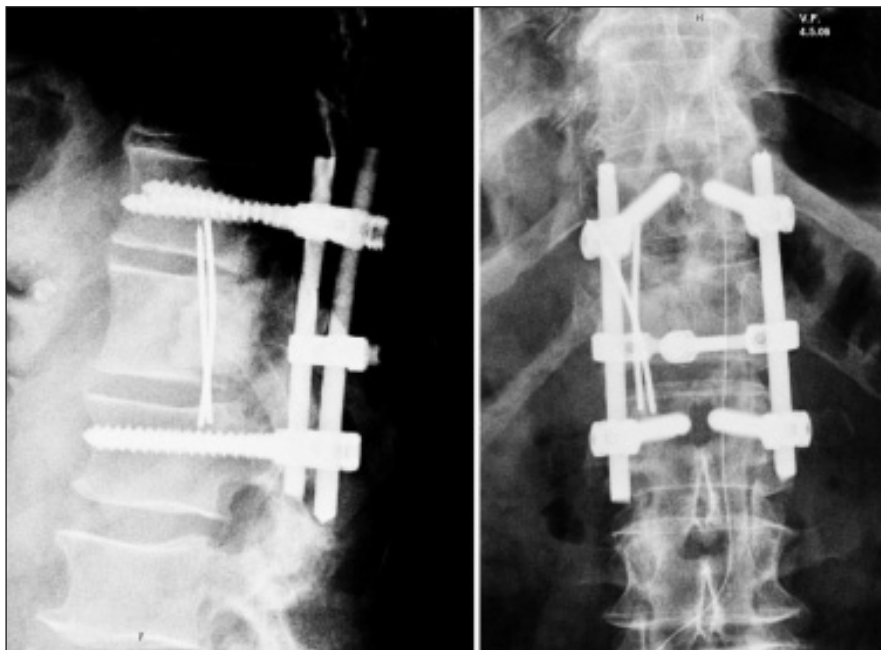
Obr. 15. Boční RTG snímek zachycující kombinovaný výkon s přední somatektomií obratlového těla Th8 s náhradou Harmsovým košíkem a zadní stabilizací systémem pedikulárních háčků.

skupině D bylo 29 pacientů a ve skupině E bylo 33 pacientů. V pooperačním nálezu byli ve skupině A pacienti 3, ve skupině D bylo 10 pacientů, ve skupině C bylo 14 pacientů, ve skupině D bylo 27 pacientů a ve skupině E bylo 44 pacientů (tab. 2).

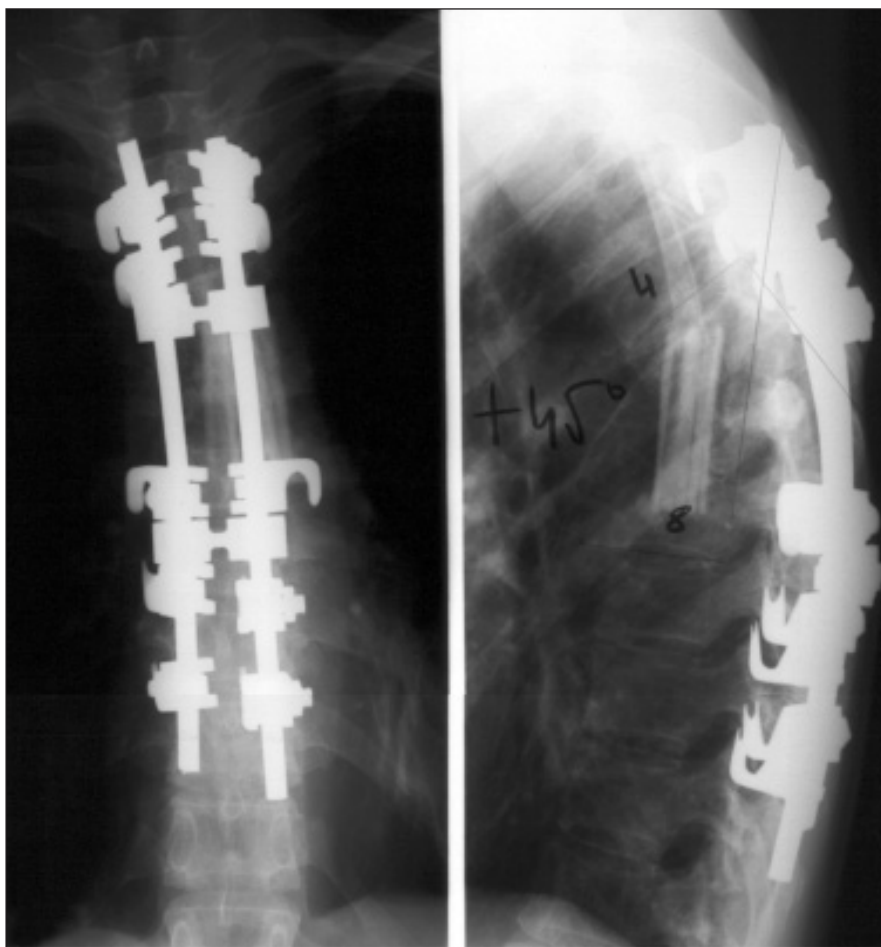
57 pacientů (58 %) zůstalo po operaci se stejným neurologickým nálezem. Ke zlepšení neurologického nálezu došlo u 37 pacientů (38 %), z toho u 35 pacientů o 1 stupeň ve Frankelově škále a u 2 pacientů došlo ke zlepšení o 2 stupně. U 4 pacientů (4 %) došlo pooperačně ke zhoršení nálezu, z toho u 3 ze skupiny C do D a u 1 jednoho z D do B.

Diskuse

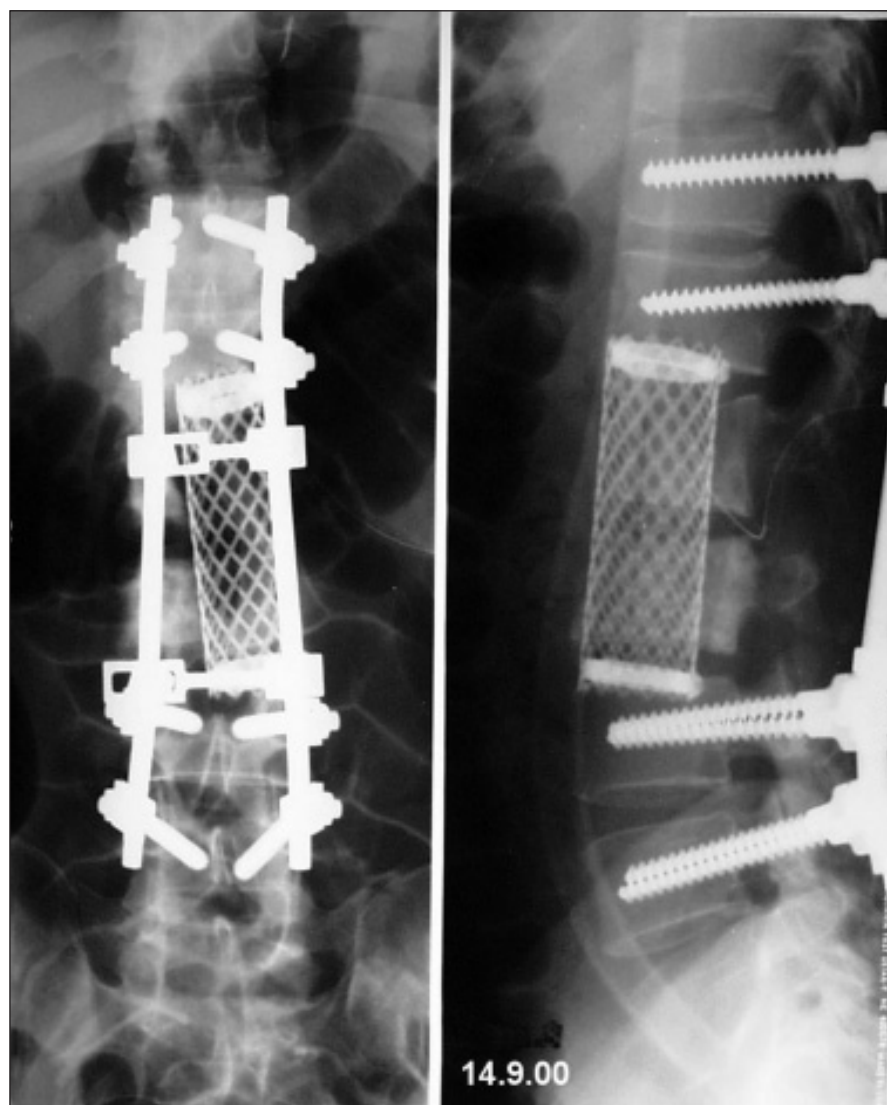
Operační léčení těchto postižení páteře by mělo být realizováno na specia-



Obr. 13. Boční a předozadní RTG snímky po zadní dekompresi v úrovni L2 a parciální somatektomii ze zadního přístupu s náhradou armovaným cementem a transpedikulární stabilizací.



Obr. 14. Předozadní a boční RTG zachycující kombinovaný výkon se zadní stabilizací hrudní páteře pedikulárními háčky a somatektomií 6. a 7. hrudního obratle s náhradou homoštěpem.



Obr. 16. Předozadní a boční RTG zobrazující stav po somatektomii L2,3 a náhradě Harmsovým košíkem se současnou zadní dekompresí a stabilizací transpedikulárními šrouby.

Tab. 2. Výsledky operací dle hodnocení dle Frankela.

Nervový nález dle Frankela	A	B	C	D	E
předoperačně	4	5	27	29	33
pooperačně	3	10	14	27	44

lizovaném pracovišti, které má dostatečné zkušenosti a možnosti plného řešení operací nádorových postižení i jejich možných komplikací. Samozřejmostí jsou i ekonomické možnosti tohoto pracoviště vzhledem k finanční náročnosti především samotných implantátů. Velmi významná je aktivní funkční spolupráce mezi interním pracovištěm poskytujícím

komplexní péči a samotnou léčbu myelomového onemocnění se spondylochirurgickým pracovištěm poskytujícím doplňující operační léčbu. Při vzniku nervového nálezu je potřeba neodkladně zahájit antiedematózní terapii. Důležitá je nutnost urgentního operačního ošetření u pacientů s progredujícím nervovým nálezem. Toto operační uvolnění ner-

vových struktur je nutno realizovat nejpozději do 24 hodin od vzniku těžkého nervového nálezu. V opačném případě se většinou změny stávají trvalými. V případech pacientů s relativně dobrou prognózou základního onemocnění, ale s progredujícím neurologickým nálezem, je vyčkávání závažnou chybou. Kombinace operačního řešení, ve smyslu uvolnění komprimovaných nervových struktur s komplexní léčbou celkového myelomového postižení přináší prodloužení a z kvalitnější délky života [15,16].

Závěr

Základní indikací k operační léčbě je hrozící, stávající či progredující nervový nález. Základními přínosy operační léčby myelomového postižení páteře je vedle regrese, zastavení progresu či prevence vzniku nervového nálezu i zmenšení či odstranění bolesti zad. Jedině časná diagnostika a urgentní operační dekomprese s eventuální stabilizací páteře mohou zabránit ireverzibilním změnám postižení nervového systému při jeho útlaku daným myelomovým postižením páteře. V případech solitárního myelomu může operační léčba vést k vyléčení pacienta. Funkční spolupráce mezi vysoce specializovaným interním, ortopedickým, radiologickým a neurologickým pracovištěm přináší kvalitní léčebné výsledky. Z tohoto důvodu je potřeba koncentrovat léčbu myelomového postižení do těchto specializovaných komplexních nemocničních center.

Literatura

1. Horger M, Claussen CD, Bross-Bach U et al. Whole-body low-dose multidetector row-CT in the diagnosis of multiple myeloma: an alternative to conventional radiography. *Eur J Radiol* 2005; 54: 289–297.
2. Lecouvet FE, Vande Berg BC, Malgouyres J et al. Magnetic resonance and computed tomography imaging in multiple myeloma. *Semin Musculoskelet Radiol* 2001; 5: 43–55.

3. Scherer A, Wittsack HJ, Strupp C et al. Vertebral fractures in multiple myeloma: first results of assessment of fracture risk using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Ann Hematol* 2002; 81: 517–521.
4. Nekula J, Mysliveček M, Bačovský J et al. Magnetická rezonance a scintigrafie ^{99m}Tc-MIBI v diagnostice a sledování terapie mnohočetného myelomu. *Česká radiologie* 2004; 58: 65–70.
5. Bačovský J, Ščudla V, Mysliveček M et al. Scintigraphy using ^{99m}Tc-MIBI (sestamibi), a sensitive parameter of activity of multiple myeloma. *Neoplasma* 2005; 52: 302–306.
6. Adam Z, Bolčák K, Staníček J et al. Přínos fluorodeoxyglukózové pozitronové emisní tomografie (FDG-PET) u mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2006; 52: 436–442.
7. Chaloupka R, Grosman R. Zásady operačního ošetření maligních nádorů páteře. *Acta spondylologica* 2002; 1: 39–41.
8. Řehák S, Maisnar V, Málek V et al. Indication and radicality of surgical treatment in spinal myeloma. *Acta Medica (Hradec Králové)* 2005; 48(Suppl): 37–43.
9. Togawa D, Lieberman IH, Bauer TW et al. Histological evaluation of biopsies obtained from vertebral compression fractures: unsuspected myeloma and osteomalacia. *Spine* 2005; 30: 781–786.
10. Mazel C, Hoffmann E, Antonietti P et al. Posterior cervicothoracic instrumentation in spine tumors. *Spine* 2004; 29: 1246–1253.
11. Erdogan B, Sener L, Kilic D et al. Multiple myeloma of the thoracic spine developed at the previous trauma site: case report. *Eur Spine J* 2005; 14: 698–701.
12. Wegener B, Muller PE, Jansson V et al. Cervical spine metastasis of multiple myeloma: a case report with 16 years of follow-up. *Spine* 2004; 29: E368–E372.
13. Bartolozzi B, Nozzoli C, Pandolfo C et al. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2006; 76: 180–181.
14. Krbec M, Štulík J, Tichý V. Náhrada obratlového těla expanzním implantátem (Synex). *Acta Chir Orthop Traum Čech* 2002; 69: 158–162.
15. Zeifang F, Zehlten-Hinguranage A, Goldschmidt H et al. Long-term survival after surgical intervention for bone disease in multiple myeloma. *Ann Oncol* 2005; 16: 222–227.
16. Durr HR, Wegener B, Krodel A et al. Multiple myeloma: surgery of the spine: retrospective analysis of 27 patients. *Spine* 2002; 27: 320–324.

MUDr. Martin Repko, Ph.D.
www.fnbrno.cz
e-mail: repko@seznam.cz

Doručeno do redakce: 20. 6. 2006
Přijato po recenzi: 2. 8. 2006

www.vnitrnilekarstvi.cz

Laboratorní průkaz monoklonálních imunoglobulinů

M. Tichý¹, V. Maisnar²

¹ Ústav klinické biochemie a diagnostiky Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.

² Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

Souhrn: V poslední dekádě došlo v laboratorní diagnostice monoklonálních gamapatií ke značnému pokroku. Práce stručně uvádí přehled v současnosti používaných metod a diskutuje jejich význam, problémy stanovení a interpretace. Ze základních klinicko-biochemických metod je to elektroforéza na agaróze a kapilární elektroforéza. Pro určení imunoglobulinové třídy a antigenního typu lehkých řetězců paraproteinů imunofixační elektroforéza plně nahradila imunoelektroforézu. Imunofixace je citlivější a rychlejší. Svě místo v algoritmu laboratorních metod používaných u monoklonálních gamapatií nachází i stanovení koncentrace volných lehkých řetězců (neseekretorický myelom, AL amyloidóza, onemocnění z lehkých řetězců). Z řady prognostických faktorů byla vybrána kombinace β_2 -mikroglobulinu a albuminu jako nejjednodušší a s největší výpovědní hodnotou. Paletu laboratorních vyšetření doplňuje stanovení viskozity séra a průkaz kryoglobulinů.

Klíčová slova: monoklonální imunoglobuliny – elektroforéza – imunofixace – volné lehké řetězce – kryoglobuliny

Laboratory identification of monoclonal immunoglobulin

Summary: In the last decade, laboratory diagnostics of monoclonal gammopathies has taken a huge step forward. The study takes a brief look at the methods currently being used, discussing their significance, the problems faced in their definition and interpretation. Among the primary clinical-biochemical methods, there are agarose electrophoresis and capillary electrophoresis. Immunofixation electrophoresis has completely replaced immunoelectrophoresis in determining immunoglobulin classes and antigen types of paraprotein light chains. Immunofixation is more sensitive and quicker. The determining of the concentration of free light chains (non-secretory myeloma, AL amyloidosis, illness from light chains) has also found its place in the algorithm of laboratory methods used in monoclonal gammopathy. Out of the many prognostic factors, the combination β_2 -microglobulin and albumin has been chosen as the easiest and the one with the highest informative value. The spectrum of laboratory examinations is completed by determining the viscosity of serum and identification of cryoglobulins.

Key words: monoclonal immunoglobulins – electrophoresis – immunofixation – free light chains – cryoglobulins

Monoklonální gamapatie – biochemická definice

Monoklonální gamapatie (MG), paraproteinemie nebo dysproteinemie jsou heterogenní skupinou onemocnění, která je charakterizována proliferací jednoho nebo více klonů diferencovaných B-lymfocytů produkujících imunologicky homogenní imunoglobulin, monoklonální protein, paraprotein, M-protein. Cirkulující M-protein se může sestávat z intaktní imunoglobulinové molekuly nebo jen z lehkých řetězců, a ne-

bo (mnohem vzácněji) jen z těžkých řetězců imunoglobulinů. Těžké řetězce patří k jedné z pěti imunoglobulinových tříd G, A, M, D nebo E a lehké řetězce jsou buď antigenního typu κ nebo λ . Monoklonální imunoglobulin náleží vždy k jedné imunoglobulinové třídě (Ig), k jedné podtřídě Ig a má jen jeden typ lehkých řetězců. Rozdíl od normálních Ig je především v homogenitě. Protilátková aktivita u většiny paraproteinů není známa, ale jednou z teorií původu monoklonálních Ig je nad-

měrná imunitní odpověď, která se vymkla kontrolním mechanismům.

Laboratorní medicína vyžaduje pro průkaz a charakterizaci paraproteinů citlivé, spolehlivé a rychlé metody (tab. 1). Analýza séra a moči je nezbytná u všech paraproteinemií [1]. Na přítomnost paraproteinu nás může upozornit nezvykle vysoká koncentrace celkové bílkoviny séra (90 g/l a více). Nicméně u monoklonálních gamapatií nejasného významu (MGUS), v počátečních stadiích

Tab. 1. Základní laboratorní metody používané u monoklonálních gamapatií.

Metoda (marker)	Použití
• elektroforéza bílkovin séra (agarózový gel nebo kapilární elektroforéza)	screening, diagnóza, sledování
• imunofixace bílkovin séra	určení typu paraproteinu, sledování zbytkového onemocnění u MM
• určení koncentrace monoklonálních Ig (denzitometrie, absorpance v UV u CE)	diagnóza a sledování, monitorování terapie
• určení koncentrace polyklonálních Ig (turbidimetrie, nefelometrie)	diagnóza a sledování
• volné lehké řetězce v séru	diagnóza a sledování neseekretorického myelomu, AL amyloidózy, MGUS a nemoci lehkých řetězců
• viskozita séra	hyperviskózní syndrom
• β_2 -mikroglobulin	stážovací systém, prognóza
• elektroforéza bílkovin moče	screening, diagnóza, sledování
• imunofixace bílkovin moče	určení typu paraproteinu
• volné lehké řetězce v moči	diagnóza a sledování neseekretorického myelomu, AL amyloidózy, MGUS a nemoci lehkých řetězců

Upraveno podle doporučení NACB [1].

mnohočetného myelomu (MM), u myelomů IgD, u nemoci z lehkých a těžkých imunoglobulinových řetězců [2] mohou být koncentrace celkové bílkoviny normální.

Elektroforéza bílkovin

Nejlepším laboratorním screenin- gem pro průkaz paraproteinu v séru a v moči zůstává kvalitní **elektrofo- réza bílkovin**. Tato metoda je také dostatečně citlivá, rychlá, levná a snadno dostupná. V posledních le- tech je v našich laboratořích neprá- vem opomíjena. Přitom poskytuje řadu cenných informací při interpre- taci elektroforetického obrazu, který může být charakteristický pro hyper- gamaglobulinemii monoklonální, polyklonální, oligoklonální, pro ne- frotický syndrom, pro akutní zánět, chronický zánět, můžeme vyslovit podezření na deficit Ig při hypoga- maglobulinemii, prokázat bisalbumi- nemii apod. Zejména pro průkaz pa- raproteinů je elektroforéza sérových bílkovin a bílkovin moči suverénní screeningovou metodou. Parapro- tein bývá prokazován při rutinní elektroforéze asi v 1% frekvenci [3]. Jako dělicí médium (nosič) se nejčas- těji využívá agaróza a acetylovaná ce-

lulóza. V posledních 2–3 letech pro- niká do velkých rutinních laboratoří klinické biochemie kapilární elektro- foréza (CE). Současné elektroforetic- ké metody jsou velmi citlivé a do- kážou zachytit M-gradients kolem 0,5 g/l. Paraprotein se může v elektro- foretickém obraze nacházet mezi ga- maglobuliny až α -2 globuliny. Může být pozorován jako ostrý M-gra- dient, někdy má ale charakter širší difuzní zóny nebo může splývat i se zónou betaglobulinů. Tyto parapro- teiny jsou pak běžnou elektrofore- zou těžko odhalitelné. Podobně ob- tížná situace může nastat, jsou-li pří- tomny jen monoklonální lehké řetězce κ nebo λ , kdy M-gradient ne- musí být v elektroforeogramu séra vůbec přítomen. Také průkaz bílko- viny v moči indikátorovými papírky je zde nedostatečný, protože je zalo- žen především na přítomnosti albu- minu v moči. Bílkovinu v moči je vhodné při podezření na přítomnost Bence-Jonesovy bílkoviny (BJB) vy- šetřit klasickou zkouškou s kyselí- nou sulfosalicylovou a v případě po- zitivity elektroforézou s následnou imunofixací. Tento postup využívají- cí přímo elektroforézu a imunofixa- ci je v současnosti častější.

Příčiny falešně negativního výsledku elektroforézy

Některé paraproteiny tvoří komple- xy s ostatními bílkoviny plazmy, což mění jejich pohyblivost nebo maskuje jejich přítomnost. Elektro- foretický obraz může být modifiko- ván přítomností monomerů, dimerů nebo polymerů IgM, polymerů IgA nebo agregátů IgG. Některé bílko- viny mohou simulovat přítomnost M- proteinu, jako tzv. pseudoparapro- teiny (fibrinogen, CRP, lyzozym, komplex hemoglobinu s haptoglobi- nem, migrační artefakty apod). Proto spolehlivý průkaz monoklonálních Ig v séru anebo v moči poskytuje až imunofixace. Elektroforéza je základ- ní metodou pro screening M-gra- dientů, ale je také základní metodou pro určení koncentrace paraprotei- nu. Elektroforeogram je vyhodnocen denzitometricky, při tomto hodno- cení jsou získána relativní procenta zastoupení jednotlivých frakcí bílko- vin (tedy i paraproteinu) a spolu se stanovením celkové bílkoviny séra lze pak určit koncentraci frakcí včet- ně paraproteinu. Při použití kapilár- ní elektroforézy je přímo měřena ab- sorpance v UV oblasti (200 nm) na ka- todickém konci kapiláry. Koncentraci

monoklonálního Ig sledujeme pro stanovení výchozí diagnosticky důležité hodnoty, a dále pro monitorování dynamiky relativních změn při sledování vývoje MG nebo terapie MM. Je vhodné, aby bylo toto sledování prováděno pokud možno na stejném pracovišti, stejnými osobami a se stejným přístrojovým vybavením [4]. Důvodem je řada faktorů, které mohou stanovení koncentrace paraproteinu ovlivnit (elektroforetická metoda – agaróza, CE, použitý denzimetř, subjektivní detekce M-gradientu apod).

Elektroforetická analýza paraproteinů v jiných tělesných tekutinách než v séru obvykle vyžaduje úpravu analyzovaného materiálu. Nejčastěji se jedná o analýzu bílkovin moči. Moč pro elektroforetickou analýzu sbíráme 24 hod, vhodná je konzervace azidem sodným (2 mg/l) proti růstu bakterií, nebo můžeme použít k analýze druhý ranní vzorek moči. Stanovíme koncentraci bílkoviny a podle potřeby provedeme zahuštění, případně naředění moči na koncentraci bílkoviny 30 g/l pro elektroforézu a 1,5–2,0 g/l pro imunofixaci.

Imunofixace vzorku krve a vzorku moči

Při průkazu M-gradientu nebo podezření na jeho přítomnost v elektroforeogramu by pro potvrzení nebo vyloučení paraproteinu měla následovat **imunofixační elektroforéza** séra anebo moči. Imunofixace je nezbytná pro určení imunoglobulinové třídy paraproteinu a pro určení antigenního typu lehkých řetězců Ig.

Imunofixace se používá také jako screening např. u podezření na AL amyloidózu, při které kvantita M-proteinů může být tak nízká, že není možná jejich detekce při elektroforéze. Dalšími indikacemi imunofixace je např. negativní rutinní elektroforéza u pacientů s léčeným mnohočetným myelomem (diagnostika zbytkového onemocnění). Určení typu paraproteinu, tzv. imunotypizace, se podle použité laboratorní

techniky dělí na imunofixaci a imunosubtrakci. Při imunofixaci se vzorek séra elektroforeticky dělí na agarozovém gelu v 5 „drahách“ a po skončení dělení se každá dělicí linie převrství jedním z antisér proti IgA, IgG, IgM a lehkým řetězcům κ a λ . Nenavázané bílkoviny se promytím gelu odstraní a obarví se imunoprecipitáty fixovaných proteinů. Imunofixace detekuje v séru koncentrace M-proteinu kolem 0,2 g/l a v moči kolem 0,04 g/l. Je-li imunofixace negativní s antisérem proti imunoglobulinům A, G, M a jsou přítomny monoklonální lehké řetězce κ nebo λ , měla by následovat ještě imunofixace s antisérem proti IgD a IgE. Velmi vhodný a praktický screening na přítomnost monoklonálního Ig v séru je imunofixace bílkovin s pentavalentním antisérem (A, G, M, K, L), zejména u malých M-gradientů nebo gradientů skrytých při elektroforéze v betaglobulinech.

Při imunosubtrakci jsou před elektroforézou inkubovány vzorky sér s antisérem proti těžkým a lehkým řetězcům Ig. Imunotyp je určen podle elektroforézy s antisérem, u kterých po inkubaci vzorku M-gradient vymizel.

Kvantitativní stanovení polyklonálních IgG, IgA a IgM

Je rutinně prováděno turbidimetricky nebo nefelometricky na základě reakce těžkých řetězců Ig s polyvalentním antisérem specifickým pro danou třídu těžkých řetězců. Měření je plně automatizováno a využívá se pro detekci a monitorování polyklonální hypogamaglobulinemie, která je výsledkem poškození funkce buněk kostní dřeně u maligních monoklonálních gamapatií v důsledku expanze maligního klonu. Určení kvantity paraproteinů turbidimetricky nebo nefelometricky může být v některých pozorováních přesnější než denzimetrické stanovení z elektroforézy, zejména u vysokých koncentrací monoklonálních Ig (nad 50 g/l).

Na druhou stranu jenom elektroforeticky lze rozlišit biklonální gamapatii, kdy oba klony produkují paraproteiny stejného izotypu. Protože denzimetrie oproti nefelometrii a turbidimetrii může poskytnout odlišné výsledky při kvantifikaci monoklonálních Ig, měli bychom u daného nemocného monitorovat aktivitu onemocnění stále stejnou metodou, aby výsledky byly dobře srovnatelné [4]. Historicky asi 2–5 % nemocných MM nemá v séru anebo v moči monoklonální protein prokazatelný imunofixačními technikami a jedná se o tzv. „nesekretorický myelom“.

Stanovení volných lehkých řetězců

Denní produkce volných polyklonálních lehkých řetězců imunoglobulinů u zdravých jedinců je asi 500 mg. Tyto lehké řetězce jsou vylučovány glomeruly a prakticky kompletně absorbovány v proximálních tubulech, takže denně je vylučováno močí asi 1–10 mg volných lehkých řetězců. Zvýšené hodnoty polyklonálních volných lehkých řetězců mohou být spojeny s autoimunitními onemocněními. Zvýšené hodnoty monoklonálních volných lehkých řetězců a jejich indexu K/L bývají spojeny s maligní proliferací plazmatických buněk, AL amyloidózou a nemocí z lehkých řetězců. Vysoká citlivost metody na stanovení koncentrace volných lehkých řetězců (FLC) v séru i v moči umožňuje jinak obtížnou diagnostiku tzv. nesekretorického myelomu. U těchto nemocných a dále i u MM s paraproteinem tvořeným volnými lehkými monoklonálními řetězci a u AL amyloidózy se jeví jako výhodné sledování **koncentrace volných lehkých řetězců (FLC)** v séru, případně v moči [5,6]. Metoda používá protilátku zaměřenou na vnitřní epitop lehkého řetězce, a tak odliší volné lehké řetězce od vázaných. Jde o citlivou metodu, která stanoví koncentraci FLC od 2 mg/l. Stanovení FLC se doporučuje také k monitorování časně odpovědi na

Tab. 2. Mezinárodní stážovací systém mnohočetného myelomu (IMWG, 2003).

Stadium I	$B_2M < 3,5 \text{ mg/l}$ a albumin $\geq 35 \text{ g/l}$
Stadium II	$B_2M < 3,5 \text{ mg/l}$ a albumin $< 35 \text{ g/l}$ nebo $B_2M 3,5\text{--}5,5 \text{ mg/l}$
Stadium III	$B_2M > 5,5 \text{ mg/l}$

B₂M – β_2 -mikroglobulin

terapii, protože lehké řetězce Ig mají velmi krátký poločas (2–6 hod) oproti poločasu např. IgG, který je asi 21 dní. Při sledování odpovědi na léčbu u MM jako první vymizí, je-li přítomen, gradient volných lehkých řetězců, a dále je nutné sledovat pro průkaz úspěšné terapie zbytkového onemocnění vymizení kompletní molekuly paraproteinu imunofixací.

Stanovení β_2 -mikroglobulinu

Důležitým prognostickým faktorem u MM je stanovení koncentrace β_2 -mikroglobulinu v séru. β_2 -mikroglobulin (B_2M) je glykoprotein (molekulová hmotnost 11 800 daltonů), který je homologní s konstantní částí těžkých Ig řetězců, je součástí HLA systému a je exprimován na všech jaderných buňkách [7]. Koncentrace B_2M v séru i v moči je závislá na funkci ledvin, protože je odbouráván a vylučován v ledvinách. Referenční meze pro B_2M jsou pro sérum $< 2,5 \text{ mg/l}$ a pro moč $< 0,4 \text{ mg/l}$. Za velmi nepříznivý ukazatel prognózy u MM je považována hodnota $> 5,5 \text{ mg/l}$. V ledvinách je filtrován do primární moči a je téměř 100% resorbován v proximálních tubulech. Protože snížená glomerulární filtrace zvyšuje hodnoty B_2M v séru a poškození tubulů naopak snižuje jeho hodnoty v séru, musíme hodnoty B_2M posuzovat ve vztahu k funkci ledvin. Prognostický význam B_2M se nevytrácí ani po provedení korekce na stav funkce ledvin. Hodnoty B_2M spolu s koncentrací albuminu v séru jsou využívány v novém mezinárodním stážovacím systému (ISS) doporučeném International Myeloma Working Group (tab. 2).

Vyšetření viskozity séra

U nemocných monoklonálními gamapatiemi je indikováno stanovení viskozity séra při vysoké koncentraci paraproteinu, a to u IgM nad 40 g/l a u IgG nad 60 g/l . Toto stanovení je nutné také u pacientů s klinickými příznaky hyperviskózního syndromu (oronazální krvácení, nevysvětlitelné městnavé srdeční selhávání, poruchy vizu a další neurologická symptomatologie). V klinických laboratořích měříme obvykle relativní viskozitu vztahenou k viskozitě vody (1,0). Referenční interval je 1,5–1,8 centipoise (cp). Hyperviskozita je nejčastěji pozorována u Waldenströmovy makroglobulinemie spojené s vysokou koncentrací monoklonálního IgM (až v 33% pozorování). V mnohem menší frekvenci je hyperviskozita spojena s vysokou koncentrací monoklonálních IgG a IgA. Poměr mezi hodnotami sérové viskozity a koncentrací paraproteinu IgM je nelineární a závisí na molekulárních charakteristikách a na stupni agregace paraproteinu. Pro pozorování klinických symptomů hyperviskozity se považuje za hraniční viskozita $4,0 \text{ cp}$, ale často jsou nemocní asymptomatictí i při hodnotách nad 6–7 cp.

Vyšetření kryoglobulinemie

Kryoglobuliny jsou bílkoviny, které precipitují nebo gelifikují při teplotách nižších než 37 °C a po zahřátí se znovu rozpustí. Kryoprecipitační vlastnosti mohou mít monoklonální Ig, polyklonální Ig nebo může jít o smíšenou kryoglobulinemii (mixed cryoglobulinemia) obou těchto složek za účasti komplementu, současně proto někdy bývá pozorováno sníže-

ní některých jeho složek (zejména C4). Klinickými příznaky kryoglobulinemie jsou purpura, artralgie, lymfadenopatie, hepatosplenomegalie a periferní neuropatie. K průkazu kryoglobulinů by měla být krev co nejdříve po flebotomii dopravena do laboratoře, a to při zachování transportní teploty 37 °C . Po centrifugaci se sérem naplní hematokritová rourka a ta se umístí do ledničky do teploty 4 °C . Po 24 hod zjišťujeme přítomnost kryoprecipitátu. Pokud se nevytvořil, ponecháme sérum v ledničce ještě dalších 3–6 dní. Jestliže je kryoprecipitát přítomen, centrifugujeme hematokritovou rourku 10 min v chlazené centrifuze a odečteme kryokrit v mm. Precipitát můžeme promýt chladným fyziologickým roztokem a analyzovat imunofixací. Je-li v séru prokázán kryoglobulin, měl by být vzorek séra určený pro elektroforézu a imunofixaci předeříván na 37 °C . Toto opatření nevyžaduje CE, která probíhá při 35 °C . Vzorek séra s kryoglobulinem je vhodné pro tyto analýzy ošetřit inkubací s 2-merkaptóetanolem ($200 \mu\text{l}$ séra + $40 \mu\text{l}$ 2-ME) po dobu 10 min při pokojové teplotě. Kryoprecipitaci může vykazovat také za chladu precipitující komplex fibrinu a fibrinogenu, nebo heparin precipitující fibronektinové komplexy. Proto může být kryoglobulin falešně pozitivní u nemocných s antikoagulační terapií, ale jeho koncentrace je nízká (kolem 1–2 g/l). U monoklonálních kryoglobulinů (typ I) bývá prakticky vždy vyšší než 5 g/l [8].

Závěr

V poslední dekádě došlo v diagnostice a terapii MG k velkému pokroku [9]. Z klinicko-biochemických metod je to především zavedení velmi citlivých elektroforetických metod pro analýzu bílkovin séra [10]. Jedná se o elektroforézu na agaróze a kapilární elektroforézu. Pro typizaci monoklonálních Ig byla zavedena imunofixační elektroforéza místo

imunoelektroforézy séra a moči. Tato metoda je citlivější a rychlejší. Svě místo v paletě laboratorních metod používaných u MG postupně nachází i stanovení koncentrace volných lehkých řetězců imunoglobulinů (nesekretorický myelom, AL amyloidóza, onemocnění z lehkých řetězců). Z řady prognostických faktorů byla vybrána kombinace B₂M a albuminu jako nejjednodušší a s největší výpočetní hodnotou.

Literatura

1. Gupta S, Comenzo RL, Hoffman BR et al. National Academy of Clinical Biochemistry Guidelines for the Use of Tumour Markers in Monoclonal Gammopathies. NACB LMPG, www.nacb.org, 2006, Draft Guidelines.
2. Tichý M, Urban P, Matěja F et al. Laboratorní analýza souboru 3049 monoklonálních imunoglobulinů. *Klin Biochem Metab* 2002; 10: 257–261.
3. Tichý M, Řeháček V, Maisnar V et al. Monoklonální gamapatie v souboru 1683 dárců plazmy. *Čas Lék Čes* 2004; 143: 401–404.
4. Tichý M, Friedecký B, Vávrová J et al. Standardizace biochemických laboratorních vyšetření u mnohočetného myelomu. *Klin Biochem Metab* 2006; 14: 8–13.
5. Tate JR, Mollee P, Dimeski G et al. Analytical performance of serum free light chain assay during monitoring of patients with monoclonal light-chain diseases. *Clin Chim Acta* 2006; in press.
6. Ščudla V, Minařík J, Schneiderka P et al. Význam sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu v diagnostice a hodnocení aktivity mnohočetného myelomu z vybraných monoklonálních gamapatií. *Vnitř Lék* 2005; 51: 1249–1259.
7. Špička I et al. Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. Praha: Galen 2005: 128.
8. Tichý M, Hrnčíř Z, Urban P, Matěja F. Monoklonální kryoglobuliny. *Klin Biochem Metab* 2004; 12(33): 84–87.
9. Adam Z, Hájek R, Mayer J et al. Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. Brno: Masarykova Univerzita 1999: 370.
10. Kyle RA. Sequence of testing for monoclonal gammopathies. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 114–118.

prof. RNDr. Miloš Tichý, CSc.

www.fnhk.cz

e-mail: tichy@fnhk.cz

Doručeno do redakce: 29. 8. 2006

www.kardiologickarevue.cz

Zobrazovací metody v diagnostice a sledování mnohočetného myelomu

M. Mysliveček¹, J. Nekula², J. Bačovský³

¹ *Klinika nukleární medicíny Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta doc. MUDr. Miroslav Mysliveček, Ph.D.*

² *Katedra zobrazovacích metod Sociálně zdravotní fakulty Ostravské univerzity, Ostrava, vedoucí katedry prof. MUDr. Josef Nekula, CSc.*

³ *III. interní klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.*

Souhrn: Zobrazovací metody (ZM) mají význam jak pro stanovení diagnózy mnohočetného myelomu (MM), tak při sledování jeho léčby. V článku jsou diskutovány radiologické ZM i metody nukleární medicíny. Celotělový screening prostými RTG snímky je stále využíván u všech nově diagnostikovaných onemocnění, jeho validita je však významně vyšší u chronických forem choroby, a to zejména v diagnostice kompresí obratlů. Výpočetní tomografie (CT) ideálně zobrazí destruktivní změny na kompaktně kosti, její slabinou ale je znázornění kostní dřevě. Bez CT se neobejdeme při cílené biopsii nebo vertebroplastice. Zobrazení magnetickou rezonancí (MRI) má v současnosti rozhodující význam hlavně v časně diagnostice díky schopnosti zobrazit časně změny v kostní dřevě. Zásadní je rovněž indikace MRI v zobrazení struktur páteřního kanálu a v průkazu epidurální propagace nádorových mas. Určitou slabinou metody je neschopnost zobrazit efekt léčby ihned po jejím ukončení. Diskutovány jsou rovněž kontraindikace MRI. Z metod nukleární medicíny má největší význam celotělová ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie a celotělové FDG-PET/CT vyšetření. ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie je senzitivním ukazatelem biologické aktivity choroby. Dovolí demonstrovat nádorové postižení skeletu ještě před výskytem anatomických změn. Spolehlivě odliší remisi a relaps MM a lze ji využít k určení optimálního místa pro punkční biopsii. Metoda je vhodná k monitorování průběhu onemocnění a k predikci výsledků léčby. Její nevýhodou je limitovaná rozlišovací schopnost, takže fokální léze velikosti pod 10 mm většinou unikají scintigrafické detekci. FDG-PET/CT vyšetření dovolí podobně jako ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie demonstrovat nádorové postižení skeletu ještě před výskytem strukturálních změn. Metoda je velmi výtěžná zejména v detekci ložiskového postižení skeletu a extramedulárních projevů choroby. Citlivost i specifita FDG-PET/CT vyšetření je zvýšena simultánním CT vyšetřením, které umožňují hybridní přístroje nové generace. Metoda je spolu s ^{99m}Tc-MIBI scintigrafii velmi důležitá v detekci hypo/non-sekreční formy MM. Poskytuje „real-time“ informace o odpovědi nádoru na léčbu a spolehlivě detekuje relaps a remisi. Souhrnně jsou uvedeny doporučené algoritmy vyšetření u akutních a chronických forem a při sledování efektu léčby MM a dále význam všech ZM pro klinickou praxi.

Klíčová slova: mnohočetný myelom – diagnostika – sledování efektu léčby – výpočetní tomografie – zobrazení magnetickou rezonancí – ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie – FDG-PET/CT vyšetření

Úvod

Zobrazovací metody mají význam jak pro stanovení diagnózy mnohočetného myelomu (MM), tak při sledování jeho léčby [13]. Myelomová kostní nemoc způsobená hlavně zvýšenou kostní resorpcí a rychlým odbouráváním vápníku, má následující hlavní příznaky: difuzní osteoporózu, osteolytická ložiska, kompresi obratlů i nevertebrální zlomeniny. Difuzní osteoporóza bez osteolytických ložisek se vyskytuje jen u 10 % onemocnění. Vlastní osteolytická ložiska jsou obvykle malá, do 20 mm

šířky, vždy bez sklerotického lemu. Neporušují kontury kortikalis. Ložiska se vyskytují hlavně v tělech obratlů, proto jsou pedikly zachovány až do terminálního stadia. Kompresi obratlů nacházíme v 50 % onemocnění. Často mají charakter rybích obratlů, intervertebrální prostory jsou však nápadně vysoké. Maximum patologických kompresí se vyskytuje v dolní hrudní a horní lumbální páteři. Zhruba u 15 % prokázaných kompresí obratlů se vyskytuje současně masa v páteřním kanálu, která může způsobit kompresi míchy

nebo míšních nervů. Jestliže je diagnostická přesnost kompresí u RTG snímků prakticky stejná jako u výpočetní tomografie (CT) nebo u zobrazení magnetickou rezonancí (MRI), tak při průkazu tumorózních mas se bez MRI neobejdeme.

Popisované nálezy myelomové nemoci jsou ale až strukturálními změnami na kompaktně skeletu, kterým předcházejí patologické reakce v kostní dřevě. Tyto časně změny může prokázat zatím jen ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie, pozitronová emisní tomografie (PET) nebo MRI.

Imaging methods in diagnosis and monitoring of multiple myeloma

Summary: Imaging methods (IM) are important for both the diagnosis and monitoring of the treatment of multiple myeloma (MM). The report discusses radiological IM as well as methods of nuclear medicine. Hole-body screening using simple X-ray pictures is still used in all newly diagnosed cases of the disease, though its validity is significantly higher in chronic forms and primarily in the diagnostics of vertebral compressions. Computer tomography (CT) ideally scans the destructive changes on the compact bone, but it is not very good in showing bone marrow. It is however, invaluable in targeted biopsy or vertebroplasty. Magnetic resonance imaging (MRI) currently has a decisive role mainly in early diagnostics, thanks to its ability to show early changes in the bone marrow. Of critical importance is also indication for MRI in the imaging of structures of the spinal canal and in evidencing epidural propagation of tumour mass. A disadvantage of the method is its inability to show the effects of the treatment immediately following its administration. Contraindications of MRI are also addressed. Among the methods of nuclear medicine, the most important are hole-body ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy and full-body FDG-PET/CT examinations. ^{99m}Tc -MIBI is a sensitive indicator of the biological activity of the disease. It shows the damage to the skeleton caused by the tumour before anatomic changes appear. It reliably differentiates MM remissions from relapses and can be used to determine the optimal position for biopsy puncture. The method is good for monitoring the course of the disease and forecasting the results of the treatment. Its disadvantage is its limited resolution capacity, therefore focal lesions smaller than 10 mm usually escape scintigraphic detection. Similarly to ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy, FDG-PET/CT examination shows tumorous affection of the skeleton before structural changes appear. It is a highly effective method especially in detecting skeletal damage and extramedullar exhibitions of the disease. The sensitivity and specificity of FDG-PET/CT examination is increased by simultaneous CT examination which is made possible by new generation hybrid instruments. The method, together with ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy, is very important in the detection of hypo/non-secretional forms of MM. It provides „real time“ information on the response of the tumour to treatment and reliably detects the relapse and the remission. An overview is given of recommended examination algorithms for acute and chronic forms and for the monitoring of the treatment of MM, as well as of the importance of all IM for clinical practice.

Key words: multiple myeloma – diagnostics – monitoring of treatment – computer tomography – magnetic resonance imaging – ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy – FDG-PET/CT examination

Zobrazovací metody využívané v diagnostice a sledování MM

1. **RTG snímky** v diagnostice časně fáze onemocnění nemají význam, patologické změny najdeme jen v 10 %. Překvapivě vysokou senzitivitu při



Obr. 1. Vyšetření MRI v sagitální rovině; LS páteř, T1 v.o. Mnohočetná hypointenzní ložiska ve všech obratlích, vícečetné komprese L2, 3,4, zachovalé široké intervertebrální prostory.

srovnání s ostatními metodami mají snímky lebky. Běžně používaný celotělový screening prostými RTG snímky u asymptomatického myelomu může být zcela negativní, nicméně i u asymptomatických osob mohou překvapit nebolestivá lytická ložiska. Zatím se stále screeningové RTG vyšetření používá u všech nově diagnostikovaných pacientů s mnohočetným myelomem. Rozsah obvykle zahrnuje všechny části skeletu, v nichž lze očekávat krvetvornou dřev (snímek kalvy, krční, hrudní a bederní páteře, pánve, humerů a femorů). Postižení periferního skeletu (předloktí a bérků) je velmi vzácné, takže tyto kosti se v rámci screeningu obvykle nevyšetřují.

Sreening postižení skeletu metodou RTG snímků je sice spojen s určitou radiační zátěží, nicméně ani v zemích s bohatou ekonomikou nebyl opuštěn a nebyl nahrazen MR sreeningem, který by byl jistě přesnější, je ale podstatně dražší.

V diagnostice kompresí obratlů je validita RTG snímku rovnocenná s MRI nebo CT. Není proto potřeba při podezření na možnou novou

kompresi provádět ihned složitá a drahá vyšetření. Na rozdíl od MRI či CT vyšetření RTG snímků neinformuje o kompresi nervové tkáně mimokostní propagační myelomových hmot nebo kostními úlomky. Při opakovaném snímkování bederní páteře a pánve musíme mít ale na zřeteli výraznou radiační zátěž.

2. **Výpočetní tomografie (CT)** ideálně zobrazí destruktivní změny na kompaktně, ale znázornění kostní dřev je zatím její slabinou. Na nových multidetektorových přístrojích můžeme vyšetřit celou páteř, ale i periferní skelet najednou. Jednodušší verze CT přístrojů provedou pouze omezený počet příčných řezů z technických a radiačních důvodů, takže CT lze použít pouze k cílenému vyšetření. O možném maximálním rozsahu (počtu obratlů) je nutno se informovat u pracovníků konkrétního CT pracoviště. Maximální rozsah vyšetření je dán typem přístroje (počtem detektorů) a zvyklostmi pracoviště.

Bez CT se neobejdeme při cílené biopsii nebo při vertebroplastice.



Obr. 2. Vyšetření MRI v sagitální rovině; LS páteř, STIR. Difuzní hyperintenzita v těle L1 s jeho lehkou kompresí, velká komprese Th12 s porušením zadní hrany. Vícečetná drobná hyperintenzní ložiska v tělech a trnovitých výběžcích.



Obr. 3. Vyšetření MRI v sagitální rovině; LS páteř, T1 v.o. Patologická masa prominuje do páteřního kanálu a výrazně komprimuje duální vak.

3. Zobrazení magnetickou rezonancí (MRI) má nyní, vedle metod nukleární medicíny, rozhodující význam hlavně v časně diagnostice. Změny v kostní dřeni jsou již jednoznačné v období, kdy je pevná část kosti zcela intaktní. Infiltrace kostní dřeneš maligními plazmocytami je spojena s větším obsahem vody, což mění signál intenzity (SI). Na T1 vážených obrazech (T1 v.o.) se patologické změny projevují snížením SI, jsou tmavší než SI přilehlé meziobratlové ploténky (obr. 1). Další důležitou sekvencí je STIR, kdy jsou patologické změny spojené s větším obsahem vody naopak hyperintenzní, tedy světlé (obr. 2). Změny v kostní dřeni mohou být jak difuzní, tak (častěji) i ložiskové.



Obr. 4a. Vyšetření MRI v sagitální rovině; LS páteř, T1 v.o. před terapií. Mnohočetná hypointenzní ložiska ve všech obratelech.

V časném stadiu onemocnění je MRI ve spojení s metodami nukleární medicíny důležitá při rozlišení MM a monoklonální gamapatie nejistého významu (MGNV), u nejasných bolestí zad a non-sekrečních forem MM. Její hlavní význam ale vidíme v zobrazení struktur páteřního kanálu, v průkazu epidurální propagace nádorové masy (obr. 3). Tento nálezn má potom rozhodující význam pro další terapeutický postup. Je prokázáno, že pacienti s pozitivním MRI nálezem mají zřetelně horší prognózu než pacienti s MRI nálezem negativním. Běžnými MRI přístroji vyšetříme při jednom sezení jen páteř a pánev. Patologické léze mimo axiální skelet proto při MRI vyšetření unikají. Na nejmodernějších přístrojích je však možné provést již celotělové zobrazení, takže detekce periferních patologií bude obdobná jako při použití metod nukleární medicíny.

Jestliže je senzitivita detekce floridních lézí srovnatelná s metodami nukleární medicíny, tak naopak sledování efektu terapie je horší. Prokazatelnou MRI známkou hojení je přibývání tukových ložisek v kostní dřeni (obr. 4a, 4b). K tomu ale dochází až za několik týdnů, a proto sledování časného efektu terapie náleží metodám nukleární medicíny [14].

Často diskutovaným problémem jsou kontraindikace k vyšetření MRI. Kardiostimulátor nebo implantáty řízené složitými elektronickými mikropřístroji, jako je kochleární proté-



Obr. 4b. Vyšetření MRI v sagitální rovině, LS páteř, T1 v.o. 6 měsíců po terapii, stejný pacient jako na obr. 4a. Kostní dřeň je homogenně hyperintenzní, došlo k vyplnění tukovou tkání (tzv. konverze kostní dřeneš).

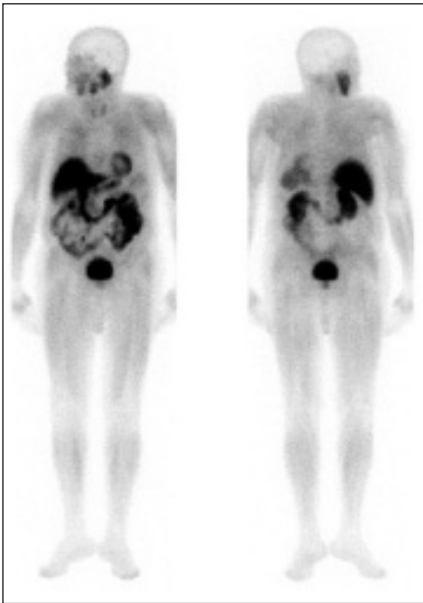
za nebo neuromodulační implantáty, jsou absolutní kontraindikací k vyšetření. Kovové svorky v měkkých tkáních a nejrůznější kloubní endoprotézy, ale i cévní svorky a kava-filtrely velkou většinou nejsou překážkou k MRI vyšetření. Za 2 měsíce po operaci již není nebezpečí, že by se vlivem magnetického pole „pohnuly“, rovněž případné zahřívání tkání v okolí je minimální. Problematické jsou svorky v srdci, nejlépe je konzultovat případ od případu s kardiocirurgem. Nové implantáty jsou velkou většinou již vyráběny z nefermagnetických materiálů, které jsou rezistentní na magnetické pole. Na každém MRI pracovišti jsou k dispozici seznamy nových kovových slitin, lékaři – radiologové mohou podat příslušné informace.

4. Metody nukleární medicíny

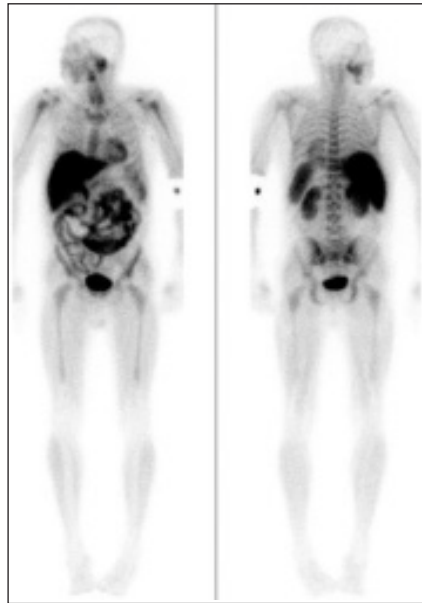
V současné době je za nejvýznamnější radionuklidové metody v diagnostice a sledování nemocných trpících MM považována celotělová scintigrafie pomocí ^{99m}Tc -MIBI a FDG-PET/CT vyšetření.

Celotělová ^{99m}Tc -MIBI scintigrafie

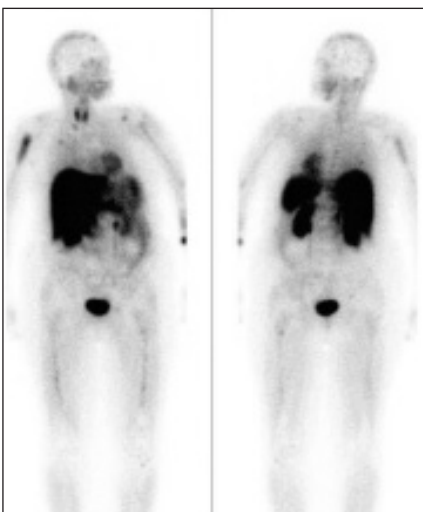
^{99m}Tc -MIBI (metoxyizobutylizonitril) je lipofilní kationt široce využívaný v nespécifické onkologické diagnostice. U MM se zvýšeně akumuluje v mitochondriích viabilních plazma-



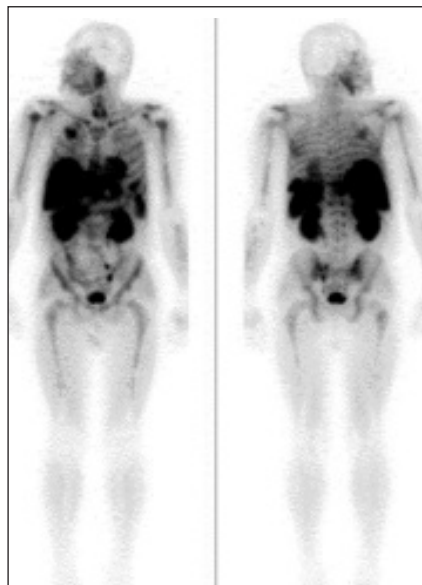
Obr. 5. Celotělová ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie; fyziologická distribuce ^{99m}Tc-MIBI, typ scintigramu N.



Obr. 6. Celotělová ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie; patologická akumulace ^{99m}Tc-MIBI difuzního typu v kostní dřeni, typ scintigramu D.



Obr. 7. Celotělová ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie; patologická akumulace ^{99m}Tc-MIBI fokálního typu v kostní dřeni, typ scintigramu F.



Obr. 8. Celotělová ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie; kombinovaný typ scintigramu F + D.

tických buněk infiltrujících kostní dřeň a měkké tkáně [6]. Lokalizace a rozsah patologické akumulace ^{99m}Tc-MIBI po jeho i.v. aplikaci lze detekovat celotělovou scintigrafií pomocí scintilační kamery. Je vhodné scintigrafické nálezy klasifikovat podle typu akumulace ^{99m}Tc-MIBI na normální (N typ), difuzní (D typ), fokální (F typ) a kombinovaný (F + D typ) a osvědčila se rovněž semikvan-

titativní klasifikace scintigramů podle rozsahu akumulace a jejího stupně v kostní dřeni (obr. 5–8) [15].

^{99m}Tc-MIBI scintigrafie může sloužit jako jednoduchý a senzitivní ukazatel biologické aktivity MM. Dovolí demonstrovat nádorové postižení skeletu jak difuzní, tak fokální ještě před výskytem anatomických změn. Jednotlivé typy akumulace ^{99m}Tc-MIBI

korelují se stupněm aktivity, klinickým stavem a stadiem MM dle klasifikace Salmon-Durie. ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie umožní velmi spolehlivě odlišit remisi a relaps onemocnění. Toto vyšetření lze také využít k určení optimálního místa pro punkční biopsii [1,2,10,15]. Ukázalo se dále, že ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie je vhodné vyšetření k monitorování průběhu onemocnění a k predikci výsledků terapie. Normální výsledek ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie provedené před zahájením léčby vykazuje vysokou prediktivní přesnost (až 100 %) pro dosažení remise. F a F + D typy scintigramů naopak predikují inkompletní odpověď na léčbu ve významném procentu pacientů [11,16]. ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie je obzvláště užitečná v detekci tumoru u hypo/non-sekrečních pacientů, protože stav sekrece tumoru nijak neovlivňuje fyzikální principy této zobrazovací techniky.

Nevýhodou ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie je limitovaná rozlišovací schopnost. Většina fokálních lézí je menších než 10 mm, a proto uniká scintigrafické detekci. Rovněž nelze pomocí této metody zobrazit páteřní kanál, a tudíž odhalit epidurální expanze. V těchto ohledech je přesnější diagnostickou metodou MRI, se kterou se ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie vhodně doplňuje. Na rozdíl od MRI je však možné pomocí ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie detekovat efekt léčby MM v reálném čase (obr. 9–11) [14].

FDG-PET/CT vyšetření

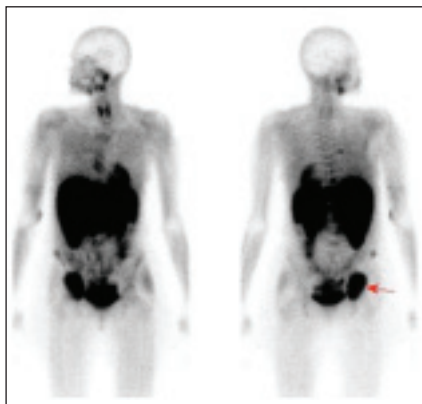
Principem zobrazování pozitronovou emisní tomografií (PET) je možnost detekce a následné registrace změn metabolismu v patologicky změněné tkáni (molekulární zobrazování). Nejčastěji používaným radiofarmakem při PET vyšetření je analog glukózy 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glukóza (fluorodeoxyglukóza, ¹⁸F-FDG). V buňce jsou glukóza a ¹⁸F-FDG (po i.v. aplikaci) ve vzájemné kompetici fosforylovány pomocí enzymu hexokinázy na glukózo-6-

fosfát a 2-FDG-6-fosfát. 2-FDG-6-fosfát nemůže být dále metabolizován a v buňce se hromadí. Nádorové buňky včetně plazmocytů MM vykazují hypermetabolismus glukózy a při FDG-PET vyšetření v nich detekujeme zvýšenou akumulaci ^{18}F -FDG. Protože při transformaci normálních buněk v buňky nádorové funkční změny časově předcházejí změny anatomické, lze patologický proces ve tkáních zachytit pomocí PET dříve než konvenčními zobrazovacími metodami (např. CT). Při samostatném PET vyšetření však chybí anatomické informace a není zřejmý vztah zobrazené patologické léze k ostatním anatomickým strukturám. Tento nedostatek byl v klinické praxi odstraněn nedávným zavedením hybridních přístrojů, kde jsou v jediném gantry integrovány PET a CT. Vznikla tak nová samostatná zobrazovací modalita. Fúzí obrazů získaných při jediném PET/CT vyšetření s pacientem v identické poloze lze přesně určit, ve které anatomické struktuře se patologická léze nachází.

^{18}F -FDG-PET/CT vyšetření dovolí u MM demonstrovat nádorové postižení skeletu jak difuzního typu, tak fokální ještě před výskytem anatomických změn. Bylo zjištěno, že normální výsledek FDG-PET/CT vyšetření je spolehlivým prediktorem stabilní MGNV [4].

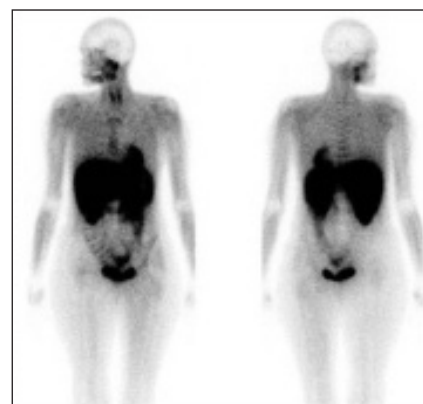
Při hodnocení difuzního onemocnění nebyla zatím jednoznačně prokázána signifikantní statistická korelace výsledků FDG-PET/CT vyšetření s aktivitou onemocnění a rovněž s dlouhodobou prognózou.

Na druhé straně bylo na řadě studií prokázáno, že FDG-PET/CT je velmi výtěžnou vyšetřovací metodou v detekci ložiskového postižení skeletu, které je prognosticky nepříznivé – s rostoucím počtem fokálních lézí se zhoršuje prognóza onemocnění. Kvalitnější zobrazení pomocí simultánně provedeného CT vyšetření ve srovnání s planárními RTG snímky a schopnost CT eliminovat superpo-

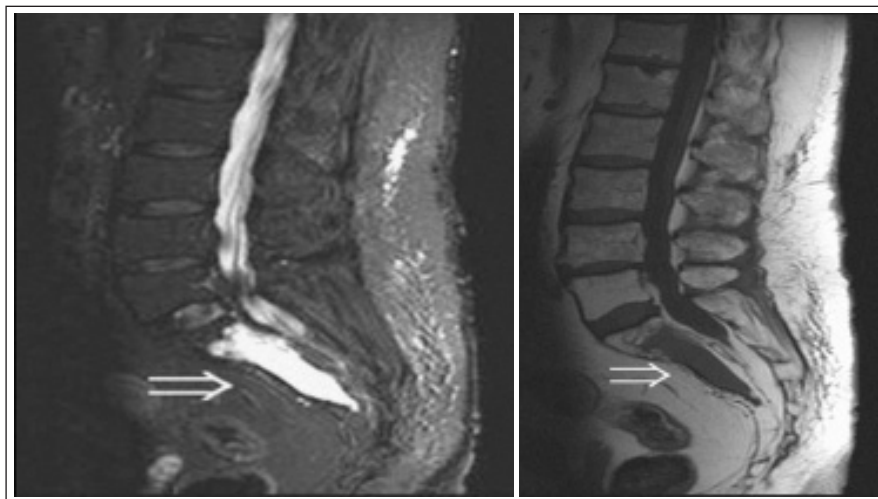


Obr. 9. Bazální celotělová $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scintigrafie před zahájením léčby; F + D typ scintigramů v přední a zadní projekci.

Lze diferencovat rozsáhlé ložisko patologické akumulace $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI v kostech pánve vpravo. Další menší patologická ložiska jsou v hřebenu kosti kyčelní vpravo a v zadním průběhu žebra vpravo. Kromě toho je patrná patologická akumulace difuzního typu v kostní dřeni páteře a pánve.



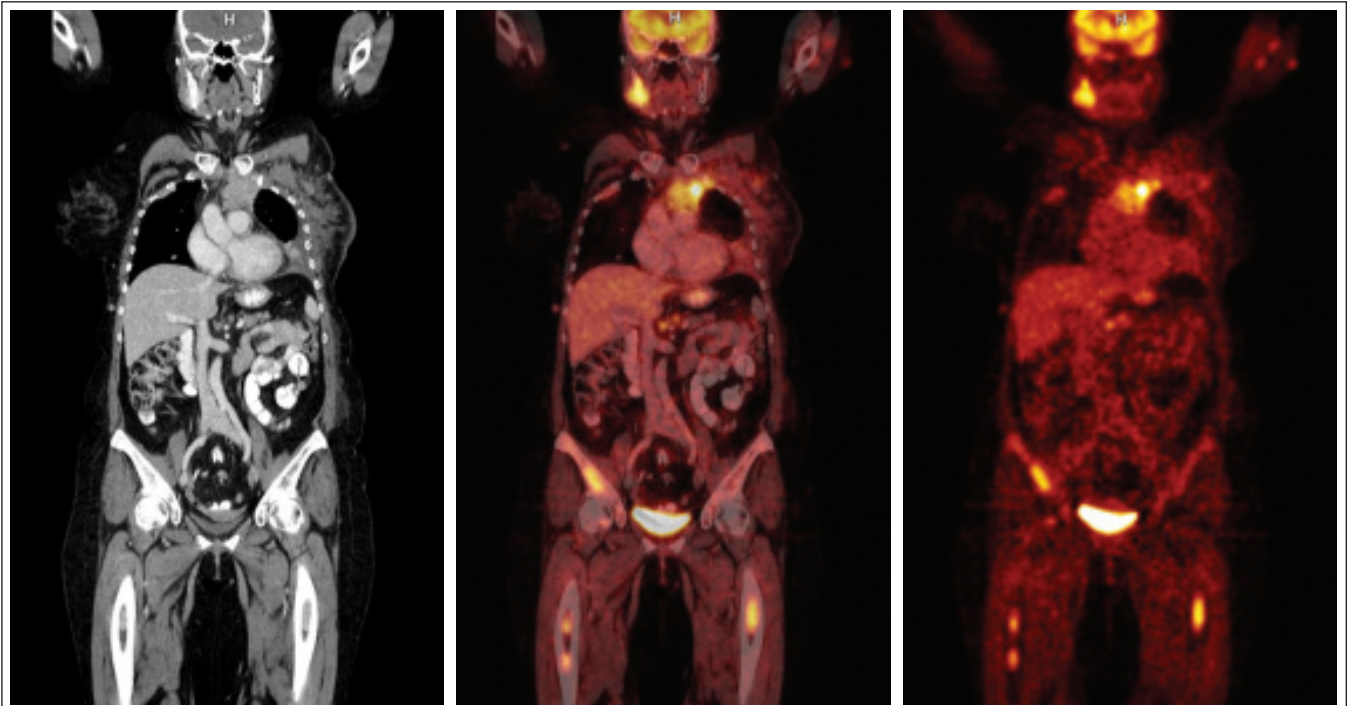
Obr. 10. Celotělová $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scintigrafie 2 měsíce po intenzivní chemoterapii, stejný pacient jako na obr. 9. Patologická akumulace $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI ložiskového typu vymizela, přetrvává pouze difuzní akumulace nízké úrovně v kostní dřeni sternu, páteře a kostí pánve. Klinicky i laboratorně parciální remise. Efekt terapie je evidentní velmi časně.



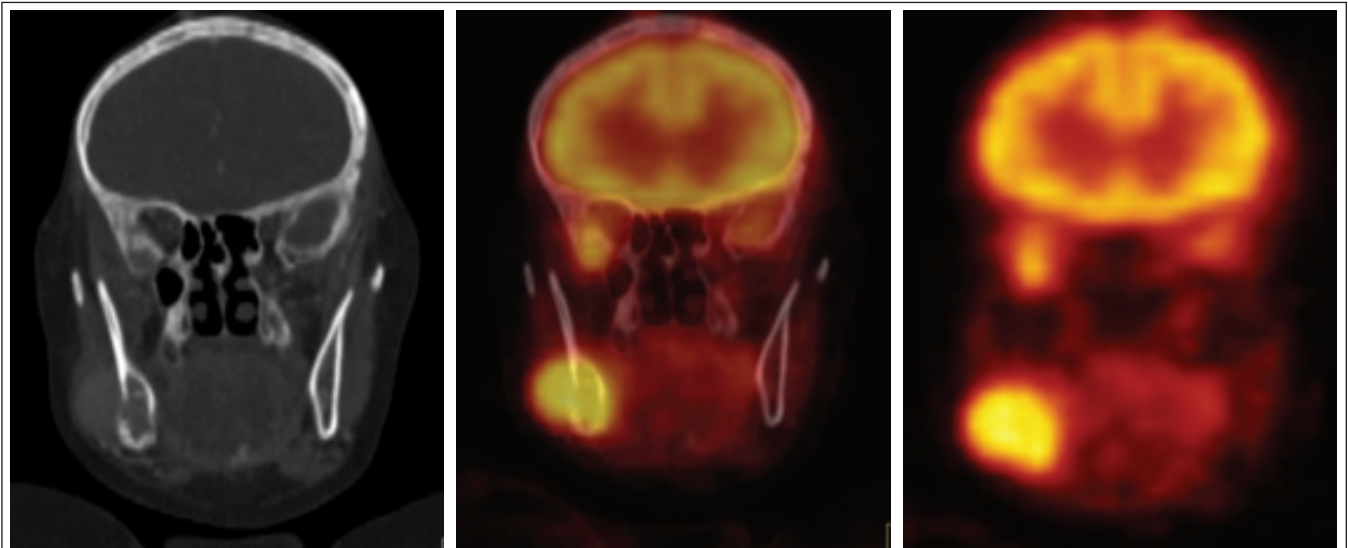
Obr. 11a, 11b. Vyšetření MRI 2 roky po terapii MM (jiný pacient než na obr. 9 a 10); klinický, laboratorní i scintigrafický nálezn byl normální a svědčil pro kompletní remisi onemocnění. STIR (obr. 11a) i T1 v.o. (obr. 11b) vykazovaly přítomnost fokální léze v křížové kosti (šipky). Odpověď na léčbu tedy není při MRI vyšetření často patrná ani po delší době.

zice překrývajících se struktur výrazně zlepšují senzitivitu, specifitu a možnost kvantifikace fokálních osteolytických lézí [18]. Vzhledem k tomu, že je FDG-PET/CT celotělovým vyšetřením, je rovněž velmi výtěžné v detekci extramedulárních projevů choroby (EMD). Zatímco se

dříve předpokládalo, že EMD jsou vzácné, celotělové FDG-PET/CT vyšetření ukázalo, že výskyt EMD je podstatně vyšší a signifikantně roste s délkou onemocnění [10]. Extramedulární akumulace ^{18}F -FDG byla velmi nepříznivým prognostickým faktorem jak u nemocných před terapií,



Obr. 12a, 12b, 12c. Pacient s MM, stav po 2 autologních transplantacích periferních buněk a chemoterapii. Paraprotein, lehké řetězce a další laboratorní vyšetření byly v normě. V kostní dřeni nenalezeny infiltráty buněk MM. Při ^{18}F -FDG PET/CT vyšetření byla nalezena ložiska hypermetabolizmu glukózy v mandibule vpravo a okolních měkkých tkáních, v mediastinu, v lymfatických uzlinách levé axily, v kostní dřeni lopaty kosti kyčelní a v obou femorech. FDG-PET/CT vyšetření tedy jednoznačně prokázalo relaps MM (obr. 12a CT, obr. 12b PET/CT, obr. 12c PET).



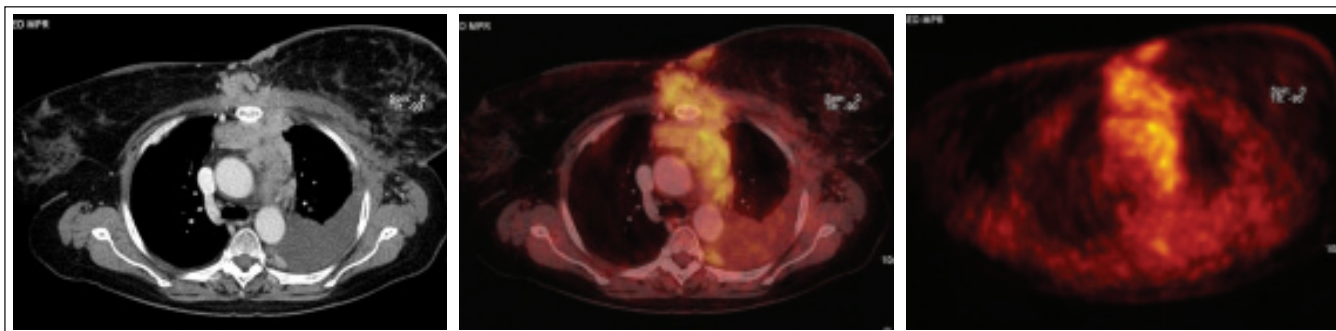
Obr. 13a, 13b, 13c. ^{18}F -FDG PET/CT vyšetření, stejný pacient jako na obr. 12a, 12b, 12c; na koronálních řezech oblasti hlavy a krku je patrný hypermetabolismus glukózy s destrukcí skeletu mandibuly vpravo (obr. 13a CT, obr. 13b PET/CT, obr. 13c PET).

tak při relapsu MM (obr. 12–14). Např. v jedné ze studií [4] byl medián přežívání pro pacienty s relapsem pouhých 7 měsíců. U ještě neléčeného onemocnění lze FDG-PET/CT využít ke zjištění rozsahu onemocně-

ní a přispět k jeho spolehlivému stážování [3,17].

Výsledky FDG-PET/CT a MR jsou v detekci fokálních lézí axiálního skeletu ekvivalentní. FDG-PET/CT je však výtečnější v detekci fokálních lézí

apendikulárního skeletu a extramedulárního postižení měkkých tkání. Ve srovnání s MR prokáže FDG-PET/CT vyšetření navíc až u 26 % vyšetření EMD a až u 10 % vyšetření fokální léze periferního skeletu [12,19].



Obr. 14a, 14b, 14c. ^{18}F -FDG PET/CT vyšetření; na transverzálních řezech oblasti hrudníku je patrný hypermetabolismus glukózy v rozsáhlé nádorové infiltraci sternu, přední stěny hrudníku a mediastina (stejný pacient jako na obr. 12 a 13).

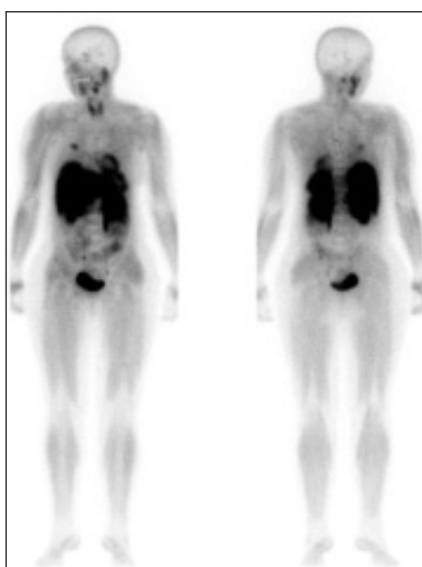
Indikace FDG-PET/CT vyšetření u pacientů se solitárním plasmocytomem umožní detekovat další léze, jejichž přítomnost nebyla před vyšetřením známa.

FDG-PET/CT poskytuje *real-time* informace o odpovědi nádoru na terapii, které jsou ekvivalentní nebo přesnější než výsledky získané jinými metodami včetně laboratorních vyšetření. Metoda dovoluje nejen kvantifikaci změn akumulace ^{18}F -FDG v nádoru během terapie a anatomické velikosti fokální léze, ale také okamžité zhodnocení nádorového postižení celého těla, což lze jen s těžší získat jinými metodami. Spolehlivě také detekuje relaps a remisi onemocnění [3,18].

FDG-PET/CT lze dále využít k identifikaci optimálních míst k CT-navigované punkční biopsii, která umožní detekci vysoce rizikových cytologických nálezů s nutností agresivnější terapie. Metoda je rovněž užitečná v diagnostice tumoru u hypo/nonsekrečních pacientů, protože stav sekrece tumoru nemá na výsledek vyšetření vliv.

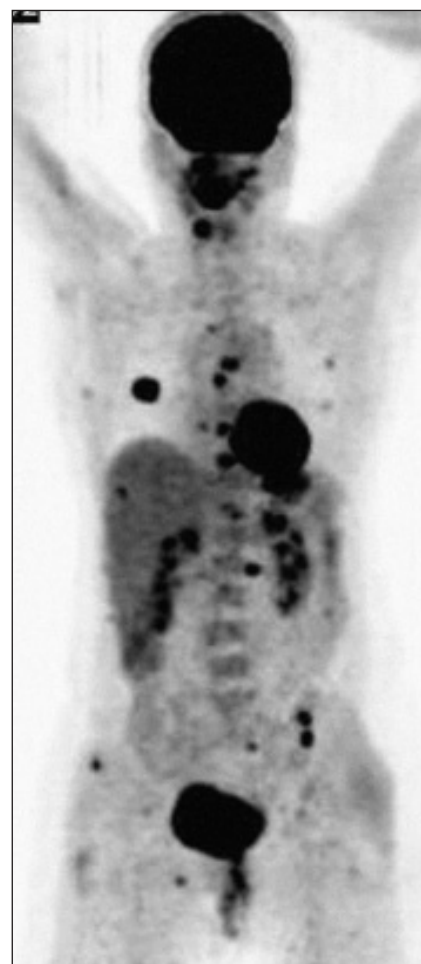
FDG-PET/CT vyšetření umožní detekci okultních infekcí u imunokompromitovaných nemocných včetně těžce neutropenických pacientů a pacientů léčených glukokortikoidy [8].

Zatím bylo provedeno jen velmi málo studií, které srovnávají výsledky $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scintigrafie a FDG-PET/CT vyšetření v diagnostice MM. El Shirbiny et al [5] prováděli kombi-



Obr. 15. Celotělová $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scintigrafie v přední a zadní projekci u pacienta s podezřením na MM, diferenciálně diagnosticky MGNV. Výrazné bolesti C páteře, paraprotein v séru 21 g/l, v kostní dřeni mírné zmnožení atypických plasmocytů. F typ scintigramu s výraznějším ložiskem na přední stěně hrudní vpravo a dále jen s nevýraznou a ne zcela průkaznou fokální akumulací $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI v Th páteři, kyčelních kostech a SI skloubení.

nované vyšetření pomocí $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI a ^{18}F -FDG u pacientů s difúzním typem MM. Výsledky pomocí $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scintigrafie lépe korelovaly se skutečným rozsahem onemocnění, FDG-PET vyšetření pak přesněji stanovilo fokální léze. Mileschkin et al [9] srovnávali oba typy radionuklidového vyšetření v souboru 69 pa-

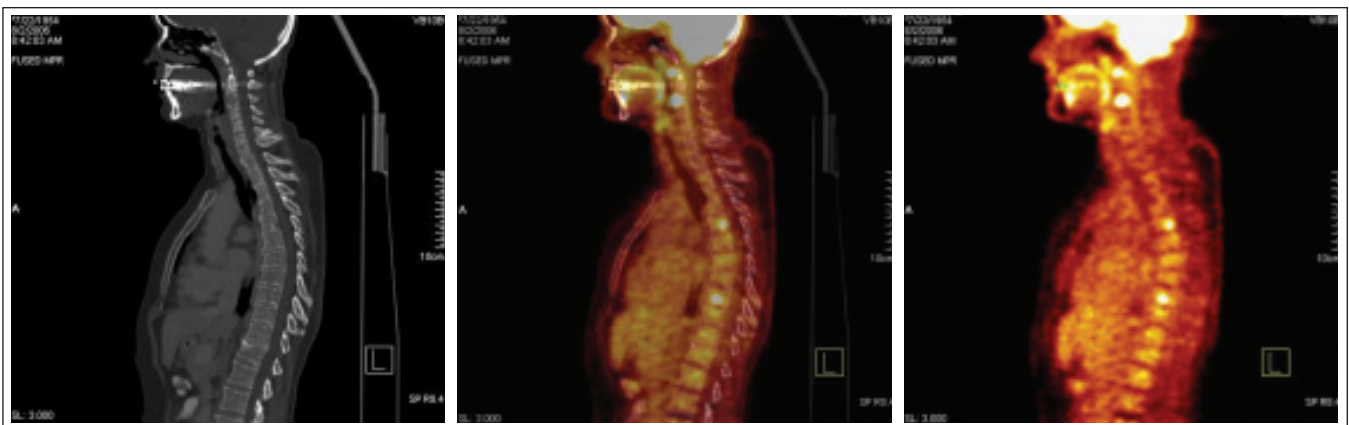


Obr. 16. ^{18}F -FDG PET vyšetření u stejného pacienta jako na obr. 15 provedené v odstupu 1 týdne. Zřetelná vícečetná ložiska hypermetabolizmu glukózy v přední stěně hrudní, v C, Th a L páteři, v kostech pánve.

cientů. V této studii bylo u pacientů s MM pomocí $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scintigrafie detekováno více fokálních lézí než při FDG-PET vyšetření a autoři



Obr. 17a, 17b, 17c. ^{18}F -FDG PET/CT, stejný pacient jako na obr. 16, transverzální řez hrudníku; patrná je osteolýza 6. žebra ventrálně vpravo způsobená nádorovou masou (obr. 17a CT, obr. 17b PET/CT a obr. 17c PET).



Obr. 18a, 18b, 18c. ^{18}F -FDG-PET/CT, sagitální rovina; ložiska hypermetabolizmu glukózy v tělech obratlů C a Th páteře. Na CT není patrný anatomický korelát (obr. 18a CT, obr. 18b PET/CT a obr. 18c PET).

považují $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scintigrafii za klinicky užitečnější vyšetření, zejména v detekci ložisek, která nebyla prokázána při rutinním stážování. Poukazují, že možnou příčinou této diskordance může být odlišný mechanismus akumulace $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI a ^{18}F -FDG. Hung et al [7] naopak při hodnocení 46 fokálních lézí u pacientů s MM oběma metodami detekovali více fokálních lézí pomocí FDG-PET. Metodika vyšetření FDG-PET se však ve výše uvedených studiích významně lišila, ani v jedné nebylo použito hybridního FDG-PET/CT přístroje. Současná moderní PET zařízení jsou schopna detekovat léze, které mají velikost okolo 6 mm, což při scintigrafickém vyšetření pomocí $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI není možné, a proto lze předpoklá-

dat superioritu FDG-PET/CT vyšetření (obr. 15–18).

Význam zobrazovacích metod pro klinickou praxi

Kromě klasických forem onemocnění existují ty, které bez zobrazovacích metod neodhalíme – jedná se zejména o non/hyposekreční nebo solitární formu.

Ve skupině MGNV jen MRI, nebo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scintigrafie nebo FDG-PET/CT spolehlivě prokáží počínající MM.

Přesnou cílenou biopsii lze provádět pouze pomocí navigace zobrazovacími metodami.

Kompresie obratlů se vyskytuje v 50 % onemocnění, validita CT, MRI a RTG snímků je zhruba stejná.

Epidurální propagace patologické masy existuje v 10–15 % onemocnění, rozhodující je MR vyšetření.

Pro časný posouzení efektu terapie jsou rozhodující metody nukleární medicíny.

Doporučený algoritmus vyšetření

Akutní formy MM

1. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scintigrafie nebo FDG-PET/CT vyšetření.
2. Při podezření na epidurální propagaci MRI vyšetření.
3. RTG snímky při podezření na kompresi obratlů.

Chronické formy MM

Při podezření na kompresi obratlů nebo patologickou zlomeninu peri-

ferního skeletu RTG snímky, při podezření na kompresi míchy okamžitě MRI.

Sledování efektu terapie

Ohledně ukončení terapie ^{99m}Tc -MIBI scintigrafie nebo FDG-PET/CT, až po několika týdnech MR.

Literatura

- Bacovsky J, Scudla V, Mysliveček M et al. Scintigraphy using (^{99m}Tc) -MIBI, a sensitive parameter of activity of multiple myeloma. *Neoplasma* 2005; 52: 302–306.
- Balleari E, Villa G, Garre S et al. Technetium-99m-sestamibi scintigraphy in multiple myeloma and related gammopathies: a useful tool for the identification and follow-up of myeloma bone disease. *Haematologica* 2001; 86: 78–84.
- Bredella MA, Steinbach L, Caputo G et al. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *Am J Roentgenol* 2005; 184: 1199–1204.
- Durie GM, Waxman A, D'Agnolo A et al. Whole-Body 18F-FDG PET Identifies High-Risk Myeloma. *J Nucl Med* 2002; 43: 1457–1463.
- El-Shirbiny AM, Yeung H, Imbriaco M et al. Technetium-99m-MIBI versus fluorine-18-FDG in diffuse multiple myeloma. *J Nucl Med* 1997; 38: 1208–1210.
- Fonti R, Del Vecchio S, Zannetti A et al. Bone marrow uptake of ^{99m}Tc -MIBI in patients with multiple myeloma. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 214–220.
- Hung GU, Tsai CC, Tsai SC et al. Comparison of Tc-^{99m} sestamibi and ^{18}F -FDG-PET in the assessment of multiple myeloma. *Anticancer Res* 2005; 25: 4737–4741.
- Mahfouz T, Miceli MH, Saghafifar F et al. ^{18}F -Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Contributes to the Diagnosis and Management of Infections in Patient With Multiple Myeloma: A Study of 165 Infectious Episodes. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7857–7863.
- Mileshkin L, Blum R, Seymou JF et al. A comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET and technetium-99m sestamibi in assessing patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2004; 72: 32–37.
- Mysliveček M, Bačovský J, Kamínek M et al. Scintigrafie pomocí ^{99m}Tc -MIBI v diagnostice mnohočetného myelomu: senzitivní ukazatel biologické aktivity choroby. *Klin Onkol* 2004; 17: 13–17.
- Mysliveček M, Bačovský J, Kamínek M et al. Prediktivní cena ^{99m}Tc -MIBI scintigrafie u nemocných s mnohočetným myelomem a potenciální úloha metody při jejich sledování po terapii. *Klin Onkol* 2005; 46: 46–50.
- Nanni C, Zamagni E, Farsad M et al. Role of ^{18}F -FDG PET/CT in the assessment of bone involvement in newly diagnosed multiple myeloma: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 33: 525–531.
- Nekula J et al. Zobrazovací metody páteře a páteřního kanálu. Hradec Králové: Nukleus 2005.
- Nekula J, Mysliveček M, Bačovský J et al. Magnetická rezonance a scintigrafie ^{99m}Tc -MIBI v diagnostice a sledování terapie mnohočetného myelomu. *Čes Radiol* 2004; 58: 65–70.
- Pace L, Catalano L, Pinto AM et al. Different patterns of technetium-99m sestamibi uptake in multiple myeloma. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 714–720.
- Pace L, Catalano L, Del Vecchio S et al. Predictive value of technetium-99m sestamibi in patients with multiple myeloma and potential role in the follow-up. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 304–312.
- Schirrmeister H, Buck AK, Bergmann L et al. Positron emission tomography (PET) for staging of solitary plasmocytoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2003; 18: 841–845.
- Walker RC. Imaging tools for 2006, 13–14. In: Focus on Myeloma and Plasma Cell Disorders, Intercontinental Miami – Miami, Florida. Presentation Summaries. Miami, March 24–25, 2006.
- Walker RC. FDG PET Scanning of Multiple Myeloma. In: 50th Society of Nuclear Medicine Annual Meeting. New Orleans: Handout Book Saturday Courses 2003: 233–238.

doc. MUDr. Miroslav Mysliveček, Ph.D.
www.fnol.cz
e-mail: myslivm@fnol.cz

Doručeno do redakce: 4. 9. 2006

www.kardiologickeforum.cz

Diagnostický význam a úskalí hodnocení roztěrového preparátu kostní dřeně u mnohočetného myelomu

V. Ščudla¹, Z. Adam²

¹ III. interní klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

² Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bobunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Souhrn: Náplní předloženého sdělení je podání současného pohledu na význam hodnocení roztěrového preparátu aspirátu kostní dřeně (KD) v diagnostice a sledování průběhu mnohočetného myelomu (MM). Vlastní pozornost je věnována indikaci a technice aspirační biopsie, diagnostickému a diferenciatně-diagnostickému významu hodnocení procentuálního zastoupení plazmatických buněk v kostní dřeni a jejich morfologických odchylek z hlediska odlišení od reaktivní plazmocytozy a monoklonální gamapatie nejistého významu. Stranou zájmu nezůstala ani otázka vybraných morfologických klasifikačních systémů, včetně jejich přínosu pro rozpoznání a předpověď prognózy nemoci. Významná část sdělení je věnována interpretačním limitacím hodnocení roztěrového preparátu KD pro diagnostiku i monitorování průběhu MM, nezbytná pozornost je zaměřena i na indikaci a posouzení významu histologického vyšetření trepanobiopsického vzorku KD a přínosu vybraných speciálních metodik, zejména vyšetření imunofenotypických, proliferativních a apoptotických vlastností plazmocytů. Ze sdělení vyplývá, že kvantitativní i cytomorfológické hodnocení nátěru KD je i v současnosti integrální součástí standardního algoritmu metodik, používaných v diagnostice a sledování průběhu MM, vyžadujících z hlediska techniky odběru KD, zhotovení nátěru a jeho pečlivého zhodnocení, ale i z pohledu klinické interpretace nanejvýš kvalifikovaný přístup.

Klíčová slova: mnohočetný myelom – biopsie kostní dřeně – plazmatické buňky – morfologie myelomových plazmocytů – diagnóza – diferenciatní diagnóza – morfologická klasifikace myelomu – hodnocení průběhu

Diagnostic importance and pitfalls of evaluating bone marrow smear preparation in multiple myeloma

Summary: The aim of this study is to give a current view of the importance of evaluating preparations of smears of bone marrow (BM) aspirates in the diagnosing and monitoring the course of multiple myeloma (MM). Special attention is given to the indication and technique of aspiration biopsy, diagnostic and differential-diagnostic importance of evaluating the percentage representation of plasmatic cells in the bone marrow and their morphological deviation from the point of view of distinguishing them from reactive plasmocytosis and monoclonal gammopathy of undetermined significance. Also addressed is the issue of selected morphological classification systems including their benefits in identifying and forecasting the prognosis for the disease. A large part of the report is dedicated to the interpretational limitations of evaluating BM smear samples for the diagnosis and monitoring of the course of MM, and due attention is also given to indication for and assessment of the importance of histological examination of a BM trepanobiopsic sample of bone marrow and the benefits of particular specialized methods, especially the examination of immunophenotypic, proliferative and apoptotic qualities of plasmocytes. The report shows that quantitative and cytomorphological evaluation of bone marrow samples still forms integral part of the standard algorithm of methods used in MM diagnosing and monitoring, and requires an extremely qualified approach to BM collection, the preparation of the smear and to precise evaluation, as well from the point of view of clinical interpretation.

Key words: multiple myeloma – bone marrow biopsy – plasmatic cells – morphology of myeloma plasmocytes – diagnosis – differential diagnosis – morphological classification of myeloma – course evaluation

Úvod

Mnohočetný myelom (MM) je onemocnění způsobené neoplastickou klonální proliferací elementů konečné vývojové fáze B-lymfocytární linie,

tj. plazmocytů vyznačujících se produkcí monoklonálního imunoglobulinu (MIg, „paraproteinu“, M-proteinu) a projevy orgánové dysfunkce shrnuté do eponyma CRAB (C – hy-

perkalcemie, R – renální insuficience, A – anémie, B – „bone disease“, tj. myelomová kostní nemoc) a které bylo na našem pracovišti rozšířeno na CRABI (I – imunodeficience) [1–3].

Tab. 1. Diferenciální diagnostika monoklonálních gamapatií.

	MGNV • 3 kritéria • ne – AL	D-MM (I-A) • 3 kritéria • Ne-MM, MGNV, SP	Solit. kostní plasmocytom	MM • 3 kritéria • IB-III A/B
1. Plasmocyty v kostní dřeni – plasmocytom/histol.	< 10 % neg.	10–30 %	< 10 % Plasmocytom (histol.)	> 10 % ev. pos.
2. Monoklonální imunoglobulin (v séru / v moči)	Pos. IgG < 30,0 g/l IgA < 20,0 U-BJ < 1,0 g/den	Pos.	Neg., nebo IgG < 35,0 g/l IgA < 20,0 U-BJ < 1,0 g/den (↓ po aktinoter.)	Pos.
3. Dysfunk. orgánu při MM (ROTI)	Neg.	Neg./„mírné“ CRAB	Neg.	Pos. (> 1)
C • S-Ca > 2,8 (mmol/l)	N	Neg.	N	•
R • S-kreatinin > 177 μmol/l	N	Neg.	N	•
A • Hb < 100 g/l	N	Neg.	N	•
B • osteolyt. léze a/nebo OSP s kompr. frakturami	N (KR, MRI, PET)	Neg. (KR) ev. oj. léze (KR, MRI/CT, PET)	N (KR, MRI, PET)	•
• S-albumin	N	N-↓	N	N-↓
• Pokles normálních Ig	±	±	-	+
• PC-PI (%)	Nízký	↓-N (< 1 %)	↓-N	↑-N
• PROGRESE	Stabilita	Stabilita→progrese	Stabilita→progrese?	Posit.

MGNV – monoklonální gamapatie nejistého významu, AL – AL amyloidóza, D-MM – doutnající forma mnohočetného myelomu, SP – solitární plasmocytom, U-BJ – Bence-Jonesova bílkovina v moči, OSP – osteoporóza, KR – konvenční radiografie, MR – zobrazení magnetickou rezonance, CT – výpočetní tomografie, PET – pozitronová emisní tomografie, Ig – imunoglobulin, PC-PI – proliferační (propidium-jodidový) index plazmatických buněk, N – normální hodnota

Klinicko-laboratorní projevy nemoci jsou podmíněny především vnitřními biologickými vlastnostmi neoplasticky transformovaných plazmocelulárních elementů, tj. myelomových buněk, velikostí nádorové masy i reakcí elementů mikroprostředí kostní dřeně (KD), ale i odezvy organismu jako celku. Ke klíčovým mechanismům, uplatňujícím se na rozvoji a klinické manifestaci MM, patří zejména kinetické vlastnosti myelomových buněk, tj. stupeň jejich proliferace a apoptózy [4,5].

Diagnostická kritéria pro mnohočetný myelom

Již z prosté definice MM vyplývá, jak významným kritériem pro rozpoznání onemocnění je procentuální zastoupení plasmocytů v KD, důležitým aspektem jsou ale i jejich morfolo- gické, ultrastrukturální a imunofe-

notypické vlastnosti. Diagnostika MM je integrovanou aktivitou zaměřenou nejenom na odhalení zmnožení morfolo- gicky atypických plasmocytů v KD, ale i na podchycení přítomnosti Mlg v séru a/nebo v moči, radiografických známek osteolytického postižení skeletu a dalších přidružených orgánových projevů vyplývajících ze samotné podstaty nemoci. Vzhledem k tomu, že nejenom klasická SWOG (South West Oncology Group), ale i recentní IMWG (International Myeloma Working Group) diagnostická kritéria MM zahrnují jako jedno ze stěžejních diagnostických znaků přítomnost více nežli 10 % plasmocytů v KD (v normální KD < 5 %), tab., je nutno považovat vyšetření roztěrového preparátu aspirátu KD za prvotní, základní, a tím i nezbytné vyšetření v rámci rozpoznání nemoci [1,3,6]. Klasifi-

kační systém dle SWOG považoval za tzv. velké kritérium přítomnost více nežli 30 % plazmatických buněk, zatímco výskyt 10–30 % byl považován za kritérium malé [6].

Aspirační biopsie KD se provádí obvykle z oblasti zadního horního trnu kosti kyčelní nebo manubria či těla sternální kosti, výjimečně i z oblasti předního trnu kosti kyčelní, a to v podmínkách běžné místní infiltrační anestézie. Jde o vyšetření pro hematologa nebo odborného internistu zcela běžné, prováděné v ambulantních podmínkách a většinou nemocných i relativně dobře snášené, přinášející u MM diagnostický úspěch v 90 % případů [7]. Nutno ale zdůraznit, že vzhledem k ložiskovému charakteru postižení KD může být vyšetření touto technikou nezřídka falešně negativní a vyžadující proto opakované odběry z odlišných částí skeletu,

přednostně ale cíleně z oblasti radiograficky prokázané osteolytické léze nebo místa lokální kostní bolestivosti [8,9]. Indikací aspirační biopsie KD je jakékoliv podezření na možnost mnohočetného myelomu, tj. přítomnost Mlg v séru a/nebo v moči (Bence-Jonesova bílkovina), abnormální koncentrace jednoho z volných lehkých řetězců (VLŘ) κ nebo λ v séru, případně odchylnost poměrového indexu κ/λ , nález nezvykle vysoké hodnoty sedimentace erytrocytů (u sekretorického typu MM nezřídka vyšší nežli 100 mm/hod), přítomnost provleklých nevyjasněných bolestí skeletu, řešení etiologicky nejasné osteoporózy a především nález ostře ohraničených osteolytických lézí v oblasti osového skeletu, nebo projevů sdružených v příznakovém komplexu CRABI (tab) [2,10]. Samotná diagnostika MM založená na analýze aspirátu KD se zabývá nejen hodnocením početního zastoupení plazmocytů v KD, ale i pátráním po přítomnosti kvalitativních odchylek plazmatických buněk, zatímco informaci o charakteru distribuce plazmocytů v KD přináší histologické vyšetření materiálu získaného při histobiopsii [7,9,11]. Je nezbytné, aby žádanka k vyšetření KD obsahovala nejen základní parametry hemogramu, typu i kvantity Mlg i ostatních stěžejních dat, ale i jasně zformulovanou otázku pro hodnotícího lékaře.

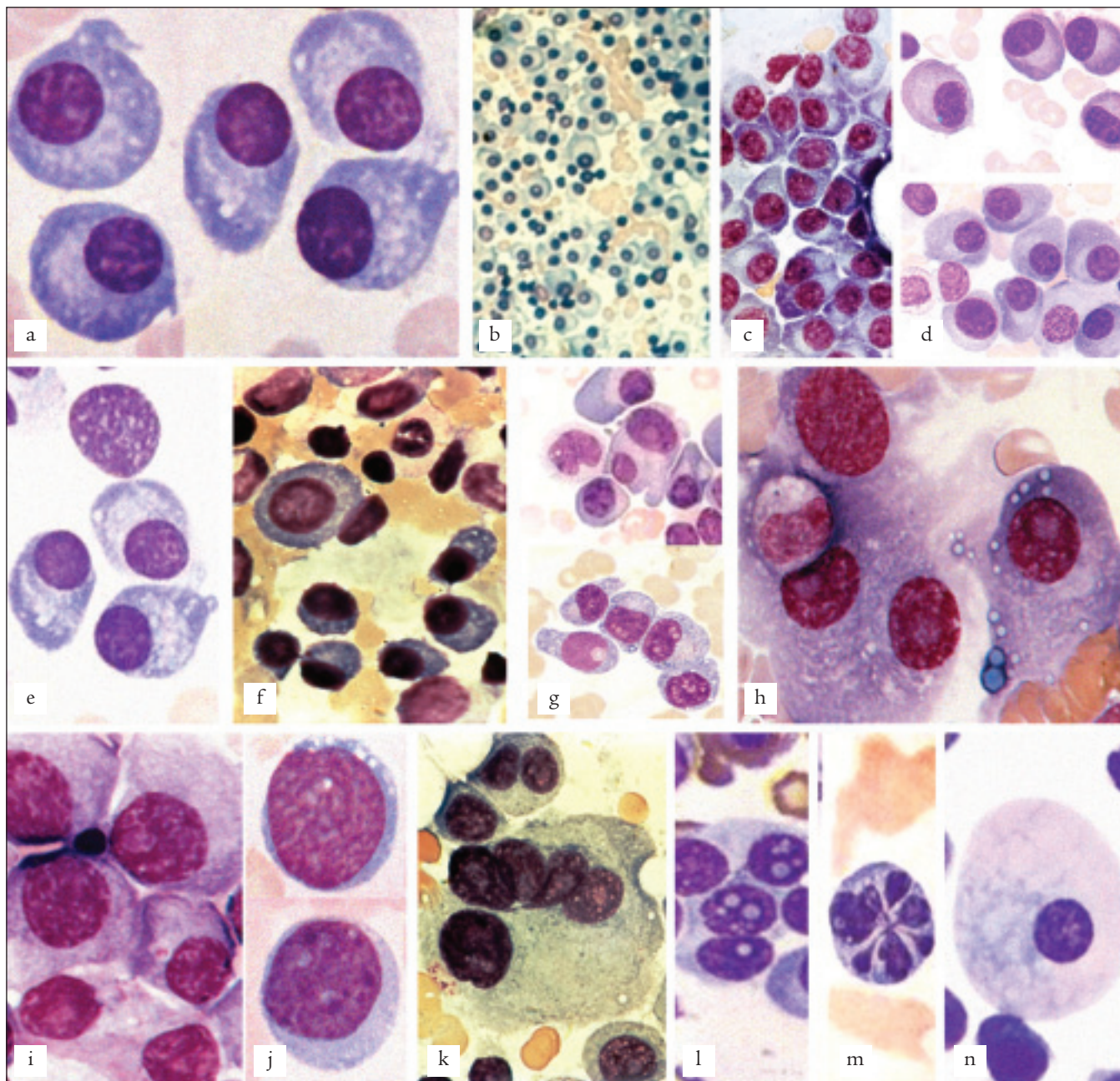
Morfologie plazmatických buněk

Nutno říci, že problematika diagnostiky MM na podkladě kvantitativní i kvalitativní analýzy roztěrového preparátu KD ve světelném mikroskopu a při použití standardního panoptického barvení se již v předchozích dekádách z hlediska poznání uzavřela, nicméně i v současnosti patří nadále k základním pilířům diagnostiky této nemoci. Ne zcela kvalitní interpretace přítomných změn v KD může vést nejen k oddálení diagnózy, ale méně zkušeného lékaře svést i na scestí.

Normální, zralé plazmatické buňky jsou proměnlivé velikosti (9–30 μm), s jádrem oválného tvaru uloženého excentricky, s bohatou a sytě bazofilní cytoplazmou s typickým paranukleárním dvorcem projasnění. Jádro je poměrně malé, bez přítomnosti jadérek, s hrubou jadernou strukturou a s ložiskovou kondenzací chromatinu dávající jádru „loukočovitý“ vzhled. Z morfologického hlediska se tradičně rozlišují dva hlavní typy plazmocytů, a to Marschalkův retikulární typ vyvíjející se v zárodečném centru folikulu, odpovědný za syntézu imunoglobulinu třídy IgG i IgA, a Moeschlinův lymfoplazmocytní typ vznikající mimo germinální centrum a odpovědný především za syntézu imunoglobulinu typu IgM [12].

V případě MM se vyskytuje v KD značně proměnlivý počet plazmocytů s různou mírou zralosti, rozprostřených difúzně, ložiskově a často i smíšeně s pestrou a pro daného jedince s dosti typickou morfologií. Většina nemocných s MM má v KD v období diagnózy nemoci > 10 % plazmatických buněk, průměrný výskyt je 30–40 %, zatímco vzácně, zejména v případě bioptického zastižení myelomového ložiska, může být v nátěru přítomno i více než 90 % plazmocytů zcela vytěsňujících elementy normální krvetvorby. Z cílené analýzy vyplynulo, že 1/3 nemocných má v nátěru při diagnóze < 30 % plazmocytů, 11 % jedinců < 10 % a u 3 % pacientů s MM dokonce < 5 % plazmatických buněk [7,11]. Z uvedeného vyplývá, že izolované hodnocení relativního zastoupení plazmatických buněk v nátěru KD nelze přeceňovat a nemělo by být posuzováno, zejména v případě výskytu 5–15 % plazmocytů, příliš rigorózně a mělo by být v této situaci bezpochyby doplněno o současné histologické vyšetření trepanobioptického vzorku [13]. Je nasnadě, že současné provedení histologického vyšetření zvyšuje diagnostické možnosti MM u dalších 10 % jedinců s negativním cytologickým

hodnocením [10]. Histobioptické vyšetření umožňuje u řady nemocných rozpoznání nápadného zmnožení tukových buněk snižujících procentuální zastoupení plazmocytů v nátěru [9]. Nemocní s atrofií KD se vyznačují naopak relativně vysokým zastoupením plazmocytů v aspirátu v důsledku relativního nadhodnocení celkové plazmocelulární hmoty, zatímco v případě nodulární plazmocelulární infiltrace KD dochází v mimonodulárních oblastech k podhodnocení skutečného plazmocelulárního počtu [9]. K všeobecně velmi častému problému patří i podhodnocení reálného zastoupení plazmocytů v nátěru KD v důsledku nevhodné bioptické techniky se zhotovením nátěru s velkou příměsí periferní krve. Je proto důležité, aby technice aspirační biopsie i zhotovení roztěrového preparátu byla věnována maximální pozornost, neboť ovlivňuje do značné míry validitu interpretačního závěru, a tím i klinickou výtečnost vyšetření. V případě naléhavého podezření na MM by se nemělo s opakováním biopsie KD váhat a nedopustit „ztrátu diagnostické iniciativy“, a tím i oddálení terapeutického řešení. Nutno pamatovat i na skutečnost, že nejkratší jsou z hlediska adekvátní buněčnosti úvodní 1–2 ml dřevěného aspirátu, zatímco při aspiraci více nežli 5 ml dochází k výraznému poklesu procentuálního zastoupení plazmatických buněk [14]. Nutno doporučit, aby v případě nespokojivé technické kvality nátěru bylo svěřeno opakování aspirační biopsie zkušenému lékaři, a to nejlépe hematologovi, který bude hodnocení KD provádět. Nezřídka již makroskopický charakter aspirátu KD ovlivňuje samotnou techniku zhotovení nátěru a jeho znalost zpřesňuje mikroskopické hodnocení, a tím i validitu závěru. Zkušený lékař může dokonce spojit odběr na cytologii, histologii a další speciální vyšetření, např. cytogenetickou analýzu, vyšetření kinetických a imunofenotypických



Obr. 1. Morfologická variabilita myelomových plazmocytů – převážně změny buněčného jádra [16,29].

- a) Zralé plazmatické buňky poměrně uniformního vzhledu, s excentrickým uložením jádra, hrubou strukturou chromatinu a s výrazně bazofilní cytoplazmou s dobře patrným dvorcem paranukleárního projasnění.
- b) Kompaktní infiltrace kostní dřeně poměrně pleiomorfní populací myelomových plazmocytů s chyběním elementů normální krvetvorby.
- c) Ložiskový infiltrát tvořený myelomovými elementy s projevy anizocytózy, anizokaryózy resp. i dvojjadernosti, s heterogenní strukturou jaderného chromatinu s případným náznakem přítomnosti jádérka.
- d) Poměrně zralé myelomové plazmocyty s jistou anizonukleózou; různě objemná, homogenní cytoplazma s přítomností paranukleárního projasnění.
- e) Elementy Marschalkova typu s nápadným paranukleárním, nehomogenním dvorcem projasnění; výrazně excentrické uložení jader s absencí jadérek a s poměrně hutnou strukturou chromatinu.
- f) Myelomové elementy převážně malobuněčného typu s hutnou, kompaktní strukturou jádra.
- g) Poněkud nezralé, pleiomorfní myelomové elementy s výraznou anizocytózou, anizonukleózou, přítomen je i obří dvojjaderný element s nápadnou anizokaryózou a s přítomností jadérek; v dolní části záběru jsou pleiomorfní myelomové elementy s nápadnou anizomorfií jader, s jemnou strukturou chromatinu a s přítomností jemně jaderné i cytoplazmatické vakuolizace.

pokračování na následující straně

- h) Velké, vysoce anaplasticky dediferencované myelomové plazmocyty s jemnou, retikulární strukturou jádra a s dobře patrnými jádérky; bohatá, síťovitě uspořádaná cytoplazma s vymizením paranukleárního projasnění a vpravo i s přítomností světlemodrých Russellových tělísek.
- i) Skupinka myelomových plazmocyťů se zřejmou jadernou pleiomorfií, retikulární chromatinovou strukturou a s diskretní přítomností jáderek; bohatá, lehce narůžovělá, nehomogenní cytoplazma s vymizením paranukleárního projasnění v Golgiho zóně a s ojedinělými azurofilními granulacemi zřetelné projevy jádro-cytoplazmové maturační asynchronie.
- j) Vysoce nezralé myelomové elementy plazmoblastického charakteru s velkým, centrálně uloženým jádrem, s velmi jemnou chromatinovou strukturou, s náznakem drobných jáderek a se sporou, homogenní, světle bazofilní cytoplazmou s chybějícím paranukleárním projasněním; u plazmoblastického elementu v horní části záběru je zřejmá ložisková vakuolizace cytoplazmy.
- k) V popředí obří, 5-jaderný plazmocyt s výraznou anizokaryózou, s různorodou strukturou jaderného chromatinu a s přítomností objemných jáderek; bohatá, světle bazofilní a inhomogenní cytoplazma.
- l) Zčásti syncytiálně uspořádané myelomové plazmocyty s nápadnou kohezí, s jemnou strukturou jádra a s vícečetnými, ostře ohraničenými intranukleárními denzními tělísky Dutcherova typu; sytě bazofilní, chudší cytoplazma s vesměs chybějícím paranukleárním projasněním.
- m) Myelomový element s výraznou hypersegmentací jádra (7 segmentů charakteru „rosety“), vyplňujícího většinu buněčné plochy.
- n) Plazmatická buňka s velmi malým, pyknotickým a lehce excentricky uloženým jádrem; cytoplazma s ložiskově světle bazofilní nehomogenní strukturou a s rozáhlým difúzním narůžovělým zbarvením (buňka v apoptóze).

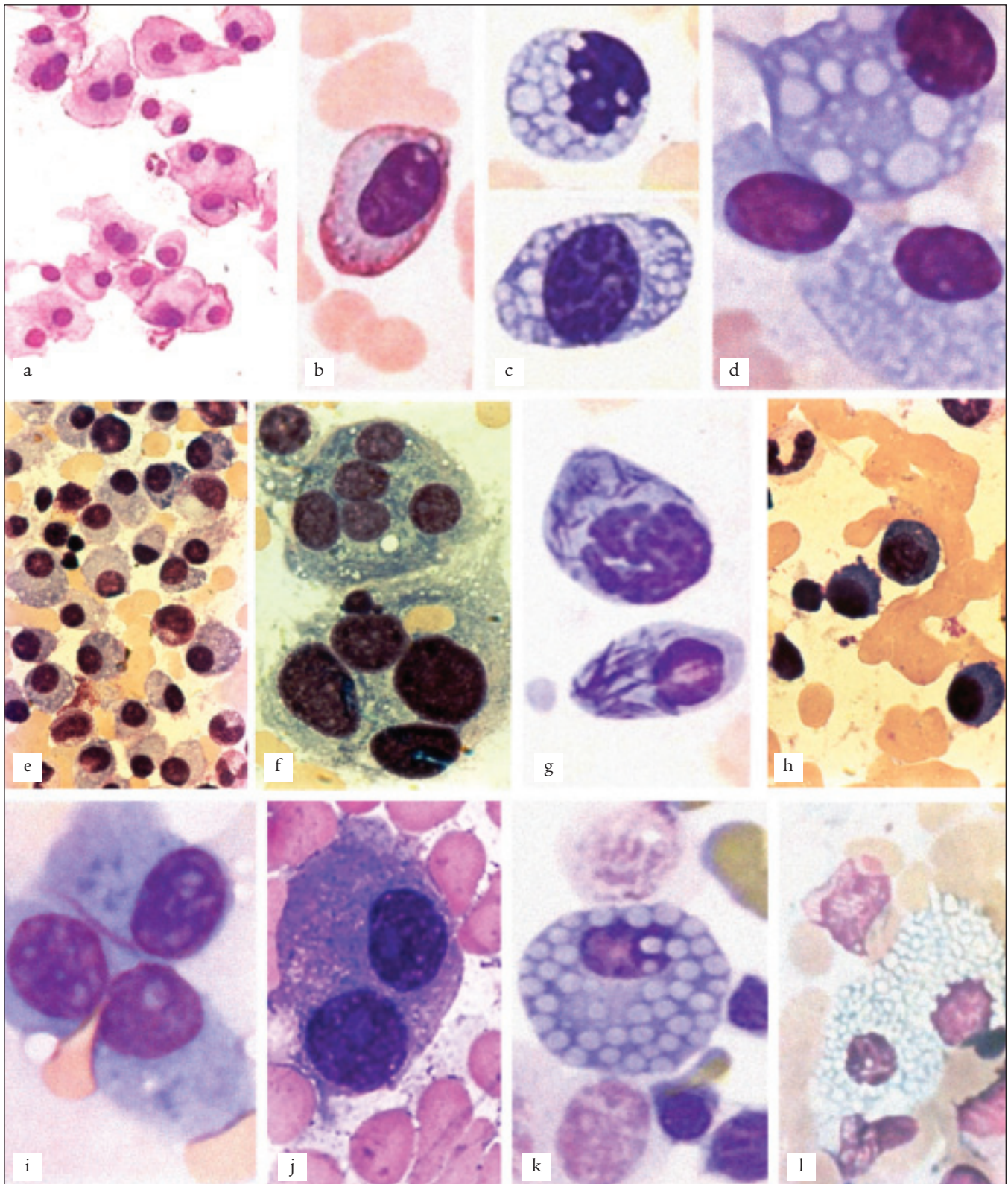
vlastností myelomových buněk do jednoho výkonu a zbavit nemocného opakovaní tohoto nepříjemného zároku.

Nutno zdůraznit, že z hlediska rozpoznání MM je důležitá nejenom kvantitativní, ale i kvalitativní analýza plazmocyťů KD, nalézající uplatnění v diagnostice MM zejména v hraničních situacích, např. v případě nízkého, < 5% výskytu plazmocyťů v KD. Z morfologických odchylek je zejména důležité odhalení vyjádřené maturační jádro-cytoplazmové asynchronie, přítomnosti nápadných jáderek, výrazné variability vesměs většího a různě tvarově změněného jádra, zvětšené velikosti buněk a relativně zralého charakteru cytoplazmy [15]. Nutno upozornit, že v důsledku neobvykle vysoké hodnoty M-proteinu v plazmě může mít pozadí roztěrového preparátu hodnoceného s pomocí světelného mikroskopu namodralý kolorit [8]. Změny morfologie myelomových plazmocyťů zahrnují různě vyjádřenou variabilitu velikosti a tvaru buněk (anizocytóza) i samotného jádra (anizonukleóza) včetně rozmanitého charakteru jeho struktury, výskyt vícejadernosti a jaderné hypersegmentace, přítomnost různého počtu a velikosti jáderek (obr. 1), změny množství, uspořádání

a tinkčních vlastností cytoplazmy a v některých případech i přítomnost různých cytoplazmatických inkluzí a nález mitotických obrazců (obr. 2) [8,16,17].

U MM nabývají plazmatické buňky často pestrých až bizarních kvalitativních proměn, s různě vyjádřenými projevy buněčné nezralosti a anaplazie. Je známo, že nález pouze nízkého počtu vysoce abnormálních plazmocyťů v jinak normální KD umožňuje při jisté zkušenosti hodnotitele rozpoznání MM. Při vyšetření KD nutno počítat s tím, že morfologie myelomové populace je neobvykle rozdílná. Vedle „zralých“ forem s elementy velmi podobnými normálním plazmocyťům se vyskytují i formy „malobuněčné“ s převahou elementů lymfoplazmocyťárního typu, nebo naopak populace elementů střední a větší velikosti s projevy atypie a nezralosti, s nízkým indexem excentricity, s vysokým jádro-cytoplazmovým poměrem, se sporou cytoplazmou s vymizením paranukleárního projasnění a s případnou vakuolizací cytoplazmy. Množství cytoplazmy je značně proměnlivé, stupeň bazofilie je značně variabilní a při použití standardního barvení odráží množství RNA, přičemž paranukleární projasnění se nachází

v oblasti Golgiho aparátu, v němž je zpracováván a glykosylován imunoglobulin před sekrecí z buňky [18]. Myelomové plazmocyty se vyznačují v důsledku poruch sekrece Mlg neobvyčejnou pestrostí zejména cytoplazmatického obrazu. Občasně lze pozorovat přítomnost jednoho či více višňově červených, nebo světle modrých hyalinních a PAS pozitivních denzních inkluzních tělísek Russellova typu vznikajících v důsledku nahromadění sekrečního produktu v cytoplazmě, která se při lýze buněk mohou uvolnit i do intersticia. Jejich protějškem obdobného vzhledu, ale s umístěním v oblasti jádra jsou pseudointranukleární denzní tělíška Dutcherova, vznikající v důsledku intranukleární invaginace cytoplazmy [8,15,16]. Vyplnění buněčné cytoplazmy světle modrými, narůžovělými, případně i bezbarvými sférickými denzními inkluzemi vznikajícími v důsledku nadměrné akumulace imunoglobulinu a vedoucí k multicyklickému vyklenutí okraje buňky vede k tomu, že plazmocyt nabývá hroznovitěho vzhledu (Mottova buňka resp. morula či *grape cell*) [19]. Rumělkové difúzní zbarvení cytoplazmy napodobující záři zapadajícího slunce („plápolající cytoplazma“) se zvýrazněním okrajů buňky způsobeným



Obr. 2. Morfologická variabilita myelomových plazmocytů – převážně změny cytoplazmatické [16,29].

- a) Většinou velké, případně dvojjaderné myelomové elementy s výrazně růžovým zbarvením vesměs objemné cytoplazmy a s nápadnou okrajovou karminofilii (plaménkové buňky); převážně malá, zřetelně pyknotická jádra s různorovou nitrobuněčnou lokalizací.
- b) Myelomový plazmocyt s objemnou cytoplazmou s nehomogenními tinkčními vlastnostmi a s oblastmi převážně paranukleární bazofilie a výrazné, nehomogenní okrajové karminofilie; polárně uložené reniformní jádro s náznakem pyknózy.
- c) Plazmocyty s nápadnou vakuolizací bazofilní cytoplazmy; nahoře deformace pyknotického jádra s potlačením chromatinové struktury a s indentacemi polycyklického charakteru v důsledku ložiskové invaginace cytoplazmy. *pokračování na následující straně*

- d) Myelomové elementy s nápadnou anizocytózou, s výraznou heterogenní vakuolizací abundantní cytoplazmy dávající buňkám pěnovitý vzhled.
- e) Masivní infiltrace kostní dřene pleiomorfními myelomovými plazmocytami s poměrně kompaktní strukturou jader; cytoplazma s lehkou karminofilíí a s jemnou vakuolizací difuzního charakteru postrádající paranukleární projasnění v Golgiho zóně.
- f) Obří, polyploidní myelomové elementy s nápadnou anizokaryózou a bohatou, lehce bazofilní a vakuolizovanou cytoplazmou s rozvolněnými, vláknitými okraji; v níže uloženém elementu obraz fagocytózy erytrocytu.
- g) Myelomové elementy s nápadnou anizocytózou a s pyknózou jader; středně bazofilní cytoplazma je vyplněna četnými azurofilními jehličkovitými inkluzemi (krystalická forma denaturovaného imunoglobulinu).
- h) Myelomové plazmocytami s nápadnou bazofilíí cytoplazmy; element při levém okraji s vybíhajícími pupenci cytoplazmy („cytoplasmatic blebs“).
- i) Myelomové plazmocytami se středně bazofilní cytoplazmou a s přítomností nenápadných, neostrých, sytě bazofilních inkluzí (Snapper- Schneidovy inkluze); v jádrech patrna vesměs prominentní, vícečetná jádérka vezikulárního charakteru.
- j) Obří dvojjaderná figura s nápadnou anizonukleózou; modrorůžová, jemně vakuolizovaná cytoplazma se shluky bazofilního materiálu dávající cytoplazmě zrnitý vzhled.
- k) Myelomová buňka s bohatou, přiměřeně bazofilní cytoplazmou vyplněnou vyjma Golgiho zóny mnohočetnými, dobře ohraničenými světlemodrými denzními tělísky Russellova typu; pyknotické oválné jádro je umístěno polárně při okraji buňky (Mottova morula).
- l) Dva plazmotelulární elementy s voštinovitou strukturou cytoplazmy, s polycyklickými konturami buněk, nazelenalým zbarvením cytoplazmy a s pyknotickými jádry (thesaurocyty, resp. elementy Gaucherova typu).

ucpáním sekrečních kanálků při buněčném okraji precipitáty Ig vede ke vzniku tzv. plaménkových buněk, které se poněkud častěji vyskytují u IgA typu myelomu [15,20]. Ojedinele lze pozorovat i elementy Gaucherova typu, resp. charakteru thesaurocytu (*storage cells*) s bohatou, modrozelenou, fibrilárně uspořádanou cytoplazmou a s malým, pyknotickým jádrem vytlačeným k okraji buňky. Ojedinele lze zachytit i elementy s vilózními okraji cytoplazmy a zřídka i buněčné formy s jehličkovitými-krystalickými inkluzemi (intracytoplazmatická krystalizace alterovaného Ig nebo glykoproteinu) [12,20], nebo s projevy buněčné fagocytózy [21]. Nutno ale zdůraznit, že tyto cytoplazmatické, pro morfologa zajímavé a interpretačně atraktivní změny, nejsou pro MM i ostatní plazmotelulární neoplazie patognomonické, nemají prognostický význam a mohou být občas pozorovány i u reaktivní plazmocytózy nebo dokonce i v KD zdravého jedince [15,19].

Pro samotnou cytomorfológickou diagnostiku MM jsou mnohem důležitější nežli změny cytoplazmatické atypie jaderné. Myelomové plazmocytami mívají velká jádra, převyšující

nezřídka 2–3krát objem cytoplazmy, namísto hutného, loukoťovitě uspořádaného chromatinu lze nalézt jemnou jadernou strukturu velmi podobnou struktuře blastických elementů. Tvar jádra je proměnlivý s možnou přítomností zářezu či náštěpu, s lobulací, ojedinele i cerebriformního charakteru. Jádro má tendenci k centrálnímu uložení, což je vyjádřeno nízkým indexem excentricity, bývá přítomen i vysoký poměr velikosti jádra a cytoplazmy, častým nálezem je přítomnost velkých, nápadných a ostře ohraničených jadérek. Velmi nezralé, anaplasticky vysoce dediferencované typy se vyznačují přítomností elementů plazmoblastického typu s velmi jemnou strukturou jádra a s přítomností prominentních jadérek, ke znakům zhoubného charakteru procesu patří podle některých autorů i přítomnost jaderných inkluzí (Dutcherova tělíska) a buněčná vícejadernost [19]. Z hlediska morfologické diagnostiky MM je snad nejdůležitějším nálezem diskordance mezi stupněm nezralosti jádra a zralostí cytoplazmy, vyznačující se její bohatostí a sytou bazofilíí [15]. Nutno podotknout, že u řady nemocných s MM se bohužel morfologický

obraz myelomového klonu, vyhodnocený s pomocí světelného mikroskopu, podstatně neliší od normálních plazmocytů, což významně oslabuje možnosti samotné morfologické diagnostiky. Myelové plazmocytami jsou v roztěrovém nátěru KD rozprostřeny obvykle difuzně spolu s krvetvornými elementy, velmi často je však přítomna nehomogenní distribuce s různě nápadným ložiskovitým, občasně i syncytiálním nakupením elementů plazmotelulární série a ojedinele i s přítomností plošných, případně i kompaktních okrsků myelomové infiltrace s úplným chyběním elementů normální krvetvorby. Nález plošných plazmotelulárních infiltrátů, dokumentujících tzv. „mass“ efekt s obrazem kompletní náhrady normální kostní dřene myelomovými buňkami jako vyústění nekontrolované proliferace maligního klonu, je z diagnostického hlediska velmi důležitý [11]. Tento patologický mikroanatomický obraz totiž kontrastuje s nálezem nahodile disperzního uspořádání neagregovaných plazmocytů u reaktivní plazmocytózy. Míru a charakter infiltrace KD myelomovým procesem lze ale podstatně lépe nežli při

hodnocení roztěrového preparátu aspirátu KD zhodnotit histologickým a imunohistochemickým vyšetřením trepanobiopsického vzorku. Je známo, že výskyt plazmocelulárních elementů se může při srovnání nálezu v roztěrovém a histologickém obraze často velmi podstatně lišit [11,13]. Příčinou bývá nejčastěji steatóza, fibróza nebo hypoplazie KD, zejména ale nodulární charakter myelomové infiltrace KD.

Bylo zjištěno, že stupeň infiltrace KD myelomovými plazmocytami jako projev rozsahu nádorové masy má nepochybný vztah k prognóze nemoci. Příznivá prognóza, vyjádřená dlouhým celkovým přežitím, je spojena s méně než 20% zastoupením plazmocytů v KD, zatímco > 50% infiltrace je spojena s nepříznivou prognózou a s krátkým celkovým přežitím [11]. V případě nízkého zastoupení plazmocytů, postrádajících výše specifikované kvalitativní odchylky a chybění dřevných agregátů, je rozpoznání MM při analýze KD svízelné a založeno na současném zhodnocení klinických a laboratorních ukazatelů a samozřejmě i na současném provedení aspirační biopsie i trepanobiopsie s histologickým vyšetřením histobiopsického vzorku [9,11,13].

Hodnocení průběhu nemoci

Je nasnadě, že v průběhu MM dochází s ohledem na výsledek léčby (kompletní remise vs relaps nemoci vs prvotní léčebná rezistence s trvalou progresí choroby) k poklesu i k naopak normalizaci početního zastoupení plazmocytů v KD, nebo naopak k jejich numerické perzistenci či různě rychlému nárůstu a v případě terminální fáze choroby k jejich enormnímu zmnožení s prohloubením morfoloické nezralosti, pleiomorfie a anaplastické dediferenciace s průvodním útlakem elementů normální krvetvorby, provázené případně i rozvojem paraneoplastické či polékové dyshemopoézy. Ke standardnímu

algoritmu vyšetření, používanému v rámci sledování průběhu choroby, proto patří opakované vyšetření KD s monitorováním kvantitativních i kvalitativních změn zejména v klíčových údobích nemoci, tj. při hodnocení výsledku léčby (léčebná odezva, remise, rezistence k chemoterapii nebo progresi nemoci), při ověření trvání dlouhodobé stabilní/plateau fáze nemoci, zejména ale při podezření na opětovný relaps či progresi choroby. Důležitost hodnocení poměrů v KD z hlediska výskytu plazmocelulární populace vysvětluje i z kritérií doporučených pro hodnocení dosažení a stanovení úplnosti remise choroby po prodělané léčbě, kdy podmínkou kompletní remise je zcela normální zastoupení plazmocytů v KD [22]. Neobyčejně důležité je hodnocení poměrů v KD zejména v případě tzv. „hyposekrečního relapsu nebo progresi MM“, vyznačující se významným nárůstem plazmocytů v KD bez průvodního vzestupu koncentrace Mlg v séru a/nebo v moči (důsledek anaplastické dediferenciace myelomové buňky se snížením či dokonce ztrátou schopnosti sekrece Mlg). Neobyčejný význam má hodnocení poměrů v KD při sledování průběhu choroby u prvotně asekretorické a hyposekretorické (*low secretory*) formy MM, případně i u MM IgD a Bence-Jonesova typu vyznačujícími se jistými metodickými úskalími v hodnocení pohybu a množství M-komponenty. Přes nepochybnou důležitost tohoto přístupu je ale nutné vyšetření a komplexní zhodnocení dalších klíčových ukazatelů MM, tj. klinického obrazu (zejména přítomnosti kostní bolesti), hladiny Mlg v séru a/nebo v moči, koncentrace VLŘ zejména u Bence-Jonesova a nesekečního typu MM, radiografického vyšetření skeletu (výběrově i MRI, FDG PET-CT a ^{99m}TcMIBI scintigrafie) a ukazatelů shrnutých v eponymu CRABI. Výsledek vyšetření KD musí být vždy hodnocen v kontextu ostatních klíčových vyšetření

a testů sloužících k hodnocení průběhu a aktivity MM.

Morfologické klasifikační systémy

V průběhu předchozích více než 50 let byla sestavena řada klasifikačních systémů, snažících se na podkladě morfoloické analýzy plazmocelulárních elementů ve světelném mikroskopu vydělit morfoloické typy MM, využitelné v diagnostice, zejména ale v předpovědi klinického průběhu a prognózy nemoci [7,23,24]. V klinické praxi doznal určitého uplatnění systém navržený Greippem, rozdělující MM do 3 skupin podle stupně buněčné diference s tím, že z prognostického hlediska je nejdůležitější rozpoznání plazmoblastického typu myelomu [25,26]. Plazmoblastické elementy se vyznačují neobyčejně jemnou retikulární strukturou jádra s pouze minimální, nebo chybějící kondenzací chromatinu, přítomností velkého (> 10 μm), koncentricky uloženého jádra, a/nebo velkého jádérka (> 2 μm), sporou cytoplazmou zaujímající méně než polovinu jaderné plochy s chybějícím paranukleárním projasněním. Za plazmoblastický typ MM je považována situace vyznačující se přítomností nejméně 2 elementů plazmoblastického typu při vyhodnocení nejméně 500 plazmocelulárních buněk. Rozsáhlá studie ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) prokázala v souboru nově rozpoznávaných nemocných s MM, že plazmoblastický typ se vyskytuje u 1/10 nemocných a je velmi významným a nezávislým faktorem prognózy [25]. Medián celkového přežívání byl u plazmoblastického typu 1,9 roku, u neplazmoblastického 3,7 let, přičemž obdobný, statisticky významný rozdíl byl zaznamenán i při hodnocení délky období do progresi choroby po dosažení remise nemoci. V další, obdobně koncipované studii, bylo zjištěno, že plazmoblastický typ MM byl nezávislým prediktorem prognózy u nemocných léčených v relapsu

nebo v progresi nemoci vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací krvetvorných buněk s tím, že délka mediánů celkového přežití od autologní transplantace byla 5 a 24 měsíců, zatímco délka mediánů do progresu choroby činila 4 a 12 měsíců [27]. Současné hodnocení stupně infiltrace KD myelomovými plazmocytami (< 20 %, 20–50 % a > 50 %) a jejich morfologických charakteristik (plazmocytární vs. plazmoblastický typ) prokázalo také výrazné rozdíly v délce mediánů celkového přežití (72, 23 a 6 měsíců) [28]. Pro zkušeného, morfologicky orientovaného hematologa není neznámou skutečností, že v pozdní, progresivní fázi nemoci dochází k výraznému nárůstu plazmoblastických elementů v KD, takže v terminálním období mohou tyto formy představovat dominantní populaci [29]. Navazující, hlouběji koncipované studie prokázaly, že plazmoblastický typ MM se vyznačuje rovněž vysokým výskytem závažných cytogenetických změn [27], vysokou hodnotou proliferativního indexu, hyperkalcémií a častým výskytem ras-mutace [25]. Neobvykle systematicky pojatá a zejména mezi patologií všeobecně rozšířená Bartlova klasifikace MM rozčleňuje nemocné na skupinu s nízkým (plazmocytů Marschalkova typu a malobuněčného charakteru), se středním (nález plazmocytů s našťipnými jádry a přítomnost polymorfních i asynchronních typů) a s vysokým stupněm malignity (plazmoblastický typ) [9,13]. Dnes již historická klasifikace dle Lopeze-Cardoza se vyznačovala tříděním MM podle I. až IV. stupně plazmocelulární dediferenciace (dobře, středně, vysoce dediferencovaný typ a typ anaplastický) [24]. Přestože většina předchozích morfologických klasifikací založených na analýze plazmatických buněk s pomocí světelného mikroskopu prokázala svou klinickou účinnost a vztah k prognóze, nedoznala širšího uplatnění v klinické praxi.

Mezi příčiny patří okolnost, že morfologické hodnocení myelomových buněk je značně subjektivní s omezenou reproduktibilitou a vyžadující značnou morfologickou zkušenost, trpělivost a interpretační erudici. K limitujícím okolnostem patří i okolnost, že morfologie plazmatických buněk závisí do jisté míry i na technické kvalitě nátěru a výběru vhodné části nátěru k samotnému hodnocení (viz rozdíly ve velikosti buněk a jejich součástí včetně jaderné struktury v okrajově tenké části nátěru a ve „startovací-husté“ části roztěrového preparátu). Další okolností je doslova záplava nových, objektivně měřitelných a snáze dostupných ukazatelů s významným prognostickým dopadem, vycházejících z hodnocení vnitřních biologických vlastností myelomové tkáně, charakteristik mikroprostředí KD případně i reakce celého organismu, které význam morfologického pohledu významně oslabily.

Diferenciální diagnostika myelomu z hlediska hodnocení kostní dřeně

V případě iniciační fáze MM je nutné jeho odlišení zejména od reaktivní plazmocytózy (RP) provázené obvykle polyklonální hyperimunoglobulinémií, a pouze zřídka přítomností nevelké M-komponenty. Reaktivní zmnožení polyklonálních plazmocytů provází chronické zánětlivé stavy, různé bakteriální a virové infekce, chronická parenchymatózní onemocnění jater včetně jaterní cirhózy, diabetes mellitus, revmatoidní artritidu a ostatní difuzní systémové choroby pojiva, různé imunopatologické stavy, Hodgkinovu chorobu a diseminované neoplazie včetně metastatických forem karcinomu. K odlišení od MM přispívá imunohistochemické vyšetření kostní dřeně prokazující v případě RP polyklonální charakter plazmocelulární populace s chybějící restrikcí exprese lehkých řetězců κ nebo λ . V případě RP lze v KD občasné pozorovat zvýšení počtu eozinofilů, mastocytů a megaka-

ryocytů, ojediněle i tzv. plazmocelulární satelitózu, vyznačující se přítomností histiocytu obklopeného plazmatickými buňkami [30].

K odlišení iniciačního stadia MM od MGNV se používá vyhodnocení konstelace IMWG kritérií (tab). Nutno vzít ale v úvahu i okolnost, že ojediněle existují případy MGNV a RP s přítomností 20–30 % plazmocytů v KD. Při hodnocení nátěru KD nutno vzít navíc v potaz i okolnost, že za normálních okolností se mohou i v případě RP vyskytovat dvojjaderné, nikoliv ale vícejaderné plazmocytů. Diagnóze MM nasvědčuje i přítomnost anizonukleózy, projevy jaderné nezralosti a nález jaderných inkluzí [17,19]. Čím vyšší je stupeň jaderné nezralosti, a čím větší jsou jádérka, tím větší je pravděpodobnost maligního charakteru hodnoceného procesu [13,31]. Důležitým diferenciálně diagnostickým znakem napomáhajícím odlišení MM od RP, je přítomnost maturační asynchronie jádra a cytoplazmy (N/C asynchronie) a zastoupení kompaktních a prstěnitých jadérek [32]. K přesnému vyhodnocení přítomnosti a stupně N/C asynchronie plazmatických buněk lze s výhodou použít elektronové mikroskopie [23,32] zpřesňující nejenom diagnostiku MM a jeho odlišení od RP, ale i posouzení prognózy nemoci [33,34]. V případě plazmoblastického typu MM je nutné odlišení od postižení KD v rámci imunoblastického lymfomu B-typu s plazmocytoidní diferenciací a metastatické formy vysoce anaplastických nádorů včetně karcinomu. Obávaným diagnostickým omylem každého hematologa je záměna MM za tzv. „pseudomyelom“ vyznačující se přítomností generalizovaného neoplastického procesu s nálezem osteolytických lézí, reaktivní plazmocytózy a M-komponenty v séru. Pro méně zkušeného hodnotitele KD je někdy svízelné rozlišení vysoce dediferencovaných myelomových elementů od dyserytropoetických erytroblastů

a nebo i osteoblastů. Nutno opětovně připomenout, že i neoplastické plazmocyty mohou být zralého typu a čistě cytologické odlišení od reaktivní populace je proto prakticky nemožné [17]. Samotný nálezn v KD nemusí být vzhledem k tomu, že i nádorové plazmocyty mohou být dobře diferencované jednoznačně patognomický pro zhoubný plazmocelulární proces [15].

Speciální, komplementární vyšetření

V současnosti lze považovat vyšetření roztěrového preparátu KD, raději ale se současným vyšetřením histobiopického vzorku, za iniciální, bazální a standardní diagnostický krok, vyžadující ale z pohledu současné úrovně hematologie většinou provedení řady dalších, diagnosticky přínosných testů. K vyhodnocení klonality plazmatických buněk lze použít imunohistochemické vyšetření řezového preparátu KD, dle některých zkušeností případně i imunofenotypizaci plazmocyty v aspirátu KD s pomocí průtokové cytometrie s možností průkazu restrikce κ/λ poměru v důsledku dominantní exprese jednoho typu lehkého řetězce. Lze využít i individuálního vyšetření imunofenotypu plazmatických buněk, neboť myelomové elementy se obvykle vyznačují pozitivní expresí značek CD13+, CD38+, CD45-, CD56+, CD79a+, CD126+ a zejména CD138+, zatímco pozitivita CD19 a CD20 je značně variabilní [12,35,36].

Nelze pominout, že plazmatické buňky produkují různé cytokiny, včetně IL-6, což je hlavní cytokin uplatňující se spolu se svým receptorem (IL-6R) v aktivaci proliferace a útlumu apoptózy myelomových plazmocyty a VEGF (vaskulární endotelový růstový faktor) i HGF (hepatocytární růstový faktor), mající důležitou roli v procesu angiogenezy. Myelomové buňky rovněž exprimují mj. IL-1 β a TNF α (faktor nekrotizující tumory) a RANKL (liganda receptoru nukleárního faktoru κ -B),

což jsou neobvyklejné potentní působky podílející se na aktivaci osteoklastické kostní resorpce, a tím i na rozvoji myelomové kostní nemoci [37,38]. Neobvyklejné důležitou vlastností myelomových plazmocyty a významným prognostickým faktorem MM je hodnota proliferativního indexu, vyšetřitelná v našich podmínkách nejlépe s pomocí průtokové cytometrie stanovením tzv. propidium-jodidového indexu plazmatických buněk (PC-PI), kde hraniční hodnota 2,9 rozděluje nemocné na jedince s významně odlišnou délkou mediánu celkového přežití. Významný vztah k prognóze byl rovněž sledován i při vyhodnocení stupně apoptózy myelomových buněk s pomocí tzv. annexin-V indexu, kde hodnota apoptotického indexu PC-AI 4,4 rozděluje nemocné do skupin s významně odlišnou prognózou [4].

Závěr

Z uvedeného vyplývá, že cytomorfoloické vyšetření aspirátu kostní dřeně má v diagnostice MM zásadní význam, patří do spektra bazálních a standardních vyšetření s tím, že procentuální zastoupení plazmocyty v KD je jedním ze základních SWOG i IMWG diagnostických kritérií MM a přístupem důležitým z hlediska odlišení MM od RP a MGNV. Vzhledem k tomu, že hodnocení roztěrového preparátu může být z hlediska rozpoznání MM nezřídka falešně negativní (např. příměs periferní krve, hypocelularita nebo tukový charakter KD, zejména ale nodulární charakter myelomových mas), patří ke standardnímu postupu provedení současné histobiopsie s odběrem materiálu na speciální vyšetření (např. cytogenetické, buněčnou imunofenotypizaci, vyšetření kinetických vlastností myelomových buněk aj). Je proto důležité, aby si lékař, kterému se dostává do rukou výsledek hodnocení roztěrového preparátu aspirátu KD, byl vědom skutečných možností i limitací této diagnostické techniky

z hlediska rozpoznání i sledování průběhu MM. Je nasnadě, že optimální podmínky ke skutečně vysoce validnímu zhodnocení standardního roztěrového preparátu KD má komplexně vzdělaný hematolog, spojující morfoloické erudici s klinickým pohledem a s kritickou interpretací stěžejních klinicko-laboratorních dat.

Zpracována s podporou
VVZ 6198959205

Literatura

1. Kyle RA, Child JA, Durie BGM et al. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma, and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Brit J Haematol* 2003; 121: 749-757.
2. Adam Z, Študla V, Neubauer J. Mnohočetný myelom. In: Adam Z, Vorlíček J et al. *Hematologie II. Přehled maligních hematologických nemocí*. Praha: Grada Publishing 2001: 461-502.
3. Adam Z et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou, Myelomovou sekcí ČHS a experty Slovenské republiky pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2005; 51(Suppl 1): 3-51.
4. Scudla V, Ordeltova M, Minarik J et al. Prognostic significance of plasma cell propidium iodide and annexin-V indices and their mutual ratio in multiple myeloma. *Neoplasma* 2006; 53: 213-218.
5. Scudla V, Ordeltova M, Bacovsky J et al. The relationship between proliferation and apoptosis in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance or multiple myeloma. *Hematologica* 2005; 90: 1713-1714.
6. SWOG Southwest Oncology Group. Remission maintenance therapy for multiple myeloma. *Arch Int Med* 1975; 135: 147-152.
7. Kyle RA, Bayrd ED. *The monoclonal gammopathies. Multiple myeloma and related plasma-cell disorders*. Springfield: Charles Thomas Publisher 1976.
8. Sakalová A et al. *Generalizovaný plazmocytóm*. Bratislava: Veda 1983.
9. Frisch B, Bartl R. *Biopsy interpretation of bone and bone marrow*. London: Arnold 1999.

10. Špička I et al. Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. Praha: Galén 2005.
11. Bartl R, Frisch B, Burkhardt G et al. Bone marrow histology in myeloma: its importance in diagnosis, prognosis, classification and staging. *Brit J Haematol* 1982; 51: 361–375.
12. Grogan TM, Gelbspan D, Rimsza L. Hematologic investigations: morphologic and phenotypic features of myeloma marrow diagnosis. In: Gahrton G, Durie BGM, Samson DM. Multiple myeloma and related disorders. London: Arnold 2004: 102–124.
13. Bartl R, Frisch B, Wilmanns W. Morphology of multiple myeloma. In: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA. Myeloma biology and management. Oxford: Oxford medical publications 1995: 83–123.
14. Pour L, Penka M, Smolej L et al. Hodnocení kostní dřeně u pacientů s mnohočetným myelomem v různých fázích odběru. *Hemat Transf* 2006; v tisku.
15. Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR. Multiple myeloma. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN et al. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004: 2583–2636.
16. Hoffbrand AV, Pettit JE. Sandoz atlas of clinical hematology. 2nd ed. Barcelona: Mosby-Wolfe 1994.
17. Campr V. Morfologické rysy mnohočetného myelomu. In: Špička I et al. Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. Praha: Galén 2005: 44–46.
18. Farquhar MG, Palade GE. The Golgi apparatus (1954–1981) from artifact to center stage. *J Cell Biol* 1981; 91(Suppl): 77–103.
19. Hobbs JR. The immunoglobulins and their abnormalities. In: Hardisty RM, Weatherall DJ. *Blood and its disorders*. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1974: 1319–1373.
20. Drivsholm A, Clausen J. The relationship between the cytology and immunoelectrophoretic pattern in 105 cases of myelomatosis. *Acta Med Scand* 1964; 175: 609–620.
21. Gaja A, Buliková A, Novotný J et al. Plazmocyty s fagocytární aktivitou. *Trans Hemat* 2004; 10: 76–77.
22. Blade J, Samson D, Reece D et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haematopoietic stem cell transplantation. *Brit J Haematol* 1998; 102: 1115–1123.
23. Wutke K, Varbiro M, Rdiger G et al. Cytological and histological classification of multiple myeloma. *Haematologia* 1981; 14: 315–329.
24. Cardozo PL. Atlas of clinical cytology. Herhogenbasch: Targa e.v.s 1975, ISBN 90–90000–16.
25. Greipp PR, Leong T, Bennett JM et al. Plasmoblastic morphology – an independent prognostic factor with clinical and laboratory correlates: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) myeloma trial E9486 report by the ECOG Myeloma laboratory group. *Blood* 1998; 91: 2501–2507.
26. Greipp PR, Raymond NM, Kyle RA. Multiple myeloma: significance of plasmoblastic subtype in morphologic classification. *Blood* 1985; 65: 305–310.
27. Rajkumar SV, Fonseca R, Lacy MQ et al. Plasmoblastic morphology is an independent predictor for poor survival following autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1551–1557.
28. Rajkumar SV, Fonseca R, Dispenzieri A et al. Methods for estimation of bone marrow plasma cell involvement in myeloma: predictive value for response and survival in patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2001; 68: 269–275.
29. Barlogie B, Shaughnessy J, Munshi N et al. Plasma cell myeloma. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS et al. *Williams hematology*. 6th ed. New York: Mc Graw-Hill Medical Publishing Division 2001: 1279–1304.
30. Hyun BH, Kwa D, Gabaldon H et al. Reactive plasmocytic lesions of the bone marrow. *Am J Clin Pathol* 1976; 65: 921–928.
31. Turesson I. Nucleolar size in benign and malignant plasma cell proliferation. *Acta Med Scand* 1975; 197: 7–14.
32. Smetana K, Gyorkey F, Gyorkey P et al. Ultrastructural studies on human myeloma plasmocytes. *Cancer Res* 1973; 33: 2300–2309.
33. Graham RC, Bernier GM. The bone marrow in multiple myeloma: correlation of plasma cell ultrastructure and clinical state. *Medicine* 1975; 54: 225–243.
34. Scudla V, Wiedermann B, Kodousek R et al. Significance of nucleo-cytoplasmic maturation asynchrony in multiple myeloma. *Neoplasma* 1986; 33: 483–491.
35. Rajkumar SV, Greipp PR. Plasma cells and immunoglobulins. In: Mehta J, Singhal S. *Myeloma*. London: Martin Dunitz 2002: 3–23.
36. Adam Z. Imunofenotyp buněk mnohočetného myelomu. *Hemat Transf* 1997; 7: 17–26.
37. Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA et al. *Myeloma biology and management*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders 2004.
38. Tricot G. Multiple myeloma and other plasma cell disorders. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ et al. *Hematology basic principles and practice*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone 2000: 1398–1415.

prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.
www.fnol.cz
e-mail: vlastimil.scudla@fnol.cz

Doručeno do redakce: 31. 8. 2006

www.urologickelisty.cz

Možnosti histologického vyšetření kostní dřeně při diagnostice mnohočetného myelomu

P. Fabian¹, M. Moulis²

¹ Oddělení onkologické a experimentální patologie Masarykova onkologického ústavu Brno, přednosta prim. MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.

² Ústav patologie Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jirka Mačák, CSc.

Souhrn: Určení počtu plazmatických buněk v kostní dřeni je nezbytným krokem při diagnostice plazmacytárních dyskrazií. Kromě cytologického vyšetření aspirátů kostní dřeně lze pro tento účel využít vyšetření histologického, a to vzorků ze sternální punkce nebo z trepanobiopsie. Zachycené částice kostní dřeně, dispergované v aspirované dřeňové krvi, jsou obvykle pro mikroskopickou diagnostiku postačující. Histologické vyšetření nabízí ve srovnání se samotnou cytologií několik výhod. Nedochozí zde ke zkreslení počtu plazmacytů naředěním buňkami periferní krve. Jednou odebraný materiál lze bez změny dlouhodobě archivovat a opakovaně využít k případnému stanovení dalších parametrů. Počítání plazmacytů v histologických řezech je obtížné a pracné a rutinně se neprovádí. Kvalifikovaný odhad procentuálního zastoupení plazmacytů umožňuje zařazení do kategorie žádné/malé/velké kritérium v diagnostickém schématu dle WHO. Lze využít i počítání buněk v digitalizovaném obraze, dokonce za pomoci softwarové analýzy obrazu, vyžaduje to ale vybavení digitální kamerou spřaženou s mikroskopem. Kromě prosté kvantifikace plazmacytů je možno též stanovit jejich mono- či polyklonalitu – tato reakce má svá technická úskalí a není vždy vyhodnotitelná. Stanovení exprese některých antigenů má prognostický (index Ki67), prediktivní (CD56) či terapeutický (CD20, CD40, CD74 aj) význam. Na histologickém materiálu lze provádět i interfázovou fluorescenční in situ hybridizaci.

Klíčová slova: mnohočetný myelom – patologie – kostní dřeň

Options for histological examination of bone marrow during diagnosis of multiple myeloma

Summary: The quantification of plasma cells in bone marrow is an essential step in plasma cell dyscrasia diagnostics. Besides cytological examination of bone marrow aspirates, plasma cells can also be quantified by histological examination of samples obtained by sternal puncture or trephine biopsy. Acquired bone marrow particles dispersed in aspirated marrow blood are usually sufficient for microscopic diagnosis. Histological examination offers, in comparison with cytology alone, several advantages. In this method, the number of plasmacytes is not distorted by their dilution by peripheral blood cells. Acquired material can be stored for a long time without showing any changes and it allows multiple re-use for purposes of prospective determination of other parameters. Plasmacyte count in histological sections is difficult and laborious and is not a routine practice. A qualified estimate of plasmacyte percentage allows classification into the none/small/big criterion categories according to the WHO diagnostic scheme. Cell count using digital imaging is also possible, even using software image analysis, but this method requires a digital camera coupled with a microscope. Besides elementary plasmacyte count, it is also possible to determine their mono- or polyclonality. This reaction has certain technical pitfalls and its evaluation is sometimes impossible. Determination of some antigens' expression has prognostic (Ki67 index), predictive (CD56) or therapeutic (CD20, CD40, CD74, etc) significance. Histological material can also be used for interphase fluorescent in situ hybridisation.

Key words: multiple myeloma – pathology – bone marrow

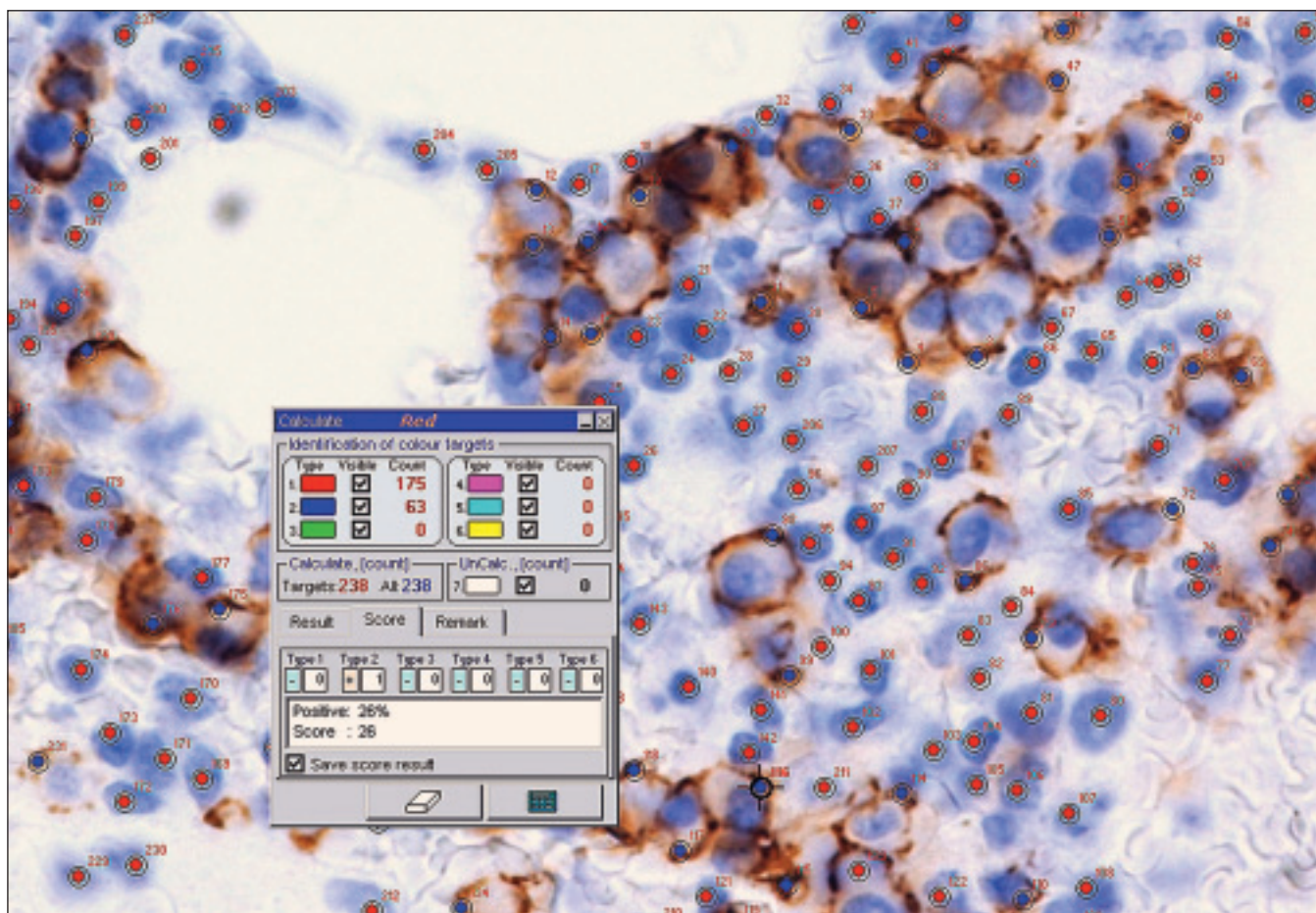
Úvod

Mnohočetný myelom je klinický syndrom, jehož diagnóza stojí na několika kritériích, mezi nimiž má zásadní důležitost počet plazmatických buněk v kostní dřeni. Hraními hodnotami počtu plazmacytů jsou 10 %, resp. 30 %, určující malé resp.

velké kritérium dle diagnostického schématu WHO klasifikace hematologických a lymfoidních neoplazií [12]. Počet dřeňových plazmatických buněk pod 10 % podle těchto diagnostických schémat prakticky nemožňuje stanovení diagnózy mnohočetného myelomu.

Proč počet plazmacytů při histologickém hodnocení kostní dřeně je často podstatně vyšší než při cytologickém vyšetření kostní dřeně

Standardním postupem pro určení míry infiltrace kostní dřeně plazmacyty je zde cytologické vyšetření náterů dřeňové krve získané sternální



Obr. Počítání myelomových buněk analyzátozem obrazu Color Graphic Analyser. Membrána myelomových buněk hnědá. Anti-CD 138, originální zvětšení 600krát.

punkcí nebo trepanobiopsií. Tato procedura může být negativně ovlivněna příměsí buněk periferní krve, což vede ve výsledku k falešně nižšímu zastoupení plazmacytů. Podle některých prací [19,22] je při izolovaném cytologickém vyšetření podhodnoceno – ve srovnání s histologickým vyšetřením kostní dřeně – až 30 % pacientů. Podle další práce [20] 40 % pacientů s mnohočetným myelomem mělo ve vyšetření aspirátů dřeně méně než 10 % plazmatických buněk, přitom histologické vyšetření u nich umožnilo stanovit diagnózu mnohočetného myelomu. Renomovaní autoři tedy jako zlatý standard doporučují současné provedení jak cytologického, tak histologického vyšetření kostní dřeně [2,22]. Předkládaná souhrnná práce si klade za cíl stručně seznámit s možnostmi histologického vyšetření kostní dře-

ně u pacientů s podezřením na mnohočetný myelom.

Odběr a základní zpracování kostní dřeně pro histologické vyšetření

Váleček kostní dřeně

Nejčastějším způsobem je odběr trepanbioptickou jehlou z lopaty kosti kyčelní ze spina iliaca posterior superior. Alternativně, zvláště u obézních osob, je možno provést odběr ze spina iliaca anterior superior. Za optimální velikost vzorku se považuje takový, který v řezu má plochu 30 mm² [2], tj. při vnitřním průměru jehly 1,5 mm je nutná délka 20 mm apod. U dospělých se trepanát kratší než 10 mm považuje za nedostatečný stran stanovení jakékoli nádorové infiltrace [4].

Koagulum aspirované kostní dřeně

V naší praxi se nám velmi osvědčil následující způsob: bez ohledu na

úspěšnost trepanobiopsie je zachycena krev vytékající (nebo aspirovaná) z rány, která s sebou unáší částice kostní dřeně. Tyto partikule jsou obvykle dobře viditelné jako bělavé vločky. Je velmi vhodné, pokud se před sražením krve podaří tyto vločky jehlou koncentrovat na jedno místo v Petriho misce a k histologickému vyšetření zaslat jen tuto oblast. Pokud se krev sraží během vteřin, je možno zaslat celé krevní koagulum in toto. Stejným způsobem je samozřejmě možné postupovat při sternální punkci a zajistit tak histologické vyšetření u pacientů, u kterých není možné provést trepanobiopsii.

Optimální fixace a další zpracování

Každý vzorek je bezprostředně po odběru nutné vložit do fixačního činidla – nejběžnějším roztokem je samozřejmě formalin, používají se

i další fixativa, především B5 či Bouinův roztok, u trepanátů vždy následuje odvápnění různými metodami (roztoky kyselin, EDTA). Zde nutno upozornit, že některé dekalciфикаční postupy silně poškozují tkáň a pro účely hematopatologické se nehodí. Možná je též současná fixace a dekalciфикация v jednom kroku: s velkým úspěchem používáme Löwyho roztok (formalin, HgCl, kyselina octová). Důležité je, že tato metoda nebrání dalšímu imunohistochemickému vyšetření. Po 24hodinové fixaci následuje standardní parafinový proces a přehledná barvení: hematoxylin-eozin (HE), May-Grünwald-Giemsa. Klíčové pro stanovení správné diagnózy jsou imunohistochemické reakce (IHC). V řezech barvených HE je totiž rozpoznání plazmacytů problematické, a to dokonce i pro zkušeného pozorovatele, a ve velmi kvalitních preparátech [19,22]. Mnohé vzorky, které mají v IHC značení zvýšený počet plazmacytů, byly v HE řezech posouzeny jako negativní [17]. Imunohistochemické znázornění příslušných specifických antigenů – nejlépe CD138 [9] – tak umožní identifikovat i diskrétní plazmacytární infiltraci dřene.

Jaké informace lze očekávat v bioptickém nálezu?

Specializovaný hematopatolog je schopen poskytnout celou řadu informací: dokáže stanovit počet plazmatických buněk, jejich klonalitu, cytomorfológické charakteristiky (cytologický grading), architektonický typ nádorové infiltrace a případně další prognostické a prediktivní znaky. Samozřejmě také dokáže odlišit jiné lymfoproliferace a nenádorové afekce. Důležité je, aby byl patolog prostřednictvím bioptické žádanky informován o podezření na myelom a podle toho použil specifický vyšetřovací algoritmus. Bioptické vyšetření kostní dřene cílené na detekci plazmacelulárních dyskrázií je vyšetření velmi specializované a je v celé šíři

dostupné jen na velkých (obvykle univerzitních) patologických pracovištích. Základní laboratorní zpracování odebrané tkáně (fixace, odvápnění, parafinový proces) je ale samozřejmě proveditelné na každém patologickém oddělení a speciální metodiky lze následně vyžádat jako tzv. druhé čtení. Materiál je potom zaslán na některé příslušné laboratorně vybavené pracoviště. Takováto konzultační služba v oboru patologie běžně funguje, zejména u vzácných či obtížných diagnóz (např. lymfomy).

Cytomorfologie myelomových buněk

Tak jako u všech ostatních nádorů, tak také u mnohočetného myelomu nachází buněčná dediferenciace svůj odraz v morfologii nádorových buněk. Analogicky s jinými malignitami můžeme hodnotit cytologické rysy, jež obecně považujeme za známky neoplastické povahy. Jde o uspořádání jaderného chromatinu, přítomnost jaderek, jejich počet a velikost, kolísání velikosti jader a jejich obrysy, charakter cytoplazmy, nukleoplazmatický poměr. Rozpoznávat cytologické abnormality u myelomových buněk je dobré ze dvou důvodů: 1) jako diferenciálně diagnostický znak k rozlišení reaktivní a neoplastické povahy infiltrace dřene, 2) jako prognostický ukazatel. Za zvláště prognosticky nepříznivý je považován plazmablastický typ myelomu [3,11]. Nevýhodou histologie oproti cytologickému vyšetření je menší rozlišovací schopnost cytologických detailů, takže určení stupně zralosti nádorových buněk je méně přesné.

Histoarchitektonika plazmacelulárních infiltrátů

Reaktivní plazmacyty se vyskytují v kostní dřeni téměř výlučně kolem kapilár, a to obvykle v jedné řadě souvisle po obvodu kapiláry. Oproti tomu myelomové buňky jsou přítomny nahodile v intersticiu mezi hemopoetickými a tukovými buňkami, a to jak jednotlivě, tak ve skupinách

o více než 3 jedincích. S přibývajícím množstvím myelomových buněk se ve dřeni tvoří větší agregáty, pole či noduly, až konečně vyplňují celý intertrabekulární prostor a zcela nahradí hemopoézu. Tento typ infiltrace se nazývá difuzní (packed marrow). Důležité je věnovat pozornost čistě nodulárnímu typu infiltrace, který bývá sdružen s tzv. multifokálním typem myelomu (vícečetná osteolytická ložiska bez difuzní infiltrace dřene).

Bartlem [3] je popsáno celkem 6 histologických typů infiltrace kostní dřene myelomovou populací, jež mají prognostický význam: intersticiální (střední přežití 46 měsíců), intersticiální s endostálním povlakem (31 měsíců), intersticiálně-nodulární (22 měsíců), nodulární (20 měsíců) a difuzní (16 měsíců).

Klonalita

Nádorově transformovaná – a tedy klonální – populace plazmatických buněk je charakteristická tím, že všechny elementy exprimují výlučně jeden typ lehkého řetězce [13]. Lehké řetězce imunoglobulinů prokazujeme imunohistochemicky. Obecně přijatým kritériem pro restrikci lehkých řetězců je κ/λ poměr více než 4,0 (κ restrikce) nebo méně než 0,5 (λ restrikce) [6]. U rozvinutých myelomových infiltrátů je změněný κ/λ poměr snadno rozpoznatelný, obvykle bývá 1 : 10 i vyšší. Naproti tomu u incipientní plazmacelulární dyskrázie je tento poměr posunut jen mírně a pro přesné zhodnocení situace je nutno plazmacyty s oběma typy lehkých řetězců spočítat v digitalizovaném obraze, a to buď manuálně, nebo za pomoci některého programu pro obrazovou analýzu. Tento postup tedy vyžaduje speciální vybavení. Imunohistochemické znázornění lehkých řetězců je někdy problematické. Protrahovaná fixace, dekalciфикация a nádorová dediferenciace přispívají k tomu, že v části případů může být IHC průkaz lehkých

řetězců falešně negativní a pro diagnostické účely neinformativní [20].

Kvantifikace myelomových infiltrátů

Zhodnocení míry infiltrace kostní dřene plazmatickými buňkami je zásadním požadavkem, který je na morfologa kladen. Na rozdíl od cytologických nátěrů, kde jsou buňky řídce rozloženy a vzájemně separovány a jednotlivé buněčné typy se při pozorování v mikroskopu dobře definují a počítají, v histologických řezech je takový postup prakticky nemožný. Přesto je nutno plazmacytární infiltráty kvantifikovat. Různí autoři se k tomuto obtížnému problému staví různě, např. Bartl et al [2,3] stanovují 3 kategorie myelomových infiltrátů podle objemu infiltrované dřene: do 20 %, 20–50 %, nad 50 %. Jak vidno, jde o hrubě orientační klasifikaci. Monografie věnovaná patologii kostní dřene [18] se vyslovuje takto: „Počítání plazmatických buněk v biotických vzorcích není praktické, ale objem dřene obsazené plazmatickými buňkami může být „odhadnut“. To je názor, ke kterému se přikláníme. V naší praxi provádíme „kvalifikovaný odhad“ procentního zastoupení plazmatických buněk ve dřeni, a to výhradně v imunohistochemických preparátech se znázorněním CD138 antigenu. Výsledkem není jedna cifra, ale určité rozmezí, např. 15–25 %. V hraničních případech lze získat velmi přesnou informaci o počtu plazmacytů přepočítáním dřevných buněk v digitalizovaném mikroskopickém obraze, nejlépe za použití některého programu pro obrazovou analýzu, např. námi užívaného Color Graphic Analyser (<http://www.moravian-biotech.com/colgraphan>). K takovému postupu je nutné vybavení kamerou spřaženou s mikroskopem. Zhodnocení několika zorných polí (asi 1 000 buněk) vyžaduje čas práce lékaře zhruba půl hodiny. Jde tedy o postup náročný na čas a nelze jej aplikovat paušálně.

Speciální metodiky

Myelomové buňky se od zdravých plazmacytů odlišují mimo jiné aberantní expresí některých povrchových antigenů. Některé tyto molekuly souvisejí s adhezí ke kostnímu mikroprostředí (CD56/NCAM) a jejich přítomnost predikuje tvorbu osteolytických lézí [7], naopak jejich ztráta ukazuje na tendenci k leukemizaci a extramedulárnímu postižení [10]. Jiné z povrchových molekul jsou využitelné jako cíl protinádorové imunoterapie např. CD20, CD40, CD74 [2,16,21]. Index Ki67 je odrazem proliferační aktivity myelomových buněk a koreluje s prognózou [1,8], analogicky jako PCLI (Plasma Cell Labelling Index). Lze též stanovit míru nádorové neovaskularizace (angiogeneze) v kostní dřeni. Ta rovněž nese prognostickou informaci, koreluje se stadiem nemoci a může být prediktorem odpovědi na antiangiogenní terapii. [14,15]. Z histologického materiálu lze též provádět interfázovou fluorescenční in situ hybridizaci, a detekovat tak např. ztrátu 13q nebo translokace postihující IgH gen.

Výhled do budoucna

Biopické vyšetření kostní dřene přináší do vyšetřovacího postupu při mnohočetném myelomu množství informací a významně zvyšuje pravděpodobnost včasné a přesné diagnostiky. Ideální je ovšem kombinace s cytologickým vyšetřením dřevných aspirátů. Výhodou je, že k oběma metodám lze využít jediného invazivního zákroku – sternální punkce. S rozvojem moderních terapeutických postupů (antiangiogenní terapie, imunoterapie, specifické inhibitory tyrozinkináz apod) se jistě bude zvyšovat význam biopsie, protože je to právě histopatologie, jež umí prokazovat molekulární cíle těchto nových preparátů. Navíc lze k těmto účelům použít archivovaný materiál, bez nutnosti opakovaných dřevných punkcí.

Literatura

- Alexandrakis MG, Passam FH, Kyriakou DS et al. Ki-67 proliferation index: correlation with prognostic parameters and outcome in multiple myeloma. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 8–13.
- Bartl R et al. Morphology of Multiple Myeloma, 237–281. In: Malpas JS et al. *Myeloma, Biology and Management*. London: Oxford University Press 1995.
- Bartl R, Frisch B, Diem H et al. Bone marrow histology and serum beta 2 microglobulin in multiple myeloma – a new prognostic strategy. *Eur J Haematol Suppl* 1989; 51: 88–98.
- Brown RD, Pope B, Luo XF et al. The oncoprotein phenotype of plasma cells from patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 1994; 16: 147–156.
- Burton J, Ely J, Reddy PK. CD74 is expressed by multiple myeloma and is a promising target for therapy. *Clin Canc Res* 2004; 10: 6606–6611.
- Chang CC, Schur BC, Kampalath B et al. A novel multiparametric approach for analysis of cytoplasmic immunoglobulin light chains by flow cytometry. *Mod Pathol* 2001; 14: 1015–1021.
- Ely SA, Knowles DM. Expression of CD56/neural cell adhesion molecule correlates with the presence of lytic bone lesions in multiple myeloma and distinguishes myeloma from monoclonal gammopathy of undetermined significance and lymphomas with plasmacytoid differentiation. *Am J Pathol* 2002; 160: 1293–1299.
- Fabian P, Křen L, Nenutil R. Stanovení proliferační aktivity myelomových buněk z histologického materiálu. *Česk Patol* 2004; 40: 46–49.
- Fakan F, Boudova L, Hejda C. Syndecan-1 (CD-138): imunohistochemický marker nádoru z plazmatických buněk. *Česk Patol* 2002; 38: 6–33.
- Garcia-Sanz R, Orfao A, Gonzalez M et al. Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. *Blood* 1999; 93: 1032–1037.
- Goasguen JE, Zandecki M, Mathiot C et al. Mature plasma cells as indicator of better prognosis in multiple myeloma. New methodology for the assessment of plasma cell morphology. *Leuk Res* 1999; 23: 1133–1140.
- Grogan TM, Van Camp B, Kyle RA et al. Plasma cell, neoplasms, 142–156. In: Jaffe JS, Harris NL, Stein H et al. *WHO classifi-*

cation: Tumours of haemopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press 2001.

13. International Myeloma Working Group: Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 5: 749–757.

14. Jakob C, Sterz J, Zavrski I et al. Angiogenesis in multiple myeloma. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1581–1590.

15. Kumar S, Witzig TE, Dispenzieri A et al. Effect of thalidomide therapy on bone marrow angiogenesis in multiple myeloma. *Leukemia* 2004; 18: 624–627.

16. Law CL, Gordon KA, Collier J et al. Preclinical antilymphoma activity of a hu-

manized anti-CD40 monoclonal antibody, SGN-40. *Cancer Res* 2005; 65: 8331–8338.

17. Markey GM, Kettle P, Morris TC et al. Quantitation of monoclonal plasma cells in bone marrow biopsies in plasma cell dyscrasia. *Anal Cell Pathol* 2003; 25: 167–171.

18. Naeim F. Pathology of bone marrow. Los Angeles (USA): Lippincot William and Wilkins 1998.

19. Pileri S, Poggi S, Baglioni P et al. Histology and immunohistology of bone marrow biopsy in multiple myeloma. *Eur J Haematol Suppl* 1989; 51: 52–59.

20. Sukpanichnant S, Cousar JB, Leelasi-ri A et al. Diagnostic criteria and histologic grading in multiple myeloma: histo-

logic and immunohistologic analysis of 176 cases with clinical correlation. *Hum Pathol* 1994; 25: 308–318.

21. Treon SP, Pilarski LM, Belch AR et al. CD20-directed serotherapy in patients with multiple myeloma: biologic considerations and therapeutic applications. *J Immunother* 2002; 25: 72–81.

22. Wei A, Juneja S. Bone marrow immunohistology of plasma cell neoplasms. *J Clin Pathol* 2003; 56: 406–411.

MUDr. Pavel Fabian, Ph.D.

www.mou.cz

e-mail: fabian@mou.cz

Doručeno do redakce: 7. 9. 2006

www.praktickagyneekologie.cz

Metodika kostních biopsií perkutánním způsobem za navigace CT

J. Neubauer¹, M. Repko²

¹ Radiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Vlastimil A. Válek, CSc.

² Ortopedická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Martin Krbec, CSc.

Souhrn: V následujícím článku se popisuje metoda perkutánní biopsie obratlů, která je navigována pomocí CT. Tento výkon je indikovaný u všech nemocných, u nichž je zjištěno osteolytické ložisko ve skeletu nejasného původu, zvláště při podezření na maligní proces, u kterého není známý zdroj metastázy nebo není doposud známa krevní choroba, která by byla příčinou tohoto ložiska. V textu je podrobně popsán tento diagnostický zákrok s rozbohem indikací a kontraindikací a riziky výkonu.

Klíčová slova: kostní biopsie – CT navigace – osteolytické ložisko

Methodology of CT-guided percutaneous bone biopsy

Summary: The following report describes the method of CT-guided percutaneous biopsy of the spine. This procedure is indicated for all patients in whom a skeletal osteolytic focus of unknown origin has been identified. This is mainly the case when the presence of a malign process is suspected in which the source of metastases is unknown or when the blood disorder, which could be the cause of the focus, is still unknown. The text details this diagnostic procedure, with an analysis of its indications, counter-indications and the related risks.

Key words: bone biopsy – CT navigation – osteolytic socket

Úvod

Zobrazování skeletu od doby nástupu moderních zobrazovacích metod zaznamenalo zásadní rozdíl v záchytnosti jeho postižení. Ačkoliv dříve bylo možné kostní postižení zobrazit až po úbytku 30–50 % kostní matrix, CT a MRI tuto diagnostiku posouvá na úroveň zobrazení ložiska v úrovni několika milimetrů. Naopak se dnes může stát a stává se skutečností, že nacházíme patologické kostní ložisko, u kterého nemůže dalšími klinickými a zobrazovacími metodami rozlišit, jde-li o primární nebo sekundární postižení.

Nejčastěji metastazujícími nádory do skeletu jsou karcinom prsu, s incidencí 65–75 %, karcinom prostaty (68 %), karcinom plic, štítné žlázy a ledvin (30–40 %) [1].

Stranou těchto onemocnění jsou pacienti s mnohočetným myelomem. Zde se samozřejmě jedná o primární postižení kostní dřevě [3,5].

Protože v celé řadě vyšetřovacích a klinických metod se s určitostí nedá přiklonit, k jakému typu postižení kostní ložisko patří, což má ve všech ohledech zásadní význam pro další léčbu, naskýtá se nám možnost provedení cílené kostní biopsie. Perkutánní techniku biopsie můžeme využít pouze u osteolytických intraoseálních a extraoseálních ložisek. Biopsii osteoplastických postižení neprovádíme.

Metodika

Nejčastějším místem postižení kosti je axiální skelet. Pro výkon na skeletu, především na páteři, je nutné do-

držet určitá pravidla, která nás limitují k provedení výkonu.

Anestezie: Není vhodné paušalizovat postup, kdy aplikovat celkovou nebo lokální anestezii s analgosedací. Na prvním místě musí být jasná domluva klinika, radiologa a anesteziologa o typu prováděném výkonu. Musíme brát na zřetel, jde-li o intraoseální či extraoseální ložisko, z kterého nám již dopředu vyplývá, jakou lze očekávat bolestivost výkonu, jaká je přístupnost ložiska a s tím související délka výkonu. Dalšími faktory jsou samozřejmě choroby související, nakolik je pacient schopen absolvovat daný druh anestezie. Dalším kritériem je i umístění ložiska v blízkosti nervových struktur, jejichž možné poškození, při uvedení



Obr. 1. Bioptické jehly.

pacienta do celkové anestezie, nepoznáme. Celkovou anestezii nebudeme indikovat u pacientů, u kterých po provedení biopsie následuje radiofrekvenční termoablace nádoru. Další nevýhodou je uložení pacienta v poloze na břiše, a tím ztížená monitorace. Pro zajištění dostatečné plicní ventilace je nutné mít k dispozici polohovací lůžko, které se umístí na vyšetřovací stůl CT přístroje.

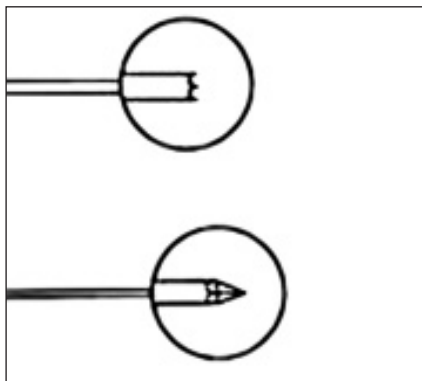
Závěr: volba anestezie:

- dle předpokládané bolestivosti (intraoseální versus extraoseální postižení)
- fyzická zdatnost – kardiopulmonální kompenzace a schopnost pacienta podstoupit celkovou anestezii
- psychická odolnost – schopnost spolupráce, komunikace.

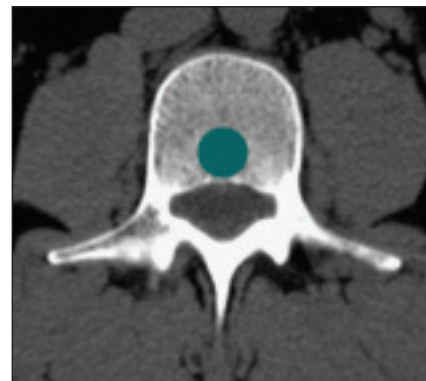
Lokalizace: Ložisko je přístupné transpedikulárně nebo extrapedikulárně.

Charakter ložiska: U bohatě cévně zásobených ložisek (typickým příkladem je metastáza renálního karcinomu) je dáno omezení možnou krvácivou komplikací, pro možnost vzniku následného edému, a tím kompresi nervových struktur.

Instrumentárium pro kostní biopsie (obr. 1 a 2): Obecně je nutno mít na paměti, že velikost bioptického náčiní volíme podle velikosti obratle a ložiska. Snažíme se preferovat transpedikulární přístup, který je z hlediska možné komplikace krvácení nižší. Při špatně zvolené šířce instrumentária můžeme při transpedikulárním přístupu způsobit iatro-



Obr. 2. Bioptické jehly: detail hrotů.



Obr. 3. Perkutánně nepřístupné ložisko.

Schéma 1. Algoritmus vyšetření ložiskové léze skeletu páteře.

- | | | | |
|--------------------------------------|---|--|---|
| • nativní snímek | → | pozitivní – scintigrafie
– mono X polyostotické | ↓ |
| • negativní, trvá klinické podezření | → | scintigrafie (PET) – MRI – CT | |
| • ložisková léze | → | ověření operační revizí nebo CT řízená biopsie | |

genní zlomeninu oblouku obratle. Na druhou stranu je nutné odebrat dostatečně silný kostní vzorek, aby měl histopatolog možnost kvalitního vyšetření. Na uvedených obrázcích jsou představena všechna zařízení pro kostní biopsie, která v různých modifikacích nabízí řada firem. Důležitou pomůckou je kladívko, kterým dovedeme přesněji dávkovat potřebnou sílu k proražení skeletu. Při ručním zavádění bioptické jehly se stává, že při náhlém povolení odporu kosti neudržíme přiměřenou hloubku odběru tkáně a pronikáme nekontrolovaně do níže uložených struktur. Obdobně k tomu může dojít při použití kostní vrtačky, která je na druhou stranu šetrnější z hlediska možné komplikace vzniku traumatické zlomeniny.

Algoritmus vyšetření ložiskového postižení skeletu páteře (schéma)

Základní radiologickou vyšetřovací metodou je nativní snímek ve 2 projekcích. Při pozitivním nálezu má následovat scintigrafické vyšetření skeletu, které určí, jde-li o mono-, nebo polyostotické onemocnění. Pokud je

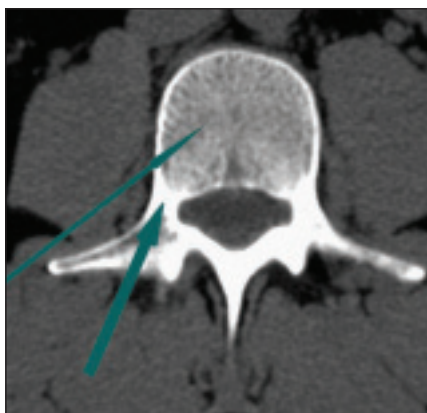
nativní snímek negativní a trvá klinické podezření na kostní ložisko, indikujeme scintigrafii nebo pozitronovou emisní tomografii [6]. Při pozitivním nálezu dle lokalizace doplníme vyšetření zobrazením magnetickou rezonancí nebo počítačovou tomografií. Při pozitivním nálezu ložisko také ověříme operační revizí nebo pomocí CT řízené kostní biopsie.

Indikace kostní biopsie páteře

1. Není indikována spondylochirurgická léčba postiženého obratle.
2. Etiologie osteolytického ložiska při neznámém origu.
3. Určení diferencially diagnostické rozvahy mezi zánětlivým a nádorovým postižením obratle v širším slova smyslu.
4. Patologická kompresivní zlomenina pro odlišení příčiny – porózy nebo difuzního postižení spongiosy obratle (plazmocytom).

Kontraindikace biopsie

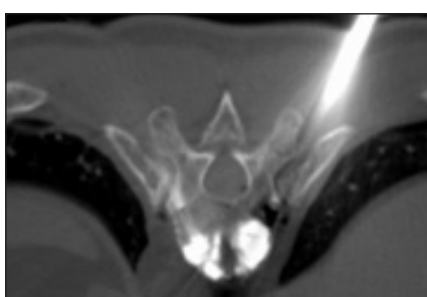
1. Ložisko perkutánně nepřístupné (obr. 3).
2. Koagulopatie s INR nad 1,5.
3. Fakultativně osteoplastické ložisko.



Obr. 4. Extrapedikulární přístup bioptickou jehlou o menším kalibru.



Obr. 6. Odběr kostní tkáně.



Obr. 9. Kyfoplastika.

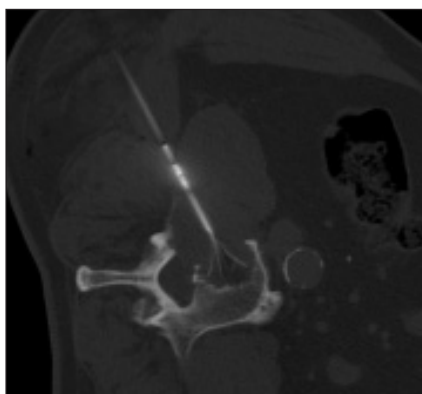
4. Zánětlivé postižení kůže v místě přístupu.
5. Kontraindikace celkové anestezie nebo analgosedace.

Perkutánní přístup do obratle

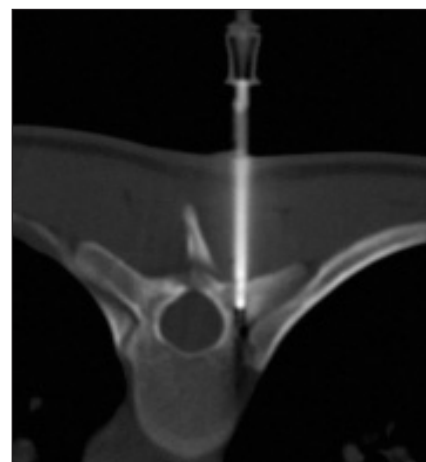
Přístup transpedikulární – používáme u obratlů od Th10 kaudálně – nelze rovněž paušalizovat, je nutné



Obr. 5. Zavedení Jamshidiho jehly.



Obr. 7. Radiofrekvenční ablace.



Obr. 8. Biopsie a termoablace.

tento přístup preferovat. Při gracilním pediklu musíme zvolit menší kalibr bioptické jehly (obr. 4).

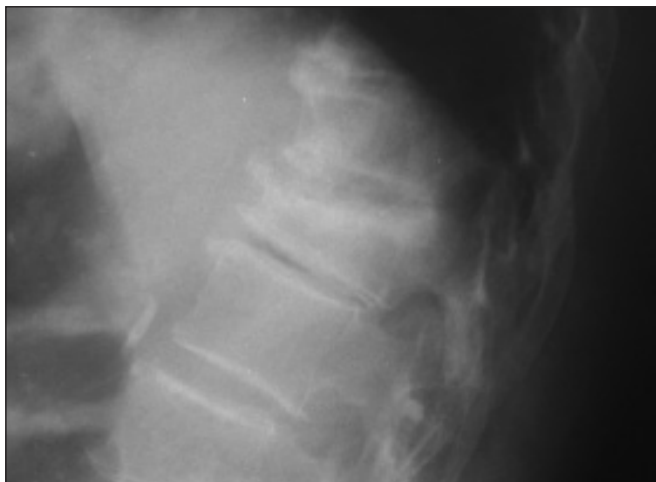
Přístup extrapedikulární – u obratlů od Th9 kranálně (obr. 4) a zejména u typu lézí, které oslabují pedikl, a mohli bychom způsobit iatrogení nestabilní zlomeninu obratle.

Postup provedení biopsie

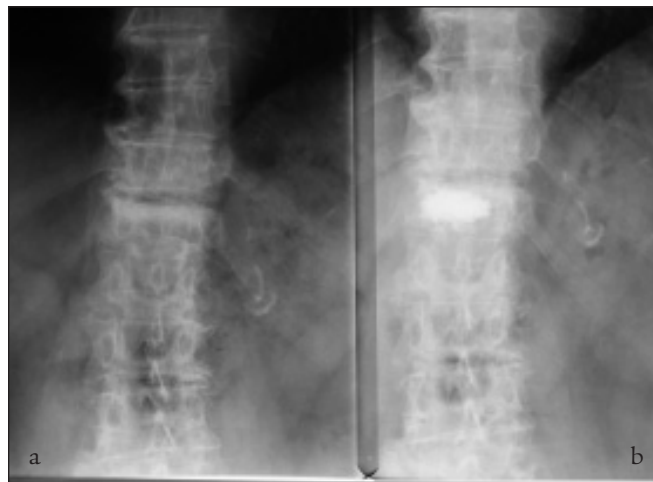
V celkové nebo lokální anestezii za dodržení zásad antiseptiky-asepsy, zavedeme Jamshidiho jehlu (obr. 5). Po průniku kortikalis zavedeme za skiaskopické nebo CT kontroly K drát k ložisku (obr. 6). Odstraníme Jamshidiho jehlu a zavedeme instrumentá-

rium na odběr kostní tkáně. Při velkém ložisku lze použít bioptické nůžky, nebo bioptické dělo. U kostních ložisek odebíráme kostní materiál jehlou se „zuby pilky“, kterou vyřízneme úsek kostní spongiózy (obr. 1) nebo použijeme kostní vrták, kterým nařízneme a odebereme kostní tkáň (obr. 6).

V indikovaných případech můžeme všechny kostní biopsie doplnit i terapeuticky. Jsou 2 základní možnosti – radiofrekvenční ablace (obr. 7) – biopsie a termoablace metastázy renálního karcinomu a (obr. 8) biopsie



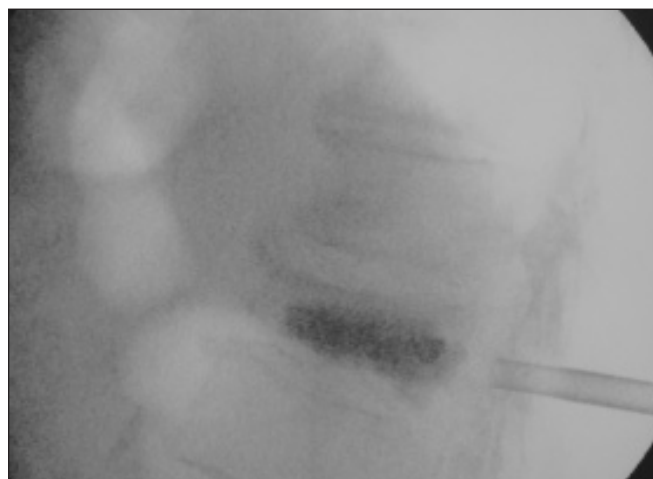
Obr. 10. Kompresivní zlomenina Th12.



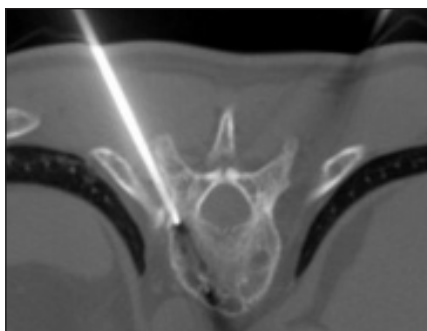
Obr. 11. Kompresivní zlomenina Th12 (a) a kyfoplastika (b).



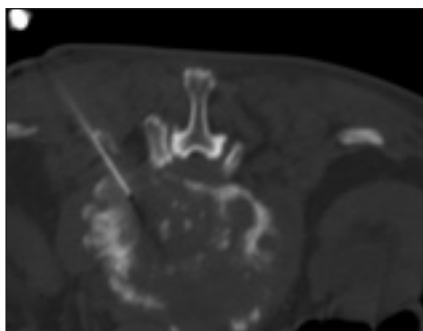
Obr. 12. Kyfoplastika.



Obr. 13.



Obr. 14. Mnohočetný myelom (extrapedikulární přístup).



Obr. 15. Extrapedikulární biopsie.

a termoablaci osteoidního osteomu Th8 a kyfoplastika (obr. 9). Při radiofrekvenční ablací spálením nádorové tkáně dosáhneme analgetického účinku. Radiofrekvenční ablace u osteoidního osteomu vede ke kompletnímu vyléčení ložiska, aniž by došlo ke ztrátě stability páteře.

Při provedení kyfoplastiky, vertebroplastiky nebo vesselplastiky [2,4] (rozdíly dle jednotlivých typů instrumentarií) dosáhneme mírné restituce výšky obratle a vynikajícího analgetického účinku. Obratlové tělo zpevníme kostním cementem, takže v daném segmentu již nadále nedochází

ke kyfotizaci páteře, ke které by došlo při neléčené kompresi obratlového těla. Popis těchto dvou metod je nad rámec tohoto sdělení.

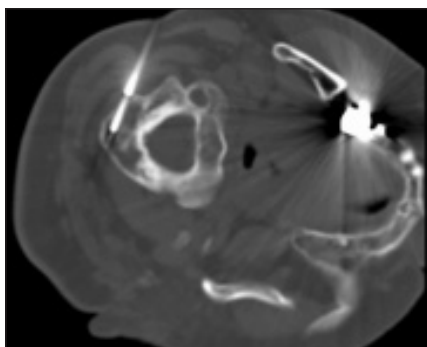
Ukázky jednotlivých přístupů

Obr. 14. Extrapedikulární přístup, mnohočetný myelom, následovala kyfoplastika.

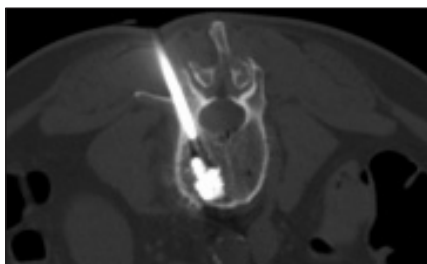
Obr. 15. Extrapedikulární biopsie, nejasný nález, jde-li o nádorové nebo zánětlivé postižení, výsledek potvrzuje degenerativní změny po erozivní osteochondritis.

Obr. 16. Extrapedikulární přístup, biopsie oblouku obratle C2.

Obr. 17, 18. Transpedikulární přístup a následná kyfoplastika u agresivního haemangiomu s vyléčením léze a kompletním odstraněním bolesti z této etáže



Obr. 16. Biopsie oblouku obratle C2: extrapedikulární přístup



Obr. 17.



Obr. 18.

Kazuistika

71letá pacientka sledovaná na hematologii s diagnózou benigní gamapatie. Při snímkování pro bolesti páteře nalezena kompresivní zlomenina Th12 (obr. 10, 11a). Doplněno CT a MRI, které nepotvrzuje infiltraci obratlového těla, příčina zlomeniny je v difuzní poróze skeletu. Protože klinicko-hematologické vyšetření stále vyslovuje podezření na mnohočetný myelom, byla provedena kostní biopsie Th12 (obr. 6), která byla ná-

sledně doplněna kyfoplastikou (obr. 11b a obr. 12). Z histologického vyšetření dřene z tohoto obratle je potvrzen plazmocyt. Po zpevnění obratle, které bylo provedeno pouze v lokální anestezii, je pacientka bez bolesti v dané oblasti.

Závěr

Metoda perkutánních biopsií páteře rozšiřuje diagnostické a následně i terapeutické možnosti poskytování péče pacientům. Při zjištění osteoly-

tického ložiska můžeme biopsií skeletu zkrátit diagnostický postup, a pak aplikovat účinnou léčbu. Metoda má svoje rizika a omezení, ale je rozhodně účinnou doplňkovou metodou v celkovém algoritmu vyšetření a ošetření páteře.

Literatura

1. Vincent T, DeVita Jr. Cancer Principles and Practice of Oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005.
2. Garfin SR, Yuan HA, Reiley MA. New technologies in spine: kyphoplasty and vertebroplasty for the treatment of painful osteoporotic compression fractures. Spine 2001; 26: 1511–1515.
3. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. Blood Cells Mol Dis 2004 32: 290–292.
4. Lieberman J et al. Initial Outcome and Efficacy of Kyphoplasty and Vertebroplasty for the Treatment of Painful Osteoporotic Compression Fractures. Spine 2001; 26: 1631–1638.
5. Adam Z, Neubauer J, Vaníček J et al. Mnohočetný myelom. Onkologická péče 2006; 10: 1–8.
6. Adam Z, Bolčák K, Staníček J et al. Přínos fluorodeoxyglukózové pozitronové emisní tomografie (FDG-PET) u mnohočetného myelomu. Vnitř Lék 2006; 52: 207–214.

MUDr. Jirí Neubauer

www.fnbrno.cz

e-mail: jneubauer@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 6. 9. 2006

www.geriatrickarevue.cz

Význam a současné možnosti diagnostiky cytogenetických změn u mnohočetného myelomu

P. Kuglík¹, H. Filková², A. Oltová², R. Hájek³

¹Katedra genetiky a molekulární biologie Ústavu experimentální biologie Přírodovědecké fakulty MU, Brno, vedoucí katedry prof. RNDr. Jan Šmarda, CSc.

²Oddělení lékařské genetiky, FN Brno, pracoviště dětské medicíny Černá Pole, vedoucí oddělení prim. MUDr. Renata Gaillyová

³Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bobunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Souhrn: Mnohočetný myelom je zhoubné onemocnění způsobené maligní transformací B-buňky, její klonální proliferací a akumulací vzniklé populace myelomových buněk v kostní dřeni. Tyto buňky se vyznačují značnou genetickou nestabilitou. Výskyt početních i strukturních chromozomových změn v myelomových buňkách je důležitým prognostickým faktorem, který ovlivňuje rozdělení pacientů do jednotlivých podskupin s odlišným průběhem onemocnění a má vliv na další léčebný postup. Práce shrnuje metodické přístupy a současné možnosti klasické i molekulární cytogenetiky při vyšetřování cytogenetických změn u mnohočetného myelomu. Jsou prezentovány nejčastější typy početních i strukturních chromozomových změn vyskytujících se v karyotypu nemocných s mnohočetným myelomem a jejich prognostický význam.

Klíčová slova: mnohočetný myelom – cytogenetika – FISH – chromozomové aberace – delece 13q14 – translokace t(4;14), t(11;14), t(14;16) – delece p53 – amplifikace 1q21

The significance and current diagnostic options of cytogenetic changes in multiple myeloma

Summary: Multiple myeloma is a malignant disease caused by malign transformation of B-cells, their clonal proliferation and the accumulation of myeloma cells in the bone marrow. These cells are set apart by a pronounced genetic instability. Chromosomal abnormalities are probably the most important prognostic factors in myeloma which influence the division of the patients into individual sub-groups each with a different developmental process of the disease and thus a different approach during treatment. The study summarizes the methodological approaches and current options in classical and molecular cytogenetics during the examination of cytogenetic changes in multiple myeloma. It presents the most common types of numerical and structural chromosomal changes found in the karyotype of multiple myeloma patients, and their prognostic importance.

Key words: multiple myeloma – cytogenetics – FISH – chromosomal aberrations – deletion 13q14 – translocation t(4;14), t(11;14), t(14;16) – deletion p53 – amplification 1q21

Cytogenetické vyšetření u pacientů s mnohočetným myelomem a jeho význam

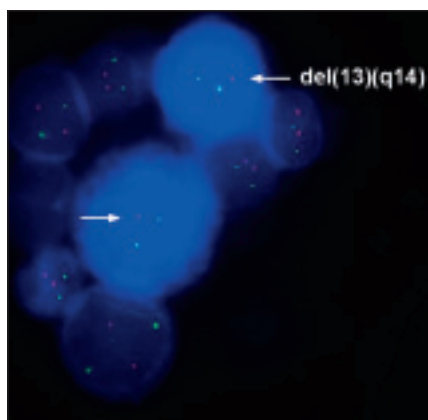
Obdobně jako u jiných hematologických malignit i u mnohočetného myelomu (MM) se často setkáváme se specifickými početními i strukturními abnormalitami chromozomů. Karyotypová nestabilita nádorových plazmatických buněk je časným rysem onemocnění, bývá přítomna i u pacientů s monoklonální gama-

patií nejasného významu (MGUS), tedy prekanceróze, která se může postupně vyvinout do MM. Dnes je známo, že téměř všichni nemocní s MM mají chromozomální abnormality. Vstupní cytogenetický náález je v posledních letech považován u nemocných s MM za rozhodující prognostický faktor. Zkušený lékař dokáže na základě hodnot věku, β -2 mikroglobulinu, albuminu a výsledku cytogenetického hodnocení pře-

dem odhadnout, zda má daný nemocný málo agresivní onemocnění s šancí na více než 5leté přežití, nebo naopak nebude dlouhodoběji úspěšné ani provedení autologní transplantace. Proto je nezbytné, aby toto vyšetření patřilo k základnímu vyšetření ve specializovaném centru.

Metody cytogenetického vyšetření

K základním metodám cytogenetického vyšetření u MM patří kon-



Obr. Ukázka maligní plazmatické buňky pacienta s MM značené pomocí imunofluorescenčního barvení cytoplazmatických imunoglobulinů (modrá barva) a hybridizované s LSI 13q14 (red)/13q34 (green) DNA sondou (Vysis-Abbott). Buňky vykazují delecii oblasti 13q14 na chromozomu 13 (jeden červený signál chybí).

venční cytogenetická analýza prováděná na mitózách nádorových buněk pomocí G-pruhování chromozomů. Výchozím materiálem je krátkodobě (24 hod) kultivovaná kostní dřev. Cytogenetická diagnostika u MM je poměrně složitá vzhledem k ložiskovému charakteru onemocnění, nízké infiltraci kostní dřevě a proliferační aktivitě maligních plazmatických buněk. Klonální chromozomové aberace se podle literárních údajů vyskytují při konvenční cytogenetické analýze asi jen u 20–30 % nemocných s MM [6].

Značný pokrok v cytogenetice MM znamenal v posledních letech zavedení moderních molekulárně cytogenetických metod, zejména techniky fluorescenční hybridizace in situ (FISH), která využívá k detekci chromozomových změn specifické DNA sondy. Základem technik molekulární cytogenetiky je hybridizace in situ, která se aplikuje v různých metodických obměnách podle typu používaných DNA sond. Metody hybridizace in situ jsou založeny na schopnosti vazby jednořetězcové DNA s komplementárními úseky cílové DNA, která je fixovaná na mikroskopickém

preparátu. Od poloviny 80. let minulého století se nejčastěji používají DNA sondy značené fluorescenčním barvivem. Preparáty s navázanou sondou je pak možné pozorovat pomocí fluorescenčního mikroskopu – početní i strukturální změny chromozomů můžeme odhalit na základě počtu a polohy jednotlivých fluorescenčních signálů, a to nejen na metafázních chromozomech, ale i v interfázních (nedělících se) jádrech. V současné době již existuje široké spektrum komerčně dodávaných specifických DNA sond, které jsou cíleně určeny pro vyšetřování chromozomových abnormalit u pacientů s MM.

Je třeba zdůraznit, že účinnost cytogenetického vyšetření MM výrazně zvyšují metody, které umožňují identifikovat maligní plazmatické buňky. K vyššímu zachytu chromozomových aberací u pacientů s MM se proto používá selektivní imunofluorescenční značení nádorových plazmatických buněk v kostní dřevě pomocí monoklonálních protilátek proti λ - a κ -řetězcům cytoplazmatických imunoglobulinů (cIg-FISH) [1], případně molekulárně cytogenetické vyšetření myelomových buněk získaných pomocí magneticky aktivované separace buněk (MACS) [3,9]. Pomocí těchto moderních metod bylo zjištěno, že až 90 % pacientů s MM má v plazmatických buňkách chromozomové abnormality, obvykle komplexního charakteru, které zahrnují početní i strukturální aberace.

Chromozomové změny u pacientů s MM a jejich prognostický význam

Velmi častým nálezem u nemocných s MM jsou pouze početní odchylky chromozomů, tzv. aneuploidie, které se vyskytují asi u 2/3 pacientů [4,8]. Přibližně ve 40 % případů se jedná o tzv. hypodiploidii, to znamená, že v buňkách maligních klonů je přítomno méně než 46 chromozomů. Nejčastěji se vyskytuje monozomie chromozomů 13, 14, 16 a 22, ale chybět může i kterýkoliv další chromozom.

Ztráty chromozomů bývají často asociovány se strukturálními aberacemi (např. se změnami chromozomu 14 v oblasti 14q32). Nález hypodiploidie je podle literatury považován za důležitý prognostický faktor, který je provázen špatnou odpovědí na terapii a krátkým celkovým přežitím. Dalších přibližně 60 % pacientů s MM má hyperdiploidii, tj. klonální zmnožení jednoho či více chromozomů. Nejčastěji bývají zmnoženy chromozomy 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 a 21. Podle údajů v literatuře bývá nález hyperdiploidního buněčného klonu obvykle spojen s lepší prognózou. Hyperdiploidie však mohou být rovněž asociovány s dalšími strukturálními aberacemi, velmi často například s abnormalitami úseku 13q, což má za následek zhoršení prognózy onemocnění.

Nejčastějšími strukturálními představami u MM jsou chromozomové translokace zahrnující lokus pro těžký řetězec imunoglobulinu (IgH) na 14. chromozomu v oblasti 14q32, které jsou popisovány u 10–60 % nemocných při použití konvenční cytogenetické analýzy a až u 50–70 % nemocných při použití techniky FISH [5]. Obecně jsou považovány tyto přestavby za nepříznivý prognostický ukazatel, zatímco nemocní bez přestavby 14q32 (asi 25 % pacientů s MM) mají podle literárních údajů střední prognózu. K nejčastějším přestavbám zahrnujícím IgH lokus patří translokace $t(11;14)(q13;q32)$, která se vyskytuje u 13–20 % nemocných s MM. Podle některých autorů je provázena delším celkovým přežitím nemocných a na rozdíl od ostatních přestaveb 14q32 je považována spíše za příznivý prognostický ukazatel. Další specifickou strukturální aberací postihující IgH lokus je $t(4;14)(p16;q32)$, která je popisována u asi 10–20 % nemocných s MM. Tato translokace je obvykle provázena velmi agresivním průběhem onemocnění.

Nepříznivou prognózu pro nemocné znamená rovněž nález trans-

lokace t(14;16)(q32;q23), která se vyskytuje asi u 5 % případů s primárním MM a je spojena s kratším přežitím a agresivním průběhem onemocnění.

Za velmi důležitý prognostický faktor je považována delece dlouhých ramen chromozomu 13-del(13)(q), která se při klasickém cytogenetickém vyšetření objevuje u 15–20 % a při použití FISH až u 38–54 % nově diagnostikovaných pacientů s MM [4,7]. Většina autorů považuje aberaci za špatný prognostický ukazatel zejména v kombinaci s delecí 17p13 a t(4;14). Při ztrátách na 13q pravděpodobně dochází k inaktivaci kandidátního tumor-supresorového genu. Rozsah delece může být různý, u většiny nemocných (až 90 %) pravděpodobně dochází ke ztrátám celého 13. chromozomu (monozomie 13).

Asi u 10 % nemocných s MM se může vyskytovat delece tumor-supresorového genu p53 na 17. chromozomu v oblasti 17p13. Její nálezy je též spojován se špatnou prognózou onemocnění [2].

V poslední době se zaměřuje pozornost i na chromozomové abnormality v oblasti dlouhých ramen chromozomu 1 zvláště pak amplifikaci úseku 1q21 [4]. V této oblasti se nachází gen CKS1, který se podílí na ubiquitin-proteazomové kaskádě degradace proteinů regulujících buněčný cyklus. Zvýšená exprese genu CKS1 v myelomových buňkách ovlivňuje jejich proliferační aktivitu. U pacientů s amplifikací úseku 1q21 se předpokládá horší prognóza.

Výskytu specifických chromozomových změn u pacientů s MM a jejich vlivu na způsob léčby je přikládán v poslední době velký význam. Tak např. podle nejnovějších analýz se zdá, že translokace t(4;14) a t(14;16) definují skupinu pacientů vysokého rizika, při jejichž léčbě není efektivní autologní transplantace kostní dřeně a měli by být proto léčeni kombinacemi se zařazením nových léků.

Výčet chromozomových abnormalit, se kterými se můžeme setkat v karyotypu nemocných MM, není zdaleka úplný, některé další abnormality se vyskytují s menší četností a jejich význam je předmětem výzkumných studií. Z výše uvedeného přehledu však vyplývá, že výskyt specifických chromozomových změn v myelomových buňkách je důležitým faktorem, který ovlivňuje rozdělení pacientů do jednotlivých podskupin s odlišným průběhem onemocnění, má vliv na stanovení prognózy i dalšího léčebného postupu, a tvoří proto nezanedbatelnou součást diagnostiky MM.

V České republice je prováděna cytogenetická diagnostika MM ve specializovaných cytogenetických centrech (České Budějovice, Brno, Hradec Králové, Nový Jičín, Olomouc, Ostrava, Plzeň, Praha), na základě sjednocené standardizované metodiky, která vychází ze společného multicentrického výzkumného projektu. Tato strategie umožňuje úzkou koordinaci jednotlivých laboratoří při zavádění nových metod cytogenetických vyšetření a je v souladu s výzkumnými studiemi probíhajícími v rámci České myelomové skupiny. Hlavní důraz je kladen na požadavek vyšetřit u pacientů s MM všechny klíčové chromozomové aberace.

V roce 2005 proběhlo v Londýně pracovní setkání Evropské myelomové skupiny, na kterém byly přijaty společné závěry a doporučení týkající se sjednocení metodiky molekulárně cytogenetického vyšetřování pacientů s MM. Tyto poznatky jsou plně akceptovány i v rámci cytogenetiky MM v České republice.

Cytogenetická a molekulárně cytogenetická vyšetření tvoří nedílnou a důležitou součást diagnostických metod využívaných u pacientů s MM. Lze očekávat, že v souvislosti s rozvojem dalších genetických poznatků a stále větším využíváním nových typů léčiv u pacientů s MM bu-

de význam cytogenetických vyšetření i v budoucnu stále větší.

Podklady pro tento článek byly získány při řešení grantu MZ ČR č.NR 8183/4 a VZ MSM002162245

Literatura

- Ahman G, Jalal S, Juneau A et al. A novel three-color, clone specific fluorescence in situ hybridization procedure for monoclonal gammopathies. *Cancer Genet Cytogenet* 1998; 101: 7–11.
- Chang H, Qi C, Reece D et al. p53 gene deletions detected by FISH is an adverse prognostic factor for patients with MM following autologous stem cell transplantation. *Brit J of Haematol* 2004; 207: 280–284.
- Fišerová A, Hájek R, Holubová V et al. Detection of 13q abnormalities in multiple myeloma using immunomagnetically selected plasma cells. *Neoplasma* 2002; 49: 300–306.
- Fonseca R, Barlogie B, Bataille R et al. Genetics and Cytogenetics of Multiple Myeloma: A Workshop Report. *Cancer Research* 2004; 64: 1546–1558.
- Fonseca R, Debes-Marun C, Picken E et al. The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma. *Blood* 2003; 102: 355–357.
- Jarošová M, Ščudla V, Indrák K et al. Cytogenetic study in multiple myeloma. *Vnitř Lék* 1990; 36: 1072–1080.
- Kuglík P, Filková H, Vranová V et al. Detection of chromosome 13 abnormalities and 14q32 translocations in multiple myeloma using simultaneous immunofluorescent labelling of malignant plasma cells and FISH. *Europ J Hum Genet* 2004; 12(Suppl): 170.
- Smadja N, Bastard C, Brigaudeau F et al. Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood* 2001; 98: 2229–2238.
- Smejkalová J, Vranová V, Kovářová L et al. Imunomagnetická separace buněk z kostní dřeně u pacientů s mnohočetným myelomem – stanovení delece 13q14 použitím interfázní FISH. *Klinická onkologie* 2005; 2: 59–63.

doc. RNDr. Petr Kuglík, CSc.
www.sci.muni.cz
e-mail: kugl@sci.muni.cz

Doručeno do redakce: 8. 9. 2006

Osteonekróza čelisti po komplexní léčbě nádorů bisfosfonáty

M. Machálka

Klinika ústní čelistní a obličejové chirurgie Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Milan Machálka, CSc.

Souhrn: Při komplexní léčbě nemocných bisfosfonáty, u kterých se vyskytují kostní metastázy nebo dochází k poruchám kostního metabolismu ve smyslu osteoporózy, se objevily komplikace vznikem osteonekrózy čelisti. Podstatou komplikace je porucha vaskularizace kostní tkáně, ke které přispívají vlastnosti molekul dusíku, obsažených v moderních bisfosfonátech. Postižení čelisti je vyprovokováno extrakcí zubu. Kostní rána se nehojí, alveolitida je provázena výraznou bolestí a může přecházet až do rozsáhlé ostitidy s obnaženými nekrotickými okraji kosti. Zpočátku je léčení postižené části čelisti šetrné, konzervativní, později chirurgické s odstraněním nekrotické uvolňující se kosti, sekvestrotomií nebo parciální resekci kosti bez porušení celistvosti čelisti, vždy s dostatečně účinným zajištěním nemocného antibiotiky. Stejně jako u onkologických nemocných, jejichž čelist bude ozářena, je při plánované léčbě bisfosfonáty nutno provést stomatologické vyšetření a indikované extrakce zubů z preventivního časového pohledu. Léčení vzniklých komplikací je ošetřováno čelistním specialistou.

Klíčová slova: komplexní léčba nádorů – osteonekróza čelisti – prevence – léčba

Osteonecrosis of the jaw following complex tumour treatment using bisphosphonates

Summary: During comprehensive treatment using bisphosphonates in cases showing skeletal metastases or those with breakdowns in the skeletal metabolism in the form of osteoporosis, the patients developed complications in the form of osteonecrosis of the jaw. The complication resides in a defect in vascularisation of the skeletal tissue, which is brought about by the properties of nitrogen molecules found in modern bisphosphonates. The ailment in the jaw is provoked by the extraction of a tooth. The wound on the bone does not heal and the alveolitis is accompanied by excruciating pain and can deteriorate into extensive ostitis with bare necrotic ends of the bone. At the beginning, the treatment of the affected part of the jaw is guarded and conservative, followed later by surgical removal of the necrotically deteriorating bone, sequestrotomy or partial resection of the bone without damaging the wholeness of the jaw, always accompanied with effective anti-biotic therapy. As in cancer patients where radiation will be used, treatment with bisphosphonates requires dental examination and indicated extraction of teeth within a preventive strategy. Any resulting complications should be seen-to by a jaw specialist.

Key words: comprehensive treatment of tumours – osteonecrosis of the jaw – prevention – treatment

Úvod

Komplexní léčba zhoubných nádorů přináší druhotné komplikace, z nichž jednou je osteonekróza čelisti, která je již dříve našemu oboru známá ve formě osteoradionekrózy. Novější formou je osteonekróza čelisti po léčbě bisfosfonáty, které obsahují v molekule atom dusíku. Bisfosfonáty mají za úkol zabránit vzniku kostních metastáz inhibicí osteoklastů, či zpomalit jejich progresi a zlepšit tak kvalitu života těchto nemoc-

ných. Bisfosfonáty, které mají ve své molekule atom dusíku, zasahují do mechanismu pranylace a dále výrazně ovlivňují angiogenezi [2].

Antiangiogenní účinek těchto léků má následek zhoršené krevní zásobení kosti. To snižuje kostní regeneraci a schopnost kontinuální remodelace, které jsou nutné obzvláště při traumatickém poškození nebo při infekci [1].

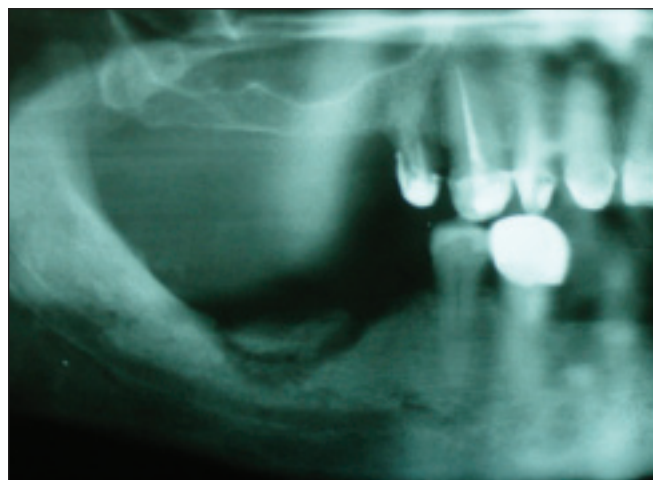
V roce 2003 byl poprvé popsán tento nový nežádoucí účinek bisfosfonátů obsahujících dusík [8] a ná-

sledovala řada dalších odborných sdělení [3–7].

Důležité je, aby o tomto relativně nově popsaném nežádoucím účinku věděli všichni lékaři, kteří tyto léky podávají, ale také všichni stomatologové, kteří se s osobami užívajícími tyto léky setkávají. Jsou to nejen onkologičtí nemocní s poškozením skeletu, ale také osoby s osteoporózou, které tyto léky dostávají z indikace postmenopauzální, senilní, nebo kortikoidy indukované osteoporózy.



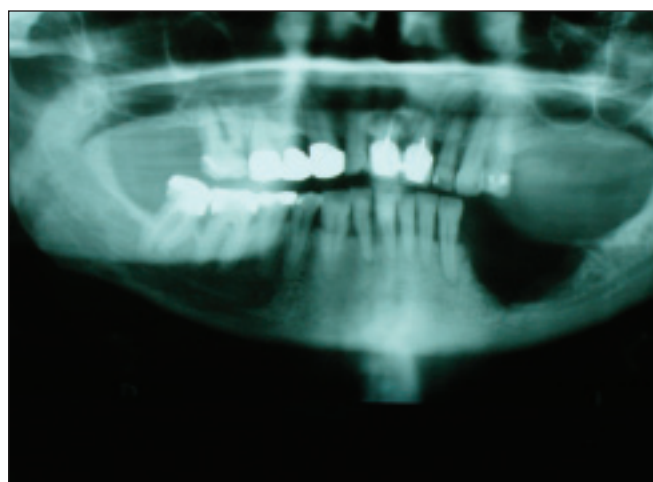
Obr. 1. Nekrotický kostní okraj dásňového výběžku dolní čelisti.



Obr. 2. RTG snímek kostního sekvestru dolní čelisti.



Obr. 3. Osteonekróza v dolní čelisti



Obr. 4. RTG snímek dolní čelisti po parciální resekcí nekrotické části.

Klinický průběh postižení kosti čelistí

Klinický obraz a průběh postižení čelisti je charakterizován svojí návazností na porušení celistvosti anatomického uspořádání alveolu nejčastěji extrakcí zubu s vytvořením do úst otevřené kostní rány. V normálně dobře prokrvené čelisti se extrakční rána snadno zhojí, když se vytvoří pevné krevní koagulum v zubním lůžku, není porušeno infekcí nebo mechanickým drážděním. V kosti čelisti, v níž je po léčbě bisfosfonáty podstatně zhoršeno prokrvení snížením počtu krevních vlásečnic, je vytvoření krevního koagula zhoršeno, i jeho odolnost oproti infekci je velmi malá. Výhoda a výjimečnost těchto tkání v dutině ústní se tím ztrácí. To má za

následek rozpad koagula, vytvoří se suché zubní lůžko a alveolitida, která se nehojí (obdobně jako je tomu při postižení cévního zásobení po ozáření čelisti). Později (za několik týdnů) je obnažený okraj kosti nekrotický a často dráždí okolí ke krvácení (obr. 1).

Typické jsou změny na RTG snímku v místě postižení, vytvořením kostního sekvestru (obr. 2).

Léčení

Postižení kosti alveolu je stav obtížně léčitelný a vyžaduje značnou trpělivost. V prvních fázích onemocnění, které má charakter nehojící se suché alveolitidy, často s výraznou bolestí, je léčení konzervativní (výplachy, medikamenty do rány, analgetika apod).

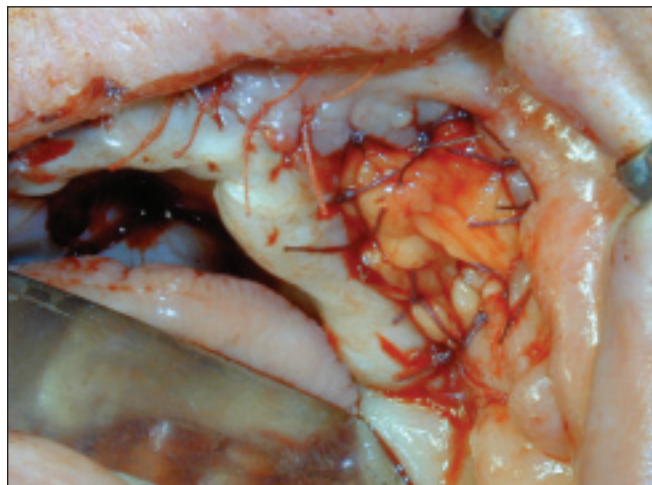
V pozdějších stádiích při vytvoření sekvestrů (obr. 3) volíme chirurgické metody (sekvestroektomie, egalizace kostních okrajů snesením odumřelé kosti), u rozsáhlejších postižení musíme volit parciální resekcí částí čelistí (obr. 4, 5), mnohdy i s nutností fixace zlomenin, které se při oslabení celistvosti kosti vytvoří. V některých případech musíme zvolit náhradu kostního defektu a měkkých tkání (obr. 6). Léčba je dlouhodobá, častá je kolonizace nekrotické kosti aktinomykózou, která vyžaduje cílenou antibiotickou terapii.

Preventivní opatření

K zabránění kostních komplikací je kladen maximální důraz na informo-



Obr. 5. Osteonekróza v horní čelisti.



Obr. 6. Chirurgické řešení s uzávěrem defektu tukovým lalokem.

vanost lékařů a preventivní opatření.

U obou příčin vzniku osteonekrózy je nutný před zahájením léčby prozíravý přístup k vyšetření a pečlivé sanaci chrupu, abychom s velkou jistotou zabránili pozdějším extrakcím zubů. Ty jsou, jak ukazují výsledky šetření, nejčastější příčinou vzniku kostních nekrotéz se všemi dalšími jevy.

Doporučení

Postupně získané znalosti léčby osteonekróz nás opravňují k doporučení následujícího postupu:

- Před zahájením léčby uvedenými typy bisfosfonátů je nezbytné provést kvalifikované, podrobné vyšetření chrupu s potřebou zabránit pozdějším extrakcím zubů.
- Když je provedení extrakce zubu v průběhu léčby bisfosfonáty nezbytné, přerušíme ji na dobu 2 až 3 týdnů a po té provedeme extrakci

v antibiotické cloně (amoxicilin a enzymový inhibitor, linkomycin).

- Pokud objevíme počátky patologického změn na dásňovém výběžku nebo jinde v dutině ústní, odešleme nemocného na specializované vyšetření a ošetření na stomatologickou kliniku nebo kliniku ústní, čelistní a obličejové chirurgie v příslušné oblasti.

Literatura

1. Adam Z, Kozumplíková M, Pour L. al. Osteonekróza čelisti v průběhu léčby mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2006; 52: 176–180.
2. Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J et al. Nádorová kostní choroba. Praha: Grada Publishing 2005.
3. Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 2004; 98: 259–260.
4. Lugassy G, Snaham R, Nemets A et al. Severe osteomyelitis of the jaw in long-

term survivors of multiple myeloma: A new clinical entity. *Am J Med* 2004; 117: 440–441.

5. Marx RE. Pamidronate and zoledronate induced avascular necrosis of the jaws. A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115–1118.

6. Meghiorati CA. Bisphosphonates and oral cavity vascular necrosis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4253–4254.

7. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527–534.

8. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1104–1107.

doc. MUDr. Milan Machálek, CSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: mmachalka@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 26. 7. 2006

Jak rozlišit, zda je kompresivní fraktura obratle způsobena osteoporózou nebo mnohočetným myelomem?

J. Neubauer¹, Z. Adam², L. Pour²

¹ Radiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Vlastimil A. Válek, CSc.

² Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Souhrn: Nejčastější příčinou kompresivní fraktury obratle u starších žen je jistě senilní osteoporóza, méně častou příčinou jsou maligní choroby metastazující do skeletu a mnohočetný myelom ložiskově či difúzně infiltrující skelet. Cílená biopsie v rukou zkušeného radiologa je nejrychlejší diagnostická metoda, která má potenciál přesně stanovit příčinu této kompresivní fraktury. Popisujeme případ monoklonální gamapatie, kdy až biopsie pomocí CT navigované punkce komprimovaného obratle prokázala symptomatický mnohočetný myelom, vyžadující celkovou léčbu. Do doby provedení této cílené biopsie byla u pacientky mylně diagnostikována monoklonální gamapatie nejistého významu, později asymptomatický mnohočetný myelom ve stadiu IA. Cílem textu je upozornit na nutnost v nejasných případech včas provést invazivní diagnostický zákrok.

Klíčová slova: mnohočetný myelom – punkce obratle – kyfoplastika – osteoporóza

How to determine whether a compressive spinal fracture was caused by osteoporosis or multiple myeloma

Summary: The most common cause of compressive spinal fractures in older women is undoubtedly senile osteoporosis, while less common causes are malignant diseases which metastase into the skeleton and multiple myeloma focally or diffusely infiltrating the skeleton. Targeted biopsy in the hands of an experienced radiologist is the fastest diagnostic method which has the potential to detect the exact cause of the compressive fracture. We describe a case of monoclonal gammopathy in which only a biopsy using CT-guided puncture of the compressed vertebra showed a symptomatic multiple myeloma requiring overall treatment. Up to the time of the targeted biopsy, the patient had wrongly been classified as a case of monoclonal gammopathy of undetermined significance, and later as a case of stage IA asymptomatic multiple myeloma. The aim of the paper is to draw attention to the need for early invasive diagnostic intervention in unclear cases.

Key words: multiple myeloma – vertebral puncture – kyphoplastic – osteoporosis

Úvod

Osteoporóza u žen po menopauze není vzácným jevem. Mnohočetný myelom je ve srovnání s osteoporózou podstatně méně častý. Takzvaná monoklonální gamapatie nejistého významu, zvaná dříve benigní gamapatie, je v populaci častější než mnohočetný myelom. Pokud k lékaři přijde žena s bolestmi páteře a snímek odhalí kompresi obratlů, je problémem, jak se k tomu případu postavit. Zda lze podle počtu pravděpodobnosti anebo cíleným vyšetřením vy-

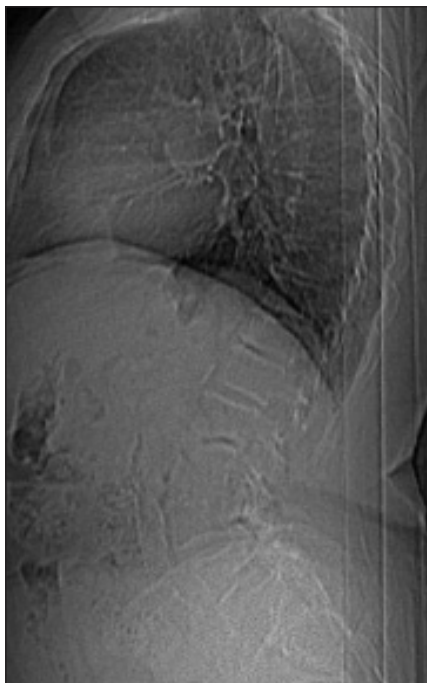
loučit jiné příčiny, než je prostá osteoporóza, a teprve potom uzavřít diagnózu jako fraktura při osteoporóze.

Následující popis případu nechť je příkladem toho, že bez odběru histologického vzorku z komprimovaného obratle nemusíme jiným způsobem odhalit pravou příčinu kompresivní fraktury.

Popis případu

Žena narozená roku 1934 (71 let v době stanovení diagnózy) byla již několik let před příchodem na naše

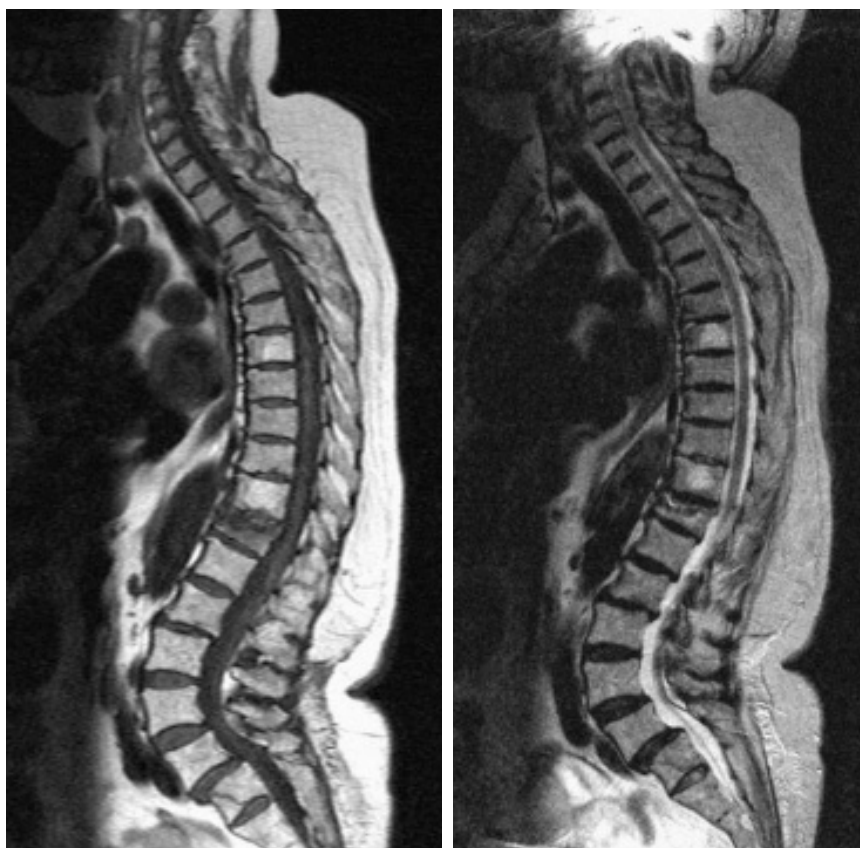
pracoviště sledována u svého internisty pro monoklonální gamapatii. Pro nepatrný vzestup koncentrace monoklonálního imunoglobulinu byla žena 10. 1. 2005 odeslána do myelomové ambulance Interní hematologické kliniky FN Brno-Bohunice. Při první návštěvě pacientka udávala jenom občasné bolesti v zádech, v jiných částech skeletu neměla bolesti. Byla provedena vyšetření, která jsou standardně prováděna v případě nově zjištěné gamapatie s následujícími výsledky: sternální



Obr. 1. Nativní snímek – topogram – výška obratle Th12 je normální (únor).

punkce – maximálně 9 % plazmocytů v myelogramu, koncentrace monoklonálního imunoglobulinu typu IgA λ 15,2 g/l, hodnoty polyklonálních imunoglobulinů třídy IgG byly 6,36 a IgM 0,44 g/l (na dolní hranici), normální krevní obraz.

Na RTG snímcích skeletu byla popsána komprese obratle Th10 a jinak žádné osteolytické změny. Nepřítomnost jiných osteolytických projevů na skeletu byla důvodem, proč byla kompresivní fraktura považována za projev senilní osteoporózy, a nikoliv za projev myelomu. Vzhledem k nízkému počtu plazmocytů v kostní dřeni, jejichž počet nespĺnil ani malé kritérium dle Durieho a Salmona, normálnímu krevnímu obrazu, nevýraznému snížení polyklonálních imunoglobulinů a nepřítomnosti typických osteolytických ložisek, byla diagnóza uzavřena jako monoklonální gamapatie nejistého významu. Kompresivní fraktura byla ověřována CT vyšetřením dne 9. 2. 2005, které bylo cílené na Th9–11. Překvapením bylo neprokázání kompresivní



Obr. 2a, 2b. T1 a T2 vážený obraz, sagitální rovina, patrná komprese těla Th12, přítomný edém a kyfotizace Th-L přechodu.

fraktury obratle Th10, dříve popsané na přehledném RTG snímku.

V únoru roku 2005 se při kontrole objevila trombocytopenie, příčinou byla idiopatická trombocytopenická purpura. Byla zahájena léčbě prednisonem.

V březnu roku 2005 byl při ambulantní kontrole již počet trombocytů v normě, zhoršily se však bolesti v oblasti dolní části páteře. K běžným analgetikům–antiflogistikům byl přidán tramadol, bolesti páteře však začaly významně omezovat hybnost nemocné.

Ve vzduchu visela pořád otázka, zda je kompresivní fraktura projevem myelomu nebo se jedná o souběh benigní gamapatie a osteoporotické fraktury.

Vzhledem ke zhoršení bolesti a stále aktuální otázce uvedené výše byla 19. 4. 2005 provedena trepanobiopsie lopaty kosti pánevní. Histologické hodnocení trepanobiopsie uvádělo

15 % klonálních plazmatických buněk, cytologické hodnocení téhož vzorku prokázalo pouze 4,8 % plazmocytů. Koncentrace monoklonálního IgA zůstávala stále nízká, pouze 13,3 g/l.

Změnily tyto výsledky něco na diagnóze? Ano, histologický výsledek hodnocení kostní dřene splnil jedno z kritérií mnohočetného myelomu Durieho a Salmona, zatímco cytologické hodnocení aspirátu kostní dřene toto kritérium nespĺnilo. Nyní byla již splněna kritéria dle Durieho a Salmona pro stanovení diagnózy mnohočetný myelom (viz úvodní článek tohoto suplementa).

Nejasnou otázkou bylo klinické stadium. Pacientka měla sice kompresivní frakturu, nezodpovězenou otázkou však zůstávalo, zda je to důsledek osteoporózy nebo mnohočetného myelomu. V případě IA klinického stadia mnohočetného myelomu s kompresivní frakturou na základě

osteoporózy by byly indikovány pouze bisfosfonáty. V případě, že by byla komprese obratlů důsledkem myelomu, bylo by to vyšší klinické stadium, pro které je již indikována protinádorová léčba.

Počátkem května roku 2005 měla pacientka normální krevní obraz, nízkou koncentrací monoklonálního IgA – 13 g/l. Diagnóza byla tedy prozatímne uzavřena jako mnohočetný myelom IA stadia s kompresivní frakturou obratle způsobenou senilní osteoporózou. Byla zahájena léčba klodronátem (Bonfos) a bylo objednáno MR vyšetření, od něhož jsme očekávali odpověď na otázku, zda je přítomna maligní infiltrace komprimovaného obratle. MRI proběhlo 25. 5. 2006.

Při ambulantní kontrole 2. 6. 2005 bylo konstatováno zhoršení bolestí. K dispozici byl již výsledek MRI zobrazení Th a L páteře. Nález byl uzavřen následovně: stav po kompresi těla Th12, signály zbytku těla nesvědčí pro tumorózní etiologii, hemangiomy v tělech Th7 a Th11. MRI vyšetření tedy neprokázalo myelomovou infiltraci ani v komprimovaném obratli a ani v dalších obratlích, objasnilo však, proč předchozí CT nepotvrdilo kompresi – šlo o špatně stanovenou etáž komprese, a proto ji cílené CT nepotvrdilo.

Zobrazení magnetickou rezonancí tedy nepotvrdilo patologickou infiltraci kostní dřeni komprimovaného obratle, a proto byla nemoc stále považována za mnohočetný myelom IA stadia s kompresivní osteoporotického původu.

Bolesti v páteři se však horšily a v červenci udávala již pacientka kruté noční bolesti. Další cílené CT bylo provedeno 2. 8. 2005 na oblast obratlů Th11 až L1. Byla popsána kompresivní fraktura Th12, obratlové tělo bylo klínově sníženo a lehce posunuto dorzálně. Podmiňovalo kyfotizaci páteře. Struktura těla Th12 byla nepravdivě struktury, stejně tak struktura Th11 byla nepravdivě.

Byly popsány osteolyticko-osteosklerotické okrsky.

Takže konečně výsledek zobrazovacího vyšetření, který vyslovil podezření na jiný než osteoporotický původ komprese, která byla zřejmě mylně na začátku popsána jako komprese Th10, ale jednalo se přitom o kompresi obratle Th12. Při srovnání dokumentace nativních snímků byla jednoznačně přítomna postupná komprese těla Th12.

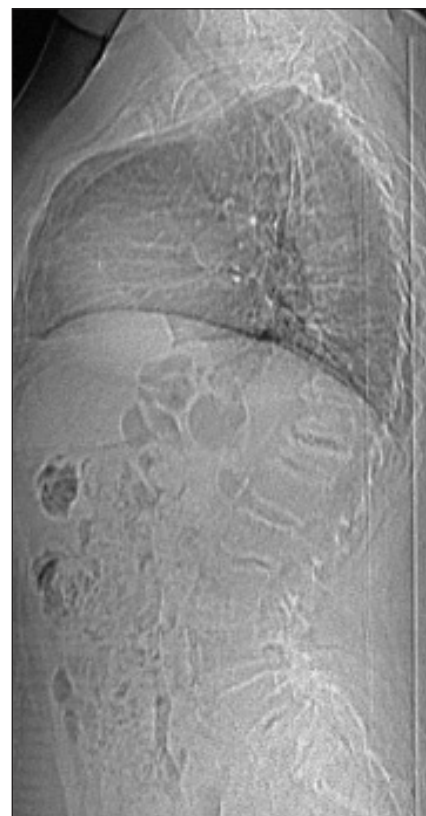
Při takovém nález však není jiné diagnostické cesty než odebrání histologického vzorku z obratle buď perkutánně CT navigovanou biopsií nebo odběrem při ortopedickém operačním výkonu.

Zvolena byla první alternativa, neboť ta skýtala možnost spojit diagnostický výkon s provedením léčebného zákroku – kyfoplastiky.

Pacientka byla k tomuto zákroku přijata koncem srpna roku 2005 na Interní hematologickou kliniku. Zákrok byl naplánován v celkové anestezii, proběhla předběžná kontrola anesteziologem a vše bylo v pořádku. Těsně před výkonem však anesteziolog zjistil fibrilaci síní s podstatně rychlejším převodem, a tedy s podstatně rychlejší tepovou frekvencí než předchozí den, frekvence před zákrokem dosahovala až 150/min. Proto byl zákrok odložen na další možný termín.

Dne 17. 10. 2005 byla pod CT kontrolou provedena cílená punkce komprimovaného obratle, bez celkové narkózy, pouze v analgosedaci. Histologické vyšetření materiálu odebraného z komprimovaného obratle prokázalo 30% infiltraci tohoto obratle plazmatickými buňkami s restrikcí lehkých řetězců κ. Tento nález signalizoval jednoznačně myelomovou infiltraci komprimovaného obratle.

Konečně bylo jasno, jaký proces způsobil kompresi obratle Th12. Zůstala diagnóza mnohočetný myelom, ale zvýšilo se klinické stadium na IIA, čili symptomatický myelom, kdy již

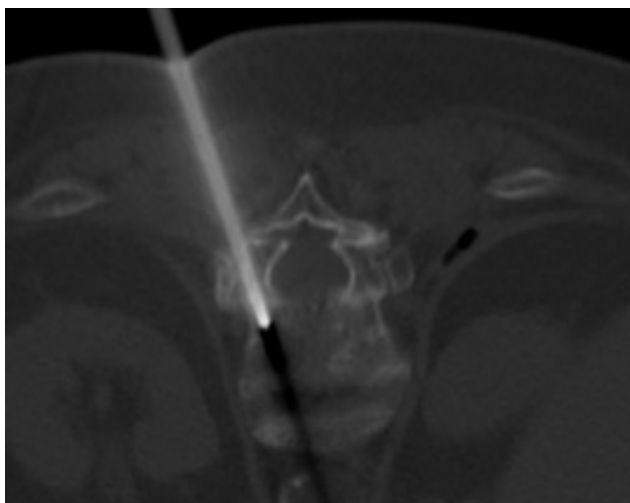


Obr. 3. Nativní snímek – topogram – jasná komprese těla Th12, kyfotizace, snímek před provedením biopsie, za půl roku od prvního vyšetření.

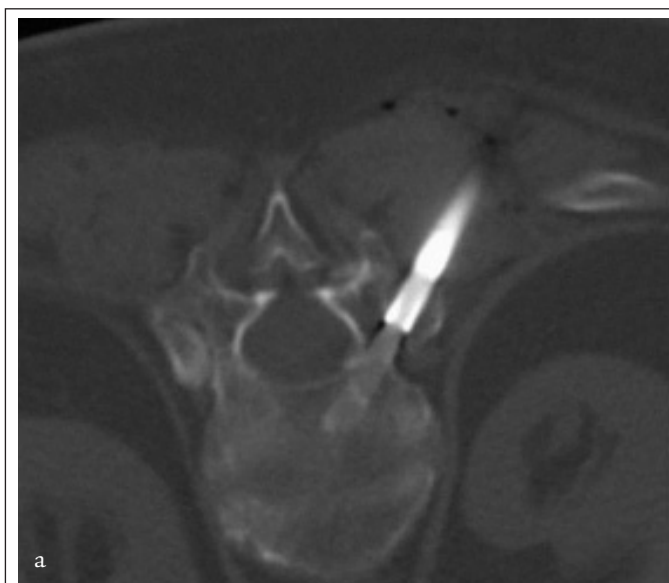
choroba poškozuje organismus a je nutná protinádorová léčba.

Vzhledem k tomu, že pacientka bez problémů tolerovala diagnostický výkon na páteři, byla pacientce nabídnuta možnost kyfoplastiky, která má potenciál rychle odstranit bolesti. Pacientka absolvovala tento zákrok také v analgosedaci. Velmi příjemným překvapením pro pacientku i ošetřující lékaře bylo náhlé a výrazné zmenšení bolestí po zákroku.

Diagnostická punkce obratle tedy v tomto případě posunula klinické stadium z asymptomatického stadia IA, kdy se doporučuje podávat pouze bisfosfonáty, na symptomatické klinické stadium IIA, kdy je již indikována protinádorová léčba. Tato léčba byla ukončena v srpnu roku 2006. Při poslední kontrole v srpnu roku 2006 pacientka je nyní bez bolestí v oblasti páteře, léčba Myrinem a de-



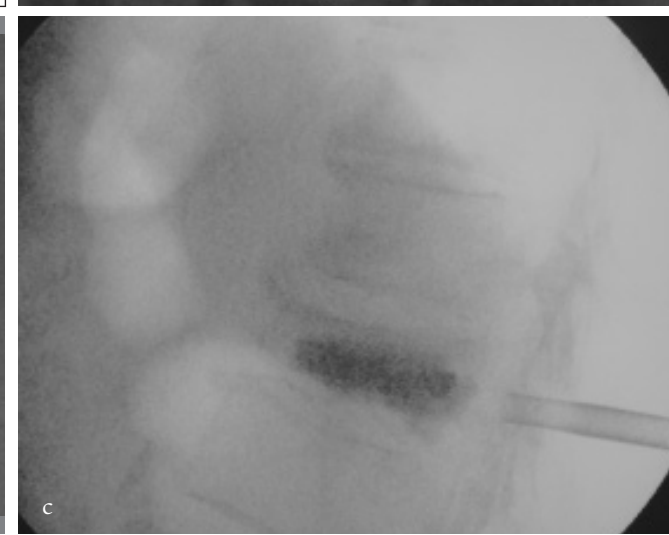
Obr. 4. Biopsie Th12 zleva.



a



b



c

Obr. 5 a, b, c. Provedení kyfoplastiky obratle transpedikulárním přístupem zprava.

xametazonem a zoledronatem navodila remisi nemoci s poklesem koncentrace monoklonálního imunoglobulinu na nekvantifikovatelné hodnoty.

Diskuse

Příčinou komprese obratle nemusí být pouze mnohočetný myelom. Může to být kterákoliv maligní choroba metastazující do skeletu. Histologické vyšetření postiženého obratle či postižení kosti může někdy zcela (ca prostaty, ca prsu) odhalit místo primárního tumoru, jindy může alespoň obecně stanovit, zda se jedná o adenokarcinom, dlaždicobuněčný karcinom či jiné. Stanovit primární

tumor však často není ve stadiu disseminace nemoci až tak nutné, protože v těchto případech je možná pouze léčba odpovídající generalizovanému tumoru uvedeného histologického typu [1]. MRI skeletu může významně pomoci při podezření na postižení skeletu maligní chorobou [2,4–6].

Občasnou chybou internistů je, že při podezření na maligní původ patologické fraktury ztrácejí čas zbytečným hledáním výchozího tumoru a nechají progredovat nález ve skeletu. Autoři textu chtějí zdůraznit, že pokud na základě laboratorního a zobrazovacího vyšetření vznikne podezření na postižení skeletu ma-

ligní chorobou [3], měl by být první diagnostický krok zaměřen na odebrání histologického vzorku z postižené části skeletu a od jeho výsledku by se pak měl odvíjet další postup.

Odběr vzorku může být spojen s paliativním ortopedickým výkonem zpevňujícím skelet, nebo může být proveden radiodiagnostikem pod vhodnou zobrazovací kontrolou.

Závěr a poučení z tohoto případu

Pokud je na základě laboratorních a klinických dat možná či pravděpodobná maligní infiltrace komprimovaného obratle, může někdy tuto infiltraci potvrdit MRI, ne však vždy, jak dokladuje tento případ. Přesnou

příčinu patologické kompresivní fraktury prokáže cílená biopsie postiženého obratle. Časné stanovení diagnózy a podání léčby má podstatně lepší výsledky než zahájení léčby až při velmi pokročilé chorobě, a proto by se v podobných případech cílená punkce komprimovaného obratle měla provést co nejdříve.

Literatura

1. Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J. Nádorová kostní choroba. Praha: Grada Publishing 2004.

2. Bačovský J, Ščudla V. Současné možnosti vyšetření skeletu u mnohočetného myelomu. *Int Med pro Praxi* 2004; 6: 385–388.

3. Maisnar V, Toušková M, Malý J. Význam vybraných sledovaných laboratorních ukazatelů pro diferenciální diagnostiku a sledování aktivity mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2002; 48: 290–297.

4. Nekula J, Ščudla V, Bačovský J. Vyšetřování magnetickou rezonancí v diagnostice a léčbě mnohočetného myelomu. *Čes Radiol* 1998; 52: 290–294.

5. Ščudla V, Nekula J, Bačovský Z et al. Nukleární magnetická rezonance v hod-

nocení páteře u mnohočetného myelomu. *Čs Revmatol* 1997; 5: 51–52.

6. Vytřasová M, Ščudla V, Nekula J et al. Význam magnetické rezonance při vyšetření páteře u nemocných s mnohočetným myelomem. *Vnitř Lék* 2001; 47: 694–698.

MUDr. Jiří Neubauer

www.fnbrno.cz

e-mail: jneubauer@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 6. 8. 2006

www.csnn.eu

Slovo závěrem

R. Hájek

Česká myelomová skupina, předseda prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.

Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bobunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Česká myelomová skupina se již více než 10 let snaží zkvalitnit péči a informační servis týkající se mnohočetného myelomu. Výsledkem je funkční hemato-onkologická síť celoplošně pokrývající naši republiku, kterou prochází diagnostikovaní nemocní s mnohočetným myelomem. Například dostupnost a správnost indikace autologní transplantace dosáhla úctyhodných 80 %, což jsou data mimořádná i ve srovnání s nejvyspělejšími zeměmi světa.

Díky aktivitám, které jsou zaměřeny na nemocné a jejich příbuzné, se informovaný nemocný stává při volbě léčebné strategie naším partnerem. Třebaže se řada lékařů s touto strategií ne zcela ztotožňuje, je to další krok ke zkvalitnění celkové péče o nemocné.

Právě vydané supplementum časopisu Vnitřní lékařství má jinou cílovou skupinu než hematolog, onkolog a nemocné. Naší novou dlouhodobou strategií je snaha informovat i praktické lékaře a lékaře specializovaných ambulancí – revmatology, neurology, ortopedy, nefrology, rehabilitační lékaře a internisty. Právě vás navštěvují nemocní s často nepoznaným mnohočetným myelomem. Nejen to výčitka, jen konstatování. To, co je expertům na toto onemocnění jasné téměř hned, nemůže být jasné lékaři, který se s danou diagnózou potká 1krát za rok. Příliš často ještě dochází k pozdní diagnostice nemocných s mnohočetným myelomem.

Přitom by stačilo jen pomyslet na tuto možnost, když je zvýšená celková bílkovina a vápník v plazmě, když nespecifické bolesti zad doprovází vysoká sedimentace či porucha funkce ledvin. Prosté a levné vyšetření ELFO bílkovin nastaví vše správným směrem.

Stojíme před realitou, kdy máme mimořádné úspěchy v léčbě, ale diagnostika tohoto onemocnění stagnuje. Jde o celosvětový problém, aspoň ve vyspělých zemích. Stále je u 70 % nemocných zahajována léčba v pozdním stadiu a 20 % nemocných má vstupně závažné poškození organismu. O přežití rozhoduje u mnohočetného myelomu především prognostický panel. O kvalitě života a toleranci léčby však rozhoduje především vstupní poškození organismu. Mnohočetný myelom nejsme schopni vyléčit, ale díky moderní léčbě se nám myelom změnil na chronické onemocnění. Řada nemocných žije déle než 5 let a ti, kteří mají dobré prognostické ukazatele, jsou dlouhodobě v klidovém období nevyžadující léčbu. Více než 20 % nemocných podstupujících autologní transplantaci dnes žije déle než 10 let od stanovení diagnózy.

Pro naše nemocné je zcela zásadní, zda se po zklidnění onemocnění léčbou vrátí zpět ke svému původnímu rytmu života bez omezení, nebo je dlouhodobě jejich kvalita života významně snížena. Je rozdíl, zda znovu normálně pracují a jezdí na dovolenou

či je pro ně procházka na zahrádku celodenním programem, protože mají vícečetné zlomeniny obratlů a 3krát týdně musí docházet na hemodialýzu, neboť vstupně došlo k poškození ledvin.

Udržení kvality života na maximální možné úrovni se s prodlužováním délky života onkologicky nemocných stala jedním z klíčových problémů. U nemocných s mnohočetným myelomem je rozhodující včasná diagnostika. Včasná znamená, že ještě není přítomné závažné poškození organismu. Máme pocit, že jsme proto zatím mnoho neudělali a chceme tomu věnovat několik let systematické informační práce směrem k vám. V tomto roce zahajuje Česká myelomová skupina program **Časná diagnostika = šance na dobrou kvalitu života**. Věříme, že se společnou prací trendy v ČR změní. Za úspěch bychom považovali snížení vstupních pokročilých stavů z 70 % pod 50 % a snížení počtu závažně poškozených nemocných z 15 % pod 8 %.

Věříme, že nám pomůžete, i když rozpoznání myelomu není v časnějších stadiích jednoduché.

Děkujeme.

prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.

www.myeloma.cz

e-mail: r.hajek@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 11. 9. 2006