

Szpiczak plazmocytowy powikłany zespołem nadlepkości u chorego z otępieniem niewiadomego pochodzenia

Plasma cell myeloma complicated with hyperviscosity syndrome in a patient with dementia of unknown origin

Jakub Dębski, Lidia Usnarska-Zubkiewicz, Kazimierz Kuliczkowski

Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

Streszczenie

W pracy przedstawiono przypadek 79-letniego pacjenta z zespołem otępiennym niewiadomego pochodzenia maskującym objawy zespołu nadlepkości (HVS), który rozwinął się w przebiegu szpiczaka plazmocyтового (PCM). Chory dobrze odpowiedział na wdrożone postępowanie terapeutyczne — plazmaferezę i chemioterapię opartą na bortezomibie, osiągając odpowiedź całkowitą. W HVS, który — wskutek zaburzeń mikrokrążenia — pojawia się u 10–30% pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma oraz u około 10% chorych na PCM może dochodzić do niebezpiecznych dla życia powikłań narządowych.

Słowa kluczowe: zespół nadlepkości, szpiczak plazmocytowy, makroglobulinemia Waldenströma, patogeneza, objawy kliniczne, terapia

Hematologia 2014; 6, supl. A: 16–19

Abstract

A case of 79-year-old patient with dementia of unknown origin masking the symptoms of hyperviscosity syndrome (HVS), which developed in the course of plasma cell myeloma (PCM), has been reported. The patient responded well to the implemented treatment — plasmapheresis and chemotherapy regimen based on bortezomib, reaching complete response. In the HVS, which occurs in 10–30% of patients with Waldenström macroglobulinemia and in approximately 10% with PCM, a significant dysfunction of microcirculatory flow may lead to life-threatening organ damage.

Key words: hyperviscosity syndrome, plasma cell myeloma, Waldenström macroglobulinemia, pathogenesis, clinical features, therapy

Hematologia 2014; 6, supl. A: 16–19

Wprowadzenie

Zespół nadlepkości (HVS, *hyperviscosity syndrome*) jest heterogennym zaburzeniem mikrokrążenia związanym ze zwiększeniem lepkości krwi. Zmiana właściwości reologicznych krwi może występować w różnych stanach chorobowych, ta-

kich jak: dyskrazje plazmocytowe, reumatoidalne zapalenie stawów, czerwienica, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, sferocytoza wrodzona czy białaczki. Oprócz wartości hematokrytu, zaburzeń ilościowych leukocytów i erytrocytów, a także deformacji ich błon komórkowych czy zwiększonej agregacji lepkość krwi zależy przede wszystkim

Adres do korespondencji: Jakub Dębski, Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, uniwersytet Medyczny, ul. Pasteura 4, 50–367 Wrocław, e-mail: jmdebski@gmail.com

od stężeń białek osocza — fibrynogenu i immunoglobulin. Pojawiające się w stanach patologicznych paraproteiny, hemaglutyniny, krioglobuliny mogą wywierać wpływ upośledzający mikrokrążenie i perfuzję tkankową, zarówno w sposób bezpośredni, jak i pośrednio — poprzez tworzenie agregatów krwinek czerwonych [1, 2].

Wiadomo, że istnieje zależność między wielkością i masą cząsteczkową paraprotein, ich stężeniem i wewnątrznaczyniową depozycją w osoczu a częstością wystąpienia HVS. Zespół nadlepkości pojawia się u 10–30% pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM, *Waldenström macroglobulinemia*) i u około 10% chorych na szpiczaka plazmocytowego (PCM, *plasma cell myeloma*) [3]. Osiemdziesiąt procent rozmieszczonych wewnątrznaczyniowo pentamerów cząsteczek IgM sprawia, że to właśnie w paraproteinemiach IgM objawy HVS obserwuje się najczęściej, już przy stężeniach IgM powyżej 3 g/dl. W PCM wydzielającym monomery IgA progiem odcięcia dla HVS są stężenia ponad 10 g/dl; w przypadku polimerów IgA — wartości przekraczające 6–7 g/dl. U najmniejszego odsetka, bo jedynie u 2–6% chorych na szpiczaka IgG, rozwija się HVS, ponieważ cząsteczki immunoglobuliny IgG występują głównie w formie monomerycznej i tylko 40% z nich jest zdeponowanych wewnątrznaczyniowo. Szacowane graniczne stężenie białka monoklonalnego IgG dla rozwoju HVS wynosi 15 g/dl, z wyjątkiem paraproteinemii IgG3, w odniesieniu do których jest ono zmniejszone do 4–5 g/dl — ze względu na unikatową zdolność IgG3 do polimeryzacji i tworzenia wielkocząsteczkowych multimerów [3–5].

W 1944 roku Jan Waldenström jako pierwszy opisał HVS, przedstawiając opisy 2 pacjentów z WM. W ówczesnych czasach diagnoza ta wiązała się z bardzo niekorzystnym rokowaniem i krótkim przeżyciem. Dopiero rozwój technik aferezy leczniczej, wykonywanej manualnie już w późnych latach 50. XX wieku, wraz z postępem chemioterapii cytostatycznej zmieniły podejście do HVS. Obecnie u znacznej większości chorych, odpowiednio zdiagnozowanych i leczonych, udaje się uzyskać ustąpienie objawów tego zespołu i włączenie terapii przyczynowej [6–8].

W niniejszej pracy przedstawiono opis pacjenta z agresywną postacią PCM, u którego współistniejący wcześniej zespół otępienny niewiadomego pochodzenia maskował mózgową postać HVS.

Opis przypadku

Pacjent w wieku 79 lat został przekazany z rejonowego oddziału chorób wewnętrznych do

Kliniki Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z podejrzeniem PCM. Na podstawie wywiadu zebranego od rodziny ustalono, że u pacjenta od około 2 lat występowało upośledzenie funkcji kognitywnych — zapominał o kluczowych faktach, mylił daty, wykazywał brak orientacji co do miejsca i czasu, był aktywny w nocy, a spał w ciągu dnia. Pacjent nie był diagnozowany pod kątem zespołu otępiennego, który nasilił się 2 miesiące przed przyjęciem do Kliniki i łączył się w czasie ze złamaniem lewego obojczyka.

W czasie przyjęcia do Kliniki Hematologii pacjent był w ciężkim stanie — przytomny i splątany, z utrudnionym kontaktem, zaburzoną orientacją auto- i allopsychiczną i bełkotliwą mową, stwierdzono objawy wytwórcze w postaci omamów i halucynacji, chory był też odwodniony. Parametry życiowe były następujące: 3 punkty w skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), ciśnienie tętnicze — 130/75 mm Hg, rytm serca (HR, *heart rate*) — 85/min, temperatura ciała — 36,6°C. W badaniu przedmiotowym stwierdzono: szmer pęcherzykowy, miarowy rytm serca z obecnością dodatkowych pobudeń, miękki niebolesny brzuch, brak objawów otrzewnowych, niepowiększone wątroba i śledziona, brak obrzęków obwodowych i objawów oponowych. W morfologii krwi obwodowej wykazano leukocytozę 10,64 G/l z neutrofilią 9,14 G/l, niewielkiego stopnia anemię ze stężeniem hemoglobiny 11,6 g/dl i liczbę płytek krwi (PLT, *platelets*) 122 G/l, w badaniach biochemicznych zaś — podwyższone do 11,1 g/dl stężenie białka całkowitego oraz prawidłowe stężenia kreatyniny i wapnia. Wykazano ponadto zwiększone stężenie IgG — 65,80 g/l z cechami immunoparezy IgA poniżej 0,23 g/l, wartość IgM — poniżej 0,17 g/l oraz zwiększone stężenie wolnych łańcuchów lekkich (FLC, *free light chains*) kappa — 540 mg/l, nieprawidłowy wskaźnik kappa/lambda równy 70,5 i zwiększone stężenie β_2 -mikroglobuliny — 6,8 mg/l. Elektroforeza i immunofiksacja surowicy potwierdziły obecność białka monoklonalnego IgG kappa. W szpiku obserwowano zwiększony odsetek komórek plazmatycznych: 16% plazmocytów i 0,5% plazmablastów. W badaniach radiologicznych szkieletu uwidoczniono pojedyncze ogniska osteolizy kości czaszki, obojczyków i kości ramiennych. Rozpoznano PCM IgG kappa w stadium IIIA, o III stopniu zaawansowania według Międzynarodowego Systemu Progностycznego (ISS, *International Staging System*) powikłanego HVS.

W ramach postępowania terapeutycznego wykonano zabieg plazmaferezy ze wskazań życiowych,

uzyskując znaczną poprawę stanu neurologicznego. Chorego zakwalifikowano do chemioterapii opartej na inhibitorze proteosomu — bortezomibie. W wyniku zastosowanego leczenia obserwowano istotne obniżenie stężenia immunoglobuliny IgG do 15,8 g/l i stężenia FLC kappa do 10,6 mg/l oraz znaczną poprawę stanu ogólnego chorego — ustąpiło splątanie i polepszyła się orientacja auto- i allopsychiczna, utrzymywały się jednak objawy demencyjne. W okresie od września 2013 roku do sierpnia 2014 roku zrealizowano planowe leczenie bortezomibem, melfalanem i prednizonem z dobrą tolerancją. Po piątym cyklu wystąpiły objawy polineuropatii czuciowo-ruchowej kończyn górnych i dolnych II stopnia, co uzasadniało zmniejszenie dawki bortezomibu o jeden poziom. Po zakończeniu leczenia orzeczono całkowitą remisję (CR); w kontrolnym mielogramie odsetek plazmacytów wynosił 1%, a w elektroforezie i immunofiksacji nie stwierdzono obecności białka monoklonalnego, normalizacji uległ także współczynnik łańcuchów lekkich. Chory pozostaje również pod opieką poradni neurologicznej — obecnie w trakcie diagnostyki zespołu otępiennego.

Dyskusja

Do pojawiających się najwcześniej objawów neurologicznych HVS należą: bóle i zawroty głowy, utrata słuchu, zaburzenia wzroku (od delikatnego smużenia do ślepoty włącznie), zaburzenia świadomości, senność, śpiączka paraproteinemiczna [8]. Wynikają one z upośledzonego przepływu i zwiększonego oporu w naczyniach mikrokrążenia mózgowego. Agregacja krwinek czerwonych pod wpływem paraprotein prowadzi do okluzji naczyń włosowatych. Sprzyja temu zwiększenie ekspresji czynnika tkankowego na komórkach śródbłonna i monocytach zależnej od cytokin — czynnika martwicy nowotworów α (TNF α , *tumor necrosis factor α*), interleukiny 1 (IL-1) i interleukiny 6 (IL-6). Dochodzi również do aktywacji kaskady krzepnięcia, PLT i cząsteczek adhezyjnych — adhezji międzykomórkowej 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*), adhezji komórkowej naczyń 1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule 1*), selektyny P i E i CD11b oraz rozwoju powikłań zakrzepowozatorowych. Mogą one występować w postaci incydentów niedokrwiennych ośrodkowego układu nerwowego (OUN) — od przemijającego napadu niedokrwiennego (TIA, *transient ischaemic attack*) do pełnoobjawowego udaru, niewydolności serca, ostrych zespołów wieńcowych, zatorowości płucnej czy zakrzepicy żył obwodowych [3, 9, 10]. Paradok-

salnie, wskutek wiązania przez paraproteiny PLT oraz hamowania procesu polimeryzacji monomerów fibryny, a także bezpośredniego uszkodzenia komórek śródbłonna przez depozyty naczyniowe białka monoklonalnego, mogą również występować objawy skazy krwotocznej z tendencją do krwawień skórno-śluzówkowych [11, 12].

Oprócz oznaczenia stężeń immunoglobulin w diagnostyce HVS istotną rolę odgrywa badanie lepkości surowicy. Najprostszą, a zarazem najczęściej stosowaną w tym celu techniką jest metoda z użyciem wiskozymetru Ostwalda. Jednostka pomiaru to centypuaz (cp). Przy założeniu, że w temperaturze 20°C lepkość wody wynosi 1 cp, zakresem norm dla surowicy krwi są wartości 1,4–1,8 cp. Objawy HVS stosunkowo rzadko występują przy lepkości poniżej 3 cp, pojawiając się zwykle po przekroczeniu 4 cp. W WM lepkość surowicy może osiągnąć najwyższe wartości — 5 i więcej cp [2, 13]. Dodatkowym badaniem, przydatnym we wstępnym postępowaniu, jest fundoskopia, która pozwala na uwidocznienie zastojów w małych naczyniach żylnych siatkówki wraz z ich nasilonym konturowaniem. Ponadto w późniejszym okresie rozwoju HVS na dnie oka mogą również występować wysięki krwawe, krwotoki, mikrotętniaki czy tarcza zastoinowa, prowadzące niekiedy do całkowitej ślepoty i odwarstwienia siatkówki [7, 14, 15].

W terapii HVS kluczowe znaczenie ma jak najszybsze wykonanie plazmaferezy, która umożliwia usunięcie krążących paraprotein. Procedura ta wiąże się zwykle z wymianą 1–1,5-krotnej objętości osocza w trakcie jednej sesji i zmniejszeniem lepkości surowicy o 20–30%. Pozwala to uniknąć groźnych dla życia powikłań krwotocznych HVS, co jest szczególnie ważne u chorych z retinopatią. Wyjątkową skuteczność zabiegów plazmaferezy obserwuje się w przypadkach HVS wklajających WM. Zważywszy na fakt, że 80% IgM deponuje się wewnątrznaczyniowo, podczas jednej sesji terapeutycznej z krążenia jest usuwanych około 65% makroglobulin, co znajduje swoje odzwierciedlenie w obniżeniu lepkości surowicy nawet o 50%. Plazmafereza jest bezpieczną, dobrze tolerowaną procedurą obarczoną niskim odsetkiem powikłań — najczęściej w postaci infekcji i hipokalcemii. To leczenie objawowe, które prowadzi do szybkiego ustąpienia objawów HVS, co umożliwia wdrożenie skutecznego leczenia przyczynowego [16–18].

W rekomendacjach panelu ekspertów IWWM-7 (IWWM, *International Workshops on Waldenström Macroglobulinemia*) w odniesieniu do grupy pacjentów z WM z objawowym HVS, krioglobulinemią, i chorobą zimnych aglutynin zaleca się przepro-

wadzenie plazmaferezy i zastosowanie w terapii I linii bortezomibu z następowym leczeniem według schematu BDR (bortezomib, deksametazon, rytuksymab) lub bendamustyną z rytuksymabem. Podkreśla się możliwość szybkiej redukcji stężenia białka monoklonalnego IgM przez inhibitory proteosomów, przy preferowanej podskórnej drodze podania bortezomibu, przed włączeniem do leczenia rytuksymabu. Celem takiego postępowania jest niedopuszczenie do wystąpienia zjawiska paradoksalnego — tymczasowego wzrostu stężenia IgM, obserwowanego u 30–70% pacjentów, u których rozpoczęto terapię rytuksymabem. Ponadto z tego powodu dopuszcza się również wykonywanie plazmaferez u chorych bez objawów HVS, u których stężenie IgM przekracza 4 g/dl [19, 20].

O ile w wyżej przedstawionych rekomendacjach jasno sprecyzowano postępowanie terapeutyczne w WM, to w przypadku chorych na PCM z HVS nie ma preferencji lekowych czy zaleceń. Niemniej jednak, ze względu na unikatowy mechanizm działania (hamowanie aktywności 26S proteosomu), prowadzący w krótkim czasie do apoptozy i ograniczenia syntezy paraprotein zachodzących w komórkach PCM, oraz wysoki profil bezpieczeństwa [21] bortezomib może stanowić istotną alternatywę w terapii pacjentów z tej grupy. Zaprezentowany przypadek jest przykładem skutecznego zastosowania bortezomibu u chorego na PCM przebiegającego z HVS i wymagającego zastosowania plazmaferezy.

Podsumowanie

W analizowanym przypadku 79-letniego pacjenta zespół otępienny maskował rozwijający się HVS, a neurologiczne objawy tego drugiego wystąpiły przy stosunkowo niskim stężeniu IgG. Mechanizm patogenetyczny wydaje się związany z nasileniem istniejących już wcześniej, wskutek niezdiagnozowanego zespołu otępiennego o charakterze naczyniopochodnym, zaburzeń reologicznych w upośledzonym mikrokrążeniu mózgowym. Nie można także wykluczyć udziału paraprotein typu IgG3 — subklasy nieoznaczanej w rutynowych, ilościowych badaniach. Poprawa stanu neurologicznego po plazmaferezie dowodzi skuteczności takiego leczenia objawowego, a uzyskanie CR choroby wyjściowo powikłanej HVS wskazuje, że bortezomib może być skuteczną opcją terapeutyczną w takich stanach.

Piśmiennictwo

1. Kwaan H.C. Role of plasma proteins in whole blood viscosity: a brief clinical review. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2010; 44: 167–176.
2. Mehta J., Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin. Thromb. Hemost.* 2003; 29: 467–471.
3. Kwaan H.C. Hyperviscosity in plasma cell dyscrasias. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2013; 55: 75–83.
4. Reinhart W.H., Lutolf O., Nydegger U.R. i wsp. Plasmapheresis for hyperviscosity syndrome in Macroglobulinemia Waldenström and multiple myeloma: Influence on blood rheology and the microcirculation. *J. Lab. Clin. Med.* 1992; 119: 69–76.
5. Kwaan H.C., Bongu A. The hyperviscosity syndromes. *Semin. Thromb. Hemost.* 1999; 25: 199–208.
6. Waldenström J. Incipient myelomatosis or essential hyperglobulinemia with fibrinogenopenia: a new syndrome? *Acta Med. Scand.* 1944; 117: 217–247.
7. Stone M.J., Bogen S.A. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood* 2012; 119: 2205–2208.
8. Góra-Tybor J., Jamrozik K. Ostre powikłania u chorych na szpiczaka mnogiego. W: Jurczyszyn A., Skotnicki A.B. (red.). Szpiczak mnogi — wybrane zagadnienia. Tom II. Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka, Kraków 2011: 94.
9. Usnarska-Zubkiewicz L. Interleukin-6 (II-6), II-6 soluble receptor (sII-6R) and tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) in myelomatous hyperviscosity syndrome treated with plasmapheresis (PP). *Eur. J. Intern. Med.* 1998; 9: 75–80.
10. Martini J., Carpentier B., Chávez Negrete A. i wsp. Beneficial effects due to increasing blood and plasma viscosity. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2006; 35: 51–57.
11. Kotlin R., Sobotkova A., Riedel T. i wsp. Acquired dysfibrinogenemia secondary to multiple myeloma. *Acta Haematol.* 2008; 120: 75–81.
12. DiMinno G., Coraggio F., Cerbone A.M. i wsp. A myeloma paraprotein with specificity for platelet glycoprotein IIIa in a patient with a fatal bleeding disorder. *J. Clin. Invest.* 1986; 77: 157–164.
13. Bloch K.J., Maki D.G. Hyperviscosity syndromes associated with immunoglobulin abnormalities. *Semin. Hematol.* 1973; 10: 113–124.
14. Stone M.J. Waldenström's macroglobulinemia: hyperviscosity syndrome and cryoglobulinemia. *Clin. Lymphoma Myeloma* 2009; 9: 97–99.
15. Stone M.J., Pascual V. Pathophysiology of Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica* 2010; 95: 359–364.
16. Thomas E.L., Olk R.J., Markman M. i wsp. Irreversible visual loss in Waldenström's macroglobulinaemia. *Br. J. Ophthalmol.* 1983; 67: 102–106.
17. Ballestri M., Ferreri F., Magistroni R. i wsp. Plasma exchange in acute and chronic hyperviscosity syndrome: a rheological approach and guidelines study. *Ann. Ist. Super. Sanita* 2007; 43: 171–175.
18. Usnarska-Zubkiewicz L., Gola A. Leczenie zespołu nadlepkości krwi ciągłą wymianą osocza w separatorze Fenval CS 3000 u chorych na szpiczaka plazmocytoowego. *Pol. Tyg. Lek.* 1993; 48: 123–125.
19. Dimopoulos M.A., Kastiris E., Owen R.G. i wsp. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood* 2014; 124: 1404–1411.
20. Treon S.P. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009; 114: 2375–2385.
21. Moreau P., Richardson P.G., Cavo M. i wsp. Proteasome inhibitors in multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2012; 120: 947–959.