

Raritní případ mnohočetného myelomu: vícečetný solitární plazmocytom kostí bérců a předloktí

Štěpán Hrabovský¹, Zdeněk Řehák², Jakub Stulík³, Jiří Prášek⁴, Jiří Mayer¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

² Oddělení nukleární medicíny, PET centrum, RECAMO, Masarykův onkologický ústav, přednosta prim. MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D.

³ Radiologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Vlastimil A. Válek, CSc., MBA

⁴ Klinika nukleární medicíny LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Jiří Prášek, CSc.

Souhrn

Tento článek zachycuje případ 68letého muže s velmi atypickou variantou mnohočetného myelomu s vícečetným ložiskovým postižením kostí limitovaným na distální části dolních i horních končetin: obě tibie, os cuboideum, radius a ulna, při absenci difúzní infiltrace kostní dřeně. Hlavním cílem našeho článku je poukázat na nutnost stálé bdělosti při diagnostice a léčbě této zákeřné nemoci.

Klíčová slova: končetiny – mnohočetný myelom – multifokální – os cuboideum – plazmocytom – radius tibie – ulna

A rare case of multiple myeloma: multiple solitary plasmacytomas of distal extremities

Summary

This article describes a case of 68-years-old male with very atypic variation of multiple myeloma occurring as multifocal osteolysis limited to tibiae, cuboid bone, radius and ulna, in the absence of diffuse bone marrow infiltration. The main goal of this article is to point out the importance of permanent awareness during diagnostics and treatment of this insidious disease.

Key words: cuboid bone – extremities – multifocal – multiple myeloma – plasmacytoma – radius – tibia – ulna

Úvod

Mnohočetný myelom (MM) je maligní klonální onemocnění kostní dřeně vycházející z plazmatických buněk. Toto onemocnění patří do skupiny monoklonálních gamapatií charakterizovaných tvorbou monoklonálního imunoglobulinu (mIg). Mezi tyto choroby dále patří asymptomatický mnohočetný myelom, plazmocytmární leukemie, kostní solitární plazmocytm (KSP), extramedulární solitární plazmocytm (ESP), monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS), AL-amyloidóza, Waldenströмова makroglobulinemie, Castlemanova choroba, POEMS syndrom, nemoc těžkých řetězců a další vzácnější jednotky. První 4 z nich lze přitom pokládat za varianty mnohočetného myelomu sensu lato, zatímco MGUS je považován za prekancerózní stav.

Mnohočetný myelom má v ČR incidenci 4/100 000 obyvatel ročně. KSP tvoří méně než 5 % z případů MM, muži jsou postiženi asi 2krát častěji než ženy a medián věku v době diagnózy je 55 let, tj. o 10 let méně než u mnohočetného myelomu [1]. KSP navzdory léčbě během 5 let ve více než 50 % případů progreduje do

MM [2] a nejčastěji je lokalizován v obratlích nebo dalších kostech osového skeletu. Kostí končetin postihuje KSP jen v asi 1 % případů [3,4]. Mezi 10,5 miliony obyvatel ČR se tedy vyskytne případ KSP končetiny průměrně jednou za 5 let.

Léčba mnohočetného myelomu je systémová a skládá se nejčastěji z trojkombinace alkylačního, antracyklinového nebo antimetabolitového cytostatika, kortikosteroidu a jednoho z tzv. nových léčiv – bortezomibu, talidomidu, lenalidomidu a dalších preparátů ve fázi klinických studií. Používá se velké množství režimů a kombinací těchto léků, vždy dle možností a potřeb konkrétního pacienta. Klíčovou součástí léčby mladších pacientů je vysokodávkovaná chemoterapie s následnou transplantací štěpu autologních hematopoetických buněk [5]. Terapií volby KSP bez infiltrace kostní dřeně je radikální radioterapie ložiska, u některých případů ESP však může postačovat i chirurgická exstirpace. Extramedulární forma solitárního plazmocytmu (SP) má lepší prognózu než forma kostní, riziko její generalizace do MM během 5 let je při léčbě asi 25 % [2].

Prognóza mnohočetného myelomu se zavedením nových léků významně zlepšila, asi 30 % pacientů přežívá více než 10 let. Objevují se dokonce důkazy, že u 10 % pacientů převážně mladšího věku, kteří nemají nepříznivý cytogenetický profil a mohou podstoupit

intenzivní léčbu s vysokodávkovanou chemoterapií, by mohlo být dosaženo trvalé kompletní remise, tedy vy-
lčení [6,7].

Kazuistika

V červnu roku 2013 byl na naši kliniku přeložen 68letý muž po provedení excize prominujícího bolestivého lo-
žiska pravé tibie. Histologický výsledek zněl plazmocytom. V osobní anamnéze měl tento pacient do té doby arteriální hypertenzi a diabetes mellitus léčený perorálními antidiabetiky, byl bývalý silný kuřák, bez výskytu onkologických onemocnění v rodinné anamnéze.

Byla provedena standardní vstupní vyšetření mnohočetného myelomu, sternální punkce s nálezem pouze 0,16 % polyklonálních plazmocytů dle flowcytometrie, laboratorní vyšetření odhalilo nízkou hladinu 6,0 g/l monoklonálního imunoglobulinu IgG λ , nebyly přítomny poškození ledvin, hyperkalcemie ani patologie v krevním obraze. Nejzajímavějším nálezem byl výsledek skia-
grafického vyšetření skeletu, kterým nebyla kromě několika osteolytických ložisek obou tibí a jednoho v pravé os cuboideum (největší 38 × 27 × 24 mm) prokázána žádná jiná osteolýza v typických lokalizacích osového skeletu (obr. 1). Toto bylo následně potvrzeno i na MRI bérců (obr. 2) a celotělových radionuklidových vyšetřeních ^{99m}Tc -MIBI SPECT/CT a PET (obr. 3). Při cytogenetickém vyšetření a fluorescenční in situ hybridizaci (FISH) nebyly nalezeny žádné ze standardně vyšetřovaných negativních prognostických faktorů, ani jiné cytogenetické abnormality. Nutno však poznamenat, že byl vyšetřen jen vzorek kostní dřeně, v němž nebyly nalezeny žádné

Obr. 1. Skiografie skeletu bérců v době diagnózy



Vlevo v tibii 2 osteolytická ložiska, v distální diafýze ve fibulární porci max. 32 mm, uzurpující kortiku. Vpravo v tibii celkem 4 ložiska osteolýzy, ve střední třetině diafýzy ložiska velikosti 11, 7 a 5 mm, v dolní třetině ložisko 38 × 27 × 24 mm prostupující téměř celou šíří kosti, výrazně ztenčující kortikalis

Obr. 2. Zobrazení bérců magnetickou rezonancí v době diagnózy



V kostní dřeni obou tibí jsou patrná velmi drobná ložiska do 7 mm, nejméně 3 vpravo a 3 vlevo, pak oboustranně velká ložiska v distálních metafýzách, vpravo 40 × 20 mm a vlevo 35 × 17 mm, vše v koronárním obraze. Posledně jmenovaná ložiska zasahují až ke kortikalis, kterou mírně expandují, ale neprorážejí. Skelet nohy je zachycen jen částečně, i tak je patrné 14 mm ložisko v os cuboideum vpravo

Obr. 3. PET v době diagnózy (snímán se vzpažením horních končetin v rozsahu od báze lebni níže)



Při zobrazení trupu nebyla nalezena patologicky akumulující ložiska. V obou dolních končetinách je jich však několik, míra akumulace radiofarmaka (standardized uptake value – SUV_{max}) je až 4,7. Suspektní je i drobné ložisko v distální části levého stehna, které nebylo viditelné na skiagrafi. Distálně na levé noze jsou kožní ulcerace, které rovněž vykazují vysokou akumulaci FDG.

patologické klonální plazmocyty, o cytogenetice maligních buněk plazmocyтому to tudíž mnoho nevyovídá.

Pacient tedy splnil 1 velké a 2 malá diagnostická kritéria MM (histologie plazmocyтому, IgG < 35 g/l, vícečetná osteolytická ložiska) a diagnóza byla uzavřena na začátku července roku 2013. Léčba započala 5denní pre-fází dexametazonu a bylo navázáno monoterapií bortezomibem. Pacientovi v té době nemohla být podána cytostatika ani nebyla možná dlouhodobější léčba kortikoidy pro komplikované hojení dehiscendované a infikované rány po biopsii z pravého bérce. Po 1 cyklu léčby a částečném zhojení rány bylo pokračováno chemoterapií v modifikovaném režimu CVD senior (cyklofosfamid, bortezomib – Velcade, dexametazon) s i. v. podáním cyklofosfamidu 1krát za cyklus. Byl podáván zoledronát ve standardním léčebném schématu. Pro výraznou dekompenzaci preexistujícího diabetu bylo nutno redukovat dávky kortikoidu, dalšími komplikacemi byly rozvoj závažného depresivního syndromu a periferní polyneuropatie vyvolaná bortezomibem.

Současně s léčbou myelomu probíhala konzervativní léčba chronické rány na pravém bérce po biopťovaném ložisku plazmocyтому v režii plastické chirurgie. Tato komplikace se stala dokonce i kontraindikací profylaktické osteosyntézy pravé tibie, pacient tedy musel zůstat mobilní jen o francouzských holích pro vysoké riziko patologické fraktury pravé tibie. Do konce prosince roku 2013 bylo podáno celkem 5 cyklů terapie CVD a frakcionovaná radioterapie obou bérců v dávce 40 Gy s efektem parciální remise.

V březnu roku 2014 ale došlo ke klinickému zhoršení celkového stavu a novým bolestem předloktí. Byla zjištěna progresse hladiny IgG a na skiagrafii 2 ložiska osteo-

lyzy v levé ulně a pravém radiu (obr. 4), obraz na Tc-MIBI (obr. 5) byl stejný. Axiální skelet zůstává stále bez postižení a kostní dřeň je bez difúzní infiltrace patologickými plazmocyty. V době tvorby článku pacient podstupuje monoterapii lenalidomidem, kortikoidy nejsou podávány pro chronický kožní defekt bérce a dřívější závažnou dekompenzací diabetu, po 4 cyklech je dle Tc-MIBI a hladiny IgG efekt stabilního onemocnění.

Diskuse

Standardně se u MM při vstupní diagnostice i sledování efektu léčby vyšetřuje skiagrafií skelet jen po kolenní a loketní klouby. Bylo zjištěno, že naprostá většina případů MM a KSP postihuje jen kostní dřeň s aktivní krve-tvorbou, která je v dospělém věku lokalizována především do osového skeletu, končetinových pletenců a někdy femorů a humerů. V oblastech s tukovou přestavbou kostní dřene, tedy distálně od kolen a loktů, se běžně mnohočetný myelom nevyskytuje [1], a tyto kosti proto nejsou standardně snímkovány.

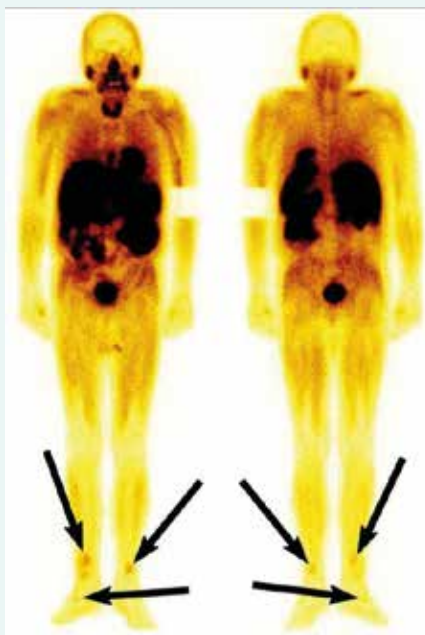
Někdy vidáme i osteolyzu dlouhých kostí distálnějších úseků končetin, ale případy s postižením limitovaným pouze na kosti bérce nebo předloktí bez postižení osového skeletu jsou raritní a v literatuře lze nalézt pouze jednotlivé kazuistiky [8–15]. Často se pak jedná o mladší pacienty ve 2. a 3. deceniu, kdy ještě lze předpokládat přítomnost reziduální červené dřene v těchto kostech [16,17]. Na druhou stranu nelze s jistotou vyloučit, že podobných případů není více a vzhledem k ne-

Obr. 4. Skiagrafie předloktí při progresi onemocnění, 9 měsíců od diagnózy



Osteolytické ložisko diafýzy ulny velikosti 15 × 10 mm, s naznačenou uzurací kortikalise, drobné okrouhlé osteolytické projasnění velikosti 4 mm i v distální diafýze radiusu vpravo

Obr. 5. MIBI v době progresse



Na whole body scanu jsou vidět 2 ložiska zvýšené aktivity v levé i pravé tibii distálně. Lehce vyšší aktivita je i v pravém nártu. Jinak i na SPECT/CT bez abnormalit v ostatních lokalitách. Nález je stejný jako při vyšetření v červenci roku 2013

provádění rutinní skiografie bérců a předloktí u pacientů s MM je zkrátka jen nezachytíme.

Nutno také poznamenat, že přesné zařazení diagnózy našeho pacienta činí určité potíže. Jistě se jedná o variantu mnohočetného myelomu in extenso, nicméně vzhledem k absenci infiltrace kostní dřeni klonálními plazmocytami by bylo možné klasifikovat tuto nemoc spíše jako plazmocytom. Pro pojmenování solitární plazmocytom je dle většiny autorů logicky podmínkou jen jediné ložisko tumoru [1,5,6,18], tento pacient má ale ložisek několik. V klasifikaci monoklonálních gamapatií International Myeloma Working Group z roku 2003 je definována jednotka vícečetný solitární plazmocytom (multiple solitary plasmacytomas), četnost této varianty je zde udávána asi 5 % ze všech SP [18]. Dle této stále platné klasifikace by popisovaný případ spadl právě do „škátulky“ vícečetného solitárního plazmocytomu. Někteří autoři v podobných případech rovněž používají termín multifokální plazmocytom [19,20].

Co z tohoto případu plyne pro praxi?

Nejspíše nemá smysl zobrazovacími metodami vyšetřovat kosti distálních částí končetin paušálně u všech nemocných. Pokud mají jakoukoli osteolýzu v běžně vyšetřovaných lokalizacích, tak informace o postižení distálních částí končetin terapeutický postup stejně nijak neovlivní. A to ani na začátku léčby, ani v jejím dalším průběhu v případě relapsu [5].

Jiná situace nastává, pokud máme pacienta s podezřením na mnohočetný myelom dle laboratorních vyšetření (hyperproteinemie, hyperkalcemie, elevace hladiny imunoglobulinu, β_2 -mikroglobulinu, anémie, renální insuficience) anebo přímo průkaz monoklonálního imunoglobulinu a pokud tento pacient nemá na standardním skiografickém vyšetření osteolytické postižení. V takovém případě je nutno myslet na sice vzácnou, ale jak ukazuje tento případ, neexkluzující možnost postižení kostí distálních částí končetin. Své místo zde pak má použití specializovanějších celotělových zobrazovacích metod, v případě mnohočetného myelomu především Tc-MIBI, PET a MRI [21–23].

Odhalení osteolýzy na skiografii bérců, nohou, předloktí a rukou nám může pomoci ve stanovení diagnózy naplněním malého kritéria. Především však může mít velký význam pro pacienta v podobě indikace profylaktického ortopedického výkonu dle Mirelsova skóre [5,21,24]. Osteosyntetická stabilizace nosné kosti s přítomností většího ložiska tak může zabránit vzniku patologické fraktury, která bývá vždy závažnou komplikací, a u komorbidních pacientů staršího věku je často trvale invalidizující.

Podpořeno: MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805), RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101.

Literatura

1. Dimopoulos MA, Mouloupoulos LA, Maniatis A et al. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood* 2000; 96(6): 2037–2044.

- Hughes M, Soutar R, Lucraft H et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma and multiple solitary plasmacytomas: 2009 update. British Committee for Standards in Haematology 2009: 1–14. Dostupné z WWW: <http://www.bcsghguidelines.com/documents/solitary_plasmacytoma_bcsh_FINAL_190109.pdf>.
- Homann HH, Lehnhardt M, Kuhnen C et al. Solitary plasmacytoma of the shoulder: Diagnosis and therapeutic methods. *Chirurg* 2002; 73(7): 736–738.
- Celik I, Baltali E, Bariša I et al. Solitary phalanx plasmacytoma relapse with disseminated extramedullary plasmacytomas and myeloma after short duration of remission. *Anticancer Res* 1996; 16(2): 959–962.
- Hájek R, Adam Z, Scudla V et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou, Myelomovou sekci ČHS a Slovenskou Myelomovou Společností pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. *Transfuzie a Hematologie* dnes 2012; 18(Suppl 1): 1–89.
- Van Rhee F, Szymonifka J, Anaissie E et al. Total Therapy 3 for multiple myeloma: prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of VTD maintenance components, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy. *Blood* 2010; 116(8): 1220–1227.
- San-Miguel JF, Mateos MV. Can multiple myeloma become a curable disease? *Haematologica* 2011; 96(9): 1246–1248.
- Lasker JC, Bishop JO, Wilbanks JH et al. Solitary myeloma of the talus bone. *Cancer* 1991; 68(1): 202–205.
- Antoničević N, Radosevic-Radojkovic N, Colovic M et al. Multifocal plasmacytoma of hand and foot bones. *Leuk Lymphoma* 1996; 21(5–6): 505–507.
- Benetatos L, Alymara V, Chaidos A et al. Non-secretory multiple myeloma with involvement of the hand as initial manifestation. *Leuk Lymphoma* 2006; 47(8): 1677–1679.
- López Gómez LA, Delgado Beltrán MP, Giraldo MP et al. Isolated involvement of the fibula as a diagnostic finding in multiple myeloma. *Sangre (Barc)* 1989; 34(2): 159.
- Bertoni-Salateo R, de Camargo B, Soares F et al. Solitary plasmacytoma of bone in an adolescent. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20(6): 574–576.
- Herranz S, Sala M, Cervantes M et al. Neoplasia of plasma cells with atypical presentation and infection by the human immunodeficiency virus. A presentation of two cases. *Am J Hematol* 2000; 65(3): 239–242.
- Ishida T, Dorfman HD. Plasma cell myeloma in unusually young patients: a report of two cases and review of the literature. *Skeletal Radiol* 1995; 24(1): 47–51.
- Kumar P, Sharma SC, Saikia UN et al. Solitary plasmacytoma of the proximal tibia in an adolescent. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56(1): 158–160.
- Rago A, Miraglia A, Mecerocci S et al. Solitary plasmacytoma of tibia: a possible correlation with younger age. *Leuk Res* 2010; 34(8): e181–e182.
- Dechen J, Picard R, Javel R et al. Plasmacyte lesions isolated in the lower end of the tibia in a young person. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1957; 43(1): 52–63.
- 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; 121(5): 749–757.
- Vorlíček J, Adam Z. Mnohočetný myelom. Doporučené postupy pro praktické lékaře. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně 2002. Dostupné z WWW: <<http://www.cls.cz/dokumenty2/os/t099.rtf>>.
- Šcudla V, Heřman M, Minařík J et al. Přínos celotělové magnetické rezonance v diagnostice monoklonální gamapatie nejistého významu, mnohočetného myelomu a stanovení stadia pokročilosti nemoci s pomocí systému Durie-Salmon Plus. *Vnitř Lék* 2011; 57(1): 52–60.
- Vaniček J, Krupa P, Adam Z. Přínos jednotlivých zobrazovacích metod pro diagnostiku a sledování aktivity mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2010; 56(6): 585–590.

22. Adam Z, Bednařík J, Neubauer J. Doporučení pro časné rozpoznání postižení skeletu maligním procesem a pro časnou diagnostiku mnohočetného myelomu. Vnitř Lék 2006; 52(Suppl 2): 9–31.
23. Ščudla V, Heřman M, Minařík J. Přínos celotělové magnetické rezonance v diagnostice monoklonální gamapatie nejistého významu, mnohočetného myelomu a stanovení stadia pokročilosti nemoci s pomocí systému Durie-Salmon Plus. Vnitř Lék 2011; 57(1): 52–60.
24. Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. Clin Orthop Relat Res 1989; (249): 256–264.

MUDr. Štěpán Hrabovský

✉ stepan.hrabovsky@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 29. 8. 2014

Přijato po recenzi: 23. 10. 2014