

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 obstříků 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 pitevní 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.

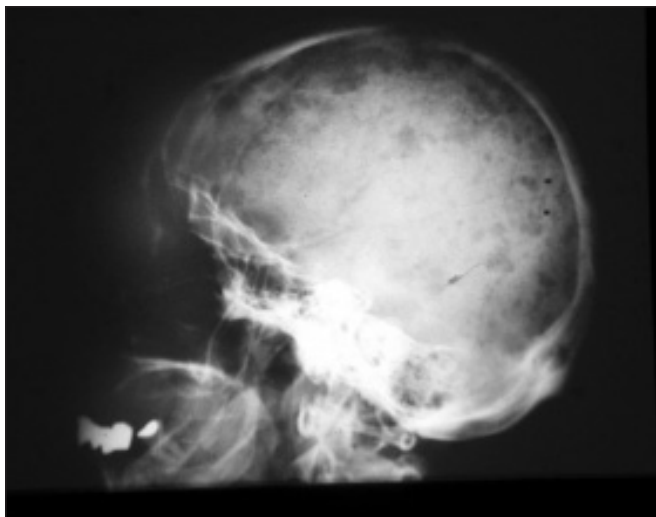
Pro nespécializovaného lékaře je nutné si zapamatovat, že tato nemoc je dobře léčitelná. Léčebné programy, zahrnující vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací, dosahují 10letého přežití u 20 % nemocných a v posledních letech do léčebného arzenálu přibýly další dva léky, bortezomib a thalidomid,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

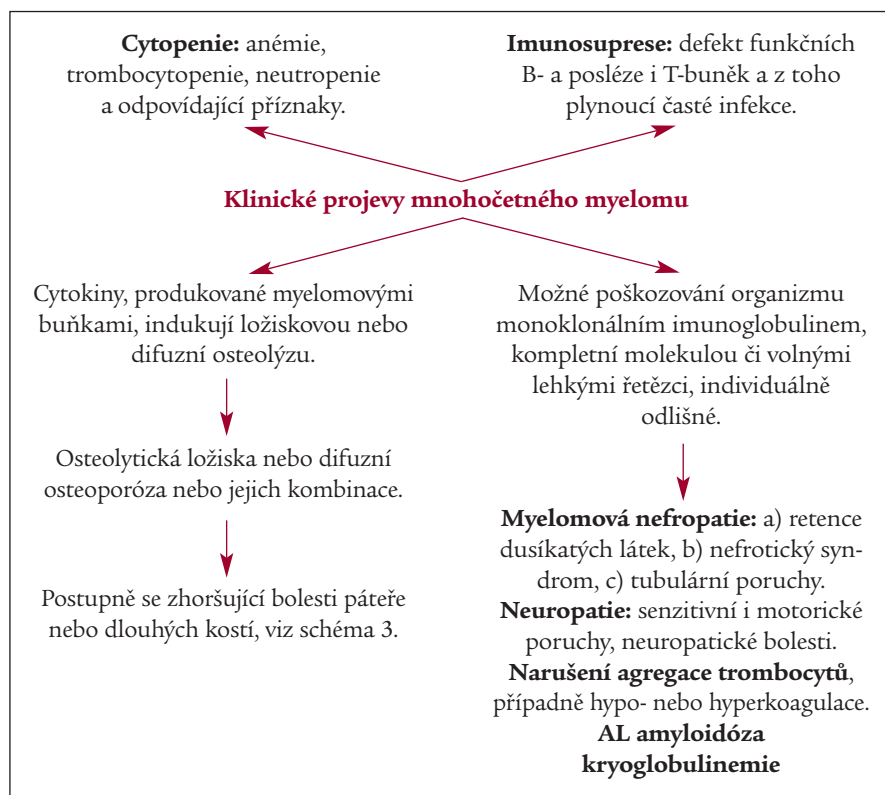


Schéma 1. Patofyziologie příznaků a projevů mnohočetného myelomu.

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

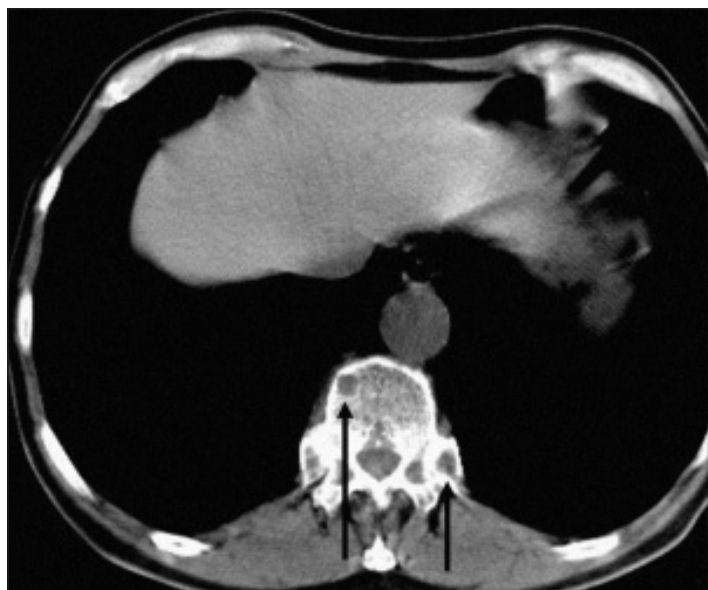
Vzhledem k tomu, že diagnóza mnohočetného myelomu se nejčastěji stanovuje v rámci diferenciální diagnózy bolestí páteře, považujeme za vhodné včlenit to tohoto textu část z Doporučeného postupu České lékařské společnosti J.E. Purkyně z internetové adresy: http://www.cls.cz/Akutní_bolesti_v_lumbosakrální_oblasti_pro_praktické_lékaře_z_pohledu_neurologa, 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-

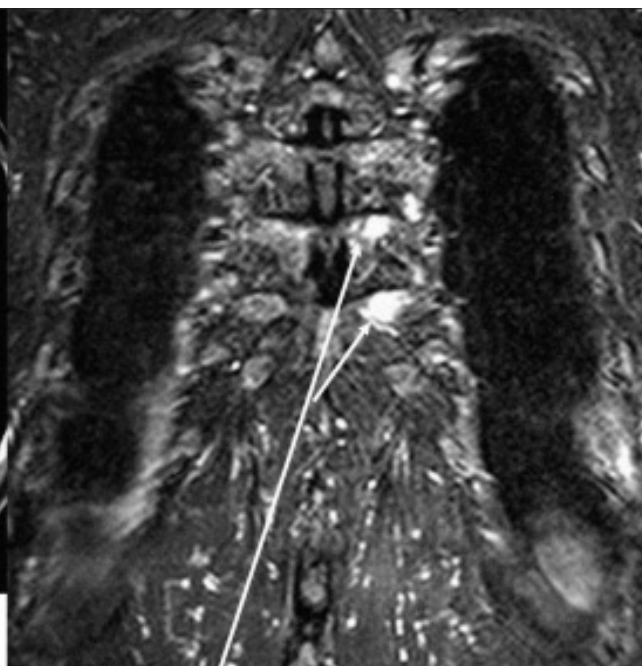


a b

CT vyšetření, transverzální rovina:

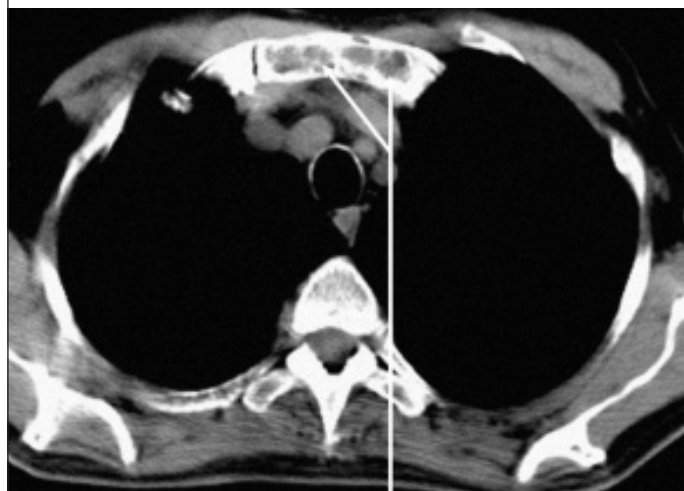
a – osteolytické ložisko obratlového těla při základním onemocnění

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

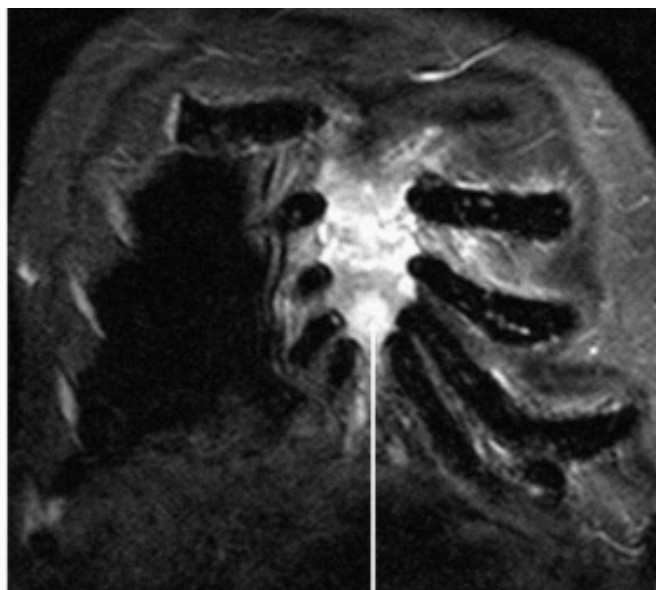


MRI vyšetření, koronární rovina:

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 sternu s okrajovou uzurací kortikalis.



MRI vyšetření: patrná nádorová aktivita a infiltrace celého sternu.

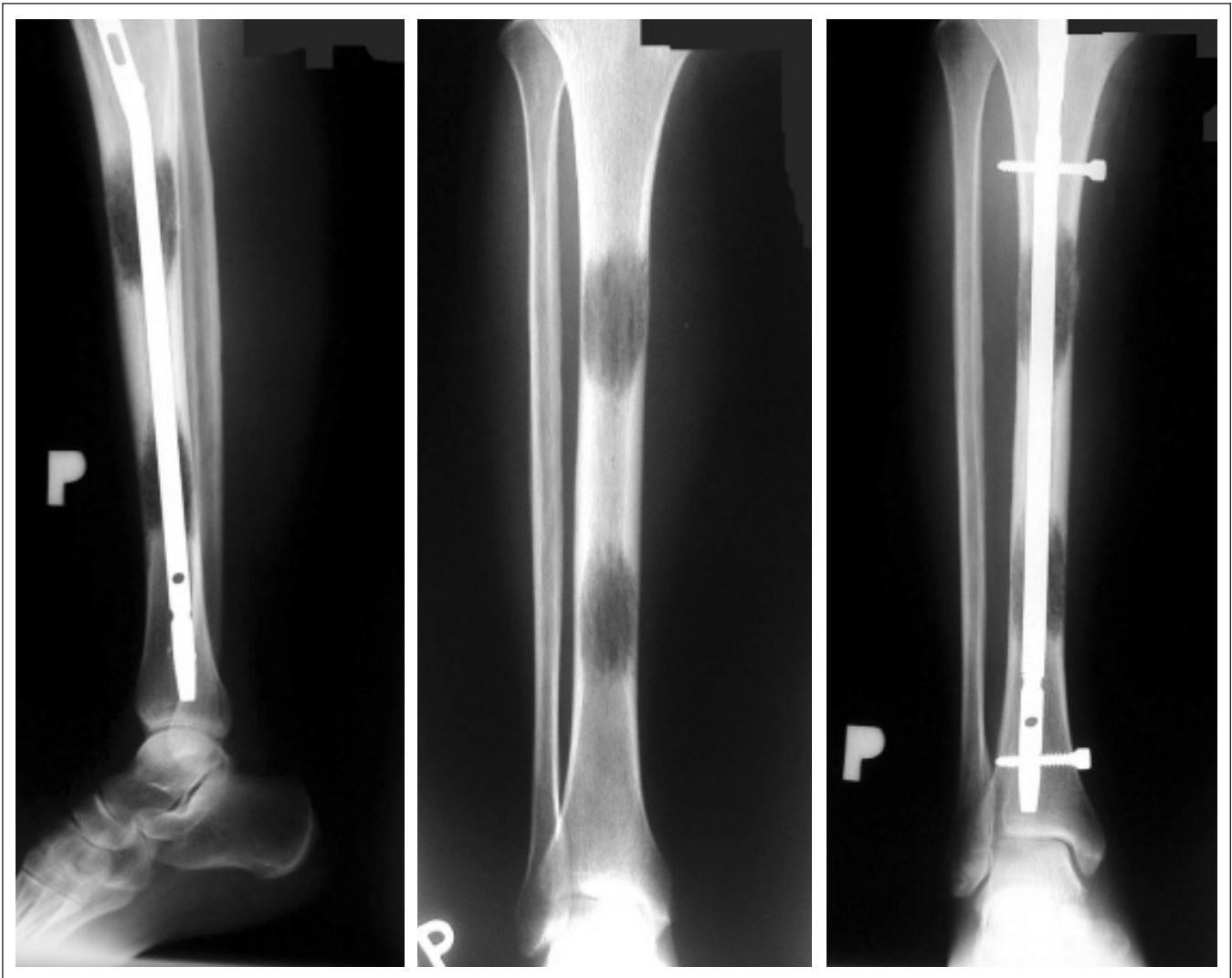
Obr. 5 a 6. Současná CT a MRI vyšetření hrudníku u pacienta s bolestmi hrudního koše, monoklonální gamapatií a s nálezem zhojené fraktury obratle na běžném RTG snímku, jinak standardní RTG zobrazení skeletu u tohoto pacienta neprokazovalo vůbec žádné známky mnohočetného myelomu, zatímco na MRI a CT je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

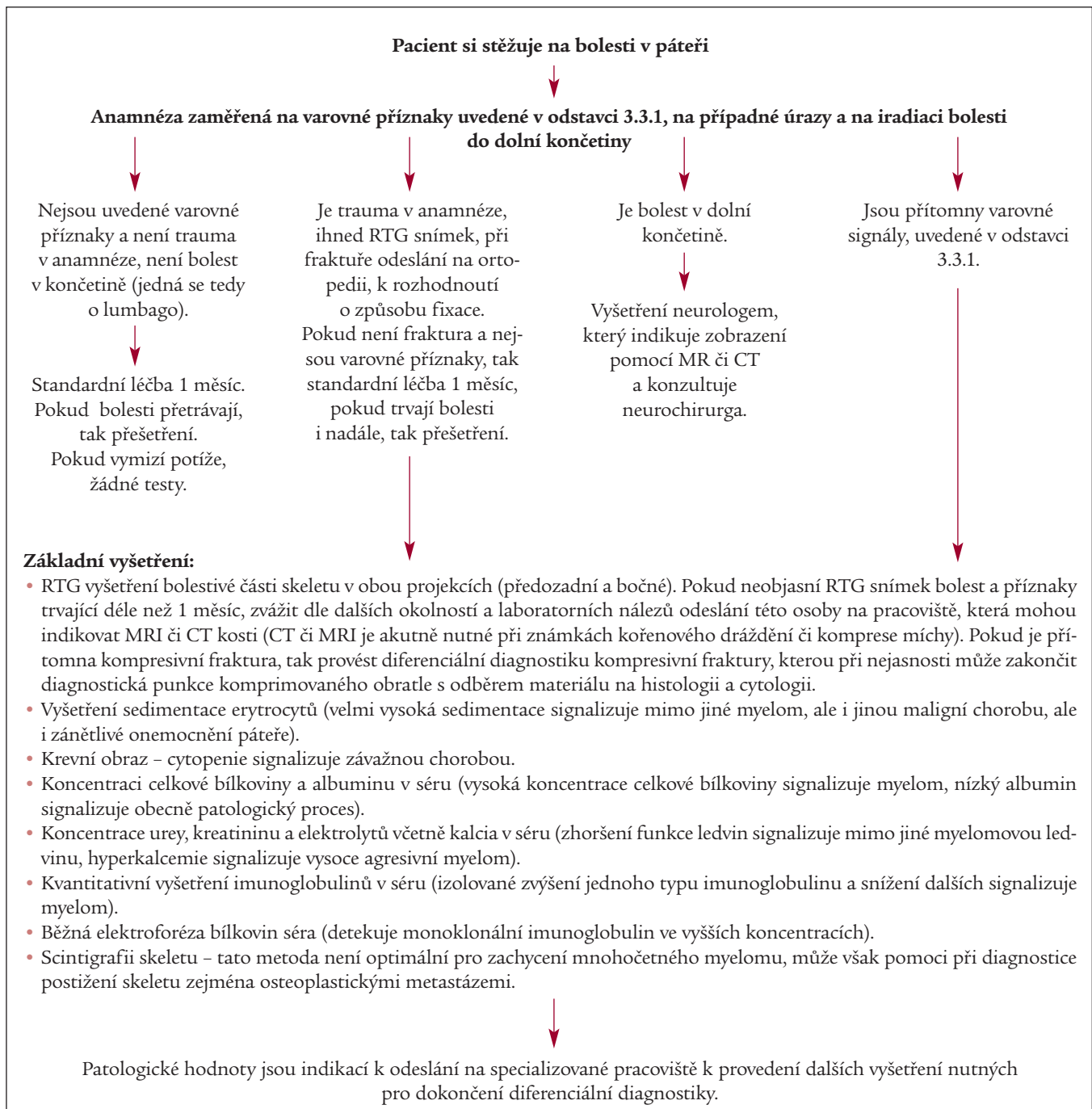


Schéma 2. Diferenciální diagnostika bolesti v lumbosakrální oblasti či v jiném úseku páteře. Jsme si vědomi, že do žádného schématu nelze vtěsnat všechny případy ze života. Uvedeným schématem chceme pouze zdůraznit, že by bolesti páteře nikdy neměly být léčeny déle než 1 měsíc bez základního vyšetření,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

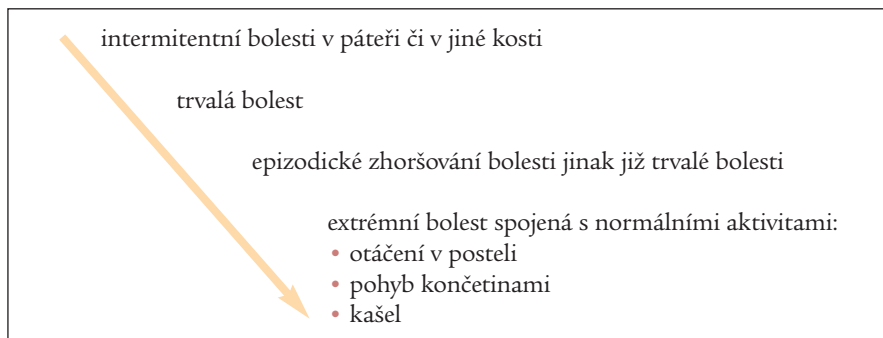


Schéma 3. Vývoj nádorové bolesti.

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 mírnící 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.

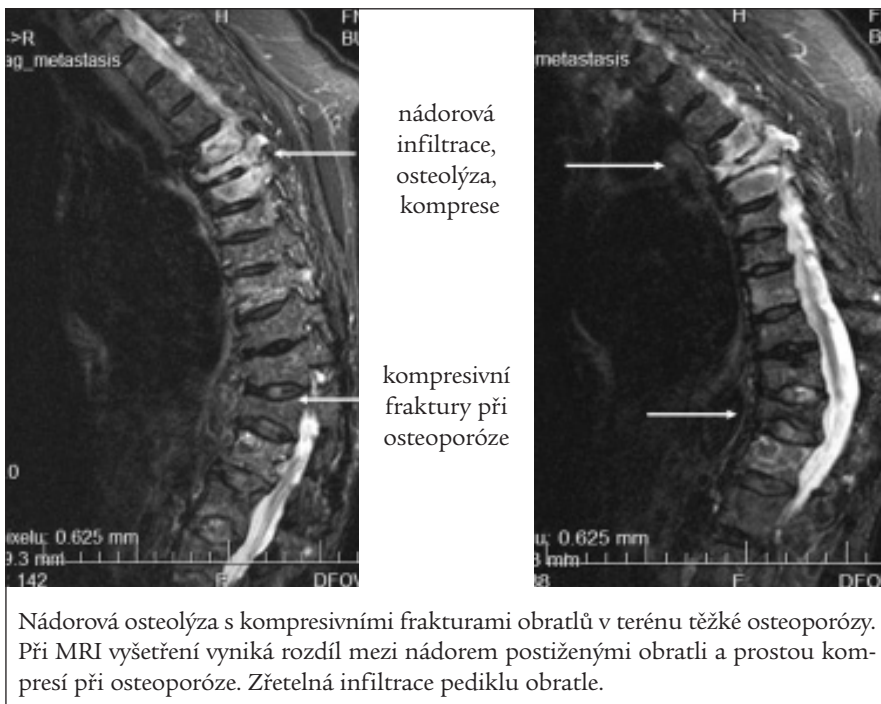
3.4 Důvody, proč je diagnóza mnohočetného myelomu stanovena zpravidla až v pokročilém stadiu

1. Bolesti zad má kdekdokdo, 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 nález a MR zobrazení prokázalo poškození struktury obratlů, je na obr. 11. Je důležité si zapamatovat:

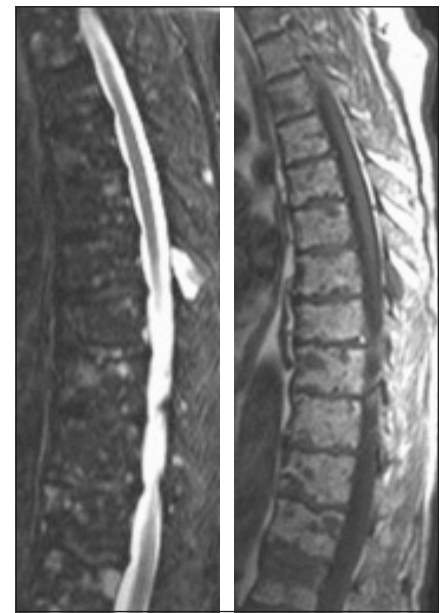
- typickým RTG obrazem mnohočetného myelomu jsou tedy více-

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 nitrobrášni, 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 nitrobrášni 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 neochoty 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 ne-rozpoznání 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 \times 88,4 = koncentrace v μ mol/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 take 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

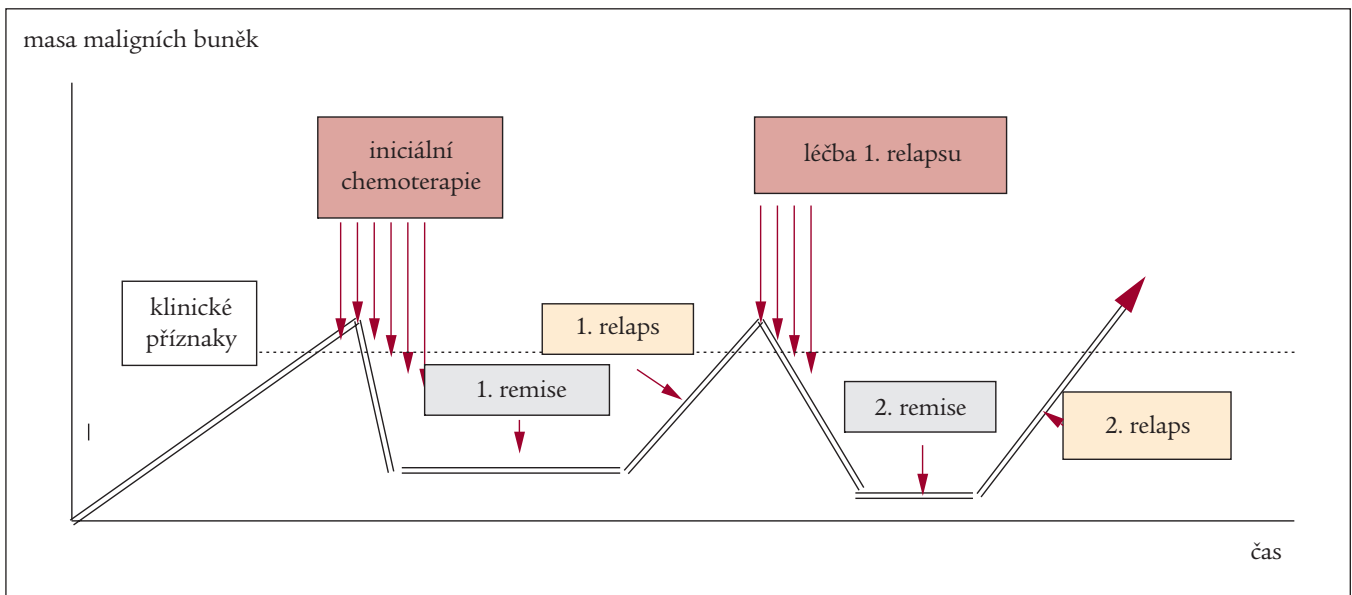
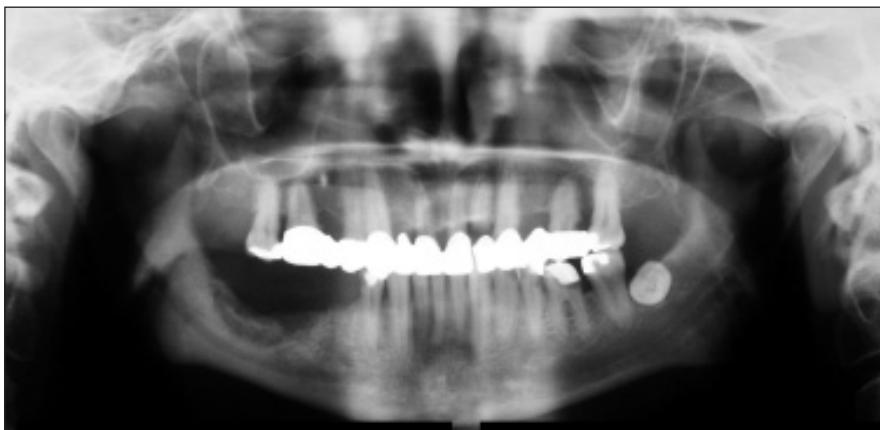


Schéma 4. Léčba mnohočetného myelomu.

Protinádorová a podpůrná léčba při aktivní nemoci a kontroly v době remisí představují pro nemocného nový životní styl, který musí respektovat i rodina nemocného. Délka remisí 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 remisí na 30 %. Jak dalece ovlivní začlenění těchto nových léků do

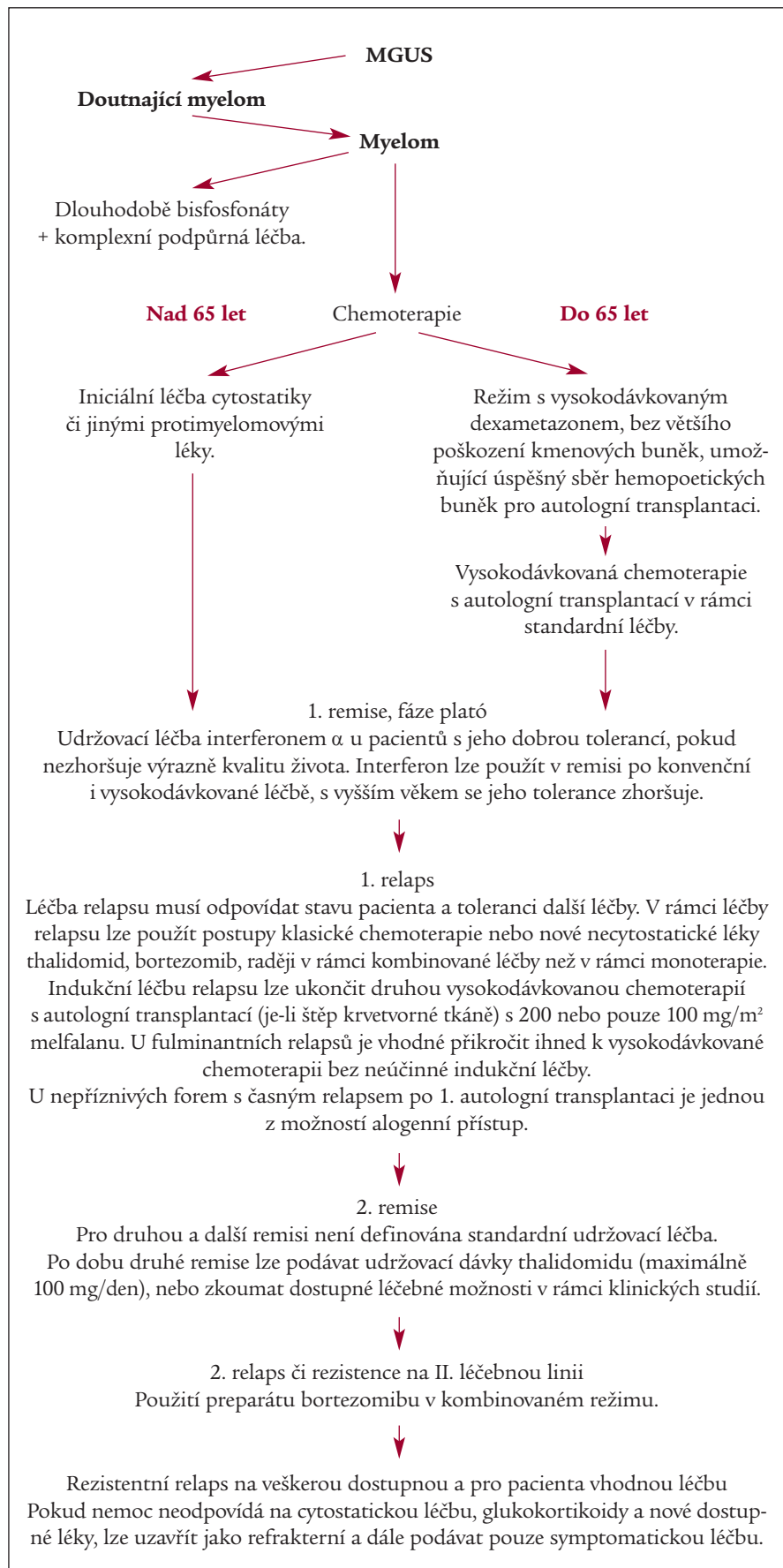


Schéma 5. Léčba mnohočetného myelomu v roce 2006, uvedena v Doporučení pro diagnostiku a léčbu České myelomové skupiny z roku 2006.

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 mnohoperčetnom 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