

# Mnohočetný myelom (*multiple myeloma*)

**Autor:** Golová Z.<sup>1</sup>, **Školitel:** Minařík J.<sup>2</sup>, MUDr. et Mgr., Ph.D.

<sup>1</sup>LF UP v Olomouci, <sup>2</sup>III. interní klinika FN Olomouc

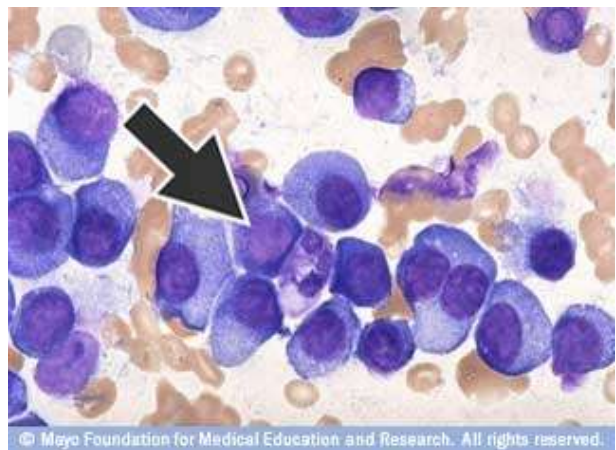
## Epidemiologie:

Mnohočetný myelom, též známý jako plazmocytom nebo Kahlerova nemoc, je relativně vzácné nádorové onemocnění starších osob (průměr 63 let). Výskyt onemocnění u mladých lidí je výjimečný. Mezi postiženými převažuje mužská populace nad ženskou, v poměru 1,5:1. Mnohočetný myelom se v populaci vyskytuje u 3-4 osob na 100 tis. obyvatel za rok.

## Patogeneze:

Mnohočetný myelom je zhoubné nádorové onemocnění vycházející z plazmatických buněk. Tyto buňky jsou jedním druhem bílých krvinek, za fyziologických podmínek produkují protilátky. Maligní (zhoubná) proměna těchto buněk vede k tomu, že začnou bujet, rychle se množit a zcela se vymknou regulačnímu mechanismu lidského těla. Z jedné maligní buňky vzniká velký počet obdobných zhoubných, které nosí stejné znaky jako původní, maligně změněná plazmatická buňka. Plazmatické buňky za fyziologických podmínek produkují protilátky, imunoglobuliny, které chrání lidské tělo před infekcí, nádorově pozměněné neprodukuje protilátky, ale pouze jejich fragmenty, tzv. paraprotein, neboli monoklonální imunoglobulin, které není schopen plnit svou ochrannou funkci. Zároveň nadměrná produkce zhoubných plazmocytů utlačuje tvorbu buněk fyziologických, včetně zdravých plazmocytů, tudíž je člověk vystaven většímu nebezpečí infekce. Množství monoklonálního imunoglobulinu často souvisí s aktivitou onemocnění, není to však pravidlem. Proto se pravidelně stanovuje koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v krvi a moči. Paraprotein v moči se též nazývá Bence-Jonesova bílkovina. Při vylučování paraproteinu ledvinami dochází postupně k jejich různě závažnému poškození. Zvláště

Obr. 1 Plazmatické buňky



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

<http://trialx.com/curetalk/2011/06/multiple-myeloma-image-gallery/> 13.4.2014

lehké řetězce paraproteinů se zachytávají v ledvinných kanálcích a tím je ucpávají. Dalším důsledkem nekontrolovatelného bujení nádorových plazmatických buněk v kostní dřeni je útlak krvetvorby. Kostní dřeň není schopna produkovat buňky krve. U pokročilé nemoci tak dochází k nedostatku erytrocytů (červených krvinek), leukocytů (bílých krvinek) a trombocytů (krevních destiček). Maligní plazmatické buňky působí změny i v kostech a to tak, že produkují látky, které aktivují osteoklasty (buňky odbourávající kost). Dochází ke ztenčení a odvápnění kostí. Tyto změny se vyskytují nejčastěji v oblasti páteře, v kostech pánevních, žebrech a na lebce. Hlavním stavebním kamenem kostí je kalcium (vápník). Při zvýšeném odbourávání kostí roste koncentrace kalcia v séru a vzniká hyperkalcémie.

### **Etiologie:**

Etiologické faktory nejsou příliš jasné. Jsou známy pouze některé rizikové faktory, při jejichž přítomnosti je riziko vzniku myelomu vyšší než v průměrné populaci. Za rizikové faktory se pokládají chronické infekce, autoimunitní choroby, ionizující záření, chemické látky (benzen, azbest), pesticidy. Dále zde hrají roli genetické aberace postihující geny pro imunoglobuliny.

### **Hlavní příznaky:**

Začátek onemocnění bývá nenápadný, člověk nemusí nic zpozorovat. Během latentní (bezpříznakové) fáze může být nemoc odhalena např. při preventivní prohlídce nebo při laboratorním vyšetření z jiného důvodu. Nemoc lze detekovat v laboratorních podmínkách pomocí vysoké sedimentace erytrocytů, zvýšené hodnoty celkové bílkoviny nebo zvýšeného kreatininu, který ukazuje na zhoršení ledvinných funkcí. Hlavní příznaky vznikají na podkladě patologických změn v těle. Jsou způsobeny hyperkalcémií (C), renálním postižením (R), anémií (A) a kostními lézemi (B) => CRAB.

Prvním příznakem mnohočetného myelomu často bývá zesilující bolest v zádech nebo v žebrech. Zprvu bývá bolest vázaná na námahu a v noci v klidu ustupuje. Později se mění na bolest klidovou. Protože bolesti zad bývají velice časté, většina lidí se nenechá řádně vyšetřit. V některých případech se kostní

Obr. 2 Patologická zlomenina



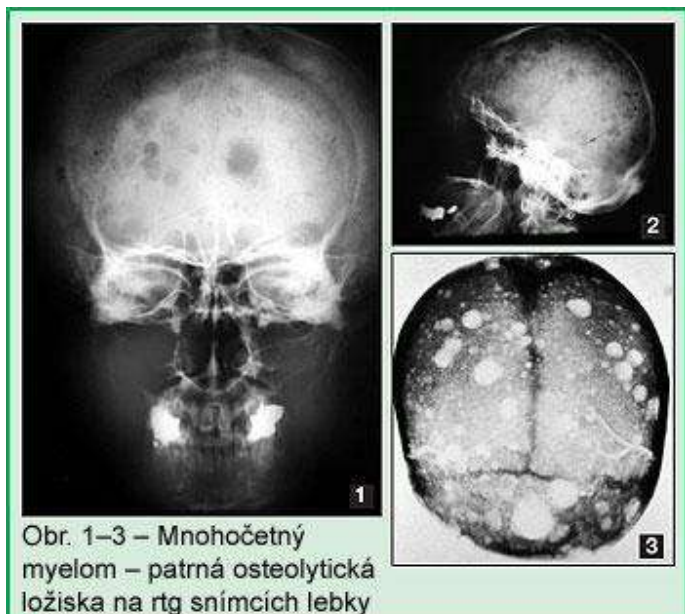
[http://www.wheelsonline.com/ortho/multiple\\_myeloma](http://www.wheelsonline.com/ortho/multiple_myeloma) 13.4.2014

postižení může projevit až patologickou zlomeninou, která vzniká v důsledku abnormálně malého násilí. Příznakem hyperkalcémie jsou dehydratace, žízeň, svalová slabost, zvracení až poruchy vědomí, někdy také zácpa z důvodu odvodnění organismu a zpomalení střevní pasáže. Vysoká koncentrace vápníku v séru může vést kromě poškození funkce ledvin i k poškození mozku. Hyperkalcémie je vždy příznakem pokročilého onemocnění, kde je výrazné odbourávání kostí. Příznaky z anémie jsou bledost, únava, slabost, dušnost a bolesti hlavy. Anémie vzniká z nedostatku červených krvinek, které přinášejí tkáním kyslík. Při nedostatku krevních destiček dochází ke krvácení při minimálním traumatu. Typické je krvácení z nosu a zvýšená tvorba podlitin. Také se snižuje počet bílých krvinek, které nás brání před infekcí. Proto část nemocných trpí na časté bakteriální infekce, které nejvíce postihují dýchací cesty. Ledvinné poškození se často vyvíjí plíživě. Prvním příznakem poškození ledvin může být akutní selhání ledvin, při kterém dochází k náhlému snížení ledvinových funkcí. Projevuje se změnami v množství a kvalitě moči, zadržováním dusíkatých látek v těle a minerálním rozvratem. Při chronické renální nedostatečnosti dochází ke snížení ledvinových funkcí různého stupně, kdy jsou ledviny schopny udržet rovnováhu vnitřního prostředí za normálních podmínek, ale nejsou schopny reagovat na zvýšené nároky. Dochází tak k poklesu vylučování moče, zadržování tekutin, minerálů a dusíkatých zplodin v těle.

### Diagnostika:

K diagnostice mnohočetného myelomu slouží laboratorní vyšetření a zobrazovací metody. Základem laboratorních vyšetření je vyšetření moči a krve, kde se stanovuje přítomnost a množství monoklonálního imunoglobulinu. Obvykle platí, že čím je této bílkoviny více, tím více je i myelomových buněk, a naopak. Pro přesné stanovení monoklonálního imunoglobulinu v moči je důležité hodnotit množství ve sběru moči za 24 hodin. Dále se kontroluje krevní obraz, který se často mění s tíží nemoci. Funkce ledvin se také kontroluje pomocí laboratorního vyšetření, kde hladiny urey

Obr. 3 Rtg snímek lebky



<http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/mnohocetny-myelom-zlepsovani-diagnostiky-a-lecby-v-prubehu-posle-295152> 13.4.2014

a kreatininu charakterizují funkčnost ledvin. Dalšími sledovanými parametry jsou celková bílkovina, albumin a ionty (Na, K, Cl, Ca, Mg). Základní zobrazovací metodou je rentgenové vyšetření. Provádí se snímky hlavy, krční, hrudní a bederní páteře, žeber, pánve, stehenních a pažních kostí. Pomocí těchto snímků můžeme zhodnotit přítomnost či nepřítomnost osteolytických ložisek s odvápněním vyššího stupně. Počínající ložiska, která již mohou způsobovat bolest, nemusí být na prostém snímku viditelná, pak je nutno zvolit citlivější zobrazení. Počítačová tomografie (CT) zobrazí kostní strukturu přesněji než rentgenový snímek. Nevýhodou tohoto vyšetření je, že zobrazí pouze malou část skeletu. Z tohoto důvodu se CT používá při cíleném objasnění nejasného nálezu z rentgenového snímku. Nejužitečnějším vyšetřením pro zobrazení myelomových ložisek je magnetická rezonance (MR). Toto vyšetření je nejcitlivější a nejpřesnější metodou. Přesně zobrazí ložiska jak v kosti, tak i mimo kost. Ke stanovení diagnózy mnohočetného myelomu je nutné vyšetření kostní dřeně, kterou získáme z hrudní kosti (sternum) nebo z lopaty kosti kyčelní. Punkce speciální jehlou se provádí po předešlém místním či celkovém znecitlivění. Více informací nám podá trepanobiopsie, která umožní jak nasátí buněk kostní dřeně, tak i odběr tenkého válečku kostní dřeně, ve kterém lze přesněji stanovit množství plazmatických buněk. Punktát se dále hodnotí mikroskopicky, provádí se vyšetření cytogenetické, průtokovou cytometrií a řada dalších specializovaných vyšetření.

### **Terapie:**

Mnohočetný myelom je stále považován za inkurabilní (nevléčitelné) onemocnění, ale v posledních letech po zavedení nových léků se prognóza nemocných výrazně zlepšuje. V případě bezpříznakového myelomu, který nevyvolává žádné příznaky nemoci, s chemoterapeutickou léčbou nezačínáme hned. Podávají se pouze bisfosfonáty (podpůrná léčba) a nutné jsou pravidelné kontroly. Zahájení léčby v době bezpříznakového myelomu nepřináší lepší výsledky než zahájení léčby v době prvních příznaků. Oddálením terapie se snižuje vliv nežádoucích vedlejších účinků léčby, které zhoršují kvalitu života. Léčba mnohočetného myelomu má dvě složky, léčbu snižující počet myelomových buněk a léčbu podpůrnou. Chemoterapie je protinádorovou léčbou snižující počet myelomových buněk a tím zmírňuje, až odstraňuje, příznaky nemoci. Pro redukci myelomových buněk lze použít různých postupů, např. cytostatika, tzv. nové léky, vysokodávkovanou chemoterapii při transplantaci nebo radioterapii. Cytostatika působí na buněčné jádro nádorových buněk i buněk zdravých, které se rychle množí (např. krvinky). Chemoterapie se podává v různých časových intervalech. Vhodný časový interval umožňuje úpravu hodnot krevního obrazu. V současné době je standardním postupem podání alkylačního či antracyklinového cytostatika (cyklofosfamid, melfalan, doxorubicin) s glukokortikoidem (dexametason, prednison) a jedním z nových léků s biologickým mechanismem

účinku (thalidomid, lenalidomid, bortezomib). Nedílnou součástí léčby je radioterapie. Působí stejně jako cytostatika na všechny rychle se množící buňky, ale je mnohonásobně citlivější k myelomovým plazmocytům, než ke zdravým buňkám. Radiační záření poškozuje genetickou informaci těchto buněk, které pak hynou. Radioterapie se používá u bolestivých kostních lézí nebo u velkých ložisek. U mladších pacientů se často používá vysokodávkovaná chemoterapie s následnou transplantací vlastních kmenových buněk krvetvorby, které se sbírají odběrem z periferní krve. Cílem transplantační terapie je rychle zničit maximální množství myelomových buněk. Před podáním vysokých dávek cytostatik je nutné odebrat dostatečné množství zárodečných krvetvorných buněk a uschovat je zmrazením. Po podání cytostatik se do těla vrací zárodečné buňky transfúzí. Přibližně za dva týdny by mělo dojít u nemocného k obnově krvetvorby. Transplantovat lze i kmenové buňky od příbuzného nebo jiného jedince. Podmínkou je, že se tyto buňky musí co nejvíce shodovat s buňkami nemocného. Důležitou součástí u léčby mnohočetného myelomu je podpůrná terapie, která zahrnuje léčbu anémie a kostního postižení. Anémie se prohlubuje dle aktivity onemocnění. U těžších symptomatických případů se podává transfúze krve. Dále se může injekčně podávat hormon stimulující tvorbu červených krvinek. U kostního postižení je základem léčby podání bisfosfonátů (např. zolendronát), které působí na buňky odbourávající kost tím, že je brzdí. Nesmí se zapomínat na léčbu bolesti. Používají se léky tlumící bolest v místě jejich vzniku (např. metamizol) nebo léky tlumící bolest působením v mozku (např. fentanyl). U některých zlomenin je nutná spolupráce s ortopedy a neurochirurgy.

### **Komplikace:**

Mnohočetný myelom je doprovázen celou řadou komplikací. První skupina komplikací je způsobena vlastnostmi myelomových buněk. Patří sem např. patologické zlomeniny, infekce, anémie, poškození ledvin (viz. výše). Druhou skupinu tvoří komplikace doprovázející terapii, čili nežádoucí účinky léčby.

### **Praktické rady:**

Na otázku, jak předejít mnohočetnému myelomu, neznáme odpověď. Neexistuje specifická prevence, protože ani minimalizací rizikových zevních vlivů nemůžeme zabránit jeho vzniku. Lze doporučit dodržování zásad zdravého životního stylu, tzn. vhodná strava, dodržovat pitný režim, dostatek pohybu, duševní hygiena, smysluplná práce, omezení alkoholu a nekouřit. Je vhodné vyhnout se expozici chemickým látkám a radiaci, pokud je to možné. U nemocných touto chorobou lze využít lázeňskou léčbu jako komplex podpůrných prostředků ke zvýšení nespecifické imunity, celkové

kondice, ke snížení prahu bolesti a ke zmírnění vedlejších účinků protinádorové terapie. Lze doporučit fyzioterapeutické měkké techniky, senzomotorickou stimulaci, cviky pasivní a polopasivní, v závěsech pro odlehčení váhy končetin nebo cvičení s pomůckami. Každá terapie musí být zkontrolována s hematologem.

**Zdroje:**

1. <http://www.mnohocetnymyelom.cz/mnohocetny-myelom/projevy-odbouravani-kostni-hmoty>
2. <http://www.myeloma.cz/res/file/Trans%20suppl%201.pdf>
3. <http://myelom-gruppe.lhrm.de/cz/multiple-myeloma/what-is.php>
4. <http://www.zbynekmlcoch.cz/informace/medicina/nemoci-lecba/mnohocetny-myelom-priznaky-lecba-komplikace-definice>
5. <http://www.myeloma.cz/res/file/archiv/2008-brozura-mnohocetny-myelom-LR.pdf>
6. Klener P. a kol. (2011): Vnitřní lékařství. Galén-Karolinum, Praha. 1174s.
7. Čěška R. a kol. (2012): Interna. Triton, Praha. 876 s.