

# Kazuistika - Hyperproteinemie

J. Novák

74letá pacientka přijata na interní oddělení v květnu 2015 pro podezření na mnohočetný myelom vzhledem k hodnotě celkové bílkoviny 106 g/l. V osobní anamnése diabetes mellitus 2. typu s diabetickou neuropatií na intenzifikovaném inzulinovém režimu, hypertenzní nemoc, primární hypothyreosa a chronický vertebrogenní algický syndrom LS páteře. Z alergické anamnesy polyvalentní léková alergie (erytromycin, streptomycin, chloramfenikol, penicilin, beta-blokátory, včelí, vosí jed, náplast). Potíže pacientky se datují od roku 2012, kdy se objevily bolesti dolní poloviny zad, vyšetřena neurologem, indikováno MR vyšetření s nálezem středně pokročilých degenerativních změn Th i LS páteře s protruzemi a ojedinělými menšími výhřezy disků. Mícha bez ložiskových signálových změn, páteřní kanál v zobrazeném rozsahu bez expanze. Nebyly patrné známky spondylodiscitidy. Bolesti zprvu dobře reagovaly na nesteroidní antirevmatika.

Od září 2014 se objevily bolesti levého kolene s otokem, ortoped nález shledal jako dekompenzovanou atrózu s doporučením NSAID, ta pouze s částečnou klinickou odezvou. Postupně se přidaly stěhovavé atralgie velkých i malých kloubů mimo hlezenních s otokem a zarudnutím, intermitentně zvýšené teploty doprovázené zimnicí s třesavkou. Zhoršena mobilita, rozvoj nechutenství s váhovým úbytkem. Ve naší vstupní laboratoři hodnota celkové bílkoviny 103 g/l, středně zvýšená sedimentace 73/88, hladiny imunoglobulinů s hodnotami IgG 57,6 g/l, IgA 4,8 g/l, IgM 0,9 g/l. Hladina beta2 mikroglobulinu lehce zvýšená 3293 µg/l, ferritin při dolní hranici 27 µg/l, LD bez zvýšení 3,24 µkat/l. Renální parametry uspokojivé, vypočtená clearance kreatininu dle MDRD více než 1,5 ml/s/1,7 m<sup>2</sup>, normokalcémie. Chemické vyšetření moče bez průkazu bílkoviny. Krevní obraz bez patrné patologie. Za povšimnutí v laboratorních testech dále stála elevace transamináz (ALT 4,06, AST 8,29 µkat/l) a obstrukčních enzymů (GGT 2,32, ALP 2,36 µkat/l) s koagulopatií (INR 1,62, antitrombin III 57) - porucha proteosyntézy při parenchymatózní lézi jaterní? Rtg vyšetření dlouhých kostí, lebky, pánve a celé páteře bez průkazu osteolytických ložisek. Ultrasonografické vyšetření břicha s nálezem peripankreatické a paraaortální lymfadenopatie (do 20 mm) s hepatomegalií. Otázkou je, zda se opravdu jedná o mnohočetný myelom? Odesláno sérum a moč k elektroforetickému vyšetření bílko-

vin včetně stanovení kvantity volných lehkých řetězců kappa a lambda. Pro přítomnost peripankreatické a paraaortální lymfadenopatie doplněno CT trupu s potvrzením nevýrazné retroperitoneální lymfadenopatie včetně mediastinální (do 15mm). USG v dostupných lokalizacích (krk, axilly, třísla) bez patrné lymfadenomegalie. Indikována k provedení trepanobiopsie. Cytopreparát - buněčně bohatá dřeň, rozpočet buněk zachován, pro diagnózu myelomu nebylo splněno diagnostické kritérium. (Červená řada normoblastická, tvoříci 26 %. Myeloidní řada bez hrubších morfologických změn, oj. myeoloblast, 2 % promyelocytů, 1,5 % myelocytů, 12 % metamyelocytů, 12,5 % tyčů, 12 % segmentů, 4,5 % eosinofilů, 3 % monocytů, 9 % lymfocytů, 1,5 % plazmatických buněk. Přiměřeně megakaryocytů). Průtoková cytometrie aspirátu kostní dřene - ve vzorku kostní dřene tvořila lymfoidní populace cca 15 % elementů. Fenotypově se lymfoidní a myeloidní populace jeví jako normální. Byla zjištěna přítomnost celkově asi 4,8 % CD19+, 1/2 byly normální lymfocyty nebo plazmatické buňky, 1/2 prekurzorové B lymfocyty. Buňky plazmocytárního charakteru tvořily cca 1 % leukocytů (0,8 % normální plazmatické buňky, 0,2 % odpovídající buňkám mnohočetného myelomu). Z genetického vyšetření fyziologický karyotyp 46 XX. Z histologického vyšetření kostní dřene - mikroskopicky šlo o kostní dřeň hypercelulární, vyzrávající do periferních forem ve všech třech základních řadách. Imunohistochemicky prokázaly vyšší počet plazmocytů, lymfocytů intersticiálně. CD 138+ cca 10 % plazmatických buněk, z řetězců převažovaly kappa lehké řetězce. CD20+, CD79a+ pozitivita lymfocytů v intersticiu. Suspekce na lymfoplazmocelulární lymfom. Odesláno ke konzultačnímu vyšetření, které neprokázalo infiltraci kostní dřene nádorovými buňkami.

Imunofixační vyšetření séra bez průkazu paraproteinu. Spektrum bílkovin séra na elektroforéze vykazovalo polyklonální hyperimunoglobulinémii, která byla podmíněna zmnožením IgA a IgG. V moči pouze stopy albuminu, Bence-Jones bílkovina neprokázána. Kappa 200,49, lambda 97,36, index kappa/lambda 2,06 - hodnoty volných lehkých řetězců by svědčily pro monoklonální gamapatii s renálním poškozením, v případě normálního poměru by šlo o polyklonální hypergamaglobulinémii, což bylo dle dalších nálezů pravděpodobnější. Doplněny imunologické odběry s významnou pozitivitou ANA screeningu v titru 1:2560, se silnou pozitivitou anti DNA (++++) v titru 1:40, lehkou pozitivitou anti C1q a silnou pozitivitou terčového antigenu F-aktin, zbývající rozsáhlý panel orgánově specifických a nespecifických autoprotilátek (ENA

imunoblot -SmB, D, RNP 70k, A, C, SS-A Ro 52 60, SS-B La, Cenp-B, Topo/Scl 70, Jo-1, Ribosom, histony; ASCA, ANCA p, c, M2, LKM-1, LC-1, SLA, anti CCP) negativní, nešlo tedy uvažovat o falešné pozitivitě při hyperproteinémii, současně v komplexu přítomna konzumpce C4 s vysokou hladinou cirkulujících imunokomplexů (247). V buněčné imunitě z periferní krve zvýšený imunoregulační index (5). Dle anamnesy, klinického a laboratorního vyšetření lze uvažovat o systémovém autoimunitním onemocnění charakteru systémového lupusu erythemathodes s lupusovou hepatitidou s polyklonální hyperimmunoglobulinémií IgG a IgA. LE buňky v periferní krvi přítomny. Hraniční lymfadenopatie může souviset se systémovým lupusem. Základní

onkoscreening negativní. Po kompletaci výsledků pacientce podána pulzní kortikoterapie do celkové dávky 3g během šesti dnů s výbornou klinickou a laboratorní odezvou (laboratorní testy po pulzní terapii- celková bílkovina 84g/l, normalizace transamináz a obstrukčních enzymů, pokles hladiny IgG na 37,0g/l, IgA na 4,0g/l, úprava koagulačních parametrů). Posléze pokračováno v perorální formě kortikoidů se snahou o postupnou redukci dávky, při dosažení 20mg 1xdenně relaps onemocnění s nutností navýšení dávky kortikoidů a přidáním dalšího imunopresiva v podobě cyklofosfamidů a to v dávce 50 až 100mg 1xdenně dle klinického vývoje. Chronologický přehled laboratorních testů viz. tab.

**Tab.**

	<b>6. 5. 2015 při přijetí</b>	<b>2. 6. 2015 po pulzní terapii</b>	<b>22. 6. 2015 při 40mg kortikoidů per os, před relapsem</b>
Celková bílkovina	103 g/l	84 g/l	78 g/l
IgG	57,6 g/l	37 g/l	22,5 g/l
IgA	4,8 g/l	4 g/l	3,4 g/l
ALT	4,06 ukat/l	0,54 ukat/l	0,7 ukat/l
AST	8,29 ukat/l	0,47 ukat/l	0,54 ukat/l
FW	73/86	13/28	13/28