

# NOVOTVORBE PLAZMATK

*Saša Anžej-Doma, Irena Preložnik-Zupan*

**Povzetek.** Novotvorbe plazmatk so klinično raznolika skupina bolezni, za katere je značilen pojav monoklonskega imunoglobulina v krvi. Mednje uvrščamo diseminirani plazmacitom, solitarni plazmacitom, AL-amiloidozo, bolezní odlaganja lahkih in težkih verig imunoglobulinov ter sindrom POEMS. Monoklonski imunoglobulin neopredeljenega pomena (MINP) je eno najpogostejših premalignih stanj, ki ga ugotavljamo pri 3,5 % populacije, starejše od 50 let. Letno tveganje za napredovanje MINP v eno od limfoproliferativnih bolezni je 1 %. Pri vseh novotvorbah plazmatk se poslužujemo podobnih diagnostičnih postopkov (elektroforeza proteinov seruma in/ali urina, imunoelektroforeza (imunofiksacija), punkcija in biopsija kostnega mozga, slikovne preiskave), podobne so tudi sheme zdravljenja.

## UVOD

Novotvorbe plazmatk so skupina bolezni, ki nastanejo zaradi nenadzorovane razrasti klona plazmatk, ki proizvaja monoklonski imunoglobulin. Po klasifikaciji SZO med novotvorbe plazmatk v ožjem smislu uvrščamo diseminirani plazmacitom, plazmacelično levkemijo, solitarni plazmacitom in bolezní, ki nastanejo zaradi odlaganja imunoglobulinov (Tabela 1). Med slednje spadajo AL-amiloidoza (amiloidoza lahkih verig imunoglobulinov) ter bolezní odlaganja lahkih in težkih verig. Med novotvorbe plazmatk sodi še osteosklerotični plazmacitom (sindrom POEMS, kratica za polinevropatijo, organomegalijo, endokrinopatijo, monoklonski protein, kožne spremembe). Z boleznijo plazmatk povezujemo tudi monoklonski imunoglobulin v krvi brez znakov bolezni (monoklonski imunoglobulin neopredeljenega pomena, MINP), ki je premaligna sprememba. Prispevek ne obravnava ostalih novotvorb, ki so posledica tako razrasti plazmatk kot limfocitov in tudi izločajo imunoglobuline (limfoplazmocitni limfom, Waldenströmova makroglobulinemija in bolezní težkih verig).

## DISEMINIRANI PLAZMACITOM

Diseminirani plazmacitom (DP) je neoplastična proliferacija klona plazmatk, ki proizvaja monoklonski imunoglobulin. Ugotovimo ga z elektroforezo proteinov seruma in/ali urina. Razred imunoglobulina določimo z imunoelektroforezo (imunofiksacijo). Tako razlikujemo plazmacitom IgG (52 %), IgA (21 %), IgD (2 %) ali IgM (0,5 %). Včasih (v 16 %) pa klon plazmacitomskih celic izloča le lahke verige, ki se zaradi majhne molekulske mase izločajo skozi ledvice. V tem primeru govorimo o Bence-Jonesovem plazmacitomu. Pogosteje pride do izločanja kapa ( $\kappa$ ) kot lambda ( $\lambda$ ) verig, nikoli pa obeh hkrati (zato je tudi porušeno normalno razmerje  $\kappa : \lambda$  v kostnem mozgu,

2 : 1). Redko (v 2 %) plazmacitomske celice izločajo 2 vrsti imunoglobulinov oz. lahko gre za dva klon plazmatk. Pri približno 3 % bolnikov z imunofiksacijo seruma ali urina ne ugotovimo monoklonskega proteina niti ne lahkih verig; v teh primerih govorimo o nesekrecijskem plazmacitomu.

Tabela 1. Klasifikacija plazmacitnih novotvorb.

<b>MINP – monoklonski imunoglobulin neopredeljenega pomena</b>
<b>SOLITARNI PLAZMACITOM</b>
Solitarni plazmacitom kosti
Solitarni plazmacitom mehkih tkiv
<b>DISEMINIRANI PLAZMACITOM</b>
Asimptomatski/teči plazmacitom
Sekrecijski plazmacitom
Nesekrecijski plazmacitom
<b>PLAZMACELIČNA LEVKEMIJA</b>
<b>BOLEZNI Z ODLAGANJEM MONOKLONSKEGA IMUNOGLOBULINA</b>
Primarna amiloidoza
Bolezen odlaganja lahkih in težkih verig imunoglobulinov
<b>OSTEOSKLEROTIČNI PLAZMACITOM (POEMS)</b>

Zbolevajo ljudje med 60. in 70. letom starosti, vzrok za nastanek bolezni ni poznan. Večina bolnikov z DP kaže bodisi znake in simptome s strani organov, infiltriranih s plazmatkami, bodisi znake okvare ledvic zaradi presežka lahkih verig. Ker plazmacitomske celice izločajo citokin, ki spodbuja osteoklaste, prihaja do osteoporoze ali osteolize kosti z bolezenskimi prelomi. Pogosto je prvi znak bolezni bolečina v predelu ledvene hrbtenice. Kompresijski zlomi so pogosti; zmanjšujejo pljučno kapaciteto in zaradi motene mehanike hrbtenice vodijo v nadaljnje zlome. V krvi lahko ugotovimo hiperkalcemijo. Hiperkalcemični bolniki so lahko asimptomatski ali pa navajajo slabost, bruhanje, nimajo apetita, kažejo poliurijo, polidipsijo, zaprtje, šibkost, zmedenost ali komo. Pri napredovali bolezni plazmacitomske celice izpodrivajo normalne krvotvorne celice v kostnem mozgu; razvijeta se anemija in nevtropenija s posledičnimi okužbami, redkejšje so krvavitve zaradi trombocitopenije. Zaradi izločanja lahkih verig pride do okvare ledvic. Dodatno ledvice poškodujeta tudi hiperkalcemija in povišana koncentracija sečne kisline. Po drugi strani pa ledvično odpovedovanje pomeni tudi slabšo tvorbo eritropoetina in posledično anemijo. Pri veliki koncentraciji monoklonskega imunoglobulina (posebej > 30 g/L) se zveča viskoznost krvi. Zaradi motenega delovanja trombocitov, ki so obloženi z imunoglobulini, in

vpliva monoklonskih imunoglobulinov na koagulacijske faktorje, ob možni sočasni trombocitopeniji, pride do motenj v hemostazi in krvnem obtoku. Posledica so lahko krvavitve v kožo in sluznice, motnje vida, vrtoglavica, šumenje v ušesih in motnje zavesti. Ob čezmerni produkciji enega razreda imunoglobulinov pride do zmanjšane produkcije ostalih imunoglobulinov (npr. pri IgG DP je zmanjšana produkcija imunoglobulinov IgM in IgA), zaradi česar ob zmanjšani limfocitni funkciji in zmanjšani sintezi normalnih plazmatk grozijo okužbe. Ostali znaki in simptomi so še: utrujenost, splošna šibkost, izguba teže, nevrološki izpadi (najpogosteje radikulopatija v torakolumbalnem predelu, lahko pa tudi kompresija hrbtenjače, periferna nevropatija, leptomeningealna mielomatoza pri prizadetosti osrednjega živčevja, encefalopatija zaradi hiperviskoznosti krvi ali visokih ravni amoniaka, ki ga tvorijo plazmacitomske celice).

Za diagnozo DP je treba dokazati, da je v serumu ali urinu monoklonski imunoglobulin, v kostnem mozgu pa več kot 10 % klonskih plazmatk ter prizadetost organov (anemijo, hiperkalcemijo, ledvično popuščanje, osteolitične lezije). Spremembe skeleta ocenjujemo na rentgenogramih glave, celotne hrbtenice, medenice, stegnenic in nadlaktnic (plazmacitomska serija). Za natančnejšo oceno uporabljamo tudi sodobnejše slikovne preiskave (MRI, CT, PET CT z F18 deoksiglukoza). Določimo lahko kromosomske nepravilnosti, kar nam napoveduje potek bolezni.

Posebna, asimptomatska, oblika DP je tleči plazmacitom. Bolniki imajo višjo koncentracijo monoklonskega imunoglobulina in večji delež plazmacitomskih celic v kostnem mozgu in tudi izpolnjujejo minimalna merila za diagnozo plazmacitoma, vendar nimajo težav, anemije, ledvične odpovedi in hiperkalcemije. Nekateri razlikujejo tleči plazmacitom, pri katerem ni sprememb na skeletu, od indolentnega plazmacitoma, pri katerem pa lahko najdemo največ 3 osteolitične spremembe.

Sheme zdravljenja DP so različne, odvisne od starosti bolnika in citogenetskih izsledkov. V zadnjem času najpogosteje uporabljamo bortezomib, lenalidomid, melfalan, ciklofosamid, kortikosteroide, talidomid. Pri mlajših bolnikih (< 65–70 let) obstaja tudi možnost avtologne presaditve krvotvornih matičnih celic. Vsa zdravila imajo neželene učinke: zavora kostnega mozga (melfalan, bortezomib, ciklofosamid, lenalidomid, talidomid), zvečana nevarnost okužb (bortezomib, kortikosteroidi), nevropatije (bortezomib, talidomid), cistitis (ciklofosamid), mišična šibkost, gastrointestinalne težave, hiperglikemija in spremembe razpoloženja pri kortikosteroidih, zvečana grožnja tromboze (lenalidomid, talidomid), teratogenost (talidomid, lenalidomid), hipersenzitivnostne reakcije (melfalan, bortezomib, lenalidomid) in izpuščaji (talidomid), hipotenzija (bortezomib). Zdravljenje z obsevanjem uporabljamo za lajšanje bolečine pri osteolitičnih lezijah, ki se ne odzovejo na sistemsko kemoterapijo, in za zdravljenje kompresij hrbtenjače zaradi DP. Pri grozečih

ali ugotovljenih zlomih skeleta je včasih potrebna kirurška stabilizacija. Kompresija hrbtenjače zaradi ekstramedularnega plazmacitoma ali zaradi pomika kosti je urgentno stanje, ki zahteva takojšnje ukrepanje. Nanjo pomislimo pri hudi bolečini v hrbtu, zmanjšani moči in mravljinicah v nogah, motnjah mokrenja in odvajanja blata oziroma inkontinenci. Potrebna je takojšnja MRI- ali CT-mielografija. Navadno se odločimo za obsevanje in glukokortikoide (deksametazon), pri nekaterih bolnikih tudi za drugo sistemsko zdravljenje, včasih je potrebna kirurška dekompresija. Z bisfosfonati zdravimo osteolitične lezije, sekundarno osteopenijo in hiperkalcemijo. Najpomembnejši stranski učinki tega zdravljenja na daljši rok so akutna ledvična odpoved (pogostejša pri zoledronatu), albuminurija (pri pamidronatu) in osteonekroza čeljusti. Pri hiperkalcemiji ukrepamo še s hidracijo, kortikosteroidi, kalcitoninom in po potrebi s hemodializo. Pri sindromu zvečane viskoznosti, ki se kaže s krvavitvami iz ust in nosu, zamegljenim vidom, nevrološkiimi simptomi, zmedenostjo in srčnim popuščanjem, se odločamo za plazmaferezo; ker meritve serumske viskoznosti ne korelirajo dobro s simptomi, je vodilo pri odločanju klinična slika in ne meritev viskoznosti.

Večina bolnikov z DP je slabokrvnih. Najprej je potrebno izključiti pogostejše vzroke za anemijo (pomanjkanje železa, folatov, vitamina B12). Za zdravljenje se uporabljajo sintetični eritropoetini, pri hudi simptomatski anemiji pa transfuzija eritrocitov. Pri bolnikih z ledvičnim odpovedovanjem se izogibamo nefrotoksičnim snovem (npr. aminoglikozidom, nesteroidnim antirevmatikom), skrbimo za zadostno hidracijo in ustrezno prilagajamo odmerke zdravil. Ker so bolniki z DP bolj dovzetni za okužbe zaradi okvarjene funkcije limfocitov, zavore normalnih plazmatk, hipogamaglobulinemije in kemoterapije, svetujemo letna cepljenja proti gripi, pnevmoku in antibiotično zaščito v prvih mesecih kemoterapije. Pri vseh bolnikih, ki se zdravijo z bortezomibom, se svetuje tudi protivirusna profilaksa zaradi preprečevanja reaktivacije virusa varicelle/zoster. Intravenski imunoglobulini pridejo v poštev pri bolnikih, ki imajo ponavljajoče se okužbe kljub uporabi profilaktičnih antibiotikov. V primeru okužbe ukrepamo hitro; opravimo preiskave za ugotovitev povzročitelja (kužnine, rtg p.c.) in empirično uvedemo antibiotik, usmerjen proti enkapsuliranim in gramnegativnim bakterijam. Bolniki z DP imajo več tromboz, posebej venskih, kar je posledica same bolezni, včasih pa tudi zdravljenja (sheme s talidomidom ali lenalidomidom).

## **PLAZMACELIČNA LEVKEMIJA**

Če imajo bolniki zvečana jetra in vranico, v krvi pa je več kot 20 % plazmacitomskih celic (oz. več od 2000/ $\mu$ L), gre za plazmacelično levkemijo (PL). To je zelo redka oblika bolezni (v Evropi 4 primeri na 10,000.000 oseb na leto), ki lahko nastane kot napredovanje že prej odkritega DP (sekundarna

PL) ali pa kot primarna manifestacija bolezni. Klinična slika je lahko podobna kot pri DP (ledvično popuščanje, hiperkalcemija, litične kostne lezije, kostne bolečine, anemija) ali kot pri drugih levkemijah (levkocitoza, anemija, trombocitopenija, okužbe, hepatomegalija, splenomegalija). Včasih imajo bolniki limfadenopatijo, plevralni izliv ali nevrološke znake zaradi prizadetosti osrednjega živčevja. V laboratorijskih izvidih pogosto ugotavljamo zvečano LDH in beta-2-mikroglobulin.

Diagnostični postopek pri sumu na plazmacelično levkemijo je podoben kot pri DP: celotna krvna slika z diferencialno belo krvno sliko, punkcija in biopsija kostnega mozga z imunofenotipizacijo, citogenetiko in FISH, elektroforeza in imunofiksacija proteinov seruma in urina ter pretočna citometrija iz periferne krvi. Potrebna je tudi opredelitev kostnih sprememb. Prognoza PL je slaba; povprečno preživetje je 6–11 mesecev. Bolnike zdravimo z intenzivno kemoterapijo in presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

## SOLITARNI PLAZMACITOM

Je redkejša novotvorba plazmatk, ki lahko nastane bodisi v kosti bodisi v mehkih tkivih in nima značilnosti DP. **Solitarni plazmacitom kosti** najpogosteje nastane v vretencih, posebej torakalnih, v medenici in rebrih. Kaže se s skeletno bolečino ali patološkim zlomom. Pri prizadetosti hrbtenice se lahko pojavijo nevrološki znaki. **Ekstramedularni solitarni plazmacitomi** so najpogostejši v področju vratu in glave, kjer se kažejo s simptomi epistakse, rinoreje, zamašenega nosu. Redkeje jih najdemo v prebavilih, jetrih, bezgavkah, testisih, koži in osrednjem živčevju. Diagnostična merila obeh bolezni obsegajo dokaz solitarne neoplazme plazmatk v kosteh oz. mehkih tkivih, po definiciji pa ti bolniki nimajo anemije, hiperkalcemije, ledvične odpovedi in multiplih kostnih lezij. Monoklonski imunoglobulin se pojavi le pri deležu teh bolnikov in lahko izgine z zdravljenjem.

Bolnike zdravimo z obsevanjem. Prognoza solitarnega plazmacitoma je ugodnejša kot pri DP; povprečno preživetje je 10 let. Po obsevanju 50–60 % solitarnih kostnih plazmacitomov in le majhen delež ekstramedularnih solitarnih plazmacitomov sčasoma preide v DP. Zato je pomembno, da že ob diagnozi opravimo MRI celotne hrbtenice ali PET/CT, s čimer odkrijemo več lezij oz. zgodnji DP.

## **BOLEZNI Z ODLAGANJEM MONOKLONSKEGA IMUNOGLOBULINA: AMILOIDOZA LAHKIH VERIG IMUNOGLOBULINOV (AL-amiloidoza), BOLEZEN LAHKIH VERIG in BOLEZEN TEŽKIH VERIG**

To so bolezni klonske razrasti plazmatk, ki so jim skupni depoziti iz lahkih ali težkih verig, ki povzročijo disfunkcijo organov. Pri **amiloidozi AL** populacija plazmatk tvori monoklonske lahke verige (v 75 %  $\lambda$ , v 25 %  $\kappa$ ), iz katerih nastajajo fibrile, ki se oblikujejo v strukture beta-nagubanega lista in se nato odlagajo v različnih organih. Je redka bolezen starejših ljudi. Poleg splošnih simptomov utrujenosti in hujšanja pri teh bolnikih ugotavljamo prizadetost ledvic (nefrotska proteinurija), srca (restriktivna kardiomiopatija), živčevja (mešana senzorična in motorična periferna nevropatija in/ali avtonomna nevropatija), kože (purpura, 'rakunje' oči, voščena zadebelitev kože, ekhimoze, podkožni noduli in plaki), hepatomegalijo z večjimi vrednostmi jetrnih encimov, gastroparezo, zaprtje, makroglosijo in psevdohipertrofijo, nagnjenost h krvavitvam. Do slednje pride zaradi pomanjkanja faktorja X, ki se veže na amiloidne fibrile v vranici in jetrih, pri napredovali jetrni okvari pa je zmanjšana sinteza vseh koagulacijskih faktorjev, možna je tudi pridobljena von Willebrandova bolezen.

Diagnozo postavimo s prikazom amiloida v katerem koli tkivu (značilen videz amiloidnih fibril pod elektronskim mikroskopom in barvanje s kongo rdečim barvilom). Z biopsijo ledvice ali jeter lahko dokažemo amiloid v 90 %, vendar v praksi navadno delamo manj invazivne aspiracije maščevja, biopsije rektuma ali kože. Ob tem je za diagnozo AL-amiloidoze treba dokazati, da je amiloid v zvezi z lahkimi verigami in da gre za klonsko proliferacijo plazmatk (dokaz monoklonskega imunoglobulina, nenormalno razmerje lahkih verig, klonske plazmatke v kostnem mozgu), prizadetost organov pa mora biti posledica kopičenja amiloida. Približno 10 % bolnikov ima sočasen DP, ki se kaže z več kot 30-odstotno infiltracijo kostnega mozga s plazmatkami in/ali kostnimi lezijami. AL amiloidoza je lahko redke zaplet monoklonske gamopatije IgM, npr. WM, še redkeje pa je v povezavi z IgD. Obstaja tudi redka AH-amiloidoza, pri kateri amiloid sestavljajo težke verige imunoglobulinov; klinični potek pa je podoben AL-amiloidozi.

Pri **bolezni odlaganja lahkih verig** populacija plazmatk proizvaja delce monoklonskih lahkih verig, ki ne tvorijo amiloidnih fibril, ampak se odlagajo v tkivih kot granule. Večinoma depoziti nastanejo iz verig  $\kappa$  in se ne barvajo z barvilom kongo rdeče. Bolezen lahko prizadene ledvice; pri prizadetosti glomerulov pride do nefrotske proteinurije, pri prevladujoči prizadetosti tubulov pa je proteinurija blažja oz. pride do ledvične insuficience. Prizadeti so lahko tudi drugi organi: najpogosteje srce, črevo in jetra, lahko pa tudi možgani in pljuča. Tako kot AL-amiloidoza je bolezen lahkih verig lahko v povezavi z DP ali drugimi limfoproliferativnimi boleznimi, npr. limfomom ali Waldenströmovo makroglobulinemijo.

Pri **bolezni težkih verig**, ki je še redkejša, nastajajo neamiloidni depoziti iz težkih in lahkih verig imunoglobulinov ali samo kratkih (razvejanih) težkih verig. Tudi ti so granularni in se ne barvajo z kongo rdečim barvilom.

Bolnike, ki imajo bolezen odlaganja monoklonskih imunoglobulinov, zdravimo po podobnih shemah kot pri DP; pri boleznih odlaganja lahkih in težkih verig je izkušenj malo.

## **SINDROM POEMS**

Med novotvorbe plazmatk uvrščamo še **sindrom POEMS** (polinevropatija, organomegalija, endokrinopatija, monoklonski protein, kožne /*skin*/ spremembe). Gre za osteosklerotične lezije, ki jih spremljajo simptomi in znaki periferne nevropatije, Castelmanove bolezni, organomegalija, endokrine motnje (vendar ne hipotiroidizem ali sladkorna bolezen), edemi, značilne kožne spremembe in/ali papiloedem. Bolniki imajo značilno zvišano vrednost VEGF (žilni endotelijski rastni faktor).

## **MINP**

Z boleznijo plazmatk povezujemo tudi MINP, ki pomeni navzočnost monoklonskega imunoglobulina v krvi brez znakov bolezni. Je pogosta laboratorijska najdba. Nastane zaradi klonske razrasti plazmatk, ki izločajo monoklonsko beljakovino v krvi in se izrazijo z monoklonskim zobcem v proteino-gramu. Pomeni premaligno stanje, saj so ugotovili, da DP praktično vedno nastane iz MINP. Bolniki nimajo nikakršnih znakov ali simptomov, značilnih za novotvorbo plazmatk. Prevalenca MINP s starostjo narašča. Sam po sebi MINP ne potrebuje zdravljenja, zahteva pa redno spremljanje. IgG- in IgA-MINP sta premaligni stanji za DP, MINP lahkih verig za Bence Jonesov plazmacitom, IgM-MINP za Waldenströmovo makroglobulinemijo in druge limfoproliferativne bolezni. Verjetnost prehoda v eno od navedenih bolezni je približno 1 % letno. Poleg tega se je izkazalo, da spremembe v mikrookolju kostnega mozga bolnikov z MINP zvečajo grožnjo venskih in arterijskih tromboz, okužb, osteoporoze in zlomov kosti.

## **LITERATURA**

1. van de Donk, Palumbo A, Johnsen HE, Engelhardt M, Gay F, Gregersen Het al. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European myeloma network, *Haematologica* 2014; 99 (6): 984–96.
2. McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM, Grogan TM, Harris NL, Coupland RW. Plasma cell neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues, Lyon 2008.

3. Černelč P. Novotvorbe zrelih celic B, T in NK. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M, editors. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera picta, 2011: 1326–35.
4. Manasanch EE, Tagueja N, Landgren CO. Multiple myeloma. In: Rodgers GP, Young NS: *The Bethesda handbook of clinical hematology* 2011: 234–48.
5. Rajkumar SV. Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis of multiple myeloma. Doseženo aprila 2014 s spletne strani [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
6. Rajkumar SV. Plasma cell leukemia. Doseženo maja 2014 s spletne strani [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
7. Rajkumar SV. Diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone. Doseženo februarja 2014 s spletne strani [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
8. Brenner T, Duggal S, Natale J, Wirth SM. Treatment protocols for multiple myeloma. Doseženo oktobra 2013 s spletne strani [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
9. Rajkumar SV. Clinical presentation, laboratory manifestations, and diagnosis of immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis (primary amyloidosis) Doseženo oktobra 2013 s spletne strani [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
10. Rajkumar SV. Prognosis and treatment of immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis and light and heavy chain deposition disease. Doseženo maja 2014 s spletne strani [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
11. Rajkumar SV. Treatment of the complications of multiple myeloma. Doseženo julija 2014 s spletne strani [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).