

V červenci 2019 u pacientky dochází k celkovému zhoršení klinického stavu charakteru akutního krvácení z horního i dolního trávicího traktu – endoskopicky zjištěny ezofageální varixy při portální hypertenzi a suspektní jaterní cirhóza (dle elastografie jater). V KO dominuje středně těžká trombocytopenie (Tro $50 \times 10^9/l$), anémie (Hb 64 g/l) a neutropenie (Neu $0,18 \times 10^9/l$). V biochemickém vyšetření kromě lehké elevace LDH a jaterních testů nebyla zachycena žádná odchylka od normy. Překvapením bylo ale zachycení nárůstu Mlg v séru z 24 g/l na 34 g/l. V červenci 2019 provedeno v pořadí druhé PET/CT vyšetření s nálezem výrazné regrese kožních ložisek, nicméně přetrvávající splenomegalie a difúzně vyšší akumulace FDG ve skeletu (SUV do 4,5). Vzhledem k nárůstu Mlg v séru provedena v pořadí druhá trepanobiopsie s histologickým nálezem zmnožení aPC v KD do 20%.

Provedena i biopsie podkožního tuku, biopsie rekta s cílem zachycení amyloidu, nicméně amyloid neprokázán. Pomýšleno i na biopsii jater, ale vzhledem k rizikám rozvoje akutního krvácení od daného výkonu ustoupeno.

Vzhledem k novým klinickým i laboratorním změnám, stav a diagnóza pacientky přehodnocena z diagnózy MGUS na diagnózu mnohočetného myelomu typ IgG lambda. Od srpna 2019 byla u pacientky zahájena léčba v režimu bortezomib-dexametazon a to v dávce bortezomibu 1,3 mg/m² den 1., 8., 15., 22. ve formě subkutánní injekce a dexametazon v dávce 40 mg 2× týdně v perorální formě ve 28denním cyklu. Do ledna 2020 bylo u pacientky podáno celkem 6 cyklů léčby s poklesem Mlg na hodnotu 12 g/l (léčebná odpověď dle Mlg-parciální remise). V KO dochází k mírnému zlepšení parametrů (Tro $98 \times 10^9/l$; Hb 118 g/l; Neu $1,6 \times 10^9/l$). Přetrvává lehká elevace LDH a jaterních testů.

Po šestiměsíční pauze opět nastává zvrat ve zdravotním stavu pacientky.

Od srpna 2020 dochází k pozvolné tvorbě kožních ložisek na horních i dolních končetinách a v oblasti víček. V říjnu 2020 se ke kožním ložiskům přidává rozvoj námahové a později i klidové dušnosti. Výsledek echokardiografického vyšetření přináší výsledek těžké plicní arteriální hypertenze (odhad tlaku v a. pulmonalis 74/19 mmHg), NT-proBNP –

1 075 µg/l, D-dimery-8. Plicní embolizace vyloučena, plicní parenchym bez intersticiálního plicního procesu. Po katetrizaci potvrzena těžká fixní prekapilární plicní hypertenze. V KO nález trombocytopenie, anémie i neutropenie (Tro $50 \times 10^9/l$; Hb 90 g/l; Neu $0,5 \times 10^9/l$). V listopadu roku 2020 provedeno již třetí PET/CT vyšetření s nálezem vícečetných aktivních kostních ložisek s SUV 6, splenomegalie, hepatopatie plus nově zjištěn ascites. Provedená opětovná biopsie kožních ložisek s jednoznačným histologickým závěrem NXG.

Vzhledem k netypickým příznakům pro mnohočetný myelom pořád pomýšleno i na jiné onemocnění, a proto provedená transjugulární biopsie jater s nálezem nodulární regenerativní hyperplazie jater, bez průkazu amyloidu či jiných patologických elementů. Provedeno i komplexní plicní vyšetření včetně bronchoskopie, revmatoidní vyšetření, nicméně žádné jiné onemocnění kromě MM potvrzeno nebylo.

Po kompletizaci všech výsledků a vyšetření (nárůst Mlg v séru na 32 g/l, pokles v KO, výskyt NXG) jsme stav uzavřeli jako 1. relaps mnohočetného myelomu. Od prosince 2020 byla zahájena léčba v režimu Daratumumab + Revlimid + Dexametazon (DRd). Daratumumab byl podáván v dávce 16 mg/kg/den intravenózně v 1–2. cyklu den 1., 8., 15., 22; v 3.–5. cyklu den 1 a 15; od 6. cyklu den 1 ve 28denním intervalu. Revlimid byl vzhledem k trombocytopenii podáván v redukované dávce 10 mg/den a to den 1–21. Dexametazon byl podáván v dávce 40 mg/2× týdně.

K léčbě arteriální plicní hypertenze byly do léčby cestou kardiologa přidány diuretika, inhibitory fosfodiesterázy typu 5 a ambrisentan.

U pacientky již po dvou měsících léčby dochází k vymizení námahové dušnosti, k částečné úpravě hodnot v KO (Tro $70 \times 10^9/l$; Hb 115 g/l; Neu $0,9 \times 10^9/l$). Také dochází k poklesu Mlg v séru z 32 g/l na 20 g/l.

Ve světové literatuře je popisován příznivý léčebný efekt intravenózní aplikace imunoglobulinů v imunomodulačních dávkách (2 g/kg) u pacientů s NXG. Proto od února 2021 byly do léčby i u naší pacientky přidány imunoglobuliny v celkové dávce 2 g/kg, rozděleny do 4 dní s intervalem podání každých 28 dnů. Od dubna 2021 (čtyři měsíce od zahájení léčby DRd a dva

měsíce od zahájení podání imunoglobulinů) dochází k úplnému vymizení námahové i klidové dušnosti (odhadovaný tlak v a. pulmonalis 48/12 mmHg; NT-proBNP 40 µmol/l; D-dimery – 0,3), k vymizení ascitu dle ultrasonografického vyšetření břicha, k vymizení kožních ložisek, k poklesu Mlg v séru (z 32 g/l na 10 g/l) a v neposlední řadě dochází i k částečné úpravě v KO (Tro $90 \times 10^9/l$; Hb 125 g/l; Neu $1,5 \times 10^9/l$).

K červnu 2022 bylo celkem u pacientky podáno 18 cyklů v režimu DRd a celkem 64 aplikací imunoglobulinů. Pacientka je subjektivně bez potíží, v KO přetrvává lehká trombocytopenie a neutropenie.

Komentář k případu

Z literatury, ale i z klinické praxe víme, že u symptomatické formy MM jsou v 95% dominujícími příznaky dané nemoci bolesti kostí, celková únava, nechutenství, hubnutí, nebo jiné příznaky vyplývající z CRAB (hyperkalcemie, renální insuficience, anémie, kostního postižení).

Z klinických zkušeností ale víme, že ne každá nemoc je jasným učebnicovým příkladem a MM může mít podstatně více příznaků, než shrnuje akronym CRAB. Méně časté příznaky jako dušnost, kožní ložiska charakteru NXG, známky portální hypertenze, trombocytopenie či neutropenie mohou také souviset s diagnózou symptomatického MM, o čemž nás přesvědčil i výše popsaný případ. Neutropenie popsaná v tomto případě nemá jasné vysvětlení, v kostní dřeni nejsou známky MDS a pacientka i přes neutropenii nemá častější infekce, jak vídáme u neutropenie po chemoterapii. Etiopatogeneze této formy neutropenie je pro nás stále záhadou, nicméně není to ojedinělý případ s neobjasněnou asymptomatickou neutropenií.

Výskyt nekrobiotického xantogranulomu u monoklonální gamapatie není častý, ale ani vzácný, co potvrzuje počet popsaných případů (14, 15, 16). V tomto případě chceme upozornit i na přínos léčby nitrožilními imunoglobuliny v imunomodulačních dávkách. V jiném případě jsme popsali vymizení NXG po dosažení kompletní remise s negativní imunofixací (17).

Závěr

Monoklonální gamapatie a mnohočetný myelom mají opravdu pestré spektrum projevů, podstatně pestřejší než zahrnuje akro-