

54-letnia pacjentka z objawami zmęczenia, bólem pleców i hiperkalcemią

Pięćdziesięcioletnia kobieta z niedoczynnością tarczycy w wywiadzie zgłosiła się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej z utrzymującym się od dwóch tygodni zmęczeniem i bólem w środkowej części pleców, który opisuje jako tępe, długotrwałe pobolewanie o większym natężeniu rano, nasilające się podczas ruchu. Natężenie bólu pacjentka oceniła na 6 punktów w 10-punktowej skali i zgłosiła, że zażycie ibuprofenu nie przynosi ulgi. Lekarz POZ zlecił badania laboratoryjne, które wykazały znamienne podwyższenie stężenia wapnia w surowicy (16,7 mg/dl). Zdjęcie RTG klatki piersiowej ujawniło tylko łagodne skrzywienie kręgosłupa w odcinku piersiowym. Wyniki wykonanej niedawno mammografii i kolonoskopii były prawidłowe.

Pacjentkę przyjęto do naszego szpitala w celu optymalizacji terapii bólu i znalezienia jego przyczyny. Uzupełniono wywiad, ustalając, że pacjentka nie miała wcześniej gorączki, dreszczy ani potów nocnych. W ciągu ostatnich 14 miesięcy kobieta straciła na skutek odchudzania 27,2 kg. Zgłosiła też zwiększone pragnienie w ciągu ostatniego miesiąca. Była silnie obciążona ryzykiem rozwoju choroby nowotworowej: u matki rozpoznano szpiczaka mnogiego, u siostry dróbnokomórkowego raka płuc, u ciotki raka jajnika, a u siostrzeńca raka jądra. Jej syn cierpiał na pospolity zmienny niedobór odporności. Pacjentka przyjmowała lewotyroksynę, preparat wielowitaminowy, olej rybi, wapń oraz preparat zawierający glukozaminę i chondroitynę. W badaniu przedmiotowym stwierdzono: ciśnienie tętnicze 138/74 mmHg, tętno 85/min; liczba oddechów 12/min, temperatura 37,6 °C. Chora odczuwała umiarkowane dolegliwości bólowe i miała trud-

ności ze znalezieniem wygodnej pozycji leżącej. Poza tym badanie przedmiotowe nie ujawniło dodatkowych nieprawidłowości, a badanie neurologiczne nie wykazało żadnych konkretnych zaburzeń. Wyniki wstępnej analizy krwi były następujące (zakresy referencyjne podano w nawiasach): stężenie hemoglobiny 10,4 g/dl (12,0-15,5 g/dl), średnia objętość krwinki czerwonej 90,4 fl (81,6-98,3 fl), liczba leukocytów $9,2 \times 10^9/l$ ($3,5-10,5 \times 10^9/l$), liczba płytek $233 \times 10^9/l$ ($150-450 \times 10^9/l$), stężenie wapnia 15,9 mg/dl (8,9-10,1 mg/dl), stężenie kreatyniny 2,3 mg/dl (0,7-1,2 mg/dl), stężenie mocznika 34 mg/dl (6-21 mg/dl) oraz OB 70 mm/h (0-29 mm/h).

Która metoda jest najlepsza we wstępnym leczeniu hiperkalcemii w opisanym przypadku?

- Uzupełnienie płynów
- Podanie furosemidu
- Podanie bisfosfonianów
- Podanie kalcytoniny donosowo
- Zastosowanie hemodializy

Uzupełnienie płynów jest najważniejszym pierwszym krokiem w leczeniu pacjentów z objawową hiperkalcemią. Wzrost stężenia wapnia w surowicy nasila filtrację przez błonę kłębuszków nerkowych, zaburza proces zagęszczania moczu i prowadzi do nasilenia diurezy oraz hipowolemii. Choć w wielu podręcznikach zaleca się stosowanie furosemidu (tzn. diurezy wymuszonej), takie postępowanie jest kontrowersyjne.¹ Chorym należy zatem podać dożylnie roztwór 0,9% NaCl; diuretyki pętlowe stosować tylko u chorych z kliniczny-

D. Brian Newman, MD,¹
 Jamie J. Kearns, MBChB,¹
 Thomas J. Beckman, MD²

¹Rezydent, Internal Medicine, Mayo School of Graduate Medical Education, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

²Doradca i konsultant, General Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

54-Year-Old Woman
 With Fatigue, Back Pain,
 and Hypercalcemia
 Mayo Clin Proc 2009; 84 (12):
 e9-e12

Tłum. dr n. biol. Marianna
 Grażiewicz

mi dowodami na występowanie zwiększonej objętości wewnątrz-naczyniowej.²⁻⁴ Choć dożylnie leczenie bisfosfonianami jest standardowym postępowaniem w hiperkalcemii spowodowanej nasiloną resorpcją kości, leki te nie byłyby najlepszym wyborem w terapii wstępnej, ponieważ działają po 48 h.⁵ Kalcitonina działa szybciej i byłaby lepszym lekiem w sytuacji wymagającej szybkiej interwencji w przypadku ciężkich objawów,³ niemniej nie jest to leczenie pierwszego rzutu. Hemodializę należy zarezerwować dla przypadków hiperkalcemii odpornej na leczenie, zagrażającej życiu.⁶

Rozpoczęliśmy intensywne dożylnie podawanie 0,9% roztworu NaCl. Osłabienie ustąpiło, a stężenie wapnia w surowicy obniżyło się do 13,7 mg/dl w ciągu 12 h od przyjęcia do szpitala.

Najbardziej prawdopodobną przyczyną hiperkalcemii u pacjentki jest:

- Nadczynność przytarczyc
- Sarkoidoza
- Histoplazmoza
- Utajona choroba nowotworowa
- Zatrucie witaminą A

Nadczynność przytarczyc jest najczęstszą przyczyną hiperkalcemii u pacjentów zgłaszających się do ambulatorium. Nadczynność przytarczyc i choroby nowotworowe są przyczyną 90% wszystkich przypadków hiperkalcemii. Zwiększone stężenie parathormonu (PTH) jest na ogół spowodowane obecnością łagodnego guza przytarczyc lub gruczolaka; w rzadkich przypadkach może się wiązać z rakiem przytarczyc. Nierzadko nadczynność przytarczyc może prowadzić do zwiększenia stężenia wapnia w surowicy > 12 mg/dl. Sarkoidoza, podobnie jak inne zaburzenia ziarniniakowe, często prowadzi do rozwoju hiperkalcemii w wyniku nasilonej syntezy 1,25-dihydroksywitaminsy D przez makrofagi w obrębie ziarniniaka. U pacjentki nie stwierdzono jednak żadnych cech sarkoidozy, takich jak zmiany skórne czy zmiany w obrazie RTG klatki piersiowej. Hiperkalcemia rzadko towarzyszy histoplazmozie, a jej obraz kliniczny może być podobny do obrazu w innych zaburzeniach ziarniniakowatych.⁷

U hospitalizowanych pacjentów choroba nowotworowa jest najczęstszą przyczyną objawowej hiperkalcemii. Zwiększone stężenie wapnia w surowicy u pacjentów z guzami litymi, szczególnie płuc i nerek, na ogół można przypisać zespołowi paranowotworowemu; hiperkalcemia jest wynikiem wytwarzania peptydu związanego z przytarczycami, o takim samym wpływie biologicznym na kości i nerki jak PTH. Inny możliwy mechanizm, zwłaszcza w przypadku chłoniaków i szpiczaka mnogiego, wiąże się prawdopodobnie z nasileniem syntezy cytokin i limfokin promujących aktywność osteoklastów oraz resorpcję kości. W obu mechanizmach wytwarzanie PTH ulega supresji, co ułatwia rozpoznanie różnicowe. Zatrucie witaminą A rzadko wywołuje hiperkalcemię, a mechanizm odpowiedzialny za zwiększenie stężenia wapnia w surowicy polega na nasileniu resorpcji kości.⁸ Podaż witaminy A w ilości 50 000-100 000 j.m. (10-20-krotnie przekraczająca zalecaną dzienną dawkę) zwiększa stężenie wapnia w surowicy do 12-14 mg/dl.⁹ Ważne jest zebranie wywiadu pod

kątem stosowania witamin dostępnych bez recepty, nasza pacjentka zaprzecza jednak, aby stosowała witaminy w nadmiernych ilościach.

Kontynuowano dożylnie podawanie płynów; dodatkowo podano dożylnie bisfosfonian. Stężenie wapnia w surowicy monitorowano codziennie; ostatecznie osiągnięto prawidłowe wartości. Chora rozpoczęła przyjmowanie opioidowych leków przeciwbólowych, które znacznie zredukowały ból pleców.

Co wydaje się najodpowiedniejszym kolejnym krokiem w diagnostyce hiperkalcemii?

- Wykonanie serii zdjęć przeglądowych RTG obrazującej układ kostny
- Elektroforeza białek surowicy
- Oznaczenie stężenia PTH
- Oznaczenie stężenia wapnia zjonizowanego
- Oznaczenie stężenia albumin w surowicy

Wykonanie serii zdjęć przeglądowych RTG w celu wizualizacji szkieletu osiowego i proksymalnych kości długich w hiperkalcemii wtórnej do nasilenia resorpcji kości jest metodą tanią i czułą, może być użytecznym badaniem przesiewowym w przypadku dużego ryzyka złamań patologicznych. W przeciwieństwie do badań scyntygraficznych układu kostnego, które pozwalają na ocenę aktywności osteoblastycznej, zdjęcie RTG ujawnia zmiany lityczne towarzyszące takim chorobom, jak przerzutowy rak sutka i szpiczak mnogi. Elektroforeza służy analizie białek surowicy i pokazuje proporcje między frakcjami α , β i γ . Elektroforetyczny rozdział białek jest zależny od ich rozmiaru, ładunku elektrycznego i immunoreaktywności. Elektroforeza białek surowicy pozwala na ilościową ocenę immunoglobulin zawierających łańcuchy κ i λ i wykrycie dodatkowego prążka dla białka monoklonalnego (M), częściej cechy szpiczaka mnogiego, gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu oraz makroglobulinemii Waldenströma.¹⁰ Przed zleceniem testów mających na celu poszukiwanie swoistych przyczyn hiperkalcemii ważne jest jednak ustalenie, czy stężenie PTH jest zmniejszone (jak w chorobie nowotworowej czy zaburzeniach ziarniniakowatych), czy zwiększone (jak w gruczolaku przytarczyc).

Należy także ustalić, czy stężenie wapnia w surowicy jest faktycznie podwyższone. Podlega ono znacznym wahaniom w zależności od techniki oznaczania, zagęszczenia krwi oraz zmian w równowadze kwasowo-zasadowej surowicy. Do korekty stężenia frakcji wapnia związanej z białkami można wykorzystać stężenie albumin surowicy. Stężenie wapnia w surowicy u naszej pacjentki było wysokie, a objawy, które obejmowały ból pleców, niedokrwistość normocytarną, niewydolność nerek i hiperkalcemię, wskazywały na szpiczaka mnogiego. Przy takich objawach rzekomy charakter wzrostu stężenia wapnia jest mało prawdopodobny.

Kolejne testy wykazały zmniejszone stężenie PTH do <6,0 pg/ml oraz prawidłowe stężenie peptydu zbliżonego do PTH. Zdjęcia RTG układu kostnego wykazały liczne, prawdopodobnie lityczne zmiany w czaszce. Elektroforetyczna analiza białek surowicy i moczu ujawniła występowanie piku M w zakresie gammaglobulin odpowiadającego monoklonalnym IgG. Biopsja szpiku wykazała

znamienną hiperkomórkowość; 60% stanowiły komórki plazmatyczne wytwarzające lekkie łańcuchy κ , co pozwoliło na rozpoznanie szpiczaka mnogiego.

Który z poniższych testów nie jest wskaźnikiem odległego rokowania u tej pacjentki?

- Stężenie kreatyniny w surowicy
- Stężenie mikroglobuliny β_2
- Stężenie hemoglobiny
- Biopsja szpiku i cytometria przepływową
- Powstawanie charakterystycznych skupisk erytrocytów (tzw. rulony) w rozmazie krwi obwodowej

W klasyfikacji stopnia ciężkości szpiczaka mnogiego (wysoki, średni lub niski) wykorzystuje się różne kryteria. Najlepiej znanym jest skala Duriego–Salmona, która opiera się na cechach biochemicznych, cytologicznych i radiograficznych. Skala uwzględnia obraz biopsji szpiku kostnego i obecność w nim plazmacytów, stężenie hemoglobiny, IgG, IgA oraz stężenie wapnia w surowicy, wydalanie monoclonalnych łańcuchów lekkich z moczem i występowanie litycznych zmian w układzie kostnym na podstawie zdjęć RTG. Pacjentów klasyfikuje się do podgrup na podstawie czynności nerek – stężenie kreatyniny w surowicy >2 mg/dl wiąże się z gorszym rokowaniem.¹¹ Aby dokładniej określić rokowanie, zaproponowano alternatywny system obejmujący tylko dwa parametry: stężenia mikroglobuliny β_2 i albumin w surowicy.¹² Ocenia się więc stężenie kreatyniny, mikroglobuliny β_2 w surowicy, stężenie hemoglobiny, obraz wykazany w biopsjach szpiku kostnego oraz w cytometrii przepływową. Parametry te są wymienione w czterech pierwszych odpowiedziach na to pytanie. Powstawanie rulonów, czyli skupisk czerwonych krwinek w obrazie mikroskopowym przypominających stos monet, jest wynikiem zwiększonego stężenia fibrynogenu, który wiąże się z erytrocytami, powodując ich zlepianie. Zjawisko to nie ma jednak znaczenia rokowniczego. Warto zaznaczyć, że niedawne postępy w dziedzinie immunofenotypowania szpiku kostnego oraz analizy cytogenetycznej poprawiły identyfikację pacjentów, u których leczenie będzie z dużym prawdopodobieństwem nieskuteczne. Niedawno przeprowadzone badanie, w którym oceniano próbki szpiku kostnego pobrane od chorych z nowo rozpoznanym szpiczakiem, z delecją w chromosomie 13q i stężeniem mikroglobuliny $\beta_2 > 2,5$ g/l, wykazało, że jeśli nie występowała żadna z tych cech, występowała jedna z nich lub obie jednocześnie, mediana przeżycia wynosiła (odpowiednio): 111, 47 i 25 miesięcy.¹³

Pacjentkę poinformowano o rozpoznaniu szpiczaka mnogiego i przekazano jej informacje na temat tej choroby. Następnie zasięgnęliśmy opinii specjalistów hematologów w celu dobrania najlepszej metody leczenia.

Która metoda jest najlepsza w leczeniu szpiczaka mnogiego w opisanym przypadku?

- Podanie melfalanu, prednizonu i talidomidu
- Przeszczerpienie hematopoetycznych komórek macierzystych

(HCT – *hematopoietic stem cell transplantation*)

- Podanie winkrystyny, doksorubicyny (adriamycyny) i deksametazonu (schemat VAD)
- Radioterapia
- Plazmafereza

Opcje terapeutyczne w szpiczaku można podzielić na: (1) leczenie pacjentów będących kandydatami do autologicznego HCT lub (2) leczenie pacjentów niebędących kandydatami do takiej terapii. Kryterium wyłączenia z HCT jest występowanie co najmniej jednej z następujących cech:

- wiek >77 . r.ż.
- stężenie bilirubiny bezpośredniej $>2,0$ mg/dl
- stężenie kreatyniny w surowicy $>2,5$ mg/dl (z wyjątkiem pacjentów stale dializowanych)
- stopień sprawności w skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 3 lub 4 (z wyjątkiem sytuacji, kiedy obniżenie sprawności wynika z kostnych dolegliwości bólowych)
- stopień niewydolności III lub IV wg NYHA.

Jeśli chory nie zostanie zakwalifikowany do HCT, standardowym postępowaniem jest leczenie melfalanem, prednizonem i talidomidem.^{14,15} Na szczęście w przypadku naszej pacjentki wiek w chwili wystąpienia objawów, stan zdrowia przed chorobą oraz niespełnienie kryteriów wykluczających kwalifikują ją do leczenia HCT.^{16,17}

W przeszłości schemat VAD był indukcyjną terapią z wyboru wdrażaną przed HCT. Niedawne badania kliniczne, w których porównywano indukcyjną VAD z indukcją samym deksametazonem, nie wykazały jednak znamiennych różnic w odpowiedzi po HCT.¹⁸ Biorąc zatem pod uwagę poważne działania niepożądane oraz brak dodatkowych korzyści z podawania winkrystyny i doksorubicyny, VAD nie jest najlepszą opcją u tej pacjentki. Radioterapię często stosuje się jako metodę kontroli bólu u chorych ze szpiczakiem, u których zmiany w kościach wywołują ból. Niekiedy u chorych ze szpiczakiem, u których obserwuje się dużą lepkość surowicy lub niewydolność nerek wtórnie do nefropatii, stosuje się plazmaferezę; nie jest to jednak najlepsza metoda leczenia w tym przypadku.

W ramach przygotowań do HCT pacjentka otrzymała lenalidomid i deksametazon jako leczenie indukcyjne. Przy kolejnej wizycie, po 3 miesiącach, czuła się znacznie lepiej i wróciła do pracy zawodowej w pełnym wymiarze; badania laboratoryjne wykazały normalizację stężeń wapnia w surowicy (9 mg/dl) i czynności nerek (stężenie kreatyniny 0,8 mg/dl).

Dyskusja

Szpiczak mnogi jest nowotworem monoclonalnym powstającym w wyniku zaburzeń w dojrzewaniu plazmacytów w linii limfocytów B. Często powstaje w wyniku przednowotworowej proliferacji klonów komórek plazmatycznych, nazywanej gammapatią monoclonalną o nieokreślonym znaczeniu. Dokładna przyczyna nie jest znana, występowanie szpiczaka wiąże się jednak z ekspozycją na promieniowanie jonizujące i produkty ropopochodne; często stwierdza się go także wśród rolników oraz osób pracujących przy obrób-

ce drewna i skór. W patogenezie niekontrolowanej proliferacji komórek plazmatycznych, w tym szpiczaka mnogiego, istotne mogą być również translokacje, błędy w rekombinacji oraz nadmierna ekspresja genów *MYC* i *RAS*. Objawy i zaburzenia czynności narządów związane ze szpiczakiem mnogim odzwierciedlają fizjologiczną odpowiedź na obecność ogniska szpiczaka i produkowane przez nie substancje. Kliniczne cechy szpiczaka mnogiego obejmują zatem: ból kości, złamania, hiperkalcemię, skłonność do zakażeń, niewydolność nerek, niedokrwistość oraz objawy neurologiczne.¹⁹

Szpiczaka mnogiego na ogół rozpoznaje się na podstawie stwierdzenia plazmocytoty szpiku >10%, występowania litycznych zmian kości oraz obecności białek M w surowicy lub moczu. Stężenie tych białek, szacowane na podstawie elektroforezy białek surowicy, odzwierciedla wydzielanie immunoglobulin przez kłony komórek i stanowi wskaźnik nasilenia procesu nowotworowego. Immuno elektroforeza pozwala potwierdzić, czy składowa M jest monoklonalna. Jej obecność nie jest cechą swoistą; towarzyszy ona także wielu innym chorobom, w tym w rakowi sutka i jelita, chorobom autoimmunologicznym, sarkoidozie, marskości wątroby czy nawet chorobom wywołanym przez pasożyty.¹⁹

Piśmiennictwo:

1. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352(4):373-379.
2. Mundy GR, Guise TA. Hypercalcemia of malignancy. *Am J Med* 1997;103(2):134-145.
3. LeGrand SB, Leskusi D, Zama I. Narrative Review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. *Ann Intern Med* 2008;149(4):259-263.
4. Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Res Ther* 2007;9(suppl 1):S4.
5. Pecherstorfer M, Brenner K, Zojer N. Current management strategies for hypercalcemia. *Treat Endocrinol* 2003;2(4):273-292.
6. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician* 2003;67(9):1959-1966.
7. Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(1):115-132.
8. Frame B, Jackson CE, Reynolds WA, et al. Hypercalcemia and skeletal effects in chronic hypervitaminosis A. *Ann Intern Med* 1974;80(1):44-48.
9. Potts JT Jr. Diseases of the parathyroid gland and other hyper- and hypocalcemic disorders. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York, NY: McGraw-Hill 2008:2387.
10. Keren DF, Warren JS, Lowe JB. Strategy to diagnose monoclonal gammopathies in serum: high-resolution electrophoresis, immunofixation, and κ/λ , quantification. *Clin Chem* 1988;34(11):2196-2201.
11. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al; International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma [published corrections appear in *Leukemia*. 2006;20(12):2220 and 2007; 21(5):1134]. *Leukemia* 2006;20(9):1467-1473. Epub 2006 Jul 20.

Strategie terapeutyczne wymagają określenia, czy pacjent jest kandydatem do HCT.²⁰ Jeśli nie, standardową metodą leczenia jest zastosowanie 12 cykli melfalanu, prednizonu i talidomidu. Jeśli chory spełnia kryteria kwalifikacji do HCT, należy wdrożyć leczenie lenalidomidem i deksametazonem (co miało miejsce w opisanym przypadku) lub terapię opartą na bortezomibie.²⁰ Postępy w leczeniu podtrzymującym, w tym bisfosfonianami i lekami przeciwbakteryjnymi, znacznie poprawiły jakość życia chorych ze szpiczakiem mnogim. Należy jednak podkreślić, że obecnie stosowane metody nie prowadzą do wyleczenia, a mediana przeżycia wynosi 5-6 lat.²⁰ Najczęstszymi przyczynami zgonu są postępujący szpiczak, niewydolność nerek i sepsa.¹⁹

Adres do korespondencji: Thomas J. Beckman, MD, Division of General Internal Medicine, Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, MN 55905. E-mail: beckman.thomas@mayo.edu

Translated and reproduced with permission from Mayo Clinic Proceedings.

Prawidłowe odpowiedzi: 1. a, 2. d, 3. c, 4. e, 5. b

12. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412-3420. Epub 2005 Apr 4.
13. Dingli D, Nowakowski GS, Dispenzieri A, et al. Flow cytometric detection of circulating myeloma cells before transplantation in patients with multiple myeloma: a simple risk stratification system. *Blood* 2006;15,107(8):3384-3388. Epub 2005 Dec 8.
14. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fonseca R, et al. Thalidomide for previously untreated indolent or smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2001;15(8):1274-1276.
15. Boccadoro M, Palumbo A, Bringhen S, et al. Oral melphalan at diagnosis hampers adequate collection of peripheral blood progenitor cells in multiple myeloma. *Haematologica* 2002;87(8):846-850.
16. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al; Intergroupe Français du My#élome. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996;335(2):91-97.
17. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High dose chemotherapy with hematopoietic stemcell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348(19):1875-1883.
18. Kumar S, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Single agent dexamethasone for pre-stem cell transplant induction therapy for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2004;34(6):485-490.
19. Munshi NC, Longo DL, Anderson KC. Plasma cell disorders. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York, NY: McGraw-Hill 2008:701.
20. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood* 2008;111(6):2962-2972.



Komentarz:

prof. dr hab. med.
Andrzej Włodzimierz Hellmann
Katedra i Klinika Hematologii
i Transplantologii, Gdański
Uniwersytet Medyczny

W pierwszej części opisu przedstawionego przypadku należy zwrócić uwagę na trafny dobór badań laboratoryjnych, który zlecił lekarz podstawowej opieki zdrowotnej, a który uwzględnił oznaczenie stężenia wapnia w surowicy. Wykrycie hiperkalcemii wskazało przyczynę głównych dolegliwości pacjentki, a mianowicie objawów zmęczenia i wzmożonego pragnienia. Stężenie wapnia 16,7 mg/dl należy uznać za bardzo wysokie (norma <10,5 mg/dl). Zazwyczaj objawy kliniczne pojawiają się przy stężeniu >13,5 mg/dl. Stężenie >15-16 mg/dl często powoduje skrócenie odstępu QT w EKG, co może być przyczyną zaburzeń rytmu serca.

Najczęstszą przyczyną hiperkalcemii są guzy lite dające przerzuty do kości. Są to najczęściej rak płuca i piersi. Z tego powodu lekarz POZ zlecił wykonanie zdjęcia RTG klatki piersiowej oraz zwrócił uwagę na prawidłowy wynik niedawno wykonanej mammografii. Badania wykonane na oddziale szpitalnym potwierdziły hiperkalcemię (15,9 mg/dl), wykazały również cechy niewydolności nerek, niedokrwistość miernego stopnia oraz przyspieszone OB. Autorzy pytają o optymalną metodę leczenia objawowego spośród pięciu podanych: nawodnienie, zastosowanie furosemidu, bisfosfonianów, kalcytoniny lub hemodializy. Zgadzam się, że należy rozpocząć leczenie od nawodnienia (3-6 l/24h 0,9% NaCl). Podanie diuretyku pętlowego rozważyłbym pod kontrolą diurezy. Z leków bezpośrednio działających na stężenie wapnia autorzy preferują kalcytoninę, a nie bisfosfoniany. Nie do końca zgadzam się z tym stanowiskiem. Po pierwsze, bisfosfoniany są łatwiej dostępne niż kalcytonina. Po drugie, efekt ich działania, chociaż nie natychmiastowy, jest trwalszy. Mając do wyboru pamidronat i zoledronat, zastosowałbym ten drugi, gdyż działa szybciej. Uwzględniając stwierdzoną niewydolność nerek, można rozważyć redukcję przewidzianej dawki, która wynosi 4 mg. Hemodializę należałoby zarezerwować jako ostateczną formę leczenia w razie nieskuteczności farmakoterapii lub postępującej niewydolności nerek.

Drugie pytanie dotyczy najbardziej prawdopodobnej przyczyny hiperkalcemii. Zgadzam się, że na pierwszym miejscu przy takim obrazie klinicznym powinniśmy brać pod uwagę chorobę nowotworową. W postępowaniu przedszpitalnym wykluczono zaawansowany nowotwór płuc (RTG klatki piersiowej), chociaż wykluczenie to należałoby również potwierdzić tomografią komputerową klatki piersiowej, oraz raka piersi (mammografia) i raka jelita grubego (kolonoskopia). Z guzów litych należałoby wykluczyć również raka nerki. Obraz hiperkalcemii oraz OB 70 mm/h nakazywałyby jednak przede wszystkim wykonanie proteinogramu (elektroforezy białek) w celu wykazania lub wykluczenia gammopatii monoklonalnej typowej dla szpiczaka mnogiego. Należałoby w tym miejscu podkreślić stanowisko hematologów, że takie postępowanie jest konieczne zawsze, kiedy OB wynosi >40 mm/h i nie ma cech zakażenia. W mojej opinii elektroforeza białek jako badanie powszechnie dostępne powinna zostać wykonana przed oznaczeniem stężenia parathormonu (PTH). Dzięki niej możemy poznać dodatkowo stężenie albumin, co jest niezbędne do ustalenia właściwego postępowania u pacjentów z hiperkalcemią. Trzeba pamiętać, że około 40% wapnia jest związane z albuminą,

a tylko wapń niezwiązany odpowiedzialny jest za zmiany kliniczne. Dlatego należy obliczyć skorygowane stężenie wapnia, znając stężenie albuminy, wg wzoru:

Skorygowane stężenie Ca = $(Ca^{2+} \text{ (mmol/l)} + 0,02 (40 - \text{stężenie albumin (g/l)})$

Jak wynika z dalszego opisu, elektroforeza białek pozwoliła na rozpoznanie gammopatii monoklonalnej IgG_κ. Biopsja szpiku wykazała 60% naciek komórkami plazmatycznymi, co stanowi kryterium duże do rozpoznania szpiczaka mnogiego. Łącznie ze zmianami kostnymi i gammopatią monoklonalną wystarczy to do rozpoznania szpiczaka. Następne pytania dotyczą rokowania. Niestety, w opisie nie podano stężenia białka monoklonalnego ani stężenia albumin. Wśród wymienionych parametrów bardzo ważnym rokowniczo i ogólnie dostępnym badaniem jest oznaczenie stężenia mikroglobuliny β₂.

Pytanie o najlepszą terapię budzi wątpliwość, gdyż podane metody nie są metodami alternatywnymi. Ze względu na wiek pacjentki na pewno powinniśmy uwzględnić autologiczne przeszczepienie komórek hematopoetycznych. Zasadniczo kwalifikujemy do tej procedury chorych ≤65. r.ż. Takie postępowanie realizujemy jednak po około 6-miesięcznej chemioterapii i po osiągnięciu remisji jako konsolidację leczenia. Radioterapia może być uzupełnieniem leczenia przy zmianach osteolitycznych. Plazmaferezę stosujemy obecnie bardzo rzadko. Można ją rozważyć przy hiperproteinemii znacznego stopnia (białko ogólne >160 g/l). Chemioterapia wg schematu VAD (winkrystyna, doksorubicyna [adriamycyna] i deksametazon) nie jest stosowana. Zgadzam się, że standardem leczenia pacjentów, którzy nie są kandydatami do autotransplantacji, jest schemat melfalan, prednizon i talidomid. U kandydatów do autoprzeszczepienia nie stosujemy melfalanu, gdyż podawany jest w mieloablacji, czyli postępowaniu przedprzeszczepowym. Z tego względu u chorych, u których rozważamy przeszczepienie komórek krwiotwórczych, melfalan zastępujemy cyklofosfamidem.

Autorzy podają, że pacjentka była leczona lenalidomidem i deksametazonem. W naszym kraju takie leczenie nie byłoby możliwe. Lenalidomid próbujemy stosować, podobnie jak bortezomib, w leczeniu drugiego i trzeciego rzutu, chociaż trzeba powiedzieć, że inhibitor proteazomu – bortezomib – jest stosowany dużo częściej, gdyż jest dostępny w ośrodkach hematologicznych w ramach programu terapeutycznego. NFZ obiecał, że lenalidomid będzie dostępny w ramach programu terapeutycznego szpiczaka mnogiego (jako leczenie drugiego i trzeciego rzutu, zwłaszcza dla chorych z polineuropatią) od 2011 roku.