

# NEUROLOGICKÉ PROJEVY U MNOHOČETNÉHO MYELOMU

prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.

Neurologická klinika LF UK a FN, Plzeň

Neurologická symptomatika při diagnostice myelomu bývá nejčastěji míšní nebo radikulární v důsledku komprese z vertebrálních lézí. Častější komplikace jsou až v průběhu léčby. Nežádoucí neurologické projevy po transplantaci krevetvorných buněk nejsou příliš časté, může vzniknout metabolická encefalopatie, ale i různé infekce nebo cerebrovaskulární komplikace. Polyneuropatie v přímé souvislosti s myelomem jsou vzácné a často multifaktoriální. Závažné jsou toxické polyneuropatie po thalidomidu a bortezomibu. Jsou převážně senzitivní, s častými neuropatickými bolestmi. Základem je časná detekce a podle kvantifikace případné snížení dávek event. i přerušení medikace. Terapie toxických polyneuropatií je pouze symptomatická a hlavní význam má léčba neuropatických bolestí adjuvantními analgetiky.

**Klíčová slova:** toxické polyneuropatie, mnohočetný myelom, thalidomid, bortezomib, neurotoxita, neuropatická bolest, adjuvantní analgetika.

Neurol. pro praxi 2008; 9(5): 300–304

## Seznam zkratk

CIDP – chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie

CNS – centrální nervový systém

CT – počítačová, výpočetní tomografie

FW – sedimentace erytrocytů

GVHD – reakce štěpu proti hostiteli, graft-versus-host disease

Ig – imunoglobulin, imunoglobuliny

MGUS – monoklonální gamapatie nejistého významu, monoclonal gammopathy of undetermined significance

MM – mnohočetný myelom

MR – magnetická rezonance

NÚ – nežádoucí účinky

OAF – osteoklasty aktivující faktor

PNS – periferní nervový systém

POEMS syndrom – polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, monoklonální gamapatie a kožní změny (skin)

**Mnohočetný myelom (MM)** je zhoubné onemocnění krevetvorného systému. Vyznačuje se klonální nekontrolovanou proliferací a akumulací neoplasticky transformovaných elementů konečné fáze vývoje B-buněčné linie – plazmocytů, která je provázena produkcí monoklonálního imunoglobulinu, M-proteinu („myelomového paraproteinu“) nebo jeho strukturálních komponent – lehkého řetězce kappa nebo lambda, prokazatelného v séru a/nebo v moči. Patologicky změněné plazmocyty infiltrují kostní dřeň i další orgány, imunoglobuliny (Ig) poškozují ledviny a dochází k projevům orgánové dysfunkce charakteru „CRAB“ (calcium elevation, renal insufficiency, anemia and bone abnormalities), tj. hyperkalcemie, renální insuficience, anémie a projevy myelomové kostní nemoci. Myelomové buňky produkují nejen patologickou bílkovinu, ale také osteoklasty aktivující faktor (OAF),

který je zodpovědný za osteolytické změny na skeletu. K základním projevům myelomové kostní nemoci patří bolesti kostí, difúzní osteopenie nebo osteoporóza, přítomnost různě rozsáhlých osteolytických lézí a neřídka i patologických kostních zlomenin, případně i hyperkalcemie. Jde o druhé nejčastější zhoubné onemocnění krevetvorby s incidencí v České republice přibližně 4/100 000, která postihuje především starší lidi s lehkou převahou u mužů. Medián se udává pro muže 68, pro ženy 70 let. MM je neobyčejně heterogenní onemocnění, které je stále častěji rozpoznáváno ve své počáteční, bezpříznakové fázi, a to asi u 20 % nemocných (Adam et al., 2005, 2006).

Některé méně typické formy MM:

- MM způsobující osteoporózu bez rtg osteolytických ložisek. Myelom lehkých řetězců (anebo nesekreční forma myelomu) nezvyšuje sedimentaci (FW) a v případě, že způsobuje pouze difúzní osteoporózu bez osteolytických ložisek, pak jedině vyšetření kostní dřeně, případně vyšetření monoklonálního Ig v moči a v séru může vést k diagnóze.
- MM způsobující vícečetná osteolytická ložiska bez difúzní infiltrace kostní dřeně. Diagnózu lze stanovit jedině histologickým odběrem tkáně z osteolytického ložiska.
- MM bez postižení kostí. U 10–20 % pacientů nevznikají kostní projevy a nemoc se projevuje imunosupresí, anemií nebo poškozením ledvin. Renální selhání může být izolovaným prvním projevem této nemoci.
- Osteosklerotický myelom a POEMS syndrom je vzácná proliferace plazmatických buněk jako složka syndromu tvořeného polyneuropatií, organomegalií, endokrinopatií, monoklonální gamapatií a kožními změnami. Polyneuropatie se podobá CIDP.

Prekurzorem MM může být **monoklonální gamapatie nejistého významu** (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS). Představuje přítomnost monoklonálního M proteinu v krvi bez jiných známek imunoproliferativní choroby. Vyšší hladina M proteinu a více plazmatických buněk ve dření bez klinických příznaků charakterizuje doutnající (smoldering) myelom. Jsou-li přítomny nejvíce tři kostní léze, jde o indolentní myelom. Diagnostická kritéria MM a MGUS jsou uvedena v citaci (Adam et al., 2005, 2006).

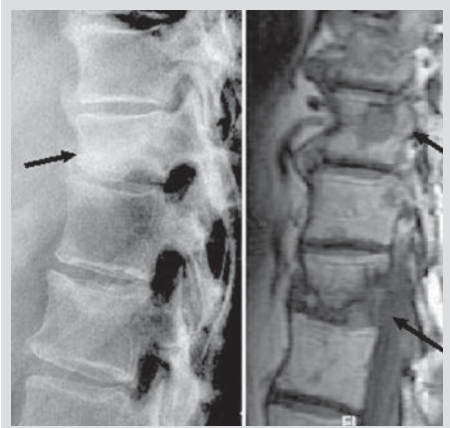
## Symptomatika MM

**Prvními příznaky** mohou být **bolesti** páteře nebo jiných oblastí skeletu, které špatně reagují na standardní léčbu a **patologické zlomeniny**. Při nejasném nálezů na nativním rtg je třeba indikovat CT nebo raději MR, která zobrazí infiltrace kosti i mimokostní propagaci (obrázek 1, 2). Bývá únava, úbytek hmotnosti a opakované nebo dlouhodobé infekce v anamnéze. Laboratorně se prokáže výrazně zvýšená FW, lehká normocytární anémie, zhoršení renálních funkcí, abnormality ve složení bílkovin – celková bílkovina může být zvýšená nad normu a albumin může být snížen pod normu – a hyperkalcemie. Přítomnost monoklonálního proteinu – převážně ve frakci gama – lze prokázat elektroforeticky resp. citlivěji při použití imunoelektroforézy (imunofixace). Z hlediska izotypu lehkých řetězců je zastoupení kappa/lambda 2 : 1.

**Hyperkalcemie** se může u nemocných projevovat somnolencí, bolestmi hlavy, kostí i myalgiemi, zácpou, nauzeou, pocitem žízně i změnami psychického stavu až deliriem.

U některých nemocných s MM se může vyvinout **amyloidóza**. Mohou být edémy v oblasti ramených kloubů v důsledku amyloidových depozit, makroglosie, submandibulární edém, kožní projevy – papuly nebo noduly na trupu, uších nebo rtech, a také peri-

**Obrázek 1. Mnohočetný myelom. Vlevo nativní rtg – infiltrace obratlového těla, vpravo MR – destrukce těla a další ložisko**



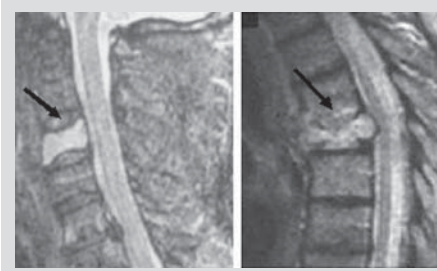
palpebrální purpura, která se objeví po procedurách spojených s prolongovaným Valsalvovým manévrem (např. prokto/rektoskopií). Jde o důsledek kapilární fragility, která je u amyloidózy velmi častá. Amyloidová polyneuropatie je převážně senzitivní, často bolestivá (poškození tenkých vláken), bývá syndrom karpálního tunelu a autonomní dysfunkce.

**Hyperviskózní syndrom** je důsledkem zvýšení cirkulujících Ig a může se projevit slizničním krvácením (dásně, epistaxe, krev ve stolici), zrakovými poruchami (od rozmazaného vidění až po slepotu) i různorodými neurologickými projevy (vertigo, poruchy sluchu, parestézie, ataxie, bolesti hlavy, křečové záchvaty, poruchy vědomí). Symptomy vznikají při sérové viskozitě, která je vyšší 5–6× nežli voda (normální sérum asi 1,8×).

**Neurologická symptomatika** při diagnostice MM bývá nejčastěji míšní nebo kořenová v důsledku komprese z vertebrálních lézí (10–20 %) a představuje až 50 % všech neurologických komplikací u MM. Vzácněji může dojít při poškození kalvy i k lézi kraniálních nervů a při intrakraniální propagaci i k různým cerebrálním projevům. Poškození CNS u MM je velmi vzácné, udává se jen u 1 % nemocných (Nieuwenhuizen a Biesma, 2008).

**Periferní neuropatie** u MM se vyskytují v retrospektivních studiích v 1–5 %, v prospektivních až ve 13 %) a příčina je často multifaktoriální (Pollard a Young, 1997, Chaudhry et al., 2002). Mnohem častější jsou u osteosklerotických nebo smíšených lézí (až 50 %). Nejčastěji jde o symetrickou distální senzitivně-motorickou polyneuropatii, méně častý je pouze senzitivní typ. Při neurografii převažuje poškození axonální nad demyelinizačním. Amyloidóza se vyskytuje u 6–15 % MM a bývá příčinou 30–40 % neuropatií. Diagnostická je biopsie a průkaz amyloidových deposit v kostní dřeni – záchyt kolem 50 %, rektální biopsii – 80 % a nervové nebo svalové biopsii – 80 %. Vzácnou příčinou polyneuropatie u MM mohou být intraneurální depozita lehkých řetězců (Grassi et al., 1997).

**Obrázek 2. Mnohočetný myelom, MR. Vlevo infiltrace obratlového těla, vpravo destrukce s míšní kompresí**



**Neuropatie** asociované přímo s **monoklonálními gamapatiemi** jsou poměrně vzácné a vyžadují vždy podrobný neurologický i hematologický rozbor. V populaci jsou častější gamapatie IgG nebo IgA, ale neuropatie jsou nejčastěji asociovány s gamapatií IgM. Klinické projevy jsou značně heterogenní a elektrofyziologicky jde často o demyelinizační typ. Nejvíce je známý subtyp IgM-anti-MAG (s protilátkami proti glykoproteinu asociovanému s myelinem), která představuje relativně benigní, demyelinizační a pomalu progredující neuropatii (Lozeron a Adams, 2007).

## Neurologické projevy v průběhu léčby MM

Neurologické projevy mohou vzniknout při komplikacích **po transplantaci krevetvorných buněk**. U MM se častěji používá autologní nežli alogenní transplantace. Komplikace bývají častější po alogenních transplantacích, hlavně v prvním roce, s maximem v prvních třech měsících (Pollard a Young, 1997). Nejčastější je metabolická encefalopatie. Na jejím vzniku se podílí komplex více faktorů (vlastní transplantace, léková toxicita, systémová infekce, mikroangiopatická trombopatie i komplikace indukované reakcí štěpu proti hostiteli). Klinická symptomatika je velmi rozmanitá, od mírných kognitivních deficitů, poruch paměti až po deliria a epileptické paroxysmy. Méně časté jsou infekční komplikace a poměrně vzácné cerebrovaskulární komplikace. Některé projevy mohou být důsledkem **lékové neurotoxicity**. Ifosfamid a busulfan mohou způsobit reverzibilní encefalopatii, myoklonus, epileptické záchvaty a halucinace (u pacientů s busulfanem se podávají preventivně antiepileptika). Mezi hlavní symptomy neurotoxicity **cyklosporinu** (a podobné projevy může mít i takrolimus) patří tremor, parestézie, somnolence, bolesti hlavy a epileptické záchvaty. Někdy bývá současně hypomagnesemie a hypertenze. Normální sérové hladiny nevylučují neurotoxicitu. Mohou se vyskytnout i specifické CNS syndromy, např. syndrom zadní leukoencefalopatie (posterior leukoencephalopathy) nebo syndromy s různou, ale převážně motorickou symptomatikou (parkinsonský syndrom, ataxie, para i kvadruparéza).

U **reakce štěpu proti hostiteli** (graft-versus-host disease, GVHD) jsou neurologické komplikace méně časté, většinou až za několik měsíců po transplantaci. K nejčastějším patří polymyozitida a někdy i polyneuropatie, které mohou i imitovat syndrom Guillainův-Barrého.

## Toxické polyneuropatie

Toxické polyneuropatie vznikají nejčastěji přímým toxickým vlivem na axon a axoplazmatický transport a jsou proto většinou axonálního typu. Jsou převážně symetrické, závislé na délce nervu („length-dependent“), a proto postihují zejména DK a manifestují se nejprve akrálně. Po některých cytostatikách však může být i větší poškození na HK. Iatrogení toxické neuropatie představují závažný problém, protože řada nemocných s maligními procesy je léčena stoupajícími dávkami různých cytostatik a neurotoxicita může být hlavním limitujícím faktorem dávkování (Ambler, 2008).

Syntetické **deriváty vinca alkaloidů** zahrnují vinkristin, vindesin, vinblastin a vinorelbin. Neurotoxický efekt je známý, závisí na dávce a nejčastější manifestací je senzitivně-motoricko-autonomní polyneuropatie, která je nejčastěji pozorována po vinkristinu. Vinca alkaloidy se řadí k inhibitorům mikrotubulů, zabráňují formaci a funkci mikrotubulů a tím narušují axoplazmatický transport. Vinkristin se používá u některých nemocných hlavně v kombinaci s doxorubicinem (adriamycin) a dexametazonem – směs VAD.

Koncem minulého století byl prokázán u MM léčebný efekt **thalidomidu**, který má imunomodulační a antiangiogenní účinek, ale zcela přesný mechanismus antineoplastického efektu znám není. Dominantním nežádoucím účinkem (NÚ) thalidomidu je ale **neurotoxicita**. Frekvence i tíže NÚ je závislá na dávce i době podávání (kumulativní dávka). Polyneuropatie jsou převážně nebo pouze senzitivní (pansenzitivní léze, postihuje všechna senzitivní vlákna) a časté jsou pozitivní senzitivní příznaky a neuropatické bolesti (Chaundry et al., 2002, Gordon a Goggins, 2003, Apfel a Zochodne, 2004, Isoardo et al., 2004, Mileschkin et al., 2006, Prince et al., 2007). Při kumulativní dávce 50 g se polyneuropatie vyskytne u většiny léčených, při 20 g asi u 70 %, při dávce < 20 g je incidence malá. Časný výskyt polyneuropatie (během 1–2 měsíců) bývá při jednotlivých vyšších dávkách, pozdější při dávkách nižších (8–12 měs.). Lepší tolerance je při dávce 100 mg/d nežli 400 mg/d. Při dávce 200 mg/d jsou NÚ minimální. Důležitý je i tzv. **„coasting“ efekt**, kdy neuropatie může progredovat týdny až měsíce i po vysazení medikace.

Polyneuropatie je někdy špatně reverzibilní (až u 50 % nemocných) a příčinou může být i neuronopa-

tie, tj. přímý toxický vliv na neurony ganglia zadního kořene. Časnou detekcí a snížením dávek je však možno docílit zlepšení polyneuropatie (Palumbo et al., 2008).

Slibným nástupcem thalidomidu je **lenalidomid** (Revlimid), jehož neurotoxicita je podstatně nižší, periferní neuropatie se vyskytují jen asi v 5 %.

Dalším účinným lékem v posledních letech u MM je **bortezomib** (Velcade) – proteazomový inhibitor. Proteazom 26S je rozsáhlý proteinový komplex, který odbourává ubiquitní proteiny. Inhibice proteazomu 26S zabraňuje cílené proteolýze a ovlivňuje mnohočetnou signalizační kaskádu uvnitř buněk, jejímž konečným výsledkem je odumření nádorových buněk. Léčba bortezomibem je podle provedených studií spojena s výskytem **periferní neuropatie** asi u 37 % pacientů (Gupta et al., 2006, Miguel et al., 2006, Richardson et al., 2006, Badros et al., 2007). Polyneuropatie je převážně nebo pouze senzitivní, postihuje preferenčně tenká vlákna (C, A delta, ale i A beta) a je rovněž závislá na dávce. Při dávce 1,3 mg/m<sup>2</sup> vznikla senzitivní neuropatie u 48 %

nemocných (u 5 % stupně 3), při dávce 1,0 mg/m<sup>2</sup> jen u 9 % (stupeň 1/2) (Popat et al., 2008).

Důležitá je **časná detekce polyneuropatie**, optimálně ještě před zahájením neurotoxické terapie a při každé kontrole v průběhu terapie. K tomuto účelu dobře poslouží jednoduchý dotazník pro pacienty, který vypracovala onkologická skupina společnosti FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy), a který je všeobecně uznáván a validován (Huang et al., 2007, Ambler, 2008).

U zjištěné polyneuropatie je důležitá **kvantifikace**, protože u pacientů s novým výskytem nebo zhoršením stávající periferní neuropatie může být úpravou dávkování a dávkovacího režimu neuropatie zlepšena. Nejčastěji se používá pětistupňová škála vypracovaná National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria (Ambler, 2008).

U thalidomidu se doporučuje při rozvoji polyneuropatie stupně 1 jen sledovat, při stupni 2 redukovat dávku na 50 % a při stupni 3 léčbu přerušit. U bortezomibu při stupni 1 sledovat, při stupni 1 s bolestí nebo stupni 2 snížit dávku na 1,0 mg/m<sup>2</sup>, při stupni

2 s bolestí nebo stupni 3 vysadit bortezomib až do odeznění projevů neurotoxicity, potom znovu nasadit 0,7 mg/m<sup>2</sup> a aplikovat jednou týdně.

### Terapie toxických neuropatií

Neexistuje bohužel žádná specifická terapie rozvinuté toxické polyneuropatie kromě vysazení neurotoxické látky nebo snížení dávky. Nebyl rovněž prokázán efekt žádné látky, která by měla signifikantní profylaktický účinek na rozvoj toxické neuropatie. Důležitá je proto jen symptomatická léčba intenzivnějších pozitivních senzitivních příznaků (dysestézií a neuropatické bolesti) podle zásad léčby neuropatické bolesti (Ambler, 2008).

**prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.**  
Neurologická klinika LF UK a FN  
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň  
e-mail: ambler@fnplzen.cz

---

## Literatura

1. Adam Z, Bačovský J, Flochová E, et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Transfuzie a hematologie dnes 2005; 1 Suppl. 1: 3–50.
2. Adam Z, Bednařík J, Neunauer J, et al. Mnohočetný myelom a diferenciální diagnostika bolesti páteře. Doporučení České myelomové skupiny pro včasné vyslovení podezření na mnohočetný myelom a pro včasnou diagnostiku této choroby Prakt. Lékáren. 2006; 86: 396–410.
3. Ambler Z. Polyneuropatie u mnohočetného myelomu. Farmakoterapie 2008; 4: 91–97.
4. Apfel SC, Zochodne DW. Thalidomide neuropathy: Too much or too long? Neurology 2004; 62: 2158–2159.
5. Badros A, Goloubeva O, Dalal JS, et al. Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: a single-center experience and review of the literature. Cancer 2007; 110: 1042–1048.
6. Gordon JN, Goggin PM. Thalidomide and its derivatives: emerging from the wilderness. Postgrad Med J 2003; 79: 127–132.
7. Grassi MP, Clerici F, Perin C, et al. Light chain deposition disease neuropathy resembling amyloid neuropathy in a multiple myeloma patient. Ital J Neurol Sci 1998; 19: 229–233.
8. Gupta S, Pagliuca A, Devereux S, et al. Life-threatening motor neurotoxicity in association with bortezomib. Haematologica 2006; 91: 1001.
9. Huang HQ, Brady MF, Cella D, Fleming G. Validation and reduction of FACT/GOG-Ntx subscale for platinum/paclitaxel-induced neurologic symptoms: a gynecologic oncology group study. Int J Gynecol Cancer 2007; 17: 387–393.
10. Chaudhry V, Cornblath DR, Corse A, et al. Thalidomide-induced neuropathy. Neurology 2002; 59: 1872–1875.
11. Isoardo G, Bergui M, Durelli L, et al. Thalidomide neuropathy: clinical, electrophysiological and neuroradiological features. Acta Neurol Scand 2004; 109: 188–193.
12. Lozeron P, Adams D. Monoclonal gammopathy and neuropathy. Curr Opin Neurol 2007; 20: 536–541.
13. Miguel JS, Bladé J, Boccadoro M, et al. A practical update on the use of bortezomib in the management of multiple myeloma. Oncologist 2006; 11: 51–61.
14. Mileshkin L, Stark R, Day B, et al. Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring J Clin Oncol 2006; 24: 4507–4514.
15. Nieuwenhuizen L, Biesma DH. Central nervous system myelomatosis: review of the literature. Eur J Haematol 2008; 80: 1–9.
16. Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. Blood 2008; 111: 3968–3977.
17. Pollard JD, Young GAR. Neurology and the bone marrow. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63: 706–717.
18. Popat R, Oakervee HE, Hallam S, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) front-line treatment of multiple myeloma: updated results after long-term follow-up. Br J Haematol 2008; 141: 512–516.
19. Prince HM, Schenkel B, Mileshkin L. An analysis of clinical trials assessing the efficacy and safety of single-agent thalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Leukemia & Lymphoma 2007; 48: 46–55.
20. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. J Clin Oncol 2006; 24: 3113–3120.