

POZDNÍ DIAGNOSTIKA PÁTEŘNÍHO POSTIŽENÍ U MYELOMU

MUDr. Svatopluk Řehák, CSc.¹, MUDr. Vladimír Maisnar, Ph.D.², MUDr. Václav Málek, Ph.D.¹, doc. MUDr. Jiří Náhlavský, CSc.¹, MUDr. Pavel Ryška, Ph.D.³, MUDr. Kurt Kaltöfen¹, MUDr. Tomáš Česák¹, MUDr. Martin Kanta, Ph.D.¹, MUDr. Jaroslav Adamkov¹, MUDr. Tomáš Hosszú¹

¹Neurochirurgická klinika, LF UK a FN, Hradec Králové

²2. interní klinika – oddělení klinické hematologie, FN, Hradec Králové

³Radiologická klinika, FN, Hradec Králové

Autoři retrospektivně analyzovali skupinu 19 pacientů operovaných pro mnohočetný myelom a plazmocytom páteře a rozebírají obtížnost správné a včasné diagnostiky. Prvním projevem onemocnění byly bolesti zad, které se vyskytovaly u 12 pacientů, tj. v 63 % pacientů. Předcházely operačnímu řešení průměrně 4 měsíce před stanovením diagnózy. Ve sledovaném souboru bylo 17 operovaných pacientů, tj. 89 %, přijato k operaci pro maligní onemocnění páteře bez znalosti základního hematologického onemocnění. Předoperačně se vyskytovaly klinické projevy míšní komprese u 12 pacientů, tj. v 63 % souboru, které se začaly rozvíjet průměrně 19 dní před operací. Operačním výkonem jsme dosáhli zlepšení neurologického stavu u 7 pacientů, tj. v 58 %, s předoperačním neurologickým deficitem.

Klíčová slova: myelom, míšní komprese, pozdní diagnostika, operace.

ÚVOD

Nádory z plazmatických buněk (mnohočetné myelomy a plazmocytomy) tvoří 10 % hematologických malignit. Patří mezi nejčastější primární maligní kostní nádory. Nejčastější výskyt myelomu je mezi 60–70 lety věku, častěji postihuje muže (11). V laboratorním nálezu je charakteristická vysoká sedimentace, lehká anémie a průkaz paraproteinu, který můžeme detekovat v séru a v moči.

U převážné části nemocných bývají první manifestací postižení páteře myelomem lokální bolesti zad, které několik měsíců předcházejí vývoji ostatních příznaků (4). U starších pacientů jsou bolesti zad častým příznakem degenerativního onemocnění páteře, a proto se při jejich výskytu jen výjimečně pomýšlí na možnost maligní etiologie. Při dalším růstu myelomu do páteřního kanálu vznikají asi u 10 % nemocných klinické známky míšní komprese s vývojem neurologického deficitu (6). Podobný klinický vývoj má však i řada benigních pomalů se vyvíjejících onemocnění páteře. Odhalení příčiny vzniku neurologického deficitu není v některých případech snadné. Výskyt bolesti zad a vývoj míšní komprese při patologickém grafickém nálezu na CT a MR vede k podezření na možnost maligního onemocnění páteře, ale diagnóza myelomu se ve většině případů potvrdí až pooperačním histologickým vyšetřením. Pro nespecifitu klinických příznaků se často na možnost páteřního myelomu nemyslí a diagnostika je zdlouhavá. Není výjimkou, že se nemocný dostane k operaci s těžkým neurologickým deficitem. Při vzniku klinických příznaků míšní komprese je třeba urychleně diagnosticky dorešit jejich příčinu a adekvátně ji léčit. Po

úspěšném operačním odstranění útlaku míchy však u části pacientů s rozvinutými klinickými známkami míšní komprese přetrvává trvalé poškození míšních funkcí (1).

Metodika a materiál

Retrospektivně jsme analyzovali soubor 19 operovaných nemocných s nádory z plazmatických buněk. Byli operováni na Neurochirurgické klinice v letech 1997 až 2002. Soubor 19 operovaných se skládal z 16 mužů tj. 84 % a 3 žen tj. 16 %. Průměrný věk operovaných byl 57 let. Zastoupeni byli nemocní od 28 do 79 let. Nemocní starší než 60 let tvořili 47 % sledovaného souboru.

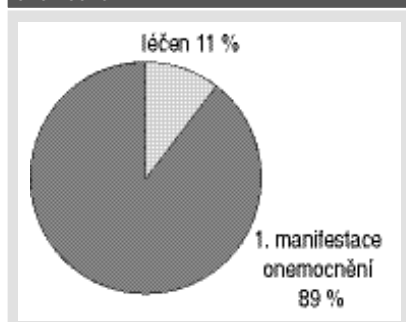
Z anamnézy jsme vyhodnocovali přítomnost a délku trvání jejich obtíží před operací páteře. Cíleně jsme se zaměřili na výskyt bolesti páteře a poruchy motorických funkcí končetin. Sledovali jsme, z kterých zdravotnických zařízení jsme nemocné přijímali k operaci a s jakým závěrem. Podle předoperační znalosti základního onemocnění jsme nemocné rozdělili na dvě skupiny. Na nemocné již léčené pro nádory z plazmatických buněk a na druhou skupinu, kdy postižení páteře bylo první manifestací hematologického nádorového onemocnění. Podle doplněných grafických pomocných vyšetření jsem sledovali, jak předoperačně přispěly k druhé diagnostice. Na základě histologického a pooperačního hematologického laboratorního nálezu jsme nádory rozdělili na plazmocytomy a mnohočetné myelomy. Klinický stav jsme hodnotili před operací a za týden po operačním zákroku se zaměřením na motorické poruchy hybnosti, které jsme vyhodnocovali podle Frankelovy stupnice (5).

Výsledky

K operačnímu řešení bylo přijato 17 pacientů, tj. 89 %, kdy se první manifestace hematologického onemocnění projevila postižením páteře. Nemocní byli přijati s pracovní diagnózou maligního onemocnění páteře neznámé etiologie. Definitivní diagnóza byla stanovena až pooperačně na základě histologického a laboratorního hematologického vyšetření. Pouze u 2 nemocných, tj. v 11 %, bylo před operací páteře známo a léčeno základní hematologické onemocnění (graf 1).

Prvním příznakem byly bolesti zad, jejichž začátek delší dobu předcházel manifestaci ostatních klinických příznaků. V našem souboru trpělo výraznými lokálními bolestmi zad 12 pacientů, tj. 63 %. Vznik bolesti zad začal průměrně 16 týdnů před operací. Prorůstáním nádorových hmot do páteřního kanálu nebo při patologické fraktuře obratlového těla s páteří nestabilitou nebo kytózou vznikají klinické příznaky míšní komprese. V sledovaném souboru

Graf 1. Poměr pacientů s první manifestací hematologického onemocnění v páteři s předoperačně známým a léčebným onemocněním

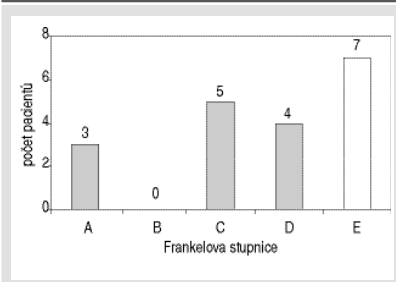


MUDr. Svatopluk Řehák, CSc.

Neurochirurgická klinika LF UK a FN, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

e-mail: rehak@lfhk.cuni.cz

Graf 2. Předoperační zastoupení míry neurologického postižení končetin hodnocené podle Frankelovy stupnice. (V tmavých sloupcích jsou znázorněny počty pacientů s neurologickým deficitem)



ru mělo před operací 12 pacientů, tj. 63 %, motorický deficit na končetinách, který se vyvíjel průměrně 19 dní před přijetím k operaci.

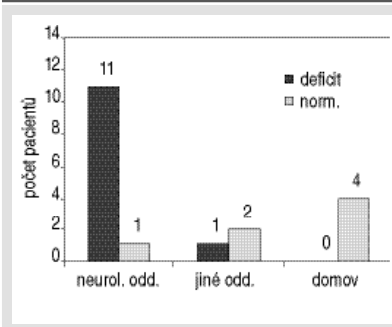
Pro detailnější kvantifikaci míry neurologického postižení končetin jsme při přijetí hodnotili pacienty podle Frankelovy stupnice. Do skupiny Frankel E, tj. s normálním neurologickým nálezem bylo zařazeno 7 pacientů. Ze skupiny 12 pacientů s neurologickým deficitem byli předoperačně 4 pacienti (tj. 1/3) schopni chodit (Frankel D) a dalších 8 pacientů (tj. 2/3) bylo upoutaných na lůžko (Frankel A, B, C). V souboru nebyl zastoupen žádný pacient ve stupni Frankel B. S kompletní paraplegií a anestezií byli přijati 3 pacienti (Frankel A) (graf 2).

Ve sledovaném souboru před operací nebylo schopno chodit pro neurologický deficit 8 pacientů z 19 operovaných tj. 42 % (Frankel A, B, C). Tito nemocní byli před operací průměrně již 7 dní upoutáni na lůžko.

K operaci páteře bylo přijato celkem 12 pacientů z neurologických oddělení. Při přijetí mělo 11 z nich, tj. 92 %, neurologický deficit (Frankel A, B, C, D). Ze skupiny přijaté z neurologií bylo 7 pacientů, tj. 58 %, upoutáno na lůžko (Frankel A, B, C). Z jiných oddělení jsme přijali 3 nemocné, 2 z nich s normálním neurologickým nálezem a jednoho upoutaného na lůžko (Frankel C). Přimo z domova jsme přijali 4 nemocné, všechny s normálním neurologickým nálezem (Frankel E) (graf 3).

Určení rozsahu nádorového postižení páteře bylo provedeno pomocí grafických metod. Zpočátku převažovalo CT páteře s postupným trendem převahy MR vyšetření. U 17 nemocných, u kterých nebylo předoperačně známo maligní hematologické onemocnění, přispěla grafická vyšetření minimálně k substrátové diagnóze. Nejčastějším grafickým nálezem bylo osteolytické ložisko v obratli. V závěru popisu grafických vyšetření u 13 pacientů, tj. v 76 %, bylo popsáno na prvním místě substrátové podezření na sekundární metastatické onemocnění páteře. U dalších 3 pacientů, tj. v 18 %, bylo popsáno osteolytické ložisko s patologickou frakturou obratle bez další specifikace a pouze u jednoho nemocného bylo vyjádřeno

Graf 3. Zastoupení výskytu neurologického deficitu při přijetí z neurologického a jiného oddělení nebo z domova



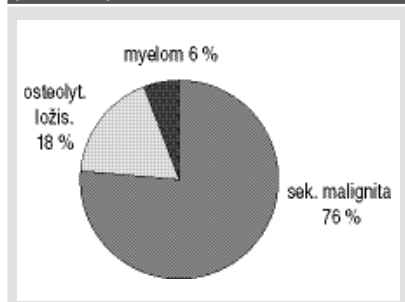
podezření na myelom (graf 4). V pooperačním průběhu a po doplnění dalších grafických, histologických a laboratorních hematologických vyšetření byl prokázán mnohočetný myelom páteře u 14 pacientů, tj. v 74 %, a plasmocytom u 5 pacientů, tj. v 26 %.

Cílem operačního zákroku je odstranit míšní útlak, stabilizovat a eventuálně rekonstruovat postižený segment páteře. Bezprostřední efekt operace jsme vyhodnocovali mírou ovlivnění neurologického deficitu. Z 12 nemocných s předoperačním neurologickým deficitem se neurologický nálezn zlepšil u 7 nemocných, tj. v 58,3 %, nezměněn zůstal u 4 pacientů, tj. v 33,3 %, a u 1 nemocného, tj. v 8,3 %, došlo ke zhoršení neurologického nálezu pravděpodobně v důsledku peroperačního uzavření Adamkiewiczovy arterie (graf 5). Z předoperačně 8 pacientů upoutaných na lůžko (Frankel A, B, C) začali znovu chodit 4 pacienti a 4 pacienti zůstali upoutáni na lůžko i po operační dekompresi míchy. Jeden pacient předoperačně chodící (Frankel D) se po operačním zákroku neurologicky zhoršil o jeden stupeň (Frankel C), přestal po operaci chodit, takže po operaci bylo celkem 5 nechodících pacientů. U žádného z předoperačně paraplegických (Frankel A) se po operaci neobnovila schopnost chodit. Všechny 7 nemocných s předoperačně normálním neurologickým nálezem (Frankel E) zůstalo po operaci bez neurologického deficitu. Neurologický deficit se po operaci znormalizoval u dalších 3 pacientů, takže po operaci dosáhlo normální neurologický nálezn celkem 10 pacientů (tabulka 1).

Diskuze

Nádory z plazmatických buněk jsou primární kostní nádory, které postihují páteř až v 45 % případů (4). Při růstu v obratli se chovají obdobně jako metastázy maligních nádorů, které vytvářejí osteolytická ložiska. V klinickém obraze vedou k lokálním bolestem páteře, které předcházejí vlastní diagnostice několik měsíců. Většinou jsou zpočátku léčeny jako bolesti degenerativní etiologie. Tyto bolesti páteře bývají často bagatelizovány. Jsou všeobecně poddi-

Graf 4. Druhé závěry předoperačních grafických vyšetření a jejich podíl při stanovení předoperační diagnózy hematologického postižení páteře



Graf 5. Neurologické výsledky operací páteře u nádorů z plazmatických buněk u 12 pacientů, kteří měli předoperačně neurologický deficit



agnostikovány, třebaže již nativní skiagram páteře by mnohdy vedl k vážnému podezření na nádorovou etiologii. Přesto je toto nejjednodušší základní grafické vyšetření páteře v praxi často opomíjeno. Pro podobnost klinického vývoje bývají často páteřní myelomy uváděny jako součást souborů s páteřními maligními metastázami. U maligních onemocnění páteře jsou lokální bolesti páteře přítomny až 94 % a vyvíjejí se průměrně 3 měsíce před stanovením diagnózy (9). Jak uvádí Dürr v souboru 27 pacientů s mnohočetným myelomem páteře, všichni měli bolesti páteře, které se vyvíjely průměrně 5,8 měsíce (3). V našem souboru se výrazné bolesti zad vyskytovaly v 63 %, které se vyvíjely průměrně 4 měsíce před stanovením diagnózy. Myelomy mají však lepší prognózu než sekundární malignity v páteři, protože dobře reagují na radioterapii a chemoterapii (3, 8, 11).

Dalším faktorem, který ovlivňuje opožděnou diagnostiku je skutečnost, že klinické projevy myelomu v páteři jsou většinou první manifestací hematologického maligního onemocnění. Pascal prokazuje v souboru 15 operovaných mnohočetných myelomů páteře, že projevy myelomu v páteři byly v jeho souboru první manifestací hematologického onemocnění u 10 pacientů, tj. v 66 % (14). Omnibus zaznamenal první manifestaci onemocnění v páteři u 10 z 18 pacientů s mnohočetným myelomem a plasmocytomem (13). Dürr prokazuje na souboru 27 pacientů, že páteř byla prvním místem ma-

nifestace hematologického onemocnění u 18 pacientů, tj. v 67% (3). V našem souboru bylo postižení páteře první manifestací onemocnění u 17 pacientů tj. v 89%. Tento poměr je výrazně vyšší než u výskytu metastáz v páteři při neznámém primárním zdroji, který je uváděn v rozsahu 6–33% (8, 15).

Při vzniku neurologického deficitu jsou pacienti s nejasnou etiologií přijímáni k dořešení na neurologická oddělení. V této fázi dochází z různých důvodů ke zpoždění stanovení správné diagnózy, což vede k pozdnímu zahájení adekvátní léčby. Mícha v závislosti na rychlosti vývoje komprese je schopna relativně dlouho kompenzovat poruchu funkce a stav se může projevat jen diskretním klinickým obrazem, který může svádet k dojmům, že je dostatek času ke stanovení diagnózy. K dekompenzaci zejména motorických míšních funkcí může dojít pak relativně rychle, pacient začíná s obtížemi chodit nebo je pro slabost dolních končetin upoután na lůžko. Omnibus v souboru 18 operovaných pacientů s myelomem páteře prokázal předoperační neurologický deficit u 7 pacientů a 4 z nich byli upoutáni na lůžko (13). Dürr uvádí v souboru 27 pacientů s operovaným myelomem páteře předoperačně u většiny, tj. 21 pacientů, normální neurologický nálezu a pouze u 6 pacientů vznikl předoperačně neurologický deficit (3). V Levackově souboru 248 pacientů s metastatickým postižením páteře, z kterého 10% souboru tvořili pacienti s myelomem, bylo v době stanovení diagnózy 82% pacientů neschopno samostatně chodit. Motorický neurologický deficit se u nich vyvíjel průměrně 20 dní před stanovením diagnózy (9). V našem souboru jsme k operaci páteřního myelomu přijali 63% pacientů s neurologickým deficitem. Předoperačně bylo přijato 42% pacientů upoutaných na lůžko, kteří průměrně nechodili již 7 dní před přijetím k operaci.

Při rozvoji neurologických míšních příznaků je třeba na prvním místě vyloučit kompresi míšní. Ostatní možné příčiny vzniku klinických neurologických příznaků nejsou tak akutní a pro další prognózu onemocnění a stav pacienta tak nebezpečné. Při klinických projevech míšní komprese je třeba razantně graficky ozřejmit příčinu neurologického deficitu. Pokud se prokáže komprese míšní tumorem, je třeba uvědomit neurochirurga a podle možností a charakteru léze urgentně dekomprimovat míchu. Anatomický substrát klinických potíží verifikujeme grafickými zobrazovacími metodami, které mají u myelomů typické nálezy. Na skiagramu páteře se znázorní okrouhlá většinou vícečetná osteolytická ložiska bez známek sklerotizace. CT páteře ukáže osteolytické ostře ohraničené ložisko v obratli bez kalcifikací, ve kterém mohou být hemoragie, často s paraspinálním šířením. MR je suve-

Tabulka 1. Vliv operace páteře u nádorů z plazmatických buněk na neurologický stav hodnocený dle Frankelovy stupnice (hodnoty na světlém pozadí = stav nezměněn, na světle šedém = zlepšen a na tmavě šedém = zhoršen)

Předoperační Frankel	Pooperační Frankel				
	A	B	C	D	E
A (3)	2	0	1	0	0
B (0)	0	0	0	0	0
C (5)	0	0	1	3	1
D (4)	0	0	1	1	2
E (7)	0	0	0	0	7
Celkový součet	2	0	3	4	10

rénní metodou v diagnostice s vysokou citlivostí a specificitou, která ukáže typický obraz hypointenzních ložisek v T1 sekvencích a hyperintenzních v T2 a STIR sekvencích (7, 12). Výtěžnost průkazu páteřního myelomu se zvyšuje využitím multidetektorového CT vyšetření páteře v kombinaci s MR vyšetřením (10). CT a MR vyšetření prokáže patologické ložisko v páteři. MR dobře znázorní rozsah postižení páteře, míšní útlak a mnohočetnost léze, nedokáže však většinou přesně určit substrát léze. V našem souboru operovaných pacientů s myelomem páteře bylo v podskupině 17 pacientů s první manifestací myelomu v páteři téměř 3/4 popisů CT a MR nálezu odečteno substrátově jako sekundární metastatické ložisko. Tento závěr částečně ovlivňuje rozhodování chirurga při volbě radikality operace.

U známého mnohočetného myelomu je léčba většinou systémová – chemoterapie a radioterapie. Patří do rukou hematologů. V našem souboru jsme zaznamenali jen 2 pacienty se známým maligním hematologickým onemocněním. U 17 našich nemocných, tj. 89%, však nebylo předoperačně prokázáno, že nádor v páteři je myelomem. Většina nemocných byla přijata k operaci pro neurologický deficit způsobený kompresí míchy nebo patologickou frakturou. Při vývoji míšní komprese u myelomu je úzká korelace mezi délkou trvání paraparézy dolních končetin před operací a pooperačním návratem neurologických funkcí. Při akutně vzniklých paraparézách nebývá po operaci zlepšení neurologického deficitu časté, naopak u velmi pozvolna vyvíjejícího neurologického deficitu je šance na zlepšení deficitu podstatně výraznější (2). Významným prognostickým předělem pro obnovu míšních funkcí způsobené kompresí míchy maligním nádorem je schopnost pacienta předoperačně chodit (15). Základem dobrých operačních výsledků na ovlivnění neurologického deficitu je včasná diagnostika a dekomprese míšního útluu dříve než dojde k ireversibilnímu poškození míchy.

Omnibus v souboru 18 pacientů s myelomem páteře, u kterých 7 mělo předoperačně neurologický deficit, dosáhl pooperačně zlepšení neurologického deficitu u 5 pacientů,

avšak u 2 přetrvával deficit i po operaci (13). Dürr v souboru 27 pacientů prezentuje 6 pacientů s předoperačním neurologickým deficitem, kteří se všichni pooperačně neurologicky zlepšili a začali znova chodit. Ze skupiny 21 pacientů s normálním neurologickým nálezem došlo u jednoho pacienta k pooperační komplikaci s následným zhoršením neurologického nálezu (3). V našem souboru 12 pacientů s předoperačním neurologickým deficitem se zlepšilo 7 z nich, nezměněný deficit přetrvával u 4 pacientů, kteří měli před operací těžkou paraparézu a nechodili. U jednoho došlo pooperačně ke zhoršení neurologického nálezu. Pooperační výsledky neurologického stavu jsou v prezentovaných sestavách obdobné, ale v jednotlivých publikacích se liší zejména v závislosti na tíži předoperačního neurologického postižení (1, 3, 9, 13, 14, 15).

Závěr

Anamnéza – zejména bolestí hrudní páteře u mužů nad 60 let s následným vývojem neurologického deficitu na dolních končetinách by měla vést k úvaze o možnosti nádorové míšní komprese. Předoperačně zachovalá schopnost chodit je dobrým prognostickým znakem a dává naději na pooperační zlepšení neurologických funkcí. Prognóza zlepšení neurologických funkcí je však problematická v případech opožděné diagnostiky, kdy je předoperačně nemocný již několik dní upoután na lůžko. Rozvoj klinických projevů míšní komprese je pro lékaře signálem k urychlenému dotažení grafické diagnostiky, odhalení příčiny potíží s následným zahájením správné léčby. Při významném předoperačním neurologickém deficitu často ani chirurgickým odstraněním tlaku nádorových hmot na míchu nedosáhneme zlepšení deficitu. Za významnou příčinu přetrvávání pooperačního neurologického deficitu lze považovat pozdní diagnostiku páteřního myelomu. U pacientů s myelomem současné pokroky v léčbě umožňují i několikaleté přežití, jestliže však u nemocného pooperačně přetrvává trvalé parietické postižení dolních končetin, významně to zhoršuje jeho soběstačnost a kvalitu života.

Tato práce je podporována grantem IGA NR7953-3/2004.

Literatura

1. Camacho J, Arnalich F, Anciones B, et al. The spectrum of neurological manifestations in myeloma. *J Med*, 1985; vol. 16, (no. 5–6): 597–611.
2. Dahlstrom U, Jarpe S and Lindstrom FD. Paraplegia in myelomatosis – a study of 20 cases. *Acta Med Scand*, 1979; vol. 205, (no. 3): 173–178.
3. Dürr HR, Wegener B, Krödel A. Multiple Myeloma. In: *Surgery of the Spine*. Spine 2002; Lippincott Williams & Wilkins, Inc. 2002; vol. 27 (no.3): 320–326.
4. Ebersson MJ, Hitchon PV, Duff JM, et al. Primary Bony Spinal Lesions. In: Benzel EC. *Spine Surgery*. Churchill Livingstone 1999; 663–670.
5. Frankel HL, Hancock DO, Hyslop G. The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia Part 1. *Paraplegia* 1969; (7): 179–192.
6. Greenberg MS. *Handbook of Neurosurgery*, Multiple myeloma, Greenberg Graphics (Ontario): Thieme 1997; 348.
7. Husband DJ, Grant KA, Romaniuk CS. MRI in the diagnosis and treatment of suspected malignant spinal cord compression. *The British Journal of Radiology* 2001; (74): 15–23.
8. Chataigner H, Onimus M, Polette A. Le traitement chirurgical des localisations rachidiennes du myélome. *Revue de chirurgie orthopédique* 1998; (84): 311–318
9. Levack P, Graham J, Dollie D et al. Don't Wait for a Sensory Level – Listen to the Symptoms: a Prospective Audit of the Delays in Diagnosis of Malignant Cord Compression. *Clinical Oncology* 2002; (14): 472–480.
10. Mahnken AH, Wildberger JE, Gehbauer G et al. Multidetector CT of the Spine in Multiple Myeloma: Comparison with MR Imaging and Radiography. *American Journal of Radiology* 2002; 178: 1429–1436.
11. Maisnar V. Problematika nových prognostických faktorů u mnohočetného myelomu. *Disertační práce*, Hradec Králové 2001; 6–13.
12. Miyakoshi N, Shimada Y, Suzuki T et al. Magnetic resonance imaging of spinal involvement by hematopoietic malignancies requiring surgical decompression. *J. Orthop Sci* 2003; 8(2): 207–212.
13. Onimus M, Schraub S, Bertin D et al. Surgical treatment of vertebral metastasis. *Spine* 1986; 11: 883–891.
14. Pascal–Moussellard H, Broc G, Pointillart V, et al. Complication of vertebral metastasis surgery. *Eur Spine J* 1998; (7): 438–444.
15. Sundaresan N, Sachdev VP, Holland JF, et al. Surgical treatment of spinal cord compression from epidural metastasis. *J Clin Oncol*, 1995; vol. 13, (no. 9): 2330–2335.