

Nekrobiotický xantogranulom a monoklonální gamapatie

MUDr. Viera Sandecká, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno

Nekrobiotický xantogranulom je progresivní a destruktivní onemocnění spojené s paraproteinemií, multiorgánovým postižením a zvýšeným rizikem výskytu lymfoproliferativních malignit, jako je mnohočetný myelom, chronická lymfocytární leukemie, Hodgkinův a non-Hodgkinův lymfom. Tato práce popisuje komplikovaný případ pacientky s diagnózou mnohočetný myelom a nekrobiotickým xantogranulomem, u které závažné zdravotní komplikace nebyly typické pro diagnózu mnohočetný myelom. Důkladný diagnostický algoritmus a spolupráce odborníků z více oborů nás přivedly ke konečné diagnóze. Součástí práce je i popis léčby kombinovaným léčebným režimem daratumumab-lenalidomid-dexametason v kombinaci s intravenózní aplikací imunoglobulinů.

Klíčová slova: mnohočetný myelom, nekrobiotický xantogranulom, monoklonální protein, monoklonální gamapatie.

Necrobiotic xanthogranuloma and monoclonal gammopathy

Necrobiotic xanthogranuloma is a progressive and destructive disease associated with paraproteinemia, multiple organ involvement, and an increased risk of developing lymphoproliferative malignancy, such as multiple myeloma, chronic lymphocytic leukemia, or Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. The present article describes a complicated case of a female patient diagnosed with multiple myeloma and necrobiotic xanthogranuloma whose serious health complications were not typical for the diagnosis of multiple myeloma. A thorough diagnostic algorithm and multidisciplinary cooperation of various experts led to the definitive diagnosis. The article also includes a description of the treatment strategy using combination therapy of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone with intravenous administration of immunoglobulins.

Key words: multiple myeloma, necrobiotic xanthogranuloma, monoclonal protein, monoclonal gammopathy.

Úvod

Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) je nejčastěji se vyskytující typ monoklonálních gamapatií (MG). Diagnóza MGUS je definována přítomností monoklonálního proteinu (M-proteinu), který je možné zjistit v séru/v moči pacienta, nebo přítomností patologického poměru volných lehkých řetězců (FLC) v séru, přičemž nejsou splněna diagnostická kritéria mnohočetného myelomu (MM), Morbus Waldenström (WM), AL-amyloidózy (AL) nebo jiného lymfoproliferativního onemocnění (1, 2, 3). Každému MM předchází vývojové stadium MGUS (4). Nekrobiotický xantogranulom je vzácné chronické kožní destruktivní granulomatózní onemocnění, jehož výskyt je spojován se současnou přítomností monoklonální gamapatie. Výskyt léze může být spojen se subjektivními symptomy jako pálení, pocit napětí či bo-

lest. Vzhledem ke vzácnosti onemocnění není známa optimální léčba (5).

Nekrobiotický xantogranulom byl zařazen do skupiny chorob, kterým na Mayo Clinic v roce 2018 dali zastřešující pojmenování *Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance*. Této skupině chorob byla věnována samostatná kapitola v edukační knize Americké hematologické společnosti vydané u příležitosti sjezdu této společnosti v roce 2020 (6, 7, 8).

Lze tedy očekávat, že název této skupiny se dočká přijetí evropskými, tedy i českými a slovenskými hematology. Zatím se však tento termín neobjevil v publikacích European Myeloma Network a ani v doporučeních České myelomové skupiny.

Nekrobiotický xantogranulom je v této publikaci uváděn jako jedna z jednotek spadajících do této skupiny chorob. Zda s monoklonální gamapatií etiologicky souvisí i další

odchytky pozorované u této pacientky přesně nevíme, ale je velmi pravděpodobné, že spolu nějak souvisí.

Nekrobiotický xantogranulom (NXG) je vzácné chronické granulomatózní onemocnění poprvé popsané Kossardem a Winkelmanem v roce 1980 (9, 10). Důležitým spojením NXG je, že většina pacientů má nebo bude diagnostikována se základní paraproteinemií, zejména monoklonální gamapatií lehkého řetězce IgG kappa, která může progredovat v mnohočetný myelom (11). Mezi další laboratorní nálezy asociované s NXG patří leukopenie a kryoglobulinemie (11, 12, 13). Patogeneze NXG a jeho souvislost s paraproteinemií nebyla dosud objasněna.

Bylo potvrzeno, že NXG ovlivňuje širokou škálu orgánů, včetně tkání srdce, plic, sleziny, ledvin a obličejového nervu (14, 15, 16). Léčba monoklonální gamapatie alkylačními činidly nemusí nutně ovlivnit aktivitu kožního one-

mocnění a naopak. V souvislosti s NXG byly nalezeny především jednotlivé kazuistiky a retrospektivní studie. Formou popisů případů jsou dokumentovány výsledky terapie: topické a systémové kortikosteroidy, thalidomid, vysokodávkovaný intravenózní imunoglobulin (IVIG), chlorambucil, cyklofosfamid, fludarabin, rituximab, melfalan, infliximab, interferon alfa, kladribin, hydroxychlorochin, azathioprin, laserová terapie, laserová terapie, plazmaferéza a mimotělní foforéza (14, 15, 16). Tyto popisy případů jsou dohledatelné v literární databázi PubMed. Randomizované kontrolované studie a studie o dlouhodobých výsledcích po léčbě nebyly nalezeny a je nutné se na ně v budoucnu zaměřit.

Náš případ popisuje léčbu NXG v kombinaci s mnohočetným myelomem v kombinovaném léčebném režimu a to daratumumab-lenalidomid-dexametazon v kombinaci s intravenózní aplikací imunoglobulinů.

Popis případu

40letá pacientka přichází poprvé na ambulanci klinické hematologie v listopadu 2012 k došetření lehké trombocytopenie ($Tro\ 112 \times 10^9/l$). Trombocytopenie byla náhodně zjištěna v rámci předoperačního vyšetření před plánovanou urologickou operací – striktury uretry. Snadná tvorba modřin bez akutního krvácení pacientku doprovázela již léta před prvním hematologickým vyšetřením. Kromě lehké trombocytopenie v krevním obraze (KO), žádná patologická hodnota v KO a v rozšířeném koagulačním vyšetření nebyla zachycena. Základní biochemické vyšetření bylo v mezích normy. Denzitometrické vyšetření séra zachytilo přítomnost monoklonálního imunoglobulinu (Mlg) typ IgG lambda o koncentraci 20 g/l, proto pacientka odeslána do myelomové ambulance k dalšímu došetření. V rámci vyloučení maligní formy monoklonální gamapatie byla u pacientky provedena sternální punkce. V myelogramu kostní dřeň (KD) byly abnormální plazmocyty (aPC) zachyceny v 3%; v koagulu KD byly aPC zachyceny do 5%. Známky jiného lymfoproliferativního onemocnění ani myelodysplazie v KD popsány nebyly. K vyloučení kostních ložisek bylo provedeno rtg skeletu. Po shrnutí všech výsledků byl stav uzavřen jako monoklonální gamapatie nejasného významu – MGUS

typ IgG lambda s nízkým středním rizikem. V průběhu pěti let sledování nebyl pozorován žádný vývoj v KO, v biochemickém vyšetření a hodnotách Mlg v séru.

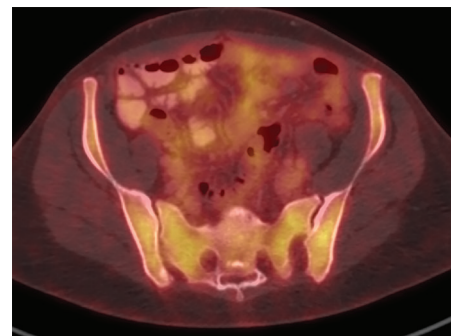
První změna nastává v červenci roku 2017, kdy pacientka přichází k pravidelné kontrole a v KO je poprvé kromě středně těžké trombocytopenie ($Tro\ 64 \times 10^9/l$) zjištěna i lehká mikrocytární normochromní anémie (Hb 109 g/l, MCV 74, sFe 12,3 $\mu mol/l$, ferritin v normě) a těžká neutropenie (Ne $0,29 \times 10^9/l$). V biochemickém vyšetření kromě lehké elevace laktátdehydrogenázy (LDH 3,85) nebyla zjištěna jiná odchylka od normy. Hodnota Mlg v séru byla 24 g/l. Subjektivně pacientka pozoruje přibližně dva týdny zpátky výsev nesvědivých kožních ložisek na hrudníku, břiše, horních i dolních končetinách. Jiné potíže charakteru nechutenství, hubnutí, nočního pocení, teplot či krvácivých projevů pacientka neguje.

S cílem došetření pancytopenie byla provedena trepanobiopsie. V myelogramu bylo zachyceno do 3% aPC, v histologickém nálezu válečků KD do 5% aPC a ve flowcytometrickém vyšetření KD byla zjištěna relativní lymfocytóza, lehce zmnožená B linie, nalezeno do 6% eozinofilů, počet PC do 0,7% – z toho 90% klonálního fenotypu, klonalita T a B buněk zachycena nebyla. Flowcytometrické vyšetření periferní krve bez zachytu patologického klonu buněk. Protilátky proti trombocytům a granulocytům byly slabě pozitivní. V srpnu 2017 bylo provedeno 1. vyšetření PET/CT s nálezem splenomegalie, nových aktivních mnohočetných podkožních infiltrátů (SUV do 4,85), difúzně vyšší akumulace FDG ve skeletu (SUV do 3,51) při referenční aktivitě v Ao obloku SUV max. 1,67 a v játrech SUV max. 2,68 (Obrázek č. 4.1., č. 4.2).

U pacientky pomýšleno i na střádavá onemocnění, a proto proveden odběr suché kapky s cílem vyšetření hladiny glykocerebrozidázy, která ale byla v mezích normy.

S cílem identifikace nejasných aktivních kožních ložisek byla provedena biopsie kůže s histologickým závěrem – xantogranulomatozní dermatitidy, dokonce vysloveno podezření na NXG. Vzhledem k tomu, že do srpna 2017 nebylo potvrzeno u naší vyšetřované pacientky jiné onemocnění než MGUS typ IgG lambda v kombinaci s pancytopenií, spleno-

Obr. 4.1 Zvětšená slezina s lemem ascitu, který vykazuje lehce zvýšenou metabolickou aktivitu (SUV max. 3,4). Skelet naznačeně lehce nehomogenní struktury s difúzně vyšší akumulací FDG (SUV max. do 3,51). Obrázek otištěn se svolením: MOU Brno (PET/CT)



Obr. 4.2 Difúzně vyšší aktivita FDG ve skeletu, v četných infiltrátech v podkoží zachycené části těla. Jedna z metabolicky aktivních lézí je také v lůžku po žlučníku. Obrázek otištěn se svolením: MOU Brno (PET/CT)



megalií a NXG, byla u pacientky v lednu 2019 zahájena léčba methylprednisolem v dávce 16 mg/den. Po měsíc trvající kortikoterapii dochází u pacientky k částečné regresi kožních ložisek, nicméně v KO přetrvává lehká anémie (Hb 104 g/l), středně těžká trombocytopenie ($Tro\ 56 \times 10^9/l$) a těžká neutropenie (Neu $0,2 \times 10^9/l$). Hodnota Mlg v séru zůstává bez vývoje. Přistoupeno k pozvolnému vysazování kortikoterapie.

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 popsáný 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-

nymum CRAB. Je to tím, že část příznaků je tvořena útlakem kostní dřeně myelomovými buňkami a tvorbou cytokinů zodpovědných za osteolýzu a systémovou zánětlivou reakci. Kompletní molekula monoklonálního imu-

noglobulinu a klonální volné lehké řetězce, tvořené myelomovými buňkami, mohou být někdy pouze markerem aktivity mnohočetného myelomu, ale v jiných případech mohou vyvolávat velmi různorodé patologické pro-

jevy, jak je popsáno v textu o monoklonální gamapatii klinického významu. Možná existují ještě i další formy poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem, které čekají na popis souvislosti, jak ilustruje tento případ.

LITERATURA

1. Kyle RA, Rajkumar V. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. Myeloma. London: Martin Dunitz Ltd. 2002;415-432.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15:538-548.
3. Rajkumar SV. CME Information: Multiple Myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-factors and management. *Am J Hematol*. 2016;91:719-734.
4. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009;113:5412-5417.
5. Zahradová L, Adam Z, Feit J, et al. Nekrobiotický xantogranulom – vzácná kožní komplikace u nemocného s mnohočetným myelomem. *Vnitřní lékařství*. 2010;56(Supplementum 2):179-182.
6. Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood*. 2018;132(14):1478-1485.
7. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2018;131(2):163-173. doi:10.1182/blood-2017-09-807560.
8. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;(1):380-388. doi: 10.1182/hematology.2020000122.
9. Kossard S, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *J Am Acad Dermatol*. 1980;3(3):257-270. doi: 10.1016/s0190-9622(80)80189-7. PMID: 7451693.
10. Kossard S, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma. *Australas J Dermatol*. 1980;21(2):85-88. doi: 10.1111/j.1440-0960.1980.tb00148.x. PMID: 7447815.
11. Szalat R, Arnulf B, Karlin L, et al. Pathogenesis and treatment of xanthomatosis associated with monoclonal gammopathy. *Blood*. 2011;118(14):3777-3784. doi: 10.1182/blood-2011-05-356907. Epub 2011 Jul 14. PMID: 21757618.
12. Finan MC, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. A review of 22 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1986;65(6):376-388. doi: 10.1097/00005792-198611000-00003. PMID: 3097454.
13. Spicknall KE, Mehregan DA. Necrobiotic xanthogranuloma. *Int J Dermatol*. 2009 Jan;48(1):1-10. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.03912.x. PMID: 19126043.
14. Miguel D, Lukacs J, Illing T, Elsner P. Treatment of necrobiotic xanthogranuloma – a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):221-235. doi: 10.1111/jdv.13786. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27436448.
15. Steinhilber L, Kühnel T, Jägle H, et al. Systemic therapy of necrobiotic xanthogranuloma: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):132. doi: 10.1186/s13023-022-02291-z.
16. Nelson CA, Zhong CS, Hashemi DA, et al. A Multicenter Cross-Sectional Study and Systematic Review of Necrobiotic Xanthogranuloma With Proposed Diagnostic Criteria. *JAMA Dermatol*. 2020;156(3):270-279. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.4221.
17. Adam Z, Pour L, Řehák Z, et al. FDG-PET/CT dokumentované vymizení nekrobiotického xantogranulomu při potlačení tvorby monoklonálního imunoglobulinu bortezomibem, lenalidomidem a dexametazonem : Popis případu a přehled literatury o léčbě nekrobiotického xantogranulomu. *Vnitř lék*. 2021;67(6):352-356.