

Vznik plazmocytómu u pacienta s ťažkou formou hidradenitis suppurativa

Development of a Plasmocytoma in a Patient with a Serious Form of Hidradenitis Suppurativa

Péčová, K.jr., Vorčáková, K., Péc, J.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: klaudiapec@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú ťažký prípad hidradenitis suppurativa s progredujúcou monoklonálnou gamapatiou IgG a IgA, ktorá v priebehu rokov 2015-2019 postupne prešla do plazmocytómu verifikovaného biochemicky a v trepanobiopsii kostnej drene. Spočiatku veľmi dobrý liečebný efekt adalimumabu v kombinácii s radikálnym chirurgickým riešením ložísk hidradenitis suppurativa zrecidivoval v podobe tvorby nových ložísk hidradenitis suppurativa v mieste operačných jaziev a s generalizáciou lézií pyoderma gangrenosum. Autori prehľadne zobrazujú vzostup parametrov prechodu MGUS do plazmocytómu.

Kľúčové slová: hidradenitis suppurativa, MGUS, plazmocytóm

Abstract

The authors present a serious case of hidradenitis suppurativa with a progressing monoclonal gammopathy which within the years 2015 – 2019 has gradually changed over to a plasmocytoma verified biochemically in the trepanobiopsy of the bone marrow.

The initial very good curative effect of adalimumab in the combination with a radical surgical intervention of the hidradenitis suppurativa foci has recurred in the form of the development of the new hidradenitis suppurativa foci in the place of the surgical scars and with the generalisation of the pyoderma gangrenous lesions.

The authors' presentation of the increase of the transition parameters of the MGUS to the plasmocytoma is clearly arranged.

Key words: hidradenitis suppurativa, MGUS, plasmocytoma

Úvod

Monoklonálna gamapatia je stav, u ktorého monoklonálne protilátky alebo ich fragmenty sú produkované klonovou proliferáciou buniek B lymfocytovej línie [1]. Spektrum hematologických ochorení schopných produkovať monoklonálnu gamapatiu vrátane „*monoclonal gammopathy of undetermined significance* (MGUS)“ sú mnohopočetný myelóm, Waldenstromova makroglobulinémia, chronický lymfocytový lymfóm, a iné lymfómy nízkeho stupňa malignity [1]. Na polyklonálnu hypergamaglobulinémiu u pacientov s hidradenitis suppurativa (ďalej HS) upozornili Hoffman a spol. [2].

Prezentujeme prípad HS, ktorý postupne progredoval do plazmocytómu. Tento prípad ešte ako ťažkú formu HS a MGUS sme už uvrejnili [3].

Kazuistika

30-ročný pacient (výška 180 cm, hmotnosť 100 kg) anamnesticky s tvorbou abscesov a neskôr supurujúcich fistulácií v genitofemorálnej, gluteálnej, axilárnej oblasti

i v hypogastriu, vo všetkých lokalitách klasifikované ako HS Hurley III (Obr. 1, 2). Prvé prejavy v podobe hnisavých secernujúcich ložísk sa objavili v axilách asi vo veku 16 rokov, vtedy bol tiež lokálne liečený na akné. V rodinnej anamnéze je pacient bez pozoruhodností, fajčiar, okrem HS bez iných zdravotných ťažkostí. V prvých rokoch trvania ochorenia bola aplikovaná iba externá liečba, neskôr bol pacient nastavený na isotretinoin v dávke 0,5 mg/kg/deň, v úvode i s methylprednisolonom s postupnou detrakciou. Pri prvom vyšetrení u nás boli v axilárnej oblasti obojstranne prítomné početné supurujúce pustulácie na ploche asi 10 x 10 cm, rovnako ako v genitálnej a gluteálnej oblasti na ploche 20 cm². Súčasne bola prítomná aj tvorba nodozít a abscesov na stehnách, skróte a v hypogastriu, subjektívne bol bez ťažkostí zo strany kĺbov alebo gastrointestinálneho traktu, laboratórne, vzhľadom na trvanie ochorenia a klinický nález, bol bez významnej aktivity ochorenia s prítomnou iba miernou sideropenickou anémiou, zvýšením referenčných hodnôt CRP a monoklonálnou gamapatiou IgG a IgA veľmi suspektným MGUS. V liečebnej stratégii bola v úvode ukončená liečba isotretinoinom, pacient bol



Obr. 1 • Klinický obraz HS v axilách v čase prvého vyšetrenia (rok 2015) a následná radikálna chirurgická excízia, zhojené jazvou

nastavený na klindamycín 300 mg 2-krát denne s miernym ústupom supurácie. Následne vzhľadom na klinický nález bola zahájená liečba adalimumabom v liečebnej schéme 160 mg – 0. týždeň, 80 mg – 2. týždeň a 40 mg – 4. týždeň s kontinuálnym podávaním adalimumabu 40 mg s. c. 1-krát týždenne. Po 4 mesiacoch liečby adalimumabom bol pacient bez nových prejavov HS, fistúl bez supurácie, nález výrazne zlepšený. Pre prítomnosť početných sinusových traktov v axilárnej a gluteálnej oblasti bola indikovaná kombinácia adalimumabu s chirurgickou intervenciou. Pred- a pooperačne sme adalimumab pauzovali, ochorenie však tvorbou abscesov na stehnách a v hypogastriu rýchlo recidivovalo, čo už tri týždne po operácii viedlo ku opakovanému nastaveniu pacienta na adalimumab v nezmenenej liečebnej schéme. Pacient pokračoval v liečbe adalimumabom, napriek tomu dochádzalo ku tvorbe nových ložísk v miestach operácie HS, ale tiež na atypických miestach ako predlaktia, resp. dolné končatiny, laterálne strany hrudníka a podobne. Lézie klinicky imponovali ako pyoderma gangrenosum (Obr. 3, 4). Opakované biopsie uvedených lézií histologicky potvrdili prejavy HS, ale aj pyodermy gangrenosum. Nakoľko v poradí druhá trepanobiopsia kostnej drene potvrdila 30 % infiltráciu kostnej drene plazmocytmi už klasifikovanými ako možné incipientné prejavy plazmocytómu v korelácii s pozitívou biochemických parametrov podporujúcich parametre plazmocytómu (Tabuľka č. 1), je u pacienta už klasifikovaný plazmocytóm, čo viedlo k ukončeniu liečby adalimumabom, a prechodne do obdržania všetkých výsledkov ku liečbe methylprednisolonom v incipientnej dávke 0,5 mg/kg hmotnosti postupne retrahované. RTG vyšetrenie skeletu nepotvrdilo lytické zmeny. CT abdominálnej dutiny a panvy nepotvrdilo zmeny na viscerálnych parenchymatóznych orgánoch. Prítomné boli zväčšené iliacké a ingvinálne lymfatické uzliny až do veľkosti 29 x 20 mm, hodnotené ako lymfadenopatia reaktívneho charakteru. Bez patologických zmien bol tiež RTG hrudníka. Biochémia v tomto období bola: všetky parametre autoimunity vrátane anti-ds DNA, ANA celkovo, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-Sm, CIK LE bunky a ďalšie boli kompletne negatívne, rovnako v rámci referenčných hodnôt boli hepatálne enzýmy, parametre obličkových funkcií, mineralogramu vrátane hodnôt sérového železa. Patologické zmeny boli diagnostikované v obraze prietokovej cytometrie periférnej krvi: CD3abs celkové



Obr. 2 • Klinický obraz HS v ingvínach a následne lézie excidované, zhojené jazvou (rok 2015)



Obr. 3 • Progresia lézií HS v ingvinálnej aj gluteálnej oblasti a tvorba mnohopočetných lézií pyoderma gangrenosum (roky 2018-2019)



Obr. 4 • Reaktivácia lézií HS v miestach jazvy a tvorba mnohopočetných lézií pyoderma gangrenosum (roky 2018-2019)

TLY 2840 cells/ul (norma 1100-1700), absCD3+CD4+ TLY 1583 cells/ul, abs CD16+ CD56+ NK 486 cells/ul (norma 200-400), CD4:CD8 ratio 1,8 (norma 1,0-1,5). Z ďalších parametrov boli elevované v diferenciáli periférneho krvného obrazu trombocyty 475,0-10 g/l (norma 140-400), znížené hodnoty hemoglobínu 126 g/l (norma 140-179), erytrocyty 4,08-10 12/l (norma 4,5-6,0), hematokrit 0,57 l (norma 0,39-0,54). Hodnoty celkových bielkovín boli tiež elevované 116,1 g/l (norma 66,0-83,0). Všetky

parametre virológie ako HIV, TPHA, vírusy hepatitídy boli negatívne, rovnako ako Quantiferon Gold test. Moč vyšetrený chemicky aj kultivačne bol negatívny, rovnako ako stomatologické vyšetrenie. Zo steru z jazyka bola masívne

kultivačne izolovaná candida dubliniensis, v dôsledku čoho bol pacient perorálne 10 dní liečený fluconazolom v dennej dávke 50 mg. Pacient bol následne odoslaný k onkohematológovi na chemoterapeutickú liečbu.

Tabuľka č. 1 • Zmeny vybraných biochemických parametrov súvisiacich s prechodom MGUS do plazmocytómu

Parameter	Hodnoty			Referenčné hodnoty	Jednotky
	2015	2017	2019		
CRP	14,9	22,1	25,5	0,0 – 5,0	mg/l
ELFO gama	20,2	31,2	51,5	7,1 – 19,5	%
IgG	24,35	32,05	61,34	7,0 – 16,0	g/l
IgA	3,74	5,61	9,25	0,63 – 4,84	g/l
Kappa (K)	21,31	80,54	181,2	3,3 – 19,4	mg/l
Lambda (L)	12,49	37,18	85,15	5,71 – 26,3	mg/l
K/L	1,71	2,17	2,13	0,26 – 1,65	
Paraproteín	Pozit.	Pozit.	11,1	0,0	G
SSA	Nerobené	27,1	986,2	0,0 – 6,4	mg/l
Benc-Jones	Negat.	Negat.	Pozit.		
LDH	2,84	2,05	6,04	1,83 – 4,12	ukat/l
Beta-2 mikroglobulín	1,93	2,08	7,21	0,8 – 1,8	mg/l
Trepanobiopsia	Nerobené	10	30		%

Diskusia

Ťažká forma HS môže byť príčinou vzniku monoklonálnej gamapatie IgG a IgA so splenomegáliou, reaktívnou plazmocytózou kostnej drene s polyklonálnou dysproteinémiou pri chronickom zápalovom ochorení kože suspektom ako „*monoclonal gammopathy of undetermined significance* (MGUS)“, čo pri mnoho-ročnom trvaní ochorenia významným spôsobom môže oslabovať celkový stav organizmu a vyčerpávať pacienta. Pre plynulý prechod MGUS do mnohopočetného plazmocytómu bližšie analyzujeme výsledky prezentovaného pacienta v rokoch 2015-2019 (Tabuľka č. 1).

Monoklonálna gamapatia neistého významu (MGUS), v minulosti označovaná tiež ako benígna monoklonálna, je termín, ktorý charakterizujú 3 kritériá - pri menej ako 10 % náleze prítomnosti klonu plazmatických buniek v kostnej dreni bez známk malígnej proliferácie ani poškodenia organizmu monoklonálnym imunoglobulínom alebo klonálnou proliferáciou plazmocytov a menej ako 3 g/dL monoklonálneho M imunoglobulínu v krvi alebo v moči, pričom monoklonálny imunoglobulín je vždy produkovaný jedným klonom plazmatických buniek. Pri náleze monoklonálneho imunoglobulínu je potrebné sledovať aj sérové hodnoty ľahkých kapa reťazcov (referenčné hodnoty 3,30-19,4 mg/l) a voľných lambda reťazcov (referenčné hodnoty 5,7-26,3 mg/l) s normálnymi hodnotami pomeru kapa/lambda 0,26-1,65, pričom pomer pod 0,26 znamená klonalitu ľahkých reťazcov lambda a nad 1,65 klonalitu ťažkých reťazcov kapa [4].

Nakoľko medzi MGUS a mnohopočetným myelómom je kontinuálny plynulý prechod, ktorý je signifikantný už do 10 rokov trvania MGUS a zvyšuje sa s ďalším odstupom

času, boli pre stanovenia diagnózy MGUS určené skupinou „*International Myeloma Working Group* (IMWG)“ (2003-2005, revidované v roku 2010) [5, 6], medzinárodne platné diagnostické kritériá – prítomnosť sérového M-proteínu (paraproteín) menej ako 3,0 g/dL, sérová koncentrácia monoklonálneho imunoglobulínu nesmie presiahnuť hodnotu 30,0 g/l; počet klonu plazmatických buniek v kostnej dreni je do 10 %, plazmatická hladina vápnika, hemoglobínu a kreatinínu je v rámci referenčných hodnôt, teda nie sú prítomné hyperkalcinémia (hodnoty sérového kalcia vyššie resp. rovné 11,5 mg/dL), renálna insuficiencia (sérový kreatinín vyšší resp. rovný 2 mg/dL), anémia (hemoglobín pod 10 g/dL alebo nad 2 g/dL), nie sú prítomné nijaké lytické ložiská skeletu [6, 7], ani známky amyloidózy alebo známky poškodenia orgánu monoklonálnym imunoglobulínom, tzv. ochorenie depozít ľahkých reťazcov (*light chain deposition disease*) [8]. Spiaci mnohopočetný myelóm (*smoldering multiple myeloma* – SMM) charakterizuje prítomnosť M-proteínu v sére (paraproteín) v hodnote nad, resp. rovnaj 3,0 g/dL a infiltrácia kostnej drene klonom plazmocytov nad resp. rovným 10 % a neprítomnosť tzv. CRAB kritérií pre mnohopočetný plazmocytóm.

Pri náleze monoklonálneho imunoglobulínu v sére a podozrení na myeloproliferáciu je okrem trepanobiopsie kostnej drene potrebné vždy vyšetriť krvný obraz, kvalitatívne imunoglobulíny, beta-2 mikroglobulín, kvantitatívne imunoglobulíny v sére, röntgenové vyšetrenie skeletu, laktát dehydrogenázu a základnú biochémiu vrátane sérových hodnôt kreatinínu a vápnika. Vyšetrenia je potrebné opakovať v cykle 6 mesiacov až jeden rok [4]. Monoklonálny imunoglobulín v sére a v moči je vhodné vyšetriť pri patologickej únave a nevykonnosti, bolesti hlavy či bolesti

kostí trvajúcich viac ako mesiac, zhoršení funkcie obličiek, normochrómej anémii, resp. pancytopenie, hyperkacínemie (polyúria, polydipsia, dehydratácia, obštipácia), opakovaných infekciách, epistaxii, krvácaní z ďasien, nefrotickom syndróme, nevysvetliteľnej kardiálnej insuficiencii, malabsorpcii, periférnej neuropatii, syndróme karpálneho tunela, náhodne zistenej zvýšenej sedimentácie erytrocytov. Okrem uvedenej symptomatológie monoklonálna gamapatia môže sprevádzať viacero závažných ochorení, ku ktorým patria aj niektoré dermatologické autoimunitné ochorenia, ako napríklad sklerodermia. Výskyt MGUS môže byť aj u pyoderma gangrenosum [4], a ako vyplýva z našej štúdie, aj u HS, predovšetkým štádium Hurley III sprevádzané obezitou.

Frekvencia výskytu MGUS v humánnej populácii je rasovo a etnicky rozdielna. Vyšší výskyt MGUS je u obéznych jedincov [9], jedincov nad 50 rokov (3 % populácie), nad 70 rokov (5 % a viac), mužov, ako aj u osôb žijúcich na

vidieku v dôsledku možného vplyvu pesticídov [10, 11]. Ochorenie MGUS je tiež charakterizované génovou nestabilitou, ako primárna chromozómová translokácia postihujúca často lokus pre ťažký reťazec imunoglobulínu 14q32, ďalej hyperdiploidita, delécia chromozómu 13 [4] a pod.

Záver

Ťažké formy HS podľa našich poznatkov nie sú raritne asociované s MGUS. V takýchto prípadoch biologická liečba adalimumabom môže byť efektívna, a okrem stabilizácie klinického obrazu HS môže zaznamenať aj pokles tvorby monoklonálnych protilátok a tiež biochemických parametrov akútnej fázy zápalu. Takýchto pacientov je však potrebné starostlivo monitorovať, vrátane sledovania hladín amyloidu a v prípade progresie MGUS biologickú anti-TNF-alfa liečbu ukončiť.

Literatúra

1. Glavey SV, Leung N. Monoclonal gammopathy: The good, the bad and the ugly. *Blood Reviews* 2016; 30: 223-231.
2. Hoffman LK, Ghias M, Cohen SR, Lowers MA. Polyclonal hyperglobulinemia and elevated acute phase reactants in hidradenitis suppurativa. Doi: 10.1111/bjd.15958.
3. Péčová K.jr., Rohoň I, Madleňák M, Adamicová K, Adamík M. Progresia hidradenitis suppurativa / acne inversa na atypických miestach lokalizácie u pacienta liečeného adalimumabom a operatívne. *Liečba dermatovenerologických ochorení*, 2017;3: 25-30.
4. Adam Z, Krejčí M, Hájek R, Pour L, Neubauer J, Trbušek M. Monoklonální gamapatie obecně a monoklonální gamapatie nejistého významu, dřívějším termínem benigní gamapatie. s.203-208. In: Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J a kol. *Hematologie. Přehled maligních hematologických nemocí. 2. Doplněné a zcela přepracované vydání.* Grada Publishing a.s., Praha 2008; 390.
5. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 21(5): 749-757.
6. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic multiple myeloma): IMWG consensus perspectives risk factors progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010;24: 1121-1127.
7. Agarwal A, Ghobrial IM. Monoclonal gammopathy of undertermined significance and smoldering multiple myeloma: a review of the current understanding of epidemiology, biology, risk stratification and management of myeloma precursors disease. *Clin Cancer Ris* 2012; 19(5): 985-994.
8. Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: biological insights and early treatment strategies. *Hematology* 2013; 478-487.
9. Landgren O, Rajkumar SV, Pfeiffer RM, Kyle RA, Katzmann JA, Dispenzieri A. Obesity is associated with an increased risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance among black and white women. *Blood* 2010;116:1056-1059.
10. Landgren O, Kyle RA, Hoppin JA, Beane Freeman LE, Cerhan JR, Katzmann JA. Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood* 2009;113: 6386-6391.
11. Saleun JP, Vicariot M, Deroff P, Morin JF. Monoclonal gammopathies in the adult population of Finistere, France. *J Clin Pathol* 1982;35: 63-68.