



Contents lists available at ScienceDirect

# Acta Haematologica Polonica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)

Praca poglądowa/Review

## Nietypowe objawy kliniczne szpiczaka plazmocytozy

### Unusual clinical manifestations of multiple myeloma

Artur Jurczyszyn<sup>1,\*</sup>, Magdalena Olszewska-Szopa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland<sup>2</sup>Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland

#### INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 22.06.2017

Zaakceptowano: 18.07.2017

Dostępne online: 27.07.2017

Słowa kluczowe:

- szpiczak
- pozaszpikowy
- ciąża
- młodzi
- IgM
- białonalny

Keywords:

- Myeloma
- Extramedullary
- Pregnancy
- Young
- IgM
- Biclinal

#### ABSTRACT

Multiple myeloma accounting for 10% of malignancies of haematopoietic system is a heterogeneous disease. In the era of individual approach to the patient, we are more and more interested in distinct features and forms of this malignancy. In the article, we described rare MM manifestations with reference to location (central nervous system and skin), M-protein produced by the tumor cells (biclinal and immunoglobulin M), early onset of the disease (young versus old) and pregnancy in MM patients.

© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

#### Wstęp

Szpiczak plazmocytozy (MM), z częstością występowania w Europie 4,5–6/100000/rok, stanowi 10% nowotworów układu krwiotwórczego. Ta często rozpoznawana choroba limfo-

proliferacyjna dotyczy przede wszystkim osób starszych. Średni wiek w chwili zachorowania wynosi 72 lata [1]. Zwykle MM lokalizuje się w szpiku kostnym. Jednakże u 7% pacjentów stwierdza się jego pozaszpikowe nacieki już w chwili rozpoznania, a u kolejnych 6% w dalszym przebiegu choroby [2].

\* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Hematologii UJ CM, ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków, Polska.

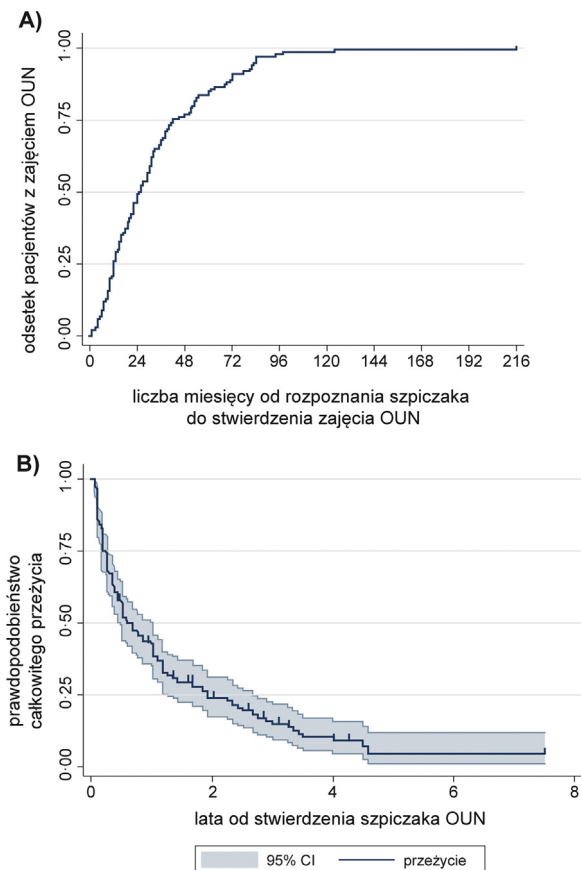
Adres email: [mmjurczy@cyf-kr.edu.pl](mailto:mmjurczy@cyf-kr.edu.pl) (A. Jurczyszyn).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2017.07.004>

0001-5814/© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

## Szpiczak plazmocytowy z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego

Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu MM (OUN MM) to bardzo rzadka sytuacja kliniczna, zdarza się u mniej niż 1% pacjentów z MM [3]. Dotychczas najobszerniejszą analizą pozostaje publikacja z 2016 roku obejmująca 172 przypadki [4]. Potwierdzono w niej, że pacjenci z naciekami w OUN są młodszy niż przeciętnie chorzy z tym rozpoznaniem. Obraz kliniczny zajęcia OUN jest heterogenny. Czas pomiędzy rozpoznaniem a stwierdzeniem zmian w CNS był w badanej grupie relatywnie krótki i wyniósł średnio 2 lata (Ryc. 1A). Nie wykazano korelacji pomiędzy wyższym stopniem w klasyfikacji ISS a ryzykiem zajęcia OUN, potwierdzono zaś większy odsetek del 17p w tej postaci choroby. Wysokie stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) często towarzyszyło naciekom w OUN, co potwierdzać może wagę prognostyczną tego wskaźnika docenionego choćby w modyfikacji klasyfikacji ISS do aktualnie obowiązującej R-ISS. Dane z analizy wskazują, że zajęcie OUN pod postacią nacieków opon mózgowo-rdzeniowych wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem. Najbardziej wiarygodne wyniki



**Ryc. 1 – A:** Czas od rozpoznania MM do stwierdzenia zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu szpiczaka. **B:** Czas przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów z zajęciem OUN w przebiegu szpiczaka

**Fig. 1 – A:** Time from the MM diagnosis to MM central nervous system involvement. **B:** Overall survival in patient with myeloma central nervous system involvement

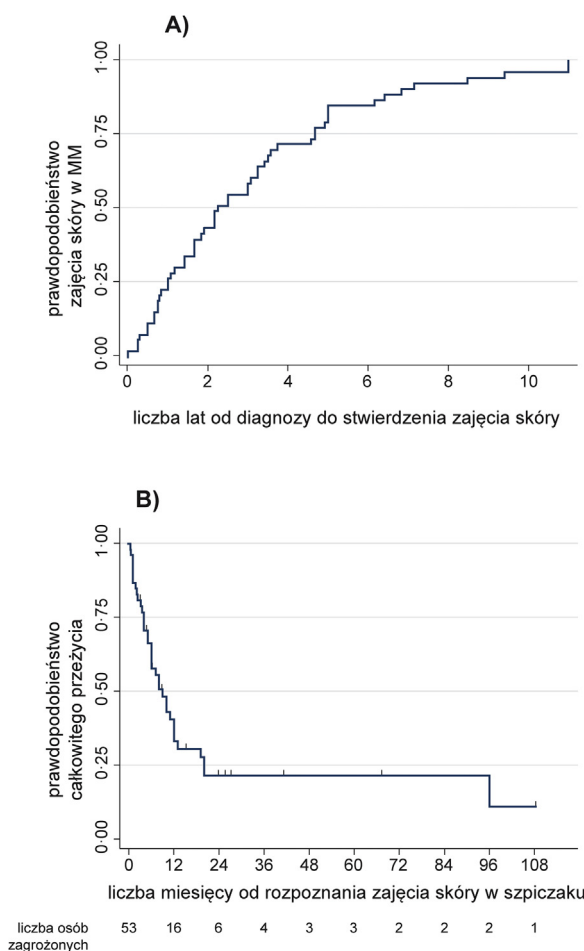
w ocenie zajęcia OUN otrzymuje się, łącząc dwie techniki: obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego oraz badanie cytologiczne i immunofenotypowe płynu mózgowo-rdzeniowego. Analiza dostarczyła też danych z rzeczywistej praktyki na temat leczenia OUN MM. Na jej podstawie można stwierdzić, że leczenie systemowe jest obecnie najskuteczniejszą metodą terapii w tej postaci MM. Zarówno samo, a w szczególności w skojarzeniu z radioterapią, pozwala na wydłużenie przeżycia całkowitego (OS) pacjentów. Z uwagi na ogromną różnorodność protokołów nie porównywano ich skuteczności między sobą [4]. Choć leki immunomodulujące [5] oraz bendamustyna [6] przenikają przez barierę krew-mózg, dane na temat ich skuteczności w zajęciu CNS są jeszcze zbyt skąpe, by formułować zalecenia. Być może nadzieją dla chorych będą nowe inhibitory proteasomów, np. marizomib [20]. Niejasna pozostaje też rola przeszczepienia autologicznych komórek macierzystych szpiku w terapii tej postaci szpiczaka. Leczenie miejscowe, zarówno chemioterapia dokanałowa jak radioterapia, przynoszą znacznie mniej korzyści niż terapia systemowa. Niestety rokowanie u pacjentów z CNSMM pozostaje nadal bardzo złe (Ryc. 1B) [7].

## Szpiczak plazmocytowy z zajęciem skóry

Zajęcie skóry w szpiczaku również jest bardzo rzadkim zjawiskiem. W 2016 roku została opublikowana retrospektywna, wielośrodkowa analiza obejmująca 53 histopatologicznie potwierdzone przypadki wtórnego zajęcia skóry przez MM (SMM) [10]. Nacieki skórne MM mają bardzo zróżnicowany wygląd, najczęściej przyjmują postać czerwono-fioletowych guzków lub płytek (Ryc. 2). Ich rozległość bywa różna, z reguły jednak zmiany nie obejmują naskórkę. Mogą mieć charakter wielogniskowy, w około 30% przypadków w badanej grupie stwierdzono więcej niż 5 lokalizacji. Umiejscawiają się głównie na tułwii oraz kończynach. Nacieki nowotworowych plazmocytów należy różnicować ze znacznie częstszymi przypadkami amyloidozy skórnej, pioderмии zgorzelinowej lub zmian zapalnych. Uważa się, że zajęcie skóry pojawia się raczej w końcowych stadiach

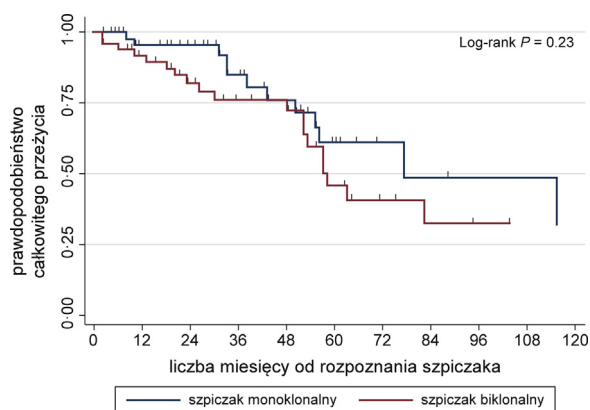


**Ryc. 2 – Zajęcie skóry w szpiczaku**  
**Fig. 2 – Skin involvement in myeloma**



**Ryc. 3 – A: Czas od rozpoznania MM do stwierdzenia zajęcia skóry w przebiegu szpiczaka. B: Czas przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów z zajęciem skóry w przebiegu szpiczaka**  
**Fig. 3 – A: Time from the MM diagnosis to MM skin involvement. B: Overall survival in patient with myeloma skin involvement**

choroby, mediana linii leczenia w powyższej analizie wyniosła 3. Zgodnie z danymi z analizy, SMM rozpoznawano po średnio 2,2 roku, co może wskazywać na bardziej agresywną w tych przypadkach biologię choroby (Ryc 3A). Pewną rolę w powstawaniu nacieków MM w skórze mogą odgrywać czynniki fizyczne (jak powtarzalne iniekcje, zabiegi chirurgiczne) [8]. W wycinkach zajętej skóry występują plazmablasty (stwierdzone u 60% pacjentów objętych analizą), podczas gdy w szpiczku danego pacjenta morfologia plazmacytów nadal może być dojrzała. U większości chorych infiltracja skóry była tylko elementem progresji choroby, natomiast u około 20% nacieki skórne stanowiły jej pierwszy kliniczny objaw. Podobnie jak w przypadku CNS MM zaawansowanie w skali ISS nie przekłada się na ryzyko zajęcia skóry w MM. W analizie wykazano nadreprezentację stosunkowo rzadkiego typu – postaci IgA (36%), zbliżone obserwacje zamieszczono w innej ważnej pracy poświęconej skórnym MM [9]. W grupie chorych ze skórnym MM IgA zaobserwowano krótsze OS niż w innych typach łańcuchów ciężkich. W przeprowadzonej analizie nie udało się wykazać przewagi



**Ryc. 4 – Czas przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów z MM biklonalnym w porównaniu do dobranych przypadków monoklonalnych**

**Fig. 4 – Overall survival in biclonal MM patients comparing to matching monoclonal MM patients**

którejś formy chemioterapii ani wyraźnych korzyści z zastosowania radioterapii. Średnie przeżycie w skórnym postaciach pozostaje złe i wynosi 8,5 miesiąca (Ryc. 3B) [10].

### Szpiczak plazmocytowy z więcej niż jednym rodzajem białka monoklonalnego

Zwykle komórki szpiczaka produkują jeden rodzaj białka monoklonalnego. U mniej niż 5% pacjentów z MM stwierdza się jednak dwu, a nawet trójklonalne białko nowotworowe [11]. Wykrywa się je już przy rozpoznaniu bądź dodatkowe rodzaje paraproteiny pojawiają się w toku choroby. W ostatnim roku przeprowadzono retrospektywne porównanie 50 przypadków szpiczaka biklonalnego z 50 przypadkami klasycznej postaci MM. Grupa porównawcza była dobrana pod względem płci, wieku i czasu trwania choroby. Nie stwierdzono różnic w obrazie klinicznym między mono- i biklonalnymi postaciami szpiczaka. Niedokrwistość (52% vs 59%;  $p = 0,52$ ), uszkodzenie nerek (36% vs 34%;  $p = 0,83$ ), hiperkalcemia (9% vs 16%;  $p = 0,28$ ) i zmiany osteolityczne (23% vs 16%;  $p = 0,38$ ) występowały w obu grupach z podobną częstością. Zarówno biklonalne jak monoklonalne postaci szpiczaka podobnie odpowiadały na leczenie (ORR: 85% vs 90%;  $p = 0,88$ ), co przekładało się na zbliżone przeżycie w 4-letniej obserwacji (4-letnie OS 72% vs 76%;  $p = 0,23$ ) [12] (Ryc. 4).

### Szpiczak plazmocytowy z rzadko występującymi rodzajami białka monoklonalnego

Najczęściej stwierdzanym typem białka monoklonalnego w MM jest IgG, rzadziej produkowane są IgA, IgD, znacznie rzadziej IgE i IgM. Tej ostatniej grupie stanowiącej mniej niż 1% przypadków szpiczaka przyjrzeni się Castillo i wsp. w wielośrodkowym retrospektywnym badaniu obejmującym 134 chorych z IgM MM [14]. Bardzo istotne jest różnicowanie pomiędzy szpiczakiem wydzielającym IgM i znacznie częstszymi przypadkami Makroglobulinemii Waldenstroma (WM).

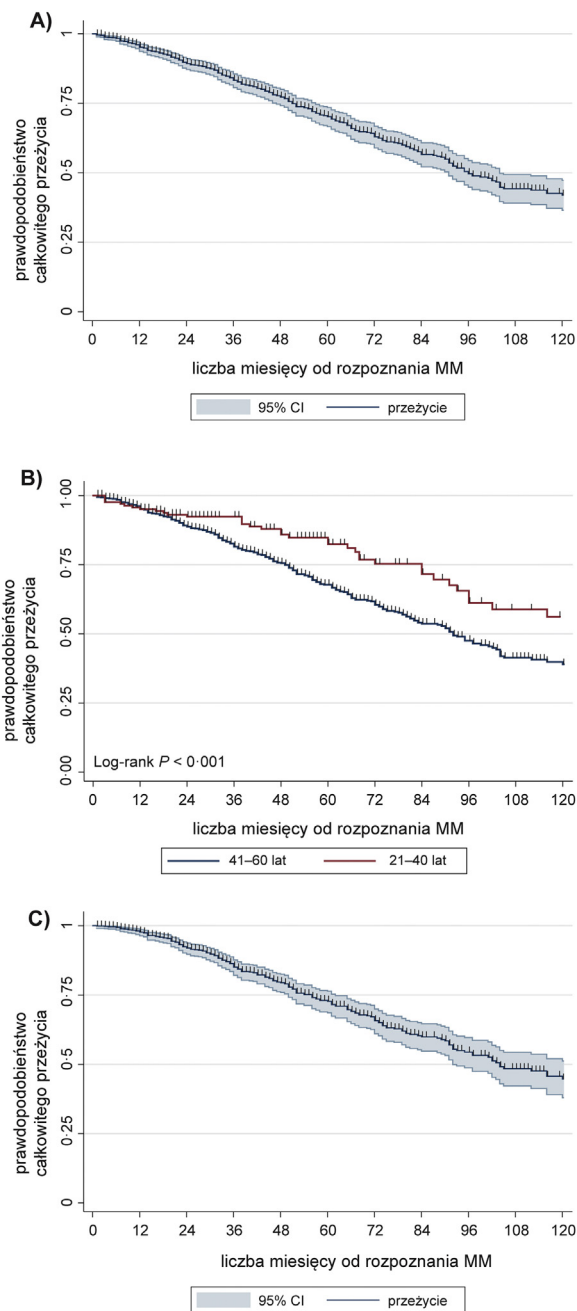
Sytuację utrudnia fakt, że w IgM MM można stwierdzić elementy obrazu klinicznego (np. limfadenopatia), jak i cechy laboratoryjne (np. ekspresja CD20, morfologia typowa dla limfoplazmocytów) charakteryzujące WM. Pomocne w różnicowaniu są badania cytogenetyczne i molekularne występujące tylko w jednym z dwóch nowotworów: identyfikacja t(11;14) lub ekspresja cykliny D1 wskazuje na szpiczaka. Natomiast obecność mutacji MYD88 L265P stwierdzono u 90% chorych z WM [13]. Nie zauważono różnic w odniesieniu do wieku, płci, obrazu klinicznego, zaawansowania ISS pomiędzy IgM MM i WM. Podobnie wyglądał profil cytogenetyczny (FISH) w obu grupach. Nie ma zaleceń skierowanych do grupy chorych z IgM MM, są oni leczeni tak samo i uzyskują porównywalne odpowiedzi do chorych z częściej stwierdzanymi typami białka monoklonalnego. Interesującym aspektem pozostaje ekspresja CD20 jako potencjalny cel terapii. Przeciwciała anty CD20 były u 10 pacjentów dodane do schematów leczenia, ale niewielka grupa chorych nie pozwala na wyciągnięcie wniosków co do ich skuteczności. Analiza wykazała, że w IgM MM można się spodziewać takich samych OS jak w innych typach szpiczaka [14].

### Szpiczak plazmocytowy u osób młodych

Szpiczak jest chorobą osób starszych, ale bywa rozpoznawany przed 40. r.ż., a nawet w dzieciństwie [15]. Ocenia się, że częstość MM poniżej 40. r.ż. to niespełna 2% wszystkich przypadków. Średnia wieku w chwili rozpoznania szpiczaka to 70. r.ż. [16]. W 2016 opublikowano porównanie 173 młodych pacjentów z MM (21–40. r.ż.) z grupą 916 chorych w wieku 41–60 lat [17]. Badanie miało charakter retrospektywny i wieloośrodkowy, objęto nim pacjentów leczonych w latach 2000–2015. Częściej wśród młodszych chorych stwierdzano zmiany osteolityczne (82% vs 74%;  $P = 0,04$ ) oraz cytogenetyczne czynniki ryzyka: del17p i t(4;14) (32% vs 17%;  $P = 0,007$ ) w porównaniu do pacjentów starszych. Jednak wysokie stężenie LDH – uznawane za czynnik źle rokujący był wśród młodych pacjentów niższy niż w grupie 41–60 lat (21% vs 44%;  $P < 0001$ ). Odsetek odpowiedzi (ORR) był w obu grupach porównywalny (79 vs 83%). Dotychczasowe dane literaturowe mówiły o lepszym OS wśród ‘młodych’ chorych z MM. Zostało to częściowo potwierdzone w powyższej analizie. Istotnie dłuższe przeżycie całkowite zaobserwowano bowiem w grupie niskiego ryzyka ISS – 1. Średni OS nie został tu osiągnięty, podczas gdy w grupie 41–60 lat wyniósł 127 miesięcy ( $P < 0001$ ). 10-letnie przeżycie osiągało 62% pacjentów z grupy 20–40. r.ż. i 42% 41–60-latków ( $P = 001$ ). U pacjentów z 2. stopniem ISS korzyść ta nie miała już istotności statystycznej. Przy wysokim stopniu – 3 ISS zupełnie zacierala się różnica w OS między młodymi i starszymi pacjentami z MM (Ryc. 5A, B, C). Wyższa skuteczność stosowanej terapii może mieć związek z szerszym wykorzystaniem procedury ASCT u młodszych chorych (Ryc. 6A i B) [17].

### Wystąpienie szpiczaka plazmocytowego w okresie ciąży

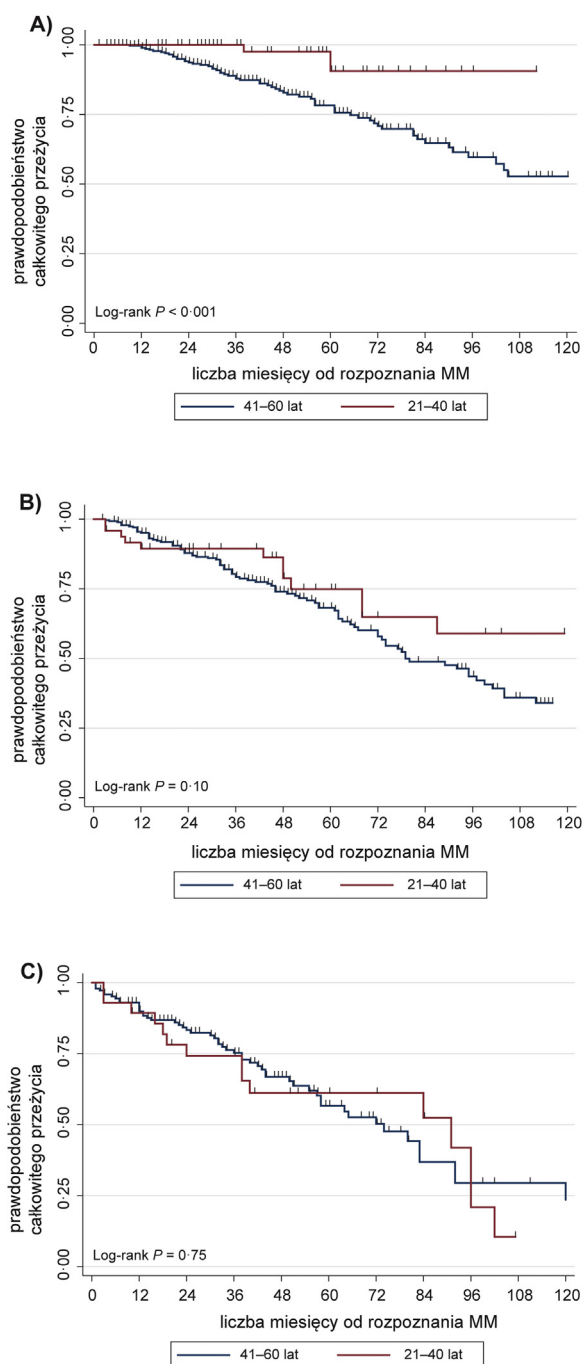
Szpiczak u kobiet w ciąży to sytuacje kazuistyczne. W 2016 ukazał się artykuł poświęcony temu problemowi, z



**Ryc. 5 – A:** Całkowite przeżycie wśród wszystkich pacjentów ze szpiczakiem z badanej grupy. **B:** Całkowite przeżycie zależnie od wieku wśród pacjentów z MM. **C:** Całkowite przeżycie u pacjentów z MM, którzy przeszli autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych  
**Fig. 5 – A:** Overall survival in MM patients from the entire cohort. **B:** Overall survival in MM patients in correlation to age. **C:** Overall survival in MM patients who underwent autologous stem cell transplantation

przeglądem obejmującym 42 przypadki (pięć z nich to nowe doniesienia). Już postawienie rozpoznania w ciąży to wyzwanie. Objawy MM mogą być łatwo pomyłone z dolegliwościami typowo związanymi z ciążą (ból pleców,





Ryc. 6 – Porównanie młodszych i starszych pacjentów w zakresie całkowitego przeżycia (OS) w grupach: 2A międzynarodowy wskaźnik rokowniczy ISS 2; 2B ISS 2; 2C ISS 3

Fig. 6 – Overall survival in young and elderly patients depending on international scoring system (ISS) in: ISS 1 – 2A, ISS2 – 2B, ISS3 – 2C

osłabienie). Także odchylenia laboratoryjne, takie jak niedokrwistość i białkomocz, nierzadko występują w ciąży i nie budzą podejrzeń choroby nowotworowej. Z uwagi na bezpieczeństwo płodu dostęp do diagnostyki obrazowej

pozostaje ograniczony. Wykonywanie badań radiologicznych klasycznych oraz tomografii komputerowej nie jest wskazane, względnie bezpieczny po zakończeniu pierwszego trymestru jest rezonans magnetyczny. W artykule odniesiono się do istotnego aspektu bezpieczeństwa matki i dziecka. W 39 przypadkach dzieci urodzone przez pacjentki ze szpiczakiem były zdrowe pomimo przedwczesnych porodów, w jednym przypadku skala APGAR była obniżona. W 2 przypadkach ciąży rozwiązano, odnotowano jedno poronienie. Wydaje się więc, że MM nie wpływa w sposób istotny na przebieg ciąży. Co do oddziaływania ciąży na przebieg MM zdania są podzielone. Wykazano, że niektóre mechanizmy tolerancji odpornościowej w MM i podczas ciąży są zbliżone [18], jednak obserwacje kliniczne są rozbieżne. Niestety nie ma zaleceń dotyczących terapii. Większość leków jest w ciąży przeciwwskazana z powodu swojego teratogennego wpływu (szczególnie leki immunomodulujące) bądź braku przeprowadzonych badań. Nieliczne doniesienia o stosowaniu chemioterapeutyków u ciężarnych nie pozwalają na wysnucie wniosków co do ich profilu bezpieczeństwa. Z tego powodu najczęściej lekarze poprzestają u pacjentek w okresie ciąży na stosowaniu glikokortykosteroidów [19].

## Podsumowanie

W artykule omówiono odrębności kliniczne i laboratoryjne dotyczące szpiczaka plazmocytozy. Z uwagi na rzadkość występowania powyższych sytuacji dane z literatury są bardzo skąpe. Wydaje się więc, że pomimo swoich ograniczeń retrospektywne wielośrodkowe analizy, na których opierały się powyższe badania, są na razie jedyną drogą do poszerzenia wiedzy na temat rzadko występujących postaci MM. Szczegółowe ich poznanie może mieć praktyczne znaczenie dla szybszego rozpoznawania i bardziej efektywnego leczenia szpiczaka.

## Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

## Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

## Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

## Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

## PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Moreau P, Moreau P, Ludwig H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncology* 2013;24(suppl 6): vi133-vi137.
- [2] Varettoni M, Corso A, Pica G, et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: A longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol* 2010;21:325-330.
- [3] Fassas AB, Muwalla F, Beryman T, et al. Myeloma of the central nervous system: Association with high-risk chromosomal abnormalities, plasmablastic morphology and extramedullary manifestations. *Br J Haematol* 2002;117:103-108.
- [4] Jurczyszyn A, Grzasko N, Gozzetti A, et al. Central nervous system involvement by multiple myeloma: A multi-institutional retrospective study of 172 patients in daily clinical practice. *Am J Haematol* 2016;9(6):575-580.
- [5] Vicari P, Ribas C, Sampaio M, et al. Can thalidomide be effective to treat plasma cell leptomeningeal infiltration? *Eur J Haematol* 2003;70:198-199.
- [6] Nahi H, Svedmyr E, Lerner R. Bendamustine in combination with high-dose radiotherapy and thalidomide is effective in treatment of multiple myeloma with central nervous system involvement. *Eur J Hematol* 2014;92:454-455.
- [7] Gerase A, Tarantino A, Gozzetti A, et al. Intracranial involvement in plasmacytomas and multiple myeloma: a pictorial essay. *Neuroradiology* 2008;50:665-674.
- [8] Gaba RC, Kenny JP, Gundavaram P, et al. Subcutaneous plasmacytoma metastasis precipitated by tunneled central venous catheter insertion. *Case rep oncol* 2011;4(2):315-322.
- [9] Requena L. Afectación cutánea específica en pacientes con mieloma múltiple. Estudio clínico-patológico, inmunohistoquímico y citogenético de 40 casos. *Actas Dermosifiliográficas* 2005;96:424-440.
- [10] Jurczyszyn A, Olszewska-Szopa M, Hungria V, et al. Cutaneous involvement in multiple myeloma: a multi-institutional retrospective study of 53 patients. *Leuk Lymphoma* 2016;57(9):2071-2076.
- [11] Wadhera RK, Kyle RA, Larson DR. Incidence, clinical course, and prognosis of secondary monoclonal gammopathy of undetermined significance in patients with multiple myeloma. *Blood* 2011;118:2985-2987.
- [12] Jurczyszyn A, Gozzetti A, Czepiel J, et al. Similar survival mid-term outcomes in patients with biclonal versus monoclonal myeloma: A multi-institutional matched case-control study. *Annals of Haematology* 2017. Publikacja w toku.
- [13] Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012;367:826-833.
- [14] Castillo J, Jurczyszyn J, Brozova L, et al. IgM Myeloma: A Multicenter Retrospective Study of 134 Patients. *Am J Hematol* 2017 Apr 6. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.24753>.
- [15] Radhakrishnan V, Reddy P, Totadri S, et al. Multiple Myeloma in an 8-Year-Old Child With HIV Infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017;39:77.
- [16] Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceeding* 2003;78:21-33.
- [17] Jurczyszyn A, Nahi H, Avivi I, et al. Characteristics and outcomes of patients with multiple myeloma aged 21-40 years versus 41-60 years: a multi-institutional case-control study. *Br J Haematol* 2016 Dec;175(5):884-891. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.14328>.
- [18] Wilczynski JR. Cancer and Pregnancy Share Similar Mechanisms of Immunological Escape. *Chemotherapy* 2006;52:107-110.
- [19] Jurczyszyn A, Olszewska-Szopa M, Vesole ASV, et al. Multiple Myeloma in Pregnancy—A Review of the Literature and a Case Series. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016 Mar;16(3):e39-e45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2015.11.020>.
- [20] Badros A, Singh Z, Dhakal B, et al. Marizomib for central nervous system – multiple myeloma. *Br J Haematol* 2017 Apr;177(2):221-225. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.14498>.