

616.718.41-007.155:616.153.962.4

NEOBVYKLÉ ZMNOŽENIE MAKROGLOBULÍNŮV U WALDENSTRÖMOVEJ CHOROBY

Plk. MUDr. Ján LÁNGOŠ, pplk. MUDr. Pavol VENCEL, pplk. MUDr. Stanislav PEKÁR, Ing. Pavol BLAŽÍČEK,
MUDr. Anton ZAŤKO

Interné oddelenie vojenskej nemocnice v Bratislave (náčelník plk. MUDr. Ján Langoš)

Waldenströмова makroglobulinémia (W. M.) je pomerne vzácné ochorenie neznámej etiológie, ktoré sa dnes zaraďuje medzi takzvané klasické paraproteinémie, tiež nazvané monoklonálne hypergamaglobulinémie, a klinicky sa najviac podobá chronickej lymfadenóze [8].

Kostná dreň obsahuje nádorové bunky, ktorých počet variruje od 3—96 %. Neoplasticky zbujnelá lymfoidná tkaň v kostnej dreni vyrába makroprotein. Tvorí obvykle 25—80 % proteínémie a má sedimentačnú konštantu nad 15 S.

W. M. je známa od roku 1944. V našej literatúre túto chorobu ako prví popísali Hule a Wiedermann v roku 1954 [9].

Okrem klasickej formy v literatúre sa objavujú referáty o neúplných a netypických formách. Ide o formy s menším množstvom makroglobulínu, vždy však nad 5 %, alebo o makroglobulín nižšej molekulárnej váhy, prípadne o nádorové formy. Niekedy sa zisťuje leukemický krvný obraz a vtedy je diferenciálna diagnóza pomerne ťažká [1, 8, 10, 12, 13, 16, 20]. Bhoopalm a spol. zistili u sedemdesiat-

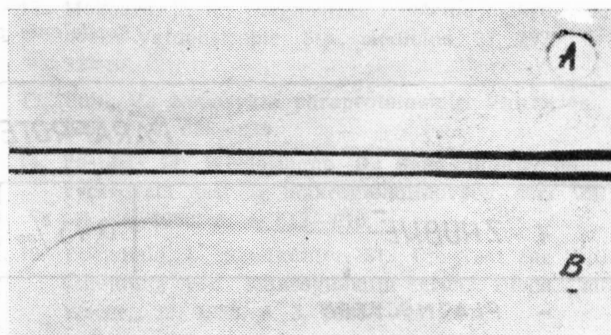
päťročnej ženy s W. M. vedľa obvyklej frakcie monoklonálneho pentameru IgM-19 ešte frakcie samostatných podjednotiek makroimmunoglobulínu IgM-7 S. Ako ďalšie odchyľne frakcie boli zistené samostatné ťažké reťazce nespojené s ľahkými reťazcami v úplnú molekulu IgM a v séru tiež boli prítomné samostatné ľahké reťazce lambda. Tento neobvyklý nález u W. M. autori vysvetľujú odchylným kmeňom lymfocytov, ktoré tvoria ťažké reťazce, neschopné normálneho spojenia s nadbytkom voľných ľahkých reťazcov (cit. podľa 5).

Vo svojej kazuistike uvádzame pacientku, u ktorej okrem vysokej koncentracie paraproteínu IgM boli zvýšené i ostatné imunoglobulíny, ktoré podľa literatúry majú byť vždy znížené [2, 21].

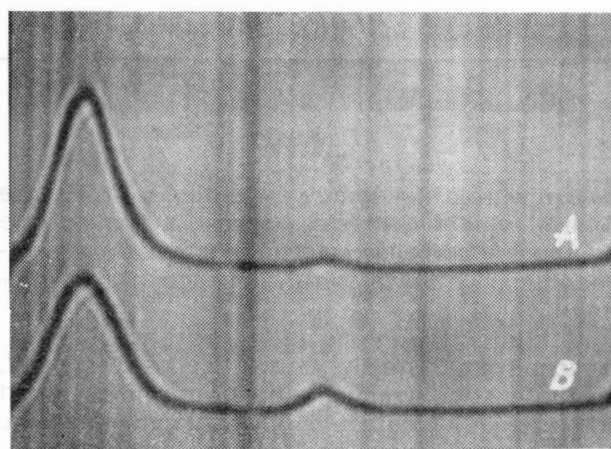
Kazuistika

Chorá R. K., 66ročná, predtým zamestnaná v poľnohospodárstve, teraz v domácnosti. Na našom oddelení prvýkrát hospitalizovaná v júli 1972 pre generalizovaný edémový stav, ktorý

sa upravil po kardiotonickej a diuretickej liečbe. Sprievodnú pyelonefritídu sme preliečili antibiotikami podľa citlivosti a objavený diabetes s priemerným odpadom 1,5–2 % denného cukru v moči sa upravil diétou. Pacientku po mesačnej liečbe sme prepustili v dobrom zdravotnom stave domov. Z laboratórnych nálezov pretrvávala vysoká sedimentácia 100/140 mm, Erytrocytov 3,400 000, Hb 13,3 g %, Ht 34,2 %, Leukocytov 5400, v diferenciálnom rozpočte: Tyč 3 %, Seg 54 %, Eo 6 %, Mo 2 %, Ly 35 %, Trombocyty 205 000. Bielkovina v moči opakovane ++ až + + + +, v Addisovom sedimente bolo Er. 3,000 000, Le 12,000 000, valce neprítomné. Pri elektroforéze boli zistené tieto hodnoty: albumin 28,6 %, alfa₁-globulín 5,56 %, alfa₂-globulín 11,20 %, beta-globulín 19,16 % a gama-globulín 36,95 %. Celková bielkovina v sére 8,2 g/100 ml. Pri rentgenologickom vyšetrení kostí so zameraním na lebku a chrbticu bola nájdená len osteoporóza stredného stupňa. Vysoké hodnoty sedimentácie sme zistili i pri opakovaných ambulantných kontrolách, preto sme pacientku opätovne prijali na naše oddelenie v decembri 1972. V tej dobe sa chorá sťažovala na celkovú slabosť, úbytok na váhe, časté krvácanie z nosa, bolesť v kostiach, najmä dolných končatín, časté zápal horných dýchacích ciest a poruchy zraku. Pri laboratórnom vyšetrení bola nápadná anémia (HTK 27 %, Erytrocytov 1,800 000, Hb 8,4 g %). Vzhľadom na klinický nález sme pomýšľali na systémové ochorenie a vykonali sme mimo iných vyšetrení punkciu sternu a obličky a opakovane imuno-elektroforézu. Histologické a elektrónmikroskopické vyšetrenie obličky svedčilo pre mierne diabetickú kapilaropatiu. V sternálnom punktáte boli zmnožené polymorfné lymfoidné bunky. Hemokoagulačné pomery až na pozitívny Rumpelov-Leedeov pokus boli normálne. V moči zistená bielkovina, ktorá sa zrážala pri 70° C. Imuno-elektroforetická analýza potvrdila opakovane prítomnosť paraproteínu IgM v sére pacientky a súčasne tvorbu IgA a IgG (tab. 1). Pre spresnenie paraproteínu tvoriaceho M zložku v elektroforeograme sme pre analýzu používali antiséra fy Sevac, pričom pri použití



Obr. 1. Dôkaz abnormálneho makroglobulínu alfa 2 M. Zo štartovacieho okienka A je rozdelené sérum zdravého človeka, z okienka B sérum pacientky s W. M. V žliabku je použité prasačie autihumánne sérum (SwAHu/A2M)



Obr. 2. Sedimentačná analýza ultracentrifúgou normálneho séra (A) a séra pacientky (B). Sérum riedené 1:10, 60 000 ot./min., fotografovaná v 30. minúte

antiséra SwAHu/A₂M sme našli neobvyklý priebeh precipitačnej línie (obr. 1).

Vzhľadom k tomuto nálezu sme vykonali vyšetrenie pomocou ultracentrifúgy (Beckman) a zistili opakovane sedimentačnú konstantu 16,8 Svedbergových jednotiek a množstvo makroglobulínu predstavovalo 11 % (obr. 2).

Pri vyšetrení karyotypu mitotických buniek kostnej drene sa zistilo, že ide o karyotyp 46, XX, bez charakteristických zmien pre W. M. alebo inú hemoblastózu.

Tabulka 1

Kvantitatívne hodnoty imunoglobulínov u pacientky s W. M.

IMUNOGLOBULÍNŮ v mg / 100 ml SĚRA	1. HOSPITALIZÁCIA	2. HOSPITALIZÁCIA	3. HOSPITALIZÁCIA
Ig G	2 020	1 960	1 920
Ig A	730	805	850
Ig M	425	480	460

Tabulka 2

Rozdelenie paraproteinémií

PARAPROTEINÉMIE			
1. ZHUBNĚ	0,13‰	2. NEZHUBNĚ	4,5‰
- PLAZMOCYTOM		- KLINICKY ZDRAVÍ	
- FRANKLINOVA CHOROBA		- RÔZNE OCHORENIA	
- WALDENSTRÖM. MAKROGL.		(NAPR. ZHUBNĚ NÁDORY,	
- INĚ LYMFOTETIKULÓZY		CHOROBY PEČENE, ATĎ.)	

Diskusia

Druhý rok sledujeme pacientku s W. M., pre ktorú svedčí klinický obraz a potvrdzuje imuno elektroforéza, sternálny punktát a sedimentačná analýza séra pomocou ultracentrifúgy.

V klinickom obraze tejto choroby býva vyznačená najčastejšie únava, celková slabosť, nechutenstvo, dyspnoe, spontánna bolesť kostí a porucha videnia. V objektívnom náleze je konštantná bledosť pacienta, veľmi časté prejavy hemoragickej diatézy s epistaxou a krvácaním do retiny. Pomerne často sa pozoruje lymfadenomegália, splenomegália a hepatomegália. Z orgánových nálezov býva častá osteoporóza, ktorá je zdrojom bolesti a patologických fraktúr (1, 4, 10, 12, 18). Bolesť udávanú našou pacientkou nemôžeme jednoznačne pripísať len základnému ochoreniu, práve tak, ako aj príznaky cirkulačnej dekompenzácie. Rátame u nej aj s možnosťou koincidencie kardiosklerotických zmien i s paraproteinemickou myokardózou.

Pri rutinnom laboratórnom vyšetrení nachádzame vysoké hodnoty sedimentácie erytrocytov a normocytárnu anémiu rôzneho stupňa. V bielej krvnej zložke býva nález obyčajne normálny. V kostnej dreni a v lymfatických uzlinách nachádzame lymfoidné bunky, ktoré väčšina autorov považuje za bunky retikula. Počet trombocytov taktiež býva normálny ako aj koagulačné faktory. Waldenström pripisoval krvácanosť zvýšenej produkcii heparínu žírnymi bunkami (17), iní autori za hlavnú poruchu krvácanosti považujú poruchu cievnej steny (4, 14, 16). W. M. sa biochemicky zaradzuje medzi paraproteinózy, ktoré môžeme rozdeliť na zhubné a nezhubné (tab. 2).

Podľa dnešných kritérií je diagnostika W. M. možná pomocou triády biochemických vyšetровacích metód: elektroforézy, ultracentrifugácie a imunochemického dôkazu špecifických

paraproteinov v krvnom sére (1, 3, 5, 11, 14, 15, 20). Niektorí autori (11, 14) uvádzajú, že patognostickú cenu má len typický nález v sternálnom punktáte. Prítomnosť paraproteinu pre diagnózu nestačí, pretože ten sa môže vyskytovať aj u iných ochorení. Tak isto prítomnosť makroglobulínového komponentu pri ultracentrifugácii nie je špecifickým príznakom, lebo makroglobulíny môžu byť zmnožené napríklad pri nefróze, lues, lupus erythematoses a podobne. Preto je pre W. M. patognostický len nález makroglobulínov väčší ako 5 % so súčasným dôkazom ich paraproteinovej povahy (7). Tieto kritéria naša pacientka splňuje.

Niektorí autori zároveň zdôrazňujú minimálnu veľkosť makroglobulínov nad 12 S. Z toho je vidieť, že základné biochemické nálezy treba vždy hodnotiť len vo vzájomnej súvislosti a s klinickým nálezom (1, 4, 10).

Názory na terapiu W. M. sa rozchádzajú. Nateraz je isté, že kauzálna ani špecifická liečba nie je známa. Pozorovalo sa symptomatické zlepšenie po liečbe kortikoidmi, po opakovaných dávkach cytostatík, chelátov (Penicilamin), rtg terapii, splenektómii a transfúziách (1, 4, 7, 11). My sme dosiaľ u našej pacientky vystačili len s krvnými transfúziami a s pomerne veľmi dobrým efektom.

Diferenciálne diagnosticky, ako vidieť aj z priebehu choroby našej pacientky, môže robiť ťažkosti myelom, lymfatická leukémia a Franklinova choroba. Myelom a W. M. sa vyznačujú predovšetkým paraproteinémiou a zriedkavejším vyplavovaním buniek do periférnej krvi. U lymfatickej leukémie sa vyplavujú abnormálne bunky a zriedka sa tvorí abnormálna bielkovina. Pri Franklinovej chorobe proliferuje retikulum a plazmatické bunky v uzlinách a v slezine. Tieto tvoria veľké množstvá ťažkých polypeptidových reťazcov, pričom je syntéza normálneho gamaglobulínu znížená (7).

Súhrn

Autori druhý rok sledujú pacientku s Waldenströmovou makroglobulinémiou. Zvláštnosťou priebehu choroby je vysoká koncentrácia paraproteínu IgM sprevádzaná zvýšením IgA a IgG, ako aj prítomnosť proteínu v moči, ktorý sa zráža pri 70° C.

Literatúra

1. Baka, A.: Morbus Waldenströmi. Vnitř. lék., 18, 1972, č. 1, 73—77.
2. Beil, E.: Makroglobulinämie Waldenström mit aussergewöhnlicher pulmonalen Tumorbildung. Blut, 20, 1970, č. 1, 25—31.
3. Cicvárek, Z.: Waldenströmova makroglobulinémie. II. Dôkaz makroglobulínu kombináciou voľnej elektroforézy a sledovanie difúzie rozdelených frakcií bielkovín. Bratisl. lek. Listy, 40, (I), 1960, č. 9, 541—546.
4. Cicvárek, Z., Dieška, D., Izakovič, V.: Waldenströmova makroglobulinémie. Bratisl. lek. Listy, 40 (I), 1960, č. 10, 638—647.
5. Halata, J., Halatová, A.: Samostatné ťažké reťazce IgM u Waldenströmovy makroglobulinémie. Vnitř. lék., 19, 1973, č. 10, 1013.
6. Harrison, T. R.: Principles of Internal Medicine. 5. vyd., New York, McGraw-Hill Book Co. 1966, 1874 s.
7. Hegglin, R.: Diferenciální diagnostika vnitřních chorob. 1. české vyd., Praha, Avicenum 1972, 897 s.
8. Hrnčíř, Z., Vaňásek, J., Tichý, M.: Protilátky jaderných antigenů v séru u klinicky zdravých osob v průběhu stárnutí. Vnitř. lék., 19, 1973, č. 10, 998—1005.
9. Hule, V., Wiedermann, D.: Waldenströmova makroglobulinémie. Léč. Listy, 9, 1954, č. 7, 409—412.
10. Churý, Z., Vokůrková, I.: Některé méně obvyklé příznaky u Waldenströmovy makroglobulinémie. Vnitř. lék., 10, 1964, č. 7, 686—691.
11. Matěja, F., Mazák, J., Hrnčíř, Z., Tichý, M., Vaňásek, J.: Některé zvláštnosti v průběhu Waldenströmovy makroglobulinémie. Vnitř. lék., 17, 1971, č. 10, 984—990.
12. Mokeeva, R. A.: Diagnostika i lečenie makroglobulinemii Valdenstrema. Sov. medicina, 37, 1973, č. 8, 32—38.
13. Pola, V.: Neobvyklá paraproteinemie. Vnitř. lék., 4, 1958, č. 7, 636—639.
14. Pospíšil, M., Wiedermann, D.: Sandkühlerův tepelný vyčervovací test u makroglobulinových sér. Vnitř. lék., 4, 1958, č. 4, 612—616.
15. Roemheld, L., Sandkühler, St.: Ein Test zur Unterscheidung von Makroglobulin-Seren. Dtsch. med. Wschr., 82, 1958, č. 3, 2068—71.
16. Šošovec, V., Hasčák, P., Kováč, P.: Sérové hladiny imunoglobulínov G, A, M pri rôznych vnútorných ochoreniach. Vnitř. lék., 18, 1972, č. 8, 783—788.
17. Švehla, Ct., Erben, J., Chrobák, L., Durová, B.: Sborník VLA Hradec Králové, Praha, Stát. zdřav. nakl., 1957.
18. Vodrážka, Z., Kořínek, J.: Abnormálne globuliny. Vnitř. lék., 7, 1961, č. 6, 670—693.
19. Volek, V., Papežová, R.: Příklad makroglobulinémie s hyperfosfatésemiou. Vnitř. lék., 5, 1959, č. 8, 886—890.
20. Waldenström, J.: Plasmaproteine. V. Thanhauser's Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. II. vyd., Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1957, s. 173.
21. Waldmann, T. A., Strober, W.: Metabolism of Immunoglobulins. Progr. allergy 13, 1969, č. 1, 1—110.

Súhrn

Autori druhý rok sledujú pacientku s Waldenströmovou makroglobulinémiou. Zvláštnosťou priebehu choroby je vysoká koncentrácia paraproteínu IgM sprevádzaná zvýšením aj IgA a IgG, ako aj prítomnosť proteínu v moči, ktorý sa zráža pri 70° C.

POĎAKOVANIE

Autori ďakujú za vyšetrenie ultracentrifúgou doc. inž. J. Zelinkovi, DrSc., inž. B. Polekovi a M. Kovalčíkovi z Biologického ústavu SAV v Bratislave a doc. MUDr. V. Izakovičovi, CSc., vedúcemu Subkatedry klinickej genetiky, a Inštitútu pre ďalšie vzdelávanie lekárov a farmaceutov v Bratislave za vyšetrenie karyotypu.