

Mnohopočetný myelóm a zmeny koagulácie

Eva Králiková, Alexander Wild

Hematologické odd. FNsP F.D.Roosevelta, Banská Bystrica

Myelómové fórum 12.-13.5.2017, Hotel Vígl'aš

Úvod

- **mnohopočetný myelóm (MM), monoklonálna gamapatia nejasného významu (MGUS), Waldenströmova makroglobulinémia (WM), primárna AL amyloidóza**
 - ➡ **menej obvyklé príznaky** ➡ **vyšší titer sérového paraproteínu** ➡ **zmeny v hemostáze**

HYPERVISKOZITA

PORUCHY KOAGULÁCIE ➡ **hypokoagulácia**
➡ **hyperkoagulácia**

Hyperviskózný syndróm a vaskulárne poškodenie

Príčiny a výskyt

- zvýšená viskozita = zvýšená hladina imunoglobulínu (Ig), zmenené fyzikálne vlastnosti Ig
- spomalenie prietoku krvi, zvýšenie cirkulujúceho objemu krvi
- paraproteíny znižujú deformovateľnosť erytrocytov, indukujú rouleaux
- WM 20-30%, MM 5%
- zvýšená viskozita + klinické prejavy = **hyperviskózný syndróm**
- IgM < 40 g/l, IgG < 50 g/l, IgA < 70 g/l
- celkové bielkoviny v sére < 100 g/l

Symptómy

- **dôsledok hypoperfúzie tkanív**
- neurologické a psychické zmeny (zmätenosť, bolesti hlavy, vertigo, CMP, epileptické paroxysmy, stupor až kóma)
- poruchy vízu, retinálna hemorágia
- slizničné krvácanie (epistaxa, krvácanie z ďasien, menorágia ...)
- srdcové zlyhávanie, respiračná insuficiencia, ischemická akútna tubulárna nekróza ...

Manažment hyperviskózneho syndrómu (HVS)

- symptomatický HSV = riziko fatálnych následkov
- výmenná plazmaferéza = odstránenie patologického paraproteínu z cirkulácie
- trvanie th. = do ústupu klinických ťažkostí (1x denne)
- MM = opakovaná potreba plazmaferézy
- následná cytoreduktívna/ antimyelómová liečba
- **!CAVE!** → transfúzie erytrocytov u HVS môžu viskozitu séra zhoršiť
→ transfúzie erytrocytov odložiť minim. do liečebnej odpovede na plazmaferézu

Hemoragické komplikácie MM

- **Prejavy:** purpura, ekchymózy, epistaxa, hematúria, krvácanie slizničné, v periorbitálnej a v tvárovej oblasti
- **Intenzita :** mierna, stredne závažná až fatálna
- **Patomechanizmus:** interakcia paraproteín + trombocyty + koagulačné faktory
- **Častejší výskyt:** paraproteinémia IgM a IgA, WM (36%), MM (33%), celkovo cca < 10% pac. s MGUS, MM, WM, primárnou AL amyloidózou
- **!CAVE!**
Častejšou príčinou mortality a morbidity u pacientov je progresia ochorenia, renálna insuficiencia , infekcie, toxicita súvisiaca s liečbou, prípadne invazívne postupy v teréne poruchy koagulácie.

Charles Eby, Pathogenesis and management of bleeding and thrombosis in plasma

cell dyscrasias, 2009 Blackwell Publishing Ltd, British Journal of Haematology, 145, 151–163

Získané koagulopatie a MM

- častý výskyt abnormálnych testov koagulačného skríningu
- pacienti sú často **asymptomatickí**
- Perkins a kol., 1970: kohorta 22 pac. s IgG MM, asymptomatické predĺženie PT (18%), aPTT (18%) a TT (71%)
- príčina = interferencia s M-proteínom
- **symptomatické získané koagulopatie** = vznik autoprotilátok M-proteínu zameraných na špecifické proteíny (trombín, FVIII)
- cirkulujúce paraproteíny s inhibičnou aktivitou vWF, FVIII (MGUS, MM, WM) → získaná von Willebrandova choroba a hemofília

Získaná von Willebrandova choroba

- lymfoproliferatívne ochorenia, MGUS (vWCH typ 2)
- mukokutánne a postinvazívne krvácanie
- osobná alebo rodinná anamnéza bez krvácania, asymptomatickí pac.
- náhodná identifikácia, zriedkavý výskyt
- mechanizmy pre AVWS:
 - (Federici et al., 2000; Michiels a kol., 2001; Franchini & Lippi, 2007)
 - tvorba imunitných komplexov vWF + protilátka
 - absorpcia vWF na povrchu nádoru alebo lymfoidnej bunky
aberantne exprimujúcej vWF receptory
 - zvýšená proteolýza multimérov vWF
 - znížená syntéza vWF

Primárna AL amyloidóza a krvácanie

- najbežnejšia forma
- ukladanie reťazcov Ig o steny ciev a perivaskulárneho tkaniva
- je spojená s krehkosťou malých ciev a krvácaním do kože (periorbitálna oblasť a GIT)
- priame vaskulárne poškodenia, viaceré získané poruchy hemostázy
- M-proteín sa zriedkavo môže správať ako kryoproteín, precipitujúci v akrálnom obehu = digitálne ischemie alebo infarkty

Tromboembolické komplikácie a MM

- multifaktoriálna patogenéza VTE
- interakcie sprostredkované zápalovými cytokínmi medzi malígnymi plazmatickými bunkami a stromálnymi bunkami kostnej drene
- sekrécia IL-6 a vaskulárneho endotelového rastového faktora: „hyperkoagulačné a hypofibrinolytické intravaskulárne prostredie“ (Zangari a kol., 2007)
- **zvýšenie FVIII** (Minnema et al, 2003, Auwerda a kol., 2007), **vWF** (Elice et al., 2006; Auwerda a kol., 2007) **u pacientov s MM pred cytoreduktívnou liečbou**
- **hladiny FVIII, vWF stúpajú počas indukčnej terapie, klesajú po vysokej dávke melfalanu a transplantácii autológnych kmeňových buniek** (Van Marion a kol., 2008)
- **získaná rezistencia na aktivovaný proteín C (APCR) v neprítomnosti dedičnosti faktora V Leiden** (Zangari a kol., 2002)

MM a rizikové faktory VTE

- vek, pridružené ochorenia, obezita
- imobilizácia
- akútne infekcie
- anamnéza VTE a trombofilného stavu
- chirurgický zákrok
- chemoterapia (doxorubicín), kortikoterapia, liečba imunomodulačnými liekmi (= talidomid, lenalidomid...)
- zavedený centrálny venózný katéter, pacemaker
- aplikácia erytropoetínov

(podľa IMWG guidelines)

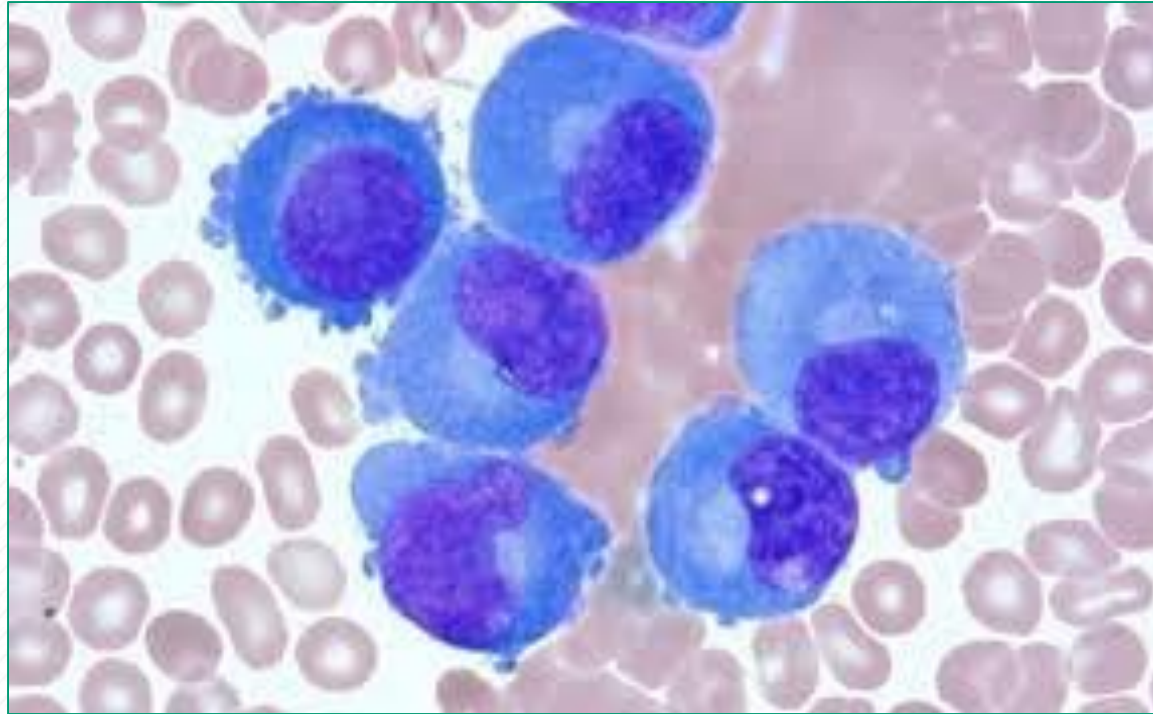
VTE a antimyelómová liečba

- pacienti s MM liečení imunomodulačnými liekmi (IMiDs) v kombinácii s dexametazónom
- zvýšené riziko VTE **lenalidomid + dexametazón**
- potencovanie rizika pri súčasnom podávaní erytropoetínu
- **bortezomib**
 - nebol spojený so zvýšeným rizikom VTE (Harousseau a kol., 2006; Palumbo et al, 2007)
 - môže znížiť riziko VTE pri kombinácii s talidomidom a lenalidomidom (Richardson a kol., 2008)
 - znižuje aktiváciu trombocytov na ADP a kolagén, možný mechanizmus na zníženie komplikácií VTE (Zangari et al, 2008)

Optimálna tromboprofylaxia

- ≥ 1 VTE faktor = **aspirín** (81 – 325 mg/1x denne)
- ≥ 2 VTE faktory = **LMWH**
(ekvivalent k enoxaparínu 40 mg/denne)
- LMWH u všetkých pacientov s liečbou lenalidomid, talidomid, HD kortikosteroid
- LMWH podávať 4-6 mes. event. aj dlhšie podľa rizika
- aspirín u pacientov s LD dexametazónom
- profylaxia u všetkých pacientov s relapsom ochorenia a vysokým rizikom VTE
- alternatíva ku LMWH = warfarín

(podľa IMWG, Palumbo et al., 2008)



Ďakujem za pozornosť