

Využití procalcitoninu v diferenciální diagnostice febrilií u pacientů s mnohočetným myelomem

The Role of Procalcitonin in the Differential Diagnosis of Fever in Patients with Multiple Myeloma

Machálková K., Maisnar V.

II. interní klinika, Oddělení klinické hematologie, LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

U pacientů s hematologickými malignitami jsou febrilie relativně častým diferenciálně diagnostickým problémem. V některých situacích je obtížné rozhodnout, zda se jedná o febrilie infekční etiologie, anebo horečku při aktivitě nádorového onemocnění či v souvislosti s podáváním léků. U nemocných s mnohočetným myelomem není typický výskyt teplot v rámci tzv. „B-příznaků“, které dobře známe z diagnostiky pacientů s maligními lymfomy. Nicméně i u pacientů s mnohočetným myelomem se tento paraneoplastický projev, související většinou s výraznou aktivitou onemocnění, může objevit. Spolu s febriliemi často pozorujeme současnou elevaci C-reaktivního proteinu (CRP), který však v této situaci nevypovídá o etiologii teplot. Kromě CRP dnes máme k dispozici další infekční marker, který je původ febrilií schopen odlišit – tím je procalcitonin. V následujícím textu uvádíme tři kazuistiky, které podle nás dostatečně ilustrují význam procalcitoninu u pacientů s mnohočetným myelomem.

Klíčová slova

mnohočetný myelom – procalcitonin – febrilie – C-reaktivní protein

Summary

Fever and elevated C-reactive protein are frequently found in hematological patients. It is sometimes difficult to distinguish between infectious fever and drug-related or tumour-associated fever. Tumour-related fever is not very common in multiple myeloma (unlike malignant lymphomas). C-reactive protein (CRP) is usually elevated simultaneously with fever and so it cannot be used in differential diagnosis of febrile states. There is another marker that provides information about the origins of the fever – procalcitonin. We present cases of three patients that illustrate the significance of procalcitonin in patients with multiple myeloma.

Key words

multiple myeloma – procalcitonin – fever – C-reactive protein

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Kateřina Machálková

II. interní klinika
Oddělení klinické hematologie
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: machalkovak@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 30. 11. 2010

Přijato/Accepted: 10. 1. 2011

Febrilie asociované s tumorem (tumor-associated fever)

Kazuistika č. 1

69letý muž se léčí s mnohočetným myelomem od srpna 2008 a onemocnění se u něj projevilo vznikem patologické fraktury krčku kosti stehenní vlevo, pro kterou byla provedena totální náhrada kyčelního kloubu. Z resekátu hlavičky femuru byl histologicky prokázán plazmocytom. Dle doplněných vyšetření byla stanovena diagnóza mnohočetného myelomu s produkcí paraproteinu IgG kappa, stadium IIIA dle Durie-Salmona. Dle standardních postupů byly podány čtyři cykly chemoterapie CTD junior (cyklofosamid, thalidomid, dexametazon), kterými bylo dosaženo VGPR (very good partial remission). V dalším kroku byl pacient směřován k autologní transplantaci kostní dřeně, bohužel ještě před jejím provedením došlo k časně extramedulární progresi v oblasti levé kyčle (v místě původní patologické fraktury). Tato progresi onemocnění byla verifikována histologicky, a proto bylo rozhodnuto o podání 4 cyklů režimu s bortezomibem k potlačení aktivity choroby, s následným provedením autologní transplantace. Nicméně ještě před zahájením chemoterapie se u tohoto pacienta objevily teploty provázené nárůstem hodnoty CRP. V prvním kroku byl ambulantně nasazen ciprofloxacin, který však byl zcela bez efektu, a proto byl nemocný přijat na naše oddělení. Při přijetí byla přítomna významná elevace CRP (240 mg/l), pacient trpěl výraznou únavou, nechutenstvím, přetrvávaly vy-

soké teploty, ale byl bez jakýchkoliv jiných známek infekčního onemocnění. Ze zobrazovacích metod byl proveden rentgenový snímek hrudníku a ultrazvuk břicha (obojí negativní), dále ultrazvuk kyčelního kloubu (bez průkazu tekutinové kolekce), byly odebrány kultivace, a to včetně hemokultur, které byly také negativní. Po empirickém nasazení cefoperazonu došlo jen k mírnému poklesu CRP. Odebraná hodnota prokalcitoninu byla ale negativní (0,11 µg/l), což nás vedlo k podezření, že se jedná o neinfekční teploty spojené s aktivitou myelomu. Proto jsme se rozhodli podat za krytí antibiotiky chemoterapii CVD junior (cyklofosamid, bortezomib, dexametazon). Bezprostředně po zahájení léčby teploty zcela ustoupily a během deseti dnů došlo téměř k normalizaci hodnoty CRP (graf 1), současně kompletně odezněla také klinická symptomatologie. Nemocný mohl být propuštěn domů a následně ambulantně absolvoval tři cykly s bortezomibem a poté autologní transplantaci dřeně, kterou bylo dosaženo parciální remise onemocnění. V současnosti je pacient na udržovací terapii thalidomidem, na které bylo prozatím dosaženo VGPR.

Kazuistika č. 2

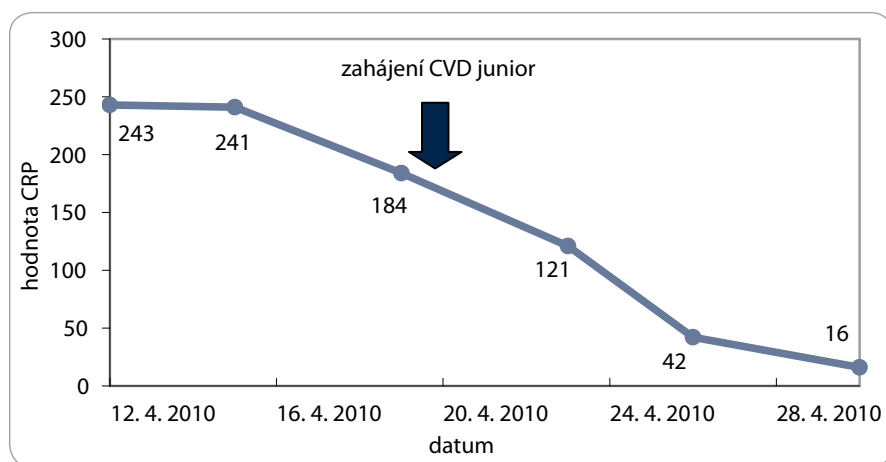
Obdobnou situaci jsme pozorovali u 54letého pacienta, který byl sledován s diagnózou mnohočetný myelom od roku 2003, postupně absolvoval autologní transplantaci, léčbu thalidomidem, bortezomibem i lenalidomidem. V červenci 2009 došlo k další progresi cho-

roby, která již byla na podávanou léčbu rezistentní. Nejprve byla podána chemoterapie platinovým režimem ESHAP, která však byla zcela bez efektu, a naopak došlo k dalšímu nárůstu hodnoty paraproteinu. Pro hyperviskózní syndrom musely být provedeny dvě plazmaferézy a následně jsme podali 100 mg melphalanu. Po regeneraci krevního obrazu se u pacienta objevily febrilie s elevací CRP (168 mg/l) a pacient byl z tohoto důvodu hospitalizován. Provedená zobrazovací a kultivační vyšetření neprokázala jasný zdroj infekce, pacient byl přeléčen širokospektrými antibiotiky, nicméně zcela bez efektu na febrilie či hladinu CRP. Současně jsme prokázali další nárůst hodnoty paraproteinu, což nás vedlo k suspekci na souvislost febrilií s aktivitou nemoci. Toto podezření potvrdila i nízká hodnota prokalcitoninu (0,26 µg/l). Vzhledem k tomu, že u tohoto pacienta již byly vyčerpány léčebné možnosti, podali jsme terapeuticky pouze 20 mg dexametazonu. I po této již paliativní léčbě došlo přechodně k parciálnímu efektu s poklesem hladiny CRP a ústupu teplot a pacient mohl být z nemocnice propuštěn. Nicméně během krátké doby pacient umírá v důsledku fatálního krvácení do trávicího traktu při závažném trombocytopenii.

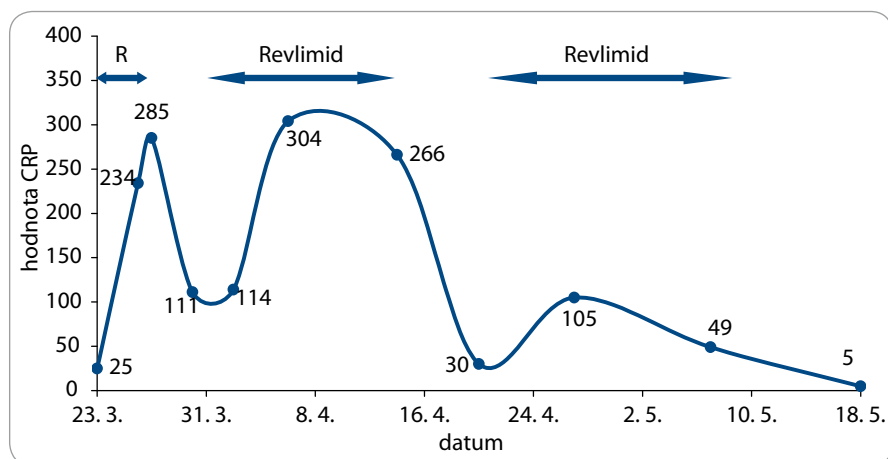
Febrilie asociované s podáváním léků (drug-related fever)

Kazuistika č. 3

65letá pacientka s mnohočetným myelomem byla na naší klinice léčena již od roku 1995 a během této doby postupně absolvovala autologní transplantaci kostní dřeně, terapii thalidomidem i bortezomibem. Pro progresi onemocnění byla od ledna 2009 zahájena léčba lenalidomidovým režimem. Při této terapii se opakovaně objevily febrilie se současnou elevací CRP. Klinicky byla ale pacientka po celou dobu v dobrém stavu, bez jiných projevů infekčního onemocnění a nebyl nalezen infekční fokus. Na základě těchto údajů bylo vysloveno podezření na možnou souvislost s podáváním lenalidomidu. Proto byla plánovaná přijata k hospitalizaci, v jejímž úvodu byla hodnota CRP 25 mg/l a pacientka byla afebrilní. Již druhý den po zahájení užívání lenalidomidu se objevila ho-



Graf 1. Tumor – related fever: vývoj hodnoty CRP po zahájení léčby s bortezomibem.



Graf 2. Drug – related fever: vývoj CRP při léčbě lenalidomidem.

rečka, pro kterou byl empiricky nasazen ciprofloxacin. V následujících dnech došlo k významnému nárůstu CRP (až na 285 mg/l), proto jsme vzhledem k nemožnosti vyloučit infekční komplikaci ukončili podávání lenalidomidu a pozměnili jsme antibiotickou léčbu na cefalosporin 3. generace cefoperazon/sulbactam. V rámci pátrání po infekčním fokusu jsme provedli rentgenový snímek hrudníku a vedlejších nosních dutin, ultrazvuk břicha, gynekologické a stomatologické vyšetření. Těmito metodami, stejně jako kultivačním vyšetřením, nebyl prokázán infekční fokus. Hodnota prokalcitoninu byla opakovaně negativní či pouze nesignifikantně zvýšená (maximální hodnota 0,62 µg/l), což svědčilo proti infekční příčině febrilií, a proto jsme tento stav uzavřeli jako neinfekční febrilie spojené s užíváním lenalidomidu. Tento fakt následně potvrdila skutečnost, že po vysazení lenalidomidu došlo opět k vymizení febrilií a poklesu hladiny CRP. Proto jsme se rozhodli pokračovat v léčbě lenalidomidem za současného zajištění perorálním antibiotikem a antipyretiky. Celkem byly takto podány 4 cykly léčby již bez dalších komplikací a hodnota CRP se v průběhu léčby postupně snižovala (graf 2). Po těchto čtyřech cyklech bohužel došlo opět k progresi onemocnění, která vedla ke změně léčebného přístupu.

Diskuze

Prokalcitonin je proenzym kalcitoninu, který je produkován v C-buňkách štítné žlázy a za normálních okolností je uvol-

ňován do krve pouze v malém množství [1]. Jeho hladina významně narůstá při závažných bakteriálních, mykotických a parazitárních infekcích, při kterých je prokalcitonin vyplavován v důsledku systémové odpovědi na cirkulující endotoxiny a zánětlivé cytokiny. Ke zvýšení produkce prokalcitoninu dochází i v důsledku rozsáhlého tkáňového poškození (např. velké operace, traumata apod.) [1–3]. Při těžkých infekcích je prokalcitonin produkován i extra-thyroidálně, neboť bylo potvrzeno, že také u pacientů po totální thyreoidektomii dochází během těžké infekce k elevaci jeho hladiny. Experimentálně bylo prokázáno, že zdrojem jsou aktivované tkáňové monocyty a makrofágy [4]. Jakou roli má prokalcitonin v patofyziologii sepse, není zatím přesně známo. V pokusech in vitro zvyšuje syntézu oxidu dusnatého, podobně jako např. endotoxin či TNF-alfa. Zdá se tedy, že prokalcitonin působí jako modulátor zánětlivé kaskády, a nelze vyloučit i následný negativní dopad na stav septického pacienta [1].

U hematologických nemocných není často možné řídit se běžnými laboratorními ukazateli, jako je např. leukocytóza s posunem v diferenciálním rozpočtu, a to vzhledem k jejich možnému ovlivnění – např. leukopenie po léčbě, či naopak leukocytóza při léčbě kortikoidy apod. [4]. Stejně tak u C-reaktivního proteinu je při jeho využití za účelem odlišení původu teplot nevýhodou jeho nízká specifita – k elevaci dochází jak při infektu, tak i při

aktivitě nádorového onemocnění nebo vzácně, jak dokumentujeme v naší kauzistice, může jeho nárůst souviset i s podáním léků. C-reaktivní protein je bílkovinou akutní zánětlivé fáze a jeho tvorba v játrech je přímo ovlivňována interleukinem-6, který je jedním z hlavních mediátorů akutní zánětlivé odezvy organismu. Na význam stanovení CRP u mnohočetného myelomu nejsou jednotné názory. Existují studie, které prokázaly korelaci mezi sérovou koncentrací CRP a aktivitou onemocnění [5], jiní autoři ale význam jeho stanovení zpochybňují s vysvětlením, že jde o nespecifický protein akutní fáze. Zvýšení jeho koncentrace tak může souviset s různými, často i jen mírnými zánětlivými procesy, které mohou probíhat skrytě a dlouhodobě a které se u nemocných s mnohočetným myelomem vyskytují častěji z důvodu průvodní sekundární imunodeficiency, a to zejména v úvodu onemocnění [6]. Interleukin-6 je dnes považován i za hlavní růstový faktor myelomové populace [7]. Zvýšené koncentrace IL-6 byly zjištěny ve vzorcích kostní dřeně nemocných s aktivním onemocněním, nejvyšší koncentrace byly popsány u nemocných s plazmocelulární leukemií. Řadou studií byla popsána dobrá korelace jeho sérové koncentrace s tíží, aktivitou, event. prognózou choroby [8], jiné studie naopak tuto závislost nepotvrdily [9].

Prokalcitonin je vhodným markerem k odlišení původu teplot u hematologických pacientů. Na rozdíl od C-reaktivního proteinu nedochází u prokalcitoninu k jeho zvýšení u zánětů neinfekční etiologie [1–3]. Hodnota prokalcitoninu u pacientů s neinfekčními febriliemi je velmi nízká (pod 0,1 ng/ml), naopak velmi vysoká je v případech závažných infekcí (6–50 ng/ml) a pouze lehce zvýšená je u lokálních infekcí (0,1–5 ng/ml). Hodnotou prokalcitoninu se však není možné řídit v případech virových infekcí [1]. Poločas rozpadu prokalcitoninu v séru je 22–33 hod, nicméně u pacientů s renální dysfunkcí může být tento poločas prodloužen až o 30 % [1].

Prokalcitonin je dnes nejčastěji využíván v akutní medicíně k odlišení syndromu systémové zánětlivé odpovědi od septického stavu u kriticky nemoc-

ných [1] či v revmatologii k odlišení aktivity systémového onemocnění pojiva od infekční komplikace [4]. Podezření na neinfekční etiologii teplot je nutné zvážit vždy u pacientů s tumory, které mají velký buněčný obrat – typicky u maligních lymfomů, ale jak vyplývá z naší kazuistiky, také u pacientů s mnohočetným myelomem. Pokud je pacient v celkově dobrém stavu, bez známek infekčního onemocnění či septického stavu, musíme pomýšlet na možnou souvislost s aktivitou nádorového onemocnění. Prokážeme-li těsnou časovou koincidence teplot s aplikací léků, nelze vyloučit ani tuto spojitost. Známý je např. výskyt teplot související s podáváním cytosin-arabinosidu či trans-retinové kyseliny. V důsledku rychlého rozpadu nádorových buněk vznikají teploty také při podávání monoklonálních protilátek [2].

Závěr

Rychlé rozlišení etiologie teplot u onkologických pacientů je velmi důležité,

jelikož následně zvolené terapeutické postupy se zásadně liší a nesprávné rozhodnutí by mohlo vést k poškození nemocného [2,3]. CRP je známé jako senzitivní marker zánětu, ale jeho praktické využití omezuje nízká specifita. U pacientů s infekčními a neinfekčními teplotami není signifikantní rozdíl v mediánu hodnoty CRP. CRP proto není vhodným markerem pro jejich diferenciální diagnostiku [3]. Vyšetření hladiny prokalcitoninu může usnadnit identifikaci nemocných s neinfekčními teplotami, u kterých bychom zbytečně odkládali podání chemoterapie z důvodu podezření na možnou infekční komplikaci. Zatímco u maligních lymfomů jsou teploty jedním z nejčastějších projevů onemocnění, u nemocných s mnohočetným myelomem není tento jev častý. Přesto je nutné tuto možnost zvážit při rozhodování, jestli podat antibiotickou léčbu, či naopak zahájit chemoterapii, resp. pokračovat v léčbě aktivního nádorového onemocnění.

Literatura

1. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta* 2005; 351(1–2): 17–29.
2. Schüttrumpf S, Binder L, Hagemann T et al. Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations. *Clin Infect Dis* 2006; 43(4): 468–473.
3. Schüttrumpf S, Binder L, Hagemann T et al. Procalcitonin: a useful discriminator between febrile conditions and different origin in hemato-oncological patients? *Ann Hematol* 2003; 82(2): 98–103.
4. Šléglová O, Dejmková H, Uhrová J. Může stanovená hodnota sérového prokalcitoninu pomoci v diferenciální diagnostice mezi infekcí a akutním zhoršením u pacientů se systémovým autoimunitním onemocněním? *Čes Revmatol* 2010; 18(1): 4–11.
5. Bataille R, Boccadoro M, Klein B et al. C-reactive protein and beta2-microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992; 80(3): 733–737.
6. Maisnar V, Toušková M, Malý J et al. Význam vybraných sledovaných laboratorních ukazatelů pro diferenciální diagnostiku a sledování aktivity mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2002; 48(4): 290–297.
7. Klein B, Zhang XG, Jourdan M et al. Paracrine rather than autocrine regulation of myeloma cell-growth and differentiation by interleukin-6. *Blood* 1989; 73(2): 517–526.
8. Ludwig J, Nachbaur DM, Fritz E et al. Interleukin-6 is a prognostic factor in multiple myeloma. *Blood* 1991; 77(12): 2794–2795.
9. Ballester OF, Moscinski LC, Lyman GH et al. High levels of interleukin-6 are associated with low tumor burden and low growth fraction in multiple myeloma. *Blood* 1994; 83(7): 1903–1908.