

FDG-PET/CT dokumentované vymizení nekrobiotického xantogranulomu při potlačení tvorby monoklonálního imunoglobulinu bortezomibem, lenalidomidem a dexametazonem

Popis případu a přehled literatury o léčbě nekrobiotického xantogranulomu

Zdeněk Adam¹, Luděk Pour¹, Zdeněk Řehák², Klára Dvořáková³, Renata Koukalová², Josef Feit³, Petr Kameník⁴, Marta Krejčí¹, Martin Štork¹, Martin Krejčí¹, Viera Sandecká¹, Ivanna Boichuk¹, Zdeněk Král¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

²Oddělení nukleární medicíny Masarykův onkologický ústav Brno

³Patologicko-anatomické oddělení, Nemocnice Jihlava

⁴Interní oddělení Nemocnice Jihlava

Nekrobiotický xantogranulom je vzácné chronické onemocnění, řazené do skupiny non-Langerhans cell histiocytóz. Může mít závažné mimokožní příznaky. Obvykle je asociováno s monoklonální gamapatií typu MGUS nebo s mnohočetným myelomem. V textu popisovaný případ nekrobiotického xantogranulomu byl diagnostikován rok po stanovení diagnózy asymptomatického myelomu. Po léčbě složené z bortezomibu, lenalidomidu a dexametazonu bylo dosaženo kompletní remise mnohočetného myelomu, což znamená, že byla potlačena tvorba monoklonálního imunoglobulinu, takže nebyl detekovatelný ani imunofixační elektroforézou a v téže době vymizela kožní i jaterní ložiska nekrobiotického xantogranulomu na FDG-PET/CT zobrazení. Tento případ dokumentuje kauzální souvislost mezi monoklonálním imunoglobulinem a nekrobiotickým xantogranulomem.

Klíčová slova: nekrobiotický xantogranulom, mnohočetný myelom, monoklonální gamapatie.

Complete remission of necrobiotic xanthogranuloma after disappearance of monoclonal immunoglobulin induced by bortezomib, lenalidomid and dexamethasone

Necrobiotic xanthogranuloma (NXG) is a rare chronic condition, belonging to the group non-Langerhans cell histiocytoses, which is relevant due to the possibility of extracutaneous involvement and association with systemic diseases, particularly monoclonal gammopathy, MGUS and multiple myeloma. The case reported here NXG was diagnosed after 1 years of evolution in patient with asymptomatic multiple myeloma. After treatment with bortezomib, lenalidomid and dexamethasone, there was evident abrupt decrease of monoclonal immunoglobulin to not measurable level (complete remission of multiple myeloma) and in the same time was evident disappearance of cutaneous and hepatic lesions of NXG on FDG-PET/CT.

The etiopathogenetic association of monoclonal immunoglobulin with NXG is documented in this case report with disappearance of NXG in the time of disappearance of monoclonal immunoglobulin.

Key words: necrobiotic xanthogranuloma, multiple myeloma, monoclonal gammopathy.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., adam.zdenek@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(6): 352–356

Článek přijat redakcí: 21. 4. 2021

Článek přijat po recenzích: 26. 8. 2021

Úvod

Nekrobiotický xantogranulom (NXG) je vzácným, velmi pravděpodobně reaktivním histiocytárním onemocněním. Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig) je popsána u velké většiny nemocných, ale přesná etiopatogenetická souvislost M-Ig s tímto nálezem není známa. Nicméně souvislost mezi NXG a M-Ig potvrzuje tento případ mnohočetných kožních, ale i hepatálních ložisek NXG, která vymizela při léčbě, vedoucí k poklesu M-Ig pod měřitelné hodnoty. Vývoj ložisek NXG byl sledován pomocí opakovaných FDG-PET/CT vyšetření. Tento popis případu může být stimulem pro vyvinutí maximální snahy o dosažení kompletní remise monoklonální gamapatie u pacientů s NXG. Nekrobiotický xantogranulom je uveden v histologické klasifikaci krevních chorob ve skupině histiocytárních onemocnění. V roce 2020 se poprvé objevila v odborné literatuře (1) kritéria této nemoci, která uvádí tabulka 1.

Tab. 1. Diagnostická kritéria nekrobiotického xantogranulomu z roku 2020 (1)

Velká kritéria
Kožní papuly, plaky a noduly často obvykle žluté nebo oranžové barvy.
Histopatologické znaky – palisádovité granulomy s lymfoplazmocytyckým infiltrátem a zóny nekrobiózy, dále ložiska obsahujícími cholesterol a také obrovské mnohojaderné Toutonovy buňky.
Malá kritéria
Monoklonální imunoglobulin (paraproteinemie).
Periorbitální či kožní lokalizace.
<i>Pro stanovení diagnózy je třeba obou velkých kritérií a nejméně jedno malé kritérium, ale je třeba vyloučit reakci kolem cizího tělesa anebo jinou zjištělou příčinu.</i>

Popis případu

Muž, narozený 1957, byl do naší ambulance odeslán v dubnu roku 2019 z Hematologického oddělení nemocnice Jihlava, kam se dostal pro vysokou hodnotu celkové bílkoviny, která vždy budí podezření na zvýšenou koncentraci imunoglobulinů, ať již polyklonálních, nebo monoklonálního imunoglobulinu. V tomto případě se jednalo o vysokou koncentraci M-Ig typu IgG kappa v séru, dosahující hodnoty 32 g/l. V trepanobiopsii bylo popsáno 2–20 % klonálních plazmocytoů. Vstupní rentgenové vyšetření skeletu neprokázalo žádné osteolytické změny, typické pro mnohočetný myelom. Koncentrace hemoglobinu byla 141 g/l a hodnoty kreatininu a kalcia v séru byly v normě. Diagnóza byla uzavřena jako asymptomatický myelom.

V rámci kompletnosti pohledu bylo v červnu 2019 provedeno první FDG-PET/CT vyšetření, které se na první pohled jevílo být bez patologického nálezu. Byla popsána mírně zvýšená akumulace fluorodeoxyglukózy (FDG) v retromandibulární uzlině vpravo a zvýšená akumulace FDG v podkoží pravého stehna, ale průměr ložiska byl menší než 1 cm. Kožní ložisko bylo považováno za drobnou kožní zánětlivou reakci a nijak jsme jej nekontrolovali. Ale jak se při dalším vyšetření ukázalo, šlo zřejmě o počínající nekrobiotický xantogranulom. Zobrazená retromandibulární uzlina nebyla ale tak velká, aby byla dobře hmatná.

Druhé FDG-PET/CT vyšetření bylo provedeno skoro o rok později, v květnu 2020, a toto vyšetření již přineslo překvapivý patologický nález několika ložisek zvýšené akumulace, ale ne v kostech. Byla popsána zvětšená jugulární uzlina vpravo velikosti 15 mm zvýšeně akumulující FDG

(SUV_{max} 3,73). Dále pak byla v low-dose CT vyšetření popsána zvětšená játra. Pravý lalok kraniokaudálně měřil 16 cm a měl nehomogenní strukturu. Slezina se oproti přechozímu vyšetření také zvětšila. Na skeletu byla zřetelná osteoporóza a prolomená horní krycí ploška těla obratle L2. V kůži a podkoží femorální oblasti vpravo laterálně byl již na low-dose CT zřetelný infiltrát 24 x 24 x 12 mm. V PET obraze tohoto vyšetření bylo překvapivě více ložisek s patologickou akumulací FDG v obou lalocích jater s maximem kaudálně (SUV_{max} do výše 6,5). Izolovaně aktivní ložisko povrchově laterálně na pravém stehně intenzivně akumulovalo FDG, takže hodnota SUV_{max} dosáhla 12,15. Biochemické vyšetření v té době dokumentovalo normální bilirubin, z jaterních enzymů pouze AST bylo zcela nepatrně vyšší 1,01 μ kat/l.

Domluvili jsme přešetření těchto ložisek na Interním oddělení Nemocnice Jihlava. V plánu bylo odebrat histologii z podkožního ložiska a případně provést biopsii ložiska v játrech. Odběr histologie proběhl v nemocnici Jihlava a stejně tak i první histologické hodnocení podkožního ložiska.

Patoložka v excizi z kožního ložiska popsala rozsáhlý granulomatózní zánět, zasahující do tukové tkáně, s četnými velkými mnohojadernými histiocyty, se septy místy fibrotizujícími, místy se znakem nekrobiózy, ale bez pěnítych buněk. Plazmocyty byly jen místy a byly dle barvení kappa a lambda řetězců polyklonální. Histologický závěr: nekrobiotický xantogranulom bez pěnítych buněk.

Tenkojehlová biopsie z jater nepřinesla diagnostický závěr. Ve FN Brno se zvažoval operační odběr vzorků z jater na histologii, ale chirurgové jej vyhodnotili jako extrémně rizikový a jeho provedení nedoporučili.

V listopadu 2020 se pacient i přes všechny tyto nálezy cítil stále zdrav, neměl pocit, že by byl svoji nemocí nějak omezován, jedinou novinkou byla přítomnost tlaku v pravém podžebří, když ležel v posteli, což dříve nemíval.

Třetí FDG-PET/CT vyšetření, jehož cílem bylo dokumentovat dynamiku procesu vzhledem ke zcela nejasnému vývoji, bylo provedeno v listopadu 2020. Toto vyšetření zjistilo, že akumulace v jugulární uzlině na krku vpravo se zvýšila, oproti předchozí hodnotě 3,73 SUV_{max} dosáhla hodnoty 7,72. V játrech se objevila nehomogenní struktura, byla patrna progresse hypodenzních ložisek a velké ložisko v segmentu S6 mělo nyní i centrální nekrozu. Průměr ložiska v S6 segmentu byl 5 cm, na předchozím vyšetření byl průměr jen 3,5 cm. Hepatosplenomegalie byla stacionární, pankreas a ledviny bez expanze. Na povrchu těla v kůži a podkoží byla nalezena vícečetná patologická ložiska ve shodě s PET zobrazením největší na proximálním předloktí, vpravo, laterálně na paži vpravo dále v polovině levé paže a další ložisko na DKK laterálně na pravém stehně a distální třetině pravého lýtka mediálně, všechna do průměru 1 cm. V PET obraze byla zřetelná splývající ložiska v játrech, největší v segmentu S6, toto ložisko bylo aktivní v povrchovém lemu a neaktivní centrálně (nejspíše nekrotizace).

Při porovnání s předchozím vyšetřením v květnu 2020 se míra akumulace FDG zvýšila v absolutních hodnotách SUV_{max}. Dále v játrech přibýly nehomogenity v rozložení farmaka, ale bez přesvědčivých ložisek. Povrchově v kůži a podkoží bylo popsáno 5 hypermetabolických ložisek, na proximálním předloktí SUV_{max} 10,03, laterálně na paži vpravo SUV_{max} 20,64, v polovině levé paže SUV_{max} 15,7, dorsálně na hrudníku SUV_{max} 4,48