

Gyakoribb mint gondolnánk: myeloma multiplex szekunder osteoporosis képében*

A csonttritkulás a leggyakoribb csontbetegség, az epidemiológiai vizsgálatok alapján a nők felénél, a férfiak egyötödénél 50 éves kor felett csonttörés következik be. Nőknél a menopausa időszakában az ösztrogénszint csökkenése a csontvesztéshez vezető fő ok. Férfiaknál is csökken a nemi hormonok biológiai hozzáférhetősége. Mindkét nemnél azonban számos egyéb tényező is szerepet játszik az osteoporosis kialakulásában: genetikai és környezeti tényezők. Az osteoporosist elsődlegesen primer és szekunder csoportokra oszthatjuk. E klasszifikációt *Albright* vezette be, és a klinikusokat azóta is emlékezteti, hogy a frissen diagnosztizált osteoporosis hátterében valamilyen eddig fel nem ismert betegség állhat. Tehát szekunder osteoporosist akkor beszélünk, ha ismert egy jól körülírható betegség vagy állapot, amely a csontvesztéshez, illetve fokozott törési kockázathoz vezet. Szekunder osteoporosis a férfiak mintegy kétharmadát, több mint felét a premenopauzális és perimenopauzális nőknek és körülbelül egyötödét a posztmenopauzális nőknek érinti. Oki tényezőként a hematológiai betegségek is szerepet játszanak. A továbbiakban a leggyakrabban súlyos csonttritkulás képében jelentkező betegséggel, a myeloma multiplex-szel foglalkozom.

A myeloma multiplex (MM) a vérképző rendszer multifokális, monoklonális daganatos betegsége, mely a csontvelőben kezdődik, és a rendellenes plazmasejtek magas száma jellemzi. A plazmasejtek nagyszámú myeloma antitestet vagy más néven „M” fehérjét termelnek, ami felhalmozódik és kimutatható a vérben, illetve súlyos esetben a vizeletben is, és oszteolitikus csontléziók, patológiás törések, anaemia, veseelégtelenség, hypercalcaemia kialakulásáért felelős. A plazmasejtes myeloma spektruma az indolens formától az agresszív, disszeminált betegségen keresztül a plazmasejtes leukémiáig terjed. A myeloma elsősorban időskorban fordul elő, a diagnózis felállításakor az átlagos életkor 60–70 év, a betegek kevesebb mint 2%-a 40 év alatti. Magyarországon évente kb. 300–350 új esettel, és egy adott időszakban kb. 900–1000 élő, gondozott myelomás beteggel lehet számolni.

Néhány myeloma multiplexben szenvedő betegnél kevés és gyakran nem jellemző tünet jelenik meg, vagy akár egyáltalán nincsenek tünetek a betegség korai stádiumában, ami rendkívül nehezíti a diagnózist. Egyes esetekben a betegség bizonytalan tüneteket okozhat, melyek először más betegségnek látszanak. A betegség vezető tünete a csontérintettség, ami diffúz osteoporosis, gócos osteolyticus csontváltozások, patológiás törések, hypercalcaemia és csontfájdalom tüneteivel jár. A myeloma multiplexben látott litikus folyamat nagymértékben különbözik bármely más daganat csontme-

tasztázisától, amennyiben a csontreszorpciót nem követi csontújdonképződés. A csonteltérések myeloma multiplexben 95%-ban jönnek létre. A leggyakrabban érintett csontok csökkenő sorrendben: ágyéki, háti, nyaki csigolyák, a femur proximális harmada, bordák (80%), koponyacsontok (10%), medence, sternum és a humerus (10%). Ritka a kéz és láb rövid csöves csontjaiban. A számos vázrendszeri eltérést összefoglalóan szeptális eseményeknek (SRE) nevezzük. Amennyiben a csonttünetek mellett vérszegénység, fáradtság, gyakori fertőzések, vérzékenység, veseproblémák is jelen vannak, szinte biztosak lehetünk abban, hogy malignusbetegséggel állunk szemben.

A csontbetegség biológiája

A myeloma sejtek csontvelői mikro környezetbe történő klonális expanziója az osteoclast aktivitás fokozását és az osteoblastaktivitás csökkentését okozza, aminek eredményeképpen a formáció és reszorpció normális egyensúlya felborul. A folyamat hátterében a RANK/RANKL/OPG rendszer regulációjának zavara fontos szerepet játszik. Normál körülmények között ez a rendszer felelős az osteoclastok képződése és a csontlebontás szabályozásáért. A myelomasejtek felborítják a RANKL és az OPG közötti egyensúlyt, fokozzák a RANKL- és csökkentik az OPG-termelést. A RANKL/OPG-arány egyensúlyának megbomlása az, ami az egyensúlyt a csontbontás irányába tolja el. A rendszer egyensúlyának visszaállítása OPG vagy szolubilis RANK adásával a myeloma csontthatásai kivédhetők. A fenti tényezőkön kívül a myelomasejtek számos, korábban osteoclast-aktiváló fehérjének (OAF) nevezett kemokint és citokint termelnek, melyek erősítik a csontbontó hatást. Ezen anyagok közé tartoznak a RANKL-dependens módon ható macrophag inhibitory protein (MIP-1 α , MIP-1 β) és a RANKL-independens hepatocytá növekedési faktor (HGF), IL-3, IL-6, IL-1, parathormon related peptid (PTHrp), illetve a stromasejt-eredetű-faktor-1 α (SDF-1 α). Ezen citokinek és növekedési faktorok egy része a myelomasejtek által, más része az osteoclastokból, míg harmadrésze a csontmátrixból a reszorpció hatására szabadul fel, és egymástól függő, egymás hatását erősítő patológiás kört alakítanak ki a daganatos plazmasejtek és az osteoclastok között. Az osteoclastokra kifejtett és többé-kevésbé jól feltárt stimulációs hatások mellett a myelomasejtek az osteoblastműködést is befolyásolják. In vitro adatok szerint a myelomasejtek gátolják az osteoblast-előalakok differenciációját és fokozzák az érett osteoblastok apoptózisát. A folyamat hátterében az osteoblast differenciációban központi szerepet játszó Wnt-szignálút befolyásolása áll. A myeloma-sej-

* A szerkesztőséghez írt levél megjelentetését a Janssen-Cilag cég támogatta.

tek dickkopf-1- (Dkk1) fehérjét termelnek, amely a Wnt-szignálút inhibitora, így in vitro adatok szerint gátolja az osteoblastok differenciációját és működését. A myelomasejtek egy másik szolúbilis Wnt inhibitor is termelnek, a Frizzle-related protein-2-t (sFRP-2). Fentiekén kívül az IL-7- és IL-3-citokinek szintjei is emelkedettek myelomásokban, és ezen anyagok direkt vagy indirekt gátolják az osteoblast-differenciációt. Összességében a Dkk1, sRFP-2 az IL-3, IL-7 és a RANKL növekedésével együtt, szelektíven gátolják a csontújdonképződést, a normális remodellinget.

Diagnosztika

A rendellenességeket klinikai okokból elvégzett vérvizsgálattal lehet meghatározni. Ezért a myeloma multiplexet gyakran diagnosztizálják rutin vérvizsgálat közben, amikor a jelentősen gyorsult süllyedés figyelemkeltő lehet. Feltételezett csontérintettségben szenvedő beteg diagnosztikájában első helyen a képalkotó technikák állnak, mint a csontrentgen, CT, MRI vagy 18F-fluorodezoxiglukóz PET. Azonban ezek a módszerek csak a pozitív betegek azonosítására alkalmasak, a korai diagnózisban, a betegség progressziójának és a terápiás válasz monitorozásában szerepük korláto-

zott. Az első választandó képalkotó vizsgálat mindig a kétirányú szummációs röntgenfelvétel, amit szükség szerint CT-, MR-vizsgálattal kell kiegészíteni. Csontizotópvizsgálat, illetve a lokalizációt pontosabban jelölő SPECT-vizsgálatok rendkívül fontosak, azonban myelomában a csökkent osteoblastaktivitás miatt nem informatív, ne végezzük. Hasznos lehet az osteodensitometerrel detektált gravis és diffúz csontvesztés is. A laboratóriumi tesztek közül a csontanyagcsere biokémiai markerei specifikusan jellemzik a csontbontás, -építés ütemét, és szorosan kapcsolódnak a csonttérést létrehozó folyamatokhoz. Gyakori lelet a jelentős hypercalcaemia, amit szuprimált parathormonszint kísér. Amennyiben osteoporotikus betegünk esetén az elvégzett vizsgálatok alapján myeloma lehetősége merül fel, hematológiai centrumba irányítása a legfontosabb, ahol a modern kezelések birtokában ma már 10 éves túlélés biztosítható, másrészt a csontfolyamat specifikus kezelése is biztosítható a rezorpciógátló intravénás biszfosfonátokkal, illetve a malignus-klónra és a csontra egyaránt ható, a csontépítést fokozó proteoszómagátlókkal.

Nagy Zsolt dr.
Simmelweis Egyetem, Budapest