

MECANISME FIZIOPATOLOGICE IMPLICATE ÎN APARIȚIA COMPLICAȚIILOR INFECȚIOASE DIN MIELOMUL MULTIPLU

Amelia Găman¹, G.Găman²

¹ Conf.univ., doctor în Științe medicale, medic primar interne și hematologie, Fiziopatologie, UMF Craiova

² Prof.univ., doctor în Științe medicale, medic primar interne și hematologie, Hematologie, UMF Craiova

Cuvinte cheie

mielom multiplu, complicații
infecțioase

Complicațiile infecțioase sunt frecvente la pacienții cu mielom multiplu (MM), fiind favorizate de hipogamaglobulinemia policlonală, granulocitopenie și alterarea funcției polimorfonuclearelor neutrofile, anomaliile activității opsonizante a complementului, imunosupresia indusă de corticoterapie și tratamentul citostatic. Existența unor afecțiuni asociate (diabet zaharat, afecțiuni renale sau bronhopulmonare) crește riscul de apariție a unor complicații infecțioase severe.

Keywords

multiple myeloma, infectious
complications.

Pathophysiological mechanisms for infectious complications in multiple myeloma

Infectious complications are frequency in patients with multiple myeloma because hypogammaglobulinemia, granulocytopenia, altered leukocytes and complement functions, immunosupresion induced by corticotherapy and chemotherapy .Associated diseases (diabetes mellitus , renal or pulmonary diseases) increase the risk for severe infectious complications.

Introducere

Mielomul multiplu este o gamapatiie monoclonală malignă caracterizată de proliferarea unei clone de celule mielomatoase responsabilă de apariția leziunilor osteolitice (favorizând fracturile pe os patologic și compresiunile nervoase), infiltrația măduvei osoase hematogene (cu apariția insuficienței medulare), producția de proteină anormală – component M (responsabilă de lezarea rinichilor, apariția sindromului de hipervâscozitate și amiloidozei secundare), instalarea deficitului imun (favorizând apariția infecțiilor).

Infecțiile reprezintă complicațiile cele mai frecvent întâlnite în mielomul multiplu, fiind urmate de complicațiile hemoragice, neurologice, renale, legate de hipercalcemie, amiloidoză.

Mecanismul care stă la baza apariției acestor complicații infecțioase este mixt, în realizarea lui

fiind implicate mai multe verigi fiziopatologice și anume:

- proliferarea celulelor mielomatoase în măduva osoasă hematogenă determină diminuarea hematopoeziei normale cu instalarea insuficienței medulare și a citopeniilor periferice, inclusiv apariția leucopeniei și *granulocitopeniei*;

- imunoglobulinele monoclonale secretate de către clona malignă pot adera la leucocite determinând *scăderea capacității lor funcționale* (fagocitoză, bactericidie) sau la unele fracțiuni ale complementului, inducând *anomalii ale capacității opsonizante* ale acestuia;

- *deficitul imun umoral* – creșterea componentului monoclonal mielomatos se însoțește de o scădere a celorlalte imunoglobuline normale cu instalarea unei *hipogamaglobulinemii policlonale*. Diminuarea numărului și capacității funcționale a limfocitelor B policlonale antrenează alterarea

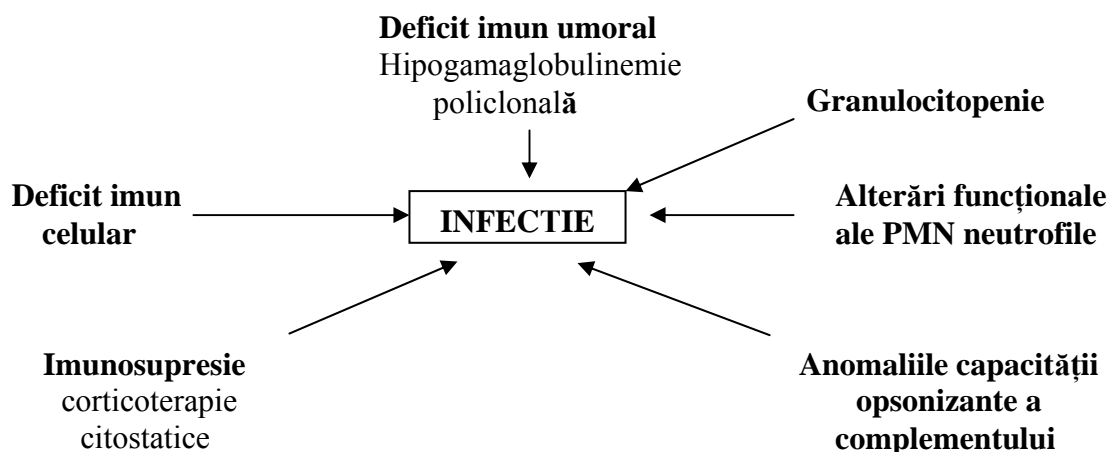


Figura 1 Mecanisme fiziopatologice implicate în apariția complicațiilor infecțioase din MM

capacității limfocitelor B de a răspunde la anumite antigene și inhibarea formării anticorpilor, în cadrul răspunsului imun primar și secundar și, implicit, scăderea capacității de apărare a organismului.

- *imunitatea de tip celular*, dependentă de limfocitele T, este mai puțin afectată, exprimându-se prin scăderea reactivității *in vitro* a limfocitelor T la mitogeni; anomaliile limfocitelor T, celulelor NK și monocitelor amplifică deficitul imun umoral.

- *imunosupresia*, determinată de corticoterapie și tratamentul citostatic, amplifică riscul infecțios.

Material și metodă

Am urmărit frecvența, mecanismul fiziopatologic de apariție și factorii favorizanți pentru apariția complicațiilor infecțioase la 44 pacienți cu mielom multiplu internați în Clinica de Hematologie Craiova pe o perioadă de doi ani.

Repartiția pacienților s-a realizat în funcție de vârstă, sex, mediu de proveniență, tipul de MM și stadiul clinic, prezența sau absența complicațiilor infecțioase și localizarea acestora. S-au urmărit antecedentele pacienților în ceea ce privește contactul cu substanțe toxice, expunerea la radiații, administrarea de medicamente, asocierea unor afecțiuni preexistente, tipul de tratament specific aplicat.

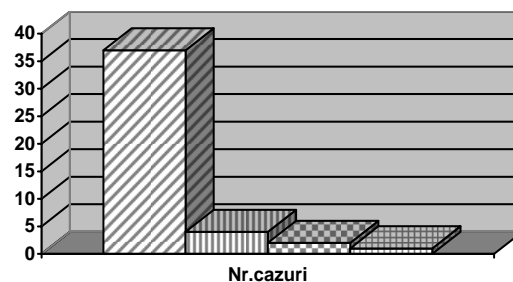
Constantele biologice determinate au fost: valoarea hemoglobinei, numărul de leucocite și aspectul formulei leucocitare, numărul de trombocite, aspectul frotiului de sange periferic și măduva osoasă hematogenă, reacții de fază acută (VSH, fibrinogen, proteina C reactivă), valoarea glicemiei, testele de citoliză și colestază hepatică, aspectul

electroforezei și imunelectroforezei, valoarea calcemiei, LDH-ului seric, valorile ureei, creatininei și acidului uric seric, prezența proteinei Bence-Jones în urină. La pacienții febrili s-au efectuat hemoculturi, uroculturi, examene bacteriologice din secreții, examene radiologice (pulmonare și în contextul bolii radiografiei de calotă craniană, coaste, stern, coloană vertebrală, bazin), ecografii abdominale.

Rezultate și discuții

Mielomul multiplu a fost mai frecvent întâlnit la pacienți în jurul vârstei de 70 ani, având o repartiție relativ egală în ceea ce privește sexul și mediul de proveniență. Din punct de vedere al componentului

Tip de component monoclonal	Nr.cazuri
MM tip IgG	37
MM tip IgA	4
MM tip IgM	2
MM nesecretant	1



□ MM tip IgG □ MM tip IgA □ MM tip IgM □ MM nesecretant

Figura 2 Repartiția cazurilor de MM în funcție de componentul monoclonal

monoclonal a predominat MM de tip IgG (37 cazuri), urmat de cel de tip IgA (4 cazuri) și IgM (2 cazuri). A existat și un caz de MM nesecretant.

Stadializarea clinică (Salmon și Durie) a evidențiat: 1 caz MM stadiul IIA, 31 cazuri MM stadiul IIIA, 9 cazuri stadiul IIIB, 3 cazuri fază de platou.

Stadializare MM (Salmon și Durie)	Număr
MM stadiul IIA	1
MM stadiul IIIA	31
MM stadiul IIIB	9
MM faza de platou	3

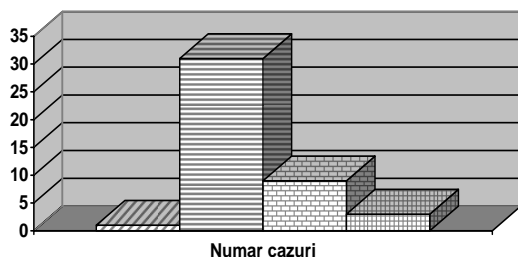


Figura 3 Stadializarea cazurilor de MM

Astenia fizică (87% din cazuri), durerile osoase (75% din cazuri) și infecțiile repetate cu diverse localizări (30% din cazuri) au fost prezente încă de la debutul bolii; 90% din pacienți au prezentat anemie, la 11% dintre aceștia existând un sindrom anemic grav, 25% leucopenie și 28% trombocitopenie. Plasmocitoza medulară a variat între 20-90%, VSH-ul a fost peste 100mm/h la majoritatea cazurilor, proteina C reactivă fiind prezentă la 90% din pacienți. Electroforeza a relevat hiperproteinemia la 97% din cazuri, la un sfert dintre pacienți proteinele totale fiind peste 12g/dl. Hiperuricemia a fost prezentă la jumătate din pacienți, hipercalcemia la aproape un sfert, iar insuficiența renală la 20% din cazuri. La 14% dintre pacienți a fost prezent sindromul de hipervâscozitate. Examenle radiologice au evidențiat leziuni osteolitice la trei sferturi din cazuri și osteoporoză în 11% din cazuri.

Radiografiile pulmonare efectuate la cazurile cu complicații infecțioase bronhopulmonare au evidențiat imagini de pneumonie bacteriană în 3 cazuri, pneumonie virală în 4 cazuri, bronhopneumonie- 1 caz, pleurezie- 1 caz.

Corticosteroizii au fost prezenți în aproape toate schemele terapeutice (mai puțin cazurile de MM în fază de platou tratate cu bifosfonați). Terapia

specifică a constat în : Dexametazonă în doze mari (41%), Melfalan + Prednison (38%), Dexametazonă + Ciclofosamidă (6%), cură VAD + bifosfonați (6%), Dexametazonă + bifosfonați (3%), bifosfonați (6%).

Complicațiile infecțioase favorizate de hipogamaglobulinemia policlonală au fost prezente la o parte dintre pacienți încă de la debut. Pe măsura evoluției bolii scăderea concentrației Ig serice policlonale la valori critice (sub 15-20% din valorile normale), granulocitopenia indusă de instalarea insuficienței medulare, afectarea funcțională a granulocitelor neutrofile, anomaliile activității opsonizante a complementului și imunosupresia favorizată de corticoterapie și tratamentul citostatic au determinat scăderea capacității de apărare antiinfecțioasă la acești pacienți.

Complicațiile infecțioase au fost prezente la jumătate dintre pacienții cu MM, în special aflați în stadiul III de boală, fiind reprezentate de infecții urinare – 10 cazuri, infecții bronhopulmonare – 9 cazuri, infecții cutanate – 3 cazuri (1 caz de stafilococ cutanat și 2 cazuri de zona zoster)

Tipul complicațiilor infecțioase în MM	Număr cazuri
Infecții urinare	10
Infecții bronhopulmonare	9
Infecții cutanate	3

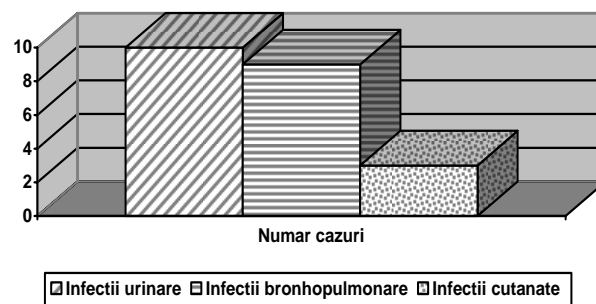


Figura 4 Profilul complicațiilor infecțioase la pacienții cu MM

Unele asocieri morbide (diabet zaharat, liti-aza renală, insuficiența renală, bronșita cronică, BPCO, fibroza pulmonară) au favorizat apariția complicațiilor infecțioase.

Infecțiile urinare au fost favorizate de prezența diabetului zaharat – 7 cazuri, litiazei urinare – 5 cazuri și insuficienței renale -9 cazuri, iar cele bronhopulmonare de preexistența bronșitei cronice

– 3 cazuri, BPCO – 2 cazuri și fibrozei pulmonare – 1 caz. Într-un caz erupția zosteriană a fost generalizată.

La nivelul aparatului respirator au fost frecvente infecțiile streptococice și cele cu *H.influenzae*, iar la nivelul tractului urinar cele determinate de bacilli Gram negativi. Infecțiile bacteriene au apărut în 25 % din cazuri în legătura cu scăderea critică a numărului de granulocite neutrofile (<500/mm³) sau prin afectarea funcțională a acestora (fagocitoză, bactericidie).

Complicațiile infecțioase au fost mai frecvente în primele luni de la inițierea chimioterapiei, reprezentând principala cauză de deces la un sfert dintre pacienți.

Tratamentul antiinfecțios mai frecvent utilizat a fost reprezentat de cefalosporine de generația III-IV, peniciline cu spectru larg, trimetoprim-sulfametoxazol, funcție de antibiogramă, cu particularități de administrare legate de prezența sau nu a insuficienței renale.

Concluzii

1. Complicațiile infecțioase au fost prezente la jumătate dintre pacienții cu MM, la un sfert reprezentând principala cauză de deces.

2. Mecanismele fiziopatologice implicate în apariția acestui tip de complicație au fost hipogamaglobulinemia policlonală, granulocitopenia și alterarea capacității funcționale a PMN neutrofile, anomaliile capacității opsonizante a complementului și imunosupresia determinată de administrarea corticoterapiei și terapiei citostatice specifice.

3. Prezența unor afecțiuni asociate (diabet zaharat, afecțiuni renale sau bronhopulmonare) și administrarea corticoterapiei și chimioterapiei citostatice agresive au favorizat apariția unor complicații infecțioase severe.

Bibliografie

1. **European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Annual report. On-going surveillance of *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecium*. Bilthoven: EARSS, 2002.**

2. **Fluit AC, Wiedelers CLC, Verhoef J, Schmitz FJ** - Epidemiology and susceptibility of 3,051 *Staphylococcus aureus* isolates from 25 university hospitals participating in the European SENTRY Study. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3727-32.

3. **Stefani S, Valardo P E** - Epidemiology of methicillin-resistant staphylococci in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 1179-1186.

4. **Kim S H, Park W B, Lee C.S et al** - Outcome of inappropriate empirical antibiotic therapy in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: analytical strategy using propensity scores. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 13-21.

5. **Rybak M J** - The efficacy and safety of daptomycin: first in a new class of antibiotics for Gram-positive bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (Suppl. 1): 24-32.

6. **Goldstein F W and Kitzis M D** - Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: no apocalypse now. *Clin Microb Infect* 2003;9:761-765.

7. **Moran G I, Krishnadasan A, Gorwitz R J, Fosherim G E, McDougal L K** - Methicillin-Resistant *S. aureus* infections among Patients in the Emergency Department *N Engl J Med*, 2006; 355: 666-74

8. **Deurenberg R H, Vink C, Kalenic S, Friedrich A W, Bruggeman C A and Stoberingh E E** - The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 222-235.

9. **Matynia B, Mlodzinska E, Hryniewicz W** - Antimicrobial susceptibility patterns of *Staphylococcus aureus* in Poland obtained by the National Quality Assurance Programme. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 379-385

10. **Min –Huia Tseng, Bo-Huang Wei, Wei-Jen Lin, Jang –Jih Lu, Shih-Yi Lee, Sheng –Ru Wang, Shyi-Jou Chen & Chih –Chien Wang** - Fatal sepsis and necrotizing pneumonia in a child due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Case report and literature review. *Scand J Infect Dis*, 2005;37:504-537.

11. **Harbarth S** - Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-recent advances and future challenges. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 1154-1162.

12. **Turnidge J** - Impact of Antibiotic Resistance on Treatment of Sepsis. *Scand J Infect Dis* 35:677-682,2003

13. **Mishal J, Sherer Y, Levin Y, Katz D, Embon E** - Two-stage Evaluation and intervention Program for Control of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in the Hospital Setting. *Scand J Infect Dis*, 2001; 33: 498-501.

14. **Cunha B A** - Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: clinical manifestations and antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11 (Suppl 4): 33-42.