

# Hyperviscositeitsyndroom bij plasmaceldyscrasieën

**Auteurs** E.J.M. Siemerink en W.M. Smit

**Trefwoorden** hyperviscositeitsyndroom, M-proteïne, plasmaceldyscrasieën

## Samenvatting

Een 71-jarige man werd verwezen met klachten van progressieve dyspneu en myocardischaemie bij een anemie en een sterk verhoogd totaal eiwit op basis van een monoklonaal type-IgA-kappa-proteïne. Alvorens een bloedtransfusie toe te dienen en de chemotherapie te starten bij de patiënt, werden de symptomen van hyperviscositeit bij het multipel myeloom in stadium IIIA

behandeld met plasmaferese.

Het hyperviscositeitsyndroom is een klinische diagnose die tijdig herkend moet worden om een toename van symptomen, zoals verhoogde bloedingneiging, visusstoornissen en cardiovasculaire of neurologische klachten, te voorkomen.

(*Ned Tijdschr Hematol 2006;3:24-28*)

## Inleiding

Plasmaceldyscrasieën zijn een heterogene groep van lymfoproliferatieve ziekten die gekenmerkt worden door een monoklonale B-celproliferatie met meestal excessieve productie van een monoklonaal eiwit (M-proteïne of paraproteïne). De verdringing van normale hematopoëse door plasmacelproliferatie en de fysische eigenschappen van deze M-proteïnen bepalen het klinisch beeld. Dit beeld bestaat vaak uit wisselende symptomen zoals anemie, bloedingsneiging door trombopenie en trombopathie, een verhoogd infectierisico door leukopenie en hypogammaglobulinemie, een hypercalciëmie die mogelijk kan resulteren in nierfunctieverslechtering en die verergerd kan worden door hyperurikemie, en neerslag van lichte ketens of amyloïd.

Een M-proteïne verandert de plasmaviscositeit van het bloed en kan leiden tot het ontstaan van het hyperviscositeitsyndroom, een hematologisch spoedgeval. In dit artikel wordt een casus beschreven, waarmee geïllustreerd wordt dat alleen door tijdige herkenning van het hyperviscositeitsyndroom een adequate therapie kan worden geïnitieerd en waardoor een verergering van de symptomen wordt voorkomen.

## Casus

Een 71-jarige man werd naar de spoedeisende hulp

verwezen in verband met een progressieve dyspneu bij een anemie. Hij had al maanden klachten van algehele malaise en pijn laag lumbaal, soms uitstralend naar zijn linkerbeen. Tevens had hij de laatste maanden retrosternale pijnklachten, voornamelijk bij inspanning, die goed reageerden op nitrospray. De visus was echter ongestoord.

Het lichamelijk onderzoek toonde een matig zieke, adequaat reagerende, bleke man met bloeddruk 110/70 mmHg, regulaire hartfrequentie 115 slagen/minuut, centraalveneuze druk (CVD) R-2 en perifere zuurstofsaturatie 88%. Bij auscultatie van hart en longen werden geen souffles gehoord, wel was er bij beide zijden sprake van basale crepitatie. De lever was 3 cm palpabel onder de ribbenboog, en aan de extremiteiten een spoor enkeloedeem.

Het laboratoriumonderzoek toonde de volgende bevindingen (normaalwaarden tussen haakjes): BSE 140 mm/h, Hb 4,5 mmol/l (8,5-11,0), MCV 98 fl (80-100), leukocytenaantal  $5,1 \times 10^9/l$  (4,0-10,0) met in de differentiatie een linksverschuiving en erytroblasten, trombocytenaantal  $70 \times 10^9/l$  (150-400), creatinine 156  $\mu\text{mol/l}$  (70-110), calcium 2,74 mmol/l (2,20-2,65), albumine 17 g/l (35-50), totaal eiwit 155g/l (60-80), CK 189 U/l (<600), CK-MB 25 U/l (0,6-6,3), troponine 2,52  $\mu\text{g/l}$  (<0,03). De thoraxfoto toonde een vergroot hart met ver-

**Tabel 1. Oorzaken van hyperviscositeit.**

monoklonale hypergammaglobulinamie	multipel myeloom, ziekte van Waldenström, cryoglobulinemie, AL-amyloidose
polyklonale hypergammaglobulinamie	reumatoïde artritis, SLE, syndroom van Sjögren, chronische leverziekten
hyperleukocytose	leukemie
essentiële trombocytose	
polyglobulie ten gevolge van een myeloproliferatieve ziekte	polycythemia vera
abnormale erythrocytenreologie	sikkelcelziekte
hypercholesterolemie	

sterkte vaattekening en het electrocardiogram toonde een sinusritme met een linkerbundeltakblok.

Naar aanleiding van het sterk verhoogde totaal eiwit werd met spoed een eiwitspectrum uitgewerkt. Dit liet een monoklonaal IgA-kappa-proteïne zien van 133 g/l. De normale immuunglobulinen waren verlaagd (IgG 1,8g/l, IgM <0,04g/l). In het beenmergaspiraats werden 49% plasmacellen aangetroffen.

Concluderend bleek er sprake van een multipel myeloom met een sterk verhoogd IgA-kappa-proteïne en een normocytair anemie met dyspneu en hypoxemie passend bij een hyperviscositeitsyndroom, resulterend in decompensatio cordis en myocardinfarct. De initiële behandeling bestond uit de toediening van zuurstof en 4 liter plasmaferese met een reïfusie van albumine. Nadien werd een erythrocytentransfusie gegeven in verband met het recente infarct en 90 mg pamidronaat in verband met de begeleidende hypercalciëmie. Skeletfoto's toonden multipole osteolytische haarden.

Gezien de lytische bothaarden, de anemie, de hypercalciëmie en de hoogte van het M-proteïne is er sprake van een multipel myeloom in stadium IIIA, waarvoor de patiënt behandeld wordt in de HOVON-49-studie (bestaande uit melfalan en prednison, met of zonder thalidomide).

### Bespreking

Viscositeit is een maat voor de intrinsieke weerstand van een vloeistof die bepalend is voor de verplaatsing door een capillair. De viscositeit van een vloeistof

wordt bepaald door de relatieve viscositeit van die vloeistof te vergelijken met water. De normale viscositeit van plasma ten opzichte van water is 1,4 tot 1,8 cP (centipoises=snelheid/oppervlakte).<sup>1</sup> De viscositeit van volbloed wordt bepaald door plasmabestanddelen (eiwitten, triglyceriden en cholesterol) en cellulair bestanddelen (het erythrocytenvolume, aantal en onderverdeling van leukocyten, trombocyten).<sup>1,2</sup> In dit artikel wordt met viscositeit de viscositeit van het plasma bedoeld.

Klachten veroorzaakt door hyperviscositeit beginnen bij waarden boven de 4 cP. Veel patiënten zijn pas symptomatisch bij een viscositeit >6 cP. Er bestaat echter geen lineaire correlatie tussen de gemeten viscositeit en het ontstaan van klachten ten gevolge van de hyperviscositeit. Dit wordt mogelijk verklaard door de verschillen in fysisch-chemische eigenschappen van de verschillende (sub)klassen eitwitten in vivo, de hematocriet, de hartfunctie en de aan- of afwezigheid van andere ziekten die de microcirculatie beïnvloeden.<sup>3,4</sup> Tevens is vaak de vereiste meetapparatuur voor nauwkeurige meting van viscositeit niet beschikbaar.

Een hyperviscositeitsyndroom met het klinische trias van bloeding, visusstoornissen en neurologische klachten, kan ontstaan bij meerdere ziekten (zie *Tabel 1*).<sup>1,5</sup> Dit syndroom werd voor het eerst beschreven in 1965.<sup>6</sup>

De meest voorkomende oorzaak van het hyperviscositeitssyndroom is een monoklonale hypergammaglobulinemie. De hoge plasmaviscositeit ontstaat met name door de absolute toename van het eiwit-

Tabel 2. Klinische manifestaties van het hyperviscositeitsyndroom.

mucosale bloedingen	gingiva epistaxis gastro-intestinaal bloedverlies menorrhagieën operatiegerelateerde bloedingen
neurologisch	hoofdpijn vertigo doofheid syncope ataxie diplopie verwardheid/somnolentie/coma cerebrale bloeding epileptische aanval chorea
visus	wazige visus/visusvermindering vena-retinalistrombose retinale bloedingen en exsudaten papiloedeem
cardiovasculair	congestief hartfalen verminderde perifere circulatie hypervolemie

gehalte, relatieve toename van grote eiwitmoleculen en/of een veranderde polymerisatie van de immunoglobulinen.<sup>3</sup> Symptomatische hyperviscositeit komt relatief meer voor bij patiënten met de ziekte van Waldenström (10-30%) dan bij patiënten met het multipel myeloom (2-6%), waarbij hyperviscositeit voornamelijk gezien wordt als de M-componenten, bestaande uit een IgA-paraproteïne, welke neigen tot polymerisatie, of bij IgG $\lambda$ -paraproteïnen welke aggregeren en complexen vormen.<sup>2,3</sup>

Symptomen waarmee patiënten zich presenteren worden onderverdeeld in klachten van verhoogde bleedingsneiging, cardiovasculaire of neurologische manifestaties, of visusstoornissen (zie *Tabel 2*).<sup>1,3,5</sup> Daarnaast klagen patiënten vaak over algehele malaise, zwakte en anorexie.

Het risico op bloedingen kan worden verhoogd door de vorming van complexen tussen M-proteïnen en de stollingsfactoren trombopenie en/of trombopathie. Soms reageren de M-proteïnen met erythrocyten, waardoor een auto-immune hemolytische anemie (AIHA) ontstaat. Meestal wordt de anemie veroorzaakt door dilutie bij een verhoogd plasmavolume en/of beenmergverdringing door de onderliggende ziekte. Door de hogere viscositeit van het plasma vermindert de capillaire bloedstroom en

daalt het zuurstofaanbod aan de weefsels.<sup>2,7</sup>

De hoge spiegels van M-proteïnen leiden vaak tot een abnormale cerebrovasculaire permeabiliteit die in combinatie met de vertraagde cerebrale perfusie een scala aan neurologische klachten kan veroorzaken. Hoofdpijn is meestal een vroeg symptoom. De combinatie van neurologische klachten en hyperviscositeit wordt ook wel het Bing-Neal-syndroom genoemd.<sup>1</sup>

Indien patiënten klagen over visusstoornissen kan bij een fundoscopie een segmentale dilatatie van bloedvaten van de retina en de conjunctiva worden gezien met een sausijtsachtig aspect met soms retina-bloedingen en papiloedeem.<sup>3</sup> Secundair aan de verhoogde viscositeit, het toegenomen plasmavolume en de anemie kunnen patiënten ook klachten ontwikkelen van congestief hartfalen.<sup>1</sup> Voornamelijk bij koude weersomstandigheden kunnen M-proteïnen neerslaan, waardoor een verminderde perifere circulatie ontstaat; het Raynaud-fenomeen. De aanwezigheid van een cryoglobuline kan resulteren in acrocyanose. Daarnaast kan bij mannen priapisme een presenterend symptoom zijn.<sup>1,3</sup>

Door de hyperviscositeit kan tubulopathie, en daardoor nierinsufficiëntie, ontstaan. Bij patiënten met glomerulopathie kan een nefrotisch syndroom de plasmaviscositeit verder verhogen dan op basis van de M-proteïnespiegels mag worden verwacht, om-

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Een patiënt met een hyperviscositeitsyndroom is een hematologisch spoedgeval.
2. Werk bij verdenking op hyperviscositeit het eiwitspectrum uit. Het type M-proteïne bepaalt de frequentie en hoeveelheid van de plasmaferese.
3. Dien geen erythrocytentransfusies toe voordat de hyperviscositeit is gecorrigeerd, dit kan namelijk het klinisch beeld verergeren.
4. Suppletie van immuunglobulinen en behandeling van de ziekte van Waldenström met rituximab kunnen tot toename van de plasmaviscositeit leiden.

dat door een begeleidende hypercholesterolemie de viscositeit stijgt. Ook hypoalbuminemie of een metabole acidose, bijvoorbeeld door een nierinsufficiëntie, verhoogt de symptomatologie van hyperviscositeit omdat de vervormbaarheid van de erythrocyten in de microcirculatie afneemt.<sup>3,8,9</sup>

Bij verdenking op hyperviscositeit moet men bij lichamelijk onderzoek alert zijn op tekenen van verhoogde bloedingsneiging of decompensatio cordis. Een oriënterend neurologisch onderzoek dient plaats te vinden, evenals een fundoscopie bij visusklachten en een electrocardiogram, thoraxfoto en echo van het hart bij tekenen van hartfalen.

Bij neurologische klachten of uitval is afbeeldend onderzoek gewenst om een bloeding uit te sluiten. Een lumbaalpunctie is gecontraïndiceerd omdat de intracranieële druk verhoogd kan zijn.

Rouleaux-vorming in een perifere bloeduitstrijk wijst op de aanwezigheid van een M-proteïne, aangezien dit proteïne de interacties tussen erythrocyten onderling bevordert. Een bloedbeeld met differentiatie van de leukocyten, creatinine, elektrolyten, protrombinetijd, albumine, totaal eiwit, cholesterol en bicarbonaat moet met spoed worden uitgewerkt. Het meten van de viscositeit met behulp van een viscometer is vaak niet uitvoerbaar omdat de juiste apparatuur niet aanwezig is. Uiteindelijk vaart men echter toch op de kliniek om een beslissing te nemen over het wel of niet behandelen middels plasmaferese.

Aangezien het hyperviscositeitsyndroom het gevolg is van een onderliggende ziekte, moet het aanvullend onderzoek gericht zijn op het diagnosticeren en behandelen van deze ziekte.

De keuze om de behandeling met plasmaferese te starten wordt gemaakt op basis van de bevindingen bij het lichamelijke onderzoek. Bij stupor of coma dient onmiddellijk gestart te worden met plasmaferese. De meeste symptomen verdwijnen door de plasmaferese. Soms is er echter sprake van blijvende uitval.

Afhankelijk van de ernst van de symptomen en het type M-proteïne wordt de hoeveelheid en frequentie van de plasmaferese bepaald. Aangezien de viscositeit logaritmisch gecorreleerd is aan de M-proteïnespiegels, bewerkstelligt een milde afname van de M-proteïnen in het serum vaak al een significante afname van de symptomen.<sup>3</sup> In tegenstelling tot IgM-proteïnen bevinden IgA- en IgG-proteïnen zich voornamelijk extravasculair. Dit betekent dat men frequenter en met grotere hoeveelheden moet plasmaferen.<sup>2,4</sup>

Als er sprake is van hartfalen en myocardischaemie bij een anemie, mag een bloedtransfusie pas plaatsvinden na de plasmaferese. Door de transfusie wordt het plasmavolume namelijk verder verhoogd, waardoor de klachten van hyperviscositeit, zoals hartfalen, worden verergerd.<sup>3,4</sup>

Ook therapeutische interventies kunnen een hyperviscositeitsyndroom uitlokken. Bij patiënten met plasmaceldyscrasieën bestaat in geval van hypogammaglobulinemie en frequente bacteriële infecties, een indicatie om i.v. immuunglobulinen toe te dienen. Indien er nog sprake is van een verhoogd M-proteïne, kan door toediening van deze immuunglobulinen een hyperviscositeitsyndroom worden uitgelokt.<sup>3,10</sup>

Bij patiënten met de ziekte van Waldenström, waarbij behandeling met rituximab wordt overwogen, dient men zich te realiseren dat een stijging van de

IgM-serumspiegels na toediening van rituximab is beschreven.<sup>11,12</sup>

Concluderend is een hyperviscositeitsyndroom een zeldzame, maar spoedeisende diagnose die tijdig op klinische gronden dient te worden gesteld om verergering van symptomen en eventueel blijvende schade te voorkomen.

## Referenties

1. Gertz MA, Kyle RA. Hyperviscosity syndrome. *J Intensive Care med* 1995;10:128-141.
2. Kwaan HC, Bongu A. The hyperviscosity syndromes. *Semin thromb hemost* 1999;25:199-208.
3. Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin thromb hemost* 2003;29:467-71.
4. Zarkovic M, Kwaan HC. Correction of hyperviscosity of apheresis. *Semin thromb hemost* 2003;29:535-42.
5. Somer T. Rheology of paraproteinaemias and the plasma hyperviscosity syndrome. *Ballicres Clin Haematol* 1987;1:695-723.
6. Fahey JL, Barth WF, Solomon A. Serum hyperviscosity syndrome. *JAMA* 1965;192:120.
7. Patterson WP, Caldwell CW, Doll DC. Hyperviscosity syndromes and coagulopathies. *Semin Oncol* 1990;17:210-6.
8. Joles JA, Willekes-Koolschijn N, Koomans HA. Hypoalbuminemia causes high blood viscosity by increasing red cell lypophosphatidylcholine. *Kidney Int* 1997;52:761-70.
9. Reinhart WH, Gaudenz R, Walter R. Acidosis induced lactate, pyruvate, or HCl increases blood viscosity. *J Crit Care* 2002;17:68-73.
10. Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity. *Neurology* 1994;44:223-6.
11. Gertz MA, Anagnostopoulos A, Anderson K, Branagan AR, Coleman M, Frankel SR et al. Treatment recommendations in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:121-6.
12. Treon Sp, Branagan AR, Hunter Z, Santos D, Tournhilac O, Anderson KC. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol* 2004;15:1481.

Ontvangen 9 september 2005, geaccepteerd 23 november 2005.

## Correspondentieadres

Mw. drs. E.J.M. Siemerink,  
assistent-geneeskundige

Medisch Spectrum Twente  
Afdeling Interne Geneeskunde  
Ariënsplein 1  
7511 JX Enschede  
Tel.: 053 487 24 40  
E-mail: e.siemerink@ziekenhuis-mst.nl

Dr. W.M. Smit, internist-hematoloog

Medisch Spectrum Twente  
Afdeling Interne Geneeskunde

Correspondentie graag richten aan de  
eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: geen gemeld.

### Verkorte samenvatting van de productkenmerken MabThera®

**Samenstelling:** MabThera bevat als werkzaam bestanddeel rituximab, een chimerisch muis/humaan monoclonaal antilichaam dat specifiek bindt aan CD20, voorkomend op pre-B en volwassen B-cellen. MabThera wordt geleverd in flacons met concentraat voor oplossing voor infusie met 100 mg rituximab in 10 ml, of 500 mg rituximab in 50 ml (10 mg/ml). Initiele infusiesnelheid bedraagt 50 mg/uur (eerste infusie) of 100 mg/uur en kan stapsgewijs worden verhoogd tot een maximum van 400 mg/uur. Herbehandeling is mogelijk.

**Indicaties:** Stadium III/IV folliculair lymfoom, chemoresistent of tweede of volgend recidief. Nog niet eerder behandelde patiënten met stadium III-IV folliculair lymfoom in combinatie met CVP (R-CVP). In combinatie met CHOP (R-CHOP): CD20 positief diffuus grootcellig B-cel NHL.

**Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van het product of voor muriene eiwitten.

**Dosering en wijze van toediening:** Premedicatie in de vorm van een pijnstiller, een antihistaminicum en eventueel een corticosteroid moet voorafgaand aan iedere infusie worden toegediend. *Monotherapie:* 375 mg/m<sup>2</sup> toegediend door middel van een i.v. infusie eenmaal per week gedurende 4 weken. *R-CVP en R-CHOP:* 375 mg/m<sup>2</sup> op dag 1 van elke kuur, gedurende 8 kuren na toediening van het corticosteroid. Toediening moet plaatsvinden in een ziekenhuisafdeling waar volledige reanimatiefaciliteiten direct beschikbaar zijn.

**Waarschuwingen:** Patiënten met een hoge tumorlast of met  $\geq 25 \times 10^9/l$  circulerende tumorcellen hebben een hoger risico op een ernstig 'cytokine release syndrome' en dienen nauwgezet gevolgd te worden tijdens de eerste infusie. Ernstig 'cytokine release syndrome' treedt op binnen 1 à 2 uur na het begin van de eerste infusie en kan samengaan met tumorlysis-syndroom. Anafylactische en andere overgevoeligheidsreacties kunnen optreden binnen minuten na het begin van de infusie. Hypotensie kan optreden tijdens de infusie. Patiënten met een cardiale aandoening en/of cardiotoxische chemotherapie in de anamnese dienen nauwgezet gevolgd te worden. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten met een laag aantal neutrofielen en/of bloedplaatjes. De veiligheid en effectiviteit bij kinderen is niet vastgesteld. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen effectieve contraceptie toe te passen tijdens en 12 maanden na de therapie. Niet toedienen aan vrouwen die borstvoeding geven.

**Bijwerkingen:** Infusiegerelateerde bijwerkingen bestaande uit o.a. koorts, rillingen, rigor, bronchospasmen, hypotensie, misselijkheid, angio-oedeem, urticaria/exantheem, vermoeidheid, hoofdpijn, keelirritatie, rhinitis, braken en tumorpijn zijn voornamelijk waargenomen tijdens de eerste infusie. Hematologische bijwerkingen zijn gewoonlijk matig en reversibel. Er is een toegenomen incidentie van graad 3-4 bijwerkingen bij patiënten met een hoge tumorlast. Bij patiënten met ernstige infusiegerelateerde bijwerkingen en patiënten met toxische epidermale necrolyse is fatale afloop zelden, respectievelijk zeer zelden gemeld. R-CVP geeft in vergelijking met CVP een verhoging ( $\geq 2\%$ ) in graad 3-4 vermoeidheid en neutropenie. R-CHOP geeft in vergelijking met CHOP een verhoging ( $\geq 2\%$ ) in graad 3-4 (acute) bronchitis, Herpes Zoster, sinusitis, dyspnoe, rillingen, hypertensie en boezemfibrilleren.

**Afleverstatus:** U.R. (08/2004)

Uitgebreide productinformatie is op verzoek beschikbaar bij Roche Nederland B.V., Postbus 44, 3440 AA WOERDEN. Telefoon: 0348-438062 E-mail: info@roche.nl



**MABTHERA®**  
R I T U X I M A B  
REBUILDING LIVES