

Surowiec Agnieszka, Wołowiec Łukasz, Kochański Bartosz, Kałużna Anna, Kałużny Krystian, Krakowska Alicja, Zukow Walery. Niewydolność nerek w przebiegu szpiczaka mnogiego = Renal failure in multiple myeloma. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016;6(1):262-270. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.45356>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/3346>
<https://pbn.nauka.gov.pl/works/710506>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 755 (23.12.2015).
755 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2016;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 01.01.2016. Revised 12.01.2016. Accepted: 31.01.2016.

Niewydolność nerek w przebiegu szpiczaka mnogiego

Renal failure in multiple myeloma

Agnieszka Surowiec¹, Łukasz Wołowiec², Bartosz Kochański³, Anna Kałużna³,
Krystian Kałużny³, Alicja Krakowska³, Walery Zukow⁴

¹Studenckie Koło Naukowe Diagnostyki i Terapii Niewydolności Serca, II Katedra Kardiologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²II Katedra Kardiologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Katedra i Klinika Rehabilitacji, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁴Instytut Kultury Fizycznej, Wydział Kultury Fizycznej, Zdrowia i Turystyki, Uniwersytet Kazimierza Wielkiego w Bydgoszczy

Streszczenie

Pierwszą manifestacją kliniczną szpiczaka mnogiego (MM) może być niewydolność nerek (z ang. renal failure RF). Podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy jest już często obecne w momencie rozpoznania choroby aż u 20-50% pacjentów z MM. MM charakteryzuje się proliferacją monoklonalnych komórek plazmatycznych, wytwarzających białko M i rozwija się etapami. W pierwszym etapie komórki B stają się nieśmiertelne z powodu translokacji chromosomalnej w locus ciężkiego łańcucha immunoglobulinowego. Rokowanie u pacjentów z kreatyniny w surowicy > 2,0 mg/dl. Ponadto, pacjenci z niewydolnością nerek

są często eliminowani z agresywnych czy też wysokodawkowych protokołów chemioterapeutycznych ze względu na ich toksyczność.

Abstract

One of the first symptoms of multiple myeloma (MM) can be renal insufficiency (RI). Elevated concentration of serum creatinine states is already present at the time of diagnosis in 20–50% of patients with MM. MM is characterised by monoclonal proliferation of plasma cells which are producing monoclonal immunoglobulin (M protein). The disease develops in many stages. In the first stage the cells B becomes immortal due to chromosomes translocation in the immunoglobuline heavy chain locus. The prognosis for patients with a serum creatinine >2.0 mg/dL is very bad. Moreover, patients with renal failure are often excluded from aggressive or high-dose chemotherapy protocols because of an expected higher toxicity rate.

Słowa kluczowe: szpiczak mnogi, gammopatia monoklonalna, niewydolność nerek.

Keywords: multiple myeloma, monoclonal gammopathy, renal failure.

Wstęp

Definicja podana przez International Myeloma Group Working (IMWG) określa gammopatię monoklonalną o nieustalonym znaczeniu (z ang. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS), jako przednowotworowe schorzenie komórek plazmatycznych, wytwarzających białko monoklonalne (białko M), jednak nie mających cech komórek nowotworowych [1,2]. Badania epidemiologiczne oceniające częstość występowania MGUS wśród rasy kaukaskiej szacują ją na 3,2%, natomiast wśród Afroamerykanów odsetek ten może być nawet 2-krotnie wyższy. Ryzyko progresji MGUS do szpiczaka mnogiego (multiple myeloma; MM) wzrasta wraz z czasem trwania choroby, po 10 latach i 25 latach wynosząc kolejno 17% i 40%. Transformacja w bardziej agresywne choroby limfoproliferacyjne wydaje się być związana z rodzajem białka monoklonalnego [3,4]. Większość przypadków MGUS przebiegających z produkcją IgM, wiąże się z progresją do makroglobulinemii Waldenstroma, a przypadki kliniczne związane z obecnością IgA i IgG, transformują najczęściej do MM, ponadto istnieje typ MGUS związany z obecnością łańcuchów lekkich [3].

Rola łańcuchów lekkich immunoglobulin w progresji niewydolności nerek.

Zgodnie z zaleceniami International Myeloma Working Group (IMWG), stężenie kreatyniny powyżej 2,0 mg% jest jednym z kryteriów diagnostycznych szpiczaka objawowego kwalifikującym do rozpoczęcia leczenia cytostatycznego [5]. Zależność między wydalaniem łańcuchów lekkich i niewydolnością nerek w przebiegu nerki szpiczakowej udokumentowano zarówno w badaniach klinicznych jak i eksperymentalnych [6]. Głównym czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój niewydolności nerek w tej grupie chorych jest homogenna populacja łańcuchów lekkich immunoglobulin (z ang. Free Light Chains, FLCs) κ lub λ produkowanych przez nowotworowe plazmocyty, ich produkcja (Free Light Chains) wynosi około 0,5-1,0 g/dziennie, a okres ich półtrwania to 2 do 6 godzin. Filtracja FLCs zachodzi w kłębuszkach nerkowych, następnie są metabolizowane w kanalikach proksymalnych nefronu [7]. Nefrotoksyczność łańcuchów lekkich λ może dotyczyć jednak każdej części nefronu. Wykazano, że łańcuchy lekkie λ kodowane przez gen V $\lambda 6a$ uszkodzają nerki, prawdopodobnie poprzez reakcję z receptorem mezangialnym. Ich odkładanie się w komórkach nabłonka części wstępującej pętli Henego może prowadzić do martwicy z powstaniem wałeczków zbudowanych z łańcuchów lekkich oraz białka Tama-Horsfalla.

W amyloidozie z łańcuchów lekkich (amyloidozie AL), włókna amyloidowe są deponowane w kłębuszkach nerkowych, natomiast chorobie depozytywnej łańcuchów lekkich (Light Chain Deposition Disease, LCDD) łańcuchy lekkie układają się wzdłuż błony podstawnej kłębka [8,12].

Makroglobulinemia Waldenstroma

Makroglobulinemia Waldenstroma (WM) jest rzadko występującym zaburzeniem limfoproliferacyjnym, charakteryzującym się „nacieczeniem” szpiku kostnego komórkami nowotworowymi i gammapatią monoklonalną IgM. Większość przypadków chłoniaka limfoplazmocytozy (z ang. lymphoplasmacytic lymphoma, LPL) przebiega z produkcją białka IgM, a jedynie u poniżej 5% chorych na LPL stwierdza się białko monoklonalne klasy IgA, IgG lub niewydzielającego LPL. Rozpoznanie WM można postawić bez względu na stężenie IgM, gdy w trepanobiopsji szpiku kostnego istnieją dowody infiltracji komórek limfoplazmocytozy o przeważającym utkaniu międzybunczkowym poparte badaniem immunofenotypowym. Charakterystyczny profil immunofenotypowy komórek

limfoplazmocytozomów w WM powinien obejmować zarówno ekspresję antygenów pan-B-komórkowych, jak i ekspresję ograniczonych do łańcuchów lekkich powierzchniowych IgM. W WM występują komórki mniej dojrzałe w porównaniu do szpiczaka, przebieg choroby podobny jest do chłoniaków. Komórki plazmocytoidalne syntetyzują IgM, większość objawów narządowych choroby wynika z nacieczenia narządów i zespołu nadlepkości. Zespół nadlepkości powoduje upośledzenie procesu zagęszczania moczu i w konsekwencji prowadzi do postępującej niewydolności nerek. Jeśli autoprzeciwciała IgM jest skierowane przeciwko poliklonalnym IgG rozwija się krioglobulinemia typu II. W rzadkich przypadkach autoprzeciwciała IgM może być skierowane przeciwko antygenom błony podstawnej kłębuszków nerkowych i prowadzić do kłębuszkowego zapalenia nerek (KZN) [9-11,13].

Szpiczak mnogi

Szpiczak mnogi (MM) jest nowotworem układu krwiotwórczego, gdzie obserwujemy klonalną proliferację plazmocytozomów produkujących monoklonalną immunoglobulinę. Choroba dotyczy częściej mężczyzn niż kobiet, nie występuje u dzieci i rzadko poniżej 30 roku życia. Szpiczak plazmocytozomowy (plasma cell myeloma) w 2012 r. był w Polsce trzecim pod względem liczby nowo zarejestrowanych przypadków chorób nowotworowych układu limfoidalnego u dorosłych [14-16].

Przednowotworowym stanem szpiczaka mnogiego jest gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (MGUS), aż 80% MM powstaje przez ewolucję MGUS innego niż IgM a ryzyko ewolucji MGUS w szpiczaka plazmocytozomowego wynosi 0,5-1% na rok. Odmiana bezobjawowa szpiczaka występuje u 8% chorych i jest stanem pośrednim między MGUS, a szpiczakiem mnogim. Do cech charakterystycznych szpiczaka bezobjawowego należy zawartość komórek plazmatycznych w szpiku zwykle na poziomie 10-20% i stężenie białka monoklonalnego w surowicy 3 g/dl. Ryzyko transformacji szpiczaka bezobjawowego w szpiczaka objawowego wynosi przez pierwsze 7 lat około 10%. Kryteria rozpoznania pierwotnej białaczki plazmatyczno-komórkowej opiera się na liczbie klonalnych plazmocytozomów we krwi obwodowej, która wynosi ponad 2×10^9 /l lub ponad 20% leukocytozomów w rozmazie krwi obwodowej [17-19].

Techniki obrazowe o wysokiej czułości takie jak pozytonowa tomografia emisyjna, tomografia komputerowa, tomografia rezonansu magnetycznego mogą być w najbliższym czasie metodami preferowanymi. Nowe metody obrazowe pozwalają na ocenę ogniskowych nacieków, obecność pojedynczego nacieku wielkości powyżej 5 mm jest wskazaniem do rozpoczęcia procesu terapeutycznego [20,21].

Niewydolność nerek

Do nerkowych manifestacji gammapatii monoklonalnych należą: nefropatia wałeczkowa, glomerulopatie, amyloidoza, nefropatia hiperkalcemiczna, ostre i przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra nefropatia dnawa, nefropatia zaporowa, zespół nadlepkości, bezpośrednie naciekanie nerek. Łącuchy lekkie mogą polimeryzować tworząc amyloid AL lub deponować się w kłębuszkach w postaci ziarnistych, gęstych elektronowo złogów (granular light-chain deposition disease). W chorobie depozytów łańcuchów lekkich obserwujemy powstawanie ziarnistych złogów. Przy przewadze łańcuchów κ powstają depozyty ziarniste, przy przewadze łańcuchów λ – głównie amyloid. Amyloid tworzący złogi może układać się w postaci chaotycznie ułożonych, nierozgałęzionych włókienek, głównie w obrębie mesangium i podnabłonkowo. Złogi amyloidowe wykazują świecenie w świetle spolaryzowanym, złogi ziarniste nie świecą [22-25].

Nefropatia wałeczkowa czyli tworzenie się wałeczków w dystalnych częściach nefronu dzięki oddziaływaniu pomiędzy białkiem Tamma-Horsfalla i łańcuchami lekkimi. Warunki sprzyjające tworzeniu wałeczków zależy od obecności reszt cukrowych na cząsteczkach białka Tamma-Horsfalla oraz od wybranych właściwości fizykochemicznych łańcuchów lekkich łańcuchy, κ szczególnie predysponują do tworzenia wałeczków, niektóre typy łańcuchów lekkich nie tworzą wałeczków. Nefropatia wałeczkowa w ok. 50% przypadków ma charakter ostry, któremu sprzyja: odwodnienie, infekcje, podanie leków nefrotoksycznych i środków kontrastowych, epizody hiperkalcemii [26-28].

Pacjenci z rozpoznaniem szpiczakiem plazmocytowym powikłanym niewydolnością nerek stanowią istotny problem terapeutyczny. Jednym z pierwszych objawów MM może być niewydolność nerek (RI; renal insufficiency). Kryteria diagnostyczne niewydolności nerek w przebiegu szpiczaka mnogiego to stężenie kreatyniny powyżej 1,9 mg/dl. Podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy stwierdza się już w momencie rozpoznania u 20–50% chorych na MM. Łącuchy lekkie są filtrowane w kłębuszku. Wchłanianie zwrotne i odkładanie w nabłonkach cewek bliższych łańcuchów lekkich prowadzi do rozwoju „nerki szpiczakowej” [29-31].

Łącuchy lekkie łączą się z białkiem Tamma i Horsfalla tworzą kompleksy wytrącające się w cewkach dalszych i zbiorczych, może to prowadzić do włóknienia w tkance śródmiąższowej. Hiperkalcemia i hiperkalciuria prowadząca do odwodnienia i w konsekwencji może być przyczyną przednerkowej niewydolności nerek o charakterze przewlekłym. Występujące w moczu łańcuchy lekkie immunoglobulin nazywane białkiem

Bence'a i Jonesa opisano po raz pierwszy w 1847 roku diagnozując szpiczaka mnogiego i makroglobulinemię Waldenströma. Celem leczenia pacjentów z MM i niewydolnością nerek jest szybkie obniżenie stężenia łańcuchów lekkich [27-30].

Ostra niewydolność nerek (ONN) wymagająca leczenia dializami występuje u 5-10 % chorych na MM. Najczęstszą przyczyną ONN jest nefropatia wałeczkowa spowodowana wydalaniem przez nerki nadmiaru łańcuchów lekkich. Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek, rozległe nacieczenie nerek, amyloidoza należą do rzadkich przyczyn ONN u pacjentów z MM. Rozpoznanie dokładnej przyczyny niewydolności nerek jest możliwe wyłącznie oceną histopatologiczną po wykonaniu biopsji narządu [31,32].

Podsumowanie

Pacjenci z niewydolnością nerek stanowią wyzwanie nie tylko pod względem diagnostycznym, lecz także terapeutycznym. Szpiczak plazmocytowy jest chorobą hematologiczną o złożonym patomechanizmie i objawiać się może szeregiem bardzo odmiennych manifestacji nerkowych. Diagnostyka szpiczaka mnogiego u pacjentów z chorobą nerek przebiegającą z białkomoczem powinna być elementem składowym procesu diagnostycznego. Podstawową metodą leczenia niewydolności nerek w przebiegu nefropatii szpiczakowej jest leczenie przyczyny hematologicznej. Zastosowanie techniki zewnątrzustrojowego oczyszczania krwi skutecznie usuwa łańcuchy lekkie, co może poprawić rokowanie pacjentów z nefropatią szpiczakową.

Piśmiennictwo

1. Mollee P. Current trends in the diagnosis, therapy and monitoring of the monoclonal gammopathies. Clin Biochem Rev 2009, 30, 93.
2. Rajkumar S.V., Kyle R.A., Buadi F.K. Advances in the diagnosis, classification, risk stratification, and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance: implications for recategorizing disease entities in the presence of evolving scientific evidence. Mayo Clin Proc 2010, 85, 945.
3. Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering myeloma: new insights into pathophysiology and epidemiology. Hematology Am. Soc. Hematol Educ Program 2010, 2010, 295-302.

4. Rajkumar S.V. Prevention of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Cancer Res* 2009, 15, 5606,
5. Dimopoulos M.A., Terpos E., Chanan-Khan A. I wsp. Renal impairment in patients with multiple myeloma; a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4976-4984.
6. Herrera G.A., Senders P.W. Paraproteinemic renal diseases that involve the tabulo-interstitium. *Contrib Nephrol* 2007, 153, 105-115.
7. Bradwell A.R., Carr-Smith H.D., Mead G.P. Highly sensitive automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001, 47, 673-680.
8. Herrera G.A., Senders P.W. Paraproteinemic renal diseases that involve the tabulo-interstitium. *Contrib Nephrol* 2007, 153, 105-115.
9. Dimopoulos M.A., Kyle R.A., Anagnostopoulos A., Treon S.P. Diagnosis and management of Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2005, 23, 1564–1577.
10. Ghobrial I.M. Are you sure this is Waldenstrom macroglobulinemia? *Am J Hematol* 2012, 1, 586–594.
11. Morel P., Duhamel A., Gobbi P. i wsp. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009, 113, 4163–4170.
12. Audard V., Georges B., Venhille P. i wsp. Renal lesions associated with IgM-secreting monoclonal proliferations: revisiting the disease spectrum. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008, 3, 1339-1349.
13. Kastiris E., Anagnostopoulos A., Rousso M. i wsp.. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. *Haematologica* 2007, 92, 546–549.
14. Weber D.M., Dimopoulos M.A., Moulopoulos L.A. i wsp. Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 1997, 96, 810–814.
15. Rajkumar S.V., Larson D., Kyle R.A. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 2001, 365, 474–475.

16. Chatterjee M., Honemann D., Lentzsch S. i wsp. In the presence of bone marrow stromal cells human multiple myeloma cells become independent of the IL-6/gpl30/STAT3 pathway. *Blood* 2002, 100, 3311-3318.
17. Børset M., Seidel C., Hjorth-Hansen H. i wsp. The role of hepatocyte growth factor and its receptor c-met in multiple myeloma and other blood malignancies. *Leuk Lymphoma* 1999, 32, 249-256.
18. Cozzolino F., Torcia M., Aldinucci D. i wsp. Production of interleukin-1 by bone marrow myeloma cells. *Blood* 1989, 74, 380-387.
19. Singhal S., Mehta J. Multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006, 1, 1322-1330.
20. Terpos E., Dimopoulos M.A. Myeloma bone disease: patho-physiology and management. *Ann Oncol* 2005, 16, 1223-1231.
21. Hu L., Shi Y., Hsu J. i wsp. Downstream effectors of oncogenic ras in multiple myeloma cells. *Blood* 2003, 101, 3126-3135.
22. Dimopoulos M.A., Terpos E. Renal insufficiency and failure. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010, 2010, 431–436.
23. Knudsen L.M., Hippe E., Hjorth M. i wsp. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma - a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 1994, 53, 207–212.
24. Dimopoulos M.A., Kastiris E., Rosinol L. i wsp. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008, 22, 1485–1493.
25. Batuman V. The pathogenesis of acute kidney impairment in patients with multiple myeloma. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012, 19, 282–286.
26. Dimopoulos M.A., Delimpasi S., Katodritou E. i wsp. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Ann Oncol* 2014, 25, 195–200.
27. Eleutherakis-Papaiakovou V., Bamias A., Gika D. i wsp. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma* 2007, 48, 337–341.

28. Roussou M., Kastiris E., Christoulas D. i wsp. Reversibility of renal failure in newly diagnosed patients with multiple myeloma and the role of novel agents. *Leuk Res* 2010, 34, 1395–1397.
29. Niesvizky R., Vij V, Martin T. i wsp. Carfilzomib pharmacokinetics, safety and activity in patients with relapsed or refractory multiple myeloma and renal dysfunction: final results (abstract no. 0890). *Haematologica* 2011, 96, 370–371.
30. Feest T.G., Burge P.S., Cohen S.L. Successful treatment of myeloma kidney by diuresis and plasmaphoresis. *British Medical Journal* 1976, 1, 503–504.
31. Dimopoulos M.A., Terpos E., Chanan-Khan A. i wsp. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2010, 28, 4976–4984.
32. Harris E., Behrens J., Samson D. i wsp. Use of thalidomide in patients with myeloma and renal failure may be associated with unexplained hyperkalaemia. *British Journal of Haematology* 2003, 122, 160–161.