

Renální insuficience při onemocnění myelomem z lehkých řetězců

MUDr. Irena Kurfürstová¹, MUDr. Tomáš Šálek¹, MUDr. Eva Kadlčková²

¹Oddělení klinické biochemie, Krajská nemocnice T. Bati a.s., Zlín

²Hematologicko-transfuzní oddělení, Krajská nemocnice T. Bati a.s., Zlín

Mnohočetný myelom je maligní lymfoproliferativní onemocnění vycházející z B-lymfocytů vedoucí k produkci monoklonálního imunoglobulinu. Tvoří 1 % všech a 10 % hematologických malignit. Jeho příznaky jsou často nespecifické, přitom správná a včasná diagnóza je nejdůležitějším předpokladem dobrého výsledku léčby a příznivé prognózy. Popisujeme případ ženy, který se projevil renální insuficiencí s anémií jako prvním příznakem mnohočetného myelomu.

Klíčová slova: mnohočetný myelom, volné lehké řetězce, chronické onemocnění ledvin, renální insuficience.

Renal insufficiency in patient with free light chain myeloma

Multiple myeloma is a malignant lymphoproliferative disease of B lymphocytes leading to the production of monoclonal immunoglobulin. It accounts for 1 % of all malignancies and 10 % of hematology malignancies. The clinical picture is nonspecific. Early diagnosis is the most important prerequisite for good treatment outcomes and prognosis. We present the case study of lady who presented with renal insufficiency as the first sign of the disease.

Key words: multiple myeloma, free light chains, chronic kidney disease, renal insufficiency.

Interní Med. 2014; 16(4): 164–166

Úvod

Mnohočetný myelom je maligní lymfoproliferativní onemocnění B-lymfocytů vedoucí k produkci monoklonálního imunoglobulinu. Tvoří 10 % všech hematologických malignit, jeho incidence se pohybuje mezi 3–4/100 000 (1). Ročně je v České republice diagnostikováno kolem 400 nových případů. Klasickou trojici příznaků tvoří únava, bolesti kostí a opakované infekce. Nejčastějším příznakem nemoci jsou bolesti v zádech či bolesti jiných částí skeletu, u 70 % nemocných je přítomna anémie, u 10–20 % je zvýšená koncentrace kreatininu a stejně tak u 10–20 % nemocných je v době stanovení diagnózy přítomna hyperkalcemie (2). Diagnostika mnohočetného myelomu se opírá o 3 základní pilíře: nález paraproteinu nebo volných lehkých řetězců v séru a/nebo v moči, nález klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni a osteolytických změn (případně i jen osteoporózy) na skeletu.

Popisujeme případ ženy, který se projevil renální insuficiencí s anémií jako prvním příznakem mnohočetného myelomu.

Kazuistika

76letá žena s hypertenzí, hypercholesterolemí, diabetem mellitem 2. typu léčeným dietou a perorálními antidiabetiky, s chronickým vertebroalgickým syndromem, byla přijata na interní oddělení pro progredující

renální insuficienci, anémii a váhový úbytek k došetření.

Pacientka v té době užívala kombinaci čtyř antihypertenziv Gopten (trandolapril), Presid (felodipin), Betaxa (betaxolol) a Rhefluin (amilorid, hydrochlorothiazid), z perorálních antidiabetik Siofor (metformin), dále Lanzul (lansoprazol) a Neurol (alprazolam).

Anamnesticky asi měsíc před přijetím pacientka začala pociťovat nechutenství, které se stupňovalo, zhubla 10 kg, přidala se obstipace, zhoršily se chronické bolesti hrudní a bederní páteře. Praktický lékař v laboratorním screeningu odhalil hyperazotemii a anémii, proto pacientku odeslal na interní oddělení k došetření.

Při fyzikálním vyšetření bylo břicho palpačně citlivé v epigastrické bilaterálně, jinak bez patologie. Sono ledvin bylo bez patologie.

Laboratorně byla vstupně zjištěna hyperazotemie (kreatinin 334 μ mol/l, urea 21, odhad glomerulární filtrace podle rovnice CKD EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (3) ze sérového kreatininu z roku 2009 0,19 ml/s/1,73 m², odhad GF Lund-Malmö 0,19 ml/s/1,73 m²), ionty v normě (Na 138 mmol/l, K 4,3 mmol/l, Cl 104 mmol/l), HCO₃ 17,5 mmol/l, hyperkalcemie (kalcium 2,67 mmol/l, kalcium korigované na 40 g albuminu 2,81 mmol/l), hypoproteinemie (celková bílkovina 59 g/l, albumin 35,4 g/l), normocytární normochromní anémie (hemoglobin 74 g/l, hematokrit 0,220), trom-

bocytopenie (trombocyty 48 *10⁹/l) a vysoká sedimentace (FW 61/104). Močový sediment: pH 5, bílkovina 1+, leukocyty 0, erytrocyty 0.

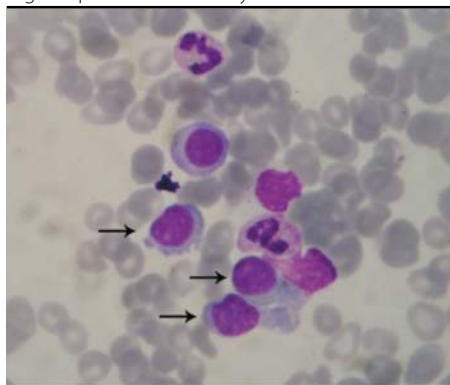
Ve 24hodinovém sběru moči byla nalezena proteinurie 2,8 g/l (3,36 g/24 hod) a následně kvantitativně stanoveny proteiny moči: albumin 61,6 mg/l, alfa-1 mikroglobulin 64,1 mg/l, IgG 0,42 g/l, alfa-2 makroglobulin 1,73 mg/l. Pro velký proteinový gap bylo doplněno stanovení volných lehkých řetězců v moči – s nálezem U-free kappa 5500 mg/l, U-free lambda 7 mg/l, poměr U-free kappa/lambda 785. Také v séru byly nalezeny výrazně zvýšené lehké řetězce kappa: S-free kappa 9050 mg/l, S-free lambda 8 mg/l, poměr S-free kappa/lambda 1131.

V následné elektroforéze séra byl nalezen nadpočetný gradient o koncentraci 5,3 g/l, imunofixací určen jako lehké řetězce kappa. Také v moči byly imunofixací prokázány volné lehké řetězce kappa. Zjištěna imunoprese IgG 2,8 g/l, IgA <0,03 g/l, IgM <0,02 g/l. Beta-2-mikroglobulin 31,74 mg/l.

Ve sternální punkci pak bylo mikroskopicky nalezeno 44 % plazmatických buněk, při vyšetření kostní dřeni průtokovou cytometrií 34 % plazmatických buněk CD56+.

Na základě uvedených nálezů byl diagnostikován mnohočetný myelom z lehkých řetězců kappa. Bylo doplněno RTG skeletu (lebka, dlouhé kosti končetin, páteř), kde byly popsány spondylodermativní změny hlavně v hrudní oblasti,

Obrázek 1. Kostní dřev, šipkou označeny patologické plazmatické buňky



mírná spondylolistéza L4, ovšem bez průkazu osteolytických ložisek.

Během 10denní hospitalizace byla pacientka hydratována per os i parenterálně, došlo k mírnému poklesu N-láték (kreatinin 230 $\mu\text{mol/l}$, urea 11,4 mmol/l) a subjektivně zmírnění potíží pacientky. Anémie byla korigována celkově dvěma erymasami.

Pacientka byla s diagnózou symptomatického myelomu z lehkých řetězců kappa (klinické stádium IIIb dle DS, III dle ISS) přeložena k další léčbě do IHOK FN Brno Bohunice. Zde byla zahájena terapie ve Velcade (bortezomib) based režimu, postupně došlo k normalizaci hodnot N-láték. O čtyři měsíce později byla potvrzena progresie onemocnění na základě vzestupu monoklonálního imunoglobulinu, což bylo uzavřeno jako relabující/refrakterní mnohočetný myelom a byla zahájena terapie Revlimidem (lenalidomid). Půl roku po stanovení diagnózy byla pacientka hospitalizována na ARO po úspěšné KPCR při srdeční zástavě a po 16 dnech zemřela na multiorganové selhání.

Diskuze

Mnohočetný myelom je maligní lymfoproliferativní onemocnění B-lymfocytů vedoucí k produkci monoklonálního imunoglobulinu. Tvoří 1 % všech a 10 % hematologických malignit.

Symptomy vedoucí pacienta k lékaři jsou různé – únava, celková slabost, dušnost, bolest kostí, rozmazané vidění, nejistota při chůzi, bolest hlavy, opakované infekty, otoky, poruchy močení.

U naší pacientky byly patrné projevy hyperkalcemie – únava, nechutenství, obstipace. K pocitům únavy přispěla jistě také těžká anémie, ta je v různém stupni častým projevem mnohočetného myelomu.

Proliferace plazmatických buněk v kostní dřevě vede k destrukci kosti; a přestože u naší

pacientky byla přítomna hyperkalcemie, na RTG skeletu osteolytická ložiska zjištěna nebyla. Další cílené vyšetření pomocí MR či PET/CT již doplněno nebylo – diagnóza symptomatického mnohočetného myelomu byla zřejmá a pacientka byla přeložena k léčbě na vyšší pracoviště.

Jednou z prvních laboratorních známek mnohočetného myelomu bývá často vysoká koncentrace celkové bílkoviny (není výjimkou nad 100 g/l). U myelomu z lehkých řetězců, který tvoří asi 15 % všech případů mnohočetného myelomu, ale také u IgD myelomů, mohou být koncentrace celkové bílkoviny normální. Hypoproteinemie, kterou jsme pozorovali u naší pacientky, byla důsledkem nevelkého množství paraproteinu, poklesu fyziologických imunoglobulinů při infiltraci kostní dřevě plazmatickými buňkami a ztrát při proteinurii.

Pod diagnózou mnohočetný myelom si většina lékařů představí pacienta s osteolytickými ložisky, polámanými obratli, trpícího bolestmi. Případ naší pacientky upozorňuje na menší část pacientů s mnohočetným myelomem, u nichž je prvním znakem choroby selhání funkce ledvin a příznaky s tím související.

Renální insuficience se jako první příznak projevuje až u 20 % pacientů s myelomem (4). Patofyziologie renálního selhání u mnohočetného myelomu je často multifaktoriální, hlavní příčinou bývá vysoká exkrece volných lehkých řetězců (Bence Jonesova bílkovina). Orientačně ke screeningu proteinurie lze používat testovací proužky. Tyto však mohou dávat falešně negativní výsledek při vylučování jiných bílkovin než albumin, které s testovacími proužky reagují omezeně. U pacientů s pozitivním nálezem při vyšetření diagnostickým proužkem (1+ a více) má být přítomnost proteinurie potvrzena kvantitativním vyšetřením (stanovením poměru protein/kreatinin nebo albumin/kreatinin v moči). V případě nálezu proteinurie lze její složky ozřejmit elektroforézou moči nebo kvantitativním vyšetřením proteinů v moči. Albumin, IgG a alfa-1-mikroglobulin by měly tvořit alespoň 60 % celkové patologické proteinurie, při jejich nižším zastoupení tzv. proteinový gap ukazuje na renální proteinurii s přítomností nejčastěji volných lehkých řetězců imunoglobulinů, event. myoglobinu či hemoglobinu. (5)

Existují dva diagnostické systémy mnohočetného myelomu. Původní dle Durieho a Salmona, z roku 1975, hodnotící přítomnost monoklonálního imunoglobulinu, kostních lézí a nálezu plazmocytů v kostní dřevě. Druhou možností jsou diagnostická kritéria dle International

Myeloma Working Group z roku 2003 – jedná se o zhodnocení přítomnosti a množství plazmatických buněk v kostní dřevě, monoklonálního imunoglobulinu v krvi a/nebo v moči a jako třetí kritérium jakékoliv organové postižení zapříčiněné myelomem – tzv. CRAB (C – hyperkalcemie, R – selhání ledvin, A – anémie, B – kostní změny) (6).

Při určování klinického stadia mnohočetného myelomu a z toho plynoucí indikace k zahájení léčby lze postupovat dle Durieho a Salmona (posuzuje se hemoglobin, kalcemie, kostní postižení, množství monoklonálního imunoglobulinu). Lze využít i mezinárodní prognostický index pro mnohočetný myelom vycházející z beta2-mikroglobulinu a albuminu. Za velmi nepříznivý ukazatel prognózy u mnohočetného myelomu je považována hodnota beta2-mikroglobulinu nad 5,5 mg/l (naše pacientka měla extrémní hodnotu 31,74 mg/l).

Naše pacientka spadala do posledního IIIb stadia dle Durieho a Salmona a III. stupně dle IS s nejhorší prognózou.

Mnohočetný myelom zůstává onemocněním nevyléčitelným, přesto s rozvojem nových léčebných postupů (vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací) léčitelným. Se zavedením léků nové generace (thalidomid, lenalidomid, bortezomid) lze očekávat medián přežívání 4 roky (7). U pacientů, kterým je mnohočetný myelom diagnostikován v roce 2014, by mohlo pětileté přežití dosáhnout až 66 % (8).

Počet osob, které žijí déle než 10 let od zjištění diagnózy, dosahuje 20 %, léčebná odpověď na nové léky se dostaví u nadpoloviční většiny pacientů (9), a to i u pacientů se selháním ledvin. U pacientů, kteří vyžadovali dialýzu před zahájením léčby jen krátkou dobu, a léčbou se dosáhlo remise, se funkce ledvin zlepšují natolik, že se stanou nezávislými na dialýze. Podmínkou k tomu je rychlé dosažení dlouhodobé remise – normalizace hodnot volných lehkých řetězců a vymizení monoklonálního imunoglobulinu.

Závěr

Mnohočetný myelom je závažné onemocnění tvořící 1 % všech malignit a přitom záluďné svými nespecifickými příznaky. Správná a včasná diagnóza je nejdůležitějším předpokladem dobrého výsledku léčby a příznivé prognózy. S nemocnými se v rámci prvního kontaktu mohou setkat především praktičtí lékaři, ambulantní internisté, neurologové či ortopedi. Projevy únavového syndromu, bolesti v oblasti osového skeletu a opakované infekce, zejména

v případě sdruženého výskytu u nemocných starších 50 let, by měly vždy nutit lékaře, aby myslel na mnohočetný myelom a provedení laboratorních vyšetření (sedimentace, krevní obraz, celková bílkovina, elektroforéza bílkovin séra, kalcemie, urea, kreatinin) a RTG vyšetření (lebky, hrudníku, páteře a bolestivých oblastí skeletu). Na mnohočetný myelom je nutno myslet i v rámci diferenciální diagnostiky akutního renálního selhání, které se jako první příznak vyskytuje u 5-10% nemocných s mnohočetným myelomem.

Literatura

1. Maisnar V., Tichý M. Monoklonální imunoglobuliny – význam a možnosti jejich průkazu. 1. vyd. Praha: Nucleus HK, 2012.
2. Kyle Robert A., Morie A. Gertz, Thomas E. Witzig, John A. Lust, Martha Q. Lacy, Angela Dispenzieri, Rafael Fonseca, S. Vincent Rajkumar, Janice R. Offord A Dirk R. Larson. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clinic Proceedings. 2003, roč. 78, s. 21–33.
3. Levey, Andrew S, Lesley A Stevens, Christopher H Schmid, Yaping Lucy Zhang, Alejandro F Castro 3rd, Harold I Feldman, John W Kusek, Paul Eggers, Frederick Van Lente, Tom Greene, Josef Coresh a CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. Annals of internal medicine. 2009, roč. 150, č. 9, s. 604–612.
4. Adam, Z., L. Pour, M. Krejčí, S. Štěpánková, I Svobodová, K. Veselý A R. Hájek. Poškození ledvin při mnohočetném myelomu a dalších monoklonálních gamapatiích. Vnitřní lékařství. 2008, roč. 54, č. 9, s. 847–861.
5. Tesař, V., T. Zima, J. Racek, V. Teplan, B. Frídecký, J. Kratochvíla, J. Granátová a Z. Kubiček. Doporučení České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP k vyšetřování proteinurie. Klinická biochemie a metabolismus. 2011, roč. 19, č. 1, s. 28–35.
6. Adam, Z., J. Bačovský a R. Hájek. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Doporučení vytvořené Českou myelomovou skupinou, Myelomovou sekcí České hematologické společnosti a experty Slovenské republiky pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. Transfúze a hematologie dnes. 2005, roč. 11, č. 1, s. 2–50.
7. Kumar, Shaji K., S. Vincent Rajkumar, Angela Dispenzieri, Martha Q. Lacy, Suzanne R. Hayman, Francis K. Buadi, Steven R. Zeldenrust, David Dingli, Stephen J. Russell, John A. Lust, Philip R. Greipp, Robert A. Kyle a Morie A. Gertz. Improved

survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood. 2008, roč. 111, č. 5, s. 2516–2520.

8. Bergsagel, P. Leif. Where We Were, Where We Are, Where We Are Going: Progress in Multiple Myeloma. Journal of Clinical Oncology [online]. nedatováno [vid. 2. červen 2014]. ISSN 0732-183X. Dostupné z: <http://meetinglibrary.asco.org/content/114000199-144>.

9. Chanan-Khan, Ashera., Sagar Lonial, Donna Weber, Ivan Borrello, Robin Foà, Andrzej Hellmann, Meletios Dimopoulos, Arlenes. Swern a Robert Knight. Lenalidomide in combination with dexamethasone improves survival and time-to-progression in patients ≥65 years old with relapsed or refractory multiple myeloma. International Journal of Hematology. 2012, roč. 96, č. 2, s. 254–262.

*Článek přijat redakcí: 19. 2. 2014
Článek přijat k publikaci: 5. 6. 2014*

MUDr. Irena Kurfürstová

Oddělení klinické biochemie

Havlíčkovo nábřeží 600, 762 75 Zlín

kurfurstova@bnzlin.cz
