

Diferenciální diagnostika selhání ledvin u mnohočetného myelomu

Zdeněk Adam

Interní hematologická klinika

LF MU a FN Brno

Základní epidemiologická data

Incidence renálního selhání

- s kreatininem $> 1,5 \text{ mg/dl} = >132,6 \text{ umol/l}$ činí 30 %
- s kreatininem $> 2,0 \text{ mg/dl} = >176,8 \text{ umol/l}$ činí 20 %
- s kreatininem $> 4,0 \text{ mg/dl} = >353,6 \text{ umol/l}$ činí 10 %

Jak častý je tento problém pro nefrologa?

- Asi u 2 % pacientů vyžadujících dialýzu je příčinou monoklonální gamapatie. Pro hematologa časté, pro nefrologa zcela raritní, a proto 2 pacienti k nám přišli po více měsících (2-5) dialyzační léčby
- *Adam a kol. Léčba selhání ledvin u mnohočetného myelomu. Vnitřní Lék. 2009; 55 (6) 570-582*

Jak často přicházejí pacienti s renálním selháním či nefrotickým syndromem, způsobeným monoklonální gamapatií na nefrologii?

Odpověď: velmi zřídka,

Z 1608 nefrologických pacientů u nichž byla provedena v Glasgowě elektroforéza měl 1 myelom a 40 mělo MGUS (celkem 2,5%)

(Doyle A. Multiple myeloma in chronic Kidney disease, Nephron Clin Pract 2009; DOI 10.1159+/000175798)

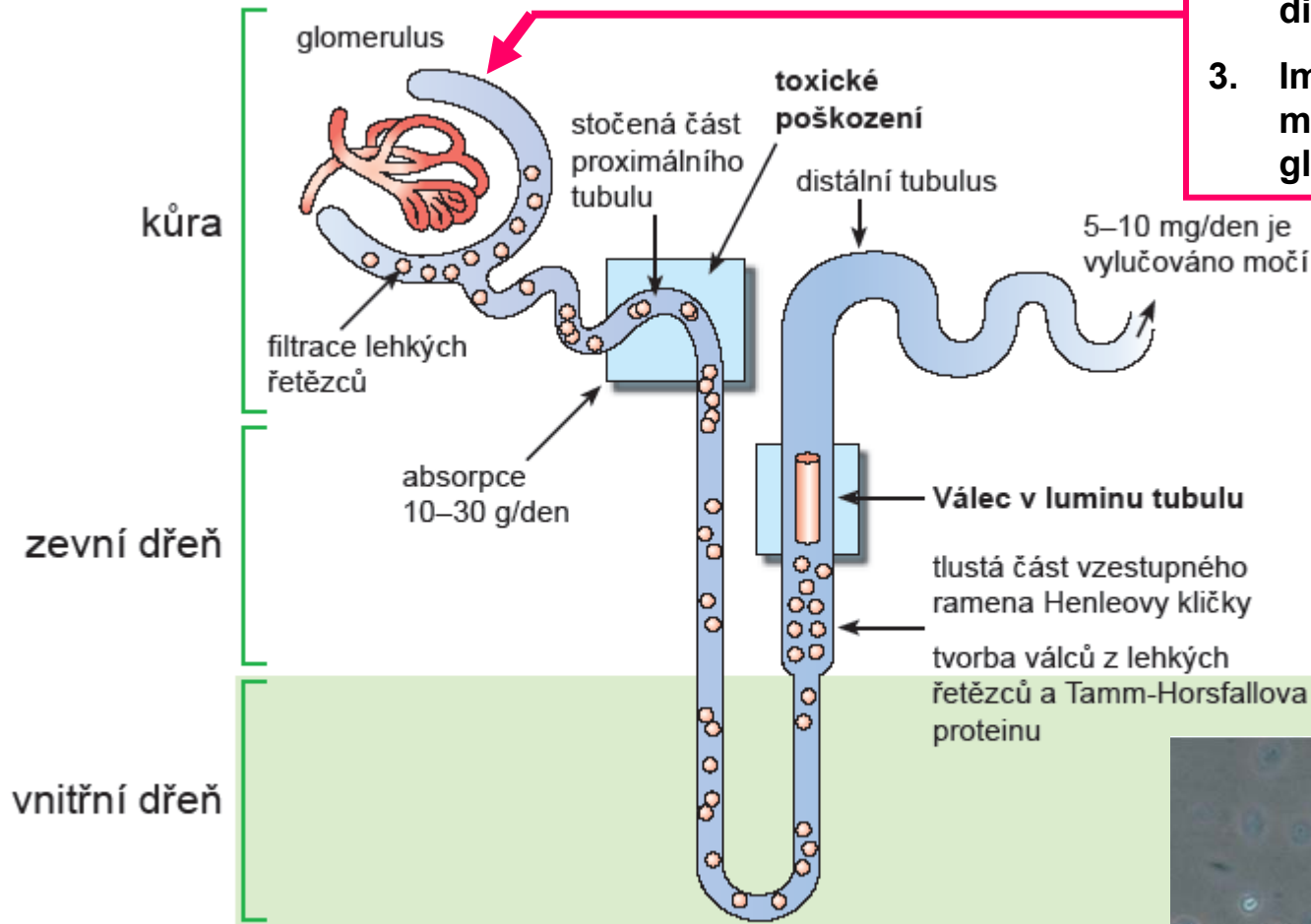
Otázka k diskuzi?: jak moc má nefrolog pátrat po příčině renálního selhání u dialyzovanéh pacienta?

Klinické formy poškození ledvin při monoklonální gamapatii

1. **Akutní renální selhání** (obvykle spoluúčast extrarenální příčiny (dehydratace, nefrotoxické léky, hyperkalcémie, velmi rychlá progrese MM)
2. **Pomalu (měsíce až roky) progredující renální selhání** (obvykle provázené vzrůstající proteinurií)
3. **Nefrotický syndrom s normálním kreatininem** (často u AL-amyloidózy)
4. **Nefrotický syndrom kombinovaný s retencí dusíkatých látek** (například amorfních depozit lehkých řetězců v ledvině)
5. **Poškození funkce proximálního tubulu** (Fanconiho syndrom aj

Místa poškození nefronu

1. Depozita v glomerulu u:
2. AL-amyloid, amorfní hmoty u light chain deposition disease,
3. Imunokomplexy s monoklonálním IgM jako u glomerulonefritidy



Odlitková nefropatie

Probíhá nejčastěji pod obrazem akutního renálního selhání, často vyprovokovaného zevními faktory

- Dehydratace, hyperkalcemie, nefrotoxické léčby, sepse
- Prudce zvýšená aktivita nemoci
- Zvýšený nálezn soli zvyšuje tvorbu Tammova Horsfalova proteinu.

•Adam Z., a kol. R. Poškození ledvin při mnohočetném myelomu a dalších monoklonálních gamapatiích. Vnitřní Lék.54; 2008: 54 (9). 847-861.

Vznik nefrotického syndromu u monoklonálních gamapatií

Společným patofyziologickým mechanismem vzniku nefrotického syndromu je deponování jedovatých látek v glomerulu a jeho poškozování

V případně nefrotického syndromu provázejícího monoklonální gamapatie jsou to lehké řetězce, které se ukládají v glomerulu

- ve formě amyloidu
- nebo ve formě amorfních hmot

a poškozují jej.

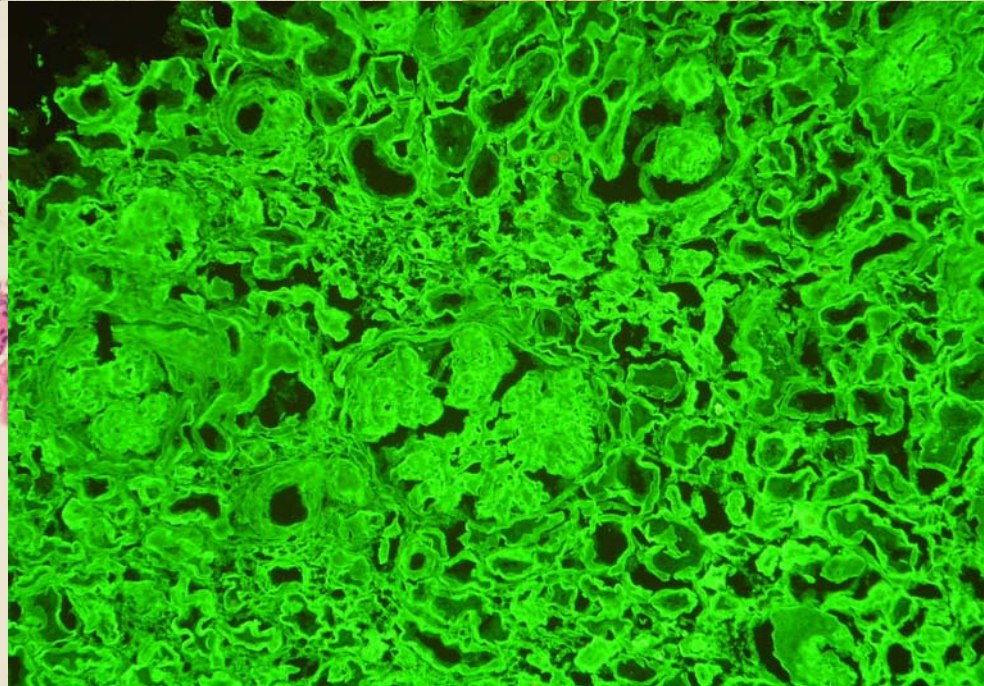
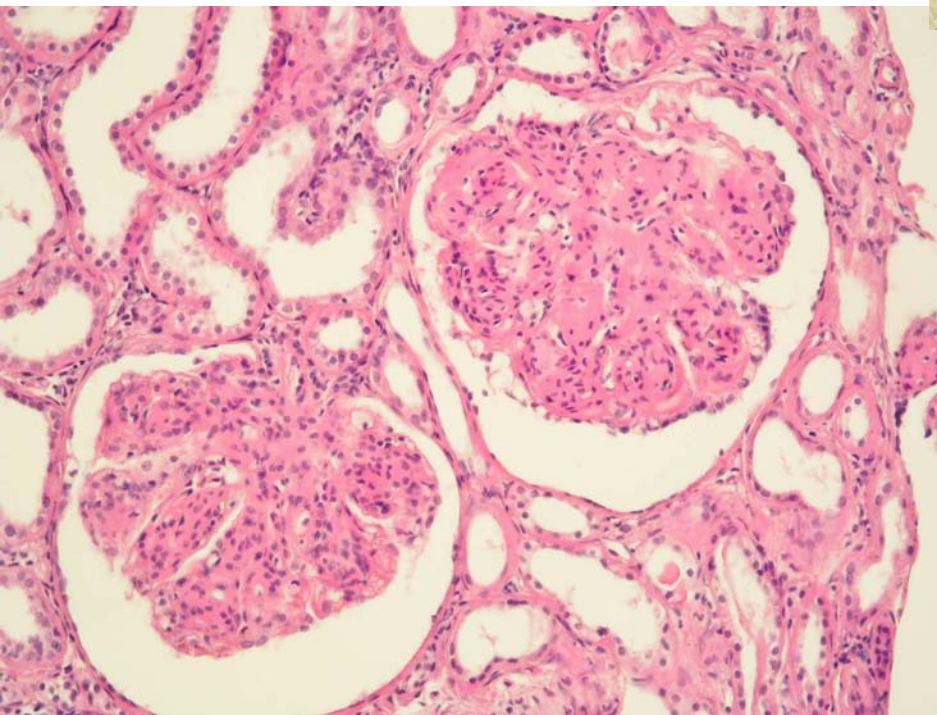
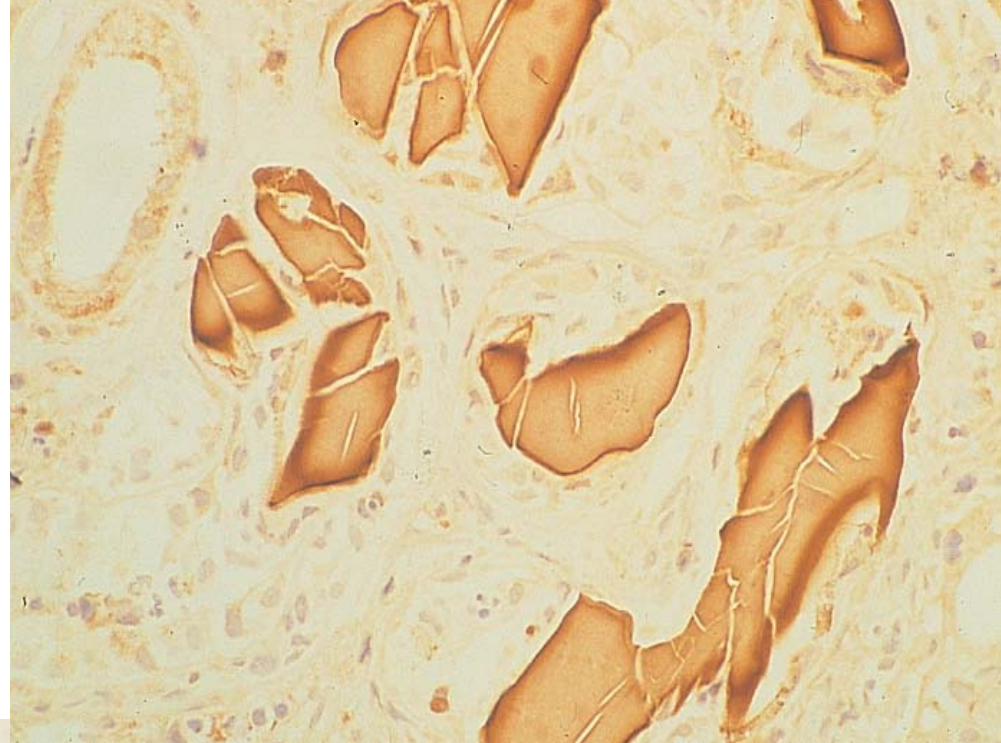
Příčiny nefrotického syndromu

Sekundární: (lupus, léky, diabetes mell.) – 20 %

Primární:

- Membranozní glomerulonefritis 30-50 %
- *Minimal change glomerulopathy* - 15-25 %
- Fokálně segmentální glomeruloskeróza - 10-20 %
- Jiné příčiny poškození ledvin – mimo jiné depozita monoklonálního imunoglobulinu 10 %

Biopsií ledvin lze prokázat odlitkovou nefropatií, či poškození depozity lehkých či těžkých řetězců



Problémy diferenciální diagnostiky zvýšeného kreatininu u pacienta s MM nebo s MGUS

- Často přítomný diabetes mellitus
- Hypertenze a z ní plynoucí poškození ledvin?
- Léky – kombinace nesteroidních antiflogistik s dalšími nefrotickými léky?
- Chronická glomerulonefritida či intersticiální nefritida?
- Nebo za poškozením ledvin stojí monoklonální imunoglobulin – produkováný MM nebo MGUS?

I v případech, kdy dle kostní dřeně jde o MGUS, ale M-Ig poškozují ledviny – je indikována léčba!

Kdy provádět biopsii ledvin?

Potenciální zisk musí převážit rizika

- MM s retencí N látek a proteinurií tvořenou lehkými řetězci? **Ne** – vysoká pravděpodobnost souvislosti.
 - Akutní selhání ledvin nejasného původu? **Asi ano**, pokud jinými postupy nelze zjistit souvislosti.
 - Nefrotický syndrom nejasného původu? - **Ano**
 - Nefrotický syndrom s exkrecí volných lehkých řetězců močí a průkazem amyloidu v rektální sliznici – **Asi ne**
- MGUS se zvýšeným kreatininem? **Asi ano**

Otázka na histopatology

Musí renální biopsie vždy odhalit příčinu poškození ledvin při vší pestrosti, kterou mohou být ledviny poškozeny monoklonálním imunoglobulinem?

Viděl jsem případ, kdy biopsie vyšla negativní a při dalším sledování byl zřetelný vzestup kreatininu v časové shodě s vzestupem koncentrace monoklonálního Ig v krvi a v moči?

Jak často nefropatolog v jednotlivých ústevech vidí biopsii s ledvinou poškozenou M-Ig?

Nebylo by vhodné mít referenční centrální patologii – kam by se posílaly vzorky s podezřením na poškození ledviny monoklonálním Ig na druhé čtení?

Význam prokázání poškození ledviny monoklonálním imunoglobulinem

- Indikací k léčbě monoklonální gamapatie jsou takzvané kritéria CRAB ale i další příznaky poškození organismu plazmocytární proliferací a jejími produkty (cytokiny a monoklonálními Ig).
- Poškození ledvin je jednou z indikací k léčbě
- Problém: u mnoha případů s MM-nefropatií nebylo vůbec přítomno kostní postižení. Osteolytická ložiska nemá asi 20 % pacientů s myelomem!

Závěr

Pacienti, jejich monoklonální gamapatie nezpůsobuje poškození skeletu, ale jen poškození ledvin, nemívají diagnózu stanovenou včas.

Včasná diagnostika a léčba, na níž je gamapatie senzitivní, přitom může vést s reverzibilitě poškození ledvin.

Dlouho trvající poškození ledvin způsobuje již nevratné změny a i při chemosenzitivitě monoklonální gamapatie.