

# NERKOWE MANIFESTACJE SZPICZAKA MNOGIEGO

dr hab. med. Tomasz Stompór

Katedra i Klinika Nefrologii  
Collegium Medicum UJ  
KRAKÓW

Kierownik: Prof. dr hab. Władysław Sułowicz



# Szpiczak mnogi

- ok. 10% ogółu nowotworów hematologicznych
- częstość: 4.3 nowych przypadków na 100 000 populacji (1/100 000 w wieku 40 – 49 lat; 49/100 000 w wieku > 80 lat)
- zazwyczaj po 60 r.ż.; mniej niż 1% przed 40 r.ż.

# Nerkowe manifestacje gammopatii monoklonalnych

- nefropatia wałeczkowa
- glomerulopatie (MIDD: LCDD, HCDD; *cryoglobulinemic GN*)
- amyloidoza
- nefropatia hiperkalcemiczna
- ostre i przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek
- ostra nefropatia dnawa/TLS
- nefropatia zaporowa
- zespół nadlepkości\*
- bezpośrednie naciekanie nerek\*

# Nerkowe manifestacje MM postacie morfologiczne

	Autopsje	Biopsje
Nefropatia wałeczkowa	30 – 50%	40 – 63%
LCDD	2 – 3%	19 – 26%
Amyloidoza	4 – 5%	7 – 30%
ATN	~ 30%	N/A
Cryoglob. GN		< 1%

*Korbet SM, Schwartz MM, J Am Soc Nephrol. 2006*

# Nerkowe manifestacje MM

## postacie kliniczne

---

Niewydolność nerek ( $S_{Cr} > 1.3$ mg/dL)*	~ 50%
Niewydolność nerek ( $S_{Cr} > 2.5$ mg/dL)*	> 20%
Białkomocz	> 80%
Zespół nerczycowy	~ 15 - 20%

---

\* u pacjentów starszych (z sarkopenią) mała czułość  $S_{Cr}$  w rozpoznawaniu niewydolności nerek

# Nerkowe manifestacje MM

- lekkie łańcuchy są filtrowane w kłębuszku a następnie reabsorbowane i katabolizowane w PTEC
- dopiero po przekroczeniu pojemności resorpcyjnej PTEC łańcuchy lekkie przedostają się do moczu
- dlatego nieobecność łańcuchów lekkich w moczu nie ma żadnego znaczenia WYKLUCZAJĄCEGO rozpoznanie

# Glomerulopatie i amyloidoza

- łańcuchy lekkie mogą polimeryzować tworząc amyloid AL lub deponować się w kłębuszkach w postaci ziarnistych, gęstych elektronowo złogów (*granular light-chain deposition disease*)
- amyloid tworzy złogi w postaci chaotycznie ułożonych, nierozgałęzionych włókienek, głównie w obrębie *mesangium* i podnabłonkowo
- choroba depozytów łańcuchów lekkich tworzy złogi ZIARNISTE w tej samej lokalizacji – podstawą rozwoju zmian patologicznych jest pobudzenie komórek *mesangium* i makrofagów mezangialnych przez złogi
- złogi amyloidu wykazują świecenie w świetle spolaryzowanym, złogi ziarniste nie świecą
- przy przewadze łańcuchów  $\kappa$  powstają depozyty ziarniste, przy przewadze łańcuchów  $\lambda$  – głównie amyloid

# Włókno amyloidu składa się z:

- rdzenia zbudowanego z SAP (5 – 10% ciężaru włókna)
- CSPG
- HSPG
- substratu białkowego specyficznego dla danego typu amyloidozy



# MIDD

- średni wiek przy wystąpieniu pierwszych objawów: 58 lat
- w 96% przypadków  $S_{Cr} > 1.5$  mg/dL (mediana 3.8 mg/dL)
- białkomocz  $> 1.0$  g/d: 84%
- białkomocz nerczycowy: 40%
- mediana białkomoczu: 2.7 g/L
- białko monoklonalne obecne w osoczu i/lub w moczu w 94%
- MM w 65%
- zajęcie innych narządów: 35% (serce – 21%, wątroba – 19%)

# Glomerulopatie i amyloidoza

- choroba depozytów łańcuchów lekkich – w odróżnieniu od amyloidozy AL. – może przyjmować charakter niezapalnej glomerulopatii proliferacyjnej: mezangialnej rozplemowej lub mezangio – kapilarnej
- zaawansowane postacie obu chorób mogą przyjmować obraz nefropatii guzkowej (guzkowe, nieregularne skupienia depozytów przypominające zaawansowaną nefropatię cukrzycową)

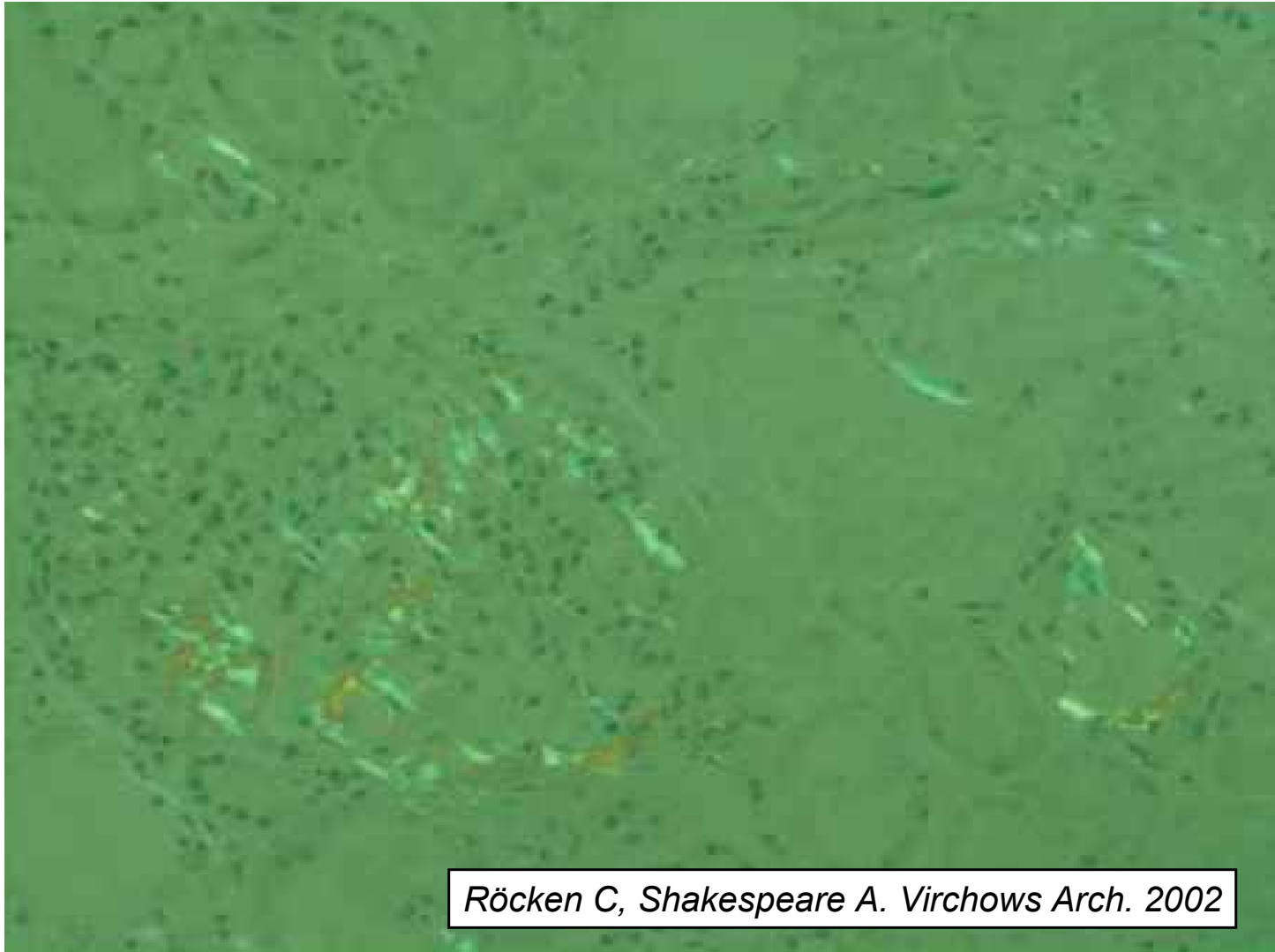
# MIDD: rokowanie

- mediana przeżycia od rozpoznania: 4 lata
  - 6 miesięcy: 86%
  - 1 rok: 66%
  - 4 lata: 52%
- mediana przeżycia „nerkowego”: 3 lata
  - 6 miesięcy: 67%
  - 1 rok: 62%
  - 4 lata: 40%
- przeżycie na dializie waha się pomiędzy 7 i 48%  
(odpowiednio dla MM i MIDD nie spowodowanych szpiczakiem mnogim)

# Amyloidoza AL

- obecna u ~ 30% pacjentów z MM
- ~ 20% pacjentów z amyloidozą AL ma szpiczaka
- białkomocz u > 80% pacjentów, zespół nerczycowy u 30 – 50%
- w ~ 50% przypadków niewydolność nerek obecna w chwili rozpoznania (w ~ 20%  $S_{Cr} > 2.0$  mg/dL)

# Amyloidoza AL



*Röcken C, Shakespeare A. Virchows Arch. 2002*

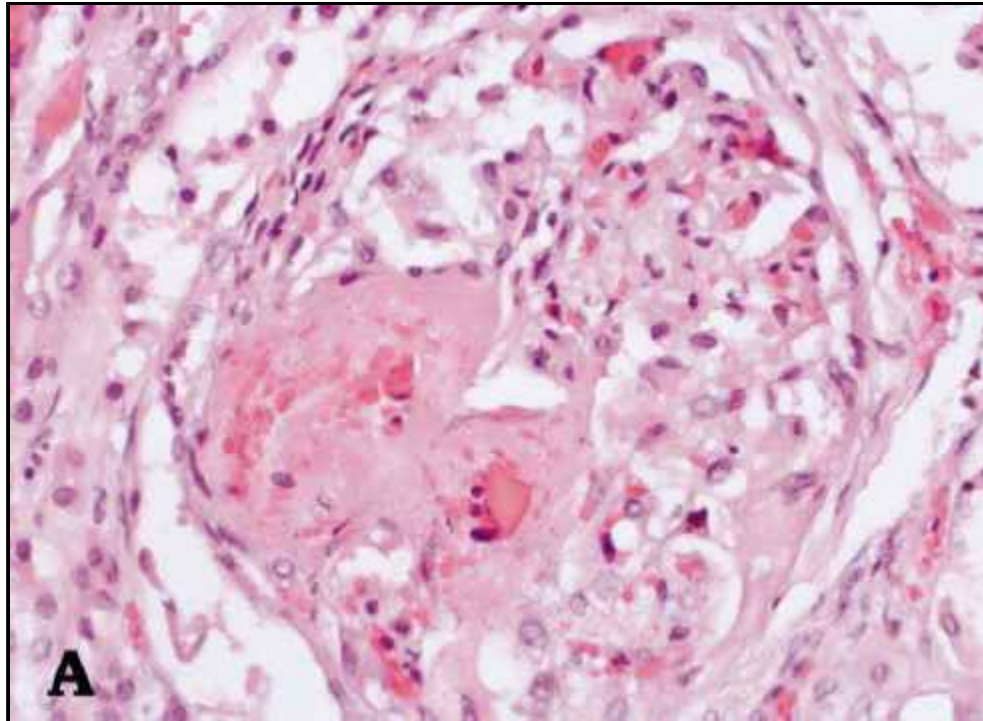
# Amyloidoza AL: wybrane problemy diagnostyczne

- obraz morfologiczny w mikroskopie świetlnym, barwienie czerwienią *Kongo* oraz obraz ultrastrukturalny nie pozwalają na odróżnienie amyloidozy typu AL od innych postaci amyloidozy
- niezbędna jest identyfikacja łańcuchów lekkich za pomocą specyficznych przeciwciał
- nawet do 35% przypadków amyloidozy AL może dawać ujemne badanie immunofluorescencyjne w kierunku łańcuchów  $\kappa$  lub  $\lambda$  ze względu na delecję lub uszkodzenie ich immunogennych fragmentów w procesie formowania włókienek

## Amyloidoza AL: rokowanie

- mediana przeżycia chorych z amyloidozą AL i zespołem nerczycowym: ~ 16 miesięcy
  - białkomocz nie jest czynnikiem wyznaczającym rokowanie
- mediana przeżycia pacjentów z  $S_{Cr} > 1.3$  mg/dL przy rozpoznaniu – 15 miesięcy; z prawidłową  $S_{Cr}$  – 26 miesięcy
  - czynność nerek jest zasadniczym czynnikiem wyznaczającym rokowanie

# Zajęcie kłębuszków nerkowych: TMA



*Herrera GA, et al., Arch Pathol Lab Med. 2004*



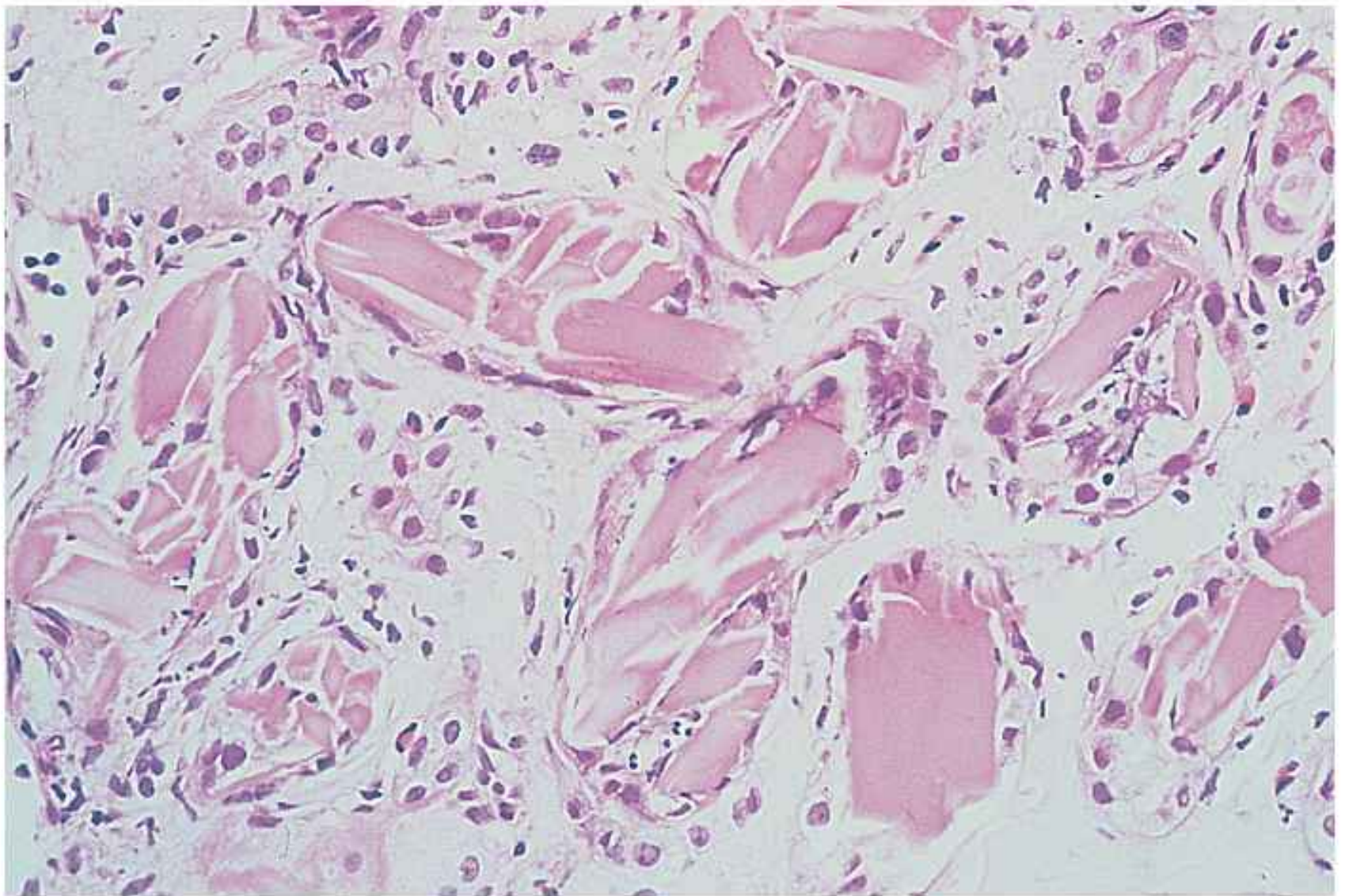
# Nefropatie cewkowo - śródmiąższowe

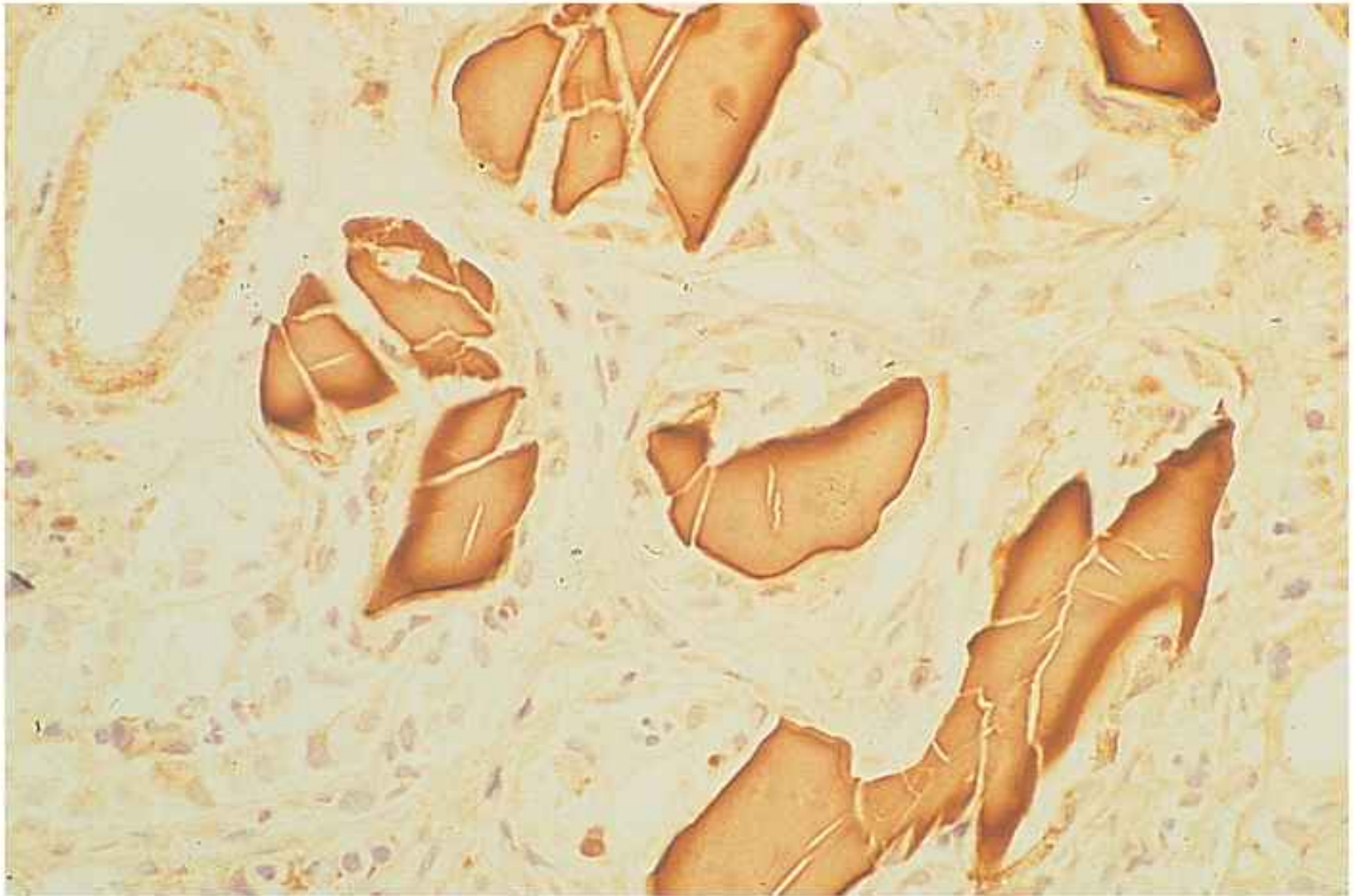
## Nefropatia wałeczkowa

- pojawia się w dystalnych częściach nefronu, gdzie istnieją „optymalne” warunki sprzyjające tworzeniu wałeczków
- wałeczki tworzą się dzięki oddziaływaniu pomiędzy białkiem T-H i łańcuchami lekkimi (białko T-H jest wydzielane wyłącznie przez komórki TAL)
- proces tworzenia wałeczków zależy od obecności reszt cukrowych na cząsteczkach białka T-H oraz od wybranych właściwości fizykochemicznych łańcuchów lekkich (łańcuchy K szczególnie predysponują do tworzenia wałeczków, niektóre typy łańcuchów lekkich nie tworzą wałeczków)
- tworzeniu wałeczków sprzyja wysoka zawartość sodu i wapnia w moczu oraz odwodnienie

# Nefropatia wałeczkowa

- niewydolność nerek w ok. 50% ma charakter ostry
- czynniki sprzyjające:
  - odwodnienie
  - infekcja
  - podanie leków nefrotoksycznych (NLPZ) i środków kontrastowych
  - epizod hiperkalcemii





# Nefropatia wałeczkowa

- progresja do ESRD w leczonych postaciach dotyczy > 65% pacjentów w okresie ok. 3 miesięcy
- przeżycie chorych z nefropatią wałeczkową na dializie
  - 1 rok: 29 – 84%
  - 2 lata: 19 – 50%
- względne ryzyko zgonu pacjentów dializowanych ze szpiczakiem – ok. 2,5 razy wyższe w porównaniu do ogółu pacjentów dializowanych (*USRDS*)
- mediana przeżycia na dializie
  - *Durie-Salmon 1*: 18 miesięcy
  - *Durie-Salmon 2*: 6 miesięcy
  - *Durie-Salmon 3*: 2 miesiące

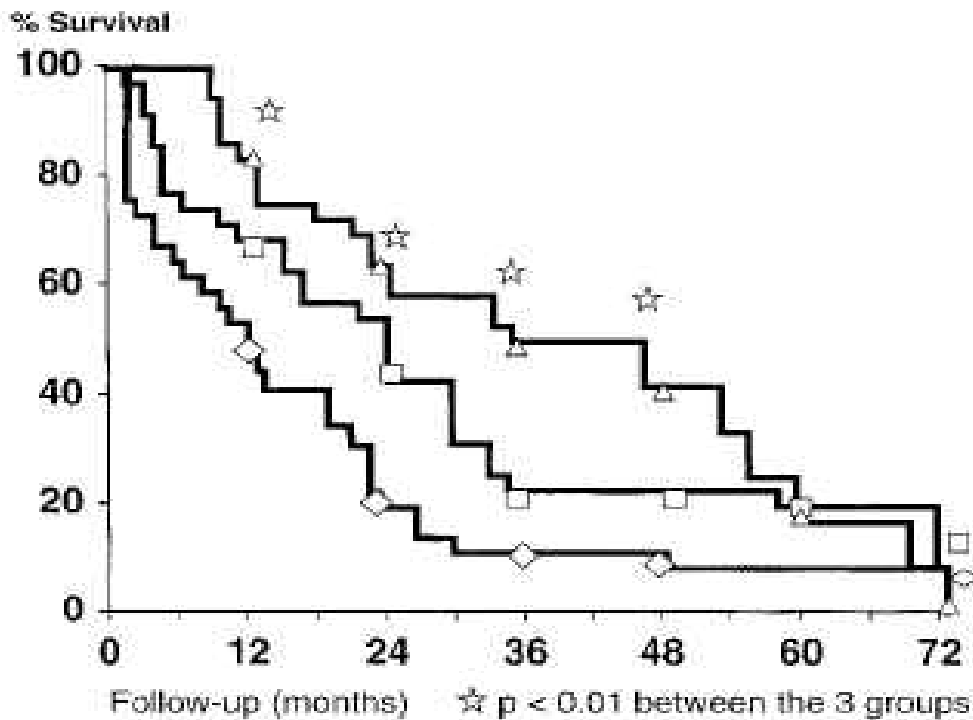


Fig. 1. Survival rate in 105 patients according to the renal pathological picture. Diamonds indicate myeloma kidney, squares AL-amyloidosis, and triangles light chain deposit disease patients.

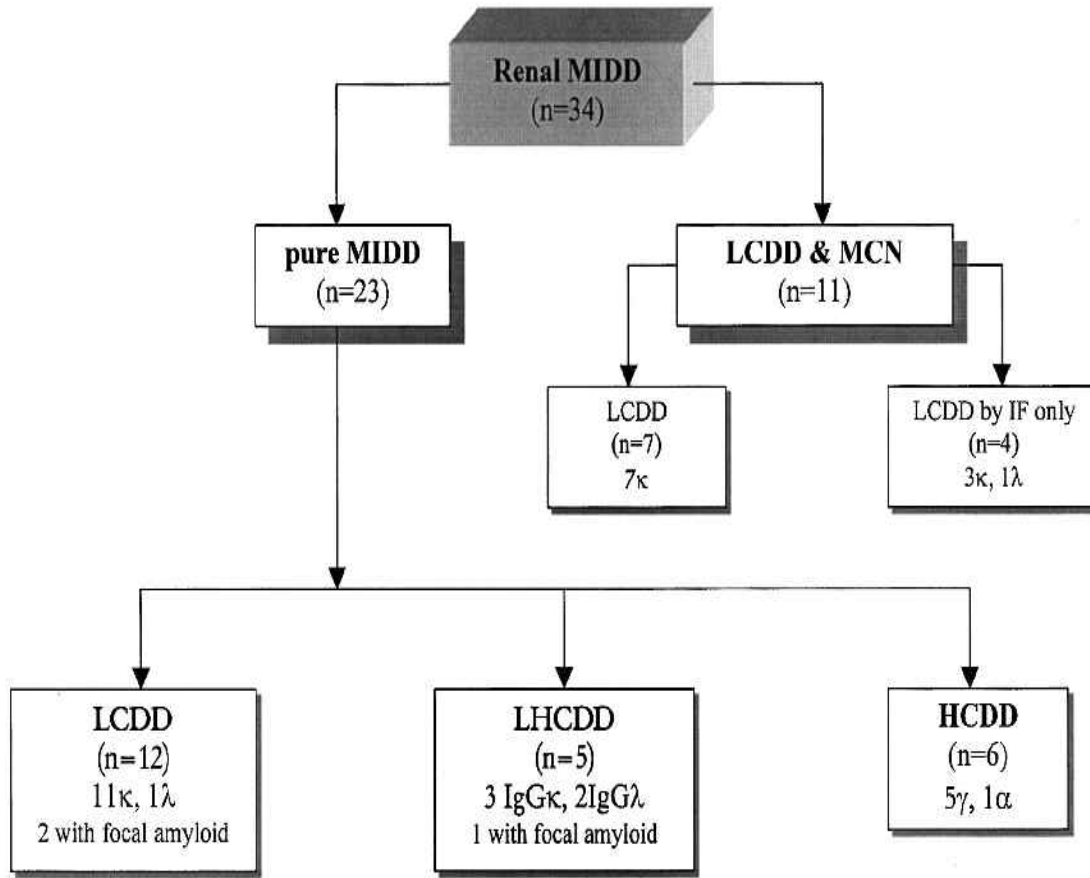
*Montseny J, et al., Nephrol Dial Transplant. 1998*

# Nerkowe manifestacje MM

## korelacje kliniczno - morfologiczne

	Nefropatia wałeczkowa	LCDD	Amyloidoza
Hb (g/dL)	8.9	10.3	12
Wapń (mmol/L)	2.5	2.17	2.11
S <sub>Cr</sub> (μmol/L)	7.1	4.7	2.7
ONN (%)	48	23	3
NS (%)	10	18	54
Durie-Salmon st. 3 (%)	56	36	0
Czas do ESRD/RRT (mies.)	3 ± 5	18 ± 19	15 ± 20
Czas przeżycia na RRT (mies.)	6	48	22

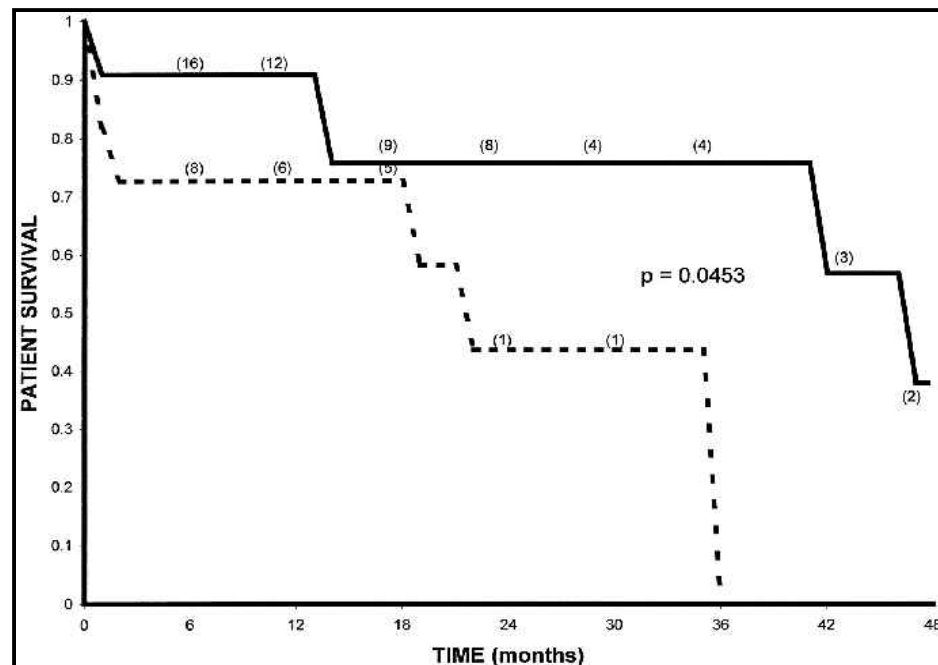
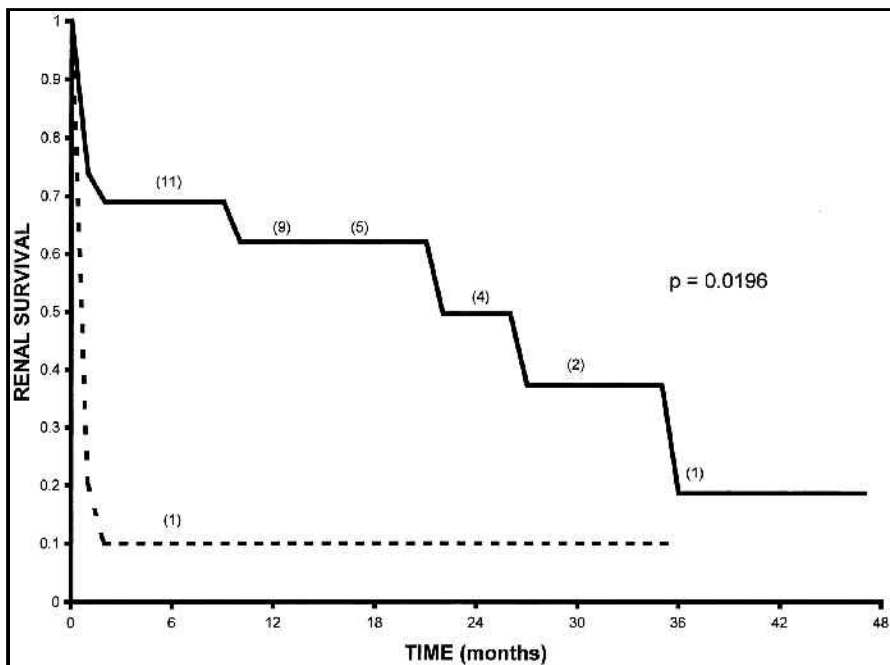
*Lin J, et al., J Am Soc Nephrol. 2001*





# *Lin J, et al., J Am Soc Nephrol. 2001*

Wpływ obecności nefropatii wałeczkowej na przebieg choroby  
depozytów monoklonalnych



Linia ciągła: MIDD

Linia przerywana: MIDD + MCN

# Nefropatie cewkowo - śródmiąższowe

## Hiperkalcemia i nefropatia hiperkalcemiczna

- hiperkalcemia w szpiczaku jest skutkiem uwalniania pobudzających czynność osteoklastów cytokin prozapalnych i hormonów przez komórki nowotworowe (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , limfotoksyna, PTHrP)
- hiperkalcemia powoduje nadmierną natriurezę z następowym odwodnieniem i pogorszeniem się czynności nerek (lub wystąpienie ostrej niewydolności)
- współistnienie hiperkalciurii i waleczków wybitnie sprzyja powstawaniu ATN i onn
- diuretyki pętlowe, z uwagi na swoje działania kalciuretyczne, nie powinny być stosowane pomimo hiperkalcemii, ponieważ mogą sprzyjać powstawaniu waleczków

# Nefropatie cewkowo - śródmiąższowe

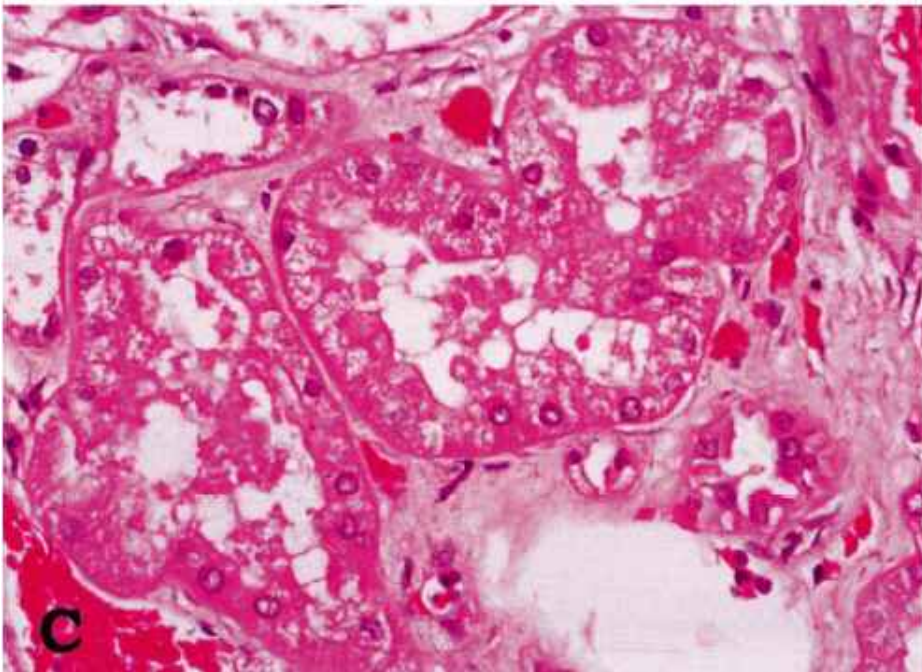
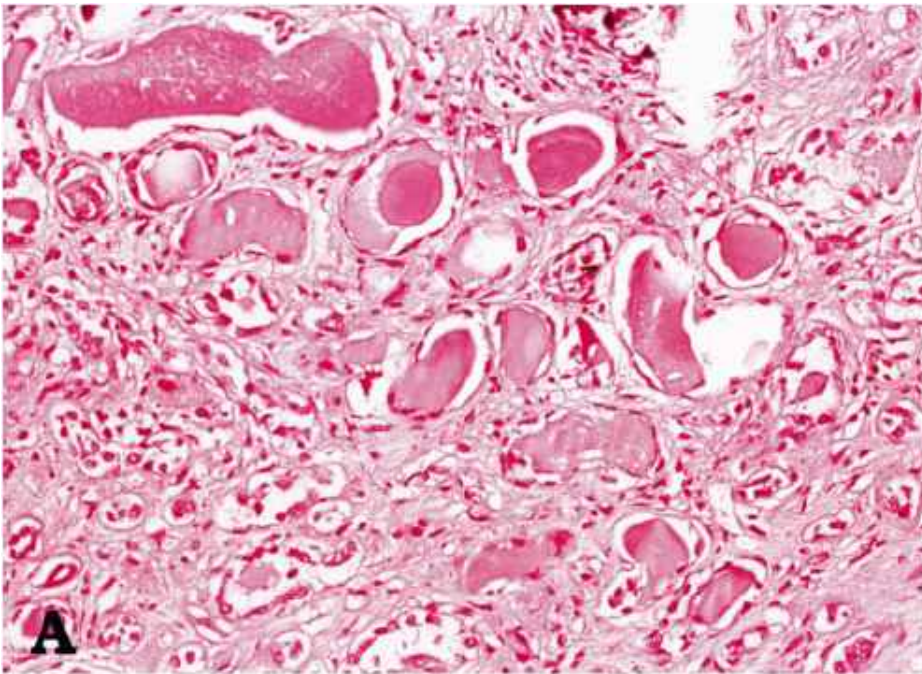
## Hiperkalcemia i nefropatia hiperkalcemicza: postępowanie

- obfite nawadnianie
- sterydy (objawowo)
- mitramycyna
- bisfosfoniany – BARDZO BOGATA LITERATURA DOTYCZĄCA NEFROTOKSYCZNOŚCI!!! – za najbezpieczniejszy uznawany jest ibadronian (*Bergner et al., J Clin Pharmacol. 2007*)

# Nefropatie cewkowo - śródmiąższowe

## Zespół *Fanconiego*

- z uwagi na częste zajmowanie śródmiąższu (izolowane lub w połączeniu ze zmianami kłębuszkowymi) u każdego pacjenta w starszym wieku z zespołem *Fanconiego* należy podejrzewać szpiczaka
- wyraz uszkodzenia *PTEC* przez łańcuchy lekkie; niekiedy martwica *PTEC* i *ATN*



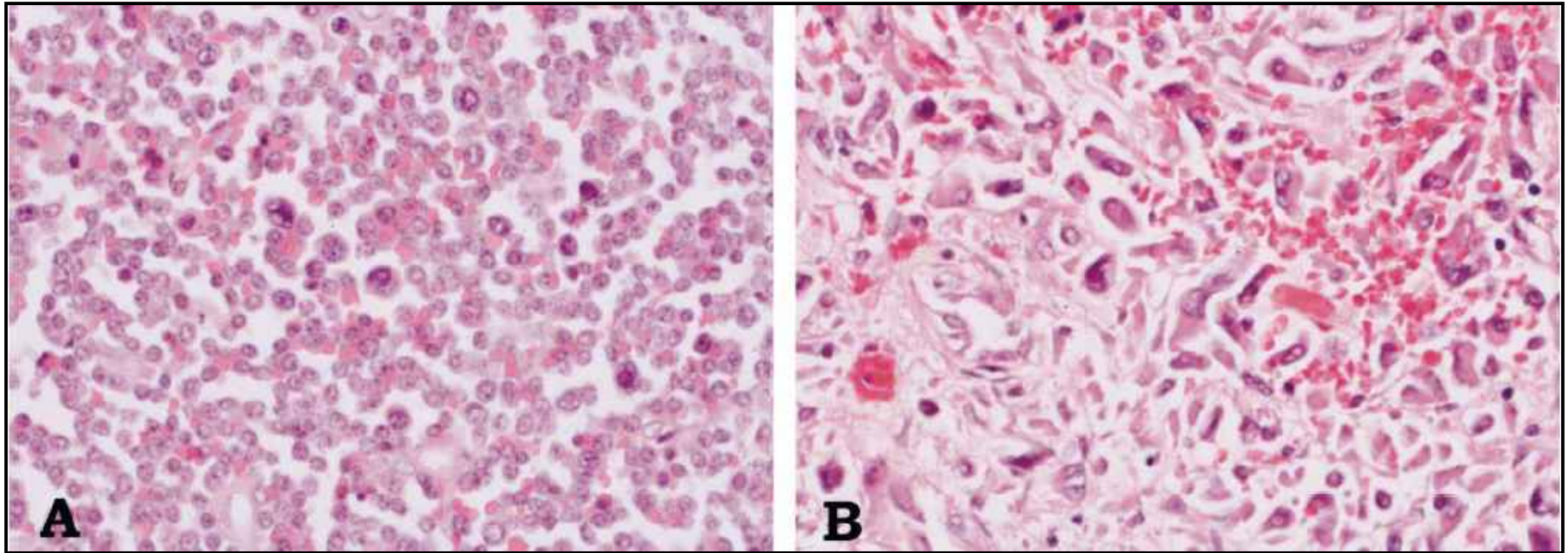
*Herrera GA et al.,  
Arch Pathol Lab Med. 2004*

# Nefropatie cewkowo - śródmiąższowe

## Nacieki śródmiąższowe

- obecność depozytów łańcuchów lekkich w śródmiąszu może wyzwać odpowiedź zapalną w postaci nacieku leukocytarne, głównie złożonego z eozynofików, z procesem aktywnego uszkodzenia kanalików nerkowych
- w TBM często można wykryć złogi łańcuchów lekkich
- nacieki Eos w miąszu są często błędnie interpretowane jako wyraz nadwrażliwości na stosowane leki

# Bezpośredni naciek *plasmocytoma* w mięszu nerki



*Herrera GA et al., Arch Pathol Lab Med. 2004*

# Nefropatie cewkowo - śródmiąższowe

## Nefropatia po kontraście

- cząsteczki kontrastu sprzyjają tworzeniu agregatów z nieprawidłowymi immunoglobulinami; również oddziaływanie pomiędzy łańcuchami lekkimi i białkiem T-H nasila się pod wpływem kontrastu
- niektóre środki kontrastowe działają urikozuretycznie, co sprzyja wystąpieniu ostrej nefropatii dnawej
- odwodnienie, obecność łańcuchów lekkich w moczu i hiperkalcemia wybitnie sprzyjają wystąpieniu CIN
- wg niektórych autorów urografia powinna być przeciwwskazana w MM, a inne badania z użyciem kontrastu wykonywane jedynie przy bardzo jednoznacznych wskazaniach



# Nefropatie cewkowo - śródmiąższowe

- Ostra nefropatia dnawa
  - stosunkowo rzadziej w MM niż w zespołach limfoproliferacyjnych i białaczkach
- Nefropatia zaporowa
  - „wałeczki olbrzymie” (konglomeraty białkowe w UKM)
  - depozyty amyloidu w moczowodach
  - ostra martwica brodavek nerkowych, np. przy nałożeniu się oozn
  - pęcherz neurogeny po złamaniach kompresyjnych kręgosłupa

# Nefropatia szpiczakowa

## przebieg, leczenie, rokowanie

- korekta hiperkalcemii
- obfite nawadnianie
- alkalizacja moczu
- allopurinol
- unikanie/odstawianie leków nefrotoksycznych (NSAID, furosemid, kontrast)
- leczenie nerkozastępcze
- EPO

# Leczenie

## Terapia poprzedzająca ASCT

- VAD (*vincristine + doxorubicine + dexamethason*)
- C-VAMP (*CYC + vincristine + adriamycin + MP*)
- deksametazon + talidomid + CYC
- *high dose melphalan* (140 – 200 mg/m<sup>2</sup>) poprzedzający podanie SC

# Leczenie

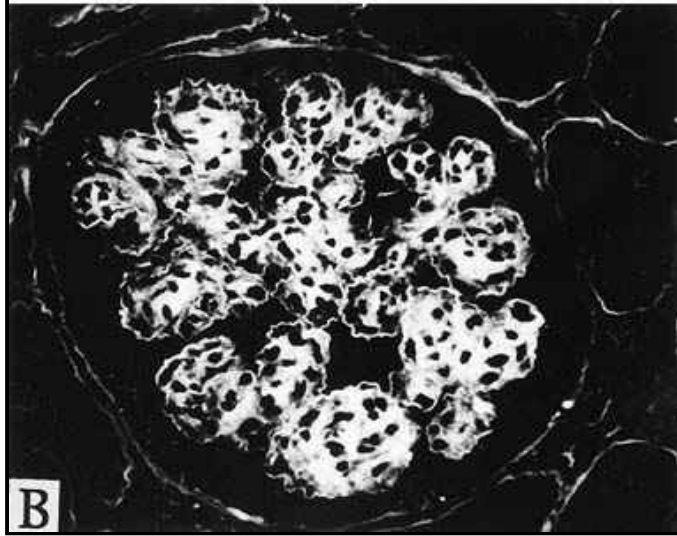
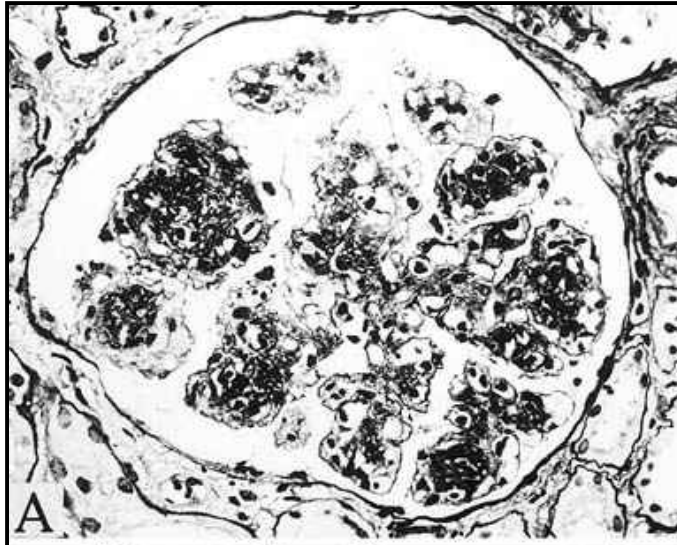
brak możliwości przeprowadzenia ASCT

- *conventional melphalan* + prednizon
- melfalan + prednizon + talidomid

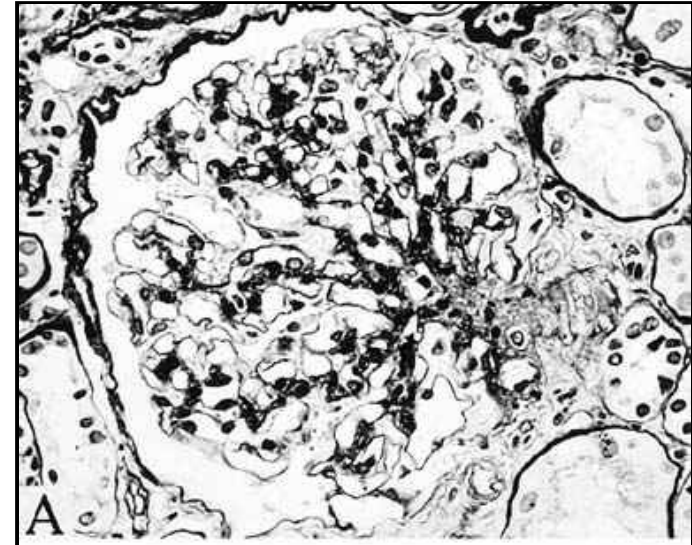
nawroty

- talidomid + deksametazon
- lenalinomid + deksametazon
- inhibitor proteasomów - bortezomib (*Velcade*)

# Wpływ leczenia przyczynowego na przebieg LCDD



Przed



Po

*Komatsuda A, et al., Am J Kidney Dis. 2000*

Żadna postać nerkowa szpiczaka oraz *żaden stopień jej zaawansowania (?)* nie stanowią przeciwwskazania do leczenia, w tym do ASCT, choć zawsze zajęcie nerek istotnie pogarsza rokowanie i zwiększa śmiertelność towarzyszącą ASCT (proporcjonalnie do stopnia ich niewydolności) i odległa

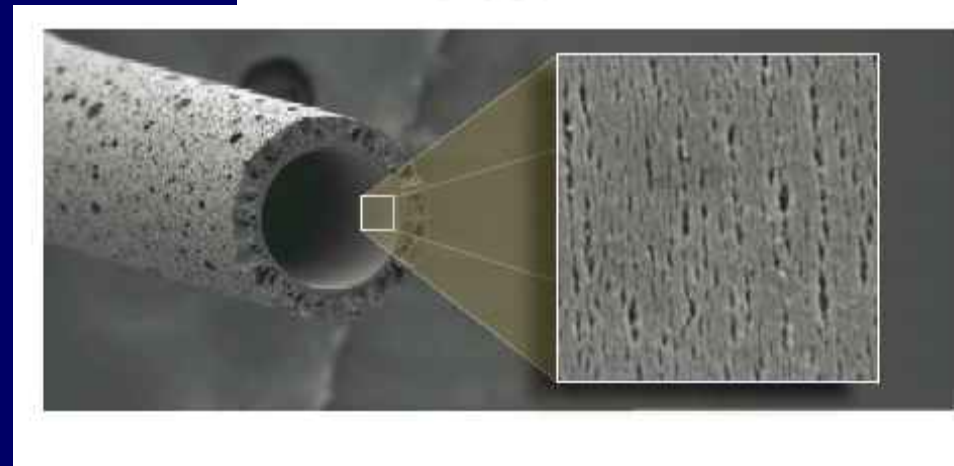
# Plazmafereza

- stężenie łańcuchów lekkich (~ 25 kD) w przestrzeni zewnątrz- i wewnątrznaczyniowej jest porównywalne
- dla plazmaferezy dostępne jest zaledwie 15-20% całkowitej puli łańcuchów lekkich
- wymiana jednej objętości osocza pozwala na usunięcie 10 – 15% puli krażących łańcuchów lekkich
- prospektywne randomizowane badania kliniczne wskazują, że PE dodana do terapii konwencjonalnej nie zwiększa:
  - częstości poprawy czynności nerek
  - częstości powrotu czynności nerek (*dialysis independence*)
  - przeżycia pacjentów

.... a stosowana bez terapii przyczynowej w ogóle nie ma sensu

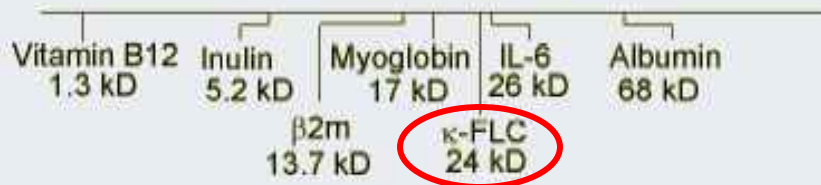
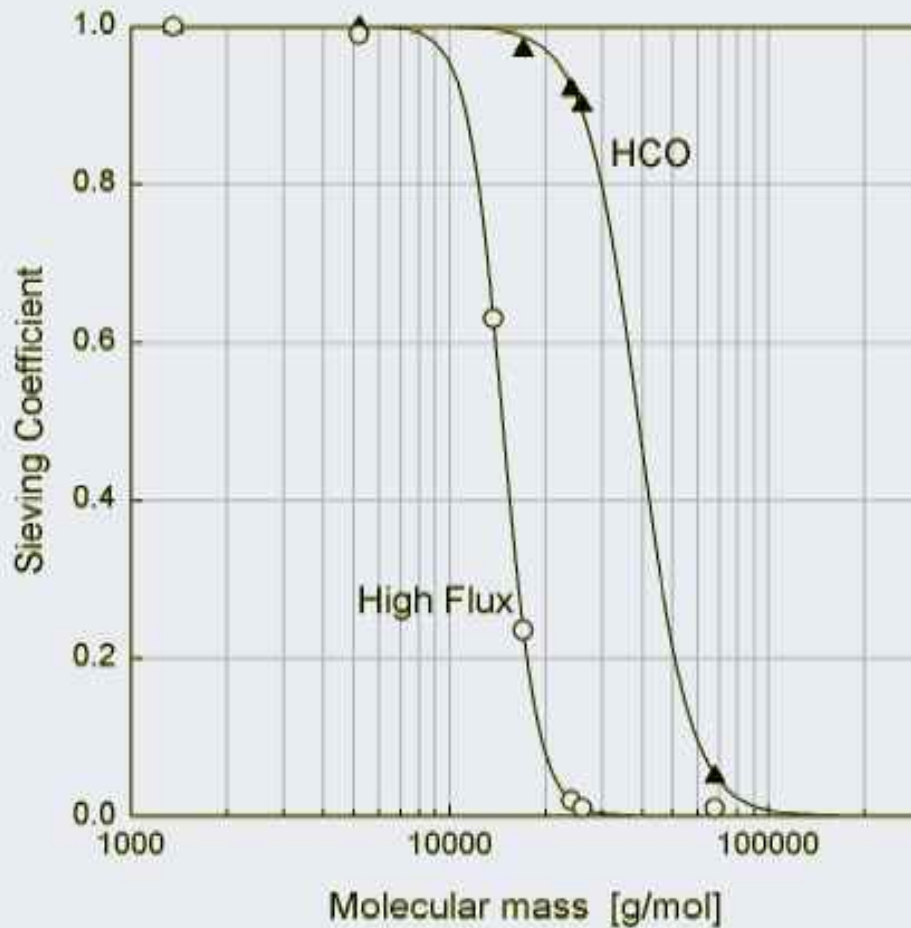
# GAMBRO HCO 1100

*High cut-off protein-permeable membrane*

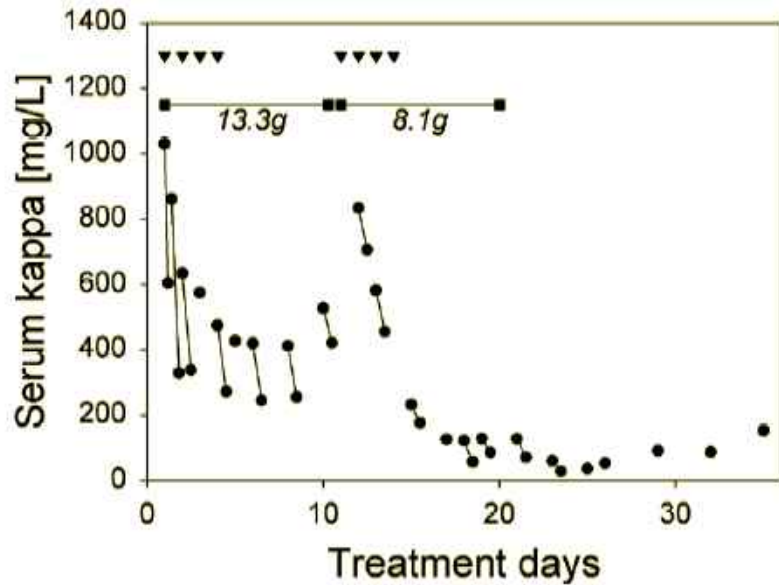
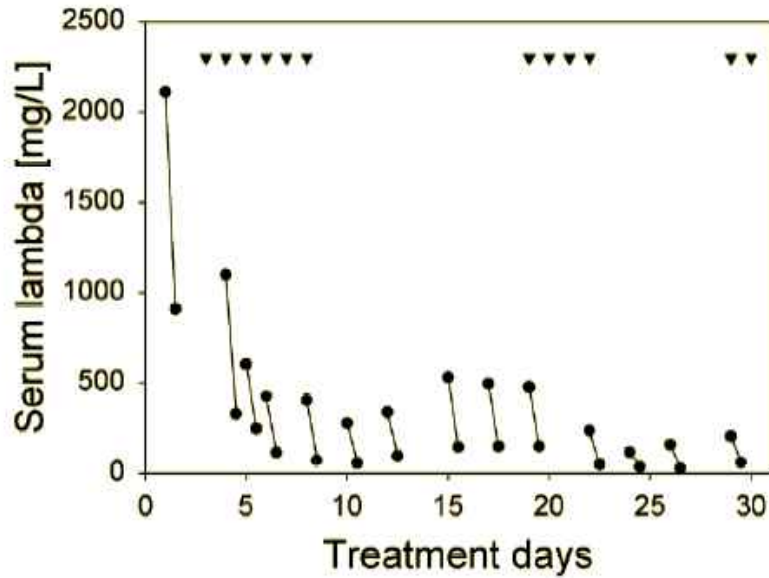




# GAMBRO HCO 1100



*Hutchinson CA, et al.,  
J Am Soc Nephrol 2007*



*Hutchinson CA, et al.,  
J Am Soc Nephrol 2007*

# *EuLITE*

## *European Trial of Free Light Chain Removal by Extended Haemodialysis in Cast Nephropathy*

- Pacjenci dializowani z  $GFR < 15 \text{ ml/min./1.73m}^2$
- nefropatia wałeczkowa potwierdzona biopsyjnie
- FLC w osoczu  $> 500 \text{ mg/L}$
- spełnione kryteria rozpoznawcze MM *de novo*
- Grupa A: bortezomib + doxorubicyna + deksametazon + *extended* HCO 1100 HD (6 – 8 godzin przez 10 dni i później 8 godzin co drugi dzień)
- Grupa B: bortezomib + doxorubicyna + deksametazon + standard HF-HD 3 x tydz. 4 godz.  
+ w obu grupach leczenie wspomagające

# Makroglobulinemia Waldenstroema

- komórki mniej dojrzałe w porównaniu do szpiczaka
- przebieg zbliżony do chłoniaków
- komórki plazmocytoidalne syntetyzujące IgM
- większość objawów narządowych, w tym nerkowych, wynika z naciekania narządów i zespołu nadlepkości
- inne postacie nefropatii (rzadkie):
  - amyloidoza
  - immunologicznie mediowane kłębuszkowe zapalenie nerek
  - niespecyficzne złogi IgM w kłębuszkach
  - rzadko wałeczki, hiperkalcemia, osteoliza

# Makroglobulinemia Waldenstroema

## Nacieki komórkowe

- obecne w ok. 30% przypadków MM i ok. 60% MW
- niekiedy mogą powodować znaczne powiększenie nerek (nerki mogą stać się wyczuwalne w badaniu palpacyjnym)
- komórki plazmocytoidalne mogą być sporadycznie wykrywalne w osadzie moczu

# Makroglobulinemia Waldenstroema

## Zespół nadlepkości

- obecny w 100% MW i tylko ok. 4% przypadków MM
- upośledzenie procesu zagęszczania moczu, postępująca niewydolność nerek
- rzadko onn
- towarzysząca skaza krwotoczna, zaburzenia neurologiczne, niewydolność krążenia
- obok chemioterapii wskazane plazmaferezy

# Paraproteinemie i choroby nerek

Choroba	Zespół kliniczny	Patogeneza
Szpiczak (IgG, IgA, IgD i łańcuchy lekkie)	Ostra (odwracalna) niewydolność nerek	Hiperkalcemia Hiperurykemia Odwodnienie Środki kontrastowe Nefropatia wałeczkowa Nacieki komórkowe
	PNN	Amyloidoza AL Nefropatia wałeczkowa MIDD
	Białkomocz i zespół nerczycowy	MIDD (LCDD, HCDD) Amyloidoza AL
	Zaburzenia czynności cewek	Zespół <i>Fanconiego</i>
Makroglobulinemia (IgM)	Makroglobulinemia Waldenstroema	Nadlepkość
	Krioglobulinemia t. I	Obturacja małych naczyń

# Podsumowanie

- ✓ szpiczak mnogi może objawiać się szeregiem bardzo odmiennych manifestacji nerkowych
- ✓ poszukiwanie szpiczaka powinno być elementem składowym procesu diagnostycznego w chorobach nerek przebiegających z białkomoczem oraz ostrą i przewlekłą niewydolnością nerek
- ✓ podstawą leczenia każdej z postaci nefropatii szpiczakowej jest przyczynowe leczenie hematologiczne
- ✓ „nowe” techniki zewnątrzustrojowego oczyszczania krwi, skutecznie usuwające łańcuchy lekkie, mogą poprawić rokowanie pacjentów z nefropatią szpiczakową