

Selhání ledvin u myelomové ledviny: co určuje výslednou renální funkci?

Royal V, Leung N, Troyanov S, et al. Clinicopathological predictors of renal outcomes in light chain cast nephropathy: a multicenter retrospective study.

Blood 2020;135:1833–1846.

Akutní poškození ledvin (AKI) je běžnou komplikací u symptomatického mnohočetného myelomu (MM)^{1,2} a nefropatie z válců tvořených lehkými řetězci (LCCN, myelomová ledvina) je jeho nejčastější příčinou.^{3,4} Ke vzniku LCCN dochází u pacientů s MM, u kterých vede precipitace monoklonálních lehkých řetězců (LC) spolu s Tammovým–Horsfallovým proteinem (THP; jinak také uromodulinem) v distálních tubulech k tubulární obstrukci, intersticiálnímu zánětu a v další fázi případně k vývoji ireverzibilní intersticiální fibrózy/tubulární atrofie (IFTA).⁵ Pro histologický obraz LCCN je charakteristická přítomnost válců bílkovinné povahy v intratubulární oblasti při vyšetření světelnou mikroskopií (SM) a průkaz LC při imunofluorescenčním (IF) vyšetření.

Názory na přínos renální biopsie (RB) u pacientů s renálním postižením v rámci MM nejsou jednotné. Mezinárodní myelomová pracovní skupina (International Myeloma Working Group, IMWG) ve svém stanovisku nepovažuje RB za nezbytnou, pokud je diagnóza LCCN pravděpodobná, tj. u pacientů s vysokými koncentracemi volných LC (FLC) v séru a převažující proteinurii z LC.⁶ Histologické ověření diagnózy však může být přínosné u pacientů, kde nelze vyloučit koincidenci s jiným onemocněním (např. diabetes mellitus), či např. u pacientů s významnou albuminurií. Dále je známo, že u pacientů s podezřením na LCCN může být spektrum renálního postižení pestřejší a může zahrnovat takové nozologické jednotky, jako je LCDD (light chain deposition disease, nemoc z ukládání lehkých řetězců) či AL amyloidóza.⁴ Konečně některá pozorování naznačují, že počet válců a závažnost tubulární atrofie mohou být v určité vazbě na vývoj renálního postižení a jeho reverzibilitu.

Zavedení nových léčiv zvýšilo přežívání pacientů s MM, a to i v případech přítomnosti závažného renálního poškození. Snížená glomerulární filtrace (GF) může ovlivnit toleranci léků a omezit volbu léčebných taktik, zvláště taktiku podání vysokodávkovaného melfalanu s následnou autologní transplantací kmenových buněk, považovanou za standardní léčbu u mladších pacientů.^{7,8} Renální odpo-

věď je závislá na dosažení rychlé a hluboké hematologické odpovědi, a pokud k ní dojde, je spojena se zlepšením celkového přežívání.⁹ Jen malá část studií zabývajících se LCCN měla k dispozici patologické nálezy, nelze tudíž jednoznačně posoudit, zda renální histologické nálezy mohou posloužit k predikci renálního vývoje.

Cílem komentované multicentrické retrospektivní studie zahrnující 178 pacientů s MM a biopsicky prokázanou LCCN bylo ověřit reprodukovatelnost histologických nálezů a stanovit jejich korelaci s klinickým průběhem a vývojem renálního postižení. Do souboru byli zařazeni pacienti z deseti databází RB, u kterých byla v období od února 2000 do ledna 2018 stanovena histologická diagnóza LCCN na podkladě následujících kritérií: 1) přítomnost MM dle kritérií IMWG z roku 2014;¹⁰ 2) přítomnost nejméně jednoho válce s typickým vzhledem při vyšetření SM; 3) přítomnost nejméně jednoho válce s typickou anti- κ či anti- λ reaktivitou při IF či imunohistochemickém vyšetření; 4) dostatečná doba sledování k posouzení hematologické odpovědi.

Mezi sledované klinické parametry byly zařazeny demografické charakteristiky, vstupní klinické a biologické údaje, údaje o léčbě MM, užití plazmaferézy či dialýzy používající kapiláru s velkými póry (high cut-off, HCO) – HCO-HD, hematologická odpověď (včetně redukce hodnot FLC po prvním cyklu) a nejlepší odpověď FLC, nejlepší hodnota odhadované glomerulární filtrace (eGFR) a údaje o přežívání pacientů. Dále byly zaznamenány údaje o precipitujících faktorech AKI, včetně infekce, užití nefrotoxických léků či kontrastní látky a hyperkalcemie.

Histologické zpracování vzorků RB na vyšetření SM a IF (včetně systematického použití anti- κ či anti- λ protilátek) bylo provedeno standardním způsobem a kromě běžného popisu renálních nálezů byl vyhodnocen průměrný a nejvyšší počet válců vztažený na povrch (mm^2) kůry a dřene ledvin. Reprodukovatelnost histologických nálezů byla ověřena nezávislým posouzením nejméně dvěma patology. Hematologická a renální odpověď byly definovány na podkladě kritérií IMWG a stadia AKI byla hodnocena na podkladě preexistujících koncentrací kreatininu v séru.

Průměrný věk pacientů byl 66 ± 11 let; medián koncentrace FLC v séru byl 5010 ($2780-10540$) mg/l; medián infiltrace kostní dřene plazmatickými buňkami byl 50 % (27–75 %); koncentrace β_2 -mikroglobulinu v krvi 13 (7–22) mg/l a iniciační hodnota eGFR byla 13 ± 11 ml/min/1,73 m². U 82 % pacientů bylo přítomno AKI stadia 3 a 83 pacientů bylo nutno v úvodní fázi dialyzovat. U čtyř z celkem 178 pacientů se vyvinuly komplikace při RB: u čtyř pacientů vývoj retroperitoneálního hematomu a u jednoho vznik arteriovenózní fistule.

Medián počtu glomerulů v RB byl 11 (8–20). Medián globální a segmentální sklerózy byl přítomen u 9 %, resp. 14 % glomerulů. Ve dřeni byly patrné četné změny: akutní tubulární poškození (94 %), tubulitida (82 %), velkobuněčná reakce v okolí válců (60 %) a ruptura tubulů (62 %). IFTA různého stupně byla přítomna v 56 % případů, obdobně vysoký výskyt byl také u aterosklerózy. Průměrné a nejvyšší počty válců byly v kůře – 3,2 (1,4–6,4), resp. 7,8 (3,9–12,6) – a ve dřeni – 2,2 (0,8–4,5), resp. 4,1 (2–7,8). U 11 pacientů (6,2 %) byla kromě LCCN prokázána rovněž LCDD a u čtyř pacientů (4,2 %) AL amyloidóza. Vzácněji byly prokázány další patologické změny: fokální intersticiální infiltrace neoplazmatickými buňkami (n = 3); kryoglobulinemická glomerulonefritida (n = 1); fibrilární glomerulonefritida (n = 1) a krystalická LC proximální tubulopatie (n = 2).

S nižší hodnotou eGFR v době diagnózy LCCN korelovaly následující faktory: vyšší věk, vyšší koncentrace β_2 -mikroglobulinu a laktátdehydrogenázy v krvi a infiltrace kostní dřene plazmatickými buňkami. Z patologických nálezů pak především zánětlivé změny v dřevné oblasti, velkobuněčná reakce v okolí válců a množství válců v kůře a dřeni ledvin.

U většiny (82 %) pacientů byly v první linii léčby použity borteomib či imunomodulační látky, plazmaferézy či

HCO-HD byly použity v 36 % případů a vysokodávkovaný melfalan s následnou transplantací kostní dřene v 39 % případů. Příznivé hematologické odpovědi bylo dosaženo u 69 % pacientů; u 73 % pacientů došlo po prvním cyklu léčby k více než 60% poklesu koncentrace FLC. V průběhu sledování (medián = 22 měsíců) došlo k průměrnému vzestupu eGFR na 43 ± 30 ml/min/1,73 m². Věk, hodnota β_2 -mikroglobulinu, nejlepší hematologická odpověď, počet válců v kortikální oblasti vztažený na mm² a stupeň IFTA byly nezávisle asociovány s vyšší hodnotou eGFR během celé periody sledování. Tato hodnota eGFR korelovala s celkovým přežíváním, nezávisle na hematologické odpovědi.

Léčebné režimy na bázi borteomibu vedly v porovnání s ostatními léčebnými postupy k příznivější renální odpovědi ať již při porovnání eGFR, či z hlediska dosažení nezávislosti na dialyzační léčbě. Příznivější renální odpověď byla dokumentována i u pacientů léčených plazmaferézou či HCO-HD ve srovnání s pacienty, u kterých nedošlo k extrakorporálnímu odstranění FLC.

Počet válců v době diagnózy koreloval se stupněm infiltrace kostní dřene, s koncentrací FLC a proteinurií. U pacientů s průměrným počtem válců v korové oblasti ≤ 2 , 2–5 a > 5 na mm² byly iniciační hodnoty FLC 3910 (1605–7970), 4920 (2875–8495), resp. 6460 (4120–15650) mg/l. Nebyla prokázána závislost mezi stupněm tubulointersticiálních změn a dalšími faktory v době diagnózy.

V diskusi autoři zdůrazňují, že výsledky studie potvrdily význam a přínos znalosti patologických změn (především stanovení počtu válců a posouzení závažnosti tubulointersticiálního postižení) u pacientů s AKI na podkladě LCCN jak pro upřesnění a verifikaci diagnózy a závažnosti renálního postižení, tak pro predikci renální odpovědi na léčbu MM. Pokud není jasná kontraindikace, měli bychom tedy provedení RB vždy zvažovat.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná práce představuje v současnosti nejrozsáhlejší studii zaměřenou na posouzení významu a přínosu renální biopsie jak pro diagnózu a léčbu LCCN, tak pro posouzení závažnosti renálního postižení a predikci renální odpovědi. Již v předchozích studiích byly prokázány dva hlavní faktory ovlivňující příznivý vývoj renálních funkcí po stanovení diagnózy LCCN a zahájení léčby: závažnost renálního poškození a dosažení rychlé a dlouhodobé hematologické odpovědi.^{4,11} Výsledky této studie potvrdily, že faktory ovlivňující renální odpověď jsou především: věk < 65 let, iniciační hodnota eGFR, hodnota FLC a β_2 -mikroglobulinu v séru. Příznivá hematologická odpověď ve většině studií koreluje s příznivým vývojem renálních funkcí po léčbě. Stále kontroverzní data máme o významu extrakorporálních metod očisty krve (plazmaferézy, ale zejména HCO-HD) na urychlení obnovy

renální funkce (studie MYRE, EuLITE). Zkušenosti z našeho pracoviště ukazují, že určitá část nemocných má z terapie HCO-HD užitek.

Do současnosti se pouze omezený počet prací zabýval významem patologických změn (zjištěných při RB) pro posouzení závažnosti renálního postižení v době diagnózy LCCN a pro predikci dalšího vývoje renálních funkcí. Tyto studie zdůrazňovaly význam IFTA a nověji také význam rozsahu tvorby válců pro posouzení závažnosti renálního postižení a predikci dalšího vývoje renálních funkcí.^{12–14} V komentované práci byla metodika popisu patologických změn v tubulointersticiu rozpracována do větších detailů a použita u dostatečně reprezentativního souboru pacientů. Podařilo se prokázat, že počet válců dobře odráží závažnost renálního postižení a představuje poměrně spolehlivý podklad pro predikci dalšího vývoje

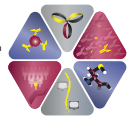
renálních funkcí po zahájení léčby MM. V této souvislosti je nutné si uvědomit, že mezi produkcí a koncentrací FLC, infiltrací kostní dřevě a rozsahem tvorby válců je sice určitá korelace, avšak odhadovat automaticky rozsah tvorby válců na podkladě FLC nelze, jelikož rozsah tvorby válců odráží nejen množství LC, které se dostanou do lumen distálního tubulu, ale také specifickou afinitu LC pro THP. Z hlediska možného využití výsledků studie pro klinickou praxi je jistě podnětný návrh autorů studie použít zjednodušenou metodu kvantifikace válců, tj. vyhodnotit pouze nejvyšší počet válců v korové oblasti a referovat jejich hodnoty v intervalech < 5, 5–10, > 10 válců na mm². Dalším důležitým přínosem práce byl průkaz přítomnosti různých forem patologických změn asociovaných s LCCN. Některé z nich, např. AL amyloidóza, významně ovlivňují prognózu renálního postižení, mohou vést k extrarenálním projevům a vyžadují specifický přístup. Časně rozpoznání těchto asociovaných patologických změn může být

proto velmi důležité z hlediska celkové prognózy takto postižených pacientů.

Důležitým aspektem práce je bezpečnost použité techniky – RB. Referovaný výskyt komplikací ve studii byl nízký, srovnatelný s jinými pracemi zabývajícími se RB a uvedené komplikace patřily k méně závažným. Riziko možných komplikací u pacientů s podezřením na LCCN se jeví obdobně vysoké jako u pacientů s indikací k RB s podezřením na renální onemocnění jiného původu než LCCN. Otázkou ovšem zůstává, zda u rizikovějších nemocí s MM a AKI byla RB vůbec indikována, např. pro přítomnou trombocytopenii či koagulopatii. To ale s ohledem na retrospektivní charakter studie nelze zjistit. Bylo by jistě žádoucí ověřit získané poznatky a navrženou metodiku hodnocení rozsahu tubulárního postižení válců v rámci navazující prospektivní studie. Nepochybně ovšem je, že znalost patologického podkladu AKI u této skupiny nemocných může hrát klíčovou roli v odhadování jejich prognózy.

LITERATURA

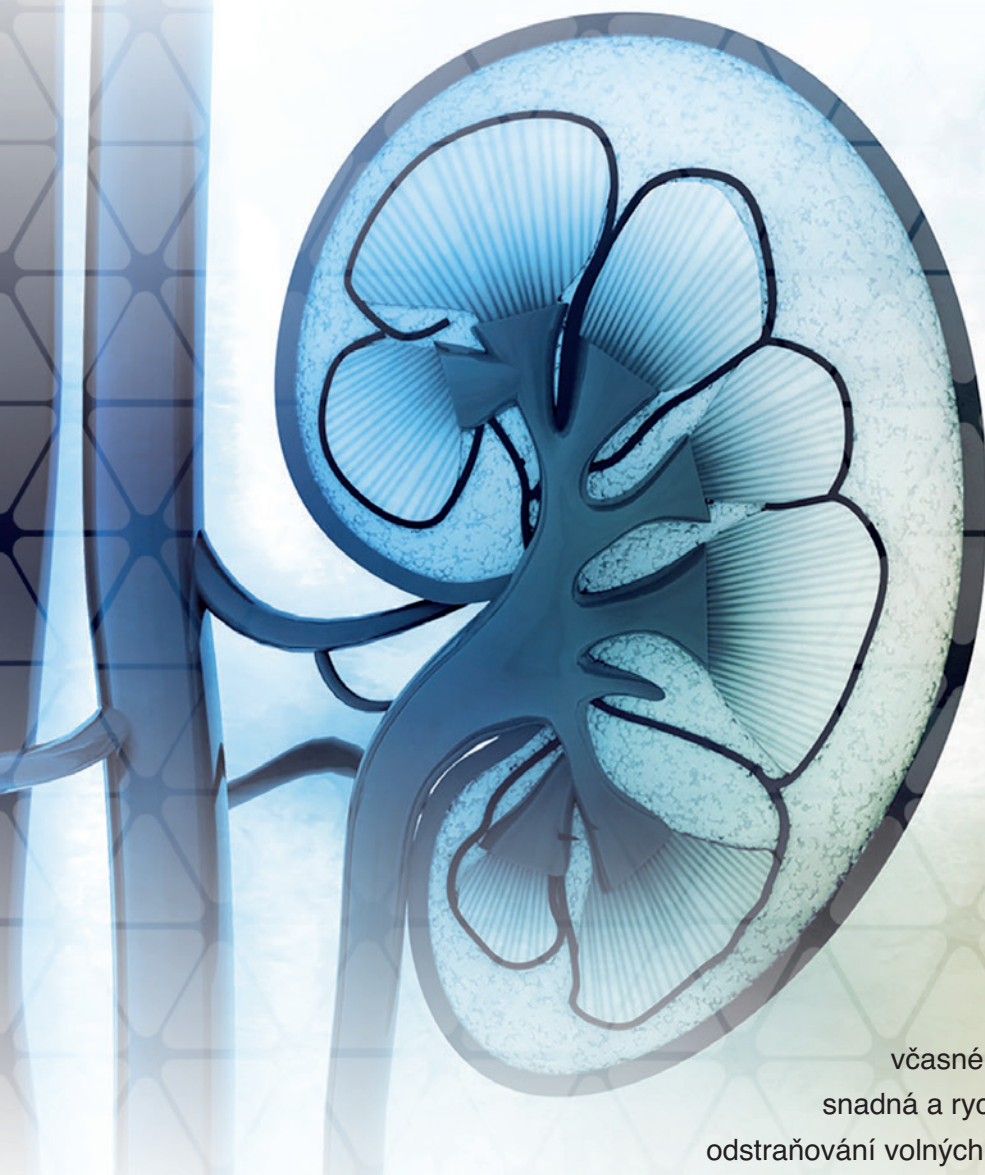
1. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975;50:29–40.
2. Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, et al.; The Nordic Myeloma Study Group. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma – a demographic study of 1353 patients. *Eur J Haematol* 1994;53:207–212.
3. Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, et al. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis* 2012;59:786–794.
4. Ecotièrre L, Thierry A, Debiais-Delpech C, et al. Prognostic value of kidney biopsy in myeloma cast nephropathy: a retrospective study of 70 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:850.
5. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al.; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2011;8:43–51.
6. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J Clin Oncol* 2016;34:1544–1557.
7. Antlanger M, Dust T, Reiter T, et al. Impact of renal impairment on outcomes after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a multi-center, retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2018;18:1008.
8. St Bernard R, Chodirker L, Masih-Khan E, et al. Efficacy, toxicity and mortality of autologous SCT in multiple myeloma patients with dialysis-dependent renal failure. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:95–99.
9. Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1129–1136.
10. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538–e548.
11. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E; Nordic Myeloma Study Group. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *Eur J Haematol* 2000;65:175–181.
12. Rota S, Mougenot B, Baudouin B, et al. Multiple myeloma and severe renal failure: a clinicopathologic study of outcome and prognosis in 34 patients. *Medicine (Baltimore)* 1987;66:126–137.
13. Pasquali S, Zucchelli P, Casanova S, et al.; Renal Immunopathology Group. Renal histological lesions and clinical syndromes in multiple myeloma. *Clin Nephrol* 1987;27:222–228.
14. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, et al. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch Intern Med* 1990;150:863–869.



Freelite®

Pro stanovení volných lehkých řetězců

Včasné rozpoznání rizika myelomové ledviny



záchyt pacienta s myelomem
včasné rozpoznání rizika poškození ledvin
snadná a rychlá identifikace rizikových pacientů
odstraňování volných lehkých řetězců v přímém přenosu

The
Specialist
Protein Company