

Piotr Jagodziński^{1,2}, Dorota Bielińska-Ogrodnik^{1,2}, Michał Chmielewski¹, Monika Lichodziejewska-Niemierko^{1,2,3}

¹Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Stacja Dializ nr 9 Fresenius Nephrocare Polska

³Zakład Medycyny Paliatywnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Przypadek szpiczaka mnogiego u chorej rozpoczynającej dializoterapię otrzewnową

A case of multiple myeloma in a patient starting peritoneal dialysis

ABSTRACT

The case report presents a patient with long-term chronic kidney disease, who recently progressed rapidly into end-stage renal failure. This patient was admitted to hospital to start peritoneal dialysis. Slight hypercalcemia was noted during CAPD training, not typical

for end-stage kidney disease. Diagnostic procedures were introduced and diagnosis of multiple myeloma was made.

Forum Nefrol 2018, vol 11, no 4, 270–275

Key words: multiple myeloma, hypercalcemia, kidney failure, peritoneal dialysis

OPIS PRZYPADKU

Chora w wieku 62 lat, ze schyłkową niewydolnością nerek, po implantacji cewnika Tenckhoffa, została przyjęta do Kliniki Nefrologii Transplantologii w celu przeprowadzenia szkolenia z zakresu dializoterapii otrzewnowej i rozpoczęcia leczenia tą metodą. Przewlekłą chorobę nerek (PChN) rozpoznano u niej cztery lata wcześniej; wówczas stężenie kreatyniny wynosiło 1,4 mg/dl, a w wywiadzie stwierdzano kamień nerkową. Rozpoznano przewlekłą nefropatię cewkowo-śródmiąższową i przez kilka lat obserwowano stabilną funkcję nerek. W ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie dializoterapii u pacjentki pojawiły się: bóle mięśni kończyn górnych i dolnych w trakcie wysiłku, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świąd skóry; stwierdzono utratę 11 kg masy ciała w ciągu kilku miesięcy oraz szybką progresję niewydolności nerek.

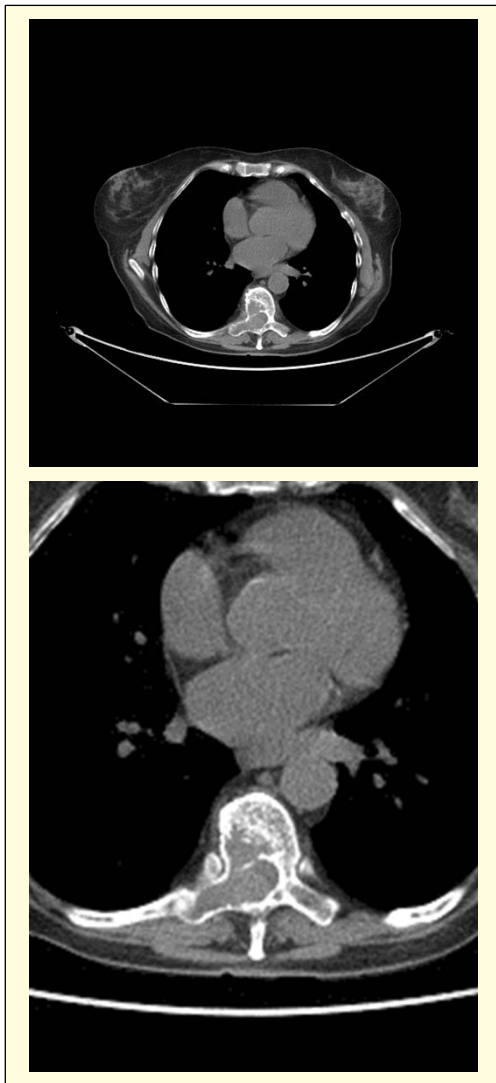
Rozpoczęto leczenie ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową (CADO) w schemacie 4 × 2000 ml Glc 1,5%. Ultrafiltracje otrzewno-

we wynosiły około 500 ml, diureza resztkowa — około 1000 ml, a szkolenie przebiegało bez problemów. Zwrócono uwagę na podwyższone stężenie wapnia w surowicy — mimo braku suplementacji preparatami wapnia i witaminy D oraz stosowania płynów dializacyjnych o stężeniu wapnia równym 1,25 mmol/l — nietypowe dla schyłkowej niewydolności nerek. Wobec powyższego oraz niejasnych objawów klinicznych i chudnięcia wdrożono postępowanie diagnostyczne.

Celem wykluczenia choroby nowotworowej i sarkoidozy płuc wykonano tomografię komputerową wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high resolution computed tomography*) klatki piersiowej. Opisano w niej masę patologiczną w zakresie trzonu kręgu Th9, wpuklającą się do kanału kręgowego, oraz zmiany osteolityczne w kręgach C7, S1 i S2. Konsultujący neurolog stwierdził niedowład proksymalny kończyn dolnych oraz górnych, jednak według konsultującego neurochirurga zmiany te nie stanowiły wskazania do pilnego zabiegu operacyjnego.

Adres do korespondencji:

dr med. Piotr Jagodziński
Klinika Nefrologii Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk
tel.: 583492824
e-mail: pjagod@gumed.edu.pl



Rycina 1. Tomografia komputerowa klatki piersiowej — masa patologiczna w zakresie trzonu kręgu Th9, wpuklająca się do kanału kręgowego

W związku z podejrzeniem szpiczaka mnogiego wykonano szereg badań, których wyniki przedstawiono w tabeli 1. Na rycinie 1 widać obraz nacieku w obrębie kręgosłupa w badaniu tomografią komputerową (TK).

W opisie materiału uzyskanego podczas trepanobiopsji stwierdzono: „szpik o nieco wzmoczonej komórkowości (ok. 50%), obecne elementy hemopoetyczne wszystkich linii komórkowych, z zachowanym dojrzewaniem, plazmocyty (CD138+) stanowiły 28% komórek jądrzastych, co sugeruje *plasmocytoma*”.

Rozpoznanie szpiczaka plazmocytozowego B-J typu *kappa* zostało postawione na podstawie następujących kryteriów:

— klonalne plazmocyty (CD138+) stanowiły 28% komórek jądrzastych w trepanobiopsji szpiku;

Tabela 1. Wyniki badań laboratoryjnych w okresie rozpoznania szpiczaka mnogiego

Parametr biochemiczny	Wartość	Norma
Białko monoklonalne w surowicy — typowanie metodą immunofiksacji	Stwierdzono obecność białka monoklonalnego	Ujemny
Białko Bence-Jonesa w moczu — typowanie metodą immunofiksacji	Stwierdzono obecność białka monoklonalnego	Ujemny
Białko całkowite w moczu — stężenie [g/l]	0,59	
Kreatynina w moczu [mg/dl]	45,36	
UPCR [mg/g]	1300,71	
Kreatynina [mg/dl]	6,22	0,55–1,02
Proteinogram		
Białko całkowite [G/l]	57	62–81
Albumina w surowicy [G/l]	34	34–48
Albumina (%)	61,7	55,8–66,1
Alfa-1-globuliny (%)	5,7	2,9–4,9
Alfa-2-globuliny (%)	16,2	7,1–11,8
Beta-2-globuliny (%)	3,7	3,2–6,5
Gammaglobuliny (%)	6,6	11,1–18,8
Beta-1-globuliny (%)	5,1	4,7–7,2
W obrębie gammaglobulin obecne pasmo dodatkowe (%)	1	

UPCR (*urine protein to creatinine ratio*) — stosunek białko/kreatynina w moczu

- niewydolność nerek wymagała dializoterapii;
- w badaniu TK wykazano ogniska osteolityczne;
- indeks: wolne lekkie łańcuchy (FLC, *free light chains*) kappa/lambda — 102,74, przy stężeniu FLC immunoglobulin typu kappa — 5250 mg/l;
- niedokrwistość z hemoglobina — 7,9 g/dl.

Rozpoczęto I cykl chemioterapii bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (VTD, *Velcade-Thalidomide-Dexamethasone*). Podano bortezomib (Velcade) w dawce 1,3 mg/m² s.c. oraz deksametazon — 20 mg i talidomid (Talizer) — 100 mg p.o.

Ze względu na nasilone objawy neurologiczne i bólowe wynikające z nacieku w obrębie kręgosłupa wykonano paliatywną radioterapię z zastosowaniem przyspieszacza liniowego True-Beam. Przeprowadzono teleradioterapię według zalecenia: fotony 6X, 2 pola skośne klinowe na obszar Th7–10; Dg(ref) = 20 Gy/5 fr./5 dni. Pacjentka otrzymała dawkę 20 Gy i uzyskała znaczną poprawę kliniczną ze zmniejszeniem niedowładu. W ciągu kolejnego roku chorej podano łącznie osiem cykli bortezomibu/deksametazonu. Leczenie było okresowo wstrzymane z powodu półpaśca, a w późniejszym okresie — ze względu na progresję zwyrodnienia plamki żółtej objawiającej się znaczącym pogorszeniem widzenia.

Po zakończeniu terapii w trepanobiopsji stwierdzono 1% plazmocytozów. W moczu i surowicy nie wykryto białka monoklonalnego;

Tabela 2. Częstość występowania objawów nefrologicznych w momencie rozpoznania szpiczaka [2]

	Szacowana częstość występowania w momencie rozpoznania
Niewydolność nerek z SCr > 1,3 mg/dl	~ 50%
Niewydolność nerek z SCr > 2,5 mg/dl	> 20%
Białkomocz	> 80%
Zespół nerczycowy	15–20%

SCr — stężenie kreatyniny w surowicy

normalizacji uległo stężenie FLC kappa i lambda (indeks: FLC kappa/lambda). Konsultujący hematolog rozpoznał całkowitą remisję i zalecił leczenie podtrzymujące oraz rozważenie autologicznego przeszczepu szpiku.

Obecnie u chorej przewlekłe utrzymują się objawy o charakterze polineuropatii, drętwienia, mrowienia dłoni i stóp, bez bólu. Od czasu radioterapii nie stwierdza się zaburzeń funkcji motorycznych, ustąpiły objawy niedowładu kończyn dolnych. Zarówno w okresie chemioterapii, jak i później pacjentka była przewlekłe dializowana metodą CADO z wykorzystaniem czterech wymian po 2000 ml (kontynuuje to leczenie). Wyniki badań laboratoryjnych wskazują na zadowalającą adekwatność dializoterapii: całkowity

Tabela 3. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytowym (SLiM CRAB) [1]

C (<i>calcium</i>) — wapń	Skorygowane stężenie wapnia w surowicy > 0,25 mmol/l (> 1 mg/dl) powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub > 2,75 mmol/l (> 11 mg/dl)
R (<i>renal insufficiency</i>) — niewydolność nerek	Stężenie kreatyniny w surowicy > 177 mmol/l (> 2 mg/dl) lub klirens kreatyniny < 40 ml/min (mierzony lub wyliczony)
A (<i>anemia</i>) — niedokrwistość	Stężenie hemoglobiny 2 g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub < 10 g/dl
B (<i>bones</i>) — kości	≥ 1 ognisko osteolityczne w klasycznym badaniu radiologicznym, tomografii komputerowej (TK) lub badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-TK)
S (<i>sixty</i>) — 60	Odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku lub biopsji tkankowej ≥ 60%
Li (<i>light chains</i>) — łańcuchy lekkie	Stosunek stężenia klonalnych do nieklonalnych (<i>involved/uninvolved</i>) wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ocenianego za pomocą metody opartej na przeciwciałach poliklonalnych (Binding Site, UK) ≥ 100; stężenie łańcucha klonalnego w surowicy (<i>involved</i>) ≥ 100 mg/l
M (<i>magnetic resonanse</i>) — rezonans magnetyczny	Obecność ≥ 2 ogniskowych nacieków w badaniu rezonansu kośćca (<i>whole body STIR</i>) o wymiarze ≥ 5 mm każdy

Kt/V — 1,97; stężenie kreatyniny — 8,1 mg/dl; stężenie mocznika — 105 mg/dl; stężenie potasu — 4,5 mmol/l; brak zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej. Diureza dobową wynosi około 300 ml, dlatego w celu właściwego odwodnienia stosowane są płyny w schemacie: 3 × Glc 1,5% + 1 × Glc 4,25%, co pozwala uzyskać ultrafiltrację 1300–1600 ml/dobę.

DYSKUSJA

Według danych opublikowanych przez Polską Grupę Szpiczakową działającą przy Krajowym Rejestrze Nowotworów szpiczak mnogi (MM, *myeloma multiplex*) jest w Polsce trzecią pod względem częstości występowania chorobą nowotworową układu limfoidalnego (19%). Stanowi to około 10% ogółu nowotworów hematologicznych. W 2014 roku w Polsce zanotowano 1498 nowych przypadków MM. Ponad 90% przypadków MM występuje powyżej 50. roku życia, a mediana wieku w czasie rozpoznania wynosi około 70 lat [1].

Choroba dotyka nieznacznie częściej mężczyzn (współczynnik M/K — 1,21). Do jej typowego obrazu należą: znaczące osłabienie, utrata wagi ciała oraz, przede wszystkim, bóle kostne występujące u ponad połowy chorych. Wiele osób ma nawracające, uporczywe infekcje, a około 5% prezentuje objawy neurologiczne wynikające z zespołu ucisku rdzenia kręgowego.

Najczęstszymi nerkowymi manifestacjami MM w momencie rozpoznania choroby są niewydolność nerek i/lub białkomocz, niekiedy nerczycowy [2] (tab. 2).

Zgodnie z definicją zawartą w Zaleceniach Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2017 roku MM można rozpoznać w przypadku stwierdzenia obecności klonalnych plazmocytów w szpiku oraz co najmniej jednego z objawów wymienionych w kryteriach SLiM CRAB (tab. 3), który jest skutkiem MM, a nie wynika z obecności innego schorzenia. Do czasu braku spełnienia jednego z tych kryteriów mówimy o gammopatii monoklonalnej o nieustalonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*), będącej stanem przednowotworowym szpiczaka. W przypadku MGUS odsetek plazmocytów szpiku wynosi zazwyczaj mniej niż 10%. Jedną z postaci choroby jest szpiczak bezobjawowy, w którym to najczęściej odsetek plazmocytów w szpiku wynosi powyżej 10%, ponadto stwierdza się obecność białka monoklonalnego w moczu lub surowicy, nie ma jednak zmian narządowych (niespełnione kryteria SLiM CRAB) [1].

W przypadku przedstawionej pacjentki podejrzenie MM wysunięto późno, na etapie hospitalizacji mającej na celu szkolenie z wykonywania wymian dializacyjnych. Powodem poszerzenia diagnostyki była niewielkiego stopnia hiperkalcemia ze współistniejącymi bólami kostnymi i niedowładem. Poziom wapnia nie był jednak na tyle wysoki, aby bez współistniejących objawów neurologicznych skierować myślenie diagnostów w kierunku MM. Uzyskane wyniki radiologiczne w powiązaniu z obrazem klinicznym doprowadziły do dalszego pogłębienia diagnostyki i postawienia ostatecznego rozpoznania MM.

W patofizjologii uszkodzenia nerek kluczową rolę odgrywają krążące FLC, a najczęstszą przyczyną niewydolności nerek jest neuropatia wałeczkowa powstająca na skutek odkładania się w cewkach nerkowych wałeczków złożonych z FLC i białka Tamma-Horsfalla. Z uwagi na fakt, że większość chorych trafia do nefrologa już na etapie objawowej niewydolności nerek, bardzo trudno określić, jaki jest odstęp czasowy między pojawieniem się zwiększonego wydalania FLC a rozwojem uszkodzenia nerek. Co naturalne, czas ten jest znacząco krótszy niż w przypadku typowych chorób przewlekłych, a dynamika progresji PChN może wskazywać na konieczność rozważenia MM jako przyczyny uszkodzenia nerek. W opisywanym przypadku od rozpoznania PChN (kreatynina — 1,4 mg/dl) do czasu rozpoczęcia dializoterapii minęło około 40 miesięcy. W tym okresie pacjentka pozostawała pod opieką nefrologa, a wykonane badania wykluczyły znaczące zaawansowanie zmian miażdżycowych i tło nadciśnieniowe nefropatii. Białkomocz był stosunkowo niewielki, a z powodu kamicy w wywiadzie jako przyczynę PChN przyjmowano nefropatię śródmiąższową. W pierwszych latach obserwacji stwierdzano względnie stabilną funkcję nerek. Progresji PChN towarzyszyły: osłabienie, utrata wagi ciała i pojawienie się bólu o rozlanej lokalizacji. Możliwe jest, że początkowo choroba rozwijała się bezobjawowo (jako MGUS), a po latach przeszła w fazę objawowego szpiczaka z nasilonymi i szybko postępującymi objawami.

U chorych z MM uszkodzenie nerek może być również spowodowane upośledzeniem czynności cewek nerkowych (w związku z działaniem białek szpiczakowych odkładanych w formie amyloidu) lub wybiórczym uszkodzeniem kanalików dającym obraz zespołu Fanconiego. Szybko postępujące uszkodzenie funkcji

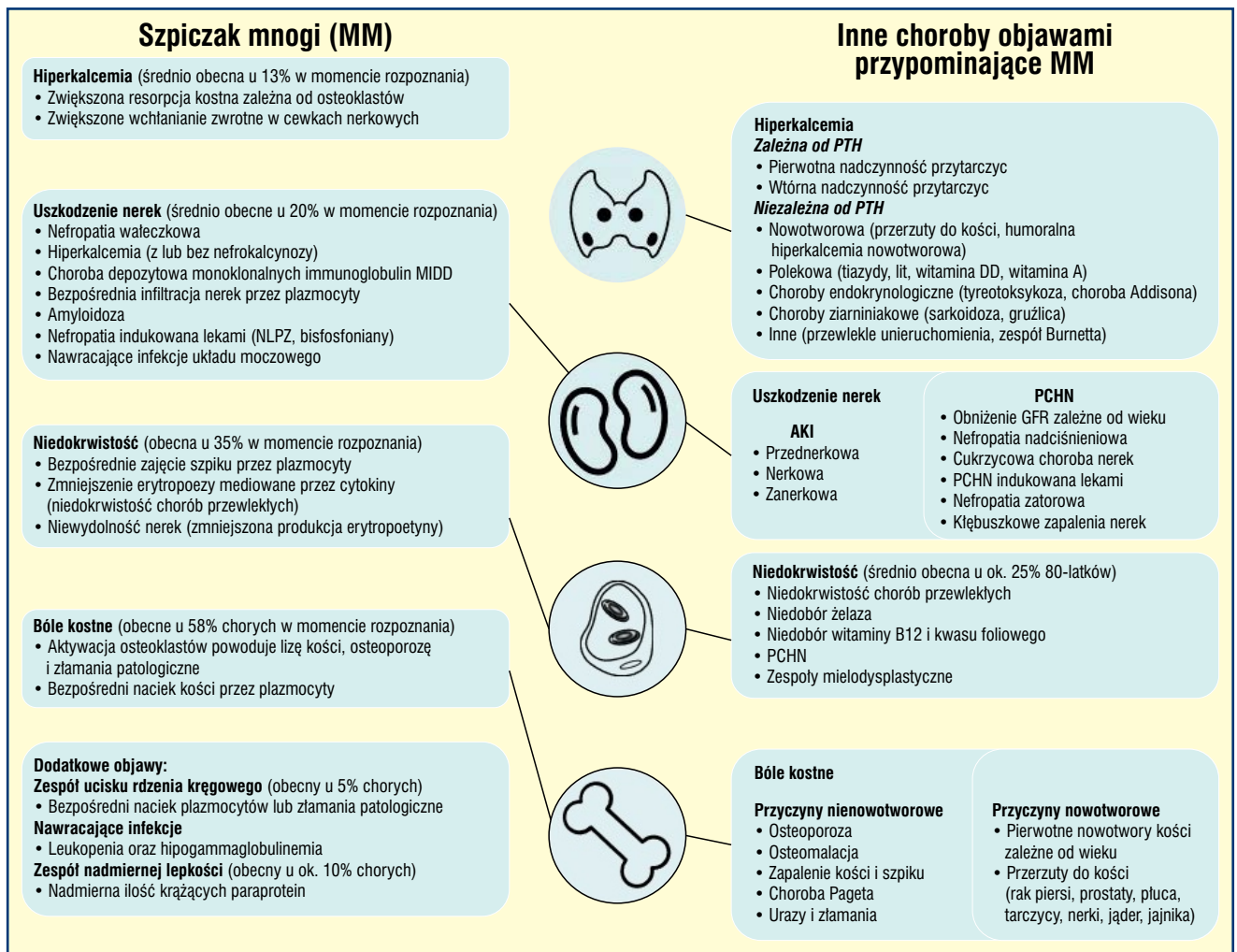
filtracyjnej nerek bez znacznego białkomoczu częściej występuje u chorych z morfologicznym rozpoznaniem nefropatii wałeczkowej. Odmienny obraz prezentują chorzy z dominującą amyloidozą. W tym przypadku dominuje białkomocz nerczycowy bez znacznego pogorszenia funkcji filtracyjnej [2].

Współistniejąca hiperkalcemia, hiperurykemia, zwiększona częstość zakażeń oraz stosowanie leków i substancji potencjalnie nefrotoksycznych (niesteroidowe leki przeciwzapalne, diuretyki pętłowe, środki cieniujące) również mogą przyczynić się do uszkodzenia nerek. Niewydolność nerek jest istotnym czynnikiem ryzyka zgonu w tej grupie chorych. Stężenie kreatyniny przekraczające 2,5 mg/dl zwiększa ryzyko zgonu pacjentów z MM 1,5-krotnie [3].

Nowoczesne formy terapii oparte na inhibitorach proteosomu znacząco poprawiły przeżycie chorych, również tych leczonych nerkozastępczo. Wczesne rozpoznanie i leczenie ma kluczowe znaczenie, gdyż może spowodować poprawę funkcji nerek i zapobiec konieczności wdrożenia leczenia nerkozastępczego. U chorych wymagających dializy częściej stosuje się hemodializoterapię z wykorzystaniem wysokoprzepuszczalnego dializatora typu *high-cut-off* (HCO HD, *high cut-off haemodialysis*). Może ona efektywnie zredukować wysoką zawartość krążących w surowicy wolnych łańcuchów, poprawiając funkcję nerek, włącznie z możliwością odstąpienia od dializoterapii [4]. Brak jednak randomizowanych badań oceniających efektywność terapii usuwających mechanicznie łańcuchy lekkie (HCO HD i plazmafereza). Skojarzenie tych terapii z chemioterapią opartą na inhibitorach proteosomu jest przedmiotem trwających badań klinicznych. Uważa się, że ryzyko infekcji bakteryjnych może być większe u chorych dializowanych otrzewnowo (dializacyjne zapalenie otrzewnej), jednak u przedstawionej chorej CADO przebiegała bez powikłań, a dializa domowa wpłynęła korzystnie na jakość jej życia.

Charakterystyczne dla MM zmiany w tkance kostnej są wywołane zaburzeniem równowagi między czynnością osteoklastów a czynnością osteoblastów. Podwyższone stężenia wapnia w surowicy są często obecne w momencie rozpoznania choroby. Częstość hiperkalcemii w momencie rozpoznania jest trudna do oszacowania i waha się w różnych badaniach od 7,5 do 52% [6, 7]. Hiperkalcemia jest typowa dla nefropatii wałeczkowej, a rza-

►► Nowoczesne formy terapii oparte na inhibitorach proteosomu znacząco poprawiły przeżycie chorych, również tych leczonych nerkozastępczo ◀◀



Rycina 2. Szczykzak mnogi — objawy, diagnostyka różnicowa [8]

►►Tendencja do hiperkalcemii u chorego z szybko postępującą niewydolnością nerek powinna być wskazaniem do pogłębienia diagnostyki w kierunku MM◄◄

dziej występuje w przypadku choroby lekkich łańcuchów czy amyloidozы.

Najnowsze metaanalizy pokazują jednak, że ciężka hiperkalcemia (> 11,5 mg/dl) występuje stosunkowo rzadko — w około 8% przypadków [3]. Niezależnie od częstości występowania ujawnienie hiperkalcemii lub stężenia wapnia w górnej granicy normy bez jego substytucji u chorych z PChN nieleczonych preparatami witaminy D powinno skłonić do pogłębienia diagnostyki. Uproszczoną diagnostykę różnicową hiperkalcemii i innych typowych objawów występujących w MM u chorych z niewydolnością nerek przedstawiono schematycznie na rycinie 2.

PODSUMOWANIE

Przebieg choroby nerek w przypadku pacjentów z rozpoznaniem MM charakteryzuje się dużą zmiennością. Z uwagi na różne typy uszkodzenia morfologicznego jego kliniczny obraz bywa znacząco różny. Utrudnia to diagnostykę i w pewnych sytuacjach opóźnia postawienie prawidłowego rozpoznania, powodując, że zmiany nerkowe stają się nieodwracalne.

Tendencja do hiperkalcemii u chorego z szybko postępującą niewydolnością nerek powinna być wskazaniem do pogłębienia diagnostyki w kierunku MM.

STRESZCZENIE

W artykule przedstawiono przypadek pacjentki — z długo obserwowaną przewlekłą chorobą nerek i szybką progresją do ich schyłkowej niewydolności w ostatnim okresie — która rozpoczęła leczenie nerkozastępcze metodą dializy otrzewnowej. W okresie

szkolenia z zakresu ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej zwrócono uwagę na hiperkalcemię niewielkiego stopnia i po wdrożeniu postępowania diagnostycznego postawiono rozpoznanie szpiczaka mnogiego.

Forum Nefrol 2018, tom 11, nr 4, 270–275

Słowa kluczowe: szpiczak mnogi, hiperkalcemia, niewydolność nerek, dializa otrzewnowa

1. Dmoszyńska A., Usnarska-Zubkiewicz L., Walewski J. i wsp. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2017. *Acta Haematol. Pol.* 2017; 48: 55–103.
2. Korbet S.M., Schwartz M.M. Multiple myeloma. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17 (9): 2533–2545.
3. Shah J.J., Abonour R., Gasparetto C. i wsp. Analysis of Common Eligibility Criteria of Randomized Controlled Trials in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients and Extrapolating Outcomes. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017; 17 (9): 575–583.
4. Krzanowski M., Jurczyszyn A., Dumnicka P. i wsp. Powrót funkcji nerek u pacjenta ze szpiczakiem mnogim po zastosowaniu dializatorów high cut-off jako przygotowanie do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. *Przegląd Lekarski* 2017; 74 (12): 713–716.
5. Palumbo A., Andersen K. Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1046–1060.
6. Ailawadhi S., Frank R.D., Sharma M. i wsp. Trends in Multiple Myeloma Presentation, Management, Cost of Care, and Outcomes in the Medicare Population: A Comprehensive Look at Racial Disparities. *Cancer* 2018; 124 (8): 1710–1721.
7. Mansoor S., Siddiqui I., Adil S. i wsp. Frequency of hypercalcemia in patients of multiple myeloma in Karachi. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2005; 15 (7): 409–412.
8. Willan J., Eyre T.A., Sharpley F. i wsp. Multiple myeloma in the very elderly patient: challenges and solutions *Clinical Interventions in Aging* 2016; 11: 423–435.

Piśmiennictwo