

Mnohočetný myelom jako příčina primární afunkce štěpu po transplantaci ledviny

Katarína Jakubov¹, Martin Kment², Ondřej Viklický¹

¹Klinika nefrologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

²Pracoviště klinické a transplantační patologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Mnohočetný myelom (MM) je nádorové onemocnění, u kterého není pro jeho nízkou incidenci v běžné populaci prováděn skrínig. Onemocnění ledvin představuje jednu z nejčastějších orgánových komplikací MM. Některá transplantační centra proto provádějí před transplantací ledvin vlastní skrínig přítomnosti monoklonální gamapatie (MG), a to pomocí elektroforézy (ELFO) proteinů, případně imunofixace séra a moči. V případě, že ale monoklonální bílkovina sestává pouze z volných lehkých řetězců (free light chains – FLC), je senzitivita ELFO a imunofixace nízká a MG nemusí být zachycena. Kazuistika popisuje případ pacienta s nově diagnostikovaným MM po transplantaci ledviny, a ukazuje tak na problematiku skrínigu MG u pacientů s nejasnou příčinou selhání vlastních ledvin před zařazením do čekací listiny k transplantaci.

Klíčová slova: chronické onemocnění ledvin, mnohočetný myelom, transplantace ledviny, elektroforéza bílkovin, volné lehké řetězce.

Multiple myeloma as a cause of primary graft dysfunction after kidney transplantation

Low incidence of multiple myeloma (MM) in the general population is one of the reasons for absence of a screening program. Kidney dysfunction is one of the most common types of end-organ damage in MM patients. Some transplant centers, therefore, established a screening to detect monoclonal immunoglobulin, mostly employing serum protein electrophoresis (SPEP) with or without immunofixation of serum and urine. If only monoclonal free light chain is produced, however, the sensitivity of SPEP and immunofixation is low. Here, we describe a case report of patient with newly diagnosed MM only after kidney transplantation. This case report emphasizes the need for screening of monoclonal gammopathy (MG) in patients whose cause of kidney failure is unknown.

Key words: chronic kidney disease, multiple myeloma, kidney transplantation, protein electrophoresis, free light chains.

Úvod

Věková hranice pacientů po transplantaci ledviny se při zlepšující zdravotní péči zvyšuje. Vyšší věk představuje rizikový faktor jak kardiovaskulárních, tak i nádorových onemocnění, a proto jsou důsledně provedená předtransplantační vyšetření klíčová k úspěchu transplantace.

Monoklonální gamapatie (MG) jsou heterogenní skupinou onemocnění, která se vyznačují klonální proliferací neoplasticky transformovaných plazmatických buněk, produkujících monoklonální imunoglobulin (MIG). Vyšší věk je významným rizikovým faktorem pro vznik MG (1). MG mohou mít charakter premaligní, pak se označují jako monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS – monoclonal gammopathy

of undetermined significance), nebo charakter maligní, například ve formě mnohočetného myelomu (MM). Zvláštní typ MG představuje monoklonální gamapatie s renální signifikancí (MGRS – monoclonal gammopathy with renal significance). MGRS je definováno přítomností nemaligního nebo premaligního klonu B lymfocytů nebo plazmocytů, který produkuje MIG poškozující ledviny. Podstatné oproti plně plazmocytární dyskrazii nebo lymfoproliferaci je, že hematologické onemocnění podmiňující MGRS je v takové fázi, že není indikována hematologická léčba. Nejagresivnější formou MG je mnohočetný myelom, u nějž je postižení ledvin jednou z hlavních orgánových komplikací. V případě záchytu akutního poškození ledvin (acute kidney inju-

ry – AKI) je skríníng přítomnosti MG základní součástí jeho diagnostiky. Naopak u pacientů, u nichž je zachyceno pokročilé CKD, se jak skríníng MG, tak ani biopsie ledvin většinou neprovádí a na MG se často nemyslí, protože jde v principu o vzácnou příčinu CKD.

U MM lze detekovat MIG pomocí elektroforézy séra (ELFO), imunofixace séra a moči a detekce volných lehkých řetězců (free light chains – FLC). Tyto metody mají vzestupnou senzitivitu, kdy kombinace ELFO a imunofixace moči a séra vede k zachytu MIG nejčastěji v situaci, kdy je MIG tvořen kompletní molekulou imunoglobulinu (2). U oligosekrečních forem MM nebo MM s produkcí FLC (kappa nebo lambda), nemusíme zachytit monoklonální bílkovinu jinak než pomocí stanovení FLC (3, 4).

V případě pacientů se selháním ledvin na čekací listině k transplantaci je situace nejasná a neexistuje shoda stran předtransplantačního vyšetřování MG. Některá centra provádí ELFO séra, některá imunofixace, a pouze minimum pak stanovení FLC. Důležitost vyšetření MG popisujeme na případu pacienta, u kterého byl MM diagnostikován až po transplantaci ledviny.

Popis případu

54letý muž byl v červnu 2022 přijat na naše pracoviště k provedení druhé transplantace ledviny. Selhání ledvin bylo zachyceno náhodně při preventivní prohlídce v roce 2015, již ve fázi, kdy bylo nutno zahájení dialyzační léčby. Močový nález nebudil podezření na glomerulopatii, byla přítomná malá proteinurie v semikvantitativním vyšetření. Klinický obraz byl rovněž bez pozoruhodností, pacient udával častější pocit únavy. Kromě léčené arteriální hypertenze byla osobní a pracovní anamnéza pacienta včetně onkologické negativní. Protože byly v té době přítomny jak arteriální hypertenze, tak sonograficky zjevné známky chronické nefropatie, byla příčina selhání uzavřena bez bioptické verifikace jako hypertenzní nefropatie. Pacient byl zařazen na čekací listinu k transplantaci ledviny a v roce 2018 podstoupil svou první transplantaci od kadaverózního dárce. Jednalo se o mladého dárce s potvrzenou smrtí mozku, bez zásadních komorbidit, s dobrou renální funkcí. Překvapivě ale první štěp nikdy nezačal fungovat a v opakovaných biopsiích byla

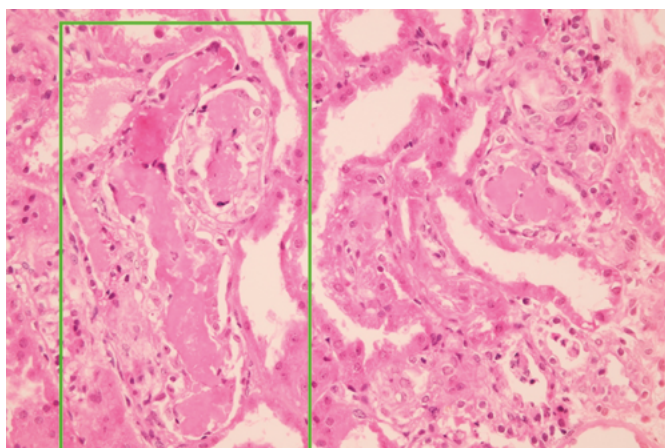
popsána akutní tubulární nekróza (ATN) a přítomnost myoglobínových válců v lumen tubulů. Perioperační a pooperační průběh spolu s laboratorním dovyšetřením hladin myoglobinu a kreatininkinázy u příjemce nesvědčily pro možnou přítomnost rhabdomyolýzy nebo jiné myopatie. Anamnéza dárce a příčina úmrtí rovněž nevzbuzovala podezření na přítomnost rhabdomyolýzy. Navíc byla funkce párové ledviny plně rozvinutá. Pacient se následně pro trvalý afunkci štěpu vrátil do pravidelného dialyzačního léčení.

Při příjmu k druhé transplantaci ledviny byla předtransplantační klinická a laboratorní vyšetření bez pozoruhodností, stejně jako ELFO. Imunofixace ani FLC stanoveny nebyly.

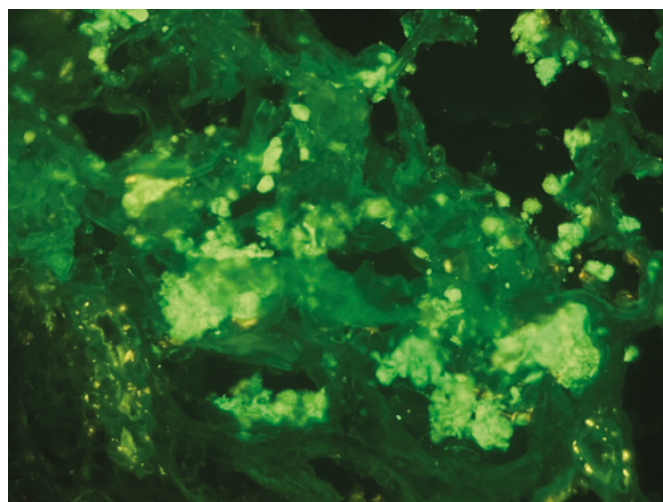
Chirurgický výkon byl nekomplikovaný, ale ani funkce druhého štěpu se nerozvinula. Pátý pooperační den byla proto provedena biopsie štěpu, která prokázala ATN s přítomností hutných rastrovaných válců v lumen tubulů často s okolní buněčnou reakcí (Obr. 1). Tyto válcové při imunofluorescenčním průkazu lehkých řetězců vykazovaly restrikcí lehkého řetězce lambda, a byly tak morfologickým projevem odlitkové nefropatie (Obr. 2). Vzhledem k tomuto nálezu byla doplněna vyšetření na přítomnost MIG v séru a moči. ELFO séra byla negativní (Tab. 1), ale imunofixace séra a moči již prokázala lehké řetězce lambda. Nakonec stanovení FLC prokázalo přítomnost lambda řetězců v patologickém poměru a množství (Tab. 2). Zpětné vyšetření histologie z první transplantace rovněž potvrdilo přítomnost lehkých řetězců v tubulech prvního transplantovaného štěpu. Onemocnění tak probíhalo u pacienta minimálně 4 roky.

Tyto výsledky ukazovaly na vysokou pravděpodobnost přítomnosti plazmocytární dyskrázie. V trepanobiopsii bylo nalezeno více než 20 % patologických plazmocytů. Low-dose CT skeletu bylo bez patologického nálezu. Pacient byl po stanovení diagnózy symptomatického MM indikován k provedení opakovaných hemodialýz s high cut-off membránou s cílem snížit množství FLC a byla zahájena chemoterapie cykly CVD (cyklofosamid, bortezomib, dexamethason). Laboratorně došlo k poklesu FLC, ale funkce štěpu ledviny se nerozvinula (Graf 1). Opakované biopsie štěpu nadále ukazovaly na neměnný nález (ATN

Obr. 1. Biopsie druhého štěpu ledviny. V centru obrázku je detail renálního tubulu v podélném řezu, (v rámečku) v lumen s rastrovanými hutnými válcí, tvořenými paraproteinem. Barvení hematoxylin-eosin (HE), zvětšení 400x. Autor obrázku: MUDr. Martin Kment



Obr. 2. Imunofluorescenční průkaz lehkého řetězce lambda v bioptickém vzorku druhého štěpu ledviny. Na obrázku je patrná pozitivita ve válcích tvořených paraproteinem v lumen renálních tubulů. Zvětšení 400x. Autor obrázku: MUDr. Martin Kment



Tab. 1. Elektroforéza bílkovin séra u pacienta po druhé transplantaci ledviny

ELFO séra		
Frakce	%	g/l
Albumin	63,1 (52–68)	34,3 (34–47)
Alfa-1	4,3 (1,5–4)	2,4 (1–3)
Alfa-2	13,2 (8–13)	7,2 (6–10)
Beta	13 (7–15)	7,1 (7–12)
Gama	6,1 (9– 8)	3,4 (6–16)

Tab. 2. Stanovení FLC u pacienta po druhé transplantaci ledviny

FLC	
Lambda free (5,7–26,3 mg/l)	3010
Kappa free (3,3–19,4 mg/l)	31
Kappa/lambda (0,26–1,65)	0,01

FCL – free light chains (volné lehké řetězce)

a odlitkovou nefropatii). Pacient byl propuštěn, vrátil se do pravidelné dialýzy a byl předán do péče hematologického pracoviště. Po 3 měsících od transplantace byl pro infekční komplikace afunkční štěp odstraněn. Hematologická léčba navodila remisi onemocnění.

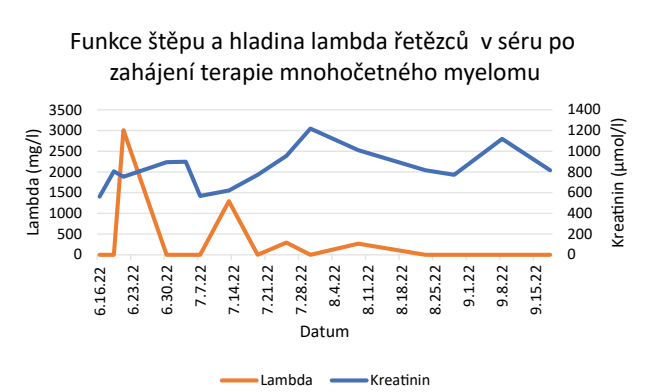
Diskuze

Náš případ ukazuje na úskalí diagnostiky MM u pacientů s nezvratným selháním ledvin i na různé fenotypy tohoto onemocnění. Dosud nebyly navrženy doporučené postupy pro skríning MM ani u všeobecné populace, ani u pacientů na čekací listině k transplantaci ledviny. Proto jsou v tomto ohledu postupy předtransplantačního skríningu těchto pacientů závislé na transplantačním centru. Podezření na přítomnost MM vzniká v době, kdy dojde k poškození některého orgánu a klinickým projevům tohoto onemocnění (Tab. 3). V takovém případě doporučuje Mezinárodní pracovní skupina pro myelom (International Myeloma Working Group) u každého pacienta sadu základních laboratorních testů (Tab. 4). Ta spočívá ve zhodnocení krevního obrazu, renálních funkcí, iontogramu, celkové bílkoviny a průkazu MIG v séru nebo moči (5). AKI, ale i CKD tak může být jedním ze známek tohoto onemocnění. Jediný způsob, jak diagnostikovat příčinu CKD, je provedení biopsie ledviny. Biopsie vlastní ledviny je ale invazivní výkon, který má své komplikace, a proto je nutné jeho indikaci pečlivě zvážit. V případě CKD pátého

Tab. 3. Nejčastější projevy mnohočetného myelomu, které jsou indikací k dalšímu dovyšetření (Doporučení České myelomové skupiny 2023)

1. Příznaky destrukce kostí:
■ déle trvající, nevysvětlené bolesti páteře, obzvláště pokud jsou spojeny se zmenšením tělesné výšky, nebo bolesti jiných kostí
■ osteoporóza, obzvláště u mužů anebo u premenopauzálních žen (tj. akcelerovaná)
■ symptomy odpovídající kompresi míchy nebo kompresi kořenů míšních nervů
2. Projevy oslabené imunity a (nebo) zhoršené funkce kostní dřeně:
■ opakované nebo dlouhodobé infekce
■ anémie, typicky normochromní se sklonem k makrocytóze, případně spojená s leukopenií a trombocytopenií
■ trvale vysoká hodnota sedimentace erytrocytů, zvýšená viskozita plazmy, případně zvýšená koncentrace celkové bílkoviny v séru
3. Renální dysfunkce
4. Hyperkalcemie

Graf 1. Účinek chemoterapie na funkci štěpu a hladina volných řetězců lambda v séru



stupně jsou pro rizika spojená navíc s nízkou šancí na reparaci při pokročilém poškození vlastních ledvin biopsie prováděny jen zcela výjimečně. Z těchto důvodů u některých pacientů chybí biotický průkaz základní diagnózy onemocnění ledvin (6). Naopak ve většině případů se diagnóza stanovuje pouze na základě anamnézy a klinického obrazu. Recentní poznatky ale ukazují na vyšší zastoupení hereditárních onemocnění u pacientů kteří jsou vedení s jinými diagnózami, které by odhalila právě biopsie (7). Diagnostika MG může být rovněž problematická, pokud je manifestace pouze renální a průběh onemocnění pomalý. V takovém případě je biopsie vlastních ledvin indikována zřídka a onemocnění nemusí být odhaleno.

V popisovaném případě pacient podstoupil dvě neúspěšné transplantace ledviny, než byla jeho základní choroba rozpoznána. Hlavní problém zpětně vidíme v absenci správné diagnózy po první transplantaci ledviny. Pozitivita myoglobinu v imunohistochemickém průkazu je ve všech případech slabá a jednalo se o falešnou pozitivitu při nespecifické zkřížené reakci volných lehkých řetězců lambda (Obr. 3). Absence verifikované příčiny selhání vlastních ledvin nevedla k podezření na rekurenci, stejně jako nebylo pomýšleno na MM, a imunofluorescence tak provedena nebyla. V návaznosti na tento případ je již nyní imunofluorescence standardní součástí histologického vyšetření u pacientů s primární afunkcí štěpu tehdy, když není jasná příčina selhání vlastních ledvin.

Další problém spočívá v nejednotnosti předtransplantačních vyšetření zaměřených na screening MG. Na našem pracovišti se rutinně

Tab. 4. Doporučená vyšetření IMWG (International Myeloma Working Group) při podezření na mnohočetný myelom

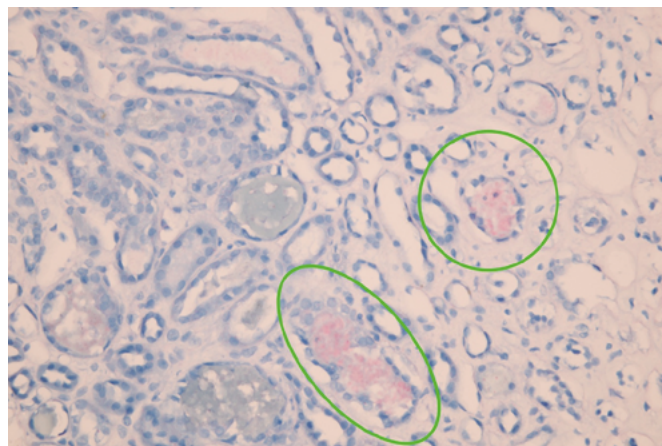
1. Krevní obraz s diferencíálem
2. Zhodnocení renálních funkcí
■ urea, kreatinin v séru
■ iontogram
■ moč chemicky a sediment
■ kvantitativní proteinurie za 24 hodin
3. Celková bílkovina a další látky v séru
■ beta-2-mikroglobulin
■ LDH, CRP
4. Detekce monoklonálního imunoglobulinu
■ elektroforéza a imunofixace bílkovin séra a moči
■ kvantitativní vyšetření imunoglobulinů v séru
■ stanovení FLC v séru

LDH – laktátdehydrogenáza, CRP – C-reaktivní protein, FCL – free light chains (volné lehké řetězce)

v rámci předtransplantačních vyšetření provádí ELFO séra. V tomto případě bylo ELFO séra u pacienta vyšetřeno dokonce opakovaně, a to jak před transplantací, tak v době stanovení diagnózy, v obou případech s negativním výsledkem. Až správná histologická diagnostika a následná imunofixace a stanovení FLC odhalily patologické množství a poměr lehkých řetězců. Tento případ tedy jasně demonstruje, že samotná ELFO séra není dostatečně senzitivní metodou ke stanovení MG. Sérologická vyšetření by měla být provedena při podezření na MG, a to pomocí kombinace ELFO, imunofixace a stanovení FLC (8).

Pokud je diagnóza MG stanovena před transplantací, mohou pacienti podstoupit transplantaci ledviny jen při splnění určitých podmínek. Pacienti s MGUS mohou být zařazeni do čekací listiny, ale je nutno u nich pravidelně monitorovat množství a typ MIG. V případě diagnózy MGRS před transplantací je situace obtížnější, protože onemocnění může ve štěpu rekurovat (9, 10). Několik studií doporučuje pro riziko rekurence léčit MGRS před transplantací ledviny. Recentní studie ale ukazuje na možnost individualizace načasování terapie u pacientů s ohledem na faktory, jako je typ dárce, forma postižení ledvin při MGRS a nebo doba na čekací listině (11). Naopak u pacientů s MM je situace jednoznačná – musí podstoupit léčbu a musí být navozena dlouhodobá remise onemocnění před transplantací (12). V našem centru jsme takto provedli transplantaci ledviny osmi pacientům s MM, kteří podstoupili transplantaci krvetvorných buněk. V případě, že bychom provedli správnou diagnostiku MG v době zařazování pacienta na čekací listinu k transplantaci, pacient by nebyl indikován. Další vyšetření by pravděpodobně odhalilo přítomnost MGRS anebo přímo MM.

Obr. 3. Imunohistochemický průkaz myoglobinu v bílkovinných válcích renálních tubulů. Patrná je velmi slabá pozitivita (slabě načervenalé zbarvení) válců v některých tubulech (označeno), která je nespecifická – hodnoceno jako negativní. Zvětšení 400x. Autor: MUDr. Martin Kment



Závěr

Náš případ ukazuje na problematiku stanovení základního onemocnění u pacientů, kteří jsou zachyceni ve stadiu konečného selhání funkce ledvin, a také upozorňuje na dodržování standardů histologických vyšetření a limity vyšetřování ELFO bílkovin. Lze proto doporučit u pacientů bez bioticky potvrzené příčiny chronického onemocnění ledvin doplnění elektroforézy séra s imunofixací, včetně vyšetření FLC, a to vždy před jejich zařazením na čekací listinu k transplantaci ledviny.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Wisløff F, Andersen P, Andersson TR, et al. Has the incidence of multiple myeloma in old age been underestimated? The myeloma project of health region I in Norway. I. Eur J Haematol. 1991 Nov;47(5):333-7.
2. Keren DF, Schroeder L. Challenges of measuring monoclonal proteins in serum. Clin Chem Lab Med CCLM. 2016 Jun 1;54(6):947-61.
3. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. Leukemia. 2009 Feb;23(2):215-24.
4. Katzmán JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. Clin Chem. 2002 Sep;48(9):1437-44.
5. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Blood. 2011 May 5;117(18):4701-5.
6. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, et al. Renal Biopsy in 2015--From Epidemiology to Evidence-Based Indications. Am J Nephrol. 2016;43(1):1-19.
7. Genetics in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference - ScienceDirect [Internet]. [cited 2024 Mar 14]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253822002782>
8. Katzmán JA, Dispenzieri A, Kyle RA, et al. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. Mayo Clin Proc. 2006 Dec;81(12):1575-8.
9. Lum EL, Bunnapradist S. Current opinions in nephrology and hypertension: kidney transplantation in patients with plasma cell dyscrasias. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2019 Nov;28(6):573-80.
10. Leung N, Bridoux F, Nasr SH. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. N Engl J Med. 2021 May 20;384(20):1931-41.
11. Sprangers B, Hegenbart U, Wetzels JFM. Kidney Transplantation in Patients With Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. Transplantation. 2023 May 1;107(5):1056-68.
12. Huskey JL, Heilman RL, Khamash H, Fonseca R. Kidney Transplant in the Era of Modern Therapy for Multiple Myeloma. Transplantation. 2018 Dec;102(12):1994.