

МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ С КЛИНИЧЕН ДЕБЮТ БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

М. Николова, А. Илиев, Вл. Миленова, Т. Цочева, Ж. Христова, Е. Хаджиев,
Н. Хубанов, Д. Кочев, Ю. Петрова, Р. Кръстева, М. Крушев и Б. Богов
УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София

MULTIPLE MYELOMA PRESENTING WITH RENAL FAILURE

M. Nikolova, A. Iliev, V. Milenova, T. Tsocheva, Zh. Hristova, E. Hadzhiev,
N. Houbanov, D. Kochev, Yu. Petrova, R. Krasteva, M. Kruphev and B. Bogov
University Hospital "Alexandrovska", Medical University – Sofia

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>Мултиплиеният миелом представлява клонална пролиферация на плазматични клетки, синтезиращи моноклонален протеин (имуноглобулин или леки вериги), хиперкалциемия и костни лезии. При голяма част от пациентите при поставяне на диагнозата са налице бъбречна недостатъчност и протеинурия. Представяме четири случая на мултиплен миелом (2 жени и 2 мъже на възраст 62-74 г.), доказан в хода на диагностично уточняване на новопоявила се бъбречна недостатъчност в комбинация с анемия, ускорена СУЕ, протеинурия, а при двама пациенти – и с костни болки.</p> <p>миелом, бъбречна недостатъчност, протеинурия</p> <p><i>Д-р Милена Николова, Клиника по нефрология, УМБАЛ „Александровска“, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София, e-mail: milena_i_dani@abv.bg</i></p>
<p>Summary:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>Multiple myeloma is a clonal plasma cell proliferative disease with monoclonal protein production (immunoglobulins or light chains), hypercalcemia and bone lesions. At the diagnosis the majority of patients have renal functional impairment and proteinuria. The authors present four patients (two female and two male, aged 62-74 years) with multiple myeloma diagnosed in the course of diagnostic evaluation for newly found renal failure with anemia, increased ESR, proteinuria, and in two patients – with bone pains, too.</p> <p>myeloma, renal failure, proteinuria</p> <p><i>Milena Nikolova, M. D., Clinic of Nephrology, University Hospital "Alexandrovska", 1, Sv. G. Sofiiski St., Bg – 1431 Sofia, e-mail: milena_i_dani@abv.bg</i></p>

ВЪВЕДЕНИЕ

Мултиплиеният миелом представлява клонална пролиферация на плазматични клетки, синтезиращи моноклонален протеин (имуноглобулин или леки вериги) често в съчетание с костни лезии и хиперкалциемия [1, 2, 4]. При до половината от пациентите при поставяне на диагнозата е налице бъбречна недостатъчност, която нерядко става причина за откриване на болестта, при 15-20% има напреднала бъбречна недостатъчност, а при около 9% се налага диализно лечение [1, 3-6]. В хода на миеломната болест при около 20% от пациентите се наблюдава развитие на прогресираща бъбречна недостатъчност, свързана с отлагане на леки вериги или амилоид в бъбречната тъкан, преципитиране на парапротеин в тубулите (нефропатия на цилиндрите), хиперкалциемия, хиперурикемия, дехидратация, прием на нефротоксични медикаменти и/или рентген-контрастни

вещества, паранеопластичен или криоглобулинемичен гломерулонефрит и др. [5].

При над 80% от миеломно болните се доказва протеинурия, а при 15-20% е налице нефрозен синдром [6].

При пациентите с миелом се наблюдава широк спектър бъбречни увреждания, обединени в общото понятие *миеломен бъбрек*: нефропатия на цилиндрите, AL амилоидоза, отлагане на моноклонален имуноглобулин в бъбречната тъкан без формиране на амилоидни фибрили (MIDD), криоглобулинемичен нефрит, хиперкалциемична и хиперурикемична нефропатия [1, 5]. Поради това биопсичното верифициране на типа нефропатия има ключово значение за по-нататъшното терапевтично поведение по отношение на бъбречното засягане. Всички описани състояния могат да доведат до остро и/или хронично бъбречно увреждане (табл. 1).

Таблица 1. Типове бъбречно засягане при миеломна болест

Клинико-лабораторен синдром	Бъбречно увреждане
Остро бъбречно увреждане/остра бъбречна недостатъчност	Нефропатия на цилиндрите Остра тубулна некроза Миеломна инфилтрация в бъбречния паренхим Медикаменти и рентген-контрастни материи Остър тубулоинтерстициален нефрит (хиперкалциемия, хиперурикемия, медикаменти)
Хронична бъбречна недостатъчност	Амилоидоза MIDD Нефропатия на цилиндрите Тубулоинтерстициален нефрит (хиперурикемия, хиперкалциемия, медикаменти)
Протеинурия/нефрозен синдром	Амилоидоза MIDD Криоглобулинемичен нефрит Пролиферативен гломерулонефрит
Синдром на Фанкони	Придобита проксимална тубулна ацидоза вследствие увреждане на проксималния тубул от отделяния с урината парапротеин

Представяме четири случая на мултиплен миелом, доказан в хода на диагностично уточняване на новопоявила се бъбречна недостатъчност.

Клиничен случай 1

74-годишна жена беше хоспитализирана в Клиниката по нефрология през месец януари 2014 г. за диагностично уточняване на новооткрита бъбречна недостатъчност. Пациентката беше насочена от неврологична клиника, където пролежала по повод болки в областта на торакалния и лумбалния гръбнак и където са установени компресионни фрактури на последния торакален и първия лумбален прешлен, начална азотна задръжка (серумен креатинин 119 $\mu\text{mol/l}$), анемичен синдром (хемоглобин 104 g/l), ускорена СУЕ (90 mm/1-ви час). С дългогодишна анамнеза за хроничен пиелонефрит и артериална хипертония.

Изследванията при постъпването показаха ускорена СУЕ до 85 mm/1-ви час , анемия (хемоглобин 107, еритроцитен брой 3.4 T/l, хематокрит 0.32, MCV 94.2, MCH 31.5), серумен креатинин 90 $\mu\text{mol/l}$, изчислен креатининов клирънс 36.7 ml/min , урея 8.7 mmol/l , пикочна киселина 569 $\mu\text{mol/l}$, калций 2.16 mmol/l , фосфати 1.5 mmol/l , общ белтък 60 g/l, албумин 38 g/l. Протеинурия 2.0 g/l.

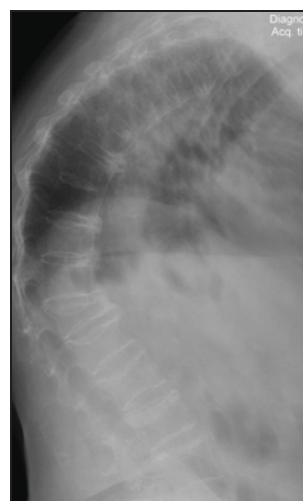
Абдоминалната ехография даде данни за дифузен бъбречен процес, бъбречни кисти и суперпониран пиелонефрит на левия бъбрек (фиг. 1): Десен бъбрек – 120 mm , паренхим 15-16 mm , 1 ст. повишена ехогенност; 3 паренхимни кисти с размер 18-24 mm . Ляв бъбрек – 106 mm , паренхим 10 mm , 1 ст. повишена ехогенност, калцификат в долната част на паренхима, няколко паренхимни кисти с диаметър 6-9 mm .

Рентгенографията на торакални и лумбални прешлени доказа компресионни фрактури на

Th12 и L1 (фиг. 2). Не се доказаха остеолитични огнища в черепни и тазови кости.



Фиг. 1. Абдоминална ехография на пациент 1



Фиг. 2. Рентгенография на торакален и лумбален гръбнак на пациент 1. Личат кифосколиоза и компресионни фрактури на торакални и лумбални прешлени

Изследванията в насока миеломна болест (имунофиксация на серум и урина) доказаха моноклонални леки вериги ламбда в серум и урина:

Серум: При фиксация с поливалентен фиксиращ разтвор се наблюдава фракция в анодния край на гама-област на фона на хипогамаглобулинемия. Същата находка се открива в имунния преципитат на леките вериги тип ламбда. Имунният преципитат на IgG е с леко понижена интензивност на оцветката. Оцветка в IgA и IgM почти липсва. Данни за моноклонални леки вериги тип ламбда в серума.

Урина: Установяват се албумин и следи алфа-1 и алфа-2, бета-глобулини и следи свързани леки вериги тип капа. В гама-областта се наблюдава интензивен моноклонален компонент. Същата находка и на същото ниво се открива в имунните преципитати на свързаните и свободни леки вериги тип ламбда. В имунния преципитат на IgG, A и M липсва оцветка. Данни за неселективна протеинурия. Данни за протеинурия на Venese-Jones тип ламбда.

След доказване на парапротеинемия и парапротеинурия в хода на диагностично уточняване на новопоявила се бъбречна недостатъчност с анемия и костни болки пациентката беше насочена за лечение към хематологична клиника.

Клиничен случай 2

63-годишен мъж беше хоспитализиран в Клиниката по нефрология през месец януари 2014 г. за диагностично уточняване и активно лечение по повод на масивни отоци по цялото тяло до анасарка, лош контрол на АН (до 220/120 mm Hg), еритроцитурия и протеинурия, азотна задръжка (серумен креатинин около 300 $\mu\text{mol/l}$). По повод описаните оплаквания и данни от изследванията е хоспитализиран в началото на декември 2013 г. в нефрологична клиника, където е направен неуспешен опит за пункционна бъбречна биопсия – от взетия материал – фрагменти от меки тъкани, кръвоносни съдове и преходен епител. След биопсията е наблюдавана масивна хематурия, наложила хемотрансфузия и евакуация на коагулуми от пикочен мехур. Проведено е лечение с интравенозен стероид, антихипертензива, гастропротектор.

Изследванията при постъпването демонстрираха ускорена СУЕ до 90 mm/1-ви час, анемия (хемоглобин 90 g/l, еритроцити 3.06 T/l, хематокрит 0.29, MCV 93.4, MCH 29.3), урея 10 mmol/l , креатинин 205 $\mu\text{mol/l}$, изчислен креатининов клирънс 36.9 ml/min, общ белтък 57, албумин 28, коригиран калций 2.3 mmol/l , фосфати 1.4 mmol/l , пикочна киселина 393 $\mu\text{mol/l}$, протеинурия 2.69 g/l). Абдоминалната ехография показва данни за дифузен бъбречен процес (фиг. 3): двата бъбрека с размер около 120 mm, паренхим до 20 mm, 1 степен повишена ехоген-

ност. От направените изследвания не се доказаха неоплазми на белия дроб и простатата. Пациентът отказа повторна биопсия и провеждане на патогенетично лечение.



Фиг. 3. Абдоминална ехография при пациент 2

През май 2014 г. отново беше хоспитализиран в нашата клиника със значително влошаване на бъбречната функция: серумен креатинин 461 $\mu\text{mol/l}$, изчислен креатининов клирънс 18.2 ml/min, общ белтък 71, албумин 27, коригиран калций 2.2 mmol/l , фосфати 2, пикочна киселина 413 $\mu\text{mol/l}$, СУЕ 85, персистиращ анемичен синдром, протеинурия 2.94 g/l.

Имунофиксацията на уринен белтък установи в големи количества албумин и специфични белтъци от всички глобулинови области. В гама-региона се формира интензивна фракция на тясна основа. На същото ниво в имунните преципитати на IgG, A, M и на свързаните леки вериги тип капа се открива моноклонален компонент с висока интензивност на оцветката. В имунния преципитат на свързаните леки вериги тип капа се наблюдава и допълнителна фракция с ниска интензивност на оцветката, разположена анодно. Същата находка се открива и в имунния преципитат на свободните леки вериги тип капа. Установяват се още следи свързани леки вериги тип ламбда без белези на моноклоналност. Данни за високостепенна неселективна протеинурия. Данни за протеинурия на Venese-Jones тип капа. Имунофиксацията на серум доказа моноклонален IgG-капа. Не се доказаха костни лезии в гръбначните прешлени, тазовите и черепните кости.

След консултация с хематолог пациентът беше насочен за активно лечение към хематологична клиника.

Клиничен случай 3

72-годишен мъж беше хоспитализиран в Клиниката по нефрология през октомври 2014 г. за диагностично уточняване на новопоявила се високостепенна азотна задръжка (серумен креатинин около 650 $\mu\text{mol/l}$), доказана при изследвания във връзка с предстоящо контрастно изс-

ледване на дебело черво по повод лесна уморяемост и промяна в ритъма на дефекациите. Пациентът съобщи за лесна уморяемост и костни болки. В миналото екстирпиран бенигнен полип на дебелото черво.

Изследванията при постъпването демонстрираха ускорена СУЕ 110 mm/1-ви час, анемия (хемоглобин 108 g/l, еритроцити 3.44 T/l, хематокрит 0.34, MCV 97.4, MCH 31), урея 27 mmol/l, креатинин 656.1 mcmol/l, изчислен креатининов клирънс 12.7 ml/min, общ белтък 74.9 g/l, албумин 40.9 g/l, калций 2.04 mmol/l, фосфати 1.62 mmol/l, пикочна киселина 356.4 mcmol/l, протеинурия 1.48 g/l.

Абдоминалната ехография показва дифузен бъбречен процес (фиг. 4): двата бъбрека с размер около 110 mm, паренхим 17-19 mm, с повишена ехогенност 1-2 ст., три кисти в левия бъбрек x 28-30 mm.



Фиг. 4. Абдоминална ехография при пациент 3

По повод описаните костни болки се направи рентгенография на торакални и лумбални прешлени и тазови кости и се доказа зона на костна деструкция на дясна пубисна кост, горно рамо и медиално (фиг. 5). Не се доказаха остеолитични огнища в черепни кости и прешлени.

Имунофиксацията на урина доказа интензивна фракция на тясна основа и с ясни граници в катодния край на гама-региона. Анодно разположена, се открива допълнителна фракция с по-ниска интензивност на оцветката. В имунните преципитати на IgG и леките вериги тип ламбда се установява интензивен моноклонал компонент. Леките вериги тип ламбда показват белези на антигенен излишък. IgA са силно понижени. IgM почти не се оцветяват. Данни за моноклонал протеин IgG-ламбда с белези на антигенен излишък.

Имунофиксацията на серум доказа моноклонал протеин IgG-ламбда.

След консултация с хематолог пациентът беше насочен към хематологична клиника за активно лечение.



Фиг. 5. Графия на тазови кости при пациент 3. Зона на костна деструкция на дясна пубисна кост, горно рамо и медиално

Клиничен случай 4

62-годишна жена беше приета в Клиниката по нефрология през месец януари 2015 г. за активно лечение по повод доказана амбулаторно високостепенна азотна задръжка (серумен креатинин до 900 mcmol/l, урея до 30 mmol/l), анемия (хемоглобин до 72 g/l), ускорена СУЕ над 100 mm/1-ви час. При постъпването пациентката съобщи за лесна уморяемост до степен на безсилие.

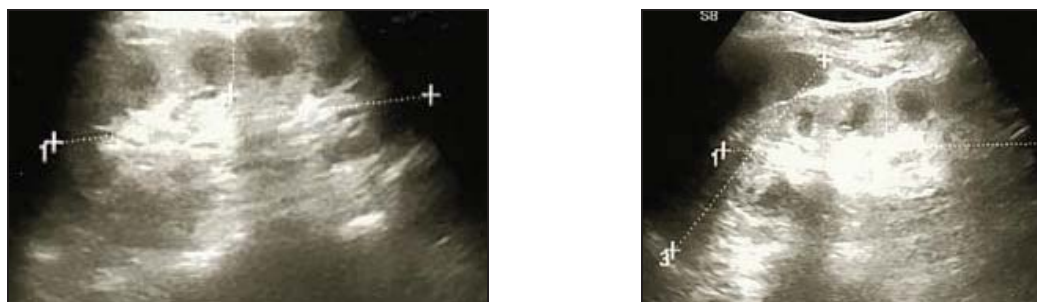
Клинико-лабораторните изследвания при постъпването показаха значително ускорена СУЕ 135 mm/1-ви час, анемия (хемоглобин 61 g/l, еритроцити 1.75 T/l, хематокрит 0.17), серумен креатинин 952 mcmol/l, урея 33.9 mmol/l, общ белтък 110-89.8 g/l, албумин 22.8 g/l, коригиран калций 2.4 mmol/l, протеинурия 2.8 g/l.

Абдоминалната ехография даде данни за дифузен бъбречен процес (фиг. 6): двата бъбрека с размер 120 mm, паренхим 20 mm, със значително повишена ехогенност 2-3 ст., контрастиращи пирамиди.

Във връзка с високите нива на общия белтък се проведе имунофиксация на серум: интензивна фиксация в катодния край на гама-региона. На същото ниво в имунните преципитати на IgG и леки вериги тип капа се открива интензивен моноклонал компонент с ясни граници. В имунния преципитат на леките вериги тип капа се наблюдава фракция с неясни граници, разположена анодно, вероятно белег на полимеризация. Имунните преципитати на IgA и IgM и леки вериги тип ламбда са със силно понижена интензивност на оцветката, без качествени изменения. Данни за моноклонал протеин IgG-капа.

Имунофиксацията на урина доказа моноклонал протеин IgG-капа.

След консултация с хематолог пациентката беше насочена за продължаване на лечението към хематологична клиника.



Фиг. 6. Абдоминална ехография при пациент 4. Двата бъбрека с увеличени размери, паренхим до 20 mm, високоехогенен, контрастиращи хипоехогенни пирамиди

ОБСЪЖДАНЕ

Мултиплият миелом е относително честа хематологична неоплазма – около 10% от всички онкохематологични заболявания [3, 6]. По литературни данни [1, 2, 6] годишната заболяемост от миелом възлиза на около 4.3/100 000 население. Бъбречно засягане с поява на протеинурия и/или бъбречна недостатъчност има при повечето пациенти с миелом, като при около 9% (2-12%) се развива терминална бъбречна недостатъчност [4, 5].

Засягането на бъбреците може да бъде свързано с развитие на патологията, представена в табл. 1.

Нерядко миеломната болест се доказва именно по повод неясна бъбречна недостатъчност или протеинурия.

Описаните от нас пациенти са интересни в няколко аспекта. При всички болестта дебютира с бъбречна недостатъчност, анемичен синдром, ускорена СУЕ без данни за инфекция и протеинурия, като при пациенти 1 и 3 са налице и костни болки. При нито един от пациентите нивото на серумния калций не съответства на степента на азотна задръжка. При всички ехографското изследване демонстрира дифузен бъбречен процес. При всички пациенти доказахме лековериген миелом (както капа-, така и ламбда-вериги). При първата пациентка съчетанието от костни болки с патологични фрактури, анемия, бъбречна недостатъчност и протеинурия буди съмнение за миеломна болест. При втория пациент наблюдавахме относително бърза прогресия на бъбречна недостатъчност, която ни насочи към търсене на парапротеинурия. При третия пациент наличието на бъбречна недостатъчност с ускорена СУЕ и костни болки ни насочи към търсене на костни лезии и след доказването им се проведеха изследвания в насока миеломна болест. При последната паци-

ентка доказването на бъбречна недостатъчност с високостепенна азотна задръжка, тежка анемия, високи нива на общия белтък и ускорена СУЕ ни насочи към търсене на миеломна болест. Ехографската находка при тази пациентка представи бъбреците с образа на напреднал двустранен бъбречен процес. Не се доказаха остеолитични лезии в плоски кости.

Така, представените от нас случаи показват, че доказването на азотна задръжка в комбинация с протеинурия, анемия, високи нива на СУЕ и общ белтък, костни болки и липса на съответствие между нивата на бъбречна недостатъчност и серумния калций биха могли да насочат клинициста към търсене на миеломна болест като една от причините за бъбречна увреда – остра или хронична. В помощ на диагностичния процес са търсенето на костни лезии и имунофиксацията/имуноелектрофорезата на серум и урина.

Библиография

1. Горанов, С. Бъбречна недостатъчност при мултипен миелом: патогенетични фактори, клинична характеристика, терапевтични повлияване, прогностично значение. Автореферат на дис.труд, Пловдив, 2009.
2. Горанов, С. и В. Горанова-Маринова. Болнична заболяемост от мултипен миелом и цената на закъснялата диагноза – 30 годишно наблюдение в един университетски център. – Health.bg, 3, 2013, 37-40.
3. Cook, L. et D. H. C. Macdonald. Management of paraproteinemia. – Postgrad. Med. J., 83, 2007, 217-223.
4. Goldsmith, H., H. Lannert, J. Bommer et A. D. Ho. Multiple myeloma and renal failure. – Nephrol. Dial. Transplant., 15, 2000, 301-304.
5. Katagiri, D., E. Noiri et F. Hinoshita. Multiple myeloma and kidney disease. The Scientific World Journal, 2013; doi:10.1155/2013/487285.
6. Korbet, S. M. et M. M. Schwartz. Multiple myeloma. – J. Am. Soc. Nephrol., 17, 2006, 2533-2545.

Постъпила за печат на 7 май 2015 г.