

UDK 616.15-006.44-06 ; 616.61

ISSN 035-2899, 38(2013) br.1 p.40-49

## MIJELOMSKI BUBREG: ETIOPATOGENEZA, DIJAGNOSTIKA I LEČENJE

## MYELOMA KIDNEY: ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND THERAPY

Dejan Petrović (1), Predrag Đurđević (2), Biserka Tirmenštajn-Janković (3), Milenko Živanović (3)

(1) KC „KRAGUJEVAC“, CENTAR ZA NEFROLOGIJU I DIJALIZU, KLINIKA ZA UROLOGIJU I NEFROLOGIJU, (2) KC „KRAGUJEVAC“, KLINIKA ZA HEMATOLOGIJU, (3) ZC „ZAJEČAR“, ZAJEČAR ODELJENJE ZA HEMODIJALIZU

**Sažetak:** Multipli mijelom je maligno oboljenje monoklonskih plazma ćelija, koje se karakteriše povećanom i nekontrolisanom proliferacijom ovih ćelija u kostnoj srži i povećanim stvaranjem monoklonskih proteina. Rad je imao za cilj da analizira etiopatogenezu mijelomskog bubrega i da ukaže na klinički značaj njegovog ranog otkrivanja i pravovremenog lečenja. Analizirani su stručni radovi i kliničke studije koje se bave etiopatogenezom, dijagnostikom i lečenjem multiplog mijeloma i mijelomskog bubrega. Multipli mijelom čini 10% svih hematoloških maligniteta. U 50% bolesnika javlja se oštećenje bubrega: nefropatija izazvana cilindrima (mijelomski bubreg), bolest deponovanja lakih lanaca i amiloidoza bubrega izazvana lakim lancima. Monoklonski slobodni laki lanci deluju direktno citotoksično na epitelne ćelije proksimalnih tubula, podstiču stvaranje i oslobađanje prozapaljenskih citokina u ovim ćelijama, a to za posledicu ima nakupljanje mononuklearnih ćelija u intersticijumu bubrega i ožiljavanje tubulointersticijuma. Smanjenje koncentracije monoklonskih slobodnih lakih lanaca u serumu bolesnika, u prve tri nedelje, za više od 50% doprinosi oporavku funkcije bubrega. Ovo smanjenje se postiže istovremenom primenom novih hemioterapijskih agenasa (talidomid, bortezomib, lenalidomid i dr.) i terapijskih postupaka za direktno odstranjivanje slobodnih lakih lanaca iz seruma bolesnika (plazmafereza, HCO-hemodijaliza). Rano otkrivanje i pravovremeno lečenje multiplog mijeloma sa akutnim oštećenjem bubrega oporavlja funkciju bubrega i popravlja ishod ovih bolesnika.

**Ključne reči:** multipli mijelom, mijelomski bubreg, strategija lečenja

**Summary:** Multiple myeloma is a malign disease of monoclonal plasma cells, which is characterized by an increased and uncontrolled proliferation of these cells in the bone marrow and an increased generation of monoclonal proteins. The goal of this work was to analyse the etiopathogenesis of the myeloma kidney and to point out the clinical importance of its early detection and timely treatment. Expert works and clinical studies with the subjects of etiopathogenesis, diagnostics and treatments of multiple myeloma and the myeloma kidney have been analysed. The multiple myeloma represents 10% of all hematological malign diseases. 50% of patients develop kidney damage: nephropathia caused by cylinders (the myeloma kidney), the light chain deposition disease and the amyloidosis of kidneys caused by the light chains. Monoclonal free light chains have direct cytotoxic effects on the epithelial cells of the proximal tubule and cause the creation and release of the proinflammatory cytokines in these cells, which cause the accumulation of mononuclear cells in the interstitium of the kidney and the revival of the tubulointerstitium. The reduction of the concentration of the monoclonal free light chains in the serum of the patient benefits to the recovery of the kidney function by more than 50% in the first three weeks. This reduction is achieved through the simultaneous usage of new chemotherapy agents (talidomid, bortezomib, lenalidomid, etc.) and therapy procedures for the direct removal of free light chains from the patient's serum (plasmapheresis, HCO-hemodialysis). Early detection and timely treatment of multiple myeloma with acute kidney damage recovers the kidney function and improves life expectancy of these patients.

**Key words:** multiple myeloma, myeloma kidney, treatment strategy

### UVOD

Multipli mijelom (MM) je maligno oboljenje koje se odlikuje povećanom i nekontrolisanom proliferacijom plazma ćelija iz jednog klona u kostnoj srži i pojačanim stvaranjem monoklonskih imunoglobulina ili njihovih subjedinica [1]. Predstavlja približno 10% svih hematoloških maligniteta, a jednogodišnja stopa incidencije u Evropskoj Uniji

iznosi 5.7/100.000 stanovnika [1,2]. Oštećenje bubrega je prisutno u 50% bolesnika u trenutku dijagnostikovanja MM, a akutno oštećenje bubrega, izazvano monoklonskim lakim lancima („cast nephropathy“/mijelomski bubreg), koje zahteva dijalizu, javlja se u 10% slučajeva [1,2]. Stopa petogodišnjeg preživljavanja bolesnika koji boluju od MM je niska i iznosi 28% [2].

### ***Dijagnostikovanje i klasifikacija multiplog mijeloma***

Dijagnostikovanje MM uključuje anamnezu (bolovi u kostima, malaksalost, zamaranje, gubitak u telesnoj težini i dr.), fizikalni pregled bolesnika (osetljivost na pritisak kostiju), standardne laboratorijske analize (kompletna krvna slika, koncentracija kalcijuma i kreatinina u serumu, koncentracija ukupnih proteina, albumina,  $\beta$ 2-mikroglobulina, C-reaktivnog proteina i laktat dehidrogenaze - LDH u serumu i dr.), imunoelektroforezu proteina seruma i urina, određivanje koncentracije monoklonskih proteina u serumu i urinu, određivanje koncentracije monoklonskih slobodnih lakih lanaca u serumu i punkciju i/ili biopsiju kostne srži

(procenat plazmocita, citogenetska ispitivanja, fluorescentna in situ hibridizacija - FISH) [3]. Za otkrivanje polja osteolize koštanog sistema koristi se standardna (konvencionalna) radiološka dijagnostika (radiografija kostiju lobanje, kičmenog stuba, pljosnatih kostiju grudnog koša i karličnog pojasa, kao i dugih cevastih kostiju). Kod bolesnika sa simptomima (bolovima u kostima), a kod kojih je nalaz konvencionalne radiografije uredan primenjuju se dopunske dijagnostičke radiološke procedure, kao što su kompjuterizovana tomografija (CT), magnetna rezonanca (MRI) ili pozitron emisiona kompjuterizovana tomografija (PET/CT) [3-5].

Tabela 1. Dijagnostički kriterijumi za MM

Table 1. MM diagnostic criteria: all three required

Simptomatski MM Symptomatic MM
Prisustvo $\geq 10\%$ monoklonskih plazmocita u kostnoj srži i/ili plazmocitom dokazan biopsijom zahvaćenog tkiva Monoclonal plasma cells in the bone marrow $\geq 10\%$ and/or presence of biopsy-proven plasmocytoma
M-protein prisutan u serumu i/ili urinu* Monoclonal protein present in serum and/or urine*
Znaci organske disfunkcije uzrokovane MM (1 ili više): MM-related organ dysfunction ( $\geq 1$ ): [C] Hiperkalcemija ( $> 2.65\text{mmo/l}$ ) [C] Calcium elevation in the blood ( $> 2.65\text{ mmol/l}$ ) [R] Bubrežna insuficijencija (serumski kreatinin $> 2\text{mg/dl}$ ili $177\mu\text{mol/l}$ ) [R] Renal insufficiency (serum creatinine $> 177\mu\text{ mol/l}$ ) [A] Anemija (hemoglobin $< 100\text{g/l}$ ili $2\text{g/l}$ $<$ normalne vrednosti) [A] Anemia (hemoglobin $< 10\text{ g/dl}$ or $2\text{ g/l}$ $<$ normal) [B] Osteolitičke lezije koštanog sistema ili osteoporoza [B] Lytic bone lesions or osteoporosis

\* M-protein:  $\geq 10\text{g/l}$  u serumu i/ili  $\geq 200\text{mg/24h}$  u urinu

\* M-protein:  $\geq 10\text{g/l}$  in serum and/or  $\geq 200\text{mg/24h}$  in urine

Maligne bolesti plazma ćelija predstavljaju različitu grupu oboljenja i zahtevaju precizno definisane dijagnostičke kriterijume. Internacionalna radna grupa za multipli mijelom (IMWG - International Myeloma Working Group) i eksperti Mayo klinike su precizno definisali kriterijume za dijagnostikovanje monoklonske gamapatije nepoznatog (neutvrđenog) značaja (MGUS), solitarnog plazmocitoma, multiplog mijeloma, Waldenström-ove makroglobulinemije, asimptomatskog (indo-lentni) mijeloma, sistemske amiloidoze i POEMS sindroma [6,7]. Za dijagnozu MM neophodno je prisustvo sva tri dijagnostička kriterijuma koji su navedeni u tabeli 1 [6,7]. Naime, MM predstavlja aktivnu, simptomatsku bolest koja zahteva primenu terapije. Skraćenica CRAB definiše najčešće poremećaje funkcije organa koje prate MM (hiper-

kalcemija, bubrežna insuficijencija, anemija, polja osteolize koštanog sistema), ali takođe mogu biti prisutni i drugi simptomi uzrokovani bolešću (hiperviskozni sindrom, ponavljane bakterijske infekcije i dr). Ako nije moguće dokazati M-protein (nese-kretorni MM), onda je neophodan dijagnostički kriterijum postojanje više od  $30\%$  monoklonskih plazmocita u kostnoj srži ili plazmocitom dokazan biopsijom zahvaćenog tkiva (bolesnici kod kojih je biopsijom dokazan solitarni plazmocitom i koji u kostnoj srži imaju  $\geq 30\%$  monoklonskih plazmocita) [6,7]. Dodatna ispitivanja uključuju utvrđivanje stadijuma bolesti (Durie/Salmon sistem, Durie/Salmon PLUS sistem, International Staging System - ISS), a citogenetika i FISH omogućavaju predviđanje ishoda bolesnika koji boluju od multiplog mijeloma [3,4,8,9].

### **Oštećenje bubrega u multiplom mijelomu**

Oštećenje bubrega (bubrežna insuficijencija) je jedan od glavnih uzroka morbiditeta i mortaliteta bolesnika koji boluju od MM. Spektar oštećenja bubrega u MM uključuje: nefropatiju izazvanu cilindrima ili mijelomski bubreg (cast nephropathy) (30-50%), bolest deponovanja lakih lanaca - LCDD (10-25%) i amiloidozu bubrega izazvanu lakim lancima - AL (10-30%) [10,11].

U fiziološkim uslovima, poliklonski slobodni laki lanci se stvaraju u plazma ćelijama u kostnoj srži i filtriraju kroz zid kapilara glomerula u količini od 600 mg/24h. Razlikujemo dva tipa poliklonskih slobodnih lakih lanaca - FLC: kapa-k i lambda-λ. Kapa laki lanci su monomeri, molekulske mase 22,5 kDa, a njihova normalna koncentracija u serumu iznosi 3,3-19,4 mg/l. Lambda laki lanci su pretežno dimeri, molekulske mase 45 kDa, a normalna koncentracija u serumu iznosi 5,7-26,3 mg/l (odnos  $k/\lambda = 0,25-1,65$ ). Poliklonski slobodni laki lanci se filtriraju u glomerulima i gotovo u potpunosti reapsorbuju na nivou epitelnih ćelija proksimalnih tubula bubrega (putem mokraće izluči se 3-5 mg/24h) [1,12].

Kod bolesnika koji boluju od MM pojačano je stvaranje monoklonskih lakih lanaca imunoglobulina. Povećava se njihova koncentracija u serumu, filtracija kroz zid kapilara glomerula i koncentracija u tečnosti lumena proksimalnih tubula nefrona bubrega. Ispitivanja pokazuju da monoklonski laki lanci ispoljavaju direktno citotoksično dejstvo na epitelne ćelije proksimalnih tubula - EĆPT (vakuolizacija citoplazme, fokalni gubitak mikrovila, apoptoza ćelija) [13-15]. Pojačana i produžena reapsorpcija monoklonskih lakih lanaca imunoglobulina dovodi do aktivacije nuklearnog faktora-kB - NFkB u EĆPT, a to za posledicu ima povećano stvaranje i oslobađanje prozapaljenskih medijatora - interleukina-1 (IL-1), interleukina-6 (IL-6), interleukina-8 (IL-8), monocitnog hemotoksičnog proteina-1 (MCP-1), tumor nekrotizirajućeg faktor alfa ( $TNF\alpha$ ), transformišućeg faktora rasta beta-1 ( $TGF\beta 1$ ). Ovi medijatori se oslobađaju preko bazalne membrane EĆPT u intersticijum bubrega, izazivaju zapaljenje intersticijuma (nakupljanje monocita/makrofagnih ćelija), stimulišu fibroblaste intersticijuma da pojačano stvaraju proteine vanćelijskog matriksa i izazivaju ožiljavanje tubulointersticijuma [13-16]. Monoklonski laki lanci imunoglobulina podstiču i preoblikovanje EĆPT u miofibroblaste i na taj način dodatno doprinose ožiljavanju tubulointersticijuma [13-16].

Kada se prevaziđe maksimalni kapacitet proksimalnih tubula da reapsorbuju monoklonske lake

lance, oni dospevaju do lumena distalnih tubula, gde se spajaju sa Tamm-Horsfall-ovim proteinima i grade cilindre, shema 1 [11,16]. Opstrukcija lumena distalnih tubula dovodi do povećanja pritiska u lumenu tubula, pucanja bazalne membrane tubula i isticanja sadržaja iz lumena tubula u intersticijumu i razvoja intersticijumskog nefritisa [11,16]. U faktore rizika koji pogoduju stvaranju cilindara spadaju: smanjenje zapremine krvi u arterijskoj cirkulaciji (hipoperfuzija bubrega), povećana koncentracija  $Na^+$  i  $Ca^{2+}$  u lumenu distalnih tubula, nizak pH tečnosti u lumenu distalnih tubula, hiperkalcemija (vazokonstrikcija krvnih sudova bubrega i smanjenje jačine glomerulske filtracije - JGF), upotreba nestereoidnih antiinflamatornih lekova i radiokontrastnih sredstava [11,16]. Glavni patohistološki nalaz kod bolesnika koji boluju od mijelomskog bubrega je prisustvo cilindara u distalnim tubulima, ruptura tubula, akutna tubulska nekroza, infiltracija intersticijuma mononuklearnim ćelijama, atrofija tubula i ožiljavanje tubulointersticijuma [11,17].

Kod bolesnika koji boluju od MM, pored nefropatije izazvane cilindrima do oštećenja bubrega dolazi i zbog deponovanja lakih lanaca u bubregu: bolest deponovanja lakih lanaca - LCDD (light chain deposition disease) i amiloidozu bubrega izazvanu monoklonskim lakim lancima - AL [11,18]. LCDD se javlja u 10-15% bolesnika koji boluju od MM, češće u mlađoj populaciji bolesnika i 2.5 puta češće kod muškaraca u odnosu na žene [11,18]. Glavne patohistološke karakteristike LCDD su: depoziti lakih lanaca koji se ne boje crveno primenom boje Kongo-red, nodularna glomerulokleroza koja se vidi svetlosnom mikroskopijom, imunofluorescentna mikroskopija prikazuje linearne depozite duž bazalne membrane glomerula i tubula, a elektronska mikroskopija pokazuje nefibrilarne elektronski guste depozite u mezangijumu, bazalnoj membrani glomerula i tubula [11, 18]. Oštećenje bubrega se ispoljava stečenim Fancovijevim sindromom (proksimalna renalna tubulska acidoza tip 2 - PRTA-2), naglim i progresivnim opadanjem funkcije bubrega, proteinurijom i mikrohematurijom [11,18].

Amiloidozu bubrega izazvana lakim lancima javlja se u 10% bolesnika koji boluju od MM [11,19]. Amiloid se sastoji od vlaknastih proteina (fibrila), koji su otporni na dejstvo proteaza, a njegova glavna karakteristika je da se boji roze sa hematoksilin-eozinom, a crveno primenom boje Kongo-red [10,11,19]. U bubrezima amiloid se nakuplja u mezangijumu, intersticijumu i perivaskularno, a oštećenje bubrega se u amiloidozu ispoljava nefrotskim sindromom (periferni otoci, prote-

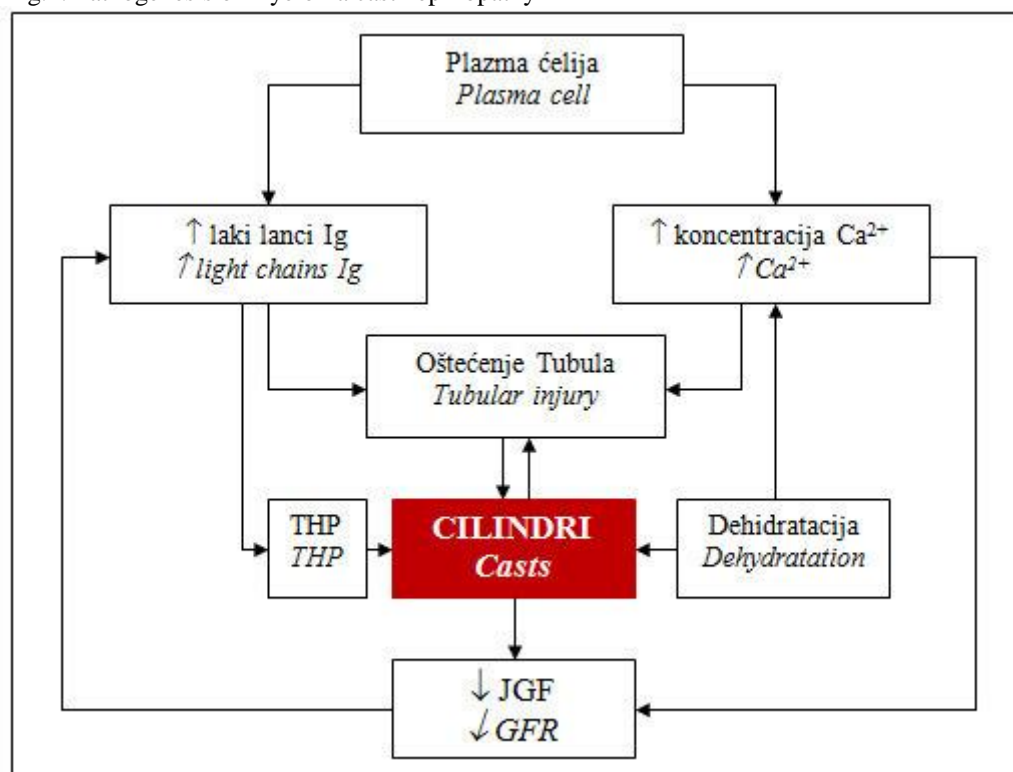
inurija, hipoalbuminemija) i hroničnom bubrežnom insuficijencijom [10,19-21].

U mehanizme oštećenja bubrega, nezavisno od monoklonskih proteina spadaju: smanjena zapre-

mina krvi u arterijskoj cirkulaciji, toksično dejstvo medikamenata (zoledronat izaziva akutno oštećenje bubrega) i sindrom razgradnje ćelija tumora [22].

Shema 1. Patogeneza nefropatije izazvane cilindrima kod multiplog mijeloma

Fig.1. Pathogenesis of myeloma cast nephropathy



THP - Tamm-Horsfall-ov protein, JGF - jačina glomerulske filtracije, Ig - imunoglobulini  
THP - Tamm-Horsfall proteins, GFR - glomerular filtration rate, Ig - immunoglobulins  
Modifikovano prema Goldschmidt i ost [15].

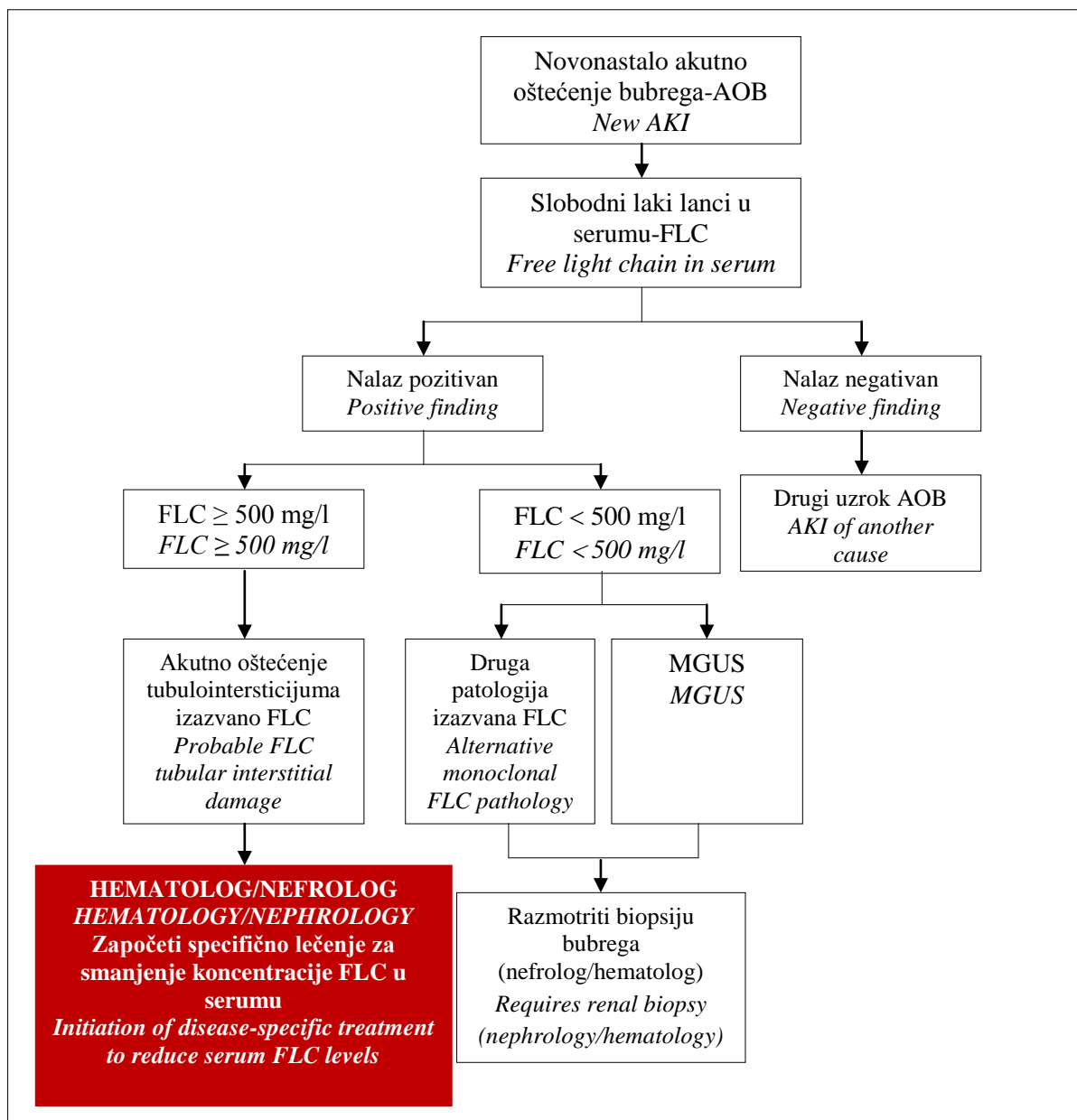
Modified according to Goldschmidt et al. [15].

#### Akutno oštećenje bubrega u multiplom mijelomu

Nefropatija izazvana cilindrima („cast nephropathy“, mijelomski bubreg) je direktno povezana sa povećanom koncentracijom monoklonskih slobodnih lakih lanaca u serumu - FLC. Kod svih bolesnika sa akutnim oštećenjem bubrega, kod kojih je poremećen odnos  $k/\lambda$  lanaca u serumu i kod kojih je visoka koncentracija slobodnih kapa -  $k$ -FLC ili lambda lakih lanaca -  $\lambda$ -FLC u serumu ( $\geq 500$  mg/l), postoji osnovana sumnja na nefropatiju izazvanu cilindrima („cast nephropathy“), odnosno na mijelomski bubreg, shema 2 [1,11]. Primena nesteroidnih antireumatika za sanaciju koštanog bola,

hiperkalcemija, česte i povratne infekcije i stanja praćena smanjenjem zapremine krvi u arterijskoj cirkulaciji povećavaju kliničku sumnju na razvoj mijelomskog bubrega. Potvrđivanje nefropatije izazvane cilindrima (mijelomski bubreg) zahteva biopsiju bubrega, posebno kod bolesnika kod kojih je koncentracija slobodnih lakih lanaca u serumu jednaka ili veća od 500 mg/l, shema 2 [1,11]. Rezultati kliničkih ispitivanja pokazuju da nema statistički značajne razlike u javljanju komplikacija (značajna krvarenja) posle biopsije bubrega između bolesnika koji boluju (4,3%) i onih koji ne boluju od monoklonskih gamopatija (3,7%) [23].

Shema 2. Algoritam za skrining monoklonske bolesti i akutnog oštećenja bubrega  
Fig.2. Screening algorithm for monoclonal disease in acute kidney injury



AOB - akutno oštećenje bubrega, FLC - slobodni laki lanci u serumu, MGUS - monoklonska gamapatija neutvrđenog značaja

AKI - acute kidney injury, FLC - free light chain, MGUS - monoclonal gammopathy of undertermined significance

Modifikovano prema Hutchison i ost. [11].

Modified according to Hutchison et al. [11].

### Procena funkcije bubrega kod bolesnika sa multiplim mijelomom i oštećenjem bubrega

Kod bolesnika sa multiplim mijelomom i stabilnom koncentracijom kreatinina u serumu (hronična bubrežna insuficijencija) funkcija bubrega se proce-

njuje izračunavanjem JGF uz pomoć MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formule:  $JGF \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Scr}/88.4)^{-1.154} \times \text{godine}$ -0.203 x (0.742 za Ž) x 1.212 (za crnu rasu) [24]. Kod zdravih osoba (u odsustvu bolesti) pro-

cenjena jačina glomerulske filtracije je u rangu od 90-130 ml/min/1.73m<sup>2</sup> [24]. Na osnovu izračunate JGF, prema preporukama KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes classification) razlikujemo pet stadijuma hroničnog oštećenja bubrega, tabela 2 [24].

Za procenu težine akutnog oštećenja bubrega kod bolesnika koji boluju od MM koristi se RIFLE/AKIN (Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney disease/Acute Renal Injury Network) klasifikacija, tabela 3 [24,25]. Prema klasifikaciji RIFLE, akutno oštećenje bubrega se definiše kao naglo (unutar 1-7 dana) i neprekidno (>24h) smanjenje funkcije bubrega (povećanje koncentracije serumskog kreatinina za  $\geq 50\%$ ). Klasifikacija AKIN akutno oštećenje bubrega definiše kao naglo nastalo smanjenje funkcije bubrega (unutar 48h) praćeno apsolutnim porastom koncentracije kreatinina u serumu za  $\geq 0.3$  mg/dl ( $\geq 26.4$   $\mu\text{mol/l}$ ) [24,25].

Prognoza bolesnika zavisi i od stepena oporavka funkcije bubrega. Za definisanje oporavka funkcije

bubrega kod bolesnika koji boluju od MM posle odgovarajućeg lečenja koriste se kriterijumi bazirani na procenjenoj jačini glomerulske filtracije (MDRD formula) [24]. Prema preporukama IKMGRG (International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group), kompletan odgovor bubrega (CRenal) se definiše kao neprekidno (traje najmanje dva meseca) poboljšanje/popravljavanje klirensa kreatinina od vrednosti manjih od 50 ml/min, kao početnih, na vrednosti  $\geq 60$  ml/min. Parcijalni odgovor bubrega (PRenal) se definiše kao trajno poboljšanje početnog klirensa kreatinina manjeg od 15 ml/min na vrednosti od 30-59 ml/min. Mali/minimalni odgovor bubrega (MRenal) se definiše kao trajno poboljšanje početnog klirensa od vrednosti manje od 15 ml/min na vrednosti od 15-29 ml/min, ili trajno poboljšanje od vrednosti 15-29 ml/min na vrednosti od 30-59 ml/min [23]. Kompletan odgovor bubrega se ostvaruje u 30% bolesnika koji su lečeni protokolima koji sadrže bortezomib [24].

Tabela 2. Klasifikacija hroničnog oštećenja bubrega  
Table 2. Classification of chronic renal disorders

Stadijum oštećenja bubrega /Stage of Renal Impairment	Opis /Description	JGF (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) /GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )
1	Oštećenje bubrega sa normalnom ili $\uparrow$ JGF Kidney damage with normal or elevated GFR	$\geq 90$
2	Oštećenje bubrega sa blagim smanjenjem JGF Kidney damage with mild reduction of GFR	60-89
3	Umereno smanjenje JGF Moderate reduction of GFR	30-59
4	Teško smanjena JGF Severe reduction of GFR	15-29
5	Bubrežna slabost Renal failure	< 15 (ili dijaliza) < 15 or on dialysis

$\text{JGF (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Scr}/88.4) - 1.154 \times \text{godine} - 0.203 \times (0.742 \text{ za } \check{Z}) \times 1.212 \text{ (za crnu rasu)}$

$\text{GFR (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Scr}/88.4) - 1.154 \times \text{age} - 0.203 \times (0.742 \text{ if female}) \times 1.212 \text{ (if black)}$ ;

Stadijum 5 se definiše kao završni stadijum hronične bolesti bubrega, Stage 5 is defined as end-stage renal disease;

Modifikovano prema Dimopoulos i sar. [22].

Modified according to Dimopoulos et al. [22].

### Lečenje multiplog mijeloma

Lečenje simptomatskog multiplog mijeloma treba započeti odmah. Odluka o početnom pristupu lečenja bolesnika zavisi od mnogih faktora: stadijuma bolesti, kliničkog ispoljavanja (indolentni, sistemski, ili ekstramedularni mijelom), starosti bolesnika, tj. podobnosti za lečenje visokodoznom hemioterapijom, prisustva bubrežnog oštećenja, opšteg stanja bolesnika, pridruženih bolesti (kardiovaskularna oboljenja, dijabetes, prisustvo

trombofilije i drugih trombogenih stanja), kao i prognostičkog profila. U zavisnosti od ovih kriterijuma, za svakog pojedinačnog bolesnika potrebno je definisati cilj lečenja i plan lečenja. Bolesnici u IA kliničkom stadijumu bez simptoma ne zahtevaju primenu specifičnog hematološkog lečenja. Kod ovih bolesnika je potrebno pratiti hematološki status u tromesečnim intervalima [26].

Tabela 3. RIFLE/AKIN klasifikacija akutnog oštećenja bubrega  
Table 3. RIFLE and AKIN criteria of acute kidney injury

RIFLE		AKIN		RIFLE/AKIN kriterijum diureze RIFLE and AKIN Urine output criteria
Stadijum Stage	Kriterijum kreatinina/JGF Creatinine/GFR criteria	Stadijum Stage	Kriterijum kreatinina/JGF Creatinine/GFR criteria	
R	↑ Scr ≥ 50% ili ↓ JGF > 25% sCr increase ≥ 50% or GFR decrease > 25%	1	↑ Scr ≥ 50% ili ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 μmol/l) sCr increase > 50% or ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 μmol/l)	< 0.5 ml/kg/h za 6h < 0.5 ml/kg/h for 6h
I	↑ Scr ≥ 100% ili ↓ JGF > 50% sCr increase ≥ 100% or GFR decrease > 50%	2	↑ Scr ≥ 100% sCr increase ≥ 100%	< 0.5 ml/kg/h za 12h < 0.5 ml/kg/h for 12h
F	↑ Scr ≥ 200% ili ↓ JGF > 75% ili Scr ≥ 4 mg/dl sa ↑ ≥ 0.5 mg/dl sCr increase ≥ 200% or GFR decrease > 75% or pCr ≥ 4.0 mg/dl with an increase ≥ 0.5 mg/dl	3	↑ Scr ≥ 200% ili Scr ≥ 4 mg/dl sa ↑ ≥ 0.5 mg/dl ili RRT sCr increase ≥ 200% or pCr ≥ 4.0 mg/dl with an increase ≥ 0.5 mg/dl or RRT	< 0.3 ml/kg/h za 24h ili anurija za 12h < 0.3 ml/kg/h for 24h and anuria for 12h
L	Kompletan gubitak funkcije bubrega/potreba za RRT ≥ 4 nedelje Complete loss of kidney function (need for RRT) ≥ 4 weeks			
E	Završni stadijum bolesti bubrega/potreba za RRT ≥ 3 meseca End-stage kidney disease (need for RRT) ≥ 3 months			

RIFLE/AKIN - Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney disease/Acute Renal Injury Network); Scr - koncentracija kreatinina u serumu, sCr - serum creatinine; RRT - metode za zamenu funkcije bubrega/renal replacement therapy

Modifikovano prema Dimopoulos i sar. [22].

Modified according to Dimopoulos et al. [22].

Novodijagnostikovani bolesnici mlađi od 65 godina, u II i III stadijumu bolesti, leče se primenom hemioterapijskih kombinacija sa talidomidom ili bortezomibom [27-29]. Terapijski izbor zavisi od individualnog profila bolesnika: prisustva bubrežnog oštećenja, opšteg stanja, prisustva kardiovaskularnih oboljenja, trombofilije i drugih trombogenih stanja, specifičnih citogenetskih poremećaja, ekstrapudularnog oblika bolesti. Kod bolesnika mlađih od 65 godina, bez oštećenja bubrega, posle primene indukcione hemioterapije i postignute parcijalne remisije (PR), lečenje se nastavlja primenom visokodozne hemioterapije i autologe transplantacije matične ćelije hematopoeze (TMČH) [27-29]. Bolesnici sa oštećenjem bubrega koji zahtevaju hemodijalizu, mogu se lečiti i visokim dozama

deksametazona (2 ciklusa) uz nastavak lečenja primenom hemioterapijskih protokola, zavisno od oporavka funkcije bubrega [27-29].

Novodijagnostikovani bolesnici stariji od 65 godina, u II i III stadijumu bolesti, leče se primenom hemioterapijskih režima zasnovanih na melfalanu, talidomidu i bortezomibu [27-29]. Cilj lečenja ovih bolesnika je produžiti ukupno preživljavanje, uz održavanje dobrog opšteg stanja i smanjenje neophodnosti bolničkog lečenja u najvećoj mogućoj meri. Ovi bolesnici nisu kandidati za TMČH. I kod ovih bolesnika, koji imaju bubrežnu insuficijenciju i leče se hemodijalizom, mogu se primeniti visoke doze deksametazona (2 ciklusa), a nakon toga, zavisno od oporavka funkcije bubrega, već pomenuti hemioterapijski modaliteti [27-29].

Indukcija remisije kod bolesnika koji boluju od bolesti deponovanja lakih lanaca - LCDD se postiže primenom bortezomiba i deksametazona, a kod bolesnika koji boluju od amiloidoze - AL primenom melfalana i deksametazona [10,17,19,20,30,31].

Suportivna terapija sastoji se u obnavljanju zapremine intravaskularnog volumena, primeni bifosfonata (u skladu sa stepenom funkcije bubrega), primeni eritropoetina (u skladu sa stepenom anemije) i u prekidu upotrebe nestereoidnih antiinflamatornih lekova i kontrastnih sredstava [15].

### **Lečenje multiplog mijeloma i akutnog oštećenja bubrega**

Bolesnici koji boluju od multiplog mijeloma i akutnog oštećenja bubrega zahtevaju rano dijagnostikovanje bolesti i brzo smanjenje koncentracije monoklonskih slobodnih lakih lanaca u serumu. Brzo i kontinuirano smanjenje koncentracije lakih lanaca u serumu - FLC (> 50%), u prve tri nedelje od započinjanja lečenja povezano je sa oporavkom funkcije bubrega. Koncentracija monoklonskih lakih lanaca u serumu smanjuje se istovremenim blokiranjem stvaranja i njihovim odstranjivanjem iz seruma bolesnika [1]. Blokiranje pojačanog stvaranja monoklonskih lakih lanaca postiže se primenom hemioterapije, a njihovo odstranjivanje iz seruma se postiže plazmaferezom i high „cut-off“ hemodijalizom (HCO membrana sa velikim porama) [1,32,33].

Prema preporukama IMWG (International Myeloma Working Group) za lečenje MM i akutnog oštećenja bubrega (mijelomski bubreg/cast nephropathy) primenjuje se bortezomib u kombinaciji sa deksametazonom [33,34]. Bortezomib je blokator proteozoma i deluje preko više mehanizama: blokira signalni put IL-6, blokira stvaranje VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), kao i aktivnost nuklearnog faktora kapa B - NFkB u izmenjenim plazma ćelijama, a sve to za posledicu ima apoptozu ovih ćelija. Bortezomib takođe blokira i NFkB u epitelnim ćelijama proksimalnih tubula bubrega, sprečava zapaljenje i ožiljavanje tubulointersticijuma i doprinosi oporavku funkcije bubrega [34].

Kod bolesnika koji boluju od multiplog mijeloma, plazmafereza je indicirana ukoliko se razvije akutno oštećenje bubrega, kao posledica visoke koncentracije slobodnih lakih lanaca u serumu (FLC  $\geq$  500 mg/l) i nefropatije izazvane cilindrima (cast nephropathy), kao i kod bolesnika sa hiperviskoznim sindromom (IgG > 40 g/l, IgA > 60 g/l, IgM > 30 g/l) [35,36]. Plazmafereza se primenjuje svakodnevno ili svaki drugi dan, u toku 7-10 dana

(seansi). U toku pojedinačne seanse plazmafereze menja se 1.0 volumen plazme (2800 ml plazme), a za supstituciju plazme se koristi 5% rastvor albumina [36]. Kod bolesnika kod kojih se plazma zamenjuje 5% rastvorom albumina, postoji rizik od krvarenja zbog smanjenja koncentracije faktora koagulacije („depleciona koagulopatija“) [16,36]. Posle pojedinačne sesije plazmafereze protrombinsko vreme - PT se povećava za 30%, a parcijalno tromboplastinsko vreme - aPTT dvostruko. Zbog toga je kod ovih bolesnika nephodan monitoring koagulacionog statusa (INR, aPTT) posebno pre i posle treće seanse plazmafereze, kao i monitoring koncentracije fibrinogena. Kod bolesnika kod kojih je koncentracija fibrinogena u serumu manja od 1.25 g/l, preporučuje se supstitucija sa 5% rastvorom albumina i svežom smrznutom plazmom (manji deo supstitucije) [16,36]. Pored smanjenja koncentracije faktora koagulacije, smanjuje se i koncentracija normalnih imunoglobulina (izmenom jednog volumena plazme koncentracija normalnih imunoglobulina u serumu se smanjuje za 60%) („deplecija normalnih imunoglobulina“), a pojedini bolesnici zbog povećanog rizika od infekcije zahtevaju primenu imunoglobulina (i.v. 100-400 mg/kg) [16,36]. Komplikacije plazmafereze nisu česte i uglavnom su povezane sa centralnim venskim kateterom, alergijskim reakcijama na svežu smrznutu plazmu i hipokalcemijom [16,36]. Rezultati kliničkih ispitivanja pokazuju da je HCO hemodijaliza (HCO 1100 dijalizator, Qd = 500 ml/min, Qb = 250 ml/min) efikasnija u odstranjivanju monoklonskih lakih lanaca imunoglobulina iz seruma bolesnika u odnosu na plazmaferezu [37-39]. Precizni matematički modeli pokazuju da se lečenjem plazmaferezom u toku tri nedelje odstranjuje 25% od ukupne količine monoklonskih slobodnih lanaca iz intra- i ekstravaskularnog prostora, a HCO hemodijalizom za isti vremenski period se odstranjuje i do 90% lakih lanaca [37-39]. Trajanje pojedinačne HCO hemodijalize iznosi od 4-10h, u zavisnosti od koncentracije monoklonskih slobodnih lakih lanaca u serumu i kliničkog stanja bolesnika [37-39]. Najčešće se HCO hemodijaliza primenjuje svakodnevno u toku 5 dana, u trajanju od po 8h, zatim svaki drugi dan u trajanju od 8h u narednih 12 dana, a lečenje se nastavlja sa HCO hemodijalizom tri puta nedeljno po 6h u toku tri do šest nedelja [37-39]. Za vreme produžene seanse HCO hemodijalize veoma je važno praćenje koncentracije albumina i njihova supstitucija posle pojedinačne seanse (20% humani albumini 100 ml) [37-39]. Oporavak funkcije bubrega se definiše kao odsustvo potrebe za hemodijalizom u periodu od dve nedelje posle poslednje hemodijalize ili kao



procenjena minimalna jačina glomerulske filtracije > 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [37-39]. Koncentracija monoklonskih slobodnih lakih lanaca u serumu se procenjuje nefelometrijski 5., 12. i 21. dana posle istovremene primene hemioterapije (bazirane na primeni bortezomiba) i HCO hemodijalize [37-39]. Kada se koncentracija monoklonskih slobodnih lanaca u serumu smanji na vrednosti < 500 mg/l, bolesnik lečenje nastavlja standardnom hemodijalizom u skladu sa medicinskim indikacijama [37-39].

### ZAKLJUČAK

Multipli mijelom sa akutnim oštećenjem bubrega zahteva brzu dijagnostiku, pravovremenu primenu odgovarajućeg lečenja (istovremena primena hemioterapije i terapijskog postupka za odstranjivanje monoklonskih lakih lanaca iz seruma bolesnika), timski rad i odgovarajuće praćenje bolesnika (hematolog/nefrolog). Oporavak funkcije bubrega kod ovih bolesnika znači i njihovo duže preživljavanje (bolji ishod bolesnika).

### LITERATURA

- Cockwell P, Hutchison CA. Management options for cast nephropathy in multiple myeloma. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19(6): 550-5.
- Morabito F, Gentile M, Mazzone C, Bringhen S, Vigna E, Lucia E et al. Therapeutic approaches for newly diagnosed multiple myeloma patients in the era of novel drugs. *Eur J Hematology* 2010; 85(3): 181-91.
- Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364(11):1046-60.
- Healy CF, Murray JG, Eustace SJ, Madewell JO, Gorman PJO, O'Sullivan PO. Multiple Myeloma: A Review of Imaging Features and Radiological Techniques. *Bone Marrow Res* 2011; doi: 10.1155/2011/583439.
- Đurđević P, Anđelković N, Bila J. Savremena dijagnostika i prognostički faktori kod bolesnika sa multiplim mijelomom. *Srp Arh Celok Lek* 2011; 139:Suppl 2:95-102.
- International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121(5):749-57.
- Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple myeloma: diagnosis and treatment: *Mayo Clinic Proc* 2005; 80(10): 1371-82.
- Veillon DM, Cotelingam JD. Pathologic Studies Useful for the Diagnosis and Monitoring of plasma Cell Dyscrasias. In: *The Kidney in Plasma Cell Dyscrasias*. Herrera GA (ed). *Contrib Nephrol*. Basel: Karger; 2007. p. 25-43.
- Radović V, Mijušković Z, Tukić Lj, Đurđević P, Stojanović J, Zlatković M. Free light chains ratio as a marker to estimate prognosis and survival in patients with multiple myeloma and primary amyloidosis. *J BUON* 2012; 17(1): 110-5.
- Comenzo RL. Current and Emerging Views and Treatments of Systemic Immunoglobulin Light-Chain (AL) Amyloidosis. In: *The Kidney in Plasma Cell Dyscrasias*. Herrera GA (ed). *Contrib Nephrol*. Basel: Karger; 2007. p. 195-210.
- Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A et al. for International Kidney and Monoclonal Gammopathy research Group. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2011; 8(1): 43-51.
- Stojimirović B, Petrović D. Proteinurija: dijagnostička strategija bazirana na određivanju različitih proteina mokraće. *Srp Arch Celok Lek* 2004; 132(3-4):127-32.
- Batuman V. Proximal Tubular Injury in Myeloma. In: *The Kidney in Plasma Cell Dyscrasias*. Herrera GA (ed). *Contrib Nephrol*. Basel: Karger; 2007. p. 87-104.
- Herrera GA, Sanders PW. Paraproteinemic Renal Diseases that Involve the Tubulo-Interstitial. In: *The Kidney in Plasma Cell Dyscrasias*. Herrera GA (ed). *Contrib Nephrol*. Basel: Karger; 2007. p. 105-115.
- Neuwirt H, Rudniciki M, Schramek H, Mayer G. Monoclonal light chains and the kidney. *Nephrology Rev* 2011; 3(1): 13-22.
- Goldschmidt H, Lannert H, Bommer J, Ho AD. Multiple myeloma and renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(1): 301-4.
- Leung N, Rajkumar V. Renal Manifestations of Plasma Cell Disorders. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(1): 155-65.
- Jimenez-Zepeda VH. Light chain deposition disease: novel biological insights and treatment advances. *Int J Lab Hematology* 2012; 34(4):347-55.
- Ronco P, Plaisier E, Mougnot B, Aucouturier P. Immunoglobulin Light (Heavy)-Chain Deposition Disease: From Molecular Medicine to Pathophysiology-Driven Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(6):1342-50.
- Korbet SM, Schwartz MM. Multiple Myeloma. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(9): 2533-45.
- Heher EC, Goes NB, Spityer TR, Raju NS, Humphreys BD, Anderson KC, Richardson P. Kidney disease associated with plasma cell dyscrasias. *Blood* 2010; 116(9): 1397-404.
- Petrović D, Milovanović D, Nikolić A, Đurđević P, Petrović M. Sindrom lize ćelija tumora i akutno oštećenje bubrega. *Pons Med C* 2011; 8(3):95-8.
- Fish R, Pinney J, Jain P, Addison C, Jones C, Jayawardene S et al. The Incidence of Major Hemorrhagic Complications After Renal Biopsies in Patients with Monoclonal Gammopathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(11):1977-80.
- Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S et al. Renal Impairment in Patients With Multiple Myeloma: A Consensus Statement on Behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2010; 28(33): 4976-84.
- Petrović D. Akutno oštećenje bubrega: etiologija, dijagnostika i lečenje. *Medicinska Istraživanja* 2011; 45(3): 7-13.
- Harousseau JL, Dreyling M. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19:Suppl 2:55-7.
- San Miguel J, Harousseau JL, Joshua D, Anderson KC. Individualizing treatment of patients with myeloma in the era of novel agents. *J Clin Oncol* 2008; 26(16):2761-6.
- Palumbo A, Rajkumar SV. Treatment of newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2009; 23(3):449-56.
- Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, Fonseca R, Lacy MQ, Berqesagel PL et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART): Consensus statement. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(3): 323-41.
- Palumbo A, Rajkumar V. Multiple myeloma: chemotherapy or transplantation in the era of new drugs. *Eur J Haematol* 2010; 84(5): 379-90.
- Hutchison CA, Blade J, Cockwell P, Cook M, Drayson M, Ferman JP et al. For International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Novel approaches for

- reducing free light chains in patients with myeloma kidney. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8(4): 234-43.
32. Gakhar B, Kobrin S, Berns JS. Extracorporeal Treatment of Cast Nephropathy. *Semin Dial* 2011; 24(1): 9-11.
33. Stringer S, Basanayake K, Hutchison C, Cockwell P. Recent Advances in the Pathogenesis and Management of Cast Nephropathy (Myeloma Kidney). *Bone Marr Res* 2011; ID 493697.
34. Gaballa MR, Laubach JP, Schlossman RL, Redman K, Noonan K, Mitsiades CS et al. Management of myeloma-associated renal dysfunction in the era of novel therapies. *Expert Rev Hematol* 2012; 5(1): 51-68.
35. Gupta D, Bachegowda L, Phadke G, Boren S, Johnson D, Misra M. Role of plasmapheresis in the management of myeloma kidney: A systematic review. *Hemodialysis Int* 2010; 14(4):355-63.
36. Pusey CD, Levy JB. Plasmapheresis in Immunologic Renal Disease. *Blood Purif* 2012; 33(1-3):190-8.
37. Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, Chandler K, Mead GP, Harrison J et al. Efficient Removal of Immunoglobulin Free Light Chains by Hemodialysis for Multiple Myeloma: In Vitro and In Vivo Studies. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(3):886-95.
38. Hutchison CA, Bradwell AR, Cook M, Basanayake K, Basu S, Harding S et al. Treatment of Acute Renal Failure Secondary to Multiple Myeloma with Chemotherapy and Extended High Cut-Off Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(4):745-54.
39. Cockwell P, Hutchison CA. Management options for cast nephropathy in multiple myeloma. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19(6):550-5.

Zahvalnost Ministarstvu za prosvetu, nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije za projekat broj 175014, čija su sredstva korišćena kao jedan od izvora za finansijsku podršku ovog stručnog rada.

Zahvalnost Ministarstvu za prosvetu, nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije za projekat broj III41010, čija su sredstva korišćena kao jedan od izvora za finansijsku podršku ovog stručnog rada.