

Mielominė liga ir jos sukkelto inkstų pažeidimo klinikiniai ir laboratoriniai duomenys bei prognozę nulemiantys faktoriai

Rasa Griniūtė, Inga Arūnė Bumblytė

Kauno medicinos universiteto Hematologijos klinika, Nefrologijos klinika

Raktažodžiai: mielominė liga, inkstų nepakankamumas, prognozė, išgyvenamumas.

Santrauka. Darbo tikslas. Išanalizuoti mielominės ligos ir jos sukkelto inkstų pažeidimo klinikinės ir laboratorinės charakteristikas, prognostinius veiksnius bei baigtis. Retrospektyviai išnagrinėtos 124 ligonių, gydytų nuo mielominės ligos Kauno medicinos universiteto klinikų Hematologijos klinikoje 1996–2002 m., ambulatorinės kortelės. Ligonų amžiaus vidurkis – 65 metai, 62,9 proc. ligonių buvo vyresni kaip 60 metų. Dažniausiai nustatytas IgG mielomos tipas, vyravo κ lengvosios grandinės. Pagrindiniai klinikiniai sindromai buvo kaulų skausmas – 70,16 proc., darbingumo sumažėjimas ir didelis silpnumas – 31,45 proc., besikartojančios infekcijos – 9,68 proc. ligonių. Mielominės ligos diagnozės nustatymo metu 35,48 proc. ligonių diagnozuotas inkstų nepakankamumas. Kreatinino kraujyje didėjimas koreliavo su jonizuoto kalcio, eritrocitų nusėdimo greičio, M proteino ir šlapimo rūgšties didėjimu kraujyje. Mielomine liga sergančių ligonių (be inkstų nepakankamumo) vienerių ir dvejų metų išgyvenamumas (95,08 ir 89,23 proc., atitinkamai) buvo geresnis negu ligonių, sergančių ir inkstų nepakankamumu (82,5 ir 73,35 proc., atitinkamai). Dializuotų ligonių dėl sunkaus inkstų nepakankamumo vienerių metų išgyvenamumas buvo 68,75 proc.

Ivadas

Inkstų nepakankamumas nustatomas 50 proc. ligonių, pirmą kartą diagnozavus mielominę ligą (ML). Tai yra dažna šios ligos komplikacija ir antroji (po infekcijų) pagal dažnį mirties priežastis (1, 2). Inkstų nepakankamumas, sergantiems ML, būna ūminis arba lėtinis. Ūminį inkstų nepakankamumą (ŪIN) sukelia dehidracija, hiperkalcemija, infekcija, nefrotoksiniai vaistai, hiperurikemija, hiperviskozitetas (1). Lėtinį inkstų nepakankamumą (LIN) sukelia lengvosios grandinės, kurios arba sudaro cilindrų inkstų kanaliukuose (mielominis inkstas), arba kaupiasi inkstų audiniuose (pirminė amiloidozė, lengvųjų grandžių nefropatija) (1). Inkstų pažeidimas sergantiems ML dažnai išlieka neįvertintas dėl mažo įprastų inkstų veiklą nustatančių tyrimų jautrumo ir specifiškumo (3). Inksto biopsija ligoniams, sergantiems ML, paprastai neatliekama, nes patogenetinis ML gydymas nepriklauso nuo inkstų pažeidimo tipo.

Ankstesni mielominės ligos tyrimai rodydavo blogą prognozę pacientų, kuriems inkstų nepakankamumas (IN) buvo nustatomas ligos pradžioje. Dabartiniai tyrimai rodo, kad daugumai ML sergančių ligonių pablogėjusi inkstų funkcija išlieka, tačiau jų išgyvenamumas viršija bendrąją ML išgyvenamumo 36 mėnesių medianą (4). Žymiai svaresnis negu IN mielomos prog-

nostinis faktorius yra atsakas į chemoterapiją (1, 5). Geresnio atsako į chemoterapijos vaistus, kartu ir išgyvenamumo prailgėjimo, ligoniams, sergantiems sunkiu IN, galima tikėtis taikant hemodializes (6).

Šio darbo tikslas – išanalizuoti mielominės ligos ir jos sukkelto inkstų pažeidimo klinikinės ir laboratorinės charakteristikas, prognostinius veiksnius ir baigtis.

Tirtųjų kontingentas ir tyrimo metodai

Retrospektyviai išnagrinėti ambulatorinių kortelių ir ligos istorijų duomenys 124 mielomine liga sirgusių pacientų. Pacientai tirti, gydyti ir stebėti Kauno medicinos universiteto klinikų Hematologijos klinikoje 1996–2002 metais. Mielominė liga diagnozuota ir pacientai suskirstyti pagal ligos stadijas (B. Durie ir S. Salmon klasifikacija) remiantis tarptautiniais kriterijais (7). Esant I stadijos ML, nustatyti visi šie požymiai: hemoglobino (Hb) >105 g/l ar Ht >32 proc., normalus serumo kalcio kiekis, IgG M proteino <50 g/l, IgA M proteino <30 g/l, Bens-Džonso baltymo šlapime <4 g/24 val., nerasta kaulų destruktivių pakitimų arba osteoporozės. Esant III stadijos ML, rastas bent vienas išvardytas kriterijus: Hb <85 g/l, Ht <25 proc., serumo kalcio kiekis >2,75 mmol/l, IgG M proteino >70 g/l, IgA M proteino >50 g/l, Bens-Džonso baltymo šlapime >12 g/24 val., daugiau trijų destruktivių kaulų židinių.

Ligoniai, kurie neatitinka nei I, nei III ML stadijų kriterijų, priskiriami II ML stadijai. Esant A stadijai, kreatinino kiekis serume $<175 \mu\text{mol/l}$, B stadijai – $>175 \mu\text{mol/l}$.

Ligoniams įvertinti pagrindiniai klinikiniai sindromai, eritrocitų nusėdimo greitis (ENG), M proteinas celiuliozės acetato elektroforezės metu, kalcio, jonizuoto kalcio, šlapalo, kreatinino kiekis kraujo serume, lengvųjų grandinių monoklonas (k/λ santykis) kraujo serume ir šlapime nefelometrijos metodu, kaulų čiulpų citologiniai ir (arba) trepanobiopsijos histologiniai duomenys įvertinti Kauno medicinos universiteto patologų. Didysis ML diagnostikos kriterijus – daugiau 30 proc. plazminių ląstelių mielogramoje ar plazmacitomos vaizdas trepanobiopate; mažasis ML diagnostikos kriterijus – 10–30 proc. plazminių ląstelių mielogramoje. Išgyvenamumas apskaičiuotas Kaplano-Meierio metodu nuo paciento gydymo pradžios iki paskutinės apsilankymo datos arba mirties (visi pacientai mirė nuo mielominės ligos).

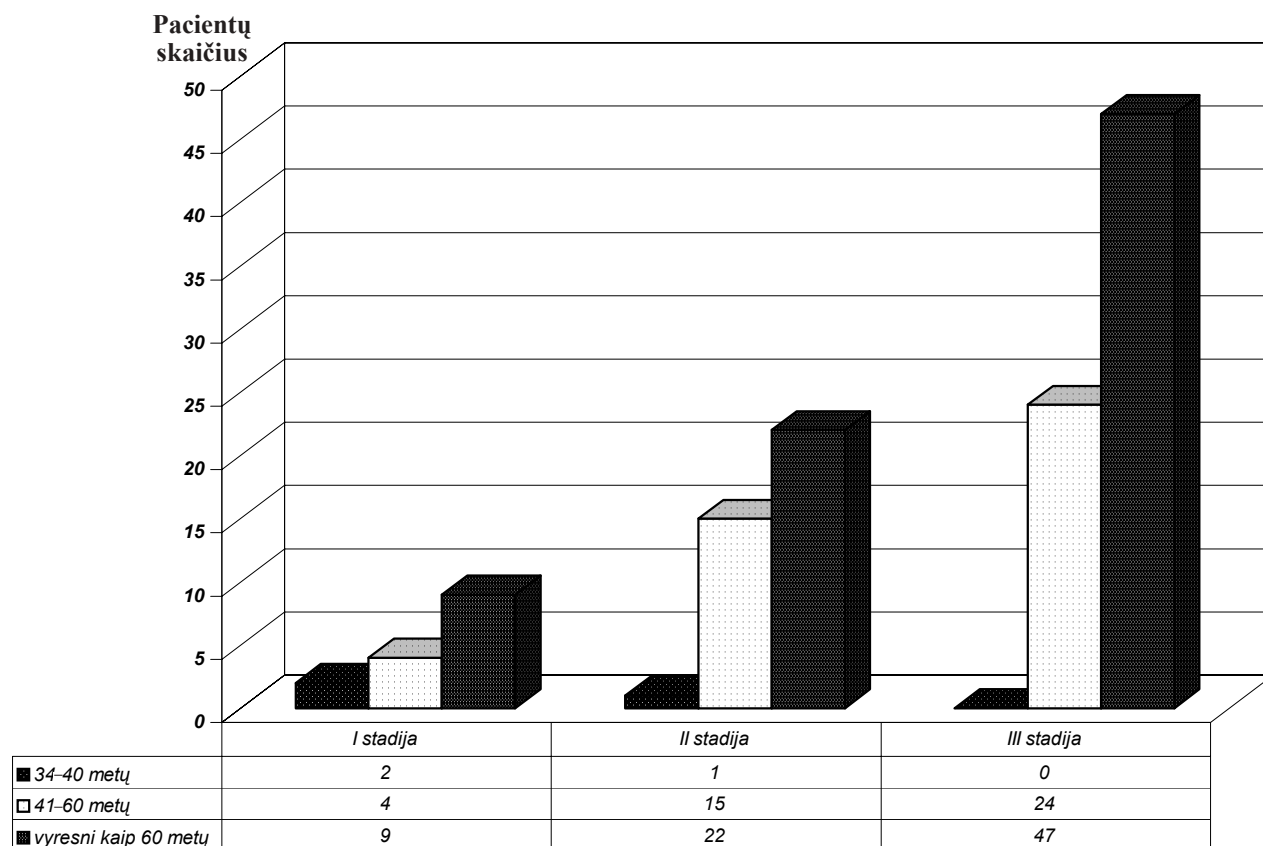
Ligonių grupės lygintos taikant chi kvadrato (χ^2) kriterijų. Požymių tarpusavio ryšys nurodytas koreliacijos koeficientu (r). Skirtumas reikšmingas, kai pasikliautinasis lygmuo 0,95 (95 proc., $p < 0,05$).

Rezultatai ir jų aptarimas

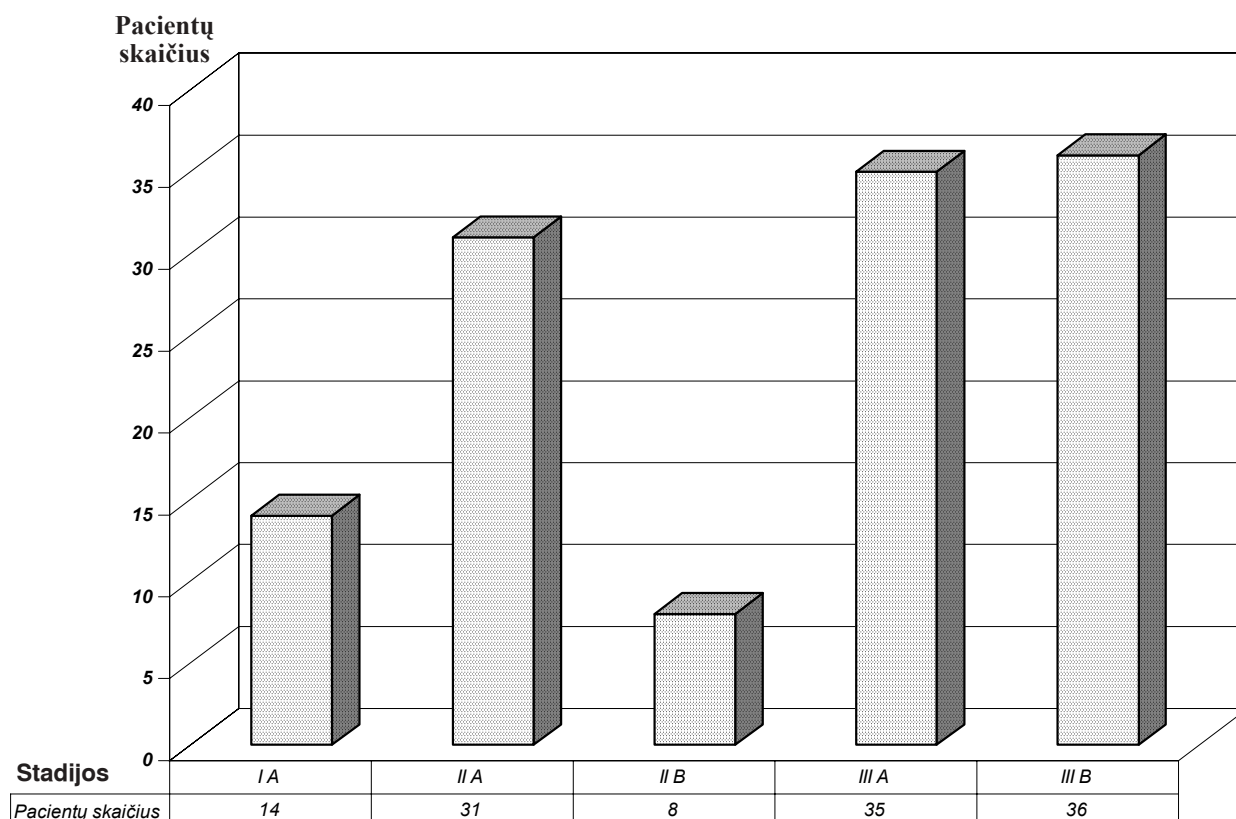
Tarp sirgusių ML diagnozės nustatymo metu vyravo ligoniai vyresni kaip 60 metų. (62,9 proc. visų ligonių). Ši tendencija buvo ryškiausia ligoniams, kuriems buvo nustatyta III ligos stadija (1 pav.). ML diagnozavimo momentu 35,48 proc. ligonių kreatinino kiekis serume viršijo $175 \mu\text{mol/l}$, t. y. liga buvo II B ir III B stadijos (2 pav.). Moterų buvo daugiau (60 proc.) ir ši tendencija vyravo visų stadijų atžvilgiu.

70,16 proc. pacientų skundėsi kaulų skausmais, 31,45 proc. – darbingumo sumažėjimu ir dideliu silpnumu, 9,68 proc. – besikartojančiomis infekcijomis, 0,3 proc. – svorio kritimu.

Pagal mielomos sekretuojamą M proteino imunoglobulino ir lengvųjų grandinių tipą išskiriami IgG, IgA, IgD, IgE ir lengvųjų grandinių ML tipai. Dažniausiai rastas IgG mielomos tipas (IgG:IgA:lengvųjų grandinių mieloma=12,68:3,68:1) (1 lentelė). IgG mielomos M proteino mediana kraujo serume siekė 28,5 g/l, IgA mielomos – 14,9 g/l, lengvųjų grandinių mielomos atvejais M proteinas celiuliozės acetato elektroforezės metu neišryškėjo. Visiems ligoniams, kuriems rasta lengvųjų grandinių mieloma, nustatyta hipogamaglobulinemija. 60 ligonių κ/λ santykis, t. y. lengvųjų



1 pav. Sergančiųjų mielomine liga pasiskirstymas pagal amžių



2 pav. Sergančiųjų melomine liga pasiskirstymas pagal ligos stadijas

1 lentelė. Sergančiųjų mielomine liga laboratorinių tyrimų duomenys priklausomai nuo gaminamų imunoglobulinų tipo

Eil. Nr.	Laboratoriniai tyrimai	Ligoniai, sergantys mielomine liga (n=124)		
		IgG (n=90)	IgA (n=27)	lengvųjų grandinių (n=7)
1.	M proteinas serume, g/l mediana intervalas	28,5 14,2–70,7	14,9 11,9–60,8	– –
2.	κ/λ santykis šlapime, proc. padidėjęs sumažėjęs	15,56 7,78	7,41 7,41	71,43 28,57
3.	Pacientai, kuriems nustatyta hipogamaglobulinemija, proc.	6,67	3,7	71,41
4.	Kaulų čiulpų plazminių ląstelių, proc. mediana intervalas	37 11–96	28 21–90	40 21–93
5.	ENG, mm/val. mediana intervalas	68 10–165	44 20,1–80	15 13–50

grandinių monoklono tipas, kraujo serume ir šlapime iširtas nefelometrijos metodu. Pagal κ/λ kraujo serume duomenis IgG mielomos atvejais imunoglobulino sudėtyje dažniausiai buvo lengvosios κ grandinės ($\kappa:\lambda=1,7:1$). IgA mielomos atvejais didžiąja dalimi ($\kappa:\lambda=2,5:1$) imunoglobulinas buvo sudarytas iš κ lengvųjų grandinių.

Patologinis κ/λ santykis šlapime, t. y. lengvųjų grandinių monoklonas (Bens-Džonso proteinurija) rastas 23,32 proc. IgG mielomos ir 14,82 proc. IgA mielomos atvejais ir visiems lengvųjų grandinių mieloma sergantiems ligoniams. Todėl galima manyti, kad be imunoglobulino IgG bei IgA, sergantiems mieloma, buvo sekretuojamas ir lengvųjų grandinių monoklonas. Didžiąją dalį Bens-Džonso proteinurijos sudarė κ lengvosios grandinės (IgG mielomos atvejais $\kappa:\lambda=2:1$, lengvųjų grandinių mielomos $\kappa:\lambda=2,5:1$). Nustatyta, jog intaktinės lengvosios grandinės formuoja cilindrus inkstų kanalėliuose ir sutrikdo jų funkciją: (poliurija, gliukozurija, fosfaturija, acidozė), o lengvųjų grandinių fragmentai daugiau linkę kauptis inkstų audiniuose ir pažeisti glomerulus (nefrozinis sindromas).

Daugeliui pacientų, sergančių IgG ir IgA mieloma, ENG buvo padidėjęs. Lengvųjų grandinių mielomos atvejais ENG mediana normali, tačiau dviem pacientams ENG rastas padidėjęs (1 lentelė).

Aštuoniems iš 124 pacientų mielominė liga diagnozuota trepanobiospijos metu. Likusiems – kaulų čiulpu punktato duomenimis (IgG mielomos plazminių ląstelių mediana siekė 37 proc., IgA – 28 proc., lengvųjų grandinių mielomos – 40 proc.) (1 lentelė).

Inkstų nepakankamumas (kreatininas kraujo serume $>175 \mu\text{mol/l}$) ir hiperkalcemija (serumo kalcis $>2,75 \text{ mmol/l}$) diagnozuota atitinkamai – 35,48 ir 6 proc. ligonių.

Iprastiniais šlapimo tyrimais juosteliniais analizatoriumi ir mikroskopuojant buvo nustatyta įvairaus laipsnio proteinurija, leukociturija, eritrociturija ar cilindriurija. Proteinurija I A stadijos pacientams išryškėjo 23,17 proc. atvejų (baltymo kiekis svyravo nuo pėdsako iki 0,25 g/l), II A stadijos – 46,2 proc. atvejų (baltymo kiekis svyravo nuo pėdsako iki 3 g/l), II B stadijos – 71,4 proc. atvejų (baltymo kiekis svyravo nuo 0,25 iki

3 g/l), III A stadijos – 30 proc. atvejų (baltymo kiekis svyravo nuo pėdsako iki 1,5 g/l), III B stadijos – 51,6 proc. atvejų (baltymo kiekis svyravo nuo pėdsako iki 3 g/l). Lyginant pagal chi kvadratą (χ^2), šlapimo pakitimų (tiek proteinurijos, tiek leukociturijos, tiek eritrociturijos arba cilindriurijos) radimas nepriklausė nei nuo mielominės ligos tipo, nei nuo stadijos, nei nuo inkstų nepakankamumo. Skirtingai negu mūsų pateikiami duomenys, kai kurie autoriai teigia, kad pacientams, kuriems ML metu pasireiškė IN, dažniau nustatoma proteinurija (8). Reikėtų įvertinti, kad mes išanalizavome mažą pacientų su II B ML stadija skaičių. Nustatyti inkstų pažeidimo tipą (mielominis inkstas, pirminė amiloidozė ar lengvųjų grandinių nefropatija), remiantis įprastiniais šlapimo tyrimais, netikslu. Padėti galėtų inkstų biopsija, bet ji retai atliekama ligoniams, sergantiems ML. Iš 124 ligonių tik dviem daryta inkstų biopsija, nes buvo neaiški nefrozinio sindromo priežastis. Vienam rasta lengvųjų grandinių nefropatija, antram – AL amiloidozė.

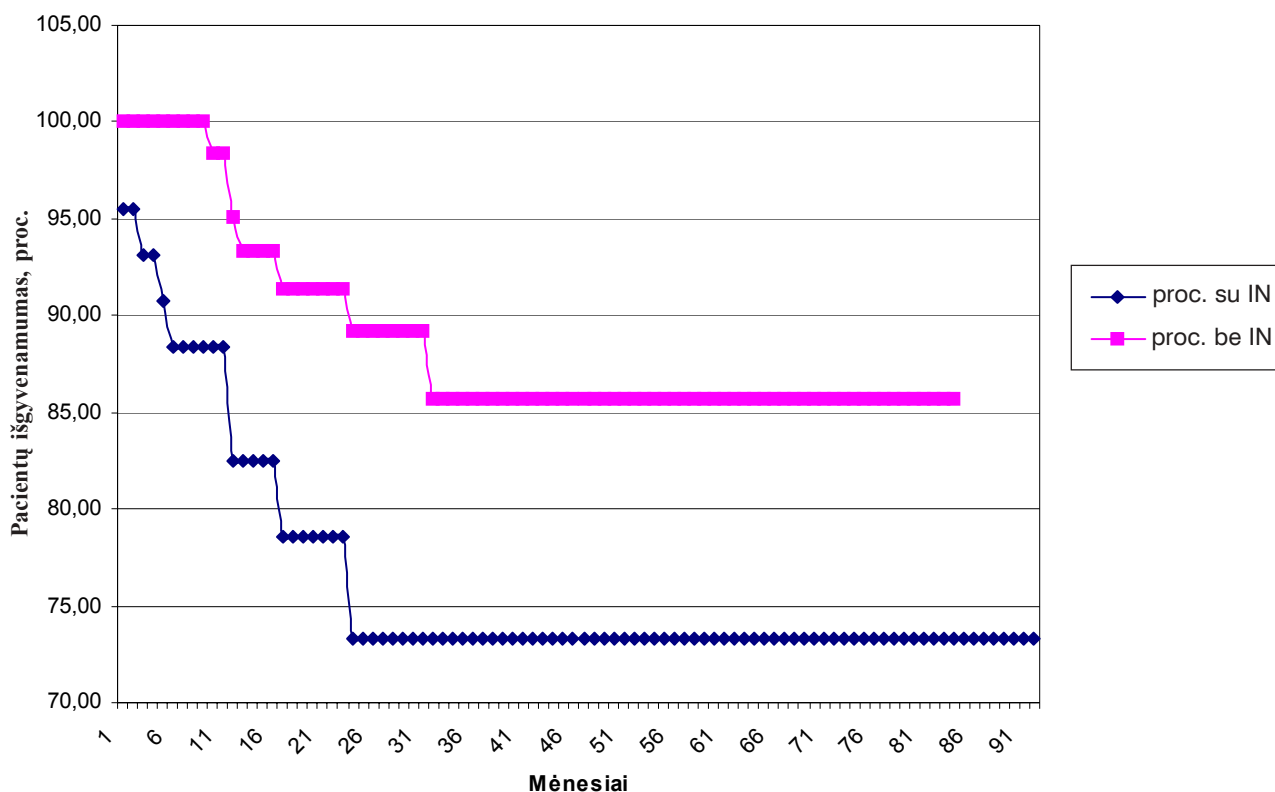
Gautais duomenimis, lengvųjų grandinių monokloninio baltymo (patologinis κ/λ santykis kraujo serume ir šlapime) radimas nepriklausė nuo proteinurijos radimo įprastinių šlapimo tyrimų metu (pagal χ^2 , $p>0,05$). Tai suprantama, nes, juosteliniais analizatoriumi tiriant šlapimą, nustatomas tik albuminas. Globulinui, taip pat ir lengvosios grandims nustatyti reikalingi kiti tyrimo metodai (tyrimas su sulfosaliciline rūgštimi, imunoelektroferozė arba imunofiksacija).

Pagal apskaičiuotus koreliacijos koeficientus nustatytas vidutinis tiesioginis ryšys tarp jonizuoto kalcio kiekio bei ENG ir kreatinino kiekio kraujyje bei silpnas tiesioginis ryšys tarp M frakcijos dydžio bei šlapimo rūgšties kiekio ir kreatinino kiekio kraujyje (2 lentelė). Kai kurie autoriai nurodo, kad IN dažniau rastas ligoniams, kuriems buvusi hiperkalcemija, hiperurikemija, didelis ENG (8).

Palyginus 80 visų (I, II, III) A ir 44 II ir III B mielominės ligos stadijų pacientų išgyvenamumą, nustatyta, kad vienerių metų pacientų be IN išgyvenamumas siekė 95,08 proc., sergančiųjų IN – 82,5 proc.; dvejų metų – 89,23 ir 73,35 proc. ($p<0,0129$) (3 pav.). Apskaičiuoti išgyvenamumo trukmės mediana

2 lentelė. Ligonų, sergančių mielomine liga, kreatinino kiekio kraujo serume ir kai kurių laboratorinių tyrimų duomenų koreliacijos koeficientai

Požymis	Jonizuoto kalcio kiekis kraujyje	Šlapimo rūgšties kiekis kraujyje	M frakcija kraujyje	ENG
Kreatininas	0,362646	0,127897	0,288581	0,369438



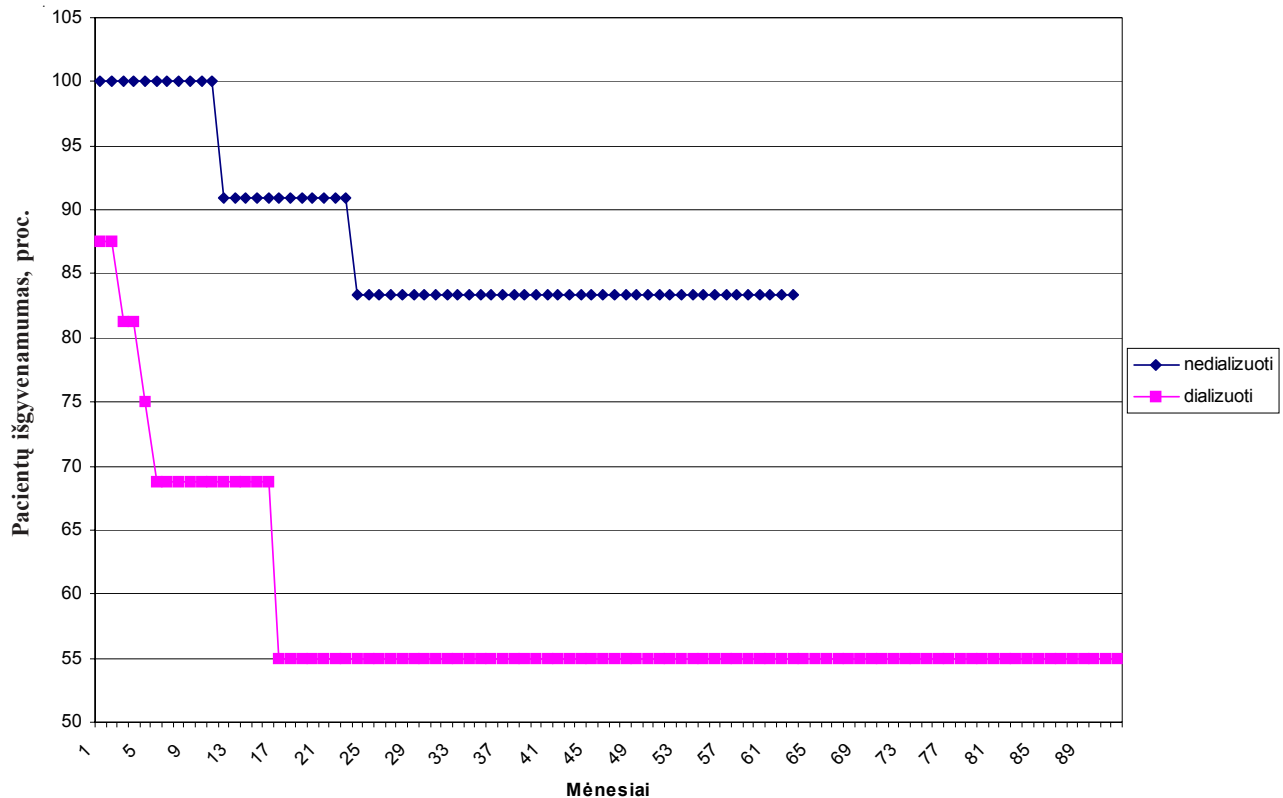
3 pav. Sergančiųjų mielomine liga be IN ir su IN išgyvenamumas

šiose grupėse tiriamųjų nepavyko dėl didelio cenzūruotų, t. y. atvejų, kuomet per stebimą laikotarpį prognozuojama mirtis neįvyko, skaičiaus (A mielomos stadijų metu – 91,25 proc., B – 79,55 proc.) bei trumpos pacientų stebėjimo trukmės medianos (3 lentelė). Gauti duomenys sutampa su duomenimis tų autorių, kurie nustatė, kad IN trumpina sergančiųjų ML išgyvenamumą (9).

Iš 44 sirgusiųjų ML ir IN nuo 1997 iki 2002 metų Kauno medicinos universiteto klinikų Nefrologijos klinikoje dializuota 16 (II B ligos stadijos – 2 ir III B ligos stadijos – 14). Trys ligoniai dializuoti dėl ūminio inkstų nepakankamumo. 76 metų vyras, atsiradus hiperkalcemijai, hiperkalemijai, plaučių uždegimo fone po septynių hemodializių, praėjus 13 dienų, mirė. 79 metų moteriai, stebėtai net 92 mėnesius, liga nustatyta jau III B stadijos (*urea* 49,99 $\mu\text{mol/l}$, kreatininas 338 $\mu\text{mol/l}$). Po 28 chemoterapijos kursų *urea* normalizavosi, kreatinino kiekis maksimaliai pakildavo iki 130 $\mu\text{mol/l}$. Susirgusi ūminiu plaučių uždegimu, ir kreatininui padidėjus iki 514 $\mu\text{mol/l}$, ligonė dializuota, vėliau, skiriant chemoterapiją, *urea* išliko 14,16–20,53 mmol/l, kreatininas 156–234 $\mu\text{mol/l}$ ribose. 67 metų moteriai, sirgusiai III B ML stadija, dvyliką mėnesių specifinio gydymo nuo inkstų kanalėlių obstrukcijos, nesteroidinių preparatų vartojimo pasireiškė ūminis IN,

3 lentelė. Sergančiųjų mielomine liga stebėjimo trukmės mediana priklausomai nuo ligos stadijos ir inkstų funkcijos nepakankamumo

Ligos stadija			Stebėjimo trukmės mediana mėnesiais (intervalas)
I	A		45 (10–53)
II	A		24 (3–51)
	B	nedializuojami	24 (3–51)
		dializuojami	3 (1–5)
III	A		13 (2–46)
	B	nedializuojami	15 (1–63)
		dializuojami	13 (3–92)
I+II+III	A		24 (5–53)
	B		14 (1–92)



4 pav. Nedializuotų ir dializuotų sergančiųjų mielomine liga ir inkstų nepakankamumu išgyvenamumas

kurio korekcijai prireikė šešių hemodializės seansų.

Vienuolikai pacientų, kuriems buvo III B stadijos ML, bei dviem II B stadijos pacientams, nustačius lėtinį IN, atliktų hemodializių mediana – 4 (ribos – 1–29). Mūsų tirtoje grupėje du ligoniai mirė praėjus vienam mėnesiui, vienas – trimis mėnesiams, du – penkiems mėnesiams, vienas – šešiams mėnesiams nuo gydymo ir hemodializių pradžios.

Išanalizavus visus 44 ligonius, sergančius inkstų nepakankamumu, ir palyginus 28 nedializuotų ir 16 dializuotų pacientų su II B ir III B mielomos stadijomis išgyvenamumą, vienerių metų pirmos grupės ligonių išgyvenamumas siekė 90,91 proc., antros – 68,75 proc. ($p < 0,006$) (4 pav.). Apskaičiuoti išgyvenamumo medianą šių grupių tiriamiesiems nepavyko dėl didelio cenzūruotų atvejų skaičiaus (nedializuotų – 89,29 proc., dializuotų – 62,5 proc.), nedidelės tiriamųjų grupės ir trumpos stebėjimo trukmės medianos (3 lentelė). Kai kurie autoriai nurodo, kad vienerių metų nuolat dializuojamų ML pacientų išgyvenamumas siekė 53 proc., o nedializuojamų – 66–76 proc. (2).

Išvados

1. Dažniausiai nustatytas IgG mielomos tipas,

vyravo κ lengvosios grandinės.

2. Ligoniams, sergantiems mielomine liga, nustatyti pagrindiniai klinikiniai sindromai: kaulų skausmas – 70,16 proc., darbingumo sumažėjimas ir didelis silpnumas – 31,45 proc., besikartojančios infekcijos – 9,68 proc.

3. 35,48 proc. ligonių, sergančių mielomine liga, diagnozės nustatymo metu sirgo ir inkstų nepakankamumu. Šlapimo pakitimai, tiriant juostelinio analizatoriumi, nepriklausė nei nuo mielominės ligos tipo, nei nuo stadijos, nei nuo inkstų nepakankamumo atsiradimo, todėl jų diagnostinė vertė yra maža.

4. Kreatinino kraujyje didėjimas koreliavo su jonizuoto kalcio, ENG, M proteino ir šlapimo rūgšties didėjimu kraujyje.

5. Sergančiųjų mielomine liga be inkstų nepakankamumo ir vienerių, ir dvejų metų išgyvenamumas yra geresnis negu pacientų, sergančių inkstų nepakankamumu.

6. Sergantiems mielomine liga ir negrįžtamos stadijos inkstų nepakankamumu tikslinga taikyti hemodializės, nes tai priartintų jų išgyvenamumo rodiklius prie pacientų su mažesnio laipsnio inkstų nepakankamumu.

Clinical and laboratory features and prognostic implications in myeloma with and without renal impairment

Rasa Griniūtė, Inga Arūnė Bumblytė

Clinic of Hematology, Clinic of Nephrology, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: multiple myeloma, renal failure, prognostic factors, survival.

Summary. Presenting clinical and laboratory features, prognostic implications and survival in 124 multiple myeloma patients were reviewed in a retrospective study based on hospital records. The median age was 65 years. Out of all patients, 2.42% were younger than 40 years and 62.9% were 60 years and older. The main presenting clinical features were bone pain (70.16%), fatigue (31.45%), recurrent infections (9.68%) and weight loss (0.3%). Renal failure was present in 35.48% of patients.

The higher means of ionised calcium, uric acid, erythrocyte sedimentation rate, M protein were correlated with the higher mean of serum creatinine.

The actuarial survival of myeloma patients without renal failure at 1 and 2 years was 95.08% and 89.23% respectively, while actuarial survival of myeloma patients with renal failure at 1 and 2 years was 82.5% and 73.35% respectively ($p < 0.01$).

One-year survival in myeloma patients maintained on chronic hemodialysis was 68.75% while it is reported as 90.91% for myeloma patients not on dialysis ($p < 0.006$).

Correspondence to R. Griniūtė, Kaunas University of Medicine, A. Mickevičiaus 9, 3000 Kaunas, Lithuania

Literatūra

1. Knudsen LM, Hansen MT, Hippe E, Lokkegaard H. Renal insufficiency in myelomatosis. Causes and treatment. *Ugeskr Laeger* 1999;155:3823-7.
2. Molby L, Hansen HH, Jensen EL. Development and treatment of renal insufficiency in multiple myeloma. *Ugeskr Laeger* 1994;156:4343-7.
3. Cbrso A, Zappasodi P, Lazzarino M. Urinary proteins and renal dysfunction in patients with multiple myeloma. *Biomed Pharmacother* 2002;56:139-43.
4. Mallick NP, Olujohungbe A, Drayson MT. Renal impairment in myeloma: time for a reappraisal? *Nephrol Dial Transplant* 1998;7:30-2.
5. Gregersen H, Ibsen Js, Nielsen M. Renal insufficiency in myelomatosis. Prognostic factors and survival. *Ugeskr Laeger* 1977;159:3387-92.
6. Duvic C, Viron B, Michel C, Mignon F. End-stage chronic renal failure in myeloma: results of dialysis. *Rev Med Interne* 1993;14:792-8.
7. Durie B, Salmon S. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975;36:842.
8. Martin LC, Niero-Melo L, Curi PR, Soares VA. Clinical characteristics and prognostic implications of renal involvement in multiple myeloma. *Rev Assoc Med Bras* 1993; 39:37-42.
9. Sharland A, Snowdon L, Joshua DE, Gibson J, Tiller DJ. Hemodialysis: an appropriate therapy in myeloma – induced renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;30:786-92.

Straipsnis gautas 2003 04 08, priimtas 2003 05 05

Received 8 April 2003, accepted 5 May 2003