

Zarankiewicz Natalia, Kosz Katarzyna, Zielińska Martyna, Remjasz Klaudia, Kuchnicka Aleksandra, Kuchnicka Julia, Sapula Klaudia, Aleksandrowicz Jakub, Siedlecki Wojciech. Multiple myeloma and kidney disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(8):1043-1050. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.08.089>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2022.12.08.089>
<https://zenodo.org/record/7019984>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 02.08.2022. Revised: 07.08.2022. Accepted: 24.08.2022.

Multiple myeloma and kidney disease

Natalia Zarankiewicz

Scientific Association at the Oncological Surgery Clinic Medical University in Lublin

<https://orcid.org/0000-0001-9203-3376>

Katarzyna Kosz

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0001-6848-0598>

Martyna Zielińska

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0001-8886-8274>

Klaudia Remjasz

Absolwent Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<https://orcid.org/0000-0002-0879-7515>

Aleksandra Kuchnicka

Absolwent Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0001-8481-7592>

Julia Kuchnicka

Szpital Specjalistyczny w Brzezinach

<https://orcid.org/0000-0003-0409-5695>

Klaudia Sapula

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0003-2436-0150>

Jakub Aleksandrowicz

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-4534-9682>

Wojciech Siedlecki

1 Wojskowy Szpital Kliniczny w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-9917-5411>

Abstract

Background: Multiple myeloma is a clonal plasma cell neoplasm which affects 1% of all malignancies. In this article we reviewed epidemiology, symptoms with particular attention to renal failure and its manifestation in multiple myeloma (MM).

Material and methods: This paper was based on medical articles collected in PubMed from 2001 to 2022, medical websites and books. The research has been done by looking through key words such as: „multiple myeloma”, „myeloma cast nephropathy”, „bortezomib”, „RANKL”

Results: Multiple myeloma has indolent course and many patients present renal disorders at the moment of diagnosis. The use of novel therapies can reverse renal failure.

Conclusions: Treatment of the patients with MM and kidney disease is challenging for health care professionals. Doctors have to adjust treatment to provide the best therapeutic effects.

Keywords: multiple myeloma, myeloma cast nephropathy, bortezomib, RANKL

Wprowadzenie

Szpiczak plazmocytowy należy do grupy nowotworów układu krwiotwórczego, stanowiąc jedynie 1% wszystkich przypadków zachorowań na choroby onkologiczne. Mediana wieku rozpoznawania MM to około 70 lat [1]. Zaledwie 1% chorych stanowią osoby poniżej 40 roku życia [2]. Według raportu Narodowego Instytutu Onkologii w 2018 roku odnotowano 777 przypadków zachorowań wśród mężczyzn i 806 zachorowań wśród kobiet, co plasuje szpiczaka odpowiednio na 20 i 18 miejscu wśród zachorowań na najczęstsze nowotwory w Polsce ze zróżnicowaniem ze względu na płeć. W 2018 roku z powodu szpiczaka zmarło 674 mężczyzn, co odpowiada 16 miejscu wśród wszystkich

zgonów z powodu chorób nowotworowych w Polsce w danym roku. Odnotowano także śmierć 760 kobiet z powodu szpiczaka, co stanowi 15 miejsce w strukturze zgonów na choroby nowotworowe wśród kobiet w 2018 roku [3].

Etiologia

Etiologia choroby nie jest w pełni poznana. W wyniku translokacji chromosomowych w genach kodujących łańcuchy ciężkie immunoglobulin dochodzi do rozplemu monoklonalnych limfocytów. Komórki te pochodzą z linii limfocytów B [4]. Obecnie wiadomo, że prawie wszystkie przypadki szpiczaka są poprzedzone bezobjawowym stanem prekursorowym, takim jak gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (MGUS) oraz stanem pośrednim między MGUS a MM - szpiczakiem bezobjawowym (SMM) [1,5]. Według badania przeprowadzonego przez Weiss i innych, wśród grupy 30 osób, u których zdiagnozowano szpiczaka, aż u 27 osób istniały wcześniejsze zaburzenia komórek plazmatycznych (90%; 95% przedział ufności, 74%-97%) [6]. Komórki te zaczynają produkować monoklonalną immunoglobulinę lub też jej fragmenty. Na tej podstawie dzielimy MGUS na MGUS nie-IgM, MGUS-IgM, których cechą charakterystyczną jest występowanie w surowicy białka monoklonalnego <30g/l oraz plazmocytoz w szpiku <10% bez objawów narządowych zależnych od gammapatii. Kolejnym typem jest MGUS łańcuchów lekkich (light-chain MGUS; LC-MGUS). Większość przypadków MM rozwija się na tle MGUS nie-IgM, natomiast około 20% z LC-MGUS [1,4]. Mutacje *BRAF*, *KRAS*, *NRAS* są uznawane za odpowiedzialne za transformację MGUS w szpiczaka plazmocytozowego [7].

Objawy szpiczaka

Szpiczak plazmocytozowy jest podstępłą chorobą, której objawy są początkowo bardzo niespecyficzne. Wśród nich najczęstszym jest ból kości powodowany przez zmiany osteolityczne. Zazwyczaj początkowo zgłaszane przez pacjentów dolegliwości dotyczą odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz żeber. Należy pamiętać, że chorzy mają zwiększone ryzyko złamań kompresyjnych kręgow, co może skutkować zespołem ucisku rdzenia kręgowego [4,8]. Warto wspomnieć, że pacjent onkologiczny, który zgłasza nagle pojawiający się ból pleców oraz osłabienie siły kończyn dolnych, powinien zostać poddany badaniu neurologicznemu, tomografii komputerowej lub rezonansowi magnetycznemu [9].

U około 75% pacjentów w momencie rozpoznania wykrywa się niedokrwistość normocytarną i normochromiczną. Charakterystyczne są częste infekcje wtórne do osłabienia funkcji układu odpornościowego. Ponadto nawet u 30% pacjentów w momencie diagnozy stwierdza się niewydolność nerek [8]. Uszkodzenie nerek związane z produkcją białka monoklonalnego może wystąpić także w przebiegu gammopatii monoklonalnych niespełniających kryteriów szpiczaka plazmocytozy. Stan taki nazywamy gammopatią monoklonalną o nerkowym znaczeniu (gammopathy of renal significance; MGRS) [1].

W szpiczaku charakterystycznym zaburzeniem metabolicznym jest hiperkalcemia powodowana osteolizą kości. Obraz kliniczny zaburzenia różni się w zależności od poziomu zjonizowanego wapnia. Najgroźniejszą postacią jest przełom hiperkalcemiczny, będący stanem zagrożenia życia i wymagający natychmiastowego leczenia [10]. Opisane wyżej objawy układają się w akronim CRAB: C – hiperkalcemia >2.75 mmol/l, R – uszkodzenie nerek (renal injury), A – anemia, B – zmiany w kościach (bone lesions) [11].

Niewydolność nerek w przebiegu szpiczaka

W literaturze figuruje pojęcie nerki szpiczakowej (myeloma cast nephropathy; MCN), której najczęstszą prezentacją są objawy ostrego uszkodzenia nerek (acute kidney injury; AKI). Dochodzi do wydalania z moczem łańcuchów lekkich immunoglobulin, które po połączeniu się z białkiem Tamm-Horsfalla wytrącają się w cewkach nerkowych, co skutkuje zatkaniem cewek nerkowych. Wykazano, że łańcuchy lekkie aktywują jądrowy czynnik kappaB, przyczyniający się do wzrostu poziomu IL-6 oraz MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1). Dochodzi do rozwoju stanu zapalnego w śródmiąższu nerki z jego następczym włóknieniem [2,12]. Typy szpiczaka, produkujące tylko łańcuchy lekkie stanowią 40%– 60% przypadków ciężkiego uszkodzenia nerek związanego ze szpiczakiem, odzwierciedlając nefrotoksyczność tego białka [13]. Najczęstszą przyczyną wystąpienia AKI jest dodatkowe odwodnienie pacjenta, spowodowane zazwyczaj towarzyszącą hiperkalcemią lub infekcją. Przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych również przyczynia się do ostrego uszkodzenia nerek. Dochodzi do wystąpienia białkomoczu, a najczęstszym białkiem wykrywanym w moczu pacjentów jest białko Bence'a i Jonesa. Inną przyczyną ostrego uszkodzenia nerek może być też martwica cewek nerkowych (acute tubular necrosis; ATN). Kliniczne rozróżnienie tych dwóch stanów może sprawiać trudności [12]. ATN jest zdecydowanie rzadszą przyczyną AKI u pacjentów z MM, co obrazuje badanie

przeprowadzone przez Sathick i innych, gdzie wśród 51 pacjentów z AKI w przebiegu szpiczaka u 42 zdiagnozowano MCN, a jedynie u 9 ATN [14].

Przywrócenie funkcji nerek jest możliwe u wielu pacjentów, jednakże nawet mimo agresywnego leczenia nawet u 65% chorych z MCN dochodzi do schyłkowej niewydolności nerek w ciągu 3 miesięcy od postawienia diagnozy [15]. Należy jednak wspomnieć, że w opracowaniu przygotowanym przez Polską Grupę Szpiczakową wskazano, że jeśli wskutek leczenia doszło do wycofania się objawów dysfunkcji nerek to czas przeżycia pacjentów był podobny do grupy pacjentów z wyjściowo prawidłową filtracją kłębuszkową [1]. Jednakże w badaniu United States Renal Data System, przewlekła choroba nerek wtórna do szpiczaka wiązała się z gorszym rokowaniem i większą śmiertelnością pomimo dializoterapii względem pacjentów, którzy nie chorowali na MM. Wśród grupy 375 152 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, u 3298 (0,88%) zdiagnozowano szpiczaka plazmocytozy. Procent zgonów w ciągu 2 lat z jakiegokolwiek przyczyny wśród tych chorych wyniósł 58%, w porównaniu z 31% wśród wszystkich pozostałych pacjentów uwzględnionych w badaniu ($P < 0.01$) [16].

Trudności w leczeniu pacjentów z niewydolnością nerek

Niewydolność nerek wiąże się ze znaczącym skróceniem czasu przeżycia pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytozy. W badaniu opisanym przez Eleutherakis-Papaiakovou V. i innych, gdzie za kryterium przyjęto poziom kreatyniny powyżej 2 mg/dl wykazano, że średnia przeżycia pacjentów z niewydolnością nerek wynosiła 19 i pół miesiąca w porównaniu z 40.4 miesiąca w grupie chorych bez niewydolności nerek ($p < 0.001$) [17]. Należy jednak zaznaczyć, że to właśnie zastosowanie odpowiedniego leczenia daje szansę na uzyskanie poprawy w zakresie funkcji nerek [2]. Przy wykorzystaniu w leczeniu inhibitorów proteasomu (bortezomib, carfilzomib lub iksazomib) i przy uzyskaniu dobrej odpowiedzi hematologicznej, nawet do 50% pacjentów odzyskuje funkcję nerek [18]. W Polsce to bortezomib jest pierwszym lekiem podawanym pacjentom z niewydolnością nerek, a w przypadku przeciwwskazań stosuje się talidomid i lenalidomid [1]. Bardzo obiecujące wyniki daje połączenie carfilzomibu z deksametazonem (Kd). W trzeciej fazie badania ENDEAVOR wykazano, że powyższe połączenie leków daje znacząco lepsze wyniki powrotu czynności nerek niż połączenie bortezomibu z deksametazonem (Vd). Pacjenci otrzymujący Kd mieli o nawet o 68% większe prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej

odpowiedzi ze strony nerek niż pacjenci otrzymujący Vd (IRR, 1,68; 95% CI , 1,24-2,28) [19].

Oprócz wyjściowo gorszego rokowania, lekarze zajmujący się pacjentami chorymi na MM z towarzyszącą niewydolnością nerek spotykają się z wieloma trudnościami. Sposobem leczenia osteolizy z towarzyszącą hiperkalcemią w przebiegu szpiczaka jest zazwyczaj podawanie bisfosfonianów. Niestety ich stosowanie może pogarszać funkcję nerek, dlatego leki będące złotym standardem (kwas zoledronowy i pamidronian) nie powinny być stosowane u osób z ciężką dysfunkcją nerek, rozumianą jako wartość przesączania kłębuszkowego <30 ml/min [20,21]. Pamidronian powinien być preferowany nad kwasem zoledronowym, ze względu na mniejsze ryzyko powikłań nerkowych. Alternatywnie u osób z niewydolnością nerek można zastosować denosumab - ludzkie przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko białku RANKL. Ponadto bardzo obiecujące wyniki uzyskuje się w przypadku zastosowania przeciwciała monoklonalnego anti-38 (Daratumumab). Wydaje się, że połączenie bortezomibu z przeciwciałami anti-CD38 stanie się podstawą optymalnej chemioterapii w celu przywrócenia funkcji nerek, zwłaszcza u pacjentów z nefropatią spowodowaną łańcuchami lekkimi [22,23].

Podsumowanie

Szpiczak plazmocytowy jest chorobą, która przebiega bardzo podstępnie, dlatego często już w momencie diagnozy u wielu pacjentów jest rozpoznawana niewydolność nerek i zaawansowana osteoliza kości. Leczenie pacjentów z dysfunkcją nerek wymaga wyboru optymalnej terapii i stanowi wyzwanie terapeutyczne. Jednakże wydaje się, że w przyszłości dzięki zastosowaniu nowych leków wyniki leczenia szpiczaka plazmocyтового ulegną poprawie.

Bibliografia

- [1] Giannopoulos K. et al.; Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocyтового oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2021
- [2] Grosicki S; Multiple myeloma with renal insufficiency as a therapeutic challenge Sebastian Grosicki; Acta Haematologica Polonica Volume 46, Issue 2, April 2015,p. 80-85
- [3] Wojciechowska U. et al.; Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018; Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa 2020

- [4] Praca zbiorowa (2021) Interna Szczeklika 2021, pod red. Piotra Gajewskiego, Medycyna Praktyczna; Kraków 2020; p. 1891-1899
- [5] Dhodapkar MV.; MGUS to myeloma: a mysterious gammopathy of underexplored significance. *Blood*. 2016 Dec 8;128(23):2599-2606. doi: 10.1182/blood-2016-09-692954. Epub 2016 Oct 13. PMID: 27737890; PMCID: PMC5146746.
- [6] Weiss BM et al.; A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*. 2009 May 28;113(22):5418-22. doi: 10.1182/blood-2008-12-195008. Epub 2009 Feb 20. PMID: 19234139; PMCID: PMC2689043.
- [7] Joshua DE et al.; Biology and therapy of multiple myeloma. *Med J Aust*. 2019 May;210(8):375-380. doi: 10.5694/mja2.50129. Epub 2019 Apr 23. PMID: 31012120.
- [8] Vickrey E.; Multiple myeloma: vague symptoms can challenge diagnostic skills. *JAAPA*. 2008 Nov;21(11):19-22. doi: 10.1097/01720610-200811000-00005. PMID: 19105542.
- [9] Praca zbiorowa Onkologia Podręcznik dla studentów i lekarzy, pod red. Jacka Jassema i Radzysława Kordka; Gdańsk 2019; p. 326
- [10] Oyajobi BO.; Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Res Ther*. 2007;9 Suppl 1(Suppl 1):S4. doi: 10.1186/ar2168.
- [11] Joshua D et al.; Biology and therapy of multiple myeloma. *Med J Aust*. 2019 May;210(8):375-380. doi: 10.5694/mja2.50129.
- [12] Leung N, Nasr SH.; Myeloma-related kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014 Jan;21(1):36-47. doi: 10.1053/j.ackd.2013.08.009.
- [13] Heher EC et al.; Kidney disease and multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Nov;8(11):2007-17. doi: 10.2215/CJN.12231212.
- [14] Sathick I.J et al.; Cast nephropathy vs Acute Tubular Necrosis in newly diagnosed Multiple Myeloma: a comparative study; *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*; vol. 15, Sep 01, 2015
- [15] Katagiri D et al.; Multiple myeloma and kidney disease. *ScientificWorldJournal*. 2013 Oct 27;2013:487285. doi: 10.1155/2013/487285.
- [16] Abbott KC, Agodoa LY.; Multiple myeloma and light chain-associated nephropathy at end-stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival. *Clin Nephrol*. 2001 Sep;56(3):207-10. PMID: 11597035.
- [17] Eleutherakis-Papaiakovou V et al.; Greek Myeloma Study Group. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma*. 2007 Feb;48(2):337-41. doi: 10.1080/10428190601126602.

- [18] Ryšavá R. Renal failure in multiple myeloma and its treatment. *Vnitr Lek.* 2020 Fall;66(7):425-431. English. PMID: 33380121.
- [19] Kumar S. et al.; Renal response in real-world carfilzomib- vs bortezomib-treated patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood Adv.* 2021 Jan 26;5(2):367-376. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001059.
- [20] Kanellias N. et al.; Management of multiple myeloma bone disease: impact of treatment on renal function. *Expert Rev Hematol.* 2018 Nov;11(11):881-888. doi: 10.1080/17474086.2018.1531702.
- [21] Charakterystyka produktu leczniczego kwasu zoledronowego (5ml/4mg)
- [22] Bridoux F. et al.; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma. *Kidney Int.* 2021 Mar;99(3):570-580. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.010.
- [23] <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=5831> (access on: 23.08.2022)