

for some subgroup of patients with renal failure in myeloma kidney. Despite the fact that overall prognosis and survival of patients with multiple myeloma have dramatically improved, the condition with renal failure in these patients remains serious.

Key words: bortezomib, dialysis with high-cutoff membrane, multiple myeloma, cast nephropathy, renal failure.

Úvod

Mnohočetný myelom (MM), jinak také plazmocytom či Kahlerova choroba, je maligní onemocnění z plazmatických buněk s infiltrací kostní dřeně. Tvoří asi 1 % všech malignit a až 10 % všech zhoubných hematologických onemocnění. Incidence MM se pohybuje kolem 3–4 nemocných na 100 000 osob, zvyšuje se s věkem (u nemocných nad 70 let to může být 5–10 nemocných na 100 000) (1). Skoro polovina nemocných s nově diagnostikovaným MM má nějakou formu poškození ledvin, přičemž závažnou renální insuficienci (sérový kreatinin nad 170 $\mu\text{mol/l}$) má 20 % z nich a léčbu akutní dialýzou vyžaduje skoro 10 % nemocných (1, 2). MM je nejčastější malignitou způsobující poškození ledvin a až 2 % nemocných v pravidelném dialyzačním léčení (celosvětově více než 5 000 nových nemocných ročně) má selhání ledvin právě v souvislosti s MM (3). Pacienti s MM a ireverzibilním selháním ledvin mají prokazatelně kratší dobu přežití než ti s MM a bez selhání ledvin, ale včas zahájená adekvátní chemoterapie může vést k odpojení od dialýzy až u poloviny nemocných (1, 2). Pacienti s terminálním selháním ledvin v dialyzačním programu mají 2,77x vyšší riziko úmrtí než nemocní se selháním ledvin jiné etiologie (4).

Patologický podklad onemocnění tkví v nadměrné produkci imunoglobulinů plazmatickými buňkami. Nekontrolovaná proliferace klonu plazmatických buněk je zodpovědná nejen za produkci imunoglobulinů či jejich částí (lehkých řetězců – LC), ale vede i k poruše vyžívání ostatních plazmocytů, a tím ke snížení syntézy vlastních protilátek s určitým stupněm humorálního imunodeficitu. Vedle kompletních imunoglobulinů (nejčastěji IgG – kolem 50 % všech MM, dále IgA – 20 %) se u MM často tvoří ve velkém množství monoklonální LC (κ či λ), jejichž volnou frakci můžeme detekovat v séru jako volné LC (sFLC – serum free light chain) (5). Izolovaná produkce LC se vyskytuje asi u 16–20 % všech MM. U řady nemocných s MM dochází k rozvoji Bence-Jonesovy proteinurie (BJP), stavu, kdy LC či jejich fragmenty přecházejí do moči pacientů. Přítomnost monoklonální komponenty (také označované jako paraprotein) v séru a moči přináší řadu klinických problémů včetně poškození ledvin, a jejich význam stoupá s prodlužující se dobou přežití pacientů s MM.

Všechny typy imunoglobulinů, a zejména pak FLC, mohou způsobovat renální poškození (6). Jejich jak přímý, tak nepřímý (toxický, komplementem zprostředkovaný) efekt může vést ke glomerulární i tubulární dysfunkci. FLC nebo jejich fragmenty mohou tvořit intratubulární depozita ve formě válců (myelomová ledvina, light chain cast nephropathy – LCCN), mohou precipitovat jako krystaly v tubulárních buňkách (Fanconiho syndrom při proximální tubulopatii, light chain proximal tubulopathy – LCPT), deponovat se v tubulární a glomerulární bazální membráně a mezangiu ve formě granulárních depozit (nemoc z ukládání lehkých řetězců, light chain deposition disease – LCDD) nebo kondenzovat jako amyloidové fibrily ve stěně cév a glomerulů (AL-amyloidóza). Méně často se můžeme setkat s poškozením ledvin,

kteří má charakter membranoproliferativní glomerulonefritidy (zejména má-li paraprotein charakter kryoglobulinu) či tubulointerstiální nefritidy (Tab. 1). Vzhledem ke klíčovému významu funkce ledvin pro průběh MM má včasné, efektivní a specifické léčení selhání ledvin velmi podstatný význam.

Metabolismus lehkých řetězců v ledvinách

Ledviny jsou ústředním orgánem odpovědným za metabolismus LC. Tyto řetězce cirkulují v krvi ve formě monomerů (LC κ , molekulová hmotnost 22,5 kDa) či dimerů (LC λ , molekulová hmotnost 45 kDa) a jejich filtrace glomeruly závisí právě na jejich molekulové hmotnosti (40 % v případě LC κ , 20 % v případě LC λ) (7). Za normálních okolností je 99 % profiltrovaných LC reabsorbováno (po vazbě na megalin/cubilinový receptorový systém) a hydrolyzováno epitelem proximálních tubulů (prostřednictvím klatrin-dependentního endozomo-lyzozomálního systému) na aminokyseliny a peptidy. Jakákoli forma tubulárního poškození snižuje reabsorpci a degradaci LC, a tím zvyšuje jejich exkreci. Při vzniku LCCN hraje i přes možnou účast dalších patogenetických mechanismů ústřední roli zvýšená koncentrace LC v moči (mechanismem zvýšené filtrace z krve, ale i poruchou zpětné resorpce). Při těžším poškození tubulů dochází po reabsorpci k intracelulární precipitaci LC, ruptuře lyzozomů a buněčné smrti. FLC aktivují kaspázu 3 a 9 v buňkách proximálního tubulu a vedou k jejich apoptóze prostřednictvím kinázy ASK1 (apoptosis signal-regulating kinase 1) (8). Příčina rozdílného působení paraproteinu u jednotlivých onemocnění zůstává stále neobjasněna, je však zřejmé, že závisí (alespoň zčásti) na fyzikálních a chemických vlastnostech paraproteinu.

Myelomová ledvina

Myelomová ledvina (light chain cast nephropathy – LCCN) je nejčastějším typem poškození ledvin u MM (tvoří více než 30 % všech případů), ale současně způsobuje až 90 % všech akutních renálních selhání u nemocných s MM. Příliš velké množství FLC filtrujících se z krve do moči nestačí renální proximální tubuly zpětně resorbovat a FLC se hromadí v distálních tubulech, kde se váží přes specifickou, aminokyseliny vázící doménu (CDR3) na Tamm-Horsfallův protein (uromodulin). Zde pak tvoří shluky (válců) v lumen kanálků s následným rozvojem obstrukce, retrogradní dilatace a nekrózy tubulů a celého nefronu. Tyto změny jsou doprovázeny vznikem tubulointerstiálního zánětu (aktivace NF- κ B a mitogen-aktivujících proteinkináz s následným uvolněním cytokinů a chemokinů atrahujících zánětlivými elementy) a produkcí profibrogenních faktorů, jako je TGF β (transforming growth factor), a některých matrix proteináz, výsledkem čehož je vznik interstiální fibrózy (9). Obstrukce tubulů je principiálně vratná, avšak pokud trvá po delší dobu, následuje atrofie tubulů a interstiální fibróza. Akutní poškození ledvin tak přejde do nevratného terminálního selhání ledvin. Jako horní hranice sFLC, která je již velmi riziková pro rozvoj myelomové