

u hyperkalcemie a osteolytických lézí, které se mohou kumulovat u renálního selhání (např. zolendronát). Nezanedbatelným rizikovým faktorem usnadňujícím precipitaci LC v tubulech může být i hyperurikemie, které je u řady nemocných s MM přítomna.

## Laboratorní diagnostika postižení ledvin u MM a klinická manifestace

U MM se můžeme setkat se širokým spektrem poruch renálních funkcí. Funkční tubulární poruchy jsou výrazem mírnějšího poškození renálního parenchymu. Mohou předcházet dlouhou dobu klinickým projevům základního onemocnění a jsou zřejmě relativně častou komplikací, zřídka se však porucha proximálního tubulu manifestuje jako kompletní získaný Fanconioho syndrom. Ten, pokud k jeho plné manifestaci dojde, byl popsán takřka výlučně u BJP typu LC-κ. Proximální funkční syndromy nedosahují klinicky významné úrovně, stejně jako porucha acidifikační a koncentrační schopnosti v případě postižení distálního tubulu. Nefrotický syndrom není typický pro nemocné s MM (v některých souborech je udáván jen u 13 % nemocných), pokud není renální postižení komplikováno současnou přítomností AL-amyloidózy. Rozvoj akutního renálního selhání je častěji popisován u pacientů s paraproteinem typu IgD či u nemocných s denní produkcí FLC vyšší než 10 g (2).

Prognóza celkového přežití je u MM zcela zásadním způsobem ovlivňována právě úrovní funkce ledvin. U pacientů s hodnotou kreatininu nižší než 130 μmol/l je medián přežití 44 měsíců; pokud dojde k akutnímu selhání ledvin, snižuje se až na 4 měsíce (2, 14). K tomu, aby se zabránilo ireverzibilnímu renálnímu poškození, je nutná rychlá diagnóza a především zahájení účinné léčby. Nejméně u poloviny pacientů vede adekvátní léčebný postup ke zlepšení či plné restituci renálních funkcí. Proces reparace renálních funkcí může být dlouhodobý, průměrně více než 100 dní. V současné době bylo pro MM navrženo několik prognostických schémat, podle kterých prognózu onemocnění ovlivňuje především množství nádorové hmoty (posuzované podle množství produkovaného paraproteinu, resp. FLC, podle hladin β2-mikroglobulinu, laktátdehydrogenázy a sérového albuminu) a citlivost nádoru na chemoterapii (15). Dysfunkci některých orgánů při postižení MM definují kritéria CRAB (hyperkalcemie, renální nedostatečnost, anémie a osteolytická ložiska ve skeletu) (16). Zdá se, že klíčovou roli pro vývoj onemocnění z jeho benigní formy (MGUS) do manifestního MM mají genetické abnormality, zejména translokace části chromozomu 14 (t(14;16) (q32.33;23)) či 4q16.3 (17). Tyto změny vedou k deregulaci klíčových genů s následnou transformací plazmatických buněk do maligního klonu. Mezi cytokiny, které významným způsobem zasahují do patogeneze MM, patří IL6, TNFα, ale také VEGF (vascular endothelial growth factor) a IGF1 (insulin growth factor).

Ke standardní detekci monoklonální komponenty v séru (ale i moči) slouží elektroforéza bílkovin (ELFO), která je ale schopna detekovat jen přítomnost monoklonálního proteinu produkovaného ve větším množství (senzitivita metody se pohybuje na dolní hranice kolem 500–2000 mg/l). Metoda ale selhává v případě detekce FLC, jejichž koncentrace se pohybují kolem 10–20 mg/l. Zde je nutné použít některé z novějších metod, jako např. metody Freelite. Imunofixace séra

(imunoelektroforéza) je metoda senzitivnější než ELFO (spodní limit detekce má senzitivitu kolem 150–500 mg/l), ale neumožňuje kvantifikovat množství produkovaného paraproteinu. Jako optimální pro záchyt monoklonální komponenty se proto jeví kombinace vyšetření imunofixace séra a koncentrace FLC s poměrem κ/λ v séru, která je schopna odhalit 91–98 % všech paraproteinemií (18, 19). Monitorace sFLC je dnes již rutinním vyšetřením. Koncentrace sFLC je závislá na renální funkci (exkrece ledvinami), a proto s klesající glomerulární filtrací stoupá koncentrace sFLC, ale jejich vzájemný poměr (rFLC) se mění jen málo (18, 20). Výrazně patologický poměr mezi LC pak vypovídá o závažnosti klonální produkce. Ukazuje se např., že rFLC < 0,125 a > 8 je u nemocných s doutnajícími (asymptomatickými) MM spojen s poloviční délkou přežívání v porovnání s těmi, kde je rFLC v referenčním rozmezí. Podobné rozdíly v přežívání pak byly zaznamenány i u nemocných se symptomatickým MM, kde špatná prognóza byla spojena s rFLC < 0,03 či > 32 (21).

Stanovení koncentrace FLC v moči je možné, nicméně v rutinní diagnostice se neprovádí. Důvodem je skutečnost, že kvantitativní posouzení množství LC v moči je ovlivněno renální funkcí a dále i velikostí proteinurie (při větší proteinurii interferuje zejména albumin se zpětným vstřebáváním FLC přes megalin/cubilový systém a tudíž vylučování FLC do moči je zvýšené). Oba tyto faktory mohou ovlivnit interpretaci nálezů. Navíc stanovení močových FLC nezvyší již tak vysokou senzitivitu kombinace testů imunofixace séra a sFLC.

Metodou umožňující přesnou detekci typu paraproteinu obsahujícího celé řetězce imunoglobulinů i jejich kvantifikaci je metoda Hevlyte. Je schopna detekovat tyto typy paraproteinu i v malém množství, čehož se využívá nejen pro diagnostiku, ale i pro detekci tzv. zbytkové choroby. Výhodou metody je to, že při stanovení některých typů paraproteinu nedochází k interferenci s ostatními proteiny (např. s transferinem u IgA paraproteinemie), tak jak tomu může být u běžné elektroforézy séra. Metoda je schopna odlišit produkci monoklonálních imunoglobulinů od fyziologické polyklonální produkce a výsledky nejsou ovlivněny úrovní renální funkce (na rozdíl třeba od koncentrace β2-mikroglobulinu).

## Léčba akutního renálního selhání u MM

Při léčbě akutního renálního selhání u MM je třeba dodržovat některé zásady, které mohou urychlit reparaci renální funkce.

**1. Vyloučit precipitující faktory,** včetně vysazení možných nefrotoxických léků (antibiotika, NSA, diuretika). Rychlá úprava dehydratace je prvním, často rozhodujícím terapeutickým zásahem. Cílem je zajistit denní diurézu kolem 3 l. Zásadní je také rychlá úprava hyperkalcemie. Podávání furosemidu může být v některých případech nebezpečné, zejména je-li nemocný současně dehydratovaný. Volíme proto i další postupy, mezi které patří intravenózně podávané kortikoidy (Dexona v dávce 40 mg/den 4 dny po sobě), intravenózní kalcitonin či bisfosfonáty (klodronát či pamidronát). Klodronát se u renálního selhání doporučuje redukovat na 50 % dávky, pamidronát není nutné redukovat. V extrémních případech (koncentrace sérového kalcia nad 4 mmol/l, event. i nižší hladiny spojené s klinickými projevy) je na místě akutní hemodialýza. Nutná je i korekce hyperurikemie, která se často zlepšuje adekvátní hydratací a podáváním vyšších dávek alopurinolu či rasburikázou.