

PROTOKOL OBRAVNAVE BOLNIKOV Z MONOKLONSKO IMUNOGLOBULINEMIJO Z LEDVIČNIM POMENOM (MILP)

Protokol so sestavili nefrologi in hematologi iz Kliničnega oddelka za nefrologijo in Kliničnega oddelka za hematologijo v UKC Ljubljana.

1. UVOD

Monoklonska imunoglobulinemija (MI) pomeni monoklonsko produkcijo imunoglobulinov, bodisi celotnega imunoglobulina bodisi le posameznega dela imunoglobulina (lahke ali težke verige). MI je lahko posledica malignega hematološkega obolenja (npr. plazmocitoma, limfoplazmocitnega limfoma, kronične limfatične levkemije...) ali pa je posledica prisotnosti klona plazmatk oziroma B limfocitov, ki pa po svojih značilnostih še ne dosega kriterijev malignosti. Za slednje stanje se je uveljavil izraz monoklonska imunoglobulinemija nedoločenega pomena, vsebinsko gledano pa bi morda bolje ustrezal izraz nemaligna monoklonska imunoglobulinemija. Z izrazom monoklonska imunoglobulinemija z ledvičnim pomenom (MILP) označujemo skupino ledvičnih bolezni, pri katerih je ledvična bolezen posledica patološkega delovanja monoklonskega imunoglobulina; običajno zaradi odlaganja le tega v ledvičnem tkivu, ki lahko privede do aktivacije imunskega sistema in s tem poškodbe ledvičnega tkiva. Dodaten pogoj za uvrstitev bolezni med MILP je, da produkcija monoklonskega imunoglobulina ni posledica malignega hematološkega obolenja, da gre torej za nemaligno MI. Razlikovanje med maligno in nemaligno MI je pomembno predvsem v kontekstu zdravljenja obolenja. Maligne MI zdravimo po uveljavljenih indikacijah in protokolih za posamezno maligno hematološko obolenje. Glavni cilj zdravljenja malignih MI je remisija maligne bolezni in s tem podaljševanje življenja ter izboljšanje kvalitete življenja. Sočasno z morebitno remisijo malignega obolenja se praviloma popravi tudi ledvično obolenje, kadar je le to posledica malignoma. Pri MILP pa zdravljenje zaenkrat še ni tako natančno definirano. V osnovi je zdravljenje MILP usmerjeno v zmanjševanje klona celic, ki je vir MI, bodisi plazmatk bodisi limfocitov B. Cilj zdravljenja je predvsem izboljšanje stanja ledvične bolezni (npr. porast glomerulne filtracije, zmanjšanje proteinurije) oziroma upočasnitev napredovanja kronične ledvične bolezni (KLB). Zmanjšanje koncentracije monoklonskega imunoglobulina je pomembno tudi pred transplantacijo bolnikov z MILP, saj se tako zmanjša verjetnost ali podaljša čas do ponovitve MILP na presajeni ledvici. Dosedanje raziskave so pokazale, da tovrstno zdravljenje lahko pomembno izboljša stanje ledvične bolezni.

2. RAZLIČNE OBLIKE MILP

Kljub temu, da je osnovni problem pri vseh MILP enak – to je produkcija monoklonskega imunoglobulina, pa se histološka slika lahko od primera do primera zelo razlikuje. Skladno z razlikami v histološki sliki so prisotne tudi razlike v klinični prezentaciji bolezni. V nadaljevanju naštevamo različne histološke prezentacije MILP in nekatere njihove klinične značilnosti.

- **AL/AH/ALH amiloidoza:** gre za amiloidozo, ki je posledica odlaganja monoklonskega imunoglobulina, bodisi izključno lahkih verig (AL), ta je tudi najpogostejša, bodisi izključno težkih verig (AH) oziroma lahkih in težkih verig (ALH). Histološko največkrat najdemo odlaganje v glomerulih ali žilah. Odložene molekule tvorijo amiloid in so pozitivne s Congo barvanjem, v elektronskem mikroskopu pa imajo izgled neurejeno organiziranih, nerazvejanih fibril. Klinično se bolezen običajno kaže s proteinurijo, oslavljenim ledvičnim delovanjem, lahko tudi nefrotskim sindromom. Prizadeti so lahko tudi drugi organski sistemi, predvsem srce, jetra in periferni živci. Pri nekaj manj kot polovici bolnikov z AL amiloidozo je v ozadju diseminiran plazmocitom (DP). Zdravljenje je v teh primerih pravilom enako kot pri drugih bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, agresivnost je odvisna predvsem od prizadetosti srca. Pri bolnikih z AL amiloidozo, ki nimajo DP pa je zdravljenje podobno, saj gre tudi v teh primerih za cilj zmanjšanja klona plazmatke.
- **Bolezen odlaganja monoklonskih imunoglobulinov (BOMI):** gre za bolezen, podobno AL amiloidozi, pri kateri tudi, v večini primerov, pride do odlaganja lahkih verig, vendar pa odložene molekule ne tvorijo amiloida zato tudi niso pozitivne pri barvanju s Congo rdečim barvilom. Svetlobno mikroskopsko gre praviloma za neproliferativni glomerulonefritis. Elektronsko mikroskopsko so depoziti vidni kot pikčaste zgostitve. Klinično se bolezen kaže, podobno kot amiloidoza, s proteinurijo in oslavljenim ledvičnim delovanjem, prizadene pa lahko tudi srce, jetra, periferne živce in redkeje druge organe. Tudi pri BOMI je v ozadju lahko prisoten diseminiran plazmocitom, vendar se to zgodi pri manjšini bolnikov. Zdravljenje je v teh primerih pravilom enako kot pri drugih bolnikih z diseminiranim plazmocitomom. Pri bolnikih z BOMI, ki nimajo DP, pa je zdravljenje podobno, saj gre tudi v teh primerih za cilj zmanjšanja klona plazmatke.
- **Proliferativni glomerulonefritis z monoklonskimi depoziti (PGNMD):** gre za bolezen, pri kateri pride praviloma do odlaganja celotnih imunoglobulinov (težke in lahke verige, praviloma IgG kapa, vendar tudi drugih podskupin). Odlaganje sproži nastanek proliferativnega glomerulonefritisa (GN), običajno gre za membranoproliferacijski GN. Elektronsko mikroskopsko so depoziti vidni kot goste grude. Ledvična bolezen se kaže s proteinurijo in oslavljenim ledvičnim delovanjem. Izvenledvična prizadetost praviloma ni prisotna. Diseminiran plazmocitom je zelo redko prisoten pri bolnikih s PGNMD. Pri večini bolnikov celo ni mogoče določiti monoklonskega imunoglobulina v serumu ali urinu. Osnovni cilj zdravljenja je preprečevanje napredovanja KLB v začetnih fazah boleznih, v napredovali stopnji pa preprečevanje ponovitve po transplantacije ledvice, v

kolikor je ta indicirana. Zdravljenje je usmerjeno v zmanjševanje klona plazmatk oziroma B limfocitov.

- **Imunotaktoidni glomerulonefritis (IGN):** pri IGN najdemo na ledvični biopsiji tipično klinično sliko z odlaganjem monoklonskih imunoglobulinov, ki imajo elektronsko mikroskopsko tipičen izgled mikrotubulov, urejenih v vzporedne snope. Svetlobno mikroskopsko gre običajno za atipični membranski ali membranoproliferacijski GN, klinično pa je običajno prisotna proteinurija in oslABLjeno ledvično delovanje. Izvenledvična prizadetost običajno ni prisotna. V več kot polovici primerov naj bi v ozadju bolezni bila kronična limfatična levkemija ali drobnocelični B celični limfom, kar vpliva tudi na izbiro zdravljenja.
- **Fibrilarni glomerulonefritis (FGN):** značilnost FGN so neurejeno organizirane in nerazvejane fibrile, podobno kot pri AL amiloidozi, vendar depoziti nimajo značilnosti amiloida in se s Congo rdečim barvilom ne obarvajo. Monoklonski imunoglobulin je prisoten le v manjšini primerov, v veliki večini pa gre za poliklonalno produkcijo imunoglobulinov, zato največkrat ne gre za MILP.
- **Krioglobulinemija tip 1:** histološko najdemo običajno membranoproliferacijski GN ali endokapilarni GN z depoziti monoklonskih imunoglobulinov, v krvi pa prisotnost krioglobulinov. Klinično lahko ledvična bolezen poteka kot kronični nefritični sindrom, pa tudi kot akutni ali subakutni GN. Poleg ledvične prizadetosti je pogosto prizadeta tudi koža, nekoliko redkeje pa sklepi, periferni živci in drugi notranji organi. V ozadju bolezni je lahko nemaligna MI, pogosto pa tudi diseminiran plazmocitom, limfoplazmotični limfom, kronična limfatična levkemija ali drobnocelični limfom. Zdravljenje je odvisno od prisotnosti maligne bolezni in sledi protokolom za zdravljenje posameznih bolezni. Ob zelo izraženi klinični sliki je poleg kemoterapije indicirana tudi membranska plazmafereza.
- **Redkejšje oblike MILP:** v nekaterih primerih, lahko monoklonski imunoglobulini aktivirajo alternativno pot komplementnega sistema, kar privede do histološke slike C3 glomerulonefritisa ali pa atipičnega hemolitično uremičnega sindroma. V teh primerih je neredko težko z zanesljivostjo potrditi povezavo med monoklonskim imunoglobulinom v serumu oziroma urinu in aktivacijo komplementnega sistema. Ob histološki analizi ledvične biopsije pogosto ne odkrijemo depozitov monoklonskega imunoglobulina. Druga redka oblika MILP je Fanconijev sindrom, ki nastane kot posledica patološkega učinka lahkih verig na proksimalne ledvične tubule. Zdravljenje teh redkejših oblik je enostavno, kadar je v ozadju maligno hematološko obolenje (npr. diseminiran plazmocitom). Ko pa gre za pravo MILP z nemaligno MI, pa zdravljenje še ni docela dorečeno.

3. DIAGNOSTIČNI PROTOKOL MILP S STRANI NEFROLOGA

V sklopu obravnave bolnika z nepojasnjeno ledvično boleznijo pomislimo na možnost MILP ali ledvične prizadetosti v sklopu hemato-onkološkega obolenja predvsem v primerih, ko imajo bolniki oslajeno ledvično delovanje in sočasno proteinurijo. V teh primerih priporočamo, da se izključi prisotnost MI in sicer s sočasno izvedbo 4 različnih preiskav:

- Elektroforezo serumskih proteinov (t.i. proteinogram seruma)
- Določitev koncentracije lahkkih verig kapa in lambda v serumu ter razmerja med njima
- Imunofiksacija seruma (t.i. monoklonski imunoglobulini v serumu)
- Imunofiksacija urina (t.i. monoklonski imunoglobulini v urinu)

Zelo pomembno je, da vedno opravimo vse štiri omenjene preiskave, saj v nasprotnem primeru tvegamo, da bomo spregledali prisotnost MI. Posamezne od omenjenih preiskav so lahko v pomembnem deležu negativne, kljub prisotnosti MI. Tako na primer pri Bence Jonesovem plazmocitomu v proteinogramu seruma ne bomo zaznali zobca, saj ni prisotne težke verige, bomo pa odkrili povečano koncentracijo ene od lahkkih verig. Pri AL amiloidozi pa sta lahko tako koncentracija kot tudi razmerje med lahkimi verigami v normalnem območju, ob tem pa imunofiksacija potrjuje prisotnost MI.

Ob potrditvi MI je potrebno čim prej izključiti možnost prisotnosti hemato-onkološkega obolenja z anamnezo in kliničnim pregledom, laboratorijskimi preiskavami (kompletna krvna slika, serumski kalcij...) in po potrebi slikovno diagnostiko (pregled skeleta, RTG pc in UZ trebuha za ocen prisotnosti bezgavk...).

Za dokončno diagnozo MILP je potrebna ledvična biopsija, ki poleg potrditve diagnoze razkrije tudi specifično obliko bolezni. Priporočljivo je, da se pred morebitno uvedbo specifičnega zdravljenja in po uvedbi, za spremljanje učinkovitosti zdravljenja ledvične bolezni, opravi vsaj sledeče preiskave:

- Serumski kreatinin, ocena glomerulne filtracije
- Osnovna preiskava urina: testni listič, sediment, vključno z določitvijo eritrociturije in levkociturije s citometrom
- Določitev vrste proteinurije iz 2. jutranjega urina (albumin, alfa-1-mikroglobulin, NAG, IgG, kreatinin)
- 24 urni urin: proteinurija, očistek kreatinina

4. DIAGNOSTIČNI PROTOKOL MILP S STRANI HEMATOLOGA

Bolniki z MI so pogosto napoteni k hematologu za izključitev malignega obolenja. Za izključitev ledvične prizadetosti v sklopu MI predlagamo, da se opravi meritev serumskega

kreatinina, na podlagi katere se izračuna tudi ocenjena glomerulna filtracija z ustrezno formulo. Poleg tega je nujen tudi pregled urina. Poleg analize urina s testnim lističem in pregledom sedimenta menimo, da je v teh primerih nujno opraviti tudi določitev koncentracije proteinov (v g/l) in koncentracije kreatinina (v mmol/l) v urinu. Iz teh dveh podatkov lahko laboratorij izračuna tudi ocenjeno dnevno proteinurijo. Tovrsten pristop je v primerih MI zelo pomemben, saj testni listič reagira le na albumin, ne pa tudi na ostale proteine, na primer na imunoglobuline. Nasprotno meritev koncentracije proteinov v urinu prepozna tudi imunoglobuline, zato velja, da je ta metoda določitve proteinurije bolj realna in zanesljiva od testnega lističa.

Po potrditvi MILP z ledvično biopsijo je pomembno izključiti hemato-onkološko obolenje, ki bi lahko sprožilo ledvično bolezen, bodisi diseminiran plazmocitom bodisi katero od bolezni z monoklonsko proliferacijo B limfocitov. Poleg anamneze in kliničnega pregleda je praviloma potrebno opraviti še punkcijo in biopsijo kostnega mozga. Pomembno je opraviti tudi biopsijo, saj lahko s punkcijo spregledamo prisotnost diseminiranega plazmocitoma. Po potrebi se lahko naknadno opravi tudi dodatne preiskave kostnega mozga (npr. imunofenotipizacija, citogenetika). Pri bolnikih, pri katerih je monoklonski imunoglobulin IgM molekula, obstoji velika verjetnost, da klon, ki proizvaja monoklonski imunoglobulin, ni plazmatka temveč B limfocit. V teh primerih je potrebno klinično, z anamnezo in pregledom, izključiti možnost prisotnosti limfoma. Od slikovnih preiskav predlagamo na prvem mestu RTG pc in UZ trebuha.

5. PROTOKOL DOLOČANJA IZVENLEDVIČNE PRIZADETOSTI PRI MILP

Določene MILP so lahko povezane tudi z izvenledvično prizadetostjo. To velja predvsem za AL/AH/ALH amiloidozo, BOMI in krioglobulinemijo tip 1. Za izključitev izvenledvične prizadetosti predlagamo sledeče diagnostične pristope:

- Klinični pregled (znaki kožne prizadetosti, srčnega popuščanja, jetrne odpovedi ali periferne nevropatije).
- Laboratorijske preiskave po potrebi: pro BNP, troponin, hepatogram (predvsem pri amiloidozi in BOMI)
- Slikovne in druge preiskave po potrebi: RTG pc., UZ srca, EMG...

6. PROTOKOL UVEDBE ZDRAVLJENJA IN SPREMLJANJA BOLNIKOV Z MILP

Zdravljenje in spremljanje bolnikov z MILP je kompleksno in terja izrazito multidisciplinaren pristop ter tesno sodelovanje lečečega nefrologa in hematologa. Zato smatramo, da je potrebno bolnike pred uvedbo specifičnega zdravljenja in kasneje za spremljanje učinkovitosti zdravljenja predstaviti na konziliju za bolnike z MILP, ki smo ga v ta namen ustanovili. Konzilij poteka predvidoma vsak 3. torek v mesecu ob 15.00 uri v mikroskopirnici

KO za hematologijo UKCL (1. klet glavne stavbe UKCL). Pred predstavitvijo na konziliju je potrebno izpolniti obrazec za konzilij in ga poslati najkasneje do 2. torika v mesecu v administracijo Bolniškega oddelka KO za nefrologijo UKC Ljubljana (ga. Danica Berlec, ga. Nevenka Petričević). Za prvo predstavitev bolnika priporočamo, da se konzilij sestane na Patološko-Nefrološkem seminarju, med katerim se pregleda še ledvična biopsija. Za morebitne nujne konzultacije svetujemo, da se pokliče na Bolniški oddelek KO za nefrologijo (01-522-3110, 01-522-3916) ali na KO za hematologijo (dr. Zver ali dr. Škerget, 01-522-3562, 01-522-3576).

Po uvedenem specifičnem zdravljenju je potrebno redno spremljanje tako s strani lečečega hematologa kot tudi lečečega nefrologa. S strani hematologa so ambulantne kontrole v začetku po uvedbi specifičnega zdravljenja sprva pogoste (predvidoma 1x mesečno) in po obsegu usklajene glede na uvedeno specifično zdravljenje. Pri nefrologu so sprva predvidene ambulantne kontrole na 3 mesece, med katerimi se preveri klinično stanje bolnika, poleg običajnih laboratorijskih preiskav pa svetujemo tudi vsakokratno kontrolo vrste proteinurije in 24 urnega urina s proteinurijo in očistkom kreatinina. Predlagamo, da se presoja uspešnosti specifičnega zdravljenja opravi na konziliju in sicer približno 6 mesecev ter približno 12 mesecev po uvedbi specifičnega zdravljenja, naprej pa po presoji lečečega zdravnika.