

Multipl Miyelom Hastalarında Nefropati Sıklığı: Tek Merkez Deneyimi

Prevalence of Nephropathy in Multiple Myeloma Patients: An Experience of Single Center

¹Bülent Savut, ²İsmail Baloğlu, ²Halil Zeki Tonbul, ²Nedim Yılmaz Selçuk, ²Kültigin Türkmen

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, ¹İç Hastalıkları A.D., ²Nefroloji B.D., Konya

Özet

Multipl miyelom (MM); anemi, tekrarlayan enfeksiyonlar, serum ve/veya idrarda monoklonal protein artışı, osteolitik kemik lezyonları, hiperkalsemi ve böbrek yetmezliği ile karakterize neoplastik bir plazma hücre diskreziyidir. MM ilişkili böbrek yetmezliği erken mortaliteye neden olan önemli bir prognostik faktördür ve MM'da böbrek hastalığı sıklığı tanıma bağılı olarak %20-50 arasında değişmektedir. Bu çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Hematoloji ve Nefroloji Kliniklerine başvuran MM hastalarında, nefropati sıklığı ve ilişkili faktörler araştırıldı. Son beş yıl içerisinde hastanemizde MM tanısı ile takip edilen toplam 104 hasta (K/E: 55/49) retrospektif olarak incelendi. Hastaların ortalama takip süresi 29 ay, yaş ortalaması 64±10.6 yıldır. Takip süresince hastaların %30.8'i ölmüş, %58'i ise halen yaşamaktaydı. Hastaların %10.6'sının ise akıbeti öğrenilemedi. Kreatinin değeri ≥2 mg/dL olan hastalar miyelom nefropatili olarak kabul edildi. Başlangıç tedavisi olarak vinkristin-adriyamisin-deksametazon veya melfelan-metilprednizolon (>65 yaş hastalar için) verilmişti. SPSS 15.0 programı ile istatistiksel analizler yapıldı. Çalışmaya katılan 104 hastanın %31.7'sinde (n=33), miyeloma bağılı böbrek yetmezliği tespit edildi. Serum kreatininini ≥2 mg/dL olanlarda hipovolemi ve oligüri oranları daha yüksek bulundu (p<0.001). Miyeloma bağılı böbrek yetmezliği olanların ortalama ürik asit (p=0.002) ve kalsiyum (p=0.037) değerleri, böbrek yetmezliği olmayanlardan yüksekti. Başlangıçta 31 hastada (%29.8) hemodiyaliz (HD) ihtiyacı varken bunların 19'unda (diyaliz yapılan hastaların %61.2'si, tüm hastaların %18.2'si) HD kalıcı oldu. Böbrek tutulumu olan MM hastalarında mortalite %42.4 iken böbrek tutulumu olmayanlarda %25.3 oranındaydı (p=0.034). Multipl miyelomda böbrek yetmezliği kötü prognostik belirteçler arasında yer almaktadır. Hastaların yaklaşık üçte birinde miyeloma bağılı böbrek hastalığı saptandı. Böbrek yetmezliği, esas olarak monoklonal hafif zincir nefropatisine bağılı olarak gelişse de hipovolemi gibi geri dönüşümlü nedenlerin dikkatli değerlendirilmesi ve böbrek yetmezliği olan grupta artmış mortalite riski nedeniyle, MM'da bu alt gruba özellikle dikkat edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Multipl miyelom, böbrek yetmezliği, hemodiyaliz, mortalite

Abstract

Multiple myeloma (MM) is a plasma cell malignancy and is characterized by anemia, recurrent infections, serum and/or urine monoclonal protein, osteolytic bone lesions, hypercalcemia and renal failure. The prevalence of nephropathy varies between 20 and 50% in MM. In this study, the prevalence of nephropathy and related factors were aimed to investigate in MM patients who admitted to the Hematology and Nephrology clinics of Meram Faculty of Medicine, Necmettin Erbakan University. A total of 104 MM patients (F/M: 55/49) were retrospectively examined who were administered in the last five years. The mean follow up duration was 29 months. The mean age was 64±10.6 years. During the follow-up period, 30.8% of our patients died and 58% were still alive. The fate of the 10.6% of the patients could not be learned. Patients with serum creatinine ≥2 mg/dL were considered as patients with nephropathy. The vincristine-adriamycin-dexamethasone or melfelan-methylprednisolone (for patients >65 years) were administered as initial therapy. Statistical analysis was performed with SPSS 15.0. Renal involvements were observed in 33 patients (31.7%). Hyperuricemia (p=0.002), hypercalcemia (p=0.037), hypovolemia (p<0.001) and oliguria (p<0.001) were found to be higher in patients with creatinine ≥2 mg/dL. In 31 patients (29.8%), hemodialysis (HD) treatment was required, 19 of these (61.2% of HD patients, 18.2% of all patients) were treated with HD permanently. Mortality rates were found as %42 in patients with nephropathy and %25.3 without nephropathy (p=0.034). Renal failure is a poor prognostic marker in multiple myeloma. In this study one-third of MM patients had nephropathy requiring HD. Although renal insufficiency is mainly due to monoclonal light chain nephropathy, reversible causes such as hypovolaemia should be carefully evaluated. We think that particular attention should be paid to this group because of the increased risk of mortality.

Key words: Multipl myeloma, renal failure, hemodialysis, mortality

GİRİŞ

Multipl miyelom (MM) plazma hücreleri olarak da bilinen diferansiyel B-lenfositlerinin kanseridir. Kemik iliğinde monoklonal plazma hücresi sayısındaki artış, serum ve/veya idrarda monoklonal immünglobulin

artışı ve osteolitik lezyonlar ile karakterizedir. Tüm malignitelerin %1'ini, hematolojik malignitelerin ise %10'unu oluşturmaktadır (1). MM erkeklerde daha sık görülmekte olup (yaklaşık 1.4/1) tanı anında ortalama yaş erkeklerde 69 kadınlarda 72'dir (2).

Tablo 1. MM'li hastaların miyeloma bağlı böbrek yetmezlik durumuna göre karşılaştırılması

| Klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri | Kreatinin <2 mg/dL | Kreatinin ≥2 mg/dL | P |
|---|--------------------|--------------------|--------|
| Yaş | 64.7±9.5 | 62.3±12.6 | 0.33 |
| Üre (mg/dL) | 39.7±17.7 | 112.4±57.7 | <0.001 |
| Kreatinin (mg/dL) | 0.95±0.31 | 4.43±2.0 | <0.001 |
| Ürik asit (mg/dL) | 5.91±2.1 | 7.92±3.1 | 0.002 |
| Kalsiyum (mg/dL) | 9.34±1.1 | 10.2±2.3 | 0.037 |
| Hipovolemik hasta sayısı (%41.3) | 15 (%21.1) | 28 (%84.8) | <0.001 |
| Oligürik hasta sayısı (%43.2) | 14 (%19.7) | 31 (%94) | <0.001 |
| Plazma hücresi (%) | 60.6±24.8 | 63.8±25.9 | 0.69 |
| IgG tipi hasta sayısı (%68.2) | 52 (%73.2) | 19 (%57.5) | 0.5 |
| IgA tipi hasta sayısı (%24) | 16 (%22.5) | 9 (%27.2) | 0.67 |
| IgM tipi hasta sayısı (%1.9) | 1 (%1.4) | 1 (%3) | 0.5 |
| Hafif zincirli hasta sayısı (%5.7) | 2 (%2.8) | 4 (%12.1) | 0.7 |

MM'da böbrek tutulumu ilk defa 1845 yılında Henry Bence Jones'un myelomlu hastanın idrarında daha sonra Bence Jones proteini olarak adlandırılacak olan okside albumini tespit etmesi ile tanımlanmıştır (3). MM ilişkili böbrek yetmezliği (BY) erken mortaliteye neden olan önemli bir prognostik faktördür. MM'da böbrek yetmezliği sıklığı tanıma bağlı olarak %20-50 arasında değişmektedir (4-5). BY genellikle orta derecede (evre 2 ile evre 4 arasında) olmakla birlikte hastaların %10'unda renal replasman tedavisi gereklidir (6).

MM'da böbrek hasarı esas olarak monoklonal hafif zincirlerin etkisi ile oluşur. Hiperkalsemi daha az sıklıkta olmak üzere böbrek yetmezliğinin diğer nedenidir (7). Dehidratasyon, hiperürisemi, nefrotoksik ilaç ve kontrast madde kullanımı böbrek yetmezliği gelişiminde etkili diğer faktörlerdir ve böbrek yetmezliğinin esas nedeni olmaktan çok hafif zincirlerin etkilerini artırarak böbrek hasarına neden olurlar (4,8).

Böbrek yetmezliğinin düzelmesi ile sağ kalım üzerine olumsuz etkilerin ortadan kalktığı bilinmektedir. Bu nedenle, böbrek yetmezliğinin iyileşmesini etkileyen faktörlerin belirlenmesi önemlidir. Uygun sıvı replasmanı, hiperkalseminin düzeltilmesi ve nefrotoksik ajanlardan kaçınılması gibi destek tedavisinin yanında MM'a yönelik kemoterapiye hızlıca başlanmalıdır. Tedavi ile böbrek yetmezliğinin düzelleme oranı %25-58'e ulaşmaktadır (5,9).

Bu çalışmada, MM'un böbrek tutulum oranını ve renal replasman ve/veya kemoterapi tedavisi ile renal parametrelerdeki düzelleme oranının incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, retrospektif olarak son 5 yıl içerisinde Necmettin

Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Hematoloji ve Nefroloji Kliniklerine başvuran ve kemik iliği biyopsisi sonucunda MM teşhisi konan 104 hastada gerçekleştirildi. Hastaların demografik özellikleri, oligüri, hipovolemi, miyeloma bağlı böbrek yetmezliği ve miyeloma bağlı böbrek yetmezliği olan hastaların hemodiyalize girme ve kalıcı hemodiyaliz durumu incelendi. Tanı anında yapılan kemik iliği aspirasyonundaki plazma hücre oranları, protein elektroforezlerinde anormal M proteini olup olmadığı, Bence Jones proteinüresi, IgG, IgM, IgA değerleri ve serum/idrar immunoelektroforez sonuçları incelendi. Hastalar ilk tanı anında ve en son tahlilde bakılan glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, parathormon, total protein, albumin, laktat dehidrogenaz (LDH), β2 mikroglobulin, hemoglobin (Hgb), lökosit, trombosit, ortalama eritrosit hacmi (MCV), sedimantasyon ve ürik asit değerleri bakımından incelendi.

Oligüri için; hastanın günlük idrar miktarının 400 cc'nin altında olması, hipovolemi ölçütü olarak; fizik muayene bulgularından dil kuruluğu, turgor azalması, hipotansiyon ve genel halsizlik şikayeti göz önüne alındı. Miyeloma bağlı böbrek yetmezlik ölçütü olarak kreatinin değerinin 2 mg/dL ve üzerinde olması kabul edildi.

İstatistiksel analizler için SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Gruplar arası sürekli değişkenlerin analizinde, istatistiksel olarak normal dağılımlarda student t-testi, normal dağılmayanlarda ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. Sürekli verilerin arasındaki ilişki için Pearson korelasyonu yapıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ki-kare veya Fisher exact testi kullanıldı. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 2. Hemodiyaliz programından çıkışı etkileyebilecek faktörlerin karşılaştırılması

| | Kalıcı HD | Geçici HD | P |
|------------------------|-----------|------------|------|
| Yaş | 64.1±11.6 | 61.5±13.2 | 0.5 |
| Kreatinin (mg/dL) | 4±2.4 | 4.3±2.4 | 0.74 |
| Albumin (g/dL) | 3.5±0.7 | 3.6±0.7 | 0.62 |
| Ürik asit (mg/dL) | 6.45±1.62 | 7.58±3.66 | 0.34 |
| LDH (IU/L) | 279±145.4 | 203.5±84.5 | 0.07 |
| B2mikroglobulin (mg/L) | 13.1±12.2 | 15.1±16.1 | 0.75 |
| Kalsiyum (mg/dL) | 10.2±2.1 | 10.5±2.4 | 0.75 |
| Hemoglobin (g/dL) | 9.23±1.85 | 9.86±2.73 | 0.78 |
| Plazma hücresi (%) | 61.6±25.9 | 65.3±26.9 | 0.74 |

Tablo 3. Yaşayan ve ölen MM'lu hastaların kötü prognostik faktörler yönünden karşılaştırılması

| Prognostik faktörler | Ölenler (n=32) | Yaşayanlar (n=61) | P değeri |
|---|----------------|-------------------|----------|
| Ortalama yaş (yıl) | 64.6±10.5 | 62.7±9.9 | 0.39 |
| Kreatinin (mg/dL) | 2.47±2.02 | 1.81±2 | 0.13 |
| Albumin (g/dL) | 3.5±0.65 | 3.6±0.67 | 0.48 |
| Trombosit (10 ³ /mm ³) | 230±118 | 258±82 | 0.24 |
| β2mikroglobulin (mg/L) | 9.27±12.1 | 6.84±9.07 | 0.42 |
| Kalsiyum (mg/dL) | 10.34±2.1 | 9.36±1.17 | 0.02 |
| Hemoglobin (g/dL) | 9.88±2.07 | 9.96±2.15 | 0.86 |
| LDH (IU/L) | 254.8±131.2 | 203±103.1 | 0.03 |
| Plazma hücresi (%) | 58.6±24 | 45±27.9 | 0.02 |

Bulgular

Çalışmaya katılan 104 hastanın (K/E: 55/49) yaş ortalaması 64±10.6 yıl, ortalama takip süresi 29 ay olup en kısa takip süresi 1.5 ay, en uzun takip süresi ise 130 aydır. Takip esnasında hastalarımızın %30.8'i ölmüş, %58'i ise halen yaşamaktaydı. Hastalarımızın %10.6'sının ise son durumu öğrenilemedi. Toplam 104 hastanın %31.7'sinde (n=33) miyeloma bağlı böbrek yetmezliği tespit edildi.

Miyeloma bağlı böbrek yetmezliği olanların yaş ortalaması 62.3±12.6 yıl saptanırken böbrek yetmezliği olmayanların ise 64.7±9.5 yıldır (p=0.33). Miyeloma bağlı böbrek yetmezliği olan hastalar ile olmayanlar kıyaslandığında; miyeloma bağlı böbrek yetmezliği olanların ortalama ürik asit (p=0.002) ve kalsiyum (p=0.037) değerleri, böbrek yetmezliği olmayanlardan yüksekti. Miyeloma bağlı böbrek yetmezliği olan hastaların %84.8'i (n=28) ve böbrek yetmezliği olmayan hastaların %21.1'i (n=15) hipovolemikti (p<0.001). Hipovolemik hastaların destek tedavisi sonrası kreatinin değerleri geriledi. Miyeloma bağlı böbrek yetmezliği olan hastaların %93.92'unda (n=31) oligüri mevcut iken, böbrek yetmezliği olmayan hastaların %19.7'sinde (n=14) oligüri mevcuttu (p<0.001). Miyeloma bağlı böbrek yetmezliği ile anormal M proteini arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (Tablo 1).

Miyeloma bağlı böbrek yetmezliği olan 33 hastanın 31'inde hemodiyaliz ihtiyacı saptanırken tüm hastaların 19'unda (%18.3'ü) ise haftada 3 kez kalıcı hemodiyaliz ihtiyacı gerekti. Hemodiyaliz programından çıkışı göstermede etkili olabilecek faktörleri incelemek için, hemodiyaliz programından çıkan 12 hasta ile kalıcı hemodiyaliz tedavisi alan 19 hastanın yaş, kreatinin, albümin, β2 mikroglobulin, kalsiyum, hemoglobin, LDH, plazma hücre oranı, ürik asit ve anormal M protein çeşidi karşılaştırıldı. Bu parametreler açısından hemodiyaliz programından çıkışta istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo 2).

Böbrek tutulumu olan MM hastalarında mortalite oranı %42.4 iken böbrek tutulumu olmayanlarda %25.3 idi (p=0.034). Tüm hastalar değerlendirildiğinde ölen MM hastalarında, serum, kalsiyum (p=0.02) ve LDH (p=0.03) düzeyleri ile plazma hücre (%) değerinin (p=0.02) istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlendi (Tablo 3).

Tartışma

Böbrek yetmezliği, miyelomlu hastalarda kötü prognostik belirteç olup %50'ye varan sıklıkta görülmesi de önemini arttırmaktadır. Böbrek yetmezliği prognozu çeşitli yollarla etkilemektedir. Erken ölümler ve düşük sağkalım oranları bildirilmekle birlikte, böbrek yetmezliğinden çıkış durumunda sağ kalım dezavantajı ortadan kalkmaktadır (9). Ayrıca tedavide kullanılması planlanan ilaçlara doz ayarı yapılması ve etkili olduğu bilinen nefrotoksik ilaçlardan kaçınılması yetersiz tedavi riskini taşımaktadır. Böbrek yetmezliği ayrıca elektrolit imbalansı,

enfeksiyonlara yatkınlık yaparak yatarak tedavinin uzamasına ve hayat kalitesinin düşmesine sebep olmaktadır (10). Literatürde miyelomlu hastalarda böbrek tutulum oranları ve sonuçları ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Genellikle böbrek yetmezliği sınırı olarak kreatinin değeri 2 mg/dL kullanılmaktadır ve orta derecede böbrek yetmezliğine karşılık gelmektedir. Fakat daha az sıklıkta BY sınırını 1.5 mg/dL kabul eden yayınlar da mevcuttur (5). Bu çalışmada ise sınır olarak 2 mg/dL kabul edildi ve hastaların %31.7'sinde böbrek yetmezliği saptandı.

MM'da tanı anında tespit edilen böbrek hasarının nedenleri çeşitli olup geri dönüşlü olabilmektedir. Miyelomda böbrek hasarı esas olarak monoklonal hafif zincirlerin etkisi ile oluşur. Hiperkalsemi ve hiperürisemi daha az sıklıkta olmak üzere böbrek yetmezliğinin diğer nedenleridir (11). Bu hastalarda da miyeloma bağlı böbrek yetmezliği olanların ortalama ürik asit ve kalsiyum değerleri, böbrek yetmezliği olmayanlardan yüksekti. Dehidratasyon, nefrotoksik ilaçlar ve kontrast madde kullanımı genellikle hafif zincirlerin etkisini artırarak böbrek hasarına neden olurken, nadiren böbrek yetmezliği gelişiminde esas nedendir (12). Bu çalışmada da dehidratasyon oranı böbrek yetmezliği olan grupta daha yüksekti. Dehidratasyon nedeni olarak genel durum bozukluğuna bağlı oral alım azlığı, bulantı, kusma saptandı. Ayrıca başlangıçta miyeloma bağlı böbrek yetmezliği tanısı alan ve dehidratasyonu bulunan 5 hastanın uygun sıvı tedavisi sonrası kreatinin değerlerinin gerilediği gözlemlendi. Bu hastalar prerenal azotemi olarak kabul edildi. Bu nedenle miyeloma bağlı böbrek yetmezliği tanısı konulmadan önce prerenal nedenlerin ortadan kaldırılması ve hastaların bu açıdan yakından takip edilmeleri gerektiği sonucuna varılabilir.

Literatürde akut böbrek yetmezliği tablosu ile başvuran hastalarda en sık hafif zincir nefropatisi saptanmıştır (13). Sunulan bu çalışmada, IgG tipi MM tespit edilmekle birlikte retrospektif olması nedeniyle hastalarda hangi tip hafif zincir tutulumu olduğu tespit edilemedi.

Multipl miyelomda hastaların yaklaşık %10'unda tanı anında renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır (6). Bizim hastalarımızın başlangıçta %29.8'inde hemodiyaliz işlemine ihtiyaç duyulurken tedavi sonrasında %18.3'ü kalıcı hemodiyaliz hastası olmuştur. Başlangıçta hemodiyaliz uygulanan hastaların %38.7'sinde böbrek yetmezliği düzelenek hemodiyaliz programından çıkmıştır. Hemodiyaliz programından çıkan hastalar kemoterapi ve destek tedavisine erken başlanan hastalardır.

Böbrek yetmezliği olan multipl myelomlu hastaların mortalite oranı %42.4 iken, böbrek yetmezliği olmayan multipl myelom hastalarında mortalite oranı daha düşük olarak saptandı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde ise ölen MM hastalarında, serum, kalsiyum ve LDH düzeyleri ile plazma hücre (%) oranının sağ kalanlara oranla yüksek saptanması tümör yükünün bu hastalarda daha yüksek olması ile açıklanabilir (14).

Sonuç olarak; bu çalışmada hastaların üçte birinde miyeloma bağlı böbrek yetmezliği tespit edildi. Ayrıca bu gruptaki mortalitenin de daha yüksek olduğu gözlemlendi. Miyeloma bağlı böbrek yetmezliği tanısı konulmadan önce diğer nedenlerinde gözden geçirilmesi, kalıcı böbrek hasarını önlemek için hipovolemi gibi düzeltilebilir nedenlere özellikle dikkat edilmesi ve daha aktif bir yaklaşımın gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004;351(18):1860-73.
- 2) Barlogie B, Shaughnessy J, Epstein J, et al. *Williams Hematology*. 7th ed. USA: Mc Graw Hill Companies;2006.
- 3) Bence Jones H. On a new substance occurring in the urine of a patient with mollities ossium. *Philos Trans R Soc Lon* 1948;138:55-62.
- 4) Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med* 1990;150(8):1693-5.
- 5) Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D, et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma* 2007;48(2):337-41.
- 6) Torra R, Blade J, Cases A, et al. Patients with multiple myeloma requiring long-term dialysis: presenting features, response to therapy, and outcome in a series of 20 cases. *Br J Haematol* 1995;91(4):854-9.
- 7) Blade J, Rosinol L. Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18(4):635-52.
- 8) Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78(1):21-33.
- 9) Blade J, Fernandez-Llama P, Bosch F, et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 1998;158(17):1889-93.
- 10) Blade J, Rosinol L. Complications of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21(6):1231-46.
- 11) Uchida M, Kamata K, Okubo M. Renal dysfunction in multiple myeloma. *Intern Med* 1995;34(5):364-70.
- 12) Dimopoulos MA, Kastiris E, Rosinol L, Blade J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22(8):1485-93.
- 13) Rajkumar SV. Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. *Am J Hematol* 2016;91(1):90-100.
- 14) Glavey SV, Leung N. Monoclonal gammopathy: The good, the bad and the ugly. *Blood Rev* 2015;30(3):223-31.