

39.1

Multiple Myeloma and Glomerular Involvement

บทนำ

พรเพ็ญ แสงถวัลย์

AL-amyloidosis

Monoclonal immunoglobulin deposit disease (MIDD)

การรักษา

1. บทนำ

Multiple myeloma เป็นโรคที่มีความผิดปกติของ plasma cell มักพบในผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี โดยพบมากที่สุดในช่วงอายุ 80 ปี แต่ในกลุ่มอายุน้อยกว่า 40 ปีพบน้อยกว่าร้อยละ 1 พบว่า ร้อยละ 91 ของผู้ป่วย multiple myeloma มีความผิดปกติในการสร้างและการหลั่ง immunoglobulin ชนิด light หรือ heavy chain ชนิดของ monoclonal protein ที่ผิดปกติที่ตรวจพบด้วยวิธี immunoelectrophoresis มี Ig G ร้อยละ 50 Ig A ร้อยละ 20 IgM ร้อยละ 12 IgD ร้อยละ 4 IgE ร้อยละ 1 และชนิด light chain ร้อยละ 10 ทำการวินิจฉัย multiple myeloma ได้โดยการตรวจไขกระดูก พบว่ามีจำนวน plasma cell ที่เป็น monoclonal มากกว่า ร้อยละ 20 หรือพบว่ามี plasma cell เพิ่มขึ้นที่นอกไขกระดูกเป็น plasmacytoma อาจพบรอยโรคที่กระดูกแบบ osteolytic ร่วมกับการตรวจพบ monoclonal protein ในซีรัมและปัสสาวะด้วยวิธี serum protein electrophoresis และ urine protein electrophoresis ตามลำดับ ซึ่งจะพบ monoclonal protein ที่ผิดปกติได้มากกว่า 2 ใน 3 ของผู้ป่วย monoclonal protein ที่สำคัญที่พบในปัสสาวะคือ Bence Jones Protein¹⁻⁵

Immunoglobulin ประกอบด้วย heavy chain และ light chain สำหรับ light chain เป็น low molecular weight protein ขนาด 22 kd แบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ ชนิด kappa (K) และ lambda (L)

ส่วนประกอบของ light chain มี 2 globular domain คือ

1. constant polypeptide region ประกอบด้วย 105-107 amino acid พบทั้งใน K และ L
2. variable domain ประกอบด้วย 110-120 amino acid เป็นตำแหน่งที่แตกต่างกันในแต่ละ light chain

ใช้สำหรับจับกับ antigen

plasma cell สร้าง light chain ไปรวมกับ heavy chain ใน endoplasmic reticulum ได้เป็น immunoglobulin พบว่า light chain ที่เหลือจากการจับกับ heavy chain จะถูกปล่อยออกมาในกระแสเลือด โดย 2 light chain อาจจับกันเป็น dimer ก่อนที่จะปล่อยออกมา light chain ที่เป็นอิสระอยู่ในกระแสเลือดนี้จะถูกขับออกทางปัสสาวะ และตรวจพบได้ในรูปของ Bence Jones Protein

ไตเป็นอวัยวะที่สำคัญในการกำจัด light chain โดย light chain จะถูกกรองผ่าน glomeruli และจับกับ binding site บน brush border membrane ของ proximal tubule จากนั้นมีการ endocytosis เข้าไปสู่ endolysosomal system ซึ่ง light chain จะถูกย่อยโดยกระบวนการ hydrolysis ได้เป็น amino acid กลับเข้าสู่กระแสเลือดทาง basolateral membrane และเมื่อการจับ light chain โดย proximal tubule มีการอิ่มตัว light chain ที่เหลือจะผ่านมายัง distal tubule และปล่อยออกมาในปัสสาวะ^{6, 7}

ความผิดปกติของ glomeruli ในผู้ป่วย multiple myeloma ประกอบด้วย⁸

1. AL- amyloidosis

2. monoclonal immunoglobulin deposis disease

2. AL-amyloidosis

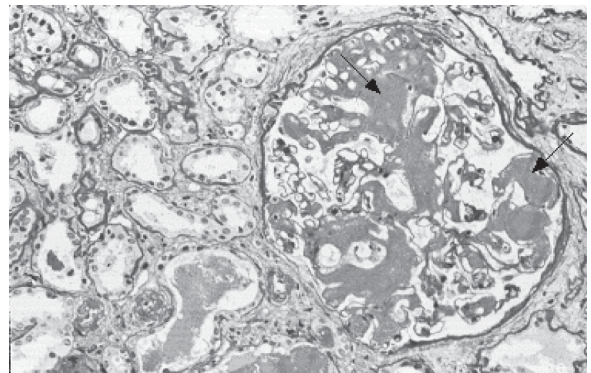
Amyloidosis ประกอบด้วย fibrillar protein ที่อาจประกอบด้วย β_2 – microglobulin , serum amyloid A protein, immunoglobulin light chain ซึ่ง amyloidogenic protein จะจับกับตำแหน่งบน amyloid P glycoprotein ที่เป็นส่วนประกอบของ glomerular basement membrane และ elastic fibril ทำให้มีการสะสมของ amyloid ที่ mesangium และตาม peripheral capillary wall⁹

Amyloid มีลักษณะเป็น antiparallel β -pleated sheet โดย amyloidosis ที่พบใน multiple myeloma เป็นชนิด AL ซึ่งเป็น fibril ที่มาจาก variable region ของ immunoglobulin light chain และใน AL- amyloid เป็นชนิด L เด่นกว่า K โดยเฉพาะชนิด L VI class มีข้อมูลว่ามีคุณสมบัติ amyloidogenesis^{6, 10, 11}

พบ AL-amyloidosis ร้อยละ 10 – 20 การจับของ amyloid ที่ glomerulus ทำให้เกิด proteinuria โดยปริมาณ proteinuria ไม่สัมพันธ์กับปริมาณ amyloid ที่จับใน glomerulus อาจ ทำให้เกิด hypoalbuminemia ผลการตรวจปัสสาวะมักมีเพียงไข่ขาว แต่มีรายงานที่พบ microscopic hematuria และ cellular cast ได้ นอกจากนี้อาจมาด้วยอาการหอบเหนื่อย น้ำหนักลด ขาบวม purpura peripheral neuropathy สาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญในผู้ป่วย amyloidosis คือ heart failure^{10, 12, 13}

ลักษณะทางพยาธิวิทยา เป็น nodular sclerosis (รูปที่ 1) ย้อมติดสี congo red โดยเมื่อดูด้วย polarized light เป็น apple green birefringence และย้อม thioflavin T และ S ไม่พบ granular light chain deposit ผลการย้อม immunofluorescence ให้ผลบวกต่อ monoclonal light chain

เมื่อตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน พบ randomly oriented, nonbranching fibril ขนาด 8- 12 นาโนเมตร ที่ mesangium และ/หรือ subepithelial area (รูปที่ 2)^{1, 6}

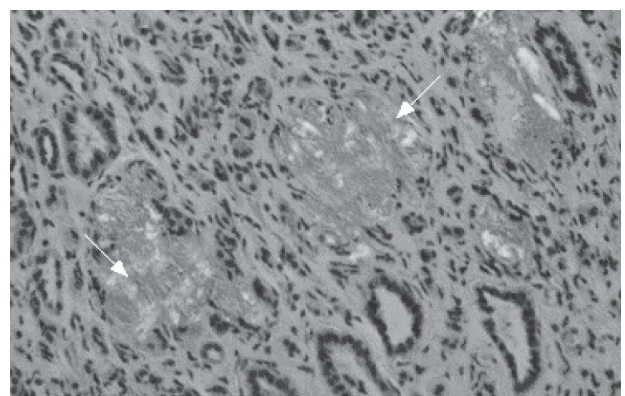


รูปที่ 1 แสดง glomerular amyloidosis ลักษณะเป็น nodular, amorphous material (ลูกศรชี้) อยู่ใน mesangium และ capillary loop

3. Monoclonal immunoglobulin deposit disease (MIDD)

MIDD ประกอบด้วย light chain deposit disease (LCDD) และ heavy chain deposit disease (HCDD)¹³ ที่พบมากคือ LCDD ซึ่งเกิดจากการสะสมของ light chain โดยพบว่า ร้อยละ 80 เป็นชนิด K ลักษณะของ deposit เป็นแบบ granular ไม่ได้มีการจับตัวเป็น fibril หรือ β -pleated sheet ไม่จับกับ congo red และ thioflavin-T และ เนื่องจาก light chain นี้มาจาก constant region ของ immunoglobulin ทำให้เมื่อย้อมด้วยวิธี immunofluorescence จะติดสีสว่างกว่าใน amyloidosis¹⁰

ในผู้ป่วย LCDD มีการศึกษาพบว่า mesangial cell จะสร้าง TGF- β ที่มีผล autacoid กระตุ้นให้ mesangial cell สร้าง matrix protein เช่น type 4 collagen, laminin

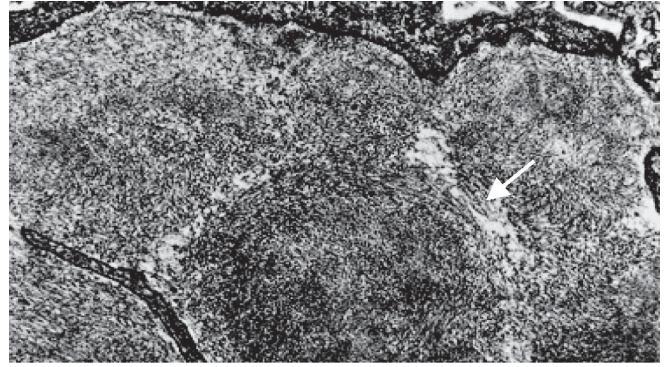


รูปที่ 2 แสดงการย้อม amyloidosis ด้วย congo red ดูภายใต้ polarized light จะเห็น green birefringence (ลูกศรชี้)

และ fibronectin มากขึ้น

พบว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่มี LCDD ที่ไต มี nephrotic syndrome และมักมีความดันโลหิตสูงและไตวายร่วมด้วย บางรายอาจมีไตวายรุนแรงฉับพลันคล้าย rapidly progressive glomerulonephritis เกิดเป็นไตวายเรื้อรังภายในสัปดาห์หรือเดือน^{14, 15} นอกจากนี้ยังพบ light chain สะสมที่อวัยวะอื่นได้ เช่น หัวใจ ระบบประสาททำให้เกิดเลือดออกในสมอง ยังพบการสะสมได้ที่ม้าม ต่อม้ำน้ำเหลือง ตับอ่อนได้¹⁶

ลักษณะทางพยาธิวิทยา พบ nodular sclerosis with mesangial nodule of acellular eosinophilic material (รูปที่ 3) อาจพบ glomerular capillary microaneurysm ในบาง glomeruli นอกจากนี้ยังอาจพบลักษณะเหมือน membranoproliferative glomerulonephritis type II



รูปที่ 3 แสดงภาพจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน แสดง amyloid fibril ขนาด 9-11 nm. อยู่ในบริเวณ mesangium (ลูกศรชี้)

ผลการย้อม immunofluorescence พบผลบวกต่อ light chain โดยมีลักษณะเป็น diffuse linear pattern along glomerular basement membrane ใน nodule, ตาม tubular basement membrane และ vascular wall

ผลการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน พบเป็น finely granular punctate electron-dense material ที่ lamina rara interna ของ glomerular basement membrane, mesangium, tubular basement membrane, vascular wall

ในผู้ป่วยบางรายอาจพบ heavy chain ร่วมด้วย เรียกว่า monoclonal light and heavy chain deposit disease ซึ่งจะพบว่า electron-dense deposit จะมีขนาดใหญ่และมีปริมาณมากกว่าที่พบใน LCDD¹

แยกลักษณะ nodular glomerulosclerosis ที่พบใน amyloidosis จาก LCDD โดย ใน LCDD เป็นชนิด K มากกว่า L type มักพบพยาธิสภาพที่ tubule ร่วมด้วย และนอกจากนี้ใน LCDD อาจพบ proliferative lesion ใน mesangium ได้ในระยะแรกของโรค บางรายอาจมี cryoglobulinemia หรือ crescentic glomerulonephritis ร่วมด้วย อีกทั้งการย้อม congo red ให้ผลบวกเฉพาะใน AL-amyloidosis เท่านั้น^{1, 17}

สามารถแยกจาก nodular sclerosis ที่เกิดจาก diabetic nephropathy โดยใน diabetes อาจพบ fibrin cap, capsular drop และ extensive hyalinosis ของ efferent arteriole มีการหนาตัวของ glomerular basement membrane และลักษณะของ nodule ใน diabetes จะมีลักษณะ hyaline มากกว่าใน LCDD^{10, 18}

การพยากรณ์โรคในผู้ป่วย amyloidosis และ LCDD มักไม่ดี สาเหตุการเสียชีวิตส่วนใหญ่เกิดจาก heart failure และ การติดเชื้อ

4. การรักษา

การรักษาที่สำคัญ คือ ลดการสร้าง immunoglobulin light chain จาก plasma cell ที่ผิดปกติ โดยการให้ยาเคมีบำบัด¹⁶ เช่น melphalan ร่วมกับ prednisolone, alkylating agent ร่วมกับ prednisolone, combination therapy (VAD ประกอบด้วย vincristine, adriamycin และ dexamethasone) นอกจากนี้ยังมีการใช้ยาเคมีบำบัดในขนาดสูงร่วมกับการทำ autologous bone marrow หรือ peripheral stem cell transplantation พบว่าการให้ยาในขนาดสูง มีอัตราการสงบของโรคและอัตราการรอดชีวิตมากขึ้น^{2, 19, 22}

มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วย melphalan ร่วมกับ prednisolone หรือ cyclophosphamide ร่วมกับ prednisolone ประมาณ ร้อยละ 24 เปรียบเทียบกับการใช้ VAD ร้อยละ 50 แต่อัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน แต่

พบว่าประโยชน์ของการใช้ combination therapy คือ ออกฤทธิ์เร็วกว่า และมีผลช่วยลดการทำลายไตได้ บางรายงานแนะนำให้ VAD ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 65 ปี และในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปี แนะนำให้ใช้ melphalan หรือ alkylating agent ร่วมกับ prednisolone^{2, 20}

พบว่าผลของ melphalan ร่วมกับ prednisolone อาจช่วยให้การทำงานของไตดีขึ้นหรือคงที่ แต่ถ้า ซีรัม creatinine มากกว่า 4 มก/ดล แล้วมักไม่ได้ผลโดยจากข้อมูลพบว่าร้อยละ 82 ของผู้ป่วย LCDD ลุกลามจนเป็นไตวายเรื้อรังทั้งที่ได้รับการรักษา⁴

เดิมไม่พิจารณาทำการล้างไตในผู้ป่วย multiple myeloma เนื่องจากมี median survival สั้นเพียง 2 – 3 เดือน แต่มีรายงานพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมกับการล้างไตได้ผลดีพอสมควร²¹ ดังนั้นปัจจุบันจึงมีการยอมรับการล้างไตในผู้ป่วย multiple myeloma ที่มีภาวะไตวายร่วมด้วยมากขึ้น โดยในผู้ป่วย AL-amyloidosis ระยะเวลาเฉลี่ยที่ต้องล้างไต นับจากวินิจฉัยประมาณ 15 เดือน ส่วนใน LCDD ประมาณ 18 เดือน และยังพบว่าแม้ในผู้ป่วยที่ต้องทำการล้างไต จะมีอัตราการรอดชีวิตต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่ต้องล้างไต อย่างไรก็ตามพบว่า ร้อยละ 5 ของผู้ป่วยที่ต้องทำการล้างไตสามารถมีการทำงานของไตดีขึ้นหลังให้การรักษาจนสามารถหยุดทำการล้างไตได้

ยังไม่ชัดเจนถึงบทบาทของการปลูกถ่ายไต มักให้รอจนโรคสงบอย่างน้อย 1 ปีจึงจะทำการปลูกถ่ายไต ใน AL-amyloidosis 15 รายที่มีรายงาน พบว่าร้อยละ 10 พบ amyloidosis ในไตที่ปลูกถ่าย แต่พบอัตราการสูญเสีย graft เพียงร้อยละ 3 ส่วน LCDD มีข้อมูลน้อย พบว่ามีการกลับเป็นซ้ำของ LCDD ในไตที่ทำการปลูกถ่ายไต และทำให้สูญเสียไตนั้นได้ อย่างไรก็ตามสามารถทำการปลูกถ่ายไตได้โดยพิจารณาเป็นรายๆ ไป^{6,23}

เอกสารอ้างอิง

1. Maldonado MM. Paraproteinemic disorders. In: Massry SG, Glassock RJ, editors. Massry & Glassock's Textbook of nephrology : Williams&Wilkins, 2001: 831-7.
2. Goldschmidt H, Lannert H, Bommer J, et al. Multiple myeloma and renal failure. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 301-4.
3. van Marion AMW, Lokhorst HM, van den Tweel JG. Pathology of multiple myeloma. Curr Diag Pathol 2003; 9: 322-7.
4. Bataille R. Multiple myeloma. N Eng J Med 1997; 336: 1657-64.
5. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, et al. Serum free light chain immunoassays and their clinical application. Clin and Applied Immunol Rev 2002; 3: 17-33.
6. Sanders PW, Herrera GA. Monoclonal Immunoglobulin Light Chain-Related Renal Diseases. Semin Nephrol 1993; 13: 324-41.
7. Sanders PW, Herrera GA, Galla JH. Human bence jones protein toxicity in rat proximal tubule epithelium in vivo. Kidney Int 1987; 32: 851-61.
8. Buxbaum JN, Chuba JV, Hellman GC, et al. Monoclonal immunoglobulin deposition disease: light chain and light and heavy chain deposition diseases and their relation to light chain amyloidosis. Ann Intern Med 1990; 112: 455-64.
9. Hirschfield GM, Hawkins PN. Amyloidosis: new strategies for treatment. Int Journal of Biochem & cell Biology 2003; 35: 1608-13.
10. Appel GB, Radhakrishnan J, D'Agati V. Secondary glomerular disease. In: Brenner BM ,editor. Brenner&Rector's The Kidney: W.B. Saunders company, 2000: 1350-1448.
11. รณชัย หล่อสุวรรณกุล, สมชาย เอี่ยมอ่อง, ธาณินทร์ อินทรกำธรชัย Multiple myeloma and Kidney. ใน: สมชาย เอี่ยมอ่อง, บรรณาธิการ. Nephrology: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2543: 1013-26.
12. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Therapy for immunoglobulin light chain amyloidosis: the new and the old. Blood Reviews 2004; 18: 17-37.
13. Buxbaum J. Mechanism of disease: Monoclonal immunoglobulin deposition. Hemato/oncol Clin N Am 1992; 6: 323-46.
14. Pasquali S, Zucchelli P, Casanova S, et al. Renal histological lesions and clinical syndromes in multiple myeloma. Clin Nephrol 1987; 27: 222-8.
15. Heiman RL, Velosa JA, Holley KE, et al. Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light-chain deposition disease. Am J Kidney Dis 1992; 20: 34-42.
16. Geneval D, Noel LH, Preud Homme JL, et al. Light chain deposition disease: its relation with AL-type amyloidosis. Kidney Int 1984; 26: 1-9.

17. Furness P. Paraproteinemia and renal disease. *Curr Diag Pathol* 2004; 10:52-60.
18. Morel-Maroger Striker LJ. Monoclonal Gammopathies, Mixed Cryoglobulinemias, and Lymphomas. In: Tisher CC and Brenner BM, editors. *Renal pathology*: Lippincott company, 1994: 1442-90.
19. Winerarls CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int* 1995; 48: 1347-61.
20. Montseny JJ, Kleinknecht D, Meyrier A, et al. Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1438-45.
21. Iggo N, Palmer BD, Severn A, Trafford JAP, Mufti GJ, Taube D, et al. Chronic dialysis in patients with multiple myeloma and renal failure : a worthwhile treatment. *QJM* 1989; 73:903-10.
22. Iggo N, Littlewood T, Winearls CG. Prospects for effective treatment of AL amyloidosis? *QJM* 2000; 93: 257-60.
23. Gerlag PGG, Koene RAP, Berden JHM. Renal transplantation in light chain nephropathy: case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 1986; 25: 101-4.