Artykuł przeglądowy

Gammapatia monoklonalna o znaczeniu nerkowym – trudności diagnostyczne i terapeutyczne

Monoclonal gammopathy of renal significance – diagnostic and therapeutic problems

Grzegorz Kade[1], Sebastian Spaleniak[2], Janusz Hałka[3], Stefan Antosiewicz[4]

[1] Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie

[2] Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

[3] Oddział Kliniczny Hematologii, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie

[4] Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej, Ośrodek Badań Orzecznictwa Lotniczo-Lekarskiego i Medycyny Pracy w Warszawie

For non-commercial use only

Adres do korespondencji:
Grzegorz Kade
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie
10-228 Olsztyn,
ul. Wojska Polskiego 37
tel.: 89 539 80 00
faks: 89 539 82 40
e-mail: grzegorz.kade@poliklinika.net

Otrzymano:
4.01.2021
Zaakceptowano:
30.01.2021

Cytować jako:
Kade G, Spaleniak S, Hałka J et al. Monoclonal gammopathy of renal significance – diagnostic and therapeutic problems. OncoReview 2020; 4(40): 139-144.

DOI: 10.24292/01.OR.420300121
Copyright © Medical Education. All rights reserved.

STRESZCZENIE

Termin *gammapatia monoklonalna o znaczeniu nerkowym* (MGRS, *monoclonal gammopathy of renal significance*) dotyczy grupy chorób nerek będącej skutkiem obecności białka monoklonalnego wydzielanego przez komórki plazmatyczne bądź inne klony komórek B. Chorzy, u których rozpoznaje się MGRS, nie spełniają kryteriów diagnostycznych szpiczaka plazmocytowego, a także innych nowotworów wywodzących się z komórek B. Dysfunkcja nerek związana z MGRS wynika z zajęcia różnych ich struktur. Białko monoklonalne może uszkadzać zarówno struktury kłębuszka nerkowego (także naczynia), jak i cewek nerkowych (szerzej – śródmiąższ). Wczesne rozpoznanie MGRS sprawia trudności diagnostyczne, natomiast późne wykrycie jest obarczone dużym ryzykiem nieodwracalnego uszkodzenia nerek. Ta nowa metajednostka hematonefrologiczna wiąże się z relatywnie wysoką zachorowalnością i śmiertelnością, w tym z nawrotami w przeszczepionej nerce. Z tego względu istotne znaczenie w poprawie skuteczności diagnostyki i leczenia chorych z MGRS ma współpraca wielospecjalistyczna – szczególnie obejmująca lekarzy rodzinnych oraz nefrologów, hematologów i nefropatologów. W przypadku MGRS podjęcie decyzji o leczeniu przeciwko toksycznemu klonowi wynika głównie z przesłanek nefrologicznych. W artykule przedstawiono aktualne możliwości zarówno diagnostyczne, jak i terapeutyczne u chorych z MGRS. Praca ma na celu przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego możliwości w zakresie diagnostyki i leczenia MGRS.

Słowa kluczowe: gammapatia monoklonalna o znaczeniu nerkowym, gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu, choroba nerek

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 04.08.2025; 19:43,25

ABSTRACT

The term *MGRS* – monoclonal gammopathy of renal significance – means a group of renal diseases resulting from the presence of the monoclonal protein produced by plasmatic cells or other clones of B cells. The patients with MGRS do not fulfill the diagnostics criteria both of multiple myeloma and other neoplasm originating from B cells. The involvement of different renal structures in the course of MGRS results the dysfunction of kidneys. The monoclonal protein may injure the glomerular structures (including vascular) as well as tubular structures (interstitial in more wide sense). The early diagnosis of MGRS is difficult and the late detection of the disease is connected with high risk of irreversible renal damage. Therefore, the multidisciplinary cooperation – including general practitioners, nephrologists, hematologists and nephro-pathologists – is particularly important for the diagnostics and treatment of MGRS cases. This new hemato-nephrological meta-disease entity is connected with relatively high morbidity and mortality as well as relapses in transplanted kidney. The decision of the treatment initiation against the toxic clone in MGRS cases results mainly from the nephrological reasons. The article presents current diagnostic and therapeutic possibilities that may be used in MGRS patients. The main purpose of this article was to present the current state of knowledge regarding the diagnostics and treatment of MGRS.

Key words: monoclonal gammopathy of renal significance, monoclonal gammopathy of undetermined significance, kidney disease

For non-commercial use only

WSTĘP

Uszkodzenie nerek w wyniku nefrotoksycznego działania białka monoklonalnego (immunoglobuliny lub jej fragmentu) będącego produktem gammapatii monoklonalnej spełniającej kryteria MGUS (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*) jest charakterystyczne dla gammapatii monoklonalnej o znaczeniu nerkowym (MGRS, *monoclonal gammopathy of renal significance*). Chorzy z MGRS z definicji nie spełniają kryteriów szpiczaka plazmocytowego ani chłoniaka z limfocytów B. MGRS nie obejmuje chorób nerek wywołanych przez zaburzenia limfoproliferacyjne o wysokim stopniu złośliwości. W MGRS patogenność produkowanego białka monoklonalnego powoduje uszkodzenie różnych struktur nerek, w niektórych przypadkach prowadząc do ich schyłkowej niewydolności.

GAMMAPATIA MONOKLONALNA O ZNACZENIU NERKOWYM – DEFINICJA I KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE

W 2012 r. grupa ekspertów zaangażowanych w pracę zespołu International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group (IKMG) wprowadziła pojęcie gammapatii monoklonalnej o znaczeniu nerkowym. Zdefiniowanie MGRS było poprzedzone powołaniem w 2010 r. ww. międzynarodowej grupy ekspertów obejmującej nefrologów, hematologów oraz nefropatologów z wielu krajów [1]. Powodem powstania zespołu były dylematy związane z leczeniem pacjentów z chorobami nerek powodowanymi przez białka monoklonalne. Brak wytycznych dotyczących terapii cytotoksycznych w tej grupie chorych skutkował dużą chorobowością (głównie związaną z niewydolnością nerek), a nawet wysoką śmiertelnością. MGRS obejmuje wszystkie zaburzenia funkcji nerek wywołane przez immunoglobulinę monoklonalną lub jej fragmenty wydzielane przez niezłośliwy klon limfocytów B. Wczesne rozpoznanie MGRS ma niezwykle istotne znaczenie, ponieważ stwarza szansę na szybkie włączenie odpowiedniego leczenia hamującego produkcję monoklonalnych białek. Efektem prac zespołu było wyraźne odgraniczenie łagodnych zaburzeń hematologicznych (MGUS, *monoclonal gammopathy of unknown significance*), które nie prowadzą do uszkodzenia narządu, od MGRS, który jest związany z odkładaniem się immunoglobuliny monoklonalnej lub jej fragmentu w nerkach, co powoduje zwiększoną zachorowalność. Jednocześnie należy zdawać sobie sprawę z tego, że zarówno MGUS, jak i MGRS nie wyklucza możliwości progresji do zdefiniowanej choroby hematologicznej. Powszechnie wiadomo, że częstość występowania gammapatii monoklonalnej wzrasta wraz z wiekiem, zatem zdecydowana większość przypadków jest rozpoznawana wśród osób w 6. dekadzie życia lub starszych. Średni wiek chorych z MGRS rozpoznanym z wykorzystaniem biopsji nerki wynosi 62,5 ± 9,1 roku [2].

W kwietniu 2017 r. grupa IKMG zebrała się ponownie, aby doprecyzować definicję MGRS oraz zaktualizować kryteria diagnostyczne chorób związanych z MGRS. W publikacji będącej podsumowaniem działalności IKMG, MGRS zdefiniowano jako klonalne zaburzenie proliferacyjne, które wytwarza nefrotoksyczną monoklonalną immunoglobulinę, jednocześnie nie spełniając kryteriów hematologicznych rozpoznania określonego nowotworu. Wytyczne IKMG podkreślają rolę biopsji nerki w diagnozie oraz doborze optymalnej terapii w MGRS. Dodatkowo w publikacji

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 04.08.2025; 19:43,25

zwrócono uwagę na cytometrię przepływową jako metodę potencjalnie pomocną w identyfikacji małych klonów [3]. Zgodnie z pracą Steinera i wsp. w grupie 2935 chorych z MGUS obserwowanych w latach 2000–2016 MGRS rozpoznano u 44 pacjentów, co stanowiło 1,5% grupy. U chorych z MGRS stwierdzono istotnie częstszą progresję do szpiczaka plazmocytowego niż u pacjentów z MGUS (18% vs 3%; p < 0,001) [4]. W przypadku MGUS mamy do czynienia z obecnością białka monoklonalnego w jednej z klas: IgG, IgA, IgM w stężeniu w surowicy krwi mniejszym niż 30 g/l, odsetkiem plazmocytów klonalnych w szpiku poniżej 10% oraz brakiem uszkodzenia narządu wywołanego gammapatią. Cechy uszkodzenia narządowego opisuje się akronimem SliM CRAB. Rozszerzenie SLiM oznacza odpowiednio:

- S (*sixty* – sześćdziesiąt) – powyżej 60% klonalnych plazmocytów w szpiku lub biopsji tkankowej
- Li (*light chains* – łańcuchy lekkie) – stosunek stężenia klonalnych do nieklonalnych wolnych łańcuchów lekkich w surowicy co najmniej 100 (przy czym stężenie łańcucha klonalnego w surowicy wynosi co najmniej 100 mg/l)
- M (*magnetic resonance* – tomografia rezonansu magnetycznego) – obecność więcej niż jednego ogniskowego nacieku w badaniu rezonansu kośćca o wymiarze co najmniej 5 mm.

Z kolei CRAB należy rozumieć jako:

- C (*calcium* – wapń) – stężenie wapnia w surowicy powyżej 0,25 mmol/l (1 mg/dl) górnej granicy wartości referencyjnej lub powyżej 2,75 mmol/l (> 11 mg/dl)
- R (*renal insufficiency* – niewydolność nerek) – stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 177 µmol/l (> 2 mg/dl) lub klirens kreatyniny < 40 ml/min (mierzony lub wyliczony)
- A (*anemia* – niedokrwistość) – stężenie hemoglobiny w surowicy 2 g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub poniżej 10 g/dl oraz
- B (*bones* – kości) – jako jedno lub więcej ognisko osteolityczne w klasycznym badaniu radiologicznym, tomografii komputerowej (TK) lub badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET/TK).

MGUS wykrywa się u ok. 5% osób w wieku powyżej 70 lat, częściej u mężczyzn. Około 80% przypadków szpiczaka powstaje w wyniku ewolucji MGUS innej niż IgM (non-IgM MGUS), a 20% – MGUS łańcuchów lekkich (LC-MGUS, *light-chain immunoglobulin MGUS*) [5].

W przypadku MGRS odpowiednio szybko przeprowadzona diagnostyka ma istotne znaczenie dla rokowania. W polskim systemie opieki zdrowotnej lekarze rodzinni mogą zlecić wykonanie następujących badań laboratoryjnych: morfologii krwi obwodowej z rozmazem, podstawowych badań układu krzepnięcia, panelu badań biochemicznych, elektroforezy białek osocza krwi, OB, badania ogólnego moczu, dobowej zbiórki moczu w celu oceny wielkości białkomoczu oraz badanie kału na krew utajoną. Spośród badań obrazowych lekarz rodzinny może zlecić: RTG – klatki piersiowej, czaszki, kręgosłupa, kończyn, oraz badanie ultrasonograficzne zarówno jamy brzusznej, jak i obwodowych węzłów chłonnych. Dodatkowo lekarz rodzinny może zlecić elektrokardiogram oraz gastroskopię i kolonoskopię. Badania endoskopowe mogą być szczególnie przydatne w diagnostyce amyloidozy AL. Stwarzają bowiem możliwość pobrania fragmentu błony śluzowej. Wszystkie wymienione badania mogą pomóc w ustaleniu rozpoznania gammapatii monoklonalnej z ewentualnym zajęciem narządowym. W przypadku podejrzenia MGRS w ramach dalszej diagnostyki nefrologicznej i hematologicznej można pogłębić diagnostykę laboratoryjną o wykonanie elektroforezy moczu, badania immunofiksacji krwi i moczu, określenie stężenia wolnych łańcuchów lekkich w surowicy krwi, a niekiedy i moczu. Niezwykle ważna jest możliwość przeprowadzenia badania szpiku z oceną cytologiczną oraz histopatologiczną. Ocena potencjalnej klonalności komórek opiera się na immunofenotypowaniu komórek plazmatycznych w szpiku kostnym. W badaniach dodatkowych istotne znaczenie z punktu widzenia terapeutycznego oraz prognostycznego mają identyfikacja wtórnego zajęcia nadnerczy, ocena zajęcia serca (stężenie peptydu natriuretycznego w surowicy krwi, zastosowanie echokardiografii, obrazowanie serca metodą rezonansu magnetycznego serca) i badania przewodnictwa nerwowego [6]. W kontekście oceny nefropatii występującej w MGRS istotne jest wykonanie biopsji nerki [7]. Analiza nefropatologiczna obejmuje ocenę bioptatu w mikroskopie świetlnym, fluorescencyjnym, elektronowym. Niekiedy występuje konieczność wykonania badania immuno-mikroskopowo-elektronowego. Niektórzy z autorów postulują wykorzystanie analizy proteomicznej w wybranych przypadkach [8]. W MGRS zmiany obserwowane w bioptacie nerki wynikają z dwóch głównych przyczyn. W pierwszym przypadku związane są z odkładaniem się w jej strukturach immunoglobulin lub ich fragmentów. Druga przyczyna wiąże się z aktywnością monoklonalnych białek jako autoprzeciwciał przeciwko składowym dopełniacza lub receptorom A_2 dla fosfolipazy [9]. Odkładanie się białka w różnych strukturach nerki i na różny sposób nie tyle wynika z samej ilości białka, ile jest związane z jej strukturą i właściwościami fizykochemicznymi. Uważa się, że to sekwencja aminokwasów łańcuchów lekkich determinuje skłonność do nefropatologii. Łańcuchy lekkie lambda kodowane przez gen *Vλ6a* uszkadzają strukturę kłębuszka prawdopodobnie poprzez reakcje z receptorem komórek mezangialnych [10]. Należy pamiętać, że niestwierdzenie jednego z lekkich łańcuchów w bada-

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 04.08.2025; 19:43,25

niu immunofluorescencyjnym nie wyklucza rozpoznania amyloidozy łańcucha lekkiego (AL, *amyloid light chain*). Spektrometria masowa może być przydatna w diagnostyce takich przypadków [11, 12]. W bioptacie nerki zajęcie kłębuszków nerkowych manifestuje się pod postacią depozytów o zorganizowanej oraz niezorganizowanej budowie. W pierwszym przypadku możemy obserwować włókienkowe kłębuszkowe zapalenie nerek (FGN, *fibrillary glomerulonephritis*), glomerulopatię immunotaktoidalną (GOMMID, *immunotactoid „rod-like structures tactoids" glomerulonephritis*), glomeralopatię związaną z krioglobulinemią typu I (*type I cryoglobulinemic glomerulonephritis*) oraz amyloidozą AL lub zdecydowanie rzadziej ciężkiego łańcucha (AH, *amyloid heavy chain*), ewentualnie współistnienie AL i AH. W tym ostatnim przypadku zmiany mogą dotyczyć także cewek i naczyń. Złogi bezpostaciowe powodują następujące typy zmian kłębuszkowych: chorobę depozytową monoklonalnych immunoglobulin (MIDD, *monoclonal immunoglobulin deposition disease*), rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek ze złogami monoklonalnej IgG (PGNMID, *proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits*), glomerulopatię C3 z gammapatią monoklonalną (*C3 glomerulopathy with monoclonal gammopathy*). Zmiany mogą dotyczyć także proksymalnych cewek nerkowych pierwotnie lub wtórnie, śródmiąższu. Wśród zmian w obrębie cewek nerkowych wyróżniamy proksymalną tubulopatię wywołaną łańcuchami lekkimi z zespołem Fanconiego, proksymalną tubulopatię bez złogów oraz histiocytozę ze złogami kryształów [13, 14].

LECZENIE GAMMAPATII MONOKLONALNEJ O ZNACZENIU NERKOWYM – ZAGADNIENIA OGÓLNE

Aktualne schematy leczenia MGRS opierają się na terapiach celowanych w odpowiedni patologiczny klon limfocytów B. Schematy te są także ekstrapolacją terapii stosowanych w przypadku równoważnego jawnego nowotworu. Przy wyborze odpowiedniego schematu leczenia MGRS niezwykle istotna jest analiza charakterystyki choroby nerek. Dotyczy ona szczególnie ryzyka progresji niewydolności nerek, obecności i nasilenia objawów pozanerkowych. W niewydolności nerek bardzo istotny jest dobór leków oraz ich dawek. W przypadku wczesnej diagnozy MGRS, kiedy funkcja nerek jest prawidłowa lub zbliżona do prawidłowej, uzyskujemy lepsze odległe wyniki. Biorąc pod uwagę to, że MGRS jest heterogenną oraz stosunkowo rzadką chorobą, leczenie powinno być prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach, mających możliwość stosowania różnych schematów z udziałem zespołów doświadczonych nefrologów, hematologów i nefropatologów. Według zaleceń International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 1–3 należy rozważyć zastosowanie chemioterapii, aby uzyskać spowolnienie progresji choroby do schyłkowej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego. Schematy, które można zastosować, oparte są na cyklofosfamidzie, bortezomibie lub talidomidzie albo bendamustynie. U wybranych chorych nieodpowiadających na inne schematy leczenia rozważa się wysokie dawki melfalanu z autologicznym przeszczepem szpiku. W przypadkach pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium od 4 do 5, którzy kwalifikują się do alloprzeszczepu nerki, należy rozważyć wdrożenie chemioterapii, w tym leczenia z zastosowaniem melfalanu. U chorych, którzy nie będą kandydatami do przeszczepienia nerki, nie udowodniono korzyści z wprowadzenia do leczenia chemioterapii [15]. Według najnowszych wytycznych najważniejszymi lekami stosowanymi w MGRS są inhibitory proteasomu – m.in. bortezomib [16]. Poprzez przerwanie kaskady aktywacji szlaków sygnałowych takich jak NF-κB, zmniejsza on białkomocz i hamuje postęp kłębuszkowego uszkodzenia nerek w przebiegu MGRS [17]. Z powodu swojej dostępności, stosunkowo dobrego profilu bezpieczeństwa, w wielu publikacjach jest uznawany za lek pierwszego wyboru w MGRS [18, 19]. Dodatkowo bortezomib idealnie nadaje się do włączenia w terapii indukcyjnej przed przeszczepieniem własnych komórek macierzystych (ASCT, *autologous stem cell transplantation*) w celu poprawy jej skuteczności [20]. W badaniu obejmującym 25 chorych z MGRS, w tym 12 wcześniej nieleczonych, zastosowano terapię opartą na daratumumabie. Mediana obserwacji grupy wynosiła 14 miesięcy. Całkowitą odpowiedź uzyskano u pięciu chorych (22%), bardzo dobrą odpowiedź częściową u kolejnych pięciu (22%) i częściową odpowiedź u siedmiu (30%) pacjentów z ogólnym wskaźnikiem odpowiedzi wynoszącym 74%. Dwóch z pięciu pacjentów z całkowitą odpowiedzią i dwóch pacjentów z początkowo wykrywalnymi klonami miało niewykrywalną minimalną chorobę resztkową. Terapia oparta na daratumumabie okazała się nową, interesującą opcją leczenia dla chorych z MGRS [21, 22].

Jednym z najnowszych schematów leczenia MGRS jest terapia oparta na daratumumabie. To nowe ludzkie przeciwciało monoklonalne wiążące się z receptorem CD_{38}. Pierwotnie został on zarejestrowany do leczenia nawracającego/opornego na leczenie szpiczaka plazmocytowego. Jego korzystny profil bezpieczeństwa oraz zwiększona skuteczność w porównaniu z innymi lekami doprowadziły do powszechnego włączenia go do leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz dalszych badań nad jego zastosowaniem w innych chorobach, takich jak: szpiczak tlący, MGUS, MGRS i amyloidoza [21]. Szczególnie trudne decyzje terapeutyczne dotyczą chorych, u których MGRS doprowadził do schyłkowej niewydolności nerek wymagającej transplantacji nerki i u których doszło do nawrotu choroby nerek. W pracy Leunga i Dingli

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 04.08.2025; 19:43,25

opisano skuteczne zastosowanie wenetoklaksu u chorego z nawrotem amyloidozy AL z translokacją (11; 14) w przeszczepionej nerce, a u którego leczenie bortezomibem i daratumumabem było nieskuteczne [23].

SCHEMATY LECZENIA MGRS W ZALEŻNOŚCI OD CHARAKTERU ZMIAN PATOLOGICZNYCH W NERCE

Amyloidoza układowa AL, AH, AHL stanowi istotny problem terapeutyczny. Podstawowym celem terapii jest wyeliminowanie klonu plazmocytów odpowiedzialnego za produkcję białka amyloidu. W terapii amyloidozy łańcucha lekkiego wykorzystuje się schematy leczenia oparte na cyklofosfamidzie, bortezomibie i deksametazonie (CyBorD). Na kolejnym etapie leczenia należy rozważyć ASCT poprzedzone wysokodawkową terapią melfalanem. ASCT rozważa się u młodych chorych we wczesnym stadium amyloidozy według klasyfikacji Mayo, tzn. I lub II stadium [24]. W badaniu III fazy o akronimie ANDROMEDA porównano skuteczność leczenia chorych z amyloidozą AL schematem daratumumab-CyBorD vs CyBorD. Grupa badana obejmowała 28 chorych. Pacjenci otrzymywali podskórny daratumumab (DARA SC) co tydzień w cyklu pierwszym i cyklu drugim, co 2 tygodnie w cyklach od trzeciego do szóstego, a następnie co 4 tygodnie przez okres do 2 lat. CyBorD był podawany co tydzień przez sześć cykli. Wyniki badania wykazały, że schemat leczenia z daratumabem podawanym podskórnie jest obiecującym leczeniem amyloidozy AL. Ogólny wskaźnik odpowiedzi hematologicznej wynosił 96%, przy całkowitej odpowiedzi hematologicznej u 15 (54%) pacjentów [25].

Włókienkowe kłębuszkowe zapalenie nerek (FGN, *fibrillary glomerulonephritis*) jest rzadką pierwotną chorobą kłębuszkową. W największym, obejmującym 66 chorych badaniu dotyczącym tego typu zapalenia kłębuszków nerkowych stosowano różne schematy terapii. Obejmowały one leczenie nefroprotekcyjne, leczenie cyklofosfamidem, mykofenolanem mofetylu, lenalidomidem, azatiopryną, glikokortykosteroidoterapię. Pomimo stosowania różnych schematów leczenia rokowanie jest złe i u prawie połowy pacjentów rozwija się schyłkowa niewydolność nerek [26].

Schematy leczenia glomerulopatii immunotaktoidalnej (ITG, *immunotactoid glomerulopathy*) były początkowo oparte na glikokortykosteroidach z cyklofosfamidem albo melfalanem, samym chlorambucylem bądź cyklofosfamidem i winkrystyną lub doksorubicyną [27]. Ostatnie zalecenia wskazują na korzyści ze stosowania schematów z wykorzystaniem bortezomibu, cyklofosfamidu i/lub bendamustyny oraz glikokortykosteroidów. W przypadkach ITG w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej chorzy odnoszą korzyść z zastosowania rytuksymabu [6].

W MGRS w przebiegu krioglobulinemii typu 1 leczenie powinno być nakierowane na przyczynę pierwotną. Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek i dyskrazją plazmocytów powinni być leczeni z wykorzystaniem bortezomibu, cyklofosfamidu i/lub talidomidu. W szpiczaku plazmocytowym jedną z opcji terapii jest ASCT. Rytuksymab zaleca się w przypadku obecności klonów limfocytów B oraz antygenu CD20, powodujących rozrosty limfoplazmocytowe [6, 13].

W MIDD i przewlekłej chorobie nerek w stadium I–III terapia powinna być oparta na bortezomibie. Przy dobrym stanie chorego należy rozważyć ASCT. Przy PChN w stadium IV–V pacjent powinien być kwalifikowany do przeszczepu nerki, terapii opartej na bortezomibie, a następnie ASCT. Jeśli chory nie kwalifikuje się do przeszczepu nerki, terapia jest oparta na bortezomibie [15].

Decyzja o rozpoczęciu leczenia w MGRS może być wyzwaniem, szczególnie w przypadku niewykrywalnej dysproteinemii lub braku wyraźnych dowodów występowania choroby klonalnej w szpiku kostnym. Wśród różnych rodzajów chorób nerek z monoklonalnym osadzaniem IgG, PGNMID ma jeden z najniższych wskaźników wykrywania odpowiedniej dysproteinemii. U 10 pacjentów z PGNMID opisanych przez Nasra i wsp. tylko 5 miało wykrywalne białko monoklonalne w surowicy krwi [28]. W innym badaniu kohortowym z 37 pacjentami z PGNMID, tylko 10 miało dysproteinemię w momencie rozpoznania [29]. PGMID jest rzadką formą rozplemowego zapalenia kłębuszków nerkowych zaliczaną do MGRS. W przewlekłej chorobie nerek w stadium I–II oraz z białkomoczem poniżej 1 g/24 h terapia jest ograniczona do leczenia nefroprotekcyjnego. Przy wzroście białkomoczu powyżej 1 g/24 h lub narastaniem niewydolności nerek do stadium III–IV do rozważenia jest chemioterapia z ASCT lub bez autologicznego przeszczepu szpiku. W V stadium przewlekłej choroby nerek pacjent kwalifikuje się do przeszczepu nerki, chemioterapii, a następnie ASCT. Chemioterapia oparta na cyklofosfamidzie, bortezomibie i deksametazonie zastosowana przed przeszczepem nerki może być korzystna. W PGMID, u podłoża którego leży proliferacja klonów limfocytów B, można stosować schematy oparte na rytuksymabie [30, 31].

Glomerulopatia C3 z gammapatią monoklonalną jest jednostką chorobową wynikającą z zaburzeń alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza. W grupie 32 pacjentów Mayo Clinic z C3GN, u 10 chorych występowały dowody na obecność immunoglo-

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 04.08.2025; 19:43,25

buliny monoklonalnej w surowicy. Chorzy otrzymywali różne schematy leczenia. Obejmowały one sam prednizon lub w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym, w tym z azatiopryną, cyklofosfamidem lub mykofenolanem mofetylu. Jeden z chorych z poprawą otrzymywał schemat zawierający deksametazon i bortezomib. Kolejny pacjent z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej był leczony sześcioma cyklami rytuksymabu, cyklofosfamidu, winkrystyny i prednizonu (R-CVP) [32]. Dane kliniczne i histopatologiczne sugerują także dobrą odpowiedź na ekulizumab (przeciwciało monoklonalne przeciw składowej dopełniacza C5) w przypadkach chorych z nawracającą glomerulopatią C3 wywołaną gammapatią monoklonalną po przeszczepie allogennym nerki [33].

W proksymalnej tubulopatii wywołanej łańcuchami lekkimi z zespołem Fanconiego (LCPT, *light chain proximal tubulopathy*) i przewlekłej chorobie nerek w stadium I–III chemioterapia oparta jest na bortezomibie, cyklofosfamidzie, talidomidzie i bendamustynie. W przypadkach chorych, u których nie obserwuje się skuteczności ww. schematu, można rozważyć ASCT. W stadium IV–V chorego kwalifikuje się do przeszczepu nerki oraz terapii opartej na bortezomibie, a następnie ASCT. Jeśli chory nie kwalifikuje się do przeszczepu nerki, stosuje się leczenie objawowe [14].

PODSUMOWANIE

Gammapatia monoklonalna o znaczeniu nerkowym jest stosunkowo nową jednostką chorobową. Diagnostyka chorego, u którego podejrzewa się MGRS, nie jest łatwa i wymaga nie tylko dostępu do odpowiednich metod badawczych, lecz także współpracy wielospecjalistycznej obejmującej nefrologów, hematologów, nefropatologów. Tworzenie wyspecjalizowanych ośrodków skupiających zarówno odpowiednie metody diagnostyczne, jak i doświadczony personel medyczny w sposób zdecydowany może zmniejszyć chorobowość, a także śmiertelność pacjentów z MGRS. Ośrodki te powinny mieć dostęp do nowoczesnych terapii rekomendowanych na podstawie aktualnych badań klinicznych.

For non-commercial use only

Piśmiennictwo

1. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. Blood. 2012; 120(22): 4292-5. http://doi.org/10.1182/blood-2012-07-445304.
2. Menè P, De Alexandris L, Moioli A et al. Monoclonal Gammopathies of Renal Significance: Renal Biopsy and Beyond. Cancers (Basel). 2020; 12(7): 1741. http://doi.org/10.3390/cancers12071741.
3. Leung N, Bridoux F, Batuman V et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Nat Rev Nephrol. 2019; 15(1): 45-59. http://doi.org/10.1038/s41581-018-0077-4. Erratum in: Nat Rev Nephrol. 2019; 15(2): 121.
4. Steiner N, Göbel G, Suchecki P et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. Oncotarget. 2017; 9(2): 2344-56. http://doi.org/10.18632/oncotarget.23412.
5. Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2018/2019. Acta Acta Haematologica Polonica. 2018; 49(4): 157-206.
6. Jain A, Haynes R, Kothari J et al. Pathophysiology and management of monoclonal gammopathy of renal significance. Blood Adv. 2019; 3(15): 2409-23. http://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019031914.
7. Fish R, Pinney J, Jain P et al. The incidence of major hemorrhagic complications after renal biopsies in patients with monoclonal gammopathies. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5(11): 1977-80. http://doi.org/10.2215/CJN.00650110.
8. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. Kidney Int. 2015; 87(4): 698-711. http://doi.org/10.1038/ki.2014.408.
9. Ciocchini M, Arbelbide J, Musso CG. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): the characteristics and significance of a new meta-entity. Int Urol Nephrol. 2017;49(12):2171-2175. http://doi.org/10.1007/s11255-017-1594-y.
10. Usnarska-Zubkiewicz L, Dębski J, Kuliczkowski K. Jak obecnie leczyć chorego na szpiczaka mnogiego z niewydolnością nerek? Acta Haematologica Polonica. 2011; 42(2): 215-25.
11. Spodzieja M, Rodziewicz-Motowidło S, Szymanska A. Hyphenated Mass Spectrometry Techniques in the Diagnosis of Amyloidosis. Curr Med Chem. 2019; 26(1): 104-20. http://doi.org/10.2174/0929867324666171003113019.
12. Sethi S, Theis JD, Leung N et al. Mass spectrometry-based proteomic diagnosis of renal immunoglobulin heavy chain amyloidosis. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5(12): 2180-7. http://doi.org/10.2215/CJN.02890310. Epub 2010.
13. Skwierawska K, Waszczuk-Gajda A, Perkowska-Ptasińska A et al. Gammapatie monoklonalne o znaczeniu nerkowym. Acta Haematologica Polonica. 2018; 49(2): 50-8.
14. Jain A, Haynes R, Kothari J et al. Pathophysiology and management of monoclonal gammopathy of renal significance. Blood Adv. 2019; 3(15): 2409-23. http://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019031914.
15. Fermand JP, Bridoux F, Kyle RA et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). Blood. 2013; 122(22): 3583-90. http://doi.org/10.1182/blood-2013-05-495929. Epub 2013.
16. Amaador K, Peeters H, Minnema MC et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) histopathologic classification, diagnostic workup, and therapeutic options. Neth J Med. 2019; 77(7): 243-54.
17. Gandolfi S, Laubach JP, Hideshima T et al. The proteasome and proteasome inhibitors in multiple myeloma. Cancer Metastasis Rev. 2017; 36(4): 561-84. http://doi.org/10.1007/s10555-017-9707-8.
18. Huang J, Sun C, Su H et al. Bortezomib-Based Chemotherapy with Autologous Stem Cell Transplantation for Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: A Case Report and Literature Review. Kidney Blood Press Res. 2019; 44(4): 858-69. http://doi.org/10.1159/000501314. Epub 2019.
19. Khera A, Panitsas F, Djebbari F et al. Long term outcomes in monoclonal gammopathy of renal significance. Br J Haematol. 2019; 186(5): 706-16. http://doi.org/10.1111/bjh.15987. Epub 2019.

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 04.08.2025; 19:43,25

20. Leung N, Drosou ME, Nasr SH. Dysproteinemias and Glomerular Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2018; 13(1): 128-39. http://doi.org/10.2215/CJN.00560117. Epub 2017.
21. Dima D, Dower J, Comenzo RL et al. Evaluating Daratumumab in the Treatment of Multiple Myeloma: Safety, Efficacy and Place in Therapy. Cancer Manag Res. 2020; 12: 7891-903. http://doi.org/10.2147/CMAR.S212526.
22. Kastritis E, Theodorakakou F, Roussou M et al. Daratumumab-based therapy for patients with monoclonal gammopathy of renal significance. Br J Haematol. 2020. http://doi.org/10.1111/bjh.17052. Epub ahead of print.
23. Leung N, Dingli D. Venetoclax in a Patient With Light Chain Deposition Disease Secondary to MGRS That Progressed After Kidney Transplantation. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020; 20(8): e488-e491. http://doi.org/10.1016/j.clml.2020.03.013. Epub 2020.
24. Cibeira MT, Sanchorawala V, Seldin DC et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long--term results in a series of 421 patients. Blood. 2011; 118(16): 4346-52. http://doi.org/10.1182/blood-2011-01-330738. Epub 2011.
25. Palladini G, Kastritis E, Maurer MS et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. Blood. 2020; 136(1): 71-80. http://doi.org/10.1182/blood.2019004460.
26. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD et al. Fibrillary glomerulonephritis: a report of 66 cases from a single institution. Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6(4): 775-84. http://doi.org/10.2215/CJN.08300910. Epub 2011.
27. Bridoux F, Hugue V, Coldefy O et al. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid (microtubular) glomerulopathy are associated with distinct immunologic features. Kidney Int. 2002; 62(5): 1764-75. http://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00628.x.
28. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: a distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. Kidney Int. 2004; 65(1): 85-96. http://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00365.x.
29. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. J Am Soc Nephrol. 2009; 20(9): 2055-64. http://doi.org/10.1681/ASN.2009010110.
30. Gumber R, Cohen JB, Palmer MB et al. A clone-directed approach may improve diagnosis and treatment of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits. Kidney Int. 2018; 94(1): 199-205.
31. Chauvet S, Frémeaux-Bacchi V, Petitprez F et al. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy--associated C3 glomerulopathy. Blood. 2017; 129(11): 1437-47. http://doi.org/10.1182/blood-2016-08-737163. Epub 2017.
32. Zand L, Kattah A, Fervenza FC et al. C3 glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy: a case series. Am J Kidney Dis. 2013; 62(3): 506-14. http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.02.370. Epub 2013.
33. Moog P, Jost PJ, Büttner-Herold M. Eculizumab as salvage therapy for recurrent monoclonal gammopathy-induced C3 glomerulopathy in a kidney allograft. BMC Nephrol. 2018; 19(1): 106. http://doi.org/10.1186/s12882-018-0904-7.

For non-commercial use only

Wkład autorów/Authors' contributions:
Grzegorz Kade: 25%; Sebastian Spaleniak: 25%; Janusz Hałka: 25%; Stefan Antosiewicz: 25%.

Konflikt interesów/Conflict of interests:
Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:
Nie występuje.

Etyka/Ethics:
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 04.08.2025; 19:43,25