

Artigo / Article

Mieloma Múltiplo e insuficiência renal

Multiple Myeloma and renal insufficiency

Angelo Maiolino¹Roberto J.P. Magalhães²

A insuficiência renal (IR) é uma complicação freqüente em pacientes com mieloma múltiplo (MM) podendo estar presente em 35% dos pacientes ao diagnóstico e em mais de 50% durante a evolução da doença. O mecanismo mais freqüente de IR é o assim chamado "rim do mieloma" decorrente da excreção de cadeias leves provocando um dano tubular. Outros mecanismos de IR são o depósito tissular de cadeias leves e a Síndrome de Fanconi Adquirida. Determinados fatores podem precipitar e agravar a IR tais como a hipercalemia, hiperuricemia, desidratação, hiperviscosidade e drogas nefrotóxicas. O tratamento de suporte deve ser feito em todos os pacientes e nos casos em que a função renal não possa ser revertida deve ser considerado o tratamento dialítico. O tratamento específico do MM em pacientes com IR tem papel importante e impacto na sobrevida. A quimioterapia inicial mais adequada é VAD ou combinação de ciclofosfamida e dexametasona. Quimioterapia em altas doses e transplante autólogo podem ser considerados para pacientes com idade inferior a 60 anos e um bom performance status (PS). Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(1):86-91.

Palavras-chave: Mieloma múltiplo; insuficiência renal.

Introdução

A insuficiência renal (IR) está presente em 20% a 35% dos pacientes com mieloma múltiplo (MM) ao diagnóstico, e esse número pode subir para até 50% considerando toda a evolução da doença.¹

O grau de acometimento inicial é variável, sendo que a maior parte dos pacientes tem grau moderado de IR na apresentação, com níveis de creatinina menores que 4 mg/dl, podendo eventualmente apresentar reversão do quadro.²

A presença de IR ao diagnóstico está relacionada a grande carga tumoral, sendo que a maioria desses pacientes está em estágio avançado de doença.³

Patogênese da IR

Várias situações podem estar relacionadas à IR no MM (Tabela 1). Acredita-se que diferenças estruturais das cadeias

as leves podem acarretar diferentes formas de toxicidade específica para o rim levando a sua deposição e causando danos tanto nos túbulos renais como na membrana basal glomerular.¹ O dano tubular é o mais comum, gerando obstrução local e insuficiência renal progressiva. Esse dano é amplificado por vários fatores presentes na patogênese do MM, como a hipercalemia, a desidratação e o uso de drogas nefrotóxicas (Tabela 2).

De forma menos freqüente, as cadeias leves também podem gerar dano renal através de depósito no glomérulo, acarretando um quadro predominante de síndrome nefrótica que pode ser agravado por IR3 (Figura 1).

Excreção de cadeias leves

A excreção de cadeias leves causa dano tubular gerando uma nefropatia obstrutiva conhecida como "rim do mieloma". Essa nefropatia caracteriza-se por três componentes principais: atrofia tubular renal proximal, formação

¹ Professor adjunto, Departamento de Clínica Médica, Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, UFRJ.

² Coordenador do Programa de Transplante de Medula Óssea do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

³ Médico do Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Correspondência: Angelo Maiolino

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

Av. Brigadeiro Trompowsky, s/no – Cidade Universitária – Ilha do Fundão

21941-590 – Rio de Janeiro-RJ – Brasil

Tel: (21) 2562-2462

E-mail: maiolino@hucff.ufrj.br

Tabela 1. Causas de insuficiência renal no mieloma múltiplo

Excreção de cadeias leves
Nefropatia obstrutiva (Rim do mieloma)
Depósito de imunoglobulina
Amiloidose (AL)
Doença de depósito de imunoglobulinas (DDIM)
Disfunção tubular
Síndrome de Fanconi adquirida

Tabela 2. Fatores precipitantes da insuficiência renal em pacientes com mieloma múltiplo

Hipercalemia
Infecção
Desidratação
Diarréia
Vômitos
Drogas nefrotóxicas
Antiinflamatórios não hormonais
IECA
Aminoglicosídeos
Anfotericina B
Hiperuricemia
Hiperviscosidade
Uso de contrastes endovenosos
IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina

de cilindros eosinofílicos no túbulo distal e inflamação com fibrose intersticial. O achado histopatológico característico é a presença de cilindros eosinofílicos de cadeias leves no interior do lúmen dos túbulos renais envoltos por células gigantes multinucleadas gerando uma reação tipo "corpo estranho" nos túbulos distais e ducto coletor. Estudos de imunofluorescência e de ultra-estrutura dos cilindros identificam nesses casos a mucoproteína de Tamm-Horsfall, que é sintetizada pelas células tubulares distais.⁵

Depósito tissular de cadeias leves

Depósito glomerular de cadeias leves, amilóide ou não amilóide, leva à manifestação de síndrome nefrótica nos pacientes com MM. O depósito amilóide consiste de estruturas fibrilares compostas por cadeias leves identificadas pelo corante vermelho do congo. Na prática, o exame tissular é positivo quando apresenta birrefringência na luz polarizada assumindo uma cor verde-maçã. A localização mais comum de acometimento é na membrana basal e mesângio.⁵

Em contrapartida, a doença de depósito tissular de cadeias leves (DDTCL) ou mais recentemente conhecida como doença de depósito de imunoglobulina monoclonal (DDIM) se apresenta como um depósito não-fibrilar (vermelho congo-negativa) composto por cadeias leves, podendo também conter fragmentos de cadeia pesada. Em ge-

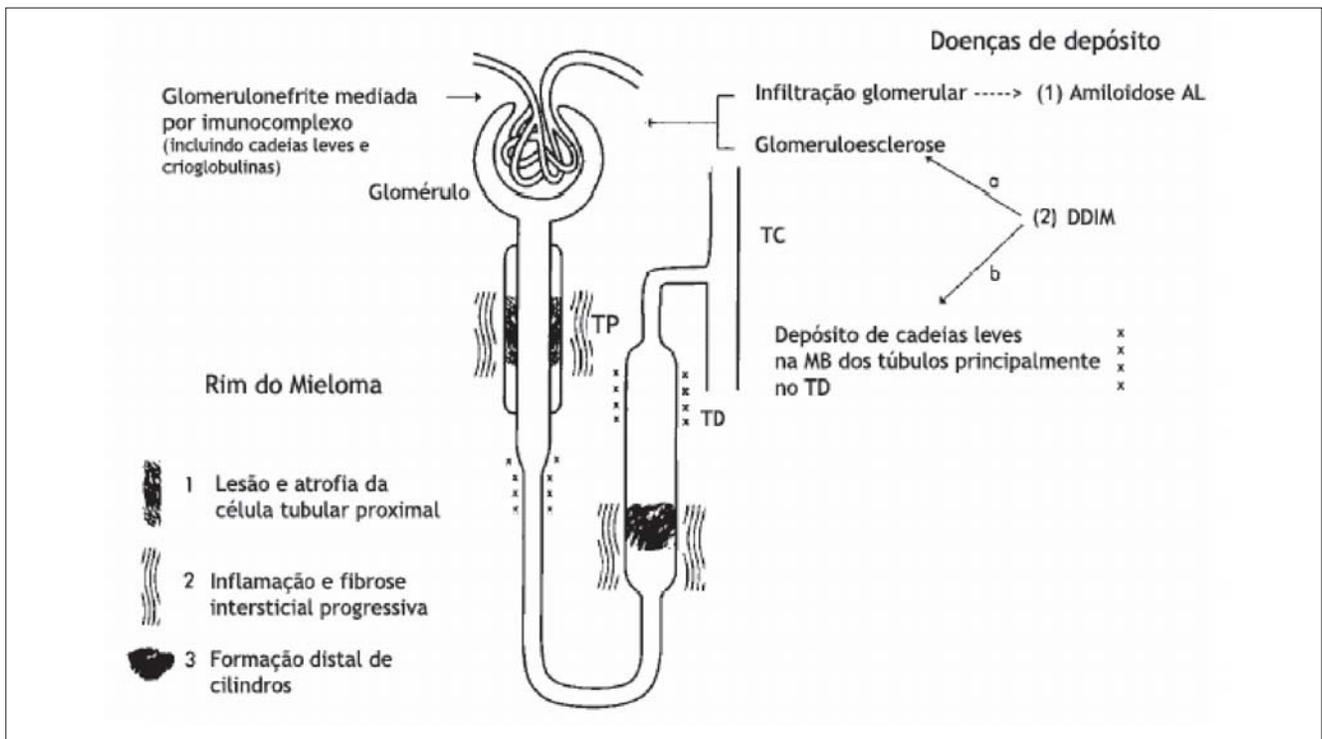


Figura 1. Representação esquemática da nefrototoxicidade gerada pelas cadeias leves no MM

TP-Túbulo proximal , TD-Túbulo distal, TC-Tubo coletor. Figura adaptada de Clark AD. Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma. Blood reviews 1999; 13 (2):79 – 90.

ral, na DDIM a proteína de cadeia leve envolvida é *kappa* enquanto na amilodose é *lambda*.⁶

Do ponto de vista clínico, a DDIM se manifesta mais frequentemente com síndrome nefrótica e destaca-se pelo potencial de rápida evolução para IR simulando um quadro de glomerulonefrite, o que difere da evolução da amilodose renal. O achado histológico mais comum é glomerulosclerose nodular mimetizando um quadro do rim diabético ou glomerulonefrite membranoproliferativa.⁶

Disfunção tubular

Uma outra forma de disfunção renal no MM, raramente encontrada, é a uma Síndrome de Fanconi Adquirida. Essa condição é caracterizada por uma falha na capacidade de reabsorção dos túbulos renais proximais, resultando em glicosúria, aminoacidúria, hipouricemia e hipofosfatemia. Geralmente o diagnóstico é obtido casualmente em um paciente assintomático sendo os achados clínicos mais frequentemente encontrados IR leve e dor óssea devido à osteoporose.⁷

O papel da hipercalemia

A hipercalemia está presente em 15% a 30% dos pacientes com MM. Os sinais e sintomas mais comuns que levam a suspeita diagnóstica são: confusão mental, poliúria, polidipsia, constipação, náuseas e vômitos.

A patogênese da IR na hipercalemia está relacionada a hipercalemiúria, que acarreta um aumento da diurese por osmose e conseqüentemente depleção volêmica e IR pré-renal. Em adição a este mecanismo, o depósito de cálcio também pode comprometer o rim levando a um quadro de nefrite intersticial.⁸

Quando devemos realizar biópsia renal?

No momento de decidir quanto à realização ou não de biópsia renal no paciente com MM é importante definir qual a manifestação renal que está presente. Nos casos de MM sintomático que apresentam IR com proteinúria em decorrência da excreção de cadeias leves, o estudo histopatológico renal é geralmente de pouca valia já que provavelmente estaremos diante de um quadro típico de "rim do mieloma". Neste caso, um exame invasivo não forneceria informações adicionais expondo o paciente ao risco de maiores complicações. No entanto, nos casos em que a manifestação principal é a síndrome nefrótica acompanhada ou não de IR, o principal diagnóstico a ser considerado seria amilodose renal ou mais raramente DDIM, sendo a biópsia renal uma importante ferramenta para o diagnóstico.⁸

Reversibilidade da insuficiência renal

A reversibilidade da IR em pacientes com mieloma varia de 20% até 60%. Alguns estudos relacionam os níveis inici-

ais de creatinina com a possibilidade de reversão da IR. Aproximadamente 50% dos pacientes com creatinina menor que 4 mg/dl ao diagnóstico apresentarão recuperação da função renal. Em contrapartida, naqueles pacientes em que a creatinina atinge valores superiores a 4 mg/dl, a expectativa de recuperação é inferior a 10%.⁹

Em um estudo realizado com 94 pacientes de uma única instituição foram identificados os seguintes fatores preditivos de reversibilidade da IR: proteinúria inferior a 1g/24horas, níveis de cálcio maiores que 11,5 mg/dl e creatinina inferior a 4 mg/dl.⁹

Em geral, pacientes com IR atribuída a hipercalemia e desidratação têm maior chance de restabelecimento da função renal do que os pacientes que apresentam formação de cilindros densos com lesão tubular extensa.

Nos casos que necessitam de diálise, a reversibilidade do quadro é inferior a 10%, sendo que raramente ocorre recuperação da função renal após quatro meses de uso de hemodiálise.^{10,11}

Tratamento convencional

O esquema de quimioterapia convencional (QC) oral considerado padrão para pacientes idosos, com comorbidades e *performance status* baixo é o melfalano associado a prednisona (MP). Em pacientes com IR e MM as taxas de resposta (TR) da QC variam entre 40%-50%.¹²

Em um estudo que comparou a resposta da QC entre pacientes com IR e sem IR foram observados resultados inferiores no primeiro grupo (39% versus 56%). A explicação para este achado seria uma maior mortalidade precoce nos pacientes com IR. De fato, quando os grupos foram novamente comparados excluindo os óbitos ocorridos nos dois primeiros meses do diagnóstico, os resultados obtidos foram similares, ficando assim demonstrado que a resposta ao tratamento é independente do *status* da função renal. Outro dado relevante é que nos pacientes que necessitam de diálise ao diagnóstico e sobrevivem aos primeiros dois meses, a TR também é semelhante aos que possuem função renal normal.¹¹

A utilização do esquema MP em pacientes com IR é dificultada pela variação da biodisponibilidade do melfalano, que é uma droga que passa por hidrólise e excreção renal. Sempre é necessário o ajuste de dose para pacientes com uma depuração de creatinina <40 a 50 ml/min sendo recomendada a redução da dose em 50%. Considerando que a absorção oral do melfalano também é variável, fica imprevisível estimar a dose real a ser usada, criando um dilema entre a incerteza de oferecer um tratamento efetivo com dose reduzida ou correr o risco de gerar complicações como toxicidade medular e infecções em uma população de pacientes que, em geral, tem doença mais grave no diagnóstico. A recomendação atual é evitar a utilização deste esquema para pacientes com IR.¹¹

Por outro lado, quando se utiliza o esquema de vincristina, doxorrubicina e dexametasona (VAD) é possível obter uma rápida redução da produção de cadeias leves superando os resultados do protocolo MP.¹² Embora esta informação não tenha sido objeto de estudos clínicos, é consenso geral na literatura que esta é uma opção viável para pacientes com MM e IR. Entre os pontos favoráveis à sua utilização está o fato de que não há necessidade de correção da dose pelo clearance de creatinina.

Contudo, em alguns subgrupos, o protocolo VAD não é adequado, principalmente em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e gravemente enfermos com baixo PS. Uma opção nestas circunstâncias seria a utilização de um esquema com pouca toxicidade medular como ciclofosfamida isolada na forma de pulsos (800 a 1.000 mg a cada três semanas) acompanhada de pulsos de dexametasona (40 mg d1-d4 a cada três semanas).¹³

Quimioterapia em altas doses (QAD) com transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (Auto TMO)

O grupo da Universidade de Arkansas avaliou 81 pacientes com MM e IR no momento do transplante. Destes, 38 encontravam-se em programa de diálise. A mediana de idade era de 53 anos (29-69 anos). Para a mobilização de células-tronco, utilizou-se G-CSF isoladamente em 51 pacientes, e quimioterapia mais G-CSF em 27 pacientes. Melfalano 200 mg/m² foi utilizado como QAD em 60 pacientes (27 em diálise). Devido à toxicidade excessiva, os 21 pacientes subsequentes receberam dose reduzida de melfalano (140 mg/m²). Um segundo transplante foi efetuado em 31 pacientes (11 em diálise). A mortalidade relacionada ao transplante foi de 6% após o primeiro e 13% após o segundo Auto TMO. Os autores concluíram que a IR não tem impacto na qualidade da coleta de células-tronco e não prolonga o tempo de recuperação do enxerto. O regime MEL140 tem toxicidade aceitável, com eficácia comparável à do MEL200, e deve ser o regime de escolha neste grupo de pacientes.^{14,15}

Tratamento de suporte

Manejo inicial

Desidratação e hipovolemia podem ser agravantes da condição renal, sobretudo quando acompanhadas de hipercalemia. Portanto, a conduta inicial a ser assumida para a maioria dos casos é reposição volêmica vigorosa principalmente em pacientes com hipotensão e sinais clínicos de desidratação.

A reposição pode ser feita com salina isotônica (cristalóides) a uma taxa de 150 ml/h com ajuste para obter um débito urinário 100-150 ml/h (aproximadamente 3l/dia). O racional desta prática é a redução da concentração de cadeias leves no lúmen tubular, diminuindo a concentração de cloreto de

sódio e produzindo alto fluxo urinário para minimizar a precipitação de cadeias leves. Acrescenta-se a isto o fato da hiperidratação também atuar na correção da hipercalemia e da hiperuricemia. Quando o quadro inicial for de IR oligoanúrica ou em pacientes com ICC, a reposição hídrica deve ser feita cuidadosamente e com monitorização das pressões de enchimento cardíaco. Em geral não se deve ultrapassar hidratação em intervalo de tempo superior a 24 horas, caso a função renal não se restabeleça claramente com essa medida inicial. Em casos de hipervolemia, podem ser utilizados diuréticos de alça embora existam evidências que esta classe de fármacos não deve ser usada de maneira indiscriminada. Alguns trabalhos demonstram que os diuréticos de alça aumentam a concentração tubular de cloreto de sódio e criam um microambiente tubular favorável à agregação de cadeias leves e de proteínas de Tamm-Horsfall, podendo promover a formação de cilindros nos pacientes com "rim do mieloma". Por outro lado, em pacientes com hipercalemia e IR, o tratamento inicial deve ser feito com hidratação acompanhada de diuréticos de alça e, em casos mais graves, associada de bisfosfonatos.^{17,18.}

Plasmaférese

Estudos da década de 80 sugeriam que a remoção de cadeias leves por plasmaférese poderia reduzir o dano renal progressivo prevenindo a doença renal irreversível. Um estudo randomizado avaliou 29 pacientes portadores de MM e IR grave (24 em diálise), comparando quimioterapia e plasmaférese *versus* quimioterapia. Dos 15 pacientes que fizeram plasmaférese, 13 atingiram creatinina menor que 2,5 mg/dl enquanto apenas dois pacientes dos 14 tratados com quimioterapia ficaram independentes de diálise. O grupo da plasmaférese obteve sobrevida em um ano de 66% contra 28% do grupo controle.¹⁹

No entanto, um estudo multicêntrico canadense publicado em 2005 com 97 pacientes randomizados para receber plasmaférese e quimioterapia ou quimioterapia isoladamente não demonstrou diferença entre os dois grupos quando avaliados através de um desfecho composto de óbitos, dependência de diálise ou clearance < 30 ml/min.²⁰ Este trabalho foi acompanhado de um editorial que sugeriu que a plasmaférese não deve ser recomendada rotineiramente para pacientes com MM.²¹ Entretanto, este estudo teve limitações, devido a somente 76 dos 97 pacientes realmente poderem se beneficiar da plasmaférese (devido à confirmação da presença de cadeias leves no plasma) e também pelo fato do grupo controle ter recebido mais tratamento com VAD do que com o esquema MP.²¹

Alguns estudos sugerem que, quando a IR é grave, a ponto de necessitar de diálise, não há benefício com a utilização da plasmaférese, enquanto os pacientes com IR não-oligúrica, que não estão em diálise, beneficiam-se do procedimento. Em geral são realizadas cinco a sete sessões em um total de dez dias com reposição de plasma para evitar san-

gramento por deficiência de fatores de coagulação. Outros centros seguem um protocolo menos intenso com uma sessão a cada três dias em um total de cinco sessões fazendo reposição de albumina 5%, não havendo necessidade de reposição de plasma.²²

O papel da hemodiálise

A frequência de pacientes com MM e IR que apresentam indicação de suporte dialítico varia entre 2% a 13%. A taxa de mortalidade precoce em pacientes com MM e IR nos dois primeiros meses do diagnóstico alcança 30%. Em dois estudos, a sobrevida mediana de pacientes em diálise com MM foi de aproximadamente dois anos com 1/3 dos pacientes apresentando sobrevida superior a três anos. Isto indica que pacientes dependentes de diálise têm benefício em receber tratamento específico para o MM.²³

Conclusão

A insuficiência renal é uma manifestação freqüente no mieloma múltiplo. Sua presença no diagnóstico é indicativa de alta carga tumoral, exigindo maiores cuidados de suporte inicial. A despeito de um quadro clínico desfavorável inicialmente, todos os pacientes com MM e IR devem passar por uma avaliação clínica criteriosa quanto à possibilidade de receber os tratamentos disponíveis. Estes pacientes devem ser considerados para tratamento específico incluindo primeira linha com VAD ou ciclofosfamida e dexametasona. Auto TMO pode ser recomendado para pacientes com menos de 60 anos, com bom PS. Em estudos futuros aguardamos a definição do papel da plasmaférese e da inserção de novas drogas como o bortezomibe.

Recomendações

- Suporte:
 - rim do mieloma → Hidratar e alcalinizar, evitar diuréticos de alça
 - hipercalcemia → Hidratar, usar diuréticos de alça, evitar alcalinização, bisfosfonatos
- Quimioterapia convencional: evitar esquema MP, considerar VAD ou ciclofosfamida + dexametasona (tratamento inicial)
- Quimioterapia em altas doses: Bom PS e idade inferior a 60 anos, reduzir condicionamento para MEL 140 mg/m²
- Plasmaférese: papel controverso, reservar para casos de certeza de rim do mieloma em pacientes não- dependentes de diálise
- Hemodiálise: cuidado de suporte indicado para todos os pacientes com perda acentuada da função renal com perspectiva de tratamento específico.

Abstract

Renal insufficiency is a frequent complication in patients with Multiple Myeloma (MM). It occurs in 35% of newly diagnosed patients and in more than 50% during the evolution of the disease. The most frequent mechanism of renal failure is the so-called "myeloma kidney", which is the renal tubular damage caused by the excretion of light chains. Other mechanisms of renal damage are light chain tissue deposition and acquired Fanconi's syndrome. This renal impairment might be aggravated by precipitating factors such as hypercalcemia, hyperuricemia, dehydration, hyperviscosity, and nephrotoxic drugs. Supportive measures must be taken for all patients; for those with an irreversible renal function, dialysis must be considered. Specific myeloma treatment has an important prognostic value for patients with renal impairment. The recommendation of induction treatment is VAD or a combination of cyclophosphamide and dexamethasone. High dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplant can be considered for under 60-year-old patients with a good performance status. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(1):86-91.

Key words: Multiple myeloma; renal insufficiency.

Referências Bibliográficas

1. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma: pathogenesis and prognostic implications. *Archives of Internal Medicine* 1990;150:1.693-95.
2. Clark AD, Shetty A, Soutar R. Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma. *Blood Reviews* 1999;70-90.
3. Knudsen L, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on prognosis. *European Journal of Haematology* 2000; 65:175-81.
4. Bladé J. Management of renal, hematologic, and infectious complications. In: Malpas, Bergsagel, Kyle, Anderson, editors. *Myeloma Biology and Management*. Third Edition. 2004. p. 251-267.
5. Gertz M, Lacy M, Dispenzieri A. Amyloidosis. *Hematology Oncology Clinics of North America* 1999;13:1.211-34.
6. Gertz M, Lacy M, Dispenzieri A. Immunoglobulin light chain amyloidosis (primary amyloidosis AL). In: Gertz MA, Greipp PR, editors. *Hematologic malignancies: Multiple Myeloma and Related Plasma Cell Disorders*. 2004. p. 157-195.
7. Lacy M, Gertz M. Acquired Fanconi Syndrome associated with monoclonal gamopathies. *Hematology Oncology Clinics of North America* 1999;13:1.273-1280.
8. Goldschmidt H, Lannert H. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15: 301-304.
9. Bladé J, Fernández-Llama P, Bosch F, et al. Renal failure in multiple myeloma. Presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Archives of Internal Medicine* 1998;158:1.889-1.893.
10. Pasquali S, Zuchelli A, et al. Long term survival in patients with acute and severe renal failure due to multiple myeloma. *Clinical Nephrology* 1990;34:247-254.
11. Torra R, Bladé J, Cases A. Patients with multiple myeloma and renal failure requiring long-term dialysis: presenting features, response to therapy and outcome in a series of 20 cases. *British Journal of Haematology* 1995;91:854-859.

12. Barlogie B, Smith L, Alexanian R. Effective treatment of advanced myeloma refractory to alkylating agents. *New England Journal of Medicine* 1984;310:1.353-1.356.
13. Aitchison R, Morgan AG, Russel NH. Vincristine, Adriamycin and high dose steroids in myeloma complicated by renal failure. *British Journal of Cancer* 1990;61:765-766.
14. Tricot G, Alberts DS, Johnson C, Roe DJ, Dorr RT, Bracy D, *et al*. Safety of autotransplants with high-dose melphalan in renal failure: a pharmacokinetic and toxicity study. *Clin Cancer Res* 1996; 2(6): 947-52.
15. Badros A, Barlogie B, Siegel E, Roberts J, Langmaid C, Zangari M, *et al*. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001;114 (4):822-9.
16. Sanders PW, Booker BB. Pathobiology of cast nephropathy from human bence jones proteins. *Journal of Clinical Investigation* 1992; 89:630.
17. Alastair S, Wisloff F, *et al*. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2005;132: 410-451.
18. Pozzi C, Pasquali S, Donini U, *et al*. Prognostic factors and effectiveness of treatment in acute renal failure due to multiple myeloma: Review of 50 cases. *Clinical Nephrology* 1987;28(1): 1-9.
19. Zuccheli P, Pasquali S, Cagnoli L;Ferrari G. Controlled plasma Exchange trial in acute Renal Failure due to Multiple Mieloma. *Kidney International* 1988;33:1.175-1.180.
20. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, *et al*. Plasma Exchange when myeloma presents as renal failure: a randomized, controled trial. *Annals of Internal Medicine* 2005;143(11):777- 84.
21. Gertz MA. Managing Myeloma Kidney. *Annals of Internal Medicine* 2005.143(11):835-7.
22. Leung N. Plasma exchange in multiple myeloma. *Annals of Internal Medicine* 2006;144(6):455.
23. Korzets A, Tam F, Russel G, Walls G. The role of continuous ambulatory peritoneal dialysis in end-stage renal failure due to multiple myeloma. *American Journal of Kidney Diseases* 1990; 6:261-223.

O tema apresentado e o convite ao(s) autor(es) consta da pauta elaborada pelo co-editor.

Avaliação: Co-editor e um revisor externo.
Publicado após revisão e concordância do editor.
Conflito de interesse: não declarado.

Recebido: 25/11/2006
Aceito: 15/01/2007