

بررسی میزان وقوع نارسایی کلیوی و عوامل خطر مربوط با آن در بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما در مرکز آموزشی و درمانی امام خمینی (ره) شهرستان ارومیه

فرهاد بهزادی^۱، میثم رستگاریانیا^۱، یوسف روستا^{۱،*}

تاریخ دریافت ۱۴۰۰/۱۲/۰۷ تاریخ پذیرش ۱۴۰۱/۰۸/۱۵

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: مالتیپل میلوما به نوعی دیس‌کرازی خونی در پلاسماسل‌ها اطلاق می‌شود که تقریباً ۱۰ درصد از کل بدخیمی‌های هماتولوژیک را دربر می‌گیرد. هدف از این مطالعه بررسی بروز نارسایی کلیه در بیماران مالتیپل میلوما بستری شده در بیمارستان امام خمینی ارومیه بود. **مواد و روش کار:** در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، پرونده بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما از ابتدای سال ۱۳۹۴ تا انتهای سال ۱۳۹۸ مورد بررسی قرار گرفت. همچنین، بیماری‌های زمینه‌ای دخیل در بروز نارسایی کلیوی به همراه ریسک فاکتورهای مربوطه مانند هایپرکلسمی و عفونت نیز مورد بررسی قرار گرفتند. در نهایت، داده‌های مطالعه با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. **یافته‌ها:** طبق نتایج به دست آمده، فراوانی نارسایی کلیوی در بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما ۴۲/۲ درصد گزارش شد. میانگین سنی بیماران $63/7 \pm 13/10$ سال بود، و از نظر جنسیت، مردان درصد بیشتری از بیماران را تشکیل می‌دادند. طبق نتایج اندازه‌گیری پارامترهای آزمایشگاهی، میانگین سطح هموگلوبین سرم (Hb) در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی به طور معنی داری کمتر بود ($P = 0/001$). همچنین میزان هایپرکلسمی به طور معنی داری در افراد با نارسایی کلیوی بیشتر بود ($P < 0/001$). هایپر‌تانسیون نیز در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی به‌عنوان یک ریسک فاکتور مهم، به طور معنی داری بیشتر دیده شد ($P = 0/01$). شکستگی‌های پاتولوژیک در ستون فقرات و استخوان جمجمه نیز به‌طور عمده در این بیماران مشاهده گردید. تفاوت معنی داری در شیوع عفونت، سطح سرمی گاما گلوبولین، آلبومین و سلول‌های پلاسما بین بیماران با و بدون نارسایی کلیوی وجود نداشت. **نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که میزان شیوع نارسایی کلیوی در بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما بیشتر بوده، و در نتیجه آن را به عنوان یکی از عوامل آسیب‌رسان بافتی مهم با پروگنوز ضعیف می‌توان در نظر گرفت. هایپر‌تانسیون، آنمی و هایپرکلسمی نیز از عوامل پیش‌آگهی‌دهنده مهم در بروز این عارضه مطرح بودند.

کلیدواژه‌ها: هایپرکلسمی، نارسایی کلیه، مالتیپل میلوما، ضایعه کلیوی

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و سوم، شماره چهارم، ص ۲۷۳-۲۶۵، تیر ۱۴۰۱

آدرس مکاتبه: گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران. تلفن: ۰۴۴۳۳۴۵۹۵۳۸

Email: yroosta@gmail.com

مقدمه

خود اختصاص می‌دهد (۲). طبق گزارشات اپیدمیولوژیکی، سالانه ۶۳،۰۰۰ مورد فوتی ناشی از این بیماری گزارش می‌شود که ۰/۹ درصد کل فوتی‌های مربوط به سرطان‌های مختلف در سطح جهان است (۲). این بیماری طیف وسیعی از علائم را در برمی‌گیرد که شامل دردهای استخوانی (به‌ویژه در ناحیه قفسه سینه و ناحیه نخاعی)، حالت تهوع، یبوست، کاهش اشتها، کاهش وزن، احساس

مالتیپل میلوما به نوعی دیسکرازی یا بدخیمی خونی اطلاق می‌شود که پلاسماسل‌ها (لنفوسیت‌های B بالغ) که نقش مهمی را در ایمنی‌زایی افراد ایفا می‌کنند، مورد هدف قرار می‌دهد (۱). در مقیاس جهانی، سالانه ۸۶،۰۰۰ مورد جدید ابتلا به مالتیپل میلوما ثبت می‌شود، که ۰/۸ درصد از کل موارد جدید ابتلا به سرطان را به

^۱ استادیار دانشگاه، گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران
^۲ پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۳ استادیار دانشگاه، مرکز تحقیقات هماتولوژی، ایمون سل تراپی و پیوند سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)
^۴ استادیار دانشگاه، مرکز تحقیقات سالیید تومور (تومور توپر)، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

خستگی، گیجی، بروز عفونت‌های متعدد، احساس ناتوانی و بی‌حسی در اندام‌های تحتانی، و تشنگی شدید می‌باشد (۳).

از نظر روش‌های تشخیصی، با استفاده از عکس برداری اشعه ایکس، سی تی اسکن، ام آر آی، و یا پت اسکن ضایعات استخوانی ناشی از مالتیپل میلوما قابل ارزیابی و تشخیص می‌باشند. نهایتاً، در صورت لزوم و با دستور پزشک بیوپسی از مغز استخوان انجام می‌شود. درمان مالتیپل میلوما با توجه به شدت بیماری و اینکه بیمار در چه مرحله‌ای از بیماری است، انجام می‌گیرد که می‌توان به درمان‌های دارویی در این زمینه از جمله شیمی‌درمانی (سیکلوفسفامید، وین کریستین، دوکسوروبیسین)، تجویز کورتیکواستروئیدها (دگزامتازون یا پردنیزولون)، تعدیل‌کننده‌های ایمنی (تالیدوماید)، اینترفرون‌ها، و منوکلونال آنتی‌بادی‌ها (بورتومیب) اشاره کرد. افزایش سن (سنین بالای ۶۵ سال)، وجود کروموزوم Y (جنس مذکر)، نژاد سیاهپوست، افزایش وزن، سابقه تماس با مواد شیمیایی و رادیواکتیو، سابقه خانوادگی ابتلا به مالتیپل میلوما، و سابقه قبلی ابتلا به گاموپاتی مونوکلونال با اهمیت نامشخص (Monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS) به عنوان ریسک فاکتورهای اصلی این بیماری محسوب می‌شوند. یکی از عوارض مهمی که به دنبال مالتیپل میلوما ایجاد می‌شود، نارسایی کلیوی می‌باشد که منجر به کاهش عملکرد کلیوی، نفروپاتی، پروتئینوری و به ندرت سندرم فانکونی می‌شود (۴، ۵). در نارسایی کلیوی میزان کراتینین سرمی به بالای ۱/۳ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در درگیری‌های ملایم تا متوسط، و ۲-۲/۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در فرم‌های شدیدتر نیز می‌رسد. در این راستا، مشاهده نفروپاتی همراه با کست زنجیره سبک یکی از شاخصه‌های مهم در تشخیص درگیری کلیه در بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما می‌باشد که منجر به انسداد نفرونی می‌شود (۶). با توجه به اینکه این بیماری در افراد سالخورده بیشتر مشاهده می‌شود بطوریکه در این افراد توده عضلانی نیز کاهش یافته است، اندازه‌گیری سطح سرمی کراتینین نمی‌تواند شاخص قابل اطمینانی برای تعیین شدت نارسایی کلیوی باشد. در نتیجه، محاسبه کلریانس کراتینین با استفاده از فرمول Cockcroft-Gault (CG) و یا فرمول اصلاح تغذیه در بیماران کلیوی (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD) جهت تخمین میزان فیلتراسیون گلوبولی قابل استنادتر است (۷).

اختلالات کلیوی یا سندروم نفروتیک که در بیماران مالتیپل میلوما مشاهده می‌شود از نظر هیستوپاتولوژیکی شامل نفروپاتی ناشی از کست میلومایی یا "کلیه میلوما" می‌باشد که مهمترین یافته هیستوپاتولوژیکی در این زمینه با پیش آگهی ضعیف محسوب می‌شود (۸). همچنین، آمیلوئیدوز با زنجیره سبک، بیماری رسوب

ایمونوگلوبولین مونوکلونال (Monoclonal immunoglobulin MIDD.deposition disease)، و توبولوپاتی پروگزیمال با زنجیره سبک نیز با احتمال وقوع کمتر مشاهده می‌شوند (۹، ۱۰). در یک مطالعه جامع، بر اساس ۷۷ مورد اتوپسی در طول یازده سال در بیماران مالتیپل میلومایی با درگیری کلیوی، میزان نفروپاتی ناشی از کست میلومایی ۳۰ الی ۵۰ درصد، آمیلوئیدوز با زنجیره سبک ۴ الی ۵ درصد، و MIDD در ۲ الی ۳ درصد مشاهده گردید (۱۱). در نتیجه، انجام بیوپسی در ارزیابی بیماران مبتلا به میلوما در تشخیص ضایعه کلیوی بسیار حائز اهمیت است چرا که هر یک از این ضایعات دارای پیامدهای درمانی و پیش آگهی متفاوتی هستند (۱۱). زنجیره سبک آزاد (Serum Free Light Chain, FLC)، در سرم بیش از ۵۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر جهت ارزیابی میزان پروتئین مونوکلونال، و یا انجام تست غربالگری ایمونوفیکساسیون (Immunofixation, IFE) در سرم یا ادرار، نشانگر توبولوپاتی به‌ویژه نفروپاتی ناشی از کست میلومایی می‌باشد (۱۲). همچنین، اگر نسبت ترشح آلبومین ادراری به پروتئین توتال ادراری کمتر از ۲۵ درصد باشد، با حساسیت ۹۸ درصد و اختصاصیت ۹۴ درصد، می‌توان نفروپاتی ناشی از کست میلومایی را تشخیص داد.

اگرچه نفروپاتی ناشی از کست میلومایی در میان ضایعات کلیوی شیوع بیشتری دارد، با اینحال مراجعه بیمار با نارسایی حاد کلیوی و بدون تشخیص اولیه مالتیپل میلوما، تشخیص بیماری اصلی را می‌تواند با چالش مواجه کند. تاکنون مطالعات زیادی در رابطه با مالتیپل میلوما در ایران و جهان انجام شده، ولی با توجه به اهمیت موضوع، تظاهرات مختلف ضایعات کلیوی در انواع بدخیمی‌ها، و فراهم کردن بستر مناسب جهت آگاهی بیشتر ادر رابطه با بروز این ضایعات می‌تواند به تشخیص زودهنگام و تصمیم‌گیری منطقی‌تر جهت پیشبرد راهکارهای درمانی مؤثر، کمک‌کننده و راهگشا باشند. با این‌حال، با توجه به مشاهده تناقضاتی در نتایج مطالعات قبلی، در این مطالعه بر آن شدیم تا میزان شیوع نارسایی کلیوی را در بیماران مالتیپل میلومایی بر اساس اطلاعات دموگرافیک بیماران، وجود یا عدم وجود بیماری‌های زمینه‌ای احتمالی، هایپرکلسمی، عفونت، و شکستگی‌های پاتولوژیکی در دانشگاه علوم پزشکی ارومیه مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش کار

نمونه‌گیری و جمع‌آوری داده‌ها:

این مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی، به‌صورت تمام شماری از ابتدای سال ۱۳۹۴ تا آخر سال ۱۳۹۸ انجام شد. در این مدت، با دسترسی به پرونده تمامی بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما اطلاعات لازم استخراج و در چک لیست موردنظر، ثبت گردید. با توجه به اطلاعات

پرونده‌ی بیماران، بیماری زمینه‌ای از جمله هایپرتانسیون و دیابت، وجود یا عدم وجود هایپرکلسمی (که با کلسیم سرمی بالای ۱۱ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر تعریف شد)، و یا عفونت همراه که بر اساس نتیجه کشت خون، ادرار، و سایر مایعات بدن تأیید یا رد شد، در نظر گرفته شد. همچنین، نارسایی کلیوی در بیماران مالتیپل میلومایی با در نظر گرفتن کراتینین سرمی بالای ۲ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و یا کلیرانس کراتینین زیر ۴۰ میلی‌لیتر بر دقیقه بر ۷۳ مترمربع و سطح کلسیم سرمی بالای ۱۱ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به‌عنوان هایپرکلسمی در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بررسی میزان نارسایی کلیه در بیماران مالتیپل میلوما براساس اطلاعات دموگرافیک:

مطالعه حاضر یک مطالعه توصیفی-تحلیلی بوده که با هدف تعیین میزان درگیری بافت کلیه در بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما که به بیمارستان امام خمینی ارومیه از ابتدای سال ۱۳۹۴ تا انتهای سال ۱۳۹۸ مراجعه کرده و بستری شده بودند، انجام شده است. در مطالعه حاضر، در مجموع ۲۰۴ بیمار وارد این مطالعه شدند. میانگین سنی بیماران برابر با $13/10 \pm 63/7$ سال بود. در میان بیماران وارد شده به این مطالعه، ۱۱۷ بیمار (۵۷/۴ درصد) مرد و ۸۷ بیمار (۴۲/۶ درصد) زن بودند. در این میان، ۸۶ نفر (۴۲/۲ درصد) از بیماران نیز نارسایی کلیوی داشتند. با این حال، طبق نتایج آزمون دقیق فیشر از نظر وقوع و یا عدم وقوع نارسایی کلیوی بین دو جنس تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p=0/11$ ، جدول ۱). همچنین، نتایج تحلیل آماری با آزمون دقیق فیشر نشان داد که فراوانی نارسایی کلیه در دو رده سنی کمتر و بیشتر از پنجاه سال نیز تفاوت معنی‌داری نداشت ($p=0/67$ ، جدول ۱). برای مقایسه میانگین سنی بین افراد با نارسایی کلیه ($12/90 \pm 64/53$) و بدون نارسایی کلیه ($13/26 \pm 63/08$) که از آزمون تی مستقل استفاده شد، نیز نتایج آزمون تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر میانگین سنی نشان نداد ($p=0/43$).

معیارهای ورود و خروج مطالعه:

تمامی بیمارانی که به دنبال تشخیص قطعی دیسکرازی مالتیپل میلوما، در بیمارستان بستری شدند، وارد مطالعه شدند. از معیارهای خروج در این مطالعه می‌توان به ناقص بودن اطلاعات پرونده بیماران و یا نارسایی کلیه با اتیولوژی‌های دیگر مانند اختلالات مادرزادی و تومور کلیه اشاره کرد. در نهایت، ۲۰۴ بیمار وارد این مطالعه شدند.

تجزیه و تحلیل آماری:

متغیرهای کمی به صورت میانگین \pm انحراف معیار و متغیرهای کیفی به صورت تعداد (درصد) در قالب جدول گزارش شد. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون‌های آماری تی تست و مجذور کای (آزمون دقیق فیشر) استفاده شد. داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ تجزیه و تحلیل و مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

محدودیت‌های مطالعه:

از محدودیت‌های مطرح شده در این مطالعه می‌توان به عدم انجام بیوپسی از بافت کلیه در تمامی بیماران اشاره کرد.

اصول اخلاقی:

این طرح پس از اخذ تأییدیه و دریافت کد اخلاق از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ارومیه با شماره

جدول (۱): مقایسه میزان نارسایی کلیه در بیماران مالتیپل میلوما براساس اطلاعات دموگرافیک

اطلاعات دموگرافیک	نارسایی کلیه		P-value
	دارد	ندارد	
مرد	۵۴ (۴۶/۱۵ درصد)	۶۳ (۵۲/۸۵ درصد)	۰/۱۱
زن	۳۲ (۳۶/۷۹ درصد)	۵۵ (۶۳/۲۱ درصد)	
> ۵۰ سال	۱۰ (۳۷/۰۳ درصد)	۱۷ (۶۲/۹۷ درصد)	۰/۶۷
≤ ۵۰ سال	۷۶ (۴۲/۹ درصد)	۱۰۱ (۵۷/۱ درصد)	

مقایسه اثر بیماری‌های زمینه‌ای بر وقوع نارسایی کلیه در بیماران مالتیپل میلوما:

همانطوری که در جدول شماره ۲ مشاهده می‌شود، در میان بیماران شرکت کننده در این مطالعه ۸۴ بیمار (۴۱/۲ درصد) سابقه هایپرتانسیون و ۳۶ نفر (۱۷/۶ درصد) نیز سابقه بیماری دیابت را داشتند. جهت مقایسه‌ی بروز نارسایی کلیوی براساس بیماری زمینه‌ای از آزمون دقیق فیشر استفاده شد و مطابق با نتایج آزمون در افراد مبتلا به هایپرتانسیون میزان نارسایی کلیه به طور

معنی‌داری بالاتر از افراد بدون سابقه فشارخون بالا یا هایپرتانسیون بود ($p=0/01$ ، جدول شماره ۲). از نظر سابقه ابتلا به دیابت، بین بیماران با و بدون نارسایی کلیوی تفاوت معنی‌داری از نظر آماری وجود نداشت ($p=0/57$ ، جدول شماره ۲). با توجه به نتایج به دست آمده می‌توان نتیجه‌گیری کرد که در میان بیماری‌های زمینه‌ای، سابقه هایپرتانسیون در بروز نارسایی کلیوی در بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما نقش مهمی ایفا می‌کند.

جدول (۲): مقایسه تأثیر بیماری‌های زمینه‌ای بر میزان وقوع نارسایی کلیه در بیماران مالتیپل میلوما

p-value	نارسایی کلیه		بیماری زمینه‌ای
	ندارد	دارد	
* 0/01	۴۰ (۴۷/۶۲ درصد)	۴۴ (۵۲/۳۸ درصد)	دارد
	۷۸ (۶۵ درصد)	۴۲ (۳۵ درصد)	ندارد
0/57	۱۹ (۵۲/۷ درصد)	۱۷ (۴۷/۳ درصد)	دارد
	۹۹ (۵۸/۹۳ درصد)	۶۹ (۴۱/۰۷ درصد)	ندارد

ارتباط هایپرکلسمی با وقوع نارسایی کلیه در بیماران مالتیپل میلوما:

در میان جمعیت مورد مطالعه، ۳۳ نفر (۱۶/۲ درصد) از بیماران هایپرکلسمی داشتند. جهت بررسی اثرات هایپرکلسمی در وقوع نارسایی کلیوی از آزمون مجذور کای استفاده شد و مطابق با نتایج آزمون تعداد بیشتری از بیمارانی که دارای نارسایی کلیه بودند در

مقایسه با افراد بدون نارسایی کلیوی سابقه هایپرکلسمی داشتند ($p < 0/001$ ، جدول شماره ۳). جهت مقایسه میانگین کلسیم سرمی میان افراد با و بدون نارسایی کلیه از آزمون تی مستقل استفاده شد و مطابق با نتایج به دست آمده، میزان وقوع آن در افراد دارای نارسایی کلیه از نظر آماری بالاتر بود ($p < 0/001$ ، $2/31 \pm 9/92$ در مقایسه با $1/38 \pm 8/90$).

جدول (۳): اثر هایپرکلسمی بر میزان وقوع نارسایی کلیوی در بیماران مالتیپل میلوما

p-value	نارسایی کلیه		سطح کلسیم سرمی ($11 >$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)
	ندارد	دارد	
* < 0/001	۹ (۲۷/۳ درصد)	۲۴ (۷۲/۷ درصد)	دارد
	۱۰۴ (۶۳/۰۴ درصد)	۶۰ (۳۶/۹۶ درصد)	ندارد

بررسی یافته‌های آزمایشگاهی در بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما:

جدول شماره ۴، یافته‌های آزمایشگاهی بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما را نشان می‌دهد. طبق نتایج به دست آمده، میانگین هموگلوبین در افراد دارای نارسایی کلیه به طور معنی‌داری کم‌تر از افراد بدون سابقه نارسایی کلیه بود ($p = 0/001$). سایر پارامترهای آزمایشگاهی تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه نشان ندادند ($p > 0/05$).

بررسی تأثیر عفونت در وقوع نارسایی کلیه در بیماران مالتیپل میلوما:

بر اساس داده‌های درج شده در پرونده بیماران، مشخص شد که ۲۷ نفر (۱۳/۲ درصد) از بیماران مبتلا به عفونت بودند. معیار تشخیص عفونت نیز بر اساس کشت مثبت خون، ادرار یا سایر مایعات بدن بود. با این حال، ارتباط معنی‌داری بین بروز عفونت و نارسایی کلیه در این بیماران یافت نشد ($p = 0/20$).

جدول (۴): بررسی یافته‌های آزمایشگاهی بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما

p-value	پارامترهای آزمایشگاهی		
	کل	بدون نارسایی کلیه	دارای نارسایی کلیه
	میانگین \pm انحراف معیار (SD)		
* ۰/۰۰۱	۹/۳۹ \pm ۱/۶۴	۹/۷۲ \pm ۱/۶۳	۸/۹۴ \pm ۱/۵۶
	هموگلوبین (میلی گرم بر دسی لیتر)		
۰/۲۸	۳/۲۳ \pm ۰/۷۶	۳/۲۹ \pm ۰/۷۱	۳/۱۶ \pm ۰/۸۱
	آلبومین (میلی گرم بر دسی لیتر)		
۰/۰۷	۳۶/۹۵ \pm ۳۲/۶۱	۳۰/۱۱ \pm ۳۳/۰۲	۴۵/۳۸ \pm ۳۰/۶۶
	پلاسماسل (%)		
۰/۵۳	۲۹/۸۶ \pm ۱۷/۸۵	۳۱/۱۱ \pm ۱۷/۷۳	۲۸/۲۳ \pm ۱۸/۲۱
	گاما گلوبولین (%)		
۰/۱۷	۷۹/۰۵ \pm ۴۰/۵۸	۷۵/۶۸ \pm ۴۲/۸۷	۸۳/۵۲ \pm ۳۷/۰۹
	سرعت رسوب گلوبول قرمز (میلی متر در ساعت)		

ویژگی ضایعات لیتیک استخوانی در بیماران مبتلا به مالتیپل

میلوما:

همانطوری که در جدول شماره ۵ مشاهده می‌شود، شایع‌ترین محل ضایعات لیتیکی در بیماران، به ترتیب در ستون فقرات و استخوان جمجمه با فراوانی ۹/۴ درصد و ۷/۹ درصد بوده است. همچنین، در ۱۵ (۷/۴ درصد)، ۱۵ (۷/۴ درصد)، و ۱۱ (۵/۴ درصد) نفر از بیماران به ترتیب در دو، پنج، و سه نقطه ضایعه لیتیکی دیده شد.

احتمال بروز شکستگی‌های پاتولوژیک در بیماران مبتلا به

مالتیپل میلوما:

بر اساس یافته‌های این مطالعه، در ۲۹ (۱۴/۲ درصد) بیمار شکستگی پاتولوژیک استخوانی و در ۹۰ (۴۴/۱ درصد) بیمار نیز دردهای استخوانی گزارش شده است. در طی پنج سال، ۱۰۰ نفر (۴۹ درصد) از بیماران نیز فوت کرده‌اند.

جدول (۵): تعداد و محل ضایعات لیتیکی در بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما

درصد بیماران (%)	تعداد بیماران	محل ضایعه لیتیکی استخوانی
۷/۹	۱۶	جمجمه
۱/۰	۲	فemor
۱/۰	۲	بازو
۹/۴	۱۹	ستون فقرات
۱/۰	۲	ساق پا
۱/۵	۳	قفسه سینه
۷/۴	۱۵	دو
۵/۴	۱۱	سه
۰/۱	۲	چهار
۷/۴	۱۵	پنج
۰/۵	۱	بیش از پنج

بحث

هماتولوژیکی را شامل می‌شود (۱۳، ۱۴). تظاهرات بالینی این بیماری متفاوت بوده و طیف گسترده‌ای از اختلالات شامل مشکلات اسکلتی (۷۰ درصد)، آنمی (۴۰ درصد)، اختلال عملکرد ایمنی

مالتیپل میلوما به نوعی دیسکرازی بدخیم کلونال در پلاسماسل‌ها اطلاق می‌شود که تقریباً ۱۰ درصد از بدخیمی‌های

در بیش از ۴۰ درصد بیماران و هایپرکلسمی و آنمی نیز بر اساس اندازه‌گیری شاخص‌های پاراکلینیکی به عنوان ریسک فاکتورهای دخیل در بروز نارسایی کلیوی در بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما مطرح شدند. در این راستا، مطالعه Mussap و همکارانش در سال ۲۰۱۴ که به منظور بررسی پاتوژنز نارسایی کلیوی در بیماران مالتیپل میلوما انجام شده بود، ابتلا به همزمان به بیماری‌های مزمن کلیوی، هایپرتانسیون و سایر بیماری‌های قلبی-عروقی، و دیابت را از عوامل خطر ساز در بروز نارسایی کلیوی عنوان کرده است (۲۱). علی‌رغم نتایج مشابه با مطالعه حاضر در رابطه با نقش هایپرکلسمی، عفونت و آنمی در بروز نارسایی کلیوی در بیماران مالتیپل میلوما (۲۰، ۲۲)، Almueilo و همکارانش تفاوت معنی‌داری بین میانگین سطح سرمی کلسیم و هموگلوبین خون در بیماران با و بدون نارسایی کلیوی مشاهده نکردند (۱۹). علت این تفاوت در نتایج به دست آمده می‌تواند به دلیل حجم نمونه‌ی کمتر در مطالعه‌ی پیشین باشد. از نظر فیزیوپاتولوژی نیز، با توجه به نقش بافت کلیه در هماتوپویزیس، نارسایی و اختلال عملکردی در کلیه می‌تواند منجر به اختلال در سنتز اریتروپویتین و در نتیجه شیوع آنمی در این بیماران شود.

در مطالعه‌ای در سنگال، عوامل پیش‌آگهی‌کننده در مالتیپل میلوما نیز بررسی شد (۲۳). نتایج این مطالعه نشان داد که در میان این عوامل، اختلالات کلیوی به‌ویژه به دنبال هایپرپروتئینمیا، سن بالا، هایپرتانسیون، دیابت، و مصرف داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی منجر به پروگنوز ضعیف‌تر بیماری می‌شود. میزان بقا در بیماران به دنبال پیگیری ۷ ساله در ۱۳۳ بیمار ۱۷ درصد تخمین زده شد، و پروگنوز بیماری علاوه بر نارسایی کلیوی، وابسته به آنمی و هایپر بتا ۲-میکروگلوبولینمی بود (۲۳). در این راستا، مستفیدی و همکارانش در سال ۲۰۱۵ در تبریز با انجام یک مطالعه‌ی مروری به نتایج ارزنده‌ای در رابطه با بروز بدخیمی‌ها و اختلالات کلیوی مربوطه رسیدند. به طوری که مشکلات کلیوی را به عنوان یک معضل پیچیده در روند پیشروی بدخیمی‌ها مطرح کردند. از طرفی، بسیاری از داروهای دریافتی جهت درمان مالتیپل میلوما نفروتوکسیک بوده و پتانسیل آسیب‌های کلیوی را در این بیماران افزایش می‌دهد. نتایج این مطالعه همچنین تأکید داشت که افراد مسن در بروز مشکلات کلیوی در بیماران مبتلا به بدخیمی آسیب‌پذیری و حساسیت بیشتری داشتند (۲۴). در رابطه با راهکارهای درمانی جهت رفع نارسایی کلیوی در بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما، درمان‌های حمایتی از جمله هیداتاسیون، قطع داروهای نفروتوکسیک، عدم استفاده از کنتراست (۲۱)، درمان زود هنگام بیماری‌های عفونی همراه می‌توانند بسیار کمک‌کننده باشند. همچنین اندازه‌گیری میزان فیلتراسیون گلومرولی تخمین زده شده در کنترل و بهبودی عملکرد کلیه می‌تواند حائز اهمیت باشد. در رابطه با درمان‌های

هومورال (۸۰ درصد)، و اختلال عملکرد بافت کلیه (۲۰ الی ۴۰ درصد) را در برمی‌گیرد (۱۵). با توجه به رشد و تکثیر سریع پلاسماسل‌ها در مغز استخوان، یکی از یافته‌های مهم آزمایشگاهی در این بیماران کاهش سلول‌های خونی از جمله گلبول‌های قرمز است که منجر به آنمی در فرد می‌شود. همچنین در پائل خونی این افراد لکوپنی و ترومبوسیتوپنی مشاهده می‌شود (۱۶). به دنبال وقوع مالتیپل میلوما، پلاسماسل‌های بدخیم در مغز استخوان به صورت کلونی تجمع پیدا می‌کنند و بر خلاف پلاسماسل‌های نرمال که تولید آنتی‌بادی (ایمنوگلوبولین) نرمال می‌کنند، منجر به تولید انواع خاصی از ایمنوگلوبولین‌های مونوکلونال غیر نرمال یا پروتئین M می‌شوند که به مرور زمان می‌تواند در فرد عوارض مختلفی از جمله آنمی (کاهش هموگلوبین خون)، هایپرکلسمی، نارسایی کلیوی، ابتلای مکرر به بیماری‌های عفونی، و ضایعات لیتیک استخوانی ایجاد کند (۱۷). علاوه بر این، افزایش سطح پروتئین تام سرمی نیز در بررسی آزمایشگاهی مشهود می‌باشد. با توجه به اهمیت تشخیص به‌موقع عوارض ناشی از بیماری از جمله نارسایی کلیوی و تأثیر آن بر پروگنوز بیماری، و همچنین نتایج متناقض مطالعات مشابه قبلی به‌ویژه از نظر میزان هموگلوبین و سطح کلسیم سرمی، مطالعه پیش‌رو با هدف تعیین میزان بروز نارسایی کلیوی در بیماران مالتیپل میلوما بستری شده در مرکز آموزشی و درمانی امام خمینی ارومیه طراحی و اجرا شده است. طبق نتایج به دست آمده از این مطالعه، میزان فراوانی نارسایی کلیوی در بیماران مالتیپل میلوما بستری شده ۴۲/۲ درصد بود. علت تفاوت در تخمین فراوانی نارسایی کلیوی در مطالعات متفاوت، می‌تواند به دلیل زمان بررسی میزان نارسایی کلیوی در این بیماران باشد که در برخی مطالعات این بررسی در بدو تشخیص مالتیپل میلوما ارزیابی شده است. نکته قابل ذکر دیگر، استفاده از مواد کنتراست (حاجب) آسیب رسان به بافت کلیه در ارزیابی‌های تشخیصی به‌واسطه تصویربرداری‌هاست.

میانگین سنی بیماران شرکت‌کننده در این مطالعه نیز برابر با $63/7 \pm 13/10$ سال بود، که در میان آنها مردان درصد بیشتری از بیماران را تشکیل می‌دادند (۵۷/۴ درصد). در این راستا، مطالعات پیشین در رابطه با بررسی ویژگی‌های دموگرافیک همسو با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر مشاهده گردید که در ۱۰۵۷ بیمار مبتلا به مالتیپل میلوما، میزان درگیری در مردان نسبت به زنان بیشتر بوده و میانگین سنی بیماران نیز بین ۶۲/۲ الی ۶۶ سال تخمین زده شد، که مشابه با نتایج مطالعه ما رابطه معنی‌داری بین سن و جنس افراد و بروز نارسایی کلیوی یافت نشد (۱۸، ۱۹). با این حال، بررسی دیگر در این زمینه در سال ۲۰۰۷ نشان داد که نارسایی کلیوی در کل در میان مردان به‌طور معنی‌داری بیشتر از زنان دیده می‌شود (۲۰). همچنین، هایپرتانسیون در میان بیماری‌های زمینه‌ای بررسی شده

بیمار و پروگنوز بیماری بسیار حائز اهمیت است. در این مطالعه گذشته‌نگر نشان داده شد که شیوع نارسایی کلیه به‌ویژه در بیماران با سابقه هایپرانتیسیون، آنمی و هایپرکلسمی در مقایسه با سایر عوامل خطر بیشتر بوده است. در نهایت، با توجه به برخی نتایج متناقض با مطالعات گذشته و همچنین اهمیت نارسایی کلیه، انجام مطالعات گسترده‌تر با تعداد نمونه بیشتر و مقایسه نتایج چند مرکزی پیشنهاد می‌شود.

تضاد منافع

تمامی نویسندگان این مقاله اذغان داشتند که با فرد یا ارگان خاصی تضاد منافی ندارند.

تقدیر و تشکر

از واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام خمینی و تمامی کارکنان مدارک پزشکی و کادر بیمارستان بابت همکاریشان در این طرح صمیمانه تشکر می‌کنیم. در این مطالعه از منبع مالی استفاده نشده است و مقاله‌ی نوشته شده قبلاً چاپ نشده است.

دارویی نیز تجویز دگزامتازون و بورترومیب برای بیماران مالتیپل میلومایی با نقص عملکرد کلیوی توصیه می‌شود (۲۵). در سال ۲۰۱۶، توصیه‌های آپدیت شده‌ی گروه کاری بین‌المللی میلوما جهت تشخیص و درمان اختلالات کلیوی ناشی از مالتیپل میلوما مطرح شد (۲۶). نکات مطرح شده در این مطالعه به‌طور عمده جهت بازگشت عملکرد طبیعی کلیه از طریق اندازه‌گیری شاخص‌های کلیوی بعد از تشخیص مالتیپل میلوما، بررسی تاریخچه ابتلا به بیماری‌های مزمن کلیه، و همچنین اصلاح مواد تغذیه می‌باشد. همچنین از نظر رژیم دارودرمانی در این بیماران نیز توصیه‌های مهمی متناسب با شرایط بیمار مطرح شده است (۲۶).

نتیجه‌گیری

بروز نارسایی کلیوی در میان بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما جزو معضلات درمانی در مراکز درمانی تلقی می‌شود. در نتیجه آگاهی لازم در رابطه با میزان شیوع اختلالات کلیوی در میان بیماران و شناسایی عوامل پیش‌آگهی کننده در این زمینه در بقای

References:

1. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, Van Duin M, Sonneveld P, Mateos M-V, et al. Multiple myeloma. *Nat. Rev. Dis. Primers*2017;3 (1):1 -20
2. Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res*2011;183:25 -35.
3. Ramsenthaler C, Gao W, Siegert RJ, Edmonds PM, Schey SA, Higginson IJ. Symptoms and anxiety predict declining health-related quality of life in multiple myeloma: a prospective, multi-centre longitudinal study. *Palliat Med*2019;33 (5):541 - 551.
4. Sy-Go JPT, Dingli D, Gertz MA, Kapoor P, Buadi FK, Dispenzieri A, et al. Acute Acquired Fanconi Syndrome in Multiple Myeloma After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Kidney Int Rep*2020;6 (3):857 -64.
5. Mussap M, Merlini G. Pathogenesis of Renal Failure in Multiple Myeloma: Any Role of Contrast Media? *Biomed Res Int*2014;2014:167125.
6. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*2008;22 (8):1485 -93.
7. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro III AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*2009;150 (9):604 -12.
8. Yong Z-h, Yu X-j, Lin Z-s, Zhou F-d, Cen X-n, Wang S-x, et al. Myeloma cast nephropathy with diffuse amyloid casts without systemic amyloidosis: two cases report. *BMC Nephrology*2021;22 (1):1 -7.
9. Angtuaco EJ, Fassas AB, Walker R, Sethi R, Barlogie B. Multiple myeloma: clinical review and diagnostic imaging. *Radiology*2004;231 (1):11 -23.
10. Herrera GA, Joseph L, Gu X, Hough A, Barlogie B. Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia. *Arch Pathol Lab Med*2004;128 (8):875 -9.
11. Montseny J-J, Kleinknecht D, Meyrier A, Vanhille P, Simon P, Pruna A, et al. Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies. *Nephrol Dial Transplant*1998;13 (6):1438 -45.

12. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol*2012;8 (1):43 -51.
13. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*2014;15 (12):e538-e48.
14. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*2014;89 (10):998 -1009.
15. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton III LJ. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: trend over 6 decades. *Cancer* 2004;101(11):2667-74.
16. de Freitas Ferreira HH, Silva ASJ, Júnior Jr LSDS, de Medeiros Oliveira GH, Araujo MdGP, Lima Soares V, et al. Multiple Myeloma Course with Renal Insufficiency in Young Patient: Case Report. *Blood*2020;136:26.
17. Murray DL, Puig N, Kristinsson S, Usmani SZ, Dispenzieri A, Bianchi G, et al. Mass spectrometry for the evaluation of monoclonal proteins in multiple myeloma and related disorders: an International Myeloma Working Group Mass Spectrometry Committee Report. *Blood Cancer J*2021;11 (2):1 -6.
18. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al., editors. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*2003;78 (1):21 -33.
19. Almueilo SH. Renal failure in patients with multiple myeloma. *Saudi J Kidney Dis Transpl*2015;26 (3):482 -8.
20. Eleutherakis-Papaikovou V, Bamias A, Gika D, Simeonidis A, Pouli A, Anagnostopoulos A, et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma*2007;48 (2):337 -41.
21. Mussap M, Merlini G. Pathogenesis of renal failure in multiple myeloma: any role of contrast media? *Biomed Res Int*2014;2014. Article ID167125.
22. Khalil SH, Padmos MA, Ernst P, Clink HM. Multiple myeloma: a review of 92 cases at King Faisal Specialist Hospital and Research Centre, Riyadh, Saudi Arabia. *Ann Saudi Med*1991;11 (6):642 -6.
23. Moustapha M, Guillaume M, Fall K, Tall A, Faye A. Prognostic Factors of Renal Impairment in Multiple Myeloma in Senegal. *J Nephrol Urol*2018;2 (1):12.
24. Elmira M, Bahareh M, Mohammad A. Cancer and kidney new concepts and views. *Med J Tabriz Uni Med Sci*2015;37 (1): 6-13.
25. Chu P. Managing multiple myeloma patients with renal failure. *Hong Kong J Nephrol*2013;15 (2):62 -7.
26. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastritis E, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol*2016;34 (13):1544 -57.

EVALUATION OF THE INCIDENCE OF RENAL FAILURE AND ITS RELATED RISK FACTORS IN ADMITTED PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA AT IMAM KHOMEINI UNIVERSITY HOSPITAL, URMIA, IRAN

Farhad Behzadi¹, Meysam Rastegrania², Yousef Roosta^{1, 3, 4*}

Received: 26 February, 2022; Accepted: 06 November, 2022

Abstract

Background & Aims: Multiple myeloma (MM) is defined as a plasma cell dyscrasia, accounting for approximately 10% of all hematologic malignancies. The aim of this study was to evaluate renal failure occurrence in MM patients admitted to Imam Khomeini Hospital in Urmia, Iran.

Materials & Methods: In this cross-sectional study, the files of patients with multiple myeloma were examined from March 2015 to March 2020. Also, the underlying diseases involved in the occurrence of kidney failure along with related risk factors such as hypercalcemia and infection were also investigated. Finally, the study data were analyzed using SPSS version 16.

Results: According to the obtained results, the frequency of renal failure in the patients was 42.2%. The mean age of patients was 63.7±13.10 years, with a higher rate among men. Based on paraclinical assessments, the mean serum hemoglobin level (Hb) was significantly lower in patients with renal failure (P = 0.001). Also, the amount of hypercalcemia was significantly higher in the people with kidney failure (p<0.001). Hypertension was also seen significantly more in the patients with kidney failure as an important risk factor (p=0.01). Pathological fractures in the spine and skull bones were mainly observed in these patients. There was no significant difference in the prevalence of infection, serum levels of gamma globulin, albumin, and plasma cells between patients with and without renal insufficiency.

Conclusion: The results of this study showed that the prevalence of renal failure was higher in the patients with multiple myeloma, and as a result, it can be considered as one of the important tissue-damaging factors with a poor prognosis. Hypertension, anemia, and hypercalcemia were important prognostic factors in the occurrence of this complication.

Keywords: Hypercalcemia, Kidney failure, Multiple myeloma, Renal Insufficiency

Address: Immune Cell Therapy, and Stem Cells Transplantation Research Center, Clinical Research Institute, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Tel: +984433459538

Email: yroosta@gmail.com

SOURCE: STUD MED SCI 2022: 33(4): 273 ISSN: 2717-008X

Copyright © 2022 Studies in Medical Sciences

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

¹ Assistant professor, Internal Medicine Department, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

² General Physician, Medical school, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

³ Assistant professor, Hematology, Immune Cell Therapy, and Stem Cells Transplantation Research Center, Clinical Research Institute, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)

⁴ Assistant professor, Solid Tumor Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)