

Clinicopathological Conference

Cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis type I in a patient with lymphoma: A case report and literature review

Ashari Saman¹, Nuttasith Larpparisuth¹, Boonyarit Cheunsuchon²

¹Division of Nephrology, Department of Medicine,

Faculty of Medicine, Siriraj Hospital Mahidol University

²Department of Pathology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital Mahidol University

Abstract

Acute kidney injury (AKI) is a common complication in malignant lymphoma. The causes of AKI are variable including hypovolemia, obstructive uropathy, and renal infiltration by lymphoma. Lymphoma associated glomerulopathy is less common, but important clinical features. Renal biopsy in AKI of unknown etiology in lymphoma patient is crucial for definite diagnosis and prompt management. Herein, we report a 52-years-old woman who had been diagnosed diffuse large B cell lymphoma, presented with AKI. She had no evidence of recurrent lymphoma from CT chest and whole abdomen. The renal biopsy was done because she had microscopic hematuria and proteinuria. The pathology showed cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis type I which resulted from deposition of abnormal monoclonal immunoglobulin produced by malignant B cell. This finding is rare in malignant lymphoma, and here we also reviewed literature regarding this condition.

Keywords: lymphoma, acute kidney injury, cryoglobulinemia type I

Clinicopathological Conference

Cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis type I in a patient with lymphoma: A case report and literature review

อัครา สมนาน¹ นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ¹ บุญฤทธิ์ ชื่นสุขน²¹สาขาวิภกษวิทยา ภคควิขภยศษสตร์ คณษแพทยศษสตร์คิริราชพยภบล มหาวทิยภลัยมหิดล²ภคควิขภยภวิทยภ คณษแพทยศษสตร์คิริราชพยภบล มหาวทิยภลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ภวะไตวภยเฉียบพลันสามารถพบได้ในโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง โดยเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น การขาดสารน้ำ การอุดกั้นทางเดินปัสสาวะ การลุกลามของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองมาที่ไต ส่วนการอักเสบของโกลเมอรูลัสที่เกี่ยวกับโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนั้นพบได้ไม่บ่อย การตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยกลุ่มโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่มีภวะไตวภยเฉียบพลันที่ไม่ทราบสาเหตุจะช่วยให้วินิจฉัยโรคและให้การรักษาทันทีที่ ผู้นิพนธ์รายงานผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 52 ปี ที่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B cell ที่มาโรงพยาบาลด้วยภวะไตวภยเฉียบพลัน โดยที่ไม่พบต่อมน้ำเหลืองโตจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องอกและช่องท้อง การตรวจปัสสาวะพบเม็ดเลือดแดงและโปรตีนรั่ว การตรวจชิ้นเนื้อไตแสดงภวะ cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis type I ที่เป็นผลจากเซลล์มะเร็งสร้างสารภูมิคุ้มกันผิดปกติสะสมที่ไต ภวะนี้พบได้ไม่บ่อยในผู้โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ผู้นิพนธ์ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับภวะ cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis type I ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

คำสำคัญ: มะเร็งต่อมน้ำเหลือง, ไตวภยเฉียบพลัน, cryoglobulinemia type I

บทนำ

ภวะไตวภยเฉียบพลันในผู้ป่วยในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเป็นภวะที่พบได้บ่อยโดยอาจเกิดได้จากภวะขาดสารน้ำ ภวะอุดกั้นทางเดินปัสสาวะ การลุกลามของมะเร็งไปที่ไต หรือการอักเสบของไตอันเป็นผลจากเซลล์มะเร็งซึ่งพบได้ไม่บ่อย โรคที่มีพยาธิสภาพของโกลเมอรูลัสที่พบบ่อยในมะเร็งต่อมน้ำเหลือง เช่น โรค minimal change disease ในมะเร็งชนิด Hodgkin หรือ โรค membranous nephropathy และ proliferative glomerulonephritis ในมะเร็งชนิด non-Hodgkin¹ ภวะอื่นที่พบได้น้อยมากคือ ภวะ cryoglobulinemia โดยภวะนี้จะพบได้บ่อยกว่าในโรค multiple myeloma อันเป็นผลจากการที่เซลล์มะเร็งสร้างสารภูมิคุ้มกันหรือ immunoglobulin ผิดปกติมาสะสมทำให้เกิดการอักเสบในโกลเมอรูลัส โดยผู้นิพนธ์ได้รายงานผู้ป่วยที่เคยมีมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด diffuse large B cell ที่มาด้วยไตวภยเฉียบพลันและตรวจพบเป็น cryoglobulinemia type I with membranoproliferative glomerulonephritis รวมทั้งทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับภวะนี้ได้แก่ อุบัติการณ์ ข้อมูลพื้นฐาน พยาธิกำเนิด อาการ อาการแสดง

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ การรักษา และการพยากรณ์โรค

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 59 ปี มีโรคประจำตัว คือ ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง และข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) ได้รับการรักษาด้วยยา methotrexate 17.5 มก. ต่อสัปดาห์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557 และติดตามการรักษาที่อายุรแพทย์โรคข้ออย่างสม่ำเสมอ

1 ปีก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลด้วยอาการเบื่ออาหาร ตรวจพบต่อมน้ำเหลืองโตที่บริเวณคอขวา รักแร้ทั้งสองข้าง และขาหนีบทั้งสองข้าง ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B cell with extensive plasmacytic differentiation จากการตรวจทางพยาธิวิทยาที่ต่อมน้ำเหลือง หลังการวินิจฉัยผู้ป่วยไม่ได้ติดตามการรักษาที่แพทย์แผนปัจจุบัน แต่รับประทานน้ำมันกัญชาและสมุนไพรไม่ทราบชนิดรับประทานเป็นเวลา 8 เดือน โดยก่อนมาโรงพยาบาลในครั้งนี้อยู่ 1 เดือน ผู้ป่วยได้มาตรวจติดตามอาการ พบว่าต่อมน้ำเหลืองบริเวณ

คอ รักแร้ และขาหนีบยุบลง ตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ไม่พบต่อมน้ำเหลืองบริเวณช่องอกและช่องท้องโต

2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยสังเกตว่าใบหน้าและขาทั้งสองข้างบวม ไม่ได้สังเกตว่าปัสสาวะผิดปกติหรือไม่ ผู้ป่วยมีเลือดออกตามไรฟัน จึงหยุดยาลูกกลืนยาเนื่องจากคิดว่ารับประทานแล้วมีอาการผิดปกติ จึงมาโรงพยาบาล

การตรวจร่างกาย ความดันโลหิต 170/80 มม.ปรอท ชีพจร 70 ครั้งต่อนาที อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส, generalized pitting edema 2+ at both legs, marked pallor, no jaundice, no macroglossia, no superficial lymphadenopathy, small amount of ascites, negative bimanual palpation, ระบบอื่นอยู่ในเกณฑ์ปกติ

ตารางที่ 1 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นของผู้ป่วย

ผลการตรวจเลือด
BUN 16.2 มก./ดล., Cr 3.11 มก./ดล. (Cr1.25 มก./ดล. เมื่อ 1 เดือนก่อน) Sodium 131, potassium 4.5, chloride 105, bicarbonate 12 มิลลิโมล/ลิตร Calcium 9.22, phosphorus 4.6, uric acid 11 มก./ดล. Blood sugar 90 มก./ดล.
TB 0.25 มก./ดล., AST 41, ALT 49, ALP 82 U/L, albumin 2.6, globulin 2.9 กรัม/ดล.
LDH 201 U/L
CBC: Hemoglobin 7.1 กรัม/ดล., hematocrit ร้อยละ 19.9 WBC 3,200 เซลล์/ลบ.มม., neutrophil ร้อยละ 73, lymphocyte ร้อยละ 20, Platelet 75,000/ลบ.มม.
ผลการตรวจปัสสาวะ
Urinalysis: Sp.gr. 1.013, Albumin 3+, WBC 3-5 เซลล์/HPF, RBC 5-10 เซลล์/HPF, No cast
Urine protein creatinine ration (UPCR) 4.8 กรัมต่อกรัมครีเอตินิน

WBC, white blood cell; HPF, high power field; RBC, red blood cell; LPF, low power field; BUN, blood urea nitrogen; TB, total bilirubin; ALP, alkaline phosphatase; CBC, complete blood count; LDH, lactate dehydrogenase

ผลการตรวจเพิ่มเติม

- Ultrasonography of KUB system: normal size both kidneys, mild increase echogenicity, no mass, no hydronephrosis
- HBsAg, anti-HCV, Anti-HIV: negative
- C3 95 มก./ดล. (ค่าปกติ 83-177 มก./ดล.), C4 5 มก./ดล. (ค่าปกติ 15-45 มก./ดล.)
- Serum protein electrophoresis: monoclonal spike positive
- Immunofixation: IgM kappa monoclonal gammopathy
- Serum free light chain: kappa 306.74 มก./ลิตร, lambda light chain 88.75 มก./ลิตร, Kappa: Lambda ratio 3.46
- Bone marrow biopsy: normocellular marrow, no definite abnormal lymphoid cell or any aggregate of lymphoid cell detected

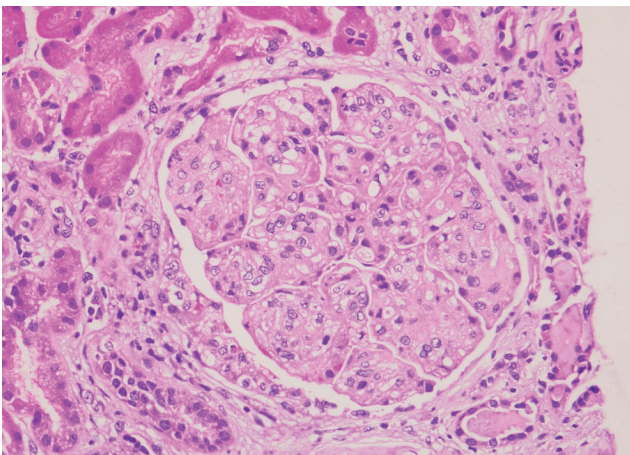
ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ pancytopenia สัมพันธ์กับยา methotrexate ตรวจพบว่ามีภาวะ monoclonal gammopathy และมีภาวะไตวายเฉียบพลันอันน่าจะเป็นจากการอักเสบของโกลเมอรูลัสเนื่องจากตรวจพบโปรตีนและเม็ดเลือดแดงรั่วในปัสสาวะ โดยขณะนั้นยังไม่พบหลักฐานของโรคเมเรียมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ชัดเจน การติดตามการทำงานของไตในโรงพยาบาลพบว่าครีเอตินินในเลือดคงที่ประมาณ 3 มก./ดล. เนื่องจากยังมีโอกาสเป็นกลุ่มอาการ rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) ได้จึงได้ทำการเจาะตรวจชิ้นเนื้อไตเพิ่มเติม

ผลทางพยาธิวิทยาของเนื้อไต (รูปที่ 1-5) พบ 21 โกลเมอรูลัส โดยพบ global sclerosis 10 ลูก โกลเมอรูลัสส่วนใหญ่มีลักษณะฝ่อจากการขาดเลือด โกลเมอรูลัสที่เหลือพบมี endocapillary proliferation, double contour, และ mesangial interposition capillary wall ร่วมกับสารสีชมพูอุดกั้นใน capillary lumen บางวง มีการเพิ่มขึ้นของ mesangial cell และ matrix เล็กน้อย

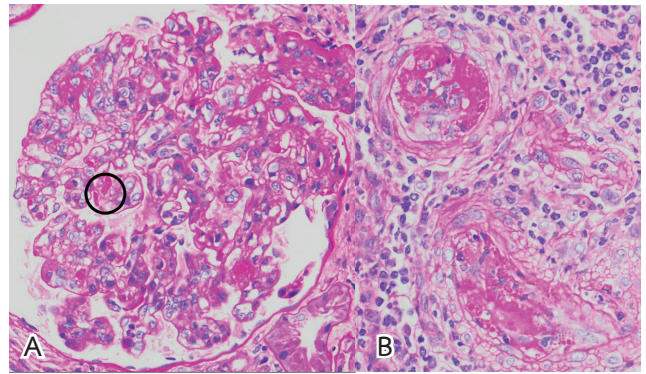
ไม่พบโกโมเมอรูลัสที่มี crescent ในส่วน tubule และ interstitium พบมี infiltration จากเซลล์ลิมโฟไซต์ขนาดเล็กและเซลล์พลาสมา โดยเซลล์พลาสมาส่วนใหญ่จะติดการย้อม light chain ชนิด kappa มากกว่า lambda มาก ไม่พบเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิด B ขนาดใหญ่ และพบ tubular atrophy และ interstitial fibrosis ประมาณร้อยละ 60 ส่วนหลอดเลือดแดงพบมีการสะสมของสารชมพูอดักใน lumen

ชิ้นเนื้อไตที่ตรวจ immunofluorescence พบย้อมติด IgM และ kappa ที่ผนังหลอดเลือดแดง และใน lumen ไม่พบโกโมเมอรูลัส ในชิ้นเนื้อไตที่ตรวจ immunofluorescence การตรวจ electron microscopy พบ subendothelial และ mesangial deposits ที่มี curvilinear microtubular substructure ขนาด 30 นาโนเมตร

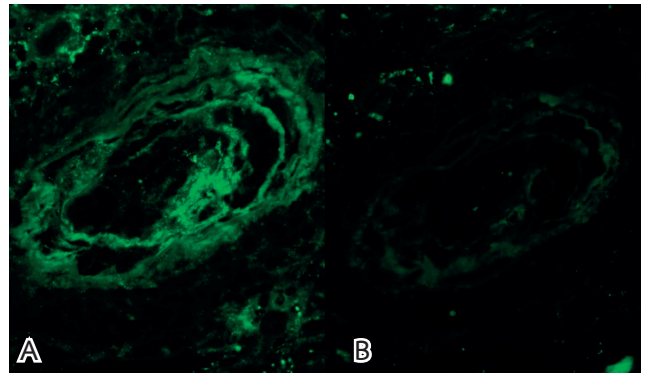
ผลการตรวจชิ้นเนื้อไตให้การวินิจฉัยผู้ป่วยเป็น cryoglobulinemia type I ที่มีการเปลี่ยนแปลงของโกโมเมอรูลัสแบบ MPGN ซึ่งสัมพันธ์กับโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ร่วมกับการแทรกตัวของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่มี plasmacytic differentiation เข้าไปในเนื้อไต อายุรแพทย์โรคเลือดและพยาธิแพทย์โรคเลือด คิดถึงภาวะ methotrexate associated lymphoproliferative disorder (diffuse large B cell lymphoma type) จึงได้หยุดยา methotrexate และติดตามอาการ พบว่าไม่มีต่อมน้ำเหลืองโต ระดับครีเอตินินในเลือดลดลงมาอยู่ที่ประมาณ 2 มก./ดล. และ eGFR 25 มล./นาที่/1.73 ตร.ม ระดับแอลบูมินในเลือด 3.1 กรัม/ดล. และตรวจปัสสาวะพบ UPCR 2 กรัมต่อกรัมครีเอตินิน อย่างไรก็ตามอายุรแพทย์โรคเลือดประเมินผลหลังหยุดยา methotrexate 3 เดือนแล้ว โรคยังไม่สงบเนื่องจากระดับครีเอตินินยังไม่ปกติ จึงได้เริ่มให้ยาเคมีบำบัดสูตร R-CHOP (rituximab ร่วมกับ cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) หลังจากรักษาครั้งแรก ระดับครีเอตินินผู้ป่วยอยู่ที่ประมาณ 2 มก./ดล. และ eGFR 25 มล./นาที่/1.73 ตร.ม และผู้ป่วยไม่ได้ติดตามการรักษา



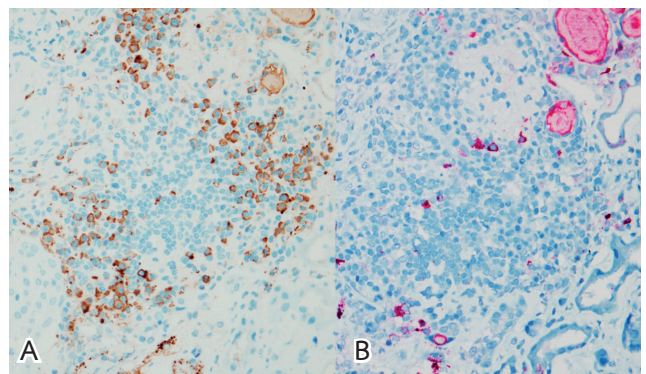
รูปที่ 1 โกโมเมอรูลัสที่มีลักษณะ MPGN pattern (H&E stain)



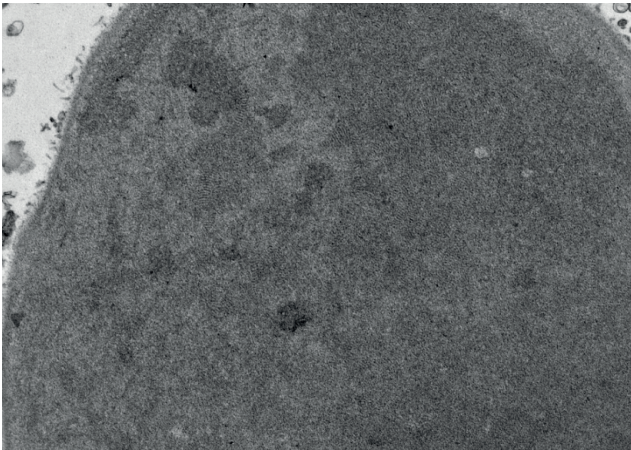
รูปที่ 2 A) โกโมเมอรูลัสที่มี endocapillary hypercellularity ร่วมกับ intracapillary material ที่ติดสี PAS(วงกลม) (PAS stain) B) การอุดตันของหลอดเลือดแดงโดย material ที่ติดสี PAS (PAS stain)



รูปที่ 3 A) Material ในหลอดเลือดแดงที่ย้อมติด kappa light chain (Immunofluorescence, kappa) B) หลอดเลือดแดงที่ย้อมไม่ติด lambda light chain (Immunofluorescence, lambda)



รูปที่ 4 A) Neoplastic plasma cells ย้อมติด kappa light chain (Immunohistochemistry, kappa) B) Plasma cells ส่วนน้อยย้อมติด lambda light chain (Immunohistochemistry, lambda)



รูปที่ 5 Subendothelial deposits with microtubular substructure (EM,x6000)

ทบทวนวรรณกรรม

ภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยและมีความสำคัญต่ออัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยมีความสำคัญต่อการเกิดถึงประมาณร้อยละ 30^{2,3} โดยสาเหตุส่วนใหญ่ไม่ได้เกิดจากการลุกลามของโรคไตเรื้อรังไปทีละน้อยโดยตรง แต่เกิดได้จากทั้ง prerenal, postrenal, และ renal cause¹ สาเหตุในกลุ่ม prerenal นั้นเป็นได้จากการขาดสารน้ำ การอาเจียนหรือถ่ายเหลวที่เกิดจากตัวโรคหรือจากผลข้างเคียงของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ภาวะหลอดเลือดฝอยภายในไตตีบ (renal vasoconstriction) จากภาวะแคลเซียมในเลือดสูง การได้รับยาที่รบกวนความสมดุลของระบบไหลเวียนเลือดของไต เช่น ยาลดความดันโลหิตกลุ่ม ACEI หรือ ARB ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ เป็นต้น สาเหตุในกลุ่ม post renal เกิดได้จากการอุดตันทางเดินปัสสาวะจากต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียงกดทับ และไตวายเฉียบพลันจากความผิดปกติในไตเอง ซึ่งอาจเกิดจากการลุกลามของโรคไตเรื้อรังไปทีละน้อย ภาวะ tumor lysis syndrome หรือ โรคของโกลเมอรูลัสที่เป็นผลจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกันที่สัมพันธ์กับเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลือง ภาวะเซลล์ท่อไตตาย (acute tubular necrosis; ATN) จากยา หรือความดันในเลือดต่ำ หรือการอักเสบของเนื้อเยื่อ interstitium รอบท่อไต (acute interstitial nephritis) ที่อาจเกิดจากการแพ้ยาทั้งแผนปัจจุบันหรือยาสมุนไพร หรือภูมิคุ้มกันผิดปกติอันเกิดจากโรคไตเรื้อรังต่อมน้ำเหลือง เป็นต้น สรุปสาเหตุของภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันแสดงในตารางที่ 2

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันที่เป็นอวัยวะที่พบการแพร่กระจายของโรคได้บ่อยที่สุด โดยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน Non-Hodgkin (NHL) จะแพร่กระจายมาที่ไตได้บ่อยกว่าชนิด Hodgkin (HL)⁴ อย่างไรก็ตามในทางคลินิกก็ยังพบภาวะนี้

ได้ไม่บ่อย จากการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง 696 รายที่ได้รับการชันสูตรศพพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 34 มีลักษณะของการลุกลามของมะเร็งมาที่เนื้อไตโดยมีเพียงร้อยละ 14 ที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะนี้ก่อนเสียชีวิต⁵ โดยผู้ป่วยเพียงร้อยละ 0.5 เท่านั้นที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันด้วย การวินิจฉัยภาวะนี้ในทางคลินิกจึงทำได้ยาก เนื่องจากบางครั้งผู้ป่วยไม่มีอาการหรือผลทางห้องปฏิบัติการที่บ่งชี้ลักษณะทางคลินิกที่อาจพบได้ในภาวะนี้ได้แก่ อาการปวดบั้นเอว ปัสสาวะเป็นเลือด แน่นท้อง ความดันโลหิตสูง ตรวจปัสสาวะพบเม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดแดงหรือโปรตีนรั่วในปริมาณไม่มาก แต่การตรวจปัสสาวะผิดปกตินี้สามารถพบได้ในภาวะ AIN หรือการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะได้เช่นกัน การตรวจพบขนาดไตที่โตขึ้นทั้งสองข้างจากการตรวจร่างกายหรือการตรวจทางรังสีวิทยา ทำให้สงสัยภาวะนี้มากขึ้น อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Corlu L และคณะ พบขนาดไตโตขึ้นจากการตรวจทางรังสีเพียงร้อยละ 5.9⁶ การเจาะตรวจชิ้นเนื้อไตเป็นวิธีมาตรฐานในการวินิจฉัยภาวะนี้¹ กลไกของภาวะไตวายเฉียบพลันจากมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเกิดจากการกดเบียดของท่อไตฝอยและหลอดเลือดฝอยในไตจากการเซลล์ที่อัดแน่นใน interstitium จนทำให้เกิด ATN⁷ ผู้ป่วยที่รายงานนี้มีหลักฐานของการบุกรุกของเซลล์ลิมโฟไซต์ขนาดเล็กที่เป็น clone เดียวกันโดยพบ immunofluorescence ของ kappa มากกว่า lambda อย่างชัดเจน ซึ่งการแพร่ของเซลล์มะเร็งเข้ามาในเนื้อไตนี้ อาจเป็นหนึ่งในสาเหตุของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

โรคที่เกิดพยาธิสภาพของโกลเมอรูลัส สามารถพบในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองได้หลากหลายรูปแบบ ตามชนิดเซลล์ของมะเร็ง ซึ่งอาการแสดงจะแตกต่างกันตามพยาธิสภาพของไต ดังแสดงในตารางที่ 3 และ 4 โดยพยาธิสภาพที่สำคัญ ได้แก่

1. ความผิดปกติของเซลล์ podocyte (podocytopathy) ได้แก่ โรค minimal change disease (MCD) หรือ focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) ที่ทำให้เกิดโรคไตเนฟโรติก

2. การอักเสบของโกลเมอรูลัสแบบ proliferative glomerulonephritis อันเกิดจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกันสัมพันธ์กับโรคไตเรื้อรังต่อมน้ำเหลือง ได้แก่ MPGN, crescentic glomerulonephritis, IgA nephropathy, immunotactoid และ fibrillary glomerulonephritis เป็นต้น

3. การสะสมของ immunoglobulin ผิดปกติในโกลเมอรูลัส (deposition disease) ได้แก่ amyloidosis, monoclonal immunoglobulin deposition disease, และ cryoglobulinemia เป็นต้น แต่โรคกลุ่มนี้ซึ่งปกติจะพบได้บ่อยในผู้ป่วย multiple myeloma นั้น พบได้น้อยมากในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

ในกลุ่มมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin นั้นพยาธิสภาพ

ที่พบบ่อยคือ minimal change disease ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 40 ของโรคของโกลเมอรูลัสที่พบทั้งหมด⁷ ส่วนในกลุ่มมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Non-Hodgkin นั้นพบเป็น MPGN มากที่สุด โดยพบมากกว่าร้อยละ 30-55 ของโรคของโกลเมอรูลัสที่พบทั้งหมด ตามมาด้วยการพบ crescentic glomerulonephritis^{8,9}

Monoclonal gammopathy ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

โรคไตที่เกิดจาก monoclonal gammopathy พบได้ไม่บ่อย ในมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ภาวะนี้เกิดจากกลุ่มเซลล์พลาสมาหรือส่วนน้อยของเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิดบีที่เป็นมะเร็งสร้าง monoclonal immunoglobulin หรือ light chain ขึ้นมาเป็นจำนวนมาก ทำให้เกิดการอุดตันของไตโดยกลไกสำคัญที่ทำให้เกิดอันตรายของไต ได้แก่ การตกตะกอนและสะสมของสารเหล่านี้ตามโครงสร้างของไต ที่บริเวณโกลเมอรูลัส mesangium ท่อฝอยไตและเยื่อบุโดยรอบ รวมถึงหลอดเลือดขนาดเล็กภายในไต นอกจากนั้นเกิดจาก monoclonal protein บางชนิด เช่น cryoglobulin อาจมีลักษณะของการเป็น autoantibody ทำปฏิกิริยากับโกลเมอรูลัส ส่งผลให้เกิดการอักเสบตามมา¹⁰ ลักษณะทางคลินิกของภาวะนี้พบได้ตั้งแต่มีโปรตีนหรือเม็ดเลือดแดงรั่วในปัสสาวะไม่มากและการทำงานของไตยังปกติ จนถึงโรคไตเนฟโรติกที่รุนแรงหรือภาวะ RPGN¹¹ เซลล์ที่สร้าง immunoglobulin หลักคือเซลล์พลาสมา ดังนั้นจะพบภาวะนี้ได้บ่อยในโรค multiple myeloma ส่วนในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองสามารถพบได้ในมะเร็งของเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิดบีที่เป็นเซลล์ต้นทางของเซลล์พลาสมา โดยมักเป็นเซลล์ที่เริ่มมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างไปเป็นเซลล์พลาสมาบ้างแล้ว (plasmacytic differentiation)

การได้รับยา methotrexate เป็นปัจจัยเสี่ยงของกลุ่มโรค lymphoproliferative disorders (LPDs)¹² จากกลไกการกดภูมิคุ้มกัน เรียกโรคกลุ่มนี้ว่า methotrexate-associated lymphoproliferative disorders (MTX-LPD)¹³ ปัจจุบันกลุ่มโรค MTX-LPD ยังไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยชัดเจน โดยทั่วไปจะวินิจฉัยในผู้ป่วย lymphoproliferative disorder ที่มีประวัติใช้ออกเสบรุมมาตอยด์และได้รับการรักษาด้วยยา methotrexate ระยะเวลาเฉลี่ยของการได้รับยาถึงการวินิจฉัยโรคประมาณ 4.3 ปี โดยพยาธิสภาพร้อยละ 50 พบเป็น diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) ผู้ป่วยรายนี้มีอาการต่อมน้ำเหลืองโตตามร่างกาย การตรวจผลทางพยาธิวิทยาพบโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B cell with extensive plasmacytic differentiation

มีประวัติการรับประทานยา methotrexate เป็นระยะเวลา 6 ปี เพื่อรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ จึงเข้าได้กับการวินิจฉัยโรค methotrexate-induced diffuse large B cell lymphoma ลักษณะสำคัญของโรคในกลุ่ม MTX-LPD คือโรคสงบลงยังหยุดยา การตอบสนองจะแตกต่างตามพยาธิสภาพ โดยในบางการศึกษาพยาธิสภาพชนิด DLBCL จะมีอัตราการตอบสนองหลังหยุดยาประมาณร้อยละ 44¹³ โดยหากโรคไม่สงบหลังหยุดยา methotrexate การรักษาคือการให้ยาเคมีบำบัดดังเช่นผู้ป่วยรายนี้

ตารางที่ 2 สาเหตุของภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง^{1,5}

Prerenal	การขาดสารน้ำ อาเจียน ถ่ายเหลว (ยาเคมีบำบัด) การเสียเลือด Insensible loss (ไข้) การลดลงของเลือดไปเลี้ยงที่ไต ภาวะหลอดเลือดฝอยภายในไตตีบ (hypercalcemia) การติดเชื้อ โรคตับ ยา (ACEI/ARB ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ยาขับปัสสาวะ)
Intrarenal	ภาวะเซลล์ท่อไตตาย ภาวะไตขาดเลือด Lysozymuria Tumor lysis syndrome ยา (ยาฆ่าเชื้อ ยาเคมีบำบัด) Tubulointerstitial disorder การลุกลามของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองไปที่ไต มะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ไตชนิดปฐมภูมิ การอักเสบของเนื้อเยื่อรอบท่อไต ความผิดปกติของโกลเมอรูลัส Renovascular disorder (renal vein thrombosis, thrombotic microangiopathy)
Postrenal	การอุดตันทางเดินปัสสาวะ การกดเบียดจากภายนอกไต (ต่อมน้ำเหลือง tumor obstruction) Retroperitoneal fibrosis การอุดตันภายในไต (นิ่วทางเดินปัสสาวะ crystalluria)

ตารางที่ 3 พยาธิสภาพของโกลเมอรูลัสชนิดต่าง ๆ ที่พบในผู้ป่วย
มะเร็งต่อมน้ำเหลือง^{1,7,8}

Hodgkin's lymphoma	MCD FSGS Amyloidosis (AA) Crescentic GN
Non-Hodgkin's lymphoma	MCD FSGS MN MPGN Mesangioproliferative GN Crescentic GN Amyloidosis (AL) IgA nephropathy Immunotactoid GN Fibrillary GN Cryoglobulinemia type I, II

MCD, minimal change disease; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; MN, membranous nephropathy; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis

ภาวะ cryoglobulinemia ในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

ภาวะ cryoglobulinemia หรือการตรวจพบมี cryoglobulin ในเลือด โดย cryoglobulin หมายถึง immunoglobulin ที่ตกตะกอนที่อุณหภูมิเย็นน้อยกว่า 37 องศาเซลเซียส และสามารถละลายได้ที่อุณหภูมิมากกว่า 37 องศาเซลเซียส¹⁵ โดยภาวะ cryoglobulinemia สามารถแบ่งเป็น 3 ชนิด ได้แก่ (ตารางที่ 5)

1. Cryoglobulinemia type I คือ ภาวะที่มี monoclonal immunoglobulin เพียงชนิดเดียว เกิดจากโรคมะเร็งที่มีความผิดปกติของเซลล์พลาสมาหรือเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิดบี ได้แก่ multiple myeloma, Waldenström macroglobulinemia (WM), chronic lymphocytic leukemia (CLL) และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง โดย cryoglobulin มักเป็น IgM หรือ IgG แต่อาจพบเป็น IgA และ light chain

2. Mixed cryoglobulinemia type II คือ ภาวะที่มี monoclonal IgM ที่สามารถไปจับกับ polyclonal IgG เกิดเป็น immune complex ขึ้นมาได้ สาเหตุมักเกิดจากการติดเชื้อเรื้อรัง เช่น ไวรัสตับอักเสบบีหรือซี ไวรัสเอชไอวี และโรค autoimmune เช่น Sjögren syndrome

3. Mixed cryoglobulinemia type III คือ ภาวะที่มีทั้ง polyclonal IgG และ IgM ซึ่งมักพบในการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โรค autoimmune เช่น SLE และ Sjögren syndrome

กลไกการเกิดการถ่วงกันของ immunoglobulin กับแอนติเจนเป้าหมาย รวมทั้งความบกพร่องในการกำจัด immune complex ที่ผิดปกติเหล่านี้ ทำให้ไปเกาะตามอวัยวะต่าง ๆ โดยเฉพาะที่ไตทำให้เกิดการบาดเจ็บและความผิดปกติของไตขึ้น โดยกลไกนี้อธิบายได้ชัดเจนใน mixed cryoglobulin type II ที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ส่วนกลไกในโรคอื่น ๆ ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

อาการและอาการแสดงของ cryoglobulin vasculitis ได้แก่ อ่อนแรง, palpable nonpruritic purpura ปวดข้อแบบสมมาตร อาการชา หลอดเลือดไปเลี้ยงนิ้วอุดตัน และการอักเสบของไต อย่างไรก็ตามอาการแบบ systemic มักพบในผู้ป่วยที่เป็น mixed cryoglobulin type II และ III ผิดกับในผู้ป่วย cryoglobulin type I ที่มักไม่แสดงอาการ systemic แต่พบความผิดปกติของไตได้ประมาณร้อยละ 20-60 ของผู้ป่วย โดยไม่แสดงอาการอื่น ๆ ลักษณะทางคลินิกในกรณีมีการอักเสบของไตนั้นมาได้หลากหลาย ตั้งแต่การมีเม็ดเลือดแดง และโปรตีนรั่วในปัสสาวะเล็กน้อยไปจนถึงภาวะเนฟโรติก หรือ nephritic ที่รุนแรง

การวินิจฉัยต้องอาศัยการตรวจพบ cryoglobulin ในเลือด ระดับ complement C4 ในเลือดมักจะต่ำ โดยที่ C3 ปกติหรือต่ำเล็กน้อย การเจาะตรวจชิ้นเนื้อไตร้อยละ 80 จะพบเป็นลักษณะ MPGN โดยลักษณะที่ทำให้คิดถึงภาวะนี้ได้แก่ การพบ macrophage จำนวนมากร่วมกับพบการตกตะกอนของสารที่ติดสี Periodic acid-Schiff (PAS) ชัดเจนซึ่งเป็นลักษณะจำเพาะของ cryoglobulin ในหลอดเลือด โดยการย้อม immunofluorescence จะพบการติดสีแบบ monoclonal immunoglobulin เช่น ติด kappa หรือ lambda เด่นอย่างใดอย่างหนึ่ง และเมื่อตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนจะพบการสะสมของ fibril ที่มีลักษณะ microtubules, fibrillary หรือ finger prints substructure¹⁵

Cryoglobulinemia type I เป็นชนิดที่พบน้อยคือประมาณร้อยละ 10-15 ของทั้งหมด เนื่องจากอุบัติการณ์โรคที่เกิดไม่มาก จึงมีการศึกษาเกี่ยวกับภาวะนี้น้อย สาเหตุส่วนใหญ่ของภาวะนี้เกิดจากโรค multiple myeloma หรือมะเร็งของเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิดบี ซึ่งในรายงานส่วนใหญ่จะพบในมะเร็งชนิด lymphoplasmacytic lymphoma (LPL) หรือ WM และ CLL โดยพบลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ใดเป็นแบบ MPGN¹⁶⁻¹⁸ การพบภาวะนี้ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B cell ที่แม้จะเป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุดในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งหมดนั้นพบได้น้อยมาก ซึ่งโดยปกติมะเร็งชนิดนี้จะลุกลามมาที่ไตเพียงร้อยละ 2 ของผู้ป่วยทั้งหมด¹⁹

การศึกษาในประเทศจีนโดย Zhang L และคณะ ซึ่งศึกษาผู้ป่วย cryoglobulinemia type I 45 ราย พบมีโรคมะเร็งชนิด diffuse large B cell 2 ราย, WM 9 ราย, CLL 6 ราย, follicular lymphoma 1 ราย โดยพบการลุกลามของมะเร็งมาที่ไตร้อยละ 15²⁰ สำหรับผู้ป่วยรายนี้ตรวจพบหลักฐานของ cryoglobulinemia ชัดเจนจากการพบสารที่ติดสี PAS เข้มที่บริเวณต่าง ๆ ดังกล่าวข้างต้น ร่วมกับการตรวจพบมี monoclonal gammopathy ที่เป็นชนิด IgM ที่พบได้บ่อยในภาวะ cryoglobulinemia ซึ่งน่าจะสร้างมาจากเซลล์มะเร็งของผู้ป่วยที่มีลักษณะของ lymphoplasmacytic differentiation ซึ่งภาวะนี้พบได้ไม่บ่อย เป็นที่น่าสังเกตว่าการที่โรคกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยรายนี้เริ่มจากความผิดปกติที่ไตเพียงอย่างเดียวโดยไม่มีอาการทาง systemic อื่นเลย ดังนั้นการตรวจเพิ่มเติมโดยการเจาะชิ้นเนื้อไตเพื่อหาสาเหตุจึงมีความสำคัญอย่างมากเพื่อการวินิจฉัยและรักษาก่อนที่จะลุกลามต่อไป

ตารางที่ 4 อาการแสดงทางไตของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองตามผลพยาธิสภาพของโกลเมอรูลัส^{7, 9, 11, 16, 17}

พยาธิสภาพของโกลเมอรูลัส	อาการแสดง
MPGN	ภาวะไตวาย, Proteinuria Microscopic hematuria Nephritis syndrome RPGN
Cryoglobulinemia type I, II	ภาวะไตวาย, Proteinuria Microscopic hematuria Pure nephrotic syndrome Nephritis syndrome RPGN
Crescentic glomerulonephritis	ภาวะไตวาย RPGN
IgA Nephropathy	ภาวะไตวาย, Proteinuria Microscopic hematuria
MIDD	ภาวะไตวาย, Proteinuria
Amyloidosis (AA)	ภาวะไตวาย, Proteinuria Nephrotic syndrome
Immunotactoid/Fibrillary glomerulonephritis	ภาวะไตวาย, Proteinuria
MCD, FSGS	Nephrotic syndrome
MN	Nephrotic syndrome

MCD, minimal change disease; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; MN, membranous nephropathy; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; MIDD, monoclonal immunoglobulin deposition disease; RPGN, rapid progressive glomerulonephritis

ตารางที่ 5 การแบ่งชนิดของ cryoglobulin^{14,15}

Cryoglobulin type	Immunoglobulin class	Associated disease
I. Monoclonal immunoglobulins	IgM>IgG>IgA	MM, CLL, WM
II. Mixed cryoglobulins with monoclonal immunoglobulins	IgM/IgG>>IgG/IgG	Infection (hepatitis C), Sjögren syndrome CLL, lymphoma
III. Mixed polyclonal immunoglobulins	IgM/IgG	Infection (hepatitis B/C), SLE, RA, vasculitis, neoplasia

CLL, chronic lymphocytic leukemia; MM, multiple myeloma; RA, rheumatoid arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus; WM, Waldenström macroglobulinemia

การรักษา cryoglobulinemia ในมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

แนวทางการรักษา cryoglobulinemia ใน lymphoproliferative disorder นั้นขึ้นกับโรคที่เป็นสาเหตุ²² ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยโรค diffuse large B cell lymphoma จากยา methotrexate จึงได้หยุดยา methotrexate เป็นเวลา 3 เดือน และติดตามอาการพบวาระดับครีเอตินินไม่ดีขึ้น จึงให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสำหรับการรักษาอื่น ๆ ได้แก่

1. การทำ plasma exchange ในผู้ป่วยที่มีภาวะ hyperviscosity syndrome หรือ life-threatening disease เช่น RPGN, pulmonary hemorrhage และการลุกลามเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง เป็นต้น
2. การรักษาด้วยยากดภูมิ ได้แก่ rituximab cyclophosphamide และยากลุ่มสเตียรอยด์โดยพิจารณาในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง เช่น progressive neuropathy แผลบริเวณผิวหนังที่รุนแรง และภาวะ nephritis ที่รุนแรง เป็นต้น

การพยากรณ์โรค

การพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่มีการลุกลามที่ไตนั้นแตกต่างกันไปตามชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง โดยพบว่า มะเร็งชนิด high grade จะมีการฟื้นตัวของการทำงานของไตมากกว่าชนิด low grade⁶ ในผู้ป่วย LPL/WM พบว่าหากการทำงานของไตลดลงหลังการรักษา อัตราการรอดชีวิตจะต่ำกว่าในผู้ป่วยที่การทำงานของไตคงที่หรือดีขึ้นหลังได้รับการรักษา²³

อย่างไรก็ตามการพบภาวะไตวายเฉียบพลันตั้งแต่ต้นในผู้ป่วยโรค มะเร็งต่อมน้ำเหลืองอาจไม่สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตในระยะยาว²⁴ โดยปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการรอดชีวิตคือการตอบสนองต่อการรักษา ของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง สำหรับการเกิดภาวะไตวายสามารถใช้การบำบัดทดแทนไตซึ่งช่วยการรอดชีวิตในระยะยาว ผู้ป่วยรายนี้ ตอบสนองต่อการรักษาได้ดีพอควรเนื่องจากโรคน่าจะสัมพันธ์กับ ยา methotrexate ซึ่งเมื่อหยุดหรือลดขนาดยาโรคจะสามารถสงบ เองได้ แม้ว่าไตอาจจะไม่ฟื้นกลับมาทำงานปกติ

กล่าวโดยสรุปผู้เขียนนำเสนอผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ชนิด diffuse large B cell ที่มาด้วยภาวะไตวายเฉียบพลันร่วม กับการอักเสบของโกลเมอรูลัส โดยที่ไม่มีหลักฐานการกลับเป็น ข้ำของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง การตรวจเลือดพบ monoclonal gammopathy และการตรวจชิ้นเนื้อไตพบ cryoglobulin plug ใน glomeruli ทำให้สามารถวินิจฉัยโรคนี้ได้อย่างทันท่วงที ลักษณะ ทางพยาธิวิทยา cryoglobulinemic MPGN นั้นพบได้น้อยมาก ในมะเร็งชนิด diffuse large B cell และยังพบร่วมกับการบุกรุก ของมะเร็งเข้าไปในเนื้อไต การรักษาและการพยากรณ์โรคขึ้นกับ การตอบสนองของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

เอกสารอ้างอิง

- Luciano RL, Brewster UC. Kidney involvement in leukemia and lymphoma. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014;21(1):27-35.
- Christiansen CF, Johansen MB, Langeberg WJ, Fryzek JP, Sørensen HT. Incidence of acute kidney injury in cancer patients: a Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med*. 2011;22(4):399-406.
- Khalil MA, Latif H, Rehman A, Kashif WU, Awan S, Khalil Z, et al. Acute kidney injury in lymphoma: a single centre experience. *Int J Nephrol*. 2014;272961.
- Obrador GT, Price B, O'Meara Y, Salant DJ. Acute renal failure due to lymphomatous infiltration of the kidneys. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8(8):1348-54.
- Richmond J, Sherman RS, Diamond HD, Craver LF. Renal lesions associated with malignant lymphomas. *Am J Med*. 1962;32:184-207.
- Corlu L, Rioux-Leclercq N, Ganard M, Decaux O, Houot R, Vigneau C. Renal Dysfunction in Patients With Direct Infiltration by B-Cell Lymphoma. *Kidney Int Rep*. 2019;4(5):688-97.
- Cohen LJ, Rennke HG, Laubach JP, Humphreys BD. The spectrum of kidney involvement in lymphoma: a case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56(6):1191-6.
- Da'as N, Polliack A, Cohen Y, Amir G, Darmon D, Kleinman Y, et al. Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients. *Eur J Haematol*. 2001;67(3):158-64.
- Li S-J, Chen H-P, Chen Y-H, Zhang L-h, Tu Y-M, Liu Z-h. Renal Involvement in Non-Hodgkin Lymphoma: Proven by Renal Biopsy. *PLOS ONE*. 2014;9(4):e95190.
- Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood*. 2006;108(8):2520-30.
- Hogan JJ, Alexander MP, Leung N. Dysproteinemia and the Kidney: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(6):822-36.
- Hoshida Y, Xu JX, Fujita S, Nakamichi I, Ikeda J, Tomita Y, et al. Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: clinicopathological analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. *J Rheumatol*. 2007;34(2):322-31.
- Kurita D, Miyoshi H, Ichikawa A, Kato K, Imaizumi Y, Seki R, et al. Methotrexate-associated Lymphoproliferative Disorders in Patients With Rheumatoid Arthritis: Clinicopathologic Features and Prognostic Factors. *Am J Sur Pathol*. 2019;43(7):869-84.
- Feehally J FJ, Tonelli M, Johnson JR. Comprehensive clinical nephrology. 6th edition. 6, editor. China: Elsevier Inc 2019.
- Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Fervenza FC, Cacoub P, et al. Cryoglobulinaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):11.
- Sethi S, Zand L, Leung N, Smith RJ, Jevremon D, Herrmann SS, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(5): 770-82.
- Harel S, Mohr M, Jahn I, Aucouturier F, Galicier L, Asli B, et al. Clinico-biological characteristics and treatment of type I monoclonal cryoglobulinaemia: a study of 64 cases. *Br J Haematol*. 2015;168(5):671-8.
- Sidana S, Tandon N, Dispenzieri A, Gertz MA, Buadi FK, Lacy MQ, et al. Clinical presentation and outcomes in

- light chain amyloidosis patients with non-evaluable serum free light chains. *Leukemia*. 2018;32(3):729-35.
19. Villa D, Connors JM, Sehn LH, Gascoyne RD, Savage KJ. Diffuse large B-cell lymphoma with involvement of the kidney: outcome and risk of central nervous system relapse. *Haematologica*. 2011;96(7):1002-7.
20. Zhang L-L, Cao X-X, Shen K-N, Han H-X, Zhang C-L, Qiu Y, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of type I cryoglobulinemia in Chinese patients: a single-center study of 45 patients. *Ann Hematol*. 2020;99(8):1735-40.
21. Yoo C CY, Shim SI, Lee K. IgA Nephropathy Encountered in a Patient with Hodgkin Lymphoma. *Korean J Nephrol*. 2008;27(6):720-5.
22. Muchtar E, Magen H, Gertz MA. How I treat cryoglobulinemia. *Blood*. 2017;129(3):289-98.
23. Vos JM, Gustine J, Rennke HG, Hunter Z, Manning RJ, Dubeau TE, et al. Renal disease related to Waldenström macroglobulinaemia: incidence, pathology and clinical outcomes. *Br J Haematol*. 2016;175(4):623-30.
24. Kohn M, Karras A, Zaidan M, Bénére C, de Fréminville JB, Laribi K, et al. Lymphomas with kidney involvement: the French multicenter retrospective LyKID study. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(4):887-95.