

## AL amyloidóza

MUDr. Michaela Kubišová

*Nefrologické oddělení, Klinika gerontologická a metabolická, FN Hradec Králové*

**K**asuistika popisuje případ 67leté pacientky přijaté na Nefrologickou kliniku FN Hradec Králové k provedení biopsie nativních ledvin z důvodu masivní proteinurie (17,8 g/den) bez alterace vylučovacích funkcí ledvin.

Pacientka je t. č. ve starobním důchodu, dříve pracovala jako knihovnice a z rodinné anamnézy je zajímavý údaj o příčině úmrtí matky, tj. blíže nespecifikované selhání ledvin. V osobní anamnéze v předchorobí nejsou významné patologické abnormality, nebyla léčena pro vážnější onemocnění a neužívala žádnou medikaci. Zhruba šest měsíců před přijetím popisuje mírné perimaleolární otoky. Dva týdny před hospitalizací byla pacientka vyšetřena u praktického lékaře (důvodem návštěvy lékaře byla progresse otoků dolních končetin), který pro nově diagnostikovanou arteriální hypertenzi nasadil kombinaci sartanu a kličkového diuretika a provedl základní laboratorní vyšetření. Z dostupných výsledků – albumin 10 g/l a hodnota celkové bílkoviny v séru 43 g/l. Pacientka byla krátce hospitalizována na spádovém interním oddělení a s nově přidanou medikací (furosemid, verospiron, KCl a kyselina acetylsalicylová) byla přeložena na nefrologickou kliniku.

V klinickém nálezu při přijetí dominovala anasarka, bilaterálně bazálně oslabené dýchání, břicho se suspektním ascitem a tuhé otoky dolních končetin se serózní sekrecí ložiska na pravé dolní končetině. Hmotnost při přijetí byla 85,9 kg, výška 158 cm a hodnoty krevního tlaku 147/80 mm Hg s tepovou frekvencí ve fyziologickém rozmezí. Ze základních zobrazovacích metod – sonografie břicha a ledvin limitována ascitem, játra nezvětšená a homogenní, popsána lithiáza žlučníku a ledviny s průměrem 12 cm s ojedinělými drobnými cystami. Dle rentgenogramů – na snímku hrudníku popsána hyperémie plic a hilů, pravostanný výpotek a na snímku kalvy nebyl prokázán osteolytický proces. Ze vstupních laboratorních odběrů zmiňují výraznou hypalbuminémii (albumin 9,8 g/l, celková bílkovina 47,6 g/l), hypokalcémii (sérová koncentrace kalcia 1,99 mmol/l), vylučovací funkce ledvin byly v normě (urea 5,0 mmol/l a kreatinin 62,2 μmol/l, MDRD 1,36 ml/s), stejně tak i aminotransferázy, obstrukční jaterní enzymy, glykémie a nízký C-reaktivní protein. V krevním obraze pacientky nález mírné leukocytózy (leukocyty  $13,6 \times 10^9/l$ ), bez anémie (hemoglobin 136 g/l) s normálními koagulačními parametry. Základní imunologický screening neprokázal patologický nález (ANA, ENA, anti Jo, anti dsDNA, anti GBM, ANCA) a markery hepatitid byly negativní. V močovém nálezu s průkazem bílkoviny, po typizaci, byla proteinurie označena jako neselektivní „primární glomerulární abnormalita“. V séru diagnostikována v gama oblasti M linie monoklonálního

paraproteinu kvantitativně 3,7 g/l, paraprotein v séru IgG lambda a rovněž v moči prokázány řetězce lambda.

V úvodu zahájena sekvenční diuretická intravenózní terapie v kombinaci s albuminem a postupně dosaženo úbytku hmotnosti o 20 kg (vylučovací funkce ledvin bez progresse do patologických hodnot). Až po tomto zmírnění otoků bylo možné provést renální biopsii nativních ledvin, která proběhla bez klinických komplikací. V biopsii byla zastižena dřev i kůra s normální celularitou glomerulů, mesangium i periferie s masivními amyloidovými depozity (verifikováno saturnovou i Kongo červení). Depozita amyloidu dále zastižena v cévách a v intersticiu, kde je minimální fokální fibróza (do 5 %), bez významné inflamace a se skupinami pěnových makrofágů. Tubuly s nečetnými hyalinními válci, normální nebo jen lehce dilatované. V imunofluorescenci prokázána pozitivita lambda řetězců na tři kříže. Histopatolog nález biopsie ledvin u dané pacientky uzavřel jako AL (lambda) amyloidózu ledvin s masivním postižením glomerulů, cév a intersticia.

Pacientce byla aplikována maximální renoprotektivní terapie – kombinace přímého inhibitoru reninu se sartanem, z další medikace pak kličkové a kalium šetřící diuretikum, inhibitor protonové pumpy, atorvastatin a nízkomolekulární heparin v profylaktické dávce. Z dietních opatření byly doporučeny bílkovinné přídatky a příjem tekutin kolem 1,5 litru za den. Pacientka byla poučena a objednána k další diagnostice a terapii (punkce kostní dřevě) na specializované pracoviště, při propuštění kardiopulmonálně kompenzovaná, s hodnotou kreatininu ve fyziologickém rozmezí.

### ■ KOMENTÁŘ KE KASUISTICE Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

*Komentovaná kasuistika popisuje typický případ nemocné s AL amyloidózou, která se stává v současné době jednou z nejčastějších příčin nefrotického syndromu (NS) u lidí ve věku nad 65 let. Incidence AL (tvořená lehkými řetězci imunoglobulinů) amyloidózy se udává kolem 9–10 nemocných na milion obyvatel (Kyle, 1992). U 70–80 % nově diagnostikovaných AL amyloidóz je v době diagnózy přítomno renální postižení, manifestující se těžkým NS s neselektivní, Bence-Jonesovou proteinurií (Obici, 2005). Srdeční postižení se objevuje v 60 % případů, méně často dominují symptomy spojené s postižením GIT (20–30 %) či autonomního nervového systému (10–20 %).*

*Na toto onemocnění je třeba u starších nemocných s těžkým NS myslet, zejména je-li imunologické vyšetření negativní. Z laboratorních vyšetření je třeba neopomenout vyšetření elek-*

troforézy sérových bílkovin a případně provést imunofixaci séra i moči. U naší nemocné byl jak v séru, tak v moči detekován paraprotein IgG lambda v malém množství, což je pro diagnózu AL amyloidózy typické. Při současné přítomnosti mnohočetného myelomu bývají sérové koncentrace paraproteinu výrazně vyšší. Na druhé straně se ukazuje, že samotná elektroforéza nemusí prokázat přítomnost M komponenty (paraproteinu) u nemocných s AL amyloidózou až v 56 % případů, a dokonce i imunofixace je u 10 % z nich negativní (Palladini, 2006). Lehké řetězce (LC) kappa či lambda, které AL amyloidózu většinou způsobují, se v séru těchto nemocných vyskytují v malých koncentracích, které nejsou detekovatelné výše zmíněnými metodami (rozlišovací schopnost detekce LC při ELFO se pohybuje kolem 500 mg/l, při IELFO kolem 150–500 mg/l). Z těchto důvodů se dnes do rutinní praxe zavádí vyšetření volných lehkých řetězců (FLCs) nefelometrickou metodou, detekující pomocí protilátek specifické epitopy lokalizované na LC (Hutchison, 2009). Tato metoda (Freelite) je schopna detekovat LC v množství < 10 mg/l. Kromě absolutních hodnot LC se standardně určuje i poměr řetězců kappa : lambda, který je velmi důležitý pro posouzení klonality LC a přispívá k monitoraci aktivity onemocnění (změna poměru mezi LC může signalizovat hrozící relaps onemocnění).

Dlouhodobá stabilita renální funkce je u nemocných s AL amyloidózou typická, a to i přesto, že mají poměrně pokročilý nález infiltrace glomerulů v renální biopsii. Pro tento typ amyloidózy jsou obvyklá depozita amorfního, kongo-pozitivního materiálu zejména v aferentních arteriolách, podobně jako v komentované kasuistice. Infiltrace glomerulů amyloidem není, na rozdíl od přítomnosti imunodepozit u glomerulonefritid, doprovázena hypercelularitou či větší zánětlivou infiltrací intersticia. Nález pěnových makrofágů v biopsii je odrazem velké proteinurie, kterou naše nemocná po delší dobu měla. Imunofluorescenční pozitivita prokazující přítomnost lambda řetězců korelovala s typem paraproteinu v séru i v moči. Zajímavá je i skutečnost, že koncentrace LC v séru (či moči) většinou nekoreluje s rozsahem amyloidových depozit v biopsii. Ta jsou spíše závislá na délce

trvání onemocnění. Nález lehce zvětšených ledvin mohl být částečně způsoben infiltrací ledvin amyloidem, pravděpodobněji se na něm podílela spíše kongescence parenchymu ledvin při těžké anasarce.

Symptomatická terapie anasarcky, která vedla ke snížení hmotnosti nemocné o 20 kg (což představovalo čtvrtinu její celkové hmotnosti), zde byla účinná, ale ne vždy tomu tak je. Ve snaze o navození negativní vodní bilance je nutné podávat kombinovanou diuretickou terapii se sekvenční blokádou zpětné resorpce sodíku na různých úrovních nefronu. Podáváme kombinaci osmotického diuretika (mannitol), kličkového diuretika (furosemid, nejlépe intravenózně) a thiazidových diuretik či spironolaktonu. Pro zvýšení biologické dostupnosti furosemidu lze použít 20% roztok lidského albuminu, do něhož se přidá furosemid a pomalu se aplikuje intravenózně. V případě selhání symptomatické léčby či tam, kde je nemocný ohrožen plicním edémem, je namísto provedení přístrojové ultrafiltrace. Podávání „renoprotektivních“ léčiv se snahou o snížení proteinurie je u nemocných s AL amyloidózou často problematické, jelikož bývá přítomna hypotenze. V tomto případě byla použita kombinace aliskirenu se sartanem s dobrým výsledkem (bylo umožněno přítomností vstupní hypertenze).

Další léčebný postup u této nemocné by měl zahrnovat podávání standardní cytostatické léčby (kombinace dexamethasonu s melfalanem či kombinace CTD – cyklofosfamid, thalidomid, dexamethason), jelikož vzhledem k věku není nemocná indikována k vysokodávkovanému melfalanu s následným autologním převodem periferních kmenových buněk.

#### Literatura

- Hutchison CA, Basnayake K, Cockwell P. Serum free light chain assessment in monoclonal gammopathy and kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:621–627.
- Kyle RA, Linos A, Mary Beard C, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis (AL) in Olmsted County, Minnesota: 1950–1989. *Blood* 1992;79:1817–1822.
- Obici L, Perfetti V, Palladini G, et al. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochem Biophys Acta* 2005;1753:11–22.
- Palladini G, Perfetti V, Merlini G. Therapy and management of systemic AL (primary) amyloidosis. *Swiss Med Wkly* 2006;136:715–720.