

Marek Myślak<sup>1, 2</sup>, Joanna Mazurkiewicz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Oddział Nefrologii i Transplantacji Nerek Samodzielnego Publicznego Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Szczecinie

<sup>2</sup>Zakład Interwencji Klinicznych i Medycyny Katastrof Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

<sup>3</sup>Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

# Amyloidoza nerek. Algorytm dla nefrologa

## Kidney amyloidosis. An algorithm for nephrologist

### ABSTRACT

Amyloidosis is a heterogeneous group of protein misfolding diseases characterized by deposition of insoluble amyloid proteins in extracellular space that may cause organ dysfunction. At least 30 different amyloidogenic proteins have been identified in humans. Kidneys are affected in 50–80% of amyloidosis AL cases and 97% in amyloidosis AA at the moment of diagnosis. Patients are usually consulted

with nephrologist for the evaluation of proteinuria/nephrotic syndrome. The gold standard for diagnosis of renal amyloidosis is kidney biopsy. The subtype of amyloid protein may be differentiated by e.g. mass spectroscopy. The treatment of amyloidosis depends on the underlying disease that cause amyloid formation.

Forum Nefrol 2017, vol 10, no 2, 100–107

**Key words:** proteinuria, kidney biopsy, amyloidosis

▶▶W momencie rozpoznania nerki są zajęte w 50–80% przypadków amyloidozy AL oraz 97% przypadków amyloidozy AA◀◀

### WSTĘP

Do narządów najczęściej objętych amyloidozą należą nerki. Patomechanizm uszkodzeń tkankowych i narządowych wywołanych przez amyloid jest złożony i obejmuje zarówno efekt oddziaływania masy amyloidu, jak i cytotoksyczność jego składowych. Leczenie amyloidozy nerek polega na postępowaniu objawowym (najczęściej leczeniu zespołu nerczycowego) oraz przyczynowym, pod warunkiem określenia typu amyloidozy. Dla odpowiedniego leczenia i rokowania kluczowe znaczenie ma typowanie rodzaju amyloidu z dokładną identyfikacją białka prekursorowego, pozwalające na ustalenie specyficznego postępowania terapeutycznego. Wprowadzona w ostatnich latach technika mikrodyssekcji laserowej w połączeniu z proteomiką umożliwia niemal 100-procentową identyfikację rodzaju amyloidu.

### NAJCZĘSTSZE RODZAJE AMYLOIDOZY NEREK

W momencie rozpoznania nerki są zajęte w 50–80% przypadków amyloidozy AL oraz 97% przypadków amyloidozy AA.

**Amyloidoza AL** jest spowodowana odkładaniem rozpuszczalnych łańcuchów lekkich  $\lambda$  i  $\kappa$  immunoglobulin (FLCs) jako nierozpuszczalnych włókien amyloidu. Za wytwarzanie FLCs najczęściej odpowiedzialny jest niskozróżnicowany klon komórek plazmatycznych w szpiku kostnym. Depozyty amyloidu związanego z białkiem monoklonalnym w większości przypadków składają się z fragmentów łańcuchów lekkich immunoglobulin (AL), rzadziej z fragmentów łańcuchów lekkich i ciężkich immunoglobulin (AHL) lub tylko z fragmentów łańcuchów ciężkich (AH).

**Amyloidoza AA** jest drugim pod względem częstości rodzajem amyloidozy. Typowo powstaje na tle przewlekłych chorób zapalnych. Jest spowodowana powstawaniem amyloidu z osoczowego białka amyloidu A (SAA, *serum amyloid A*), będącego białkiem ostrej fazy produkowanym w nadmiarze przez hepatocyty w odpowiedzi na cytokiny prozapalne [np. interleukiny IL-1, IL-6 i czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* )] [1].

#### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Marek Myślak,  
prof. PUM

Oddział Nefrologii i Transplantacji Nerek  
SPWSZ

ul. Arkońska 4, 71–455 Szczecin  
tel.: 91 813 96 10

e-mail: marek.myslak@pum.edu.pl

## MECHANIZM POWSTAWANIA AMYLOIDU

Amyloidoza należy do grupy zaburzeń formowania białek. Niestabilne termodynamicznie rozpuszczalne białka prekursorowe w trakcie polimeryzacji przybierają strukturę  $\beta$ -harmonijki, co czyni amyloid nierozpuszczalnym i nadaje mu właściwości proagregacyjne. Z powiązanych ze sobą  $\beta$ -katek tworzy się tzw. protofilament. Kilka zaś protofilamentów skręconych wokół siebie formuje pojedyncze włókno amyloidu, które cechuje się nierozgałęzioną strukturą, zmienną długością oraz średnicą 7–12 nm. Pojedyncze włókna łączą się z kolejnymi, tworząc złogi patologicznego amyloidu. Osoczowe białka prekursorowe mogą występować w osoczu w nadmiernej ilości, jak ma to miejsce np. w szpiczaku plazmocytowym. Mogą także przybierać nieprawidłową strukturę wskutek mutacji np. transtyretyna w rodzinnej neuropatii skrobiawiczej. Oprócz białka włókienkowego w strukturze amyloidu występują m.in. apolipoproteina E, witronektyna, proteoglikany, sulfonowane glikozaminoglikany oraz tzw. osoczowy składnik P (SAP, *serum amyloid protein*), który wywodzi się z osoczowego białka bardzo podobnego do białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) [2].

Do chwili obecnej zidentyfikowano ponad 30 amyloidogennych białek, w praktyce jednak dominuje kilka mających istotne znaczenie kliniczne. Zagadką pozostaje, dlaczego tak relatywnie niewiele z kilkudziesięciu tysięcy białek kodowanych w genomie jest związanych z tworzeniem i odkładaniem amyloidu u ludzi i co powoduje selektywność odkładania amyloidu w różnych tkankach i narządach.

## W JAKI SPOSÓB AMYLOID NISZCZY TKANKI I NARZĄDY?

Narząd obciążony dużymi złoгами amyloidu traci sprężystość i właściwości biomechaniczne. Wiele wskazuje na to, że monomery i oligomery amyloidu oddziałują bezpośrednio toksycznie na żywotność komórek. Przykładem jest upośledzenie funkcji serca w amyloidozie AL, korelujące silniej ze stężeniami wolnych amyloidogennych lekkich łańcuchów immunoglobulin w osoczu niż z ilością amyloidu osłózonego w mięśni sercowym [3]. Amyloidogenne monomery mogą się wbudowywać w błonę komórkową, uszkadzając jej przepuszczalność lub tworząc w niej pory zaburzające funkcję mitochondriów i siateczki cytoplazmatycznej. Dodatkowo, włókienka amyloidu w macierzy

pozakomórkowej mogą nasilać agregację i nieprawidłową konformację sąsiadujących białek prekursorowych, wywołując efekt samopowielania kolejnych struktur amyloidu. Wiązanie się monoklonalnych przeciwciał anty-SAP do SAP w depozytach amyloidu aktywuje dopełniacz i wywołuje gwałtowny klirens amyloidu przez pochodzące z makrofagów wielojądrowe komórki olbrzymie [4].

## EPIDEMIOLOGIA

W populacji polskiej w biopsjach nerek u osób > 65. rż. częstość rozpoznania amyloidoz wynosi 13,9% (w tym AL 2,8%; AA 7,1% oraz 4% niezdefiniowanych przypadków). W biopsjach nerek u osób w grupie wiekowej 18.–64. rż. amyloidozę rozpoznano u 3,7% badanych (w tym AL 1,1%; AA 1,8% oraz 0,8% niezdefiniowanych przypadków). Rozpoznanie było częstsze u kobiet (5,3%) niż u mężczyzn (3,6%) [5].

## POSTĘPOWANIE KLINICZNE W AMYLOIDOZIE

Postępowanie w amyloidozie jest wieloetapowe i obejmuje (ryc. 1):

- podejrzenie na podstawie wywiadu i obrazu klinicznego;
- potwierdzenie rozpoznania przez biopsję;
- ocenę zajęcia innych narządów;
- typowanie rodzaju amyloidu;
- identyfikację i pomiar stężenia białka prekursorowego;
- ocenę uszkodzenia innych narządów i rokowanie;
- zindywidualizowany wybór sposobu leczenia;
- monitorowanie choroby [6].

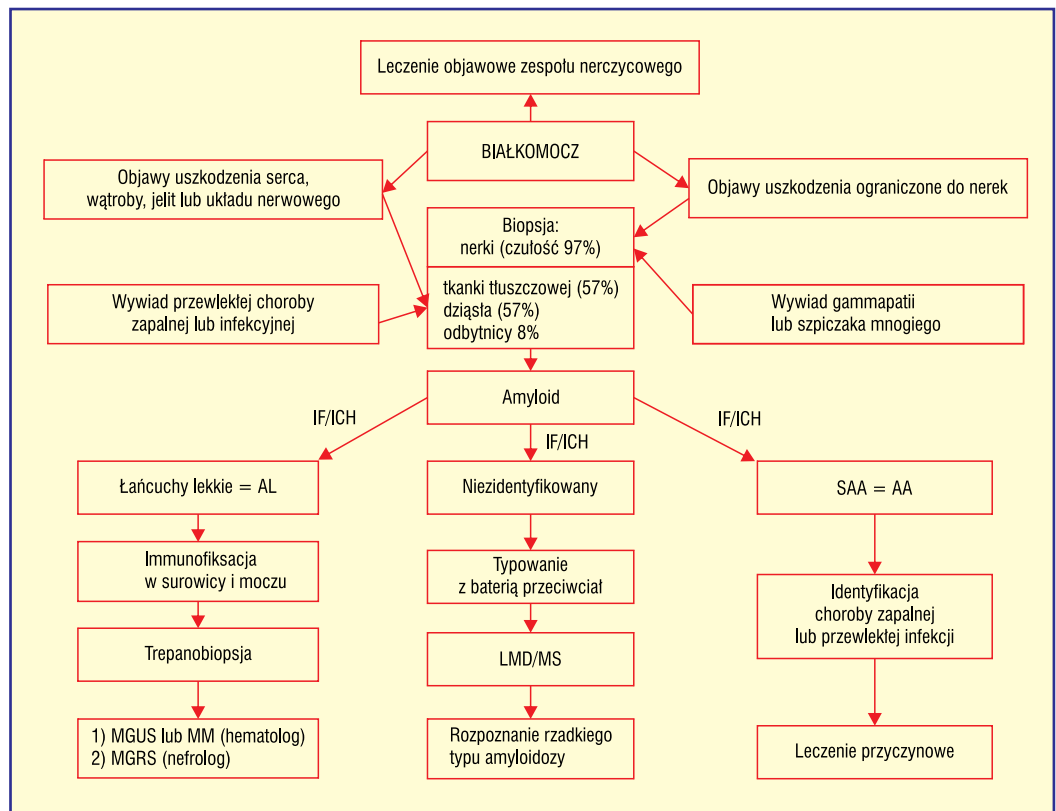
## OBRAZ KLINICZNY AMYLOIDOZY NEREK

Rozpoznanie amyloidoz nerek jest w praktyce najczęściej zainicjowane: rozpoznaniem białkomoczu o zmiennym nasileniu (od śladowego do w pełni rozwiniętego zespołu nerczycowego) oraz różnego stopnia upośledzeniem funkcji nerek.

Białkomocz występuje u 73% chorych z amyloidozą AL, z czego u 30% rozwija się zespół nerczycowy. Niewydolność nerek występuje u około 50% chorych i zwykle jest związana z białkomoczem, chociaż przy zaawansowanych zmianach naczyniowych może się pojawić bez niego [7, 8]. Amyloidoza AL powinna być brana pod uwagę u chorych ze szpiczakiem mnogim oraz innymi gammopatiami. Do rozpoznania AL konieczna jest immunofiksacja

▶▶Do chwili obecnej zidentyfikowano ponad 30 amyloidogennych białek, w praktyce jednak dominuje kilka mających istotne znaczenie kliniczne◀◀

▶▶Białkomocz występuje u 73% chorych z amyloidozą AL, z czego u 30% rozwija się zespół nerczycowy◀◀



**Rycina 1.** Postępowanie kliniczne w amyloidozie przebiegającej z białkomoczem. IF/ICH — immunofluorescencja/immunohistochemia; LMD/MS (*laser microdissection mass spektrometry*) — mikrodyssekcja laserowa ze spektrometrią mas; MGUS (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*) — gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu; MM (*myeloma multiplex*) — szpiczak mnogi; MGRS (*monoclonal gammopathy of renal significance*) — gammapatia monoklonalna o znaczeniu nerkowym

białek w surowicy i w moczu, gdyż w odróżnieniu od szpiczaka mnogiego stężenie monoklonalnych łańcuchów lekkich immunoglobulin jest często za niskie do wykrycia metodą elektroforezy białek. Test na FLC charakteryzuje się większą czułością i pozwala na pomiar ilościowy. Biopsja szpiku kostnego jest konieczna, by określić liczbę plazmocytów i wykluczyć szpiczaka mnogiego oraz rzadsze choroby (np. makroglobulinemię Waldenströma).

Zajęcie nerek występuje u 97% pacjentów z amyloidozą AA [9]. Podejrzenie amyloidozy AA może budzić wiele elementów wywiadu, takich jak przewlekłe choroby zapalne [np. reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) i zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)], przewlekłe infekcje (np. rozstrzenie oskrzeli, owrzodzenia skóry, zapalenie kości i gruźlica), zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna).

W nefrologii coraz częściej stosuje się rozpoznanie gammapatii monoklonalnej o znaczeniu nerkowym (MGRS, *monoclonal gammopathy of renal significance*), która obejmuje wszystkie rodzaje uszkodzenia nerek spowodowane monoklonalnymi immunoglobulinami

(MIg) wydzielanymi przez nienowotworowy klon komórek B. Gammapatie monoklonalne są wynikiem hematologicznych procesów nowotworowych, jak szpiczak mnogi, lub przednowotworowych, jak gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*), i często zajmują nerki. Wczesne rozpoznanie ma kluczowe znaczenie, jako że supresja wydzielania MIg przez chemioterapię poprawia wyniki leczenia. Spektrum chorób w MGRS jest szerokie, obejmując starsze rozpoznania, jak AL, ale także proliferacyjne zapalenie kłębuszków nerkowych z depozytami immunoglobuliny monoklonalnej oraz glomerulopatię C3 z gammapatią monoklonalną. W większości tych przypadków jest wskazana biopsja nerki w celu oceny specyficznych uszkodzeń oraz zaawansowania choroby. Rozpoznanie wymaga połączenia oceny uszkodzeń w mikroskopie świetlnym, immunofluorescencji (IF), mikroskopii elektronowej i — w niektórych przypadkach — barwienia IF dla izotypów Ig, mikroskopii immunoelektronowej oraz analizy proteomicznej. Wskazana jest ponadto pełna diagnostyka hematologiczna

▶▶ Gammapatia monoklonalna o znaczeniu nerkowym (MGRS) obejmuje wszystkie rodzaje uszkodzenia nerek spowodowane monoklonalnymi immunoglobulinami (MIg) wydzielanymi przez nienowotworowy klon komórek B ◀◀

z elektroforezą białek surowicy i moczu, ich immunofiksacją oraz ilościowym oznaczaniem łańcuchów lekkich w surowicy.

## DIAGNOSTYKA BIOPSYJNA

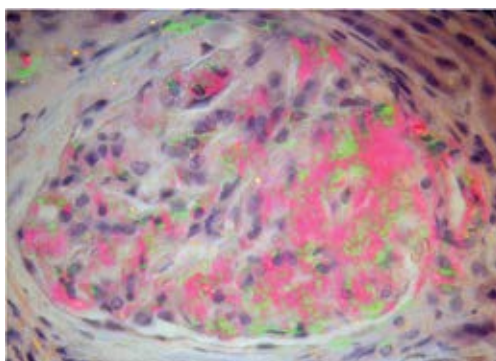
Przy podejrzeniu amyloidozy klinicysta nefrolog staje często przed dylematem wyboru tkanki do biopsji. Biopsja narządu docelowego, w tym przypadku nerki, charakteryzuje się największą czułością (97,4%). Dodatkowym atutem jest możliwość oceny zaawansowania zmian i korelacji kliniczno-patologicznych. Domniemane wyższe ryzyko powikłań krwotocznych w amyloidozie powoduje niekiedy wahanie w podejmowaniu decyzji o biopsji, jednak w ostatnio przeprowadzonych badaniach wykazano, że ryzyko krwawienia pobiopsyjnego wynosi około 4% i nie jest wyższe niż w przypadkach bez amyloidozy [10]. W najczęstszych typach amyloidozy (AL, AA) biopsja innych tkanek może stanowić alternatywę dla biopsji nerki. Czułość jest jednak niższa i wynosi: dla biopsji języka 75%, drążka 57%, podskórnej tkanki tłuszczowej 57%, błony śluzowej odbytnej 8%. Rozwiązaniem może być wykonanie biopsji z dwóch obszarów, np. języka oraz tkanki tłuszczowej, co zwiększa czułość rozpoznania do 93,1%.

## OBRAZ MIKROSKOPOWY

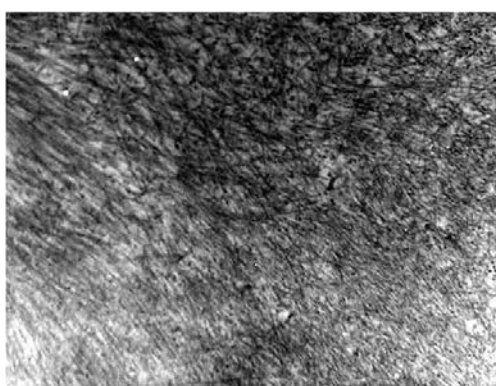
Depozyty amyloidu mogą być zlokalizowane w różnych przedziałach histologicznych nerki, włączając kłębuszki, cewki, śródmiąższ i naczynia. Kłębuszki są zajęte najczęściej — w 97% przypadków [11]. W wielu przypadkach amyloid kumuluje się w mezangium; początkowo proces ten może być subtelny i obejmować tylko ograniczone obszary. Zaawansowane złoże powodują ekspansję mezangium, które może przybrać ziarnisty wygląd i naśladować stwardnienie podobne do występującego w cukrzycy.

Podnabłonkowe lub wewnątrzłonowe depozyty amyloidu mogą niekiedy tworzyć tzw. kolce. W odróżnieniu od nefropatii błoniastej są one dłuższe i rozlokowane bardziej ogniskowo. Narastające odkładanie amyloidu prowadzi w konsekwencji do całkowitej destrukcji architektury kłębuszka. Zajęciu kłębuszków często towarzyszy obecność złogów w przestrzeni śródmiąższowej i w naczyniach nerkowych, w szczególności w międzyzrazikowych tętnicach i tętniczkach.

W preparacie histopatologicznym skrawków nerki amyloid wykrywa się barwieniem



**Rycina 2.** Barwienie czerwienią Kongo w świetle spolaryzowanym (udostępnione dzięki uprzejmości dr hab. A. Perkowski)



**Rycina 3.** Mikroskop elektronowy. Włókienka amyloidu widoczne w mezangium (udostępnione dzięki uprzejmości dr hab. A. Perkowski)

czerwienią Kongo, która w charakterystyczny sposób wnika w strukturę  $\beta$ -kartki i wybarwia amyloid na czerwono. W świetle spolaryzowanym amyloid przybiera kolor jabłkowiezielony (dwójłomność) (ryc. 2).

## MIKROSKOP ELEKTRONOWY

W mikroskopii elektronowej amyloid jest widoczny jako nierozgałęzione, chaotycznie ułożone włókienka o średnicy 7–12 nm i długości 30–1000 nm (ryc. 3).

## TYPOWANIE

Podstawą skutecznego leczenia jest zidentyfikowanie typu białka prekursorowego amyloidu. Preferowaną metodą diagnostyczną jest immunofluorescencja, która może być wykonywana zarówno w tkance zamrożonej, jak i w bloczkach parafinowych. Stosuje się komercyjne, znakowane fluoresceiną przeciwciała przeciwko łańcuchom lekkim immuno-

▶▶Biopsja nerki charakteryzuje się największą czułością (97,4%) przy podejrzeniu amyloidozy◀◀

▶▶Wykazano, że ryzyko krwawienia pobiopsyjnego u pacjentów z amyloidozą nie jest wyższe niż w przypadkach bez amyloidozy◀◀

▶▶Depozyty amyloidu mogą być zlokalizowane w różnych przedziałach histologicznych nerki, włączając kłębuszki, cewki, śródmiąższ i naczynia◀◀

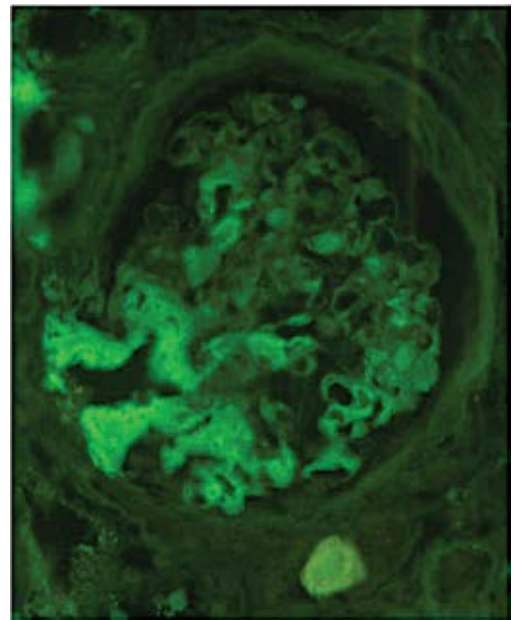


▶▶Obraz kliniczny zależy od lokalizacji złogów amyloidu. W przypadkach z dominującym zajęciem kłębuszków nerkowych dominuje białkomocz, podczas gdy zajęcie śródmiaższu i naczyń skutkuje upośledzeniem funkcji nerek. W rzadszych przypadkach depozycji złogów w rdzeniu nerki pojawiają się zaburzenia zagęszczania moczu◀◀

globulin, przeciwciała anty-AA, anty-TTR lub przeciwciała przeciw prealbuminie. Odczytu dokonuje się w mikroskopie immunofluorescencyjnym (ryc. 4). Ograniczeniem tej metody jest około 25% fałszywie ujemnych wyników w amyloidozie AL, co ma związek z mutacjami prowadzącymi do zmniejszenia powinowactwa do użytych przeciwciał. Stosowane rutynowo przeciwciała immunofluorescencyjne są skierowane przeciwko epitopom na stałej domenie  $\lambda$ ,  $\kappa$ , IgG ( $\gamma$ ), IgM ( $\mu$ ) oraz IgA ( $\alpha$ ). Jeśli te epitopy ulegną delecji lub istotnej modyfikacji w amyloidzie, to barwienie immunofluorescencyjne będzie ujemne nawet w 14–35% przypadków nerkowej AL [12, 13]. Niekiedy w przypadku AL obraz może być niejednoznaczny lub barwienie ujemne. Rutynowo stosowane przeciwciała immunofluorescencyjne dla lekkich łańcuchów  $\kappa$  lub  $\lambda$  mogą się wiązać z domenami, które mogą być zmienione lub ulec delecji w formie amyloidalnej. Wykazano, że aż 36% przypadków AL w nerkach może nie wykazywać barwienia na łańcuchy lekkie [14].

Pomocne może być zastosowanie szerszego panelu przeciwciał, tzw. baterii przeciwciał, zwiększające czułość i specyficzność metody. Podobne do immunofluorescencji wyniki uzyskuje się przy użyciu immunohistochemii w preparatach parafinowych. W niektórych przypadkach amyloidoz (w szczególności TTR) konieczne może być badanie genetyczne mutacji genu TTR. W przypadkach braku możliwości zidentyfikowania typu amyloidu pomocne jest przeprowadzenie badań proteomicznych.

Rozwój mikrodissekcji laserowej ze spektrometrią mas (LMD/MS, *laser microdissection mass spectrometry*) dowiódł skuteczności tej metody w identyfikacji typu amyloidu. Said i wsp. przedstawili w swojej pracy największą dotąd serię amyloidoz nerek. Przy użyciu LMD/MS udało się zidentyfikować pochodzenie amyloidu w > 97% przypadków. Proteomiczna identyfikacja amyloidu jest wskazana w sytuacjach, w których rutynowa immunofluorescencja lub immunohistochemia nie są w stanie definitywnie zidentyfikować typu depozytów amyloidu. Metodę LMD/MS stosuje się po identyfikacji obszarów wybarwiających się czerwienią Kongo w biopsji, który może obejmować kłębuszki, ściany naczyń i depozyty śródmiaższowe. Ogniska te są wycinane i usuwane z tkanki, a następnie poddane trawieniu trypsynowemu do peptydów. Peptydy identyfikuje się metodą ciekłej chromatografii z jonizacją przez elektrozpylanie, sprzęgniętą z tandemową spektrometrią mas. W wyniku tego badania generowana jest



Rycina 4. Immunofluorescencja. Widoczny amyloid lambda (udostępnione dzięki uprzejmości dr hab. A. Perkowskiej)

lista białek zidentyfikowanych na podstawie sekwencji peptydów [15, 16].

## KORELACJE KLINICZNO-PATOLOGICZNE

Obraz kliniczny zależy od lokalizacji złogów amyloidu. W przypadkach z dominującym zajęciem kłębuszków nerkowych dominuje białkomocz, podczas gdy zajęcie śródmiaższu i naczyń skutkuje upośledzeniem funkcji nerek. W rzadszych przypadkach depozycji złogów w rdzeniu nerki pojawiają się zaburzenia zagęszczania moczu, a więc klinicznie poliuria i nykturia. W wielu przypadkach zajęcie nerek jest mieszane, a obraz kliniczny jest wypadkową wymienionych objawów.

Do rzadszych typów amyloidoz nerek należą: AFib (z fibrynogenem  $A\alpha$ ), AApo AI/AII/AIV (apolipoproteinowa AI/AII/AIV) i ALECT2 (czynnika-2 chemotaktycznego leukocytów). Postaci te w porównaniu z AL/AH/AHL i AA charakteryzują się inną dystrybucją w przedziałach histologicznych nerki.

Typ AFib cechują masywne zmiany obliteracyjne w kłębuszkach, co może ukiełkować na ustalenie rozpoznania. Zajęcie śródmiaższu w AFib ma charakter łagodny i ogniskowy, dotyczy głównie kory nerki. Typ AApo AI/AII/AIV cechuje rozlane zajęcie śródmiaższu rdzenia bez zajęcia śródmiaższu w obszarze kory. Kolce amyloidowe są charakterystyczne dla amyloidoz nerkowej i występują częściej w AL/AH/AHL niż w AA. Są zaś

▶▶Proteomiczna identyfikacja amyloidu jest wskazana w sytuacjach, w których rutynowa immunofluorescencja lub immunohistochemia nie są w stanie definitywnie zidentyfikować typu depozytów amyloidu◀◀

nieobecne w przypadkach ALECT2, AFib lub AApo AI/AII/AIV.

Skład chemiczny amyloidu wpływa nie tylko na dystrybucję wewnątrz nerki, ale także na funkcje narządu. Amyloidozy AL/AH/AHL są związane z częstszym występowaniem zespołu nerczycowego. Wskazuje to na większe uszkodzenia błony podstawnej, co uwidacznia się w postaci wyżej opisanych kolców, charakterystycznych dla większego białkomoczu [17]. W przypadkach AL/AH/AHL w momencie rozpoznania stwierdza się mniejszego stopnia upośledzenie funkcji nerek (prawdopodobnie w związku z szybszą manifestacją kliniczną w postaci obrzęków i zajęcia serca, co przyspiesza rozpoznanie). W konsekwencji w tej grupie chorych obserwuje się mniej zmian śródmiąższowych i cewkowych. Pacjenci z AFib i ALECT2 mają najwyższe stężenia kreatyniny w momencie biopsji, prawdopodobnie w związku z obliteracją kłębuszków (AFib) i zajęciem śródmiąższu (ALECT2), z wtórnym zanikiem cewek i włóknieniem śródmiąższowym.

Predylekcja amyloidu do odkładania się w określonych strukturach nerki ma nieznaną podłoże. Może wynikać z wiązania się białek amyloidowych z pewnymi receptorami komórkowymi, np. dla końcowych produktów zaawansowanej glikacji (AGE, *advanced glycation end-products*), z interakcji ze składnikami macierzy pozakomórkowej (szczególnie glikozaminoglikanami obecnymi w błonie podstawnej i — w mniejszych ilościach — w mezangium i śródmiąższu) oraz lokalnymi warunkami, takimi jak temperatura czy niskie pH sprzyjające fibrylogenezie [18]. W przypadku amyloidozy AL, w której zajęty jest głównie kłębuszek, wykazano, że łańcuchy lekkie reagują z receptorami na komórkach mezangium i ulegają endocytozie, docierając do systemu lizosomów, gdzie powstają włóknienka amyloidu [19].

W pracy opublikowanej przez badaczy z Mayo Clinic 16% przypadków amyloidozy nerek wymagało dodatkowej diagnostyki LMD/MS w celu ustalenia składu amyloidu. Należy podkreślić, że LMD/MS jest jedynym testem pozwalającym na identyfikację prekursorowego białka amyloidu bez zastosowania przeciwciał i możliwym do wykonania na małym skrawku biopsji [20]. Omawiane badanie wykazało, że AL/AH/AHL to najczęstszy typ amyloidozy. Typ ALECT2 powinien być podejrzewany szczególnie w populacji pochodzenia meksykańskiego, przy dużym zajęciu śródmiąższu, typ AFib zaś — w przypadku znacznej obliteracji kłębuszków. Dzięki zastosowaniu

metody LMD/MS do typowania amyloidu można określić jego typ aż w 97% przypadków.

## LECZENIE

Leczenie objawowe sprowadza się najczęściej do leczenia niewydolności uszkodzonych przez amyloidozę narządów. Objawowe leczenie zespołu nerczycowego obejmuje restrykcję podaży soli, podawanie diuretyków, leczenie hiperlipidemii i stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*), o ile nie ma istotnej klinicznie hipotensji. W schyłkowej niewydolności nerek może być konieczne leczenie nerkozaścępcze — hemodializa lub dializa otrzewnowa.

Strategia leczenia amyloidozy opiera się na kilku poniższych założeniach.

Koncepcja prekursor–produkt polega na eliminacji lub supresji procesu powstawania białek prekursorowych. W amyloidozie AA należy dążyć do obniżenia stężeń SAA. Udowodniono, że 10-letnie przeżycie pacjentów wzrasta wówczas do 90%, natomiast w grupie z wysokimi stężeniami SAA wynosi < 40% [21]. Cel ten osiąga się przez leczenie specyficznej choroby zapalnej lub infekcyjnej leżącej u podłoża problemu (np. RZS, ZZSK, gruźlica, zapalenia kości). Nowe skuteczne przeciwzapalne leki biologiczne (anty-TNF, anty IL-1, anty IL-6) stosowane w RZS, ZZSK, łuszczykowym zapaleniu stawów czy chorobie Leśniowskiego-Crohna skutecznie obniżają produkcję białka prekursorowego w wątrobie, a więc pośrednio stężenia SAA.

Amyloidoza AL powinna być leczona odpowiednią chemioterapią prowadzącą do obniżenia produkcji FLC. Wysokie dawki melfalanu z następowym autologicznym przeszczepieniem szpiku są skutecznym sposobem leczenia pacjentów spełniających kryteria włączenia do terapii [22]. Nowsze terapie, przy zastosowaniu takich leków jak talidomid, bortezomib, lenalidomid, pomalidomid i MLN9708, wykazały dobrą skuteczność, zwłaszcza w połączeniu z deksametazonem. Należy jednak pamiętać, że zaawansowana niewydolność wielonarządowa, w szczególności serca, znacznie zmniejsza szanse chorych na zastosowanie skutecznej terapii.

Przeszczepienie wątroby jest możliwym leczeniem we wrodzonej postaci amyloidozy ATTR. Przeszczepienie nerki może być skuteczną metodą leczenia u pacjentów z amyloidozą AA, u których dokonano farmakologicznej lub chirurgicznej nefrektomii z powodu

▶▶ W ocenie klinicznej należy zidentyfikować zajęcie czterech głównych narządów: nerek, serca, wątroby oraz układu nerwowego (obwodowego i autonomicznego)◀◀

niemożliwego do opanowania zespołu nerczycowego [23].

Inną strategią jest nie tylko redukcja stężenia białka prekursorowego, ale także interwencja z powstawaniem amyloidu i usuwaniem złogów z tkanek. Pewne nadzieje wiąże się z substancją pozyskiwaną z ekstraktu zielonej herbaty (galusanem epigallokatechiny), która może być inhibitorem tworzenia amyloidu AL i powodować jego rozpuszczanie [24].

Lek o nazwie CPHPC (kwas pirrolidino-2-karboksylowy-(R)-1-[6-[(R)-2-karboksypyrrolidin-1-yl]-6-oxo-hexanoyl]) skutecznie usuwa SAP z osocza, ale pozostawia go w depozytach amyloidu. Istnieją terapeutyczne przeciwciała IgG anty-SAP, które mogą być skierowane specyficznie (targetowanie) na tkankowy SAP. W badaniu w grupie chorych z amyloidozą, głównie z zajęciem wątroby, u jednego z pacjentów z towarzyszącym zajęciem nerek zaobserwowano redukcję wielkości depozytów amyloidu [25].

Wyciszenie genu w ATTR za pomocą antysensownych lub małych interferujących RNA skutecznie obniża produkcję TTR w wątrobie [26].

W amyloidozie AA interwencja z polimeryzacją i deponowaniem fibryli amyloidu w przestrzeni pozakomórkowej przez eprodyzjat sodowy (lek glikozaminoglikanomimetyczny) spowalnia pogarszanie funkcji nerek [27].

## MONITOROWANIE PRZEBIEGU CHOROBY

Monitorowanie choroby ma zasadnicze znaczenie dla oceny efektów leczenia i wczesnego wykrycia progresji choroby. Należy monitorować dwa procesy. Pierwszy to wytwarzanie białek prekursorowych (SAA w AA i FLC w AL). Skuteczne leczenie powinno skutkować trwałym obniżeniem stężeń SAA lub współczynnika  $\kappa/\lambda$  do wartości referencyjnych. Dru-

gi proces to ocena stopnia zajęcia narządów i upośledzenia ich funkcji. W tym celu przydatne są proste markery biochemiczne, w przypadku nerek: stężenie kreatyniny i stężenie albumin w surowicy czy białkomocz.

## ROKOWANIE

W ocenie klinicznej należy zidentyfikować zajęcie czterech głównych narządów: nerek, serca, wątroby oraz układu nerwowego (obwodowego i autonomicznego).

Najistotniejszymi kryteriami uszkodzenia narządów są:

- białkomocz  $> 0,5$  g/d;
- średnia grubość ściany serca  $> 12$  mm;
- średnica wątroby  $> 15$  cm lub stężenie fosfatazy zasadowej  $> 1,5 \times$  norma;
- kliniczne cechy uszkodzenia nerwów obwodowych lub układu autonomicznego.

Liczne publikacje wykazały, że szczególnie zajęcie serca jest złym wskaźnikiem prognostycznym, podobnie jak zajęcie  $\geq 3$  spośród 4 głównych narządów. Wykazano, że w AL do stratyfikacji pacjentów do różnych kategorii ryzyka można użyć pomiaru stężeń FLC, jak również markerów sercowych, takich jak N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro brain natriuretic peptide*) i troponina T [28]. Dodatkowo pomocne są pomiary echokardiograficzne grubości ścian serca, ocena frakcji wyrzutowej, zaburzeń przewodzenia i rytmu serca, ocena ultrasonograficzna wielkości narządów.

Rokowanie dotyczące przeżycia u nieleczonych pacjentów wynosi około 6–12 miesięcy w amyloidozie AL i około 3–4 lat w amyloidozie AA [29]. W badaniach szwedzkich średnie szacowane przeżycie wynosi 3 lata dla amyloidozy AL, 4 lata dla amyloidozy AA i 6 lat dla amyloidozy zlokalizowanej [30].

▶▶ Monitorowanie choroby obejmuje ocenę dwóch procesów: wytwarzania białek prekursorowych oraz funkcji zajętych narządów◀◀

## STRESZCZENIE

Amyloidozy to heterogenna grupa chorób, której istotą jest odkładanie się nierozpuszczalnych włókienek białkowych w tkankach i narządach, prowadzące do ich stopniowej dysfunkcji. Do chwili obecnej zidentyfikowano około 30 białek amyloidogennych, w praktyce jednak dominuje kilka, mających istotne znaczenie kliniczne. W chwili rozpoznania nerki są zajęte w 50–80% przypadków amyloidozy AL oraz 97% przypad-

ków amyloidozy AA. Najczęstszą przyczynę konsultacji nefrologicznych w tej grupie pacjentów stanowi białkomocz/zespół nerczycowy. Metodą referencyjną rozpoznania amyloidozy jest biopsja nerki. Podtyp amyloidozy można określić np. na podstawie spektrometrii mas. Leczenie jest uzależnione od choroby będącej przyczyną tworzenia się złogów amyloidu.

Forum Nefrol 2017, tom 10, nr 2, 100–107

Słowa kluczowe: białkomocz, biopsja nerki, amyloidoza

1. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N., Ikeda S., Merlini G. Nomenclature 2014: amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid* 2014; 21: 221–224.
2. Casadonte R., Kriegsmann M., Deininger S. i wsp. Imaging mass spectrometry analysis of renal amyloidosis biopsies reveals protein co-localization with amyloid deposits. *Anal. Bioanal. Chem.* 2015; 407: 5323.
3. Palladini G., Perfetti V., Merlini G. Therapy and management of systemic AL (primary) amyloidosis. *Swiss Medical Weekly* 2006; 136.45/46: 715.
4. Richards D.B., Cookson L.M., Berges A.C. i wsp. Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 1106–1114.
5. Perkowska-Ptasinska A., Deborska-Materkowska D., Bartczak A. i wsp. Kidney disease in the elderly: biopsy based data from 14 renal centers in Poland. *BMC Nephrology* 2016; 17.1: 194.
6. Hazenberg B.P. Amyloidosis: a clinical overview. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2013; 39: 323–345.
7. Gertz M.A., Leung N., Lacy M.Q. i wsp. Clinical outcome of immunoglobulin light chain amyloidosis affecting the kidney. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 3132–3137.
8. Kapoor P., Thenappan T., Singh E., Kumar S., Greipp P.R.: Cardiac amyloidosis: a practical approach to diagnosis and management. *Am. J. Med.* 2011; 124: 1006–1015.
9. Lachmann H.J., Goodman H.J., Gilbertson J.A. i wsp. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2361–2371.
10. Fish R., Pinney J., Jain P. i wsp. The incidence of major hemorrhagic complications after renal biopsies in patients with monoclonal gammopathies. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 1977–1980.
11. Said S.M., Sethi S., Valeri A.M. i wsp. Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8: 1515–1523.
12. Picken M.M. Immunoglobulin light and heavy chain amyloidosis AL/AH: Renal pathology and differential diagnosis. *Contrib. Nephrol.* 2007; 153: 135–155.
13. Novak L., Cook W.J., Herrera G.A., Sanders P.W. AL-amyloidosis is underdiagnosed in renal biopsies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 3050–3053.
14. Vrana J.A., Gamez J.D., Madden B.J. i wsp. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009; 114: 4957–4959.
15. Sethi S., Vrana J.A., Theis J.D. i wsp. Laser microdissection and mass spectrometry-based proteomics aids the diagnosis and typing of renal amyloidosis. *Kidney Int.* 2012; 82: 226–234.
16. Vrana J.A., Gamez J.D., Madden B.J. i wsp. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009; 114: 4957–4959.
17. Dikman S.H., Churg J., Kahn T. Morphologic and clinical correlates in renal amyloidosis. *Hum. Pathol.* 1981; 12: 160–169.
18. Merlini G., Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 583–596.
19. Teng J., Russell W.J., Gu X. i wsp. Different types of glomerulopathic light chains interact with mesangial cells using a common receptor but exhibit different intracellular trafficking patterns. *Lab. Invest.* 2004; 84: 440–451.
20. Vrana J.A., Gamez J.D., Madden B.J. i wsp. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009; 114: 4957–4959.
21. Gillmore J.D., Lovat L.B., Persey M.R. i wsp. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001; 358: 24–29.
22. Skinner M., Sanchorawala V., Seldin D.C. i wsp. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 85–93.
23. Ericzon B.G., Wilczek H.E., Larsson M. i wsp. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis: after 20 years still the best therapeutic alternative? *Transplantation* 2015; 99: 1847–1854.
24. Kristen A.V., Lehrke S., Buss S. i wsp. Green tea halts progression of cardiac transthyretin amyloidosis: an observational report. *Clin. Res. Cardiol.* 2012; 101: 805–813.
25. Richards D.B., Cookson L.M., Berges A.C. i wsp. Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 1106–1114.
26. Ackermann E.J., Guo S., Booten S. i wsp. Clinical development of an antisense therapy for the treatment of transthyretin-associated polyneuropathy. *Amyloid* 2012; 19 (supl. 1): 43–44.
27. Dember L.M., Hawkins P.N., Hazenberg B.P. i wsp. Eprodisate for AA Amyloidosis Trial Group: Eprodisate for the treatment of AA amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2349–2360.
28. Kumar S., Dispenzieri A., Lacy M.Q. i wsp. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 989–995.
29. Janssen S., van Rijswijk M.H., Meijer S., Ruinen L., van der Hem G.K.: Systemic amyloidosis: a clinical survey of 144 cases. *Neth. J. Med.* 1986; 29: 376–385.
30. Hemminki K., Li X., Försti A., Sundquist J., Sundquist K. Incidence and survival in nonhereditary amyloidosis in Sweden. *BMC Public Health* 2012; 12: 974.