

Marek Myślak^{1,2}, Joanna Mazurkiewicz³, Agnieszka Major-Gotuch¹

¹Oddział Nefrologii i Transplantacji Nerek Samodzielnego Publicznego Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Szczecinie

²Zakład Interwencji Klinicznych i Medycyny Katastrof Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

³Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Amyloidoza AL. Przypadek kliniczny

Amyloidosis AL. Case study

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 and insufficiency. The organs most frequently affected in amyloidosis are kidneys, which are involved in 50–80% of amyloi-

dosis AL cases and 97% in amyloidosis AA at the moment of diagnosis. We present a case of 56-year-old female patient with proteinuria that was finally diagnosed with primary AL amyloidosis of kidney and heart.

Forum Nefrol 2017, vol 10, no 2, 130–133

Key words: proteinuria, kidney biopsy, amyloidosis

►► Dla odpowiedniego postępowania i rokowania kluczowe znaczenie ma typowanie rodzaju amyloidu z identyfikacją białka prekursorowego, pozwalające na ustalenie specyficznego postępowania terapeutycznego ◀◀

WSTĘP

Amyloidozy to heterogenna grupa chorób, których istotą jest odkładanie się nierozpuszczalnych włókienek białkowych w tkankach i narządach, prowadzące do ich stopniowej dysfunkcji. Do narządów najczęściej objętych amyloidozą należą nerki. Leczenie amyloidozy nerek obejmuje postępowanie objawowe (najczęściej leczenie zespołu nerczycowego) oraz przyczynowe, pod warunkiem określenia typu amyloidozy. Dla odpowiedniego postępowania i rokowania kluczowe znaczenie ma typowanie rodzaju amyloidu z identyfikacją białka prekursorowego, pozwalające na ustalenie specyficznego postępowania terapeutycznego.

Prezentowany przypadek 56-letniej kobiety przedstawia schemat postępowania w przypadku białkomoczu jako głównej manifestacji klinicznej amyloidozy.

OPIS PRZYPADKU

Nieleczona wcześniej 56-letnia pacjentka została skierowana na Oddział Nefrologii i Transplantacji Nerek SPWSZ w Szczecinie z powodu obserwowanych od kilku miesię-

cy obrzęków kończyn dolnych i białkomoczu. W badaniu przedmiotowym wśród istotnych odchyleń zwracały uwagę symetryczne obrzęki podudzi oraz cichy szmer skurczowy nad zastawką mitralną. Wyniki badań laboratoryjnych zestawiono w tabeli 1.

Rozpoznano zespół nerczycowy. Włączono leczenie objawowe: diuretyk pętlowy, inhibitor konwertazy angiotensyny, albuminy *i.v.* oraz statyny. Wykonano biopsję nerki i równolegle immunofiksację białek surowicy i moczu. Test na obecność białka Bence'a-Jonesa typu lambda w moczu był dodatni. We krwi zaobserwowano podwyższone stężenie β_2 -mikroglobuliny. Nie stwierdzono obecności białka monoklonalnego w surowicy. W konwencjonalnych radiogramach kośćca brak ognisk osteolitycznych. W oczekiwaniu na wynik biopsji nerki pacjentkę wypisano, utrzymując leczenie objawowe z zaleceniem kontrolnej hospitalizacji. Wynik badania histopatologicznego biopsji nerki wskazywał na rozpoznanie amyloidozy (tab. 2, ryc. 1, 2).

Mimo przekazania stosownej informacji chora nie zgłosiła się do szpitala przez kolejne sześć miesięcy. Po tym czasie została przyjęta w trybie dyżurowym z powodu masywnych

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

Tabela 1. Odchylenia w badaniach laboratoryjnych wykonanych w trakcie hospitalizacji

Odchylenia w badaniach laboratoryjnych		
Parametr	Wynik	Wartości referencyjne
Kreatynina	1,17 mg/dl	0,67–1,17 mg/dl
Dobowe wydalanie białka z moczem	5,35–14,6 g/d.	< 150 mg/d.
Białko całkowite w surowicy	3,8 g/dl	6,4–8,3 g/dl
Albumina w osoczu	1,93 g/dl	3,5–5,2 g/dl
Stężenia α_1 -, α_2 -, β_2 -globulin	↑	
Stężenia γ -globulin i β_1 -globulin	↓	
Stężenie IgG	270 mg/dl	700–1600 mg/dl
Cholesterol całkowity	455 mg/dl	114–190 mg/dl
Cholesterol frakcji LDL	338 mg/dl	< 115 mg/dl
Triglicerydy	195 mg/dl	< 150 mg/dl
Wapń zjonizowany	1,14 mmol/l	1,0–1,3 mmol/l
CA 15-3	35,1 j./ml	< 25 j./ml
CA 125	122,4 j./ml	< 35 j./ml
D-dimer	1045 μ g/l	< 500 μ g/l
Żelazo	23 μ g/dl	33–193 μ g/dl
Ferrytyna	266,7 ng/ml	30–400 ng/ml
Stężenie łańcuchów lekkich w surowicy: — kappa 194 mg/l — lambda 107 mg/dl — ratio 1,8131	↑	
Stężenie łańcuchów lekkich w moczu: — kappa 23,4 mg/l — lambda 55,8 mg/l — ratio 0,4194	↑	
HCV, HBV, HIV	Ujemne	Ujemne

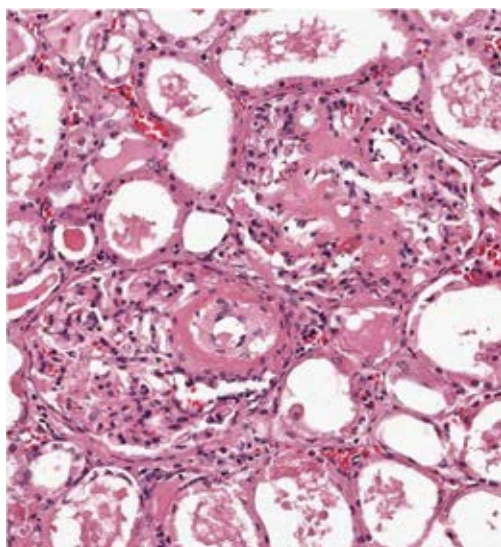
IgG — immunoglobuliny typu G; HCV (*hepatitis C virus*) — wirus zapalenia wątroby typu C; HBV (*hepatitis B virus*) — wirus zapalenia wątroby typu B; HIV (*human immunodeficiency virus*) — ludzki wirus niedoboru odporności

Tabela 2. Wynik biopsji nerki

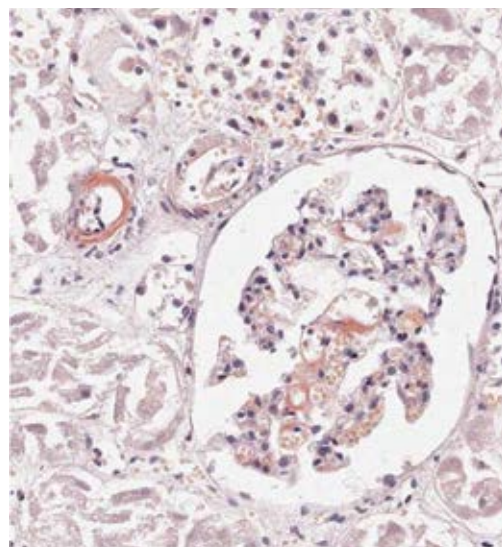
Wynik badania histopatologicznego	
Kłębuszki	n = 23, stwardniałe = 1, w większości kłębuszków złogi homogennej kwasochłonnej substancji w obrębie pętli z ich zanikiem
Śródmiąższ	Ogniskowe, skąpe nacieki limfocytarne
Cewki	Zachowane w > 90%, niewielki obrzęk nabłonka cewek
Naczynia	Obfite podśródbłonkowe złogi homogennej kwasochłonnej substancji
Barwienia dodatkowe	Czerwień Kongo — wykazano obfite złogi amyloidu w obrębie kłębuszków i (przede wszystkim) naczyń, co potwierdzono obserwacją w świetle spolaryzowanym
Rozpoznanie	Amyloidoza

obrzęków, obecności płynu w jamach opłucnowych, obwodowego porażenia nerwu twarozowego, pogorszenia funkcji nerek: stężenia kreatyniny 3,42 mg/dl, azotu mocznika 36,2 mg/dl. Stwierdzono także podwyższone stężenia N-końcowego peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*) i troponiny T oraz zmiany echokardiograficzne odpowiadające kryteriom rozpoznania amyloidozy serca (tab. 3).

Wykonano trepanobiopsję. W eksperytyzie histopatologicznej stwierdzono: szpik o komórkowości 50–60% z ogniskowymi skupieniami komórek plazmatycznych CD138+, CD56+/-, CD20- stanowiących około 5% trepanobioptatu; nie stwierdzono złogów amyloidu w barwieniu czerwieńią Kongo. Odsetek plazmocytów w badaniu cytologicznym szpiku wynosił 2,0%. Rozpoznano gammapatię monoklonalną o nieokreślonym



Rycina 1. Biopłat nerki. Barwienie hematoksyliną-eożyną



Rycina 2. Biopłat nerki. Barwienie czerwienią Kongo

Tabela 3. Monitorowanie progresji choroby

Monitorowanie progresji choroby			
Oceniany parametr	1. hospitalizacja	Po 6 miesiącach	Po 8 miesiącach
Zajęcie nerek			
Kreatynina	1,17 mg/dl	3,42 mg/dl	8,85 mg/dl
Azot mocznika	23,8 mg/dl	36,2 mg/dl	73,9 mg/dl
Białkomocz	5,35–14,6 g/d.	2,43 g/d.	3,09 g/d.
Zajęcie serca			
Echokardiografia	—	Zaburzenia o charakterze restrykcji bez współistnienia patologicznego przerostu przegrody międzykomorowej. Mała niedomykalność mitralna i trójdzielna	Cechy zaawansowanej niewydolności rozkurczowej serca z nadciśnieniem płucnym. Mięsień lewej komory i przegrody międzykomorowej znacznie pogrubiały, o ziarnistej strukturze. Mała niedomykalność mitralna i trójdzielna
Pro-NT-BNP	—	> 35 000 pg/ml	> 35 000 pg/ml
Troponina T	—	402 ng/l	763 ng/l

znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*).

Ustalono rozpoznanie pierwotnej układowej amyloidozы łańcuchów lekkich (AL) z zajęciem dwóch narządów. Ze względu na grupę wysokiego ryzyka (IV stopień zaawansowania klinicznego wg Kumara) chora nie kwalifikowała się do leczenia autologicznym przeszczepieniem szpiku. Włączono leczenie hematologiczne I linii według schematu: melfalan w zredukowanej > 30% dawce + deksametazon. Zintensyfikowano także leczenie objawowe zespołu nerczycowego, nie uzyskując poprawy wydolności nerek. Wobec narastania azotemii (kreatynina 8,85 mg/dl, azot mocznika 73,9 mg/dl) pacjentkę włączono do leczenia

nerkozastępczego hemodializą na cewniku permanentnym.

W kontrolnym badaniu echokardiograficznym stwierdzono progresję zmian w sercu z cechami zaawansowanej niewydolności rozkurczowej serca i nadciśnieniem płucnym (tab. 3) oraz obecność balotującej skrzepliny na końcówce cewnika. Wdrożono leczenie przeciwkrzepliwie antagonistami witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*). Wykluczono zatorowość płucną.

Obecnie chora jest w stanie ogólnym dość dobrym, pozostaje pod opieką Stacji Dializ SPWSZ w Szczecinie. Jest także w trakcie kontynuacji leczenia hematologicznego (melfalan + deksametazon) pod kontrolą Oddziału Hematologii.

DYSKUSJA

Opisany przypadek prezentuje typowy obraz amyloidozy w przebiegu MGUS z zajęciem nerek, objawiający się zespołem nerczycowym.

Nerki są najczęściej zajęтым narządem w amyloidozach systemowych (50–80% przypadków amyloidozy AL). Amyloidozą AL jest spowodowana odkładaniem rozpuszczalnych łańcuchów lekkich (FLCs, *free light chains*) λ i κ immunoglobulin jako nierozpuszczalnych włókien amyloidu. Za wytwarzanie FLCs najczęściej odpowiedzialny jest niskoroznicowany klon komórek plazmatycznych w szpiku kostnym. Białkomocz występuje u 73% pacjentów, z czego u 30% rozwija się zespół nerczycowy. Niewydolność nerek występuje u około 50% pacjentów i zwykle jest związana z białkomoczem, chociaż przy zaawansowanych zmianach naczyniowych może się pojawić bez niego [1, 2].

Serce jest drugim w kolejności narządem zajęтым w amyloidozie AL przy obecności nieprawidłowego echokardiogramu u 65% pacjentów [3]. Kliniczna rozpiętość sięga od bezobjawowej do zaawansowanej niewydolności serca z obrzękami, dusznością i wodobrzuszem [2]. Natomiast w amyloidozie AA zajęcie serca jest rzadkie i występuje tylko u 1% pacjentów [4].

U każdego pacjenta z zespołem nerczycowym w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić amyloidozę. „Złotym standardem” rozpoznania jest przede wszystkim biopsja nerki, zwłaszcza gdy białkomoczu towarzyszy opóźnienie filtracji kłębuszkowej. Istotne znaczenie w planowaniu działań terapeutycznych mają identyfikacja typu amyloidozy oraz ocena zajęcia innych narządów. Kluczową rolę odgrywa dobra współpraca z hematologami w celu szybkiego wdrożenia leczenia hematologicznego.

▶▶U każdego pacjenta z zespołem nerczycowym w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić amyloidozę. „Złotym standardem” rozpoznania jest przede wszystkim biopsja nerki, zwłaszcza gdy białkomoczu towarzyszy opóźnienie filtracji kłębuszkowej◀◀

STRESZCZENIE

Amyloidozy to heterogenna grupa chorób, których istotą jest odkładanie się nierozpuszczalnych włókien białkowych w tkankach i narządach, prowadzące do ich stopniowej dysfunkcji. Do narządów najczęściej zajętych chorobą należą nerki — w momencie rozpoznania ich zajęcie stwierdza się w 50–80%

przypadków amyloidozy AL oraz 97% amyloidozy AA. Prezentowany przypadek 56-letniej kobiety przedstawia postępowanie diagnostyczne od momentu wystąpienia objawu — białkomoczu — do rozpoznania pierwotnej amyloidozy AL z zajęciem nerek i serca.

Forum Nefrol 2017, tom 10, nr 2, 130–133

Słowa kluczowe: białkomocz, biopsja nerki, amyloidozą

1. 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.
2. Kapoor P., Thenappan T., Singh E., Kumar S., Greipp PR. Cardiac amyloidosis: a practical approach to diagnosis and management. *Am. J. Med.* 2011; 124: 1006–1015.
3. Kyle R.A., Gertz M.A. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin. Hematol.* 1995; 32: 45–59.
4. 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.

Piśmiennictwo