

# Amyloidoza nerek

## Renal amyloidosis

Wojciech Wołyniec<sup>1</sup>, Agnieszka Perkowska-Ptasińska<sup>2</sup>, Alicja Dębska-Ślizień<sup>3</sup>,  
Tomasz Liberek<sup>3</sup>, Magdalena Durlik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Zawodowych, Metabolicznych i Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

<sup>2</sup>Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych,

Warszawski Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

### Streszczenie

*Amyloidoza nerek jest jedną z najczęstszych i najcięższych manifestacji amyloidozy układowej. Do odkładania amyloidu w nerkach dochodzi prawie w każdej postaci amyloidozy, dlatego często pierwszym objawem choroby jest białkomocz lub obniżenie filtracji kłębuszkowej. Zajęcie nerek, obok amyloidozy serca, decyduje o rokowaniu chorego. Najbardziej typową manifestacją amyloidozy nerek jest izolowany zespół nerczycowy, co dotyczy w szczególności dwóch najczęstszych postaci — AA i AL. Rzadziej dominującą manifestacją jest postępująca niewydolność nerek dotycząca zarówno postaci nabytych (ALECT2, AA $\alpha$ AIV), jak i kilku rzadkich postaci uwarunkowanych genetycznie. Podstawą diagnostyki jest zawsze badanie histopatologiczne, dlatego histopatologiczna ocena bioptatu gruboigłowego nerki jest jednym z najczęstszych narzędzi rozpoznawania amyloidozy i określania jej typu. Współcześnie są dostępne metody skutecznego ograniczania tworzenia białek amyloidogennych, a dzięki temu powstrzymania dalszego odkładania się amyloidu w tkankach, w tym także w nerkach. Dzięki skutecznemu leczeniu możliwe jest uzyskanie zmniejszenia lub ustąpienia białkomoczu i powstrzymanie postępu niewydolności nerek. Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek w przebiegu amyloidozy mogą być kwalifikowani do przeszczepienia nerki pod warunkiem uzyskania remisji lub skutecznej kontroli procesu będącego przyczyną amyloidozy.*

**Słowa kluczowe:** zespół nerczycowy, biopsja nerki, białko prekursorowe amyloidu, typowanie złożeń amyloidu

**Hematologia 2018; 9, 3: 208–221**

### Abstract

*Kidney amyloid deposition is one of the most common and most severe manifestations of systemic amyloidosis. Since kidney involvement occurs in almost each type of amyloidosis, proteinuria and glomerular filtration rate decrease are often among the first symptoms of this disease. Kidney involvement is, beside heart failure, a major prognostic factor. The most typical presentation is isolated nephrotic syndrome, especially in two most common types of the disease: AA and AL amyloidoses. The less common manifestation is chronic renal failure, which typically occurs in the acquired types of amyloidosis (ALECT2, AA $\alpha$ AIV), but also in several hereditary genetic forms. In*

**Adres do korespondencji:** Agnieszka Perkowska-Ptasińska, Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Nowogrodzka 59, 02–006 Warszawa, tel. 22 502 11 95, faks 22 502 12 32, e-mail: [aggape@poczta.onet.pl](mailto:aggape@poczta.onet.pl)

*the case of renal involvement, kidney biopsy is of major significance: it allows not only for amyloidosis recognition, but also for further specification of its type. Currently there are methods allowing for reduction of the amyloidogenic protein release and amyloid deposition, also in kidney tissue. Due to the effective treatment, proteinuria reduction and slowdown of kidney failure progression became possible. In the case of the successful control of amyloid production, patients with end-stage renal failure can be qualified for kidney transplantation.*

**Key words:** nephrotic syndrome, kidney biopsy, amyloid precursor protein, typing of amyloid deposits

**Hematologia 2018; 9, 3: 208–221**

## Wprowadzenie

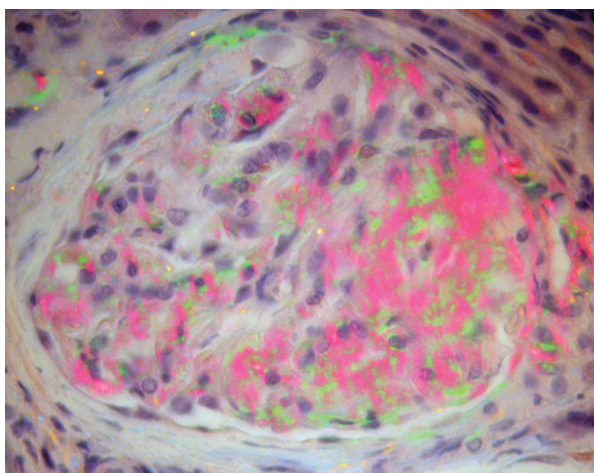
Amyloid to substancja białkowa, która wybarwiona czerwieńią Kongo przyjmuje żółte i zielone zabarwienie w świetle spolaryzowanym (ryc. 1), a w badaniu ultrastrukturalnym ma postać drobnych (średnicy 10–30 nm), chaotycznie ułożonych włókienek. Na poziomie biochemicznym amyloid jest polimerem białkowym tworzącym strukturę beta z regularnie ułożonymi cząsteczkami połączonymi wiązaniami wodorowymi.

Warunkiem rozwoju amyloidozy jest obecność białka prekursorowego, a następnie przyjęcie przez to białko struktury biochemicznej i ultrastrukturalnej typowej dla amyloidu. Jak dotąd odkryto około 30 rodzajów białek, które wykazują właściwości amyloidogenne *in vivo* [1–5]. Powstaniu amyloidu sprzyjają:

- utrzymujące się przewlekłe, patologicznie wysokie stężenia występującego naturalnie w surowicy białka prekursorowego (przykład: białko — surowiczy amyloid A [SAA, *serum amyloid A*], w stanach przewlekłego zapalenia);
- obecność we krwi zmutowanego, amyloidogenego wariantu naturalnie występującego białka (przykłady: dziedziczne formy amyloidozy związane z mutacjami genów dla cystatyny C, fibrynogenu, transtyretyny [TTR], lizozymu);
- amyloidogenna proteoliza białka prekursorowego, w której istotną rolę mogą odgrywać predysponujące do tej przemiany enzymatycznej mutacje (przykład: dziedziczne formy amyloidozy związane z mutacjami białka prekursorowego amyloidu [APP, *amyloid precursor protein*]);
- konformacyjna niestabilność białka, której skutkiem może być przyjęcie przez nie struktury amyloidu (przykład: typ dziki [*wild-type*] genów dla TTR i apolipoproteiny A-I), przy czym naturalną amyloidogenność białka mogą dodatkowo wzmocnić jego patogene mutacje [1, 3, 6].

Obecność w surowicy białka o potencjale amyloidogennym tylko w niewielkim odsetku przypadków prowadzi do powstania amyloidu, co wskazuje, że do rozwoju tej choroby niezbędne są dodatkowe czynniki środowiskowe i genetyczne.

Amyloidoza może wystąpić w postaci zlokalizowanej oraz układowej. Amyloidoza zlokalizowana charakteryzuje się odkładaniem złogów w pobliżu komórek będących źródłem białka prekursorowego (przykład: złogi powstałego z kalcytoniny amyloidu w gruczole tarczycowym objętym nowotworowym rozrostem komórek C). W amyloidozie układowej białko prekursorowe dostaje się z krwią do różnych tkanek i narządów, gdzie odkłada się w przestrzeni pozakomórkowej w postaci amyloidu. Poszczególne



**Rycina 1.** W barwieniu czerwieńią Kongo w świetle spolaryzowanym złogi amyloidu mają zielone zabarwienie ( $\times 400$ )

**Figure 1.** In Congo stain viewed under polarized light amyloid deposits acquire green coloration ( $\times 400$ )

typy amyloidozy układowej wykazują odmienny tropizm tkankowy. Na przykład amyloid powstały z wariantu Met30 TTR odkłada się przede wszystkim w obwodowej tkance nerwowej, z kolei amyloid powstały z łańcuchów lekkich lambda wykazuje znaczący tropizm względem mięśnia sercowego. Dotychczas nie wyjaśniono przyczyn zróżnicowanego powinowactwa do poszczególnych tkanek i narządów cechującego poszczególne typy amyloidu [1, 6, 7].

Narządem najczęściej zajmowanym przez złogi w amyloidozie układowej są nerki. W przebiegu dominujących dwóch typów, AA i AL, nerkowe depozyty amyloidu występują odpowiednio w ponad 90% i ponad 70% przypadków [1, 3, 8–10]. Bardzo często zaburzenia funkcji nerek związane z odkładaniem się w nich złogów amyloidu są pierwszymi objawami amyloidozy układowej, dlatego jednym z podstawowych narzędzi rozpoznawania tej choroby pozostaje badanie histopatologiczne biopsji nerki. Odkładanie się złogów amyloidu w nerkach ma także istotne znaczenie rokownicze [3, 4]. W przebiegu amyloidozy układowej, poza zajęciem nerek, złogi powstają niekiedy także w innych częściach układu moczowego — pęcherzu i cewce moczowej [11].

### Typy amyloidozy i ich rozpowszechnienie

Amyloidoza jest chorobą występującą rzadko; częstość zachorowań w krajach wysoko rozwiniętych, w tym w Polsce, szacuje się na 5–13 nowych przypadków/mln mieszkańców/rok [2, 8, 12–15], a chorobowość — na około 20/mln [12]. Najczęściej amyloidozę rozpoznaje się u osób w wieku 60–79 lat i jest ona przyczyną 0,58/1000 zgonów [15].

W ostatnim półwieczu doszło do istotnych zmian w częstości zachorowań na główne typy amyloidozy, czyli amyloidozę AA i AL/AH. W latach 60. XX wieku najbardziej rozpowszechniony był typ AA, który rozwija się wtórnie do schorzeń przebiegających z przewlekłym stanem zapalnym [16]. W ostatnich 50 latach w krajach o wyższym statusie socjoekonomicznym zachorowalność na amyloidozę AA zmalała, przy jednoczesnym wzroście mediany wieku osób, u których choroba ta jest rozpoznawana [17, 18]. Współcześnie w większości państw europejskich i w Stanach Zjednoczonych zdecydowanie przeważa typ AL/AH, stanowiąc 50–70% przypadków amyloidozy, natomiast częstość występowania typu AA wynosi 12–30%, ze stałą tendencją do obniżania się (głównie dzięki stosowaniu skutecznych leków immunosupresyjnych i biologicznych terapii przewlekłych chorób zapal-

nych stawów i jelit) [2, 19–21]. Amyloidoza AL/AH jest powikłaniem gammatpii monoklonalnej. Klinicznie najczęściej objawia się uszkodzeniem nerek (w ok. 70% przypadków) i serca (ok. 60%), w mniejszym stopniu — objawami polineuropatii (20%) i hepatopatii (20%). W amyloidzie AA w obrazie klinicznym dominują objawy zajęcia nerek (ok. 95% pacjentów), w mniejszym odsetku przypadków — przewodu pokarmowego, wątroby, śledziony i nadnerczy.

Amyloidoza chorych dializowanych jest związana z białkiem — beta<sub>2</sub>-mikroglobuliną (β<sub>2</sub>M) (masa 11 729 Da). Każdego dnia w organizmie powstaje 2–4 mg β<sub>2</sub>M/kg mc. Białko to jest usuwane wyłącznie za pośrednictwem nerek, dlatego u osób ze schyłkową niewydolnością nerek jego stężenie we krwi jest wielokrotnie wyższe niż u osób zdrowych. Beta<sub>2</sub>-mikroglobulina to białko, z którego powstaje amyloid odkładający się głównie w układzie mięśniowo-szkieletowym. Najczęstszym objawem jest zespół cieśni nadgarstka [22]. Głównym czynnikiem ryzyka choroby jest czas dializowania przy użyciu tak zwanych błon *low flux*. Po 15 latach dializoterapii z wykorzystaniem tych błon ryzyko zachorowania wynosi 95%. W ostatnich latach częstość występowania Aβ<sub>2</sub>M wyraźnie się obniżyła w związku z powszechnym stosowaniem dializ z użyciem błon *high-flux* i hemodiafiltracji.

Stosunkowo częstym zjawiskiem w populacji (> 10% osób w wieku > 80 lat w badaniach *post mortem*) jest amyloidoza transtyretynowa (ATTR, *transthyretin amyloidosis*), która rozwija się w układzie sercowo-naczyniowym w związku z procesami starzenia [3, 23]. Osobną kategorię stanowi dziedziczna forma ATTR klinicznie charakteryzująca się kardiomiopatią (ATTR-FAC, *familial amyloid cardiomyopathy*), polineuropatią (ATTR-FAP, *familial amyloid polyneuropathy*) lub amyloidozą opon miękkich (*familial leptomeningeal amyloidosis*). Nerki, choć ich zajęcie jest możliwe, należą do mniej typowych lokalizacji tej formy amyloidozy [4, 13].

Postęp metod diagnostycznych umożliwił rozpoznanie nowych typów tej choroby. Choć po raz pierwszy opisana dopiero w 2008 roku, amyloidoza LECT2 (ALECT2) obecnie w Stanach Zjednoczonych jest 3. najczęściej rozpoznawanym typem tej choroby zajmującym nerki (2,5–10%) i wątrobę (25%) [24–27]. Amyloidoza LECT2 lokalizuje się przede wszystkim w nerkach, w mniejszym odsetku przypadków w wątrobie i przewodzie pokarmowym, nie zajmuje serca. Grupą etniczną, w której jak dotąd stwierdzono najwięcej przypadków ALECT2, są Latynosi, szczególnie Meksykanie; często chorują także mieszkańcy Egiptu [18, 25, 28, 29]. Amyloido-

za LECT2 powstaje z leukocytarnej chemotaksyny 2 (LECT2, *leukocyte cell-derived chemotaxin 2*) — białka produkowanego w wątrobie uczestniczącego w regulacji aktywności hepatocytów, wykazującego także właściwości immunomodulacyjne [30]. Dotychczas wykonane analizy genetyczne wskazują, że ALECT2 nie wiąże się z mutacją genu dla LECT2, lecz z homozygotycznością w zakresie jednego z jego wariantów (charakteryzującego się obecnością nukleotydu G w pozycji 172) [28]. Ze względu na częste występowanie tej formy polimorfizmu w populacji ogólnej postuluje się, że wystąpienie ALECT2 wymaga dodatkowo uwarunkowanego genetycznie lub związanego z uszkodzeniem hepatocytów zwiększenia ekspresji LECT2.

Pozostałe typy amyloidozy to choroby bardzo rzadko występujące, w większości przypadków uwarunkowane genetycznie, a więc dziedziczne. Podstawowe informacje dotyczące najważniejszych typów amyloidozy układowej i używane obecnie skróty przedstawiono w tabelach 1 i 2.

### Amyloidoza nerek

Amyloidozę stwierdza się w 2,5–6,5% biopsji gruboigłowych nerek u osób dorosłych [14, 21, 31, 32]. Ryzyko rozpoznania amyloidozy w biopsji nerki zwiększa się z wiekiem pacjenta i wynosi 3,7% wśród osób w wieku 18–64 i aż 13,9% wśród osób w 65. roku życia i starszych [32].

W większości przypadków złogi amyloidu lokalizują się w kłębuszkach, czego dominującym objawem jest białkomocz, najczęściej izolowany (bez erytrocyturii, bez leukocyturii) [4]. Białkomocz zwykle wywołuje objawy, co oznacza, że przebiega z zaburzeniami w badaniach laboratoryjnych typowymi dla zespołu nerczycowego (nasilony białkomocz, zwykle > 3,5 g/d., hipoalbuminemia, hipercholesterolemia, hiperfibrinogenemia, w części przypadków obrzęki) [3]. Jak wykazano w analizach danych polskich pacjentów poddawanych biopsji gruboigłowej nerki, zespół nerczycowy występuje u około 93% osób ze złogami amyloidu w tym narządzie [31, 32]. Na szczególne podkreślenie zasługuje niewątpliwie fakt, że amyloidoza jest przyczyną aż 25% przypadków zespołu nerczycowego u osób w wieku co najmniej 65 lat poddawanych biopsji nerki [32].

W kłębuszkach złogi amyloidu deponują się głównie w ścianach kapilar (ryc. 2) (lokalizacja najbardziej typowa dla amyloidozy AL/AH, wiąże się zwykle z szybkim narastaniem białkomoczu) lub w mezangium (ryc. 3) (np. amyloidoza AA, amyloidoza związana z mutacją fibrynogeny, zwykle wolniejsze

narastanie białkomoczu). W formach amyloidozy zajmujących w większym stopniu, lub wyłącznie, kompartmenty śródmiąższowy i naczyniowy (np. amyloidoza ALECT2, amyloidoza związana z apolipoproteiną A-IV (AApoAIV) wiodącym objawem klinicznym pozostaje niewydolność nerek, białkomocz zaś jest zwykle niewielki albo nie występuje [3, 15, 24, 33, 34].

W początkowej fazie deponowania amyloidu w nerkach stężenie kreatyniny we krwi chorego zwykle pozostaje prawidłowe. W miarę postępu choroby charakterystyczne jest stopniowe obniżanie się wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) [3]. Ograniczenie objawów amyloidozy nerek do ich powolnie postępującej niewydolności bez towarzyszącego białkomoczu rzadko jest, niestety, traktowane jako wskazanie do biopsji nerki, czego prawdopodobnym skutkiem może być brak właściwej diagnozy. Warto zwrócić uwagę, że skład białek traconych z moczem w przebiegu amyloidozy jest taki jak w innych formach glomerulopatii i wiąże się przede wszystkim z utratą albumin.

Nadciśnienie tętnicze nie należy do objawów zespołu nerczycowego, a jego ewentualne współwystępowanie jest od tego zespołu niezależne. Bardziej charakterystyczny objaw to obniżenie ciśnienia tętniczego, szczególnie w zespole nerczycowym przebiegającym ze znaczną hipoalbuminemią, a także u chorych z zajęciem serca lub powstałą w przebiegu amyloidozy neuropatią autonomiczną. Hipotensja ortostatyczna, występująca aż u 74% chorych na amyloidozę AL [35], może być także objawem niedoczynności zajętej przez złogi amyloidu kory nadnerczy.

Krwinkomocz nie jest objawem amyloidozy nerek, objaw ten występuje jednak u niewielkiego odsetka pacjentów z tym schorzeniem [32, 36]. Może on wynikać ze współistnienia innej glomerulopatii, a także może się pojawić w przypadku odkładania się amyloidu w błonie śluzowej dróg moczowych (pęcherza, cewki moczowej) [12].

### Objawy pozanerkowe

U wielu chorych na amyloidozę występują objawy niezwiązane z zajęciem nerek. Dla typów AL/AH i ATTR charakterystyczne jest występowanie niewydolności serca, a także polineuropatii obwodowej i autonomicznej [37]. Typowymi, choć niespecyficznymi dla amyloidozy AL/AH objawami są makroglosja i wylewy okularowe (tzw. oczy szopa pracza), występują one jednak u mniej niż 15% chorych [1, 2]. Obrazu klinicznego

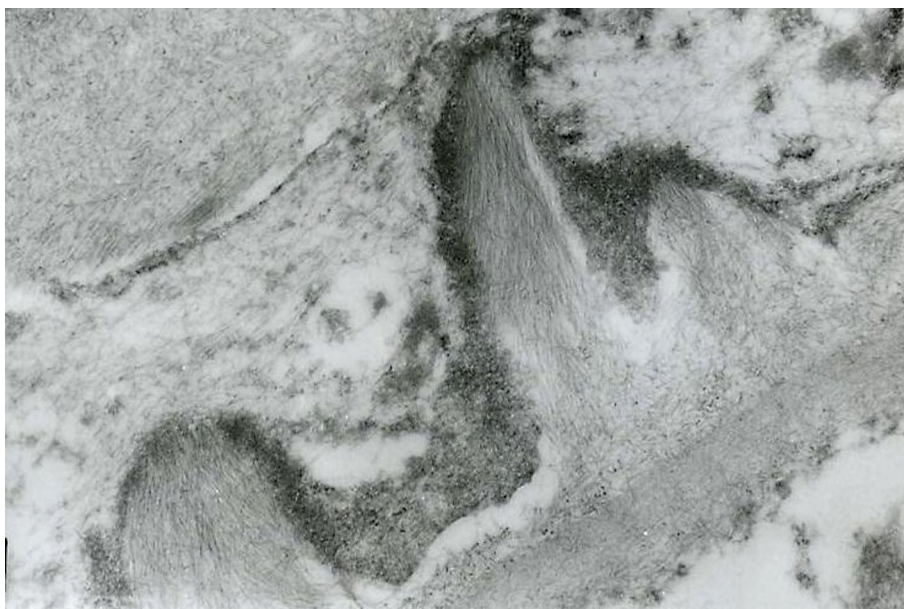
Tabela 1. Nabyte amyloidozy układowe — najważniejsze informacje  
 Table 1. Acquired systemic amyloidoses — the most important informations

Typ amyloidozy	Białko prekursorowe	Przyczyna amyloidozy	Najważniejsze zmiany narządowe	Lokalizacja złogów w nerce, kliniczne objawy zającia nerek	Kluczowe badania diagnostyczne	Leczenie
AL	Monoklonalne łańcuchy lekkie	Dyskrazja komórek plazmatycznych	Wszystkie narządy z wyjątkiem mózgu Rokowanie zależne od zającia serca i nerek	Kłębuszki, naczynia tętnicze, śródmiaższ i cewki Klinicznie: masywny białkomocz z zespołem nerczycowym, zwykle bez niewydolności nerek	Wolne łańcuchy lekkie lub ciężkie Badanie szpiku	Chemioterapia Przeszczepienie szpiku
AH	Monoklonalne łańcuchy ciężkie					
AA	Surowiczy amyloid A (SAA, serum amyloid A)	Przewlekły stan zapalny	Wszystkie narządy z wyjątkiem mózgu	Kłębuszki (w 100% przypadków), naczynia tętnicze (95%), śródmiaższ i cewki (62%), niekiedy struktury rdzenia nerwowego Klinicznie: masywny białkomocz z zespołem nerczycowym, zwykle z niewydolnością nerek	Wywiad lekarski, udowodnienie wieloletniego stanu zapalnego	Leki przeciwzapalne Immunosupresja Leki biologiczne
Starcza ATTR	Prawidłowa transtyretyna (tzw. wild-type)	Wiek > 80 lat Wiek > 85 lat u 25% osób	Serce (głównie u mężczyzn), więzadła, ścięgna, płuca	Rdzeń nerki, szczególnie brodawki nerkowe; nie zajmuje kłębuszków	Badania obrazowe, wykluczenie AL	Leczenie objawowe
ALECT2	Czynnik drugi chemotaktyczny leukocytów (ang. leukocyte chemoattract factor 2)	Nieznana (polimorfizm genu LECT2?)	Głównie nerki, nieco rzadziej wątroba Mierne liczne przypadki zającia nadnerczy, jelit, śledziony	Złogi głównie w śródmiaższu kory, często z towarzyszącym odczynem zapalnym Kłębuszki zajęte w 70% przypadków, niekiedy złogi w naczyniach tętnicznych Klinicznie powoli postępująca niewydolność nerek, białkomocz zwykle niewielki	Typowanie amyloidu	Leczenie objawowe
AApoAIV	Apolipoproteina A-IV	Nieznana	Dominują zmiany w rdzeniu nerki	Postępująca niewydolność nerek, zwykle bez towarzyszącego białkomoczu	Typowanie amyloidu	Leczenie objawowe
Aβ <sub>2</sub> M	Prawidłowa beta <sub>2</sub> -mikroglobulina	Wieloletnia dializoterapia przy użyciu błon low-flux	Zespół cieśni nadgarstka Układ mięśniowo-szkieletowy Brak zającia nerek	Nie występują	Wywiad i typowe objawy	Hemodiafiltracja Przeszczepienie nerki

Tabela 2. Amyloidozy układowe uwarunkowane genetycznie, w których opisano zmiany w nerkach\*  
 Table 2. Hereditary systemic amyloidoses with renal involvement\*\*

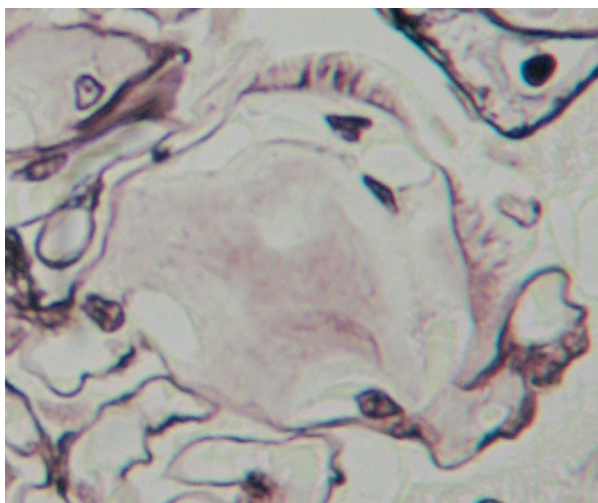
Typ amyloidozy	Białko prekursorowe	Zmutowany gen	Zajęcie nerek, dystrybucja złogów w poszczególnych kompartmentach tkanki nerkowej	Kliniczne objawy zajęcia nerek	Objawy pozanerkowe
Rodzinna ATTR	Nieprawidłowa transtyretyna	TTR	Rzadko, występuje w przypadku niektórych mutacji (np. <i>Leu75Pro</i> )	Zajęcie nerek w przypadku niektórych mutacji (ok. 30% przypadków) Typowe objawy: białkomocz i niewydolność nerek	Rodzinna polineuropatia amyloidowa (zwykle mutacja <i>Val30Met</i> ); rodzinna kardiomiopatia amyloidowa (zwykle mutacja <i>Val122Ile</i> ); rodzinna amyloidoza opon mózgowych (mutacja <i>Asp18Gly</i> )
AFib	Nieprawidłowy łańcuch alfa fibrynogenu	FGA	Amyloid zajmuje selektywnie kłębuszki	Białkomocz i niewydolność nerek	Niekiedy złogi amyloidu w wątrobie
AApoAI	Nieprawidłowa apolipoproteina A-I	APOA1	Typowe są zmiany w zrebie głębszych warstw rdzenia nerki, u części chorych złogi są obecne także w zrebie kory; nie zajmują kłębuszków	Powoli postępująca niewydolność nerek	W części przypadków złogi w sercu, wątrobie, obwodowym układzie nerwowym, jądrach, krtani i skórze
AApoAII	Nieprawidłowa apolipoproteina A-II	APOA2	Złogi amyloidu w kłębuszkach i ścianach naczyń tętniczych	Białkomocz nerczycowy i niewydolność nerek	Niekiedy złogi amyloidu w wątrobie, skórze, sercu i nadnerczach
AApoCII	Nieprawidłowa apolipoproteina C-II	APOC2	Złogi amyloidu w kłębuszkach i tkance zębowej rdzenia	Białkomocz nerczycowy i niewydolność nerek	Brak danych
AApoCIII	Nieprawidłowa apolipoproteina A C-III	APOC3	Złogi amyloidu w korze i rdzeniu	Niewydolność nerek, niewielki białkomocz	Zespół suchości
ALys	Nieprawidłowy lizozym	LYZ	Złogi amyloidu w kłębuszkach, ścianach naczyń tętniczych i w zrebie rdzenia	Niewydolność nerek i białkomocz, zwykle niewielki	Złogi amyloidu w wątrobie, przewodzie pokarmowym, skórze, śledzionie, węzłach chłonnych, płucach, tarczycy
AGel	Nieprawidłowa gelsolina	GSN	Zajęcie nerek nie jest typowe, jeśli występuje, to dotyczy głównie kłębuszków	Białkomocz, często nerczycowy, niewydolność nerek występuje u homozygot	Typowo: neuropatia nerwów czaskowych (ang. <i>cranial neuropathy</i> ) i zajęcie rogówki (ang. <i>corneal lattice dystrophy</i> )

\*\*Wrodzone amyloidozy układowe bez zajęcia nerek: ACys, rodzinna Aβ<sub>2</sub>M, APrP(AScr), ABri(ADan [5])hereditary systemic amyloidoses without renal involvement: ACys, Familial Aβ<sub>2</sub>M, APrP(AScr), ABri(ADan [5])



**Rycina 2.** Obraz ultrastrukturalny włókienek amyloidu w rejonie podnabłonkowym kapilar kłębuszkowych (mikroskopia elektronowa)

**Figure 2.** Amyloid deposits form spikes in the subepithelial region of glomerular capillaries (electron microscopy)



**Rycina 3.** Złogi amyloidu w mezangium nie barwią się solami srebra; w rejonie podnabłonkowym amyloid tworzy srebrnoochłonne wypustki (srebrzenie metodą Jonesa, powiększenie  $\times 400$ )

**Figure 3.** Amyloid deposits do not stain with silver in the mesangium, whereas in the subepithelial region they form silver-positive spikes (silver stain according to Jones,  $\times 400$ )

w wielu formach amyloidozy mogą dopełniać tak niespecyficzne objawy, jak: zmęczenie, duszność, ból, chudnięcie, wyniszczenie, obrzęki, biegunka, zaparcia, zaburzenia erekcji, hipotonia ortostatyczna, hepatomegalia, splenomegalia, krwawienie z prze-

wodu pokarmowego, niedoczynność tarczycy, a także niedoczynność kory nadnerczy [4, 10, 35].

### Biopsja nerki

Amyloidoza jest rozpoznaniem dokonywanym na podstawie badania histopatologicznego. W przypadku klinicznego podejrzenia tej choroby najczęściej badanym materiałem jest tkanka tłuszczowa z fałdu brzusznego lub biopsja śluzówki jamy ustnej. W przypadkach, gdy obraz kliniczny jest niecharakterystyczny i nie nasuwa podejrzenia amyloidozy, chorobę tę najczęściej rozpoznaje się w bioptacie nerki pobranym w ramach diagnostyki białkomoczu [4, 38]. Biopsja nerki pozwala na rozpoznanie amyloidozy ze 100-procentową pewnością, ale także na określenie jej typu, wykazanie lub wykluczenie współistniejącej nefropatii [6, 38].

Podstawowym przeciwwskazaniem do wykonania biopsji nerki jest brak zgody chorego. Do względnych przeciwwskazań zalicza się: znaczne zaburzenie czynności nerek, pewne zaburzenia anatomiczne (np. liczne torbiele), źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, obecność tylko jednej nerki, skazę krwotoczną (np. niedobór czynnika X w przebiegu amyloidozy AL) [3]. Należy jednak pamiętać, że w doświadczonych rękach ryzyko powikłań biopsji nerki jest małe.

Osobnym problemem jest zasadność wykonywania biopsji nerki w przypadku amyloidozy już

rozpoznanej (np. na podstawie biopsji tkanki podskórnej, błony śluzowej itd.). Biopsja może być uzasadniona potrzebą ustalenia stopnia zaawansowania amyloidozy nerek, wykluczenia innych przyczyn ich uszkodzenia czy określenia typu amyloidozy.

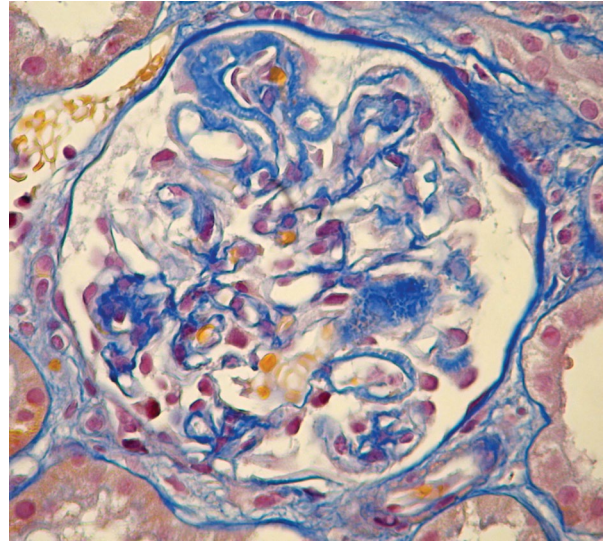
### Diagnostyka histopatologiczna

Amyloid jest zdefiniowany obecnością zorganizowanych, chaotycznie względem siebie ułożonych (obraz ultrastrukturalny) włókienek o średnicy 10–12 nm, które w mikroskopie świetlnym wykazują zielone lub silnie żółte zabarwienie w świetle spolaryzowanym po zabarwieniu czerwinią Kongo. Złogi te są słabo PAS-dodatnie i w większości nie wybarwiają się solami srebra. Srebrnochłonność złogów ujawnia się głównie w ich lokalizacji podnabłonkowej w kapilarach kłębuszkowych, gdzie tworzą układ bardziej uporządkowany niż w innych lokalizacjach. W barwieniu AFOG (*acid fuchsin orange G*) złogi amyloidu przyjmują intensywne niebieskie zabarwienie (ryc. 4, 5).

Kongofilność amyloidu bywa niekiedy trudna do uchwycenia. Trudności w identyfikacji złogów kongofilnych występują w przypadkach, gdy jest ich bardzo niewiele (dotyczy najczęściej przypadków amyloidozy AL, w których biopsję nerki wykonuje się na bardzo wczesnym etapie deponowania amyloidu). Zmniejszona kongofilność może być także uwarunkowana właściwościami fizykochemicznymi amyloidu, co także najczęściej dotyczy amyloidu AL.

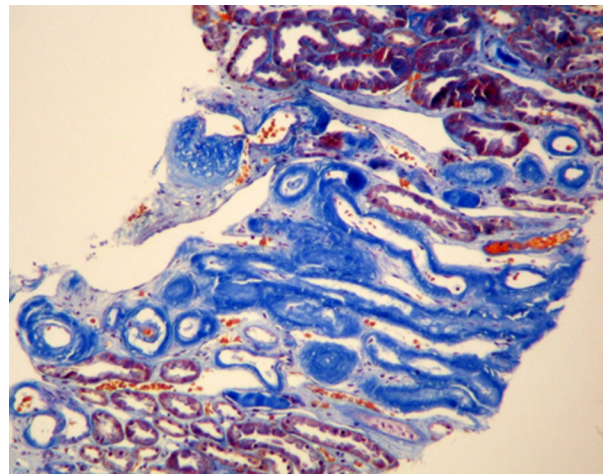
Zarówno obfitość, jak i lokalizacja złogów amyloidu w tkance nerkowej mogą być pomocne w ustalaniu podtypu choroby (tab. 1, 2). Jak już wspomniano, charakterystycznym zjawiskiem w amyloidozie AL jest występowanie dużej utraty białka już na wczesnym etapie deponowania złogów, gdy są one bardzo skąpe, co wiąże się z wysokim ryzykiem ich przeoczenia i postawienia fałszywej diagnozy przyczyn białkomoczu. W pozostałych typach amyloidozy białkomocz (jeśli występuje) narasta powoli, osiągając poziom nerczycowy przy znacznej obfitości złogów.

W każdym przypadku konieczne jest ustalenie typu amyloidozy metodami obiektywnymi. Na poziomie diagnostyki histopatologicznej służą temu badania immunomorfologiczne, w których stosuje się przeciwciała skierowane przeciwko różnym białkom amyloidogennym: lekkim łańcuchom lambda i kappa, ciężkim łańcuchom immunoglobulin, białku amyloidowemu A, fibrynogenowi, TTR i innym. Zależnie od sposobu wyznakowania przeciwciał interpretacji uzyskanej reakcji dokonuje się



**Rycina 4.** Niebieskie złogi amyloidu wzdłuż okonturowania niektórych kapilar i w mezangium jednego z segmentów kłębuszkowych (barwienie AFOG, powiększenie  $\times 400$ )

**Figure 4.** Blue amyloid deposits are localized along some of capillaries contours and in the mesangium (AFOG stain,  $\times 400$ )



**Rycina 5.** Niebieskie złogi amyloidu w śródmiązgu kory nerki (barwienie AFOG, powiększenie  $\times 100$ )

**Figure 5.** Blue amyloid deposits are seen in the renal interstitium, along tubular basement membranes and within arterial walls (AFOG stain,  $\times 100$ )

w mikroskopie świetlnym lub fluorescencyjnym. Niestety ta forma diagnostyki jest obciążona wysokim ryzykiem uzyskania wyników zarówno fałszywie ujemnych, jak i fałszywie dodatnich. W przypadku immunomorfologicznego oznaczania w złogach amyloidu lekkiego łańcucha lambda istnieje



znaczące ryzyko uzyskania wyniku fałszywie ujemnego. Wynika to z częstego w przypadku amyloidozy AL zjawiska zmian konformacyjnych w patologicznym, amyloidogennym łańcuchu lambda, które mogą dotyczyć rejonu determinującego powinowactwo do wykrywającego je przeciwciała. Z kolei przeciwciała skierowane przeciwko białku amyloidowemu A wykazuje niekiedy niespecyficzną dodatnią reakcję z innymi białkami amyloidowymi, co zwiększa ryzyko fałszywego rozpoznania amyloidozy AA. Inną metodą definiowania typu amyloidozy jest wykrywanie złogów amyloidu za pomocą mikroskopu elektronowego z zastosowaniem przeciwciał znakowanych solami złota. Ta metoda jest szczególnie polecana do wykrywania amyloidozy AL (ze względu na wysoki odsetek fałszywie ujemnych oznaczeń immunofluorescencyjnych).

Poza badaniami histopatologicznymi i immunomorfologicznymi rozpoznanie typu amyloidozy często wymaga również zastosowania techniki spektrometrii mas (AApoAII, AApoAIV, ALECT2, AFib, AGel, ATTR), a także badań genetycznych ukierunkowanych na wykrycie określonych amyloidogennych mutacji czy też polimorfizmów (ATTR, AFib).

### **Badanie histopatologiczne tkanki innej niż nerkowa**

W przypadku braku możliwości wykonania biopsji nerki badaniem można objąć tkankę pobraną z innej lokalizacji [4]. Biopsję podskórnej tkanki tłuszczowej charakteryzuje czułość 60–85% — największa w odniesieniu do amyloidu AL, mniejsza w przypadku amyloidu A, a najmniejsza w postaciach uwarunkowanych genetycznie [3, 39]. Ze względu na łatwość pobrania materiału badanie podskórnej tkanki tłuszczowej powinno być wykonywane na wczesnym etapie diagnostyki, zwłaszcza jeśli istnieją przeciwwskazania do bardziej inwazyjnych procedur. Poszukiwanie złogów amyloidu w tkance tłuszczowej nie znajduje zastosowania w diagnostyce amyloidozy związanej z dializoterapią [12]. W diagnostyce amyloidozy wykonuje się także biopsje błony śluzowej odbytnicy, dziąsła lub małych gruczołów ślinowych dolnej wargi oraz szpiku kostnego [4, 39].

### **Diagnostyka kliniczna ukierunkowana na określenie typu amyloidozy**

#### **Amyloidozę łańcuchów lekkich/ciężkich (AL/AH)**

Każde rozpoznanie amyloidozy u chorego wcześniej zupełnie zdrowego w pierwszej ko-

lejności powinno nasunąć podejrzenie typu AL. Jest to najczęstszy typ amyloidozy, o relatywnie szybkim przebiegu klinicznym i złym rokowaniu w przypadkach chorych nieleczonych lub leczonych zbyt późno. Sformułowanie rozpoznania lub podejrzenia amyloidozy AL/AH jest równoznaczne z koniecznością wdrożenia diagnostyki ukierunkowanej na wykrycie gammapatii monoklonalnej: badanie szpiku, proteinogram, oznaczenie białka monoklonalnego we krwi i moczu, oznaczenie stężeń wolnych łańcuchów lekkich (FLC, *free light chains*) we krwi z określeniem ich stosunku [40]. W amyloidozie AL białkiem amyloidogennym są najczęściej monoklonalne łańcuchy lekkie lambda [33, 41]. Problemem może być interpretacja wyników u chorych z niewydolnością nerek, ponieważ stężenie FLC i wzajemny stosunek ilości obu rodzajów łańcuchów zmienia się nieco w przypadku obniżonego GFR [15]. U osób z prawidłowym GFR prawidłowy stosunek kappa do lambda wynosi 0,26–1,65, a u chorych z niewydolnością nerek — 0,37–3,17 (im niższe GFR, tym wyższa wartość kappa/lambda) [36].

Należy podkreślić, że mediana odsetka plazmacytów w szpiku u pacjentów z amyloidozą AL wynosi 9%, u około 40% pacjentów z AL odsetek ten przekracza 10%, a tylko u 10–20% spełnia kryteria rozpoznania szpiczaka plazmacytowego, dlatego poza określeniem komórkowości szpiku tak ważne jest badanie klonalności plazmacytów [3, 9, 42]. W niektórych przypadkach amyloidozę AL rozwija się w przebiegu złośliwych rozrostów z limfocytów B. W trepanobiopsji szpiku złogi kongofilne stwierdza się u około 50% chorych na amyloidozę AL [39].

Amyloidozę AH jest bardzo rzadkim schorzeniem, w którym białkiem prekursorowym jest monoklonalny ciężki łańcuch immunoglobuliny. Diagnostyka jest trudna w związku z wysokim ryzykiem uzyskania fałszywie ujemnych wyników oznaczeń immunohistochemicznych [43].

#### **Amyloidozę AA**

Charakterystycznym klinicznym objawem towarzyszącym rozwojowi amyloidozy AA jest wieloletnie podwyższenie wartości markerów stanu zapalnego (odczynu Biernackiego [OB], białka C-reaktywnego [CRP, *C-reactive protein*], SAA). Częstymi przyczynami choroby są reumatoidalne i młodzieńcze zapalenia stawów [9, 44, 45]. W krajach europejskich dość często przyczyną amyloidozy są także choroby zapalne jelit (zdarza się, że chorobę Crohna rozpoznaje się już po rozpoznaniu amyloidozy) [46]. W przeszłości

dominującymi przyczynami amyloidozy AA były przewlekłe infekcje: zapalenia kości, rozstrzenia oskrzeli, gruźlica, nadal częste w Afryce i Azji. W Turcji, a także wśród Żydów sefardyjskich, Arabów, Ormian, Greków i Włochów najczęstszą przyczyną (21–64% przypadków) amyloidozy AA jest rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF, *familial mediterranean fever*) [14, 38, 47]. Mniej częste przyczyny amyloidozy AA to inne genetycznie uwarunkowane zespoły gorączek nawrotowych: zespół gorączki nawrotowej zależny od receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS, *tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome*), zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS, *hyperimmunoglobulin D syndrome*), kriopirynozależny zespół gorączek nawrotowych (CAPS, *cryopyrin-associated periodic syndrome*), obejmujący rodzinny autozapalny zespół reakcji na zimno i zespół Muckle’a-Wellsa [48]. Przykładami innych rzadkich przyczyn są choroba Castelmanna, niektóre nowotwory i zapalenia naczyń [1, 3, 10]. Nawet w najlepszych ośrodkach u 6% pacjentów przyczyna amyloidozy AA pozostaje niezidentyfikowana [10].

### Amyloidoza transtyretynowa

Najczęstszym dziedzicznym typem amyloidozy jest ATTR. W jej obrazie klinicznym dominuje polineuropatia lub kardiomiopatia, zajęcie nerek jest mniej typowe. Choroba jest uwarunkowana genetycznie, często występuje w Portugalii, Japonii, Brazylii, niektórych rejonach Szwecji [13, 49]. Bywa rozpoznawana także w Polsce [50]. Duże znaczenie u chorych z zajęciem serca mają diagnostyka obrazowa i badanie genetyczne. W większości przypadków amyloidozy badania obrazowe mają znaczenie jedynie pomocnicze, mimo że narządy, w których odkładają się złogi amyloidu, są powiększone i mają charakterystyczny obraz makroskopowy [51]. Wyjątkiem jest rozwijająca się w często w przebiegu ATTR (a także typu AL) amyloidoza serca, charakteryzująca się bardzo typowym obrazem echokardiograficznym. Diagnostyka oparta na badaniu rezonansu magnetycznego i scyntygrafii serca z użyciem izotopów stosowanych w scyntygrafii kości, tj.  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD,  $^{99m}\text{Tc}$ -PYP i  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDF, pozwala rozpoznać ATTR ze 100-procentową pewnością u chorych, u których wykluczono obecność białka monoklonalnego [52].

### Rzadkie postaci amyloidozy

W ukierunkowaniu diagnostyki mogą pomóc wywiad rodzinny, pochodzenie etniczne (np. ALECT2 u Latynosów), objawy pozanerkowe (np. neuropatia nerwów czaszkowych i dystrofia

rogówki w amyloidozie AGel) lub charakterystyczny obraz histopatologiczny (izolowane zajęcie kłębuszków w AFib) [19, 20, 53]. Jednak podstawą nowoczesnej diagnostyki rzadszych postaci jest typowanie amyloidu w tkankach oraz badaniach genetycznych. Typowanie amyloidu jest możliwe za pomocą badań immunohistochemicznych [54], spektrometrii mas [24] oraz mikroskopii immunoelektronowej [55]. Badania genetyczne pozwalają na rozpoznanie wielu rzadkich postaci rodzinnych amyloidoz oraz umożliwiają diagnostykę gorączek periodycznych prowadzących do amyloidozy AA [4, 47, 48, 53].

W Polsce diagnostyka amyloidozy, szczególnie jej rzadkich postaci, nadal stanowi duży problem. W przypadkach niejednoznacznych, niejasnych, w których dostępne dane nie pozwalają na pewne rozpoznanie amyloidozy A, AL/AH, a także w przypadku podejrzenia innych typów amyloidozy, chorzy są najczęściej kierowani do ośrodków zagranicznych.

Wykonywanie badań przesiewowych w kierunku amyloidozy w populacji ogólnej nie znalazłoby uzasadnienia ekonomicznego. Wartość tego typu badań w grupach osób szczególnie narażonych na wystąpienie tej choroby (np. u pacjentów z niektórymi przewlekłymi stanami zapalnymi) także nie jest pewna [44, 45, 56]. Niezwykle ważne jest natomiast wprowadzenie precyzyjnie zdefiniowanych algorytmów postępowania u osób z określonymi objawami, takimi jak zespół nerczycowy, przewlekła choroba nerek o niejasnej etiologii, kardiomiopatia rozstrzeniowa *etc.*

## Leczenie chorych na amyloidozę

### Leczenie choroby podstawowej

Podstawą leczenia jest zahamowanie produkcji białka prekursorowego (tab. 1, 2) [1]. W przypadku amyloidozy AL oznacza to chemioterapię i przeszczepienie szpiku zależnie od występowania określonych czynników ryzyka [40]. Leczenie powinno się rozpocząć możliwie jak najszybciej, głównie ze względu na ryzyko rozwoju nieodwracalnych zmian w sercu i nerkach [1].

W amyloidozie AA, zależnie od przyczyny, obniżenie stężenia białka SAA osiąga się, lecząc przewlekłe zakażenie lub stosując leki przeciwzapalne, immunomodulujące, immunosupresyjne oraz wiele leków biologicznych hamujących reakcję zapalną [1]. Problemem jest częste występowanie powikłań infekcyjnych. U osób z amyloidozą AA leczonych anty-TNF ryzyko infekcji wzrasta 3-krotnie [57]. W przypadku postaci amyloidozy uwarunkowanych genetycznie, w których kodo-

wane przez zmutowany gen białko prekursorowe jest produkowane w hepatocytach, skutecznym leczeniem jest przeszczepienie wątroby. Leczenie to stosowano w amyloidozach ATTR, AApoA1 i AFib [1, 2, 13].

W terapii stosuje się także preparaty mające spowalniać proces amyloidogenezy poprzez stabilizację białka prekursorowego lub hamowanie fibrylogenezy, a także leki przyspieszające uwalnianie amyloidu z tkanek [1]. Dzięki zawartemu w niej, hamującemu amyloidogenezę przeciwutleniaczowi — galusanowi epigallokatechiny (EGCG, *epigallochatechin-3-gallate*) — spożywanie dużych ilości zielonej herbaty miałyby wywierać korzystne działanie na złogi amyloidu AL i ATTR [1]. Z kolei w terapii ATTR duże nadzieje są związane z lekami stabilizującymi tetramer TTR. Dwa takie leki, diflunisal i tafamidis, są obecnie przedmiotem badań klinicznych. Innym lekiem o potencjalnie korzystnym działaniu w ATTR jest tolkapon (stosowany dotychczas w terapii choroby Parkinsona) [1, 13]. Obiecujące wydają się także wyniki stosowania doksycykliny i kwasu tauroursodeoksycholowego, leków wywołujących dysagregację włókien amyloidu w amyloidozie serca wikłającej ATTR (oba te leki) i AL (doksycyklina) [13, 58, 59]. W leczeniu amyloidozy AA natomiast stosuje się eprodisat — lek, który wiąże się z białkiem SAA, hamując w ten sposób jego polimeryzację i odkładanie się w postaci amyloidu [1, 13, 57, 60].

W różnych typach amyloidozy badana jest także skuteczność leków wiążących surowiczy amyloid P (SAP, *serum amyloid P*). Białko to jest stałym, stabilizującym składnikiem każdego typu amyloidu, dlatego obniżenie jego stężenia w surowicy miałyby hamować deponowanie amyloidu w tkankach. Prowadzone są badania kliniczne przeciwiał anty-SAP oraz leku o nazwie CPHPC (*R-1-[6-[R-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl]-6-oxo-hexanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid*) [1, 13, 57, 61, 62].

### Leczenie objawowe

Poza chorobą podstawową terapii wymagają także zespoły chorobowe wtórne do amyloidozy, takie jak zespół nerczycowy, niewydolność nerek, niewydolność krążenia, hipotensja, polineuropatia i niedożywienie. Znaczącym problemem klinicznym jest leczenie pacjentów znacznie przewodnionych. Podstawą leczenia są natiuretyczne leki moczopędne. Stanowi to problem u chorych z niskim ciśnieniem i hiponatremią. Najskuteczniejsze leki to diuretyki pętłowe, ale często stosuje się kilka diuretyków z różnych grup. Ryzyko hiponatremii jest najwyższe w przypadku stosowania leków tia-

zydowych. Teoretycznie skutecznym lekami u chorych z hiponatremią powinny być waptany, brakuje jednak badań nad nimi w amyloidozie. Hospitalizowanym chorym, u których leczenie odwadniające jest nieskuteczne, podaje się dożylnie albuminę. Przy nieskuteczności leczenia, w ciężkich przypadkach, wykonuje się izolowaną ultrafiltrację lub rozpoczyna leczenie nerkozastępcze.

Hiponatremia wiąże się głównie z przewodnieniem. W różnicowaniu należy brać pod uwagę niedoczynność kory nadnerczy i zespół nadmiernej utarty soli w przebiegu uszkodzenia cewek nerkowych. Zwiększenie podaży soli w postaci doustnej lub dożylniej nie jest polecane, ponieważ prowadzi do zwiększonej retencji wody. Substytucję sodu stosuje się tylko krótkotrwale u chorych z objawową hiponatremią lub jeśli występuje nadmierna utrata sodu z nerkami.

Nie ma dowodów świadczących o skuteczności klasycznych leków nefroprotektoryjnych w amyloidozie nerek. Wydaje się, że leki blokujące układ renina–angiotensyna–aldosteron i statyny nie wpływają na naturalny przebieg choroby [63]. U chorych z hipoalbuminemią w okresie intensywnego odwadniania ważne jest stosowanie leków przeciwkrzepliwych.

Jedną z głównych przyczyn zgonu w przebiegu amyloidozy jest wyniszczenie, będące najczęściej powikłaniem zespołów nerczycowego i/lub złego wchłaniania. Ze względu na ryzyko kacheksji nie zaleca się ograniczania białka w diecie [38].

Szacuje się, że około 42% pacjentów z amyloidozą AL wymaga leczenia nerkozastępczego [64]. Nie ma danych wskazujących na różnice w skuteczności stosowania sztucznej nerki i dializy otrzewnowej, należy jednak wspomnieć, że dializa otrzewnowa obciąża pacjenta wyższym ryzykiem pogłębienia hipoalbuminemii [38], z kolei tradycyjna hemodializa może być źle tolerowana przez chorych z często występującą hipotensją ortostyczną [35].

### Rokowanie

Średnie przeżycie u nieleczonych chorych na amyloidozę AL wynosi 6–12 miesięcy, a na amyloidozę AA — 3–4 lata [13]. Najgorsze rokowanie wiąże się z zajęciem serca i nerek. Czynnikiem ryzyka zgonu są także wyniszczenie i zakażenia [38]. Rokowanie zależy głównie od tempa obniżenia stężenia białek prekursorowych w surowicy krwi chorego [11, 38, 41]. W dwóch najczęstszych typach amyloidozy stosowane wspólnie leki umożliwiają dynamiczne obniżenie stężenia za-

równowartości monoclonalnych łańcuchów lekkich, jak i białka SAA [1, 2]. W przypadku amyloidozy AL celem jest normalizacja stężenia wolnych łańcuchów lekkich i stosunku kappa do lambda, a w przypadku amyloidozy AA — obniżenie stężenia SAA do wartości poniżej 3 mg/l. U chorych na amyloidozę AA 10-letnie przeżycie przekracza 90% przy wartości SAA poniżej 10 mg/l, lecz maleje do mniej niż 40%, gdy SAA utrzymuje się na poziomie ponad 10 mg/l [13].

Warto podkreślić, że u chorych na amyloidozę nerek ilość traconego z moczem białka nie odzwierciedla jednoznacznie obfitości kłębuszkowych złogów amyloidu. Białkomocz ma charakter nieselektywny; wiąże się z utratą głównie albumin, a wynika ze strukturalnego uszkodzenia kłębuszków. Szybkie obniżenie wartości wolnych łańcuchów lub białka SAA we krwi przekłada się zwykle na zmniejszenie utraty białka z moczem, nie eliminuje jednak tej utraty. Do pełnej remisji białkomoczu dochodzi zwykle powoli, niekiedy po kilku latach od zakończenia leczenia choroby podstawowej.

### Szczególne sytuacje kliniczne

W ostatnich dziesięcioleciach, amyloidoza układowa, z choroby o złym rokowaniu i krótkim czasie przeżycia stała się chorobą przewlekłą. Wieloletnie przeżycie powoduje, że chorzy kwalifikowani są do transplantacji niewydolnych z powodu amyloidozy narządów, a chorujące młode kobiety mogą realizować marzenia o macierzyństwie.

### Przeszczepienie nerki u chorego na amyloidozę

Stanowi najlepszą metodę leczenia nerkoza-stepczego. W amyloidozie chorych dializowanych transplantacja jest metodą leczenia z wyboru [12, 65, 66]. W przypadkach amyloidozy o powolnym przebiegu, jak AA, nie ma przeciwwskazań do przeszczepienia narządowego. Najwięcej dostępnych danych dotyczy biorców nerki z amyloidozą w przebiegu FMF. Chorzy ci, po przeszczepieniu kontynuują leczenie przeciwzapalne kolchicyną. Wskaźnik nawrotu amyloidozy w nerce przeszczepionej po 6–7 latach od transplantacji wynosi w tej grupie biorców 4–19,5% [1, 46]. Wyniki przeszczepienia są wśród osób z amyloidozą AA gorsze niż w pozostałej populacji biorców, charakteryzuje ich także podwyższone ryzyko zakażeń bakteryjnych i infekcji oportunistycznych [1, 46].

Dane dotyczące przeszczepienia nerek w u chorych z AL są niejednoznaczne, a doświadczenia niewielkie. Dzięki skutecznemu leczeniu hemato-

logicznemu gammopatii monoclonalna o znaczeniu nerkowym (MGRS, *monoclonal gammopathy of renal significance*), w tym amyloidoza, nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do przeszczepienia [9]. Ze względu na powikłania pozanerkowe tylko niewielu jednak pacjentów z amyloidozą AL może być kwalifikowanych do przeszczepienia narządu. U chorych na amyloidozę AL średnie 5-letnie przeżycie po transplantacji nerki wynosi 67%, po przeszczepieniu serca 45%, a po przeszczepieniu wątroby 22% [64]. Wśród chorych z amyloidozą AL średni czas przeżycia biorców nerki jest dłuższy niż chorych dializowanych i wynosi 5,8–6,5 roku, obie grupy trudno jest jednak porównać ze względu na ich odmienną charakterystykę [64, 67]. Dobre wyniki uzyskiwano po przeszczepieniu nerki u chorych z dziedzicznymi amyloidozami: AApoAI, ALys i AFib [67]. U chorych z postaciami genetycznymi wykonywano także jednoczesne przeszczepienia wątroby i nerki [3].

### Ciąża u chorych na amyloidozę

Dostępne w piśmiennictwie dane na temat ciąży u chorych na amyloidozę dotyczą przede wszystkim, choć nie jedynie, pacjentek z typem AA powstałym w przebiegu gorączki śródziemnomorskiej [68–70]. Wydaje się, że amyloidoza jako taka nie wpływa na przebieg ciąży; głównym problemem są zaburzenia związane z zespołem nerczycowym i niewydolnością nerek.

### Piśmiennictwo

1. Nuvolone M, Merlini G. Systemic amyloidosis: novel therapies and role of biomarkers. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32(5): 770–780, doi: 10.1093/ndt/gfw305, indexed in Pubmed: 27540044.
2. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016; 387(10038): 2641–2654, doi: 10.1016/S0140-6736(15)01274-X, indexed in Pubmed: 26719234.
3. Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(12): 3458–3471, doi: 10.1681/ASN.2006050460, indexed in Pubmed: 17093068.
4. Picken MM. Amyloidosis — where are we now and where are we heading? *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134(4): 545–551, doi: 10.1043/1543-2165-134.4.545, indexed in Pubmed: 20367306.
5. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016; 23(4): 209–213, doi: 10.1080/13506129.2016.1257986, indexed in Pubmed: 27884064.
6. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003; 349(6): 583–596, doi: 10.1056/NEJM-ra023144, indexed in Pubmed: 12904524.
7. Harris DL, King E, Ramsland PA, et al. Binding of nascent collagen by amyloidogenic light chains and amyloid fibrillogenesis in monolayers of human fibrocytes. *J Mol Recognit*. 2000; 13(4): 198–212, doi: 10.1002/1099-1352(200007/08)13:4<198::AID-JMR499>3.0.CO;2-D, indexed in Pubmed: 10931557.

8. Milani P, Merlini G, Palladini G. Kidney Involvement in light chain amyloidosis. *J Onco-Nephrol.* 2018; 1(2): 110–119, doi: [10.5301/jo-n.5000020](https://doi.org/10.5301/jo-n.5000020).
9. Mehtat Ünlü Ş, Özsan H, Sarioğlu S. The scope of kidney affection in monoclonal gammopathies at all levels of clinical significance. *Turk J Haematol.* 2017; 34(4): 282–288, doi: [10.4274/tjh.2017.0197](https://doi.org/10.4274/tjh.2017.0197), indexed in Pubmed: 28832010.
10. Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007; 356(23): 2361–2371, doi: [10.1056/NEJMoa070265](https://doi.org/10.1056/NEJMoa070265), indexed in Pubmed: 17554117.
11. Ojile N, Brake M. Urethral amyloidosis in a patient with IgA nephropathy after renal transplant. *Cureus.* 2017; 9(5): e1296, doi: [10.7759/cureus.1296](https://doi.org/10.7759/cureus.1296), indexed in Pubmed: 28680784.
12. Nienhuis HLA, Bijzet J, Hazenberg BPC. The prevalence and management of systemic amyloidosis in western countries. *Kidney Dis (Basel).* 2016; 2(1): 10–19, doi: [10.1159/000444206](https://doi.org/10.1159/000444206), indexed in Pubmed: 27536687.
13. Ayar Y, Ersoy A, Oksuz MF, et al. Clinical outcomes and survival in AA amyloidosis patients. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017; 57(6): 535–544, doi: [10.1016/j.rbre.2017.02.002](https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.02.002), indexed in Pubmed: 29173691.
14. Murakami Y, Hattori S, Sugiyama F, et al. A case of primary (AL) amyloidosis with predominantly vascular amyloid deposition in the kidney. *CEN Case Rep.* 2015; 4(2): 151–156, doi: [10.1007/s13730-014-0157-7](https://doi.org/10.1007/s13730-014-0157-7), indexed in Pubmed: 28509092.
15. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol.* 2013; 161(4): 525–532, doi: [10.1111/bjh.12286](https://doi.org/10.1111/bjh.12286), indexed in Pubmed: 23480608.
16. Krupa B, Stolarczyk J. Clinical and morphological aspects of renal amyloidosis and uremia. *Pol Arch Med Wewn.* 1961; 31: 107–118, indexed in Pubmed: 13754602.
17. Larsen CP, Ismail W, Kurtin PJ, et al. Leukocyte chemotactic factor 2 amyloidosis (ALECT2) is a common form of renal amyloidosis among Egyptians. *Mod Pathol.* 2016; 29(4): 416–420, doi: [10.1038/modpathol.2016.29](https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.29), indexed in Pubmed: 26867784.
18. Real de Asúa D, Costa R, Contreras MM, et al. Clinical characteristics of the patients with systemic amyloidosis in 2000–2010. *Rev Clin Esp (Barc).* 2013; 213(4): 186–193, doi: [10.1016/j.rce.2012.09.001](https://doi.org/10.1016/j.rce.2012.09.001), indexed in Pubmed: 23246354.
19. von Hutten H, Mihatsch M, Lobeck H, et al. Prevalence and origin of amyloid in kidney biopsies. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33(8): 1198–1205, doi: [10.1097/PAS.0b013e3181abdfa7](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181abdfa7), indexed in Pubmed: 19561448.
20. Liberek T, Cackowska M, Krol E, et al. Sp151renal amyloidosis — a common cause of nephrotic syndrome in older patients. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2017; 32(Suppl 3): iii155–iii155, doi: [10.1093/ndt/gfx141.sp151](https://doi.org/10.1093/ndt/gfx141.sp151).
21. Panizo N, Rivera F, López-Gómez JM. Spanish Registry of Glomerulonephritis. Decreasing incidence of AA amyloidosis in Spain. *Eur J Clin Invest.* 2013; 43(12): 767–773, doi: [10.1111/eci.12097](https://doi.org/10.1111/eci.12097).
22. Scarpioni R, Ricardi M, Albertazzi V, et al. Dialysis-related amyloidosis: challenges and solutions. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2016; 9: 319–328, doi: [10.2147/IJNRD.S84784](https://doi.org/10.2147/IJNRD.S84784), indexed in Pubmed: 27994478.
23. Cornwell GG, Murdoch WL, Kyle RA, et al. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *Am J Med.* 1983; 75(4): 618–623, doi: [10.1016/0002-9343\(83\)90443-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)90443-6), indexed in Pubmed: 6624768.
24. Sethi S, Theis JD. Pathology and diagnosis of renal non-AL amyloidosis. *J Nephrol.* 2018; 31(3): 343–350, doi: [10.1007/s40620-017-0426-6](https://doi.org/10.1007/s40620-017-0426-6), indexed in Pubmed: 28828707.
25. Said SM, Sethi S, Valeri AM, et al. Characterization and outcomes of renal leukocyte chemotactic factor 2-associated amyloidosis. *Kidney Int.* 2014; 86(2): 370–377, doi: [10.1038/ki.2013.558](https://doi.org/10.1038/ki.2013.558), indexed in Pubmed: 24451324.
26. Nasr SH, Dogan A, Larsen CP. Leukocyte cell-derived chemotaxin 2-associated amyloidosis: a recently recognized disease with distinct clinicopathologic characteristics. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10(11): 2084–2093, doi: [10.2215/CJN.12551214](https://doi.org/10.2215/CJN.12551214), indexed in Pubmed: 25873265.
27. Mereuta OM, Theis JD, Vrana JA, et al. Leukocyte cell-derived chemotaxin 2 (LECT2)-associated amyloidosis is a frequent cause of hepatic amyloidosis in the United States. *Blood.* 2014; 123(10): 1479–1482, doi: [10.1182/blood-2013-07-517938](https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-517938), indexed in Pubmed: 24415538.
28. Murphy CL, Wang S, Kestler D, et al. Leukocyte chemotactic factor 2 (LECT2)-associated renal amyloidosis: a case series. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56(6): 1100–1107, doi: [10.1053/ajkd.2010.08.013](https://doi.org/10.1053/ajkd.2010.08.013), indexed in Pubmed: 20951486.
29. Larsen CP, Kossman RJ, Beggs ML, et al. Clinical, morphologic, and genetic features of renal leukocyte chemotactic factor 2 amyloidosis. *Kidney Int.* 2014; 86(2): 378–382, doi: [10.1038/Ki.2014.11](https://doi.org/10.1038/Ki.2014.11), indexed in Pubmed: 24522497.
30. Lu XJ, Chen J, Yu CH, et al. LECT2 protects mice against bacterial sepsis by activating macrophages via the CD209a receptor. *J Exp Med.* 2013; 210(1): 5–13, doi: [10.1084/jem.20121466](https://doi.org/10.1084/jem.20121466), indexed in Pubmed: 23254286.
31. Perkowska-Ptasinska A, Bartzczak A, Wagrowska-Danilewicz M, et al. Polish Society of Nephrology. Clinicopathologic correlations of renal pathology in the adult population of Poland. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; 32(Suppl 2): ii209–ii218, doi: [10.1093/ndt/gfw365](https://doi.org/10.1093/ndt/gfw365), indexed in Pubmed: 28339709.
32. Perkowska-Ptasinska A, Deborska-Materkowska D, Bartzczak A, et al. Kidney disease in the elderly: biopsy based data from 14 renal centers in Poland. *BMC Nephrol.* 2016; 17(1): 194, doi: [10.1186/s12882-016-0410-8](https://doi.org/10.1186/s12882-016-0410-8), indexed in Pubmed: 27884116.
33. Eirin A, Irazabal MV, Gertz MA, et al. Clinical features of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) with vascular-limited deposition in the kidney. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(3): 1097–1101, doi: [10.1093/ndt/gfr381](https://doi.org/10.1093/ndt/gfr381), indexed in Pubmed: 22067518.
34. Dasari S, Amin MdS, Kurtin PJ, et al. Clinical, biopsy, and mass spectrometry characteristics of renal apolipoprotein A-IV amyloidosis. *Kidney Int.* 2016; 90(3): 658–664, doi: [10.1016/j.kint.2016.04.003](https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.04.003), indexed in Pubmed: 27262366.
35. Tsukanov J, Fabbro ED. Palliative care and symptom management in amyloidosis: A review. *Curr Probl Cancer.* 2016; 40(5–6): 220–228, doi: [10.1016/j.currprobcancer.2016.09.006](https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2016.09.006), indexed in Pubmed: 27839745.
36. Shah M, Perazella M. AKI in multiple myeloma: paraproteins, metabolic disturbances, and drug toxicity. *J Onco-Nephrol.* 2017; 1(3): 188–197, doi: [10.5301/jo-n.5000030](https://doi.org/10.5301/jo-n.5000030).
37. Liangos O, Buettner-Herold M, Ketteler M, et al. Atypical case of AL amyloidosis with urinary erythrocyte casts. *Clin Nephrol Case Stud.* 2015; 3: 19–24, doi: [10.5414/CNCS108640](https://doi.org/10.5414/CNCS108640), indexed in Pubmed: 29043129.
38. Yilmaz M, Unsal A, Sokmen M, et al. Renal involvement in AA amyloidosis: clinical outcomes and survival. *Kidney Blood Press Res.* 2013; 37(1): 33–42, doi: [10.1159/000343398](https://doi.org/10.1159/000343398), indexed in Pubmed: 23548761.

39. Bhat A, Selmi C, Naguwa SM, et al. Currents concepts on the immunopathology of amyloidosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010; 38(2–3): 97–106, doi: [10.1007/s12016-009-8163-9](https://doi.org/10.1007/s12016-009-8163-9), indexed in Pubmed: [19626465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19626465/).
40. Jamrozia K, Milani P, Pula B, et al. Diagnostyka i leczenie amyloidozy AL. *Hematologia*. 2018; 9(3): 181–195, doi: [10.5603/Hem.2018.0024](https://doi.org/10.5603/Hem.2018.0024).
41. Rezk T, Lachmann HJ, Fontana M, et al. Prolonged renal survival in light chain amyloidosis: speed and magnitude of light chain reduction is the crucial factor. *Kidney Int*. 2017; 92(6): 1476–1483, doi: [10.1016/j.kint.2017.05.004](https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.05.004), indexed in Pubmed: [28729034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28729034/).
42. Leung N, Drosou ME, Nasr SH. Dysproteinemias and glomerular disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13(1): 128–139, doi: [10.2215/CJN.00560117](https://doi.org/10.2215/CJN.00560117), indexed in Pubmed: [29114004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29114004/).
43. Sethi S, Theis JD, Leung N, et al. Mass spectrometry-based proteomic diagnosis of renal immunoglobulin heavy chain amyloidosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(12): 2180–2187, doi: [10.2215/CJN.02890310](https://doi.org/10.2215/CJN.02890310), indexed in Pubmed: [20876678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20876678/).
44. Wiland P, Wojtala R, Goodacre J, et al. The prevalence of sub-clinical amyloidosis in Polish patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2004; 23(3): 193–198, doi: [10.1007/s10067-003-0842-y](https://doi.org/10.1007/s10067-003-0842-y), indexed in Pubmed: [15168143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15168143/).
45. Ichikawa K, Konta T, Sato H, et al. The clinical and pathological characteristics of nephropathies in connective tissue diseases in the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol*. 2017; 21(6): 1024–1029, doi: [10.1007/s10157-017-1398-5](https://doi.org/10.1007/s10157-017-1398-5), indexed in Pubmed: [28255922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28255922/).
46. Basturk T, Ozagari A, Ozturk T, et al. Crohn's disease and secondary amyloidosis: early complication? A case report and review of the literature. *J Ren Care*. 2009; 35(3): 147–150, doi: [10.1111/j.1755-6686.2009.00106.x](https://doi.org/10.1111/j.1755-6686.2009.00106.x), indexed in Pubmed: [19689697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19689697/).
47. Altindal M, Turkmen E, Yildirim T, et al. Kidney transplantation for end-stage renal disease secondary to familial Mediterranean fever. *Clin Transplant*. 2016; 30(7): 787–790, doi: [10.1111/ctr.12749](https://doi.org/10.1111/ctr.12749), indexed in Pubmed: [27101228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27101228/).
48. Rowczenio DM, Gomes SM, Aróstegui JI, et al. Late-onset cryopyrin-associated periodic syndromes caused by somatic NLRP3 mosaicism-UK single center experience. *Front Immunol*. 2017; 8: 1410, doi: [10.3389/fimmu.2017.01410](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01410), indexed in Pubmed: [29163488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29163488/).
49. Pearson KT, Vota S. Amyloidosis and its management: amyloid neuropathies. *Curr Probl Cancer*. 2016; 40(5–6): 198–208, doi: [10.1016/j.currprobcancer.2016.08.001](https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2016.08.001), indexed in Pubmed: [27979324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979324/).
50. Lipowska M, Rowczenio D, Gilbertson J, et al. Transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) caused by a very rare, de novo mutation in a Polish patient. *Orphanet J Rare Dis*. 2015; 10(Suppl 1): P25, doi: [10.1186/1750-1172-10-s1-p25](https://doi.org/10.1186/1750-1172-10-s1-p25).
51. Rona G, Pasaoglu L, Ozkayar N, et al. Functional evaluation of secondary renal amyloidosis with diffusion-weighted MR imaging. *Ren Fail*. 2016; 38(2): 249–255, doi: [10.3109/0886022X.2015.1128252](https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1128252), indexed in Pubmed: [26727603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26727603/).
52. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016; 133(24): 2404–2412, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612), indexed in Pubmed: [27143678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27143678/).
53. Rowczenio D, Tenment GA, Gilbertson J, et al. Clinical characteristics and SAP scintigraphic findings in 10 patients with AGel amyloidosis. *Amyloid*. 2014; 21(4): 276–281, doi: [10.3109/13506129.2014.973105](https://doi.org/10.3109/13506129.2014.973105), indexed in Pubmed: [25342098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25342098/).
54. Linke RP. On typing amyloidosis using immunohistochemistry. Detailed illustrations, review and a note on mass spectrometry. *Prog Histochem Cytochem*. 2012; 47(2): 61–132, doi: [10.1016/j.proghi.2012.03.001](https://doi.org/10.1016/j.proghi.2012.03.001), indexed in Pubmed: [22819384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22819384/).
55. Fernández de Larrea C, Verga L, Morbini P, et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses. *Blood*. 2015; 125(14): 2239–2244, doi: [10.1182/blood-2014-11-609883](https://doi.org/10.1182/blood-2014-11-609883), indexed in Pubmed: [25636337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25636337/).
56. Vinicki JP, Pellet SC, De Rosa G, et al. Analysis of 65 renal biopsies from patients with rheumatoid arthritis (1976–2015): change in treatment strategies decreased frequency and modified histopathological findings. *J Clin Rheumatol*. 2015; 21(7): 335–340, doi: [10.1097/RHU.0000000000000302](https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000302), indexed in Pubmed: [26398458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26398458/).
57. Esatoglu SN, Hatemi G, Ugurlu S, et al. Long-term follow-up of secondary amyloidosis patients treated with tumor necrosis factor inhibitor therapy: A STROBE-compliant observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(34): e7859, doi: [10.1097/MD.00000000000007859](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007859), indexed in Pubmed: [28834898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28834898/).
58. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(9): 1036–1043, doi: [10.1136/jnnp-2014-308724](https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-308724), indexed in Pubmed: [25604431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25604431/).
59. Ward JE, Ren R, Toraldo G, et al. Doxycycline reduces fibril formation in a transgenic mouse model of AL amyloidosis. *Blood*. 2011; 118(25): 6610–6617, doi: [10.1182/blood-2011-04-351643](https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-351643), indexed in Pubmed: [21998211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21998211/).
60. Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BPC, et al. Eprodisate for AA Amyloidosis Trial Group. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007; 356(23): 2349–2360, doi: [10.1056/NEJMoa065644](https://doi.org/10.1056/NEJMoa065644), indexed in Pubmed: [17554116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17554116/).
61. Lu C, Zuo Ke, Lu Y, et al. Apolipoprotein A-1-related amyloidosis 2 case reports and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(39): e8148, doi: [10.1097/MD.00000000000008148](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008148), indexed in Pubmed: [28953655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28953655/).
62. Bodin K, Ellmerich S, Kahan MC, et al. Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits. *Nature*. 2010; 468(7320): 93–97, doi: [10.1038/nature09494](https://doi.org/10.1038/nature09494), indexed in Pubmed: [20962779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20962779/).
63. Leung N. My patient with monoclonal gammopathy of undetermined significance has a kidney problem. *J Onco-Nephrol*. 2018; 1(1): 18–23, doi: [10.5301/jo-n.5000005](https://doi.org/10.5301/jo-n.5000005).
64. Sattianayagam PT, Gibbs SDJ, Pinney JH, et al. Solid organ transplantation in AL amyloidosis. *Am J Transplant*. 2010; 10(9): 2124–2131, doi: [10.1111/j.1600-6143.2010.03227.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03227.x), indexed in Pubmed: [20883547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20883547/).
65. Ameer GA, Grovender EA, Ploegh H, et al. A novel immunoadsorption device for removing beta2-microglobulin from whole blood. *Kidney Int*. 2001; 59(4): 1544–1550, doi: [10.1046/j.1523-1755.2001.0590041544.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.0590041544.x), indexed in Pubmed: [11260419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11260419/).
66. Gejyo F, Amano I, Ando T, et al. Society of  $\beta_2$ -microglobulin adsorption therapy. Survey of the effects of a column for adsorption of  $\beta_2$ -microglobulin in patients with dialysis-related amyloidosis in Japan. *Ther Apher Dial*. 2013; 17(1): 40–47, doi: [10.1111/j.1744-9987.2012.01130.x](https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2012.01130.x), indexed in Pubmed: [23379492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23379492/).
67. Pinney JH, Lachmann HJ, Sattianayagam PT, et al. Renal transplantation in systemic amyloidosis-importance of amyloid fibril type and precursor protein abundance. *Am J Transplant*. 2013; 13(2): 433–441, doi: [10.1111/j.1600-6143.2012.04326.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04326.x), indexed in Pubmed: [23167457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23167457/).
68. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62(10): 916–919, doi: [10.1136/ard.62.10.916](https://doi.org/10.1136/ard.62.10.916), indexed in Pubmed: [12972465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12972465/).
69. Turgal M, Selcuk I, Ozyuncu O. Pregnancy outcome of five patients with renal amyloidosis regarding familial Mediterranean fever. *Ren Fail*. 2014; 36(2): 306–308, doi: [10.3109/0886022X.2013.846863](https://doi.org/10.3109/0886022X.2013.846863), indexed in Pubmed: [24168456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24168456/).
70. Wołyniec W, Szafran-Dobrowolska J, Winnicka L, et al. Successful pregnancy in the patient with AA amyloidosis complicating Crohn's disease. *Nefrol Dializoter Pol*. 2017; 21(4): 176–178.