

Poškození ledvin při mnohočetném myelomu a dalších monoklonálních gamapatiích

Z. Adam¹, L. Pour¹, M. Krejčí¹, S. Štěpánková², I. Svobodová³, K. Veselý³, R. Hájek¹

¹ Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

² Interní gastroenterologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jan Lata, CSc.

³ I. patologicko-anatomický ústav Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednostka doc. MUDr. Markéta Hermanová, CSc.

Souhrn: Mnohočetný myelom typicky poškozuje skelet ve formě osteolytických ložisek či difúzní osteoporózy a způsobuje útlum krvetvorby. Renální insuficience je diagnostikována ihned v počátku nemoci, při stanovení diagnózy, až u 20% nemocných. U pacientů s pokročilou chorobou se vyskytuje až u 40%. Příčinou poškození ledvin jsou dominantně monoklonální lehké řetězce. Nejčastěji je nefropatie způsobena precipitací lehkých řetězců s Tammovým-Horsfalovým proteinem v distální části Henleovy kličky s následnou rupturou tubulů a vzniku fibrózních změn v intersticiu. Méně časté je klinicky závažné poškození tubulárních funkcí bez známek renální insuficience. U některých nemocných indukuje monoklonální imunoglobulin změny v glomerulech. Vzácným typem poškození jsou depozita lehkých řetězců ve formě AL-amyloidu s následným nefrotickým syndromem. Výjimečnou formou je ukládání monoklonálního imunoglobulinu ve formě amorfních hmot (light-chain deposition disease), případně ve formě krystalů strádaných ve tkáňových histiocyttech (crystal storing histiocytosis). Obě tyto poruchy způsobují renální insuficienci a již ne tak často nefrotický syndrom jako AL-amyloidóza. Při časné a intenzivní léčbě mnohočetného myelomu, která rychle utlumí tvorbu lehkých řetězců, dochází u značné části nemocných k reparativním změnám a ke zlepšení funkce ledvin. Přínos plazmaferézy pro nemocné se závažným poškozením ledvin nebyl potvrzen randomizovanou studií. V současnosti jsou k dispozici první pozitivní výsledky testování preemptivní hemodialýzy na speciálních kolonách, které propouštějí lehké řetězce. Cílem textu je upozornit na jednotlivé formy nefropatií, při jejichž bližší analýze lze odhalit mnohočetný myelom, a přispět tak k časné diagnóze příčiny nefropatie.

Klíčová slova: mnohočetný myelom – myelomová ledvina – odlitková nefropatie – AL-amyloidosis – nemoc z depozit lehkých řetězců – histiocytóza se strádáním krystalů – bortezomib – thalidomid – plazmaferéza

Kidney damage in multiple myeloma and other monoclonal gammopathies

Summary: Multiple myeloma typically damages the skeleton in the form of osteolytic lesions or diffuse osteoporosis and causes a decrease in blood production. Renal insufficiency is diagnosed immediately at the onset of illness when establishing diagnosis in up to 20% of patients. Where patients suffer from an advanced form of the illness, it occurs in up to 40%. The predominant cause of damage to the kidneys is the monoclonal light chains. Most frequently, nephropathy is caused by the precipitation of light chains with the Tamm-Horsfall protein in the distal part of the loop of Henle and subsequent tubular ruptures and the creation of fibrous changes in the interstitium. Less frequently, there is clinically serious damage to tubular functions without indication of renal insufficiency. In some patients monoclonal immunoglobulin induces changes in the glomeruli. A rare type of damage is deposits of light chains in the form of AL-amyloid and subsequent nephritic syndrome. A very rare form is the deposition of monoclonal immunoglobulin in the form of amorphous matter (light-chain deposition disease) or in the form of crystals within tissue histiocytes (crystal storing histiocytosis). Both of these disorders cause renal insufficiency and less frequently nephritic syndrome such as AL amyloidosis. With timely and intensive treatment of multiple myeloma, which quickly suppresses the creation of light chains, a significant proportion of patients experience reparative changes and improved kidney function. The benefit of plasmapheresis for patients with severe kidney damage has not been confirmed by randomised studies. At the present time the first positive results are becoming available from tests of the use of pre-emptive haemodialysis with special columns that are permeable for light chains. The aim of the text is to provide information on the various forms of nephropathy whose closer analysis can reveal multiple myeloma and contribute to the timely diagnosis of the cause of the nephropathy.

Key words: multiple myeloma – myeloma kidney – cast nephropathy – AL-amyloidosis – light-chain deposition disease – crystal storing histiocytosis – bortezomib – thalidomid – plasmapheresis

Úvod

Poškození ledvin s renální insuficiencí anebo s nefrotickým syndromem je důsledkem chorob, které poškozuji specificky ledviny (glomerulonefrit, intersticiální nefrit, jiné formy autoimunitních chorob s poškoze-

ním ledvin) anebo důsledkem jiných interních nemocí (cukrovka, hypertenze). Po těchto nemocech se standardně pátrá, zjistí-li lékař u pacienta stoupající hodnoty urey a kreatininu nebo proteinurie. Nicméně poškození ledvin může být i prvním symptomem

hematologického onemocnění produkujícího monoklonální imunoglobulin, nejčastěji mnohočetného myelomu.

Mnohočetný myelom je choroba, při níž v kostní dřeni dochází k nekontrolované proliferaci a akumulaci maligních plazmocytů, které způsobují osteo-

lýzu, útlum fyziologické krvetvorby a které nejčastěji produkují kompletní molekulu monoklonálního imunoglobulinu, méně často produkují pouze lehké řetězce (v moči prokazatelné jako Bence-Jonesova bílkovina). Zcela výjimečně jsou plazmocyty tak nediferencované, že netvoří žádné monoklonální imunoglobuliny. Incidence mnohočetného myelomu v ČR je 4/100 000 obyvatel. Nemoc se vyskytuje hlavně u osob starších 60 let. Poškození ledvin s retencí dusíkatých látek v počátku nemoci není časté, řádově do 10% všech nově diagnostikovaných nemocných [1].

S pokročilostí nemoci narůstá výskyt renální insuficience, u pokročilých forem, opakovaně relabujících po léčbě, postihuje až 40% nemocných.

Při hodnocení velkého souboru pacientů v M. D. Anderson Cancer Center našli tříprocentní incidenci renální insuficience (kreatinin nad 2 mg/ml čili 176 μ mol/l) mezi pacienty v počáteční fázi nemoci, a tedy s nevelkou masou myelomových buněk, zatímco ve skupině s pokročilým onemocněním mělo koncentraci kreatininu nad 176 μ mol/l již 40% pacientů [2].

Dle statistických dat z Oxfordu 2% ze všech pacientů v chronickém dialyzačním programu představují nemocní s poškozením ledvin monoklonální gamapatií [3–5].

V rámci diferenciální diagnostiky renální insuficience či v rámci diferenciální diagnostiky proteinurie se obvykle pátrá po častějších příčinách. Souvislost s monoklonální gamapatií zůstává často zpočátku neodhalena. Diagnóza mnohočetného myelomu je proto mnohdy stanovována relativně pozdě, až v době těžkého orgánového poškození, patologické fraktury skeletu anebo těžkého poškození ledvin s nutností pravidelné dialýzy.

Proto Česká myelomová skupina zorganizovala edukační akci nazvanou CRAB s cílem edukačními akcemi přispět k časnějšímu stanovení diagnózy mnohočetného myelomu a dalších monoklonálních gamapatií. Toto přehledové sdělení je součástí edukač-

ního projektu CRAB České myelomové skupiny.

Definice monoklonální gamapatie

Termín monoklonální gamapatie lze použít jak ve smyslu čistě biochemickém, kdy se tímto termínem označuje přítomnost monoklonálního imunoglobulinu v séru, tak ve smyslu klinickém, kdy se tímto termínem označuje skupina benigních a maligních nemocí spojených s plazmocelulární proliferací.

Benigní proliferace plazmatických buněk je podstatou asymptomatického stavu, označovaného jako monoklonální gamapatie nejistého významu – monoclonal gammopathy of unknown (undetermined) significance. Slovem unknown nebo undetermined je vyjádřeno, že prognózu a vývoj benigní plazmocelulární proliferace nelze odhadnout, u části pacientů dojde k přechodu do maligní plazmocelulární proliferace. Pokud je monoklonální imunoglobulin tvořen benigní plazmocelulární proliferací a přitom vyvolává specifické symptomy, označují se tyto stavy dle přítomných symptomů (kryoglobulinemie, nemoc chladových aglutininů).

Z maligních jednotek je nejčastější příčinou tvorby monoklonálního imunoglobulinu mnohočetný myelom. Přibližně 10krát nižší incidenci mají další nemoci, které jsou pravidelně spojené s tvorbou monoklonálního imunoglobulinu – Waldenströмова makroglobulinemie a primární systémová AL-amyloidóza. Vzácně a v nízkých koncentracích provází monoklonální imunoglobulin i jiné maligní lymfoproliferativní nemoci [6].

Monoklonální imunoglobulin může poškozovat organismus následujícími způsoby:

- v závislosti na jeho koncentraci a na fyzikálních a chemických vlastnostech vznikají příznaky hyperviskozity
- vlivem strukturálních aberací molekul jsou narušeny cesty jeho metabolismu, molekula přestává být jednoduše rozložitelnou hydrolytickými enzymy a dochází ke vzniku depozit

různé morfologie v orgánech, a tím k jejich poškození

- mnohé nežádoucí účinky monoklonálního imunoglobulinu jsou však způsobeny jeho vazbou na některé struktury (antigeny) vlastního těla.

Vedle nefropatie jsou nejčastějšími nežádoucími účinky monoklonálního imunoglobulinu:

- hypo-, ale i hyperkoagulopatie vlivem vazby na trombocyty, ale i na základě ovlivnění koagulačních faktorů monoklonálním imunoglobulinem
- neuropatie, vznikající na základě vazby monoklonálního imunoglobulinu na struktury nervové tkáně
- kryoglobulinemie, nemoc chladových aglutininů
- hyperviskozita (krvácení ze sliznic, neurologické poruchy)
- AL-amyloidóza a jiné formy poškození organismu depozity monoklonálního imunoglobulinu

Principy vzniku nefropatie u mnohočetného myelomu

Monoklonální imunoglobulin nejčastěji poškozují tubuly nefronu, vzácně může poškodit ledviny na podkladě vaskulitidy anebo poškodit glomeruly podobně jako některé formy glomerulonefritid.

Patofyziologie poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem závisí zcela na vlastnostech monoklonálního lehkého řetězce. Tato souvislost byla prokázána na pokusech na myších, jimž byly podány nitrožilně monoklonální lehké řetězce, izolované od pacienta s monoklonální gamapatií a nefropatií. Následně byly histologicky vyšetřeny ledviny těchto myší a výsledky srovnány s biopsickými nálezy od nemocných osob. Histologické typy poškození ledvin u myší a u lidí se shodovaly [7].

Poškození ledvin u mnohočetného myelomu lze rozdělit zhruba do šesti kategorií:

1. poškození proximálního a distálního tubulu se vznikem odlitkové nefropatie – cast nephropathy
2. depozita lehkých řetězců ve formě amyloidu

Tab. 1. Časté a méně časté formy nefropatií při monoklonálních gamapatiích a jejich sekční frekvence [49].**Častější formy**

- odlitková nefropatie (cast nephropathy) – myelomová ledvina
- v autopsiích 29–32 %
- na vzniku ATN u mnohočetného myelomu může mít podíl:
 - a) léky, např. nesteroidní antiflogistika
 - b) dusík obsahující bisfosfonáty
 - c) intravenózní jodové kontrastní látky
 - d) hyperkalcemie

- AL-amyloidóza s depozity v ledvině
- v autopsiích 5–11 %

- nemoc s depozity lehkých řetězců v neamyloidové podobě (light chain deposition disease)
- v autopsiích 3–5 %
- nemoc s depozity lehkých a těžkých řetězců (light and heavy chain deposition disease) – incidence neudána
- kryoglobulinemická glomerulonefritida – incidence neudána

Méně časté formy

získaný Fanconioho syndrom

ukládáním monoklonálního imunoglobulinu v krystalové podobě v histiocytech (crystal storing histiocytosis) obvykle asociovaná s IgG, méně IgA monoklonálním imunoglobulinem

nemoc s depozity těžkých řetězců (heavy chain deposition disease)

Tab. 2. Poruchy spojené s depozity monoklonálního imunoglobulinu [50].

Choroba	M-protein	Ultrastruktura	Cílový orgán	Asociace s MM nebo WM
AL-amyloidóza	κ/λ (1 : 3)	fibrily 8–12 nm průměru	ledviny, srdce, játra, nervový systém	10–20 %
light chain deposition disease	κ/λ (3 : 1)	amorfní	hlavně ledviny, dále srdce	40–65 %
crystal storing histiocytosis	κ/λ (9 : 1)	intracelulární krystaly	ledviny (získaný Fanconioho syndrom), ale i další lokalizace	často
kryoglobulinemie I. typu včetně MM	IgG	granulární	cévy a ledviny	různé B-lymfoproliferace
glomerulonefritis with organised microtubular monoclonal immunoglobulin deposits	IgG většinou	mikrotubuly 20–60 nm	ledviny	často spojené s chronickou lymfatickou leukemií

3. depozita lehkých řetězců v neamyloidové podobě (light chain deposition disease)
4. proliferativní glomerulonefritida, způsobená depozicí kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu v glomerulech
5. kryoglobulinemická glomerulonefritida
6. pyelonefritis při zvýšené vnímavosti pacientů k infekcím

Protože je velká variabilita ve vlastnostech monoklonálního imunoglobulinu, existuje také variabilita v rámci každé z uvedených skupin [8].

Nejčastějším typem renálního poškození je akutní tubulární nekróza pod-

míněná odlitkovou nefropatií, zatímco depozita monoklonálního imunoglobulinu v amyloidové či neamyloidové podobě jsou podstatně vzácnější.

Údaje o incidenci jednotlivých typů poškození se liší dle definice studovaných sekčních souborů a dle indikací k biopsii ledvin, pokud šlo o bioptické studie.

Autoptické studie popisují u osob zemřelých v důsledku mnohočetného myelomu odlitkovou nefropatii u 30 až 50 %, depozita lehkých řetězců v neamyloidové podobě u 2–3 %, depozita lehkých řetězců v amyloidové podobě ve 4–5 % [9].

Bioptické studie uvádějí u pacientů s monoklonální gamapatií a nefro-

patií odlitkovou nefropatii u 40–63 % vyšetřených, depozita lehkých řetězců ve formě amyloidu u 19–26 %, depozita lehkých řetězců v neamyloidové podobě u 7–30 % a méně než 1 % nález kryoglobulinemické glomerulonefritidy [10,11]. Údaje o četnosti však v jednotlivých pracích kolísají (tab. 1), charakteristiku jednotlivých typů nefropatií uvádí tab. 2.

Klinický obraz postižení ledvin při monoklonální gamapatií

Akutní selhání ledvin

Akutní selhání ledvin (obvykle s normálním objemem moče anebo oligurií a výjimečně anurií) může být vůbec první manifestací mnohočetného mye-

lomu. Udávané počty případů se v řadě studií liší (5–10%, někteří autoři až 30%). Symptomy provázející akutní renální selhání jsou často důvodem, proč nemocný člověk přijde k lékaři a následná diferenciálně diagnostická vyšetření odhalí mnohočetný myelom.

Příčina rozvoje akutního selhání ledvin u pacienta, u něhož jsou lehké řetězce vylučovány po delší dobu, má obvykle svoje zevní či vnitřní příčiny:

- náhlá progresse nemoci se zvětšující se náloží lehkých řetězců
- hyperkalcemie, která sama o sobě poškozuje tubuly a která dále zvyšuje nefrotoxicitu lehkých řetězců
- dehydratace vsouvislosti s jinými zdravotními komplikacemi či operací
- excesivní podávání kličkových diuretik s následujícím zmenšením extracelulárního objemu s poklesem glomerulární filtrace
- hyperurikemie
- seps – zvýšená nálož katabolitů akceleruje tvorbu odlitkových válců
- nesteroidní antirevmatika, tvořící základ analgetické léčby pacientů s kostními bolestmi
- podání nefrotoických léků – aminoglykozidová antibiotika
- přímá i nepřímá nefrotoxicita cytostatické léčby
- močová infekce, zejména při současné dehydrataci [2,4–6,12–17]

Chronická renální insuficience

Tato forma může nezdíka předcházet stanovení diagnózy mnohočetného myelomu [18,19]. Pacienti opět mívají různě intenzivní proteinurii a laboratorní známky již výraznější retence dusíkatých látek.

Podrobnějším vyšetřením typu proteinurie zjistíme přímo Bence-Jonesovu bílkovinu. Pokud jsou monoklonálním imunoglobulinem poškozeny glomeruly, mívají tyto pacienti často neselektivní proteinurii [15,20–23].

Proteinurie bez klinicky významné renální insuficience a bez nefrotického syndromu

Tato forma postižení je charakterizována především proteinurií, která

je u 70% pacientů asymptomatická. Nejčastěji prokážeme Bence-Jonesovu bílkovinu. Tíže proteinurie je různá a může dosáhnout až hodnot několika gramů lehkých řetězců [24]. Po provedení odpovídajících vyšetření byly popsány i u těchto nemocných poruchy tubulárních funkcí – koncentrační, acidifikační až do obrazu renální tubulární acidózy nebo kompletního Fanconiho syndromu. Ve většině případů však tubulární poruchy nebývají klinicky významné. Tito nemocní mívají po řadu let jen nepatrné snížení hodnot clearance kreatininu a žádné či nepatrné zvýšení hodnot kreatininu v séru. Podle některých autorů je postupný pokles renálních funkcí v přímé souvislosti s množstvím vylučovaných lehkých řetězců [25].

Nefrotický syndrom

Typickým klinickým projevem jsou symetrické otoky nohou. Typickými laboratorními nálezy je výrazná proteinurie, hypoalbuminemie a hypoproteinemie, snížený onkotický tlak. Hodnota kreatininu v séru může, ale nemusí být zvýšená.

Příčinou nefrotického syndromu bývá nejčastěji diabetická nefropatie nebo některé formy glomerulonefritidy, nesmí se však zapomínat na to, že nefrotický syndrom může také být důsledkem AL-amyloidózy či mnohočetného myelomu. Klinickým obrazem ani biochemickými nálezy nelze stanovit etiologickou příčinu, tu je možné rozpoznat jediné biopsií ledviny.

Patofyziologie a klinické projevy tubulárního poškození monoklonálním imunoglobulinem

Ledviny jsou hlavním místem katabolismu lehkých řetězců imunoglobulinů. Za fyziologických okolností je v krvi prokazatelné malé množství volných polyklonálních lehkých řetězců imunoglobulinů ve formě monomerů s molekulární hmotností kolem 22 kDa nebo ve formě dimerů.

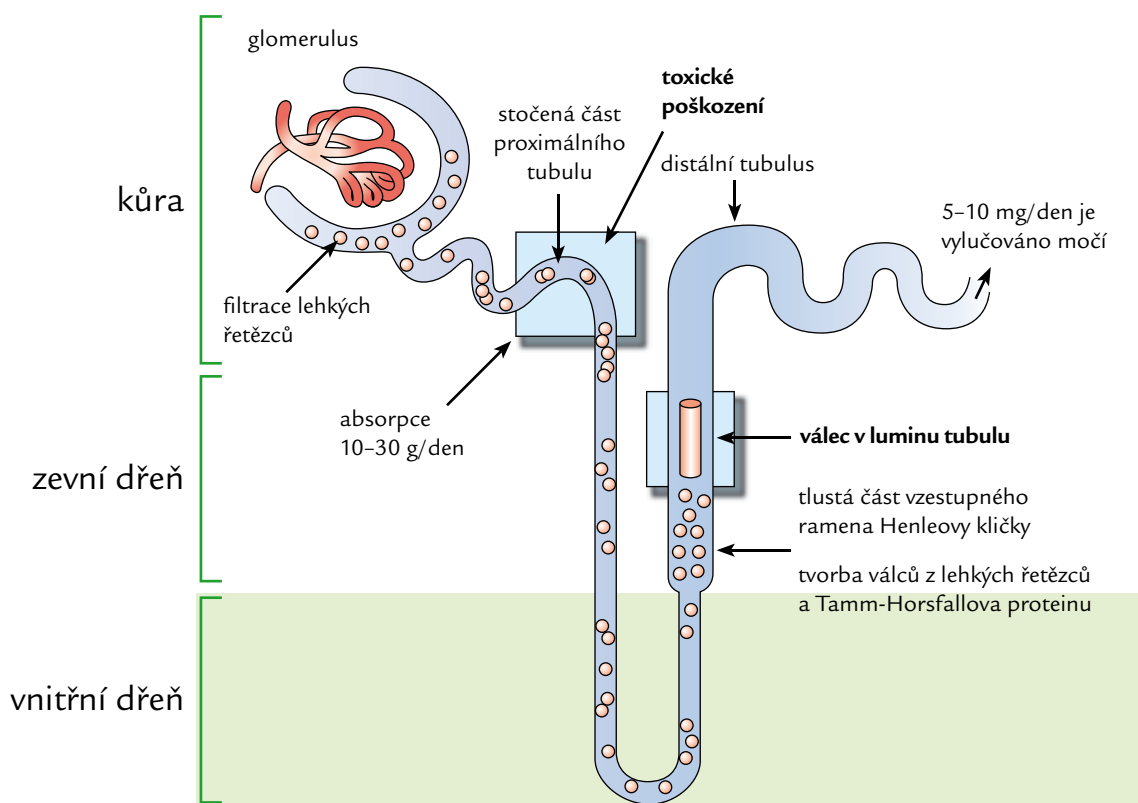
Metabolismus těchto lehkých řetězců závisí zcela na glomerulární fil-

traci, snížení glomerulární filtrace způsobí zvýšení koncentrace volných lehkých řetězců v krvi. Úbytek počtu nefronů vede ke kompenzačnímu zvýšení filtrace, a tím i ke zvýšení nálože volných řetězců v ostatních nefronech, což zvyšuje nefrotoxický potenciál lehkých řetězců.

Lehké řetězce díky malé molekule volně procházejí přes glomerulus do proximálního tubulu. Zde se dostávají do kontaktu s membránou tubulárních buněk, na které jsou umístěny receptory, skládající se z tzv. megalinu a cubilinu [26–29]. Po navázání na tyto receptory se dostávají volné lehké řetězce do nitra proximálních tubulárních buněk mechanismem endocytózy. Snížení pH (okyselení) způsobí oddělení ligandu a receptoru uvnitř buňky. Receptory recyklují zpět na buněčnou membránu, kde čekají na další náklad, aby jej dopravily znovu do nitra buňky. Lysozymální enzymy pak hydrolyzují lehké řetězce na aminokyseliny, které se pak dostávají do oběhu. V tomto malém, fyziologickém množství, fyziologické volné lehké řetězce funkci ledvin neovlivňují. Fyziologický stav znázorňuje obr. 1.

Nicméně transportní mechanismus má svoje limity a saturace multiligandového endocytického receptorového komplexu vede k tomu, že se volné lehké řetězce dostávají do distálnějších částí nefronu a do moče.

V případě monoklonální gamapatie, kdy je produkováno větší množství monoklonálních lehkých řetězců, může docházet k poškození funkce proximálních tubulů v různém rozsahu. Za patofyziologickou podstatu poškození epitelii proximálních tubulů se považují fyzikálně-chemické vlastnosti monoklonálních lehkých řetězců, díky nimž dochází k agregaci lehkých řetězců po endocytóze a tvorbě takových prostorových forem lehkých řetězců, které jsou obtížně hydrolyzovatelné. Proto dochází k distenzi endolysosomálního systému, k akumulaci nehydrolyzovatelných monoklonálních lehkých řetězců v buňkách, což způsobuje



Poločas volných lehkých řetězců v séru je 2–6 hodin a jsou natolik malé, že volně procházejí bazální membránou a póry glomerulárních kapilár do ultrafiltrátu. Profiltrované volné lehké řetězce jsou reabsorbovány a katabolizovány v buňkách proximálního tubulu. V proximálním tubulu může být denně reabsorbováno a následně katabolizováno 10–30 g těchto malých, volně prostupných bílkovin. Při překročení resorpční kapacity tubulárních buněk pro volné lehké řetězce nebo v rámci toxického poškození tubulárních buněk volné lehké řetězce procházejí nefronem až do Henleovy kličky. V Henleově kličce volné lehké řetězce gelifikují a konstituují nerozpustné válce. Matrix těchto válců tvoří Tamm-Horsfallův protein, který je produkován v tlustém raménku Henleovy kličky. Selhání ledvin je častou komplikací mnohočetného myelomu a jeho nejčastější formou je „myelomová ledvina“ (cast nephropathy), charakterizovaná nálezem válců v distálním tubulu a ve sběrných kanálcích.

Obr. 1. Fyziologický stav metabolismu lehkých řetězců.

funkční a morfologické změny těchto buněk. Důvod, proč fyziologické lehké řetězce nepoškozuji proximální tubuly, zatímco monoklonální ano, je zřejmě dán mutací genu lehkého řetězce, která vede k diskrétním změnám v molekule těchto řetězců [30].

Pokud se u tohoto typu poškození provede histologické vyšetření, je patrné poškození proximálních tubulů způsobené depozity lehkých řetězců v tubulárních buňkách, charakteristickou tubulární změnou je homogenní rozšíření bazálních membrán neatrofických tubulů. Dále bývají pomocí imunofluorescenčních nebo imunoperoxidázových metod prokazována depozita lehkých řetězců podél bazálních

membrán a v intersticiu. Dále jsou popisovány různé těžké změny: atrofie kartačkového lemu, vakuolizace buněk, nekrózy a deskvamace tubulárních buněk apod.

U minority případů lze při bioptickém vyšetření prokázat v cytoplazmě proximálních tubulárních epitelů krystalické inkluze při vyšetření konvenční optickou mikroskopií. Pomocí imunofluorescence lze prokázat restrikci lehkých řetězců v proximálních tubulech, elektronově mikroskopickým vyšetřením lze opět u části postižených prokázat krystaloidní intracytoplazmatické struktury [31].

Endocytóza strukturálně změněných volných lehkých řetězců, které nepod-

léhají tak snadno enzymatické hydrolyze jako fyziologické lehké řetězce, je hlavním mechanismem vzniku tubulárních poruch. Ve většině případů však tyto funkční tubulární poruchy, defekty v acidifikaci a koncentraci, nejsou klinicky manifestní a jen zcela výjimečně se vyvine kompletní forma získaného Fanconiho syndromu.

Fanconiho syndrom

Je charakterizován renální tubulární acidózou typu II, defektními transportními procesy spřaženými s transportem sodíku, které vedou k aminoacidurii, glykozurii, hyperchloremické metabolické acidóze, hypokalemii, tubulární proteinurii a hypourikemii. Hlavní kli-



Obr. 2. Odlitkový válec z moče pacienta s mnohočetným myelomem.

nickou manifestací je pak osteomalacie, polyurie, chronická acidóza, epizody dehydrace a přechod do renální insuficience. Biopsie ledvin v těchto případech popisuje typické krystalické či fibrilární inkluze v cytoplasmě buněk proximálních tubulů, tvořené lehkými řetězci, i když u části pacientů mohou jakékoli krystalické formace chybět, dokonce i při užití elektronové mikroskopie. U části pacientů s plně vyvinutým Fanconiho syndromem může být při biopsickém vyšetření přítomna typická odlitková nefropatie [32].

Fanconiho syndrom může ohlašovat mnohočetný myelom. Lehké řetězce, které způsobují tento syndrom, jsou obvykle typu κ a podrodiny κ -1 a mají další aberace, které vedou k jejich krystalizaci. Vznik Fanconiho syndromu záleží nejen na kvalitě těchto řetězců, ale také na jejich kvantitě. Předpokládá se, že při větší kvantitě těchto lehkých řetězců by docházelo k závažnějšímu typu poškození ledvin [33]. Uvádí se, že při plně vyjádřeném Fanconiho syndromu obvykle není přítomna nefropatie z odlitkových válců, z čehož se dedukuje, že lehké řetězce způsobující Fanconiho syndrom mají jiné chemicko-fyzikální vlastnosti a zřejmě se neváží na Tammův-Horsfallův protein [34].

Z pohledu hematologa musíme říci, že stanovení diagnózy získaného Fanconiho syndromu u mnohočetného myelomu je zcela výjimečné a je obtížné říci, zda proto, že incidence plně vyjádřeného syndromu je velmi malá, nebo proto, že u mnohočetného myelomu

se standardně screeningově neprovádějí odpovídající diagnostické kroky pro stanovení této diagnózy.

Patofyziologie a klinické projevy odlitkové nefropatie s následnou tubulární nekrózou

Patofyziologie a morfologie odlitkové nefropatie

Původní studie dávaly odlitkovou nefropatii do souvislosti s lehkými řetězci λ , následující práce však nepotvrdily predominanci některého z typu lehkých řetězců u odlitkové nefropatie [10].

Patofyziologickým podkladem vzniku odlitkové nefropatie a akutní tubulární nekrózy je tvorba monoklonálních lehkých řetězců v množství, které vysoce přesahuje vstřebávací vlastnosti proximálního tubulu, takže volné lehké řetězce se volně dostávají do distálních tubulů a sběrných kanálků. Zde se setkávají s Tammovým-Horsfallovým proteinem, vážou se na něj a precipitují ve formě odlitkových válců.

Tammův-Horsfallův protein tvoří nejvýznamnější podíl fyziologicky se vyskytujících bílkovin v moči. Tammův-Horsfallův protein je tvořen v ascendentní části Henleovy kličky a v solubilní formě je detekován v tekutině distálního tubulu a posléze v moči. V pokusech na krysách bylo prokázáno, že zvýšený perorální příjem soli zvyšuje množství Tammova-Horsfalova proteinu v moči [35,36].

Rychlost, s jakou se tvoří odlitkové válce, záleží nejen na koncentraci lehkých řetězců v distálním tubulu, ale také na jejich fyzikálně-chemických vlastnostech. Lehké řetězce, vytvářející odlitkovou nefropatii, mají obvykle vyšší izoelektrický bod a častěji jsou typu λ [24]. Nejdůležitější pro vytvoření odlitkového válce je však afinita lehkých řetězců k Tammovu-Horsfallovu proteinu. Bylo zjištěno, že důležitá doména pro vazbu lehkých řetězců na Tammův-Horsfallův protein je CDR3 region imunoglobulinu [36].

Při studiu pomocí in vivo izolované mikroperfuze bylo zjištěno, že odlitkové válce vznikají pouze v distální části nef-

ronu, počínaje silnou částí ascendentního raménka Henleovy kličky. Izolovaná obstrukce nefronu způsobí zvýšení tlaku v proximálních částech nefronu, jejímž důsledkem je atrofie nefronu proximálně od místa obstrukce. Současně dojde ke snížení průtoku krve glomerulem. Zvýšený tlak v nefronu způsobí tubulární rupturu, což pak indukuje vznik intersticiální nefritidy. Četnost odlitkových válců v tubulech popisovaná při vyšetření však není přímo úměrná míře intersticiální fibrózy a tubulární atrofii, ačkoliv vznik odlitkového válce má zásadní roli v patogenetice tohoto typu poškození. Odlitkové válce lze zachytit také při mikroskopickém vyšetření moče (obr. 2) a je možné je prokázat pomocí biopsie ledviny s imunofluorescenčním nebo imunoperoxidázovým průkazem lehkých řetězců, které myelom produkuje (obr. 3). Odlitková nefropatie je ve světelné mikroskopii charakterizována dilatovanými atrofickými renálními tubuly s eozinofilními válci v distálních tubulech. Tyto válce jsou tvořené především monoklonálními lehkými řetězci a Tammovým-Horsfallovým proteinem a dále pak fibrinogenem a albuminem. Makrofágy vytvářejí kolem těchto vícevrstevných válců mnohobuněčné buňky (giant cells). Válce, makrofagická a obrovskobuněčná reakce jsou prakticky diagnostické. Intersticiální nefritida s fibrózou obvykle komplikuje tubulární formy poškození ledviny monoklonálním imunoglobulinem. Při imunofluorescenčním vyšetření mohou válce obsahovat oba lehké řetězce z důvodu zachytávání normálních lehkých řetězců, imunofluorescenční vyšetření tedy nemusí být přínosné. Tento typ postižení, odlitková nefropatie (cast nephropathy), je nejčastější forma poškození ledviny u myelomu neboli „myelomové ledviny“. Míra nevratného poškození funkce ledviny koreluje hlavně s mírou intersticiální fibrózy a tubulární atrofie [10].

Klinický obraz

Pacienti s odlitkovou nefropatií mají obvykle závažnou renální insuficienci.

Asi v 50% se rozvine akutní renální selhání v souvislosti s vlivy, které akcelerují precipitaci (dehydratace, infekce, hyperkalcemie, kontrastní jodové látky či vyšší dávky nesteroidních antiflogistik). A ačkoliv je proteinurie přítomna u všech nemocných, méně než 10% má nefrotický syndrom. Riziko akutního selhání souvisí s množstvím vylučovaných lehkých řetězců. Renální insuficience byla nalezena u 16% nemocných s odpadem lehkých řetězců menším než 1 g/24 hod, u 47% s odpadem mezi 1 a 10 g/24 hod a 63% s odpadem nad 10 g/24 hod [37]. Diagnózu odliškové nefropatie lze stanovit pouze histologicky.

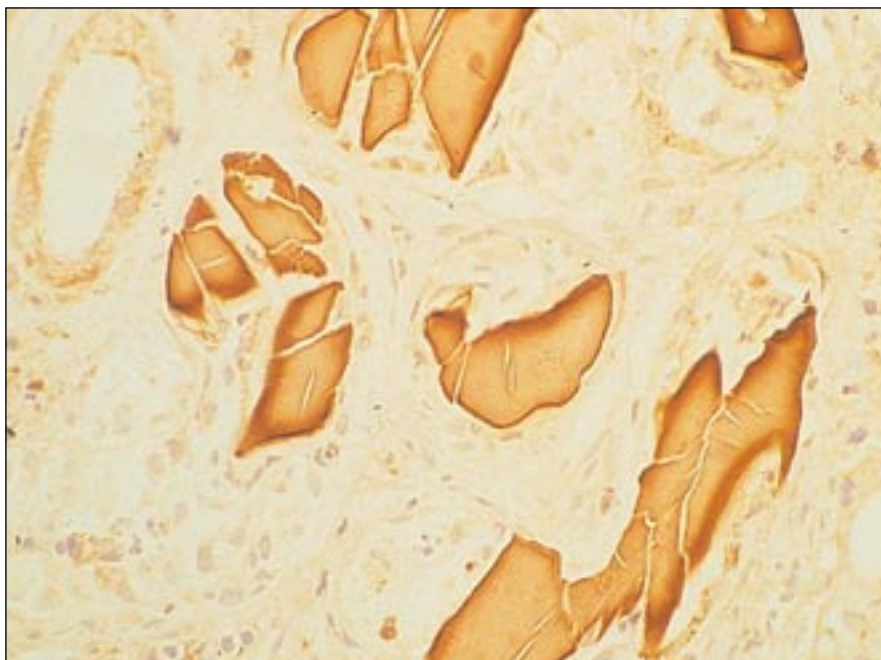
Léčba renální insuficience u mnohočetného myelomu, která nejčastěji vzniká právě na základě odliškové nefropatie

Akutní renální selhání u mnohočetného myelomu má s vysokou pravděpodobností patofyziologický podklad ve výše popsané odliškové nefropatii. Prvním akutním léčebným opatřením by měla být agresivní hydratace, dosahující diurézy 2–3 litrů denně, alkalizace moče, přerušení podání nesteroidních antiflogistik, pokud byly podávány.

Protimyelomová léčba s co nejrychlejším nástupem léčebné odpovědi

Dále je nutné zahájit co nejdříve anti-myelomovou léčbu a preferovat léčbu s rychlým nástupem léčebného účinku, neboli s rychlým poklesem tvorby monoklonálního imunoglobulinu. Z hlediska rychlosti nástupu léčebného účinku jsou mezi léčebnými režimy značné rozdíly. Cílem léčby je co nejrychleji utlumit tvorbu lehkých řetězců, aby mohly nastoupit reparativní změny v ledvině, a tím došlo i ke zlepšení funkce.

Při volbě protimyelomových léků je třeba znát jejich farmakokinetická data při renální insuficienci. Dříve se používal léčebný režim obsahující doxorubicin, vinkristin a dexametazon, tyto léky není nutné redukovat při



Obr. 3. Průkaz pomocí biopsie ledviny s imunofluorescenčním nebo imunoperoxidázovým průkazem lehkých řetězců, které myelom produkuje.

renálním selhání. V současnosti se jako optimální jeví kombinované léčebné režimy, obsahující bortezomib nebo thalidomid, neboť léčebný efekt – pokles tvorby monoklonálního imunoglobulinu – nastupuje velmi rychle. Bortezomib se také nemusí při renálním selhání redukovat. Možné je zvolit i léčebný režim obsahující thalidomid, jehož dávky se rovněž nemusí redukovat při selhání ledvin [38,39].

Přínos plazmaferézy pro nemocné s myelomovou ledvinou

Otázkou, která byla řešena formou popisů případů [40] a dále 2 menšími studiemi a 1 větší randomizovanou studií, je, zda je přínosné provedení akutní plazmaferézy s cílem snížit nálož monoklonálního imunoglobulinu, a tedy i volných lehkých řetězců. První 2 malé studie obsahovaly nevelký počet nemocných, první studie obsahovala 29 nemocných [41], druhá celkem pouze 21 nemocných [42]. Obě tyto studie popsaly přínos plazmaferézy, leč pro malý počet nemocných neměly výsledky Johnsonovy studie statistickou významnost. Od těchto 2 malých studií se však dříve odvozovalo doporučení plazmaferéz u osob

s monoklonální gamapatií a závažným renálním selháním. Teoretickou slabostí této léčebné metody je však skutečnost, že patofyziologicky jsou významné volné lehké řetězce, a nikoliv kompletní molekula monoklonálního imunoglobulinu a že přítomnost volných lehkých řetězců není omezena na intravaskulární objem.

Doposud největší klinickou studii hledající odpověď na otázku, jak dalece pomáhá plazmaferéza k obnovení funkce ledvin, publikoval Clark v roce 2005. Do této studie bylo zahrneno 104 nemocných s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem a s akutním selháním ledvin ze 14 center. Všichni byli léčeni konvenční chemoterapií a jedna skupina měla k této standardní léčbě ještě navíc 5–7 plazmaferéz. Celkem 30% nemocných vyžadovalo v úvodu dialýzu. V průběhu 6 měsíců byla dialýza ukončena u 36,8% nemocných v kontrolní skupině a u 41,6% pacientů podstoupivších opakovanou plazmaferézu. Nově byla dialýza v průběhu 6 měsíců zahájena u 20% nemocných v každé skupině. Mezi skupinou s plazmaferézou a skupinou kontrolní nebyl nako-

nutnosti chronické dialýzy ani v počtu případů s přetrvávající těžkou renální insuficiencí (58 vs 69%). Tato studie tedy neprokázala přínos plazmaferézy při současné chemoterapii a případné dialyzační léčbě [43,44].

Odstraňování lehkých řetězců pomocí hemodialýzy

Nová technologie hemodialýzy umožnila odstraňovat z plazmy volné lehké řetězce. Podařilo se to pomocí dialyzační kolony Gambro HCO 1100, která se ze všech testovaných kolon jevila v tomto ohledu nejúčinnější. Podstatou metody je membrána, které propouští přes svoji stěnu i molekuly volných lehkých řetězců. Klinické testy prokázaly, že koncentrace volných lehkých řetězců poklesla o 35–70% v průběhu prvních 2 hod dialýzy, po přerušení dialýzy však docházelo k vyrovnávání koncentrací mezi intravaskulárním a extravaskulárním prostorem, koncentrace lehkých řetězců se opět navýšily, ale již nedosáhly původních hodnot. A tak se při opakovaných dialýzách zároveň snižovala hladina volných lehkých řetězců. U jednoho nemocného se touto metodou podařilo v průběhu 6 týdnů odstranit 1,7 kg volných lehkých řetězců. Hemodialýza s pomocí dialyzační kolony Gambro HCO 1100 umožnila kontinuální bezpečné odstraňování velkých kvant lehkých řetězců. Zda bude mít tento postup klinický přínos, ukážou jedině větší klinické studie [45].

Transplantace ledviny

Transplantace ledvin není standardním postupem pro obvykle nepříznivou prognózu nemocných. Nicméně Korbet [10] uvádí, že v případě kompletní remise trvající déle než 1 rok a nutnosti chronické dialýzy je možné zvažovat transplantaci ledviny. Zásadní však je, že musí být kompletní remise s negativní imunofixací a normálním výsledkem vyšetření volných lehkých řetězců, jinak dojde k odlitkové nefropatii v transplantované ledvině [46]. V ČR se u myelomu s renálním selháním transplantace neprovádí, přítomnost ma-

ligní nemoci je obecnou kontraindikací, a to nejen pro nedostatek vhodných ledvin. Dlouhodobá imunosupresivní léčba cyklosporinem A a případně kortikosteroidy výrazně snižuje T buňčnou imunitu, a tím i protinádorovou aktivitu imunitního systému. To může způsobit akceleraci průběhu již přítomného maligního onemocnění a souvisí to se zvýšenou četností maligních onemocnění u osob dlouhodobě užívajících imunosupresivní léky. Nicméně v dnešní době, kdy jsou díky novým lékům dosahovány kompletní remise, někdy i na molekulární úrovni s dlouhodobým trváním, bude možná tato otázka znovu diskutována.

Amyloidóza a amyloidová nefropatie

Amyloidóza není jednotnou nemocí. Jde o název skupiny chorobných stavů, které mají jednu společnou vlastnost, extracelulární ukládání nerozpustných fibrilárních proteinů. Termínem amyloid nazval Virchow v roce 1854 patologický extracelulární materiál v játrech. V následujících letech bylo zjištěno, že amyloid lze barvit konžskou červení. V normálním světelném mikroskopu jsou takto obarvené amyloidové hmoty červené, v polarizovaném světle jsou však jasně zelené. Téměř za 100 let po objevení amyloidu byla pomocí elektronového mikroskopu popsána speciální fibrilární struktura amyloidu, která souvisí s jeho histochemickými vlastnostmi.

Všechny druhy amyloidu jsou složeny z lineárních, nerozvětvených fibrilárních proteinů v β konfiguraci. Amyloidová hmota však obsahuje ještě nefibrilární glykoprotein (amyloidovou komponentu P) a glukózaminoglykany.

To, že podstatu některých typů amyloidu tvoří fragmenty lehkých řetězců imunoglobulinů, bylo objeveno v roce 1971. Později se zjistilo, že i jiné proteiny neimunoglobulinové povahy mohou vytvářet amyloidové hmoty. To je podstatou reaktivní (sekundární) amyloidózy a familiárních amyloidóz.

Moderní klasifikace amyloidóz je založena na identifikaci proteinů, které

tvoří amyloidové fibrily (WHO-IUIS Nomenclature subcommittee, 1993). Plazmatické proteiny vytvářející amyloid jsou velmi různorodé a chemicky nepříbuzné, přesto všechny tvoří amyloidová depozita s typickou β fibrilární strukturou. Chemickou klasifikaci amyloidóz uvádí tab. 3.

Amyloid je v podstatě definován svojí afinitou ke konžské červení a jakýkoli proteinový materiál s touto afinitou a charakteristickým zeleným dvojlomem v polarizovaném světle je definován jako amyloid. Stejně vlastnosti mají i některé intracelulární bílkovinné agregáty, a proto je pojetí pouze extracelulárního výskytu amyloidu již překonané [47].

Ze všech typů amyloidóz je nejčastější AL-amyloidóza (AL-amyloid light chain). AL-amyloidóza může provázet mnohočetný myelom a méně často i Waldenströmovu makroglobulinemii, pak jde o sekundární AL-amyloidózu. V případě, že maligní lymfocytární či plazmocytární proliferace není prokázána, používá se termín primární AL-amyloidóza. V těchto případech se jedná o benigní klonální proliferaci jako u monoklonální gamapatie nejistého významu, benigní klon plazmocytů však produkuje toxické lehké řetězce, které mají potenciál tak závažně poškodit orgány a tkáně, že nemocný na toto poškození umírá.

Pro nedostupnost údajů z České republiky demonstrujeme incidenci amyloidózy čísly z USA. Incidence primární systémové AL-amyloidózy je 0,8/100 000 obyvatel. Incidence transthyretinové amyloidózy není přesně známa ani v USA, ví se pouze, že se vyskytuje méně často než AL-amyloidóza. Amyloidóza způsobená ukládáním β -2 mikroglobulinu provází pouze dialyzované pacienty. Objevuje se po 5–10 letech dialyzační léčby a velmi často se stává po 15 letech.

Patofyziologie amyloidóz

AL-amyloidóza

Záměna aminokyselin v lehkém řetězci nebo chybění některých aminokyselin destabilizuje lehký řetězec a je příčinou

Tab. 3. Chemická klasifikace amyloidózy. WHO-IUIS nomenclature subcommittee: Nomenclature of amyloid and amyloidoses [48].

Typ amyloidu	Prekurzorový protein	Distribuce	Klinické příznaky
AL	lehké řetězce Ig	systémová	primární systémová amyloidóza, amyloidóza spojená s myelomem
AH	těžké řetězce Ig	systémová	amyloidóza spojená s chorobou těžkých řetězců
AA	sérový amyloprotein A	systémová	sekundární amyloidóza provázející chronické infekce a dále také familiární středozevní horečku
ATTR	transthyretin	systémová	dědičná amyloidóza, postihující hlavně ledviny, játra a srdce, vyšší výskyt v Dánsku
AApoA1	apolipoprotein-A1	systémová	familiární amyloidóza postihující játra, ledviny, srdce
AApoA2	apolipoprotein-A2	systémová	familiární amyloidóza postihující ledviny a srdce
AGel	gelsolin	systémová	familiární amyloidová polyneuropatie (Finsko)
Aβ _{2m}	β ₂ -mikroglobulin	systémová	amyloidóza vznikající při dialýze, postihující kosti, klouby, vazivo, chrupavky
Aβ	Aβ protein prekurzor	mozek	získaná či familiární amyloidóza postihující mozek (Alzheimerova nemoc); hereditární cerebrální angiopatie, v Dánsku se vyskytující forma mozkového poškození amyloidem s mozkovým krvácením
Apel	prion protein	mozek	získaná či hereditární forma nemoci
ABri	ABri protein precursor		hereditární britská familiární demence
ACys	cystatin-C	mozek	generalizované depozice s dominantním postižením mozkových tepen, které má za následek krvácení (amyloidová angiopatie – islandský typ)
AScr	proteinový prekurzor skrapie	mozek	spongioformní encefalopatie, včetně kuru a Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci
AANF	atriální natriuretický faktor	srdce	izolovaná amyloidóza srdce
AIAPP	„islet associated peptide“	pankreas	amyloidóza ostrůvků pankreatu, diabetes mellitus 2. typu
A Lys	lysozym	systémová	hereditární systémová amyloidóza nezpůsobující polyneuropatie, postihující ledviny, játra a slezinu
A Fib	fibrinogen A-α	ledviny i systémová	hereditární amyloidóza postihující dominantně ledviny

ukládání těchto řetězců ve formě amyloidu. Fibrily AL-amyloidu jsou tvořeny N-terminálním fragmentem lehkého řetězce, obsahují jeho variabilní část a zlomek konstantní části. Specifické vlastnosti aberantního lehkého řetězce jsou příčinou, proč je u jednoho pacienta postižen dominantně ten či onen orgán.

AL-amyloid je většinou tvořen λ řetězcí, méně často κ řetězcí.

Zcela výjimečné jsou popisy amyloidu tvořené fragmenty variabilní části těžkého řetězce, které tvoří tzv. amyloidózu z těžkých řetězců (heavy chain amyloidosis).

AA-amyloidózy

AA-amyloid je tvořen sérovým amyloidovým A-proteinem (SAA), což je protein akutní fáze tvořený jako odpověď na zánět. Amyloidový A-protein

je tvořen v játrech jako důsledek vyšších hladin interleukinů tvořených při zánětu (IL-1, IL-6 a TNF). Existuje více typů sérových amyloidových A-proteinů, lidský AA-amyloid je tvořen nejméně 5 molekulárními formami sérových amyloidových A-proteinů.

S částečným potlačením mnoha chronických infekcí, např. tuberkulózy a osteomyelitidy, se velmi podstatně snížil i výskyt AA-amyloidózy. Stále je však dosti pacientů s revmatickým kloubním onemocněním, zejména s revmatickou artritidou a Bechtěrevovou chorobou, a také s nespecifickými chronickými záněty střeva, např. Crohnovou chorobou, u nichž se s AA-amyloidózou můžeme stále ještě setkat.

Stanovení diagnózy

Základem stanovení diagnózy je odběr histologie a požádání patologů o prů-

kaz amyloidu. Dle definice amyloid může být diagnostikován pouze morfologicky, žádné klinické, radiologické nebo sérologické vyšetření nenahrazuje vyšetření tkáňového vzorku pro definitivní diagnostický průkaz. Běžně se provádí necílený odběr sliznice rektu. V literatuře se popisuje průkaz amyloidu v aspirovaném podkožním tuku, tato metoda však není standardně prováděna na všech pracovištích a my s ní vlastní zkušenosti nemáme. Literatura uvádí, že biopsie sliznice rektu je senzitivnější než aspirační biopsie tuku a umožňuje širší imunohistochemické vyšetření. Senzitivita rektálních biopsií kolísá v rozsahu 70–97% a závisí především na množství vyšetřované tkáně [47]. Falešnou negativitu lze očekávat až v 60% případů, pokud biopsický vzorek nezahrnuje submukózu. V případech negativního výsledku a podezření

na orgánové postižení nezbyvá nic jiného než získat histologii ze suspektního místa depozice amyloidu.

Pro průkaz se používá dvojloem polarizovaného světla a dichroismus indukovaný vazbou konžské červeně na fibrily amyloidu. Reakce je velmi specifická. Falešně pozitivní nebo falešně negativní výsledky jsou obvykle způsobeny defektní technikou barvení, neadekvátní mikroskopickou výbavou nebo vznikají v důsledku velmi malých množství amyloidu. Velmi citlivá, ale méně specifická je vazba fluorogenu – tioflavinu-T a -S na amyloid. Všechny druhy amyloidu obsahují P-komponentu, kterou lze příslušnými protilátky prokázat.

Fibrilární struktura amyloidu je dobře patrná elektronovým mikroskopem, jímž lze prokázat přítomnost 8–10 nm silných fibril. U mnoha chorob se nicméně mohou vyskytnout biochemicky různá depozita mikro-fibril, některá ultrastrukturálně velmi podobná fibrilám amyloidu. Průkaz konžskou červení a imunohistochemická detekce amyloidové P-komponenty je tak metodou volby při odlišení od jiných fibrilárních depozit.

Pokud se prokáže obecně amyloid, je dalším úkolem stanovit jeho etiologii. Protože nejpravděpodobnější je AL-amyloidóza, je cílem dalších vyšetření prokázání lymfocytární či plazmocytární klonální proliferaci.

Logické by bylo v případě průkazu amyloidu dalšími vyšetřeními prokázat jeho typ. Neexistují žádné histologické znaky, které by umožnily rozlišit jednotlivé formy amyloidu. Historicky byla užívána reakce s manganistanem draselným k odlišení AL- a AA-amyloidu, v současnosti jsou používány specifičtější metody, např. imunohistochemické, dvojité imunodifuze, Western blottingu a další. Typizace amyloidu však zvláště u AL-amyloidózy není tak lehce proveditelná, protože lehké řetězce, z nichž je amyloid tvořen, se obvykle nedaří prokázat imunohistochemickou reakcí, neboť komerčně dostupné protilátky proti

lehkým řetězcům jsou zaměřeny proti jejich konstantní části. Amyloidová depozita jsou tvořena dominantně variabilní částí lehkých řetězců a mimo to v průběhu amyloidogeneze dochází ke změnám prostorové struktury. Proto imunohistochemické reakce, prokazující antigeny lehkých řetězců v amyloidu, mohou být falešně negativní; udává se pouze 40% senzitivita při užití komerčně dostupných protilátek. Negativní výsledek proto nevylučuje AL-amyloid. Naopak falešná pozitivita může být způsobena běžnou přítomností imunoglobulinů v amyloidu neimunoglobulinového původu. Z tohoto důvodu se snažíme podezření, že se jedná o AL-amyloid, podepřít průkazem monoklonální gamapatie a provádíme následující vyšetření:

- trepanobiopsie kostní dřeně a vyšetření klonality plazmocytů + průkaz amyloidu v kostní dřeni
- průkaz monoklonální gamapatie s pomocí imunofixačního vyšetření krve a moče
- kvantitativní stanovení lehkých řetězců v séru (free light chain assay)

U pacientů s AL-amyloidózou bývá v kostní dřeni přítomno jen mírné zmnožení plazmocytů, pod 10%, někdy však zmnožení plazmocytů nemusí být zachyceno vůbec. Morfologicky a biologicky odpovídá populace plazmocytů při primární AL-amyloidóze populaci plazmocytů u MGUS. Transformace této primární AL-amyloidózy do mnohočetného myelomu je výjimečná. Na druhé straně biotický nálezný v kostní dřeni odhalí plazmocytární proliferaci počtem a dalšími znaky odpovídající mnohočetnému myelomu. V tomto případě pak mluvíme o sekundární AL-amyloidóze při mnohočetném myelomu.

Renální manifestace AL-amyloidózy
AL-amyloidóza má nejširší spektrum orgánového postižení ze všech amyloidóz. Potíže nemocného odrážejí postižení jednoho či více orgánů, kde je deponováno nejvíce amyloidu a kde

dochází k nejvýraznějšímu poškození tkáně či orgánu.

Amyloidová depozita v ledvinách bývají jak u mnohočetného myelomu, taku primární systémové AL-amyloidózy. Amyloid je lokalizován obvykle v bazálních membránách kapilár a glomerulů, prvotní depozita jsou detekována obvykle v mezangiu glomerulu. Tubuly a intersticiu jsou depozity méně často postiženy. Průkaz těchto změn je možný ve vzorku získaném renální biopsií.

Monoklonální lehké řetězce jsou detekovatelné v moči u 70% případů a ve většině případů jsou typu λ [51].

Postižení ledvin je nejčastějším projevem AL-amyloidózy (až 74%). Prokázaná amyloidóza ledvin se v 50% případů projeví nefrotickým syndromem (masivní proteinurií, edémy a hypoalbuminemií, hypercholesterolemí). Dříve se za příčinu otoků jednoznačně považoval snížený onkotický tlak, dnes je za hlavní příčinu otoků považována retence sodíku poškozenými ledvinami. Nejzávažnějším projevem je anasarka. Koncentrace kreatininu a urey v séru může být zpočátku normální či jen nepatrně zvýšená, teprve postupně vzniká renální insuficience s retencí dusíkatých látek, která má většinou chronický charakter a je detekována asi u 50% pacientů s amyloidózou ledvin. Závažná renální insuficience s retencí dusíkatých látek je přítomna u 18% případů AL-amyloidózy ledvin. Pokud se analyzují příčiny nefrotického syndromu u osob nemajících cukrovku, tak AL-amyloidóza ledvin je přítomna u 10% z nich.

Léčba primární systémové AL-amyloidózy

Cílem léčby je zcela zastavit tvorbu toxických lehkých řetězců maligním či benigním klonem plazmocytů. Pokud se podaří léčbou dosáhnout vymizení lehkých řetězců z moče a krve (hematologická léčebná odpověď), pak obvykle ještě několik měsíců trvá, než dojde ke zlepšení funkce amyloidem poškozených orgánů (orgánová léčebná odpověď).

Pro léčbu AL amyloidózy se doporučuje intenzivní léčba jako u mnohočetného myelomu.

Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací má však podstatně vyšší mortalitu (10–30% dle výběru nemocných) než u mnohočetného myelomu, a proto je tato léčba proveditelná jen u osob mladších 65 let, které nemají závažné poškození tkání či orgánů.

Nověji byly z některých zahraničních pracovišť popsány úspěchy kombinovaných léčebných postupů, které obsahují jedno či více klasických cytostatik, vysoké dávky dexametazonu a bortezomib nebo thalidomid. Bortezomib a thalidomid však zatím nemají registraci pro léčbu primární AL-amyloidózy. Lze je však použít, pokud se jedná o AL-amyloidózu provázející mnohočetný myelom.

Léčbu AL-amyloidózy monitorujeme dle odpadu lehkých řetězců v moči za 24 hod a dle výsledků analýz volných lehkých řetězců v plazmě.

U pacientů do 65 let v dobrém stavu je indikována vysokodávkovaná chemoterapie a autologní transplantace krvetvorných buněk, pokud není přítomno závažné poškození orgánů. Nutno však zdůraznit, že orgánové poškození amyloidovými depozity zhoršuje toleranci léčby.

Symptomatická léčba někdy vyžaduje kličková diuretika, v případě hypertenze jsou léčbou první volby ACE inhibitory. Častější je však těžká hypotenze způsobená autonomní neuropatií. Nefrotický syndrom je spojen s hyperkoagulačním stavem [52–60].

Klinické projevy a léčba

AA-amyloidózy

AA-amyloidóza neboli sekundární (též reaktivní) amyloidóza provází chronické zánětlivé nemoci, dříve to bývaly infekční nemoci, dnes bývá příčinou AA-amyloidózy nejčastěji revmatoidní artritida, Bechtěrevova nemoc či Crohnova choroba. Tato AA-amyloidóza se projevuje nejčastěji poškozením ledvin, případně hepatomegalii a spleno-

megalií. Na Mayo Clinic tvořil tento typ amyloidózy jen 10% všech amyloidóz. Poškození srdce je u AA-amyloidózy vzácné. Ale i pokud je echokardiograficky patrné, nevede k srdečnímu selhání jako u AL-amyloidózy srdce. Makroglosie se u AA-amyloidózy nevyskytuje, podobně jako se nevyskytuje u transthyretinové amyloidózy.

Podstatou léčby je velmi aktivní léčba chronické zánětlivé nemoci, která způsobila tuto AA-amyloidózu.

Nemoc způsobená depozity monoklonálních lehkých řetězců v neamyloidové podobě (light chain deposition disease)

V anglické literatuře existuje termín light chain deposition disease, který je standardně používán po mnoho let. Do češtiny jej přeložíme jako „nemoc z ukládání lehkých řetězců“, přičemž budeme respektovat, že je tím méně nemoc z ukládání lehkých řetězců v neamyloidové podobě. I AL-amyloidóza je patofyziologické onemocnění z ukládání lehkých řetězců, nicméně drtivá většina anglických publikací označuje pod pojmem light chain deposition disease právě patologická depozita amorfních neamyloidových forem lehkých řetězců, většinou typu κ . Jedná se o velmi vzácné onemocnění.

První popis této nemoci u pacientů s renální insuficiencí, způsobenou granulárními neamyloidovými depozity v ledvině, v nichž byly prokázány lehké řetězce, zveřejnil Randall [61] v roce 1976. Tato depozita nereagovala s konžskou červení, což znamenalo, že lehké řetězce nejsou uloženy ve formě amyloidu.

Nemoc z ukládání těžkých řetězců je velmi výjimečná, provází výjimečně lymfoproliferativní choroby. Podstatou této nemoci je tvorba abnormálního těžkého řetězce (truncated heavy chain), který tvoří depozita v tkáních [62,63].

Podstatou light chain deposition disease nemoci je maligní (65%) či nemaligní plazmocelulární proliferace (35%), produkující monoklonální imunoglobulin. Ten je s pomocí imunofixace

detekovatelný u 94% nemocných se zřetelnou dominancí lehkých řetězců κ [64,65]. Nicméně jsou popsány i případy, kdy jsou depozita lehkých řetězců κ diagnostikována morfologicky a přitom v moči a v krvi nebyl detekován monoklonální imunoglobulin.

Postižení ledvin je nejčastějším projevem light chain deposition disease. Symptomatická extrarenální depozita se vyskytují jen zřídka. U všech pacientů s light chain deposition disease byla extrarenální depozita prokázána v srdci (21%), v játrech (19%) a na periferních nervech (8%), ale i v CNS.

Klinicky se light chain deposition disease projevuje selháváním funkce ledvin. Proteinurie nad 1 g/24 hod byla popsána u 84% pacientů a 40% nemocných mělo proteinurii odpovídající nefrotickému syndromu.

Podezřelé z této formy nefropatie jsou všechny formy renální insuficience u mnohočetného myelomu, u nichž dochází k rychlému zhoršování funkce ledvin. Do klinického obrazu mimo proteinurii patří mikrohematurie a hypertenze.

Retence dusíkatých látek bývá obvykle závažnější než v případě depozice amyloidových hmot v ledvině.

Nemocní, u nichž je přítomen mnohočetný myelom, mají vyšší pravděpodobnost akutního renálního selhání, pokud je jejich nemoc neléčená, než osoby, u nichž je podkladem nemoci nemaligní plazmocelulární proliferace typu MGUS. V případě mnohočetného myelomu při vyšším kvantu vylučovaných lehkých řetězců může být ledvina poškozována současně amorfními depozity lehkých řetězců a odlitkovými válcí. Koexistence těchto dvou patofyziologických podkladů nefropatie byla popsána asi v 1/3 případů [66–73].

Diagnostikovat lze tuto jednotku pouze pomocí biopsie ledviny. V optické mikroskopii je charakteristická přítomnost mezangiálních uzlů, zesílení bazálních membrán glomerulárních kapilár a tubulů. Obraz nodulární sklerózy v základním barvení (H&E, PAS) je histologicky těžko odlišitelný od diabetické glomerulosklerózy. V zásadě

u LCDD se noduly vyskytují difuzněji než u diabetické glomerulosklerózy. Histologický obraz LCDD je však velice variabilní a nepřítomnost mezangiálních uzlů nevylučuje toto onemocnění. Při nepřítomnosti nodulárních formací bývá fokální nebo difuzní mezangiální expanze někdy se zvýšenou buněčností. Pomocí imunofluorescence lze imunohistochemickým barvením prokázat depozici monoklonálního imunoglobulinu (řetězce κ) v glomerulární bazální membráně, v mezangiu a v tubulární bazální membráně. V elektronomikroskopickém obraze vidíme depozita nefibrilárního materiálu ve zmíněných lokalizacích.

Diferenciální diagnostika je velice široká. Zahrnuje diabetickou glomerulosklerózu, idiopatickou nodulární glomerulosklerózu, membranoproliferativní glomerulonefritidu, amyloidózu a fibrilární glomerulonefritidu.

Faktory, které způsobily to, že se lehké řetězce ukládají v oblasti bazální membrány glomerulů a tubulů, nejsou známy.

Celkové přežití pacientů s light chain deposition disease se uvádí kolem 49 měsíců, 31 % nemocných však žije déle než 8 let.

Pro prognózu je zásadní biologický charakter plazmocelulární proliferace.

Nepříznivými prognostickými faktory je vyšší věk, agresivní průběh myelomu a depozita lehkých řetězců i v dalších orgánech [74–79].

Histiocytóza s ukládáním krystalů (crystal storing histiocytosis)

Tato forma poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem je ještě vzácnější než light chain deposition disease. Poprvé byla popsána v roce 1978 Terashimou a od té doby se objevují zprávy o asociaci této jednotky s plazmatickými a lymfoidními klonálními proliferacemi [76].

Crystal storing histiocytosis je porucha, při níž dochází k intralysozomální kumulaci monoklonálního imunoglobulinu, který agreguje do krystalické

struktury. Krystaly jsou tvořeny povětšinou lehkými řetězci κ .

Krystalické inkluze bývají nalézány v tkáňových histiocitech (někdy i ve fibroblastech) měkkých tkáních či parenchymatózních orgánech. V kostní dřeni byla popsána tato depozita jak v histiocytárních, tak v plazmatických buňkách kostní dřene. Dále byly krystalické inkluze popsány v lymfatických uzlinách, ve slezině, játrech, žaludku, štítné žláze, v nadledvinách, ledvinách, ale také v rohovce, v kůži a ve varlatech [80,81].

Klinické příznaky této nemoci se liší dle toho, ve které tkáni dochází k depozicím. Popsané případy nefropatie vzniklé na principu crystal-storing histiocytózy shrnuje Stokes [82]. Klinicky se tento typ postižení nejčastěji manifestoval akutní renální insuficiencí, která byla zřejmě výsledkem tkáňové infiltrace histiocytárními buňkami s deponovanými krystaly a akutním tubulárním poškozením. U 8 z 10 popsaných případů nefropatie byly nalezeny krystalické inkluze nejen v ledvinách, ale také v buňkách kostní dřene. Ve všech případech se jednalo o κ řetězce, většinou (u 9 případů z 10) byly tyto κ řetězce detekovatelné i v moči. Krystalické inkluze byly nalezeny v bioptických preparátech nejen v intersticiálních histiocitech, ale také v tubulárních epiteliích, v mezangiálních buňkách a v glomerulárních endoteliálních buňkách [83].

Základem léčby je eliminace patologického klonu, který produkuje tyto toxické lehké řetězce, čili dosažení kompletní remise nemoci. Je proto pochopitelné, proč je agresivní chemoterapie zahrnující vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací a léčebné postupy obsahující nové léky (thalidomid, bortezomib) účinnější než dřívější klasická léčba melfalanem a prednisonem [8,77,84].

Proliferativní glomerulonefritida způsobená monoklonálním imunoglobulinem

Monoklonální imunoglobulin ve vzácných případech vytváří depozita v glo-

merulech. Ve světelném mikroskopu se tento typ poškození ledvin projevuje difuzní endokapilární proliferativní glomerulonefritidou, charakterizovanou endokapilární hypercelularitou a leukocytární infiltrací. Monoklonální imunoglobulin vytváří elektron-denzní depozita zřetelná primárně v mezangiu a subendoteliálně. Při použití imunofluorescence bylo prokázáno, že tato depozita mají monoklonální původ. V těchto případech nebyla depozita detekována v jiných částech ledvin, v tubulární membráně či intersticiu. Komplementová depozita byla přítomna u 90 % a u 40 % pacientů byly snižené plazmatické koncentrace komplementu [77,85–87].

Kryoglobulinemie

Kryoglobulinemie je termín pro přítomnost bílkovin, které v cévním řečišti při poklesu teploty pod fyziologické rozmezí kryoprecipitují.

Kryoglobulinemie se klasifikuje dle komponenty, která precipituje. Klinické příznaky závisí na teplotě, při níž kryoprotein gelifikuje.

Kryoglobulin I. typu je tvořen monoklonálním imunoglobulinem IgM nebo případně jiným typem monoklonálního imunoglobulinu, který samostatně precipituje při ochlazení, aniž by se specificky vázal na jiné bílkoviny. Patofyziologickým podkladem klinických příznaků je intravaskulární precipitace kryoglobulinu a narušení cirkulace vlivem gelifikace. Kryoglobulinemie I. typu může mít těžké projevy, ale může být také pouhým laboratorním fenoménem bez klinických projevů. Závisí to na teplotě, při níž nastává kryoprecipitace. V případě makroglobulinemie se vyskytuje nejčastěji právě tento typ.

Kryoglobulin II. typu je definován jako monoklonální imunoglobulin vázající se v chladu na Fc fragmenty polyklonálních imunoglobulinů jiných tříd. Typicky je to monoklonální imunoglobulin typu IgM, vázající se na Fc fragmenty polyklonálních imunoglobulinů typu IgG. Monoklonální IgM má v tomto případě charakter revma-

toidního faktoru. Tato nemoc je nazývána smíšená kryoglobulinemie (mixed cryoglobulinaemia).

Kryoglobulin III. typu (synonymem polyklonální kryoglobulin) je tvořen pouze polyklonálními imunoglobuliny s tepelnou charakteristikou kryoglobulinů. Je pozorována nejčastěji v souvislosti s hepatitidou C.

Typickými příznaky kryoglobulinemie I. typu je zblednutí akraálních částí končetin nebo lividní zbarvení těchto okrsků pro prochlazení. V některých případech způsobuje chladovou urtiku a také purpuru. Porucha prokrvení tkání na pokladě kryoglobulinu může vést i k trvalému poškození, nejtěžšími projevy jsou kožní ulcerace a nekrózy a případně poškození ledvin.

Kryoglobulinemie II. typu je imunokomplexová choroba. Způsobuje vaskulitidy dominantně malých cév kůže, ledvin, jater a periferních nervů. Typickým klinickým projevem je purpura.

U Waldenströmovy makroglobulinemie se frekvence výskytu kryoglobulinemie pohybuje kolem 10%. Dimopoulos popisuje nález monoklonálního kryoglobulinu u 20%, ale klinicky významné příznaky kryoglobulinemie pouze u 5% [88].

Klinicky se poškození ledvin při kryoglobulinemii projevuje asi u 20% nemocných výraznou proteinurií až nefrotického charakteru a hematurií. U 1/4 pacientů dominuje v obraze akutní nefritický obraz s hematurií, hypertenzí a proteinurií až s rozvojem akutní renální insuficience [89].

Při histologickém vyšetření nalézáme nejčastěji obraz membranoproliferativní glomerulonefritidy typ 1 a typ 3. V některých případech může být obraz difúzní endokapilární proliferativní glomerulonefritidy. Glomerulární depozita kryoglobulinů jsou v subendoteliální a intraluminální lokalizaci, tvořící intrakapilární „proteinové tromby“, méně nápadně v mezangiu. Imunofluorescence prokáže glomerulární depozita komplementu a imunoglobulinů podle typu kryoglobulinu. V elektronmikroskopickém obraze se v typických

případech nacházejí depozita se substrukturou (mikrotubulární) především v subendoteliální lokalizaci. Do diferenciální diagnózy patří membranoproliferativní glomerulonefritida a systémový lupus erythematosus.

Závěr

Z výše uvedených odstavců vyplývá, že monoklonální imunoglobulin může poškodit ledviny a způsobit různě intenzivní proteinurii, od nepatrného zvýšení nad fyziologickou mez až po hodnoty odpovídající těžkému nefrotického syndromu. Nezávisle na míře proteinurie může dojít k poškození funkce ledvin a k retenci dusíkatých látek.

Proto u každého nemocného s proteinurií či s retencí dusíkatých látek by mělo být zvaženo provedení průkazu monoklonálního imunoglobulinu v moči a v séru metodou imunofixace. Pokud je výrazné podezření na souvislost nefropatie s monoklonální gamapatií, považuje se za užitečné provést kvantifikaci volných lehkých řetězců v séru a stanovení jejich poměru [90–98] a případně doplnění zobrazovacích vyšetření [99].

Pokud je potvrzena přítomnost monoklonálního imunoglobulinu, je nutné ihned zahájit diferenciální diagnostiku monoklonální gamapatie. Včasné stanovení diagnózy mnohočetného myelomu a zahájení léčby vede k udržení lepší kvality života než v případě pozdního zahájení léčby, kdy poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem je již nevratné.

Práce vznikla v rámci VZ MSM 0021622434 a grantu LC06027 Masarykovy univerzity, Česká republika a je součástí edukačního programu CRAB České myelomové skupiny.

Literatura

- Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J. Přehled maligních krevních chorob. Praha: Grada 2008.
- Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implication. Arch Intern Med 1990; 150: 1693–1695.

- Iggo N, Palmer ABD, Severn A et al. Chronic dialysis in patients with multiple myeloma and renal failure: a worthwhile treatment. Q J Med 1989; 73: 903–910.
- Iggo N, Parsons V. Renal disease in multiple myeloma: current perspectives. Nephron 1990; 56: 229–233.
- Iggo N, Winearls CG. The development of cast nephropathy in multiple myeloma. Q J Med 1998; 90: 653–656.
- International Myeloma Working Group: Criteria for the classification of monoclonal gammopathies multiple myeloma and related disorders. A report of International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003; 121: 749–757.
- Solomon A, Weiss DT, Kattine AA. Nephrotoxic potential of Bence Jones proteins. N Engl J Med 1991; 324: 1845–1851.
- Markowitz GS. Dysproteinemia and the kidney. Adv Anat Pathol 2004; 11: 46–63.
- Herrera GA, Joseph L, Hough A et al. Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia. Arch Path Lab Med 2004; 128: 875–879.
- Korbet SM, Schwartz M. Multiple myeloma. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 2533–2545.
- Montseny JJ, Kleinknecht D, Meyrier A et al. Long term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 1438–1445.
- Sanders PW, Booker BB. Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. J Clin Invest 1992; 89: 630–639.
- Ehrenfeld M. Acute renal failure precipitated by non-steroidal anti-inflammatory drugs in multiple myeloma. Am J Hematol 1998; 58: 142–144.
- Pasquali S, Casanova S, Zucchelli A et al. Long term survival patients with acute and severe renal failure due to myeloma. Clin Nephrol 1990; 34: 247–254.
- Pasquali S, Zucchelli P, Casanova S et al. Renal histological lesions and clinical syndromes in multiple myeloma. Clin Nephrol 1987; 27: 222–228.
- Shpilberg O, Douer D, Ehrenfeld M et al. Naproxen associated fatal acute renal failure in multiple myeloma. Nephron 1990; 55: 448–449.
- Waught DA, Ibels LS. Multiple myeloma presenting as recurrent obstructive uropathy. Aust N Z J Med 1980; 10: 555–568.
- Border WA, Cohen AH. Renal biopsy diagnosis of clinically silent multiple myeloma. Ann Intern Med 1980; 93: 43–46.
- Rivera F. Renal insufficiency and proteinuria: glomerulonephritis or myeloma? Nephrologia 1998; 18: 253–254.
- Kleinknecht D. Long-term outcome according to renal histological lesions in

- 118 patients with monoclonal gammopathies. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1438–1445.
21. Meyrier A, Simon P, Mignon F et al. Rapidly progressive glomerulonephritis and monoclonal gammopathies. *Nephron* 1984; 38: 156–162.
 22. Esnault VLM, Jayne DRW, Keogan MT. Anti-neutrophil cytoplasm antibodies in patients with monoclonal gammopathies. *J Clin Lab Immunol* 1990; 32: 153–159.
 23. Vigil A, Olier A, Gallar P et al. Rapidly progressive immunotactoid glomerulonephritis and multiple myeloma. *Nephron* 1998; 79: 238–240.
 24. Penfield JG. Multiple myeloma and end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006; 19: 329–334.
 25. Kyle RA. Monoclonal gammopathies and the kidney. *Annu Rev Med* 1989; 40: 53–60.
 26. Batuman V, Verroust PHJ, Navar GL. Myeloma light chains are ligand for cubilin. *Am J Physiol* 1998; 275: F246–F254.
 27. Batuman V, Guan S. Receptor mediated endocytosis of Bence Jones proteins by proximal tubular cells. *Am J Physiol* 1997; 272: F521–F530.
 28. Klassen RB, Allen PL, Batuman V et al. Light chains are a ligand for megalin. *J Appl Physiol* 2005; 98: 257–263.
 29. Bradley JR, Thiru S, Evans DB. Light chains and the kidney. *J Clin Pathol* 1987; 40: 53–60.
 30. Guillermo A, Herrera A, Sanders PW. Paraproteinemic renal disease that involve the tubulo-interstitium. *Contrib Nephrol* 2007; 153: 105–115.
 31. Kapur U, Barton K, Fresco R et al. Expanding the pathologic spectrum of immunoglobulin light chain proximal tubulopathy. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 1368–1372.
 32. Messiaen T, Deret S, Mougenot B et al. Adult Fanconi syndrome secondary to light chain gammopathy. Clinicopathologic heterogeneity and unusual features in 11 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 135–154.
 33. Decourt C, Bridoux F, Touchard G et al. A monoclonal V kappa λ light chain responsible for incomplete proximal tubulopathy. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 497–504.
 34. Ronco P, Aucouturier P, Mougenot B. Plasma cell dyscrasias-related glomerulopathies and Fanconi's syndrome: a molecular approach. *J Nephrol* 2000; 13 (Suppl 3): S34–S44.
 35. Ying WZ, Sander PW. Mapping the binding domain of immunoglobulin light chain for Tamm Horsfall protein. *Am J Pathol* 2001; 158: 1589–1866.
 36. Ying WZ, Sanders PW. Expression of Tamm Horsfall glycoprotein is regulated by dietary salt in rats. *Kidney Int* 1998; 20: 198–210.
 37. Knudsen LM, Hippe E, Hjort M et al. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma: A demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 1994; 53: 207–212.
 38. Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J et al. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma with advanced renal failure. *Blood* 2007; 109: 2604–2606.
 39. Fakhouri F, Guerraoui H, Presne C et al. Thalidomide in patients with multiple myeloma and renal failure. *Br J Haematol* 2004; 125: 96–97.
 40. Solling K, Solling J. Clearance of Bence Jones proteins during peritoneal dialysis of plasmapheresis in myelomatosis associated with renal failure. *Contrib Nephrol* 1988; 68: 259–262.
 41. Zucchelli P, Pasqualli S, Cognoli L et al. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int* 1988; 33: 1175–1180.
 42. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA et al. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. *Arch Intern Med* 1990; 150: 863–869.
 43. Clark WF, Steward AK, Rock GA et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 777–784.
 44. Gerz MA. Managing myeloma kidney. *Ann Intern Med* 2005; 143: 835–837.
 45. Hutchison CA, Cockwell P, Reid S et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma. In vitro and in vivo studies. *J Amer Soc Nephrol* 2007; 18: 886–895.
 46. Alpers CE, Marchioro TL, Johnson RJ. Monoclonal immunoglobulin deposition disease in renal allograft recipients: probable recurrent disease in a patient with myeloma. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 418–423.
 47. Röcken C, Sletten K. Amyloid in surgical pathology. *Virchows Arch* 2003; 443: 3–16.
 48. Merlini M. WHO-IUIS nomenclature subcommittee: Nomenclature of amyloid and amyloidoses. *N Engl J Med* 2003; 349: 583–596.
 49. Leung N, Rajkumar V. Renal manifestation of plasma cell disorders. *Amer J Kidney Disease* 2007; 50: 155–165.
 50. Merlini M. Monoclonal gammopathy and nephropathy. *Blood* 2006; 108: 2520–2530.
 51. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997; 337: 898–909.
 52. Adam Z, Ščudla V, Tomáška M. Léčba AL-amyloidózy a některých dalších typů amyloidózy. *Vnitř Lék* 2001; 47: 46–52.
 53. Adam Z, Ščudla V. Klinické projevy a diagnostika AL-amyloidózy a některých dalších typů amyloidózy. *Vnitř Lék* 2001; 47: 36–45.
 54. Kroupa R, Dastych M, Šenkyřík M et al. Systémová amyloidóza s dominující klinickou manifestací v trávicím traktu. *Vnitř Lék* 2005; 51: 588–592.
 55. Linhartová K, Daum O. Srdeční amyloidóza. *Cor Vasa* 2005; 47: 328.
 56. Ryšavá R. Amyloidóza ledvin. *Postgrad Med* 2006; 8: 207–212.
 57. Ryšavá R. Léčba paraproteinemické nefropatie a primární amyloidózy ledvin. *Aktual v nefrol* 2005; 11: 62–65.
 58. Bird JM, Fuge R, Sirohy B et al. The clinical outcome and toxicity of high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with myeloma or amyloid and severe renal impairment: a British Society of Blood and Marrow Transplantation study. *Br J Haematol* 2006; 134: 385–390.
 59. Pirani CL, Silva F, D'Agati V et al. Renal lesions in plasma cell dyscrasias: ultrastructural observations. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 208–221.
 60. Ramos R, Poveda R, Sarra J et al. Renal involvement in non malignant IgM gammopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 627–630.
 61. Randall RE, Williamson WC, Mulinax F et al. Manifestation of systemic light chain deposition. *Am J Med* 1976; 60: 293–299.
 62. Wahner-Roedler DL, Kyle R. Heavy chain disease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 729–746.
 63. Tichý M, Maisnar V, Stulík J et al. Nemoc z těžkých řetězců μ . *Klin Biochem Metab* 2007; 15: 78–81.
 64. Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB et al. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1154–1163.
 65. Cogne M, Preudhomme JL, Bauwens M. Structure of monoclonal kappa chain of the V and IV subgroup in the kidney and plasma cells in light chain deposition disease. *J Clin Invest* 1991; 87: 2186–2192.
 66. Gu X, Herrera AG. Light chain mediated acute tubular interstitial nephritis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 165–169.
 67. Gallo GR, Lazowski P, Kumar A et al. Renal and cardiac manifestations of B-cell dyscrasias with nonamyloidotic monoclonal light chain and light and heavy chain deposition disease. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1998; 28: 355–382.
 68. Gallo G, Picken M, Buxbaum J et al. The spectrum of monoclonal immunoglobulin deposition disease associated with immunocytic dyscrasias. *Semin Hematol* 1989; 26: 234–238.

69. Ganeval D, Noel LH, Preud'homme JL et al. Light chain deposition disease: Its relation with AL type amyloidosis. *Kidney International* 1984; 26: 1–9.
70. Ganeval D, Rabian C, Guerin V et al. Treatment of multiple myeloma with renal involvement. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1992; 21: 347–370.
71. Girelli CM. Kappa light chain deposition of the liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 429–430.
72. Steuhl KP, Knorr C, Rohrbach JM et al. Paraproteinemic corneal deposits in plasma cell myeloma. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 312–318.
73. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease. The disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1482–1487.
74. Confalonieri R, Barbiano di Belgiojoso G. Light chain nephropathy: histological and clinical aspects in 15 cases. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 150–156.
75. Bladé J, Rosinol L. Renal, hematologic and infectious complication in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 635–652.
76. Heilman RL, Velosa JA, Holley JJ et al. Long-term follow up and response to chemotherapy in patients with light chain deposition disease. *Amer J Kidney Dis* 1992; 20: 34–41.
77. Phillips AO, O'Donnell PJ, Nelson SR et al. Light chain nephropathy and anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1178–1180.
78. Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB et al. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1154–1163.
79. Terashima K, Takahashi K, Kojima M et al. Kappa-type light chain crystal storage histiocytosis. *Acta Pathol Jpn* 1978; 28: 111–138.
80. Pock L, Stuchlík D, Herzogová J et al. Crystal storing histiocytosis of the skin associated with multiple myeloma. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1408–1411.
81. Preddie CD, Markowitz GS et al. Multiple myeloma, nephrotic syndrome and crystalloid inclusions in podocytes. *Kidney Int* 2006; 69: 616–620.
82. Stokes MB, Aronoff B, Siegel D et al. Dysproteinemia related nephropathy associated with crystal storing histiocytosis. *Kidney International* 2006; 70: 597–602.
83. Lebeau A, Zeindl-Ebergart E, Müller ECh et al. Generalized crystal storing histiocytosis with monoclonal gammopathy: molecular analysis of a disorder with rapid clinical course and review of the literature. *Blood* 2002; 100: 1817–1827.
84. Nasr SH, Nasr SH, Markowitz GS et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: a distinct entity mimicking with immune-complex glomerulonephritis. *Kidney Int* 2004; 65: 85–96.
85. Rosenstock JL, Markowitz GS, Valeri AM et al. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: Distinct entities with different clinical and pathological features. *Kidney Int* 2003; 63: 1450–1461.
86. Soares SM, Lager DJ, Leung N et al. A proliferative glomerulonephritis secondary to a monoclonal IgA. *Amer J Kidney Dis* 2006; 47: 342–349.
87. Silva FG, Meyrier A, More L et al. Proliferative glomerulopathy in multiple myeloma. *J Pathol* 1980; 130: 229–235.
88. Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A et al. Diagnosis and management of Wadenström's macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1564–1577.
89. Shihabi ZK. Cryoglobulins: An important but neglected clinical test. *Ann Clin Lab Science* 2006; 36: 395–408.
90. Ščudla V, Minařík J, Schneiderka P et al. Význam sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu v diagnostice a hodnocení aktivity mnohočetného myelomu a vybraných monoklonálních gamapatií. *Vnitř Lék* 2005; 51: 1249–1259.
91. Tichý M, Hrnčíř Z, Urban P et al. Monoklonální imunoglobuliny. *Klin Biochem Metabol* 2004; 12: 84–87.
92. Tichý M. Monoklonální gamapatie. *Labor Aktuell CS* 2000; 5: 7–10.
93. Tichý M, Urban P, Matěja P et al. Laboratorní analýza souboru 3049 monoklonálních imunoglobulinů. *Klin Biochem Metabol* 2002; 10: 257–261.
94. Tichý M. Viscosity of paraproteinemic séra. *Acta Med* 1996; 39: 41–43.
95. Tichý M. Laboratorní analýza monoklonálních imunoglobulinů (paraproteinů). *Český Těšín: Finidr* 1997.
96. Špička I, Mašek Z, Jirsa M et al. Interleukin-6, tumor-nekrotizující faktor a jejich solubilní receptory u Bence-Jonesovy nefropatie – možná úloha v patogenezi a význam stanovení pro prognózu renální insuficience. *Klin Onkol* 1996; 9: 126–129.
97. Špička I, Merta M, Cieslar P et al. Postižení ledvin u monoklonálních gamapatií. *Čas Lék Čes* 1996; 135: 374–377.
98. Špička I, Merta M, Cieslar P et al. Postižení ledvin u monoklonálních gamapatií. *Klinická studie. Čas Lék Čes* 1995; 134: 478–481.
99. Ščudla V, Nekula J, Bačovský J et al. Nukleární magnetická rezonance v hodnocení páteře u mnohočetného myelomu. *Čes Revmatol* 1997; 5: 51–52.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
www.fnbrno.cz
e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 7. 4. 2008
Přijato po recenzi: 26. 5. 2008

www.geriatrckarevue.cz