

Nemoc z ukládání lehkých řetězců imunoglobulinu (light chain deposition disease)

V. Ščudla, J. Minařík, T. Pika

III. interní nefrologická, revmatologická a endokrinologická klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

Souhrn: Cílem sdělení je předložení současných poznatků o relativně vzácném a v klinické praxi opomíjeném systémovém onemocnění podmíněném ukládáním lehkého řetězce imunoglobulinu κ nebo λ do tkáně ledvin i dalších životně důležitých orgánů, vedoucím k progresivní ztrátě funkce a konečnému orgánovému selhání. Vedle otázky etiopatogeneze a odlišení idiopatické formy nemoci z ukládání lehkých řetězců od forem asociovaných s mnohočetným myelomem, případně i s dalšími B lymfoproliferativními stavy, je nastíněna problematika klinického obrazu, současných možností diagnostiky, diferenciální diagnostiky i aktuálních možností léčby s využitím chemo-imunoterapie s použitím bortezomibu a vysokodávkované chemoterapie s podporou autologní transplantace krvetvorných buněk vedoucích k podstatnému zlepšení přirozeně nepříznivé prognózy tohoto stavu.

Klíčová slova: nemoc z ukládání lehkých řetězců imunoglobulinu – index monoklonality lehkých řetězců κ/λ – bortezomib – autologní transplantace kmenových buněk

Light chain deposition disease

Summary: The aim of the study is to put forward the recent knowledge about a relatively rare clinical condition caused by the deposition of immunoglobulin light chains κ or λ into the parenchyme of kidneys and other vital organs, leading to a progressive loss of their function with terminal organ failure. The paper focuses on the etiopathogenesis of light chain deposition disease, and the differentiation of idiopathic form of the disease from multiple myeloma associated conditions and other B lymphoproliferative disorders. We concentrate on the issue of clinical manifestation, contemporary diagnostic possibilities and differential diagnosis of the disease. Finally, we summarize recent therapeutic approaches using chemo-immunotherapy (bortezomib) and high-dosed chemotherapy with support of autologous peripheral stem cell transplantation that lead to a substantial improvement of the prognosis of this prognostically unfavorable disorder.

Key words: light chain deposition disease – light chain κ/λ index – bortezomib – autologous stem cell transplantation

Úvod

Nemoc z ukládání lehkých řetězců imunoglobulinu (light chain deposition disease – LCDD) je relativně vzácné, často nerozpoznané onemocnění systémového charakteru způsobené monoklonální proliferací elementů plazmocelulární linie s přítomností granulárních nebo amorfních elektron-denzních nefibrilárních depozit ne-kongofilních fragmentů Ig, tj. lehkých řetězců (LŘ) κ , méně i λ , v bazálních buněčných membránách ledvin a často i ostatních životně důležitých orgánů [1–8]. Postupné narůstání depozit vede nakonec k selhání ledvin, srdce i jater a je příčinou nepříznivé prognózy [2,9]. Rozdílná povaha i anatomická distribuce depozit při LCDD odlišuje tuto jednotku od ostatních monoklonálních gamapatií (MG), jakými jsou mno-

hočetný myelom (MM), systémová AL-amyloidóza, a případně i „crystal storing histiocytosis“, u nichž mají depozita charakter amorfních odlitků, fibril, případně i krystalů, zatímco u LCDD mají formu granulární nebo amorfní [6]. U LCDD je za rozvoj patologického procesu odpovědný monoklonální volný lehký řetězec (VLŘ), tj. Bence-Jonesova (B-J) bílkovina. LCDD patří spolu s HCDD („heavy chain deposition disease“) a LHCDD („light and heavy chain deposition disease“) do skupiny onemocnění označovaných jako MlgDD („monoclonal immunoglobulin deposition disease“), vyznačujících se ukládáním monotypických lehkých nebo těžkých, výjimečně obou typů řetězců Ig do tkání. Tyto jednotky mohou být součástí obrazu MM, případně jiného zhoubného B lymfopro-

liferativního stavu, mohou se ale vyskytovat zcela samostatně [4,10].

Klinický obraz

Nemoc z ukládání lehkých řetězců imunoglobulinu je známa jako samostatná klinicko-patologická jednotka teprve od popisu Antonovycha et al v roce 1973 [11], a zejména po zpracování komplexní charakteristiky Randallem et al v roce 1976, kteří rozpoznali systémový charakter onemocnění [12]. Výskyt LCDD v populaci není přesně znám, neboť onemocnění není vzhledem k subtilním morfologickým změnám běžně rozpoznáváno. Z 260 nemocných vyšetřených biopsicky pro idiopatickou proteinurii mělo LCDD 5 jedinců [13], ze 47 nemocných s plazmocelulární dyskrazií mělo LCDD 3–10 % nemocných s MM, vyšetřených na přítomnost

LCDD při autopsii [14,15]. Podle některých pramenů postihuje LCDD jedince v rozmezí 30–50 let, jiný zdroj uvádí období > 50 let (28–94) let, shoda není rovněž v prevalenci postižení mužů či žen [2,10]. Klinická závažnost choroby vyplývá z prakticky konstantní přítomnosti poruchy renální, případně i srdeční a/nebo jaterní funkce. Orgánová dysfunkce není pouze výsledkem patologické depozice LŘ, ale i důsledkem jejich toxického potenciálu a přidružených tkáňových změn včetně fibrózy [2]. U většiny jedinců je onemocnění rozpoznáno vzhledem k pozdní diagnóze až v pokročilém stadiu nemoci [15]. V současnosti je LCDD diagnostikováno častěji, a to při řešení nejasné proteinurie, hematurie, renálního selhání, nejasného zvýšení krevního tlaku, edémových stavů, neuropatie a městnavé srdeční slabosti. U 1/2 nemocných se onemocnění prezentuje obrazem nefrotického syndromu, u 1/4 i nízkou proteinurií ≤ 1 g/den v důsledku predilekčního postižení tubulointersticiální funkce [15,16]. Prakticky vždy je vyjádřena různě výrazná porucha funkce ledvin způsobená patologickou depozicí LŘ v glomerulech a v bazální membráně tubulů a cév [17]. LCDD se v případě dominantního postižení tubulů projevuje náhlým selháním ledvin nebo provlekou neselektivní proteinurií, zatímco při převaze glomerulárního postihu nefrotickým syndromem a hematurií [10]. Na rozvoji akutního selhání ledvin může vedle depozice LŘ participovat řada přidružených faktorů, např. infekční choroby, nesteroidní antirevmatika, antibiotika, klíčková diuretika, hyperviskózní syndrom a kontrastní látky [18]. Poněvadž LCDD není omezena pouze na postižení ledvin, může k rozpoznání této entity přispět i řešení stavů provázených selháním srdce, jater nebo plic. Z dostupných zdrojů vyplývá, že k postižení ledvin dochází u 94 %, srdce u 79 % a jater u 77 % jedinců, podstatně méně často dochází k postižení gastrointestinálního traktu (33 %), nervového systému (22 %),

kostní dřeni a plic [5,12,19,20], přičemž extrarenální postižení je nezářka zachyceno až při autopsii [15]. Srdeční postižení vznikající v důsledku depozice LŘ v bazální membráně kardiomyocytů má charakter ireverzibilní hypokinetické kardiomyopatie s projevy městnavé srdeční slabosti a poruchy srdečního rytmu [21]. Postižení jater se projevuje hepatomegalií, vzácněji vývinem portální hypertenze se splenomegalií, případně i selháním jaterní funkce [22], zatímco v plicní tkáni má postižení formu mnohočetných uzlů [23,24]. Vzácněji lze zaznamenat hyperglykemii při postižení pankreatu, hypotyreózu, slabost a atrofii svalstva v důsledku svalových depozit, zatímco postižení zažívacího traktu se projevuje profúzními průjmy a postižení nervového systému obrazem periferní polyneuropatie, zato depozita v mozku byla zaznamenána jen zcela vzácně [12,18].

U 7–10 % případů dochází v odstupu několika měsíců i let k rozvoji MM, zatímco „LCDD-like“ léze byly nalezeny při autopsii pouze u 3–10 % nemocných s MM [6,14,15] a u 10 % biopsií jedinců s MG [25]. Pozzi zaznamenal LCDD v 65 % u MM, ve 3 % u lymfoproliferativních stavů (u primární Waldenströmovy makroglobulinemie, chronické lymfatické leukemie a ostatních typů ne Hodgkinských lymfomů), zatímco 32 % tvořila idiopatická forma s chybějícím průkazem jakéhokoli hematologického onemocnění [2]. Velmi vzácný je výskyt u jedinců s několikaletou předchozí anamnézou monoklonální gamapatie nejistého původu [2,26,27] a raritní souvislost s přítomností POEMS syndromu [28].

Patofyziologie

Etiologie LCDD není doposud plně objasněna. Je zřejmé, že při rozvoji nemoci se uplatňují cirkulující Ig, vytvářené v elementech B buněčné linie, především v plazmocyttech. Lehké řetězce κ a λ jsou vytvářeny oproti těžkým řetězcům v nadbytku (asi 0,3 mg/kg/hod) a z plazmocytů jsou uvolňovány ve

volné formě (VLŘ). VLŘ jsou bezprostředně katabolizovány v ledvinách s poločasem asi 2–4 hod [10,29]. VLŘ podléhají vzhledem k malé molekulové váze rychlé glomerulární filtraci, avšak v důsledku specifických fyziologických vlastností determinovaných ve VL části molekuly (izoelektrický bod a hydrofobie) mohou ovlivňovat glomerulární clearance [30]. Po glomerulární filtraci je asi 90 % VLŘ reabsorbováno v buňkách proximálního tubulu prostřednictvím receptorově zprostředkované endocytózy vazbou na endocytární receptorový komplex megalin/cubilin [31]. I když proteolýza LŘ probíhá zčásti v oblasti kartáčového lemu, hlavním pochodem je intracelulární enzymatická degradace v tubulárních buňkách lysozomálními enzymy. V případě plné saturace endocytárních receptorů dochází ovšem k přesunu LŘ do distálního nefronu a k vylučování močí. Jak je patrné, stěžejním terčovým orgánem depozice LŘ jsou ledviny, renální postižení proto obvykle dominuje klinickému obrazu nemoci [2]. Nastíněný fyziologický proces je v důsledku výrazně zvýšené syntézy a patologického složení monoklonálních VLŘ u LCDD výrazně alterován. Přes zvýšenou proteinurii katabolismus VLŘ v ledvinách klesá, a dochází proto k různě výraznému vzestupu koncentrace VLŘ v séru [32,33].

Molekulární obraz patologických lehkých řetězců

Je známo, že neexistuje přímý vztah mezi výší denní exkrece B-J bílkoviny a rozvojem či nepřítomností patologických projevů způsobených LŘ, neboť patologický potenciál je podmíněn především změnou jejich struktury. Na rozdíl od AL-amyloidózy a odlitkové nefropatie u MM má B-J bílkovina u LCDD vyšší hodnotu izoelektrického bodu [14], přičemž kationický charakter molekul může urychlovat jejich interakci s anionickými součástmi bazální membrány [34]. U LCDD byla rovněž zjištěna alterace exprese matricových metaloproteináz a produkce

proteolytických enzymů [35]. Na rozdíl od AL-amyloidózy vyznačující se dominancí LŘ typu λ jsou LŘ u LCDD v 60–85 % typu κ [6]. Tato diskordance může vyplývat z odlišných strukturálních vlastností LŘ κ a λ vedoucích k odlišnosti glomerulární filtrace a renálního katabolismu [36]. Zdá se, že B-J bílkovina typu κ má strukturální složení predisponující k tvorbě granulárních depozit, přičemž u LCDD převažuje především přítomnost typu V κ 1 a V κ 4 [3,34]. Přestože bylo v případě V κ 1 rozpoznáno 7 skupin genů, dochází k produkci pouze 2 typů patologické bílkoviny: L12A a O18-08 [34]. Zdá se, že některé substituce a změny sekvence aminokyselin, a to především v oblasti VL domény, ovlivňují stabilitu těchto molekul a jejich sklon k agregaci [34]. Přestože jsou LŘ glykosylovány jen vzácně, převažuje tento typ proteinů jak u LCDD, tak i u AL asociovaných komponent [37]. Na rozdíl od amyloidu nejsou ovšem depozita u LCDD kongofilní a neobsahují v séru amyloidovou P komponentu (SAP) nebo jiné přídatné molekuly, jako jsou glykosaminoglykany nebo apolipoprotein E, a při vyšetření v polarizovaném světle nejvíce zelený dvojlom typický pro AL-amyloid [10].

Patofyziologický obraz LCDD

Patologickoanatomickým znakem LCDD je u 55–100 % histobiopsií ledviny obraz nodulární glomerulosklerózy, vznikající z ko-depozice LŘ a extracelulárních matrixových proteinů, např. lamininu, fibronektinu a kolagenu IV. Depozice κ typu LŘ se častěji nežli v případě LŘ λ projevuje vývinem nodulární sklerotizující glomerulopatie s přítomností elektron-pozitivních granulárních depozit [2,25,32,38,39]. V glomerulech jsou patrné dobře ohraničené mezangiální uzlíky, zatímco v periferních kapilárách je zřejmé ztlustění cévní stěny. Depozita LŘ převážně typu κ jsou imuno-fluorescenčně prokazatelná v subendoteliální a mezangiální oblasti. Ultrastrukturálně má materiál jemně

granulární, případně amorfni, elektrodenzní charakter a může zasahovat do lamina densa bazální membrány glomerulu, nebo dokonce do subepiteliální zóny, což může vést k obliteraci glomerulu [40,41]. V důsledku těchto progresivních glomerulárních změn ztrácí ledviny schopnost zadržovat bílkoviny a dochází obvykle k rozvoji nefrotického syndromu. Proteinurie > 1 g/24 hod byla popsána u 84 % pacientů s LCDD, avšak 40 % nemocných mělo proteinurii odpovídající rozvinuté formě nefrotického syndromu [9,42]. V počáteční fázi glomerulárního poškození mohou přítomné změny napodobovat obraz „minimálních změn“, později i mezangiální nebo membranoproliferativní glomerulonefritidy, diabetické glomerulosklerózy, idiopatické nodulární glomerulosklerózy i glomerulopatie s tvorbou srpků. Na rozdíl od AL-amyloidózy nemají depozita fibrilární charakter v β konfiguraci, neváží SAP, nejsou kongofilní a v polarizovaném světle postrádají zelený dvojlom [2]. LCDD je nutné odlišit od raritně se vyskytující HCDD nebo LHCCD [3,38,43].

K manifestaci LCDD patří i forma tubulárního intersticiálního onemocnění (TID), projevující se lineárními depozity podél zevní plochy bazální membrány stěny tubulů vedoucí k jejímu zesílení. Dále se může projevit přímý cytotoxický účinek na epitelie proximálních tubulů s rozvojem obrazu akutní tubulární nekrózy [39,44]. Lumen tubulů může být navíc vyplněno jaderými a cytoplazmatickými fragmenty buněk a s pomocí imuno-elektronové mikroskopie mohou být prokázány v bazální membráně monotypické LŘ [45]. TID se projevuje poruchou koncentrační a acidifikační funkce. Méně obvyklým nálezem v časně fázi LCDD, napodobujícím akutní intersticiální nefritidu, je přítomnost lymfocytárních a plazmocelulárních infiltrátů [32], zato vzácným nálezem je koexistence LCDD a fibrilárních depozit AL-amyloidu [46]. U LCDD mohou být zjištěna rovněž ostře ohraničená depo-

zita LŘ ve stěně renálních cév způsobující rozvoj proliferativní vaskulopatie vedoucí k hypoperfuzi parenchymu s alterací renální funkce [32,39].

Charakteristická granulární depozita LŘ umístěná v bazální membráně nejsou omezena pouze na ledviny, neboť s pomocí imuno-fluorescenční a elektronmikroskopické analýzy byla prokázána i v tkáni dalších orgánů, mimo kůži nejčastěji v srdci, v sinusoidách a žlučových kanálcích jater, ve formě nodulárních, cystických i difuzních lézí v plicích, což přispívá k rozvoji orgánového selhání [5,23].

Diagnostika LCDD

Diagnóza LCDD je možná pouze na základě morfologického vyšetření postižených orgánů, ve většině případů na podkladě biopsie ledviny [47]. Je důležité, aby hodnocení bylo provedeno zkušeným nefropatologem důkladně obeznámeným s problematikou diagnostiky LCDD, neboť patologická depozita LŘ jsou, zejména v počáteční fázi procesu, diskrétní, nesnadno rozpoznatelná a vyžadující, vzhledem k morfologické heterogenitě, doplnění vyšetření s pomocí optické mikroskopie speciální analýzou s použitím imuno-fluorescence a elektronové mikroskopie [48]. Z histologického hlediska je nutné při rozpoznání LCDD odlišit především nodulární glomerulosklerózu u Kimmelstiel-Wilsonovy diabetické nefropatie, membranoproliferativní glomerulonefritidu a amyloidózu [39,47,49]. K průkazu patognomonických, jemně granulárních depozit monoklonálního LŘ je nejvhodnější imuno-elektronová mikroskopie s použitím monoklonální protilátky proti LŘ κ , případně λ . V případě, že nodulární glomerulární depozita nejsou výrazná, využívá se v diagnostice LCDD detekce monoklonálních depozit LŘ v tubulárním intersticiu a přilehlé cévní složce. Určitým problémem při mikroskopickém hodnocení biopsických vzorků může být ložiskový charakter patognomonických změn [2]. K rozpoznání LCDD může v některých situacích rov-

něž posloužit biopsie kůže s průkazem charakteristických depozit monoklonálních LŘ umístěných v dermoepidermální junkci. Vyšetření kostní dřeně se vyznačuje, stejně jako u MM a AL-amyloidózy, přítomností monoklonální populace plazmatických buněk, avšak na rozdíl od MM je jejich výskyt u LCDD nízký, většinou < 5 %, a může být proto při běžné analýze přehlédnut. K průkazu monoklonálního charakteru plazmocytů se používá imunofenotypická analýza s pomocí vysoce specifických monoklonálních protilátek proti LŘ s případnou reaktivitou proti VL části, a to ve vzorku plazmocytů připraveném s pomocí „cytospinu“, v úvahu přichází i technika průtokové cytometrie [50]. Dalším opěrným bodem diagnózy LCDD je průkaz Mlg (především LŘ) v séru a/nebo v moči s průvodnou hypogamaglobulinemií s pomocí gelové elektroforézy (SEP) a imunofixační elektroforézy (IFE) séra (v 75 %) a/nebo značně citlivěji vyšetřením sérové hladiny VLŘ v séru s pomocí turbidimetrie nebo nefelometrie s použitím vysoce citlivé, specifické immunoeseje metodou Freelite™, umožňující vedle stanovení koncentrace VLŘ v séru i stanovení poměru κ/λ . Opakované vyšetření sérových hladin VLŘ je velmi přínosné při monitorování vývoje stavu s citlivým hodnocením stupně léčebné odezvy a časným rozpoznáním laboratorní progresy [15,28,49,51]. Vysokou senzitivitu vyšetření VLŘ u LCDD potvrdily analýzy, prokazující patologické hodnoty VLŘ v séru u 88–89 % jedinců [52,53] a detekci s VLŘ u 33 % nemocných s negativitou SEP a IFE proteinů séra [51]. Ukázalo se, že i při chybějícím průkazu monoklonálních VLŘ v séru a/nebo v moči může imunofluorescenční vyšetření kostní dřeně prokázat klonální charakter plazmocytů.

Diagnostický algoritmus LCDD tedy zahrnuje: biochemické testy jaterního a renálního souboru, kompletní vyšetření hemogramu, SEP a IFE séra a moči, vyšetření sérových hladin VLŘ (Freelite™) a většinou i echokardiografii a elektromyografii [54]. K roz-

poznání LCDD je naprosto nezbytná biopsie ledviny, případně dalšího postiženého orgánu s imunofluorescenčním a elektronmikroskopickým průkazem typických depozit LŘ κ nebo λ , k vyloučení AL-amyloidózy i biopsie rekta nebo podkožního tuku. Klinická manifestace LCDD se liší od MM nepřítomností osteolytických ložisek, nízkým počtem plazmocytů v kostní dřeni a nízkou hodnotou M-proteinu v séru a/nebo v moči. K vyloučení MM je proto nezbytná histobiopsie kostní dřeně a k vyšetření skeletu použití zobrazovacích technik (konvenční radiografie, případně celotělová forma MRI či FDG-PET/CT).

Klinický obraz LCDD je neobyčejně různorodý a může napodobit řadu onemocnění [55,56]. Na možnost LCDD je nutné myslet vždy při řešení příčiny nejasného akutního nebo chronického postižení renální funkce a proteinurie [2]. V diferenciální diagnóze LCDD je nutné odlišit jednotlivé typy amyloidózy (AA reaktivní, familiární/renální, AL-primární), diabetickou i IgA nefropatii, různé příčiny nefrotického syndromu a LŘ asociované poruchy ledvin včetně LHCDD a HCDD [15,43,57]. Od nemocí, vyznačujících se granulární depozicí imunokomplexů, se LCDD odlišuje nepřítomností průkazu obou tříd LŘ a depozice C3 složky komplementu [4].

Léčba a prognóza

Standardní terapie LCDD není doposud vyřešena. Vzhledem k dominantní roli Mlg v patogenezi LCDD je léčba zaměřena především na redukci monoklonální populace plazmatických buněk vedoucí k poklesu produkce LŘ imunoglobulinu s omezením jejich toxického tkáňového účinku a s regresí orgánových depozit LŘ [42]. V podstatě jsou využívány léčebné principy osvědčené u mnohočetného myelomu a systémové AL-amyloidózy, tj. chemoterapie kombinující vysoké dávky dexametazonu s chemoterapeutickými působky (melfalan, cyklofosamid, doxorubicin) a v současnosti i v kombi-

naci s biologickými působky (především bortezomib) [58,59]. U vybraných jedinců se používá vedle indukční předtransplantační chemo-imunoterapie, v současnosti zřejmě nejúčinnější léčba založená na vysokodávkované chemoterapii s podporou autologní transplantace krvetvorných buněk (VDT/ATKB) [1,13,15,42,58–60]. Z retrospektivního pohledu je zřejmé, že standardní chemoterapie LCDD nedosáhla uspokojivých výsledků, např. 2letá terapie kombinací melfalanu a prednisonu navodila pouze stabilizaci, někdy i zlepšení renální funkce pouze v případě počátečně nízké hodnoty kreatininu (< 352 $\mu\text{mol/l}$) [61], zato jiná analýza zjistila při konvenční chemoterapii dokonce zhoršení renální funkce a systémových projevů nemoci u více než 1/2 nemocných [9]. Předběžné zkušenosti s VDT/ATKB na omezených souborech mladých nemocných s LCDD sdruženém s MM prokázaly velmi příznivé výsledky s frekventním dosažením kompletní hematologické odezvy a se zlepšením ledvinné, srdeční a jaterní funkce u 1/2 nemocných doloženém vymizením Mlg v séru a/nebo v moči u většiny pacientů a s minimálními nežádoucími účinky [19,49,60–64]. Nutno však počítat s okolností, že maximální orgánová odpověď se dostavuje neztřídkou až v několikaletém odstupu od ukončení terapie. Recentní studie prokázaly velmi příznivý léčebný efekt bortezomibu v kombinaci s dexametazonem, vedoucí k rychlé hematologické odezvě s rychlým poklesem hladiny VLŘ na < 50 %, ke zlepšení i normalizaci indexu κ/λ , snížení proteinurie a k podstatnému zlepšení renální funkce po následné konsolidační terapii VDT/ATKB u 3 ze 4 nemocných [8,65]. Podpůrná terapie LCDD zahrnuje, podobně jako u MM, léčbu případné hyperkalcemie bisfosfonáty, anémie rekombinantním lidským erythropoetinem, infekční komplikace širokospektrými antibiotiky včetně nitrožilního podání imunoglobulinů a důslednou korekční péčí o vnitřní pro-

středí. Téměř všichni nemocní s LCDD vyžadují akutní nebo chronickou hemodialyzační léčbu. Na rozdíl od myelomové nefropatie dochází v případě LCDD k podstatnému ústupu poruchy renální funkce pouze u části nemocných [5], takže u vybraných jedinců je nutné zvážit, v případě splnění transplantčních kritérií a dosažení stability stavu bez významného poškození ostatních životně důležitých orgánů, transplantaci ledviny [66,67]. K rekurenci ukládání LŘ ve štěpu dochází ale u 80 % jedinců, takže léčebné úsilí musí být zaměřeno na potlačení tvorby Mlg, přičemž účelným zásahem se v této situaci jeví i použití rituximabu [51].

Prognóza nemocných s LCDD je velmi proměnlivá a kolísá v rozmezí od 1 měsíce do > 10 let. Přestože po zavedení chemoterapie došlo k prodloužení délky života, prognóza nemoci zůstává v důsledku závažných infekčních komplikací nebo selhání životně důležitých orgánů nadále nepříznivá [10]. Medián do rozvoje konečné fáze renálního selhání (ESRD) je 2,7 roku s 5letým přežíváním bez ESRD ve 37 % [2]. Ve studii Pozziho, zahrnující 63 nemocných, přežilo 52 % nemocných 4 roky, přičemž celková délka života závisela na věku, současné přítomnosti MM a/nebo myelomové odliškové nefropatie a průkazu extrarenální orgánové depozice LŘ [2]. K prognostickým faktorům, předpovídajícím brzký vývoj renálního selhání, patří věk a sérová hladina kreatininu vyšetřená při diagnóze [2]. Je nasnadě, že na prognostickém výhledu nemocných s LCDD se významně uplatňuje časně rozpoznání stavu v jeho iniciační fázi s možností časně intenzivní terapie vedoucí k podchycení nebo oddálení přechodu do konečné fáze nemoci s těžkým, nezvratným poškozením životně důležitých orgánů, nebo rozpoznáním transformace v MM nebo jiný zhoubný lymfoproliferativní stav. Obtížnost tohoto stěžejního úkolu vyplývá z absence všeobecně dostupných a časně dobře rozpoznatelných symptomů a klinických či laboratorních nálezu specifických pro LCDD.

Závěr

Možno konstatovat, že rozpoznání LCDD, a to zejména v iniciační fázi, je v podmínkách běžné klinické praxe stále obtížné, a to i proto, že se na tuto chorobu obvykle nemyslí. I ve světové literatuře je věnován této problematice pouze omezený prostor. Při diferenciální diagnóze nejasné, rychle se zhoršující renální funkce je proto nutné uvažovat mj. o možnosti monoklonální gamapatie s tím, že renální biopsie může mít v rozpoznání LCDD a příbuzných stavů (myelomová nefropatie, AL-amyloidóza, případně i HCDD a LHCCD) naprosto zásadní diagnostický přínos. Ke klinické manifestaci LCDD může dojít vzácně i při negativním nebo velmi diskrétním průkazu Mlg v séru a/nebo v moči, a v diagnostice je proto nutné využít nejcitlivější metodu k průkazu zvýšené hodnoty VLŘ v séru s patologii indexu monoklonality κ/λ , tj. metody FreeliteTM. Naprosto nezbytné je vyšetření tkáně ledviny, případně jiného postiženého parenchymatálního orgánu metodami optické, imunofluorescenční a elektronové mikroskopie. Pouze dobrá znalost problematiky LCDD se zohledněním této jednotky v diferenciální diagnostické rozvaze a zajištění podrobné analýzy séra na přítomnost monoklonálních VLŘ se současným cíleným speciálním morfologickým vyšetřením odebrané tkáně, zejména ledviny, jsou východiskem správné diagnózy, a tím i léčby této prognosticky stále závažné choroby.

Poděkování

Sdělení bylo zpracováno s podporou IGA MZ ČR NT 12451-5.

Literatura

1. Ronco P, Plaisier E, Mougenot B et al. Immunoglobulin light (heavy)-chain deposition disease: from molecular medicine to pathophysiology-driven therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1342–1350.
2. 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.

3. Gallo G, Picken M, Buxbaum J et al. The spectrum of monoclonal immunoglobulin deposition disease associated with monocytic dyscrasias. *Semin Hematol* 1989; 26: 234–245.
4. Buxbaum JN, Chuba JV, Hellman GC et al. Monoclonal immunoglobulin deposition disease: light chain and light and heavy chain deposition diseases and their relation to light chain amyloidosis. *Ann Intern Med* 1990; 112: 455–464.
5. Buxbaum J. Mechanisms of disease: monoclonal immunoglobulin deposition. *Amyloidosis, light chain deposition disease, and light and heavy chain deposition disease. Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 323–346.
6. Dhodapkar MV, Merlini G, Solomon A. Biology and therapy of immunoglobulin deposition diseases. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997; 11: 89–110.
7. Cohen AH. The kidney in plasma cell dyscrasias: Bence-Jones cast nephropathy and light chain deposit disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 529–532.
8. Kastiris E, Migkou M, Gavriatopoulou M et al. Treatment of light chain deposition disease with bortezomib and dexamethasone. *Haematologica* 2009; 94: 300–302.
9. Pozzi C, Fogazzi GB, Banfi G et al. Renal disease and patient survival in light chain deposition disease. *Clin Nephrol* 1995; 43: 281–287.
10. Solomon A, Weiss DT, Herrera GA. Light chain deposition disease. In: Mehta J, Singhal S (eds). *Myeloma*. London: Martin Dunitz Ltd 2002: 507–518.
11. Antonovych T, Line C, Parrish E et al. Light chain deposits in multiple myeloma. *Lab Invest* 1974; 30: 730A.
12. Randall RE, Williamson WC Jr, Mullinax F et al. Manifestation of systemic light chain deposition. *Am J Med* 1976; 60: 293–299.
13. Mallick NP, Dosa S, Acheson EJ et al. Detection, significance and treatment of paraprotein in patients presenting with „idiopathic“ proteinuria without myeloma. *Q J Med* 1978; 47: 145–175.
14. Herrera GA, Joseph L, Gu X et al. Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 875–879.
15. Jayamohan Y, Sacher RA, Fanning SR et al. Light-chain deposition disease. Available from: www.medicine.medscape.com.
16. Sanders PW, Herrera GA, Chen A et al. Differential nephrotoxicity of low molecular weight proteins including Bence Jones proteins in the perfused rat nephron in vivo. *J Clin Invest* 1988; 82: 2086–2096.
17. Merta M, Rysava R, Zabka J et al. Kidney involvement in light-chain deposition disease. *Sb Lek* 2002; 103: 397–403.
18. Wohl P, Chadimová M, Engliš M et al. Nemoc z ukládání lehkých řetězců jako příčina renálního selhání. *Čas Lék Česk* 1998; 137: 721–724.
19. Lorenz EC, Gertz MA, Fervenza FC et al. Long-term outcome of autologous stem cell transplantation in light chain deposition disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2052–2057.
20. Firkin F, Hill PA, Dwyer K et al. Reversal of dialysis-dependent renal failure in light-chain deposition disease by autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 551–555.

21. Peng SK, French WJ, Cohen AH et al. Light chain cardiomyopathy associated with small-vessel disease. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 844–846.
22. Samanez C, Domingo A, Cibeira MT. Development of rapidly progressive liver light chain deposition disease under VAD chemotherapy in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2006; 76: 83–85.
23. Bhargava P, Rushin JM, Rusnock EJ et al. Pulmonary light chain deposition disease: report of five cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 267–276.
24. Kijner CH, Yousem SA. Systemic light chain deposition disease presenting as multiple pulmonary nodules. A case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 405–413.
25. Paueksakon P, Revello MP, Horn RG et al. Monoclonal gammopathy: significance and possible causality in renal disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 87–95.
26. Adam Z, Nedbálková M, Krejčí M et al. Více než 10 let trvání kompletní remise monoklonální gamapatie nejistého významu a vymizení nefrotického syndromu vzniklého na podkladě light chain deposition disease po léčbě vinkristinem, adriamycinem a vysokými dávkami dexametazonu (VAD). *Vnitř Lék* 2010; 56: 240–246.
27. Okura T, Miyoshi K, Nagao T et al. Light chain deposition disease developing 15 years following the diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Intern Med* 2009; 48: 101–104.
28. Lambotte O, Dürrbach A, Ammor M et al. Association of a POEMS syndrome and light chain deposit disease: first case report. *Clin Nephrol* 2001; 55: 482–486.
29. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001; 47: 673–680.
30. Bellotti V, Merlini G, Bucciarelli E et al. Relevance of class, molecular weight and isoelectric point in predicting human light chain amyloidogenicity. *Br J Haematol* 1990; 74: 65–69.
31. Batuman V, Verroust PJ, Navar GL et al. Myeloma light chains are ligands for cubilin (gp280). *Am J Physiol* 1998; 275 (2 Pt 2): 246–254.
32. Sanders PW, Herrera GA. Monoclonal immunoglobulin light chain-related renal diseases. *Semin Nephrol* 1993; 13: 324–341.
33. Waldmann TA, Strober W, Mogielnicki RP. The renal handling of low molecular weight proteins II. Disorders of serum protein catabolism in patients with tubular proteinuria, the nephrotic syndrome, or uremia. *J Clin Invest* 1972; 51: 2162–2174.
34. Gallo G, Goñi F, Boctor F et al. Light chain cardiomyopathy. Structural analysis of the light chain tissue deposits. *Am J Pathol* 1996; 148: 1397–1406.
35. Keeling J, Herrera GA. Matrix metalloproteinases and mesangial remodeling in light chain-related glomerular damage. *Kidney Int* 2005; 68: 1590–1603.
36. Abe M, Goto T, Kosaka M et al. Differences in kappa to lambda ($\kappa:\lambda$) ratios of serum and urinary free light chains. *Clin Exp Immunol* 1998; 111: 457–462.
37. Preud'homme JL, Aucouturier P, Touchard G et al. Monoclonal immunoglobulin deposition disease (Randall type). Relationship with structural abnormalities of immunoglobulin chains. *Kidney Int* 1994; 46: 965–972.
38. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1482–1492.
39. Sanders PW, Herrera GA, Kirk KA et al. Spectrum of glomerular and tubulointerstitial renal lesions associated with monotypic immunoglobulin light chain deposition. *Lab Invest* 1991; 64: 527–537.
40. Noel LH, Droz D, Ganeval D et al. Renal granular monoclonal light chain deposits: morphological aspects in 11 cases. *Clin Nephrol* 1984; 21: 263–269.
41. Ferrario F, Rastaldi MP. Histopathological atlas of renal diseases: light chain deposition disease. *J Nephrol* 2005; 18: 499–502.
42. Heilman RL, Velosa JA, Holley KE et al. Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 34–41.
43. Alchi B, Nishi S, Iguchi S et al. Recurrent light and heavy chain deposition disease after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1487–1491.
44. Gu X, Herrera AG. Light chain mediated acute tubular interstitial nephritis: a poorly recognized pattern of renal disease in patients with plasma cell dyscrasia. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 165–169.
45. Ström EH, Fogazzi GB, Banfi G et al. Light chain deposition disease of the kidney. Morphological aspects in 24 patients. *Virchows Arch* 1994; 425: 271–280.
46. Kaplan B, Vidal R, Kumar A et al. Amino-terminal identity of co-existent amyloid and non-amyloid immunoglobulin kappa light chain deposits. A human disease to study alterations of protein conformation. *Clin Exp Immunol* 1997; 110: 472–478.
47. Isaac J, Herrera GA. Renal biopsy as a primary diagnostic tool in plasma cell dyscrasias. *Pathol Case Rev* 1998; 3: 183–189.
48. Gokden N, Barlogie B, Liapis H. Morphologic heterogeneity of renal light-chain deposition disease. *Ultrastruct Pathol* 2008; 32: 17–24.
49. Brockhurst I, Harris KP, Chapman CS. Diagnosis and monitoring a case of light-chain deposition disease in the kidney using a new, sensitive immunoassay. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1251–1253.
50. Abe M, Goto T, Kennel SJ et al. Production and immunodiagnostic applications of antihuman light chain monoclonal antibodies. *Am J Clin Pathol* 1993; 100: 67–74.
51. Kuypers DR, Lerut E, Claes K et al. Recurrence of light chain deposit disease after renal allograft transplantation: potential role of rituximab? *Transpl Int* 2007; 20: 381–385.
52. Katzmann JA, Abraham RS, Dispenzieri A et al. Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice. *Clin Chem* 2005; 51: 878–881.
53. Wechalekar AD, Lachmann HJ, Goodman HJ et al. Role serum free light chains in diagnosis and monitoring response to treatment in light chain deposition disease. *Haematologica* 2005; 90: 1414a.
54. Katzmann JA, Kyle RA, Benson J et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 2009; 55: 1517–1522.
55. Pozzi C, Locatelli F. The patient with insidious chronic renal failure and the patient with the nephrotic syndrome – two manifestations of a protean and not so rare disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1876–1880.
56. Chang A, Peutz-Kootstra CJ, Richardson CA et al. Expanding the pathologic spectrum of light chain deposition disease: a rare variant with clinical follow-up of 7 years. *Modern Pathol* 2005; 18: 998–1004.
57. Tichý M, Hrnčář Z, Urban P et al. Monoklonální imunoglobuliny. *Klin Biochem Metabol* 2004; 12: 84–87.
58. Lorenz EC, Gertz MA, Fervenza FC et al. Long-term outcome of autologous stem cell transplantation in light chain deposition disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2052–2057.
59. San-Miguel J, Harousseau JL, Joshua D et al. Individualizing treatment of patients with myeloma in the era of novel agents. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2761–2766.
60. Hájek R, Adam Z, Maisnar V et al. Souhrn doporučení 2009 „Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu“. *Transfúze Hematol dnes* 2009; 15 (Suppl 2): 5–80. Available from: www.myeloma.cz.
61. Ganeval D, Noël LH, Preud'homme JL et al. Light-chain deposition disease: its relation with AL-type amyloidosis. *Kidney Int* 1984; 26: 1–9.
62. Weichman K, Dember LM, Prokava T et al. Clinical and molecular characteristics of patients with non-amyloid light chain deposition disorders, and outcome following treatment with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 339–343.
63. Royer B, Arnulf B, Martinez F et al. High dose chemotherapy in light chain or light and heavy chain deposition disease. *Kidney Int* 2004; 65: 642–648.
64. Hassoun H, Flombaum C, D'Agati VD et al. High-dose melphalan and auto-SCT in patients with monoclonal Ig deposition disease. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: 405–412.
65. Hutchinson CA. Reduction of serum free light chains predict renal recovery. *Ann Hematol* 2010; 89: 627–628.
66. Gerlag PG, Koene RA, Berden JH. Renal transplantation in light chain nephropathy: case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 1986; 25: 101–104.
67. Leung N, Lager DJ, Gertz MA et al. Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 147–153.

prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc

www.fnol.cz

e-mail: vlastimil.scudla@fnol.cz

Doručeno do redakce: 24. 2. 2011

Přijato po recenzi: 13. 5. 2011