

Vymizení nefrotického syndromu a zlepšení funkce ledvin u nemocné s *light chain deposition disease* po vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací kmenových krvetvorných buněk. Popis případu a přehled literatury

Z. Adam¹, M. Krejčí¹, L. Pour¹, S. Štěpánková², Z. Čermáková³, L. Voska⁴, V. Teplan⁵, A. Křivanová¹, R. Hájek¹, J. Mayer¹

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

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

³ Oddělení klinické biochemie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Milan Dastych, CSc.

⁴ Pracoviště klinické a transplantční patologie IKEM Praha, přednostka prim. MUDr. Eva Honsová, Ph.D.

⁵ Klinika nefrologie, Transplantcentrum IKEM Praha, přednosta prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Souhrn: Depozita lehkých řetězců ve formě amorfních hmot (*light chain deposition disease*) poškozují nejčastěji ledviny, méně často jiné orgány. Onemocnění je podstatně vzácnější než AL-amyloidóza. První příznaky *light chain deposition disease* u naší nemocné byly symetrické otoky dolních končetin. Nemoc byla diagnostikována z biopsie ledvin, provedené až ve fázi rozvinutého nefrotického syndromu s retencí dusíkatých látek. V kostní dřeni bylo 40% plazmocytů, nebyly však přítomny osteolytické změny skeletu, takže šlo o mnohočetný myelom klinického stadia IB dle Durieho a Salmona. Pacientka byla léčena iniciálně 4 cykly chemoterapie VAD (vinkristin, adriamycin a dexametazon). Po 4 cyklech však nebyla zřetelná žádná léčebná odpověď. Následoval sběr kmenových buněk krvetvorby z periferní krve a vysokodávkovaná chemoterapie, melfalan v redukované dávce 140 mg/m² při renální insuficienci (sérový kreatinin 290 μmol/l). Průběh vysokodávkované chemoterapie komplikovalo prudké zhoršení funkce ledvin, vzestup kreatininu na 600 μmol/l. Zhoršení funkcí ledvin bylo nejspíše způsobeno nefrotoxitou použité dávky melfalanu. Tento jev byl popsán u pacientů s AL-amyloidózou s nefrotickým syndromem, kteří byli léčeni vysokými dávkami melfalanu. Byl pojmenován „postconditioning renal insufficiency“. Na nefrotoxicitě vysoké dávky melfalanu se zřejmě podílí hypoalbuminemie, hypoproteinemie, snížený intravaskulární objem a poškození ledvin depozity monoklonálního imunoglobulinu ve formě amyloidu, ale zřejmě i ve formě amorfních neamyloidových depozit. Na prohloubení renální insuficience se však spolupodílel i septický stav při mukosiditě. Při kontrolním vyšetření 1. měsíc po transplantaci byla zjištěna kompletní remise, které byla potvrzena dalšími vyšetřeními. V průběhu 1. roku po transplantaci se postupně zlepšovala funkce ledvin, vymizel nefrotický syndrom, odpad bílkoviny se snížil na 2–3 g/24 hod, glomerulární filtrace se postupně zlepšovala. Pacientka je nyní tři roky od stanovení diagnózy v kompletní remisi mnohočetného myelomu, bez nefrotického syndromu, s mírně zvýšeným kreatininem (160 μmol/l), který však má v průběhu posledních tří let klesající tendenci. Uvedený popis dokumentuje dosažení kompletní hematologické remise vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací u pacientky s *light chain deposition disease* i při úplné rezistenci nemoci na klasickou chemoterapii VAD. Upozorňujeme na možnost nefrotoxicity vysoké dávky melfalanu (*postconditioning renal insufficiency*) u pacientů s nefrotickým syndromem způsobeným depozity lehkých řetězců, ať již ve formě AL-amyloidu, nebo ve formě amorfních lehkých řetězců, a dokumentujeme důležitost vyšetřování volných lehkých řetězců v plazmě.

Klíčová slova: *light chain deposition disease* – monoklonální gamapatie – mnohočetný myelom – renální insuficience – nefrotický syndrom – vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací kmenových krvetvorných buněk získaných z periferní krve

Úvod

V anglické literatuře existuje termín *light chain deposition disease*. Do češtiny jej překládáme 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 patofyziologická

nemoc z ukládání lehkých řetězců, nicméně anglická literatura pod pojmem *light chain deposition disease* v drtivé většině publikací označuje tímto termínem právě patologická depozita amorfních (neamyloidových, nefibrilárních) forem lehkých řetězců většinou typu κ. Je to velmi vzácné onemocnění.

První popis této nemoci zveřejnil Randall v roce 1976. Popsal histologický nálezní u dvou nemocných s terminálním renálním selháním. Morfologické vyšetření ledvin prokázalo granulární depozita, v nichž byly imunohistochemicky prokázány lehké řetězce imunoglobulinů. Granulární depozita však nevá-

Complete remission of nephrotic syndrome and improvement of renal function in a patient with light chain deposition disease following high dose chemotherapy with transplantation of autologous haematopoietic stem cells. A case study and review of literature

Summary: Light chain deposition disease (LCDD) damages most frequently kidneys, and less frequently other organs. The incidence of LCDD is lower than the incidence of AL-amyloidosis. Symmetric swelling of both legs was the first sign of nephrotic syndrome with renal insufficiency in our female patient. Renal biopsy specimen revealed the diagnosis of LCDD. Bone marrow biopsy contained 40% of plasma cells. Bone survey showed no osteolytic changes. These findings confirmed the diagnosis of multiple myeloma (MM) Durie Salmon stage IB with LCDD. The patient was initially treated with 4 cycles of VAD (vinkristine, adriamycine, dexamethasone) chemotherapy with no response. Followed collection of peripheral haematopoietic stem cells and later high dose chemotherapy with reduced dose of melphalan 140 mg/sqm and autologous peripheral haematopoietic stem cells transplantation. Melphalan dose was reduced because of renal insufficiency (serum creatinine 290 µmol/l) before application of conditioning regimen. High dose therapy was complicated by with deterioration of renal function, creatinine increased to 600 µmol/l. Worsening of renal function was most likely caused by nephrotoxicity of melphalan in nephrotic syndrome. This has been previously described in patients with AL-amyloidosis, and nephrotic syndrome who were treated with high dose melphalan. This phenomenon was entitled "post conditioning renal insufficiency". Hypoalbuminemia hypoproteinemia and reduced intravascular volume and renal damage caused by amyloid deposits as well as probably, amorphous non-amyloid deposits of monoclonal immunoglobulin are likely to have contributed to nephrotoxicity of the high dose of melphalan. However, worsening of renal insufficiency was facilitated by the mucositis-associated sepsis. Follow-up examination one month after high dose chemotherapy showed complete remission, that was confirmed by further examinations. In the course of the first year after high dose chemotherapy renal function gradually improved and nephrotic syndrome completely disappeared (complete kidney remission). Proteinuria declined to 2–3 g/24 hours and glomerular filtration slowly improved. Three years after high dose chemotherapy the patient is still in complete remission of multiple myeloma and free of nephrotic syndrome, with slightly increased creatinine (160 µmol/l) that, nevertheless, has had an improving tendency over last 3 years. The present case study illustrates accomplishment of complete haematological remission with high dose chemotherapy followed by autologous haematopoietic stem cells transplantation despite complete resistance of the disease to the standard chemotherapy VAD in a patient with MM and LCDD. We draw the reader's attention to the possibility of nephrotoxic effects of high dose melphalan (post conditioning renal insufficiency) in patients with nephrotic syndrome caused by light chain deposits as AL-amyloid or amorphous light chains deposits (LCDD) and we document the importance of plasma free light chain detection.

Key words: light chain deposition disease – monoclonal gammopathy – multiple myeloma – renal insufficiency – nephrotic syndrome – high dose chemotherapy with autologous peripheral stem cell transplantation

zala konžskou červeň, což znamenalo, že lehké řetězce nebyly uloženy ve formě amyloidu. U jednoho z těchto pacientů byl prokázán mnohočetný myelom, zatímco u druhého byla popisována idiopatická lobulární glomerulonefritida [1].

Podstatou *light chain deposition disease* je maligní (65%) či nemaligní plazmocelulární proliferace (35%), produkující monoklonální lehké řetězce imunoglobulinu [2]. Ten je s pomocí imunofixace detekovatelný u 94% nemocných, zřetelně dominují lehké řetězce κ [3–5]. Nicméně jsou popsány i případy, kdy jsou depozita lehkých řetězců κ diagnostikována morfologicky a přitom v moči a v krvi nebyl detekován monoklonální imunoglobulin metodou imunofixace [6,7].

Postižení ledvin je nejčastějším projevem *light chain deposition disease*. Symptomatická extrarenální depozita se vyskytují jen zřídka, byla prokázána v srdci (21%), v játrech (19%) a na periferních nervech (8%), ale i v CNS [8,9].

Vzhledem k vzácnosti tohoto typu poškození ledvin jsou klinické zkuš-

nosti s jejich léčbou mnohem menší, než je tomu u poškození ledviny depozicí AL-amyloidu. Z dosavadních publikovaných zkušeností vyplývá, že klasická chemoterapie zde nebývá dostatečně účinná [2]. Vzhledem k úspěchům vysokodávkované chemoterapie u mnohočetného myelomu a také u AL-amyloidózy se terapeutické studie v posledních letech soustředily také na tuto léčebnou modalitu a dle nemnoha publikovaných malých souborů tento způsob léčby jeví velmi přínosným.

Cílem následujícího popisu případu je demonstrovat přínos vysokodávkované chemoterapie i v případě rezistence na klasickou chemoterapii a pokázat na možná rizika.

Popis případu

Z anamnézy

Mladá žena, narozená roku 1966, byla bez vážnější nemoci až roku 2005 (do 39 let věku). První příznaky, symetrické otoky obou dolních končetin do úrovně kolenou, upozorovala v březnu roku 2005. Byla posílána od lékaře k lékařši, vždy v intervalu odpovídajícímu objednáci době toho či onoho lékaře.

Od dubna roku 2005 byla podána diuretika s částečným efektem. V září roku 2005 prokázalo laboratorní vyšetření proteinurii a zvýšené hodnoty kreatininu. Čekací doby u spádovaného nefrologa byly dle líčení nemocné 3 měsíce, a tak si pacientka domluvila přijetí na Klinikou nefrologie IKEM Praha. Na tomto pracovišti stanovili v lednu roku 2006 diagnózu – *light chain deposition disease*.

V době stanovení diagnózy měla již pacientka otoky dolních končetin do poloviny steh, byla mírně anemická, koncentrace hemoglobinu byla 117 g/l, leukocyty a trombocyty byly v normě. Celková bílkovina byla výrazně snížena na 41,2 g/l, albumin na 15,6 g/l, kreatinin dosahoval hodnoty 194 µmol/l, urea 6,5 mmol/l, cholesterol 8,8 mmol/l, triglyceridy 6,51 mmol/l. Proteinurie činila 3,78 g/l, tj. 12,31 g/24 hod. Glomerulární filtrace byla redukována na 0,52 ml/s. Moč byla izostenurická o specifické váze 1 010. V močovém sedimentu byl zachycen jeden hyalinní váleček, nebyla hematurie. Sonografie popsala normální strukturu ledvin. TK 140/90 mm Hg.

Biopsie ledviny

Renální punkce zastihla 20 glomerulů, z toho 2–3 zaniklé, ostatní zvětšené s akcentovaným lobulárním členěním trsu, se zmnožením mezangia, často nodulárního charakteru, PAS pozitivní. Celularita glomerulů byla normální nebo lehce zvýšená, bazální membrány byly nepravidelné nebo ztlustělé. V 5 glomerulech byla segmentální sklerotizace s adhezemi. Fokálně a segmentálně byla lehká hyperemie trsu, bílkovinné průsaky bazální membrány hyalinní kapky v cytoplazmě podocytů.

Také arterioly měly segmentální bílkovinné transudáty. Arterie byly normální nebo měly lehce ztlustělou stěnu. V intersticiu byla mírná fibróza provázená lehkou zánětlivou infiltrací. Kanálky byly okřskovitě atrofické, jiné normální nebo lehce dilatované, s nečetnými hyalinními válci. Průkaz amyloidu (kongo, saturnová červeň) negativní.

Imunofluorescenční vyšetření prokázalo přítomnost IgG +/++, průkaz řetězců κ byl vysoce pozitivní (obr. 1 a 2).

Závěr biopsie ledviny tedy zněl: nález odpovídá obrazu nemoci z ukládání monoklonálních imunoglobulinů nejspíše LCDD (*light chain deposition disease*), event. LHCDD (*light and heavy chain deposition disease*).

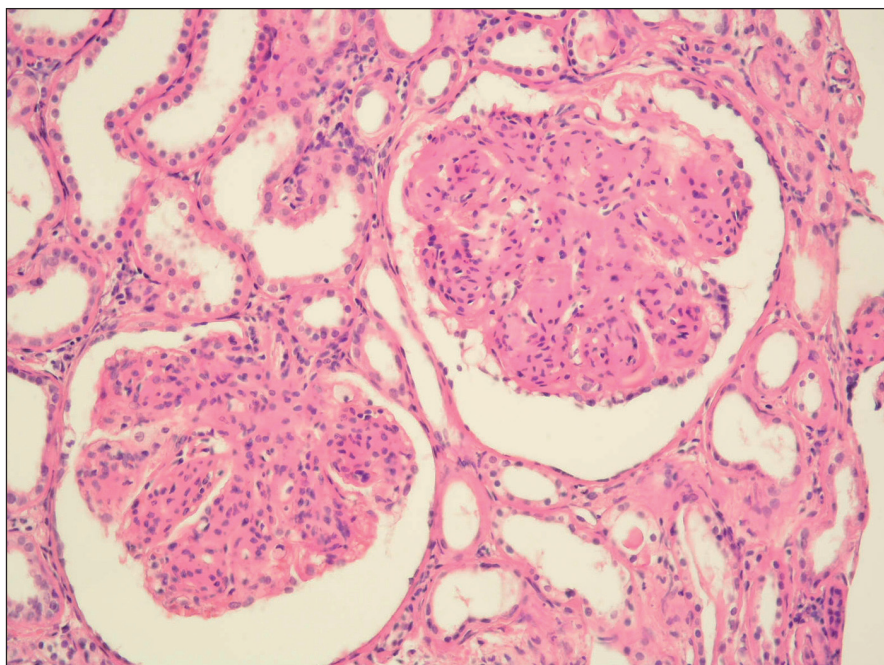
Z Kliniky nefrologie IKEM Praha byla pacientka propuštěna s diagnózou:

- nemoc lehkých řetězců dle renální biopsie
- nefrotický syndrom s proteinurií 12 g/l a chronické renální insuficience ve stadiu CKD 4 dle K-DOQI, sekundární hyperlipoproteinemie.

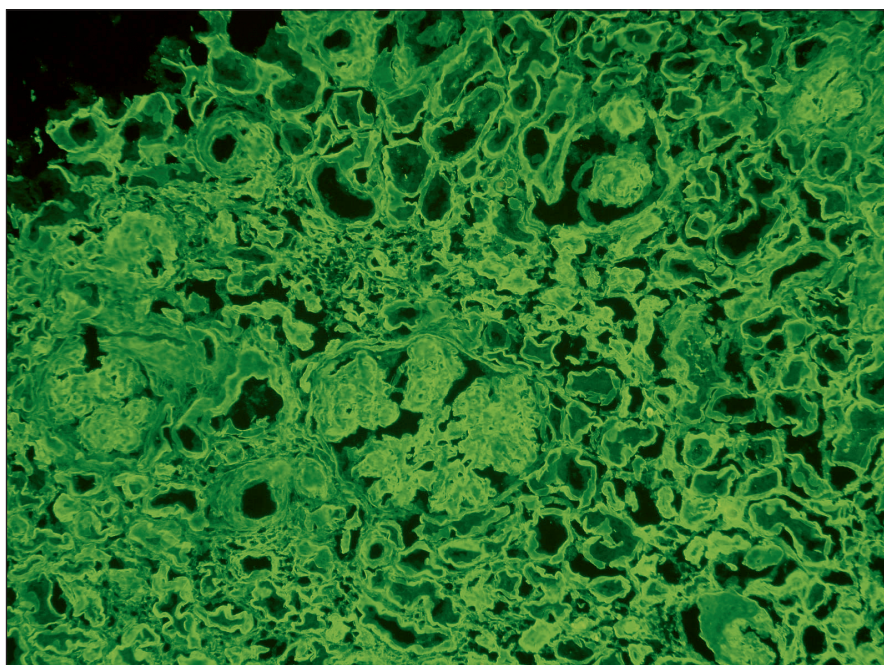
K dalšímu léčení byla pacientka předána na Interní hematoonkologickou kliniku LF MU a FN Brno.

Základní laboratorní a další vyšetření a stanovení diagnózy mnohočetného myelomu s *light chain deposition disease*

Krevní obraz: leukocyty $5,6 \times 10^9/l$, erytrocyty $3,71 \times 10^{12}/l$, hemoglobin 111 g/l, trombocyty $259 \times 10^9/l$.



Obr. 1. Biopsie ledviny, základní barvení hematoxylinem a eozinem (HE).



Obr. 2. Biopsie ledviny – imunofluoresenční průkaz deposit κ řetězců.

Celková bílkovina 46 g/l, albumin 27 g/l, kreatinin 196 $\mu\text{mol}/l$, urea 6,9 mmol/l, CRP 1,6 mg/l cholesterol 10,4 mmol/l, triglyceridy 2,97 mmol.

Elektroforéza séru: imunofixace negativní, monoklonální imunoglobulin v séru neprokázán.

V moči: celková bílkovina v koncentraci 9 g/l, kompletní bílkovinné spektrum a přítomné volné κ řetězce.

Imunoglobuliny v séru kvantitativně: IgG 1,06 g/l (fyziologické rozmezí 7–16 g/l), IgM 0,34 g/l (fyziologické rozmezí 0,40–2,30 g/l) a IgA ,44 g/l (fyziologické rozmezí 0,70–4,0 g/l), beta₂-mikroglobulin 5,16 mg/l.

Speciální vyšetření volných řetězců imunoglobulinů:

- koncentrace volných κ řetězců v séru 1 290 mg/l (fyziologické rozmezí 3,30–19,40 mg/l).

Tab. 1. Nejdůležitější laboratorní parametry před zahájením léčby a jejich změny po 4 cyklech (měsících) chemoterapie VAD, následované stimulační chemoterapií (cyklofosfamid 2,5 g/m²) se sběrem kmenových krvetvorných buněk, v době podání vysokodávkované chemoterapie (melfalan 140 mg/m²) a při následném sledování, kdy pacientka byla již bez specifické protimyelomové léčby. U odpadu celkové bílkoviny uvádíme někdy koncentraci v g/l a někdy za g/24 h, cílem bylo vždy kvantifikovat odpad lehkých řetězců a celkové bílkoviny za 24 hod, ale v životě se nikdy nezdaří vše, co chceme.

Datum	Léčba	Bílk. v moči	Krea- tinin	Albu- min	Celk. bílk.	IgG	IgM	IgA	κ/s (3,2– 19,4)	λ/s (5,71– 26,30)	κ/λ (0,26– 1,65)	Triglyceridy/ cholesterol
7. 2. 2006	start VAD 4krát	9,6 g/l	196	27	46	1,06	0,34	0,44	1 290	13,7	94,16	2,97/10,5
15. 6. 2006	CFA	4,51 g/l	276	26	43							2,87/ 7,7
17. 7. 2006	Mel 140	5,75 g/l	290	26	43	< 1,0	0,26	0,35	1 480	17,3	85,55	
24. 8. 2006	1. měs.	4,80 g/l	428	22	37	1,28	0,21	0,06	11,6	15,5	0,75	7,15/9,7
16. 11. 2006	3. měs.	14 g/24 h	359	32	64							2,04/4,7
11. 1. 2007	6. měs.	1,50 g/l	296	37	72	12,4	1,92	0,58	66,6	60,1	1,11	
19. 4. 2007	9. měs.								74	138	0,54	
2. 8. 2007	13. měs.	2,12 g/l	218	45	76	14	0,99	0,51	38,90	65,9	0,59	1,9/ 5,90
29. 1. 2008	18. měs.	1,9 g/24 h	177	43	77	13	1,30	0,65				
29. 4. 2008	21. měs.	2,92 g/24 h	159	48	84	15,5	0,98	0,70	37,4	71,6	0,52	
5. 8. 2008	25. měs.	2,0 g/24 h	171	46	76	12,7	1,01	0,68	22,30	56,3	0,40	
18. 11. 2008	28. měs.	2,5 g/24 h	169	N	82	11,6	1,11	2,03				
24. 2. 2009	31. měs.	2,84 g/24 h	182	45	84	11,9	0,93	2,1	29,40	44,80	0,66	1,33/ 6,4

Počítány jsou měsíce po transplantaci

- koncentrace volných λ řetězců v séru 13,70 mg/l (fyziologické rozmezí 5,71–26,30 mg/l).
- poměr koncentrací volných řetězců κ/λ v séru byl 94,16 (fyziologické rozmezí 0,26–1,65).

Trepanobiopsie kostní dřene v lednu roku 2006 prokázala 40 % plazmocytů, které dominantně exprimovaly κ řetězc.

RTG vyšetření skeletu bez jednoznačných osteolytických ložisek. Kostní denzita bederních obratlů –1,2 až –1,8 SD, takže pouze osteopenie, osteoporóza nebyla prokázána.

Počet plazmocytů v kostní dřeni splnil velké kritérium dle Durieho a Salmona, byl prokázán monoklonální imunoglobulin (volné κ), byly sníženy polyklonální imunoglobuliny, a tak byla diagnóza uzavřena na základě uvedených kritérií jako mnohočetný myelom s poškozením ledvin, ale bez poškození skeletu a bez signifikantní anémie, takže klinické stadium IB.

Standardní chemoterapie a její vyhodnocení

Počátkem února roku 2006 byla zahájena léčba, pacientka do konce května roku 2006 absolvovala čtyři cykly chemoterapie VAD (vinkristin, adriamycin a dexametazon). Tuto léčbu tolerovala bez závažnějších komplikací.

Účinnost léčby jsme monitorovali sledováním odpadu volných lehkých řetězců v moči. Značně vysoká proteinurie však interferovala s jejich přesným stanovením. Dále jsme léčbu monitorovali sledováním koncentrací volných lehkých řetězců v séru a jejich poměru. Při vyhodnocování přínosu standardní chemoterapie VAD jsme museli konstatovat, že tato léčba nevedla ke zřetelné léčebné odpovědi.

Koncentrace lehkých řetězců κ byla v době podání vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací vyšší než při zahájení léčby.

Sběr kmenových krvetvorných buněk z periferní krve

V červnu roku 2006 byla podána stimulační chemoterapie, cyklofosfamid

2,5 g/m² a G-CSF (Neupogen) v dávce 5 µg/kg a byl proveden sběr periferních kmenových buněk. V průběhu bylo sebráno 10,88 × 10⁶/kg CD34 pozitivních buněk a 35,89 CFU GM × 10⁴/kg a rozděleno do 4 vaků po 2,72 × 10⁶/kg CD34/kg pozitivních buněk.

Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací

V červenci roku 2006 (17. 7. 2006) podána vysokodávkovaná chemoterapie melfalan 140 mg/m² a ve 24hodinovém intervalu, pak provedena transplantace autologních kmenových krvetvorných buněk získaných z periferní krve. Počet neutrofilů přesáhl 12. den po transplantaci hodnotu 0,5 × 10⁹/l, počet trombocytů přesáhl 22. den hodnotu 50 × 10⁹/l.

Vysokodávkovaná chemoterapie byla komplikována těžkou mukositidou s nutností parenterální výživy a febrilní neutropenií se septickým stavem. Ve dnech následujících aplikace melfalanu došlo ke zhoršení funkce ledvin a vzestupu kreatininu z hod-

noty 290 $\mu\text{mol/l}$ před vysokodávkovou chemoterapií na hodnoty kolem 600 $\mu\text{mol/l}$. Ztráty bílkoviny močí dosahovaly při zhoršení funkce ledvin v posttransplantačním období až 27 g/hod. Při první kontrole měsíc po transplantaci se snížila koncentrace kreatininu na 428 $\mu\text{mol/l}$.

Po vysokodávkované chemoterapii byl podáván ještě po dalších 6 měsících nízkomolekulární heparin (hyperkoagulační stav související s nefrotickým syndromem) a pak byl vysazen.

Již při 1. kontrole měsíc po vysokodávkované chemoterapii byl zřetelný výrazný pokles koncentrace volných řetězců κ v séru.

Ostatní laboratorní parametry se upravovaly podstatně pomaleji v následujících měsících, jak uvádí tab. 1.

Při poslední kontrole v únoru roku 2009 (tři roky od stanovení diagnózy a zahájení léčby) byla pacientka subjektivně bez potíží, klinicky normální nález.

Laboratorní hodnoty z února roku 2009: leukocyty $4,42 \times 10^9/\text{l}$, erytrocyty $4,63 \times 10^{12}/\text{l}$, hemoglobin 132 g/l, trombocyty $160 \times 10^9/\text{l}$. Koncentrace polyklonálních imunoglobulinů se zvýšila, IgG je 11,86 g/l, IgM 0,93 g/l, IgA 2,10 g/l, celková bílkovina v séru je 80 g/l, albumin 45 g/l.

Imunofixační elektroforéza: monoklonální Ig je v séru i v moči negativní, proteinurie činí 2,84 g/24 hod, kreatinin je zvýšen na 182 $\mu\text{mol/l}$, urea 8,5 mmol/l.

Poslední kontrolní vyšetření kostní dřeně bylo provedeno v srpnu roku 2008 s normálním cytologickým nálezem 1,6% plazmocytů. Pacientka je 2,5 roku od ukončení léčby (3 roky od stanovení diagnózy) v kompletní remisi, kontrolní RTG neprokázalo žádné postižení skeletu. Funkce ledvin se stabilizovala na glomerulární filtraci 0,67 ml/s (= CKD 3), vymizel nefrotický syndrom a proteinurie se ustálila na středně významné hodnotě 2–3 g/24 hod. Postupná úprava těchto laboratorních hodnot trvala déle než jeden rok.

Diskuze

Light chain depositon disease je vzácná forma poškození ledvin, způsobená monoklonálními lehkými řetězci κ , které se ukládají v různých tkáních ve formě amorfních hmot, a poškozují tak jejich funkci. Nejčastěji jsou tato depozita nalézána v ledvině, vzácněji pak i v dalších tkáních a orgánech.

Klinicky se *light chain deposition disease* projevuje progresivním selháním funkce ledvin. Proteinurie nad 1 g/24 hod byla popsána u 84% pacientů a 40% nemocných mělo proteinurii odpovídající nefrotickému syndromu [2,3]. Do klinického obrazu mimo proteinurii patří také mikrohematurie a hypertenze. Retence dusíkatých látek bývá obvykle závažnější než v případě depozice amyloidových hmot v ledvině [2,12,13]. Podezřelé z této formy nefropatie jsou všechny formy renální insuficience u mnohočetného myelomu, u nichž dochází k rychlému zhoršování funkce ledvin.

U AL-amyloidózy jsou ukládány obvykle lehké řetězce λ ve formě fibrilárních depozit v predilekčních orgánech. Bylo zjištěno, že při přestavbě genů pro amyloidogenní lehké řetězce souvisí výsledný tkáňový tropismus amyloidu s genem variabilní části lehkého řetězce, který byl použit při přestavbě genetické informace pro konkrétní amyloidogenní lehký řetězec. Podobný mechanismus orgánového tropismu se předpokládá i při *light chain deposition disease*.

Nejčastěji jsou amorfní depozita lehkých řetězců κ ukládána v ledvinách. Výsledné poškození ledviny však není jenom důsledkem mechanického tlaku depozit lehkých řetězců, ale také jejich reakce s mezangiálními buňkami. In vitro bylo prokázáno, že purifikované lehké řetězce od pacientů s touto nemocí inhibují mezangiální proliferaci, zvyšují produkci matrixových proteinů (kolagenu typu IV, lamininu, fibrinonektinu) a zvyšují produkci působku zvaného transforming growth factor β , který má zřejmě klíčovou roli v etiopatogenezi výše uvedených změn [14].

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 difúzněji 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 difúzní mezangiální expanze někdy se zvýšenou buněčností [15–21]. Nedílnou součástí biopsického vyšetření je imunofluorescence, kterou lze prokázat depozici monoklonálního imunoglobulinu (monoklonální řetězce κ) v glomerulární bazální membráně, v mezangiu a v tubulární bazální membráně. V elektronmikroskopickém obraze lze znázornit depozita nefibrilárního materiálu ve zmíněných lokalizacích.

V případě mnohočetného myelomu při vyšším kvantu vylučovaných lehkých řetězců může být ledvina poškožována současně amorfními depozity lehkých řetězců a odlitkovými válci. Koexistence těchto dvou patofyziologických podkladů nefropatie byla popsána asi v 1/3 případů [8,22,23].

Výjimečně může být ledvina poškozena jak ukládáním lehkých řetězců v amorfní formě, tak i ve formě amyloidu [24,25].

Diferenciální diagnóza je velice široká. Zahrnuje diabetickou glomerulosklerózu, idiopatickou nodulární glomerulosklerózu, membranoproliferativní glomerulonefritidu, amyloidózu.

Diagnostika těchto onemocnění vyžaduje nejen dobře vybavenou biopsickou laboratoř, ale i zkušené hodnotící nefropatology. Sporné případy by měly být konzultovány na referenčním nefropatologickém pracovišti.

Léčebné postupy jsou obdobné jako u mnohočetného myelomu. Léčebnou odpověď však klasická chemoterapie

Tab. 2. Léčba *light chain deposition disease* vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací. Přehled publikovaných klinických studií.

Autor rok	N	Hematologická CR	Hematologická PR	Renální léčebná odpověď	Mortalita, počet pacientů
Royer 2004 [29]	11	6 z 11	2 z 11	Celkem u 6 zmenšení orgánového poškození. Renální funkce se zlepšily u 4 z 11 pacientů, 50% pokles kreatininu byl u 4 z 11, nefrotický syndrom vymizel u 3 ze 3. Z mimoledvinových poškození se zlepšila funkce srdce u 4 ze 4 a jaterní funkce u 2 ze 2 postižených.	0
Lorenz 2008 [38]	6 (3 MM + 3 MGUS)	PR + CR = 5 ze 6		U 4 s renálním selháním, nevyžadujícím dialýzu, se zlepšila funkce ledvin, medián redukce proteinurie byl 92%, medián zlepšení GF byl 95%, jeden zůstal závislým na dialýze.	1
Hassoun 2008 [34]	7 LCDD	6	0	Signifikantní zlepšení funkce ledvin u 5 ze 7 hodnocených.	0
Weichman 2006 [42]	6	5	0	Medián redukce proteinurie 75,3% (39–90%).	0

Hematologická CR – hematologická kompletní remise, hematologická PR – hematologická parciální remise, N – počet pacientů

nedosahuje vždy. Heilmann ve skupině 19 pacientů léčených melfalanem a prednisonem pozoroval zmenšení proteinurie jen u 5 z 19. Pokles koncentrace monoklonálního imunoglobulinu, odpovídající parciální remisi, jen u 2 pacientů z 19 nemocných [2].

Pozzi popsal skupinu 19 nemocných, z nichž mělo 18 renální insuficienci a 16 nefrotický syndrom. Extrarenální depozita byla popsána u 12 vyšetřovaných osob (63%), nejčastěji v srdci, játrech a v periferních nervech. Pacienti byli léčeni steroidy a alkylačními cytostatiky. Hematologická léčebná odpověď a zlepšení funkce ledvin bylo dokumentováno pouze u 5 ze 16 hodnocených. Ale míra proteinurie se u žádného léčeného signifikantně nezmenšila [3]. Nevelký efekt klasické chemoterapie, podávané v případě *light chain deposition disease* při plazmocelulární proliferaci typu mnohočetného myelomu, ale i typu MGUS, popisují i další pracoviště [26]. A také u naší nemocné nedošlo po čtyřech cyklech klasické chemoterapie signifikantní hematologické ani renální léčebné odpovědi. Naopak v průběhu klasické chemoterapie se postupně zhoršovala filtrace a pomalu se zvyšovala hodnota kreatininu v séru.

Pro nevelké úspěchy klasické chemoterapie se pozornost v posledních letech u těchto nemocných soustředila na úlohu vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací. Vzhledem k vzácnosti této diagnózy nejsou ani zkušenosti s vysokodávkovanou chemoterapií v této indikaci tuze velké.

Intenzivní chemoterapie dosahuje vysoký počet hematologických léčebných odpovědí [27,28], ale vliv na funkci ledvin je méně jasný.

Největší publikovaná studie obsahuje 11 pacientů, všichni měli postižení ledvin a 4 vyžadovali dialýzu a 3 měli zjevný nefrotický syndrom. Vysokodávkovaná chemoterapie vedla u 6 ke kompletní remisi a k postupnému zlepšení funkce ledvin. Hodnota kreatininu se snížila o 1/2 u 4 nemocných a nefrotický syndrom vymizel u 3 nemocných [29]. Publikované zkušenosti s léčbou *light chain deposition disease* vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací [30–42] shrnujeme v tab. 2.

Data uvedená v tab. 2 samozřejmě nedovolují exaktní srovnání klasické a vysokodávkované chemoterapie, nicméně počet hematologických i ledvinových léčebných odpovědí je vyšší, než udávaly publikované soubory nemocných léčených klasickou chemoterapií.

Naše zkušenost koresponduje s těmito pozitivními zkušenostmi s vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací krvetvorné tkáně.

Po vysokodávkované chemoterapii velmi rychle poklesla koncentrace volných lehkých řetězců κ , jak uvádíme v tab. 1. V průběhu vysokodávkované chemoterapie však vznikla mukositida a febrilní neutropenie se septickým stavem a současně výrazně vzestoupil kreatinin. Zhoršení funkce ledvin v období těsně po vysokodávkované chemoterapii mělo nejspíše souvislost se septickým stavem a septickým šokem. Není známo, zda melfalan v uvedené dávce může mít přímý nefrotoxický účinek na ledviny s amorfními depozity amyloidu. V případě poškození ledvin depozity AL-amyloidu a vysokodávkované chemoterapie byla popsána „postconditioning renal insuficiency“ neboli zhoršení funkce ledvin po aplikaci vysoké dávky melfalanu.

Vzestup kreatininu nejméně o 44 $\mu\text{mol/l}$ (0,5 mg/dl) byl zaznamenán u 19% z 80členného souboru pacientů s AL-amyloidózou, kteří podstoupili vysokodávkovanou chemoterapii [43]. V další studii byl vzestup kreatininu (nejméně o 88 $\mu\text{mol/l}$) v potransplantačním období (melfalan 100–200 mg/m²) zjiš-

těh dokonce u 23 % nemocných [44]. Nepříznivými prognostickými faktory pro zhoršení funkce ledvin po vysokodávkované chemoterapii byl vyšší věk, hypalbuminémie, výrazná proteinurie a použití diuretik. Předpokládá se, že nefrotoxický vliv vysoké dávky melfalanu je v těchto případech způsoben:

- přítomností depozit monoklonálního imunoglobulinu v ledvině ve formě AL-amyloidu
- hypoproteinemií a hypalbuminemií a s tím souvisejícím zmenšením frakce melfalanu vázaného na bílkoviny
- sníženým intravaskulárním objemem u nefrotického syndromu

Souhra těchto uvedených faktorů způsobuje zvýšenou senzitivitu ledvin k nežádoucím účinkům melfalanu [44].

Diagnóza AL-amyloidózy je podstatně častější než *light chain deposition disease*, a proto i klinických zkušeností je více. U pacientů s *light chain deposition disease* léčených vysokodávkovanou chemoterapií jsme sice v literatuře nenašli popsany fenomén „postconditioning renal insuficiency“ v návaznosti na vysokou dávku melfalanu, nicméně našli jsme pouze zprávy o celkem 30 pacientech s *light chain deposition disease*, což je podstatně menší počet než transplantovaných pacientů s AL-amyloidózou.

Vysokodávkovaná chemoterapie u naší pacientky navodila kompletní remisi, včetně normalizace poměru κ/λ řetězců. Funkce ledvin se však zlepšovaly velmi pozvolna. Poté, co byla zastavena zvýšená produkce nefrotoxických lehkých řetězců, začala postupně klesat proteinurie a zvyšovat se filtrace.

Nyní je pacientka tři roky od stanovení diagnózy a zahájení léčby stále v kompletní hematologické remisi a došlo k vymizení nefrotického syndromu.

Prognóza pacientů s *light chain deposition disease* závisí na maligním potenciálu transformovaných plazmatických buněk. Je pochopitelné, že prognóza je příznivější u osob, u nichž splňuje plazmocelulární klon kritéria mono-

klonální gamapatie nejistého významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS) než u osob, u nichž splňuje plazmocelulární klon kritéria mnohočetného myelomu. Celkové přežití pacientů s *light chain deposition disease* se uvádí kolem 49 měsíců, 31 % nemocných však žije déle než 8 let [29].

Nepříznivými prognostickými faktory je souvislost s mnohočetným myelomem a vysoká hodnota kreatininu při stanovení diagnózy, vyšší věk, agresivní průběh myelomu a depozita lehkých řetězců i v dalších orgánech [2,45,46]. Nutno myslet i na další vzácné patologické stavy, které provází monoklonální imunoglobulin, jako je např. *capillary leak syndrome* [47]. V případě naší nemocné, jejíž nemoc nebyla senzitivní na klasickou chemoterapii, máme pro případ recidivy uschovány 3 štěpy krvetvorné tkáně pro další vysokodávkované chemoterapie a bylo by možné otestovat reakci této nemoci na nové účinné léky (thalidomid, bortezomib, lenalidomid).

Závěr

Uvedeným popisem případu upozorňujeme na formu poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem, které může způsobit kombinaci nefrotického syndromu a renálního selhání. Dokumentuje možnost dosáhnout kompletní remise vysokodávkovanou chemoterapií i v případné rezistenci na klasickou chemoterapii. V následujících měsících se postupně upravovala funkce ledvin a vymizel nefrotický syndrom.

Vysokodávkovaná chemoterapie však byla komplikována dočasným zhoršením funkce ledvin, je otázka, zda to bylo způsobeno septickým stavem anebo zda šlo o jev pozorovaný při vysokodávkované chemoterapii u pacientů s AL-amyloidózou zvaný „postconditioning renal insuficiency“.

Dále uvedené sdělení dokumentuje důležitost vyšetřování sérových koncentrací volných lehkých řetězců u těchto nemocných, které nejlépe od-

rážejí změny aktivity nemoci. Klasická elektroforéza neumožňuje totiž kvantifikovat volné lehké řetězce v séru. Jejich stanovení v moči při masivní proteinurii pomocí elektroforézy a denzitometrie je také problematické a mimo jiné koncentrace volných lehkých řetězců v moči je ovlivňována nejen produkcí lehkých řetězců plazmatickými buňkami, ale také hodnotou glomerulární filtrace. Snížení koncentrace volných lehkých řetězců v moči může tak odrážet jak redukci masy plazmatických buněk, tak redukci glomerulární filtrace. Sledování změn koncentrací volných řetězců κ a λ a jejich poměru tak nejlépe odráží aktivitu plazmocelulární proliferace, a tedy i účinnost léčby.

Tato práce vznikla a byla podporována v rámci projektu MŠMT: LC 06027 a VZ 0021622434.

Literatura

1. Randall RE, Williamson WC jr, Mulinax F et al. Manifestation of systemic light chain deposition. *Am J Med* 1976; 60: 293–299.
2. 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.
3. Pozzi C, Fogazzi GB, Banfi G et al. Renal disease and patient survival in light chain deposition disease. *Clin Nephrol* 1995; 43: 281–287.
4. Cogné M, Preud'homme JL, Bauwens M. Structure of monoclonal kappa chain of the V kappa IV subgroup in the kidney and plasma cells in light chain deposition disease. *J Clin Invest* 1991; 87: 2186–2190.
5. Wahner-Roedler DL, Kyle RA. Heavy chain diseases. *Best Pract Res Clin Hematol* 2005; 18: 729–746.
6. van Ingen G, van Bronswijk H, Meijer CJ et al. Light chain deposition disease without detectable light chains in serum or urine. Report of a case and review of the literature. *Neth J Med* 1991; 39: 142–147.
7. Sakakima M, Fujigaki Y, Tsuji T et al. High dose chemotherapy and stem cell support in a patient of light- and heavy-chain deposition disease with abnormal marrow cell surface antigens and no monoclonal protein. *Intern Med* 2005; 44: 970–974.
8. Steuhl KP, Knorr C, Rohrbach JM et al. Paraproteinemic corneal deposits in plasma cell myeloma. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 312–318.
9. Pelletier G, Fabre M, Attali P et al. Light chain deposition disease presenting with

hepatomegaly: an association with amyloid-like fibrils. *Postgrad Med J* 1988; 64: 804–808.

10. 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.

11. Girelli CM, Lodi G, Rocca F. Kappa light chain deposition of the liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 429–430.

12. Wohl P, Chadimová M, Englis M et al. Light chain deposition disease as a cause of renal failure. *Čas Lék Česk* 1998; 137: 721–724.

13. Merta M, Rysavá R, Zabka J et al. Kidney involvement in light-chain deposition disease. *Sb Lek* 2002; 103: 397–403.

14. Zhu L, Herrera GA, Murphy-Ullrich JE et al. Pathogenesis of glomerulosclerosis in light chain deposition disease. Role for transforming growth factor-beta. *Am J Pathol* 1995; 147: 375–385.

15. 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.

16. Venkatesh VS, Faraggiana T, Hughson MD et al. Morphologic variants of light-chain deposition disease in the kidney. *Am J Nephrol* 1988; 8: 272–279.

17. Salant DJ, Sanchawala V, D'Agati VD. A case of atypical light chain deposition disease – diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 858–867.

18. Baur A, Stäbler A, Lamerz R et al. Light chain deposition disease in multiple myeloma: MR imaging features correlated with histopathological findings. *Skeletal Radiol* 1998; 27: 173–176.

19. Ferrario F, Rastaldi MP. Histopathological atlas of renal diseases: light chain deposition disease. *J Nephrol* 2005; 18: 499–502.

20. Gokden N, Barlogie B, Liapis H. Morphologic heterogeneity of renal light-chain deposition disease. *Ultrastruct Pathol* 2008; 32: 17–24.

21. Joh K. Pathology of glomerular deposition diseases. *Pathol Int* 2007; 57: 551–565.

22. 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.

23. 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.

24. Hofmann-Guilaine C, Nochy D, Jacquot C et al. Association light chain deposition disease (LCDD) and amyloidosis. One case. *Pathol Res Pract* 1985; 180: 214–219.

25. Jacquot C, Saint-Andre JP, Touchard G et al. Association of systemic light-chain deposition disease and amyloidosis: a report of three patients with renal involvement. *Clin Nephrol* 1985; 24: 93–98.

26. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease. The disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1482–1492.

27. Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB et al. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factor. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1154–1163.

28. 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.

29. 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.

30. Barraclough KA, Dowling JP, Schwarzer AP et al. Sequential autologous peripheral blood stem cell transplantation and kidney transplantation of light chain deposition disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1268–1269.

31. 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.

32. 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.

33. Gertz MA, Lacy MQ, Lust JA et al. Phase II trial of high-dose dexamethasone for untreated patients with primary systemic amyloidosis. *Med Oncol* 1999; 16: 104–109.

34. 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.

35. Kastritis E, Migkou M, Gavriatopoulou M et al. Treatment of light chain deposition disease with bortezomib and dexamethasone. *Haematologica* 2009; 94: 300–302.

36. Kirkpatrick CJ, Curry A, Galle J et al. Systemic kappa light chain deposition and amyloidosis in multiple myeloma: novel morphological observations. *Histopathology* 1986; 10: 1065–1076.

37. 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.

38. 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.

39. Pineda-Roman M, Tricot G. High-dose therapy in patients with plasma cell dyscrasias and renal dysfunction. *Contrib Nephrol* 2007; 153: 182–194.

40. Samanez C, Domingo A, Cibeira MT. Development of rapidly progressive liver light chain deposition under VAD chemotherapy in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2006; 76: 83–85.

41. Sanchawala V, Wright DG, Seldin DC et al. An overview of the use of high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation for the treatment of AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 637–642.

42. Weichman K, Dember LM, Prokaveva 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 Transplantation* 2006; 38: 339–343.

43. Leung N, Slezak JM, Bertstrahl EJ. Acute renal insufficiency after high dose melphalan in patients with primary systemic amyloidosis during stem cell transplantation. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 102–111.

44. Comezo RL. Managing systemic light chain amyloidosis. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5: 179–187.

45. Bedossa P, Fabre M, Paraf F et al. Light chain deposition disease with liver dysfunction. *Hum Pathol* 1988; 19: 1008–1014.

46. Bhargava P, Rushin JM, Rusnock EJ et al. Pulmonary light chain deposition disease. Report of five cases and review of literature. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 267–276.

47. Popovic M, Tavcar R, Glavac D et al. Light chain deposition disease restricted to the brain: the first case report. *Hum Pathol* 2007; 38: 179–184.

48. Doubek M, Brychtova Y, Tomiska M et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome misdiagnosed and treated as polycythemia vera. *Acta Haematol* 2005; 113: 150–151.

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

Doručeno do redakce: 26. 1. 2009
Přijato po recenzi: 8. 4. 2009