

Onemocnění z depozice lehkých řetězců imunoglobulinu (light chain deposition disease)

Študla V. ¹, Tichý T. ², Minařík J. ¹, Pika T. ¹, Krejčí K. ¹, Zadražil J. ¹

¹III. interní klinika nefrologická, revmatologická a endokrinologická FN a LF Univerzity Palackého v Olomouci

²Ústav patologie FN a LF Univerzity Palackého v Olomouci

SOUHRN

Náplní sdělení je, na pozadí rozboru diagnostiky a léčby vlastních tří nemocných, podání současných poznatků o poměrně vzácném a v běžné klinické praxi opomíjeném onemocnění, vyznačujícím se depozicí lehkého řetězce imunoglobulinu v tkáních životně důležitých orgánů. Onemocnění z depozice lehkých řetězců imunoglobulinu postihuje především ledviny a vede k progresivní poruše funkce s konečným orgánovým selháním. Kromě etiopatogeneze, odlišení idiopatické formy od formy provázející mnohočetný myelom a vzácně i jiné B-lymfoproliferativní stavy, je nastíněna problematika klinických projevů, diagnostiky, diferenciální diagnostiky a terapie včetně přínosu biologické léčby bortezomibem a vysokodávkované chemoterapie s podporou autologních kmenových buněk, vedoucí k podstatnému zlepšení kvality i celkové délky života nemocných s touto prognosticky stále závažnou nemocí.

Klíčová slova: nemoc z depozice lehkých řetězců imunoglobulinu, index monoklonality lehkých řetězců kappa/lambda, diagnostická kritéria, terapie, bortezomib, autologní transplantace kmenových buněk.

SUMMARY

Študla V., Tichý T., Minařík J., Pika T., Krejčí K., Zadražil J.: Light chain deposition disease

The aim of the paper within the background of the diagnostics and treatment of three patients is the summary of recent knowledge about a relatively rare disease which is characterized by the deposition of immunoglobulin light chains in vital tissues and organs, especially the kidneys, leading to progressive deterioration of their function with end stage organ failure. We demonstrate the etiopathogenesis a differentiation of idiopathic form of the disease from the form accompanying multiple myeloma or other B-lymphoproliferative diseases, the clinical manifestation, diagnostics and differential diagnostics and therapy as well as the contribution of biological treatment using bortezomib and high dosed chemotherapy with the support of autologous stem cell transplantation, leading to a substantial improvement of the quality of life and overall survival in patients with this prognostically unfavorable disease.

Key words: light chain deposition disease, light chain kappa/lambda index of monoclonality, diagnostic criteria, therapy, bortezomib, autologous stem cell transplantation.

Úvod

Nemoc z depozice lehkých řetězců imunoglobulinu (light chain deposition disease – LCDD) je relativně vzácné, většinou nerozpoznané onemocnění systémového charakteru podmíněné monoklonální proliferací elementů plazmocelulární linie, vyznačující se přítomností granulárních nebo amorfních elektrondenzních depozitů fragmentů imunoglobulinu (Ig), tj. lehkých řetězců (LŘ) uložených v bazálních membránách buněk ledvin a většinou i dalších, životně důležitých orgánů [1-5]. Postupné narůstání depozitů vede v konečné fázi choroby k selhání ledvin, srdce a jater [2, 6, 7]. Rozdílná povaha (nefibrilární a ne-kongofilní charakter) i odlišná anatomická distribuce depozitů odlišuje LCDD od ostatních monoklonálních gamapatií (MG), především od mnohočetného myelomu (MM) a systémové AL-amyloidózy, u nichž mají depozita charakter amorfních tubulárních odlišků nebo depozitů s fibrilární strukturou [6]. LCDD a HCDD (heavy chain deposition disease) spolu s LHCDD (light and heavy chain deposition disease) patří k onemocnění, označovanému MlgDD (monoclonal immunoglobulin deposition disease), vyznačujícím se tkáňovým ukládáním monotypických lehkých nebo těžkých, zcela ojediněle současně obou typů řetězců

Ig, tedy LHCDD. Bezprostředním impulzem k podání přehledu současných znalostí o LCDD bylo podchytení a léčba tří nemocných s touto chorobnou jednotkou v předchozích dvou letech na našem pracovišti.

Kazuistické pozorování

V letech 2010-2011 byli vyšetřeni na 3. IK-NRE tři nemocní (47, 56 a 34 let) pro různě významnou proteinurii (12,0, 2,7 a 2,1 g/24hod.) provázenou glomerulární erytrocyturií, zvýšenou hodnotu S-kreatininu (445, 333 a 121 $\mu\text{mol/l}$) a s poklesem červené složky hemogramu (Tabulka 1). První dva nemocní se vyznačovali nedostatečně kontrolovanou arteriální hypertenzí, otoky DKK a všichni tři nemocní zvýšenou hodnotou NT-proBNP. Třetí nemocný byl sledován po dobu více než 10 let pro monoklonální gamapatii nejistého významu (MGUS) a podrobné vyšetření bylo vyvoláno výrazným poklesem hmotnosti (-15 kg/rok) s rozvojem anemického syndromu. Vyšetření séra odhalilo u dvou nemocných vysokou hodnotu VLŘ kappa v séru (2215 a 947 mg/l), zatímco u třetího VLŘ typu lambda (535 mg/l) se vzestupem M-proteinu typu IgG-lambda na 11,6 g/l s tím, že u všech tří byly zjištěny patologické hodnoty indexu

VLŘ kappa/lambda (67,1, 54,3 a 0,043). Vyšetření kostní dřevě (KD) prokázalo u prvních dvou jedinců zmnožení monoklonálních plazmocytů (30 a 20%), zatímco u třetího nález pouze 2% plazmocytů, ale s přítomností osteolytické léze v oblasti lbi. Histologické vyšetření ledviny rozpoznalo u všech tří nemocných LCDD s obrazem nodulární glomerulosklerózy s nálezem amorfních depozit LŘ v oblasti bazálních membrán, cév i tubulů, včetně atrofie tubulů a fibrózy intersticia. U 2. nemocného byla zjištěna navíc při barvení konžskou červení metachromázie v polarizovaném světle, tedy kombinace LCDD s AL- amyloidózou. U všech námi vyšetřených jedinců byla zjištěna koincidence MM s LCDD (Tabulka 1).

nosti v dobrém klinickém stavu a v 16. měsíci od diagnózy LCDD ponechán prozatím bez léčby, zatímco 2. pacient zemřel v 8. měsíci průběhu choroby na závažnou „pochřipkovou bronchopneumonií“ mimo klinické pracoviště. U 3. nemocného s příznivou léčebnou odezvou byl stav komplikován postižením plic charakteru lymfocytární alveolitidy vyžadující dlouhodobou terapii kortikosteroidy, v současnosti je po úspěšném sběru krvevorných buněk před VDT/ATKB. Jak patrné z průběhu monitorování hodnot proteinurie/24hod., hladin S-kreatininu a hodnot hemoglobinu, došlo u všech tří nemocných ke zlepšení funkce parenchymatózních orgánů, na rozdíl od rychlé úpravy VLŘ ale pozvolna, v horizontu několika měsíců (Tabulka 1, obr. 1).

Table 1. Behavior of the key clinical and laboratory parameters in the course of the treatment of 3 patients with light chain deposition disease

	1. M-47	2. M-56	3. M-34
TIME OF THE DIAGNOSIS			
U-proteinuria (g/24hours)	12	2.7	2.1
U-erythrocytes	116	130	294
S-creatinine (μmol/l)	445	333	121
Haemoglobin (g/l)	85	90	103
NT-proBNP (ng/l)	5 518	1194	2813
FLC (Freelite™) (mg/l)	κ - 2215 κ/λ - 67.1	κ - 947 κ/λ - 54.3	λ - 535 κ/λ - 0.043
Mlg (g/l)	-	-	11.6
BMPC (%)	30	20	2
DIAGNOSIS	LCDD + MM – BJ-κ (stage II-B, IPI-3)	LCDD + MM BJ-κ (stage II-B, IPI-3) + AL-amyloidosis	LCDD + MM IgG-λ (stage I-A, IPI-1)
THERAPY	BZB – Dex x 2 CTD x 7	CTD x 2 VCD x 5	BZB-Dex x 5
RESULTS OF THERAPY			
U-proteinuria (g/24hours)	10.4 – 5.0	2.7	2.1 – 0.50
S-creatinine (μmol/l)	445 – 172	333 – 238	121 – 90
Haemoglobin (g/l)	85 – 140	90 – 113	103 – 142
S-FLC (mg/l)	κ - 2215 – 27	κ - 947 – 18	λ - 542 – 40
- κ/λ ratio	67.1 – 1.0	54.3 – 1.4	0.043 – 0.39

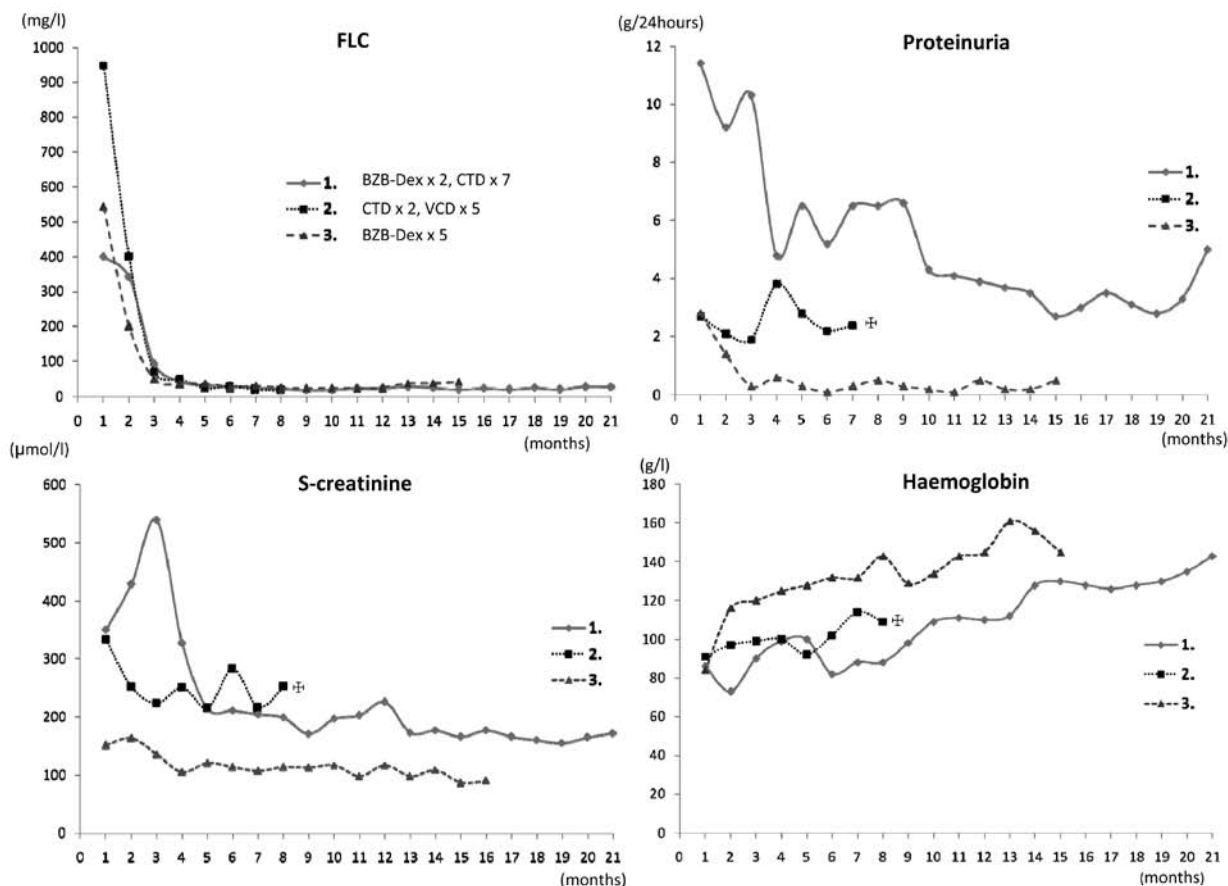
Abbreviations: M-male, U-urine, S- serum, FLC- free light chain, BMPC- bone marrow plasma cells, LCDD- light chain deposition disease, MM- multiple myeloma, IPI- International prognostic index, BZB- bortezomib, Dex- dexamethasone, CTD- cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone, VCD- velcade, cyclophosphamide and dexamethasone

Všichni tři nemocní podstoupili léčbu chemo-imunoterapií: 1. nemocný 2 cykly BZB –Dex (bortezomib a dexametazon), pro gastrointestinální intoleranci bortezomibu byla léčba dokončena 7 cykly režimu CTD (cyklofosfamid, thalidomid, dexametazon); 2. nemocný obdržel 2 cykly režimu CTD, pro neuspokojivou terapeutickou odezvu následně efektivní terapii 5 cykly režimu VCD (bortezomib, cyklofosfamid a dexametazon); 3. nemocný byl léčen před plánovanou vysokodávkovanou chemoterapií s podporou převodu autologních kmenových buněk (VDT/ATKB) 5 cykly indukční terapie BZB-Dex. Chemo-imunoterapie vedla u všech nemocných již po 2 cyklech k hematologické odezvě vyznačující se rychlým poklesem sérové hladiny VLŘ (2 215-27; 947-18 a 542-40 mg/l), provázeným úpravou indexu monoklonality kappa/lambda (67,1-1,0; 54,3-1,4 a 0,043-0,39). První nemocný je v součas-

Klinický obraz

Onemocnění z depozice lehkých řetězců imunoglobulinu je známo jako samostatná klinicko-patologická jednotka od popisu Antonovyche et al v roce 1973 [8], a zejména po zpracování komplexní charakteristiky stavu Randallem et al. v roce 1976 [9]. Výskyt LCDD v populaci není přesně znám, neboť onemocnění není většinou rozpoznáno. Z 260 nemocných vyšetřených pro idiopatickou proteinurii mělo LCDD 5 jedinců, ze 47 nemocných s plazmocelulární dyskrázií vyšetřených při autopsii 3-10% jedinců s MM (10,11). LCDD se vyskytuje ve věku > 30 let, v prevalenci postižení mužů či žen není shoda [2, 7]. Klinická závažnost choroby vyplývá z pravidelné přítomnosti poruchy renální, případně i srdeční a/nebo jaterní funkce, přičemž orgánová dysfunkce je podmíněna nejenom patologickými depozity

Fig. 1. Behavior of the key parameters in 3 patients with light chain deposition disease in the course of chemo-immunotherapy



Abbreviations: FLC- free light chain, S-serum, BZB-Dex: bortezomib and dexamethasone, CTD: cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone, VCD: velcade, cyclophosphamide and dexamethasone

LŘ, ale i jejich toxickým účinkem [2]. U většiny jedinců je rozpoznáváno onemocnění teprve v pozdním stádiu nemoci, v současnosti nejčastěji v rámci řešení nejasné proteinurie, hematurie, renálního selhání, nejasného zvýšení krevního tlaku, edémových stavů, neuropatie či městnavé srdeční slabosti [11]. U poloviny nemocných se choroba prezentuje obrazem nefrotického syndromu s případnou hematurií v důsledku glomerulárního poškození, u čtvrtiny nemocných provlekou neselektivní, obvykle nízkou proteinurií v důsledku predilekčního postižení tubulointerstickální funkce [7, 10, 11]. Prakticky vždy je vyjádřena různě závažná porucha renální funkce v důsledku patologické depozice LŘ v glomerulech a/nebo v bazální membráně tubulů a cév [12]. Na rozvoji akutního renálního selhání může vedle depozice LŘ participovat řada dalších faktorů, např. infekční nemoci, nesteroidní antirevmatika, antibiotika, kličková diuretika či kontrastní látky [13]. K postižení ledvin dochází u 94 %, srdce u 79 % a jater u 77 % jedinců, podstatně méně často dochází k postižení GIT (33 %), nervového systému (22 %), KD a plic [5, 9, 11, 14]. Postižení srdce v rámci depozice LŘ v bazální membráně kardiomyocytů má charakter ireverzibilní hypokinetické kardiomyopatie s projevy městnavé srdeční slabosti a s poruchami srdečního rytmu [7]. Postižení jater se manifestuje hepatomegalií, případně i projevy portální hypertenze nebo dokonce selháním jaterní funkce [15], zatímco plicní postižení se vyznačuje přítomností mno-

hočetných uzlů [16]. Vzácněji se lze setkat v důsledku tkáňových depozit v různých orgánech s poruchou jejich funkce, např. s hyperglykemií, s hypothyreózou, slabostí a atrofií svalstva, s profuzními průjmy a s periferní polyneuropatií [9, 13].

U 7-10 % jedinců dochází v různém časovém odstupu k rozvoji MM, zatímco histologický obraz LCDD je nacházen při autopsii u 3-10 % nemocných s MM [6, 10, 11] a v 10 % biopsií jedinců s MG [17]. Pozzi zaznamenal LCDD u 65 % nemocných s MM, u 3 % chronických lymfoproliferativních stavů, 32 % výskytu tvořila idiopatická forma bez koincidence s jakýmkoliv hematologickým onemocněním [2]. Výskyt LCDD u jedinců s anamnézou MGUS je velmi vzácný a je zajímavé, že byl zaznamenán u našeho 3. nemocného, zatímco spojení LCDD a POEMS syndromu je vysloveně raritní [2, 18, 19].

Etiologie a patogeneze LCDD

Etiologie LCDD není doposud ve všech aspektech vyřešena. Je ale jisté, že při rozvoji nemoci se uplatňuje nadprodukce VLŘ, vytvářených v elementech B-buněčné linie, převážně v plazmocitech. VLŘ podléhají rychlé glomerulární filtraci a v důsledku specifických fyziologických vlastností determinovaných ve VL-části molekuly (hydrofobie a izoelektrický bod) ovlivňují glo-

merulární clearance [20]. Asi 90 % VLŘ je reabsorbováno v proximálním tubulu prostřednictvím receptorově zprostředkované endocytózy vazbou na endocytární receptorový komplex megalin/cubilin [21]. Proteolýza LŘ probíhá zčásti v kartáčovém lemu, dominantním pochodem je ale intracelulární enzymatická degradace v tubulárních buňkách účinkem lysozomálních enzymů. Při plné saturaci endocytárních receptorů dochází k přesunu LŘ do distálního nefronu s vylučováním močí. Vzhledem ke stěžejní depozici LŘ v ledvinách dominuje klinickému obrazu obvykle renální postižení. V důsledku vysoké syntézy a abnormálního složení monoklonálních VLŘ je nastíněn fyziologický proces u LCDD výrazně alterován, takže přes zvýšenou proteinurii renální katabolismus VLŘ klesá, a dochází proto k vzestupu sérových koncentrací VLŘ.

Bylo zjištěno, že mezi výší denního odbytu Bence-Jonesovy (B-J) bílkoviny a rozvojem histologických změn způsobených LŘ neexistuje přímý vztah, neboť patologický potenciál je podmíněn především změnou jejich struktury. Na rozdíl od AL-amyloidózy a odlítkové nefropatie u MM má B-J bílkovina u LCDD vyšší hodnotu izoelektrického bodu [10, 22]. U LCDD byla rovněž zjištěna abnormální exprese matrixových metaloproteináz a syntéza proteolytických enzymů [23]. LCDD se na rozdíl od AL-amyloidózy vyznačuje dominancí LŘ typu kappa, vyskytujícího se u 60-85 % nemocných [7]. Zdá se, že B-J bílkovina typu kappa má strukturální složení predisponující k tvorbě granulárních depozit s převahou typu κ 1 a κ 4 [23]. I když v případě κ 1 bylo rozpoznáno 7 skupin genů, dochází k syntéze pouze 2 typů patologické bílkoviny: L12A a O18-08 [23]. Některé substituce a změny sekvence aminokyselin především v oblasti VL-domény ovlivňují stabilitu těchto molekul a jejich sklon k agregaci [23]. U LCDD i AL-amyloidózy převažuje glykosylace LŘ, na rozdíl od AL-amyloidózy ale nejsou depozita u LCDD kongofilní, při vyšetření v polarizovaném světle nejeví typický zelený dvojlom a v séru není přítomna amyloidová P komponenta (SAP), nebo jiné přídatné molekuly, např. glykosaminoglykany či apolipoprotein E.

Morfologický a patofyziologický obraz LCDD

Patologicko-anatomickým znakem LCDD v 55 až 100 % histobiopsií ledviny je obraz nodulární glomerulosklerózy, vznikající v důsledku depozice LŘ, lamininu, fibronektinu a kolagenu IV. Zejména depozice kappa typu LŘ se projevuje vývinem nodulární sklerotizující glomerulopatie s přítomností elektronpozitivních granulárních depozit [2, 17, 24, 25]. V glomerulech jsou dobře patrné ohraničené mezangiální uzlíky, zatímco v periferních kapilárách ztlustění stěny cév. Depozita LŘ jsou prokazatelná s pomocí imunofluorescence v subendoteliální a mezangiální oblasti. Deponovaný materiál má ultrastrukturálně jemně granulární, nebo i amorfní charakter a může zasahovat do lamina densa, nebo dokonce do subepiteliální zóny membrány glomerulu, což může vést k jeho obliteraci [26]. V důsled-

ku progresivních glomerulárních změn dochází u 40 % nemocných s LCDD k rozvoji nefrotického syndromu [6]. V iniciační fázi mohou přítomné změny připomínat obraz „minimálních změn“, posléze mezangiální nebo membranoproliferativní glomerulonefritidu, diabetickou glomerulosklerózu či glomerulopatii s tvorbou srpků. LCDD nutno odlišit nejen od AL-amyloidózy, ale i od raritní HCDD nebo LHCDD [24].

LCDD se může rovněž manifestovat formou tubulárního intersticiálního onemocnění (TID) s přítomností lineárních depozit monotypických LŘ podél zevní plochy bazální membrány stěny tubulů, prokazatelných s pomocí imunoelektronové mikroskopie. Přímý cytotoxický účinek LŘ může vést k rozvoji akutní tubulární nekrózy, lumen tubulů může být vyplněno fragmenty buněk [25-29]. TID se projevuje poruchou koncentrační a acidifikační funkce. V časně fázi LCDD mohou být přítomny i lymfocytární a plazmocelulární infiltráty napodobující intersticiální nefritidu, zatímco koexistence LCDD s AL-amyloidózou je velmi vzácná [25] a byla kupodivu zachycena u našeho 2. nemocného. Depozita LŘ ve stěně ledvinných cév mohou vést k proliferativní vaskulopatii vedoucí k hypoperfuzi parenchymu a alteraci renální funkce [25]. Charakteristická granulární depozita LŘ vedoucí k rozvoji orgánového selhání lze prokázat i v tkáni řady orgánů, mimo kůži nejčastěji v srdci, játrech a plicích [3, 16, 22].

Diagnostika LCDD

Rozpoznání LCDD je založeno výhradně na morfologickém vyšetření postižených orgánů, většinou na podkladě biopsie ledviny hodnocené zkušeným histopatologem, důkladně obeznámeným s problematikou této nemoci, neboť patologická depozita LŘ jsou v počáteční fázi pouze diskrétní, snadno přehlédnutelná a vyžadující speciální analýzu s použitím imunofluorescence, nebo i elektronové mikroskopie [30]. Z histologického hlediska je nutno odlišit zejména nodulární glomerulosklerózu u Kimmelstiel-Wilsonovy diabetické nefropatie, membranoproliferativní glomerulonefritidu a AL-amyloidózu [25, 31]. K průkazu patognomonických, jemně granulárních depozit monoklonálního LŘ je nevhodnější imunoelektronová mikroskopie s použitím MoAb proti LŘ kappa, případně lambda. V případě nevýraznosti nodulárních glomerulárních depozit lze v diagnostice LCDD rovněž použít průkaz monoklonálních depozit LŘ v tubulech a ledvinném intersticiu, případně i v přítomné cévní složce. K rozpoznání LCDD může napomoci biopsie kůže s odhalením depozit monoklonálních LŘ v dermoepidermální junkci, nebo speciálně zaměřené histologické vyšetření tkáně odebrané z dalších postižených orgánů. Vyšetření KD se vyznačuje přítomností monoklonální populace plazmatických buněk prokazatelné s použitím imunofenotypické analýzy s pomocí MoAb proti LŘ, případně s pomocí multiparametrické průtokové cytometrie, na rozdíl od MM je ale výskyt plazmatických buněk nízký, vesměs < 5 % [7]. Imunofluorescenční vyšetření umožňuje rozpoznání klonální populace plazmatických buněk v KD i při chybějícím průkazu VLŘ v séru.

Výchozím, snadno dostupným bodem rozpoznání LCDD je průkaz Mlg s pomocí gelové (SEP) a imunofixační elektroforézy (IFE) séra (v 75 %), případně i moči, podstatně citlivější a účelnější je ovšem vyšetření hladiny VLŘ v séru s pomocí turbidimetrie nebo nefelometrie technikou Freelite™, umožňující vedle stanovení koncentrací VLŘ v séru i výpočet indexu monoklonality kappa/lambda [32]. Průběžné monitorování hladin VLŘ v séru je navíc citlivým ukazatelem hloubky léčebné odezvy, případně i časným indikátorem progresu stavu [11, 19, 31]. Vysokou senzitivitu vyšetření VLŘ u LCDD potvrdily analýzy, které prokázaly patologické hodnoty VLŘ v séru u 89 % jedinců a detekci VLŘ u 33 % nemocných s negativitou SEP a IFE proteinů séra [32, 33].

Diagnostický algoritmus LCDD tedy zahrnuje biochemické testy jaterního a renálního souboru, vyšetření hemogramu, SEP a IFE séra i moče, naprosto nezbytně vyšetření sérových hladin VLŘ (Freelite™) a většinou i echokardiografií a elektromyografií [7]. K jednoznačnému rozpoznání LCDD je ovšem nutná histobiopsie ledviny, nebo dalšího postiženého orgánu s imunofluorescenčním, případně elektronmikroskopickým průkazem typických depozit LŘ. LCDD se odlišuje od MM nízkým počtem plazmocytů v KD, nízkou hodnotou M-proteinu v séru a/nebo v moči a nepřítomností osteolytických lézí skeletu. Klinický obraz LCDD je neobyčejně různorodý a může napodobit řadu onemocnění [7, 34]. Na možnost LCDD je nutno vzpomenout vždy při řešení příčiny nejasné proteinurie spojené s akutním nebo chronickým postižením renální funkce [2]. V diferenciální diagnostice je nutné odlišit AL, AA i familiární/renální amyloidózy, diabetické i IgA nefropatie, různé příčiny nefrotického syndromu a poruchy ledvin asociované s patologií LŘ včetně LHCD a HCDD [11, 35]. Od nemocí, vyznačujících se granulární depozicí imunokomplexů, se LCDD odlišuje nepřítomností průkazu obou tříd LŘ a depozice C3 složky komplementu [3].

Léčba a prognóza

Standardní terapie LCDD není stále vyřešena. S ohledem na dominantní roli LŘ imunoglobulinu v patogenezi LCDD je léčba zaměřena především na potlačení populace monoklonálních plazmocytů, vedoucí ke snížení produkce LŘ, a tím i k omezení jejich toxického tkáňového účinku a ústupu orgánových depozit [27]. Léčba vychází z principů terapie MM a systémové AL-amyloidózy, tj. použití melfalanu, cyklofosfamidu, doxorubicinu spolu s vysokými dávkami dexametazonu, v současnosti ale k posílení účinku raději v kombinaci s biologickými působky (např. s thalidomidem, lenalidomidem a především bortezomibem) [5]. Velmi příznivý léčebný efekt bortezomibu s dexametazonem je dokumentován indukci promptní léčebné odezvy s rychlým poklesem sérové hladiny VLŘ, úpravou indexu kappa/lambda a s následným snížením proteinurie i zlepšením renální funkce [5], což potvrzuje i dílčí zkušenost pozorovaná u námi léčených nemocných. U mladých, pečlivě vybraných jedinců se upřednostňuje vedle indukční předtransplantační chemo-imunoterapie vysokodáv-

kovaná chemoterapie s podporou autologní transplantace krvetvorných buněk (VDT/ATKB). Ve shodě s údaji v odborném písemnictví byla i u našich nemocných léčených chemo-imunoterapií dosažena kompletní hematologická odezva s úpravou hladin VLŘ v séru, následovaná postupným zlepšováním celkového klinického stavu, vymizením anémie a s tendencí k úpravě parametrů renální a srdeční funkce [1, 11, 14, 27, 31]. Nutno poznamenat, že maximální orgánová odpověď se dostavuje s určitou prodlevou, nezřídka až v mnohaměsíčním odstupu od ukončené terapie [36, 37]. Bylo zjištěno, že hloubka poklesu sérových hladin VLŘ je dobrým predikčním faktorem úpravy renální funkce [38]. Stejně jako u MM zahrnuje podpůrná terapie léčbu bisfosfonáty, erythropoetinem, širokospektrými antibiotiky, nitrožilní aplikaci imunoglobulinů, péči o vnitřní prostředí a akutní nebo chronickou hemodialyzační léčbu. Vzhledem k tomu, že k podstatné úpravě renální funkce dochází u LCDD pouze u části nemocných, u vybraných nemocných s dosažením příznivé hematologické odezvy přichází v úvahu transplantace ledviny.

Prognóza nemocných s LCDD je přes dosažené léčebné úspěchy značně proměnlivá a kolísá v závislosti na počáteční tíži pokročilosti nemoci a výskytu závažných, život ohrožujících komplikací od 1 měsíce do > 10 let [7]. Ve studii Pozziho, zahrnující 63 nemocných, přeživalo 4 roky 52 % nemocných, přičemž celková délka života závisela na věku, koincidenci s MM, přítomnosti odlišné myelomové nefropatie, elevaci kreatininu a především průkazu extrarenální orgánové depozice LŘ v období rozpoznání nemoci [2]. Příznivý prognostický výhled nemocných s LCDD závisí na rozpoznání nemoci již v její iniciální fázi, tj. v období bez přítomnosti závažného postižení životně důležitých orgánů, umožňující včasné nasazení účinné terapie. Obtížnost zajištění tohoto stěžejního úkolu pro úspěšnou léčbu LCDD vyplývá z absence všeobecně dostupných a záhy detekovatelných symptomů a klinicko-laboratorních projevů specifických pro toto onemocnění.

Závěr

Rozpoznání LCDD v její iniciální fázi je i v současnosti v podmínkách běžné klinické praxe obtížné, neboť se na možnost této nemoci obvykle nemyslí a její klinicko-laboratorní obraz je znám jen nedostatečně. V rámci diferenciální diagnostiky nejasné, rychle se zhoršující poruchy renální funkce, provázené význačnou proteinurií je nezbytné vyšetření hladin VLŘ imunoglobulinu (Freelite™) a při jejich patologii provedení renální biopsie, nebo histologického vyšetření jiného postiženého parenchymatózního orgánu s pomocí optické, imunofluorescenční, případně elektronové mikroskopie. Pouze dobrá znalost problematiky LCDD a její zohlednění v diferenciální diagnostice MG a nejasných nefropatií provázených proteinurií, jsou spolu s vyšetřením hladin VLŘ a cíleně zaměřené morfologické analýzy postižených orgánů, především ledviny, východiskem správné diagnózy, časné léčby a zlepšení prognózy této i v současnosti závažné nemoci.

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, p. 1342-1350.
2. **Pozzi, C., D'Amico, M., Fogazzi, G. B. et al.** Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003, 42, p. 1154-1163.
3. **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, p. 323-346.
4. **Cohen, A. H.** The kidney in plasma cell dyscrasias. Bence-Jones cast nephropathy and light chain deposition disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 1998, 32, p. 529-532.
5. **Kastritis, E., Migkou, M., Gavriatopoulou, M. et al.** Treatment of light chain deposition disease with bortezomib and dexamethasone. *Hematologica*, 2008, 94, p. 300-302.
6. **Pozzi, C., Fogazzi, G. B., Banfi, G. et al.** Renal disease and patient survival in light chain deposition disease. *Clin. Nephrol.*, 1995, 43, p. 281-287.
7. **Solomon, A., Weiss, D. T., Herrera, G. A.** Light chain deposition disease. In: *Mehta J, Singhal S. Myeloma*. London: Martin Dunitz Ltd. 2002, p. 507-518.
8. **Antonovych, T., Line, C., Parrish, E. et al.** Light chain deposits in multiple myeloma. *Lab. Invest.*, 1974, 30, p. 730A.
9. **Randall, R. E., Williamson, W. C. Jr., Mullinax, F. et al.** Manifestation of systemic light chain deposition disease. *Am. J. Med.*, 1976, 60, p. 293-299.
10. **Herrera, G. A., 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, p. 875-879.
11. **Jayamohan, Y., Sacher, R. A., Fanning, S. R. et al.** Light-chain deposition disease. Available from: www.medicine.medscape.com.
12. **Merta, M., Rysava, R., Zabka, J. et al.** Kidney involvement in light-chain deposition disease. *Sb. Lek.*, 2002, 103, s. 397-403.
13. **Wohl, P., Chadimová, M., Engliš, M. et al.** Nemoc z ukládání lehkých řetězců jako příčina renálního selhání. *Čas. Lék. Čes.*, 1998, 137, s. 721-724.
14. **Lorenz, E. C., Gertz, M. A., Fervenza, F. C. et al.** Long-term outcome of autologous stem cell transplantation in light chain deposition disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2008, 23, p. 2052-2057.
15. **Samanez, C., Domingo, A., Ciberia, M. T.** Development of rapidly progressive liver light chain deposition disease under VAD chemotherapy in multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.*, 2006, 76, p. 83-85.
16. **Bhargava, P., Rushin, J. M., Rusnock, E. J. et al.** Pulmonary light chain deposition disease. Report of five cases and review of literature. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2007, 31, p. 267-276.
17. **Paueksakon, P., Revelo, M. P., Horn, R. G. et al.** Monoclonal gammopathy: significance and possible causality in renal disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003, 42, p. 87-95.
18. **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, s. 240-246.
19. **Ščudla, V., Minařík, J., Pika, T.** Nemoc z ukládání lehkých řetězců imunoglobulinu (light chain deposition disease). *Vnitř. Lék.*, 2012, 58, s. 38-43.
20. **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, p. 65-69.
21. **Batuman, V., Verroust, P. J., Navar, G. L. et al.** Myeloma light chains are ligands for cubilin (gp 280). *Am. J. Physiol.*, 1998, 275, p. 246-254.
22. **Gallo, G., Goni, F., Boctor, F. et al.** Light chain cardiomyopathy. Structural analysis of the light chain tissue deposits. *Am. J. Pathol.*, 1996, 148, p. 1397-1406.
23. **Keeling, J., Herrera, G. A.** Matrix metalloproteinases and mesangial remodeling in light chain-related glomerular damage. *Kidney Int.*, 2005, 68, p. 1590-1603.
24. **Lin, J., Markowitz, G. S., Valeri, A. M. et al.** Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001, 12, p. 1482-1492.
25. **Sanders, P. W., Herrera, G. A., Kirk, K. A. et al.** Spectrum of glomerular and tubulointerstitial renal lesions associated with monotypic immunoglobulin light chain deposition. *Lab. Invest.*, 1991, 64, p. 527-537.
26. **Noel, L. H., Droz, D., Ganeval, D. et al.** Renal granular monoclonal light chain deposits: morphological aspects in 11 cases. *Clin. Nephrol.*, 1984, 21, p. 263-269.
27. **Heilman, R. L., Velosa, J. A., Holley, K. E. et al.** Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light-chain deposition disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 1992, 20, p. 34-41.
28. **Gu, X., Herrera, A. G.** 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, p. 165-169.
29. **Strom, E. H., Fogazzi, G. B., Banfi, G. et al.** Light chain deposition disease of the kidney. Morphological aspects in 24 patients. *Virchows. Arch.*, 1994, 425, p. 271-280.
30. **Gokden, N., Barlogie, B., Liapis, H.** Morphologic heterogeneity of renal light-chain deposition disease. *Ultrastruct. Pathol.*, 2008, 32, p. 17-24.
31. **Brockhurst, I., Harris, K. P., Chapman, C. S.** Diagnosis and monitoring a case of light-chain deposition disease in the kidney using a new, sensitive immunoassay. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2005, 20, p. 1251-1253.
32. **Katzmann, J. A., Abraham, R. S., Dispenzieri, A. et al.** Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice. *Clin. Chem.*, 2005, 51, p. 878-881.
33. **Wechalekar, A. D., Lachmann, H. J., Goodman, H. J. B. et al.** Role serum free light chains in diagnosis and monitoring response to treatment in light chain deposition disease. *Haematologica*, 2005, 90, p. 1414a.
34. **Chang, A., Peutz-Koostra, C. J., Richardson, C. A. et al.** Expanding the pathologic spectrum of light chain deposition disease: a rare variant with clinical follow-up of 7 years. *Modern Pathology*, 2005, 18, p. 998-1004.
35. **Tichý, M., Hrnčíř, Z., Urban, P. et al.** Monoklonální imunoglobuliny. *Klin. Biochem. Metabol.*, 2004, 12, s. 84-87.
36. **Weichman, K., Dember, L. M., Prokaeva, 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, p. 339-343.

37. **Hassoun, H., Flombaum, C., D'Agati, V. D. et al.** High-dose melphalan and auto-SCT in patients with monoclonal Ig deposition disease. *Bone Marrow Transplant.*, 2008, 42, p. 405-412.
38. **Hutchinson, C. A.** Reduction of serum free light chains predict renal recovery. *Ann. Hematol.*, 2010, 89, p. 627-628.

Do redakce došlo 8. 2. 2012

Předneseno v rámci X. Pracovní konference na téma monoklonálních gamapatií, 18.10. 2011, Hradec Králové

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

*Adresa pro korespondenci:
Prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc
3. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokri-
nologická LF UP a FN v Olomouci,
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
e-mail: vlastimil.scudla@fnol.cz*

Erratum

Skoumalová A: Periferní markery oxidačního stresu u Alzheimerovy choroby. *Klin. Biochem. Metab.* 19 (40), 2011, No. 4, p. 218–222.

Chybná dedikace: Tato práce byla podporována grantem GAČR 220 032.

Korekce: Tato práce byla podporována grantem GAČR 303/09/P049.