

Dialyzační amyloidóza

MUDr. Radoslav Roman, doc. MUDr. Kamil Ševela, CSc., MUDr. Darja Krusová, Ph.D.,
MUDr. Jan Svojanovský, Ph.D., prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.¹, MUDr. Lukáš Pazourek²

¹II. interní klinika FN u sv. Anny v Brně

²Ortopedická klinika FN u sv. Anny v Brně

Dialyzační amyloidóza je závažná komplikace u pacientů podstupujících dlouhodobou hemodialyzační léčbu. Způsobuje ji depozice β 2-mikroglobulinu ve tkáních ve formě amyloidových fibril. Vzhledem k jeho vysoké afinitě k osteoartikulární tkáni klinické projevy zahrnují syndrom karpálního tunelu, artropatii velkých kloubů, kostní cysty, destruktivní spondylarthropatii a ve vzácných případech také systémové poruchy. Mezi rizikové faktory patří dlouhodobá hemodialyzační léčba, zahájení této léčby v mladém věku, léčba konvenčním hemodialyzačním roztokem a absence použití high-flux dialyzačních membrán. Definitivní diagnóza je možná histologicky, průkazem materiálu barvením konžskou červení a nepřímou imunohistochemií značenými protilátkami proti β 2-mikroglobulinu.

Klíčová slova: dialyzační amyloidóza, β 2-mikroglobulin, high-flux dialyzační membrána.

Dialysis-related amyloidosis

Dialysis-related amyloidosis is a serious complication in patients receiving long-term dialysis. It is caused by formation of β 2-mikroglobulin in amyloid deposits. Because of its affinity to osteoarticular tissue clinical manifestation includes carpal tunnel syndrome, joint arthropathy, bone cysts, destructive spondylarthropathy, and, in rare cases, also systemic disorders. Risk factors are long term hemodialysis, early onset of hemodialysis, treatment with low purity dialysate and absence of using high-flux membranes. Definitive diagnosis is made by histologic examination material by congo red staining and immunostaining of amyloid deposits with labeled anti-h2-m antibody. Clinical therapeutic strategies for dialysis related amyloidosis include dialysis, medical or surgical therapy, and renal transplantation.

Key words: dialysis related amyloidosis, β 2-mikroglobulin, high-flux dialysis membrane.

Via pract., 2015, 12(6): e18–e20

Úvod

Dialyzační amyloidóza je systémové onemocnění způsobené depozicí β 2-mikroglobulinu ve tkáních ve formě amyloidových fibril. Je častou komplikací chronické hemodialyzační léčby. Depozice detekovatelná histologicky je přítomná mnohem dříve, než se vyskytnou jakékoliv klinické či radiologické známky onemocnění. Kloubní depozita amyloidu je možno prokázat již po 2 letech hemodialyzačního léčení u 21 % pacientů, po 4–7 letech u 50 % pacientů (1). Prevalence klinických projevů onemocnění stoupá přibližně na 50 % po 12 letech a dosahuje téměř 100 % po 20 letech trvání hemodialyzační léčby (2). U pacientů léčených pomocí peritoneální dialýzy je incidence dialyzační amyloidózy přibližně stejná (3).

Rizikové faktory

Rizikovými faktory jsou dlouhodobá hemodialyzační léčba, zahájení této léčby v mladém věku, léčba konvenčním hemodialyzačním roztokem a absence použití high-flux dialyzačních membrán (4). Za konvenční hemodialyzační roztok se považuje roztok, který nespĺňuje kritéria ultračistého roztoku.

Patofyziologie

β 2-mikroglobulin je součástí hlavního histokompatibilního komplexu I. třídy. Svou

velikostí 11,8 kDa patří mezi středně velké látky. Je filtrován glomeruly a následně metabolizován v tubulech. Proto při snížené glomerulární filtraci stoupá jeho hladina v séru. Bývá až 60krát vyšší v porovnání se zdravými jedinci. Má vysokou afinitu ke kolagenu, což vysvětluje jeho predominantní ukládání v kloubech a kostech (5).

Nebyla zjištěna souvislost mezi vyšší hladiny β 2-mikroglobulinu v séru, množstvím depozice fibril ve tkáních a závažností klinických projevů (5). Tato skutečnost napovídá, že existují další molekuly, které přispívají k fibrilogenezi. Jsou to ionty mědi, glykosaminoglykany, lysofosfatidová kyselina, neesterifikované mastné kyseliny, kolagen, apolipoprotein E a sérový amyloid P.

Ionty mědi (Cu_{2+}), které interagují s β 2-mikroglobulinem, způsobují jeho konformační změnu do takzvané aktivované formy, a tím iniciují agregaci. Ionty mědi, přítomny také v séru zdravých lidí, jsou za normálních okolností pevně vázány k plazmatickým proteinům. To jim znemožňuje interakci s β 2-mikroglobulinem (6). Dříve významné zdroje iontů mědi u dialyzovaných nemocných (cuprophanové membrány, zpětná resorbce iontů mědi z hemodialyzačního roztoku) jsou dnes okrajovou záležitostí.

Glykosaminoglykany byly identifikovány ve všech tkáních obsahujících depozita β 2-mikro-

globulinu. Mezi ně patří také heparan sulfát, který stabilizuje amyloidové fibrily (6).

Apolipoprotein E je přítomen ve všech typech lokalizovaných a systémových amyloidóz. Zabraňuje depolymerizaci β 2-mikroglobulinových fibril (5).

Sérový amyloid P se nachází ve všech druzích amyloidových depozit. Dle in vitro studií podporuje fibrilogenezi. Zároveň se k nově vytvořeným fibrilám váže a zabraňuje jejich proteolýze (6).

Další stavy podporující zvýšenou sérovou hladinu β 2-mikroglobulinu a tvorbu amyloidových fibril:

1. **Sekundární hyperparatyreóza.** Často jí trpí pacienti postižení dialyzační amyloidózou. To může vést k renální kostní chorobě a odhalení struktur bohatých na kolagen s následnou depozicí β 2-mikroglobulinu (7).
2. **Mikroinflamace v dialyzačním okruhu.** Běžně používaný dialyzační roztok může obsahovat fragmenty endotoxinů a další bakteriální substance, které se dostávají do krve dvěma cestami a způsobují mikroinflamaci. První cestou je proces zpětné filtrace, vyskytující se hlavně u high-flux membrán (8). Druhým je aplikace náhradního roztoku přímo do krve nemocného v průběhu hemodiafiltrace. Proto by měl být v průběhu dialyzační procedury použit

ultračistý dialyzační roztok. Rozumí se tím mikrobiologická kvalita $<0,1$ CFU/ml (colony forming unit/ml) a koncentrace endotoxinů $<0,03$ EU/ml (endotoxin units/ml). Kvalita náhradního roztoku by měla splňovat standardy pro sterilní roztok ($<10^{-6}$ CFU/ml, $<0,03$ EU/ml) (9). Změna dialyzačního roztoku z běžně používaného na ultračistý je spojována s poklesem sérové hladiny β_2 -mikroglobulinu (8).

- Sodná sůl heparinu.** Dle in vitro studií indukuje konformační změnu β_2 -mikroglobulinu, která je nutná ke tvorbě amyloidových fibril. Ve studii prováděné Yoshinorim byl použit novo-heparin (10).
- Použití low-flux membrán.** Má se za to, že tyto membrány indukují syntézu β_2 -mikroglobulinu v průběhu hemodialýzy aktivací komplementu (11).

Hladina β_2 -mikroglobulinu bývá rovněž zvýšena i u stavů, které nevedou k rozvoji dialyzační amyloidózy. Jsou to některé virové infekce, revmatoidní onemocnění, nádory hematopoetického systému a nádory plic (12).

Klinické příznaky

Syndrom karpálního tunelu

Patří mezi nejčastější komplikace. Depozice amyloidu v okolí synovie s útlakem nervus medianus je odpovědná za vznik klinických příznaků. Manifestuje se obvykle po pěti a více letech dialyzační léčby (4). Pacienti si stěžují na bolest ruky v noci nebo v průběhu dialýzy (7). Fyzikální vyšetření je v počátku často nepřínosné. Avšak s postupnou progresí se k bolesti přidává i slabost tenaru, úbytek jeho svalové hmoty a ztráta citlivosti palmární strany palce, ukazováku a prostředníku. Často je oboustranné (7, 13).

Artropatie velkých kloubů

Postihuje predominantně velké a středně velké klouby. Projevuje se chronickými bolestmi, snížením mobility a někdy i periartikulárním otokem. Bolest často v klidu vymizí. Začíná jako unilaterální postižení, brzy je však bilaterální. Také může být přítomen výpotek, který je serózní, sterilní, bez přítomnosti zánětlivých buněk. V koincidenci se syndromem karpálního tunelu bývají nejčastěji postiženy ramenní klouby (jako iniciální symptom ve 25–30%). Následují kyčle, kolena, zápěstí a malé klouby ruky. Ve vzácnějších případech je přítomen rekurentní hemartros a chronická tenosynovitida flexorů prstů (7, 13, 14). Depozita amyloidu v burzách

způsobují burzitidu, především v oblasti subakromiální- subdeltoideální, v oblasti olekranu, iliopektální a popliteální (15).

Destruktivní spondylarthropatie

Po deseti letech hemodialyzační léčby je její prevalence přibližně 40%. Rozsah klinických projevů je široký. Od asymptomatických lézí, po myelopatii a radikulopatii spojenou s bolestí a ztuhlostí páteře. Ve vzácných případech dochází ke kompresi míchy (13). Histologicky nacházíme depozita β_2 -mikroglobulinu v intervertebrálních discích, synovii, apofyzeálních kloubech a v ligamentum flavum (15). Hypermobilní úseky páteře C5-7 a L3-L5 jsou postiženy predilekčně (4). Atlantookcipitální, hrudní nebo sakrální oblast naopak postiženy nebývají. Při další progresi dochází ke zborcení těla, subluxaci anebo listéze. Obvykle je těmito změnami postiženo několik obratlových segmentů najednou (15).

Kostní cysty a patologické fraktury

Jsou lokalizovány subchondrálně na koncích dlouhých kostí, často bilaterálně. Obsahují depozita amyloidu, která se časem rozrůstají. V případě mnohočetných lytických kostních lézí pomýšlíme v diferenciální diagnostice nejčastěji na metastatický proces, mnohočetný myelom a renální kostní nemoc (15). Dále přichází v úvahu subchondrální degenerativní cysty a infekce (16). Můžou být nesprávně diagnostikovány jako „hnědé tumory“, které vídáváme u dialyzovaných pacientů s těžkou renální kostní chorobou. Na rozdíl od dialyzační amyloidózy obvykle postihují metafýzy a diafýzy dlouhých kostí, čelisti, žebra a křídla kosti pánevní. Mohou také postihovat epifyzální kost, avšak četnost kostních cyst způsobených depozity β_2 -mikroglobulinu je u dialyzovaných pacientů daleko častější (14).

Vzácné systémové (viscerální) projevy

Vyskytují se až v pozdním stadiu onemocnění. V případě osteoartikulární formy je amyloid deponován v intersticiu. U viscerální formy jsou depozita uložena v cévách v podobě subendoteliálních nodulů vyčnívajících do cévního lumen. Důsledkem může být ischemie, případně perforace takto neadekvátně krví zásobovaného orgánu. Nejčastější je postižení srdce. Depozita jsou popisována v levé komoře a interventrikulárním septu, často mající za následek městnavé srdeční selhání. Také jsou popsána depozita na mitrální chlopni vedoucí později k insuficienci.

Jako druhý je nejčastěji postižený GIT. Subepiteliální depozita amyloidu jsou

Obrázek 1. Ultrazukové vyšetření ramene našeho pacienta podstupujícího hemodialýzu po dobu 25 let, u kterého je diagnóza dialyzační amyloidózy vysoce pravděpodobná



1 – hlavička humeru
2 – rozšířená nehomogenní struktura rotátorové manžety
3 – musculus deltoideus
4 – podkoží

odpovědná za nodulární zvětšení jazyku s dysfágií, dysfonii a dysgeuzií. Žaludeční vředy, krvácení, obstrukce tenkého střeva a jeho možná perforace se dávají do souvislosti s depozity v lamina muscularis žaludku, v tenkém střevě v lamina muscularis propria a jeho malých a středně velkých cévách (13).

Diagnostika

V současnosti není známa žádná screeningová metoda, která by diagnostikovala dialyzační amyloidózu ještě před rozvojem klinických potíží. Průkaz materiálu odebraného ze synovie, kloubního výpotku nebo kostních cyst je možný histologicky barvením konžskou červení a nepřímou imunohistochemií značenými protilátkami proti β_2 -mikroglobulinu (17). Biopsie abdominálního tuku nebo rektální mukózy využívané u jiných typů amyloidóz má malý diagnostický přínos.

Skiografie se využívá především k průkazu kostních cyst a patologických fraktur.

Vyšetřením počítačovou tomografií jsou dobře detekovatelné kostní eroze a postižení kortikální kosti menšího rozsahu.

Magnetická rezonance rovněž dobře zobrazuje kostní cysty, zároveň však i depozita amyloidu ve svalech a šlachách. Tyto metody však vykazují pro pacienta buď radiační zátěž nebo nejsou při běžném klinickém sledování indikované. Podmínku neinvazivity, běžné dostupnosti a snadné proveditelnosti splňuje ultrasonografie. Jeví se jako dobrá zobrazovací metoda k upřesnění diagnózy dialyzační amyloidózy v případě symptomatického postižení ramen a zápěstí (13).

Vhodnými kvantitativními ukazateli se zdají být tloušťka šlachy m. supraspinatus (>7 mm,

norma 3–6 mm), musculus biceps (> 4 mm, norma 2,7–3,5 mm), anebo tloušťka rotátorové manžety (> 8 mm) (18). Ultrazvukovými projevy dialyzační amyloidózy se zabývalo již několik autorů (19–21).

Kay et al. (18) poukázali, že ztluštění rotátorové manžety nad 8 mm koresponduje s klinicky nebo histologicky potvrzenou dialyzační amyloidózou. Senzitivita je v tomto případě 72–79 % a specifita 79–100 %. Zároveň jsou amyloidová depozita viditelná mezi jednotlivými svalovými vrstvami, intraartikulárně a periartikulárně.

Terapie

Hemodialýza/hemodiafiltrace a použití high-flux membrán

Za high-flux se považují membrány, jejichž ultrafiltrační koeficient (K_{uf}) je > 15 ml/h/mmHg a clearance β 2-mikroglobulinu u těchto membrán dvakrát a vícekrát převyšuje hodnotu clearance u low-flux membrán. Obě hodnoty musí být počítány pro stejně velký krevní průtok.

Eliminace β 2-mikroglobulinu probíhá kombinací difuze, konvekce a adsorpce v závislosti na druhu materiálu použitého při výrobě membrány a z toho plynoucích jeho strukturálních vlastností. Mechanizmy vedoucí ke snížení prevalence dialyzační amyloidózy při použití high-flux membrán lze shrnout do několika bodů:

1. High-flux membrány mají lepší clearance středně velkých molekul z plazmy v porovnání s low-flux membránami. Děje se to především pomocí konvekce (8).
2. Depozita amyloidu současně obsahují množství přidružených molekul, jako např. produkty pozdní glykace, jejichž úlohou je pravděpodobně stabilizace amyloidových fibril. Zdá se, že high-flux membrány snižují také koncentraci produktů pozdní glykace (AGEs) ve větší míře než low-flux membrány.
3. High-flux membrány absorbují minerály obsažené v běžném dialyzačním roztoku a zároveň v menší míře indukují aktivaci komplementu. Tímto se redukuje závažnost systémové zánětlivé reakce a tkáňové destrukce způsobené depozity β 2-mikroglobulinu. High-flux membrány tak snižují prevalenci a závažnost příznaků způsobených dialyzační amyloidózou (1).
4. Rovněž kombinace ultračistého dialyzačního roztoku a použití high-flux membrán vede ke snížení systémové i lokální zánětlivé odpovědi u chronicky dialyzovaných pacientů (1).

Transplantace rapidně sníží hladinu β 2-mikroglobulinu. U pacientů, kteří již byli na hemodialýze víc než 8 let, by měla zamezit progresi choroby. Dokonce i u pacientů s rozvinutou dialyzační amyloidózou ulehčí od bolesti kostí způsobených kostními cystami. Tento efekt však může být i sekundární v důsledku kortikoterapie. Transplantace však nemá vliv na velikost kostních cyst a nezpůsobuje ani jejich zmenšování v dalším průběhu.

K úlevě od bolesti se nejčastěji podávají nesteroidní antiflogistika. V případě artralgií jsou účinné také kortikoidy v nízkých dávkách (17).

Chirurgická terapie zahrnuje dekompresi karpálního tunelu a tím prevenci permanentního neurologického postižení. Lokální instilace kortikoidů má zde jen dočasný efekt. Resekce ligamentum coracoacromiale v případě bolesti ramen a TEP kyčelního kloubu, přichází v úvahu pouze u těžkého postižení. Stabilizace krční páteře je na místě v při erozivní spondylartrópatii se známky nestability (7). Je však nutno podotknout, že ortopedické výkony jsou zatíženy vysokou mírou neúspěchu, a to z důvodu interference amyloidu s kostním metabolismem, mechanického oslabení kosti v jeho přítomnosti a současně probíhajícího destruktivního zánětlivého procesu.

Závěr

Zavedení high-flux membrán zvyšuje eliminaci β 2-mikroglobulinu. Je však zřejmé nutné toto zavedení provést včas. Proto je potřeba hledat časné markery rozvoje dialyzační amyloidózy. Současné zavedení high-flux membrán společně s ultračistým dialyzačním roztokem může být nejlepší prevencí dialyzační amyloidózy. Transplantace ledviny zůstává zatím nepřekonanou léčebnou metodou.

Ultrazvukové vyšetření ramene má potenciál stát se screeningovou metodou. Diagnostické parametry pro klinickou praxi však nejsou dosud stanoveny. Z tohoto důvodu se autoři zavazují sledovat progresi ultrazvukových parametrů ramenního kloubu již u asymptomatických nemocných a hledat mezi nimi ty hodnoty, které rozpoznávají rozvoj amyloidózy dialyzovaných již před objevením se klinických příznaků. Autoři hodlají využít uvedených ultrazvukových parametrů hledáním závislosti rozvoje dialyzační amyloidózy na podílu používání high-flux membrán. Autoři plánují také s využitím těchto parametrů hodnotit vliv čistoty dialyzačního roztoku na rozvoj dialyzační amyloidózy.

Literatura

1. Schiff H. Impact of advanced dialysis technology on the prevalence of dialysis-related amyloidosis in long-term maintenance dialysis patients. *Hemodial Int.* 2014; 18(1): 136–141.
2. Koch KM, Harrington JT. Dialysis-related amyloidosis. 1992; 41: 1416–1429.
3. Jadoul M, Garbar C, Vanholder R, Sennesael J, Michel C, Robert A, et al. Prevalence of histological beta2-mikroglobulin amyloidosis in CAPD patients compared with hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998; 54(3): 956–959.
4. Suguru Yamamoto JJKHM and, Narita I. Amyloidosis [Internet]. Feng D, editor. InTech; 2013 [cited 2014 Dec 20]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/amyloidosis/dialysis-related-amyloidosis-pathogenesis-and-clinical-features-in-patients-undergoing-dialysis-trea>.
5. Eichner T, Radford SE. Understanding the complex mechanisms of β 2-mikroglobulin amyloid assembly. *FEBS J.* 2011; 278(20): 3868–3883.
6. Taylor G. The interaction between fibrillar beta-2 mikroglobulin and serum amyloid P component. University of Southampton; 2011. p. 284.
7. Farrell J, Bastani B. Beta 2-mikroglobulin amyloidosis in chronic dialysis patients: a case report and review of the literature. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 8(3): 509–514.
8. Schiff H. High-flux dialyzers, backfiltration, and dialysis fluid quality. *Semin Dial.* 2014; 24(1): 1–4.
9. Ledebol I. Ultrapure dialysis fluid—direct and indirect benefits in dialysis therapy. *Blood Purif.* 2004; 22(suppl 2): 20–25.
10. Uji Y, Motomiya Y, Ando Y. Effect of heparin on conformation of the β 2-mikroglobulin molecule. *Ther Apher Dial.* 2012; 16(2): 159–162.
11. Klinkmann H, Buscaroli A, Stefoni S. β 2-Mikroglobulin and Low-Flux Synthetic Dialyzers. 1998; 22(7): 585–590.
12. Heegaard NHH. beta(2)-mikroglobulin: from physiology to amyloidosis. *Amyloid*. Informa UK Ltd UK; 2009; 16(3): 151–173.
13. Danesh F, Ho LT. Dialysis-Related Amyloidosis: History and Clinical Manifestations. *Semin Dial.* 2008; 14(2): 80–85.
14. Dru TB. Nephrology; Dialysis Transplantation Dialysis-related amyloidosis. 1998; 58–64.
15. Kiss E, Keusch G, Zanetti M, Jung T, Schwarz A, Schocke M, et al. Dialysis-related amyloidosis revisited. *AJR Am J Roentgenol.* 2005; 185(6): 1460–1467.
16. Lee KS, van Holsbeeck MT, Abbud A. Atypical rapid progression of osteoarticular amyloidosis involving the hip in a patient on hemodialysis using polyacrylonitrile membranes. *Skeletal Radiol.* 2010; 39(1): 79–83.
17. Yamamoto S, Gejyo F. Historical background and clinical treatment of dialysis-related amyloidosis. *Biochim Biophys Acta*. 2005; 1753(1): 4–10.
18. Kay J, Benson CB, Lester S, Corson JM, Pinkus GS, Michael Lazarus J, et al. Utility of high-resolution ultrasound for the diagnosis of dialysis-related amyloidosis. *Arthritis Rheum.* 1992; 35(8): 926–932.
19. Cardinal EM, Benson D. Amyloidosis of the Shoulder in Patients on Chronic Hemodialysis: Findings. *Am J Roentgenol.* 1996; 166: 153–156.
20. Lanteri M, Ptasznik R, Hennesy O, Constable L. Ultrasound assessment of large joint amyloidosis in haemodialysis. 2000; 45–50.
21. Sommer R, Valen GJ, Ori Y, Weinstein T, Katz M, Hendel D, et al. Sonographic features of dialysis-related amyloidosis of the shoulder. *J Ultrasound Med.* 2000; 19(11): 765–770.

Článek byl převzatý z
Interní Med. 2015; 17(1): 23–25

MUDr. Radoslav Roman

II. interní klinika FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
roman.radoslav@fnusa.cz