Kasuistika – ANCA asociovaná vaskulitida v kombinaci s AL amyloidózou

Martin Klečka
Klinika nefrologie, IKEM

Třiasedmdesátiletá pacientka s pětiměsíční anamnézou progredující námahové dušnosti byla hospitalizována na interním oddělení nemocnice Kladno pro akutní zhoršení dušnosti (70% saturace krve kyslíkem). Dle echokardiografie zjištěna těžká systolická dysfunkce levé komory srdeční s ejekční frakcí levé komory 5 % a na rentgenovém snímku plic zjištěny infiltráty bilaterálně. Následně provedeno CT hrudníku s nálezem bilaterálních splývajících infiltrátů a suspektní rozsáhlé intraalveolární krvácení. Dále byla vstupně zjištěna významná anémie (Hb 63 g/l) a zhoršení renální funkce (kreatinin 248 μmol/l). Dle pneumolo-

ga nález zhodnocen jako vysoce suspektní z krvácení do plic. Pro suspekci na rychle progredující glomerulonefritidu byla pacientka přeložena na Kliniku nefrologie IKEM. V osobní anamnéze byla zjištěna hypertenze, hypercholesterolémie, psoriáza a diabetes mellitus 2. typu léčený perorálními antidiabetiky. Z dostupných hodnot kreatininu: 4/2014 – 102 μmol/l, 11/2015 – 198 μmol/l. Při příjmu pacientka subfebrilní, s klidovou dušností, bez hemoptýzy, zjištěna 78% saturace krve kyslíkem, tachypnoe 40/min, TK 158/98 mm Hg, na dorzální straně rukou a bércích kožní eflorescence. Vstupně vyšetřen kreatinin 298 μmol/l, urea 35,9 mmol/l, GF 0,21 ml/s/1,74 m^2, CRP 16 mg/l, Hb 103 g/l (po podání krevních transfuzí), leukocyty 14,8 × 10^9/l, trombocyty 253 × 10^9/l, pH 7,2, laktát 2,3 mmol/l. V moči erytrocyty 192/μl a bílkovina +1. Dále byla zjištěna pozitivita perinukleárních protilátek proti cytoplazmě neutrofilů (p-ANCA – myeloperoxidáze) – 45 kU/l.

Dle ultrasonografie obě ledviny menší (pravá 96 mm, levá 92 mm) s mírně redukovaným a nehomogenním parenchymem. Vzhledem k minimální diuréze, selhání ledvin a hyperhydrataci byla provedena hemodialýza s ultrafiltrací. Kvůli respirační insuficienci nebylo možné provést biopsii ledvin. Jelikož klinický stav i výsledky vyšetření svědčily pro diagnózu ANCA vaskulitidy, byla zahájena terapie methylprednisolonem do celkové dávky 1,5 g. Pro vzestup zánětlivých parametrů (CRP 107 mg/l) byla empiricky zahájena léčba sultamicilinem. Druhý den rozvoj fibrilace síní s rychlou odpovědí komor s nutností podávání amiodaronu kontinuálně. Z lézí na rukou a na levém bérci byla provedena kožní biopsie s nálezem AL amyloidózy λ a bez známek vaskulitidy. Pro progresi respirační insuficience a oběhovou nestabilitu byla pacientka přeložena na Kliniku anesteziologie a resuscitace IKEM, nebyla však nutná intubace. V rámci léčby vaskulitidy byly provedeny čtyři plazmaferézy a podán 1. puls cyklofosfamidu v dávce 500 mg. Vzhledem k renální insuficienci bylo pokračováno v hemodialýze. V průběhu imunosupresivní léčby došlo k zlepšení celkového stavu a výraznému zlepšení ventilace. Dle kontrolního snímku plic se nález významně zlepšil. Pacientka byla proto přeložena zpět na JIP Kliniky nefrologie IKEM. Byly provedeny ještě dvě plazmaferézy a zahájena léčba prednisonem v dávce 60 mg/den. Vzhledem k výrazně zlepšenému klinickému stavu a minimální potřebě oxygenoterapie byla provedena biopsie ledviny s nálezem kompletní ischemické nekrózy. Dle elektroforézy bílkovin séra a imunofixace séra a moči byla zjištěna biklonální gamapatie κ v séru 24,9 mg/l a λ v séru 1 212 mg/l. Jedenáctý den hospitalizace došlo k náhlému zhoršení stavu, progresi dušnosti a hemoptýze. Pacientka byla přeložena na Kliniku anesteziologie a resuscitace, kde byla provedena intubace a zahájena umělá plicní ventilace. Pro vzestup PCT a suspektní bronchopneumonii zahájena léčba carbapenemy. Vzhledem k oběhové nestabilitě oběhová podpora a pro anurii zahájena kontinuální eliminační metoda. Opakovaně byla provedena bronchoskopie s odsátím velkého množství sputa s příměsí krve. I přes maximální léčbu včetně pronační polohy došlo k další progresi oběhové nestability a přetrvávala porucha oxygenace s nutností agresivního ventilačního režimu. Laboratorně byla zjištěna výrazná elevace laktátu. Dvanáctý den hospitalizace pacientka umírá pod obrazem těžkého septického šoku s multiorgánovým selháním a kardiální insuficiencí.

Při pitvě byla zjištěna makroskopicky oboustranná pneumonie s akutní dilatací pravé části srdce. Dále byly přítomny plně vyvinuté rozsáhlé infarkty levé ledviny bez zjevného zdroje eventuálních embolů, edém mozku a postmalatická pseudocysta frontálního laloku vpravo. Histologické nálezy odhalily difuzní plazmocytom/mnohočetný myelom kostní dřeně ve všech vyšetřených lokalitách. AL amyloidóza λ postihovala cévy různých kalibrů s variabilní distribucí ve všech vyšetřených orgánech. Masivní depozita byla ve velkých svalových arteriích v ledvinách, střevech, v plicích, v játrech i v koronárních cévách myokardu extra- i intramurálně. Současně byla fokálně uložena depozita amyloidu v kapilárách plic. V ledvinách byla depozita amyloidu jen ve velkých svalových arteriích, glomeruly byly bez depozit. Cíleně byla vyšetřena tkáň z bazí obou infarktů. V arteriích byla masivní obliterující depozita amyloidu ve svalovině a v adventicii, současně nebyly zjištěny tromby ani jejich rezidua. V obou ledvinách byla zjištěna fokální morfologie ANCA pozitivní vaskulitidy s minimální aktivitou (s fibrózními a fibroepitelovými srpky, segmentárními sklerotizacemi a s negativní imunofluorescencí). Nebyla zaznamenána vaskulitida cév mimo glomeruly. V plicích byla patrna morfologie akutní pneumonie a současně reziduí po předchozí pneumonii (plošné okrsky karnifikací, které jsou výsledkem jizvení po předcházejících zánětlivých změnách). V alveolech byly též četné Fe pozitivní pigmentofágy jako rezidua po předchozím krvácení.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Eva Honsová, CSc.[1];
MUDr. Vladimír Hanzal[2]
[1] Pracoviště klinické a transplantační patologie IKEM Praha,
[2] Klinika nefrologie IKEM Praha

ANCA asociovaná vaskulitida je multisystémové autoimunitní onemocnění velmi často postihující ledviny. Včasná diagnóza není vždy jednoduchá a rozhoduje o dalším osudu pacienta. U prezentovaného případu předcházela pět měsíců progredující dušnost a lze dokumentovat postupnou progresi renální insuficience. Nejčastěji postiženým orgánem jsou kromě ledvin plíce. V souladu s tím byl v kasuistice udávaný nález na HRCT plic s obrazem bilaterálních infiltrátů a alveolárního krvácení. Dále pro diagnózu ANCA vaskulitidy svědčila pozitivita p-ANCA protilátek a mikroskopická hematurie. Proto byla zahájena imunosupresivní terapie i bez biopsie ledvin. Překvapivým nálezem byl však nález AL amyloidu v cévách z kožní biopsie a následně zjištěná vysoká koncentrace lehkých řetězců κ a λ v séru při proteinurii 0,8 g/l.

Neobvyklá kombinace biopticky verifikované AL λ amyloidózy a klinicky i laboratorně pravděpodobné ANCA pozitivní vaskulitidy měla být lépe objasněna biopsií ledvin. Vyšetření bohužel neposunulo diferenciální diagnózu, protože biopsie zastihla v celém rozsahu plně vyvinutou ischemickou nekrózu tkáně (infarkt), byť dle ultrasonografického vyšetření nebyly zřetelné výpadky perfuze ledvin.

Odhalení příčiny infarktu stejně jako ostatních klinických znaků přinesla až pitva, která vyloučila embolické příčiny a identifikovala masivní depozita amyloidu ve stěnách svalových arterií. V tomto směru bylo popsáno již několik případů oboustranných infarktů ledvin při AL amyloidóze (Mihout et al., 2015). Renální postižení se při systémové amyloidóze vyskytuje cca u 70 % pacientů a klinicky se manifestuje asymptomatickou proteinurií či plně vyjádřeným nefrotickým syndromem, a to v 50 % případů. Proteinurie je typickým příznakem amyloidózy v ledvinách, protože depozita jsou většinou nejprve v glomerulech, v mesangiu a v okolí glomerulární bazální membrány, kde mění strukturu a funkci filtrační bariéry. S tím, jak se depozita ukládají v arteriolách, stenózují jejich lumina a způsobují ischémii doprovázenou segmentárními a posléze globálními sklerotizacemi glomerulů s progresí renální insuficience.

Postižení srdce je přítomné cca u 60 % pacientů se systémovou amyloidózou a je charakterizované ztluštěním septa a stěny komo-

ry, kdy depozita amyloidu jsou v intersticiu plošně nebo perimyocytárně. Je velmi neobvyklé zastihnout masivní depozita amyloidu v koronárních cévách extra- i intramyokardiálně jako v našem případě. Ischémie vedla ve svalovině k drobným nekrózám/myomalaciím, které místy splývaly do drobných infarktů. Tento nález byl pravděpodobně důvodem srdečního selhání a arytmie. V myokardu nikde nebyla morfologie vaskulitidy nebo jejích reziduí.

V našem případě byla dále depozita amyloidu ve svalových arteriích ve všech vyšetřených lokalitách. Distribuce amyloidu ve velkých svalových arteriích je sama o sobě neobvyklá a velmi obtížně diagnostikovatelná. Obvykle jsou na prvním místě postiženy bazální membrány drobných cév, kapilár a arteriol, které vedou ke klasické klinické manifestaci (proteinurie při postižení glomerulů, neuropatie při postižení drobných cév periferních nervů). Depozita ve stěnách velkých svalových arterií mají zcela jinou klinickou manifestaci, která napodobuje aterosklerózu a hypertenzní angiopatii a výjimečně může vést i k infarktům v postižených orgánech. Vedle amyloidu může být myelom komplikován i dalšími stavy v ledvinách i mimo ně. V našem případě byla v ledvinách ještě fokální infiltrace plazmocyty, fokální akutní pyelonefritida a rastrované válce, které odpovídají tzv. myelomové ledvině.

Neobvyklá manifestace amyloidózy byla ještě komplikovaná atakou ANCA pozitivní glomerulonefritidy s ledvinným a pravděpodobně i plicním postižením. Terminálně nebyla vaskulitida v plicích patrná, ale mohla předcházet, jak bylo uvedeno v klinickém obraze. V ledvinách byla klasická morfologie ANCA pozitivní vaskulitidy s minimální přetrvávající aktivitou (glomerulonefritida se srpky, převážně fibrózními a ještě ojediněle fibroepitelovými; imunofluorescence byla negativní). Mimo ledviny nebyla morfologie ataky ani reziduí po vaskulitidě nikde zachycena.

Prezentovaná kasuistika ukazuje raritní současný výskyt ANCA asociované vaskulitidy a mnohočetného myelomu s AL amyloidózou λ u jednoho pacienta. V tomto případě renální biopsie nepotvrdila diagnózu ANCA vaskulitidy (při pitvě však v zachované tkáni ledvin byly přítomny známky vaskulitidy). Důkazem bylo i zlepšení klinického stavu pacientky po podání cyklofosfamidu, kortikosteroidů a plazmaferéz. Mnohočetný myelom probíhal klinicky skrytě a diagnóza AL amyloidózy λ byla v kožní biopsii překvapením, protože jsme očekávali nález leukocytoklastické vaskulitidy.

Z uvedeného je zřejmé, že je nutné v případě srdečního selhání a infarktu ledvin pomýšlet mimo jiné v diferenciální diagnóze na amyloidózu.