

**1^η Θεματική Ημερίδα στην
Αμυλοείδωση: Διαγνωστικές και Θεραπευτικές προκλήσεις
10 Μαρτίου 2018**

**Ο άρρωστος με νεφρική αμυλοείδωση
Κλινική, διαγνωστική προσέγγιση**

Χ. Ν. Σκαλιώτη
Νεφρολογική Κλινική & Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού
ΕΚΠΑ, Ιατρική Σχολή, ΓΝΑ «Λαϊκό»

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων

Αμυλοείδωση & Νεφρός

Fibril protein	Precursor protein	Systemic and/ or localized	Acquired or hereditary	Target organs
AL	Immunoglobulin light chain	S, L	A, H	All organs, usually except CNS
AH	Immunoglobulin heavy chain	S, L	A	All organs except CNS
AA	(Apo) Serum amyloid A	S	A	All organs except CNS
ATTr	Transthyretin, wild type	S	A	Heart mainly in males, ligaments, tenosynovium
	Transthyretin, variants	S	H	PNS, ANS, heart, eye, leptomeninges
Aβ2M	β2-Microglobulin, wild type	S	A	Musculoskeletal system
	β2-Microglobulin, variant	S	H	ANS
AApoAI	Apolipoprotein A I, variants	S	H	Heart, liver, kidney, PNS, testis, larynx (C-terminal variants), skin (C-terminal variants)
AApoAII	Apolipoprotein A II, variants	S	H	Kidney
AApoAIV	Apolipoprotein A IV, wild type	S	A	Kidney medulla and systemic
AApoCII	Apolipoprotein C II, variants	S	H	Kidney
AApoCIII	Apolipoprotein C III, variants	S	H	Kidney
AGel	Gelsolin, variants	S	H	PNS, cornea
ALys	Lysozyme, variants	S	H	Kidney
ALECT2	Leukocyte chemotactic factor-2	S	A	Kidney, primarily
AFib	Fibrinogen α, variants	S	H	Kidney, primarily
ACys	Cystatin C, variants	S	H	PNS, skin
ABri	ABriPP, variants	S	H	CNS
ADan*	ADanPP, variants	L	H	CNS
Aβ	Aβ protein precursor, wild type	L	A	CNS
	Aβ protein precursor, variant	L	H	CNS
AαSyn	α-Synuclein	L	A	CNS
ATau	Tau	L	A	CNS
APrP	Prion protein, wild type	L	A	CJD, fatal insomnia
	Prion protein variants	L	H	CJD, GSS syndrome, fatal insomnia
	Prion protein variant	S	H	PNS
ACal	(Pro)calcitonin	L	A	C-cell thyroid tumors
AIAPP	Islet amyloid polypeptide**	L	A	Islets of Langerhans, insulinomas
AANF	Atrial natriuretic factor	L	A	Cardiac atria
APro	Prolactin	L	A	Pituitary prolactinomas, aging pituitary
AIns	Insulin	L	A	Iatrogenic, local injection
ASPC***	Lung surfactant protein	L	A	Lung
AGal7	Galectin 7	L	A	Skin
ACor	Corneodesmosin	L	A	Cornified epithelia, hair follicles
AMed	Lactadherin	L	A	Senile aortic, media
AKer	Kerato-epithelin	L	A	Cornea, hereditary
ALac	Lactoferrin	L	A	Cornea
AOAAP	Odontogenic ameloblast-associated protein	L	A	Odontogenic tumors
ASem1	Semenogelin 1	L	A	Vesicula seminalis
AEnf	Enfuvirtide	L	A	Iatrogenic

Νεφρική Αμυλοείδωση

Πρωτεϊνουρία
Υποαλβουμιναιμία
Οίδημα
↓ GFR

Προοδευτική ↓ GFR
Ήπια πρωτεϊνουρία

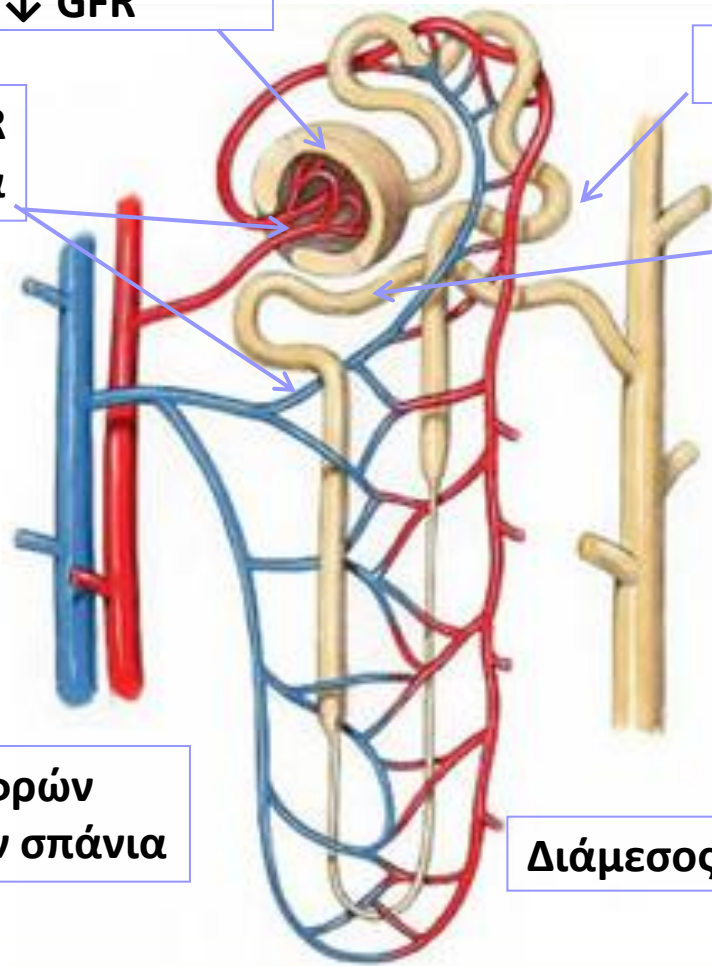
Επίκτητο σ. Fanconi

ΝΣΟ τύπου I

Νεφρογενής
Άποιος Διαβήτης

Υπερηχογράφημα νεφρών
Αύξηση μεγέθους νεφρών σπάνια

Διάμεσος Ιστός Μυελού: ↓ GFR



Αμυλοείδωση & Νεφρική προσβολή

1.4-4% των βιοψιών νεφρού

ΓΝΑ «Λαϊκό» 2005-2017

1.48% νεφρικών βιοψιών

Said SM et al, Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(9):1515

Von Hutten H et al, Am J Surg Pathol 2009; 33:1198

Larsen CP et al, Kidn Int 2010; 77:816

Αμυλοείδωση & Νεφρική προσβολή

AL / AH / AHL Amyloidosis

Πρωτοπαθής Αμυλοείδωση

AA Amyloidosis

Δευτεροπαθής Αμυλοείδωση

Κληρονομική Νεφρική Αμυλοείδωση

Άλλοι τύποι Νεφρικής Αμυλοείδωσης

Leukocyte chemotactic factor 2-associated Αμυλοείδωση (ALECT2)

Apolipoprotein A-IV Αμυλοείδωση (AApoAIV)

Αμυλοείδωση & Νεφρική προσβολή

AL / AH / AHL Amyloidosis

Πρωτοπαθής Αμυλοείδωση

AA Amyloidosis

Δευτεροπαθής Αμυλοείδωση

Κληρονομική Νεφρική Αμυλοείδωση

Άλλοι τύποι Νεφρικής Αμυλοείδωσης

Leukocyte chemotactic factor 2-associated Αμυλοείδωση (ALECT2)

Apolipoprotein A-IV Αμυλοείδωση (AApoAIV)

AL / AH / AHL Amyloidosis

- Mayo Clinic, 474 ασθενείς με νεφρική αμυλοείδωση, 2007-2011

85.9% ασθενών: AL/AH/AHL Αμυλοείδωση

94% AL Αμυλοείδωση

6% AH/AHL Αμυλοείδωση

- Πολυκεντρική μελέτη, Ιταλία,
290 ασθενείς με νεφρική αμυλοείδωση, 1995-2000

68.3% ασθενών: AL Αμυλοείδωση

- Μέση ηλικία: 65 έτη
- ♂: ♀ 2:1

Bergesio F et al, Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 941

Said SM et al, Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(9):1515

Kidd J, Carl DE, Current Problems in Cancer 2016; 209

Κλινική Περίπτωση

Αιτία Εισόδου

♀ 71 ετών εισήχθη στη Νεφρολογική κλινική προς διενέργεια βιοψίας νεφρού λόγω νεφρωσικού συνδρόμου

Παρούσα νόσος

Αδυναμία- καταβολή από διμήνου

Οιδήματα προοδευτικά επιδεινούμενα από μηνός

Εργαστηριακός έλεγχος:

Λεύκωμα ούρων 24h: 16.7 g, Alb ορού: 1.1g/dl, Chol: 302mg/dl, TRIG: 205mg/dl

sCr: 1.2 mg/dl, eGFR: 60ml/min

Ερυθρά σπειραματικής προέλευσης (-)

ΒΙΟΨΙΑ ΝΕΦΡΟΥ

AL λ Αμυλοείδωση με σπειραματικές & αγγειακές εναποθέσεις

AL Amyloidosis

Νεφρική προσβολή

- Πρωτεϊνουρία (κυρίως αλβουμίνη): 73%

Νεφρωσικό σύνδρομο: ~ 68%

**Συχνά βαρύ νεφρωσικό σύνδρομο (Πρωτεϊνουρία 20-30g/24h)
με σημαντική υποαλβουμιναιμία – εκσεσημασμένα οιδήματα**


- Κρεατινίνη ορού (sCr) > 1,2 mg/dl: 47%

sCr > 2mg/dl: 26%

- Απουσία ερυθρών σπειραματικής προέλευσης
- AL-λ Αμυλοείδωση

Βαρύτερη πρωτεϊνουρία, ↓ sCr

Renal outcomes in patients with AL amyloidosis: Prognostic factors, renal response and the impact of therapy

Efstathios Kastritis¹  | Maria Gavriatopoulou¹ | Maria Roussou¹ |
Magdalini Migkou¹ | Despina Fotiou¹ | Dimitrios C Ziogas¹ | Nikos Kanellias¹ |
Evangelos Eleutherakis-Papaiakovou¹ | Ioannis Panagiotidis¹ | Stavroula Giannouli² |
Erasmia Psimenou¹ | Smaragdi Marinaki³ | Theofanis Apostolou⁴ |
Hariklia Gakiopoulou⁵ | Anna Tasidou⁶ | Ioannis Papassotiriou⁷ |
Evangelos Terpos¹ | Meletios A. Dimopoulos¹

Renal outcomes in patients with AL amyloidosis: Prognostic factors, renal response and the impact of therapy

Θεραπευτική Κλινική, 2005-2015

n: 134 ασθενείς με AL Αμυλοείδωση & νεφρική προσβολή

- Διάμεση τιμή πρωτεϊνουρίας: **6.4 g/24h**
- Διάμεση τιμή eGFR: **63ml/min/1.73m²**
20% των ασθενών με eGFR < 30 ml/min/1.73m²
- Ανάγκη αιμοκάθαρσης κατά τη διάγνωση: 7%

AL Amyloidosis

Ο πλασματοκυτταρικός κλώνος μπορεί να είναι μικρός

Ανιχνεύεται με:

- Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού ή/και ούρων: **APN σε >50%**
- **Ανοσοκαθήλωση πρωτεϊνών ορού** (όριο ανίχνευσης >0.02g/dl)
- Ανοσοκαθήλωση πρωτεϊνών **ούρων 24h** (όριο ανίχνευσης >0.004g/dl)
- **Ποσοτικό προσδιορισμό ελεύθερων ελαφρών αλύσεων ορού (FLC)**

Λόγος κ/λ: <0,26 (φ.τ. 0,26 -1,65)



**Ανίχνευση M-πρωτεΐνης σε όλους τους ασθενείς
με AL Αμυλοείδωση**

Διαγνωστικά Κριτήρια AL Αμυλοείδωσης

- Συστηματικό σύνδρομο σχετιζόμενο με αμυλοείδωση

- Βιοψία ιστού ή οργάνου

(οστεομυελική βιοψία, υποδόριο λίπος, περιορθικό λίπος, νεφρός, ήπαρ)

Οπτικό Μικροσκόπιο: **Ερυθρό του Congo (+)**

Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο: **Ινίδια αμυλοειδούς**

Ανοσοφθορισμός/Ανοσοϊστοχημεία: **κ ή λ ελαφρές αλυσίδες (+)**

- **Πρωτεομική ανάλυση - Laser microdissection / Mass spectrometry (LMD/MS)**

Immuno-electron microscopy

- **Ενδείξεις μονοκλωνικής γαμμαπάθειας** (Μ πρωτεΐνη ορού ή ούρων, παθολογικός λόγος κ/λ ή διήθηση μυελού από κλώνο πλασματοκυττάρων)

Βιοψία νεφρού απαιτείται πάντα;

- **OMB + Βιοψία υποδόριου λίπους**

Λιγότερο επεμβατικές εξετάσεις

Θετικό αποτέλεσμα στο 90% των ασθενών

- **Επί αρνητικού αποτελέσματος, βιοψία προσβεβλημένου οργάνου**

Βιοψία ορθού

Θετικό αποτέλεσμα στο 50-70% των ασθενών

Βιοψία νεφρού ή ήπατος

Θετικό αποτέλεσμα σε >90% των ασθενών

Βιοψία νεφρού: Δεν καταγράφεται ↑ επίπτωση αιμορραγίας

Κλινική Περίπτωση

1^η ημέρα: Ο ασθενής υποβλήθηκε σε βιοψία νεφρού

Εμφάνισε μακροσκοπική αιματουρία, χωρίς πτώση του Hct

2^η ημέρα: Εξακολουθεί η μακροσκοπική αιματουρία

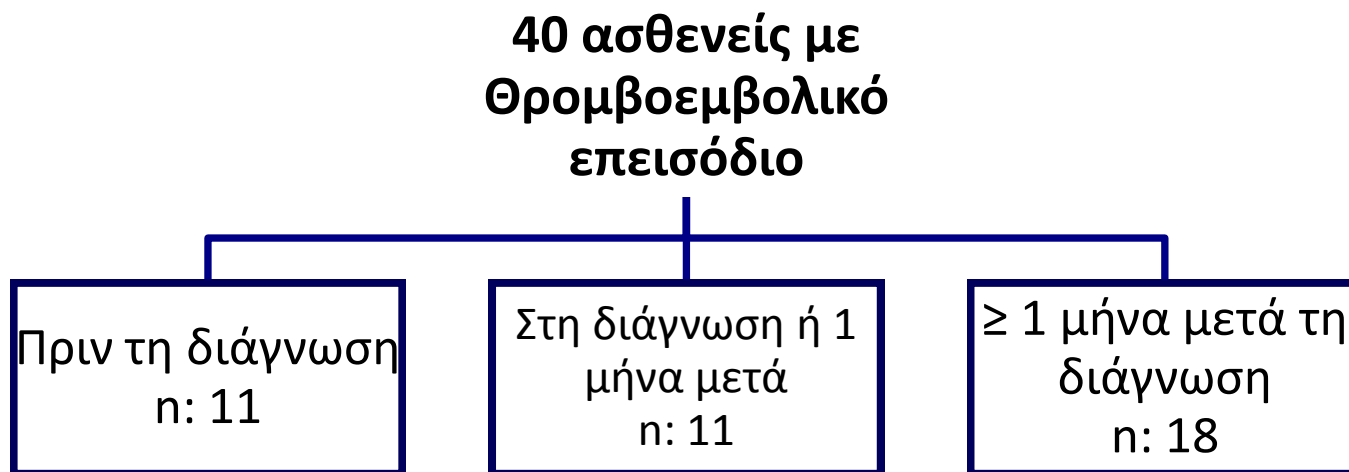
3^η ημέρα: Πνευμονική Εμβολή

Κατάκλιση, Βαρύτατο νεφρωσικό σύνδρομο – Alb:1.1mg/dl

AL Αμυλοείδωση & Θρομβοεμβολικά Επεισόδια

Mayo Clinic, ΗΠΑ, 1975 -2000

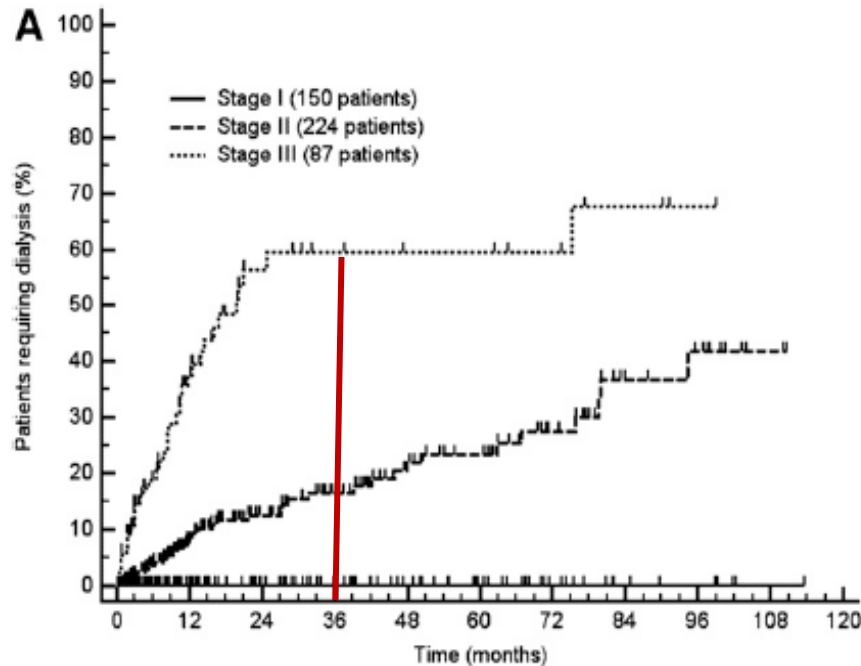
n: 2132 ασθενείς με AL Αμυλοείδωση



- 20 ασθενείς με νεφρική προσβολή και νεφρωσικό σύνδρομο
- Θνητότητα: 45%, 1 έτος μετά τη διάγνωση

AL Αμυλοείδωση & Νεφρική Βλάβη

Προγνωστικοί δείκτες

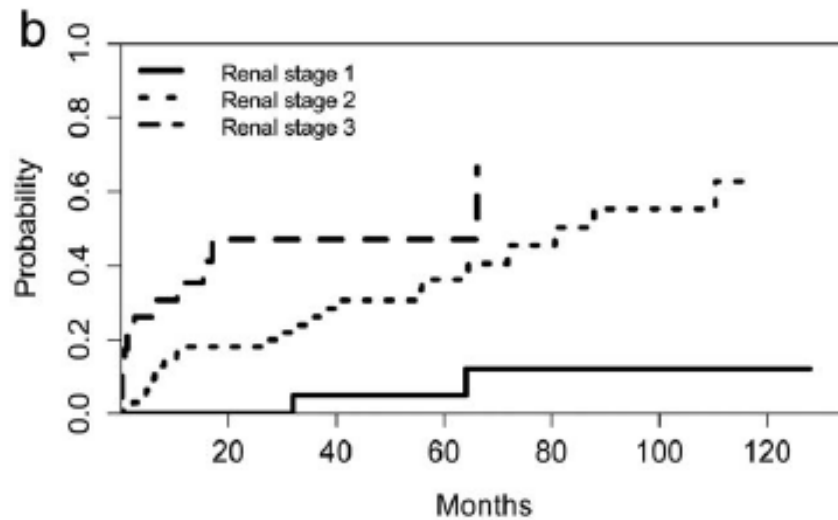


n: 461 ασθενείς με
AL Αμυλοείδωση & νεφρική προσβολή
Pavia, 2004-2012

Πρώιμη διάγνωση οδηγεί σε σημαντικά
καλύτερη νεφρική επιβίωση

Renal stage I: both **proteinuria** ≤ 5 g/24 h and **eGFR** ≥ 50 mL/min per 1.73 m²
Renal stage II: either proteinuria > 5 g/24 h or eGFR < 50 mL/min per 1.73 m²
Renal stage III: both proteinuria > 5 g/24 h and eGFR < 50 mL/min per 1.73 m²

AL Αμυλοείδωση & Νεφρική Βλάβη Προγνωστικοί δείκτες



Συστηματική Αμυλοείδωση & Νεφρική προσβολή

AL / AH / AHL Amyloidosis

Πρωτοπαθής Αμυλοείδωση

AA Amyloidosis

Δευτεροπαθής Αμυλοείδωση

Κληρονομική Νεφρική Αμυλοείδωση

Άλλοι τύποι Νεφρικής Αμυλοείδωσης

Leukocyte chemotactic factor 2-associated Αμυλοείδωση (ALECT2)

Apolipoprotein A-IV Αμυλοείδωση (AApoAIV)

ΑΑ Αμυλοείδωση

- **Ευρώπη: 30-40%** ασθενών με νεφρική αμυλοείδωση
- **ΗΠΑ: 7-12.5%** ασθενών με νεφρική αμυλοείδωση
- Ινίδια που αποτελούνται από το αμινοτελικό τμήμα της πρωτεΐνης του αμυλοειδούς του ορού (Serum Amyloid A, **SAA**)
- Φλεγμονώδη νοσήματα που **προϋπάρχουν επί μακρόν**
Διάμεσος χρόνος **17 έτη**
- **Μέση ηλικία: 53 έτη**

Falk RH, N Engl J Med 1997;337:898
Bergesio F et al, Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 941
Verine J et al, Hum Pathol 2007; 38
Said SM et al, Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8 (9):1515
Sethi S et al, Kidney Int 2012; 82: 226
Lachman HJ, N Engl J Med 2007;356:2361

ΑΑ Αμυλοείδωση

ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Μελέτη κέντρου αναφοράς, Μ. Βρετανία

n: 374 ασθενείς με ΑΑ αμυλοείδωση,

1990-2005

Chronic inflammatory arthritis	224 (60)
Rheumatoid arthritis	123 (33)
Juvenile idiopathic arthritis	64 (17)
Other chronic inflammatory arthritides	37 (10)
Chronic sepsis	56 (15)
Bronchiectasis	20 (5)
Injection-drug abuse	13 (4)
Complications of paraplegia (infected pressure sores, urinary infection)	8 (2)
Other	7 (2)
Osteomyelitis	5 (1)
Tuberculosis	3 (1)
Periodic fever syndromes	32 (9)
Familial Mediterranean fever	20 (5)
TNF-receptor-associated periodic fever syndrome	6 (2)
Muckle-Wells syndrome	4 (1)
Hyper-IgD and periodic fever syndrome	2 (<1)
Crohn's disease	17 (5)
Miscellaneous	22 (6)
Castleman's disease	7 (2)
Neoplasia (lymphoma, mesothelioma)	4 (1)
Vasculitis	4 (1)
Other	7 (<2)
Unknown	23 (6)

ΑΑ Αμυλοείδωση

Κύριο όργανο-στόχος είναι ο νεφρός

- Πρωτεϊνουρία > 500 mg/24h

ή/και

sCr > 1,5 mg/dl

~ 90-97% ασθενών

- Νεφρωσικό σύνδρομο: 50 - 63%
- Διάμεση πρωτεϊνουρία 4g/24h
- ΧΝΝΤΣ κατά τη διάγνωση: 41%
- Οξεία Νεφρική Βλάβη: Σπάνια – Μηνοειδική σπειραματονεφρίτιδα

Lachman HJ, N Engl J Med 2007;356:2361

Verine J et al, Hum Pathol 2007; 38

Said SM et al, Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(9):1515

Διάγνωση ΑΑ Αμυλοείδωσης

- Χωρίς ενδείξεις μονοκλωνικής γαμμαπάθειας

10% ασθενών με MGUS : non-AL Amyloidosis

- Βλάβη ιστού ή οργάνου – στόχου τεκμηριωμένη με βιοψία

- Υποδόριο λίπος (Ευαισθησία 57-85%, Ειδικότητα 92-100%)

- ΓΕΣ - Δωδεκαδάκτυλο, Σιελογόνοι αδένες χείλους

- **Νεφρός**

Επί ισχυρής κλινικής υποψίας & μη διαγνωστικών βιοψιών άλλων ιστών

Δεν καταγράφεται ↑ επίπτωση αιμορραγίας

Διάγνωση ΑΑ Αμυλοείδωσης

- **Βιοψία**

 - Οπτικό Μικροσκόπιο: **Ερυθρό του Congo (+)**

 - Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο: **Ινίδια αμυλοειδούς**

 - Ανοσοφθορισμός/Ανοσοϊστοχημεία: **κ ή λ ελαφρές αλυσίδες (-) / SAA (+)**

- **Επί απουσίας γνωστού φλεγμονώδους νοσήματος**

 - Immuno-electron microscopy, Αλληλουχία αμινοξέων,

 - Πρωτεομική ανάλυση

- Σπινθηρογράφημα με SAP

Πρόγνωση ΑΑ Αμυλοείδωσης

- **Μέση επιβίωση: 133 μήνες**

- **Η έκβαση εξαρτάται από**

Τη συγκέντρωση του κυκλοφορούντος SAA (φ.τ. 3mg/l)

SAA > 45mg/l: Σχετικός κίνδυνος θανάτου x 10

Μεγάλη ηλικία

ΧΝΝΤΣ

- **Κύρια αίτια θανάτου**

Λοιμώξεις

Επιπλοκές εξωνεφρικής κάθαρσης

Συστηματική Αμυλοείδωση & Νεφρική προσβολή

AL / AH / AHL Amyloidosis

Πρωτοπαθής Αμυλοείδωση

AA Amyloidosis

Δευτεροπαθής Αμυλοείδωση

Κληρονομική Νεφρική Αμυλοείδωση

Άλλοι τύποι Νεφρικής Αμυλοείδωσης

Leukocyte chemotactic factor 2-associated Αμυλοείδωση (ALECT2)

Apolipoprotein A-IV Αμυλοείδωση (AApoAIV)

Κληρονομική Νεφρική Αμυλοείδωση

AFib	Σπειράματα
ALys	Σπειράματα Αρτηριόλια
AApo AII	Σπειράματα Αρτηριόλια
AApo CII	Σπειράματα
AApo AI	Διάμεσος ιστός

- Πρωτεϊνουρία
- Έκπτωση νεφρικής λειτουργίας
- AFib: ΧΝΝΤΣ σε 4.6 έτη
ALys: ΧΝΝΤΣ σε 10.4 έτη
- **Δυσχερής διάγνωση**
LMD/MS
Γενετικός έλεγχος
Οικογενές ιστορικό

Συστηματική Αμυλοείδωση & Νεφρική προσβολή

AL / AH / AHL Amyloidosis

Πρωτοπαθής Αμυλοείδωση

AA Amyloidosis

Δευτεροπαθής Αμυλοείδωση

Κληρονομική Νεφρική Αμυλοείδωση

Άλλοι τύποι Νεφρικής Αμυλοείδωσης

Leukocyte chemotactic factor 2-associated Αμυλοείδωση (ALECT2)

Apolipoprotein A-IV Αμυλοείδωση (AApoAIV)

ALECT2 Αμυλοείδωση

- Κύρια εντόπιση στο διάμεσο ιστό του νεφρού
Έκπτωση νεφρικής λειτουργίας
- ΧΝΝΤΣ: 32% ασθενών σε διάμεσο χρόνο 26 μήνες
- Mayo Clinic, 72 ασθενείς με ALECT2 Αμυλοείδωση
10% ενδείξεις πλασματοκυτταρικής δυσκρασίας
6% υπό ΧΜΘ
- **Διάγνωση με LMD/MS**

AAροAIV Αμυλοείδωση

- 12 ασθενείς
- Κύρια εντόπιση στον μυελό του νεφρού
Έκπτωση νεφρικής λειτουργίας
- **Διάγνωση με LMD/MS**

Said SM et al, Kidn Int 2014;86:370

Sethi S et al, Kidney Int. 2012;81(2):201

Dasari S et al, Kidney Int. 2016 Sep;90(3):658

Συμπεράσματα

- Η αμυλοείδωση αποτελεί **σπάνια** νεφρική νόσο με συχνότερα αίτια την **AL & AA** αμυλοείδωση
- Ο νεφρός προσβάλλεται στην πλειοψηφία των ασθενών με αμυλοείδωση
Κύριες εκδηλώσεις αποτελούν το **νεφρωσικό σύνδρομο** ή/και **έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας**
- **Απαραίτητη** για τη διάγνωση της νόσου είναι η **τυποποίηση** του είδους του αμυλοειδούς σε προσβεβλημένο ιστό με
Ανοσοφθορισμό / Ανοσοϊστοχημεία,
Πρωτεομική ανάλυση με φασματογραφία μάζας,
Immuno-electron microscopy