



AMYLOIDOZA NEREK W PRZEBIEGU ZESZTYWNIĄJĄCEGO ZAPALENIA STAWÓW KRĘGOSŁUPA – NIETYPOWY POWÓD LECZENIA NERKOZASTĘPCZEGO

Renal amyloidosis in ankylosing spondylitis - an unusual indication for a renal replacement therapy



Liwia Rogalewicz, Anna Rupińska, Aleksander Grech, Stanisław Niemczyk

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Polska

Streszczenie: Amyloidoza AA stanowi potencjalnie poważne powikłanie przewlekłych chorób zapalnych. Jedną z możliwych przyczyn tej choroby jest zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK). Amyloidoza to stosunkowo rzadkie powikłanie wspomnianej spondyloartropatii. Opóźnienie diagnozy i wdrożenia leczenia choroby podstawowej może prowadzić do uszkodzenia przez złogi amyloidu wielu narządów – najczęściej nerek. Zajęcie nerek, które zwykle objawia się białkomoczem oraz zespołem nerczycowym (ZN), może prowadzić do ich niewydolności. Przedstawiamy opis przypadku 45-letniego pacjenta, u którego 25-letni wywiad nieleczzonego ZZSK skutkowało rozwojem amyloidozy nerek i koniecznością terapii nerkozastępczej. W trakcie diagnostyki pacjent początkowo negował dolegliwości ze strony stawów. Rozpoznanie ZZSK postawiono dopiero w ramach poszukiwania przyczyn amyloidozy AA przebiegającej pod postacią zespołu nerczycowego.

Abstract: AA amyloidosis might be a serious complication of chronic inflammatory diseases. One of the possible causes of AA amyloidosis is ankylosing spondylitis (AS). Amyloidosis is a rare complication of AS. However, delayed diagnosis and therefore delayed treatment of the underlying disease may even lead to organ dysfunction. Organ dysfunction is a result of extracellular deposits of the acute-phase reactant - serum amyloid A (SAA). Renal involvement is the most common with clinical presentation characterised by proteinuria, nephrotic syndrome and chronic kidney disease. We present a case of a 45-year-old man with a 25-year history of untreated AS which has led to AA amyloidosis and a necessity of a renal replacement therapy. On admission patient denied arthralgia. Following further investigation AS was diagnosed as the underlying cause of amyloidosis manifesting as a nephrotic syndrome.

Słowa kluczowe: dializoterapia, zespół nerczycowy, amyloidoza AA, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), małopłytkowość poheparynowa (HIT).

Keywords: hemodialysis, nephrotic syndrome, AA amyloidosis, ankylosing spondylitis, heparin induced thrombocytopenia (HIT).

DOI 10.53301/lw/166755

Praca wpłynęła do Redakcji: 21.05.2023

Zaakceptowano do druku: 01.06.2023

Autor do korespondencji:

Stanisław Niemczyk

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Warszawa

e-mail: sniemczyk@wim.mil.pl

Wstęp

Amyloidoza AA to drugi co do częstości typ amyloidozy systemowej w krajach zachodnich, będący wynikiem przewlekłego stanu zapalnego. Jej etiopatogeneza nie jest dokładnie poznana. Przyjmuje się, że w przestrzeni pozakomórkowej odkładają się nieprawidłowe złogi białkowe, których prekursorem jest w tym przypadku białko ostrej fazy – surowiczy amyloid A (SAA). Wspomniane złogi mogą upośledzić funkcję wielu narządów – najczęściej nerek, potem kolejno – przewodu pokarmowego oraz serca [1]. W ogólnokrajowym japońskim badaniu spośród 199 pacjentów aż 76,4% rozwinęło niewydolność nerek, 39,7% prezentowało objawy ze strony przewodu pokarmowego, a u 11,6% rozwinęła się niewydolność serca [1]. Objawy najczęściej wynikają z zajęcia nerek i przebiegają pod postacią zespołu nerczycowego oraz postępującej ich niewydolności. Istotnym podłożem stanu zapalnego

prowadzącego do amyloidozy typu AA są choroby reumatyczne, szczególnie reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) [1].

Dane dotyczące zapadalności na amyloidozę AA oraz oceny udziału poszczególnych jej etiologii różnią się w zależności od regionu, z którego pochodzą. W Japonii w latach 2012-2014 choroby reumatyczne odpowiadały za prawie 70% przypadków amyloidozy AA [1]. W krajach rozwijających się można zaobserwować większy udział chorób zakaźnych w jej powstawaniu [2]. Ograniczona dostępność do nowoczesnego leczenia chorób reumatycznych również wpływa na większy udział tych ostatnich w występowaniu amyloidozy. W Europie epidemiologia tej choroby uległa zmianie na przestrzeni ostatniego ćwierćwiecza, co przypisuje się upowszechnieniu skutecznego leczenia, w tym biologicznego [3]. Według danych z brytyjskiego ośrodka referencyjnego

w ostatnim ćwierćwieczu doszło do znacznego spadku udziału chorób reumatologicznych, takich jak RZS czy młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w zapadalności na amyloidozę AA [3].

Uważa się, że choroby nerek częściej występują u pacjentów z ZZSK niż w populacji ogólnej [4]. W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym na podstawie danych z rejestru pacjentów prowincji Quebec (1996-2006) stwierdzono, że wystąpiły one u 3,4% mężczyzn i 2,1% kobiet z ZZSK, a ich ryzyko było o ok. 70% wyższe niż w grupie kontrolnej (95% przedział ufności (95% CI – confidence interval): 1,5-2,0). Amyloidoza nerek wystąpiła około sześć razy częściej u pacjentów z ZZSK niż w populacji ogólnej (95% CI: 2,0-18,0), pozostając jednak wciąż stosunkowo rzadkim powikłaniem (chorobowość wyniosła 0,1%) [5]. Podobnie w badaniu retrospektywnym, prowadzonym w oparciu o bazy danych pacjentów w Izraelu, amyloidoza występowała u chorych na ZZSK ponad sześć razy częściej niż w populacji ogólnej (95% CI: 2,43-15,60), pozostając jednak powikłaniem rzadkim – wskaźnik zapadalności (incidence rate) wyniósł 2,15/10.000 pacjentolat [6].

Opis przypadku

45-letni mężczyzna, uchodząca z Ukrainy, został przyjęty do Kliniki Nefrologii Wojskowego Instytutu Medycznego (WIM) w marcu 2022 r. z powodu masywnych obrzęków oraz urosepsy o etiologii *Escherichia coli* ESBL. Z zebranych niepełnych wywiadów, wynikało, że w styczniu 2022 r. chory miał wykonaną w Ukrainie operację cystoprostektomii z niejasnego powodu, zabieg był powikłany ropniem nadłonowym z przetoką, następnie w lutym 2022 r. z powodu braku możliwości oddawania moczu wymagał wytworzenia obustronnych nefrostomii. Pacjent posiadał bardzo skąpą dokumentację i zaprzeczał sugerowanym w niej stanom. W trakcie konsultacji reumatologicznej zgłosił też reaktywne zapalenie stawów, choć początkowo dolegliwości ze strony stawów negował.

W Klinice rozpoznano zespół nerczycowy oraz przewlekłą chorobę nerek w stadium G4 z wtórnymi powikłaniami pod postacią niedokrwistości i zaburzeń wapniowo-fosforanowych.

Prowadzono celowane leczenie przeciwniektymiczne (w posiewach moczu uzyskano wzrost *E. faecium* i *E. faecalis*, w posiewie krwi – *E. coli* ESBL+) oraz objawowe zespołu nerczycowego i niewydolności nerek. Z uwagi na narastanie parametrów nerkowych i utrzymującą się głęboką hipoalbuminemię zdecydowano o podaniu 6 pulsów po 250 mg Solu-Medrolu dożylnie, z kontynuacją prednizonem doustnie w dawce dobowej 30 mg. Wobec braku zadowalającego efektu dołączono cyklosporynę w dawce 250 mg/dobę (oznaczone stężenie cyklosporyny wynosiło 68 ng/ml). W toku prowadzonej diagnostyki wykryto w surowicy podwyższone stężenie białka SAA (32,2 mg/dl przy normie laboratoryjnej < 0,64 mg/dl) oraz B2-mikroglobuliny (7,2 ug/ml przy normie 1,09-2,53 ug/ml).

Podczas kolejnej hospitalizacji w Klinice kontynuowano diagnostykę amyloidozy. Wykonano biopsję wargi dolnej z gruczołem ślinowym, w badaniu histopatologicznym potwierdzono obecność złogów amyloidu. Nie stwierdzono w surowicy ani w moczu podwyższonych stężeń łańcuchów lekkich immunoglobulin, ani obecności białka monoklonalnego w immunofiksacji surowicy krwi i moczu, co pozwoliło wykluczyć gammadopatję monoklonalną i amyloidozę AL. Stwierdzone podwyższone stężenie białka SAA w surowicy wskazywało na amyloidozę typu AA, charakterystyczną dla długotrwałego procesu zapalnego.

W ramach diagnostyki reumatologicznej, biorąc pod uwagę 25-letni wywiad reaktywnego zapalenia stawów bez żadnego leczenia, wykonano badania obrazowe. W RTG uwidoczniono zwapnienia w więzadłach karku, stan po kompresyjnym złamaniu kręgu Th12 i cechy obustronnego *sacroilitis*. Ponieważ obraz nasunął podejrzenie ZZSK, oznaczono również gen dla antygenu HLA B27 z wynikiem pozytywnym. Obecność cech zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych oraz dodatni HLA B27 pozwoliły na rozpoznanie ZZSK – zgodnie z kryteriami ASAS 2010.

Z uwagi na progresję przewlekłej choroby nerek, utrzymujący się wyniszczający białkomocz oraz brak skutecznych opcji terapeutycznych, zdecydowano o wdrożeniu leczenia nerkozastępczego metodą hemodializ. Pacjent wymagał modyfikacji leczenia przeciwzakrzepowego ze względu na podejrzenie małopłytkowości indukowanej heparyną (HIT) – odstawiono enoksaparynę i włączono fondaparynuks. Utrzyma-

Tabela. Panel badań laboratoryjnych podczas pierwszej i drugiej hospitalizacji pacjenta w WIM.

	I hospitalizacja (marzec)	II hospitalizacja (maj)	Zakres norm referencyjnych
Białko w dobowej zbiorce moczu [mg/24h]	16184	9904	< 150
Albuminy w surowicy [g/dl]	1,4	1,6	3,9- 4,9
Cholesterol całkowity [mg/dl]	347	291	35-165
Triglicerydy [mg/dl]	184	319	120-200
Kreatynina [mg/dl]	3,1	4	07-1,2
EGFR [ml/min/1,73 m ²]	23	17	
Kwas moczowy [mg/dl]	8	10,6	3,4-7
Mocznik [mg/dl]	48	176	18-55
Wapń zjonizowany [mmol/l]	1,1	1,11	1,15-1,29
Fosforany w surowicy [mg/dl]	6,2	7,6	2,6-4,5
Hemoglobina [g/dl]	9,5	10,2	13,5-17

jąca się u chorego skłonność do hipotensji wymagała wdrożenia midodryny. Dołączono również allopurynol ze względu na utrzymującą się hiperurykemię. Odstawiono cyklosporynę, zmniejszono dawkę prednizonu do jego odstawienia. Konsultujący reumatolodzy rozważali włączenie leku z grupy inhibitorów TNF-*alfa* po opanowaniu zespołu nerczykowego, nawracających zakażeń układu moczowego i poprawie funkcji nerek, na który ostatecznie się nie zdecydowali.

Dyskusja

ZZSK występuje częściej u mężczyzn, a objawy pojawiają się najczęściej u młodych dorosłych, co jest spójne z wywiadem pacjenta, który przyznał, że ból stawów pojawił się u niego około 20. roku życia. Nie wiadomo, czy od początku dolegliwości były powodowane przez ZZSK – mylnie zdiagnozowane jako reaktywne zapalenie stawów. Szacuje się bowiem, że ok. 20% pacjentów z reaktywnym zapaleniem stawów i HLA B27 rozwija ZZSK w ciągu 10 lat od początku choroby [7].

Nie jest znana przyczyna, z powodu której w Ukrainie zdecydowano się na tak radykalny zabieg urologiczny u chorego i która mogła w istotny sposób wpłynąć na gwałtowny przebieg choroby. Pacjent twierdził, że był leczony z powodu guza pęcherza moczowego. Nie posiadał wyniku badania histopatologicznego. Nie wiedział też, czy takie badanie w ogóle zostało wykonane. Cystektomia radykalna – obejmująca również wycięcie prostaty – jest wykonywana w przypadku raka pęcherza moczowego naciekającego mięśniówkę (*muscle-invasive bladder cancer* – MIBC) w stadium T2-T4a, N0-Nx, M0 oraz niektórych innych postaciach raka pęcherza w przypadku niepowodzenia metod mniej inwazyjnych [8]. Nowotwór tego narządu w ponad 90% przypadków dotyka pacjentów powyżej 55. rż. [9]. W szwedzkim badaniu przeprowadzonym na rejestrze chorych tylko 5,6% chorych na raka pęcherza moczowego naciekającego mięśniówkę miało mniej niż 50 lat [10]. Ten typ nowotworu jest zatem rzadkim rozpoznaniem w grupie wiekowej omawianego pacjenta.

Innym możliwym wyjaśnieniem radykalnej cystektomii u stosunkowo młodego pacjenta z zaawansowaną amyloidozą nerek, mogłoby być objęcie chorobą dolnych dróg moczowych. Amyloidozą pęcherza moczowego występuje rzadko, częściej w pierwotnej postaci choroby. Jej pierwszym objawem jest najczęściej krwimocz [11]. Obraz radiologiczny i cystoskopowy może przypominać nowotwór pęcherza [12]. Opisywano również przypadki amyloidozy moczowodu, cewki moczowej, prostaty i pęcherzyków nasiennych [11]. Droghetti et al. stwierdzają, że dotychczas opisano (stan na 2020 r.) zaledwie 34 przypadki amyloidozy AA pęcherza moczowego – w tym dwa współistniejące z ZZSK [13]. Teoretycznie amyloidozie nerek chorego mogło towarzyszyć również zajęcie innych narządów układu moczowo-płciowego i imitować nowotwór. Zajęcie pęcherza lub prostaty jest jednak bardzo rzadkie, częściej związane z pierwotną postacią choroby, a jej leczenie zwykle rozpoczyna się od mniej radykalnych metod, m.in. przezcewkowej resekcji zmiany (TUR) lub terapii z wykorzystaniem sulfotlenku dwumetylu (DMSO) [14]. Potencjalny wywiad amyloidozy pęcherza moczowego jest zatem u chorego mało

prawdopodobny i tłumaczyłby radykalną cystoprostatektomię tylko w wypadku wyczerpania innych metod terapeutycznych lub znacznego zaawansowania choroby. Wobec braku wyniku histopatologicznego można ostatecznie stwierdzić, co było powodem wykonania tej operacji u pacjenta. Nie można wykluczyć, że była postępowaniem nieprawidłowym.

Podstawą leczenia amyloidozy AA jest leczenie choroby podstawowej. Ponieważ nie są dostępne leki oddziałujące bezpośrednio na złogi amyloidu, głównym celem terapii jest zahamowanie produkcji białka amyloidogenego – SAA. SAA produkowane jest przez hepatocyty, makrofagi, komórki śródbłonki i mięśni gładkich pod wpływem cytokin prozapalnych, a w szczególności: czynnika martwicy nowotworów (TNF) *alfa*, interleukiny 1 (IL-1) oraz interleukiny 6 (IL-6) [15]. Choć leczenie ma na celu przede wszystkim zahamowanie tworzenia się nowych złogów, istnieją badania wskazujące na możliwość częściowej ich regresji u pacjentów z utrzymywanym niskim stężeniem białka SAA oraz na dłuższe przeżycie takich pacjentów [16].

W amyloidozie w przebiegu chorób reumatycznych stosuje się przeciwciała anty-TNF-*alfa* oraz przeciwciała przeciwko receptorom dla IL-6 (tocilizumab). Badania wskazują na skuteczność tych leków w obniżeniu stężenia białka SAA w surowicy [17, 18]. Stosowanie ich w amyloidozie w przebiegu ZZSK opiera się na opisach przypadków raportujących poprawę funkcji nerek u pacjentów z amyloidozą w przebiegu ZZSK [19, 20] oraz na ekstrapolacji wyników pacjentów z amyloidozą AA w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, których udział w epidemiologii tej choroby jest większy niż w przypadku ZZSK [16]. Niestety, u opisywanego pacjenta przeciwskazaniem do leczenia biologicznego są nawracające zakażenia układu moczowego oraz stopień zaawansowania choroby.

W erze leczenia biologicznego amyloidozą nerek jest rzadkim powikłaniem ZZSK. W jednoosrodkowym fińskim badaniu retrospektywnym, w którym przeanalizowano przyczyny śmierci pacjentów z ZZSK w latach 1961-1969 – przed wprowadzeniem leków biologicznych – wykazano, że amyloidozą nerek była przyczyną aż 13% zgonów w przebiegu ZZSK [21]. W nowszym fińskim badaniu zaobserwowano, że w pierwszych latach XXI wieku nastąpił spadek liczby nowych pacjentów wymagających leczenia nerkozastępczego na skutek amyloidozy w przebiegu chorób reumatycznych [22]. W opisywanym przez nas przypadku do postawienia diagnozy ZZSK doprowadziło poszukiwanie przyczyn zespołu nerczykowego – odległego powikłania choroby podstawowej. 25-letni wywiad chorego nieleczonej spondyloartropatii skutkowałą przewlekłą chorobą nerek z koniecznością wdrożenia leczenia nerkozastępczego. Przebieg choroby u pacjenta pokazuje jak niezwykle ważne są wczesna diagnostyka tej choroby oraz wdrożenie właściwego skutecznego leczenia.

Piśmiennictwo

1. Okuda Y, Yamada T, Ueda M, Ando Y. First Nationwide Survey of 199 Patients with Amyloid A Amyloidosis in Japan. *Intern Med*, 2018; 57 (23): 3351-3355

2. Real de Asúa, Diego, et al. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clinical epidemiology*, 2014; 6: 369-77
3. Lane T, Pinney JH, Gilbertson JA, et al. Changing epidemiology of AA amyloidosis: clinical observations over 25 years at a single national referral centre. *Amyloid*, 2017; 24 (3): 162-166
4. Couderc M, Pereira B, Molto A, et al. The Prevalence of Renal Impairment in Patients with Spondyloarthritis: Results from the International ASAS-COMOSPA Study. *J Rheumatol*, 2018; 45 (6): 795-801
5. Levy AR, Szabo SM, Rao SR, et al. Estimating the occurrence of renal complications among persons with ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014; 66 (3): 440-445
6. Kridin M, Kridin K, Cohen AD, et al. The risk, predictors and outcomes of amyloidosis in ankylosing spondylitis: a longitudinal population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*, 2022; 61 (5): 2072-2078
7. Gajewski P. (red.), *Interna Szczeklika 2021/20 Mały podręcznik*, Medycyna Praktyczna, Kraków, 1216
8. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol*, 2021; 79 (1): 82-104
9. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, et al. Epidemiology of Bladder Cancer. *Med Sci (Basel)*, 2020; 8 (1): 15
10. Russell B, Liedberg F, Hagberg O, et al. Risk of bladder cancer death in patients younger than 50 with non-muscle-invasive and muscle-invasive bladder cancer. *Scand J Urol*, 2022; 56 (1): 27-33
11. Sudhanshu Chitale, Mo Morsey, Danielle Peat, Ralph Webb. *Amyloidosis of Lower Genitourinary Tract: A Review*, EAU-EBU Update Series, 2007; 5 (2): 70-76
12. Jain M, Kumari N, Chhabra P, Gupta RK. Localized amyloidosis of urinary bladder: a diagnostic dilemma. *Indian J Pathol Microbiol*, 2008; 51 (2): 247-249
13. Droghetti M, Ercolino A, Piazza P, et al. Secondary bladder amyloidosis due to Crohn's disease: a case report and literature review. *CEN Case Rep*, 2020; 9 (4): 413-417
14. García Rojo E, González Padilla DA, Castelo Loureiro A, et al. New case of secondary bladder amyloidosis with massive hematuria-role of intravesical instillations with dimethyl sulfoxide. *Transl Androl Urol*, 2019; 8 (5): 548-555
15. Westermark GT, Westermark P. Serum amyloid A and protein AA: molecular mechanisms of a transmissible amyloidosis. *FEBS Lett*, 2009; 583 (16): 2685-2690
16. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*, 2007; 356 (23): 2361-2371
17. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*, 2008; 371 (9617): 987-997
18. Okuda Y, Ohnishi M, Matoba K, et al. Comparison of the clinical utility of tocilizumab and anti-TNF therapy in AA amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*, 2014; 24 (1): 137-143
19. Eriksson P, Mölne J, Wirestam L, Sjöwall C. Successful Treatment of AA Amyloidosis in Ankylosing Spondylitis Using Tocilizumab: Report of Two Cases and Review of the Literature. *Front Med (Lausanne)*, 2021; 8: 661101
20. Kobak S, Oksel F, Kabasakal Y, Doganavsargil E. Ankylosing spondylitis-related secondary amyloidosis responded well to etanercept: a report of three patients. *Clin Rheumatol*. 2007;26(12):2191-2194
21. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1993; 52 (3): 174-176
22. Immonen K, Finne P, Grönhagen-Riska C, et al. A marked decline in the incidence of renal replacement therapy for amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases - data from nationwide registries in Finland. *Amyloid*. 2011; 18 (1): 25-28