

# Nierenbeteiligung bei Amyloidose

Sinikka Prajczar

29.11.2019



Universitätsklinik für Innere Medizin IV,  
Nephrologie und Hypertensiologie



MEDIZINISCHE  
UNIVERSITÄT  
INNSBRUCK

# Amyloidose

Erkrankung durch Ablagerungen abnorm veränderter Eiweiß (Amyloid) in verschiedenen Organen (**Niere**, Herz, Leber, Magen-Darm Trakt)

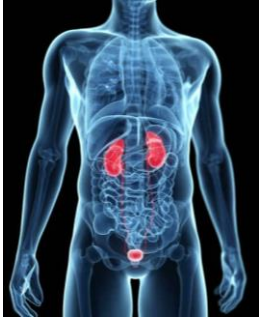
Amyloid - Fehlfaltung des ursächlichen Eiweißes

- erworbene oder angeborene genetische Veränderungen (Mutationen), z. B. AL-Amyloidose
- Überproduktion z. B. bei AA-Amyloidose

AL-Amyloidose – Leichtketten, primäre Amyloidose

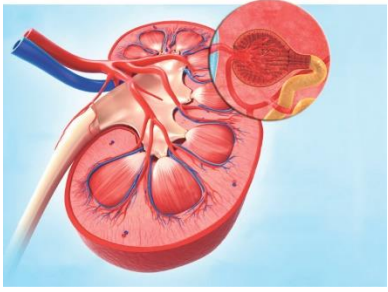
AA-Amyloidose – SAA Serum Amyloid A, sekundäre Amyloidose

A $\beta$ <sub>2</sub>M Amyloidose – Beta 2 Mikroglobulin



# Niere

- Paariges Organ
- Lage: links und rechts der Wirbelsäule, Höhe 11./12. Rippe
- Größe: Erwachsene: 11-12 cm lang, 5-6 cm breit
- Gewicht: ca. 150 g
- Aufgaben
  - Entgiftungsfunktion - Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen
  - Regulation des Wasser- und Elektrolyt-Haushalt
  - Regulation des Säure-Basen-Haushaltes
  - Regulation des Blutdruckes
  - Bildung von Hormonen (Erythropoetin – Blutbildung, Calcitriol – Knochenstoffwechsel)

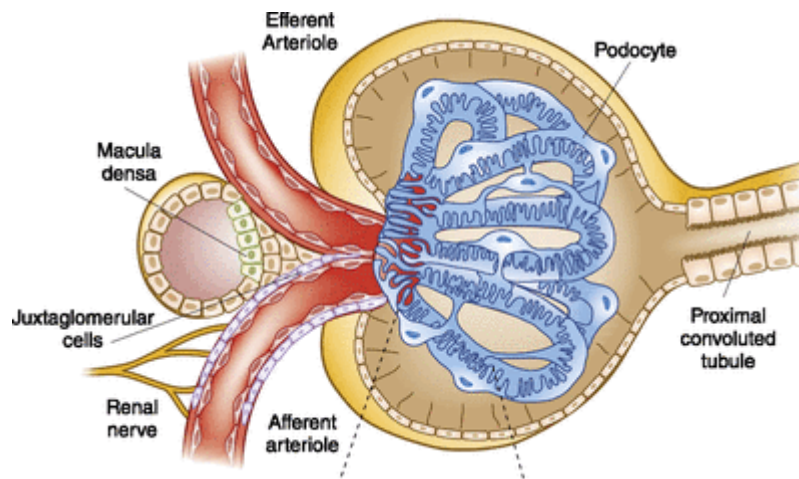


# Aufbau der Niere

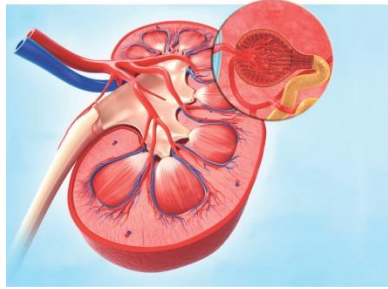
- Rinde und Mark
- Nierenrinde

Nephron: ca. 1 Million Filtereinheiten / Niere, aufgebaut aus Nierenkörperchen und Nierenkanälchen (Tubuli)

Nierenkörperchen: Gefäßknäuel (Glomerulus) von Kapsel umgeben

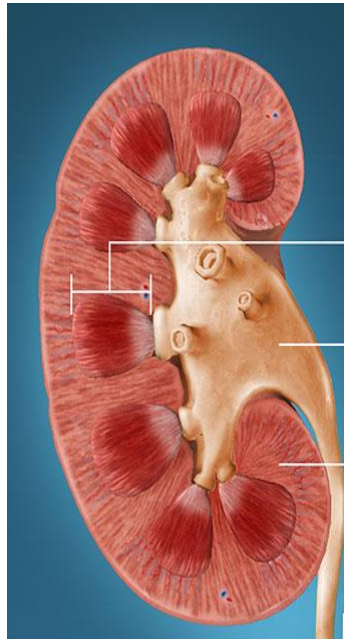


- zwei Arterien - für den Zu- und Abfluss des Blutes
- mit Nierenkanälchen verbunden.
- Wände der Glomeruli wirken wie ein Filter: für kleine Blutbestandteile (Harnstoff, Zuckermoleküle, Wasser und Salze) durchlässig, nicht jedoch für größere Bestandteile (Proteine, weiße oder rote Blutkörperchen)
- fließt Blut durch die Glomeruli hindurch, werden die kleineren Substanzen zusammen mit etwas Wasser aus dem Blutgefäß herausgepresst und gelangen in die angeschlossenen Nierenkanälchen → Harnbildung (über mehrere Schritte)



# Aufbau der Niere

- Nierenmark



Nierenmark

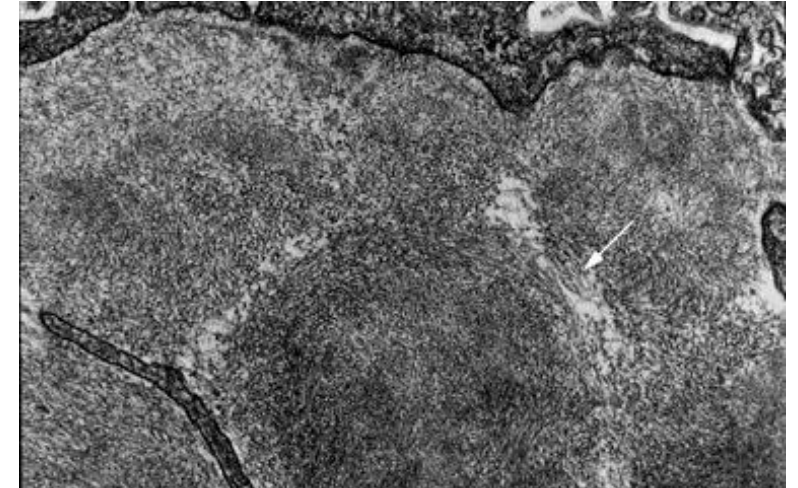
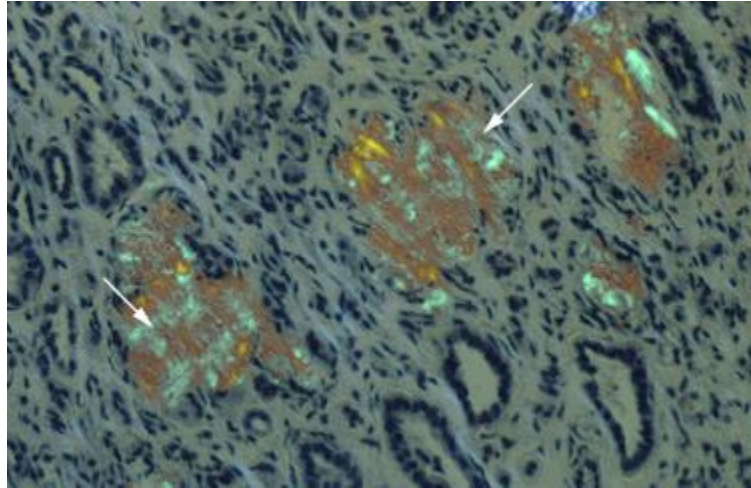
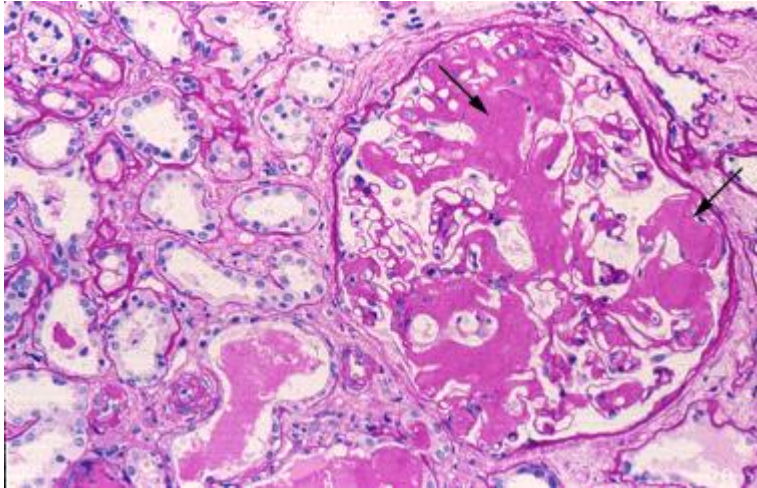
Nierenbecken

Nierenrinde

- Tubuli ziehen sich durch die Nierenrinde, gehen im Nierenmark in Sammelrohre über
- ca. 10 Nierenkanälchen münden in ein Sammelrohr
- pyramidenförmige Anordnung: Spitze der Pyramiden (Papillen) mündet in Nierenkelche, von dort Ableitung Harn in Nierenbecken und über Harnleiter in Blase



# Nierenbeteiligung bei Amyloidose



- Ablagerungen von Amyloidfibrillen im **Glomerulus** / präglomerulären Gefäßen / Interstitium und tubuläre Basalmembran
- Kongo Rot-Färbung: typische doppelbrechende Strukturen
- Elektronenmikroskop: typische Ablagerung von 8-10nm Fibrillen

# Nierenbeteiligung bei Amyloidose

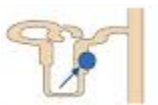
Je nach Lokalisation der Ablagerungen in der Niere unterschiedliche Ausprägung und Klinik



**Glomeruläre Ablagerungen: Proteinurie und nephrotisches Syndrom**



Fibrillenablagerung in präglomerulären Gefäßen: langsam fortschreitende Niereninsuffizienz durch eingeschränkte glomeruläre Perfusion



Ablagerung im Interstitium / tubuläre Basalmembran: distal tubuläre Azidose / Polyurie durch nephrogenen Diabetes insipidus / Fanconi Syndrom

# Nierenbeteiligung bei Amyloidose

## Nephrotisches Syndrom

### Ödeme:

- Ausgeprägter Eiweißverlust über die Nieren führt zu einer Erniedrigung der Eiweißkonzentration im Blut.
- Eiweiße im Blut binden Flüssigkeit (Kolloid-osmotischer Druck)
- Bei zu geringer Eiweißkonzentration im Blut kann die Flüssigkeit nicht mehr im Gefäßsystem gehalten werden – sickert in umliegendes Gewebe, es kommt zur Ödembildung

### Hyperlipidämie

- Körper versucht Eiweißverlust durch vermehrte Lipoproteinproduktion in der Leber auszugleichen

erhöhte **Thromboseneigung** - Anti-Thrombin III Mangel

erhöhte **Infektanfälligkeit** - Immunglobulinmangel

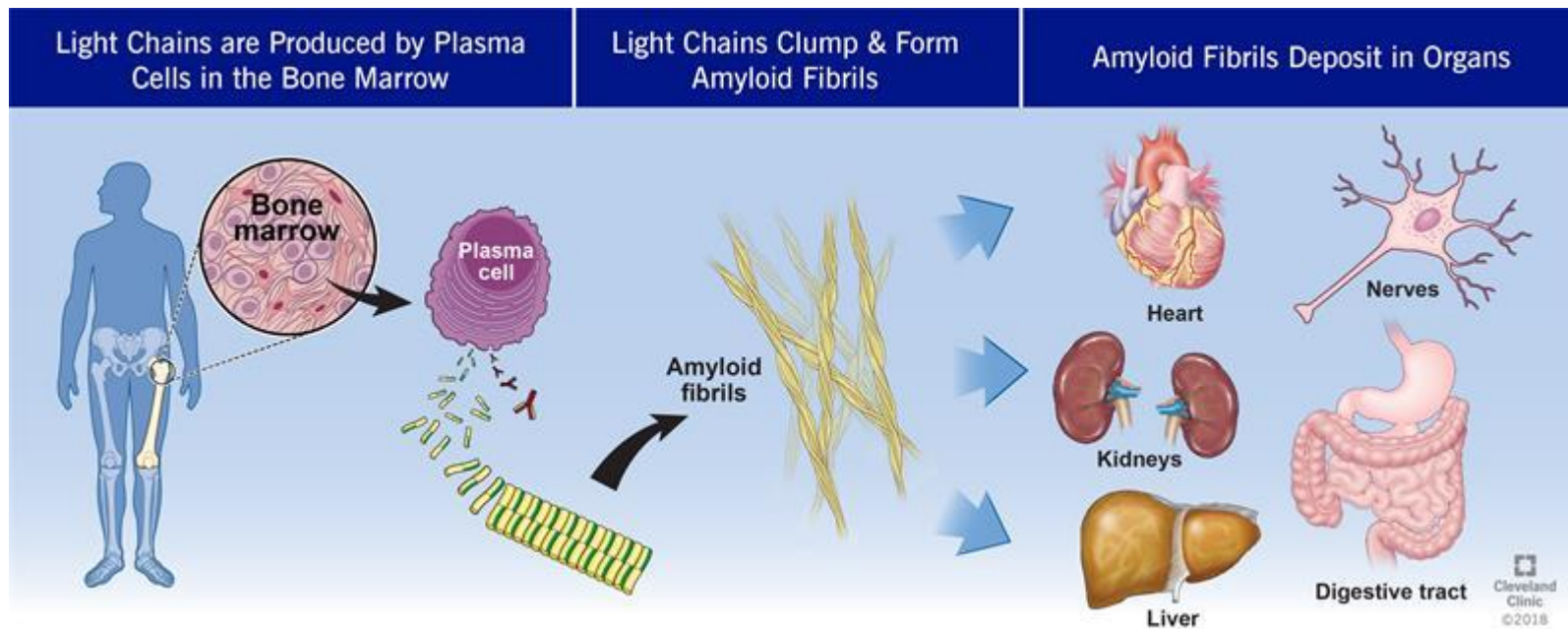


# AL-Amyloidose (primäre Amyloidose)

Häufigste systemische Amyloidose (in Industrie-Ländern)

Produktion von abnormen Immunglobulin Leichtkettenfragmente durch monoklonale Plasmazellen im Knochenmark

Alle Organe außer ZNS betroffen



- 80-90% Plasmazell-Dyskrasie mit Expression monoklonale Gammopathie (MG)
- 10-20% multiples Myelom oder B-Zell-Lymphom

# AL-Amyloidose (primäre Amyloidose)

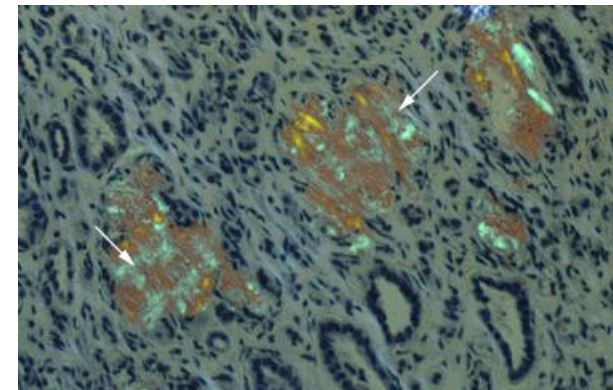
## „suspekte“ Patienten:

- > 50.Lebensjahr
- Proteinurie / nephrotisches Syndrom (75% der Patienten) +/- Niereninsuffizienz, unauffälliges Harnsediment
- Klinische Zeichen der Herzinsuffizienz aufgrund restriktiver Kardiomyopathie
- Hepatomegalie
- Periphere Neuropathie

## Diagnostik:

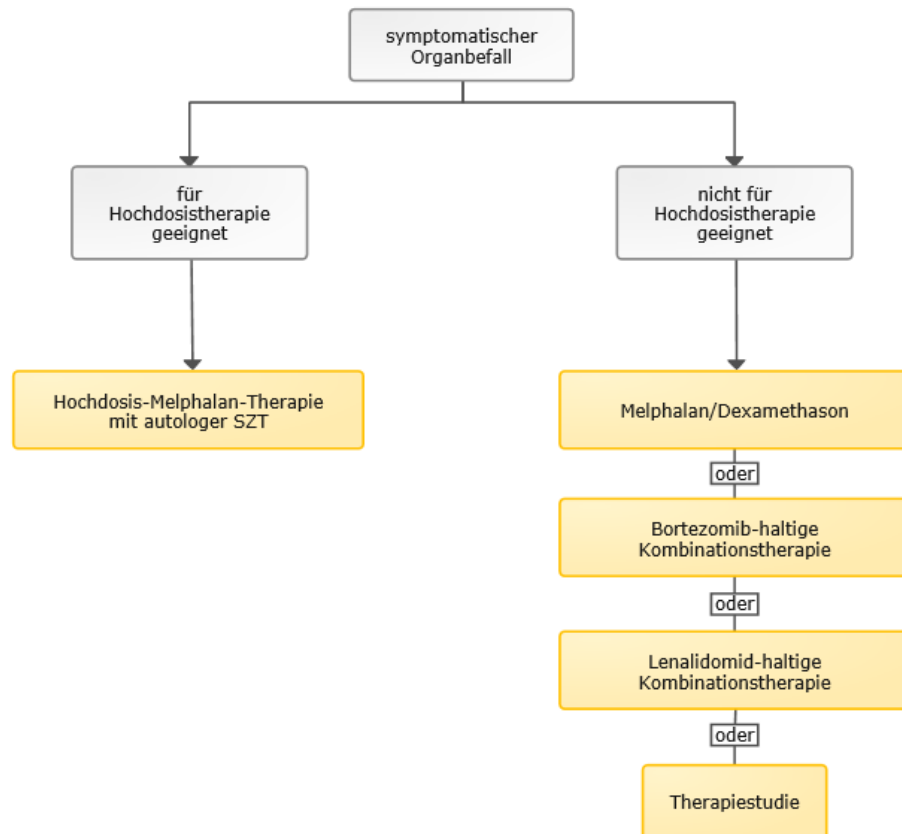
- Bestimmung Leichtketten in Urin und Serum (Nachweis von  $\lambda$  oder  $\kappa$ -Leichtketten)
- Nachweis von Amyloidfibrillen in Biopsie (subkutanes Fettgewebe Abdomen, meist nicht notwendig klinisch betroffenes Organ zu bipsieren)

20% Entwicklung terminale Niereninsuffizienz



# AL-Amyloidose (primäre Amyloidose)

## Therapie



abhängig von

- Alter
- Allgemeinzustand
- Anzahl der betroffenen Organe
- Grad der Herzinsuffizienz
- Grad der Niereninsuffizienz
- Vorliegen von Amyloidose-bedingter Polyneuropathie

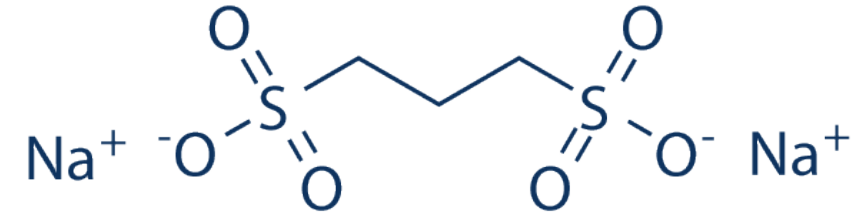
# AA-Amyloidose (sekundäre Amyloidose)

- Häufigste Amyloidose in nicht-industrialisierten Ländern
- Ablagerung von Serumamyloid A (SAA) – in Leberzellen gebildetes Akutphaseprotein
- Mögliche Grunderkrankungen:
  - Chronisch entzündliche Gelenkserkrankungen (**rheumatoide Arthritis**)
  - Chronisch bakterielle Infektionen
  - Syndrome mit periodischem Fieber (**familiäres Mittelmeerfieber**)
  - Morbus Crohn
  - Neoplasien (Lymphome, Mesotheliome)
- Diagnostik: Biopsie
- Glomeruläre Beteiligung: schlechte Prognose (innerhalb 5 Jahre entwickeln 85% terminale Niereninsuffizienz)
- auch fulminante Verläufe möglich (Rapid progressive Glomerulonephritis)

# AA-Amyloidose (sekundäre Amyloidose)

- Therapie
  - Wichtigste präventive Maßnahme: Frühzeitige Behandlung der Grunderkrankung
  - Therapeutisches Ziel: SAA Senkung im Blut
- Immunosuppressive Therapie zur Kontrolle der chronischen Entzündung
  - Cortison, Methotrexat
  - TNF $\alpha$ -Blocker (Infliximab, Adalimumab), IL-6 Inhibitoren (Docelizumab)
- Familiäres Mittelmeerfieber: Colchicin

# Eprodilat (Kiacta)



- Neuer Therapieansatz:
  - Eprodilat bindet an SAA
    - ⇒ Störung der Bildung von AA-Fibrillen
    - ⇒ Verhinderung des Entstehens von Organ-Ablagerungen
    - ⇒ Verhinderung der Organschädigung
- Dember et.al. N Engl J Med. 2007 Eprodilate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis
  - randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie
  - 183 Patienten mit AA-Amyloidose
  - Eprodilat verlangsamte im Vergleich zu Placebo die Abnahme der Nierenfunktion (primärer Endpunkt)
- Phase III Studie: primärer Endpunkt wurde nicht erreicht – dzt. keine weiteren laufenden Studien (2016)



# A $\beta_2$ M Amyloidose

- Langjährige Dialyse-Patienten
- Ablagerung von  $\beta_2$ -Mikroglobulin
- $\beta_2$ -Mikroglobulin:
  - von Immunzellen produziertes Protein, im Normalfall über die Niere ausgeschieden
  - wird bei Dialyse nicht entfernt (nicht filtergängig) – wird nicht aus Körper ausgeschieden
  - Ablagerung im Gewebe v.a. an Gelenken und Sehnen (typische Manifestation: Karpaltunnelsyndrom)