

## 18 LOŽISKOVÁ AL AMYLOIDÓZA

### 18.1 Etiopatogeneze, diagnostika a klinický obraz

Ložisková AL amyloidóza se vyznačuje pouze lokální depozicí amyloidu bez známek systémového výskytu. Amyloid je deponován pouze v místě syntézy amyloidogenního proteinu, tj. v oblasti ložiskového nahromadění monoklonálních plazmocytů, přičemž prekursorové amyloidogenní LŘ nejsou transportovány do krevního řečiště. Existují však i příklady terčové depozice cirkulujícího Mlg u systémové AL amyloidózy ve specifickém orgánu v důsledku „tkáňového tropismu“ (Benson, 1995). Incidence ložiskové AL amyloidózy odpovídá 10-20 % všech AL amyloidóz a vyskytuje se především v 6. a 7. životní dekádě (Kyle, 1975). I když byla odkryta již řada patofyziologických mechanismů, její etiologie není doposud vyřešena. Amyloidogenní LŘ jsou vytvářeny populací klonálních plazmocelulárních nebo lymfoplazmocytárních elementů, obklopujících formou nodulárních nebo difuzních infiltrátů ložiska amyloidu (Hamidi, 1999). Ložisková forma AL amyloidu se vyznačuje stejně jako forma systémová, metachromazií konžské červeně v polarizovaném světle a typickým elektronmikroskopickým obrazem. AL charakter amyloidu lze ověřit imunohistochemicky nebo pomocí sekvenční a DNA analýzy fibrilárního proteinu event. pomocí hmotnostní spektrometrie, nikoliv ale monoklonality (restrikce LŘ) vzhledem k nízkému počtu plazmocytů. Ani s pomocí IFE nelze u většiny případů zachytit Mlg v séru a/nebo v moči, stejně tak ani zvýšení hladin VLŘ. Ložisková amyloidóza se v naprosté většině případů vyznačuje imunohistochemickou příslušností k AL typu. AA i transthyretinový typ amyloidu se objevují v ložiskové formě velmi vzácně, např. výjimečné ložiskové postižení hrtanu v případě hereditární systémové amyloidózy v rámci varianty apolipoproteinu AI. Lokalizovaná AL amyloidóza se vyskytuje nejčastěji v oblasti horních dýchacích cest zejména v nazofaryngu, v urogenitální oblasti a v kůži, je ale známo i postižení orbity, GIT, páteře, prsů a dalších měkkých tkání, zcela vzácně ve formě kostních lézí v oblasti páteře, označované někdy jako amyloidom. Při objevení amyloidového ložiska je nutno nejprve vyloučit příslušnost k systémové formě AL amyloidózy. Klinický průběh je většinou benigní a projevuje se lokálními příznaky, ojediněle však může vyústit v závažné narušení funkce postiženého orgánu. Postižení laryngu včetně hlasových vazů se projevuje vedle lokálního krvácení především dysfonií, ojediněle i obstrukcí s projevy inspirační dechové tísně včetně stridoru. K objasnění rozsahu procesu je nezbytná laryngoskopie s odběrem materiálu na histologické

vyšetření, případně CT vyšetření (Ma, 2005). Postižení hrtanu se projevuje přítomností difuzních subepiteliálních depozit (difuzní typ) nebo diskretních či polypoidních nodulárních depozit (nodulární typ). Ložisková amyloidóza spojivek bývá zaměňována za maligní lymfom. V případě postižení uropoetického systému jde téměř výhradně o projev ložiskové, nikoliv systémové AL amyloidózy. Může být postižena ledvinová pánvička, močovod, močový měchýř, uretra a jde prakticky bezvýhradně o projev ložiskové, nikoliv systémové AL amyloidózy. V klinickém obraze může dominovat vedle známek dysurie a recidivujících zánětů makroskopická hematurie. Diagnóza ložiskové AL amyloidózy je založena na urologickém vyšetření včetně biopsie a CT-urografie. Kožní a podkožní depozita amyloidu se projevují ve formě makulárních pigmentových eflorescencí, papulárních a nodulárních útvarů v oblasti zad, hrudníku, šíje a rtů, a mohou perzistovat řadu let bez jakékoliv změny. Ložisková depozita amyloidu se mohou rovněž vyskytovat i v tkáni extramedulárního plazmocytomu, karcinomu nasopharyngu, prsu, močového měchýře a medulárního karcinomu štítné žlázy (Munichor, 2000; Chiang, 2013; Gupta, 2012).

Klinický obraz ložiskové AL amyloidózy, její průběh, prognóza a léčba se zcela zásadně liší od formy systémové, proto je před stanovením definitivní diagnózy nutné pečlivé rozlišení obou stavů. Přejít ložiskové AL amyloidózy ve formu systémovou je velmi vzácný a byl popsán jen raritně (Paccalin, 2005).

### 18.2 Léčba ložiskové AL amyloidózy

V případě místních projevů ložiskové AL amyloidózy se uplatňuje opakované chirurgické odstranění a mikroabraze místních ložiskových mas v rámci laryngoskopie a bronchoskopie s eventuální dilatací a případným zavedením silikonového stentu. Velmi příznivé zkušenosti jsou zejména v laryngeální oblasti s použitím Nd:YAG nebo CO2 laseru, vedoucí k dlouhodobé stabilizaci procesu (Motta, 2003; Kurrus, 1998). V případě tracheobronchiální amyloidózy způsobující závažné zúžení dýchacích cest s výraznou inspirační dechovou tísní je nutná tracheotomie. Vzhledem k radiosenzitivitě plazmocelulárních elementů, a tím i možnosti lokálního potlačení produkce amyloidogenních LŘ, lze individuálně úspěšně využít zevní ložiskovou aktinoterapii formou 10-12 frakcí v celkové dávce 20-45 Gy. Té zpravidla předchází lokální odstranění amyloidových mas (Kalra, 2001; Kurrus, 1998; Neuner, 2012). V případě postižení močových cest lze vedle transuretrální reseky vyzkoušet i rozpuštění fibril amyloidu opakovanou instilací dimetylsulfoxidu do močového měchýře a u malých lézí ošetření laserem. U kožních forem se vedle

chirurgické excize a ošetření laserem může uplatnit intralezionální aplikace kortikosteroidů a dermabraze. Systémová chemoterapie včetně léčby kortikosteroidy se pro svou neúčinnost u ložiskové AL amyloidózy nedoporučuje (Bird, 2004; Dominguez, 1996). Prozatím jen v experimentu byla s úspěchem použita léčba nízkomolekulární substancí CPHPC (R-1(R-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl)-6-oxo-hexanoyl) pyrrolidine-2-carboxylic acid), uplatňující se formou kompetitivní inhibice SAP na

fibrily amyloidu, vedoucí k jejich stabilizaci a degradaci (Pepys, 2002). Ložisková AL amyloidóza je v podstatě nevléčitelná a většinou proto vyžaduje opakovanou lokální léčbu. Přestože má ve srovnání se systémovou AL amyloidózou mnohem příznivější prognózu, je i ložisková AL amyloidóza provázena významnou morbiditou, která závisí na závažnosti postižení a orgánové lokalizaci (Buadi, 2010).

## 19 AA REAKTIVNÍ AMYLOIDÓZA

### 19.1 Etiopatogeneze, diagnostika a klinický obraz

AA amyloidóza, historicky nazývaná reaktivní nebo sekundární amyloidóza, je onemocnění, vznikající v důsledku chronického zánětlivého procesu v organismu. V současnosti se AA amyloidóza vyskytuje především u dlouhodobě nedostatečně léčebně podchycených onemocnění, především u zánětlivých revmatických chorob, tj. revmatoidní artritidy (asi 50 % všech nemocných), juvenilní idiopatické artritidy, ankylozující spondylartritidy, chronických infekcí (např. bronchiektázie, subakutní bakteriální endokarditida), u systémových vaskulitid, nespecifických střevních zánětů včetně Crohnovy choroby a u některých zhoubných chorob (např. Hodgkinova choroba, karcinom plic a ledviny). Existuje ale i raritní forma „primární“ hereditární formy AA amyloidózy vznikající v důsledku mutace genu pro SAA a „idiopatická“ forma, při nichž se nepodaří vyvolávající proces odhalit (Ryšavá, 2013). K histologickému odlišení od AL amyloidózy přispívá inkubace tkáně s manganistanem draselným, vedoucím v důsledku oxidace, na rozdíl od AL amyloidózy, ke ztrátě afinity ke konžské červení. V diagnostice se ale uplatňuje především imunohistologické vyšetření využívající specifické protilátky proti amyloidu A. U AA amyloidózy jsou předilekčně postiženy ledviny, takže ¾ nemocných má v úvodu projevy nefrotického syndromu s časným rozvojem renální insuficience, časté je i postižení sleziny, jater a nadledvin případně i periferního nervového systému, zatímco postižení srdce je řídké a méně závažné nežli u systémové AL amyloidózy. Doba latence do vývinu sekundární AA amyloidózy je přibližně 17 let (Lachmann, 2010).

### 19.2 Léčba AA amyloidózy

Léčba AA amyloidózy má v plně rozvinuté fázi pouze omezené možnosti, klíčovým požadavkem je proto její prevence. Ta spočívá v dlouhodobém potlačení aktivity základní nemoci se snížením produkce cytokinů a SAA, vyřešení zánětlivého procesu s pomocí dlouhodobé léčby antibiotiky, případně i chirurgickým zákrokem, např. v případě bronchiektázií, osteomyelitidy aj. Podobně je za účelem potlačení aktivity revmatických onemocnění nutné využít všechny léčebné možnosti včetně kortikosteroidů a dalších léků modifikujících autoimunní revmatický proces (např. alkylační látky, metotrexat, leflunomid a sulfasalazin) (Tan, 1995). Neobyčejným přínosem, vedoucím ke stabilizaci a dlouhodobému potlačení klinické a laboratorní aktivity vyvolávající nemoci včetně snížení sérových hladin CRP a SAA, bylo zavedení biologické léčby s implementací monoklonálních protilátek proti TNF- $\alpha$ , případně jeho receptoru tj. TNF $\alpha$ -R (infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab aj.), proti CD20 antigenu (rituximab, ocrelizumab) a proti dalším molekulám, např. receptoru pro IL-6 (tocilizumab), uplatňujícím se v patogenezi těchto chorob (Nakamura, 2010). Potlačení aktivity základního onemocnění vede nepřímo nejen k příznivému ovlivnění příznaků, ale i k ústupu depozit AA amyloidu v postižených orgánech. Průběh léčby lze s dostatečnou přesností monitorovat sledováním sérové hladiny CRP, dle dostupnosti i SAA. V léčbě familiární středozemní horečky (FMF) je velmi účinné použití humánního antagonisty receptoru IL-1 (Anakinra), rozšiřujícího dnes již historickou léčbu AA amyloidózy kolchicinem (Ryšavá, 2013; Shinkai, 2007). U naprosto refrakterních forem RA a systémové sklerodermie byla velmi výběrově a s dočasným úspěchem použita vysokodávkovaná léčba s transplantací autologních periferních kmenových buněk. V případě dominantního postižení renální funkce je léčbou volby zařazení nemocného do hemodialyzačně-transplantačního pro-