

# Souhrn doporučení 2013

## „Diagnostika a léčba systémové AL amyloidózy“

### A. DIAGNOSTIKA A STRATIFIKACE SYSTÉMOVÉ AL AMYLOIDÓZY

V této kapitole je tabulkovou formou předloženo klinické třídění amyloidóz, především je ale shrnuta

problematika systémové AL amyloidózy z hlediska její symptomatologie, významu různých vyšetřovacích metod, racionálního diagnostického algoritmu a prognostické stratifikace.

Tab. 1 Zjednodušená klasifikace nejčastějších typů amyloidóz (Kyle, 1995; Hassan, 2005)

Klasifikace	Typ amyloidu	Prekurzorový protein
<b>Systémová AL amyloidóza</b> („primární amyloidóza“)	AL	Ig-VL LŘ λ nebo κ
Ložisková AL amyloidóza	AL	Ig-VL LŘ λ nebo κ
<b>AA amyloidóza</b> („sekundární, reaktivní amyloidóza“)	AA	Protein A
<b>Senilní systémová amyloidóza</b> (získaná SSA)	ATTR	Transthyretin
Hereditární amyloidóza (familiární amyl. polyneuropatie)	ATTR	Transthyretin
<b>Další hereditární typy amyloidózy</b>		
AApoA-I	Apo A-I	Apolipoprotein A-I
AGel (finská hereditární amyloidóza)	AGel	Gelsolin
AFib	AFib	Fibrinogen A α
ALys	ALys	Lysozym
<b>Hemodialyzační amyloidóza</b>	A-β2M	β2-mikroglobulin

AL - „light chain“ amyloidóza, LŘ - lehké řetězce monoklonálního imunoglobulinu, Ig - imunoglobulin

Tab. 2 Klinické projevy systémové AL amyloidózy (Bird, 2004; Gertz, 2009; Ryšavá, 2013)

Všeobecné, nespecifické projevy: slabost, malátnost, únavnost, úbytek hmotnosti		
Subjektivní příznaky	Objektivní projevy	Klinické syndromy
Dušnost a palpitace	Periorbitální purpura („račí nebo pandí“ oči)	Nefrotický syndrom
Synkopální stavy	Sufuze spojivek	Chronická renální insuficience
Ortostatická hypotenze	Amyloidová depozita v oblasti víček a ve sklivci	Sy. karpálního tunelu
Dysfonie	Makroglosie (otisky zubů)	Senzomotorická periferní neuropatie DKK („sy. neklidných nohou“)
Dysartrie	Alopecie (zejména u žen)	Autonomní neuropatie
Dysfagie	Hepato-splenomegalie	Městnavá srdeční slabost
Dysgeusie	Portální hypertenze	Poruchy rytmu
Dysestézie a parestézie DKK	Kožní ekchymózy, vaskulární purpura	Malabsorpční syndrom
Obstipace a průjem	Periartikulární depozita	Paréza žaludku a syndrom pseudoobstrukce
Inkontinence moče a stolice	Svalová pseudohypertrofie (ramenní „epolety“)	Séronegativní neerozivní artropatie
Časté infekce	Exoftalmus (i jednostranný)	Sy. obstrukce dýchacích cest, pleurální výpotek
Projevy krvácení do GIT	Zvětšení slinných žláz	Ložiskové a difuzní plicní infiltráty
Erektivní dysfunkce	Onychodystrofie	Anasarca
Suchost sliznic (sicca-like syndrom)	Kožní a tuková depozita amyloidu	Hyposplenismus
Zhoršení sluchu a zraku	Otoky DKK a pleurální výpotek	Hypotyreóza
Anhidróza	Lymfadenomegalie	Addisonova choroba
Klaudikace DKK a žvýkacích svalů	Nízká hodnota TK	

DKK - dolní končetiny, GIT - gastrointestinální trakt, sy. - syndrom, TK - krevní tlak

**Tab. 3** Přehled vyšetření nezbytných pro diagnózu a určení stádia AL amyloidózy (volně dle Dispenzieri, 2012)

<p><b>Všichni nemocní</b>  <b>Tkáňová biopsie</b>                  Necílená, případně cílená biopsie orgánů                  Barvení konžskou červení s průkazem metachromazie v polarizovaném světle                  Určení typu prekuzového proteinu některou z dostupných metod (imunohistochemie či imunofluorescence imuno-elektronová mikroskopie, hmotnostní spektrometrie)  <b>Vyšetření krve a kostní dřeně</b>                  Vyšetření krevního obrazu                  Vyšetření kostní dřeně (aspirační a bioptické) včetně M-FC a imunohistochemie  <b>Biochemické vyšetření séra</b>                  Alkalická fosfatáza (jaterní frakce) a GMT (časný signál infiltrace jater), bilirubin, kreatinin a glomerulární filtrace, albumin, kyselina močová, troponin, NT-proBNP (event. BNP), TrT, VLŘ séra (včetně indexu <math>\kappa/\lambda</math>), standardní gelová a imunofixační elektroforéza séra, hladina f. X  <b>Vyšetření moče/24 hod.</b>                  Proteinurie/24 hod., případně PCR („protein/creatinin ratio“), dále i imunofixační vyšetření moče  <b>Vyšetření srdce</b>                  RTG hrudníku                  EKG                  Echokardiografie včetně tkáňové dopplerometrie                  Holterovské monitorování srdeční činnosti</p>
<p><b>Výběrová indikace dle klinického obrazu</b>                  Ultrazvukové (případně CT) vyšetření jater a sleziny                  MRI srdce                  HR-CT vyšetření plic                  Spirometrické vyšetření plic                  EMG                  Vyšetření vegetativních funkcí (Ewingův test)                  Endoskopie GIT                  Vyšetření stolice na tuky                  Hladina karotenu v séru                  Prealbumin                  HLC, včetně indexu HLC <math>\kappa/\lambda</math> (Hevylite)</p>

M-FC – multiparametrická průtoková cytometrie, NT-proBNP – propeptid mozkového natriuretického peptidu, VLŘ – volné lehké řetězce imunoglobulinu, EKG – elektrokardiografie, CT – počítačová tomografie, RTG- standardní radiografie, MRI – magnetická rezonance, RTG – radiografie, HR – CT – „high resolution“ počítačová tomografie, EMG – elektromyografie, GIT – gastrointestinální trakt, HLC- vyšetření párů těžkých/lehkých řetězců Mlg („heavy/light chain“)

**Tab. 4** Diagnostická kritéria systémové AL amyloidózy dle IMWG (Rajkumar, 2011; 2013)

<p><b>Musí být splněna všechna 4 kritéria:</b></p> <p><b>1. Průkaz postižení alespoň jednoho orgánu, tj. ledviny, srdce, jater, GIT, nervu aj. depozity amyloidu, nikoliv v důsledku jiné choroby</b>  <b>2. Průkaz amyloidu v odebrané tkáni s použitím:</b>                  - aspirační biopsie podkožního tuku a kostní dřeně, případně slinné žlázy nebo přímá biopsie postiženého orgánu                  - barvení pomocí konžské červeně                  - průkazu fibril amyloidu pomocí elektronové mikroskopie  <b>3. Přímý průkaz AL („light chain“) typu amyloidu:</b>                  - s použitím hmotnostní spektrometrie                  - s použitím imunohistochemie či imunofluorescence                  - s použitím imunoelektronové mikroskopie (v ČR prozatím nedostupné)  <b>4. Rozpoznání monoklonální proliferace plazmatických buněk na základě:</b>                  - přítomnosti M-proteinu v séru a/nebo v moči                  - abnormálního poměru VLŘ <math>\kappa/\lambda</math> v séru                  - průkazu populace monoklonálních plazmocytů v kostní dřeni (imunohistochemie nebo M-FC)</p>
---

IMWG - International Myeloma Working Group, GIT - gastrointestinální trakt, VLŘ - volné lehké řetězce, M-FC - multiparametrická průtoková cytometrie

Tab. 5 Průkaz postižení orgánů při systémové AL amyloidóze (Gertz, 2005) („Consensus opinion from the 10th International symposium on amyloid and amyloidosis, Tours, 2004“)

<b>Ledviny</b>	proteinurie/24 hod. > 0,5 g/den, převážně albuminurie
<b>Srdce</b>	ECHO: průměrná šířka stěny myokardu > 12 mm s vyloučením jiné kardiální příčiny
<b>Játra</b>	celková šíře jater > 15 cm s vyloučením pasivní kongesce kardiálního původu nebo hodnota jaterní frakce ALP > 1,5 krát vyšší oproti horní hranici normy
<b>Nervový systém</b>	periferní: klinické projevy symetrické senzomotorické periferní neuropatie DKK, autonomní: porucha evakuace žaludku, známky pseudoobstrukce, porucha vyprazdňování bez známek přímé orgánové infiltrace
<b>GIT</b>	v případě příznaků endoskopické vyšetření s odběrem bioptického vzorku
<b>Plíce</b>	bioptická verifikace v případě vyjádřených příznaků a radiografických známek intersticiálního postižení
<b>Měkké tkáně</b>	makroglosie, artropatie, klaudikace při podezření na vaskulární amyloidózu, kožní depozita amyloidu, myopatie a svalová pseudohypertrofie, lymfadenopatie (i lokalizovaná), syndrom karpálního tunelu

ECHO - echokardiografie, ALP - alkalická fosfatáza, DKK - dolní končetiny, GIT - gastrointestinální trakt

K histologickému potvrzení diagnózy AL amyloidózy lze použít i odběr z alternativních míst: biopsie podkožního tuku v oblasti břicha tenkou jehlou a/nebo biopsie slinné žlázy, rekta nebo gingivy, při negativitě cílená biopsie postižených orgánů.

Tab. 6 Diagnostický algoritmus systémové amyloidózy

<b>Podezření na amyloidózu</b>	klinické příznaky a laboratorní „varovné“ známky (elevace NT-proBNP, ALP, proteinurie > 0,5 g/den)
↓	
<b>Provedení nezbytných vyšetření</b>	
<b>Biochemické vyšetření</b>	SPE + IFE + UPE + FLC
<b>Biopsie</b>	<b>necílená</b> (podkožní tuk, rektum, jazyk) → <i>při negativitě</i> → <b>cílená</b> - dle dominantně postiženého orgánu (ledvina, myokard, játra)
	→ potvrzení přítomnosti amyloidu (metachromazie konžské červeně v polarizovaném světle)
	→ typizace amyloidu - <b>imunohistochemie/hmotnostní spektrometrie</b>
<b>Vyšetření kostní dřeně</b>	průkaz monoklonální plazmocelulární populace - imunohistochemie/průtoková cytometrie
	vyloučení asociace s MM, WM či NHL
<b>Orgánové postižení</b>	ALP, CB-U/den, renální funkce
	EKG, 2D ECHO, ev. MR myokardu
	UZ/CT břicha
<b>Vyloučení hereditární amyloidózy</b>	vyšetření DNA z periferní krve

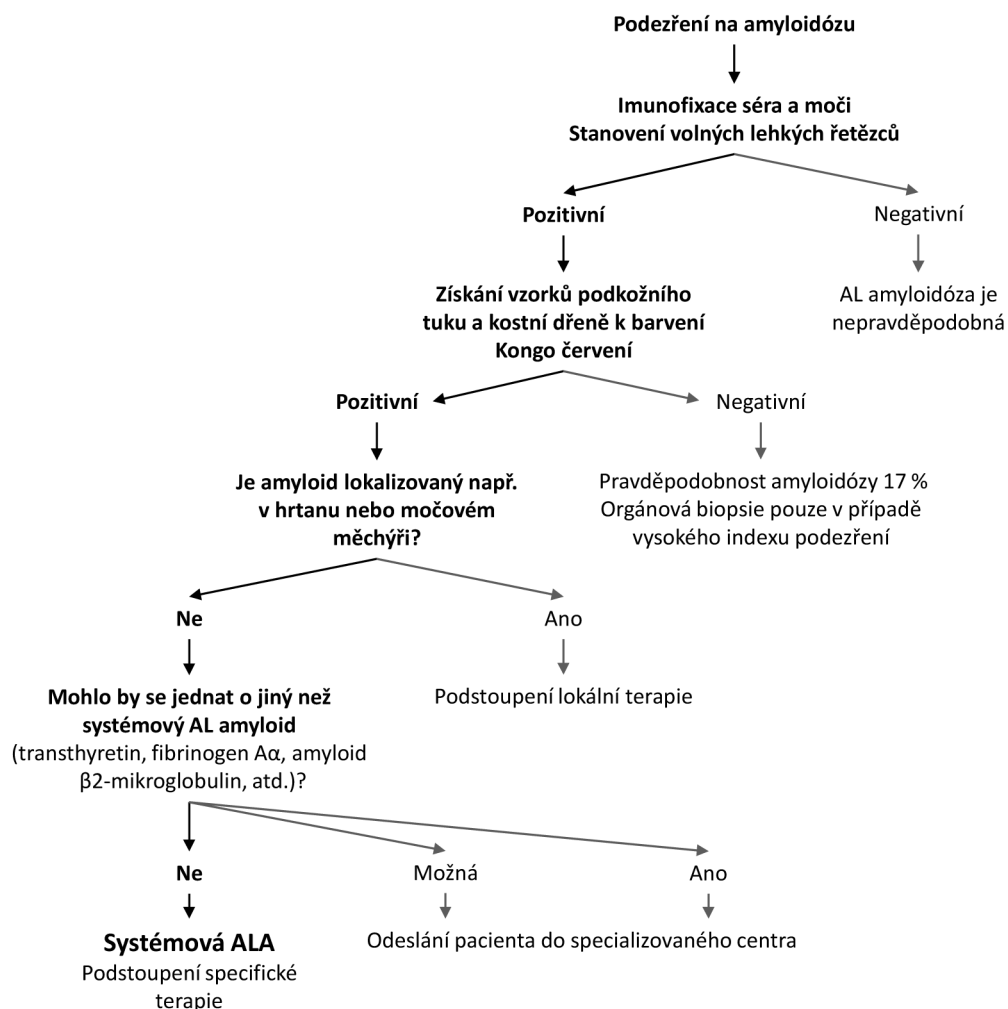
SPE - elektroforéza sérových proteinů, IFE - imunofixace, UPE - elektroforéza proteinů moči, FLC - stanovení sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu, MM - mnohočetný myelom, MW - Waldenströмова makroglobulinemie, NHL - ne Hodgkinův lymfom, ALP - alkalická fosfatáza, CB-U - proteinurie, EKG - elektrokardiografie, ECHO - echokardiografie, MR - magnetická rezonance, UZ - ultrazvukové vyšetření, CT - vyšetření počítačovou tomografií

**Tab. 7** Varovné příznaky, nasvědčující možnosti systémové AL amyloidózy (Merlini, 2012)

Postižený orgán	Výskyt (%)	Časné „red flags“	Senzitivita (%)
<b>Srdce</b>	70	NT-proBNP > 332 ng/l BNP > 73 ng/l	100 89
<b>Ledviny</b>	70	Albuminurie > 0,5 g/24hod. eGF < 50 ml/min. na 1,73 m <sup>2</sup>	
<b>Játra</b>	22	Zvýšení ALP a/nebo GMT při vyloučení jiných příčin	
<b>Periferní a autonomní neuropatie</b>	14	Neuropatická bolest a ztráta teplotního cití Erektivní dysfunkce	
<b>Měkké tkáně</b> Kožní purpura Makroglosie Svalová pseudohypertrofie	13	Syndrom karpálního tunelu	

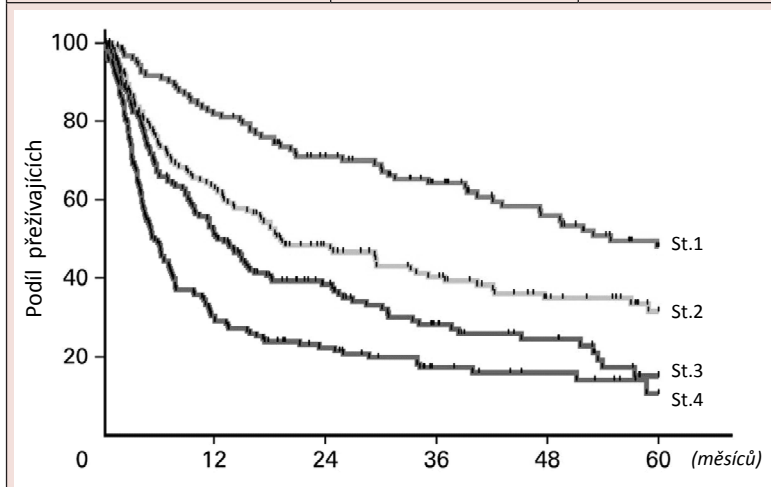
NT-proBNP - propeptid mozkového natriuretického peptidu, BNP - mozkový natriuretický peptid, GF - glomerulární filtrace, ALP - alkalická fosfatáza, GMT - glutamyl transpeptidáza

**Tab. 8** Diagnostický postup při rozpoznání AL amyloidózy (modifikace dle Gertze, 2011)



Tab. 9 Revidovaný „Mayo Clinic“ stážovací systém systémové AL amyloidózy (Kumar, 2012)

Skóre 1: cTnT ( $\mu\text{g/l}$ ) $\geq 0,025$ <b>nebo</b> NT-proBNP ( $\text{pg/ml}$ ) $\geq 1,800$ <b>nebo</b> FLC-diff. ( $\text{mg/l}$ ) $\geq 180$				
Stadium	I	II	III	IV
Celkové skóre	0	1	2	3
Zastoupení (%)	25	27	25	23
OS (més.)	94	40	14	6
5leté OS (%)	59	42	20	14



Použití BNP ( $\geq 400$  ng/ml) namísto NT- proBNP: velmi podobný význam pro stratifikaci a prognózu, včetně hodnocení celkového přežití ( $p < 0,001$ ). cTnT - c-troponin, NT-proBNP - N-terminální pro-mozkový natriuretický peptid („N-terminal pro-brain natriuretic peptide“), FLC - volné lehké řetězce imunoglobulinu („free light chain“), OS - celkové přežití („overall survival“), St. - stadium mnohočetného myelomu

## B. LÉČBA SYSTÉMOVÉ AL AMYLOIDÓZY

Historicky patří mezi nejúčinnější léky používané v léčbě amyloidózy glukokortikoidy a alkylační látky (melfalan, cyklofosfamid) zpravidla používané v kombinaci. Dnes jde o léčebný standard zvláště u pacientů, kteří nemohou tolerovat intenzivnější léčbu (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa). U řady nemocných lze použít intenzivnější léčbu s využitím inhibitoru proteasomu bortezomibu (zpravidla první volba), s využitím imunomodulačních látek nebo s využitím autologní transplantace periferních kmenových buněk (ASCT). Cílem léčby je dosáhnout kompletní hematologické léčebné odpovědi (CR), což je předpokladem pro zastavení poškození orgánů depozity volných lehkých řetězců a nastartování reparačních mechanismů, které vedou k orgánové léčebné odpovědi (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

### Doporučení pro ASCT

Pro vybrané nemocné s AL amyloidózou mladší 65 let, s nevelkým poškozením organismu amyloidem a s dobrou srdeční funkcí je považována vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krevtvořných buněk za optimální léčebný postup. Je nutný individuální přístup zohledňující věk, celkový klinický

stav pacienta, míru poškození orgánů při AL amyloidóze a přidružené další nemoci. Dávka melfalanu se pohybuje v rozmezí 100-200 mg/m<sup>2</sup> (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

### Doporučení pro léčbu bortezomibem

Bortezomib má z dostupných léků pravděpodobně nejvyšší účinnost a v rámci nemyeloablativních postupů dosahuje nejvyššího počtu léčebných odpovědí při současné dobré toleranci léčby (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa). Dlouhodobé výsledky, vliv na celkové přežití však prozatím (v roce 2013) nejsou známy. Nejvyšší počet léčebných odpovědí přináší léčba kombinací bortezomibu s cyklofosfamidem nebo melfalanem a s dexametazonem (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa). Kombinace bortezomibu s alkylačním cytostatikem a dexametazonem přináší podstatně vyšší počet léčebných odpovědí a kompletních remisí, pokud je použita v rámci léčby první linie než při jejím použití v rámci léčby relapsů (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

### Doporučení pro léčbu thalidomidem

Thalidomid v kombinaci s dalšími léky je účinným lékem u AL amyloidózy. Jeho použití je provázeno

významnou toxicitou. Počet CR a léčebných odpovědí je nižší a čas do dosažení léčebné odpovědi je delší než při léčbu bortezomibem. Thalidomid tak může být léčebnou alternativou pro nemocné refrakterní nebo nevhodné k jiné léčbě (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

znamnou toxicitu. Počet CR a léčebných odpovědí je nižší a čas do dosažení léčebné odpovědi je delší než při léčbě bortezomibem. Lenalidomid tak může být účinnou léčebnou alternativou především pro refrakterní nemocné či pacienty s polyneuropatií (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

### Doporučení pro léčbu lenalidomidem

Lenalidomid v kombinaci s dalšími léky vykazuje účinnost v léčbě AL amyloidózy, má ovšem také vý-

**Tab. 10** Definice hematologických léčebných odpovědí u pacientů s AL amyloidózou (Gertz, 2005; Gertz, 2010; Comenzo, 2012)

Kompletní remise (CR)	Parciální remise (PR)	Progrese
<ul style="list-style-type: none"> <li>Negativní výsledek průkazu monoklonálního imunoglobulinu v séru a v moči imunofixační elektroforézou</li> <li>Normální poměr volných lehkých řetězců imunoglobulinů (FLC), normální absolutní hodnoty FLC</li> </ul>	Více než 50% redukce FLC-diff	<ul style="list-style-type: none"> <li>Znovuobjevení prokazatelného monoklonálního imunoglobulinu z CR nebo opakovaně abnormální FLC poměr kappa /lambda</li> <li>50% vzestup koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru z PR, nejméně ale o 5 g/l</li> <li>Vzestup koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v moči nejméně o 200 mg/den</li> <li>Vzestup koncentrace volného lehkého řetězce (FLC) nejméně o 50 %, absolutně na hodnotu vyšší než 100 mg/l</li> </ul>
	<b>Velmi dobrá parciální remise (VGPR)</b>	
	Redukce FLC-diff na méně než 40 mg/l	
	<b>No response (NR)</b>	
	Léčebná odpověď méně než PR	

CR - kompletní remise, PR - parciální remise, VGPR - velmi dobrá parciální remise, NR - no response – nenaplněna kritéria PR ani progrese, FLC-diff: rozdíl mezi sérovými koncentracemi volných lehkých řetězců kappa a lambda

**Tab. 11** Definice orgánových léčebných odpovědí u pacientů s AL amyloidózou (Gertz, 2005; Gertz, 2010; Comenzo, 2012)

Orgán	Léčebná odpověď	Progrese
<b>Srdce</b>	<b>NT-proBNP odpověď</b> (snížení > 30 % a zároveň snížení $\geq 300$ ng/l u pacientů se vstupní hodnotou NT-pro BNP $\geq 650$ ng/l; <b>nebo NYHA odpověď</b> (pokles o $\geq 2$ stupně u pacientů se vstupní hodnotou NYHA 3 či 4)	<b>NT-proBNP progrese</b> (vzestup o >30 % a zároveň nárůst absolutní hodnoty o $\geq 300$ ng/l); <b>nebo cTnT progrese</b> (nárůst $\geq 33$ %); <b>nebo pokles EF</b> (snížení $\geq 10$ %)
<b>Ledviny</b>	50% snížení 24hodinové proteinurie (nejméně 0,5 g/den) pokud předléčebná hodnota proteinurie je > 0,5 g/den. Kreatinin a kreat. clearance se nesmí zhoršit o více než 25 % vstupní hodnoty.	50% nárůst proteinurie za 24 hod (tato musí být vstupně nejméně 1g/den) – nejméně o 1g/den nebo zhoršení kreatininu nebo kreat. clearance o 25 %.
<b>Játra</b>	50% snížení abnormální hodnoty ALP Zmenšení velikosti jater nejméně o 2 cm – na základě UZ vyš.	50% zvýšení ALP nad nejnižší abnormální hodnotu
<b>Periferní nervový systém</b>	Zlepšení EMG nálezů	Progrese neuropatie dle EMG