

# Amyloidóza – diagnostické možnosti a diagnostický algoritmus

**Pika T., Ščudla V.**

*Centrum pro diagnostiku a léčbu monoklonálních gamapatií*

*III. interní klinika - NRE, LF UP a FN Olomouc*

*2013*



# Amyloidóza - definice

- amyloid – insolubilní bílkovinný materiální fibrilárního charakteru
  - extracelulární depozice v tkáních vedoucí k jejich desorganizaci a úbytku normálních elementů s narušením funkce orgánů
  - dynamický, progredující proces
  - amyloidové fibrily – lineární nerozpustné struktury ( $\beta$  – sheet konformace), odolné vůči proteolýze
- 
- incidence 5 – 12/mil
  - medián věku 64 let
  - systémová x lokalizovaná



# Systemová amyloidóza - klasifikace

Získané:

- AA (3%) – sérový amyloid A, (sekundární)
- AL (70%) – amyloidóza z lehkých řetězců imunoglobulinu, (primární)
- ATTR (4%) – nativní transthyretin – senilní
- A $\beta$ 2M –  $\beta_2$  mikroglobulin (dialyzační)

Hereditární (4%):

- ATTR – mutovaný transthyretin
- ACys – cystatin C
- AApoA1, II – apolipoprotein A I, II
- AGel, ALys, AFib

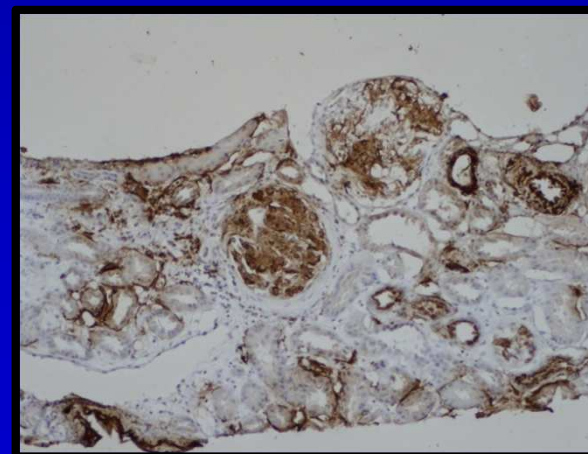
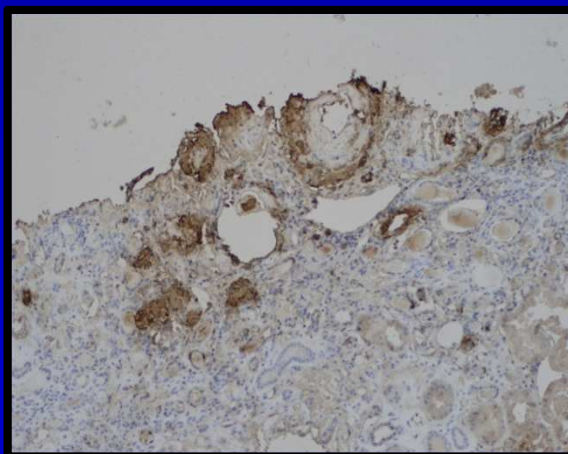
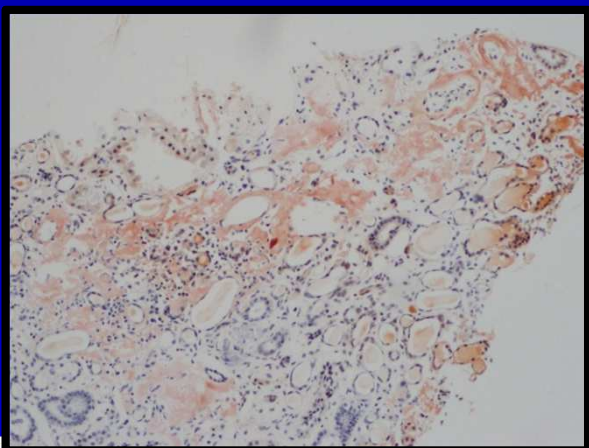


# AA Amyloidóza

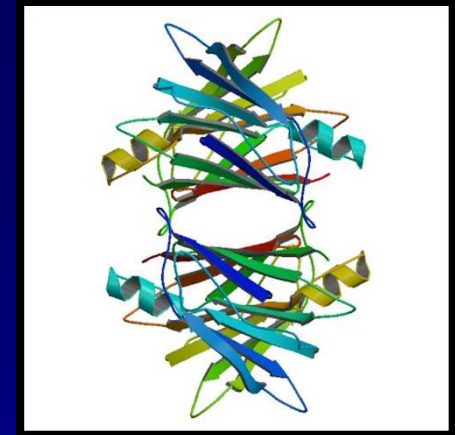


## AA – sekundární, reaktivní:

- nejč. renální nedostatečnost či nefrot. syndrom
- RA, m. Bechtěrev, m. Crohn, familiární středomořská horečka, kolagenózy
- ↑ SAA

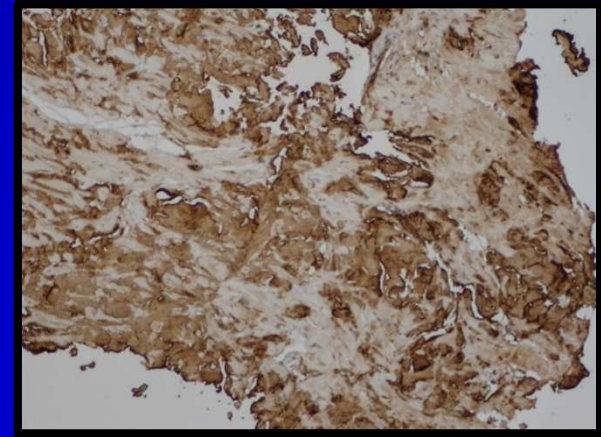
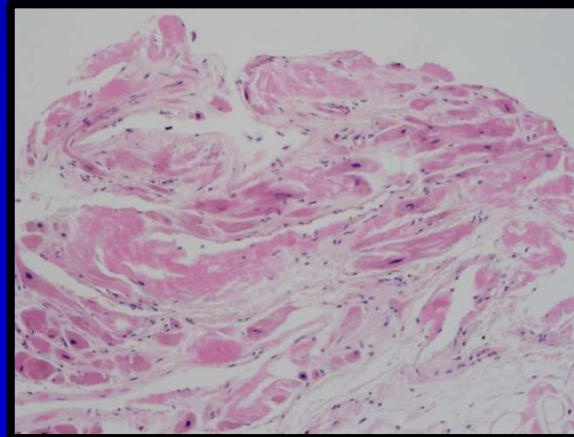
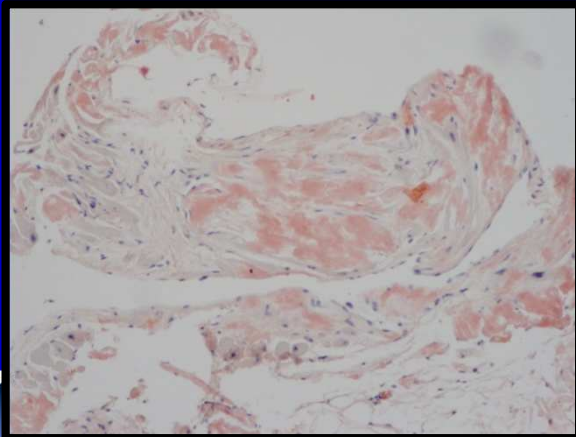


# Senilní amyloidóza

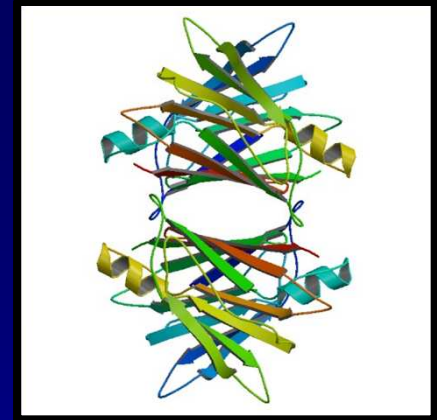


## Senilní typ amyloidózy:

- nativní transthyretin (wild-type)
- ~ u 25% populace mužů > 80 let, mužská predominance nejasná
- srdeční selhání, SVT

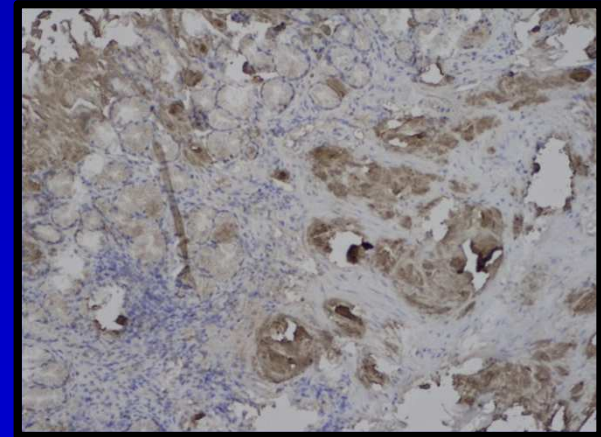
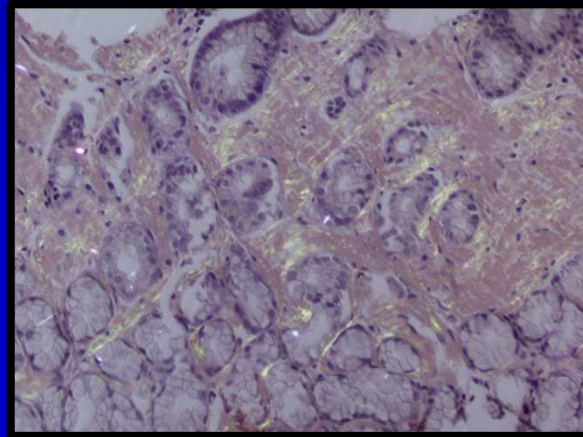
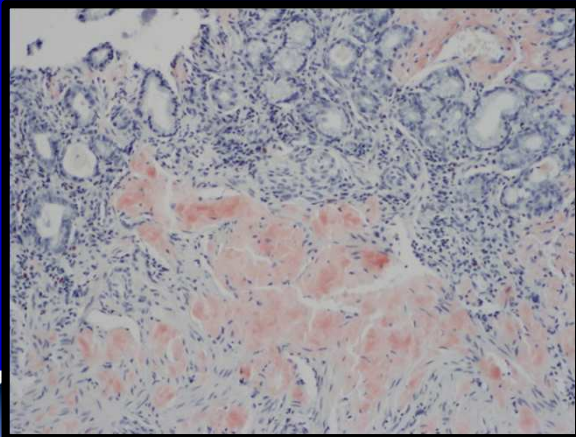


# Hereditární TTR amyloidóza

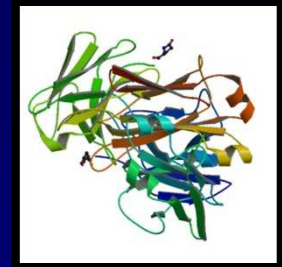


## Hereditární TTR typ amyloidózy:

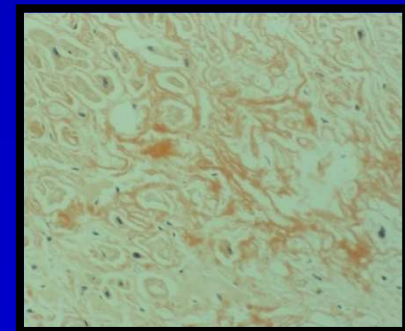
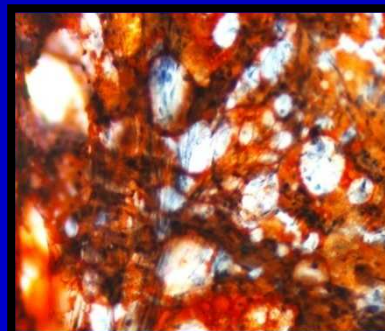
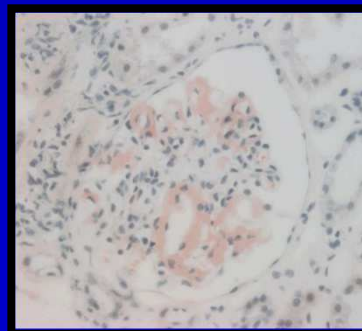
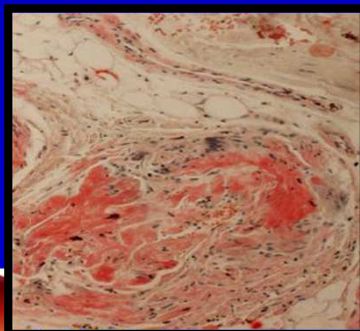
- > 100 různých mutací TTR genu, variace klinických syndromů, variace dominantního orgánového postižení – PN (FAP) x AN x srdeční
- nejčastější forma hereditární systémové amyloidózy
- nejč. varianta Val-30-Met (V30M), AD – FAP I.



# AL amyloidóza



- systémové nebo orgánově limitované hematologické onemocnění patřící do skupiny monoklonálních gamapatií
- plazmocelulární dyskrázie s extracelulární depozicí insolubilních fibril tvořených molekulami monoklonálních lehkých řetězců s následnou tkáňovou dezorganizací a poruchou funkce postižených orgánů – nejčastěji ledvin, srdce, jater a periferního nervového systému
- ~ 10-20% asociována s MM nebo MW
- obtížně léčitelné onemocnění



# AL amyloidóza - příznaky

- synkopy, ortostatická hypotenze, dysfonie, parestázie končetin, ↓ váhy, otoky DKK
- makroglosie, periorbit. purpura (raccoon eyes), hepatosplenomegalie, periartik. depozita, svalová pseudohypertrofie
- nefrotický syndrom, renální insuff.
- periferní/viscerální neuropatie, sy karp. tunelu
- srdeční selhání, arytmie
- malabsorpční syndrom





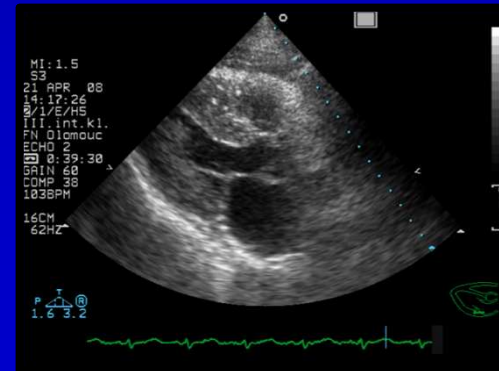
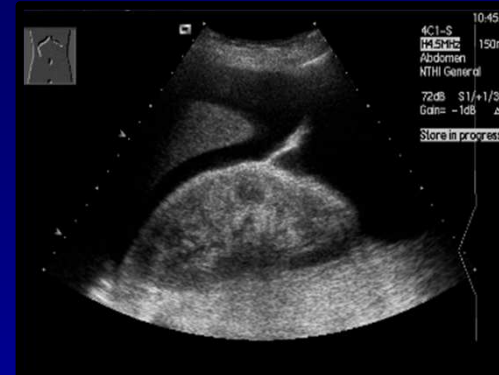
# AL amyloidóza – orgánové postižení

## Orgánové postižení:

- ledviny ~ 60%
- srdce ~ 60%
- játra ~ 20%
  
- 1 orgán – 25%, 2 orgány - 36 %, 3 orgány 39%

## Biopická pozitivita:

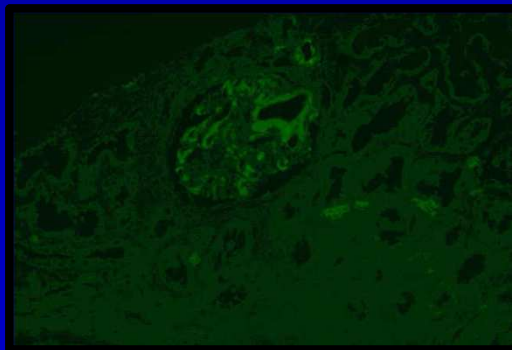
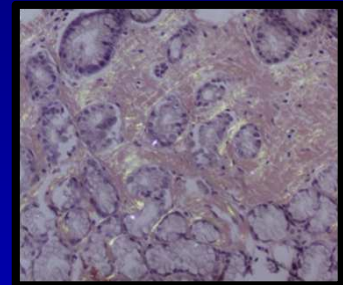
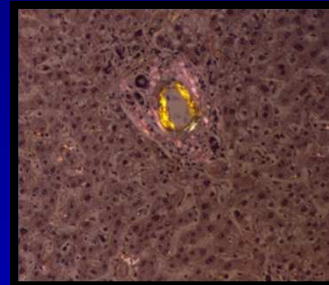
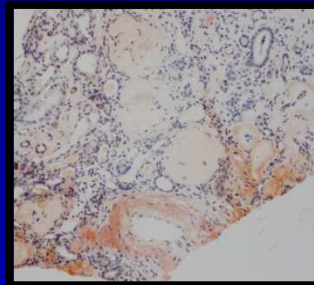
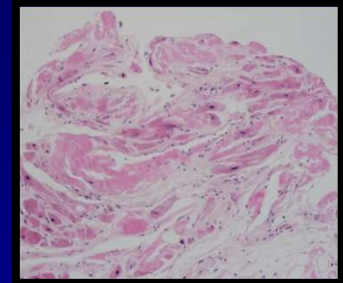
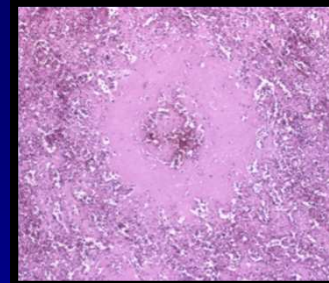
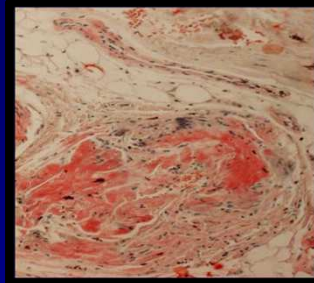
- kostní dřeň 50%
- rektum 75%
- abdom. tuk 80%
- ledvina 95%
- játra 97%
- srdce ~ 100%



# Amyloidóza - histologie

## Potvrzení přítomnosti amyloidu:

- **H-E** – růžová depozita
- **Kongo** – metachromazie/polarizace (po  $\text{KMnO}_4$  ztráta afinity u AA)
- **Thioflavin T**
- **ELMI** – lineární fibrily v  $\beta$ -sheet konformaci

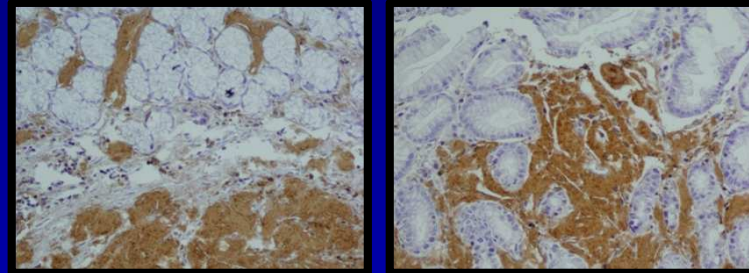


# Amyloidóza - imunohistochemie

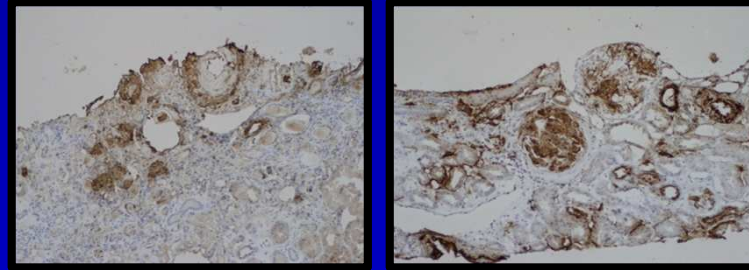
AL – lehké řetězce kappa/lambda



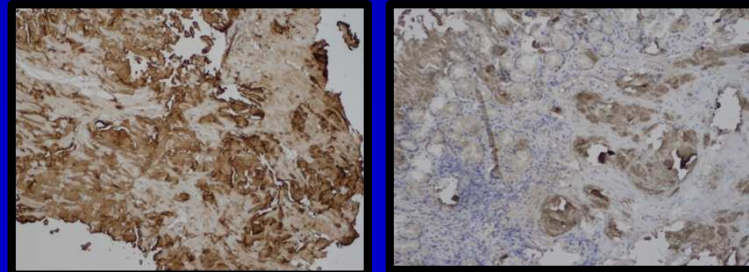
SAP



AA



Senilní/hereditární TTR



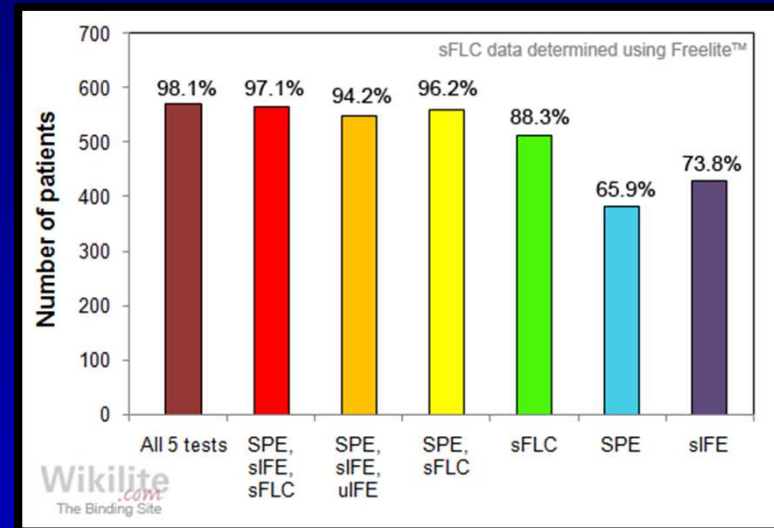
# Amyloidóza – hmotnostní spektrometrie

- „zlatý standard“ pro typizaci amyloidózy
- ~ 96 – 98% úspěšnost
- podkožní tuk (MudPIT), laserová mikrodisekce
- ↓ dostupnost



# AL amyloidóza – stanovení monoklonální plazmocelulární populace/monoklonálního imunoglobulinu

- pozitivita SPE/IFE – 74%
- pozitivita UPE – 60%
- FLC ~ 91%
- SPE/IFE/UPE/FLC – 98%



## Průkaz klonální plazmocelulární populace:

- imunohistochemie/průtoková cytometrie KD
- dg. MM, MW ev. NHL



# FLC - klinický význam u AL

- Patologický FreeLite test u ~ 90% pacientů
- Prognostický význam (normální vs. abnormální index, absolutní hodnoty > 196 mg/l)
- Korelace s ukazateli kardiálního postižení – TnT, NT-proBNP
- Monitorování nemocných (dFLC > 50 mg/l)

## Kritéria hematologické léčebné odpovědi (ISA):

### Kompletní remise (CR)

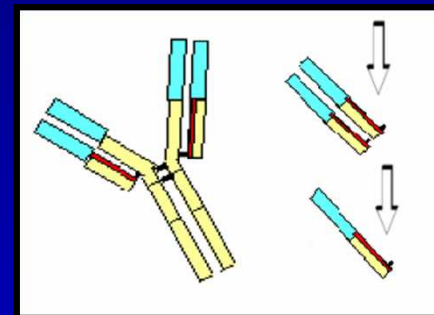
- negativní IFE séra a moči a normální FLC index a <5% monoklonálních plazmatických buněk v KD

### Velmi dobrá parciální remise (VGPR)

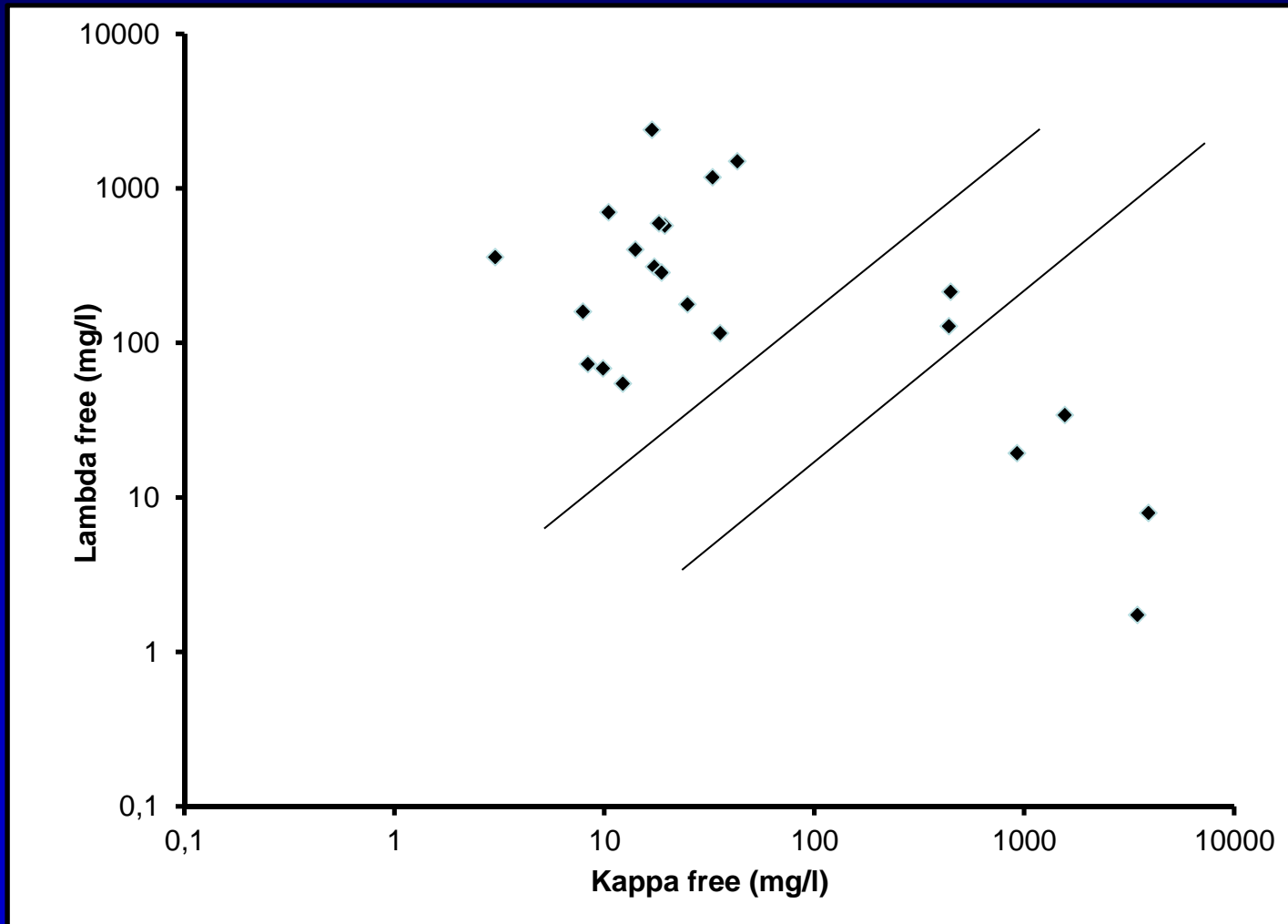
- absolutní hodnota rozdílu mezi koncentracemi dominantního a alternativního FLC <40 mg/L

### Parciální remise (PR)

- >50% pokles absolutních hodnot rozdílu mezi koncentracemi dominantního a alternativního FLC



# AL amyloidóza – FLC Olomouc (n = 23)



# Amyloidová kardiomyopatie – dg. a sledování

## **SAA -Tours (2004):**

Diagnóza:

- tloušťka septa a zadní stěny > 12 mm ( s vyloučením hypertenze či jiné příčiny hypertrofie)

Léčebná (orgánová) odpověď:

- zmenšení tloušťky septa o 2 mm, zlepšení EF o 20% a zlepšení v NYHA o 2 třídy (bez navýšení spotřeby diuretik)

Progrese postižení:

- nárůst tloušťky septa komor o 2 mm, zhoršení o 1 NYHA třídu nebo zhoršení EF  $\geq$  10%

## **Palladini (2010):**

- odpověď/progrese – změna v hladinách NT-proBNP o > 30% a o > 300 ng/l.

## **Consensus guidelines – Comenzo 2012:**

Léčebná (orgánová) odpověď:

- zlepšení v NYHA o  $\geq$  2 třídy (u třídy 3 a 4) nebo pokles NT-proBNP o > 30% a o > 300 ng/l při základní hladině  $\geq$  650 ng/l.

Progrese postižení:

- nárůst v hladinách NT-proBNP o > 30% a o > 300 ng/l nebo  $\geq$  33% nárůst v hladině TnT nebo pokles EFLK o  $\geq$  10%





# Amyloidová nefropatie

- ~ 60% nemocných s AL
- postižení glomerulů, tubulů, intersticia i cév

## Klinický obraz:

- neselektivní proteinurie, predominantně albumin
- nefrotický syndrom
- renální insuff./selhání

## Kritérium renálního postižení:

- proteinurie (predominantně albumin) > 0,5 g/den

## Kritérium léčebné odpovědi:

- 50% redukce proteinurie (alespoň 0,5 g/den), bez nárůstu hladin Kr či zhoršení Cl-Kr

## Kritérium progresu:

- 50% nárůst proteinurie (alespoň 1 g/den) nebo nárůst Kr či zhoršení Cl-Kr o 25%

# Amyloidová hepatopatie

- ~ 20% nemocných s AL
- postižení intersticia i cév

## Klinický obraz:

- hepatomegalie
- portální hypertenze, koagulopatie
- jaterní selhání vzácné

## Kritérium jaterního postižení:

- šíře jater > 15 cm nebo ALP 1,5 násobek horního limitu normy (při absenci srdečního selhání)

## Kritérium léčebné odpovědi:

- pokles šíře jater o 2 cm, 50% pokles abnormní hodnoty ALP

## Kritérium progresu:

- 50% nárůst hodnot ALP



# Systemová amyloidóza – diagnostický přístup v podmínkách ČR

**Podezření na amyloidózu** – dle vedoucích příznaků

↓

**a) Biopsie** – necílená (tuk, rektum, jazyk)/ při negativě – cílená – ledvina, játra, myokard  
→ potvrzení amyloidu (HE, Kongo) + typizace amyloidu – imunohistochemie/ **hmotnostní spektrometrie**

**b) Biochemické vyšetření** – SPE, IFE, UPE, FLC

**c) Vyšetření KD** (potvrzení klonu Pb, ev. MM, MW, NHL) – imunohistochemie (+ barvení na amyloid)/ průtoková cytometrie

**d) Vyšetření orgánového postižení** – ALP, EKG, 2D Echo, UZ břicha, ev. MR myokardu

→ pokud AL amyloid a systémové postižení ( ev. + MM, MW ....) → terapie

→ pokud AA amyloid a vyloučen AL typ → došetření etiologie

→ pokud TTR amyloid → **genetické vyšetření** → hereditární typ → OLT x konvenční terapie  
(Tafamidis)

→ senilní typ → konzult. Tx srdce (Brno, Praha)

**Typizace amyloidu a vyloučení/potvrzení AL amyloidózy je pro strategii terapie zcela zásadní.**



## Amyloidóza – centra ČR

Brno – prof. Adam

Hradec Králové – doc. Maisnar

Olomouc – prof. Ščudla

Ostrava – prof. Hájek

Praha FNKV – dr. Gregora

Praha VFN – prof. Špička





**Děkuji za pozornost ...**